



**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE AL
REĂUBLICII MOLDOVA AL REPUBLICII MOLDOVA**

**Hepatita cronică cu virusul hepatitei C
la adult**

Protocol clinic național

PCN-24

Aprobat prin ședința Consiliului de Experți proces-verbal nr. 4 din 18.12.2019
Aprobat prin Ordinul Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova
nr. 1503 din 31.12.19 din Cu privire la actualizarea Protocolului clinic național
„Hepatita cronică cu virusul hepatitei C la adult”

Elaborat de colectivul de autori:

Eugen Tcaciuc	USMF „Nicolae Testemițanu”
Liudmila Tofan-Scutaru	USMF „Nicolae Testemițanu”
Adela Țurcanu	USMF „Nicolae Testemițanu”
Elina Berliba	USMF „Nicolae Testemițanu”
Iulianna Lupașco	USMF „Nicolae Testemițanu”
Tiberiu Holban	USMF „Nicolae Testemițanu”

Recenzenți oficiali:

Nicolae Bacinschi	Catedra Farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”;
Valentin Gudumac	Catedra Medicină de laborator, USMF „Nicolae Testemițanu”;
Ghenadie Curocichin	Catedra Medicină de familie, USMF „Nicolae Testemițanu”;
Angela Belobrov	Compania Națională de Asigurări în Medicină;
Silvia Cibotari	Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale;

CUPRINS

Abrevierile folosite în document	4
SUMARUL RECOMANDĂRIILOR.....	6
A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ	8
B. PARTEA GENERALĂ.....	111
B.1. Nivel de asistență medicală primară.....	111
B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulatoriu.....	144
B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească	176
C.1. ALGORITMI DE CONDUITĂ	18
C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR	19
C.2.1. Clasificarea HCV C	19
C.2.2. Profilaxia (primară, secundară, terțiară)	21
C.2.2.1. Factorii de risc.....	211
C.2.2.2. Screeningul HCV C.....	222
C.2.3. Conduita pacientului cu hepatită cronică virală C/ciroză hepatică virală C	25
C.2.3.1. Anamneza:	255
C.2.3.2. Examenul clinic.....	255
C.2.3.3. Investigații paraclinice.....	27
C.2.3.3.1. Scheme de investigații paraclinice.....	27
C.2.3.3.2. Evaluarea fazei infecției virale C	27
C.2.3.3.3. Evaluarea pre-terapeutică a persoanelor cu infecție cronică cu virusul hepatitei C	28
C.2.3.4. Diagnosticul diferențial al hepatitei cronice virale C	37
C.2.3.5. Prognoza în infecția cu virusul hepatitei C	37
C.2.3.6. Criteriile de spitalizare.....	38
C.2.3.7. Tratamentul hepatitei cronice și cirozei hepatice virale C	38
D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI.....	54
D.1. Instituții de asistență medicală primară.....	54
D.2. Instituții/ secțiile de asistență medicală specializată de ambulatoriu	55
D.3. Instituții de asistență medicală spitalicească: secții de terapie și secții de boli infecțioase ale spitalelor raionale, municipale	55
D.4. Instituții de asistență medicală spitalicească: secții de gastrologie/ hepatologie ale spitalelor municipale și republicane; IMSP - Spitalul Clinic Republican ”Timofei Moșneagă”, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase „Toma Ciorbă”.....	56
E. INDICATORI DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI	57
ANEXE.....	59
BIBLIOGRAFIE	66

Abrevierile folosite în document

AASLD	Asociația Americană pentru Studiul Bolilor Ficatului (<i>American Association pentru the Study of the Liver Diseases</i>)
Ac	anticorpi
Ac anti-r-TSH	anticorpi antireceptor pentru hormonul tireostimulator
ADN	acid dezoxiribonucleic
ARFI	impuls de forță de radiație acustică (<i>acoustic radiation force impulse</i>)
ALT	alaninaminotransferază
AMA	anticorpi antimitocondriali (<i>antimitochondrial antibodies</i>)
ANA	anticorpi antinucleari (<i>antinuclear antibodies</i>)
APRI	indice de raport aspartat aminotransferază la trombocite
AgHBc	antigenul cor (c) al virusului hepatitei B
AgHBe	antigenul e al virusului hepatitei B (<i>antigen de infecțiozitate</i>)
AgHBs	antigenul de suprafață (s) al virusului hepatitei B
anti-HBc	anticorpi către antigenul core al VHB
anti-HBc Ig M	anticorpi către antigenul core al VHB, clasa imunoglobulină M
anti-HBe	anticorpi către antigenul e al VHB
anti-HBs	anticorpi către antigenul s al VHB
anti-VHC	anticorpi către virusul hepatitei C
anti-VHC Ig M	anticorpi către virusul hepatitei C, clasa imunoglobulina M
anti-VHD	anticorpi către virusul hepatitei D
anti-VHD Ig M	anticorpi către virusul hepatitei D, clasa imunoglobulina M
anti-LKM	anticorpi anti-microsomali ficat/rinichi (<i>antibodies to liver/kidney microsome</i>)
anti-VHS 1,2 Ig G sau Ig M	anticorpi către virusul herpes simplex, tipurile 1, 2, clasa imunoglobulina G sau clasa imunoglobulina M
anti-VCV Ig G sau Ig M	anticorpi către virusul citomegalic, clasa imunoglobulina G sau clasa imunoglobulina M
ARN	acid ribonucleic
AST	aspartataminotransferază
CH	ciroză hepatică
CT	tomografie computerizată
DAA _s	antivirale cu acțiune directă
DDI	interacțiunea medicament-medicament
DSV	dasabuvir
EBR	elbasvir
ECG	electrocardiogramă
EOT	sfârșitul tratamentului
EIA	analiza imunoenzimatică (<i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>)
EDS	endoscopie digestivă superioară
eGFR	rata estimată de filtrare glomerulară
FA	fosfatază alcalină
GLE	glecaprevir
GGTP	gamaglutamiltranspeptidaza
GT	genotip
GZR	grazoprevir
HCV C	hepatită cronică virală C
HCC	carcinom hepatocelular (<i>hepatocellular carcinoma</i>)
HDLC	colesterolul lipoproteine cu densitate înaltă (<i>high density lipoprotein cholesterol</i>)
HIV	virusul imunodeficienței umane
IFN	interferon

INR	Raport internațional normalizat (<i>International Normalized Ratio</i>)
IP	inhibitor de protează
Ig A	imunoglobulina A
Ig M	imunoglobulina M
Ig G	imunoglobulina G
LDLC	colesterolul lipoproteine cu densitate joasă (<i>low density lipoprotein cholesterol</i>)
MELD	<i>Model pentru afecțiuni hepatice în stadiu final</i>
NA	analog de nucleos (t) id
OBV	ombitasvir
PCR	reacție de polimerizare în lanț (<i>polimeraze chain reaction</i>)
PIB	pibrentasvir
PTV	paritaprevir
PTE	pacient cu experiență de tratament
PTE	pacient cu experiență de tratament
pSWE	elastografie cu undă de forfecare (<i>point shear wave elastography</i>)
2-D SWE	elastografie în undă forfecată (<i>two-dimensional shear wave elastography</i>)
r	ritonavir
RAS	substituție asociată rezistenței
RBV	ribavirină
RDTs	teste de diagnostic rapid
RIBA	analiza prin imunoblot recombinant (<i>recombinant immunoblot assay</i>)
Scorul FIB-4	scor de estimare neinvazivă a fibrozei hepatice
SE	elastografie de tulpină (<i>strain elastography</i>)
SLA	anticorpi anti-antigen solubil hepatic (<i>soluble liver antigen</i>)
SMA	anticorpi antifibră musculară netedă (<i>smooth muscle antibodies</i>)
SOF	sofosbuvir
SVR	răspuns virologic susținut
TC	tomografie computerizată
TE	elastografia tranzitorie (<i>transient elastography</i>)
VCTE	elastografie tranzitorie controlată prin vibrații
USG	ultrasonografie
VEL	velpatasvir
VHA	virusul hepatitei A
VHB	virusul hepatitei B
VHD	virusul hepatitei D
VEL	velpatasvir
VOX	voxilaprevir

SUMARUL RECOMANDĂRILOR

- Sunt cunoscute populații care prezintă factori de risc pentru contaminarea cu virusul hepatitei C și persoanele care fac parte dintre acestea trebuie luate în considerare pentru un test de screening al virusului hepatitei C.
- Factorii de risc în progresarea hepatitei virale C trebuie identificați și este necesară gestionarea activă a celor modificabili.
- În 60-70% cazuri, bolnavii cu hepatită cronică cu virusul hepatitei C nu prezintă acuze și nu se adresează medicului.
- Este necesară profilaxia transmiterii infecției cu virusul hepatitei C
- Recomandările în profilaxia transmiterii verticale a infecției cu virusul hepatitei C necesită acțiuni concrete.
- Toate femeile însărcinate trebuie testate pentru infecția cu VHC în mod ideal la inițierea îngrijirii prenatale. ARN-VHC și teste hepatice de rutină sunt recomandate la inițierea îngrijirii prenatale pentru femeile gravide pozitive pentru anticorpii VHC pentru a evalua riscul de transmisie de la mamă la copil și gradul de boală hepatică. Femeile cu infecție cu VHC ar trebui să aibă reevaluarea ARN-ului VHC după naștere pentru a estima clearance-ul spontan.
- Toți copiii născuți de femei infectate cu VHC trebuie să fie testați pentru infecția cu VHC. Se recomandă testarea utilizând un test pe bază de anticorpi doar la vârsta copilului de 18 luni sau după vârsta de 18 luni.
- Copiii care sunt pozitivi pentru anticorpii anti-VHC după vârsta de 18 luni trebuie testați cu un test de ARN-VHC după vârsta de 3 ani pentru a se confirma infecția cronică cu virusul hepatitei C.
- Screening-ul pentru infecția cronică cu VHC vizează măsuri concrete.
- Persoanele din grupul de risc necesită examinare conform unei scheme concrete pentru depistarea timpurie infecției cu virusul hepatitei C.
- Este stabilită conduita pacientului cu boli hepatice cronice determinate de VHC.
- Anamneza și examenul clinic în patologia hepatică determinată de virusul hepatitei C trebuie să fie complexe.
- Testarea și urmărirea inițială a infecției cu VHC se face conform unor recomandări concrete. Un test de anticorpi anti-VHC este recomandat pentru testarea inițială a VHC. Dacă rezultatul este pozitiv, infecția curentă ar trebui confirmată printr-un test sensibil ARN-VHC.
- Toți pacienții cu suspiciune de infecție cu VHC trebuie testați pentru anticorpi anti-VHC în plasmă sau în ser ca test de diagnostic de primă linie. În caz de suspectare a hepatitei virale acute C sau la pacienți imunocompromiși, testarea ARN-VHC trebuie să facă parte din evaluarea inițială (A1).
- Dacă s-au detectat anticorpi anti-VHC, ARN-VHC trebuie determinat printr-o metodă moleculară sensibilă (limita inferioară de detectare ≤ 15 UI / ml).
- Persoanele cu anticorpi anti-VHC pozitivi (+), dar ARN-VHC negativ (–) trebuie retestați mai târziu pentru ARN-VHC: peste 12 și peste 24 de săptămâni pentru a confirma *clearance*-ul definitiv.
- Persoanele cu infecție cronică cu virusul hepatitei C necesită evaluare pre-terapeutică cu estimarea contribuției comorbidităților la progresia bolii hepatice și implementarea măsurilor corective, aprecierea severității bolii hepatice și identificarea pacienților cu ciroză pentru ajustarea tratamentului corespunzător, identificarea manifestărilor extrahepatice ale infecției cu VHC, stabilirea funcției renale.
- Criteriile de spitalizare sunt precizate și necesită respectare.
- Scopul terapiei bolilor ficatului determinate de infecția cu VHC este vindecarea infecției cu VHC - obținerea răspunsului viral susținut (SVR), evaluată peste 12 săptămâni de la finalizarea terapiei antivirale = SVR12 și peste 24 săptămâni de la finalizarea terapiei antivirale = SVR24, care corespunde unei vindecări definitive a infecției cu VHC în aproape toate cazurile și este frecvent asociat cu aceasta.
- Toți pacienții cu infecție cu VHC trebuie să fie luați în considerare pentru terapie. OMS recomandă

oferirea de tratament tuturor persoanelor diagnosticate cu infecție cu VHC care au vârsta de 12 ani sau mai mari, indiferent de stadiul bolii.

- Sunt autorizate o serie de regimuri cu medicamente antivirale cu acțiune directă (DAAs) eficiente pentru tratamentul infecției cronice cu VHC. Cu aceste scheme de tratament, aproape toți pacienții cu infecție cronică cu VHC, inclusiv cei cu eșecuri anterioare la DAA, pot fi tratați eficient și în siguranță.
- Necesari de respectat contraindicațiile pentru tratament antiviral cu antivirale cu acțiune directă (DAAs).
- Estimarea interacțiunilor medicamentoase este obligatorie atât pre-tratament cât și la necesitate, în cursul tratamentului antiviral!
- Trebuie să se utilizeze regimuri pe bază de DAAs, fără IFN și fără ribavirină la pacienții infectați cu VHC, fără ciroză sau cu ciroză compensată (*Child-Pugh A*), datorită eficacității lor virologice, ușurinței de utilizare, siguranței și tolerabilității.
- Tratamentul antiviral pentru pacienți cu afecțiuni hepatice severe: ciroza hepatică cu MELD score <18–20 - tratați înainte de transplantul de ficat; MELD score ≥18–20 - transplantul începe fără tratamentul antiviral și infecția cu VHC se tratează după transplant, dar tratați înainte de transplant, dacă timpul de așteptare depășește 6 luni (în funcție de situația locală).
- Tratamentul antiviral pentru pacienți cu afecțiuni hepatice severe: ciroza hepatică cu MELD score <18–20 - schemele care conțin inhibitori de proteaze sunt contraindicate!
- Carcinomul hepaticelular cu indicații pentru transplant: tratamentul infecției cu VHC poate fi inițiat înainte de transplant sau amânat după transplant, în funcție de circumstanțe.
- Persoanele cu coinfecție cu VHB/VHC sunt expuse riscului de reactivare a VHB în timpul și în urma tratamentului cu VHC. O evaluare a eligibilității tratamentului și inițierea tratamentului pentru VHB la cei eligibili poate preveni reactivarea VHB în timpul tratamentului cu VHC. La pacienții cu AgHBs -, anticorpi anti-HBc + pe terapie anti-VHC: monitorizați nivelurile de ALT serice lunar, testați AgHBs și ADN-VHB dacă nivelul ALT nu se normalizează sau dacă crește, inițiați terapia cu NA dacă AgHBs și/sau ADN HBV sunt prezente pozitive.
- La pacienții cu fibroză avansată (F3 Metavir) și cu ciroză, supravegherea HCC trebuie continuată: un SVR va reduce, dar nu va elimina, riscul de HCC.
- După eșec la tratament antiviral sunt prevăzute strategii de tratament repetat.
- Monitorizarea eficienței tratamentului antiviral de face prin testarea ARN-VHC (în plasmă sau în ser), analiza moleculară sensibilă, limita inferioară de detecție ≤15 UI/ml, la momentul inițial și peste 12 săptămâni de la finisarea tratamentului antiviral pentru evaluarea SVR12*, apoi - la 24 de săptămâni pentru estimarea SVR 24.
- Monitorizarea siguranței tratamentului antiviral vizează evaluarea efectelor secundare clinice (ale regimului DAA) la fiecare vizită, valoarea ALT la inițierea tratamentului și la 12/24 săptămâni după tratament sau în cazul simptomelor, monitorizarea *bilirubinei indirecte* la pacienții tratați cu OBV/PTV/r + DSV, a *lipazei și a creatinkinazei* - la pacienții tratați cu SOF/VEL, a ALT și *bilirubinei* la pacienții tratați cu GLE/PIB, funcția renală se verifică lunar la pacienții cu rata estimată de filtrare glomerulară (*eGFR*) redusă, care primesc SOF.
- Utilizarea schemelor care conțin inhibitori proteazici este contraindicată la pacienți cu ciroză decompensată.
- Monitorizarea interacțiunilor medicamentoase.
- Tratamentul infecției cu VHC trebuie furnizat în cadrul unui tratament în echipa multidisciplinară, cu experiență în evaluarea și terapia infecției cu VHC.
- Monitorizarea prin urmărirea ulterioară, după tratament la pacienții care ating SVR: pacienții fără fibroză sau cu fibroza moderată și fără comportamente de risc în desfășurare sau alte comorbidități sunt eliminați din lista de monitorizare. Monitorizează pentru HCC se face la pacienții cu fibroză avansată sau ciroză. La pacienții cu ciroză se efectuează supravegherea pentru varicele esofagiene prin endoscopie, dacă au prezentat varice la endoscopia pre-tratament.

PREFAȚĂ

Protocolul clinic național este elaborat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale: Asociația Europeană pentru Studiul Ficatului (EASL) - 2018, Asociația Americană pentru Studiul Bolilor Ficatului (AASLD) și Societatea Bolilor Infecțioase din America (IDSA) - 2018 și Organizația Mondială a Sănătății (OMS) - 2017 privind hepatita cronică virală C la persoanele adulte și va servi drept bază pentru elaborarea protocoalelor instituționale. La recomandarea MSMPS, pentru monitorizarea protocoalelor instituționale pot fi folosite formulare suplimentare, care nu sunt incluse în protocolul clinic național.

A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

A1. Diagnosticul. Exemple de formulare a diagnosticului clinic.

1. Hepatită cronică virală C

Activitatea bolii: minimală, moderată, maximală

Manifestări extrahepatice (în caz că sunt prezente)

2. Ciroză hepatică virală C

- *Faza bolii:* activă, neactivă.
- *Stadializarea bolii:* conform scorului Child-Pugh: A, B, C.
- *Complicații:* fără complicații sau cu complicații.

Exemple de formulare a diagnosticului clinic:

- Hepatită cronică virală C, ARN-VHC 15000 U/ml, genotip 1b, activitate înaltă, stadiu de fibroză F2 Metavir (7,8 kPa determinat prin elastografie tranzitorie).
- Hepatită cronică virală C, ARN-VHC 300000 U/ml, genotip 1a, activitate minimală, stadiu de fibroză F2 Metavir (8,8 kPa determinat prin elastografie cu undă de forfecare), cu manifestări extrahepatice: vasculită crioglobulinemică secundară, forma tegumentară.
- Ciroză hepatică de etiologie virală C, ARN-VHC 25000 U/ml, faza activă, evoluție progresivă, decompensată portal (ascită) și parenchimos (insuficiență hepatocelulară cronică), stadiul Child-Pugh C (12 puncte), scorul MELD – 28 puncte. Hipersplenism grad 3.

A.2. Codul bolii (CIM 10)

B18.2 Hepatita cronică virală C

K 74.6 Ciroză hepatică de etiologie virală C, faza activă, evoluție progresivă, compensată, stadiul Child-Pugh: A (5 puncte).

A.3. Utilizatorii

- oficiile medicilor de familie (medici de familie și asistente medicale de familie);
- centrele de sănătate (medici de familie);
- centrele medicilor de familie (medici de familie);
- instituțiile/secțiile consultative (medici: gastroenterolog, hepatolog, infecționist, internist);
- asociațiile medicale teritoriale (medic de familie, gastroenterolog, hepatolog, infecționist);
- secțiile de boli interne ale spitalelor raionale, municipale și republicane (interniști);
- secțiile de gastroenterologie și hepatologie ale spitalelor raionale, municipale și republicane (gastroenterologi, hepatologi);
- secțiile de boli infecțioase ale spitalelor raionale și municipale, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase „Toma Ciorbă” (infecționiști/hepatologi).

Notă: Protocolul, la necesitate, poate fi utilizat și de alți specialiști.

A.4. Scopul protocolului

1. A contribui realizării obiectivului stabilit de Organizația Mondială a Sănătății (OMS) pentru eliminarea până în 2030 a infecției cu VHC ca și amenințare de sănătate publică.
2. A facilita depistarea pacienților cu infecția cronică cu VHC.
3. A ajuta medicii în îngrijirea pacienților adulți cu infecție cronică cu VHC.
4. A îmbunătăți calitatea examinării și a tratamentului pacienților cu boli hepatice determinate de

infecția cronică cu VHC. 5. A sprijini practica clinică privind evaluarea și managementul persoanelor cu infecție cronică cu VHC. 6. Îmbunătățirea speranței de viață și a calității vieții persoanelor cu boli hepatice determinate de infecția cronică cu VHC.	
A.5. Elaborat – 2008, reactualizat 2020	
A.6. Revizuire – 2025	
A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor ce au participat la elaborare.	
Elaborat de colectivul de autori:	Funcția
Eugen Tcaciuc	d.h.ș.m., profesor universitar, Șef Disciplina Gastroenterologie, Departamentul Medicină Internă, USMF „Nicolae Testemițanu”
Liudmila Tofan-Scutaru	d.ș.m., conferențiar universitar, Disciplina Gastroenterologie, Departamentul Medicină Internă, USMF „Nicolae Testemițanu”
Adela Țurcanu	d.ș.m., conferențiar universitar, Disciplina Gastroenterologie Departamentul Medicină Internă, USMF „Nicolae Testemițanu”
Elina Berliba	d.ș.m., conferențiar universitar, Disciplina Gastroenterologie Departamentul Medicină Internă, USMF „Nicolae Testemițanu”
Iulianna Lupașco	d.h.ș.m., conferențiar cercetător, Șef Laborator Gastroenterologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Tiberiu Holban	d.h.ș.m., profesor universitar, Șef Catedră Boli infecțioase, tropicale și parazitologie medicală, USMF „Nicolae Testemițanu”
Recenzenții oficiali: Plăcintă Gheorghe, d.h.ș.m., conferențiar universitar, șef Catedră de boli infecțioase, Facultatea Educație Continuă în Medicină și Farmacie USMF „Nicolae Testemițanu”; Liliana Groppa, d.h.ș.m., profesor universitar, șef Disciplină Reumatologie și Nefrologie, Departamentul Medicină Internă, USMF „Nicolae Testemițanu”	
Protocolul a fost discutat aprobat și contrasemnat:	
Denumirea	Numele și semnătura
Seminarul științific de profil 321. Medicină generală. Specialitatea: 321. Boli interne (gastroenterologie, hepatologie, nefrologie)	Sergiu Matcovschi
Catedra Medicină de familie USMF „Nicolae Testemițanu”	Ghenadie Curocichin
Agencia Medicamentului și Dispozitivelor Medicale	Silvia Cibotari
Consiliul de Experți al MSMPS	Aurel Grosu
Compania Națională de Asigurări în Medicină	Angela Belobrov
A.8. Definițiile folosite în document Hepatită cronică virală C, ARN-VHC 50000 U/ml, genotip 1b, activitate înaltă, grad de fibroză F2 Metavir (8,8 kPa determinat prin elastografie cu undă de forfecare); se stabilește în baza prezenței anticorpilor anti-VHC reactiv (+) și detectării ARN-VHC pozitiv, cu notarea gradului activității necroinflamatorii hepatice (funcție valori ALT, AST) și a stadiului de fibroză hepatică (după Metavir).	

- Hepatită cronică virală C, genotip 1a, activitate minimală, grad de fibroză F3 Metavir, (9,7 kPa determinat prin elastografie tranzitorie), cu manifestări extrahepatice: vasculită crioglobulinemică secundară, forma tegumentară.
- Ciroză hepatică de etiologie virală C, ARN-VHC 25000 U/ml, faza activă, evoluție progresivă, decompensată portal (ascită) și parenchimos (insuficiență hepatocelulară cronică), stadiul Child-Pugh C (12 puncte), scorul MELD – 28 puncte. Hipersplenism grad 3.

A.9. Informația epidemiologică (pentru boli infecțioase se vor include suplimentar date despre sursa de infecție, transmiterea, receptivitatea, sezonabilitatea și evoluția bolii)

Virusul Hepatitei C (VHC) este un virus comun transmis prin sânge care infectează aproximativ 180 de milioane de oameni în întreaga lume.

Prevalența totală globală a VHC este estimată la 2,5% (177,5 milioane de adulți infectați cu VHC), variind de la 2,9% în Africa și 1,3% în America, cu un nivel global de rata viraemică - 67% (118,9 milioane cazuri pozitive de ARN-VHC), variind de la 64,4% în Asia la 74,8% în Australasia. Genotipul 1 VHC este cel mai răspândit la nivel mondial (49,1%), urmat de genotipul 3 (17,9%), 4 (16,8%) și 2 (11,0%). Genotipurile 5 și 6 sunt responsabile pentru restul <5%. În timp ce genotipurile 1 și 3 sunt comune la nivel mondial, cea mai mare proporție din genotipurile 4 și 5 se află în țările cu venituri mai mici. Deși genotipurile 1 și 3 ale VHC sunt infecțiile cele mai prevalente la nivel global (67,0% dacă sunt luate în considerare împreună), alte genotipuri se găsesc mai frecvent în țările cu venituri mici, unde încă mai reprezintă o importantă proporție de cazuri de VHC. În schimb, așa-numitele tulpini „endemice” sunt comparativ mai rare și au fost restricționate pentru mult timp în regiuni specifice, cum ar fi Africa de Vest, Asia de Sud, Africa Centrală și Asia de Sud-Est. În prezent, doar o infecție cu genotipul 7 a fost raportată de la un imigrant din Africa Centrală din Canada.

Conform estimărilor OMS din 2015 cele mai afectate regiuni sunt Regiunea Mediterană de Est și Regiunea Europeană, cu o prevalență de 2,3%, respectiv 1,5%. Prevalența infecției cu VHC în alte regiuni după OMS variază de la 0,5% la 1,0%. În funcție de țară, infecția cu virusul hepatitei C poate fi concentrată în anumite populații. De exemplu, 23% din noile infecții cu VHC și 33% din mortalitatea prin VHC sunt atribuite consumului de droguri injectabile. Cu toate acestea, persoanele care injectează droguri și persoanele din închisori adesea nu sunt incluse în rapoartele naționale. În țările în care practicile de control al infecțiilor sunt sau au fost insuficiente, infecția cu VHC este adesea distribuită pe scară largă în populația generală. Există mai multe tulpini (sau genotipuri) ale virusului VHC, iar distribuția lor variază în funcție de regiune. Cu toate acestea, în multe țări, distribuția genotipului rămâne necunoscută.

La nivel mondial, hepatita C este o problemă majoră de sănătate publică, 71 de milioane de oameni fiind cronic infectat cu virusul hepatitei C (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>).

Persoanele cu infecție cu virusul hepatitei C netratate au creștere a mortalității totale aproximativ de cinci ori și a mortalității legate de ficat - de douăzeci de ori. Infecțiile acute cu virusul hepatitei C se pot prezenta asimptomatic și aproximativ 80-85% din infecțiile acute vor dezvoltă boală cronică. Infecția cronică cu virusul hepatitei C poate provoca leziuni hepatice semnificative, inclusiv dezvoltarea cirozei și carcinomului hepatocelular (HCC). VHC prezintă șapte genotipuri, inclusiv (în ordinea prevalenței) Genotip 1 (~ 46% din infecțiile cronice cu VHC), 3 (~ 22%), 2 (~ 13%) și 4 (~ 13%). Genotipul 1 (G1) și genotipul 3 (G3) al VHC, sunt asociate cu prezentări clinice diferite, inclusiv severitatea steatozei hepatice și răspunsurile atât la interferon (IFN) cât și la terapia antivirală cu acțiune directă (DAA). La persoanele cu infecție cu VHC G3, steatoza hepatică a fost raportată a fi mai severă și direct asociată cu încărcarea virală, cu îmbunătățirea semnificativă a steatozei la clearance-ul viral susținut. Nivelul colesterolului seric este scăzut la persoanele infectate cu VHC G3 în comparație cu alte genotipuri ale VHC, în concordanță cu degradarea metabolizată a lipidelor indusă de virus. Steatoza metabolică (spre deosebire de cea indusă de virus) tinde să predomine la persoanele infectate cu infecția cu VHC G1.

