



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

Hepatita cronică cu virusul Hepatitei B cu sau fără antigen Delta la adult

Protocol clinic național

PCN- 23

Chișinău, 2021

Aprobat la ședința Consiliului de experți al Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale din Republica Moldova din 30.06.2021, proces verbal nr.2
Aprobat prin Ordinul Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale din Republica Moldova nr.663 din 12.07.2021 „Cu privire la aprobarea Protocolului clinic național „Hepatita cronică cu virusul Hepatitei B cu sau fără antigen Delta la adult”

Cuprins

ABREVIERI	4
SUMARUL RECOMANDĂRILOR	5
PREFAȚĂ	6
A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ	7
A1. Diagnosticul.	7
A2. Codul bolii (CIM 10)	7
A3. Utilizatorii.....	7
A4. Scopul protocolului.....	7
A5. Elaborarea protocolului	8
A6. Revizuirea protocolului	8
A7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor ce au participat la elaborare.....	8
A8. Definițiile folosite în document.....	8
A9. Informația epidemiologică	9
B. PARTEA GENERALĂ	10
B.1. Nivel de asistență medicală primară	10
B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulatoriu	14
B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească specializată	17
C1. ALGORITMII DE CONDUITĂ	19
C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR	22
C.2.1. Clasificarea hepatitei cronice virale B	22
C.2.2. PROFILAXIA (PRIMARĂ, SECUNDARĂ, TERȚIARĂ)	24

C.2.2.1. Factorii de risc pentru Hepatita cronică cu virusul hepatitei B	24
C.2.2.2. Screenigul hepatitei cronice cu virusul hepatitei B.....	26
C.2.3. CONDUITA PACIENTULUI CU HEPATITĂ CRONICĂ VIRALĂ B CU SAU FĂRĂ AGENT DELTA.....	30
C.2.3.1. Investigațiile paraclinice.....	30
C.2.3.2. Descrierea metodelor și a tehnicilor.....	35
C.2.4. CRITERII DE SPITALIZARE.....	36
C.2.5. TRATAMENTUL HEPATITEI CRONICE VIRALE B ȘI A CIROZEI HEPATICE VIRALE B.....	36
C.2.5.1. Indicații pentru tratament antiviral.....	37
C.2.5.2. Schemele de tratament antiviral.....	39
C.2.6. SUPRAVEGHEREA ȘI MONITORIZAREA PACIENȚILOR	51
C.2.7. COMPLICAȚIILE (SUBIECTUL PROTOCOALELOR SEPARATE)	55
D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI.....	56
D.1. Instituțiile de asistență medicală primară	56
D.2. Instituțiile/secțiile de asistență medicală specializată de ambulatoriu.....	56
D.3. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secții de terapie și secții de boli infecțioase ale spitalelor raionale, municipale.....	57
D.4. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secții de gastroenterologie/hepatologie ale spitalelor municipale și republicane; Spitalul Clinic de Boli Contagioase „Toma Ciorbă”.....	58
E. INDICATORI DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PCN ”HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ B CU SAU FĂRĂ AGENT DELTA LA ADULT”	59
ANEXA 1 GHIDUL PACIENTULUI CU HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ B CU SAU FĂRĂ ANTIGEN DELTA.....	62
ANEXA 2. FIȘA STANDARDIZATĂ DE AUDIT BAZAT PE CRITERII PENTRU PROTOCOLUL CLINIC NAȚIONAL IDP	66
BIBLIOGRAFIE	69

Abrevieri

AASLD	Asociația Americană pentru Studiul Bolilor Ficatului
Ac	anticorpi
ADN	acid dezoxiribonucleic
ADNccc	acid desoxiribonucleic circular închis covalent
AgHBe	antigenul e al virusului hepatitei B
AgHBs	antigenul superficial (s) al virusului hepatitei B
ALT	alaninaminotransferază
AMA	anticorpi antimitocondriali
ANA	anticorpi antinucleari
Anti CMV	anticorpi anticitomegalovirus
anti-HBc	anticorpi către antigenul HBcor
anti-HBc IgM	anticorpi către antigenul HBcor clasei imunoglobulinei M
anti-HBe	anticorpi către antigenul HBe
anti-HBs	anticorpi către antigenul HBs
anti-VHC	anticorpi către virusul hepatic C
anti-VHC IgM	anticorpi către virusul hepatic C clasei imunoglobulinei M
Anti-HSV 1,2	anticorpi anti-Herpes virus tipurile 1, 2
anti-LKM	anticorpi antimicrozomali hepatici și renali
anti-VHD	anticorpi către virusul hepatitei D
anti-VHD IgM	anticorpi către virusul hepatitei D clasei imunoglobulinei M
ARN	acid ribonucleic
AST	aspartataminotransferază
CH	ciroză hepatică
CrCl	clearance-ul creatininei (<i>creatinine clearance</i>)
ECG	electrocardiogramă
EIA	analiză imunoenzimatică
eGFR	rata estimată de filtrare glomerulară (<i>estimated glomerular filtration rate</i>)
FA	fosfatază alcalină
EGDS	esofagogastroduodenoscopie
GGTP	gamaglutamiltranspeptidază
HC	hepatită cronică
HCC	carcinom hepatocelular
HCV B	hepatită cronică virală B
HCV C	hepatită cronică virală C
HDL-colesterol	Colesterol al lipoproteinelor cu densitate înaltă (<i>high density lipoproteins cholesterol</i>)
IFN	Interferon
IgA	imunoglobulina A
IgG	imunoglobulina G
IgM	imunoglobulina M
INR	Raportul Internațional Normalizat (<i>International Normalized Ratio</i>)
LDL-colesterol	Colesterol al lipoproteinelor cu densitate joasă (<i>low density lipoprotein cholesterol</i>)
NAT	testarea acidului nucleic (<i>nucleic acid testing</i>)
PBH	puncție-biopsie hepatică
PCR	reacție de polimerizare în lanț (<i>polymerase chain reaction</i>)
PEG-IFN	interferon pegilat
RIBA	analiză prin imunoblot recombinant (<i>recombinant immunoblot assay</i>)
RMN	rezonanță magnetică nucleară
TAV	tratament antiviral
SMA	anticorpi antifibră musculară netedă (<i>smooth muscle antibodies</i>)
TAV	terapie antivirală
TC	tomografie computerizată

USG	Ultrasonografie
VHB	virusul hepatitei B
VHC	virusul hepatitei C
VHD	virusul hepatitei D
i.m.	intramuscular
i.v.	intravenos

SUMARUL RECOMANDĂRILOR

- Prevalența generală a AgHBs este raportată a fi de 3,5%; cu toate acestea, variază în funcție de zona geografică. Gama largă a prevalenței infecției cronice cu VHB în diferite părți ale lumii este în mare măsură legată de diferențele de vârstă la infectare, care este invers legată de riscul de cronicitate. Rata progresiei de la infecția acută la infecția cronică cu virusul hepatitei B (VHB) este de aproximativ 90% pentru infecția dobândită perinatal, de 20 până la 50% pentru infecțiile între vârsta de unu și cinci ani și mai mică de 5% pentru infecția dobândită de adult. Infecția virală B poate fi achiziționată prin mai multe căi de transmisie: perinatală, sexuală și parenterală. Modul predominant de transmisie HBV variază în diferite zone geografice. Infecția de la mamă la copil este modul predominant de transmitere în zonele cu prevalență ridicată. În comparație, transmisia orizontală, în special în copilăria timpurie, reprezintă cele mai multe cazuri de infecție cronică cu VHB în zonele de prevalență intermediară. Relațiile sexuale neprotejate și consumul de droguri injectabile la adulți sunt căile principale de răspândire în zonele cu prevalență scăzută.
- Recomandările în profilaxia transmiterii perinatale mamă-făt a infecției cu virusul hepatitei B necesită acțiuni concrete.
- Toate femeile însărcinate trebuie testate pentru infecția cu VHB în mod ideal la inițierea îngrijirii prenatale. ADN-VHB și testele hepatice de rutină sunt recomandate la inițierea îngrijirii prenatale pentru femeile gravide pozitive pentru AgHBs pentru a evalua riscul de transmisie de la mamă la făt și gradul de severitate a bolii hepatice.
- Toți copiii născuți de femei infectate cu VHB trebuie să fie supuși imunoprofilaxiei active și pasive. Se recomandă administrarea imunoglobulina anti-hepatita B (HBIG) în primele minute-ore de la naștere, și inițierea vaccinării anti-VHB (cu prima doză).
- Este recomandabilă identificarea persoanelor din grupul de risc care necesită examinare conform unei scheme concrete pentru depistarea timpurie a infecției cu virusul hepatitei B.
- Este stabilită conduita pacientului cu boli hepatice cronice determinate de VHB.
- Anamneza și examenul clinic în patologia hepatică determinată de virusul hepatitei B trebuie să fie complexe.
- Toți pacienții cu suspiciune de infecție cu VHB trebuie testați pentru AgHBs, anticorpi anti-Hbcor și ac anti-HBs în ser ca test de diagnostic de primă linie.
- Dacă s-a detectat AgHBs pozitiv, ADN-VHB trebuie determinat printr-o metodă moleculară sensibilă (limita inferioară de detectare ≤ 15 UI / ml).
- Persoanele cu anticorpi anti-Hbcor pozitivi (+), dar ADN-VHB negativ (–) trebuie monitorizați în timp, iar la elevarea aminotransferazelor trebuie de efectuat testarea ADN-VHB cantitativ, prin reacția de polimerizare în lanț.
- Toți pacienții cu AgHBs pozitiv trebuie testați pentru anticorpi anti-VHD sumar. Dacă anti-VHD sum este pozitiv este obligatoriu de efectuat testarea ARN-VHD cantitativ prin testarea molecular-genetică - reacția de polimerizare în lanț.
- Persoanele cu infecție cronică cu virusul hepatitei B 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 VHB, stabilirea funcției renale.

- Criteriile de spitalizare sunt precizate și necesită respectare.

Scopul terapiei bolilor ficatului determinate de infecția cu VHB este supresia ADN-VHB, obținerea seroconversiei în sistemul AgHBe și sistemul AgHBs. Pierdere susținută de AgHBs și apariția anti-HBs este punctul ideal în atingerea vindecării „funcționale” (nu sterilizante) și aceasta ar trebui definită ca o pierdere susținută de HBsAg.

