



ARTICOL DE CERCETARE

Eficacitatea Sofosbuvir / Daclatasvir cu sau fără Ribavirin în ciroza hepatică cu virus hepatitic C: studiu prospectiv, randomizat

Mariana Avricenco^{1†}, Irina Rusu^{2†}, Tiberiu Holban^{2†}

¹Spitalul Clinic de Boli Infecțioase „Toma Ciorbă”, Chișinău, Republica Moldova;

²Catedra de boli infecțioase, tropicale și parazitologie medicală, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 25.02.2020

Data acceptării spre publicare: 20.08.2020

Autor corespondent:

Mariana Avricenco, studentă-doctorandă

Catedra de boli infecțioase, tropicale și parazitologie medicală

Spitalul Clinic de Boli Infecțioase „Toma Ciorbă”

bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 163, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004

e-mail: avricencomariana@gmail.com

RESEARCH ARTICLE

Sofosbuvir / Daclatasvir efficacy with or without Ribavirin in liver cirrhosis with virus C hepatitis: prospective, randomized study

Mariana Avricenco^{1†}, Irina Rusu^{2†}, Tiberiu Holban^{2†}

¹Hospital for Infectious Diseases “Toma Ciorba”, Chisinau, Republic of Moldova;

²Chair of infectious diseases, tropical and medical parasitology, Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 25.02.2020

Accepted for publication on: 20.08.2020

Corresponding author:

Avricenco Mariana, PhD student

Chair of infectious diseases, tropical and medical parasitology

Hospital for Infectious Diseases “Toma Ciorba”

163, Ștefan cel Mare Blv., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

e-mail: avricencomariana@gmail.com

Ce nu este, deocamdată, cunoscut la subiectul abordat

Deși, s-a demonstrat că terapia interferon-free previne evoluția progresivă a maladiei la pacienții cu infecție cronică cu virus hepatitic C, totuși, un risc semnificativ pentru dezvoltarea carcinomului hepatocelular, colangiocarcinomului și decompensării hepatice la pacienții cirofici este încă prezent. De aceea, studierea eficienței terapiei antivirale cu acțiune directă la pacienții cu diferite stadii de ciroză este necesară, pentru elaborarea ulterioară a diferitor scheme de tratament antiviral și obținerea unui răspuns virusologic susținut la astfel de pacienți.

Ipoteza de cercetare

Terapia cu preparate antivirale cu acțiune directă a simplificat conduita terapeutică și a redus exponențial efectele adverse la pacienții cu ciroză hepatică. Totodată, o abordare terapeutică corectă și o monitorizare permanentă a acestor pacienți poate îmbunătăți calitatea vieții, prelungind semnificativ anii de viață.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Antiviralele cu acțiune directă sunt cea mai bună și rezonabilă opțiune în infecția cronică cu virus hepatitic C, inclusiv pentru pacienții cu ciroză hepatică. Pentru prima dată în Republica Moldova, astfel de pacienți au posibilitatea de a urma acest tratament, fiind posibilă aprecierea eficacității terapiei antivirale prin monitorizarea parametrilor clinici, paraclinici și virusologici.

What is not known, yet about the topic

Although it has been demonstrated that interferon-free therapy prevents the progressive development of disease in patients with chronic hepatitis C virus infection, however, a significant risk to the development of hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma and liver compensation in cirrhotic patients is still present. Therefore, the study of the effectiveness of direct anti-viral therapy in patients with different stages of cirrhosis is necessary, for the further development of various anti-viral treatment schemes and the acquisition of a sustained virological response in such patients.

Research hypothesis

Therapy with direct-acting antiviral remedies has simplified therapeutic behavior and exponentially reduced adverse effects on patients with liver cirrhosis. At the same time, a proper therapeutic approach and continuous monitoring of these patients can improve the quality of life, significantly prolonging life years.

Article's added novelty on this scientific topic

Direct action antivirals are the best and reasonable option in chronic hepatitis C virus infection, inclusively for patients with liver cirrhosis. For the first time in the Republic of Moldova, such patients have the possibility to follow this treatment, within the possibility to assess the effectiveness of antiviral therapy through the surveillance of clinical, paraclinical and virological parameters.

Rezumat

Introducere. Infecția cu virusul hepatitic C reprezintă o problemă majoră de sănătate publică. Preparatele antivirale cu acțiune directă au revoluționat tratamentul infecției cu VHC, în special pentru pacienții cu ciroză hepatică. Asocierea acestor preparate cu Ribavirin au demonstrat rate înalte de răspuns virusologic susținut inclusiv la pacienții cu ciroză hepatică. Scopul acestui studiu a fost evaluarea eficacității terapeutice a combinației Sofosbuvir și Daclatasvir cu / fără Ribavirin în ciroza hepatică cu virusul hepatitic C.

Material și metode. Au fost examinați 78 de pacienți cu ciroză hepatică cu virus hepatitic C stadiul Child-Pugh A, B și C. În funcție de schema de tratament administrată, pacienții au fost repartizați în două loturi: I lot – Sofosbuvir și Daclatasvir în asociere cu Ribavirin timp de 12 săptămâni și al II-lea lot – Sofosbuvir și Daclatasvir fără Ribavirin timp de 24 săptămâni. Pacienții au fost monitorizați clinic, paraclinic și virusologic la inițierea terapiei, pe toată perioada tratamentului și 6 luni după finalizarea terapiei antivirale.

Rezultate. Repartiția pacienților în funcție de schema de tratament: Sofosbuvir/Daclatasvir cu Ribavirin – 40 (51,2%) pacienți, Sofosbuvir/Daclatasvir fără Ribavirin – 38 (48,7%). Vârsta medie a pacienților în I lot a constituit $59,4 \pm 8,8$, iar în lotul II – $58,0 \pm 9,3$ ani. Repartiția în funcție de genotip: 1b – 70 (89,7%) pacienți, genotipul 2 – 1 (1,28%) pacient, genotipul 3 – 4 (5,1%) pacienți, cu genotip neidentificat – 3 (3,8%) pacienți. După stadializarea Child-Pugh repartizarea a fost următoarea: Child-Pugh A – 39 (50 %) pacienți, B – 33 (42,3%), C – 6 (7,6%). Experiență de tratament antiviral în antecedente au avut 9 (11,5%) pacienți, 69 (88,4%) – naivi. Repartizarea pacienților după stadiul de fibroză apreciat prin Fibroscan a fost: stadiul F3 (înregistrat la 6 (7,6%) pacienți, stadiul F4 – 72 (92,3%). La 6 luni de la finalizarea terapiei s-a constatat o ameliorare a fibrozei hepatice în ambele loturi. După o lună de tratament doza de Ribavirin a fost redusă cu 200 mg (1 tabletă) la 8 (20%) pacienți și la 6 (15%) a fost întrerupt tratamentul cu Ribavirin. La două luni de tratament, doza de Ribavirin a fost redusă la 5 (12,5%) pacienți. Doza completă de Ribavirin au urmat 32 (80%) pacienți. Răspunsul biochimic s-a obținut în ambele loturi, profilul transaminazelor îmbunătățindu-se la sfârșitul tratamentului. Răspuns virusologic susținut a fost la 73 (93,5%) de pacienți, eșec la tratament – la 5 (6,4%) pacienți.

Concluzii. Schemele care conțin Sofosbuvir și Daclatasvir cu / fără Ribavirin, au prezentat rezultate promițătoare și sunt o opțiune bună de tratament în ciroza hepatică cu virus hepatitic C. Tratamentul, în ansamblu, a fost bine tolerat și nu s-au înregistrat întreruperi ale terapiei antivirale.

Cuvinte cheie: Sofosbuvir, Daclatasvir, Ribavirin, ciroza hepatică, virus hepatitic C.

Introducere

Infecția cu virusul hepatitic C (VHC) este o maladie cu un impact semnificativ la nivel mondial. Aproximativ 1% (71 milioane persoane) din populația lumii este afectată de această in-

Abstract

Introduction. Infection with hepatitis C virus is a major public health problem. Direct-acting antiviral remedies have revolutionized the treatment of HCV infection, especially for patients with liver cirrhosis. The association of these preparations with Ribavirin demonstrated high rates of virological response sustained also in patients with hepatic cirrhosis. The purpose of this study was to assess the therapeutic efficacy of the combination of Sofosbuvir and Daclatasvir with/without Ribavirin in cirrhosis with hepatitis C virus.

Material and methods. There were examined 78 patients with cirrhosis with hepatitis C virus the Child-Pugh score A, B and C. Depending on the treatment scheme administered, patients were divided into two lots: Ist lot – Sofosbuvir and Daclatasvir in association with Ribavirin for 12 weeks and IInd lot – Sofosbuvir and Daclatasvir without Ribavirin for 24 weeks. Patients were clinically, paraclinically and virologically monitored at the initiation of therapy, throughout the treatment period and 6 months after finishing the antiviral therapy.

