



Proiect cofinanțat din Programul Operațional Capital Uman 2014-2020

Axa prioritară: Incluziunea social 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

• **Modul on-line: MANAGEMENTUL COINFECTIEI HIV-VHB/ VHC- decembrie 2019**

○ Autor: **MONICA MUNTEAN**

Ghidurile internaționale de management al pacienților infectați cu HIV recomandă inițierea terapiei anti retrovirale (HAART) la pacienții cu coinfectie HIV-VHB indiferent de numărul de celule CD4 din cauza riscului crescut de progresie a fibrozei, cirozei și HCC (EACS Guidelines 2018).

Criterii de includere în tratament:

- ca la monoinfecția cu VHB
- alegerea tratamentului depinde de instituirea sau nu a terapiei HAART
- tratarea hepatitei B la coinfectatului HIV-VHB care nu primește HAART va trebui să evite utilizarea lamivudinei, entecavirului și tenofovirului, pentru a nu determina mutații de rezistență ale HIV (Panel of ARV Guidelines 2018).

Principii generale:

- co-infecția HIV-VHB ar trebui să primească HAART inclusiv Tenofovir, care are activitate antivirală împotriva HIV și VHB, cu monitorizarea toxicității (renală, densitatea osoasă, hepatică) pe parcursul terapiei
- oprirea HAART care conține tenofovir trebuie evitată la persoanele cu co-infecție HIV-VHB din cauza riscului ridicat de evoluție severă a hepatitei și decompensării hepatice prin reactivarea VHB



- entecavirul reprezintă o alternativă de tratament anti-VHB, fără o activitate potentă împotriva HIV
- pacienții cu ciroză hepatică și celule CD4 scăzute necesită monitorizare atentă în primele luni după inițierea HAART din cauza sindromului de reconstrucție imună și decompensare hepatică ulterioară prin epuizarea enzimelor hepatice
- deoarece monoterapia cu tenofovir sau entecavir poate induce mutante rezistente la HIV, toți pacienții cu AgHBs pozitiv trebuie testați pentru HIV înainte de introducerea acestor medicamente în tratamentul infecției cu VHB (EACS Guidelines 2018; Panel of ARV Guidelines 2018; EASL 2018).

1. Tratament doar pentru VHB - fără criteriile de inițiere a terapiei HAART (EACS Guidelines 2018; EASL 2018; Protocol national hepatita B 2017):

- nu se folosesc antivirale active și pe HIV (lamivudină, tenofovir, entecavir) dacă între timp pacientul nu primise deja una din aceste terapii pentru infecția cu HIV
- opțiuni terapeutice:
 - Interferon pegylat a-2a
 - Doza recomandată: 180 μg/săptămână
 - Durata terapiei: 12 luni sau
 - Adefovir
 - Doza recomandată: 10 mg/zi
 - Durata terapiei: până la obținerea seroconversiei în sistemul

HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie.

2. Tratament doar pentru HIV – fără criteriile de inițiere a terapiei antivirale față de VHB (EACS Guidelines 2018; EASL 2018; Protocol national hepatita



B 2017):

- Pacientul va fi adresat unui Centru specializat în tratamentul HIV

3. **Tratament combinat HIV-VHB** (EACS Guidelines 2018; EASL 2018;

Protocol national hepatita B 2017):

Criterii de includere în tratament:

- ca la hepatita cu VHB (AgHBe pozitiv sau negativ) și HIV
- tratament ARV ce include tenofovir + lamivudină
- de evitat monoterapia cu lamivudină pentru evitarea dezvoltării rezistenței

HIV.

Pacienții cu VHB rezistent la lamivudină dar cu HIV cu sensibilitate păstrată la

Lamivudină și creșterea ADN- VHB $>1\log_{10}$ copii/ml față de nadir:

- se menține lamivudina și se adaugă tenofovirului la schema HAART
- pot fi alese entecavirul sau adefovirul.

4. **Pacienții cu ciroză VHB și HIV – naivi** (EACS Guidelines 2018;

EASL 2018; Protocol national hepatita B 2017):

- evitarea decompensării bolii hepatice prin sindromul de reconstrucție

imună;

- tratament cu tenofovir + lamivudină și completarea schemei ARV – tip

HAART.

COINFECTIA HIV-VHC

Indicatii de tratament, principia generale:



- Tratamentul VHC oferă posibilitatea eradicării infecției VHC, acest lucru fiind potențial avantajos pentru managementul ulterior al persoanei cu HIV, în contextul progresiei rapide a fibrozei hepatice la pacienții cu coinfecție HIV-VHC (în mod special la persoanele cu valoare $CD4 < 200 \text{ cel}/\mu\text{L}$) și a răspunsului bun la tratamentul VHC cu antivirale cu acțiune directă (AAD).