B. PARTEA GENERALĂ

B.1. NIVEL DE ASISTENȚĂ MEDICALĂ PRIMARĂ

Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Profilaxia		
1.1. Profilaxia primară a infecției virale C	- În prezent nu există vaccinuri disponibile pentru prevenirea infectării cu VHC. - Transmisia VHC poate fi evitată doar prin educație și respectarea strictă a standardelor igienice. - Profilaxia primară vizează evitarea factorilor de risc de infectare și informarea privitor la factorii de progresare a hepatitei cronice [1].	Obligatoriu: - Evitarea factorilor de risc pentru transmiterea infecției cu VHC (Casetele 2, 3, 4, 5; Tabelul 5): ✓ screening-ul și testarea <u>unică</u> generală a populației, efectuată după un plan stabilit, cu utilizarea testelor de diagnostic rapid (RDTs); ✓ testare în grupurile de risc, la persoanele cu factori de risc în desfășurare, bazată pe detectarea absenței/prezenței anticorpilor anti-VHC în plasmă/ser cu utilizarea testelor EIA clasice; ✓ introducerea medicamentelor cu utilaj medical steril, de unică folosință; ✓ sterilizarea corespunzătoare a echipamentelor medicale și utilajului medical, folosit la efectuarea procedurilor medicale în mediul sanitar ✓ excluderea folosirii obiectelor de igienă personală (foarfece, ace, lame etc.) ale persoanelor infectate cu virusul hepatitei C de alte persoane (A1). ✓ evitarea tatuajelor și a piercingului; ✓ evitarea contactelor sexuale neprotejate cu parteneri multipli; ✓ efectuarea de către lucrătorii medicali a măsurilor de protecție (folosirea mănușilor sterile, dezinfectarea utilajului medical, etc.). - Informarea populației referitor la modul sănătos de viață. ✓ Examinarea activă a grupurilor de risc, inclusiv, aprecierea anticorpilor anti-VHC la toate femeile însărcinate, în mod ideal la inițierea îngrijirii prenatale.
I	II	III
1.2. Profilaxia secundară	Profilaxia secundară prevede: ✓ suprimarea progresării maladiei; ✓ reducerea riscului de transmitere a maladiei; [2].	Obligatoriu: - Măsuri de reducere a progresării afecțiunii hepatice: (Casetă 3) ✓ persoanele cu infecție actuală cu VHC ar trebui să primească educație și intervenții menite să reducă progresia bolii hepatice și să prevină transmiterea VHC; ✓ adresarea persoanelor primar diagnosticate cu hepatită cronică virală C la specialist pentru diagnosticarea activității și severității bolii hepatice și estimarea oportunității tratamentului antiviral. ✓ acordarea tratamentului adecvat pacienților cu patologia hepatică determinată de VHC, conform recomandărilor specialiștilor în domeniu; (Tabelul 26 – 41); ✓ evaluarea fibrozei (pentru a facilita o decizie adecvată cu privire la strategia de tratament al infecției cronice cu VHC și pentru a determina necesitatea inițierii unor măsuri suplimentare pentru gestionarea cirozei, de exemplu, screening pentru carcinomul hepatocelular) cu utilizarea

		testelor de evaluare neinvazivă a fibrozei și de prezicere a cirozei: scorul APRI * și scorul FIB-4** (Tabelul 14, 15, 16; Casetele 9-10); ✓ abstenția de la alcool și, după caz, intervențiile pentru a facilita încetarea consumului de alcool; ✓ evaluarea pentru alte afecțiuni care pot accelera fibroza hepatică, inclusiv infecțiile cu hepatita B și HIV (Casetă 16, Tabelele 16-18); ✓ evitarea medicamentelor hepatotoxice (<i>fără prescripția medicului</i>) (Casetă 15); ✓ vaccinarea împotriva hepatitei A și hepatitei B (Casetă 4, Tabelul 13, 14). • Reducerea riscului de transmitere a maladiei: ✓ toate persoanele cu infecție cu VHC ar trebui să beneficieze de educație despre cum se poate evita transmiterea VHC către alții. ✓ evitarea donării de sânge, organe, țesuturi, lichid seminal; ✓ excluderea folosirii articolelor de uz personal străine: periute de dinți, lame de bărbierit, foarfece, etc., care ar putea avea sânge pe ele; ✓ informarea partenerilor sexuali despre riscul de transmitere a infecției cu VHC prin contact sexual, folosirea condoamelor. Recomandabil: ✓ Vaccinarea împotriva infecției pneumococice pentru pacienții cu ciroză
1.3. Screeningul bazat pe risc	Infecția cronică cu VHC poate fi dobândită și poate persista fără simptome; În 60%-80% din cazuri bolnavii cu hepatită cronică virală C (HCV C) nu prezintă acuze și nu se adresează medicului, ceea ce dictează necesitatea depistării active [13]. Transmiterea infecției cu VHC este asociată cu factori de risc identificabili, iar cele mai multe diagnostice rezultă din screeningul populațiilor cu risc.	Obligatoriu: • Examinarea pacienților cu acuze și simptome sugestive pentru patologie hepatică (Tabelul 5): ✓ screening serologic; ✓ screening biochimic; ✓ USG abdominală. • Identificarea și testarea activă a persoanelor din grupul de risc. Trebuie testate toate persoanele cu un factor de risc pentru infecția cu VHC (Tabelul 6). • Testul de screening corespunzător pentru VHC este serologia (anticorpi anti-VHC), care indică expunerea la VHC, fie infecție curentă, fie trecută (Tabelul 8, 9). • Toate femeile gravide trebuie testate pentru infecția cu VHC, în mod ideal la inițierea îngrijirii prenatale (Tabelul 6, Casetă 5).
Screeningul universal	Pentru a identifica toate cazurile de VHC și pentru a realiza eliminarea ghidurile OMS și EASL sprijină testarea generală a populației în setări în care anticorpul anti-VHC are cel puțin o seroprevalență de 2% până la 5%.”[7, 23]. Studiile recente de modelare efectuate în Statele Unite și	• Efectuarea testelor de diagnostic rapid (RDT) pentru ecranarea anticorpilor anti-VHC (Tabelul 5, Tabelul 8) • Se recomandă screening-ul universal pentru infecția cu VHC la toți adulții cu vârsta de 18 ani sau mai mult.

	Franța au demonstrat că screeningul universal este rentabil în comparație cu alte strategii de screening bazate pe vârstă, chiar și în regiunile cu prevalență scăzută a VHC (de exemplu > 0,07% și 0,23%).	
2. Diagnostic		
2.1. Suspectarea și confirmarea diagnosticului de hepatită cronică virală C	Se suspectă în caz de astenie, disfuncție cognitivă, depresie, manifestări extrahepatice incluzând crioglobulinemie, lichen planus, porfria cutanea tarda, sialoadenita limfocitară și glomerulonefrita membranoasă, etc.; a posibilei asocieri cu limfomul non-Hodgkin. Diagnosticul infecției cronice cu VHC se confirmă prin cercetări de laborator [8].	Obligatoriu: • Anamneza (Tabelul 7). • Examenul clinic (Caseta 6, 7). • Investigațiile paraclinice obligatorii și recomandate la necesitate (Tabelul 16). • Determinarea markerilor serologici ai infecției cu VHC (Tabelul 8-12). • Efectuarea diagnosticului diferențial cu alte patologii (Caseta 12). • Aprecierea severității bolii hepatice, a caracterului de evoluție, a manifestărilor extrahepatice și a prognosticului (Tabelul 4, 6, 15; Caseta 8, 9, 10).
2.2. Luarea deciziei privind consultația specialistului și/sau spitalizarea	Studiile au demonstrat că medicii generalişti pot trata în mod sigur și eficient cele mai multe cazuri necomplicate de VHC, inclusiv pacienții cu ciroză compensată [10-13]. Persoanele cu boală VHC mai complicată, precum cele cu ciroză decompensată sau cu carcinom hepatocelular (HCC), necesită îngrijire de la un specialist, deoarece acestea pot necesita considerente de gestionare și/sau proceduri mai complexe, cum ar fi esofagogastroduodenoscopia (EGD), paracenteză sau evaluarea transplantului hepatic. Tratamentul manifestărilor clinice extrahepatice, a comorbidităților ameliorează prognosticul bolii [14].	• Este necesară evaluarea pre-terapeutică pentru a estima severitatea fibrozei și a altor factori de referință care pot afecta tratamentul cu VHC și pentru a determina dacă un pacient trebuie co-gestionat cu sprijin de specialitate (Tabelul 13) • Se recomandă referirea la specialist a bolnavilor: (Tabelul 13) ✓ cu diagnosticul primar stabilit, pentru inițierea tratamentului antiviral, ✓ cu manifestări extrahepatice primar depistate (boli autoimune, manifestări cutanate, vasculare, boli endocrine etc.) ✓ pentru constatarea severității bolii și recomandarea tratamentului ✓ cu coinfecție cu VHB sau HIV ✓ cu rata estimată de filtrare glomerulară (eGFR) <30 ml/min/1,73 m² ✓ cu comorbidități necontrolate ✓ cu trombocite <150 × 10⁹/L (obțineți INR) ✓ cu progresarea rapidă a bolii; ✓ cu complicații ale cirozei ✓ pentru evaluarea criteriilor de spitalizare
3. Tratamentul hepatitei cronice virale C		

3.1. Tratamentul nemedicamentos	Optimizarea regimului de viață și alimentația rațională diminuează progresarea procesului patologic în ficat și previne dezvoltarea complicațiilor [15].	Obligativ: Recomandări privind modificările comportamentului (Caseta 15).
3.2. Tratamentul medicamentos	Scopul: profilaxia transmiterii infecției cu VHC, ameliorarea funcției hepatice; diminuarea progresiei procesului patologic în ficat și prevenirea complicațiilor, diminuarea morbidității și mortalității din cauza hepatitei cronice, a cirozei hepatice și complicațiilor ei, ameliorarea calității vieții [16].	Obligativ: - Inițierea, monitorizarea și evaluarea tratamentului antiviral, indicat de gastroenterolog/hepatolog sau infecționist/hepatolog sau internist instruit în TAV (Tabelul 6, 19, 45, 46, 47, 48; Caseta 5). - Tratamentul complicațiilor terapiei antivirale conform recomandărilor specialiștilor. - Tratamentul patogenetic (hipertensiunea portală) și simptomatic a cirozei hepatice și complicațiilor CH, conform recomandărilor specialiștilor în domeniu (vezi Protocoale clinice naționale respective).
4. Supravegherea /monitorizarea	Supravegherea se va efectua de medicul de familie în colaborare cu medic specialist gastroenterolog/hepatolog sau infecționist-hepatolog sau terapeut instruit în domeniu TAV [17]. Monitorizarea se va efectua conform fișei de monitorizare.	Obligativ: (Tabel 13, 29, 32, 42, 47; Caseta 16) - În cursul tratamentului antiviral, conform prevederilor - Odată în an – pentru pacienții cu fibroza avansată /ciroză hepatică, inclusiv, în caz de răspuns viral susținut. Recomandabil - La necesitate, în cazul pacienților: ✓ ce urmează tratamentul antiviral; ✓ cu boală hepatică severă determinată de VHC; ✓ cu manifestări extrahepatice, determinate de VHC.

B.2. NIVEL DE ASISTENȚĂ MEDICALĂ SPECIALIZATĂ DE AMBULATORIU

Descriere (măsurile)	Motive (reper)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Profilaxia		
1.1. Profilaxia secundară	Profilaxia secundară prevede diagnosticarea corectă a bolii hepatice, aprecierea severității, stabilirea comorbidităților, tratamentul adecvat, măsurile necesare pentru ameliorarea calității vieții pacientului și reducerea progresiei hepatitei/ cirozei hepatice, prevenirea dezvoltării	Obligativ: - Examinarea obiectivă a pacienților cu hepatita cronică și ciroză hepatică virală C în vederea identificării factorilor de risc pentru agravarea și progresia acestor maladii (Tabelul 5, 9-13). - Evaluarea fibrozei (pentru a facilita o decizie adecvată cu privire la strategia de tratament a infecției cronice cu VHC și pentru a determina necesitatea inițierii unor măsuri suplimentare pentru gestionarea cirozei, de exemplu, screening pentru carcinomul hepatocelular) cu utilizarea testelor de evaluare neinvazivă a fibrozei și de precizie a cirozei: scorul APRI * și scorul FIB-4** și măsurarea rigidității ficatului folosind tehnologii noninvazive: elastografia tranzitorie sau elastografie cu undă de forfecare acustică (<i>Shear Wave Elastography</i>). (Tabelul 14, 15, 17; Casetele 9-10); - Terapia antivirală individualizată (Tabel 23-43) Recomandabil:

	complicațiilor [17].	• Măsuri de suprimare a progresării maladiei la pacienții cu hepatită cronică și cu ciroză hepatică virală cu VHC (Caseta 3): ✓ evitarea alcoolului; ✓ evitarea medicamentelor hepatotoxice; ✓ vaccinarea contra hepatitelor A, B (Caseta 4, Tabelul 13, 14); ✓ tratamentul comorbidităților • Reducerea riscului de transmitere a maladiei (Caseta 2-5, Tabel 6, 19, 41): ✓ evitarea donării de sânge, organe, țesuturi, lichid seminal; ✓ excluderea folosirii obiectelor personale străine: periuță de dinți, lame de bărbierit, foarfece sau a altor articole personale, care ar putea avea sânge pe ele.
1.2. Screening	În 60%-80% din cazuri bolnavii cu hepatita cronică cu VHC nu prezintă acuze și nu se adresează medicului, ceea ce dictează necesitatea depistării active [19].	Obligatoriu: • Examinarea pacienților cu acuze și cu simptome de patologie hepatică (Tabel 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12) ✓ screening serologic ✓ screening biochimic ✓ USG abdominală. • Examinarea persoanelor din grupul de risc (Tabelul 5).
2. Diagnostic		
2.1. Suspectarea și confirmarea diagnosticului de hepatită cronică cu VHC	Diagnosticul hepatitei cronice cu VHC se suspectează prin datele de anamneză, rezultatele examenului clinic, investigațiilor instrumentale și de laborator. Etiologia bolii hepatice se confirmă prin stabilirea ARN-VHC pozitiv, dat severitatea se stabilește prin examenul clinico-paraclinic. [21].	Obligatoriu: • Anamneza (Tabelul 7) • Examenul clinic (Caseta 7) • Investigații paraclinice obligatorii și recomandate la necesitate (Tabelul 17) • Teste de diagnostic pentru infecția virală C (Tabelul 10) • Efectuarea diagnosticului diferențial cu alte patologii (Caseta 6, 12, Tabelul 14) • Estimarea gradului de activitate, a manifestărilor extrahepatice, a caracterului evolutiv al bolii, a stadiului de fibroză hepatică, a severității bolii hepatice și prezenței complicațiilor, a prognosticului maladiei (Caseta 8-11; Tabelul 4, 6, 14-16).
2.2. Luarea deciziei privind consultația specialistului și/ sau spitalizarea	Tratamentul manifestărilor psihoneurologice ameliorează prognosticul bolii [8].	• Evaluarea criteriilor de spitalizare (Caseta 14).
3. Tratamentul hepatitei cronice virale C		

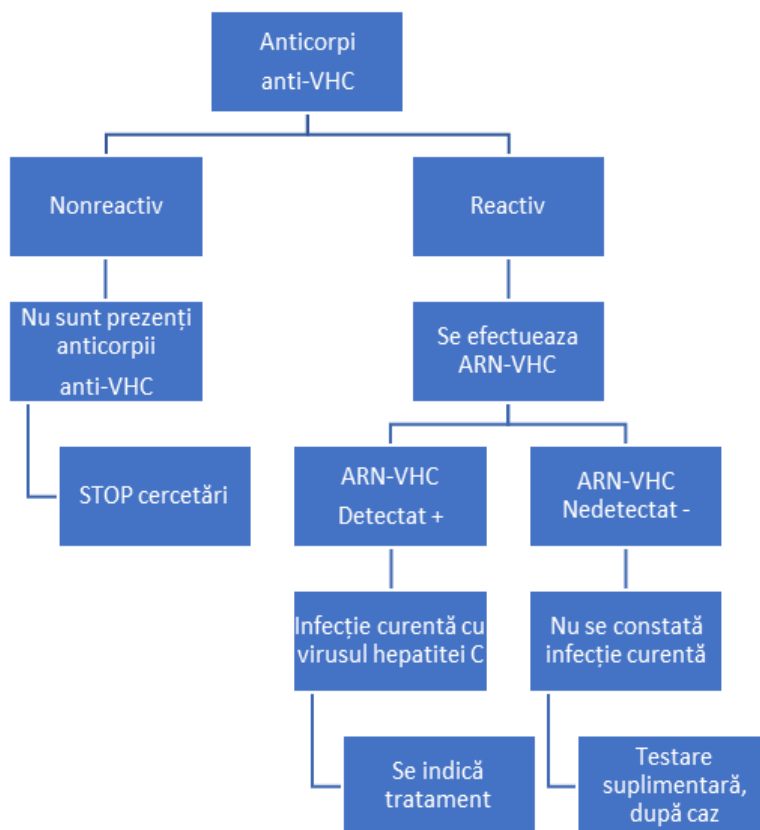
3.1. Tratamentul nemedicamentos	Optimizarea regimului de viață și a alimentația rațională diminuează progresarea procesului patologic în ficat și previne dezvoltarea complicațiilor [7].	Obligatori: Recomandări privind regimul și dieta, modificarea comportamentului (Caseta 15).
3.2. Tratamentul medicamentos	Scopul final al tratamentului antiviral - obținerea ARN-VHC nedetectabil în ser peste 12 și peste 24 săptămâni de la finalizarea terapiei antivirale (SVR 12/SVR 24). Obiective: prevenirea complicațiilor bolilor hepatice și extrahepatice cauzate de infecția cu VHC, ameliorarea calității vieții și prevenirea transmiterii ulterioare a VHC [6].	Obligatori: - Decizia de inițiere de a tratamentului antiviral se efectuează către medicul specialist gastroenterolog/hepatolog sau infecționist-hepatolog dar, în cazul absenței cirozei hepatice – și de terapeut instruit în tratament antiviral; inițierea, monitoringul și evaluarea tratamentului antiviral se face de către medicului de familie sub supravegherea medicilor specialiști (Caseta 18) - Terapia antivirală individualizată. - Recomandări vizând abordarea/tratamentul manifestărilor extrahepatice ale infecției cu VHC - În caz de ciroză hepatică: recomandări vizând tratamentul patogenetic, simptomatic al cirozei hepatice și complicațiilor CH (vezi protocoalele respective) - Recomandări vizând tratamentul complicațiilor terapiei antivirale
4. Supravegherea /monitorizare	Supravegherea se va efectua de către medicul de familie în comun cu specialiștii gastroenterolog /hepatolog/infecționist/sau medic terapeut instruit în domeniu TAV [9].	Obligatori toți bolnavii: (Tabel 13, 29, 32, 42, 47; Caseta 16) - Monitorizarea eficacității tratamentului antiviral, se va face de către medicul de familie în colaborare cu specialistul gastroenterolog/hepatolog conform prevederilor - Estimarea siguranței tratamentului antiviral la pacienții cu hepatită cronică virală C și cu ciroză hepatică virală C (Tabelul 24). - Identificarea efectelor adverse ale terapiei antivirale pentru infecția cu VHC și spitalizarea, la necesitate, pentru stabilirea conduitei de tratament (Caseta 14) - Supravegherea (Tabel 13, 29, 32, 42, 45-47; Caseta 16): ✓ odată în 6 luni pentru pacienții cu hepatită cronică virală C, cu fibroză F3 și cu ciroză hepatică virală C compensată, care au obținut răspuns viral susținut. ✓ odată la 3 luni pentru pacienții cu ciroză hepatică virală C decompensată. ✓ pentru verificarea eficienței tratamentului antiviral, conform protocolului Recomandabil: - La necesitate - în cazul pacienților cu ciroză, ce urmează tratamentul antiviral. - La necesitate - în cazul pacienților boală hepatică determinată de infecția cu virusul hepatitei C, cu manifestări extrahepatice

B.3. NIVEL DE ASISTENȚĂ MEDICALĂ SPITALICEASCĂ		
Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Spitalizarea	Scopul: stabilirea diagnosticului clinic și elaborarea tacticii terapeutice la pacienții cu diagnostic incert la etapele precedente, cu manifestări extrahepatice sau cu complicații ale bolii hepatice sau ale tratamentului antiviral. Necesară pentru efectuarea intervențiilor și a procedurilor de diagnostic și terapeutice, care nu pot fi executate în condiții de ambulatoriu. [11].	• Criterii de spitalizare (Caseta 14)
2. Diagnostic		
2.1. Confirmarea diagnosticului	Diagnosticul se confirmă prin datele de anamneză, rezultatele examenului clinic, ale investigațiilor instrumentale și de laborator [13].	Obligatori: • Anamneza (Tabelul 7) • Examenul clinic (Caseta 6, 7, 8, 12) • Investigațiile paraclinice obligatorii și cele recomandate la necesitate (Tabel 18) • Efectuarea diagnosticului diferențial cu alte patologii (Caseta 12) • Estimarea gradului de activitate, a caracterului evolutiv al bolii, a stadiului de fibroză hepatică, a severității bolii hepatice și prezenței complicațiilor, a prognosticului maladiei (Caseta 9-11).
3. Tratamentul hepatitei cronice virale C		
3.1. Tratamentul nemedicamentos	Optimizarea regimului și respectarea dietei reduce progresarea procesului patologic în ficat și previne dezvoltarea complicațiilor [14].	Obligatori: (Caseta 15) • Respectarea regimului și a dietei Recomandat: • Activitatea fizică individualizată conform cazului • Regim alimentar individualizat, conform gradului de activitate a bolii, prezentei manifestărilor extrahepatice, a complicațiilor, comorbidităților.
3.2. Tratamentul medicamentos	Tratamentul vizează eradicarea definitivă a VHC. Obiective: prevenirea complicațiilor bolilor hepatice și extrahepatice cauzate de infecția cu VHC, ameliorarea calității vieții și prevenirea transmiterii ulterioare a VHC [].	Obligatori: Decizia de inițiere sau de prelungire (daca a fost inițiat la etapa precedentă) a tratamentului antiviral individualizat (conform indicațiilor) (Tabel 19-43): ✓ Evaluarea tratamentului antiviral. ✓ Abordarea/tratamentul manifestărilor extrahepatice ale infecției cu VHC și recomandări concrete de tratament la etapa de ambulatoriu ✓ În caz de ciroză hepatică: tratamentul patogenetic, simptomatic al cirozei hepatice și complicațiilor CH (vezi protocoalele respective)

		și recomandări concrete de tratament la etapa de ambulatoriu ✓ Recomandări vizând tratamentul complicațiilor terapiei antivirale
4. Externarea	La externare este necesar de elaborat și de recomandat medicului de familie tactica ulterioară de management al pacientului [19].	Extrasul obligatoriu va conține: ✓ diagnosticul complet detaliat; ✓ rezultatele investigațiilor și ale tratamentului efectuat; ✓ recomandările explicite pentru pacient; ✓ recomandările pentru medicul de familie.

C.1. ALGORITMI DE CONDUITĂ.

Algoritm de diagnostic pentru identificarea infecției curente cu VHC



Abrevieri: VHC, virusul hepatitei C; ARN, acid ribonucleic.

C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR

C.2.1. CLASIFICAREA HEPATITEI CRONICE VIRALE C

Activitatea procesului patologic în ficat

Caseta 1. Gradul de activitate a procesului patologic în ficat

Se evaluează conform expresivității sindromului de citoliză:

- Activitate minimală – ALT și/sau AST ≤ 2 x limita superioară a valorilor normale (LSVN)
- Activitate moderată – ALT și/sau AST de la 2 x LSVN până la 5 x LSVN
- Activitate maximală – ALT și/sau AST ≥ 5 x LSVN.

Abrevieri: ALT, aspartataminotransferază; AST, aspartataminotransferază; LSVN, limita superioară a valorilor normale

Tabelul 1. Clasificarea histologică pentru boala hepatică indusă de virusul hepatitei C

<https://www.medscape.com/answers/775507-38335/what-are-the-histologic-scoring-systems-used-to-grade-hepatitis-c-virus-hcv-infection>

Gradul de activitate	Inflamarea portală	Hepatită de interfață	Necroza lobulară
1 – Minimal	Blândă	Limitată	Absentă
2 – Ușor	Blândă	Blândă	Limitată
3 – Moderat	Moderată	Moderată	Focală (neuniformă)
3 – Sever	Marcată	Marcată	Confluentă

Tabelul 2. Caracteristici histologice ale hepatitei C cronice

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4721971/>

Modificări portale	Leziuni lobulare		Fibroză	Modificări preneoplastice
○ Agregate limfoide portale/foliculi limfoizi reactivi ○ Hepatită de interfață ○ Deteriorarea conductelor biliare ○ Grupuri izolate de hepatocite în tracturile portale ○ Flebită	○ Necroinflamatorii ○ Steatoza ○ Pleomorfism nuclear și multinucleare ○ Hiperplazia celulelor sinusoidale ○ Microgranulome		○ Diferit grad	○ Schimbarea celulelor mari ○ Schimbarea celulelor mici ○ Focare fără fier
Activitate (A)	Necroza lobulară			
	Absentă 0		Moderată 1	Severă 2
Hepatita de interfață				
Absentă 0	A0		A1	A2
Minimă 1	A1		A1	A2
Moderată 2	A2		A2	A3
Severă 3	A3		A3	A3

Notă: Pentru aprecierea gradării activității necroinflamatorii și stadializării fibrozei în hepatita cronică, în Europa se utilizează cu precădere scorul METAVIR, introdus în 1996 de către Bedossa și Poynard.

Tabelul 3. Scorul METAVIR F (fibroză) [3, 8, 14]

• Absența fibrozei • Fibroză portală stelată, fără septuri • Fibroză portală, cu septuri rare • Fibroză portală, cu septuri • Ciroză	✓ F 0 ✓ F 1 ✓ F 2 ✓ F 3 ✓ F 4
--	---

Notă: Scorul METAVIR are avantajul scorificării continuative a fibrozei, cu ulterioara evaluare a ratei de progresare sau regresare a fibrozei.

Tabelul 4. Sistemele de scoruri *Child-Turcotte-Pugh* și *Modelul pentru boala hepatică în stadiul final (MELD)* pentru prezicerea prognosticului la persoanele cu boală hepatică decompensată [3, 8, 13, 14]

Scorul Child-Turcotte-Pugh			
Manifestări	Punctaj		
	+ 1 punct	+ 2 puncte	+ 3 puncte
Ascită	Absentă	Moderată	Severă
Encefalopatie	Absentă	Stadiul I sau II	Stadiul III – IV
Albuminemie	>35 G/L	28 – 35 G/L	<28 G/L
Bilirubinemie	< 34,2 μmol/l (<2 mg/dl)	34,2 – 51,3 μmol/l (2 – 3 mg/dl)	>51,3 μmol/l (>3mg/dl)
• Timp de protrombină (secunde controlul) > • Protrombina după Quick • Timp de protrombină /raport internațional normalizat	< 4	4 – 6	> 6
	>70%	40 –70%	<40%
	<1.7	1.7 – 2.3	>2.3
Interpretarea			
Clasificarea	Mortalitatea la 1 an	Luați în considerare referirea la centrul de transplant	
Clasa A (5-6 puncte)	0	Nu	
Clasa B (7-9 puncte)	20%	Da*	
Clasa C (10 + puncte)	55%		
Scorul MELD			
$MELD = 10 \times ((0,957 \times \text{Loge} (\text{creatinine}/88,4)) + (0.378 \times \text{Loge} (\text{bilirubina}/17,1)) + (1,12 \times \text{Loge} (\text{INR}))) + 6.43$			
Clasificare	Mortalitatea la 3 luni	Luați în considerare trimiterea la centrul de transplant	
MELD < 10	1.9%	Nu	
MELD 10-19	6%	Da, dacă MELD ≥ 13*	
MELD 20-29	19.6%		
MELD 30-39	52.6%		
MELD 40+	71.3%		
INR = raport normalizat internațional. * Indicațiile de evaluare efectuate pentru un centru de transplant hepatic includ scorul Child-Pugh ≥ B7, scorul MELD ≥ 13 sau unul dintre următoarele evenimente clinic: ascită refractară, peritonită bacteriană spontană, sindrom hepatorenal, encefalopatie hepatică recurentă sau cronică, carcinom hepatocelular mic sau malnutritie severă.			