Results. Patient distribution by treatment scheme: Sofosbuvir / Daclatasvir with Ribavirin – 40 (51,2%) patients, Sofosbuvir / Daclatasvir without Ribavirin – 38 (48,7%). The mean age of patients in the Ist lot was $59,4 \pm 8,8$ years and in lot II – $58,0 \pm 9,3$ years. Genotype distribution: 1b – 70 (89,7%) patients, genotype 2 – 1 (1,28%) patients, genotype 3 – 4 (5,1%) patients, unidentified genotype – 3 (3,8%) patients. After the Child-Pugh Scoring the distribution was as follows: Child-Pugh A – 39 (50%) patients, B – 33 (42,3%), C – 6 (7,6%). The experience of antiviral treatment priorly had 9 (11,5%) patients, 69 (88,4%) naïve. The distribution of patients according to fibrosis stage, Fibroscan-assessed was: F3 stage (recorded in 6 (7,6%) patients, F4 stage – 72 (92,3%). At 6 months after finishing the therapy, there was noted an improvement in liver fibrosis in both lots. After one month of treatment the dose of Ribavirin was reduced by 200 mg (1 tablet) to 8 (20%) patients and in 6 (15%) the treatment with Ribavirin was interrupted. At two months of treatment the dose of Ribavirin has been reduced to 5 (12,5%) patients. The full dose of Ribavirin was followed by 32 (80%) patients. The biochemical response was obtained in both lots, the transaminase profile improved at the end of the treatment. Sustained virological response was in – 73 (93,5%) patients, treatment failure in – 5 (6,4%) patients.

Conclusions. The schemes containing Sofosbuvir and Daclatasvir with/without Ribavirin have shown promising results and are a good option for treatment in liver cirrhosis with hepatitis C virus. The treatment as a whole has been well tolerated and no disruption of antiviral therapy has occurred.

Key words: Sofosbuvir, Daclatasvir, Ribavirin, liver cirrhosis, hepatitis C virus.

Introduction

Hepatitis C virus (HCV) infection is a disease with a significant impact worldwide. About 1% (71 million people) of the world's population is affected by this infection [1]. For people

fecție [1]. Pentru persoanele cu infecție cronică, riscul de ciroză hepatică (CH) este situat între 15 și 30% pentru o perioadă de 20 ani. Pacienții cu CH cu VHC prezintă un risc anual de decompensare de 3-5%, un risc de dezvoltare a carcinomului hepatocelular (CHC) cuprins între 1-5% [2].

Tratamentul antiviral influențează semnificativ evoluția naturală a infecției cu VHC. Scopul principal al terapiei antivirale este eradicarea virusului prin obținerea răspunsului virologic susținut (RVS). Schemele de tratament cu preparate antivirale cu acțiune directă (PAAD) au revoluționat terapia infecției cronice cu VHC la pacienții cu CH, crescând astfel prognosticul pe termen lung după vindecare [3, 4]. Datorită eficacității mai ridicate, a siguranței și a efectelor secundare mai reduse decât în regimul bazat pe alfa-interferon pegylat (α -PEG-INT) în combinație cu Ribavirin (RBV), PAAD au devenit acum standardul pentru tratarea infecției cronice cu VHC.

Recomandările actuale ale ghidurilor acceptă utilizarea regimuri AAD pe bază de Sofosbuvir (SOF) în combinație cu Ledipasvir (LDV), Velpatasvir sau Daclatasvir (DCV), cu sau fără RBV, pentru tratamentul infecției cu VHC la pacienții cu ciroză. Asocierea PAAD și RBV, au demonstrat rate înalte de RVS, inclusiv la pacienții cu ciroză [5-7]. După obținerea RVS, pacienții cu ciroză hepatică prezintă, totuși, un risc semnificativ pentru dezvoltarea decompensării hepatice sau CHC, de aceea supravegherea pe termen lung este obligatorie.

Scopul acestui studiu a fost evaluarea eficacității terapeutice a combinației Sofosbuvir și Daclatasvir cu / fără Ribavirin în ciroza hepatică cu VHC.

Material și metode

Cercetarea științifică a fost realizată în Spitalului Clinic de Boli Infecțioase „Toma Ciorbă” pe parcursul anilor 2018-2019. În cadrul acestui studiu au fost respectate principiile etice fundamentale de cercetare. Toti pacienții au dat acordul informat pentru înrolare în studiu. Protocolul studiului a fost avizat pozitiv de către Comitetul de Etică a Cercetării al USMF „Nicolae Testemițanu” (procesul verbal nr. 30, din 26.12.2018).

Studiul prospectiv, randomizat, a cuprins 78 pacienți cu ciroză hepatică VHC, care au urmat tratament cu preparate antivirale cu acțiune directă.

Criteriile de includere în studiu au fost: (1) prezența cirozei hepatice cu VHC (stadializarea Child-Pugh A, B, C); (2) ARN VHC pozitiv; (3) elastografia ficatului evaluată prin Fibroscan (fibroză F3 >12,5 kPa, fibroză F4); (4) pacienți naivi sau cu istoric de tratament antiviral cu eșec terapeutic.

Criterii de excludere au fost: (1) sarcina și perioada de alăptare; (2) coinfectia cu HIV, HVA, HVB sau HVD; (3) suprainfecție cu hepatită acută de altă geneză; (4) infecții bacteriene acute sau în acutizare; (5) antecedente de boală autoimună; (6) utilizarea drogurilor de agrement (cocaina, metamfetamina, fenilciclina etc); (6) tratament cu amiodaron; (6) afecțiuni maligne în ultimii 5 ani (inclusiv carcinom hepatocelular).

Pacienții au fost repartizați în 2 loturi în funcție de schema de tratament administrată: I lot – SOF + DCV + RBV; lotul II – SOF + DCV. Repartiția în loturi a fost următoarea: I lot – 40 pacienți, al II-lea lot – 38 pacienți. Monitorizarea s-a efectuat pe

with chronic infection, the risk of liver cirrhosis (LC) is between 15 and 30% for a period of 20 years. Patients with LC with HCV present an annual compensation risk of 3 to 5%, a risk for the development of hepatocellular carcinoma (HCC) between 1 and 5% [2].

The antiviral treatment has a significant influence on the natural development of HCV infection. The primary purpose of antiviral therapy is to eradicate the virus by obtaining sustained virological response (SVR). Treatment schemes with direct acting antivirals (DAA) revolutionized the chronic HCV infection therapy in patients with HC, thus increasing the long-term prognosis after cure [3, 4]. Due to the higher efficacy, safety and more reduced secondary side effects than in the pegylated interferon- α (PEG-IFN- α) regime in combination with Ribavirin (RBV), DAA has now become the standard for treatment of chronic HCV infection.

The current guidelines recommendations support the use of DAA regime on Sofosbuvir (SOF) basis in combination with Ledipasvir (LDV), Velpatasvir or Daclatasvir (DSV) regimes, with or without RBV, for the treatment of HCV infection in patients with cirrhosis. The association of DAA and RBV demonstrated high SVR rates, inclusively in patients with cirrhosis [5-7]. After obtaining SVR, patients with liver cirrhosis present, nevertheless, a significant risk to the development of hepatic or CHC compensation, therefore long-term supervision is compulsory.

The purpose of this study was to assess the therapeutic efficacy of the combination of Sofosbuvir and Daclatasvir with/without Ribavirin in liver cirrhosis with HCV.

Material and methods

Scientific research was carried out in the Hospital for Infectious Diseases *Toma Ciorba* during the years 2018-2019. In this study, fundamental ethical principles of research have been respected. All patients gave informed consent for study entry. The study protocol was endorsed positively by *Nicolae Testemitanu* SUMP Research Ethics Committee (Minutes No. 30, 26.12.2018).

The prospective, randomized study included 78 patients with cirrhosis with HCV who were treated with direct-acting antiviral preparations.

The criteria included in the study was: (1) the presence of cirrhosis with HCV (Child-Pugh Scoring A, B, C); (2) HCV RNA positive; (3) liver elastography assessed by Fibroscan (F3 fibrosis >12.5 kPa, F4 fibrosis); (4) naïve patients or with a history of antiviral treatment with therapeutic failure.

The exclusion criteria were: (1) pregnancy and lactation; (2) HIV, HAV, HBV or HDV co-infection; (3) over-infection with acute hepatitis of other genesis; (4) acute bacterial infections or fallout process; (4) a history of autoimmune disease; (5) the use of recreational drugs (cocaine, methamphetamine, phenylcyclyne, etc.); (6) amiodarone treatment; (6) malignancies over the last 5 years (including hepatocellular carcinoma).

Patients were divided into 2 lots according to the administered treatment schedule: Ist lot – SOF + DCV + RBV; IInd lot – SOF + DCV. The division into lots was as follows: Ist lot – 40 patients, IInd lot – 38 patients. Monitoring was performed

toată perioada tratamentului și încă 6 luni de la finisarea acestuia, fiind evaluați parametrii clinici, paraclinici și virusologici.

Gradul de fibroză hepatică a fost examinat prin Fibroscan. Au fost selectați pacienții cu fibroză F3 (12,5-13,9 kPa) și F4 (>14 kPa).