- Selectarea pentru tratamentul antiviral al pacienților cu hepatită cronică virală B trebuie efectuată în funcție de indicații, contraindicații, dar și considerând factorii individuali ai pacientului, severitatea bolii hepatice și rezistența medicamentoasă.
- Sunt autorizate două strategii terapeutice antivirale pentru tratamentul hepatitei cronice cu VHB. Aceste strategii conțin: interferone (standard sau pegilat) sau analogi nucleoti(z)i(dici (AN).
- Durata tratamentului este indefinită în cazul administrării analogilor nucleoti(z)i(dici, și definită – 48 săptămâni pentru pacienții care administrează PegIFN.
- Carcinomul hepatocelular cu indicații pentru transplant: tratamentul infecției cu VHB 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 analogi nucleoti(z)i(dici dacă AgHBs și/sau ADN-HBV sunt prezente pozitive.
- Monitorizarea eficienței tratamentului antiviral se face prin testarea ADN-VHB (în plasmă sau în ser), analiza moleculară sensibilă, limita inferioară de detecție ≤ 15 UI/ml, la momentul inițial și la fiecare 24 de săptămâni pe durata tratamentului. Stoparea tratamentului antiviral cu analogi nucleoti(z)i(dici se efectuează după parcurgerea perioadei de consolidare a răspunsului virusologic.
- Pentru tratamentul pacienților cu hepatită cronică virală B și antigen delta se recomandă tratamentul cu interferon pegilat sau standard) asociat cu analogii nucleoti(z)i(dici. Durata tratamentului pentru hepatita delta cu Interferon standard sau pegilat este > 48 săptămâni.

Sensibilizarea populației cu privire la riscurile infectării cu VHB și VHD, precum și conștientizarea complicațiilor acestei boli este foarte importantă și necesar întru combaterea hepatitei cronice virale B/D.

PREFAȚĂ

Protocolul național este elaborat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale (EASL 2017, AASLD 2018 și OMS 2017) privind hepatita cronică virală B și Delta la persoanele adulte și va servi drept bază pentru elaborarea protocoalelor instituționale. La recomandarea Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale, pentru monitorizarea protocoalelor instituționale pot fi folosite formulare suplimentare, care nu sunt incluse în Protocolul Clinic Național.

A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

A1. Diagnosticul.

1. Hepatită cronică cu virusul hepatitei B (VHB) cu sau fără antigen Delta
2. *Faza bolii*: fazele 1 – 5

Activitatea bolii: minimală, moderată, maximală

Stadiul fibrozei: 1 – 4

Manifestări extrahepatice (în caz că sunt prezente)

3. Ciroză hepatică de etiologie virală B cu sau fără antigen Delta
4. *Faza bolii*: activă sau neactivă.
5. *Stadializarea bolii*: conform clasei Child-Pugh: A, B, C.
6. *Complicații*: fără complicații sau cu complicații.

Exemple de formulare a diagnosticului clinic

1. Hepatita cronică cu VHB, faza 2 (de reactivare imună AgHBe-pozitiv), ADN-VHB 220000 UI/ml, activitate moderată, stadiul de fibroză F3 Metavir (10,8 kPa) determinat prin elastografie tranzitorie.
2. Hepatita cronică cu VHB, faza 4 (de reactivare imună AgHBe-negativ), ADN-VHB 1360000 UI/ml, activitate înaltă, stadiul de fibroză F2 Metavir (8,2 kPa) determinat prin elastografie pSWE.
3. Hepatita cronică cu VHB, faza 4 (de reactivare imună AgHBe-negativ), ADN-VHB 11000 UI/ml, cu antigen Delta, (ARN VHB 1700000 UI/ml), activitate maximală, stadiul de fibroză F2 Metavir (7,9 kPa), determinat prin elastografie pSWE.
4. Ciroză hepatică de etiologie virală B, ADN-VHB 75600 UI/ml, faza activă, evoluție lent progresivă, compensată, clasa Child-Pugh A (scor 6 puncte), hipersplenism gr. I.

A2. Codul bolii (CIM 10)

B18.0 Hepatita cronică virală B, cu antigenul Delta

B18.1 Hepatita cronică virală B, fără antigenul Delta

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. Îmbunătățirea screeningului persoanelor cu infecția cronică cu VHB, în special în grupurile de risc.
2. Depistarea precoce a infecției virale Delta la persoanele AgHBs pozitive

3. Recunoașterea și identificarea grupurilor de risc pentru infecția cronică cu VHB cu sau fără antigen Delta
4. Identificarea pacienților cu hepatită cronică cu VHB cu sau fără antigen Delta care necesită tratament antiviral.
5. Aplicarea unei monitorizări adecvate a pacienților cu hepatita cronică cu VHB cu sau fără antigen Delta supuși (sau nu) tratamentului antiviral
6. A ajuta medicii în îngrijirea pacienților adulți cu infecție cronică cu VHB.

A reduce ponderea complicațiilor la pacienții cu hepatita cronică virală B cu sau fără antigen Delta.

A.5. Elaborat (anul) – 2008, reactualizat 2021

A.6. Revizuire (anul) – 2026

A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor ce au participat la elaborare.

Numele	Funcția
Dr. Tcaciuc Eugen, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar	Șef Disciplina de gastroenterologie, Departamentul Medicină Internă, USMF „Nicolae Testemițanu”
Dr. Țurcanu Adela, doctor în științe medicale, conferențiar universitar	Disciplina de gastroenterologie, Departamentul Medicină Internă, USMF „Nicolae Testemițanu”
Dr. Tofan-Scutaru Liudmila, doctor în științe medicale, conferențiar universitar	Disciplina de gastroenterologie, Departamentul Medicină Internă, USMF „Nicolae Testemițanu”
Dr. Lupașco Iulianna, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar cercetător	Disciplina de gastroenterologie, Departamentul Medicină Internă, USMF „Nicolae Testemițanu”
Dr. Holban Tiberiu, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar	Șef Catedră Boli infecțioase, tropicale și parazitologie medicală, USMF „Nicolae Testemițanu”

Recenzenți oficiali:

1. Dr. Plăcintă Gheorghe, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar, șef Catedră de boli infecțioase, USMF „Nicolae Testemițanu”
2. Dr. Liliana Groppa, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, șef Disciplină de reumatologie și nefrologie, Departamentul Medicină Internă, USMF „Nicolae Testemițanu”

A.8. Definițiile folosite în document

Infecție cronică cu virusul hepatitei B [1-4]

- Infecție cronică cu virusul hepatitei B, faza 1, AgHBe pozitiv (faza de imuno-toleranță) – se identifică în prezența markerilor serologici pentru infecția cu VHB (AgHBs și AgHBe pozitivi) și valori înalte ale viremiei ADN-VHB $>10^7$ UI/ml, în lipsa necroinflamației hepatice și fibrozei hepatice (lipsa fibrozei sau un stadiu minim de fibroză).

- Hepatita cronică cu virusul hepatitei B, faza 2, AgHBe pozitiv (faza de reactivare imună AgHBe pozitiv) – se identifică în prezența markerilor serologici pentru infecția cu VHB (AgHBs pozitiv, AgHBe pozitiv), transaminaze crescute, niveluri înalte ale ADN-VHB ($10^4 - 10^7$ UI/ml), activitate necroinflamatorie hepatică grad moderat sau sever și progresare accelerată a fibrozei hepatice.

- Infecție cronică cu virusul hepatitei B, faza 3 (purător inactiv) – se identifică în prezența markerilor serologici pentru infecția cu VHB: AgHBs în cantitate scăzută (de regulă <1000 UI/ml), AgHBe negativ, anti HBe pozitiv și valori ADN-VHB nedetectabile sau reduse ale viremiei (ADN-VHB < 2000 UI/ml) în lipsa activității necroinflamatorii hepatice și cu grad de fibroză hepatică minim. Totuși, unii pacienți în această fază pot avea niveluri ADN-VHB >2000

UI/ml, dar <20000 UI/ml, însoțite de niveluri persistent normale ale transaminazelor.

- Hepatită cronică cu virusul hepatitei B, faza 4, AgHBe negativ (faza de reactivare imună AgHBe negativ) – caracterizată prin prezența markerilor serologici pentru infecția cu VHB (AgHBs pozitiv, AgHBe negativ, de obicei cu anti HBe pozitiv și valori înalte ale viremiei VHB) cu diferit grad de activitate necroinflamatorie hepatică, valori ale ALT și AST fluctuant sau persistent crescute și diferit grad de fibroză hepatică (după Metavir).

- Infecție cronică cu virusul hepatitei B, faza 5, AgHBs negativă (infecție ocultă). Pentru această fază sunt caracteristici markerii serologici pentru infecția cronică cu VHB: AgHBs negativ, AgHBe negativ, ADN-VHB este nedetectabil, dar uneori detectabil în cantitate mică, în prezența anticorpilor anti-HBc și detectarea ADN-VHB în ficat. Valorile ALT, AST sunt în limitele valorilor normale.

A.9. Informația epidemiologică [2 , 4 , 1 2]

OMS estimează că în 2015 peste 257 de milioane de persoane erau cu infecție cronică cu virusul hepatitic B (definită prin prezența antigenului HBs). În 2015, hepatita cronică virală B a condus la aproximativ 887 000 de decese, în mare parte cauzate de ciroză și carcinom hepatocelular. În 2016 peste 27 de milioane de persoane (10,5% din totalul persoanelor care se estimează că trăiesc cu hepatită B) erau conștiente de infecția lor, în timp ce doar 4,5 milioane (16,7%) dintre persoanele diagnosticate au fost supuse terapiei antivirale. Povara HBV și HCV rămâne a fi disproporționat de mare în țările cu venituri mici și mijlocii [2] în special în Asia și Africa. Adicional, chiar și în zonele cu o prevalență redusă, anumite populații înregistrează nivele înalte de infecție cu virusul hepatitei B, cum ar fi persoanele care-și injectează droguri (PID), bărbații homosexuali, persoanele infectate cu HIV, cât și comunitățile indigene. Totodată, circa 20 milioane de persoane au fost identificate cu infecția cronică virală Delta. În același timp, este cunoscut că doar 1/3 dintre persoanele AgHBs pozitive sunt testate la infecția cu VHD. Hepatita cronică virală B poate fi prevenită prin vaccinuri sigure, disponibile și eficiente [1, 2].