Notă: Calculatoarele online sunt disponibile

C.2.2. PROFILAXIA (PRIMARĂ, SECUNDARĂ, TERȚIARĂ)

<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>

C.2.2.1. FACTORII DE RISC

Caseta 2. Populații care prezintă factori de risc pentru contaminarea cu virusul hepatitei C și trebuie luate în considerare pentru un test de screening al virusului hepatitei C (VHC) [3, 10, 15]

- Persoane cu comportamente de risc
- Persoanele care injectează droguri sau care au injectat vreodată droguri, sau care consumă ilicit droguri intranazal
- Persoanele aflate în condiții de custodie, tutelă
- Persoanele cu tatuaje sau piercing ale corpului
- Persoanele care au primit o transfuzie de sânge și produse de sânge nescrinate sau un transplant de organe, mai ales înainte de 1990
- Persoanele cu tulburări de coagulare care au primit produse din sânge sau produse de tratament cu factor de coagulare derivate din plasma, mai ales înainte de 1990
- Copii născuți din mame infectate cu VHC
- Persoanele cu practici sexuale care duc la expunerea la sânge (de exemplu, în rândul bărbaților care au relații sexuale cu bărbații, în special a celor cu infecție HIV)
- Partenerii sexuali ai unei persoane infectate cu VHC (persoanele cu risc mai mare de transmitere sexuală includ bărbați care au relații sexuale cu bărbați și persoane cu coinfecție cu VHC-HIV)
- Persoanele care au suferit o vătămare cu acul, inclusiv lucrători medicali, expuși la inocularea accidentală
- Migranți din regiuni cu prevalență ridicată (Egipt, Pakistan, Europa Mediterană și de Est, Africa și Asia)
- Persoanele infectate cu virusul imunodeficienței umane sau virusul hepatitei B
- Persoanele cu dovezi de boală hepatică, inclusiv cu niveluri ridicate de alinină aminotransferază
- Pacienții cu hemodializă cronică
- Persoanele care au efectuat proceduri medicale cu echipamente medicale reutilizate sau sterilizate necorespunzător, în special cu seringi și ace (de biopse) reutilizate în mediul sanitar
- Persoanele care au administrat imunoglobulina umană.
- Donatori de organe solide (vii sau decedați)

Notă:

- ✓ Riscul transmiterii sexuale este minimal, cu excluderea homosexualilor, cu diverse relații sexuale.
- ✓ Calea de transmitere verticală are un nivel jos (constituie 1-6%). Transmiterea infecției poate fi mai înaltă pentru fete decât pentru băieți și de la mamele infectate cu HIV, cu viremie înaltă.
- ✓ Procedurile medicale (inclusiv endoscopia, cu prelevarea biopsiei fără utilizare de utilaj de o singură folosință) prezintă risc de transmitere a infecției cu VHC, chiar și în țările Europei de Vest.
- ✓ Contactul habitual: Numărul de persoane care achiziționează VHC prin contact de uz casnic cu o persoană infectată cu VHC este extrem de scăzut. Aceste cazuri ar implica, cel mai probabil partajarea unui aparat de ras sau a periutei de dinți, deoarece acest proces ar putea implica transmiterea printr-un dispozitiv contaminat cu sânge.
- ✓ Hepatita C nu este răspândită prin lapte matern, alimente, apă sau contact ocazional, cum ar fi îmbrățișarea, sărutarea și împărtășirea alimentelor sau băuturilor cu o persoană infectată.

Caseta 3. Factori de risc în progresarea hepatitei virale C [13]***Factori de risc, ce țin de gazdă***

• <i>Nonmodificabili</i> ✓ Etapa fibrozei ✓ Gradul de inflamație ✓ Vârsta mai mare la momentul infectării ✓ Sex masculin ✓ Transplant de organe	• <i>Modificabili</i> ✓ Consumul de alcool ✓ Boala ficatului gras nonalcoolic ✓ Obezitatea - Rezistența la insulină
--	---

Factorii de risc virali

- Infecția cu Genotipul 3
- Coinfecție cu virusul hepatitei B sau cu HIV

C.2.2.2. SCREENINGUL HEPATITEI CRONICE VIRALE C

În 60-70% cazuri, bolnavii cu hepatită cronică virală C nu prezintă acuze și nu se adresează medicului. Din această cauză, depistarea timpurie a patologiei hepatice indusă de virusul hepatitei C necesită o tactică activă, în special aceasta se referă la pacienții din grupurile de risc.

Caseta 4. Recomandări în profilaxia transmiterii infecției cu virusul hepatitei C [3, 10, 15]

- Actualmente nu există un vaccin apt să protejeze de infectarea cu virusul hepatitei C. Infectarea cu virusul hepatitei C poate fi evitată doar prin respectarea strictă a normelor și standardelor epidemiologice și sanitar-igienice. Riscul transmiterii infecției sporește odată cu creșterea nivelului încărcăturii virale.
- Factorii genetici, de asemenea, pot influența asupra susceptibilității la infectarea cu virusul hepatitei C.
- Aproximativ 25% din infecțiile acute cu VHC se vor recupera spontan în decurs de 6 luni.
- Persoanele care au fost în contact cu ace infectate trebuie să fie testate pentru ARN-VHC în decurs de 4 săptămâni (B2).
- Pacienții infectați cu virusul hepatitei C nu trebuie să permită ca obiectele lor de igienă personală (foarfece, ace, lame etc.) să fie folosite de alte persoane (A1).
- Profesioniștii din domeniul medical de sănătate trebuie să fie testați pentru infecția cu virusul hepatitei C. Profesioniștii la care s-a determinat ARN-VHC „+” trebuie să evite activitatea ce implică risc înalt de împunsături accidentale sau lezarea tegumentelor și a mucoaselor (C2).
- Membrii familiilor în care sunt bolnavi cu infecția VHC trebuie să fie testați cel puțin odată pentru infecția cu virusul hepatitei C (C1).
- Consumatorii de droguri trebuie să fie informați despre căile de transmitere a infecției cu virusul hepatitei C și urmează să fie aprovizionați cu seringi și ace sterile, să fie periodic testați la anticorpii anti-VHC (B2).
- Bolnavii cu hepatită cronică virală C trebuie să fie vaccinați contra virusurilor hepatice A și B (B2).

Caseta 5. Recomandări în profilaxia transmiterii verticale a infecției cu virusul hepatitei C [2, 3, 13, 14, 22, 23, 24, 25, 27]

- Testare de anticorpii anti-VHC la femeile gravide. Toate femeile însărcinate trebuie testate pentru infecția cu VHC în mod ideal la inițierea îngrijirii prenatale. (IIb, C).
- Pentru femeile de vârstă reproductivă cu infecție VHC cunoscută, se recomandă tratamentul antiviral înainte de a lua în considerare sarcina, ori de câte ori este posibil, pentru a reduce riscul de transmitere a VHC către viitorii descendenți. (II, B).
- Tratamentul în timpul sarcinii nu este recomandat din cauza lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea. (IIb, C)
- ARN-VHC și teste hepatice de rutină sunt recomandate la inițierea îngrijirii prenatale pentru femeile gravide pozitive pentru anticorpii VHC pentru a evalua riscul de transmisie de la mamă la copil și gradul de boală hepatică. (II, B).

- Toate femeile gravide cu infecție cu VHC trebuie să beneficieze de îngrijire prenatală și intrapartală adecvată pentru riscurile lor individuale de obstetrică; nu există nici o intervenție cunoscută în prezent pentru a reduce riscul de transmisie de la mamă la copil. (I, B).
- La femeile gravide infectate cu VHC, cu prurit sau cu icter, ar trebui să existe un indice ridicat de suspiciune pentru colestază intrahepatică a sarcinii cu evaluarea ulterioară a alanin aminotransferazei ALT, a aspartat aminotransferazei AST și a acizilor biliari serici. (I, B).
- Femeile infectate cu VHC cu ciroză trebuie să fie sfătuite cu privire la riscul crescut de apariție a unor reacții adverse materne și perinatale. Antenatal și îngrijirea perinatală ar trebui să fie coordonată cu medicul matern-fetal (de exemplu, sarcinii cu risc înalt), obstetrician. (I, B).
- Alăptarea la sân - încurajată pentru sănătatea copiilor, cu excepția cazurilor în care mama a sângerat sau contextul coinfecției cu virusul imunodeficienței umane. (I, B).
- Femeile cu infecție cu VHC ar trebui să aibă reevaluarea ARN-ului VHC după naștere pentru a estima clearance-ul spontan. (I, B).
- Reducerea de proceduri invazive (amniocenteza, etc.) la mamele infectate pentru a împiedica transmiterea pe verticală a hepatitei C la fătul lor.
- Secțiunea cezariană nu este recomandată.
- Terapia etiologică nu trebuie oferită femeilor însărcinate cu hepatită C, fie pentru a trata VHC, fie pentru a reduce riscul transmiterii vertical.
- Toți copiii născuți de femei infectate cu VHC trebuie să fie testați pentru infecția cu VHC. Se recomandă testarea utilizând un test pe bază de anticorpi doar la vârsta copilului de 18 luni sau după vârsta de 18 luni. (I,A).
- Testarea cu un test de ARN VHC poate fi luată în considerare în primul an de viață, dar nu este cunoscută o dată optimă a unui astfel de test. (II a, C).
- Nu este recomandată retestarea prin ARN VHC. (III, A).
- Copiii care sunt pozitivi pentru anticorpii anti-VHC după vârsta de 18 luni trebuie testați cu un test de ARN-VHC după vârsta de 3 ani pentru a se confirma infecția cronică cu virusul hepatitei C. (I, A).
- Frații copiilor cu VHC dobândit pe verticală trebuie să fie testați pentru infecția VHC dacă sunt născuți din aceeași mamă infectată. (I,C).

Tabelul 5. Screening pentru infecția cronică cu VHC [7, 9, 13, 14, 23, 24, 25, 27]

Strategii de screening:

- Screening-ul în legătura cu situația epidemiologică locală* și pentru realizarea Programelor naționale va include:
- ✓ testarea unică generală a populației, efectuată după un plan stabilit, cu utilizarea testelor de diagnostic rapid (RDTs).
- ✓ testare în grupurile de risc, la persoanele cu factori de risc în desfășurare, bazată pe detectarea absenței/prezenței anticorpilor anti-VHC în plasmă/ser cu ajutorul testelor EIA clasice.

Testarea anticorpilor anti-VHC

- Trebuie oferită în scop de prevenire, îngrijire și tratament al infecției cu VHC:
- ✓ Pentru screening populațional se vor utiliza teste de diagnostic rapid (RDTs) (ca o alternativă la EIA clasice) la locul de îngrijire a pacientului (de către medicul de familie) pentru a facilita screeningul, a îmbunătăți accesul la îngrijire.
- ✓ Screenin-ul în grupurile de risc se va efectua prin testarea anticorpilor anti-VHC în plasmă/ser cu ajutorul EIA clasică**.

Testarea ARN-VHC

- Dacă au fost detectați anticorpi anti-VHC, se va efectua testarea cantitativă a ARN-VHC plasmatic/seric pentru identificarea pacienților cu infecție în progres continuu.
- Dacă se detectează anticorpi anti-VHC reactivi (+), ARN-VHC ar trebui să fie determinată printr-o metodă moleculară sensibilă cu limita inferioară de detecție ≤ 15 UI/ml (A1).
- Persoanele anti-VHC pozitive cu ARN-VHC-negativ ar trebui testate pentru ARN-VHC ulterior, peste 12 și 24 săptămâni pentru a confirma clearancele definitiv (A1).

Notă: * Pentru locațiile cu seroprevalența a anticorpilor anti-VHC (anti-HCV) de cel puțin 2% până la 5% se recomandă ca toți adulții să dispună de acces de rutină la testare și să li se ofere testare (abordarea de testare a populației generale).

**Screeningul anticorpilor anti-VHC poate fi înlocuit cu o analiză calitativă a ARN-VHC (limita inferioară de detecție ≤ 1000 UI/ml ($3,0 \text{ Log}_{10}$ UI/ml) sau cu testarea antigenului *core* al VHC (care este marker veridic al replicării).

Abrevieri: RDTs, teste de diagnostic rapid; EIA, analiza imunoenzimatică (*enzyme-linked immunosorbent assay*)

Tabelul 6. Schema de examinare a persoanelor din grupul de risc pentru depistarea timpurie a infecției cu virusul hepatitei C [2, 3, 7, 13, 14, 19, 21]

Grupuri de risc	Metode	Frecvența
• Persoane cu elevarea inexplicabilă a aminotransferazelor • Persoane, care utilizează medicamente și droguri injectabile • Recipienți de sânge și organe (transfuzii repetate de sânge, hemofilie, transplant de organe) • Lucrători medicali, expuși la inocularea accidentală cu sânge infectat • Persoane cu contacte sexuale neprotejate sau care aplică tatuaje, piercing, acupunctura • Persoane care se află în închisori și copii din case-internat • Persoane infectate cu HIV și alte boli sexual transmisibile • Persoanele cu alte hepatite virale, inclusiv cu VHB • Persoane supuse hemodializei • Persoane care necesită terapie imunosupresivă • Bolnavii oncologici primar depistați • Bolnavii de tuberculoză primar depistați; • Persoane născute în zonele hiperendemice, imigranții sau copii adoptați • Contactii din focare de H V acute și cronice • Femeile gravide • Frații copiilor cu VHC dobândit pe verticală trebuie să fie testați pentru infecția VHC dacă sunt născuți din aceeași mamă infectată.	Screening serologic: • anticorpi anti-VHC IgG/IgM*	Odată în 12 luni
	• ARN-VHC, test cantitativ	La depistarea primară a anticorpilor anti-VHC pozitivi
	• ARN-VHC, test cantitativ**	Odată în 12 luni
	• Teste hepatice de rutină: ALT, AST, LDH, FA, GGTP, bilirubina conjugată și bilirubina liberă, proteina totală, albumina, protrombina • Hemoleucogramă și trombocite	Odată în 6 luni
	USG organelor interne (ficatului, splinei, sistemului portal, etc.)	Odată pe an
• Femeile gravide	Screening serologic: • anticorpi anti-VHC • ARN-VHC, cantitativ, în caz de pozitivitate a anticorpilor anti-VHC	La inițierea îngrijirii prenatale și după naștere
	• Testele hepatice de rutină: ALT, AST, FA, GGTP, bilirubina conjugată și bilirubina liberă, proteina totală, albumina, protrombina. • Hemoleucograma, trombocitele și VSH Suplimentar: LDH, acidul uric	Trimestrial

	seric, acizii biliari serici, lipidograma, glicemia, feritina	
• Copii născuți de la mame infectate cu VHC, care sunt după vârsta de 18 luni pozitivi pentru anticorpii anti-VHC	ARN-VHC, test cantitativ, prin PCR în timp real (<i>real-time</i>)	La vârsta de 3 ani (pentru a se confrunta infecția cronică cu virusul hepatitei C)
	Screening serologic: Anticorpi anti-VHC	La vârsta de 18 luni

Notă:

*Persoanelor seronegative cu factori de risc în curs de transmitere a VHC sunt recomandate testele serologice anuale pentru anticorpi anti-VHC.

- ✓ **Pentru persoanele care sunt seropozitive, dar la care nu se detectează ARN-VHC pozitiv (care indică infecția anterioară), testarea anuală a ARN-VHC este recomandată numai în caz de stabilire a factorilor de risc în curs de transmitere a VHC (reinfectare).
- ✓ Pacienții cu rezultatele testării serologice ale VHC prealabile pozitive nu necesită teste serologice repetate, deoarece majoritatea oamenilor vor avea anticorpi anti-VHC detectabili pe viață, indiferent de tratamentul antiviral.

C.2.3. CONDUITA PACIENTULUI CU HEPATITĂ CRONICĂ VIRALĂ C/CIROZĂ HEPATICĂ VIRALĂ C

C.2.3.1. ANAMNEZA:

Tabelul 7. Anamneza pacientului cu hepatită cronică/ciroză hepatică virală C

[3, 7, 13, 14, 19, 21]

Istoric detaliat al pacientului	Evaluarea comorbidităților	Estimarea potențialelor interacțiuni medicament-medicament
Factorii de risc de achiziție a VHC	Estimarea consumului de alcool	Notarea medicamentelor utilizate curent, cu posologia
Terapiile anterioare pentru infecția cu VHC	Consumul de droguri injectabile	Vitaminele și suplimentele pe bază de plante
Prezența altor boli hepatice, prezentă coinfectiei VHB-VHC sau HIV-VHC	Indicele de masă corporală	Medicamentele utilizate pe baza necesităților.
Severitatea bolii, stigmatele de ciroză.	Diabetul zaharat și sindromul metabolic	
	Funcția renală: creatinina, rata estimată de filtrare glomerulară (eGFR).	

C.2.3.2. EXAMENUL CLINIC

Caseta 6. Semne și simptome ale hepatitei cronice virale C [3, 5, 7, 9, 13,14, 21]

Majoritatea persoanelor cu infecție cronică cu VHC sunt asimptomatice sau au simptome nespecifice, cum ar fi oboseala cronică și depresia. Oboseala poate fi foarte marcată. Manifestări mai puțin comune sunt: greață, slăbiciune, mialgii, artralгии și pierderea în greutate. Infecția cu VHC poate fi însoțită de tulburări cognitive. Toate aceste simptome sunt nespecifice și nu reflectă activitatea bolii sau severitatea acesteia. Oboseala, ca cel mai comun simptom, poate fi prezentă în multe alte situații (inclusiv grupurile de control în cadrul „clinic sănătoși”).

În 60-70% din cazuri pacienții cu hepatită cronică cu VHC nu prezintă acuze și diagnosticul se stabilește ocazional. Hepatomegalia de diferite grade este prezentă în circa 30% din cazuri, iar splenomegalia – în 10-15% din cazuri. Aminotransferazele pot varia considerabil în istoria naturală a hepatitei cronice cu VHC. Majoritatea pacienților au doar creșteri ușoare ale aminotransferazelor.

Până la o treime din pacienți au valori normale ale ALT serice (Martinot-Peignoux, 2001; Puoti, 2002). Aproximativ 25% din pacienți au o concentrație ALT serică de mai mult de două norme, dar, de obicei, mai puțin de 5 ori peste limita superioară a valorilor normale. Creșteri de 10 ori față de limita superioară a normalului sunt relevate foarte rar. Există o corelație slabă între concentrațiile aminotransferazelor hepatice și tabloul histopatologic. Chiar și pacienții cu valori normale ale ALT prezintă dovezi histologice de inflamație cronică în majoritatea cazurilor (Mathurin, 1998). Gradul de afectare este, de obicei, minim sau mic la acești pacienți.

În cele din urmă, mulți dezvoltă boli hepatice cronice, care pot varia de la ușoare până la severe, inclusiv ciroză și cancer hepatic. Boala hepatică cronică la persoanele infectate cu VHC este de obicei insidioasă, progresând lent, fără semne sau simptome timp de câteva decenii. De fapt, infecția cu VHC adesea nu este recunoscută până atunci când persoanele asimptomatice sunt identificate pozitive pentru anticorpi anti-VHC când sunt examinate pentru donarea de sânge sau atunci când sunt detectate în timpul examinărilor de rutină nivelurile crescute de ALT.

Simptomele inițiale ale hepatitei cronice virale C sunt adesea extrahepatice, implicând cel mai frecvent articulațiile, mușchii și pielea. Exemplele includ următoarele: artralгии, parestezii, mialgii, prurit, sindromul *Sicca*, neuropatie senzorială.

Simptomele caracteristice unor complicații ale bolii hepatice avansate sau decompensate sunt legate de disfuncția sintetică și hipertensiunea portală, cum ar fi următoarele:

- ✓ Modificări ale stării mentale (encefalopatie hepatică)
- ✓ Edeme de gleznă și distensie abdominală (ascită)
- ✓ Hematemeză sau melenă (sângerare variceală)

Examenul fizic de obicei nu prezintă modificări până la dezvoltarea hipertensiunii portale sau a bolii hepatice decompensate.

Semne la pacienții cu boală hepatică decompensată includ următoarele:

- ✓ Semne observate la mână: eritem palmar, contractură *Dupuytren*, asterixis
- ✓ Semne observate în regiunea capului: sclere icterice, atrofia mușchiului temporal, glanda parotidă mărită, cianoză
- ✓ Fetor hepaticus
- ✓ Ginecomastia, testicule mici
- ✓ Semne abdominale: hernie paraumbilicală, ascită, *caput medusae*, hepatosplenomegalie, ascită
- ✓ Edeme ale membrelor inferioare
- ✓ Parul pe corp firav
- ✓ Semne pe tegumente: teleangiectazii (stelute vasculare), peteșii, excoriații datorate pruritului.

Normalizarea aminotransferazelor după terapia antivirală nu reflectă neapărat o îmbunătățire histologică.

Caseta 7. Sindroame clinice în patologia hepatică determinată de virusul hepatitei C * []

- ✓ Sindromul asteno-neurotic
- ✓ Sindromul de durere abdominală
- ✓ Sindromul dispeptic
- ✓ Sindromul icteric
- ✓ Sindromul hemoragipar (caracteristic pentru ciroza hepatică).
- ✓ Sindromul edematos (caracteristic pentru ciroza hepatică).

Notă: *Sindroamele clinice se atestă funcție severitate a bolii hepatice

Caseta 8. Manifestările extra-hepatice în infecția cronică cu VHC [11, 15, 16]

Frecvente: depresia (24%), diabetul zaharat (15%) și boală renală cronică (10%) - consecință a nefropatiei asociate cu infecția cu VHC (glomerulonefrită membranoproliferativă, membranoasă).

Altele:

Organ-specific: tiroidiene (boli tiroidiene autoimune – tiroidita Hashimoto), pulmonare (fibroză pulmonară idiopatică), renale (glomerulonefrită), dermatologice (porfirie cutanea tardă, purpură palpabilă, porfirie cutanea tardă, lichen plan, eritem acral necrotic, eritem multiform, eritem nodular, vitiligo, sindromul Behcet etc.), oculare.

Metabolice, endocrine: rezistență la insulină, diabet zaharat, insuficiența hormonului de creștere.

Autoimune, reumatologice: crioglobulinemie, neuropatie periferică, artralгии de tip reumatoid/oligopoliartrite, artrita reumatoidă, periarterită nodoasă, pozitivitate a factorului reumatoid, sindrom sicca, miopatie, sindrom antifosfolipidic, dermatomiozită etc.

Hematologice: boli limfoproliferative (limfom non-Hodjkin B-celular), trombocitopenie idiopatică, gamopatie monoclonală, anemie hemolitică autoimună, sindromul hipereozinofilic.

Cardiovasculare: accident vascular cerebral, infarct miocardic acut, cardiomiopatie hipertrofică sau dilatativă/miocardită.

Diverse: oboseală cronică, fatigabilitate, tulburări cognitive, dereglări psihomotorii, depresie.

Notă: Prevalența manifestărilor extrahepatice este independentă de gradul de fibroză hepatică.

C.2.3.3. Investigații paraclinice

C.2.3.3.1. Scheme de investigații paraclinice

Tabelul 8. Analize de screening pentru anticorpi anti-VHC, aprobate de FDA [13]

Formatul	Producătorul	Testul
Abbott HCV EIA 2.0	Abbott Laboratories Abbott Park, IL, USA	EIA ^a (manual)
Advia Centaur HCV	Siemens Healthcare Malvern, PA, USA	CIA ^b (automat)
Architect Anti-HCV	Abbott Laboratories Abbott Park, IL, USA	CMIA ^c (automat)
AxSYM Anti-HCV	Abbott Laboratories Abbott Park, IL, USA	MEIA ^d (automat)
OraQuick HCV Rapid Antibody Test	OraSure Technologies, Inc. Bethlehem, PA, USA	Imunocromatografic (manual)
Ortho HCV Version 3.0 ELISA Test System	Ortho-Clinical Diagnostics, Inc. Raritan, NJ, USA	EIA ^a (manual)
VITROS Anti-HCV	Ortho-Clinical Diagnostics, Inc. Raritan, NJ, USA	CIA ^b (automat)
Abbott HCV EIA 2.0	Abbott Laboratories Abbott Park, IL, USA	EIA ^a (manual)

Notă: Mai multe analize de sânge sunt efectuate pentru a testa infecția cu VHC, inclusiv:

- Testele de screening pentru anticorpi împotriva VHC (anti-VHC) - testul imuno-enzimatic (EIA) și testul prin imunizare îmbunătățită în chimioluminiscentă (CIA)
- Teste calitative pentru detectarea prezenței sau absenței virusului (reacția de polimerizare în lanț [PCR] a ARN-VHC)
- Teste cantitative pentru a detecta cantitatea (titrul) de virus (ARN-VHC, prin PCR).

Abrevieri:

- EIA^a, analiză imuno-enzimatică
- CIA^b, test imuno-luminiscent
- CMIA^c, imunologie a microparticulelor chimio-luminiscente
- MEIA^d, test imuno-enzimatic cu microparticule

Tabelul 9. Testare și urmărire inițială a infecției cu VHC [13]

Recomandări pentru testarea și urmărirea inițială a infecției cu VHC	
RECOMANDAT	Evaluare
Un test de anticorpi anti-VHC este recomandat pentru testarea inițială a infecției cu VHC. Dacă rezultatul este pozitiv, infecția curentă ar trebui confirmată printr-un test sensibil pentru acidul ribonucleic (ARN) al virusului hepatitei C: ARN-VHC.	I, A
Dintre persoanele cu un test de anticorp anti-VHC negativ, care sunt suspectate de boală hepatică, se recomandă testarea ARN-VHC sau testarea de urmărire a anticorpilor anti-VHC dacă expunerea la VHC a avut loc în ultimele 6 luni; testarea ARN-VHC poate fi luată în considerare și pentru persoanele care sunt imunocompromise.	I, C
Printre persoanele cu risc de reinfecție după eradicarea virală spontană sau legată de tratament anterior, se recomandă testarea ARN-VHC, deoarece se așteaptă ca un test de anticorpi anti-VHC să fie pozitiv.	I, C
Testul cantitativ ARN-VHC este recomandat înainte de inițierea terapiei antivirale pentru a documenta nivelul inițial al viremiei (adică încărcarea virală bazală).	I, A
Testarea genotipului VHC este recomandată pentru a ghida selecția celui mai potrivit regim antiviral.	I, A

Persoanele care s-au dovedit a avea un test pozitiv de anticorpi anti-VHC și rezultate negative pentru ARN-VHC prin reacția de polimerazei în lanț (PCR) ar trebui să fie informați că nu au dovezi de infecție actuală (activă) cu VHC.	I, A
--	------

C.2.3.3.2. Evaluarea fazei infecției virale C

Tabelul 10. Diagnosticul infecției acute și cronice cu VHC [3, 10, 13, 15]

Recomandări	Gradul de evidentă	Gradul de recomandare
Toți pacienții cu suspiciune de infecție cu VHC trebuie testați pentru anticorpi anti-HCV în plasmă sau în ser ca test de diagnostic de primă linie*	A	1
În cazurile de hepatită C acută suspectată, la pacienții imunocompromiși și la pacienții hemodializați, testarea ARN-VHC plasmatic trebuie să facă parte din evaluarea inițială	A	1
Dacă s-au detectat anticorpi anti-VHC, ARN-VHC trebuie determinat printr-o metodă moleculară sensibilă (limita inferioară de detectare ≤ 15 UI/ml)	A	1
Persoanele cu anticorpi anti-HCV pozitivi (+), dar ARN-VHC negativ (–) trebuie retestați mai târziu pentru ARN-VHC: peste 12 și peste 24 de săptămâni pentru a confirma <i>clearance</i> -ul definitiv	A	1

Notă: *În caz de suspectare a hepatitei virale acute C sau la pacienți imunocompromiși, testarea ARN-VHC trebuie să facă parte din evaluarea inițială (A1).