Prezența infecției cu VHC a fost stabilită, inițial, prin depistarea anticorpilor Anti VHC prin reacția imunoenzimatică și confirmată prin depistarea ARN VHC. Nivelurile serice ale ARN VHC au fost determinate prin reacția de polimerizare în lanț (PCR) în regim de timp real, cu limita inferioară de detecție <25 IU/ml. Determinarea genotipului VHC s-a efectuat, obligatoriu, înainte de inițierea tratamentului.

Diagnosticul a fost stabilit în baza datelor anamnestice, epidemiologice, clinice și examinărilor paraclinice (imagistice, biochimice, serologice și testelor de biologie moleculară).

Lotul I de pacienți a urmat tratament antiviral cu Sofosbuvir (400 mg, *Eva Pharma*, Egipt; *Getz Pharma*, Pakistan) și Daclatasvir (60 mg, *Eva Pharma* Egipt; *Getz Pharma*, Pakistan), administrare orală o dată pe zi, în asociere cu Ribavirin (200 mg, *Hoffmann-La Roche*, Elveția) administrare orală, în funcție de masa corporală, timp de 12 săptămâni. Al II-lea lot – Sofosbuvir și Daclatasvir, administrate orală, o dată pe zi, timp de 24 săptămâni. Ribavirin a fost administrat în funcție de greutatea corporală: >75 kg – 1200 mg (6 tab/zi), <75 kg – 800 mg/zi (4 tab/zi).

Datele sunt prezentate sub formă de valori absolute și relative, medie ± deviere standard. Pentru prelucrare statistică a fost utilizat programul Excel. Test statistic aplicat: t-Student. Diferența a fost considerată statistic semnificativă atunci când $p < 0,05$.

Rezultate

Repartiția pacienților în loturi în funcție de caracteristicile demografice sunt prezentate în Tabelul 1. Astfel, vârsta medie a pacienților în I lot a constituit $59,4 \pm 8,8$ ani, variind în limitele dintre 42 ani și 74 ani; în lotul II, vârsta medie a fost de $58,0 \pm 9,3$, variind între 35-77 de ani. În ambele loturi a predominat sexul feminin: I lot – 29 (72,5%), al II-lea lot – 22 (57,8%) pacienți. Durata infecției în momentul depistării a fost între 1 și 33 de ani, în medie fiind $12,2 \pm 7,4$ ani în I lot și $7,5 \pm 6,7$ ani în lotul II. În ambele loturi, cele mai afectate au fost persoanele cu vârsta mai mare de 56 de ani, aceștia constituind 28 (70%) pacienți în I lot și 26 (68,4%) în lotul II.

Repartiția în funcție de genotip: genotipul 1b – 70 (89,7%) pacienți: I lot – 36 (90%), lotul II – 34 (89,4%); genotipul 2 – 1 (1,28%) pacient în I lot; genotipul 3 – 4 (5,1%) pacienți: 2 (5%) în I lot și 2 (5,2%) în al II-lea lot; cu genotip neidentificat – 3 (3,8%) pacienți: 1 (2,5%) în I lot, 2 (5,2%) în lotul II.

După stadializarea Child-Pugh repartizarea a fost următoarea: Child-Pugh A: I lot 16 (40%) pacienți, lotul II – 23 (60,5%); stadiul B: I lot – 20 (50%), lotul II – 13 (34,2%); stadiul C: I lot – 4 (10%), lotul II – 2 (5,2%). Pacienții cu stadiul Child-Pugh A au constituit 50% din totalul subiecților incluși în studiu (Tabelul 2).

Experiență de tratament antiviral în antecedente au avut 9 (11,5%) pacienți, 69 (88,4%) naivi: 37 (92,5%) pacienți I lot

throughout the treatment period and for 6 more months after its completion, therefore clinical, paraclinical and virological parameters being evaluated.

The degree of liver fibrosis has been examined by Fibroscan. Patients with F3 (12.5-13.9 kPa) and F4 (>14 kPa) fibrosis were selected.

The presence of HCV infection was established initially by detection of HCV anti-HCV antibodies by immunoenzyme reaction and confirmed by detection of HCV RNA. RNA HCV serum levels were determined by real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) with a low limit of detection <25 IU/ml. HCV genotype determination was mandatory prior to treatment initiation.

Diagnosis has been established based on anamnestic epidemiological, clinical data, and paraclinical examinations (imaging, biochemical, serological, and molecular biology tests).

Ist lot of patients received antiviral therapy with Sofosbuvir (400 mg, *Eva Pharma*, Egypt; *Getz Pharma*, Pakistan) and Daclatasvir (60 mg, *Eva Pharma* Egypt; *Getz Pharma*, Pakistan), oral use once per day, in combination with Ribavirin (200 mg, *Hoffmann-La Roche*, Switzerland), oral administration, based on body weight, for 12 weeks. The second lot – Sofosbuvir and Daclatasvir, oral administration, once per day, for 24 weeks. Ribavirin has been given accounting for body weight: >75 kg – 1200 mg (6 tab/day), <75kg – 800 mg/day (4 tab/day).

Data shall be presented under absolute and relative values, mean ± standard deviation. The Excel program was used for statistical processing. Statistical test applied: t-Student. The difference was considered statistically significant when $p < 0.05$.

Results

The distribution of patients in lots according to demographic characteristics is shown in Table 1. Thus, the mean age of patients in Ist lot was $59,4 \pm 8,8$ years, varying within the range of 42 years to 74 years; in IInd lot, the average age was $58,0 \pm 9,3$, varying between 35 and 77 years. In both lots the female sex prevailed: Ist lot – 29 (72.5%), IInd lot – 22 (57.8%) patients. The duration of infection at the time of detection was between 1 and 33 years, on the average 12.2 ± 7.4 years in lot I and 7.5 ± 6.7 years in lot II. In both lots, the most affected were people aged over 56 years, accounting for 28 (70%) patients in lot I and 26 (68.4%) in lot II.

Distribution by genotype: genotype 1b – 70 (89.7%) patients: Ist lot – 36 (90%), IInd lot – 34 (89.4%); genotype 2 – 1 (1.28%) patient in lot I; genotype 3 – 4 (5.1%) patients: 2 (5%) in Ist lot and 2 (5,2%) in IInd lot; with unidentified genotype – 3 (3.8%) patients: 1 (2,5%) in Ist lot, 2 (5,2%) in IInd lot.

After the Child-Pugh scoring the breakdown was as follows: Child-Pugh A: Ist lot 16 (40%) patients, lot II – 23 (60.5%); stage B: Ist lot – 20 (50%), lot II – 13 (34.2%); stage C: Ist lot – 4 (10%), lot II – 2 (5.2%). Child-Pugh A score patients constituted 50% of the total subjects included in the study (Table 2).

A history of antiviral treatment had 9 (11.5%) patients, 69 (88.4%) naïve: 37 (92.5%) patients lot I and 32 (84.2%) – lot II. Standard antiviral therapy combination PEG-IFN- α and RBV had previously followed 5 (6.4%) patients (Ist lot – 2 and lot II – 3), 4 (5.12%) patients followed the treatment with DAA (SOF

Tabelul 1. Caracteristicile demografice ale pacienților din eșantioanele de studiu.**Table 1.** Demographic characteristics of patients from study samples.

Caracteristica <i>Characteristic</i>	Lot I // <i>Ist lot</i> SOF + DCV + RBV (n=40)	Lot II // <i>IInd lot</i> SOF + DCV (n=38)
Vârsta medie (ani) <i>Mean age (years)</i>	59,4 ± 8,8	58,0 ± 9,3
Extreme de vârstă (ani) <i>Age extremes (years)</i>	42-74	35-77
35-45 ani, n (%) <i>35-45 years, n (%)</i>	4 (10%)	4 (10,5%)
46-55 ani, n (%) <i>46-55 years, n (%)</i>	8 (20%)	8 (21%)
56-65 ani, n (%) <i>56-65 years, n (%)</i>	18 (45%)	18 (47,3%)
>66 ani, n (%) <i>>66 years, n (%)</i>	10 (25%)	8 (21%)
Bărbați, n (%) <i>Males, n (%)</i>	11 (27,5%)	16 (42,10%)
Femei, n (%) <i>Females, n (%)</i>	29 (72,5%)	22 (57,8%)

Notă: SOF – Sofosbuvir; DCV – Daclatasvir; RBV – Ribavirin.

Note: SOF – Sofosbuvir; DCV – Daclatasvir; RBV – Ribavirin

Tabelul 2. Repartiția pacienților în funcție de stadializarea Child-Pugh și schema de tratament administrat.**Table 2.** Distribution of patients according to Child-Pugh scoring and administered treatment plan.

Stadiul Child-Pugh <i>Child-Pugh score</i>	Lot I // <i>Ist lot</i> SOF + DCV + RBV (n=40)	Lot II // <i>IInd lot</i> SOF + DCV (n=38)	Total <i>Total</i> n (%)
A	16	23	39 (50,0%)
B	20	13	33 (42,3%)
C	4	2	6 (7,6%)

Notă: SOF – Sofosbuvir; DCV – Daclatasvir; RBV – Ribavirin.