Protocolul a fost discutat, aprobat și contrasemnat

Denumirea instituției	Persoana responsabilă
Comisia științifico-metodică de profil „Medicină Internă”	Matcovschi Sergiu, d.h.ș.m, profesor universitar, președinte
Catedra de medicină de laborator USMF „Nicolae Testemițanu”	Anatolie Vișnevschii, d.h.ș.m., profesor universitar, șef catedră
Catedra de farmacologie și farmacologie clinică USMF „Nicolae Testemițanu”	Nicolae Bacinschi, d.h.ș.m., profesor universitar, șef catedră
Catedra de medicină de familie USMF „Nicolae Testemițanu”	Ghenadie Curocichin, d.h.ș.m., profesor universitar, șef catedră
Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale	Silvia Cibotari, Director general
Consiliul de experți al Ministerului Sănătății muncii și Protecției Sociale	Aurel Grosu, d.h.ș.m, profesor universitar, președinte
Compania Națională de Asigurări în Medicină	Valentina Buliga, Director general

B. PARTEA GENERALĂ

Tabel 1. Gradul de evidență și gradul de recomandare utilizate în PCN ”Hepatita cronică virală B cu sau fără agentn Delta la adult”

Gradul de evidență	
I	Trialuri controlate, randomizate
II-1	Trialuri controlate, non-renadomizate
II-2	Studii de cohortă sau studii – analitice de de caz -control
II-3	Experiențe multiple, necontrolate
III	Opinii ale expertilor, epidemiologie descriptiva
Gradul de recomandare	
1	Recomandare puternică: Factorii care influențează puterea recomandării includ calitatea dovezilor, rezultatele prezumte importante pentru pacient și costurile.
2	Recomandare slabă: Variabilitatea preferințelor și valorilor sau mai multă incertitudine: este mai probabil ca o recomandare slabă să fie justificată. Recomandarea se face cu mai puțină certitudine: costuri mai mari sau consum de resurse

B.1. Nivel de asistență medicală primară		
Descriere (măsură)	Motive (reper)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Profilaxia		
1.1. Profilaxia primară	Hepatita B și D sunt transmise parenteral. Infecția cu virusul hepatitei B în copilărie / copilăria timpurie este deosebit de riscantă, din cauza unui risc mai mare de infecție cronică. Hepatita D apare numai dacă o persoană are hepatită B.	Obligatoriu:[2, 6, 13] • Vaccinarea noi-născuților. <u>Imunoprofilaxia nou-născutului, combinată:</u> atât activă, prin vaccinarea antihepatită B, cât și pasivă, prin administrarea de imunoglobulină specifică anti-hepatită B (HBIG: 100-110 UI HBIG neonatal), administrate cât mai curând posibil după naștere, în termen de până 12 ore de la naștere pentru prevenirea transmiterii perinatale a VHB [3]. OMS recomandă ca toți sugarii să

	Profilaxia primară în caz de infecție cu VHB presupune imunizarea persoanelor din grupul de risc, precum și înlăturarea factorilor de risc pentru contractarea infecției cu VHB [2, 3, 10, 11]. Vaccinarea este o măsură preventivă eficientă pentru hepatita B, în special pentru prevenirea infecției în copilărie. Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a recomandat vaccinarea globală împotriva virusului hepatitei B (VHB), astfel incidența VHB la copii a scăzut la nivel mondial.	primească prima doză de vaccin cât mai curând posibil după naștere, de preferință în 24 de ore. Administrarea vaccinului împotriva hepatitei B în termen de 24 de ore de la naștere ar trebui să fie un indicator de performanță pentru toate programele de imunizare. Doza la naștere trebuie urmată de 2 sau 3 doze pentru a completa seria primară. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b Imunogenitatea: Anticorpii anti-HB serici ≥ 10 UI / L, măsurați la 1-2 luni de la imunizare, sunt considerați de OMS ca un factor corelat cu protecție pe termen lung. • Vaccinarea persoanelor din grupa de risc pentru achiziția infecției cu VHB <i>Vaccinarea se va efectua după schema 0-1-2 luni, cu aplicarea dozei a 4-a de vaccin contra hepatitei virale B peste 12 luni de la finalizarea ciclului primar de vaccinare). Deși titrurile anti-HBs scad în timp, durata protecției este lungă. Dintre cei care au răspuns la seria inițială de vaccinuri, se estimează că protecția persistă până la 30 de ani, astfel aproximativ 90% dintre beneficiarii vaccinului rămân protejați timp de cel puțin 30 de ani.</i> Profilaxia post-expunere ✓ Pentru toate persoanele nevaccinate se recomandă imunizarea pasiv-activă. Prima doză de imunizare activă prin vaccinarea antihepatită B ar trebui să fie administrată cât mai curând posibil, 12 ore după expunere, de obicei, este considerat cel mai târziu moment pentru profilaxia post-expunere eficientă. O doză de imunoglobulină specifică HBIG ar trebui să fie administrată în același timp, în cazul în care sursa este cunoscută a fi AgHBs pozitiv. Celelalte două doze de vaccin urmează să fie administrate în funcție de programul obișnuit. ✓ Persoanele vaccinate cu un răspuns documentat nu au nevoie de profilaxia post-expunere. ✓ Persoanele care nu au trecut testarea post-vaccinare ar trebui să fie testate pentru titru anti-HBs cât mai curând posibil. Dacă acest lucru nu este cu putință sau titrul anti-HBs este insuficient (<10 UI / L), acestea vor necesita un al doilea ciclu de vaccinare. ✓ Persoanele care sunt documentate ca nonresponderi vor necesita două
--	---	---

		doze de imunoglobulină specifică anti-VHB, administrate la distanța de o lună. • Tratamentul antiviral (recomandabil Tenofovir) al gravidelor HBV pozitive, cu scopul de a reduce transmisia perinatală a infecției cu VHB (mama-fat) [15, tabel 16] • Reducerea riscului de transmitere a maladiei: ✓ evitarea donării de sânge, organe, țesuturi, lichid seminal, fără o testare prealabilă activă; ✓ excluderea folosirii periutei de dinți, a lamelor de bărbierit sau a altor articole personale, care ar putea avea sânge pe ele; ✓ informarea partenerilor sexuali despre riscul de transmitere a infecției cu VHB prin contact sexual, folosirea condoamelor. • vaccinarea membrilor familiilor persoanelor VHB pozitive.
1.2. Profilaxia secundară	Profilaxia secundară prevede: măsuri de reducere a progresiei afecțiunii hepatice [3, 6]	Obligatoriu: • Măsuri de suprimare a progresării maladiei: ✓ Evitarea consumului de alcool la persoanele cu hepatite și ciroze de etiologie virală B/D și cu VHC ; ✓ Evitarea medicamentelor hepatotoxice (<i>fără prescripția medicului</i>); ✓ Vaccinarea contra hepatitei A a persoanelor infectate cu virusul hepatitic B.
1.3. Screeningul	Identificarea precoce a persoanelor cu infecție cronică virală B oferă posibilitatea de a primi asistență și tratamentul necesar pentru a preveni sau întârzia progresarea bolii hepatice. Testarea mai oferă și oportunitatea de a corela intervențiile pentru reducerea transmiterii, prin consiliere privind conduitele riscante, precum și acordarea articolelor de prevenire (cum ar fi seringile și acele sterile), inclusiv vaccinarea împotriva hepatitei B [3, 5, 11].	Obligatoriu: ✓ Screeningul trebuie efectuat la toate persoanele născute în regiuni cu prevalența AgHBs >2%, persoanele migrante, născute în familii din zone cu endemicitate înaltă de AgHBs >8%, gravidelor și persoanele care necesită tratament imunosupresiv [<i>caseta 3,4, tabel 2, 3</i>] • Screeningul se efectuează prin utilizarea testelor raide de determinare a AgHBs, precum și determinarea obligatorie a Ac anti-HBs [<i>caseta 5</i>]. • Examinarea activă a persoanelor din grupul de risc cu introducerea indicatorilor de profilaxie (<i>tabel 2</i>). • Screeningul anual marcerii serologici pentru VHD: Ac anti-VHDsum se recomandă de efectuat anual în cazul infecției cronice virale B (indiferent de severitatea și activitatea bolii), când AgHBs este pozitiv. Recomandabil:

	Se estimează că la nivel mondial, virusul hepatitei D (HDV) afectează aproape 5% dintre persoanele care au o infecție cronică cu virusul hepatitei B (VHB) și că co-infecție cu HDV ar putea explica aproximativ 1 din 5 cazuri de boli hepatice și cancer hepatic la persoanele cu infecție cu VHB (https://www.who.int/news/item/29-04-2020-new-estimates-highlight-need-to-step-up-the-response-to-hepatitis-d)	• Screeningul Ac anti-HBc pentru a determina expunerea prealabilă la infecția cu VHB nu este recomandat ca test de rutină, dar este un test recomandat la pacienții cu HIV, la pacienții care urmează să administreze terapie antivirală anti-VHC sau anti-cancer și alte terapii imunosupresive, pacienții cu dializă renală, donatorii de sânge și de organe.
2. Diagnosticul (cu aprecierea gradului de activitate și stadiului de fibroză)		
2.1. Suspectarea și confirmarea diagnosticului de hepatita cronică sau ciroză hepatică de etiologie virală B, D	Confirmarea diagnozei se efectuează utilizând datele subiective-obiective și rezultatele paraclinice [3, 5, 6].	Obligatoriu: • Datele subiective și obiective [caseta 5]. • Investigații paraclinice obligatorii și recomandate. [caseta 5, 6, tabel 4]. • Aprecierea gradului de activitate și fibroză hepatică (de etapă) [caseta 1, 2, 8 tabel 1].
2.2. Luarea deciziei privind consultația specialistului gastroenterolog sau infecționist și spitalizarea în staționar de profil gastroenterologie/boli infecțioase	Vor fi luate în considerare activitatea și evoluția bolii [2-5].	• Se recomandă consultația de către specialistul gastroenterolog/hepatolog sau infecționist al bolnavilor: 1) cu diagnosticul primar stabilit de hepatită cronică ori ciroză hepatică virală B, Delta cu activitate înaltă; 2) cu hepatită cronică și ciroză hepatică virală B, Delta și manifestări extrahepatice 3) cu ciroză hepatică virală B, Delta cu evoluție rapid - progresivă; 4) pentru expertiza vitalității și evaluarea criteriilor pentru spitalizare [caseta 9].
3. Tratamentul		