Tabelul 11. Interpretarea rezultatelor testărilor pentru infecția cu VHC [3, 10, 15]

Ac anti-VHC	ARN-VHC	Interpretarea
pozitiv	pozitiv	Hepatită virală C acută sau cronică, în funcție de contextul clinic
pozitiv	negativ	✓ Expunerea anterioară la infecția cu VHC, cu rezolvarea infecției ✓ Hepatita virală C acută, cu nivel redus de viremie ✓ Test anticorpi anti-VHC fals pozitiv* (retestare peste 4-6 luni)
negativ	pozitiv	✓ Hepatită virală C acută, faza precoce, timpurie ✓ Hepatită virală C cronică la o persoană imunocompromisă ✓ Test anti-VHC fals negativ**
negativ	negativ	Absența infecției cu VHC

Notă:

- ✓ Cercetarea anticorpilor anti-VHC Ig M nu poate face discriminări între hepatita acută virală C și hepatita cronică virală C.
- ✓ *Teste anti-VHC *fals pozitive* - posibile în procesele autoimune cronice, dar poate să apară și la pacienții fără factori de risc și fără semne de boală hepatică. Apar mai des atunci când sunt testate persoane cu risc scăzut de infecție cu VHC (de exemplu, donatori de sânge). Este important să urmăriți toate testele anti-VHC pozitive cu un test ARN pentru a stabili infecția curentă.
- ✓ **Testul anti-VHC *fals negativ* este posibil la bolnavii cu imunitate deprimată, de exemplu, cu infecția HIV, la persoanele cu insuficiență renală cronică sau cu crioglobulinemie esențială mixtă asociată, cu boli hematologice maligne etc.

Tabelul 12. Interpretarea rezultatelor testărilor pentru infecția cu VHC și acțiunile ulterioare
https://www.cdc.gov/hepatitis/hcv/pdfs/hcv_graph.pdf

Rezultat testare	Interpretare	Acțiunile următoare
Anticorp anti-VHC: nereactiv	Nu au fost detectați anticorpi pentru VHC	Eșantionul poate fi raportat ca nereactiv pentru anticorpul VHC. Nu este necesară nicio acțiune suplimentară. Dacă este suspectată expunerea recentă la persoana testată, testează ARN-ul-VHC. *
Anticorp anti-VHC: reactiv	Infecție prezumtivă cu VHC	Un rezultat reactiv repetat este în concordanță cu infecția actuală cu VHC, sau infecția trecută cu VHC rezolvată, sau falsa pozitivitate biologică pentru

		anticorpii anti-VHC. Test pentru ARN-VHC pentru identificarea infecției curente.
Anticorp anti-VHC reactiv, detectat ARN-VHC	Infecția actuală (curentă) cu VHC	Oferiți persoanei testate consiliere adecvată și referiți persoana testată la îngrijire și tratament. **
Anticorp anti-VHC reactiv, ARN-VHC nu a fost detectat	Nu există infecție actuală cu VHC	Nu este necesară nicio acțiune suplimentară în majoritatea cazurilor. Dacă se dorește distincția între pozitivitatea adevărată și falsa pozitivitate biologică pentru anticorpii VHC și dacă proba este reactivă în mod repetat în testul inițial, se testează cu un alt test de anticorpi anti-VHC. Urmăriți testarea ARN-VHC și consiliere adecvată, în anumite situații. ***

Notă:

* Dacă testarea ARN-VHC nu este posibilă și persoana testată nu este imunocompromisă, faceți teste de urmărire a anticorpului HCV pentru a demonstra seroconversie. Dacă persoana testată este imunocompromisă, luați în considerare testarea ARN-VHC.

** Se recomandă înainte de inițierea terapiei antivirale testarea pentru ARN-VHC într-o probă ulterioară de sânge pentru a confirma pozitivitatea ARN-VHC.

*** Dacă persoana testată este suspectată de expunere la VHC în ultimele 6 luni sau are dovezi clinice ale bolii VHC, sau dacă există îngrijorare cu privire la manipularea sau depozitarea specimenului de testare.

C.2.3.3.3. Evaluarea pre-terapeutică a persoanelor cu infecție cronică cu VHC

Tabelul 13. Evaluarea pre-terapeutică a persoanelor cu infecție cronică cu virusul hepatitei C
[3, 4, 7, 12, 13, 14, 21]

Recomandări	Gradul de evidență	Gradul de recomandare
Evaluati contribuția comorbidităților la progresia bolii hepatice și implementați măsurile corective	A	1
Severitatea bolii hepatice trebuie evaluată înainte de tratament	A	1
Identificați pacienții cu ciroză (scor F4 METAVIR): ajustați tratamentul corespunzător; supraveghere post-tratament pentru HCC - obligatoriu	A	1
** <i>Elastografia undeie forfecare SWE (shear wave elastography)</i> prezintă metoda preferată ca evaluare de primă linie a gravității fibrozei hepatice la pacienții netratați cu hepatită cronică virală C. Este util să se excludă boala avansată.	A	1a
Supravegherea post-tratament pentru HCC trebuie, de asemenea, efectuată la pacienții cu fibroză avansată (scor F3 METAVIR)	B	1
Inițial, evaluați stadiul de fibroză prin metode neinvazive; biopsia de ficat - de rezervă, atunci când există incertitudine, sau pentru identificarea de posibile etiologii suplimentare	A	1
Trebuie să se stabilească funcția renală (creatinină/eGFR)	A	1
Identificarea manifestărilor extrahepatice ale infecției cu VHC în caz de simptome	A	1
Vaccinarea pentru VHB și VHA trebuie propusă pacienților care nu sunt protejați (imuni)	A	1
Femeile aflate în perioada fertilă trebuie să fie atenționate să evite sarcina în timp ce primesc tratament antiviral cu DAA și timp de minimum 4 săptămâni după aceea.	B	1
Bărbații și femeile cu potențial fertil ar trebui să fie avertizați pentru a evita sarcina în timpul tratamentului cu regimuri antivirale care conțin ribavirină și până la 6 luni după oprirea tratamentului.	A	1
Femeile care alăptează nu trebuie tratate cu DAAs	B	1

Notă:

*

✓ Alte cauze ale bolii cronice de ficat, adică alte virusuri transmise prin sânge, în special VHB și HIV, ar trebui investigate.

✓ Pacienții trebuie avertizați cu privire la riscul reactivării VHB și trebuie sfătuiți imediat să raporteze orice semne sau simptome indicatoare ale bolilor hepatice grave.

✓ Alcoolismul, boala cardiacă, insuficiența renală, bolile autoimune, boli hepatice genetice sau metabolice (de exemplu, hemocromatoză genetică, diabet zaharat sau obezitate) și posibilitatea hepatotoxicității induse de medicamente.

** Tehnicile *SWE shear wave elastography* includ: *elastografia tranzitorie (transient elastography, TE)*, *elastografie cu undă de forfecare (point shear wave elastography, pSWE)* și *elastografie în undă forfecată (two-dimensional shear wave elastography, 2-D SWE)*.

Abrevieri: eGFR, rata estimată de filtrare glomerulară; VHA, virusul hepatitei A; VHB, virusul hepatitei B; HCC, carcinom hepatocelular; VHC, virusul hepatitei C; HIV, virusul imunodeficienței umane, SWE, shear wave elastography - elastografia undei forfecare.

Tabelul 14. Lista metodelor de verificare pentru evaluarea pre-tratament a persoanelor cu infecție cu virusul hepatitei C (VHC) și scopul evaluării [4, 7, 13, 14, 21]

Metode de verificare pentru evaluarea pre-tratament	Scopul evaluării
Teste specifice pentru VHC: 1. Anti-VHC (serologie) 2. ARN-VHC test cantitativ prin PCR 3. Genotipul VHC * 4. Testarea rezistenței (poate fi utilă în anumite circumstanțe)	1. Indică expunerea la VHC 2. Confirmă infecția cu VHC. 3. Poate influența alegerea și durata regimului de tratament. 4. Pentru a selecta regimul adecvat și luarea în considerare a adăugării de ribavirină.
Istoricul tratamentului pentru infecția cu VHC - regim și răspuns anterior	Determină regimul și durata tratamentului
Potențial de neaderare?	Luați în considerare problemele medicale și sociale care pot fi bariere pentru respectarea aderenței la tratament
Istoricul aportului de alcool	Cofactor pentru ciroză
Indice de greutate și masă corporală	Boala ficatului gras non-alcoolic este un cofactor pentru ciroză
Verificați dacă există interacțiuni medicament-medicament	https://www.hep-druginteractions.org/ De inclus medicamente prescrise, fără prescripții medicale, pe bază de plante, ilicite
Discuție despre sarcină	Tratamentul antiviral este contraindicat în sarcină!
Urea, electroliții, creatinina, cu calcul al ratei de filtrare glomerulară estimate (eGFR) https://www.mdcalc.com/mdrd-gfr-equation	Funcția renală este importantă pentru a determina siguranța unor regimuri. • Sofosbuvir nu este recomandat dacă eGFR <30 ml/min/1,73 m ² . • Ribavirina este supusă clearancelui renal și necesită reducerea dozei dacă eGFR <50 ml/min/1,73 m ² .
VHB (AgHBs, anti-HBc, anti-HBs), HIV, serologie HAV	Dacă este pozitiv HIV, tratamentul pentru HIV trebuie să ia în considerare interacțiunile medicamentoase. Dacă AgHBs este pozitiv sau anti-HBc este pozitiv, se stabilește coinfecția cu VHB (riscul reactivării VHB). Consultație a specialistului hepatolog/infecționist este recomandată persoanelor cu coinfecție cu VHB sau HIV. Dacă sunt seronegative, vaccinați împotriva HAV, VHB.
Teste pentru excluderea altor boli hepatice comune: ✓ Saturația transferinei ✓ Ig G	✓ Poate sugera hemocromatoză. ✓ Creșterea imunoglobulinei G poate reflecta ciroza sau posibil, hepatită autoimună

Electrocardiograma dacă terapia cu ribavirină este planificată și pacientul este în vârstă de > 50 ani sau are factori de risc cardiac	Screening pentru boli cardiace ischemice
Semne ale bolilor cronice ale ficatului	
Hemoleucograma completă cu trombocite și viteza de sedimentare a hematiilor	• Nivelul inițial al hemoglobinei • Trombocite scăzute - hipertensiune portală suspectă
Teste hepatice de rutină: ALT, AST, FA, bilirubina, albumina, GGTP, raportul normalizat internațional (INR)	Albumină scăzută, bilirubină crescută, INR crescut sugerează ciroză avansată
Evaluarea severității bolii hepatice determinate de virusul hepatitei C -stadializarea fibrozei, evaluarea prezenței cirozei hepatice: • Scorul APRI* • Elastografie ** • Ecografie hepaică – ultrasonografie transabdominală *** • Panou seric**	Praguri consecvente fără ciroză: ✓ APRI <1.0; APRI <0.7 are o valoare predictivă negativă foarte mare pentru a exclude ciroza. ✓ Rigiditatea ficatului <12,5 kPa. ➢ Ecografia normală nu exclude ciroza. Consultația specialiștilor este recomandată persoanelor cu ciroză!
Ecografia Doppler Duplex color a sistemului portal	• Permite estimarea semnelor de hipertensiune portală prin măsurarea diametrului vaselor din hilul splinei, dar și stabilirea vitezei și volumului fluxului sangvin prin vena portă și cea lienală, prin artera hepatică; poate detecta tromboze în sistemul portal
Metode endoscopice: endoscopia digestivă superioară	Metodă utilă pentru evidențierea semnelor de hipertensiune portală

Notă:

*Toate persoanele cu VHC ar trebui să aibă evaluarea fibrozei.

- ** Dacă este disponibil, se utilizează tehnologii noninvazive, de exemplu, elastografie tranzitorie; tehnicile ce folosesc impulsuri de forță de radiație acustică (*ARFI, acoustic radiation force impulse*) și includ elastografia cu undă de forfecare (*p-SWE, shear wave elastography*) și elastografia în undă fortefecată (*2-D SWE*); elastografia prin rezonanță magnetică sau panou seric (marcheri de fibroză pe bază de ser: *FibroTest/FibroSure, Fifro-MAX, FibroMeter*).

***Ecografia transabdominală evidențiază modificările de la nivelul parenchimului hepatic, semnele de hipertensiune portală, fiind utilizată și în screeningul cancerului hepatocelular. Toate persoanele cu VHC ar trebui să aibă o ecografie transabdominală de bază.

- **Abrevieri:** anti-HBc, anticorp nuclear (*core*) al virusului hepatitei B; anti-HBs, anticorp de suprafață al virusului hepatitei B; APRI, indicele raportului dintre valoarea aspartataminotransferază a pacientului (U/L)/valoarea limitei superioare a normei pentru aspartataminotransferază = 40 (U/L) x 100/conținutul de trombocite la pacient (x10⁹/L); AgHBs, antigen de suprafață a virusului hepatitei B, VHB, virusul hepatitei B, HCV, virusul hepatitei C, HIV, virusul imunodeficienței umane, Ig G, imunoglobulina G, INR, raport normalizat internațional.

Caseta 9. Oportunități de evaluare a fibrozei hepatice legată de VHC [7, 8, 11, 13, 14, 15, 16, 21]

- ✓ Scopul principal de evaluare a fibrozei constă în detectarea fibrozei avansate, în concordanță cu un scor METAVIR F3 (fibroză de punte) sau F4 (ciroză) pentru a identifica pacienții care pot necesita proceduri suplimentare (speciale).
- ✓ Evaluarea severității fibrozei hepatice este importantă în stadializarea severității bolii hepatice, luarea deciziilor de tratament al infecției cronice virale C, monitorizarea după tratamentul antiviral și estimarea prognosticului bolii.

- ✓ Metodele noninvazive s-au dovedit a identifica cu exactitate pacienții cu fibroză ușoară față de cei cu ciroză. Ele sunt mai puțin capabile să discrimineze fibroza moderată de cea severă.
- ✓ Testele simple de laborator împreună cu imagistica abdominală ar trebui să fie în continuare utilizate pentru a identifica ciroza hepatică.
- ✓ Markerii serici neinvazivi prezintă utilitate clinică pentru a prezice prezența sau absența fibrozei/ cirozei semnificative, dar nu sunt la fel de utile în diferențierea dintre etapele intermediare ale fibrozei.
- ✓ În general, abordarea optimă a evaluării fibrozei este utilizarea markerilor/testelor serice neinvazive în combinație cu elastografia.
- ✓ Dacă elastografia nu este disponibilă, atunci trebuie să se utilizeze doi markeri/teste serice non-invazive diferite.
- ✓ Concordanța (acordul că fibroza avansată [F3/F4] este prezentă sau absentă) între două metode neinvazive de apreciere a de fibrozei este de obicei considerată suficientă pentru a evita biopsia hepatică.
- ✓ Există o experiență relativ mică cu utilizarea markerilor serici direcți, iar utilitatea clinică a acestor markeri rămâne mai puțin bine definită decât în cazul altor markeri.
- ✓ Printre metodele de testare noninvazivă în estimarea fibrozei hepatice, **elastografia** este cea mai precisă metodă pentru identificarea cirozei.
- ✓ În general, se recomandă biopsia hepatică dacă două teste neinvazive sunt discordante.
- ✓ Biopsia hepatică rămâne standardul de aur pentru diagnosticarea altor cauze ale bolilor hepatice și pentru stabilirea prezenței și gravității fibrozei.

Caseta 10. Evaluarea noninvazivă a fibrozei hepatice [3, 5, 7, 8, 11, 12, 13, 15, 16, 17]

- ***Scorul APRI** = Valoarea AST a pacientului (U/L)/Valoarea limitei superioare a normei pentru AST = 40 (U/L) x 100/Conținutul de trombocite la pacient (x10⁹/L).
- ****Scorul FIB-4** = Vârsta pacientului (în ani) x Valoarea AST (în U/L)/Conținutul de trombocite la pacient (x10⁹/L) x √Valoarea ALT a pacientului (U/L). Este validat doar pentru fibroza și nu este validat pentru ciroză.
- **FibroIndex** este o metodă simplă de notare constând din trei markeri biochimici: AST, număr de trombocite și gamma globulină. *FibroIndex* are o specificitate bună pentru fibroza ușoară sau semnificativă, dar are o sensibilitate scăzută.

▪ **FibroTest - ActiTest = FibroSure** - utilizate pentru evaluarea fibrozei hepatice și a inflamației. *FibroTest* estimează fibroza hepatică, folosind un algoritm care include vârsta și sexul pacientului împreună cu cinci markeri biochimici asociați cu fibroza hepatică: alfa-2-macroglobulină, haptoglobină, GGTP, apolipoproteină A1 și bilirubină totală. *ActiTest* estimează inflamația hepatică, folosind un algoritm care adaugă un marker direct pentru activitatea inflamatorie (valoarea ALT) la aceiași cinci parametri din *FibroTest*.

Precauție în utilizarea markerilor biologici pentru stadializarea fibrozei includ prezența oricăreia dintre următoarele:

- ✓ boala Gilbert,
- ✓ hemoliza acută, inflamație acută hepatică,
- ✓ colestază extrahepatică,
- ✓ insuficiență renală,
- ✓ post-transplant,
- ✓ administrarea de medicamente care pot provoca hiperbilirubinemie neconjugată.

FibroTest este bun în infecția cronică cu VHC pentru a exclude sau a confirma ciroza dar, ca și alți biomarkeri, acest test este neclar în discriminarea intervalelor medii și markeri adiționali ai fibrozei ar fi necesari în aceste situații.

- **FibroMax** oferă informații referitoare la diagnosticul: fibrozei hepatice, procesului necroinflamator al ficatului, steatozei hepatice, steatohepatitei alcoolice la pacienții cu etilism cronic, steatohepatitei nonalcoolice la pacienții cu obezitate, rezistență la insulină, hiperlipidemie, diabet. Rezultatele FibroMax sunt exprimate pe scale numerice. Este puțin sensibilă în diferențierea stadiilor de fibroză ușoară-moderată (F2, F3).
- **Elastografia** - poate fi utilizată pentru a evalua non-invaziv rigiditatea ficatului. Măsoară

comportamentul țesutului atunci când este aplicată o acțiune mecanică externă sau o forță de radiație acustică internă și poate fi monitorizată prin ultrasunete (US) sau prin rezonanță magnetică (RMN).

- Clinic sunt disponibile mai multe tehnici de **elastografie bazată pe ultrasunete**. Aceste tehnici diferă prin abordările fizice utilizate și pot fi grupate în trei tipuri majore: 1) elastografia tranzitorie (*transient elastography, TE*), care folosește o apăsare externă mecanică; 2) tehnici de impuls de forță de radiație acustică (*acoustic radiation force impulse, ARFI*), care utilizează o apăsare internă acustică; 3) tehnici de elastografie de tulpină (*strain elastography, SE*). Tehnicile ARFI pot fi împărțite în *elastografie cu undă de forfecare* (*point shear wave elastography, pSWE*) și *elastografie în undă forfecată* (*two-dimensional shear wave elastography, 2-D SWE*). **Tehnicile bazate pe unde de forfecare - shear wave imaging** (tehnici *TE* și *ARFI*) măsoară viteza undelor de forfecare în țesuturi. Undele de forfecare sunt generate de o împingere mecanică externă în tehnicile *TE* sau de impulsul de apăsare al unui fascicul de ultrasunete focalizat în tehnicile *ARFI*. Pentru ambele tehnici, viteza de forfecare calculată, care este legată de rigiditatea ficatului, poate fi transformată în *kilopascali*, unitatea modulului *E* al lui *Young* ($3\rho v^2$, unde ρ este densitatea țesutului și v este viteza undei de forfecare), presupunând că țesutul este pur elastic, incompresibil, răspunsul său elastic este liniar și că densitatea țesutului este întotdeauna de 1000 kg / m³.
- **^Elastografie tranzitorie controlată prin vibrații, VCTE** permite cuantificarea fibrozei hepatice, examinând o suprafață mai mare de țesut hepatic (1 cm diametru și 5 cm lungime) decât biopsia hepatică și, astfel, poate oferi o evaluare mai reprezentativă a întregului parenchim hepatic. Testul se efectuează folosind o sondă de traducere cu ultrasunete care este montată pe axa unui vibrator. Vibrațiile sunt transmise prin țesutul hepatic, inducând mecanic o undă de forfecare, urmată de ecoul pulsului care măsoară viteza undei de forfecare. Viteza măsurată se corelează direct cu rigiditatea ficatului. Rezultatul examinării este o medie a 10 testări succesive (validate de aparat) și se exprimă după următoarea scală:

Valori ale elastografiei tranzitorii pentru fiecare etapă a fibrozei după Metavir la persoanele cu afecțiuni hepatice determinate de infecția cu virusul hepatitei C:

- 2,5-7,4 kPa - F0-F1 (fără fibroză sau fibroză ușoară)
- 7,5-9,4 kPa - F2 (fibroză moderată)
- 9,5-12,4 kPa - F3 (fibroză severă)
- > 12,4 kPa - F4 (ciroză)***

- **Elastografie cu undă forfecată - point shear wave elastography**. În această tehnică, ARFI este utilizat pentru a induce deplasarea țesutului în direcția normală într-un singur focal de locație, similară cu imaginea de tulpini ARFI. Spre deosebire de imagistica de tulpină, deplasarea țesutului în sine nu este măsurată. În schimb, o porțiune din undele generate longitudinal de ARFI sunt convertite în unde de forfecare prin absorbția energiei acustice. Viteza undelor de forfecare perpendiculare planului de excitație se măsoară, care sunt fie raportate direct sau convertit la modulul *E* al lui *Young* furnizează o estimare cantitativă a elasticității țesuturilor. Spre deosebire de uni-dimensional-TE (1D-TE), pSWE poate fi efectuată pe o mașină convențională cu ultrasunete folosind o sondă cu ultrasunete standard. Există mai multe avantajele pSWE comparativ cu 1D-TE. În primul rând, operatorul poate utiliza modul B din ultrasunet pentru a vizualiza direct ficatul pentru a selecta o zonă uniformă a parenchimului hepatic fără vase mari sau conducte biliare dilatate. De asemenea, spre deosebire de 1D-TE unde undele de forfecare sunt produse de excitarea la suprafața corpului, pSWE produce valuri de forfecare care apar local în interiorul ficatului, făcând pSWE mai puțin afectat de ascită și obezitate.

Notă:

* Scorul APRI are utilitate pentru a prezice fibroza severă/ciroza sau riscul scăzut de fibroză semnificativă. Scor APRI $\geq 1,0$ - sensibilitate de 61 - 76% și specificitate de 64 - 72% pentru detectarea fibrozei grave/cirozei (F3 - F4 Metavir). APRI $\geq 2,0$ - sensibilitate de 46% și specificitate de 91% pentru detectarea cirozei.

** Scorul FIB-4 < 1,45 a avut o valoare predictivă negativă de 90% pentru fibroza avansată. Scorul FIB-4 > 3,25 ar avea o specificitate de 97% și o valoare predictivă pozitivă de 65% pentru fibroza avansată.

*** Persoanele cu rigiditatea hepatică determinată prin elastografie tranzitorie cu valori $\geq 12,5$ kPa sau un scor APRI ≥ 1.0 pot avea ciroză hepatică și ar trebui să fie referite la un specialist.

^ În practica clinică mai mulți factori, cum ar fi inflamația hepatică, obezitatea, ingestia unei mese în 2 ore până la testare, ascita și presiunea venoasă centrală crescută pot influența rezultat elastografiei tranzitorii. **Elastografia tranzitorie este contraindicată la cei cu stimulatoare cardiace și defibrilatoare implantabile.** Astfel, majoritatea experților utilizează rezultatele elastografiei tranzitorii împreună cu alte măsuri de fibroză hepatică. În ciuda acestor limitări, elastografia tranzitorie este una dintre metodele noninvazive mai fiabile pentru estimarea fibrozei metavirice F3 sau mai mare.

^La pacienții cu hepatită cronică virală C, Asociația Gastroenterologică Americană (AGA) recomandă VCTE, dacă este disponibil, mai curând decât teste serice neinvazive, (APRI, FIB-4) pentru a detecta ciroza. *Recomandare puternică, calitate moderată de probe.*

La pacienții cu hepatită cronică virală C, AGA sugerează utilizarea VCTE mai curând decât elastografia prin rezonanță magnetică pentru detectarea cirozei. *Recomandare condiționată, dovezi de foarte slabă calitate.*

Tabelul 15. Limite pentru metode neinvazive de fibroză echivalentă cu fibroza avansată (F3) sau ciroza (F4) [5]

	Cutoff pentru F3 sau mai mare	Sensibilitate	Specificitate	Valoare predictivă pozitivă	Valoare predictivă negativă
APRI	1.0-1.5	61%-50%	64%-87%	40%-NR	81%-NR
FIB-4	1.45-3.25	70%-22%	74%-97%	42%-65%	90%-82%
FibroTest™/FibroSure®	0.58	NR	NR	NR	NR
FibroMeter™	0.786	NR	NR	NR	NR
FibroScan®	9.6 kPa	72%	80%	62%	89%

Notă: NR, nu este raportat.

Caseta 11. Evaluarea invazivă a fibrozei hepatice

Circumstanțe care justifică luarea în considerare a biopsiei hepatice:

- ✓ Când testele de elastografie indirectă, directă și tranzitorie nu sunt disponibile.
- ✓ Atunci când doi marcheri indirecti (cum ar fi *FibroTest* și scor APRI) arată rezultate discordante, o biopsie hepatică este luată în considerare pentru a determina prezența sau absența fibrozei/cirozei avansate și necesitatea supravegherii de rutină a cancerului hepatocelular și monitorizării după eradicarea virusului hepatic C.
- ✓ Când este suspectată o a doua cauză de boală hepatică. De exemplu, un ALT foarte mare (peste 200-300 UI/L) și marcheri autoimuni pozitivi sugerează posibile hepatite autoimune coexistente.
- Biopsia hepatică se efectuează numai în instituțiile medicale specializate și doar în lipsa contraindicațiilor.
- O biopsie hepatică nu este necesară, de obicei, la pacienții cu dovezi clinice de ciroză sau la cei pentru care tratamentul este indicat, indiferent de gradul de activitate sau de stadiul de fibroză (A1).

Abordări la biopsia hepatică

- Există trei modalități de obținere a unei biopsii hepatice:
 - 1) percutanată (cea mai comună metodă),
 - 2) transjugulară sau transfemorală
 - 3) laparoscopică.
- Eșantioanele sunt obținute fie cu un ac pe bază de aspirație (*Menghini, Jamshidi, stil Klatskin*), fie cu un ac de tăiere acoperit (*stil Tru-Cut*), care are cel puțin un calibru 16 G în diametru. Mărimea optimă a unui eșantion care oferă cel mai mic risc de subestimare a fibrozei este de 3 cm lungime după fixarea formalinei, iar eșantionul ar trebui să includă cel puțin 11 căi portale. Numărul de tracturi portale este relativ la dimensiunea biopsiei și, în general, sunt acceptabile probe mai mari de 2 cm. În majoritatea circumstanțelor, biopsia hepatică poate fi făcută cu efecte secundare minime, dar pot apărea dureri și sângerare.

- **Clasificarea modificărilor histologice hepatice:**
- ✓ Mai multe sisteme de scoruri histologice au fost dezvoltate pentru a evalua gradul de inflamație și stadiul de fibroză în boala hepatică. În scopuri clinice, sunt utilizate sisteme de punctaj cu mai puține categorii de grade și stadii; acestea includ *Batts* și *Ludwig*, *Metavir* și *EASL*.
- ✓ Principalii factori determinanți ai activității inflamatorii sunt necroza *piecemeal* (treptată, bucată cu bucată) necroinflamarea lobulară și inflamația portală limfoplasmocitară, care sunt clasificate de la 0 la 4 în majoritatea sistemelor de clasificare.
- ✓ Principalii factori determinanți ai fibrozei sunt gradul de extindere a zonelor fibrotice între tractele portale și aceste modificări sunt etapizate de la 0 la 4 în sistemele de clasificare utilizate frecvent în practica clinică.