- Obținerea răspunsului virusologic sustinut (RVS) este asociată cu rate de supraviețuire mai mari, chiar și în stadii incipiente de fibroză (F0-2), sugerând beneficiile terapiei VHC dincolo de cura VHC și prevenirea progresiei bolii hepatice.

- Procentele similare de vindecare VHC și tolerabilitate la pacienții cu coinfecție HIV-VHC comparative cu monoinfecției VHC sub terapie AAD ridică un semn de întrebare asupra considerării persoanelor coinfectate HIV - ca un grup separat de pacienți.

- Se recomandă ca indicațiile și schemele de tratament să fie aceleași ca și în monoinfecția cu VHC.

- Scopul principal al tratamentului VHC este RVS, respectiv ARN-VHC nedetectabil 12-24 săptămâni de la terminarea tratamentului.

- Dacă infecția cronică VHC și infecția HIV sunt detectate concomitent, cu valoarea $CD4 > 500 \text{ celule}/\mu\text{L}$, se recomandă inițierea tratamentului VHC, pe baza indicației de tratament (\geq F1 fibroză) înainte de inițierea ARV, pentru a evita potențiale interacțiuni medicamentoase între ARV-uri și HCV AAD, care sunt numeroase.

- Regimurile terapeutice pe bază de IFN nu se mai recomandă decât pacienților cu infecție VHC GT3 eligibile pentru IFN (EACS Guidelines 2018).

Tratamentul infecției cronice VHC - la persoanele coinfectate HIV-VHC

- Opțiunile de tratament sunt redate în tabel (preluare EACS Guidelines 2018):



HCV GT	Regim de tratament	Durata tratamentului & utilizarea ribavirinei		
		Non-cirotic	Ciroză compensată	Ciroză decompensată scor CTP clasa B/C
1 & 4	SOF + SMP +/- RBV	12 săpt fără RBV	12 săptămâni cu RBV sau 24 săpt. fără RBV ⁽ⁱ⁾	Nu se recomandă
	SOF/LDV +/- RBV	12 săpt fără RBV	12 săpt. cu RBV sau 24 săpt. fără RBV la pacienții cu ciroză sau cei în fază pre-/post-transplant ⁽ⁱ⁾	
	SOF + DCV +/- RBV	12 săpt fără RBV	12 cu RBV sau 24 săpt. fără RBV la pacienții cu ciroză sau cei în fază pre-/post-transplant ⁽ⁱ⁾	
	SOF + VEL	12 săpt.		12 săpt. cu RBV
	OBV/PTV/r + DSV	12 săpt. în GT 1b	Nu se recomandă	
	OBV/PTV/r + DSV + RBV	12 săpt. în GT 1a	24 săpt. în GT 1b 24 săpt. în GT 1a	Nu se recomandă
	OBV/PTV/r + RBV	12 săpt. în GT 4 24 săpt. în GT 4		Nu se recomandă
EBR + GZR	12 săpt. în GT 4		Nu se recomandă	
2	SOF + RBV	12 săpt ^(iv)		16-20 săpt.
	SOF + VEL	12 săpt		12 săpt. cu RBV
3	SOF + PEG-IFN/RBV	Nu se recomandă ⁽ⁱⁱⁱ⁾	12 săpt. la pacienții eligibili pentru PEG-IFN	Nu se recomandă
	SOF + RBV	24 săpt.	Nu se recomandă	
	SOF+DCV+/-RBV	12 săpt. fără RBV	24 săpt. cu RBV	
	SOF+VEL	12 săpt.		12 săpt. cu RBV
5	SOF/LDV	12 săpt. fără RBV	12 săpt. cu RBV	
	SOF+ VEL	12 săpt.		12 săpt. cu RBV
6	În lipsa datelor clinice despre DAA-uri în infecția cu VHC GT6, pacienții vor primi tratament similar ca cei cu infecție VHC GT1 și 4			

DCV = daclatasvir; DSV = dasabuvir; EBR =elbasvir; GZR =grazoprevir; LDV = ledipasvir; OBV = ombitasvir; PTV/r = paritaprevir/RTV; RBV = ribavirină; SMP = simeprevir; SOF = sofosbuvir; VEL = velpatasviri.