3.1. Tratamentul nemedicamentos	Optimizarea regimului și a alimentației reduce progresarea procesului patologic în ficat și previne dezvoltarea complicațiilor [3]	Obligatoriu: - Recomandări privind modificările de comportament: - Excluderea consum de alcool - Evitarea administrării medicamentelor hepatotoxice, suplimentelor alimentare - Evitarea utilizării preparatelor medicamentoase fără prescripție medicală - Informarea cu privire la progresia maladiei hepatice în lipsa supravegherii de către medicul de familie
3.2. Tratamentul medicamentos	Scopul: prevenirea, oprirea sau chiar inversarea progresiei leziunilor hepatice spre ciroză, prevenirea decompensării cirozei hepatice și dezvoltării carcinomului hepatocelular, controlul replicării virale a VHB sau VHD [2-5].	Obligatorii: Inițierea, monitorizarea și evaluarea tratamentului antiviral indicat de gastroenterolog/hepatolog sau infecționist/hepatolog sau internist instruit în efectuarea terapiei antivirale, conform criteriilor de management a terapiei antivirale [caseta 10-13]. Tratamentul complicațiilor terapiei antivirale conform recomandărilor specialiștilor. - Terapia patogenetică a cirozei hepatice (tratamentul hipertensiunii portale, etc.) – vezi Protocoale clinice naționale respective (Ciroza hepatică).
4. Supravegherea	Se va efectua de medicul de familie, în colaborare cu specialistul gastroenterolog, infecționist sau internist instruit în tratament antiviral (TAV) [caseta 3].	Obligatoriu pentru toți bolnavii: [tabel 14-17] ✓ Pentru pacienții sub interferonoterapie: lunar - în timpul tratamentului, la finalul tratamentului antiviral, apoi peste 12 săptăm. după finisarea terapiei. ✓ Pentru pacienții sub terapie cu analogi nucleozici(ticidici): o dată la fiecare 3 luni. ✓ Pentru pacienții cu hepatita cronică virală B±D care au fost testați cu cu ARN-VHD negativ și ADN-VHB negativ sau ADN-VHB <2000 UI/ml: o dată la 6 luni.

B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulatoriu		
Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
Profilaxia		
1.1. Profilaxia secundară	Profilaxia secundară prevede măsurile necesare	Obligatoriu: Examinarea obiectivă a pacienților cu hepatita cronică și ciroză hepatică virală B cu

	pentru ameliorarea calității vieții pacientului și reducerea progresiei hepatitelor / cirozelor hepatice, prevenirea dezvoltării complicațiilor și mortalității din cauza lor [2-5].	sau fără Delta, în vederea identificării factorilor de risc pentru agravarea și progresia acestor maladii. Recomandabil: ✓ Limitarea (evitarea în cazul cirozei hepatice) consumului de alcool; ✓ Evitarea medicamentelor hepatotoxice (<i>fără prescripția medicului</i>) ✓ Vaccinarea anti-HAV
1.2. Screeningul	Identificarea precoce a persoanelor cu infecție cronică HBV oferă posibilitatea de a primi asistență și tratamentul necesar pentru a preveni sau întârzia progresarea bolii hepatice. Testarea mai oferă și oportunitatea de a corela intervențiile pentru reducerea transmiterii, prin consiliere privind conduitele riscante precum și acordarea articolelor de prevenire (cum ar fi seringile și acele sterile), inclusiv vaccinarea împotriva hepatitei B [1-5].	Obligatori: [caseta 4,5, tabel 2,3] • Testarea AgHBs și anti-HBs la toate persoanele din țările cu prevalența AgHBs mai mare de 2%. • Screening-ul pacienților din grupa de risc și a membrilor familiilor pacienților cu AgHBs pozitiv și vaccinarea ulterioară a non-imunilor. • Examinarea pacienților cu simptome de patologie hepatică evaluând parametrii biochimici, serologici și instrumentali (de etapă). Recomandabil: • Screeningul Ac anti-HBc pentru a determina expunerea prealabilă la infecția cu VHB nu este recomandat ca test de rutină, dar este un test recomandat la pacienții cu HIV, la pacienții care urmează să administreze terapie antivirală anti-VHC sau anti-cancer și alte terapii imunosupresive, pacienții cu dializă renală, donatorii de sânge și de organe.
2. Diagnosticul		
2.1. Suspectarea și confirmarea diagnosticului de	Evaluarea datelor subiective, obiective, și parametrilor paraclinici	Obligatori: • Datele subiective si obiective [caseta 5, 6]. • Investigații paraclinice obligatorii și recomandate. [tabel 6]

hepatită cronică și ciroză hepatică B cu sau fără Delta	[4-6, 13-18].	• Teste de diagnostic pentru infecția cronică virală B și Delta (în lipsa acestora la nivelul de asistență medicală primară [caseta 6]) • Aprecierea gradului de activitate și stadiului de fibroză hepatică (de etapă) [caseta 1, 2, 8 tabel 1].
2.2. Decizia privind spitalizarea sau consultația altor specialiști.	Spitalizarea oportună ameliorează evoluția hepatitei cronice sau cirozei hepatice virale B cu sau fără Delta.	• Evaluarea preterapeutică a bolii hepatice [caseta 10] • Evaluarea criteriilor pentru spitalizare [caseta 9]
3. Tratamentul		
3.1. Tratamentul nemedicamentos	Optimizarea regimului de viață și a alimentației reduce progresarea procesului patologic în ficat și previne dezvoltarea complicațiilor [2-5, 12-13].	Obligatoriu: • Recomandări privind modificările de comportament
3.2. Tratamentul medicamentos	Scopul: prevenirea, oprirea sau chiar inversarea progresiei leziunilor hepatice spre ciroză, prevenirea decompensării cirozei hepatice și dezvoltării carcinomului hepatocelular, controlul replicării virale a VHB sau VHD [1-4, 6, 13].	Obligatoriu: • Terapia antivirală individualizată (cu PegInterferonum alfa-2a, PegInterferonum alfa-2b sau analogii nucleoti(z)i(dici) [caseta 10,11, tabel 8-11]) • Terapia patogenetică a cirozei hepatice și a complicațiilor ei – vezi Protocol clinic național <i>Ciroza hepatică</i>
4. Supravegherea și monitorizarea	Monitorizarea se va efectua conform fișei de monitorizare. Supravegherea se va	Obligatoriu pentru toți bolnavii: [tabel 14-17] • Pentru pacienții supuși interferonoterapiei: lunar - în timpul tratamentului, la finalul teratamentului antiviral, apoi peste 12 săpt. după finisarea terapiei. • Pentru pacienții sub terapia cu analogi nucleoz(i)ti(dici): o dată la fiecare 6 luni.

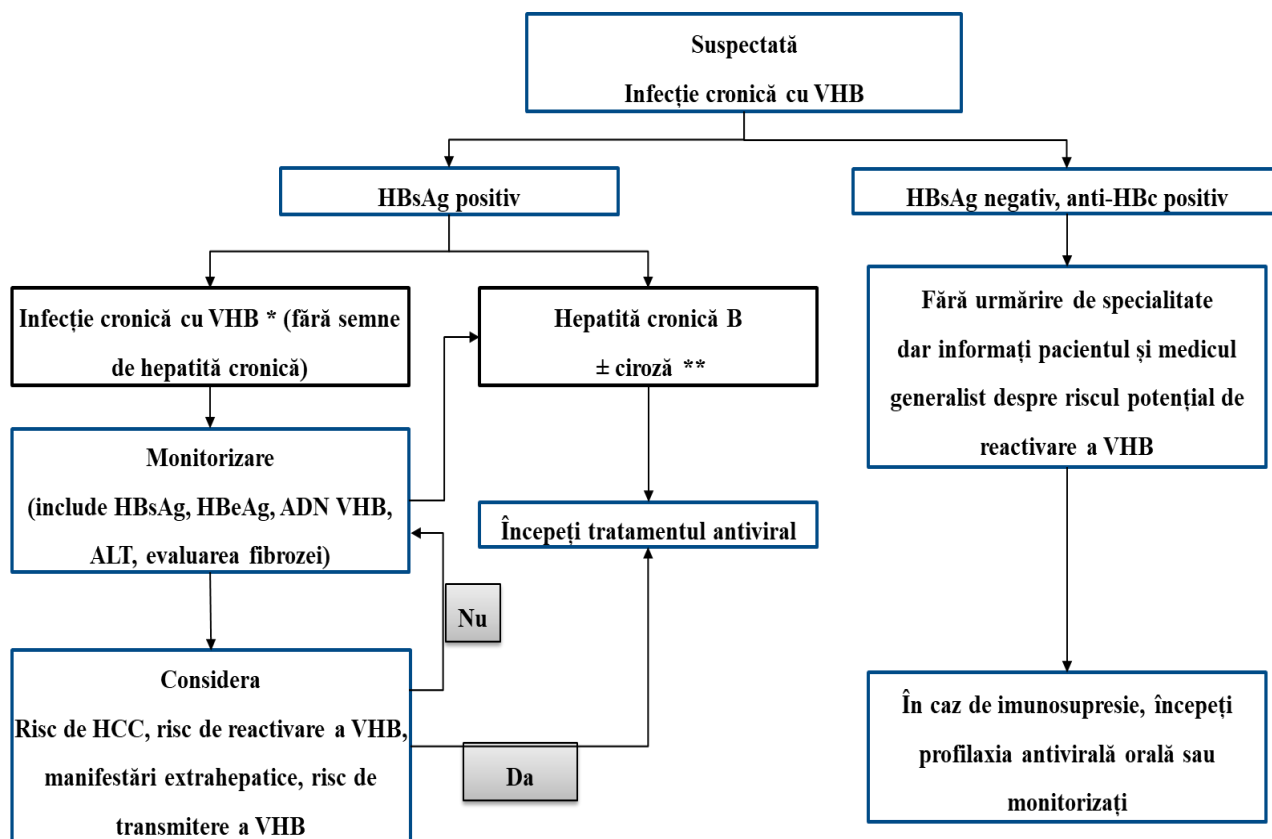
	efectua în comun cu medicul de familie [12-13]	• Pentru pacienții cu hepatita cronică virală B±D care au fost testați cu ARN-VHD negativ și ADN-VHB negativ sau ADN-VHB <2000 UI/ml: o dată la fiecare 6 luni. • Pentru pacienții fără terapie antivirală (care nu întrunesc criteriile de tratament antiviral) și fără complicații (tabelul 14-16) - o dată în an.
--	--	--

B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească specializată		
Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Spitalizarea	Scopul: aprecierea diagnosticului clinic și elaborarea tacticii terapeutice la pacienții cu diagnostic incert la etapele precedente sau cu manifestări extrahepatice / complicații [1-3,10-13].	• Criteriile de spitalizare [caseta 9]
2. Diagnosticul		
2.1. Confirmarea diagnosticului	Confirmarea diagnosticului prin: datele de anamneza, clinice și paraclinice [3].	Obligatoriu: • Anamneza • Datele subiective și examenul obiectiv [caseta 5, 10]. • Investigațiile paraclinice necesare, care nu pot fi efectuate în condiții de ambulatoriu (biopsia hepatică, laparoscopia) • Aprecierea gradului de activitate, a stadiului de fibroză hepatică și a caracterului evolutiv și de prognostic a maladiei [caseta 1, 2, 7, 8 tabel 1].
3. Tratamentul		
3.1. Tratamentul nemedicamentos	Optimizarea regimului de viață și alimentar ameliorează procesul patologic în ficat și previne dezvoltarea complicațiilor [18].	Recomandat: • Regim de staționar, care implică restricția activității fizice pentru bolnavii cu un grad de activitate înalt sau cu complicații pe fondal de ciroza hepatică. • Regim alimentar individualizat, conform gradului de activitate, prezenței complicațiilor, comorbidităților, manifestărilor extrahepatice.