Note: SOF – Sofosbuvir; DCV – Daclatasvir; RBV – Ribavirin.

și 32 (84,2%) – lotul II. Terapia antivirală standard de asociere α -PEG-IFN și RBV au urmat anterior 5 (6,4%) pacienți (I lot – 2 și lotul II – 3), 4 (5,12%) pacienți au urmat tratament cu PAAD (SOF și LDV) 12 săptămâni: I lot – 1 pacient și 3 pacienți din lotul II. Pacienții ce au urmat tratament cu PAAD în antecedente, sunt în stadiul Child-Pugh A și până la terapia cu SOF și LDV au fost naivi.

Gradul de decompensare a fost evaluat în baza datelor clinice, de laborator și a examenului ultrasonor. Astfel ascita moderată a fost prezentă la 6 (7,6%) pacienți: I lot – 3 pacienți și lotul II – 3 pacienți; varice esofagiene 14 (17,9%) pacienți: lotul I – 6 (15%) pacienți cu varice esofagiene de gr I-II, lotul II – 6 (15,7%) pacienți cu varice esofagiene de gr I-II și 2 (5,2%) pacienți cu varice de gr III-IV; hipersplenism – 12 (15,3%) pacienți: I lot – 9 (22,5%), lotul II – 3 (7,8%) pacienți; splenomegalia – 41 (52,5%) pacienți: lotul I – 20 (50%) și lotul II – 21 (55,2%), iar splenectomie până la tratament a fost efectuată la 1 (1,28%) pacient din I lot.

and LDV) for 12 weeks: lot I – 1 patient and 3 patients in lot II. Patients who have received a history of DAA therapy, are in Child-Pugh A score and up to SOF and LDV therapy were naïve.

The degree of decompensation was assessed on the basis of clinical, laboratory and ultrasonic data. Thus moderate ascites were present in 6 (7.6%) patients: lot I – 3 patients and lot II – 3 patients; Esophageal varices 14 (17.9%) patients: lot I – 6 (15%) patients with I–II gr esophageal varices, lot II – 6 (15.7%) patients with I–II esophageal varices and 2 (5.2%) patients with III–IV varices; hypersplenism – 12 (15.3%) patients: lot I – 9 (22.5%), lot II – 3 (7.8%) patients; splenomegaly – 41 (52.5%) patients: lot I – 20 (50%) and lot II – 21 (55.2%), and splenectomy until the treatment was performed in 1 (1.28%) patient in lot I.

Hepatic fibrosis is a prognostic marker for the development of HCV infection. Therefore, the patients' degree of fibrosis was assessed prior to initiation of antiviral therapy. Thus, F3 stage (12.5-13.9 kPa) according to Metavir-based stage was recorded

Table 3. Repartiția pacienților după stadiul de fibroză apreciat prin Fibroscan la inițierea terapiei antivirale.
Table 3. Distribution of patients following the fibrosis status assessed by Fibroscan on antiviral therapy initiation.

Grad de fibroză (valoarea) Fibrosis level (amount)	Lot I // Ist lot SOF + DCV + RBV (n=40)	Lot II // IInd lot SOF + DCV (n=38)	Total Total n (%)
F3 (12,5 – 13,9 kPa)	3 (7,8%)	3 (7,8%)	6 (7,6%)
F4 (14 – 20 kPa)	8 (20%)	10 (26,3%)	18 (23,0%)
F4 (>20 kPa)	29 (72,5%)	25 (65,7%)	54 (69,2%)

Notă: SOF – Sofosbuvir; DCV – Daclatasvir; RBV – Ribavirin.

Note: SOF – Sofosbuvir; DCV – Daclatasvir; RBV – Ribavirin.

Fibroza hepatică este un marker de prognostic privind evoluția infecției cu VHC. De aceea a fost evaluat gradul de fibroză al pacienților prin efectuarea Fibroscanului înainte de inițierea tratamentului antiviral. Astfel, stadiul F3 (12,5-13,9 kPa) după scara Metavir a fost înregistrat la 6 (7,6%) pacienți, stadiul F4 – 72 (92,3%) de pacienți, din care 54 (69,2%) aveau un grad avansat de fibroză hepatică (>20 kPa) (Tabelul 3).

La 6 luni de la finisarea terapiei antivirale 24 (30,7%) pacienți au efectuat Fibroscan de control: 13 (32,5%) pacienți din I lot și 11 (28,9%) pacienți din lotul II. Astfel, din ei la inițierea tratamentului fibroză F3 au prezentat 2 (8,3%) pacienți: 1 (2,5%) pacient din I lot și 1 (2,6%) pacient din lotul II; F4 (14-20 kPa) la 5 (20,8%) pacienți: 2 (5%) pacienți din I lot și 3 (7,8%) din lotul II; F4 (>20 kPa) la 17 (70,8%) pacienți: 10 (25%) pacienți din I lot și 7 (18,4%) din lotul II. La 6 luni după stoparea terapiei antivirale s-a remarcat o reducere a gradului de fibroză în ambele loturi, astfel încât 6 (25%) pacienți au prezentat stadiul F3 (3 (23%) pacienți din I lot și 3 (27,2%) pacienți din lotul II), iar stadiul F4 – 18 pacienți (75%). Fibroză F4 cu valorile cuprinse între 14 și 20 kPa s-a înregistrat la 6 (25%) pacienți (3 (23%) pacienți din I lot și 3 (27,2%) pacienți din lotul II), iar F4 cu valorile >20 kPa – la 12 (50%) pacienți (7 (53,8%) pacienți din I lot și 5 (45,4%) din lotul II). Din cele expuse, putem concluziona că, la inițierea terapiei stadiul F3 de fibroză a fost prezent la 8,3% (2/24), iar stadiul F4 – la 91% (22/24) de pacienți. La 6 luni după tratament cu PAAD: 25% (6/24) de pacienți au prezentat stadiul F3, iar 75% (18/24) – stadiul F4. Regresia fibrozei s-a înregistrat la 91,6% (22/24) de pacienți, la 2 (8,3%) pacienți (F4 >20 kPa din lotul I), fibroza a rămas neschimbată, iar la 1 (4,1%) pacient a progresat cu 2,5 kPa (lotul II).

Tratamentul administrat a influențat benefic evoluția parametrilor hematologici în ambele loturi. S-a remarcat o tendință de creștere a numărului de leucocite și trombocite în ambele loturi. La inițierea tratamentului, leucopenia ($2,0 \times 10^9 / l - 3,9 \times 10^9 / l$) a fost prezentă la 19 (24,3%) pacienți: lotul I – 9 (22,5%), lotul II – 10 (26,3%). După tratament, leucopenia ($2,7 - 3,9 \times 10^9 / l$) s-a păstrat la 8 (10,2%) pacienți: lotul I – 4 (10%), lotul II – 4 (10,5%) pacienți.

Trombocitopenia moderată la inițierea tratamentului a fost prezentă la 45 (57,6%) pacienți: 27 (67,5%) în I lot și 18 (47,3%) în lotul II. Trombocitopenia severă ($46 - 65 \times 10^9 / l$) prezentă la 10 (12,8%) pacienți: 6 (15%) în I lot și 4 (10,5%)

in 6 (7.6%) patients, F4 stage – 72 (92.3%) patients, of which 54 (69.2%) had an advanced liver fibrosis (>20 kPa) (Table 3).

At 6 months after finishing antiviral therapy 24 (30.7%) patients performed Fibroscan control: 13 (32.5%) patients in lot I and 11 (28.9%) patients in lot II. Thus, of them at initiation of F3 fibrosis therapy, 2 (8.3%) patients had: 1 (2.5%) patient in Ist lot and 1 (2.6%) patient in lot II; F4 (14-20 kPa) in 5 (20.8%) patients: 2 (5%) patients in lot I and 3 (7.8%) in lot II; F4 (>20 kPa) in 17 (70.8%) patients: 10 (25%) patients in lot I and 7 (18.4%) in lot II. At 6 months after stopping antiviral therapy, there was a reduction in the level of fibrosis in both groups, so as 6 (25%) patients have presented stage F3 – (3 (23%) patients in Ist lot and 3 (27.2%) patients in lot II) and stage F4-18 patients (75%). F4 fibrosis with values between 14 and 20 kPa was recorded in 6 (25%) patients (3 (23%) patients in the Ist lot and 3 (27.2%) patients in lot II), and F4 with values >20 kPa – in 12 (50%) patients (7 (53.8%) patients in the Ist lot and 5 (45.4%) in lot II). From those exposed, we can conclude that at the point of therapy initiation F3 fibrosis stage was present in 8.3% (2/24), and the F4 stage in 91% (22/24) patients. At 6 months after treatment with DAA: 25% (6/24) patients presented stage F3 and 75% (18/24) – stage F4. Regression of fibrosis occurred in 91.6% (22/24) patients in 2 (8.3%) patients (F4 >20 kPa in Lot I), fibrosis remained unchanged and in 1 (4.1%) patient progressed with 2.5 kPa (lot II).

