



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale  
2014-2020

Proiect cofinanțat din Programul Operațional Capital Uman 2014-2020

Axă prioritară: Incluziune socială și combaterea sărăciei

Operațiunea: Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical

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

Contract: POCU 91/4/8/106781

**Cismaru Cristina Mihaela**

Februarie 2019

## **Terapia hepatitei cronice cu virusul hepatitei C, cu manifestari autoimune**

Manifestarile sistemice mediate imun ale hepatitei cronice C sunt: crioglobulinemia mixta, limfoamele non- Hodgkin cu celule B și glomerulonefrita membrano- proliferative, cu boala renala cronică, secundară.

În crioglobulinemia mixtă apare o proliferare a limfocitelor B, cauzatoare de vasculită, ceea ce afectează multiple organe. Terapia acestei afecțiuni este de fapt terapia hepatitei cronice C- antivirale (DAA), asociată cu terapie imunosupresivă (rituximab). (Recommendations on Treatment of Hepatitis C, European Association for the Study of the Liver. *EASL. J Hepatol*, 2018)

Există o asociere semnificativă între hepatita cronică C și limfomul non-Hodgkin cu celule B. Această afecțiune se tratează cu citostatice, scheme terapeutice R-CHOP, la care adăugarea rituximab pare să crească eficiența curei citostatice, însă favorizând replicarea virală.

(Recommendations on Treatment of Hepatitis C, European Association for the Study of the Liver. *EASL. J Hepatol*, 2018)

Există de asemenea o relație fără echivoc între infecția cronică cu virusul hepatitei C și apariția glomerulonefritei membrano- proliferative, iar în timp a bolii renale cronice de rinichi. Cel mai frecvent tip de glomerulonefrită membrano-proliferativă este tipul I, frecvent asociat cu crioglobulinemia mixtă tip II. Pe lângă glomerulonefrită membrano-proliferativă, pot apărea și nefrită interstitală și glomeruloscleroză focală. Terapia afecțiunilor renale induse de hepatita cronică C include de asemenea terapia antivirală interferon-free- DAA, dar și imunosupresoare: rituximab, ciclofosfamida, corticosteroizi sau plasmafereza.



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale  
2014-2020

(Recommendations on Treatment of Hepatitis C, European Association for the Study of the Liver. *EASL. J Hepatol*, 2018)

### **Terapia hepatitei C la recipientii de organe, exceptie transplant hepatic**

Prezenta hepatitei cronice C la pacientii care vor primi greafa renala, este asociata cu scaderea duratei de supravietuire a grefei si implicit cresterea mortalitatii, in special pentru pacientii cu ciroza hepatica. In plus diabetul zaharat asociat cu infectia cronica cu virusul hepatitei C, contribuie de asemenea la afactarea grefei renale. Cirroza hepatica este un important predictor pentru durata scazuta de supravietuire a grefei renale. In cazul pacientilor cu ciroza hepatica C, decompensata, care nu raspund la terapia DAA sau la care optiunile terapeutice sunt limitate, se recomanda dublu transplant de ficat si rinichi. (Recommendations on Treatment of Hepatitis C, European Association for the Study of the Liver. *EASL. J Hepatol*, 2018)

Combinatia de sofosbuvir- ledipasvir, preparat comercial cu doze fixe, ca terapie antivirala a hepatitei cronice C cu genotipurile: 1 sau 4, pe durata de 12 saptamani sau 24 saptamani, fara ribavirina, la pacientii care urmeaza sa efectueze transplant renal, este urmata de SVR de 100%, conform unor trialuri efectuate. (Colombo M, Aghemo A, Liu H, Zhang J, Dvory-Sobol H, Hyland R, et al., 2017) in plus nu a fost influentat clearance-ul creatininic sub terapia DAA in combinatia mentionata.

In cazul pacientului cu hepatita cronica C, care va urma un transplant cardiac, terapia antivirala cu sofosbuvir- ledipasvir sau daclatasvir, pare sa fie sigura si eficienta, dar experienta in aceste situatii este redusa (numar mic de cazuri). (Liu CH, Chen YS, Wang SS, Liu CJ, Su TH, Yang HC, et al. 2018). Aceleasi preparate DAA au fost utilizate si in cazul pacientilor cu infectie cronica cu VHC la care se efectueaza transplant pulmonar. (D'Ambrosio R, Aghemo A, Rossetti V, Carrinola R, Colombo M., 2016)

Nu sunt date legate de terapia antivirala cu DAA si impactul asupra grefei, in cazul transplantului de pancreas si intestin.

Combinatia sofosbuvir- ledipasvir sau sofosbuvir- velpatasvir, utilizata pentru terapia hepatitei cronice C la diferite tipuri de recipient de transplant, nu necesita ajustarea dozelor de imunosupresoare. In cazul pacientilor cu clearance  $> 30\text{ml/min/1,73m}^2$ , se poate utiliza asocierea glecaprevir- pibrentasvir, pe o perioada de 12 saptamani, insa se impune ajustarea dozelor de imunosupresoare.



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale  
2014-2020

## **Recipientii unui organ infectat cu virusul hepatitic C**

Exista o mare discrepanta intre numarul de pacienti care au nevoie de un transplant si numarul donatorilor. Din acest motiv acceptarea ca donatori potentiali a pacientilor cu anticorpi HCV, cu viremia (ARN HCV) detectabila, ar creste accesul la transplantare. Terapia DAA, creste numarul de donatori care sunt ARN HCV nedetectabili, la care insa Ac HCV sunt prezenti. Ramane sa se stabileasca in viitor ce siguranta prezinta donatorii care au efectuat terapia cu DAA si sunt doar cu Ac HCV pozitivi si cu viremia nedetectabila.