3.2. Tratatamentul medicamentos	Scopul: prevenirea, oprirea sau chiar inversarea progresiei leziunilor hepatice spre ciroză, prevenirea decompensării cirozei hepatice și dezvoltării carcinomului hepatocelular, controlul replicării virale a VHB sau VHD [1-4, 6, 13].	Obligativ: [caseta 8-11,tabel 7] • Decizia de inițiere sau de prelungire (daca a fost initiat la etapa precedenta) a tratamentului antiviral, individualizat (conform indicațiilor) (Tabel 19-43): • Evaluarea tratamentului antiviral. • Abordarea/tratamentul manifestărilor extrahepatice ale infecției cu VHB și recomandări concrete de tratament la etapa de ambulatoriu. • În caz de ciroză hepatică: tratamentul patogenetic, simptomatic al cirozei hepatice (CH) și complicațiilor CH (vezi protocoalele respective) și recomandări concrete de gestionare terapeutică la etapa de ambulatoriu. • Recomandări vizând tratamentul complicațiilor terapiei antivirale.
4. Externarea	Elaborarea recomandărilor pentru medicul de familie și pacient.	Extrasul obligativ va conține: diagnosticul complet; rezultatele investigațiilor și ale tratamentului efectuat; recomandările explicite pentru pacient; recomandările pentru medicul de familie.

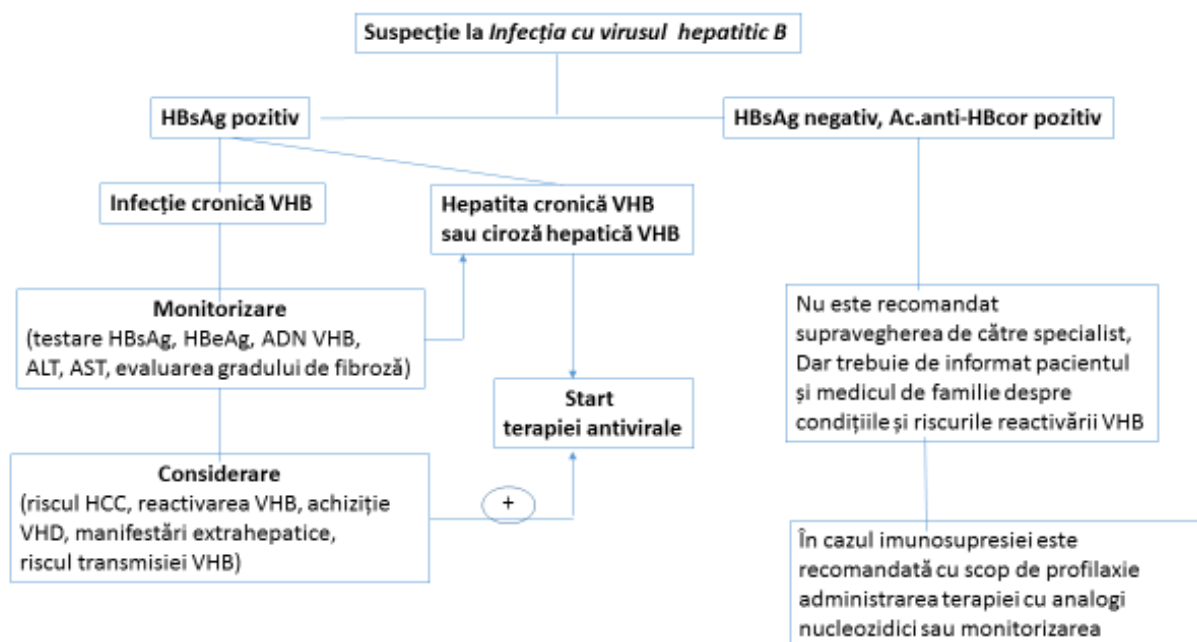
C1. ALGORITMI DE CONDUITĂ

Algoritm pentru management al infecției cronice cu virusul hepatitei B (VHB)

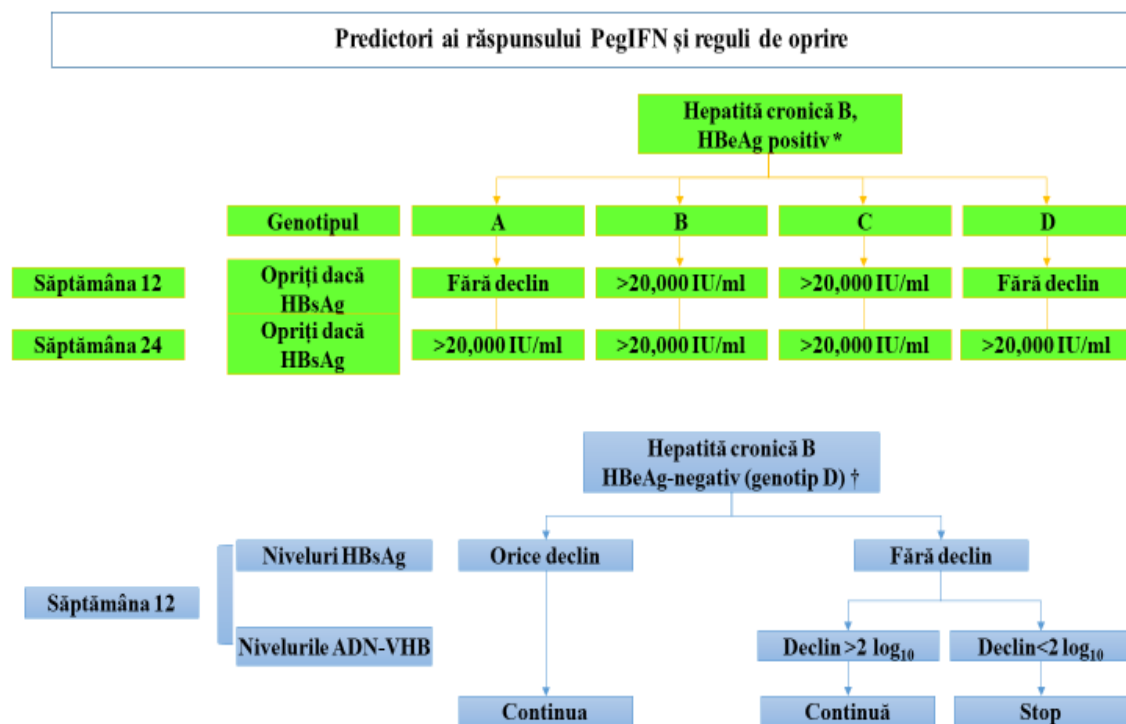


Notă: ALT, alanina aminotransferază; ADN, acid dezoxiribonucleic; anti-HBc, anticorpi către antigenul HBcor; VHB, virusul hepatitei B; HBeAg, antigenul „e” al virusului hepatitei B; HBsAg, antigen de suprafață al virusului hepatitei B; HCC, carcinom hepatocelular.

Algoritm de monitorizare a hepatitei cronice virale B



Notă: ALT, alaninaminotransferază; AST, aspartataminotransferază; ADN, acid dezoxiribonucleic; anti-HBc, anticorpi către antigenul HBcor; VHB, virusul hepatitei B; HBeAg, antigenul „e” al virusului hepatitei B; HBsAg, antigen de suprafață al virusului hepatitei B; HCC, carcinom hepatocelular.



C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR**C.2.1. Clasificarea hepatitei cronice virale B****Caseta 1. Gradul de activitate a procesului patologic în ficat**

Se evaluează conform expresivității sindromului de citoliză:

- Activitate minimală – ALT și/sau AST $\leq 2 \times$ limita superioară a valorilor normale (LSVN)
- Activitate moderată – ALT și/sau AST de la $2 \times$ LSVN până la $5 \times$ LSVN
- Activitate maximală – ALT și/sau AST $\geq 5 \times$ LSVN.

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

Caseta 2. Stadiul de fibroză hepatică (Metavir)

Absența fibrozei

Fibroză portală stelată, fără septuri

Fibroză portală, cu septuri rare

Fibroză portală, cu septuri

Ciroză

Stadiul

F 0

F 1

F 2

F 3

F 4

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

Tabelul 1. Istoria naturală a infecției cronice cu VHB și noua nomenclatură pentru fazele infecției cronice

Hepatita cronică B Infecție cronică VHB	HBeAg pozitiv		HBeAg negativ		
	Faza 1	Faza 2	Faza 3	Faza 4	Faza 5
	Infecție cronică cu VHB	Hepatită cronică B	Infecție cronică cu VHB	Hepatită cronică B	Infecție cu VHB rezolvată
HBsAg	Nivel înalt	Înalt / intermediar	Scăzut [^]	Intermediar	Negativ
HBeAg	Positiv	Positiv	Negativ	Negativ	Negativ
ADN-VHB	$>10^7$ UI/mL	$10^4 - 10^7$ UI/mL	< 2000 UI/mL*	>2000 UI/mL	< 10 UI/mL***
ALT	Normal	Elevat	Normal	Elevat**	Normal
Boală de ficat	Niciuna / minimă	Moderată / severă	Niciuna	Moderată / severă	Niciuna****
Terminologie veche	Toleranță imună	Reactivare imună, cu HBeAg pozitiv	Purtător inactiv	Hepatită cronică HBeAg negativă	HBsAg negativ / anti-HBc pozitiv

Notă:

* Nivelurile de ADN-VHB pot fi cuprinse între 2000 și 20000 UI/mL la unii pacienți fără semne de hepatită cronică;

**Persistent sau intermitent, pe baza LSVN tradiționale (< 40 UI / L).

***ADNccc poate fi detectat frecvent în ficat;

****Risc rezidual de HCC numai dacă s-a dezvoltat ciroză înainte de pierderea Ag HBs.

[^]AgHBs este sub 1000 UI/ml

Abrevieri: ALT, alaninaminotransferază; ADNccc, ADN circular închis covalent; HBeAg, antigenul „e” al hepatitei B; HBsAg, antigen de suprafață al hepatitei B; HCC, carcinom hepatocelular; LSVN, limita superioară a valorilor normale.