The treatment administered had a beneficial influence on the progression of hematological parameters in both groups. There was marked an increased tendency in the number of white blood cells and platelets in both groups. At the onset of the treatment, leukopenia ($2.0 \times 10^9 / l - 3.9 \times 10^9 / l$) occurred in 19 (24.3%) patients: lot I – 9 (22.5%), lot II – 10 (26.3%). After treatment, leukopenia ($2.7 - 3.9 \times 10^9 / l$) was maintained in 8 (10.2%) patients: lot I – 4 (10%), lot II – 4 (10.5%) patients.

Moderate thrombocytopenia at the treatment onset was present in 45 (57.6%) patients: 27 (67.5%) in lot I and 18 (47.3%) in lot II. Severe thrombocytopenia ($46 - 65 \times 10^9 / l$) present in 10 (12.8%) patients: 6 (15%) in the Ist lot and 4 (10.5%) in lot II. When finishing antiviral therapy 4 (5.12%) patients maintained severe thrombocytopenia ($48 - 65 \times 10^9 / l$): 3 (7.5%) of lot I and 1 (2.6%) patient in lot II. After treatment, moderate thrombocytopenia was maintained in 30 (38.4%) patients: 20 (50%) in the Ist lot and 10 (26.3%) in lot II. Normal platelets values ($>125 \times 10^9 / l$) at initiation of antiviral therapy showed

în lotul II. La finisarea terapiei antivirale 4 (5,12%) pacienți au menținut trombocitopenia severă ($48-65 \times 10^9 / l$): 3 (7,5%) din I lot și 1 (2,6%) pacient din lotul II. După tratament, trombocitopenia moderată s-a păstrat la 30 (38,4%) pacienți: 20 (50%) în I lot și 10 (26,3%) în lotul II. Valorile normale ale trombocitelor ($>125 \times 10^9 / l$) la inițierea terapiei antivirale au prezentat 23 (29,4%) pacienți: 7 (17,5%) – I lot, 16 (42,1%) – lotul II. La sfârșit de tratament valori normale ale trombocitelor au înregistrat 44 (56,4%) pacienți ($p < 0,001$): 17 (42,5%) din I lot și 27 (71%) din lotul II. Totuși în lotul II numărul pacienților cu valori normale ale trombocitelor după tratament a fost mai mare (71%) comparativ cu I lot (42,5%).

Gradul de activitate a procesului patologic în ficat a fost evaluat după intensitatea sindromului de citoliză (Tabelul 4).

Astfel, la inițierea terapiei antivirale, activitate minimă (alanin aminotransferaza (ALT) și / sau aspartat aminotransferaza (AST) ≤ 2 Norme) au prezentat în I lot: valoarea AlAT ≤ 2 Norme la 8 (20%) pacienți, AsAT la 13 (32,5%) pacienți; lotul II: AlAT – 18 (47,3%) pacienți, AsAT – 12 (31,5%). Activitate moderată (ALT și / sau AST > 2 Norme și < 5 Norme) au înregistrat în I lot: AlAT – 24 (60%) pacienți, AsAT – 23 (57,5%); lotul

23 (29,4%) pacienți: 7 (17,5%) – Ist lot, 16 (42,1%) – lot II. At the end of treatment, normal platelets values had registered 44 (56,4%) patients ($p < 0,001$): 17 (42,5%) of lot I and 27 (71%) of lot II. However, in the IInd lot the number of patients with normal platelet levels after treatment was higher (71%) than in lot I (42,5%).

The degree of activity of the pathological process in the liver has been evaluated according to the cytolysis syndrome intensity (Table 4).

Thus, at the initiation of antiviral therapy, minimal activity (alanine aminotransferase (ALT) and/or aspartate aminotransferase (AST) ≤ 2 Norms) had shown in lot I: ALT value ≤ 2 Norms in 8 (20%) patients, AST in 13 (32,5%) patients; lot II: ALT – 18 (47,3%) patients, AST – 12 (31,5%). Moderate activity (ALT and/or AST > 2 Norms and < 5 Norms) recorded in lot I: ALT – 24 (60%) patients, AST – 23 (57,5%); lot II: ALT – 10 (26,3%) patients, AST – 20 (52,6%). Maximum activity (ALT and/or AST ≥ 5 Norms) was present in lot I: ALT – 1 (2,5%) patient; lot II: ALT – 2 (5,2%) patients, AST – 2 (5,2%). Normal ALT values had 7 (17,5%) patients in lot I and 8 (21%) patients in lot II. In 4 (10%) patients in lot I and 4 (10,5%) in lot II, normal AST

Tabelul 4. Evaluarea parametrilor biochimici înainte și după tratament.

Table 4. Evaluation of biochemical parameters before and after treatment.

Parametri Parameters	Lot I // Ist lot SOF + DCV + RBV (n=40)		Lot II // II nd lot SOF + DCV (n=38)		p
	Inițierea tratamentului Treatment initiation	După tratament Post treatment	Inițierea tratamentului Treatment initiation	După tratament Post treatment	
AlAT, U/l	105 ± 58,2	27,7 ± 14,8	93,4 ± 58,3	33,9 ± 14,9	ns
▪ N (0-49 U/l), n (%)	7 (17,5%)	39 (97,5%)	8 (21%)	36 (94,7%)	<0,001
▪ <2N, n (%)	8 (20%)	1 (2,5%)	18 (47,3%)	2 (5,2%)	<0,05
▪ 2N<5N, n (%)	24 (60%)	0	10 (26,3%)	0	NA
▪ ≥5N, n (%)	1 (2,5%)	0	2 (5,2%)	0	NA
AsAT, U/l	102,7 ± 50,8	34,1 ± 24,4	93,9 ± 54,2	37,2 ± 17,1	ns
▪ N (0-46 U/l), n (%)	4 (10%)	36 (90%)	4 (10,5%)	34 (89,4%)	<0,001
▪ <2N, n (%)	13 (32,5%)	4 (10%)	12 (31,5%)	4 (10,5%)	<0,05
▪ 2N<5N, n (%)	23 (57,5%)	0	20 (52,6%)	0	NA
▪ ≥5N, n (%)	0	0	2 (5,2%)	0	NA
GGTP, U/l	103,6 ± 122,8	38,7 ± 19,2	82,6 ± 83,3	44,6 ± 26,8	ns
Bilirubina totală, μmol/l Total bilirubine, μmol/l	26,4 ± 10,7	22,3 ± 7,4	17,7 ± 10,2	14,1 ± 6,2	ns
▪ N (5-21 μmol/l), n (%)	26 (65%)	16 (40%)	26 (68,4%)	35 (92,1%)	<0,05
▪ 22-30 μmol/l, n (%)	10 (25%)	13 (32,5%)	5 (13,1%)	2 (5,2%)	ns
▪ ≥31 μmol/l, n (%)	4 (10%)	11 (27,5%)	7 (18,4%)	1 (2,6%)	<0,05

Notă: Test statistic aplicat: t-Student. SOF – Sofosbuvir; DCV – Daclatasvir; RBV – Ribavirin; AlAT – alanin aminotransferaza; AsAT – aspartat aminotransferaza; GGTP – gama-glutamyl-transpeptidaza; N – valoarea normală. NA – neaplicabil; ns – statistic nesemnificativ ($p \geq 0,05$).

Note: Statistical test applied: t-Student. SOF – Sofosbuvir; DCV – Daclatasvir; RBV – Ribavirin; ALT – alanine aminotransferase; AST – aspartate aminotransferase; GGT – gamma-glutamyl-transpeptidase; NV – normal value; NA – not applicable; ns – statistically insignificant ($p \geq 0,05$).

II: ALAT – 10 (26,3%) pacienți, AsAT – 20 (52,6%). Activitate maximă (ALT și / sau AST ≥ 5 Norme) a fost prezentă în I lot: ALAT – 1 (2,5%) pacient; lotul II: ALAT – 2 (5,2%) pacienți, AsAT – 2 (5,2%). Valori normale ale ALAT au avut 7 (17,5%) pacienți în I lot și 8 (21%) pacienți în al II-lea lot. La 4 (10%) pacienți în I lot și 4 (10,5%) în lotul II s-au înregistrat valori normale ale AsAT la inițierea terapiei antivirale. Dinamica normalizării a fost similară pentru ambii parametri biochimici. Micșorarea valorilor, atât ALAT, cât și AsAT, s-a remarcat chiar în a doua săptămână de tratament în ambele loturi. Astfel la sfârșit de tratament în I lot valori normale ale ALAT au prezentat 39 (97,5%) pacienți și 36 (90%) pacienți au avut valori normale ale AsAT. În lotul II 36 (94,7%) pacienți au înregistrat valori normale ale ALAT și 34 (89,4%) ale AsAT.