Tabelul 16. Lista de intervenții și de proceduri de diagnostic la nivel de AMP

Intervenții și proceduri de diagnostic la nivel de asistență medicală primară	
Obligatoriu	Recomandabil
• Hemoleucogramă, trombocite, VSH • Teste hepatice de rutină: ALT, AST, Fosfataza alcalină (FA), GGTP, bilirubina, albumina • Teste de evaluare neinvazivă a fibrozei și de prezicere a cirozei: Scorul APRI * și scorul FIB-4** • Protrombina***, INR*** • Creatinina, cu calcul al ratei de filtrare glomerulară estimate (eGFR) • Markerii virali serologici: anticorpi anti- VHC, AgHBs, anti-HBc, anti-HBs, anti-HDV (la pacienții cu AgHBs pozitiv), anti VHA de clasa IgG, anti HIV-1, anti HIV-2 • Femeile în vârstă fertilă trebuie testate pentru sarcină la inițierea tratamentului antiviral • USG organelor abdominale • Indice de greutate și masă corporală • Consultația gastroenterologului, sau infecționistului-hepatolog sau internistului cu competență în tratament antiviral	• Protrombina, INR • Proteina totală și fracțiile proteice • Lactatdehidrogenaza (LDH) • Lipidograma • Glucoza • Ureea • Ionograma • Colinesteraza • Analiza generală a urinei • Electrocardiograma (ECG) • Radiografia cutiei toracice

Notă:

* <http://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/apri>

** <https://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/fib-4>

***Pentru pacienții cu nivelul de trombocite $< 150 \times 10^9/L$.

Tabelul 17. Lista de intervenții și de proceduri de diagnostic la nivel consultativ specializat

Intervențiile și de procedurile de diagnostic la nivel consultativ specializat	
Intervențiile și procedurile de diagnostic efectuate la nivelul de asistență medicală primară se repetă doar dacă sunt efectuate cu mai mult de 1 lună anterior; markerii virali efectuați anterior nu se mai repetă	
Obligatoriu	Recomandabil^{&}
• Hemoleucogramă, trombocite, VSH • Teste hepatice de rutină: ALT, AST, Fosfataza alcalină (FA), GGTP, bilirubina totală, albumina • Protrombina, INR • Teste de evaluare neinvazivă a fibrozei și de prezicere a cirozei: Scorul APRI și scorul FIB-4	• LDH • Bilirubina conjugată și bilirubina liberă • Colinesteraza, amoniacul • Electroliții: calciu, magneziu, sodiu, potasiu • Genotipul VHC** - până la inițierea tratamentului antiviral • AND-VHB, test cantitativ pentru persoanele cu AgHBs+ • Insulina și glucoza, cu calcul HOMA-IR • Crioglobulinele (în caz de vasculită)

• ARN-VHC* (print-o metodă moleculară sensibilă) • Creatinina, cu calcul al ratei de filtrare glomerulară estimate (eGFR) • Indice de greutate și masă corporală • Măsurarea rigidității ficatului folosind tehnologii noninvasive: elastografia tranzitorie sau elastografie cu undă de forfecare acustică (Shear Wave Elastography).	• Acizii serici biliari • α-fetoproteina • Fierul seric, feritina, indice de saturație a transferinei • Ceruloplasmina, Cu seric și urinar • Imunoglobulinele serice: IgA, IgM, IgG • Ig E[^] • Autoanticorpii: ANA, anti-LKM, SLA-LP, ASMA, AMA • Hormonii tiroidieni: TSH • USG + Doppler Duplex color a sistemului portal • EDS sau R-scopia stomacului și esofagului • Imagistica prin rezonanță magnetică a organelor abdominale sau tomografia computerizată abdominală, pentru ambele: la necesitate - cu contrast, în diferite regimuri • Teste de evaluare neinvazivă a fibrozei și de prezicere a cirozei folosind marcheri de fibroză pe bază de ser (FibroTest/FibroSure, Fifro-MAX, FibroMeter) • Electrocardiograma^{^^}
---	---

Notă:

& Cercetările recomandabile se vor efectua după indicații stricte, cu argumentări

* La indivizii cu Ac anti-VHC pozitiv și ARN-VHC negativ, testarea repetată a ARN-VHC trebuie efectuată peste 3 luni, astfel confirmându-se convalescența (A1)

* La indivizii cu ARN-VHC test cantitativ pozitiv, testarea repetată a ARN-VHC nu va mai fi efectuată decât în cadrul monitorizării tratamentului antiviral.

** Genotipul VHC se efectuează când nu sunt disponibile medicamente antivirale pangenotipice.

[^] Pentru persoanele care menționează alergie la medicamente în anamneză, în cazuri specifice (eozinofilie)

^{^^} Dacă terapia cu ribavirină este planificată și pacientul este în vârstă de > 50 ani sau are factori de risc cardiac.

Tabelul 18. Lista de intervenții și de proceduri de diagnostic la nivel de staționar

Intervențiile și de procedurile de diagnostic la nivel spitalicesc	
Intervențiile și procedurile de diagnostic efectuate la la nivelul de asistență medicală specializată se repetă la necesitate, marcherii virali efectuați anterior nu se mai repetă*	
Obligatoriu	Recomandabil^{&}
• Hemoleucogramă, trombocite, VSH Teste hepatice de rutină: • ALT, AST, Fosfataza alcalină (FA), bilirubina totală, albumina Teste de evaluare neinvazivă a fibrozei și de prezicere a cirozei: Scorul APRI și scorul FIB-4 • Creatinina, cu calcul al ratei de filtrare glomerulară estimate (eGFR) • LDH, GGTP, bilirubina conjugată și liberă, colinesteraza, acizii biliari serici • Proteina totală și fracțiile ei • Creatinina, urea, acidul uric • Coagulograma: protrombina după Quick, INR, fibrinogenul, timp de tomboplastină parțial activat • Măsurarea rigidității ficatului folosind tehnologii noninvasive: elastografia tranzitorie elastografie cu undă de forfecare acustică (Shear Wave Elastography).	• Echilibru acido-bazic, electroliții: calciu, magneziu, sodiu, potasiu • Insulina și glucoza, cu calcul HOMA-IR • Lipidograma: HDL-colesterol, LDL-colesterol, trigliceride, apo-lipoproteide, fosfolipide, lipide serice totale • Colinesteraza, amoniacul • Crioglobuline serice • α-fetoproteina, CEA, CA-19-9 • Fe seric, feritina, indice de saturație a transferinei • Ceruloplasmina, Cu seric și urinar • Acizii serici biliari • Imunoglobulinele serice: IgA, IgM, IgG, • IgE[^] • Autoanticorpii: ANA, anti-LKM, SLA-LP, ASMA, AMA • Hormonii tiroidieni: TSH • USG + <i>Doppler Duplex color</i> a sistemului portal • EDS sau R-scopia stomacului și esofagului • Electrocardiograma^{^^} • Imagistica prin rezonanță magnetică

	a organelor abdominale sau tomografia computerizată abdominală, pentru ambele: la necesitate - cu contrast, în diferite regimuri • Teste de evaluare neinvazivă a fibrozei și de prezicere a cirozei folosind marcheri de fibroză pe bază de ser (FibroTest/FibroSure, Fipro-MAX, FibroMeter) • Laparascopia diagnostică • Biopsia ficatului: Transcutanată, sub controlul ecografic prin laparoscopie.
--	--

Notă:

& Cercetările recomandabile se vor efectua după indicații stricte, cu argumentări

^ Pentru persoanele care menționează alergii la medicamente în anamneză, în cazuri speciale (eozinofilie)

^^ Dacă terapia cu ribavirină este planificată și pacientul este în vârstă de > 50 ani sau are factori de risc cardiac.

C.2.3.4. DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL HEPATITEI CRONICE VIRALE C

Caseta 12. Diagnosticul diferențial al hepatitei cronice virale C [3, 7, 13, 14, 21]

HCV C necesită diferențiere clinică cu următoarele patologii:

- Hepatita de etiologie virală B, B+D, G sau cauzată de virusi facultativ hepatotropi
- Hepatitele autoimune
- Boala alcoolică a ficatului
- Steatoza hepatică și steatohepatita nonalcoolică
- Hepatitele medicamentos-induse sau hepatite toxice induse de diverse substanțe toxice
- Colangita biliară primitivă
- Colangita sclerozantă primară
- Boala Wilson
- Deficit de alfa-1 antitripsină
- Hemocromatoza
- Fibroza hepatică
- Afectarea parazitară a ficatului
- Colangită cronică
- Cancerul hepatic
- Ciroza hepatică nonvirală

Notă. În hepatita cronică virală C există o disociere între nivelul activității serice ALT și substratul morfologic. La persoanele cu ALT normal s-au evidențiat modificări histologice moderate sau severe de hepatită cronică C în 30-40% din cazuri.

C.2.3.5. PROGNOZA ÎN INFECȚIA CU VIRUSUL HEPATITEI C

Caseta 13. Prognoza în infecția cu virusul hepatitei C [3, 7, 8, 13, 14, 21, 24]

- Infecția cu virusul hepatitei C (VHC) este auto-limitată de la 15% până la 50% dintre pacienți. Într-o revizuire a infecției cu VHC, s-a raportat că infecția cronică s-a dezvoltat la 70% -80% dintre pacienți.
- Ciroza se dezvoltă în termen de 20 de ani de la debutul bolii la 20% dintre persoanele cu infecție cronică.
- Debutul infecției cronice cu hepatită C la începutul vieții duce adesea la consecințe mai puțin grave.
- Coinfecția cu virusul hepatitei B (VHB), supraîncărcare de fier și deficiența de alfa 1-antitripsină pot promova evoluția infecției cronice cu VHC către ciroza legată de VHC.
- Două studii privind ciroza compensată în Statele Unite și Europa au arătat că decompensarea a avut loc la 20% dintre pacienți și că carcinomul hepatocelular (HCC) a avut loc la aproximativ 10% dintre pacienți. Rata de supraviețuire la 5 și 10 ani a fost de 89%, respectiv 79%. HCC se dezvoltă la 1-4% din pacienții cu ciroză în fiecare an, după o medie de 30 de ani.
- Riscul de ciroză și HCC se dublează la pacienții care au dobândit infecție cu VHC prin transfuzie.

- Progresia spre HCC este mai frecventă în prezența cirozei, alcoolismului și coinfecției cu VHB. *Bellentani et al.* și *Hourigan et al.* au raportat că rata și probabilitatea progresării bolii sunt influențate de consumul de alcool, imunosupresie, sex, starea de supraîncărcare cu fier, hepatită concomitentă și vârsta de achiziție.
- Într-un studiu observațional *Veterans Affairs (VA)* al datelor privind registrul clinic al infecției cu VHC la 128769 pacienți, *McCombs și colab.* au descoperit că cei care au obținut o încărcare virală nedetectabilă cu VHC aveau un risc scăzut de morbiditate și moarte hepatică ulterioare. Suprimarea încărcăturii virale a redus riscul pentru viitoare evenimente hepatice cu 27% (de exemplu, ciroză compensată/decompensată, HCC sau spitalizarea legată de ficat), precum și a redus riscul de deces cu 45% în raport cu pacienții care nu au atins suprimarea încărcăturii virale. În plus, rasa/etnia pacientului și genotipurile VHC au afectat riscul de viitoare evenimente hepatice și deces. Riscul pentru toate evenimentele hepatice și moartea a fost mai mare la pacienții albi în raport cu pacienții negri, iar cei cu genotipul 3 al VHC au avut un risc mai mare pentru toate rezultatele studiului, comparativ cu pacienții cu genotipul 2 al VHC (cel mai mic risc) sau cu genotipul 1.

C.2.3.6. CRITERIILE DE SPITALIZARE

Caseta 14. Criteriile de spitalizare

1. Precizarea severității boli hepatice determinate de VHC și distincția dintre hepatită și ciroză hepatică.*
2. Hepatita cronică virală C cu manifestări extrahepatice și autoimune pentru precizarea diagnosticului și elaborarea tacticii de tratament adecvat.**
3. Ciroza hepatică virală C cu progresarea rapidă a bolii pentru evaluarea indicațiilor de transplant hepatic.
4. Ciroza hepatică virală C cu prezența complicațiilor cu risc vital.
5. Boală hepatică cronică determinată de VHC cu suspexie de carcinom hepatocelular (formațiune tumorală identificată prin metodă imagistică +/- nivel sporit al alfa-fetoproteinei) pentru evaluarea diagnosticului clinic și identificarea tacticii terapeutice.
6. Necesitatea intervențiilor și procedurilor de diagnostic, care nu pot fi executate în condiții de ambulatoriu (laparoscopia, biopsia ficatului, colangiografia endoscopică retrogradă etc.).
7. Pentru precizarea patologiei concomitente și individualizarea tratamentului antiviral.***
8. Eventuale efecte adverse și complicații ale tratamentului antiviral.

Notă:

- ✓ *Constatarea suferinței hepatice cronice difuze în asociere cu insuficiența hepatocelulară cronică și/sau cu sindrom de hipertensiune portală este caracteristică pentru ciroza hepatică.
- ✓ *Stabilirea diagnosticului clinic de ciroză hepatică virală C necesită scorificarea după Child-Pugh și precizarea prezenței complicațiilor bolii.
- ✓ **Pentru o diferențiere reușită este necesar de identificat formele clinice particulare de hepatită: colestatică, cu hipersplenism, cu manifestări endocrine, cu porfirie, cu manifestări autoimune.
- ✓ *** Asocierea comorbidităților influențează decizia schemei tratamentului antiviral și evoluția bolii.

C.2.3.7. TRATAMENTUL HEPATITEI CRONICE ȘI CIROZEI HEPATICE VIRALE

C [1, 3, 4, 5, 7, 9, 13, 14, 18, 19, 21, 27, 28]

C.2.3.7.1. Modificarea comportamentului

Caseta 15. Tratamentul nemedicamentos. Modificarea comportamentului pacienților cu hepatită cronică cu virusul hepatitei C/ciroză hepatică virală C

- Regim igienico-dietetic individualizat funcție de severitatea bolii hepatice, prezența manifestărilor extrahepatice, a comorbidităților.
- Renunțarea la medicamente hepatotoxice, extracte hepatice, proceduri fizioterapice cu încălzirea regiunii ficatului.
- Evitarea consumului de alcool, a fumatului.

C.2.3.8.2. Terapia medicamentoasă. Tratamentul antiviral.

Caseta 16. Lista intervențiilor și serviciilor de bază în tratamentul ambulatoriu al pacientului cu hepatită cronică cu virusul hepatitei C/ciroză hepatică virală C

Sub supravegherea medicului de familie, în conformitate cu recomandările medicilor specialiști și în colaborare cu medicii specialiști se va efectua:

- Tratamentul antiviral*
- Tratamentul manifestărilor extrahepatice ale infecției cu VHC
- Tratamentul hipertensiunii portale și complicațiilor cirozei hepatice.

Notă:

* Sunt autorizate o serie de regimuri cu medicamente antivirale cu acțiune directă (DAAs) eficiente pentru tratamentul infecției cronice cu VHC. Cu aceste scheme de tratament, aproape toți pacienții cu infecție cronică cu VHC, inclusiv cei cu eșecuri anterioare la DAA, pot fi tratați eficient și în siguranță.

Caseta 17. Scopul și obiectivele terapiei bolilor ficatului determinate de infecția cu VHC

Scopul terapiei este vindecarea infecției cu VHC (A1).

Obiectivele tratamentului antiviral

- A preîntâmpina complicațiile hepatice și extrahepatice legate de VHC, inclusiv necroinflamarea hepatică, fibroza, ciroza, decompensarea cirozei, HCC, manifestările extrahepatice ale bolii și decesul.
- Îmbunătățirea calității vieții și eliminarea semnelor negative asociate.
- Împiedicarea transmiterii ulterioare a VHC.
- Terapia infecției cu VHC este una dintre intervențiile necesare pentru a reduce povara globală a bolii.

Vindecarea infecției cu VHC - obținerea răspunsului viral susținut (SVR), evaluată peste 12 săptămâni de la finalizarea terapiei antivirale = **SVR12** și peste 24 săptămâni de la finalizarea terapiei antivirale = **SVR24**, care corespunde unei vindecări definitive a infecției cu VHC în aproape toate cazurile și este frecvent asociat cu aceasta.

Caseta 18. Oportunități de indicare a tratamentului antiviral

Decizia de inițiere a tratamentului antiviral și selectarea schemei terapiei antivirale:

- În caz de hepatită cronică virală C sau de ciroză hepatică C compensată va fi luată de către medicii gastroenterologi/hepatologi, infecționiști-hepatologi sau de medici interniști instruiți în tratament antiviral.
- În caz de ciroză hepatică C decompensată se ia de specialiști gastroenterologi/hepatologi și infecționiști-hepatologi, după spitalizarea pacientului în secție specializată.*
- În selectarea tratamentului antiviral se ține cont de:
 - ✓ tratamentele antivirale anterioare suportate de pacient (naiv/experimentat),
 - ✓ severitatea bolii hepatice – dacă este prezentă ciroza compensate /decompensată,
 - ✓ prezența comorbidităților, a coinfecției VHB-VHC sau HIV-VHC
 - ✓ dacă există potențiale interacțiuni medicament-medicament,
 - ✓ prezența manifestărilor extrahepatice,
 - ✓ funcția renală: creatinina, rata estimată de filtrare glomerulară (eGFR)
 - ✓ prezența de contraindicații,
 - ✓ genotipul VHC (în lipsa medicației pangenotipice)

Notă: *Este necesară individualizarea tratamentului antiviral după precizarea stării curente a funcției hepatice, complicațiilor cirozei hepatice, etc.

Tabelul 19. Indicațiile pentru terapia cu preparate antivirale în infecția cu VHC

Recomandări	Grad de evidență	Grad de recomandări
Toți pacienții cu infecție cu VHC trebuie să fie luați în considerare pentru terapie, incluzând pacienții netratați (naivi) și cei tratați anterior (ce au suportat tratament)*	A	1

OMS recomandă oferirea de tratament tuturor persoanelor diagnosticate cu infecție cu VHC care au vârsta de 12 ani sau mai mari, indiferent de stadiul bolii	Recomandare fermă, calitatea moderată a dovezilor.	
Pacienții care trebuie tratați urgent, fără întârziere: - Fibroza sau ciroza semnificativă (scorul METAVIR $\geq$ F2): incluzând ciroză compensată (<i>Child Pugh A</i>) și decompensată (<i>Child Pugh B</i> sau <i>C</i>). - Manifestări extra-hepatice, semnificative clinic. ** - Reapariția hepatitei cronice virale C după transplantul de ficat. - Pacienții cu risc de evoluție rapidă a afecțiunilor hepatice, datorită comorbidităților concomitente.*** - Persoanele cu risc de transmitere a VHC: ✓ persoanele care injectează droguri, ✓ bărbații care fac sex cu bărbații, cu practici sexuale cu grad ridicat de risc, ✓ femeile aflate la vârsta fertilă care doresc să rămână gravide, ✓ pacienții hemodializați, ✓ persoane deținute.	A	1
- La pacienții cu ciroză decompensată și indicație pentru transplantul hepatic (scor MELD $\geq$ 18–20), primar se face transplantul și tratamentul - după transplant. - În cazurile cu timpul de așteptare > 6 luni, pacienții trebuie tratați înainte de transplant (beneficiul clinic nu este bine stabilit).	B	1
În general, tratamentul nu este recomandat pacienților cu speranță de viață limitată datorită comorbidităților non-hepatice.	B	2

Notă:

*Persoanele care nu au reușit să obțină SVR după tratamentul anterior.

** Vasculita simptomatică asociată cu crioglobulinemia mixtă legată de VHC, nefropatia legată de complexul imunitar al VHC și limfomul cu celule B non-Hodgkin;

*** Destinatarilor transplantului de organe solide sau transplant de celule stem, coinfectia cu VHB, diabetul zaharat.

Abrevieri: VHB, virusul hepatitei B; VHC, virusul hepatitei C; MELD, Model pentru afecțiuni hepatice în stadiu final.

Tabelul 20. Contraindicații pentru tratament antiviral cu antivirale cu acțiune directă (DAAs) [7]

Recomandări	Grad de evidență	Grad de recomandări
Anumiți agenți de inducere a CYP/P-gp (de exemplu, <u>carbamazepina</u> , <u>fenitoina</u>) sunt contraindicați cu toate regimurile; riscul de concentrații DAA reduse semnificativ	A	1
Inhibitorii de proteaze nu trebuie utilizați la pacienții cu ciroză decompensată Child-Pugh B sau C sau la pacienții cu episoade anterioare de decompensare	A	1
La pacienții cu rata estimată de filtrare glomerulară (eGFR) < 30 mL/min/1,73 m ² , Sofosbuvir <u>nu trebuie să fie utilizat</u> ; ar putea să fie utilizat doar dacă nu este disponibil un tratament alternativ aprobat pentru utilizare la pacienții cu insuficiență renală severă, dar <u>cu prudență</u>	B	1

Caseta 19. Medicamentele antivirale cu acțiune directă aprobate pentru tratamentul persoanelor cu infecție cu VHC

- Până în mai 2018, FDA sau EMA au aprobat 13 medicamente antivirale cu acțiune directă din patru clase și câteva combinații cu doză fixă (FDC) de DAAs pentru tratamentul persoanelor cu infecție cu VHC.

- 11 medicamente unice sau combinații de medicamente cu acțiune antivirală directă sunt disponibile în prezent, ceea ce asigură posibilitatea de vindecare a majorității persoanelor cu boli cronice ale ficatului determinate de infecția cu VHC.

Notă: Boceprevir și Telaprevir au fost scoase din recomandări de tratament.

Tabelul 20. Medicamente antivirale cu acțiune directă (DAAs) în funcție de clasă

NS3/4A (protează) inhibitori	Inhibitori NS5A	Inhibitor al polimerazei NS5B (analog de nucleotide) Inhibitor al polimerazei NS5B (analog non-nucleozidic)	NS3/4A (protează) inhibitori
Glecaprevir	Daclatasvir	Sofosbuvir	Dasabuvir
Voxilaprevir	Velpatasvir		
Grazoprevir	Ledipasvir		
Paritaprevir	Ombitasvir		
Simeprevir	Pibrentasvir		
	Elbasvir		

Tabelul 21. Rezumatul combinațiilor de medicamente pangenotipice cu acțiune antivirală directă (DAAs) disponibile în prezent

Regimul	Aprobarea	Indicațiile	Contraindicații
Sofosbuvir/velpatasvir	Aprobat de FDA și de EMA în 2016	Coinfecția HIV/VHC, persoanele care urmează terapia de substituție cu opioide (OST), inclusiv persoanele cu ciroză compensată sau decompensată. Limitat doar pentru persoanele cu eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m ² .	Contraindicat în caz de insuficiență renală
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir		Considerat pentru utilizare la persoanelor infectate cu VHC care au eșuat anterior într-un regim DAA.	
Glecaprevir/pibrentasvir	Aprobat de FDA și EMA în 2017	Pentru persoanele cu insuficiență renală și boală renală în stadiu final, inclusiv persoanele cu ciroză compensată.	Contraindicat la persoanele cu ciroză decompensată (Clasa Child-Pugh B – C).
Sofosbuvir/daclatasvir	Aprobat de EMA în 2014 și de FDA - în 2015.	Eficacitate bună la persoane cu boală hepatică decompensată, destinatarii de transplant hepatic și celor cu coinfecție HIV/VHC.	

Notă:

Terapiile pan-genotipice glecaprevir/pibrentasvir (GLE/PIB), sofosbuvir/daclatasvir (SOF/DAC) și sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL) sunt în prezent aprobate în Statele Unite și Uniunea Europeană pentru tratamentul inițial al infecției cu VHC; sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (SOF/VEL/VOX) este aprobat pentru pacienții-naivi pentru DAAs numai în Uniunea Europeană.

Tabelul 22. Lista medicamentelor cu acțiune antivirală directă (DAAs) aprobate în Europa în 2018 și recomandate în ghidul EASL 2018 pentru tratamentul de eradicare a infecției cu VHC

HCV DAA aprobate în Europa în 2018 și recomandate în ghidul EASL 2018		
Produsul	Prezentarea	Posologia
Medicamente sau combinații de medicamente pan-genotipice		
Sofosbuvir	Tablete care conțin: 400 mg SOF	1 tab. , o dată pe zi
Sofosbuvir/velpatasvir	Tablete care conțin: 400 mg SOF, 100 mg VEL	1 tab. , o dată pe zi

Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	Tablete care conțin: 400 mg SOF, 100 mg VEL, 100 mg VOX	1 tab. , o dată pe zi
Glecaprevir/pibrentasvir	Tablete care conțin: 100 mg GLE, 40 mg PIB	3 tab., o dată pe zi
Medicamente sau combinații de medicamente genotip-specifice		
Sofosbuvir/ledipasvir	Tablete care conțin: 400 mg SOF, 90 mg LDV	1 tab., o dată pe zi
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Tablete care conțin: 75 mg PTV, 12.5 mg OBV, 50 mg RTV	2 tab., o dată pe zi
Dasabuvir	Tablete care conțin: 250 mg DSV	1 tab., de doua ori pe zi;(dim & seara)
Grazoprevir/elbasvir	Tablete care conțin 100 mg GZR, 50 mg EBR	1 tab. , o dată pe zi

Tabelul 23. Regimurile terapeutice pentru infecția cu VHC recomandate de OMS pentru adulți și adolescenți

Recomandări	Grad de evidență și de recomandări
OMS recomandă utilizarea regimurilor DAA pangenotipice pentru tratamentul persoanelor cu infecție cronică cu VHC în vârstă de peste 18 ani.	Recomandare condiționată, calitate moderată a probelor
La adolescenții cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani sau cu o greutate de cel puțin 35 kg cu infecție cronică cu VHC, OMS recomandă: • sofosbuvir/ledipasvir timp de 12 săptămâni în genotipurile 1, 4, 5 și 6 • sofosbuvir/ribavirină timp de 12 săptămâni în genotipul 2 • sofosbuvir/ribavirină timp de 24 de săptămâni în genotipul 3.	Recomandare puternică, calitate foarte scăzută a dovezilor

Notă:

La copiii cu vârsta sub 12 ani cu infecție cronică cu VHC, OMS recomandă:

- Amânarea tratamentului până la vârsta de 12 ani (recomandare condiționată, calitate foarte scăzută a dovezilor)
- Tratamentul cu regimuri pe bază de interferoni nu mai trebuie utilizat (recomandare puternică, calitate foarte scăzută a dovezilor).

Tabelul 24. Interacțiunile medicamentoase cu medicamentele antivirale cu acțiune antivirală directă

Recomandări	Grad de evidență	Grad de recomandări
Numeroase și complexe <u>interacțiuni medicament-medicament</u> (DDI) sunt posibile cu medicamentele antivirale cu acțiune antivirală directă (DAAs) utilizate în terapia VHC. Este necesară o evaluare completă a riscului la toți pacienții înainte de începerea DAAs și oricând înainte de începerea altor tratamente în timpul tratamentului antiviral.*	A	1
DDI reprezintă un element-cheie în tratarea pacienților infectați cu HIV-VHC. O atenție deosebită trebuie acordată medicamentelor anti-HIV care sunt contraindicate, nu sunt recomandate sau necesită ajustarea dozei cu regimuri speciale de DAAs.	A	1
Pacienții trebuie educați cu privire la importanța: • Aderența la terapie • Urmarea recomandărilor de dozare • Raportarea utilizării: ✓ altor medicamente prescrise, ✓ medicamentelor din alte țări ✓ medicamentelor achiziționate prin internet ✓ drogurilor de petrecere sau recreaționale.	A	1

Notă:

- În cazul utilizării remediilor antivirale cu efect direct asupra VHC (DAAs) s-a demonstrat existența a numeroase și complexe interacțiuni medicamentoase, ceea ce indică aplicarea de instrucțiuni stricte la utilizarea acestora. Odată cu acumularea datelor se stabilesc noi contraindicații și ajustări ale dozelor utilizate accesând www.hep-druginteractions.org unde informația se reactualizează (B1).
- Estimarea interacțiunilor medicamentoase este obligatorie atât pre-tratament cât și la necesitate, în cursul tratamentului antiviral!
- **Abrevieri:** DAAs, antivirale cu acțiune directă; DDI, interacțiunea medicament-medicament; HIV, virusul imunodeficienței umane.

Caseta 20. Tratamentul antiviral al pacienților fără ciroză sau cu ciroză compensată: considerente generale

- Trebuie să se utilizeze regimuri pe bază de DAAs, fără IFN și fără ribavirină la pacienții infectați cu VHC, fără ciroză sau cu ciroză compensată (*Child-Pugh A*), datorită eficacității lor virologice, ușurinței de utilizare, siguranței și tolerabilității, inclusiv:
 - ✓ Pacienții naivi pentru tratament (PTN): care nu au fost tratați pentru infecția cu VHC.
 - ✓ Pacienții cu experiență la tratament antiviral (PTE): anterior tratați cu PEG-IFN α + RBV; PEG-IFN α + RBV + SOF; ori SOF + RBV, etc.
- Aceleași scheme de tratament fără IFN trebuie utilizate în cazul pacienților infectați cu HIV, ca și la pacienții fără infecție cu HIV.