Tabelul 2. 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 <i>Child-Pugh</i> ≥ B7, scorul <i>MELD</i> ≥ 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:

<https://www.mdcalc.com/meld-score-original-pre-2016-model-end-stage-liver-disease>

<https://www.mdcalc.com/child-pugh-score-cirrhosis-mortality>

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

C.2.2.1. Factorii de risc pentru Hepatita cronică cu virusul hepatitei B

Caseta 3. Transmiterea virusului hepatitei B

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

În zonele extrem de endemice, hepatita B se răspândește cel mai frecvent de la mamă la copil la naștere (transmisie perinatală) sau prin transmisie orizontală (expunere la sânge infectat), în special de la un copil infectat la un copil neinfestat în primii 5 ani de viață. Dezvoltarea infecției cronice este foarte frecventă la sugarii infectați de la mame sau înainte de vârsta de 5 ani.

Hepatita B se răspândește, de asemenea, prin leziuni cu ace, tatuaje, piercing și expunerea la sânge și fluide corporale infectate, cum ar fi saliva și fluidele menstruale, vaginale și seminale. Transmiterea sexuală a hepatitei B poate apărea, în special la bărbații nevaccinați care au relații sexuale cu bărbați și persoane heterosexuale cu parteneri sexuali multipli sau care au contact cu lucrătorii sexuali.

Transmiterea virusului poate avea loc, de asemenea, prin reutilizarea acelor și seringilor, fie în medii de îngrijire a sănătății, fie în rândul persoanelor consumatoare de droguri injectabile. În plus, infecția poate apărea în timpul procedurilor medicale, chirurgicale și dentare, prin tatuare sau prin utilizarea aparatelor de ras și a obiectelor similare care sunt contaminate cu sânge infectat.

Virusul hepatitei B poate supraviețui în afara corpului timp de cel puțin 7 zile. În acest timp, virusul poate provoca în continuare infecții dacă intră în corpul unei persoane care nu este protejată de vaccin. Perioada de incubație a virusului hepatitei B este în medie de 75 de zile, dar poate varia de la 30 la 180 de zile. Virusul poate fi detectat în decurs de 30 până la 60 de zile de la infecție și poate persista și se poate dezvolta în hepatită cronică B.

Caseta 4. Factori legați de dezvoltarea infecției cronice și de progresie către ciroză și carcinom hepatocelular [3]

- Rata de dezvoltare a infecției cronice cu VHB este invers legată de vârstă la dobândirea infecției, care apare la aproximativ 80% - 90% dintre sugarii infectați perinatal, 30% - 50% dintre copiii infectați înainte de vârsta de 6 ani și la <5% din infecțiile care apar în alt mod la adulți sănătoși.
- Riscul de progresie este variabil și este afectat de răspunsul imun al gazdei.
- Persoanele infectate cronic sunt la un nivel ridicat de risc al apariției cirozei hepatice și a HCC. Mai multe condiții coexistente sunt asociate cu un risc crescut de progresie a bolii hepatice la persoane cu infecție cronică cu VHB; acestea includ infecția concomitentă cu HIV, VHC sau VHD (hepatită fulminantă este adesea cauzată de suprainfecția purtătorilor de VHB cu VHD), consum ridicat de alcool sau expunerea la aflatoxine.
- Cumulativ în 5 ani incidența cirozei variază de la 8% la 20% în hepatita cronică virală B netratată și, printre pacienții cu ciroză, riscul cumulativ de decompensare hepatică în 5 ani este de 20%.
- Riscul anual de HCC la pacienții cu ciroză a fost raportat a fi 2–5%.
- HCC este în prezent principala preocupare pentru pacienții cu HCV B diagnosticată și se poate dezvolta chiar și la pacienții care au fost tratați eficient.
- Riscul de a dezvolta HCC este mai mare la pacienți cu unul sau mai mulți factori care se referă la gazdă (ciroză, inflamație și necroză hepatică cronică, vârsta mai înaintată, sex masculin, origine – african, abuz de alcool, co-infecții cronice cu alți virusi

hepatici sau cu virusul imunodeficienței umane (HIV), diabet sau sindrom metabolic, fumat activ, antecedente familiale pozitive) și/sau la proprietățile VHB (niveleuri ridicate de AND-VHB și/sau de Ag HBs, genotipul VHB C> B, mutații specifice).

- Mai multe scoruri de risc au fost dezvoltate recent pentru predicția HCC la pacienții cu HBV B. Majoritatea acestora, cum ar fi GAGHCC, CU-HCC și REACH-B*, au fost dezvoltate și validate la pacienții asiatici cu HCV B netratați, dar nu par să ofere o predictibilitate bună în majoritatea studiilor, inclusiv, la pacienții caucazieni.
- Un scor nou dezvoltat recent și validat, PAGE-B, oferă o predictibilitate bună pentru HCC în primii 5 ani de terapie cu entecavir sau tenofovir în pacienții Caucazieni, în majoritate europeni, la pacienți cu CHB și poate fi ușor aplicat în practica clinică, deoarece se bazează pe disponibile pe scară largă a parametrilor (trombocite, vârstă, sex). Scorul PAGE-B pare să prezică dezvoltarea HCC chiar și la pacienții cu hepatita cronică virală B netratată.

Notă. * <https://www.mdcalc.com/reach-b-score-hepatocellular-carcinoma-hcc>

Caseta 5. Prevenirea hepatitei virale B.

Prevenirea hepatitei virale B se efectuează prin intermediul vaccinării cu vaccinul hepatitic B și imunoglobulina anti-hepatita B (HBIG) (vezi ”PCN Hepatita acută virală B”).

De reținut: Intervalul minim între administrare a primei și a celei de a doua doze este de patru săptămâni. Dacă schema de vaccinare este întreruptă după prima doză, cea de-a doua doză va trebui administrată cât mai curând posibil, iar intervalul minim între a doua și a treia doză este de 8 săptămâni. Dacă doar cea de a treia doză a fost întârziată, ea va fi administrată cât mai curând posibil. Testarea va fi efectuată la 2-3 luni după administrarea ultimei doze de vaccin hepatitic B din schema completă de vaccinare, a persoanelor cu risc sporit de infectare, al căror management clinic ulterior depinde de cunoașterea stării lor imunitare, folosind o metoda ce permite determinarea concentrației anticorpilor anti-HBs (Ac anti-HBs). În cazul intepaturilor, tăierilor cu obiecte posibil contaminate, intervalul recomandat de vaccinare postexpunere (cu vaccin anti-VHB și imunoglobulina anti-VHB) este de ≤ 7 zile de la expunere, iar în cazul contactului sexual cu o persoană posibil infectată ≤ 14 zile de la expunere. Persoanele cu status imun normal care au fost testate post-vaccinal și sunt cunoscute cu o concentrație a Ac anti-HBs ≥ 10 mUI/ml nu necesită profilaxie după expunere și nici urmărirea periodică pentru determinarea concentrației Ac anti-HBs.

Tabelul 3. Persoanele din grupul de risc

Grupuri de risc
• Persoane consumatoare de droguri injectabile • Recipienții de sânge și organe (transfuzii repetate de sânge, hemofilie, transplant de organe) • Lucrători medicali, expuși la inocularea accidentală cu sânge infectat • Parteneri sexuali ai persoanelor HBsAg pozitive • Persoane cu mai mulți parteneri sexuali • Persoane care aplică tatuaje, piercing, acupunctură • Persoane care se află în închisori și copii din case-internat • Persoane infectate cu HIV sau VHC • Persoane supuse hemodializei • Persoane cu elevarea inexplicabilă a aminotransferazelor • Persoane ce necesită terapie imunosupresivă • Persoane născute în zonele hiperendemice ($>8\%$ HBV), imigranții sau copiii adoptați • Femeile gravide • Contacte din focare de hepatite virale acute și cronice;

- Persoanele care nu răspund la vaccinare contra HVB;
- Bolnavii de tuberculoză primar depistați;
- Bolnavii oncologici primar depistați;
- Bolnavii cu alte boli sexual transmisibile (BST).

C.2.2.2. SCREENINGUL HEPATITEI CRONICE CU VIRUSUL HEPATITEI B

<https://www.hepb.org/what-is-hepatitis-b/what-is-hepb/>

Infecția cu virusul hepatitei B este o „epidemie silențioasă”, deoarece majoritatea oamenilor nu prezintă simptome atunci când sunt nou infectați sau infectați cronic. Astfel, ei pot răspândi virusul în mod necunoscut la alții și pot continua răspândirea silențioasă a hepatitei B. Pentru persoanele care sunt infectate cronic, dar care nu prezintă niciun simptom, ficatul lor este în continuare afectat în tăcere, ceea ce se poate transforma în boli hepatice grave, cum ar fi ciroza sau cancer la ficat. **Testarea** este singura modalitate de a constata cu siguranță statutul de infectat.

Caseta 6. Consiliere PRE-test și POST-test (5 indici recomandați de OMS)

Consimțământ. Persoanele care sunt testate pentru hepatită virală B 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 care primesc un diagnostic serologic pozitiv al VHB ar trebui să aibă o testare a acidului nucleic (NAT) - test de polimerizare în lanț (PCR) pentru a detecta ADN-ul virusului hepatitei B (VHB), 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 VHB. 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.