Gama-glutamyl-transpeptidaza (GGT) și bilirubina totală sunt indicatori ai colestazei, ce au prezentat, de asemenea, oscilații sub tratament antiviral (Tabelul 4). Valorile GGTP nu s-au mărit în urma tratamentului, ceea ce demonstrează absența efectului toxic; dimpotrivă acest indice este în scădere după tratament în ambele loturi, însă fără diferențe statistice veridice ($p > 0,05$). Dinamica bilirubinei totale de asemenea a fost influențată de tratamentul antiviral în ambele loturi (Tabelul 4). La inițierea terapiei antivirale valori ale bilirubinei totale între 22-30 $\mu\text{mol/l}$: în I lot – 10 (25%) pacienți și 5 (13,1%) pacienți în lotul II. Valori ale bilirubinei totale mai mari de 31 $\mu\text{mol/l}$ la inițierea terapiei antivirale au prezentat 4 (10%) pacienți în I lot și 7 (18,4%) în lotul II. La sfârșitul terapiei antivirale în I lot 24 (60%) pacienți au înregistrat valori ale bilirubinei mai mari de 22 $\mu\text{mol/l}$, iar în lotul II numai 3 (7,8%) pacienți au prezentat hiperbilirubinemie. Prin urmare, pacienții din lotul II au prezentat o scădere a valorilor bilirubinei sub tratament antiviral, pe când cei din I lot, au înregistrat creșteri ale bilirubinei în urma terapiei antivirale ($p < 0,05$).

Ribavirina s-a administrat în funcție de masa corporală. Masa corporală mai mică de 75 kg au avut 12 (30%) pacienți. După prima lună de tratament doza de RBV a fost redusă cu 200 mg (1 tabletă) la 8 (20%) pacienți: 6 pacienți au dezvoltat anemie moderată (hemoglobina (Hb) 8,2-10 g/dl) (Child-Pugh B, C), iar 2 pacienți acuzau astenie, cefalee, periodic accese de hipertensiune arterială (Child-Pugh A). A fost întrerupt tratamentul cu RBV la 6 (15%) pacienți: 2 (5%) pacienți au dezvoltat anemie severă (Hb < 7 g/dl), 4 (10%) pacienți din cauza icterului (bilirubina totală > 60 $\mu\text{mol/l}$). După două luni de tratament doza de RBV a fost redusă la 5 (12,5%) pacienți, din cauza anemiei moderate (Hb 8,5-10 g/dl) (Tabelul 5). Doza completă de RBV au urmat 32 (80%) pacienți: Child-Pugh A – 13 pacienți, Child-pugh B – 19. După finisarea tratamentului cu DCV + SOF + RBV valorile Hb s-au restabilit la toți pacienții cu anemie.

Răspuns virusologic susținut la tratamentul cu PAAD cu sau fără RBV, ARN VHC nedetectabil după 6 luni de la finisarea terapiei, 73 (93,5%) pacienți. În I lot – 37 (92,5%) pacienți și 36 (94,1%) pacienți în al II-lea lot. Eșec la tratament au avut 5 (6,4%) pacienți. Caracteristicile pacienților cu eșec la tratament sunt elucidate în Tabelul 6. Din ei, 2 pacienți au

valori normale la inițierea terapiei antivirale. The dynamics of normalization were similar for both biochemical parameters. Low ALT as well as AST levels, were observed even within the second week of treatment in both groups. Thus at the end of treatment in the 1st lot, normal ALT values had presented 39 (97.5%) patients and 36 (90%) patients had normal AST values. In lot II 36 (94.7%) patients had recorded normal ALT and 34 (89.4%) AST values.

Gamma-glutamyl-transpeptidase (GGT) and total bilirubin are cholestasis indices, which also showed anti-viral-treatment oscillations (Table 4). GGT values were not increased as a result of the treatment, which demonstrates no toxic effect; on the contrary, this index is declining after treatment in both lots, but without genuine statistical differences ($p > 0.05$). Total bilirubin dynamics were also influenced by antiviral treatment in both groups (Table 4). On antiviral therapy initiation total bilirubin values between 22-30 $\mu\text{mol/l}$: in lot I – 10 (25%) patients and 5 (13.1%) patients in lot II. Total bilirubin values greater than 31 $\mu\text{mol/l}$ at the initiation of antiviral therapy showed 4 (10%) patients in lot I and 7 (18.4%) in lot II. At the end of antiviral therapy in lot I – 24 (60%) patients had recorded bilirubin values greater than 22 $\mu\text{mol/l}$ and in lot II only 3 (7.8%) patients had hyperbilirubinaemia. Therefore, patients in lot II had a decrease in bilirubin levels on antiviral therapy, whereas those from lot I had registered increases in bilirubin following antiviral therapy ($p < 0.05$).

Ribavirin was administered taking into account the body weight. A body mass less than 75 kg had 12 (30%) patients. After the first month of treatment, the dose of RBV was reduced by 200 mg (1 tablet) in 8 (20%) patients: 6 patients developed moderate anemia (hemoglobin (Hb) 8.2 – 10 g/dl) (Child-Pugh B, C) and 2 patients were complaining of asthenia, headache, periodic outbreaks of arterial hypertension (Child-Pugh A). The treatment with RBV was discontinued in 6 (15%) patients: 2 (5%) patients developed severe anemia (Hb < 7 g/dl), 4 (10%) patients due to jaundice (total bilirubin > 60 $\mu\text{mol/l}$). After two months of treatment, the dose of RBV was reduced in 5 (12.5%) patients, due to moderate anemia (Hb 8.5-10 g/dl) (Table 5). The complete dose of RBV followed 32 (80%) patients: Child-Pugh A – 13 patients, Child-Pugh B – 19. After the end of the treatment with DCV + SOF + RBV, Hb values have been restored in all patients with anemia.

Sustained virological response with DAA treatment, or without RBV HCV RNA undetectable after 6 months from therapy cessation, 73 (93.5%) patients. In the 1st lot – 37 (92.5%) patients and 36 (94.1%) patients in II lot. Treatment failure had 5 (6.4%) patients. Treatment failure characteristics of patients are elucidated in Table 6. Of these, 2 patients died after finishing therapy, both of which were on SOF+DCV+RBV therapy: 1 patient after completion of therapy, diagnosed with hepatocarcinoma, 1 patient two months after finishing treatment, diagnosed with pancreas head cancer. Thus, of the 33 (42.3%) patients with Child-Pugh B stage cirrhosis, 2 (6%) failed the treatment. Of 6 (7.6%) Child-Pugh C stage patients, 2 (33.3%) withstood failure for antiviral therapy. Therefore, it was ascertained that SVR rates were found to be decreased in patients with Child-

decedat după finalizarea terapiei, ambii fiind în tratament cu SOF+DCV+RBV: 1 pacient după finalizarea terapiei, fiind diagnosticat cu hepatocarcinom, 1 pacient la două luni de la finalizarea tratamentului, diagnosticat cu cancer de cap de pancreas. Astfel, din cei 33 (42,3%) pacienți cu ciroză stadiul Child-Pugh B, 2 (6%) au avut eșec la tratament. Din 6 (7,6%) pacienți cu stadiul Child-Pugh C, 2 (33,3%) au suportat eșec la terapia antivirală. Prin urmare, s-a constatat, că ratele RVS sunt diminuate la pacienții cu ciroză Child-Pugh B și C, mai cu seamă la cei cu fibroză avansată (>20 kPa, scara Metavir). De asemenea, s-a remarcat, că din cei 5 pacienți ce au urmat în antecedente tratament antiviral standard de asociere alfa-PEG-INT și RBV, 2 (40%) pacienți au înregistrat eșec și la această terapie.

Reacții adverse majore, care ar impune întreruperea tratamentului cu PAAD nu au fost înregistrate. Mai frecvent efecte adverse (EA) au prezentat pacienții din I lot, ele fiind legate de administrarea de RBV. Cele mai frecvente EA raportate au fost: astenie – 17 (21,7%) pacienți (10 – I lot, 7 – lotul II), cefalee – 15 (19,2%) pacienți (10 – I lot, 5 – lotul II), grețuri – 5 (6,4%) pacienți (3 – I lot, 2 – lotul II), diaree – 7 (8,9%) pacienți (5 – I lot, 2 – lotul II), insomnie – 2 (2,5%) (I lot), erupții – 2 (2,5%) pacienți (I lot). Totuși, EA prezente nu au influențat răspunsul la terapia antivirală.

Pugh B and C cirrhosis, particularly in those with advanced fibrosis (>20 kPa, Metavir scale). It was also noted that of the 5 patients who followed priorly the associative common antiviral therapy for PEG-IFN- α and RBV, 2 (40%) patients recorded failure in this therapy as well.

Significant side effects, which would require discontinuation of DAA therapy, have not been recorded. More common adverse effects (AE) have experienced patients in lot I, which are related to RBV administration. The most common reported AE are: asthenia – 17 (21.7%) patients (10 – Ist lot, 7 – lot II), headache – 15 (19.2%) patients (10 – Ist lot, 5 – lot II), nausea – 5 (6.4%) patients (3 – Ist lot, 2 – lot II), diarrhea – 7 (8.9%) patients (5 – Ist lot, 2 – lot II), insomnia – 2 (2.5%) (Ist lot), rash – 2 (2.5%) patients (lot I). However, the present AE did not influence the response to antiviral therapy.

Discussion

The primary purpose of DAA antiviral therapy in patients with liver cirrhosis is to eradicate HCV infection, to prevent liver and extrahepatic complications, to improve quality of life, and to prevent transmission of infection.