Abrevieri: DAAs, antivirale cu acțiune directă; PNT, pacienții naivi pentru tratament, PTN; PTE, pacienții cu experiență la tratament antiviral; PEG-INF, interferon pegilat; RBV, ribavirină; SOF, sofosbuvir.

Tabelul 25. Regimuri terapeutice combinate, fără interferon și fără Ribavirină, recomandate pentru pentru tratamentul bolilor hepatice determinate de infecția cu VHC funcție genotip

Genotipul	Regimuri pan-genotipice			Regimuri genotip-specifice		
	SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL/VOX	SOF/LDV	GZR/EBR	OBV/PTV/r + DSV
1a	Da	Da	Nu*	Da**	Da***	Nu
1b	Da	Da	Nu*	Da	Da	Da
2	Da	Da	Nu*	Nu	Nu	Nu
3	Da[^]	Da	Da^{^^}	Nu	Nu	Nu
4	Da	Da	Nu*	Da**	Da^{^^^}	Nu
5	Da	Da	Nu*	Da**	Nu	Nu
6	Da	Da	Nu*	Da**	Nu	Nu

Notă:

* Terapia cu triplă combinație eficientă, dar nepracticată datorită eficacității regimurilor combinate duble.

** Pacienți naivi pentru tratament (PTN) fără ciroză sau cu ciroză compensată (*Child-Pugh A*).

*** PTN și pacienți tratați anterior - experimentați (PTE), fără ciroză sau cu ciroză compensată (*Child-Pugh A*) cu un nivel de ARN HCV ≤ 800.000 UI/ml ($5.9 \log_{10}$ UI/ml).

[^] PTN și PTE fără ciroză.

^{^^} PTN și PTE cu ciroză compensată (*Child-Pugh A*).

^{^^^} PTN fără ciroză sau cu ciroză compensată (*Child-Pugh A*) cu un nivel de ARN HCV ≤ 800.000 UI/ml ($5.9 \log_{10}$ UI/ml).

Abrevieri: DSV, dasabuvir; EBR, elbasvir; GLE, glecaprevir; GZR, grazoprevir; IFN, interferon; LDV, ledipasvir; OBV, ombitasvir; PIB, pibrentasvir; PTV, paritaprevir; r, ritonavir; SOF, sofosbuvir; VEL, velpatasvir; VOX, voxilaprevir.

Tabelul 26. Recomandări de tratament pentru pacienții cu hepatită cronică virală C, monoinfecți sau VHC/HIV infectați, fără ciroză, inclusiv, pacienți naivi (PTN), definiți ca pacienți care nu au fost niciodată tratați pentru infecția lor cu VHC și pacienți experimentați (PTE), definiți ca pacienți care au fost tratați anterior cu IFN-a pegilat și ribavirină; IFN-a pegilat, ribavirină și sofosbuvir; sau sofosbuvir și ribavirină.

GT		SOF/VEL	GLE/PIB	SOF /VEL/VOX	SOF/LDV	GZR/EBR	OBV/PTV/r + DSV
1a	PTN	12 săpt.	8 săpt.	Nu	8–12 săpt.	12 săpt. (ARN-VHC ≤800,00 IU/mL)	Nu
	PTE	12 săpt.	8 săpt.	Nu	Nu	12 săpt. (ARN-VHC ≤800,00 IU/mL)	Nu
1b	PTN	12 săpt.	8 săpt.	Nu	8–12 săpt.	8 săpt. (F0– F2) 12 săpt. (F3)	8 săpt. (F0–F2) 12 săpt. (F3)
	PTE	12 săpt.	8 săpt.	Nu	12 săpt.	12 săpt.	12 săpt.
2	PTN	12 săpt.	8 săpt.	Nu	Nu	Nu	Nu
	PTE	12 săpt.	8 săpt.	Nu	Nu	Nu	Nu
3	PTN	12 săpt.	8 săpt.	Nu	Nu	Nu	Nu
	PTE	12 săpt.	12 săpt.	Nu	Nu	Nu	Nu
4	PTN	12 săpt.	8 săpt.	Nu	12 săpt.	12 săpt. (ARN- VHC ≤800,00 IU/mL)	Nu
	PTE	12 săpt.	8 săpt.	Nu	Nu	Nu	Nu
5	PTN	12 săpt.	8 săpt.	Nu	12 săpt.	Nu	Nu
	PTE	12 săpt.	8 săpt.	Nu	Nu	Nu	Nu
6	PTN	12 săpt.	8 săpt.	Nu	12 săpt.	Nu	Nu
	PTE	12 săpt.	8 săpt.	Nu	Nu	Nu	Nu

Abrevieri: DAA, antiviral cu acțiune directă; DSV, dasabuvir; EBR, elbasvir; GLE, glecaprevir; GZR, grazoprevir; VHC, virusul hepatitei C; HIV, virusul imunodeficienței umane; LDV, ledipasvir; OBV, ombitasvir; PIB, pibrentasvir; PTV, paritaprevir; r, ritonavir; SOF, sofosbuvir; VEL, velpatasvir; VOX: voxilaprevir.

Tabelul 27. Recomandări de tratament pentru pacienții naivi sau pacienții anterior tratați, cu ciroză hepatită virală C, compensată (Child-Pugh A), monoinfecțati sau VHC/HIV infectați:

GT		SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL/VOX	SOF/ LDV	GZR/EBR	OBV/PTV/r + DSV
1a	PTN	12 săpt.	12 săpt.	Nu	12 săpt.	12 săpt. (ARN- VHC ≤800,00 IU/mL)	Nu
	PTE	12 săpt.	12 săpt.	Nu	Nu	12 săpt. (ARN- VHC ≤800,00 IU/mL)	Nu
1b	PTN	12 săpt.	12 săpt.	Nu	12 săpt.	12 săpt.	12 săpt.
	PTE	12 săpt.	12 săpt.	Nu	12 săpt.	12 săpt.	12 săpt.
2	PTN	12 săpt.	12 săpt.	Nu	Nu	Nu	Nu
	PTE	12 săpt.	12 săpt.	Nu	Nu	Nu	Nu
4	PTN	12 săpt.	12 săpt.	Nu	12 săpt.	12 săpt. (ARN- VHC ≤800,00 IU/mL)	Nu
	PTE	12 săpt.	12 săpt.	Nu	Nu	Nu	Nu
5	PTN	12 săpt.	12 săpt.	Nu	12 săpt.	Nu	Nu
	PTE	12 săpt.	12 săpt.	Nu	Nu	Nu	Nu
6	PTN	12 săpt.	12 săpt.	Nu	12 săpt.	Nu	Nu
	PTE	12 săpt.	12 săpt.	Nu	Nu	Nu	Nu

Abrevieri: DAA, antiviral cu acțiune directă; DSV, dasabuvir; EBR, elbasvir; GLE, glecaprevir; GZR, grazoprevir; VHC, virusul hepatitei C; HIV, virusul imunodeficienței umane; LDV, ledipasvir; OBV, ombitasvir; PIB, pibrentasvir; PTV, paritaprevir; r, ritonavir; SOF, sofosbuvir; VEL, velpatasvir; VOX: voxilaprevir.

Tabelul 28. Recomandări de tratament pentru pacienții naivi (PTN) sau anterior tratați (PTE), cu hepatită cronică virală C, genotip 3 și cu ciroză hepatică virală C, genotip 3, compensată (Child-Pugh A)

Pacienții infectați cu genotipul VHC 3 cu ciroză compensată				
Disponibilitatea/performanța testării rezistenței NS5A a VHC	Resultatele testului de rezistență NS5A a VHC *	Regim bazat pe SOF/VEL		Regim bazat pe GLE/PIB
		SOF/VEL/VOX disponibil și accesibil	SOF/VEL/VOX nu este disponibil sau accesibil	GLE/PIB disponibil
Nu sunt disponibile/nu sunt executate	-	SOF/VEL/VOX pentru 12 săpt.	SOF/VEL + RBV pentru 12 săpt.	GLE/PIB: PTN - pentru 12 săpt. PTE -

				pentru 16 săpt. †
Disponibile/Executate	Prezența Y93H RAS la momentul inițial	SOF/VEL/VOX pentru 12 săpt.	SOF/VEL + RBV pentru 12 săpt.	GLE/PIB: PTN - pentru 12 săpt. PTE – pentru 16 săpt. †
	Nu este Y93H RAS la momentul inițial	SOF/VEL pentru 12 săpt.	SOF/VEL pentru 12 săpt.	GLE/PIB: PTN- pentru 12 săpt. PTE –pentru 16 săpt. †

Abrevieri: GLE, glecaprevir; VHC, virusul hepatitei C; PIB, pibrentasvir; RAS, substituție asociată rezistenței; RBV, ribavirină; SOF, sofosbuvir; PTE, pacient cu experiență de tratament; PTN, pacient naiv pentru tratament; VEL, velpatasvir; VOX, voxilaprevir.

Tabelul 29. Tratamentul simplificat al hepatitei cronice virale C cu regimuri de medicamente pan-genotipice^{^^}

Recomandări	Grad de evidență	Grad de recomandări
Pre-tratament • Dovada replicării VHC (prezența ARN-VHC sau a antigenului core a VHC) • Evaluarea cirozei prin marcheri neinvazivi simpli (de exemplu, FIB-4 sau APRI) *	B	1
Tratament: Pacienții cu PTN și PTE**, fără ciroză/cu ciroză compensată: • Doza fixă SOF/VEL timp de 12 săptămâni. • Doze fixe GLE/PIB (8 săptămâni - fără ciroză***; 12 săptămâni - cu ciroză). • Medicamentele generice pot fi utilizate, cu condiția ca controalele de calitate să fie îndeplinite și garantate. • Verificați interacțiunile medicamentoase posibile și implementați modificările dozelor când este necesar	B B A A	1 1 1 1
Follow-up • Verificarea SVR12 după finisarea tratamentului este facultativă, neesențială (datorită ratelor mari de SVR12 preconizate). • Testați pacienții cu risc crescut de reinfecție prin comportament pentru SVR12 și anual, dacă este posibil. • Supravegherea HCC (când este disponibil tratamentul pentru HCC) la pacienții cu fibroză avansată (F3) sau ciroză compensată (F4).	B B A	1 1 1

Notă:

^{^^} Terapiile pan-genotipice glecaprevir/pibrentasvir (GLE/PIB), sofosbuvir/daclatasvir (SOF/DAC) și sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL) sunt în prezent aprobate în *Statele Unite* și *Uniunea Europeană* pentru tratamentul inițial al infecției cu VHC. În regiunile din lume în care este accesibil se recomandă combinația de medicamente pan-genotipice sofosbuvir/daclatasvir (SOF/DAC); utilizarea SOF/DAC nu este în general posibilă în Statele Unite și Uniunea Europeană din cauza problemelor legate de acces și cost, de aceea algoritmul se concentrează pe GLE/PIB și SOF/VEL.

*Determină dacă pacientul are nevoie de urmărire post-tratament;

** Fără testarea genotipului;

***Dacă ciroza poate fi exclusă în mod fiabil cu ajutorul unor marcheri non-invazivi la pacienții cu PTN, se poate administra GLE/PIB cu doză fixă doar 8 săptămâni (A1).

Abrevieri: APRI, indice de raport aspartat aminotransferază la trombocite; FIB-4, fibroza-4; GLE, glecaprevir; HCC, carcinom hepatocelular; VHC, virusul hepatitei C; PIB, pibrentasvir; SOF, sofosbuvir; SVR, răspuns virologic susținut; PTE, pacient cu experiență la tratament; PTN, naiv la tratament; VEL, velpatasvir.

Tabelul 32. Tratamentul antiviral pentru pacienți cu afecțiuni hepatice severe

Recomandări	Grad de evidență	Grad de recomandări
Indicații pentru tratament antiviral:		
• MELD score <18–20: ✓ tratați înainte de transplantul de ficat	A	A
• MELD score ≥18–20: ✓ Transplantul începe fără tratamentul antiviral și infecția cu VHC se tratează după transplant	B	B
✓ Tratați înainte de transplant, dacă timpul de așteptare depășește 6 luni în funcție de situația locală)	B	B
Tratamentul antiviral când scorul MELD <18–20:		
✓ SOF/LDV (GT 1, 4, 5 și 6) ori SOF/VEL (toate genotipurile) + RBV**, pentru 12 săpt.	A	A
✓ Schemele care conțin inhibitori de proteaze sunt contraindicate!	A	A
✓ SOF/LDV (GT 1, 4, 5, 6) ori SOF/VEL (în toate genotipurile) pentru 2 săptămâni, în caz de contraindicații la RBV/toleranță slabă față de RBV.	A	A
Recurență după transplant hepatic:		
• Toți pacienții cu recidivă post-transplant trebuie să fie luați în considerare pentru terapie antivirală.	A	1
• Tratamentul trebuie inițiat imediat după ≥ 3 luni de la transplant.	A	1
• Tratamentele includ:		
✓ SOF/VEL pentru 12 săpt. (toate genotipurile)	A	1
✓ SOF/LDV pentru 12 săpt. (GT 1, 4, 5, 6)	A	1
✓ GLE/PIB pentru 12 săpt. (eGFR ≤30 mL/min/1,73 m ² ; toate genotipurile)*	B	1
✓ SOF/LDV ori SOF/LDV + RBV pentru 24 săpt. (ciroză decompensată)**	B	1
HCC cu indicații pentru transplant:		
✓ Transplantul hepatic trebuie considerat principalul scop terapeutic.	A	1
✓ Luați deciziile de tratament de la caz la caz prin discuția tratamentului multidisciplinar.	A	1
✓ Tratamentul infecției cu VHC poate fi inițiat înainte de transplant sau amânat după transplant, în funcție de circumstanțe	A	1/2
HCC fără o indicație pentru transplantul de ficat:	A	1
✓ Tratamentul infecției cu VHC nu trebuie refuzat, dar supravegherea HCC trebuie efectuată după SVR.		
✓ Utilizați aceleași regimuri DAA ca și pentru pacienții cu ciroză decompensată fără HCC care așteaptă transplant hepatic.		

Notă: *Monitorizați nivelurile de medicament imunosupresoare și ajustați doza;

** RBV zilnic pe bază de greutate (1000 mg sau 1200 mg la pacienți <75 kg sau respectiv 75 kg); începerea RBV la o doză de 600 mg zilnic și ajustarea dozei în funcție de toleranță.

TRATAMENTUL ANTIVIRAL ÎN GRUPE SPECIALE.

Tabelul 33. Tratamentul antiviral în caz de hepatită virală acută C

Recomandări	Grad de evidență	Grad de recomandări
Tratamentul cu aceleași regimuri ca pentru HCV C, timp de 8 săptămâni, conform genotipului HCV.		

Se poate trata cu: SOF/LDV (GT 1, 4, 5 și 6) sau OBV/PTV/r + DSV (GT 1b); SOF/VEL (toate genotipurile), GLE/PIB (toate genotipurile), GZR/EBR (GT 1b și 4) în așteptarea confirmării în studiile clinice.	B C	1 2
• SVR12 și SVR24 trebuie de evaluat*	B	2
Nicio indicație pentru terapia antivirală ca profilaxie post-expunere în absența transmiterii documentate a VHC.	B	1

Notă:

- Majoritatea pacienților cu hepatită C acută sunt asimptomatici.
- Cronicitatea este de așteptat în 50–90% din cazuri.
- Pacienții cu hepatită C acută trebuie luați în considerare pentru terapia antivirală, este foarte eficient din punct de vedere al costurilor, comparativ cu tratamentul amânat până la cronicizare.
- Momentul ideal pentru începerea terapiei nu a fost stabilit.

Abrevieri: HCV C, hepatită cronică virală C; DSV, dasabuvir; ERD, elbasvir; GLE, glecaprevir; GZR, grazoprevir; GT, genotip; VHC, virusul hepatitei C; LDV, ledipasvir; OBV, ombitasvir; PIB, pibrentasvir; PTV/r, paritaprevir/ritonavir; SOF, sofosbuvir; SVR, răspuns virologic susținut.

Tabelul 34. Tratamentul antiviral în caz de coinfecție VHC/VHB

Recomandări	Grad de evidență	Grad de recomandări
Tratează cu aceleași regimuri anti-VHC, urmând aceleași reguli ca și la pacienții infectați cu VHC	B	1
Pacienții care îndeplinesc criteriile standard pentru tratamentul cu VHB trebuie să primească tratament cu NA conform <i>EASL 2017 CPG</i> privind gestionarea infecției cu VHB	A	1
Pacienții care sunt AgHBs + trebuie să beneficieze de profilaxie cu NA cel puțin până la săptămâna 12 post-terapie anti-VHC și să fie monitorizați lunar dacă tratamentul pentru infecția cu VHB este oprit.	B	1
La pacienții cu AgHBs -, anticorpi anti-HBc + pe terapie anti-VHC: - monitorizați nivelurile de ALT serice <u>lunar</u> , - testați AgHBs și ADN-VHB dacă nivelul ALT nu se normalizează sau dacă crește, - inițiați terapia cu NA dacă AgHBs și/sau ADN HBV sunt prezente pozitive	B	1

Notă: Persoanele cu coinfecție cu VHB/VHC sunt expuse riscului de reactivare a VHB în timpul și în urma tratamentului cu VHC. O evaluare a eligibilității tratamentului și inițierea tratamentului pentru VHB la cei eligibili poate preveni reactivarea VHB în timpul tratamentului cu VHC.

Abrevieri: ALT, alanină aminotransferază; AgHBs, antigen de suprafață al hepatitei B; VHB, virusul hepatitei B; VHC, virusul hepatitei C; NA, analog de nucleos(t)id.

Tabelul 35. Tratamentul antiviral în caz de manifestări mediate de complexe imunitare în hepatita cronică virală C

Recomandări	Grad de evidență	Grad de recomandări
Crioglobulinemia și boala renală mixtă asociate cu hepatita cronică virală C trebuie tratate cu combinații bazate pe antivirale cu acțiune directă, fără IFN, fără RBV, conform recomandărilor de mai sus.	B	1
Monitorizarea atentă a evenimentelor adverse este obligatorie	B	1
Indicația pentru Rituximab în boala renală legată de VHC trebuie discutată în o echipa multidisciplinară.	B	1
Limfomul asociat cu VHC trebuie tratat cu regimuri DAA fără IFN, fără RBV, conform recomandărilor de mai sus, în asociere cu chimioterapia specifică, luând în considerare posibilele interacțiuni medicament-medicament.	B	1

Abrevieri: DAA, antivirale cu acțiune directă; VHC, virusul hepatitei C; IFN, interferon; RBV, ribavirină.

Tabelul 36. Tratamentul antiviral în cazul pacienților cu insuficiență renală, inclusiv hemodializă

Recomandări	Grad de evidență	Grad de recomandări
Insuficiență renală ușoară până la moderată (eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m ²): - Tratează în conformitate cu recomandările generale - Nu este necesară ajustarea dozei - Pacienții trebuie monitorizați cu atenție	A	1
Insuficiență renală severă (eGFR < 30 ml/min/1,73 m ² sau boală renală în stadiu final *): - Tratarea în centre de experți cu monitorizare atentă de către o echipă multidisciplinară: - GLE/PIB timp de 8 sau 12 săptămâni (toate GT), - GZR/EBR timp de 12 săptămâni (GT 1a, 1b și 4) **, - OBV/PTV/r + DSV timp de 12 săptămâni (GT 1b).	B A A A	1 1 1 1
Riscul/beneficiul tratării pacienților cu boală renală în stadiu final și o indicație pentru transplantul de rinichi înainte sau după transplantul renal necesită evaluare individuală	B	1

Notă:

* Boală renală în stadiu final, (stadiul 4/5) pe hemodializă fără o indicație pentru transplant hepatic;

** Cu nivelul ARN HCV ≤ 800.000 UI/ml (GT 1a/4);

Abrevieri: DSV, dasabuvir; EBR, elbasvir; eGFR, rata estimată de filtrare glomerulară; GLE, glecaprevir; GT, genotip; GZR, grazoprevir; OBV, ombitasvir; PIB, pibrentasvir; PTV/r, paritaprevir/ritonavir; SOF, sofosbuvir

Tabelul 37. Tratament antiviral în cazul beneficiarilor de transplant de organe solide nehepatice *

Recomandări	Grad de evidență	Grad de recomandări
Tratează infecția cu VHC înainte sau după transplant, cu condiția ca speranța de viață să depășească 1 an	A	1
Înainte de transplant, în timp ce sunt pe lista de așteptare, pacienții pot primi tratament pentru infecția cu VHC, în conformitate cu recomandările generale pentru GT, severitatea bolii hepatice și tratamentul anti-VHC anterior	A	1
După transplant: Se tratează cu doză fixă SOF/LDV (GT 1, 4, 5 și 6) sau SOF/VEL (toate GT) în conformitate cu recomandările generale ** Tratează pacienții cu o eGFR < 30 ml/min/1,73 m ² cu GLE/PIB timp de 12 săptămâni ***	A B	1 1

Notă:

* Includerea recipienților de rinichi, inimă, plămâni, pancreas sau intestin subțire;

** Fără a fi necesară ajustarea dozei de medicamente imunosupresoare;

***Nivelurile de medicamente imunosupresoare trebuie monitorizate și ajustate după cum este necesar în timpul și după finalizarea tratamentului antiviral..

Tabelul 38. Tratamentul antiviral al recipienților unui transplant de organ de la donatorii cu infecția cu VHC

Recomandări	Grad de evidență	Grad de recomandări
Organele de la donatorii cu anticorpi anti-VHC+, ARN-VHC+ pot fi transplantate la destinatarii ARN-VHC +	B	1
Este posibilă utilizarea organelor de la donator cu anticorpi anti-VHC+,	C	2

ARN-VHC+ pentru recipienții cu ARN-VHC-, cu condiția ca: - Este permisă de reglementările locale - Se obține acordul informat riguros - Terapia rapidă cu DAA post-transplant este garantată.		
Nu este recomandată utilizarea grefelor hepatice cu fibroză moderată (F2) sau avansată (F3).	B	2

Tabelul 39. Tratamentul antiviral în caz de hemoglobinopatii și tulburări de sângerare

Recomandări	Grad de evidență	Grad de recomandări
Indicațiile pentru terapia cu VHC sunt aceleași la pacienții cu și fără hemoglobinopatii sau tulburări de sângerare	A	1
Aceleași regimuri anti-VHC, fără IFN, fără RBV, pot fi utilizate la pacienții cu și fără hemoglobinopatii sau tulburări de sângerare	B	1

Tabelul 40. Tratamentul antiviral pentru adolescenți și copii

Recomandări	Grad de evidență	Grad de recomandări
Adolescenții cu vârsta ≥ 12 ani PTN sau PTE, fără ciroză sau cu ciroză compensată: - GT 1, 4, 5 sau 6: SOF/LDV cu doză fixă timp de 12 săptămâni - GT 2 sau 3: alte regimuri aprobate pentru adulți, cu precauție în așteptarea a mai multor date de siguranță în această populație	B C	1 2
Copii <12 ani - Amâna tratamentul, inclusiv regimurile pangenotipice cu DAA, până vor fi aprobate pentru această grupă de vârstă	B	1

Abrevieri: DAA, antivirale cu acțiune directă; GT, genotip; LDV, ledipasvir; SOF, sofosbuvir; PTE, pacient cu experiență la tratament; PTN, pacient naiv la tratament.

Tabelul 41. Managementul și tratament antiviral al persoanelor care injectează droguri și pacienților care primesc terapie de substituție cu opioide

Recomandări	Grad de evidență	Grad de recomandări
Testați de rutină și voluntar pentru absența anticorpilor anti-VHC și ARN-VHC; testează ARN-VHC anual și după orice episod de injectare cu risc ridicat	A	1
Oferiți un acces adecvat la echipamentele de injectare și tratament curat în terapia de substituție cu opioide ca parte a programelor cuprinzătoare de reducere a daunelor, inclusiv în închisori.	A	1
Toate persoane care injectează droguri, infectate cu VHC au o indicație pentru terapia antivirală. Terapiile pe bază de DAA sunt sigure și eficiente la pacienții infectați cu VHC care primesc terapie de substituție cu opioide, cei cu antecedente de consum de droguri injectabile și cei care au injectat recent medicamente.	A	1
Tratamentul cu VHC trebuie oferit pacienților infectați cu VHC în închisoare	B	1
Educație pre-terapeutică: include discuții despre transmiterea VHC, factori de risc pentru progresia fibrozei, tratament, risc de reinfecție și strategii de reducere a nocivității	B	1
La pacienții aflați în terapie de substituție cu opioide, terapia anti-VHC bazată pe DAA nu necesită ajustarea dozei de metadonă sau buprenorfină	A	1
Oferiți reducerea daunelor, educație și consiliere pentru a preveni reinfecția VHC după un tratament de succes	B	1

Monitorizați după SVR persoane care injectează droguri, cu un comportament de risc continuu *	A	1
Retratați dacă a fost identificată reinfecția în timpul monitorizării post-SVR	A	1

Notă: * În mod ideal, evaluarea ARN-VHC bi-anuală sau cel puțin anuală.

Abrevieri: DAA, antivirale cu acțiune directă

Tabelul 42. Punctele finale ale terapiei antivirale ale bolilor ficatului determinate de infecția cu VHC

Recomandări	Grad de evidență	Grad de recomandări
Obiectivul principal: Valoarea ARN-VHC serică sau plasmatică nedetectabilă efectuată prin analiză sensibilă (limita inferioară de detectare = 15 UI/ml) la 12 săptămâni - răspuns viral susținut (SVR 12) și la 24 săptămâni (SVR 24) după sfârșitul tratamentului antiviral.	A	1
La pacienții cu fibroză avansată (F3 Metavir) și cu ciroză, supravegherea HCC trebuie continuată: un SVR va reduce, dar nu va elimina, riscul de HCC.	A	1

Tabelul 43. Strategii de tratament repetat după eșec la tratament antiviral

Recomandări	Grad de evidență	Grad de recomandări
După eșecul la PEG-IFN α + RBV, SOF + PEG-IFN α /RBV ori SOF + RBV • Tratament repetat conform recomandărilor pentru pacienții tratați anterior, funcție genotipul VHC	A	1
Testarea rezistenței virale după eșecul oricărui regim bazat pe DAA (exceptând regimurile cu SOF ca fiind singurul DAA) este un ghid util pentru reluarea tratamentului	B	2
După eșecul DAA cu regimuri ce conțin (Inhibitor de proteaze și/sau NS5A inhibitor) • Prima linie de tratament repetat: ✓ SOF/VEL/VOX pentru 12 săptămâni (fără ciroză/cu ciroză compensată) ✓ SOF/VEL + RBV* pentru 24 săpt. (ciroza decompensată) • Pacienții cu predictor de răspuns negativ (boala hepatică avansată, multe cursuri de tratament bazate pe DAA, profilul complex NS5A RAS): ✓ SOF + GLE/PIB pentru 12 săpt: • Pacienți foarte dificil de vindecat: ✓ **SOF/VEL/VOX + RBV ori SOF + GLE/PIB + RBV pentru 12 săpt, sau pentru 16 ori 24 săpt.	A B B C	1 2 2 2

Notă: *RBV zilnic pe bază de greutate (1000 mg sau 1200 mg la pacienți <75 kg sau respectiv ≥ 75 kg); începerea RBV la o doză de 600 mg zilnic și reglarea dozei în funcție de toleranță;

** Pacienții cu RAS NS5A care nu au reușit de două ori să obțină SVR după un regim de combinație care include un inhibitor PI și/sau un inhibitor NS5A

Tabelul 44. Compararea regimurilor pan-genotipice recomandate de EASL

	SOF/VEL*	GLE/PIB**
Durata tratamentului (săptămâni):	12	8
✓ Fără ciroză	12****	12
✓ Ciroză compensate	12*****	Nu este indicat

✓ Ciroză decompensată		
Dozare	1 comprimat (400 mg SOF + 100 mg VEL) zilnic cu sau fără alimente	3 comprimate (100 mg GLE + 40 mg PIB pe comprimat) o dată pe zi cu alimente
Reacții adverse frecvente	Cefalee, oboseală, greață, astenie, insomnie	Cefalee, oboseală, greață
Interacțiunile cheie medicament-medicament	Amiodarone, anticonvulsivante, inhibitorii pompei de protoni (doză mare), rifampicină, efavirenz, sunătoare, statine	Dabigatran, anticonvulsivante, rifampicină, anticoncepționale care conțin etinil estradiol, sunătoare, atazanavir, darunavir, ritonavir, efavirenz, statine, ciclosporină
Medicamente comune fără interacțiuni	ARB, metadona, buprenorfina, blocante ale canalelor de calciu, lamotrigină, omeprazol, anticoncepționale ce conțin numai progestative	

Abrevieri: ARB, blocante ale receptorilor angiotensinei II; GLE, glecaprevir; VHC, virusul hepatitei C; NS, proteină nestructurală; PIB, pibrentasvir; SOF, sofosbuvir; VEL, velpatasvir.