Tabelul 4. Cine ar trebui să fie testat pentru infecția cronică cu virusul hepatitei B [3,7, 17]

<https://www.who.int/hepatitis/publications/guidelines-hepatitis-c-b-testing/en/>

<https://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-b-guidelines/en/>

<https://link.springer.com/article/10.1007/s11901-020-00522-0>

Abordarea testării și populație	Recomandări *	Dovezi
Testarea în rândul populației generale	În setările cu seroprevalență AgHBs $\geq 2\%$ sau $\geq 5\%$ în populația generală, (cum este situația și în RM) se recomandă ca toți adulții să aibă acces de rutină și să li se ofere testarea serologică AgHBs în legătură cu serviciile de prevenire, îngrijire și tratament. Abordările generale de testare a populației ar trebui să utilizeze oportunitățile sau programele de testare existente în comunitate sau în instituțiile de sănătate existente, cum ar fi cele din clinici prenatale, clinici HIV sau tuberculoză (TB).	Recomandare condiționată, calitate scăzută a dovezilor
Testarea de rutină pentru femeile însărcinate	În setări cu seroprevalență $\geq 2\%$ sau $\geq 5\%$ AgHBs în populația generală, se recomandă ca testele serologice ale AgHBs să fie oferite în mod curent tuturor femeilor însărcinate din clinicile prenatale, cu legătură cu prevenirea, îngrijirea și servicii de tratament. Cuplurilor și partenerilor din setările de îngrijire prenatală ar trebui să le fie oferite servicii de testare VHB.	Recomandare puternică, calitate scăzută a dovezilor
Testarea bine-direcționată, focalizată pentru cele mai afectate populații (grupul de risc, tabelul 2)	În toate localitățile (fără a ține cont de faptul dacă este oferit prin intermediul testării bazate pe comunitate sau pe instituție), se recomandă să fie oferită testarea serologică AgHBs următoarelor persoane (grupul de risc): • Adulți și adolescenți din populațiile cele mai afectate de infecția cu virusul hepatitic B (adică care fac parte fie din populația cu o seroprevalență înaltă de VHB sau care în trecut au fost expuși și/sau au comportamente cu risc înalt privind infecția HBV); • Adulții, adolescenții și copiii cu suspiciune clinică de hepatită virală cronică (adică simptome, semne, marcheri de laborator); • Partenerii sexuali, copiii și alți membri de familie, a celor care sunt infectați cu VHB; • Lucrătorii din domeniul sănătății: în toate locațiile, se recomandă să fie oferit testul serologic AgHBs și vaccinarea	Recomandare puternică, calitate scăzută a dovezilor

	împotriva hepatitei B să fie oferită tuturor lucrătorilor din domeniul sănătății care nu au fost vaccinați anterior.	
Donatorii de sânge[^]	În toate localitățile, screening-ul donatorilor de sânge trebuie să fie obligatoriu, urmat de servicii de îngrijire, consiliere și tratament pentru cei care dau rezultate pozitive. Screeningul donatorilor de sânge trebuie să fie realizat <u>în mod obligatoriu la AgHBs și la anticorpi anti-HBcore</u> (Ac anti-HBcor). Metodele utilizate pentru identificarea prezenței VHB utilizează următorul screening țintă: • Marcheri serologici: ✓ AgHBs*; anticorpi anti-HBcore**; ✓ suplimentar: ac anti-HBs, cantitativ - în cazul în care anti-HBcore sunt pozitivi; • Acid nucleic viral: ADN-VHB.	

Notă: [^]Adaptat din Ghidul OMS existent din 2010 (Screening-ul sângelui donat pentru transfuzii privind infecțiile transmisibile)

* Probele de ser pozitive pentru AgHBs se recomanda a fi testate pentru ac anti-VHD.

** S-a demonstrat că anti-HBc seric la donatorii de sânge a fost un marker cu risc crescut care ar putea transmite infecția cu VHB, că anti-HBc a fost asociat cu transmisia VHB asociată cu transfuzia și că testarea anti-HBc și eliminarea donatorului de sânge cu anticorpi anti-HBcore pozitiv poate preveni transmiterea VHB atunci când testele sunt utilizate pentru screeningul băncii de sânge.

Caseta 7 : Situații clinice când se suspectă și se testează infecția cu virusul hepatitei Delta:

- În hepatita acută B (AgHBs pozitiv, anti-HBcor IgM pozitiv) se recomandă de efectuat Ac. Anti-VHD IgM (ulterior la necesitate ARN-VHD).
- În cazul reactivării hepatitei (manifestată prin teste biochimice sporite) la purtătorii cronici de AgHBs (excluzindu-se replicarea HBV) se recomanda de exclus superinfecția cu VHD (se testează Ac anti-VHD sum și anti-VHD IgM).
- În cazul infecției cronice virale B (indiferent de severitatea și activitatea bolii), când AgHBs este pozitiv se recomandă de testat obligatoriu anual marcherii serologici pentru VHD (Ac anti-VHD sum).

Tabelul 5. Cum se testează infecția cronică cu virusul hepatitei B [16]

<https://www.who.int/hepatitis/publications/guidelines-hepatitis-c-b-testing/en/>

Subiect	Recomandări*	Dovezi
Ce teste serologice de utilizat	• Pentru diagnosticarea infecției cronice cu VHB în rândul adulților și copiilor (vârsta >12 luni*), se recomandă un test serologic (fie în format de test rapid direct sau în format de test imunologic de laborator**) care să întrunească standardele*** minime de calitate, siguranță și	Recomandare puternică, calitate scăzută / moderată a

	performanță (atât privind sensibilitatea și specificitatea analitică, cât și clinică) pentru a identifica antigenul de suprafață al hepatitei B (AgHBs). ✓ În locațiile în care testarea de laborator existentă este deja disponibilă și accesibilă, imunodozarea de laborator este recomandată drept un format preferat de testare. ✓ În locațiile cu acces limitat la testarea de laborator și/sau în populațiile în care accesul la testarea rapidă ar facilita legătura cu asistența și tratarea, se recomandă formatul test rapid direct pentru a îmbunătăți accesul.	dovezilor
Strategii de testare serologică	- În locațiile sau populațiile cu o seroprevalență AgHBs de $>0,4\%^{\wedge}$, se recomandă un singur test serologic pentru identificarea AgHBs, înainte de evaluarea ulterioară pentru ADN-VHB și stadializarea bolii hepatice. - În locațiile sau populațiile cu o seroprevalență redusă AgHBs de $<0,4\%$, poate fi luată în considerare^{^^} posibilitatea confirmării rezultatului pozitiv AgHBs prin aceiași imunodozare cu un pas de neutralizare sau un al doilea test diferit de testul rapid direct pentru identificarea AgHBs.	Recomandare condiționată, calitate scăzută a dovezilor
Identificarea ADN-VHB evaluare pentru tratament	Drept urmare directă a unui test serologic AgHBs pozitiv, se recomandă utilizarea unui test cantitativ al acidul nucleic (NAT) pentru identificarea ADN-VHB drept o strategie de preferat și pentru a ghida cine să fie tratat și cine nu.	Recomandare puternică, calitate moderată / scăzută a dovezilor

Notă:

*Trebuie completat un program complet de vaccinare, inclusiv doza la naștere, la toți sugarii, în conformitate cu documentul de poziție al OMS privind vaccinurile împotriva hepatitei B, 2009. Testarea sugarii expuse este problematică în primele șase luni de viață, deoarece AgHBs și ADN-ul hepatitei B pot fi detectate inconsecvent la sugarii infectați. Sugarii expuși ar trebui să fie testați pentru AgHBs între 6 și 12 luni pentru a depista probele infecției cu hepatită B. La toate grupele de vârstă, infecția acută cu VHB poate fi confirmată de prezența AgHBs și Ac anti-HBc IgM. Hepatita cronică virală B este diagnosticată dacă există persistența AgHBs timp de șase luni sau mai mult.

** Testele imunologice de laborator includ imunoanaliza enzimatică (EIA), imunoanaliza chemoluminescenței (CLIA) și analiza electrocholuminescenței (ECL).

*** Testele ar trebui să îndeplinească criteriile minime de acceptare a pre-calificării OMS de *diagnostic in vitro* (IVD) sau a unei revizuirii riguroase de reglementare pentru IVD. Toate testele de *diagnostic in vitro* trebuie utilizate în conformitate cu instrucțiunile de utilizare ale producătorilor și, acolo unde este posibil, la locurile de testare înscrise la o calitate externă națională sau internațională schema de evaluare.

[^] Pe baza rezultatelor modelării predictive a valorilor predictiv pozitive în funcție de diferite praguri de seroprevalență în populațiile de testat și testarea performanței diagnosticului.

^{^^} O analiză repetată a HBsAg după 6 luni este, de asemenea, o abordare comună utilizată pentru a confirma cronicitatea infecției cu VHB.

C.2.3. CONDUITA PACIENTULUI CU HEPATITĂ CRONICĂ VIRALĂ B CU SAU FĂRĂ AGENT DELTA

Caseta 8 . Simptome subiective și examen obiectiv

70% dintre persoanele care suferă de hepatită cronică virală B sunt asimptomatice.

30% dintre pacienții cu hepatita cronică virală B pot prezenta sindroamele clinice: astenic, dispeptic, algic, icteric și sindroame de manifestări extrahepatice (reumatologie, dermatologice, hematologie, endocrine, renale, etc.).

Simptomele caracteristice unor complicații ale bolii hepatice avansate sau decompensate sunt legate de disfuncția de sinteză și de hipertensiunea portală (vezi PCN ”Ciroza hepatică”).

Examenul fizic de obicei nu prezintă modificări până la dezvoltarea hipertensiunii portale sau a bolii hepatice decompensate. Hepatomegalia de diferite grade este prezentă în circa 30% dintre cazuri, iar splenomegalia – în 10-15% dintre cazuri. Odată cu asocierea infecției virale Delta, simptomatologia patologiei hepatice devine mai evidentă, în special, hepatosplenomegalia și semnele de hipersplenism.

C.2.3.1. Investigațiile paraclinice

Caseta 9. Marcherii serologice care trebuie identificate în hepatita cronică virală B cu sau fără agent Delta

AgHBs:

- o proteină de pe suprafața VHB;
- poate fi detectată în titruri mari în ser în timpul hepatitei acute sau cronice cu VHB;
- prezența AgHBs, însoțită de AgHBe pozitiv sau ADN-VHB pozitiv indică faptul că persoana este infectioasă;
- la un organism uman imuno-competent, după infecție se produc Ac anti-HBs ca parte a răspunsului imun normal la infecție;
- AgHBs este antigenul utilizat în producerea vaccinului pentru prevenirea hepatitei B;

AgHBe:

- proteină virală, prezența lor este interpretată pentru o stare de infecțiozitate înaltă și posibilitate de transmitere a infecției cu VHB la alte persoane;
- prezența lor corelează cu replicativitatea VHB.

Ac anti-HBe:

- prezența lor identifică persoanele cu un nivel redus de replicare a VHB;
- pozitivitatea lor se determină și în boala hepatică indusă de VHB, varinata AgHBe negative (adică VHB nu exprimă AgHBe).