Before taking a decision in favor of a specific treatment regimen with DAA, you should consider several factors that might

Tabelul 5. Ajustarea dozelor de Ribavirin în I lot pe pracsursul terapiei.

Table 5. Ribavirin dose adjustment in the Ist lot during therapy.

Perioada tratamentului <i>Treatment period</i>	Stadializarea Child-Pugh <i>Child-Pugh scoring</i>		
	A	B	C
I lună de tratament // <i>Ist month after therapy</i>			
Redusă cu 200 mg <i>Reduced by 200 mg</i>	2 (5%)	3 (7,5%)	3 (7,5%)
Întrerupt tratamentul <i>Discontinued treatment</i>	1 (2,5%)	2 (5%)	3 (7,5%)
II-a lună de tratament // <i>IInd month after therapy</i>			
Redusă cu 200 mg <i>Reduced by 200 mg</i>	2 (5%)	2 (5%)	1 (2,5%)

Notă: SOF – Sofosbuvir; DCV – Daclatasvir; RBV – Ribavirin.

Note: SOF – Sofosbuvir; DCV – Daclatasvir; RBV – Ribavirin.

Tabelul 6. Caracteristicile pacienților cu eșec la tratament.

Table 6. Characteristics of patients with treatment failure.

Nr <i>No</i>	Sex <i>Sex</i>	Vârstă <i>Age</i>	Stadiul Child-Pugh <i>Child-Pugh score</i>	Experiență de tratament antiviral <i>Antiviral treatment experience</i>	Schema de tratament urmată <i>Treatment schedule followed</i>	Valorile fibrosan <i>Fibroscan values</i>
1.	F	44	A	Naiv	SOF + DCV + RBV*	14,0
2.	M	53	C	Naiv	SOF + DCV	43,5
3.	M	65	B	Naiv	SOF + DCV	20,0
4.	M	69	C	pegINT + RBV	SOF + DCV + RBV	70,6
5.	M	60	B	pegINT + RBV	SOF + DCV + RBV	38,0

Notă: SOF – Sofosbuvir; DCV – Daclatasvir; RBV – Ribavirin; pegINT – interferon pegilat.

Note: SOF – Sofosbuvir; DCV – Daclatasvir; RBV – Ribavirin; (PEG-IFN) – pegylated interferon.

Discuții

Scopul principal al terapiei antivirale cu PAAD la pacienții cu ciroză hepatică este eradicarea infecției cu VHC, prevenirea complicațiilor hepatice și extrahepatice, îmbunătățirea calității vieții și prevenirea transmiterii infecției.

Înainte de a lua decizia în favoarea unui anumit regim de tratament cu PAAD, trebuie să luați în considerație mai mulți factori ce ar putea influența această terapie. În primul rând, trebuie determinat genotipul VHC. În al doilea rând, trebuie luate în considerare terapiile antivirale anterioare. Pacienții cu recidivă sau fără răspuns după tratamentul cu α -PEG-INT și RBV au încă șanse mari de eradicare virală. Totuși, tratamente anterioare urmate cu PAAD pot fi asociate cu rezistență, ceea ce ar influența rezultatul terapiei cu alte regimuri PAAD [8]. În aceste cazuri se recomandă analiza rezistenței pentru a selecta o combinație de PAAD eficientă.

Înainte de inițierea terapiei antivirale, pacienții cu ciroză hepatică trebuie examinați pentru a constata prezența / absența varicelor sofagiene, CHC și semnelor de decompensare hepatică (encefalopatia hepatică, ascita etc.). În general, șansa de a realiza RVS cu PAAD la pacienții cu ciroză compensată (Child-Pugh A) este comparabilă cu pacienții non-cirofici. Totuși, există un risc pentru decompensare și insuficiență hepatică acută în timpul și după tratament [8]. De aceea, pacienții cu ciroză avansată și decompensată trebuie tratați și monitorizați în centre cu experiență, iar la necesitate să fie evaluată posibilitatea unui transplant de ficat. Pacienții cu ciroză hepatică decompensată și fibroză hepatică avansată pot avea un beneficiu mai mare de pe urma terapiei antivirale după un transplant hepatic [6].

Fibroza hepatică, consecutiv infecției cronice este factorul cel mai important legat de morbiditate și mortalitate prin VHC. Rezultatele studiului nostru au relevat o ameliorare a fibrozei hepatice la 6 luni după terapia cu PAAD cu / fără RBV. Astfel, la inițierea terapiei stadiul F3 de fibroză a fost prezent la 8,3% (2/24) pacienți și F4 la 91% (22/24) pacienți, iar la 6 luni de la finisarea terapiei, F3 s-a înregistrat la 25% (6/24) de pacienți și F4 la 75% (18/24). Nu au existat asocieri semnificative între regresia fibrozei și sexul, vârsta pacientului sau schema de tratament urmată.

Tratamentul cu SOF / DCV cu sau fără RBV a influențat benefic evoluția parametrilor hematologici în ambele loturi. Astfel, s-a remarcat o tendință de creștere a numărului de leucocite și trombocite în ambele loturi. Cu toate acestea, s-a remarcat că, în lotul II numărul pacienților cu valori normale ale trombocitelor după tratament a fost mai mare (71%) comparativ cu I lot (42,5%).

Combinația dintre SOF / DCV cu / fără RBV influențează evident sindromul de hepatocitoliză la pacienții cu ciroză hepatică, profilul transaminazelor îmbunătățindu-se semnificativ la sfârșitul tratamentului (peste 90% din pacienți au avut valori normale în ambele loturi), înregistrându-se răspunsul biochimic. Totuși, valorile AsAT (90% – I lot și 89,4% – lotul II) au înregistrat o descendență mai lentă în urma terapiei antivirale comparativ cu valorile AlAT (97,5% – I lot și 94,7% – lotul II) în ambele loturi.

influence this therapy. First, the HCV genotype must be determined. Secondly, previous antiviral therapies must be regarded. Patients with relapse or non-responsive after treatment with PEG-IFN- α and RBV are still likely to have high possibilities of viral eradication. However, previous treatments followed with DAA may be associated with resistance, which would influence therapy outcome with other DAA regimes [8]. In these cases, resistance analysis is recommended in order to select an effective combination of DAA.

Prior to antiviral therapy initiation, patients with cirrhosis of the liver should be examined to ascertain the presence/absence of esophageal varices, HCC and signs of hepatic decompensation (hepatic encephalopathy, ascites, etc.). Generally, the chance to achieve SVR with DAA in patients with compensated cirrhosis (Child-Pugh A) is comparable to non-cirrhotic patients. However, there is a risk for decompensation and acute hepatic failure during and after treatment [8]. Therefore, patients with advanced and decompensated cirrhosis should be treated and monitored in experienced centers, and the possibility of liver transplantation assessed when necessary. Patients with decompensated liver cirrhosis and advanced liver fibrosis may have a greater benefit from antiviral therapy after a liver transplant [6].

Liver fibrosis, resulting from chronic infection, is the most important factor related to HCV morbidity and mortality. The results of our study showed an improvement in liver fibrosis at 6 months after DAA therapy with/without RBV. Thus, on therapy onset in F3 stage fibrosis was present in 8.3% (2/24) patients and F4 in 91% (22/24) patients and at 6 months after finishing therapy, F3 was recorded in 25% (6/24) patients and F4 in 75% (18/24). There were no significant association between fibrosis regression and gender, patient age or treatment regimen followed.

Treatment with SOF/DCV with or without RBV had a beneficial influence on the progression of hematological parameters in both lots. Thus, there was noted a tendency in the increase of white blood cells and platelets in both groups. However, it was noted that in lot II the number of patients with normal value platelets after treatment was higher (71%) comparable to lot I (42.5%).

The combination between SOF / DCV with / without RBV clearly influences hepatic cytolysis syndrome in patients with liver cirrhosis, with a significant improvement of transaminase profile by the end of the treatment (more than 90% of patients had normal values in both lots), with biochemical response. However, AST levels (90% – I lot and 89.4% – lot II) registered a slow decrease as a result of antiviral therapy compared to ALT levels (97.5% – I lot and 94.7% – lot II) in both lots.

Cholestasis syndrome also exhibited oscillations under the influence of antiviral therapy. GGT values were in decline in both lots after treatment. Total bilirubin levels increased as a result of antiviral therapy in the I lot of patients (total bilirubin levels >22 μ mol/l at the initiation of antiviral therapy were 35% (14/40) patients compared to 60% (24/40) post-treatment).

The combination of SOF / DCV with or without RBV has been

Sindromul de coleastă, de asemenea, a prezentat oscilații sub influența terapiei antivirale. Valorile GGTP au fost în scădere în ambele loturi după tratament. Valorile bilirubinei totale au înregistrat creșteri în urma terapiei antivirale la pacienții din I lot (valorile bilirubinei totale >22 μmol/l la inițierea terapiei antivirale au avut 35% (14/40) pacienți comparativ cu 60% (24/40) după tratament).