Pentru transplant hepatic infectia cu VHC se produce cand donatorul prezinta viremia detectabila, in timp ce transmiterea este improbabila daca viremia este nedetectabila.

Datele din perioada terapiei cu interferon, releva ca supravietuirea grefei hepatice de la un donator cu infectie cronica cu HCV, la un recipient cu infectie cronica cu VHC, nu este afectata, daca donatorul nu este varstnic. Se refuza pentru transplantare ficatul cu fibroza avansata (fibroza 3). Pot fi transplanteate grefele hepatice cu fibroza 0 sau 1. Este discutabil transplantul atunci cand fibroza este 2.

## **Recurenta bolii dupa transplantul hepatic**

Recurenta hepatitei C post transplant hepatic impune terapia cu DAA.

Terapia se recomanda a fi initiata precoce post transplant hepatic, dupa primele 3 luni post transplant, cand se realizeaza o stabilizare imunologica; orice intarziere reduce SVR.

Se impune monitorizarea concentratiilor terapiei imunosupresive pe perioada terapiei cu DAA.

Medicatia antivirala DAA in cazul pacientilor fara ciroza sau cu ciroza hepatica CHILD A sau CHILD B sau C, se recomanda a fi realizata cu sofosbuvir- velpatasvir- in combinatie fixa, utila pe toate genotipurile- medicatie pangentopica sau cu sofosbuvir- ledipasvir; in cazul infectiei cu genotipurile: 1, 4, 5, 6. Durata terapiei este de 12 saptamani.

In cazul cirozei decompensate (CHILD B sau C), se recomanda asocierea cu ribavirina in doza de 1000 mg/zi, pentru greutatea pacientului < 75 kg si 1200 mg/zi, pentru greutate peste 75 kg, pe parcursul celor 12 saptamani de terapie cu oricare dintre cele doua regimuri terapeutice amintite. Din prudenta si pentru a nu risca reactii adverse de tip anemie severa se recomanda initierea terapiei cu ribavirina cu doze de 600 mg/zi, cu crestere gradata a dozei sub monitorizarea hemogramei.



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale  
2014-2020

La pacientul infectat cu genotipurile 2 sau 3 fara ciroza sau cu ciroza compensata (CHILD A) se recomanda utilizarea combinatiei sofosbuvir- velpatasvir, timp de 12 saptamani.

Pacientii cu afectare renala asociata, cu clearance creatininic  $< 30\text{ml/min}/1.73\text{ m}^2$  vor fi tratati cu combinatia glecaprevir- pibrentasvir, timp de 12 saptamani, cu monitorizarea nivelelor serice ale imunosupresoarelor. (Recommendations on Treatment of Hepatitis C, European Association for the Study of the Liver. EASL. *J Hepatol*, 2018)

### **Pacientii dependenti de droguri iv si cei care sunt in cura de dezintoxicare si urmeaza terapie substitutiva opioida (metadona, buprenorfina), pentru controlul dependentei de opioide**

In Europa aproximativ 66% din cazurile de hepatita cronica C sunt secundare utilizarii drogurilor pe cale iv. Prevalenta infectiei cronice cu VHC in populatia utilizatoare de droguri pe cale iv este de 40%. Utilizarea substantelor de substitute opioida (metadona si buprenorfina), la populatia dependenta de droguri iv, a scazut cu 50% riscul de infectie cu VHC. Reducerea riscului de infectie cu VHC, poate ajunge la 74%, daca se adauga si utilizarea acelor si seringilor de unica folosinta.

Administrarea DAA acestor pacienti este sigura si eficienta, in plus nu necesita ajustarea dozelor de metadona sau buprenorfina.

Recomandarea este ca acesti pacienti dependent de droguri iv sa realizeze testari periodice (anuale sau dupa orice injectare considerata cu risc crescut de infectie) ale Ac HCV si ARN HCV.

Orice pacient cu hepatita cronica C, dependent de droguri cu administrare iv sau cu terapie substitutiva opioida, poate beneficia de terapie cu DAA.

La acesti pacienti care isi pastreaza riscul de reinfectie cu VHC prin comportament (continuarea utilizarii drogurilor iv), monitorizarea se recomanda a fi de doua ori pe an sau cel putin o data pe an, dupa obtinerea SVR.

Retratamentul cu DAA este valabil, daca reinfectia este dovedita dupa obtinerea SVR.

(Recommendations on Treatment of Hepatitis C, European Association for the Study of the Liver. EASL. *J Hepatol*, 2018)



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale  
2014-2020

## Bibliografie

- Recommendations on Treatment of Hepatitis C, European Association for the Study of the Liver. *EASL. J Hepatol*, 2018
- Colombo M, Aghemo A, Liu H, Zhang J, Dvory-Sobol H, Hyland R, et al. Treatment with ledipasvir-sofosbuvir for 12 or 24 weeks in kidney transplant recipients with chronic hepatitis C virus genotype 1 or 4 infection: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2017;166:109–117
- Liu CH, Chen YS, Wang SS, Liu CJ, Su TH, Yang HC, et al. Sofosbuvirbased interferon-free direct acting antiviral regimens for heart transplant recipients with chronic hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis* 2018;66:289–292.
- D'Ambrosio R, Aghemo A, Rossetti V, Carrinola R, Colombo M. Sofosbuvir-based regimens for the treatment of hepatitis C virus in patients who underwent lung transplant: case series and review of the literature. *Liver Int* 2016;36:1585–1589.