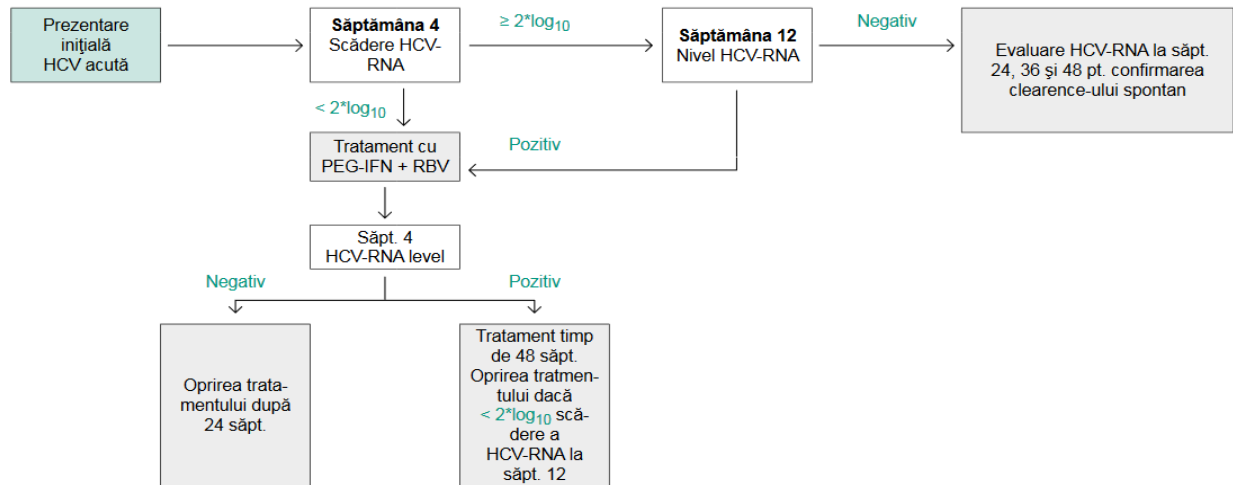
- i. Persoanele cu factori predictivi ai unui răspuns negativ pot fi tratate timp de 24 de săptămâni cu RBV (factori predictibili negativi: experimentați terapeutic, trombocite < 75x10³ /uL)
- ii. Posibilă prelungire a perioadei de tratament până la 16 săptămâni la pacienții naivi cu ciroză sau relapsuri; până la 20 de săptămâni la pacienții cu ciroză experimentați terapeutic
- iii. Vețeți cap. Tratamentul cu interferon la pacienții cu co-infecție HCV/HIV
- iv. Prelungirea cu până la 16 săptămâni și introducerea RBV la pacienții cu GT1a cu NS5a RASs (substitute asociate rezistenței) și/sau HCV-RNA>800.000 iU/mL la baseline și pacienții cu GT4 și valori la baseline HCV-RNA >800.000 iU/mL.



Tratamentul infecției acute VHC

- În absența AAD aprobate în cazul infecției VHC acute, tratamentul cu PEG-IFN trebuie stabilit în urma deciziei informate a pacientului, care se bazează pe toxicitățile cunoscute și tratamentul pe termen lung din cadrul bi-terapiei, chiar și cu riscul de a nu îndeplini dorința imediată de vindecare rapidă a HCV, în mod special la pacienții BSB cu risc mai mare de transmitere HCV și în țările unde AAD pot fi rambursate pentru infecția cronică VHC cu fibroză \geq F3.
- După diagnosticarea cu infecției acute, viremia ARN-VHC trebuie re-evaluată după 4 săptămâni.
- Tratamentul trebuie discutat în cazul pacienților fără o scădere cu $2 \cdot \log_{10}$ a ARN-VHC, după 4 săptămâni comparativ cu ARN-VHC inițial și la persoanele cu persistența ARN-VHC la 12 săptămâni de la diagnosticare.
- Întreruperea timpurie a bi-terapiei este justificată la persoanele care se confruntă cu efecte secundare semnificative ale PEG-IFN și/sau RBV.
- În țările cu acces la AAD și rambursare potențial individuală pentru tratamentul infecției acute cu HCV, sofosbuvir/ledipasvir timp de 6 săptămâni s-a dovedit a fi eficient. Se recomandă prelungirea tratamentului până la 8 săptămâni la persoanele cu baseline ARN-VHC ($\geq 6 \log_{10}$ IU/mL) (EACS Guidelines 2018).

Algoritm pentru management-ul infecției HCV acute la pacienții coinfectați HIV-VHC (preluat din EACS Guidelines 2018):



o Bibliografie

1. European AIDS Clinical Society. Treatment Guidelines 2018; 8:1.
http://www.eacsociety.org/files/guidelines_8.1-english.pdf.
2. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents 2018.
<http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL>
3. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol 2018; 57: 167–185.
4. Protocol national terapeutic in hepatita cronica si ciroza hepatica cu VHB (LB01B), MS, 2017.
5. European AIDS Clinical Society. Treatment Guidelines 2018;
<https://www.eacsociety.org/files/guidelines-8.1-romanian.pdf>.