Asocierea SOF / DCV cu sau fără RBV s-a dovedit a fi eficientă în tratarea infecției VHC genotipul 1, 2 și 3 cu o rată RVS de peste 89% chiar și la pacienții cu ciroză hepatică [1, 6]. Acest fapt a fost confirmat și în studiul nostru, RVS în ambele scheme de tratament a constituit peste 92%. Datele mai multor studii, inclusiv și cercetarea noastră, au arătat că eficacitatea terapiei cu PAAD scade odată cu gradul de decompensare al cirozei [5, 7, 8]. Pacienții cu stadiul Child-Pugh B și C mai frecvent manifestă efecte adverse la tratamentul cu RBV. De asemenea, ratele RVS sunt diminuate la pacienții cu ciroză Child-Pugh B și C mai cu seamă la cei cu fibroză avansată (>20 kPa, scara Metavir).

Sunt puține studii ce descriu efectele adverse asociate terapiei cu PAAD la pacienții cu ciroză hepatică. Cele mai frecvente EA raportate, în studiul nostru, au fost: astenie (21,7%), cefalee (19,2%), grețuri (6,4%), diaree (8,9%), insomnie (2,5%), erupții (2,5%). Mai frecvent EA au manifestat pacienții din I lot (SOF + DCV + RBV).

Majoritatea efectelor adverse au fost legate de administrarea de RBV, de aceea este nevoie de ajustarea dozelor. Anemia indusă de RBV poate fi moderată / severă, fapt ce necesită ajustarea dozei sau anularea terapiei cu acest preparat. La pacienții cu ciroză decompensată, se sugerează administrarea RBV cu o doză inițială de 600 mg/zi și crescută în funcție de tolerabilitatea pacienților. S-a remarcat că cel mai frecvent, reacții adverse la RBV manifestă pacienții cu un grad mai avansat de ciroză. Studiile efectuate la astfel de pacienți, inclusiv și studiul nostru au demonstrat că anularea RBV sau scăderea dozei în timpul tratamentului nu influențează semnificativ răspunsul virusologic la tratament [10, 11]. Tratamentul în ansamblu a fost bine tolerat în ambele loturi și nu s-au înregistrat întreruperi ale terapiei cu PAAD.

Deși, s-a dovedit că un RVS la tratament antiviral cu PAAD induce regresia cirozei hepatice și reduce riscul de mortalitate la pacienții cirofici, totuși, un risc semnificativ pentru dezvoltarea CHC, colangiocarcinomului și decompensării hepatice este încă prezent, iar supravegherea pe termen lung este obligatorie [8]. Rezultatele studiilor au arătat că, la acești pacienți se reduce semnificativ riscul comparativ cu cei ce au avut eșec la tratament.

Concluzii

1) Tratamentul antiviral cu SOF / DCV cu sau fără RBV cu durata de 12-24 săptămâni a permis obținerea unui RVS la peste 92% din pacienți cu ciroză hepatică virală C.

2) Răspuns biochimic la tratamentul antiviral în ciroza hepatică virală C a fost obținut la peste 94% pacienți, la o bună parte normalizarea s-a remarcat deja din a doua săptămână de tratament.

shown to be effective in treating HCV infection of genotype 1, 2 and 3 with a SVR rate of over 89% even in patients with cirrhosis of the liver [1, 6]. This fact was confirmed in our study as well, SVR in both treatment plans constituted more than 92%. Data from several studies, including our research, have shown that the efficacy of DAA therapy decreases with the degree of cirrhosis decompensation [5, 7, 8]. Child Pugh B and C stage patients more frequently exhibit side effects on RBV treatment. SVR rates are also decreased in patients with Child-Pugh B and C cirrhosis, particularly in patients with advanced fibrosis (>20 kPa, Metavir scale).

There are few studies describing the side effects associated with DAA therapy in patients with liver cirrhosis. The most commonly reported AEs in our study were: asthenia (21.7%), headache (19.2%), nausea (6.4%), diarrhea (8.9%), insomnia (2.5%), rashes (2.5%). More frequently AEs experienced patients in lot I (SOF + DCV + RBV).

The majority of adverse effects were related to RBV administration, therefore dose adjustment is required. RBV-induced anemia may be moderate / severe, requiring dose adjustment or discontinuation of therapy with this remedy. In patients with decompensated cirrhosis, RBV with a starting dose of 600 mg/day, increased, depending on patient tolerability is suggested. Adverse reactions to RBV have been observed to occur most frequently in patients with a level of more advanced cirrhosis. Studies carried out in such patients, including our study, have shown that RBV cancelation or dose reduction during treatment does not significantly influence the virological response to treatment [10, 11]. Overall treatment was well tolerated in both lots and there were not registered discontinuations with DAA therapy.

Although it turned out that a SVR to antiviral therapy with DAA induces regression of liver cirrhosis and reduces the risk of mortality in cirrhotic patients, however, a significant risk for HCC development, colangiocarcinoma and hepatic decompensation is still present and a long-term monitoring is mandatory [8]. The results of the studies showed that the risk is significantly reduced in these patients compared with those who failed the treatment.

Conclusions

1) Antiviral treatment with SOF / DCV with or without RBV lasting 12-24 weeks allowed the achievement of a SVR in more than 92% of patients with cirrhosis with HCV.

2) Biochemical response to antiviral treatment in cirrhosis with HCV has been achieved in more than 94% patients, to a large extent normalization has already been observed within the second week of treatment.

3) There was noted a regression of fibrosis in approximately 91.6% of the investigated patients after following the treatment of cirrhosis with HCV with DAA at 6 months after treatment discontinuation.

3) În urma tratamentului cirozei hepatice virale C cu PAAD la 6 luni de la stoparea tratamentului s-a înregistrat o regresie a fibrozei la circa 91,6% din pacienții investigați.

4) Tratamentul a fost în ansamblu bine tolerat în ambele loturi, iar reacții adverse majore, care ar justifica întreruperea tratamentului cu PAAD nu au fost înregistrate.

5) Majoritatea efectelor adverse a tratamentului antiviral la bolnavii cu ciroză hepatică virală C au fost legate de administrarea de RBV, de aceea a fost necesară ajustarea dozei sau anularea terapiei cu acest preparat.

Declarația de conflict de interese

Autorii declară lipsa conflictului de interese.

Contribuția autorilor

Autorii au contribuit în mod egal la elaborarea manuscrisului, designului și la redactarea lucrării. Versiunea finală a manuscrisului a fost aprobată de toți autorii.

4) Treatment was generally well tolerated in both lots and major adverse reactions, which would justify discontinuation with DAA therapy, were not recorded.

5) The majority of the adverse effects of antiviral treatment in patients with cirrhosis with HCV were related to RBV administration, therefore dose adjustment or cancelation of therapy with this preparation was necessary.

Declaration of conflict of interests

Authors certify the absence of conflict of interests.

Authors` contributions

The authors have equally contributed to the manuscript drafting, design and at paper editing. The final version of the manuscript was approved by all authors.

Referințe / references

- World Health Organization (WHO). Global Hepatitis Report, 2017. Disponibil la adresa: [<https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>]. Accesat pe: 08.11.2019.
- Freeman A., Dore G., Law M. *et al.* Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology*, 2001; 34: 809-816.
- Federico A., Dallio M., Caprio G., Sio I. *et al.* A real-life study of new antiviral therapies in a high prevalence geographical area for hepatitis C virus infection. *Hepat Mon*, 2018; 18 (10): 2-9.
- Tolmane I., Rozentale B., Arutjunana S., Jeruma A. *et al.* Original versus generic direct acting antivirals in treatment of chronic hepatitis C patients: real life data from Latvia. *The Open Infectious Diseases Journal*, 2018; 10: 63-70.
- Bourliere M., Bronowicki J., Ledinghen V. *et al.* Ledipasvir-sofosbuvir with or without ribavirin to treat patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis non-responsive to previous protease-inhibitor therapy. *The Lancet Infectious Diseases*, 2015; 15: 397-404.
- Poordad F., Schiff E., Vierling J., Landis C. Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C virus infection with advanced cirrhosis or post-liver transplantation recurrence. *Hepatology*, 2016; 63 (5): 1493-505.
- Zeng Q., Li C., Zhang D., Li W., Xu G. *et al.* Letter: safety and efficacy of sofosbuvir plus daclatasvir with ribavirin for 12 weeks in Chinese treatment-experienced cirrhotic genotype 1b patients with HCV. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 2016; 43: 842-843.
- Schneider D., Sarrazin C. Management of HCV-associated liver cirrhosis. *Visc Med*, 2016; 32: 96-104.
- Nelson D., Cooper J., Lalezari J. *et al.* ALLY-3 Study Team. All oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: 3 phase III study. *Hepatology*, 2015; 61: 1127-1135.
- Manns M., Samuel D., Gane E. *et al.* Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: a randomized, open-label, phase 2 trial. *The Lancet Infectious Diseases*, 2016; 16: 685-697.
- Wei B., Yeo Y., Ogawa E. *et al.* Real-world effectiveness of sofosbuvir plus ribavirin for chronic hepatitis C genotype 2 in Asia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Gastroenterology*, 2018; 2: 1136-1345.