Notă: Furnizorii de servicii medicale trebuie să consulte informații despre interacțiuni medicamentoase <http://www.hepdruginteractions.org>

pentru a confirma interacțiunea sau lipsa de interacțiune pentru medicamente specifice dintr-o clasă.

* Durata tratamentului SOF/VEL pentru pacienții cu tratament este de 12 săptămâni.

**GLE/PIB este indicat, de asemenea, pentru pacienții cu infecție cu VHV genotip 1 fără ciroză sau ciroză compensată (Child-Pugh A) care au fost tratați cu un regim care conține un inhibitor NS5A-VHC sau un inhibitor de protează NS3/4A, dar nu ambele. Durata tratamentului pentru pacienții cu experiența anterioară a inhibitorului NS5A este de 16 săptămâni, dar cu experiența anterioară a inhibitorului de protează NS3/4A - 12 săptămâni.

*** Introducerea informațiilor în Uniunea Europeană, dar nu și în Statele Unite, afirmă că adăugarea ribavirinei poate fi luată în considerare pentru pacienții cu Genotipul 3 VHC și ciroza compensată.

**** Pentru pacienții cu ciroză decompensată, SOF/VEL este indicat în asociere cu ribavirină.

Caseta 21. Recomandările experților pentru utilizarea regimurilor pangenotipice

Experții recomandă SOF/VEL sau GLE/PIB și, **în regiunile din lume în care este accesibil, este recomandat regimul Sofosbuvir/Daclatasvir (SOF/DAC).**

Utilizarea SOF/DAC nu este în general posibilă în Statele Unite și în Uniunea Europeană din cauza problemelor legate de acces și cost, deaceia algoritmul propus se concentrează pe GLE/PIB și SOF/VEL. Din perspectivă, GLE/PIB și SOF/VEL au profiluri de siguranță comparabile în general, cu 2 excepții:

- SOF/VEL poate fi utilizat la pacienți cu ciroza Child-Pugh B și C (cu ribavirină), dar GLE/PIB **nu este recomandat** în Child-Pugh B și **este contraindicat** în ciroza Child-Pugh C.
- SOF/VEL **este contraindicat în caz de insuficiență renală**, limitat doar la pacienții cu un eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m², dar GLE/PIB nu are restricții pentru boală renală.

În studiile de înregistrare, GLE/PIB și SOF/VEL au obținut rate generale de vindecare $\geq 95\%$, definite ca răspuns virologic susținut la 12 săptămâni (SVR12; ARN-VHC nedetectabil 12 săptămâni după tratament).

Abrevieri: DAC, daclatasvir; GLE, glecaprevir; PIB, pibrentasvir; SOF, sofosbuvir; VEL, velpatasvir; VOX, voxilaprevir; SVR, răspuns viral susținut; eGFR, rata de filtrare glomerulară estimată.

Tabelul 45. Monitorizarea tratamentului antiviral

Recomandări	Grad de evidență	Grad de recomandări
Monitorizarea eficienței tratamentului		
• ARN-VHC (în plasmă sau în ser): analiza moleculară sensibilă, limita inferioară de detecție ≤ 15 UI/ml	A	1
• Când se administrează tratamentul cu regim de DAA fără IFN, monitorizarea ARN-VHC se face la momentul inițial și peste 12 săptămâni de la finisarea tratamentului antiviral	A	1
	B	2

pentru evaluarea SVR12*, apoi - la 24 de săptămâni pentru estimarea SVR 24.		
Monitorizarea siguranței tratamentului** - Evaluati efectele secundare clinice (ale regimului DAA) la fiecare vizită - Evaluati ALT: valoarea inițială, 12/24 săptămâni după tratament sau în cazul simptomelor. - Monitorizarea creșterii bilirubinei indirecte la pacienții tratați cu OBV/PTV/r + DSV. - Monitorizarea creșterii lipazei și a creatinkinazei la pacienții tratați cu SOF/VEL. - Monitorizarea creșterii ALT și de bilirubină la pacienții tratați cu GLE/PIB, - Verificați funcția renală lunar la pacienții cu eGFR redusă, care primesc SOF. - Utilizarea schemelor care conțin inhibitori proteazici este contraindicată la pacienți cu ciroză decompensată.	A B A A B	1 1 1 1 1
Monitorizarea interacțiunilor medicamentoase - Monitorizați potențiale interacțiuni medicamentoase și eficacitatea/toxicitatea medicamentelor administrate pentru comorbidități. - Atunci când este posibil, opriți sau comutați interacțiunea între medicamente în timpul tratamentului cu VHC.	A B	1 1

Notă:

În unele părți ale lumii; fac excepție pacienții cu comportamente cu risc ridicat și risc de reinfecție.

*Verificarea SVR12 după sfârșitul tratamentului este opțională (datorită ratelor SVR12 ridicate preconizate).

**Efectele secundare minime apar în terapiile cu DAAs și majoritatea sunt blânde:

- **Reacțiile adverse frecvente** includ: dureri de cap, oboseală și greață, observate atât la pacienții tratați cu GLE/PIB cât și cu SOF/VEL, precum și astenie și insomnie – la tratamentul cu SOF/VEL.

- **Pot fi întâlnite anomalii de laborator**, cum ar fi creșterea lipazei și a creatinkinazei, observate în tratamentul cu SOF/VEL, și elevarea nivelului de ALT și de bilirubină – în tratamentul cu GLE/PIB, dar acestea sunt rareori întâlnite.

Abrevieri: ALT, alanină aminotransferază; DAA, antiviral cu acțiune directă; DSV, dasabuvir; eGFR, rata estimată de filtrare glomerulară; EOT, sfârșitul tratamentului; VHC, virusul hepatitei C; IFN, interferon; OBV, ombitasvir; IP, inhibitor de protează; PTV/r, paritaprevir/ritonavir; SOF, sofosbuvir; SVR, răspuns virologic susținut.

Tabelul 46. Măsuri pentru îmbunătățirea aderenței la tratament

Recomandări	Grad de evidență	Grad de recomandări
Tratamentul infecției cu VHC trebuie furnizat în cadrul unui tratament în echipa multidisciplinară, cu experiență în evaluarea și terapia infecției cu VHC.	A	1
Pacienții infectați cu VHC trebuie consiliați cu privire la importanța aderenței pentru atingerea unui SVR.	A	1
Serviciile de asistență socială ar trebui să fie o componentă a managementului clinic VHC pentru pacienții cu dezavantaje socio-economice, migranții.	B	1
Pentru a îmbunătăți managementul clinic al VHC, se recomandă asistența bazată pe <i>la egal</i> și evaluarea activării pacientului.	B	2
Pacienții cu consum nociv de alcool trebuie să primească sprijin suplimentar în timpul terapiei antivirale.	B	1

Tabelul 47. Monitorizarea prin urmărirea ulterioară, după tratament

Recomandări	Grad de evidență	Grad de recomandări
La pacienții care ating SVR: • Eliminarea pacienților fără fibroză /fibroza moderată (F0-F2) și fără comportamente de risc în desfășurare sau alte comorbidități. • Monitorizează pentru HCC (prin USG la fiecare 6 luni) la pacienții cu fibroză avansată (F3) sau ciroză (F4). • La pacienții cu ciroză, efectuați supravegherea pentru varicele esofagiene prin endoscopie, dacă au prezentat varice la endoscopia pre-tratament (A1) *. • Explicați riscul de reinfectare pentru a modifica pozitiv comportamentul de risc. • Monitorizare bi-anuală/anuală la pacienții ce injectează droguri, homosecsusli, cu comportament de risc în desfășurare. • Realizați repetarea tratamentului dacă reinfecția este identificată în timpul monitorizării post-SVR.	A A B A A A	1 1 1 1 1 1
Pacienți netratați sau pacienți cu eșec de tratament: • Urmăriți la intervale regulate pacienții netratați și cei care au eșuat la tratament prealabil. • Efectuați metode neinvazive pentru stadializarea fibrozei la intervale de 1 până la 2 ani. • Continuați supravegherea pentru HCC la fiecare 6 luni pe termen nelimitat la pacienții cu fibroză avansată și ciroză.	A A A	1 1 1

D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

D.1. INSTITUȚII DE ASISTENȚĂ MEDICALĂ PRIMARĂ	Personal: • medic de familie; • asistenta medicului de familie; • laborant
	Aparate, utilaj: • tonometru, fonendoscop, electrocardiograf, centimetru, cântar; • laborator clinic și biochimic standard pentru determinarea: ✓ hemoleucogramă completă cu trombocite, VSH; ✓ teste hepatice de rutină: ○ enzime hepatice: ALT, AST, FA, GGTP ○ teste ale funcției hepatice: bilirubina, albumina; protrombina, INR; ✓ creatinina; ✓ analiza generală a urinei; • teste-expres pentru AgHBs și pentru anticorpi anti-VHC; - Acces pentru: • ultrasonografie (USG); • endoscopie digestivă superioară (EDS); • electrocardiograma (ECG) • radiografia cutiei toracice; • analize serologice: anticorpi anti-VHC, AgHBs, anticorpi anti-AgHBc, anticorpi anti-AgHBs, anticorpi anti-VHD (la pacienții cu AgHBs pozitiv), anticorpi anti-VHA de clasa IgG, anticorpi anti HIV-1, anticorpi anti HIV-2; efectuarea examinărilor: ARN-VHC, determinată printr-o metodă moleculară sensibilă (limita inferioară de detectare ≤ 15 UI/ml), ADN-VHB, și ARN-VHD – prin PCR, în regim <i>real time</i>.

	Medicamente pentru tratamentul antiviral al infecției cu VHC: 1. Sofosbuvir 400 mg + Velpatasvir 100 mg (doză fixă în comprimat unic). 2. Comprimate de Glecaprevir – 100 mg și de Pibrentasvir – 40 mg. 3. Sofosbuvir 400 mg + Ledipasvir 90 mg (doză fixă în comprimat unic). 4. Grazoprevir 100 mg + Elbasvir 50 mg (doză fixă în comprimat unic). 5. Ombitasvir 12,5mg/Paritaprevir 75mg/Ritonavir 50mg (doza fixă în un comprimat) și Dasabuvir 250 mg. 6. Comprimate de Sofosbuvir - 400 mg și de Daclatasvir - 60 mg. Medicamente pentru tratamentul antiviral al infecției cu VHB: 1. Analogi nucleoz(i)idici: Tenofovir sau Entecavir
D.2. INSTITUȚII/ SECȚIILE DE ASISTENȚĂ MEDICALĂ SPECIALIZATĂ DE AMBULATORIU	Personal: • medic gastroenterolog/hepatolog sau medic infecționist/hepatolog certificat sau medic internist instruit în tratament antiviral; • medic specialist în diagnostic funcțional; • medic radiolog, medic-laborant clinic, medic-laborant biochimic, medic-laborant imunolog; asistente medicale
	Aparate, utilaj: • tonometru, fonendoscop, electrocardiograf, centimetru, cântar; • aparat pentru USG abdominală; • enoscop, cu NBI; • cabinet radiologic; • laborator clinic și laborator biochimic pentru: analiză generală a sângelui, trombocite, reticulocite, VSH, analiză generală a urinei, glucoză, protrombină, timp de protrombină (Quick), INR, bilirubină și fracțiile ei, ALT, AST, GGTP, fosfatază alcalină, proteină totală și fracțiile ei, albumina, colinesteraza, Na, K, Cl, Fe seric, transferină, feritină, uree, creatinină, fibrinogen, HDL-colesterol, LDL-colesterol, trigliceride, fosfolipide; • laborator imunologic pentru determinarea markerilor virali ai hepatitelor B, C și D, a markerilor bolilor hepatice autoimune: ANA, AMA, SMA, anti-LKM etc.; Acces pentru: • efectuarea examinărilor: ARN-VHC determinată printr-o metodă moleculară sensibilă (limita inferioară de detectare ≤ 15 UI/ml), ADN-VHB, ARN-VHD – prin PCR, în regim real time, cu limite de detecție sub 15 UI/ml; • efectuarea examinărilor: USG-Doppler, TC, RMN;
	Medicamente pentru tratamentul antiviral al infecției cu VHC: 1. Sofosbuvir 400 mg + Velpatasvir 100 mg (doză fixă în comprimat unic). 2. Comprimate de Glecaprevir – 100 mg și de Pibrentasvir – 40 mg. 3. Sofosbuvir 400 mg + Ledipasvir 90 mg (doză fixă în comprimat unic). 4. Grazoprevir 100 mg + Elbasvir 50 mg (doză fixă în comprimat unic). 5. Ombitasvir 12,5mg/Paritaprevir 75mg/Ritonavir 50mg (doza fixă în un comprimat) și Dasabuvir 250 mg. 6. Comprimate de Sofosbuvir - 400 mg și de Daclatasvir - 60 mg. Medicamente pentru tratamentul antiviral al infecției cu VHB: 1. Analogi nucleoz(i)idici: Tenofovir sau Entecavir
D.3. INSTITUȚII DE ASISTENȚĂ MEDICALĂ SPITALICEASCĂ: SECȚII DE GASTROLOGIE,	Personal: • internist; • medic-specialist în diagnostic funcțional; • medic-specialist în ultrasonografie și endoscopie; • medic-imagist; asistente medicale;

TERAPIE ȘI SECȚII DE BOLI INFECȚIOASE ALE SPITALELOR RAIONALE, MUNICIPALE	• acces la consultații calificate: gastrolog/hepatolog, infecționist, psihoneurolog, nefrolog, endocrinolog, chirurg/gastrochirurg. Aparate, utilaj: • aparate sau acces pentru efectuarea examinărilor și a procedurilor: • tonometru, fonendoscop, electrocardiograf, centimetru, cântar; • aparat pentru USG abdominală; • enoscop, cu NBI; • cabinet radiologic; • laborator clinic și laborator biochimic pentru: analiză generală a sângelui, trombocite, reticulocite, analiză generală a urinei, glucoză, protrombină, timp de protrombină (Quick), INR, bilirubină și fracțiile ei, ALT, AST, GGTP, fosfatază alcalină, proteină totală și fracțiile ei, albumină, Na, K, Cl, Fe seric, transferină, uree, creatinină, fibrinogen, lipidogramă: HDLC, LDLC, trigliceride, fosfolipide; • laborator imunologic pentru determinarea markerilor virali ai hepatitelor B, C și D, a markerilor autoimuni: ANA, AMA, SMA, anti-LKM etc.; • acces pentru efectuarea examinărilor: USG-Doppler, TC, Imagistica prin RM, ADN-VHB, ARN-VHC, ARN-VHC determinată printr-o metodă moleculară sensibilă (limita inferioară de detectare ≤ 15 UI/ml), ARN-HDV prin PCR. Medicamente pentru tratamentul antiviral: 1. Sofosbuvir 400 mg + Velpatasvir 100 mg (doză fixă în comprimat unic). 2. Comprimate de Glecaprevir – 100 mg și de Pibrentasvir – 40 mg. 3. Sofosbuvir 400 mg + Ledipasvir 90 mg (doză fixă în comprimat unic). 4. Grazoprevir 100 mg + Elbasvir 50 mg (doză fixă în comprimat unic). 5. Ombitasvir 12,5mg/Paritaprevir 75mg/Ritonavir 50mg (doza fixă în un comprimat) și Dasabuvir 250 mg. 6. Comprimate de Sofosbuvir - 400 mg și de Daclatasvir - 60 mg. Medicamente pentru tratamentul antiviral al infecției cu VHB: 1. Analogi nucleoz(t)idici: Tenofovir sau Entecavir Medicamente pentru tratamentul patogenetic și simptomatic 1. Aminoacizi: arginina, aminoplasma Hepa 10%, Hepasol, 2. Plasma nativă, albumina de 10 % și de 20 %, 3. Soluții de electoliți (K, Na), soluție Ringher, Ringher lactat, etc. 4. Glucoză de 5% și de 10%, 5. Diuretice (furosemidum, torasemidum, spironolactonum).
D.4. INSTITUȚII DE ASISTENȚĂ MEDICALĂ SPITALICEASCĂ: SECȚII DE GASTROLOGIE/ HEPATOLOGIE ALE SPITALELOR MUNICIPALE ȘI REPUBLICANE; IMSP – SPITALUL CLINIC REPUBLICAN "TIMOFEI	Personal: • medic-internist, sau infecționist • medic-specialist în diagnostic funcțional • medic-specialist în ultrasonografie și endoscopie • medic-imagist • asistente medicale • acces la consultații calificate: gastrolog/hepatolog, infecționist, neurolog, nefrolog, endocrinolog, cardiolog, chirurg/gastrochirurg. Aparate, utilaj: • Aparate sau acces pentru efectuarea examinărilor și a procedurilor: • tonometru, fonendoscop, electrocardiograf, centimetru, cântar; • aparat pentru USG abdominală; • enoscop cu NBI; • cabinet radiologic; • laborator clinic și biochimic pentru: analiză generală a sângelui, trombocite, reticulocite, analiză generală a urinei, glucoză, protrombină, timp de protrombină (Quick), INR, bilirubină și fracțiile ei, ALT, AST,

MOȘNEAGĂ”, SPITALUL CLINIC DE BOLI INFECȚIOASE „TOMA CIORBĂ”	GGTP, fosfatază alcalină, proteină totală și fracțiile ei, albumină, Na, K, Cl, Fe seric, transferină, uree, creatinină, fibrinogen, HDLC, LDLC, trigliceride, fosfolipide; • endoscopie cu posibilitate de ligaturarea sau de sclerozare a varicelor esofagiene; • laparoscopie; • colangiografie endoscopică retrogradă; • angiografie; • puncție-biopsie hepatică; • tomografie spiralată; • laborator de urgență; • laborator virusologic (determinarea cantitativă de ADN VHB, ARN-VHC, ARN VHD și virusuri hepatotrope); • laborator bacteriologic.
	Medicamente pentru tratamentul antiviral: 1. Sofosbuvir 400 mg + Velpatasvir 100 mg (doză fixă în comprimat unic). 2. Comprimate de Glecaprevir – 100 mg și de Pibrentasvir – 40 mg. 3. Sofosbuvir 400 mg + Ledipasvir 90 mg (doză fixă în comprimat unic). 4. Grazoprevir 100 mg + Elbasvir 50 mg (doză fixă în comprimat unic). 5. Ombitasvir 12,5mg/Paritaprevir 75mg/Ritonavir 50mg (doza fixă în un comprimat) și Dasabuvir 250 mg. 6. Comprimate de Sofosbuvir - 400 mg și de Daclatasvir - 60 mg. Medicamente pentru tratamentul antiviral al infecției cu VHB: 1. Analogi nucleozidici: Tenofovir sau Entecavir Medicamente pentru tratamentul patogenetic și simptomatic 1. Aminoacizi: arginina, aminoplasma Hepa 10%, Hepasol, 2. Plasma nativă, albumina de 10 % și de 20 %, 3. Soluții de electoliți (K, Na), soluție Ringher, Ringher lactat, etc. 4. Glucoză de 5% și de 10%, 5. Diuretice (furosemidum, torasemidum, spironolactonum).

E. INDICATORI DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PCN HEPATITA CRONICĂ CU VIRUSUL HEPATITEI C LA ADULT

Nr.	Scopul protocolului	Măsurarea atingerii scopului	Metoda de calcul al indicatorului	
			Numărător	Numitor
1.	A îmbunătăți depistarea pacienților cu boli hepatice determinate de infecția cronică cu VHC printre persoanele din grupul de risc	1.1. Ponderea persoanelor din grupul de risc supuse screeningului pentru depistarea infecției cu VHC pe parcursul unui an (în %)	Numărul persoanelor din grupul de risc supuse screeningului pentru depistarea infecției cu VHC pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de persoane din grupul de risc care se află la supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an
		1.2. Ponderea pacienților depistați cu infecție cu VHC pe parcursul unui an (în %)	Numărul pacienților depistați cu infecție cu VHC pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de persoane din grupul de risc care se află la supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an
2.	A spori măsurile profilactice în domeniul prevenirii progresării bolilor hepatice determinate de infecția cronică cu VHC	2.1. Ponderea pacienților cu boli hepatice determinate de infecția cronică cu VHC cărora pe parcursul unui an, în mod documentat, li s-a oferit informație de către medicul de familie privind factorii de risc de progresare a bolii hepatice (în %)	Numărul pacienților cu boli hepatice determinate de infecția cronică cu VHC, cărora în mod documentat, li s-a oferit informație de către medicul de familie privind factorii de risc al progresării bolii hepatice pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu boli hepatice determinate de infecția cronică cu VHC care se află la supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an

Nr.	Scopul protocolului	Măsurarea atingerii scopului	Metoda de calcul al indicatorului	
			Numărător	Numitor
3.	A spori calitatea examinării și tratamentului pacienților cu boli hepatice determinate de infecția cronică cu VHC	3.1. Ponderea pacienților cu boli hepatice determinate de infecția cronică cu VHC examinați și tratați conform recomandărilor PCN "Hepatita cronică cu virusul hepatitei C la adult" în condiții de ambulatoriu pe parcursul unui an (în %)	Numărul pacienților cu boli hepatice determinate de infecția cronică cu VHC examinați și tratați conform recomandărilor PCN "Hepatita cronică cu virusul hepatitei C la adult" în condiții de ambulatoriu pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu boli hepatice determinate de infecția cronică cu VHC care se află la supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an
		3.2. Ponderea pacienților cu boli hepatice determinate de infecția cronică cu VHC examinați și tratați conform recomandărilor PCN "Hepatita cronică cu virusul hepatitei C la adult" în condiții de staționar pe parcursul unui an (în %)	Numărul pacienților cu boli hepatice determinate de infecția cronică cu VHC examinați și tratați conform recomandărilor PCN "Hepatita cronică cu virusul hepatitei C la adult" în condiții de staționar pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu boli hepatice determinate de infecția cronică cu VHC care au fost tratați în staționar pe parcursul ultimului an
		3.3. Ponderea pacienților cu boli hepatice determinate de infecția cronică cu VHC tratați cu preparate antivirale conform recomandărilor PCN "Hepatita cronică cu virusul hepatitei C la adult" pe parcursul unui an (în %)	Numărul pacienților cu boli hepatice determinate de infecția cronică cu VHC tratați cu preparate antivirale conform recomandărilor PCN "Hepatita cronică cu virusul hepatitei C la adult" pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu boli hepatice determinate de infecția cronică cu VHC care se află la supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an
4.	A sprijini practica clinică privind evaluarea și managementul pacienților cu boli hepatice determinate de infecția cronică cu VHC	3.3. Ponderea pacienților cu boli hepatice determinate de infecția cronică cu VHC care au administrat tratament antiviral și au obținut SVR 12 și SVR 24 (în %)	Numărul pacienților cu boli hepatice determinate de infecția cronică cu VHC tratați cu medicamente antivirale și au obținut SVR12 și SVR24 pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu boli hepatice determinate de infecția cronică cu VHC care se află la supravegherea medicului de familie și au primit tratament antiviral pe parcursul ultimului an
5.	A reduce ponderea complicațiile la pacienții cu boli hepatice determinate de infecția cronică cu VHC	4.1. Ponderea pacienților cu boli hepatice determinate de infecția cronică cu VHC care pe parcursul unui an au dezvoltat ciroză și care au dezvoltat carcinom hepatocelular (în %)	Numărul pacienților cu boli hepatice determinate de infecția cronică cu VHC care au dezvoltat ciroză și care au dezvoltat carcinom hepatocelular pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu boli hepatice determinate de infecția cronică cu VHC care se află la supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an
		4.2. Rata mortalității prin boli hepatice determinate de infecția cronică cu VHC pe parcursul unui an	Numărul de decese prin boli hepatice determinate de infecția cronică cu VHC pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu boli hepatice determinate de infecția cronică cu VHC care se află la supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an

ANEXE

Anexa 1. Grade de recomandare și nivele ale dovezilor

Tabelul 48. Scara de dovezi (adaptată conform sistemului GRADE)

Nivelul de dovezi	Descriere	Nivel
Inalt	Investigațiile viitoare cu o probabilitate foarte mică vor schimba încrederea în efectul estimat	A
Mediu	Investigațiile viitoare cu o probabilitate posibilă pot schimba încrederea în efectul estimat	B
Scazut	Investigațiile viitoare cu o probabilitate mare pot schimba încrederea în efectul estimat. Orice schimbare este incertă	C
Nivel de recomandare	Descrierea	Nivel
Puternic	Factorii ce influențează puterea de recomandare includ calitatea evidenței, importanța la cursul și costul bolii	1
Slab	Se atestă variabilitate în preferință și valori . Recomandarile se efectuează cu incertitudine, cost crescut și consum de resurse	2

Tabelul 49. Clasificarea puterii aplicative a gradelor de recomandare

Puterea aplicativă	Cerințe
Standard	Standardele sunt norme care trebuie să fie aplicate strict și trebuie urmate în totalitatea cazurilor, excepțiile fiind rare și greu de justificat.
Recomandare	Recomandările prezintă un grad scăzut de flexibilitate, nu au forța standardelor, iar atunci când nu sunt aplicate, acest lucru trebuie justificat rațional, logic și documentat.
Opțiune	Opțiunile sunt neutre din punctul de vedere al alegerii unei conduite, indicând faptul că un număr posibil mai multe tipuri de intervenții și că diferiți medici pot lua decizii diferite. Ele pot contribui la procesul de instruire și nu necesită justificare.

Tabelul 50. Clasificarea nivelelor de dovezi

Nivel de dovezi	Cerințe pentru corespundere
Nivel Ia	Dovezi obținute din metaanaliza unor studii randomizate și controlate.
Nivel Ib	Dovezi obținute din cel puțin un studiu randomizat și controlat, bine conceput.
Nivel IIa	Dovezi obținute din cel puțin un studiu clinic controlat, fără randomizare, bine conceput.
Nivel IIb	Dovezi obținute din cel puțin un studiu cvasi experimental bine conceput, preferabil de la mai multe centre sau echipe de cercetare.
Nivel III	Dovezi obținute din studii descriptive, bine concepute.
Nivel IV	Dovezi obținute de la comitete de experți sau din experiența clinică a unor experți recunoscuți.

Tabelul 51. Clasificarea puterii științifice a gradelor de recomandare

Gradul	Cerințe	Corespondere
Grad A	Necesită cel puțin un studiu randomizat și controlat ca parte a unei liste de studii de calitate, publicate la tema acestei recomandări.	Nivel de dovezi Ia sau Ib
Grad B	Necesită existența unor studii clinice bine controlate, dar nu randomizate, publicate la tema acestei recomandări.	Nivel de dovezi IIa, IIb sau III
Grad C	Necesită dovezi obținute din rapoarte sau din opinii ale unor comitete de experți, sau din experiența clinică a unor experți recunoscuți ca autoritate în domeniu. Indică lipsa unor studii clinice de bună calitate aplicabile direct acestei recomandări.	Nivel de dovezi IV
Grad E	Recomandări de bună practică, bazate pe experiența clinică a grupului tehnic de elaborare a acestui ghid.	-

Anexa 2. Ghidul pacientului

Consiliere PRE-testare și POST-testare

Consimțământ. Persoanele care sunt testate pentru hepatită virală C trebuie să dea consimțământul informat pentru a fi testate și consiliate. Consimțământul verbal este suficient. Trebuie informați despre procesul de testare și despre dreptul lor de a refuza. Furnizarea de informații despre testare și necesitatea consimțământului poate fi livrată într-un cadru de grup, cum ar fi educația pentru sănătate în grup, dar pacienții ar trebui să dea consimțământul în mod individual și privat. Personalul medical trebuie să explice cu atenție modul în care o persoană poate refuza testarea și să se asigure că nimeni nu-i constrânge să fie testați și fiecare persoană are o oportunitate privată de a renunța la testare.

Confidențialitate - asigurarea unei condiții confidențiale. Testarea trebuie să fie confidențială, ceea ce înseamnă că rezultatele nu vor fi dezvăluite nimănui fără acordul expres al persoanei testate. Confidențialitatea se aplică nu numai rezultatelor testelor și raportului privind starea hepatitei, ci și oricăror informații personale, cum ar fi informații privind comportamentul sexual și utilizarea drogurilor ilegale.

Consiliere. Informațiile pre-test pot fi furnizate într-un set de grup, dar toți oamenii ar trebui să aibă posibilitatea de a pune întrebări într-un cadru privat, dacă solicită acest lucru. Toate testele de hepatită trebuie să fie însoțite de consiliere adecvată post-test, pe baza rezultatului specific al testului de hepatită și a stării hepatitei raportate. Mecanismele de evaluare a calității, precum și supravegherea și sistemele de îndrumare ar trebui să fie instituite pentru a asigura furnizarea de calitate superioară.

Corectitudine. Oferirea unor servicii de testare de înaltă calitate, iar mecanismele de evaluare a calității ar trebui să asigure că oamenii primesc un diagnostic corect. Toate persoanele la care s-a stabilit un diagnostic serologic pozitiv pentru anticorpii anti VHC ar trebui să aibă un o cercetarea a ARN-VHC, prin reacție de polimerizare în lanț pentru a confirma prezența infecției virale și a evalua indicațiile lor de îngrijire și tratament înainte de începerea terapiei antivirale.

Conexiune. Legătura cu serviciile de prevenire, tratament și îngrijire ar trebui să includă urmărirea eficientă și adecvată, inclusiv prevenirea pe termen lung și sprijinul tratamentului persoanelor cu boli hepatice determinate de infecția cu VHC. Asigurarea testării hepatitei virale în cazul în care nu există acces la îngrijiri sau o legătură slabă la îngrijire și tratament, are un beneficiu limitat pentru cei cu hepatită.

Consilierea pacienților cu hepatită cronică C

Medicamentele administrate de pacienții cu boli hepatice determinate de VHC

Deoarece multe medicamente sunt metabolizate prin ficat, este important ca medicii să cunoască toate medicamentele pe care le administrează un pacient, în afara tratamentului antiviral.

REZUMAT:

Pacienții cu infecție cronică cu VHC fără ciroză pot lua, la necesitate până la 2 grame pe zi de acetaminofen, dar persoanele cu ciroză ar trebui să limiteze aportul zilnic de acetaminofen la 1 gram pe zi. Cei cu consum excesiv de alcool nu trebuie să ia acetaminofen.

În general, antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) sunt sigure pentru pacienții cu hepatită C, cu excepția celor cu ciroză, caz în care AINS trebuie evitate.

Pacienții pot lua multivitamine fără fier, dar aportul excesiv de fier în absența deficienței de fier poate promova leziuni hepatice.

Nivelurile de vitamina D trebuie verificate și completate dacă sunt mai mici de 20 ng/ml.

Niciun medicament complementar sau alternativ nu a arătat un beneficiu cert pentru pacienții cu hepatită C. Sunătoarea trebuie să fie evitată la persoanele care primesc tratament pentru VHC, având în vedere potențialul său de a interacționa cu medicamentele DAAs.

Principiile alimentației raționale și modificării regimului igienico-dietetic.

<https://www.hepatitisc.uw.edu/go/evaluation-staging-monitoring/counseling-liver-health/core-concept/all#coffee-diet-sodium-intake>

Cafeaua. Consumul de cafea poate oferi un beneficiu pacienților cu hepatită cronică cu virusul hepatitei C prin încetinirea progresiei fibrozei, scăderea riscului de a dezvolta carcinom hepatocelular și creșterea ratelor de răspunsuri virologice susținute cu terapie. Un studiu mare, susținut de NIH (care se referă la Trialul HALT-C) a constatat că pacienții care au consumat 3 sau mai multe căni de cafea pe zi aveau probabilitatea înjumătățită de progresie a bolii hepatice și dublau șansa să răspundă la terapia cu peginterferon și ribavirină. În plus, o metaanaliză ulterioară a 16 studii a concluzionat că consumul de cafea poate reduce semnificativ riscul de fibroză hepatică și de ciroză.

Recomandare Pacienții care trăiesc cu infecție cronică cu VHC trebuie să fie informați că consumul a 3 căni de cafea pe zi poate avea un efect benefic asupra ficatului.

Dieta. În general, pacienții cu hepatită C ar trebui să aleagă alimente nutritive din fiecare grup alimentar: fructe, legume, lactate, carne și boabe. O dietă bine echilibrată poate ajuta pacienții să primească cantități adecvate din toate vitaminele, mineralele și alți nutrienți. Toți pacienții care primesc terapie pentru hepatita C ar trebui să bea o cantitate adecvată de apă (cel puțin 2 litri pe zi) pentru a preveni deshidratarea. Este important de subliniat faptul că nu s-a demonstrat că restricția proteică reduce riscul de encefalopatie hepatică la pacienții cu boală hepatică avansată și restricția proteică este asociată cu o mortalitate crescută. Pacienții care trăiesc cu hepatită cronică C, în special cei cu ciroză, ar trebui să consume suficientă proteină (1,2 grame de proteine pe kg de greutate pe zi) pentru a evita atrofia musculară și pentru a promova vindecarea țesuturilor. În special, pacienții cu ciroză sunt adesea subnutriți și ar trebui încurajați să-și optimizeze aportul proteic. Exemple de proteine de înaltă calitate includ pui, pește, carne de vită slabă, carne de porc, tofu, nuci, fasole, lapte, iaurt și ouă.

Recomandare

Persoanele care trăiesc cu infecție cronică cu VHC ar trebui să aibă o dietă echilibrată și să aleagă alimente nutritive din fiecare grup alimentar major.

Pacienții cu ciroză nu trebuie să aibă restricții proteice; recomandăm un aport de proteine de aproximativ 1,2-1,5 G/kg/zi.

Pentru pacienții cu ciroză și encefalopatie hepatică, Asociația Americană pentru Studiul Bolilor Ficatului (AASLD) recomandă aportul de proteine de 1,2-1,5 G/kg/zi.

Aportul de sodiu

Pacienții cu ciroză și ascită ar trebui să limiteze aportul de sodiu la mai puțin de 2000 mg pe zi (88 mEq pe zi), deoarece aportul excesiv de sodiu poate duce la retenția de lichid sub forma edemelor și a ascitei la extremitățile inferioare. Ca ghid brut, o linguriță de sare de masă conține aproximativ 2000 mg de sodiu. Pacienții n-ar trebui să adauge sare în mâncare, ci în schimb ar trebui să înlocuiască sarea cu ierburi sau condimente care pot adăuga aromă alimentelor, fără încărcarea de sodiu. Necesari de consumat alimente proaspete, neprocesate, în locul cârniilor sărate, afumate, din conserve sau uscată, deoarece această carne procesată conține adesea cantități mari de sodiu.

Recomandare: Persoanele cu ciroză hepatică virală C și ascită ar trebui să limiteze aportul de sodiu la mai puțin de 2000 mg pe zi.

Modificarea indicelui de masă corporeală și combaterea obezității

În Statele Unite și în alte țări occidentale, obezitatea este o problemă în creștere. Obezitatea este definită ca un indice de masă corporală (IMC) de 30 sau mai mare și supraponderal - ca un IMC de 25 sau mai mare. IMC pentru pacienții înscriși în studiile clinice ale terapiei cu hepatită C depășește frecvent 25. Concomitent cu epidemia de obezitate, prevalența bolilor ficatului gras nonalcoolic (NAFLD) a crescut substanțial, la fel ca și forma mai severă a NAFLD - steatohepatita non-alcoolică (NASH). Prevalența NAFLD și NASH în populația Statelor Unite este estimată la 30%, respectiv 5%. Chiar și în absența infecției cu hepatita C, NASH poate provoca ciroză și boală hepatică în stadiu final. La persoanele care trăiesc cu VHC cronic, NAFLD accelerează fibroza hepatică, în special la cei cu infecția cu VHC, genotipul 3. În plus,

În rândul persoanelor care trăiesc cu infecție cronică cu VHC și ciroză, prezența steatozei hepatice este un factor de risc independent pentru dezvoltarea carcinomului hepatocelular. În studiile clinice de tratament pentru VHC folosind terapie pe bază de interferon, obezitatea, rezistența la insulină, și steatoza hepatică a prezis în mod constant un răspuns mai slab la terapie. În schimb, la terapia cu DAAs pentru VHC, pacienții cu obezitate și steatoză hepatică par să aibă răspunsuri similare cu pacienții neobezi care primesc aceeași terapie. Cu toate acestea, există îngrijorări că pacienții tratați cu succes pentru VHC, dar care au continuat NAFLD sau NASH, ar putea dezvolta în continuare boli hepatice și complicații hepatice.

Recomandari :

Orice pacient cu IMC mai mare de 30 ar trebui să fie referit unui nutriționist cu consiliere în dietă pentru pierdere în greutate, cu scopul de a scădea IMC la mai puțin de 25.

Pacienții obezi ar trebui să limiteze aportul caloric total de grăsimi la mai puțin de 30% (aproximativ 50 - 60 grame de grăsime pe zi) și ar trebui să primească consiliere pentru că orice fel de pierdere în greutate le poate beneficia, chiar dacă pierde de la 3% până la 5 % din greutatea lor de bază.

O combinație de exerciții fizice și dietă produce deseori cele mai bune rezultate pe termen lung.

Pacienții cu steatoză care urmează tratament pentru VHC și obțin un SVR ar trebui să-și supravegheze ficatul cu teste ale funcției hepatice la fiecare 6-12 luni pentru a constata inflamația hepatică continuă.

Alcoolul, Cannabisul si Tabacul

Alcoolul

În Statele Unite, consumul excesiv de alcool este una dintre cele mai frecvente cauze ale cirozei și insuficienței hepatice. Combinația consumului excesiv de alcool cu infecția cu hepatită C determină progresia accelerată a fibrozei, crescând astfel semnificativ riscul de a dezvolta ciroză și complicații hepatice, inclusiv carcinom hepatocelular. Datele disponibile arată că consumul ce depășește 30 de grame alcool pe zi este periculos pentru sănătatea ficatului. Rețineți că o băutură alcoolică conține de obicei aproximativ 14 grame de alcool. În plus, nu s-a stabilit niciodată un nivel exact „sigur” de consum de alcool pentru persoanele cu VHC cronic. Chestionarul de identificare a tulburărilor de consum de alcool (AUDIT-C) este un test de screening util pentru estimarea consumului de alcool al unui pacient. Datele privind impactul alcoolului asupra tratamentului cu bolilor hepatice determinate de virusul hepatitei C cu medicamente antivirale directe (DAAs) sunt limitate, dar un studiu a sugerat rate excelente de SVR în terapia cu DAAs, indiferent de consumul de alcool. Persoanele la care se reușește eradicarea VHC cu tratament, dar continuă să bea cantități excesive de alcool, pot anula orice beneficii legate de tratament în ceea ce privește complicațiile hepatice pe termen lung și mortalitatea indusă de ficat.

Recomandari :

În mod ideal, persoanele cu infecție cronică cu VHC ar trebui să se abțină de la alcool. Cea mai mare prioritate este la persoanele cu istoric de consum excesiv de alcool (inclusiv consumul de alcool asociat cu probleme legale, de muncă sau de relație); acești indivizi ar trebui să se abțină complet de alcool.

Femeile care nu au avut niciodată o problemă cu alcoolul nu ar trebui să aibă mai mult de o băutură alcoolică pe zi, iar bărbații fără istoric de probleme cu alcoolul nu ar trebui să aibă mai mult de două băuturi alcoolice pe zi.

Pacienții cu consum de alcool trecut sau prezent nu trebuie excluse pentru luarea în considerare a tratamentului cu VHC. Cu toate acestea, cei cu consum continuu de alcool trebuie încurajați să întrerupă alcoolul înainte de, în timpul și după terapia pentru infecția cu VHC, deoarece consumul continuu de alcool va anula beneficiul de regresie a fibrozei care apare de obicei în urma terapiei cu VHC de succes.

Cannabisul

Câteva studii efectuate la persoane cu monoinfecție cronică cu VHC au arătat că persoanele care fumau frecvent cannabis aveau un risc crescut de a dezvolta ciroză, chiar și după controlul pentru

alți factori, cum ar fi consumul de alcool și obezitatea. În plus, nivelurile plasmatice crescute de endocannabinoidi asigură un mecanism biologic plauzibil pentru modul în care consumul de cannabis ar putea accelera fibroza hepatică. Rămâne necunoscut dacă alte căi de consum de cannabis (de exemplu, ingestia) sau utilizarea sporadică au un impact similar asupra fibrozei hepatice. Câteva studii efectuate asupra persoanelor infectate cu HIV și VHC nu au arătat niciun efect advers al consumului de cannabis asupra fibrozei hepatice. Nu există date suficiente despre impactul cannabisului asupra rezultatelor tratamentului cu VHC.

Recomandari :

Clinicienii trebuie să informeze toți pacienții despre pericolele potențiale ale cannabisului, dar abținerea totală nu ar trebui să fie o cerință pentru tratamentul cu VHC.

Consumul de cannabis din trecut sau din prezent nu ar trebui să excludă o persoană cu infecție cronică cu VHC să primească tratament pentru eradicarea VHC.

Pentru persoanele care au în vedere un transplant de ficat, majoritatea programelor necesită abținere completă de la cannabis, datorită riscului crescut de infecții pulmonare asociate cu fumatul de cannabis la pacienții imunosupresați.

Tabacismul

Efectele fumatului de tutun asupra ficatului sunt controversate. Într-un studiu care a implicat 244 de pacienți cu infecție cronică cu VHC pacienții fumători aveau o inflamație hepatică crescută în comparație cu nefumătorii, dar nu au fost observate diferențe în rata de fibroză. În plus, alte studii care au implicat pacienți cu boală hepatică cronică au arătat rate crescute de steatoză și fibroză avansată, dar acele studii au fost retrospective și dificil de controlat pentru consumul simultan de alcool și obezitate. Un studiu făcut la persoane cu HIV și coinfecție cu VHC nu a prezentat niciun efect advers al fumatului. Este clar, însă, că consumul de tutun crește semnificativ riscul de carcinom hepatocelular, indiferent de statutul prezenței VHC.

Recomandari : Clinicienii ar trebui să sfătuiască toți fumătorii de tutun cu infecție cronică cu VHC să renunțe la tutun din următoarele trei motive: (1) fumatul poate accelera fibroza hepatică, (2) fumatul crește clar riscul de a dezvolta cancer hepatocelular și (3) fumatul este asociat cu numeroase rezultate nefatice ale sănătății adverse.

REZUMAT:

Consumul a 3 sau mai multe cani de cafea pe zi poate avea efecte benefice pentru ficat.

Se recomandă o dietă echilibrată, cu conținut scăzut de grăsimi (sub 30% din totalul caloriilor). Pacienții cu ciroză ar trebui să limiteze aportul de sodiu la mai puțin de 2 grame pe zi și să consume cel puțin 170,1 grame (6 uncii) de proteine pe zi.

Pacienții obezi sunt încurajați să piardă cel puțin 3% până la 5% din greutatea lor corporală, să obțină un indice de masă corporală obiectiv mai mic de 25, în primul rând pentru a reduce riscul de boli ale ficatului gras, dar și pentru beneficii generale pentru sănătate.

În mod ideal, persoanele cu infecție cronică cu VHC ar trebui să se abțină de la alcool pentru sănătatea ficatului, dar persoanele cu consum de alcool în trecut sau în prezent nu ar trebui excluse pentru luarea în considerare a tratamentului cu VHC.

Anexa 4. Fișa standardizată de audit bazat pe criterii pentru protocolul clinic național IDP

Domeniul Prompt	Definiții și note
Denumirea IMSP evaluată prin audit	
Persoana responsabilă de completarea Fișei	Nume, prenume, telefon de contact
Perioada de audit	DD-LL-AAAA
Nr. de înregistrare a pacientului din „Registrul de evidență a bolilor infecțioase f.060/e”	
Numărul f/m a bolnavului staționar f.300/e	
Mediul de reședință a pacientului	0 = urban; 1 = rural; 9 = nu se cunoaște
Data de naștere a pacientului	DD-LL-AAAA sau 9 = necunoscută
Genul/sexul pacientului	0 = masculin 1 = feminin 9 = nu este specificat
Numele medicului curant	
Patologia	IDP = 0; IDP umorală = 1; IDP <i>Hepatita cronică cu virusul hepatitei C la adult</i> = 3; IDP neidentificată = 4
INTERNAREA	
Data debutului simptomelor	Data (DD: MM: AAAA) sau 9 = necunoscută
Data internării în spital	DD-LL-AAAA sau 9 = necunoscut
Timpul/ora internării la spital	Timpul (HH: MM) sau 9 = necunoscut
Secția de internare	Deparatamentul de urgență = 0; Secția de profil terapeutic=1; Secția de profil chirurgical = 2; Secția de terapie intensivă = 3
Transferul pacientului pe parcursul internării în secția de terapie intensivă în legătură cu agravarea bolii hepatice	A fost efectuat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște=9
DIAGNOSTICUL	
Dacă s-au detectat anticorpi anti-VHC, ARN-VHC a fost determinat printr-o metodă moleculară sensibilă (limita inferioară de detectare ≤15 UI/ml)	A fost efectuată: nu = 0; da = 1; da – la etapele precedente -10; nu se cunoaște = 9
Evaluarea pre-tratament	
Istoricul tratamentului pentru infecția cu VHC – regimul și răspuns anterior	A fost evaluat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 2
Potențial de neaderare	A fost evaluat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 2
Evaluarea contribuției comorbidităților la progresia bolii hepatice: Istoricul aportului de alcool	A fost evaluat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 2
Evaluarea contribuției comorbidităților la progresia bolii hepatice: Indice de masă corporală	A fost evaluat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 2
S-au efectuat măsurile corective pentru comorbidități	Au fost efectuate: nu = 0; da = 1; da – la etapele precedente -10; nu se cunoaște = 2
Dacă a fost studiată funcția renală pentru a determina siguranța tratamentului antiviral: urea, creatinina serică	Au fost cercetate: nu = 0; da = 1; da – la etapele precedente -10
Dacă a fost calculată rata de filtrare glomerulară estimată (eGFR)	A fost calculată: nu = 0, da = 1; da – la etapele precedente -10
Dacă au fost studiați electroliții	Au fost cercetați: nu = 0; da = 1; da – la etapele precedente -10
Dacă sunt efectuate cercetările pentru infecțiile cu VHB (AgHBs, anti-HBc, anti-HBs), cu HIV și serologia pentru HAV	Au fost efectuate: nu = 0; da = 1; parțial = 2; da – la etapele precedente -10
Dacă s-au efectuat teste pentru excluderea altor boli hepatice comune: Saturația transferinei	Au fost efectuate: nu = 0; da = 1; da – la etapele precedente -10
Dacă s-au efectuat teste pentru excluderea altor boli hepatice comune: Ig G	Au fost efectuate: nu = 0; da = 1; da – la etapele precedente -10

S-a efectuat electrocardiograma dacă pacientul este în vârstă de > 50 ani sau are factori de risc cardiac sau dacă terapia cu ribavirină este planificată (screening pentru boli cardiace ischemice)	A fost efectuată: nu = 0; da = 1; da – la etapele precedente -10
Dacă s-a efectuat hemoleucograma completă cu trombocite și viteza de sedimentare a hematiilor	A fost efectuată: nu = 0; da = 1; da – la etapele precedente -10
Teste hepatice de rutină: ALT, AST, FA, bilirubina, albumina, GGTP, raportul normalizat internațional (INR)	Au fost efectuate: nu = 0; da = 1; da – la etapele precedente -10; parțial - 3
Evaluarea scor APRI	A fost evaluat: nu = 0; da = 1
Evaluarea scor FIB-4	A fost evaluat: nu = 0; da = 1
Efectuarea elastografiei	A fost efectuată: nu = 0; da = 1; da – la etapele precedente -10;
Efectuarea ecografiei transabdominale	A fost efectuată: nu = 0; da = 1; da – la etapele precedente -10
Ecografia Doppler Duplex color a sistemului portal în scopul estimării semnelor de hipertensiune portală și/sau a detectării trombozelor în sistemul portal	A fost efectuată: nu = 0; da = 1; da – la etapele precedente -10
Efectuarea endoscopiei digestive superioare în scopul evidențierii semnelor de hipertensiune portală	A fost efectuată: nu = 0; da = 1; da – la etapele precedente -10
În caz de ciroză hepatică: aprecierea scorului <i>Child-Pugh</i>	A fost efectuată: nu = 0; da = 1
În caz de ciroză hepatică: aprecierea scorului <i>MELD</i>	A fost efectuată: nu = 0; da = 1
Estimarea interacțiunilor medicamentoase este obligatorie atât pre-tratament cât și la necesitate, în cursul tratamentului antiviral	A fost efectuată: nu = 0; da = 1
ISTORICUL MEDICAL AL PACIENȚILOR	
Pacienții internați de urgență în staționar	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Pacienții internați programat cu îndreptare de la m/f	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
TRATAMENTUL	
Tratament antiviral inițiat până la internare	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Tratament antiviral inițiat în staționar	Nu = 0; da = 1
Monitorizarea siguranței tratamentului antiviral	A fost efectuată: nu = 0; da = 1; parțial – 3; nu se cunoaște = 9
Complicații ale tratamentului antiviral	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
În caz de complicații ale tratamentului antiviral, tratamentul a fost efectuat în conformitate cu recomandările în vigoare ale protocolului	Nu = 0; da = 1; parțial - 3
EXTERNAREA ȘI MEDICAȚIA	
Data externării sau decesului	Include data transferului la alt spital, precum și data decesului.
	Data externării (ZZ: LL: AAAA) sau 9= necunoscută
	Data decesului (ZZ: LL: AAAA) sau 9= necunoscută
Prescrierea tratamentului antiviral la externare	Externat din spital cu indicarea tratamentului antiviral: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
DECESUL PACIENTULUI LA 30 DE ZILE DE LA INTERNARE	
Decesul în spital	Nu = 0; Decesul cauzat de boala hepatică determinate de VHC = 1; Moartea nu ar fi survenit în absența patologiei hepatice = 2; Alte cauze de deces = 3; nu se cunoaște = 9

BIBLIOGRAFIE

1. Belperio PS, Shahoumian TA, Loomis TP, Mole LA, Backus LI. Real-world effectiveness of daclatasvir plus sofosbuvir and velpatasvir/sofosbuvir in hepatitis C genotype 2 and 3. *J Hepatol*. 2019;70(1):15-23.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Testing recommendations for hepatitis C virus infection. Available at: <https://www.cdc.gov/hepatitis/hcv/guidelinesc.htm>
3. Chung Raymond T., Ghany Marc G., et al. - *Chairs*; Aronsohn Andrew I., Bhattacharya Debika et.al. - *Panel Members*. Hepatitis C Guidance 2018 Update: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *CID* 2018;67 (15 November). *Clinical Infectious Diseases®* 2018;67(10):1477–92. Available at: www.HCVGuidelines.org
4. Clinical guidance for treating hepatitis C virus infection: a summary. Available at: http://cart.gesa.org.au/membes/files/Resources/Hepatitis%20C/GP_wallchart_clinical_guidance_Sep_2018.pdf
5. Douglas T. Dieterich, Joseph Ahn et.al. *A Simplified Algorithm for the Management of Hepatitis C Infection*. *Gastroenterology & Hepatology* Volume 15, Issue 5, Supplement 3 May 2019.
6. EASL *Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection*. In: *Journal of Hepatology*, 2017, vol. 57; p. 167–185.
7. EASL *Clinical Practice Guidelines: Recommendations on Treatment of Hepatitis C* 2018. *J Hepatol*. 2018 Aug;69(2):461-511.
8. EASL-ALEH clinical practice guidelines: non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015; 63 (1): 237-264.
9. Eckman MH, Ward JW, Sherman KE. Cost effectiveness of universal screening for HCV infection in the era of direct-acting, pangenotypic treatment regimens. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(5):930-939.e9.
10. Elise J., Anouk M. E., Peter G. J., Jürgen R., David J., David M. Viral Hepatitis C Therapy: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations: A 2019 Update. *Clinical Pharmacokinetics* (2019) 58:1237–1263. <https://doi.org/10.1007/s40262-019-00774-0> Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40262-019-00774-0>
11. Evaluation and Staging of Liver Fibrosis. <https://www.hepatitisc.uw.edu/go/evaluation-staging-monitoring/evaluation-staging/core-concept/all/> . Accessed September 20, 2019.
12. Ferraioli G., Giovanna V., Wai-Sun Wong, Castera L., Berzigotti A., Sporea Ioan et al. Liver Ultrasound Elastography: An Update to the World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Guidelines and Recommendations. *Ultrasound in Med. and Biol.*, Vol. 44, No. 12, pp. 2419-2440, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2018.07.008>
13. HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. 2014-2018 by the American Association for the Study of Liver Diseases and the Infectious Diseases Society of America. Last Updated: May 24, 2018. www.hcvguidelines.org
14. Hepatitis C Virus Infection Consensus Statement Working Group. *Australian recommendations for the management of hepatitis C virus infection: a consensus statement* (September 2018). Melbourne: Gastroenterological Society of Australia, 2018. Available at: <https://www.asid.net.au/documents/item/1208> ; <http://www.gesa.org.au>
15. Hu X, Qiu L, Liu D, Qian L. Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) elastography for non-invasive evaluation of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B and C patients: a systematic review and meta-analysis. *Med Ultrason*. 2017;19(1):23-31.
16. Lim JK, Flamm SL, Singh S, Falck-Ytter YT; Clinical Guidelines Committee of the American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Role of Elastography in the Evaluation of Liver Fibrosis. *Gastroenterology*. 2017;152(6):1536-1543.
17. Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, 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(3):726-736.

18. Monica Dahiya, Trana Hussaini, Eric M. Yoshida. The revolutionary changes in hepatitis C treatment: A concise review. BC Medical Journal. Vol. 61 no. 2, p 72-77. March 2019. bcmj.org.
19. National Institutes of Health. AIDS Info: Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Available at: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/4/adult-and-adolescent-opportunisticinfection/362/appendix-a--preventing-exposure>
20. Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2017;2(3):161-176.
21. Shah Hemant, Bilodeau Marc et al. The management of chronic hepatitis C: 2018. Guideline update from the Canadian Association for the Study of the Liver. CMAJ 2018 June 4;190: E67787. doi: 10.1503/cmaj. Available at: <https://doi.org/10.1503/cmaj.170453>
22. WHO, 2016. Monitoring and evaluation for viral hepatitis B and C: Recommended indicators and framework. Technical Report. ISBN 978 92 4 151028 8. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204790/1/9789241510288_eng.pdf
23. WHO, 2016. Technical considerations and case definitions to improve surveillance for viral hepatitis Surveillance document. Technical report. ISBN ISBN 978 92 4 154954 . Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204501/1/9789241549547_eng.pdf?ua
24. WHO, 2019. Consolidated strategic information guidelines for viral hepatitis. Planning and tracking progress towards elimination. Guidelines. ISBN 978-92-4-151519-1. Available at: www.who.int/hepatitis
25. WHO. Combating hepatitis B and C to reach elimination by 2030. 2016. Available at: www.who.int/hepatitis/publications/hep-elimination-by-2030-brief/en/
26. WHO. Global hepatitis report, 2017. Available at: <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en>
27. WHO. Guidelines for the Care and Treatment of Persons Diagnosed With Chronic Hepatitis C Virus Infection: July 2018. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2018.
28. www.hep-druginteractions.org
29. <https://www.mdcalc.com/mdrd-gfr-equation>