Ac anti-HBs:

- prezența lor este interpretată ca vindecare și imunitate față de VHB;
- apar, de asemenea, la o persoană care a fost vaccinată cu succes împotriva hepatitei B;

Ac totali anti-HBc:

- apar la debutul simptomelor în hepatita acută cu virus B și persistă toată viața;
- prezența lor indică o infecție anterioară sau în curs cu VHB, într-o perioadă nedefinită;

IgM anti-HBc:

- pozitivitatea indică, în general, o infecție recentă cu VHB (sub 6 luni); este, însă, posibil să apară și într-o hepatită cronică, cu replicare virală.

AND VHB:

- genomul viral al VHB, care poate fi identificat și cuantificat în ser, testul de determinare a acidului nucleic (NAT), metoda de polimerizare în lanț (PCR).

Tabelul 6. Marcherii serologici ai infecției cu VHB, interpretare clinică

Test	Interpretare clinică
AgHBs (antigen de suprafață al hepatitei B)	• Semnul distinctiv al infecției. • Pozitiv în faza incipientă a infecției acute și persistă în infecția cronică. • Cuantificarea HBsAg este un potențial marker alternativ al viremiei și este, de asemenea, utilizat pentru a monitoriza răspunsul la tratamentul antiviral.
Ac anti-HBc IgM (anticorpi împotriva antigenului core al hepatitei B)	• Subclasă IgM de anticorpi anti-HBc și observată în timpul <u>infecției acute</u> (utilizată obișnuit pentru diferențierea între infecția acută și cronică cu VHB). • Ar putea deveni pozitivi în timpul exacerbării severe a infecției cronice.
Anti-HBc (total - IgM, IgG)*	• Anti-HBc total, de obicei determinat ca anticorpi IgM și/sau anticorpi IgG, este considerat cel mai sensibil și mai fiabil marker al expunerii la VHB. • Se dezvoltă la aproximativ 3 luni după infecție (cel mai constant marker de infecție). • Anticorpul anti-HBc total pozitiv cu anticorpii anti-HBc IgM negativi indică o <u>infecție acută rezolvată</u>. • Anti-HBc IgG persistă în mod obișnuit pe viață chiar și în infecția cu VHB „rezolvată”, probabil datorită persistenței VHB sub formă de ADNccc și a nivelurilor scăzute ale producției de antigen core care stimulează limfocitele B gazdă.
AgHBe (antigenul e al hepatitei B)	• Proteină virală asociată de obicei cu o <u>încărcătură virală mare</u> și o <u>infectivitate ridicată</u>.
Ac anti-HBe (anticorpi împotriva Ag e al hepatitei B)	• Anticorpul împotriva AgHBe indică, de obicei, scăderea ADN-ului VHB. • Dar prezent în fazele de control imun și de clearance imunitar.
Ac anti-HBs (anticorp de suprafață al hepatitei B)	• Anticorp neutralizant care conferă protecție împotriva infecției. • Recuperare după infecție acută (cu anti-HBc IgG), sau • Imunitate de vaccinare

Notă: *Anticorpi anti-HBcore nu sunt prezenți după vaccinare.

Tabelul 7. Interpretarea marcherilor serologici pentru infecția cu VHB

HBsAg	Anti-HBc IgM	Anti-HBc total	Anti-HBs	Interpretarea
-	-	-	-	Niciodată nu a fost expus
-	-	+	+	Infecție naturală cu VHB suportată, recuperată, HBsAg eliminat, imunitatea realizată* Imun datorită infecției naturale.
-	-	+	-	Interpretări posibile*: 1. Poate fi recuperat după infecție naturală acută suportată, HBsAg eliminat.

				2. Poate fi imun din trecutul îndepărtat. Testul anti-HBs nu este suficient de sensibil pentru a detecta un nivel foarte scăzut de anticorpi. 3. Poate fi infectat cronic și să aibă un nivel nedetectabil de HBsAg. 4. Poate fi un rezultat anti-HBc <i>fals pozitiv</i> .
-	-	-	+	Răspuns la vaccinul împotriva hepatitei B. Imunitate datorată vaccinării. Nu există dovezi de infecție.
-	+	+	+	Infecție recentă, recuperată, imunitatea realizată
+	+	+	-	Infecție acută, în curs de desfășurare. Întrucât anti-HBc IgM este pozitiv, debutul este până în 6 luni. Anticorpul IgG apare de obicei la scurt timp după IgM; prin urmare, ambele sunt de obicei pozitive atunci când IgM este pozitiv.
+	-	+	-	Infecție cronică (în curs). Infecția cu VHB a debutat cu cel puțin șase luni mai devreme, deoarece Anti-HBc IgM a dispărut.

Rezumatul semnificației marcherilor serologici ai infecției cu VHB

Pozitivitatea HBsAg indică infecția curentă cu VHB.

- Dacă AgHBs rămâne pozitiv timp de > 6 luni: infecție cronică.
- Prezența anti-HBc IgM implică o infecție recentă (acută).
- Prezența anti-HBc total poate indica**:
 - dacă AgHBs-pozitiv - infecție curentă cu VHB.
 - dacă AgHBs-negativ:
 - ✓ rezultatul unei expuneri anterioare la infecție, cu clearance HBsAg;
 - ✓ infecția ocultă cu VHB, care trebuie cunoscută și monitorizată dacă pacientul devine vreodată imunopresat, primește chimioterapie sau este tratat cu terapie antivirală pentru infecția cu virusul hepatitei C, când se justifică luarea în considerare a monitorizării nivelurilor de ADN-VHB;
 - ✓ cauza unui rezultat *fals pozitiv*, care necesită teste repetate în serie***;
- Anti-HBs indică imunitate împotriva infecției cu VHB, fie pentru că HBsAg a fost eliminat anterior (când anti-HBc +) sau prin imunizare (când anti-HBc -).
- AgHBe, anti-HBe și ADN-HBV ajută la identificarea diferitelor faze la un pacient cu infecție cronică cu VHB.

Notă:

* Dezvoltarea anticorpilor anti-HBsAg (anti-HBs) și anti-HBc cu teste negative pentru HBsAg și negative pentru AND-VHB indică controlul imun al virusului. La adulții care nu dezvoltă infecție cronică după expunerea la VHB, se dezvoltă de obicei atât anti-HBc+, cât și anti-HBs+. Împreună cu celulele T, acești anticorpi ajută la controlul infecției cu replicare virală suprimată semnificativ.

** Persoanele la care se testează HBsAg (-) și anti-HBc (+), la care ADN-HBV în sânge sau ADN-VHB-competent în ficat este încă prezent rămân infecțioși și au infecție seropozitivă ocultă cu VHB [<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.03.034>]. Este esențial pentru clinicieni să înțeleagă necesitatea screeningul statusului anti-HBc și că „numai anti-HBc” poate indica expunerea la VHB, persistența pe tot parcursul vieții a acidului

desoxiribonucleic circular închis covalent (ADNccc) cu control incomplet al infecției, și potențialul risc de reactivare.

*** Anterior testele anti-HBc au avut o rată ridicată de fals pozitive, dar din 2002, cele mai bune teste anti-HBc au o rată *fals pozitivă* de <2/1000 chiar și la persoanele cu risc scăzut.

Tabelul 8. Lista de intervenții de diagnostic la nivel de asistență medicală primară

Intervențiile și procedurile de diagnostic la nivel de asistență medicală primară	
Obligatoriu	Recomandabil
- Hemoleucogramă, trombocite, VSH - ALT, AST, bilirubina, albumina, fosfataza alcalină (FA), GGTP, protrombina, INR - Creatinina, cu calcul al ratei de filtrare glomerulară estimate (eGFR), clearance-ul creatininei (CrCl)* - Marcherii virali serologici: AgHBs, Ac anti-HBsAg, anti-VHD (la pacienții cu AgHBs pozitiv), Ac anti-VHC - Teste de evaluare neinvazivă a fibrozei și de prezicere a cirozei: Scorul APRI ** și scorul FIB-4*** - 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	- Proteina totală și fracțiile proteice - Lactatdehidrogenaza (LDH) - Lipidograma - Glucoza - Ureea - Ionograma - Colinesteraza - Analiza generală a urinei - Electrocardiograma (ECG) - Radiografia cutiei toracice

Notă: * Pentru a calcula eGFR accesați: <https://www.mdcalc.com/mdrd-gfr-equation>

Pentru a calcula clearance-ul creatininei accesați: <https://www.mdcalc.com/creatinine-clearance-cockcroft-gault-equation>

**Scor APRI <https://www.mdcalc.com/ast-platelet-ratio-index-apri>
<http://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/apri>

***Scor FIB-4 <https://www.mdcalc.com/ast-platelet-ratio-index-apri>
<https://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/fib-4>

Tabelul 9. Lista de intervenții de diagnostic la nivel consultativ specializat

Intervenții și de proceduri de diagnostic la nivel consultativ specializat	
Obligatoriu	Recomandabil^{&}
- Hemoleucogramă, trombocite, VSH. - ALT, AST, bilirubină, albumină, protrombină, colinesteraza serică, GGTP, fosfatază alcalină^a - Screening serologic^a: AgHBs, anti-HBs, anti-HBc, AgHBe, anti-Hbe, anti VHD, ac anti-VHA, anti-VHC - AgHBs cantitativ - α-fetoproteina	- Genotipul VHB - Fe seric, feritina, ceruloplasmina - Ureea, colesterolul, glucoza - ADN-VHB, test cantitativ pentru alte categorii de pacienți, decât cei eligibili pentru tratament. - Anti VHC, anti HIV-1, anti HIV-2 - Hormonii tiroidieni^{**}: T3, T4, TSH. - USG Doppler Duplex color a sistemului portal - EGDS sau R-scopia stomacului și esofagului^a - Tomografia computerizată ori Rezonanța

• USG organelor abdominale ^a • Evaluarea non-invazivă a fibrozei hepatice^a –scor APRI și FIB-4 • Creatinina, cu calcul al ratei de filtrare glomerulară estimate (eGFR)^{^^}și clearance-ul creatininei (CrCl)^{^^^} • Indice de greutate și masă corporală • Măsurarea rigidității ficatului folosind tehnologii noninvazive: elastografia tranzitorie sau elastografie cu undă de forfecare acustică (Shear Wave Elastography). • ADN-VHB cantitativ* pentru pacienții cu AgHBs pozitiv • ARN-VHD cantitativ – pentru pacienții cu anti-VHD pozitiv	• magnetică nucleară a organelor abdominale (ficatului, splinei) în cazul suspectării unei formațiuni de volum hepatic • Radiografia cutiei toracice • Imagistica prin rezonanță magnetică a organelor abdominale sau tomografia computerizată abdominală, pentru ambele: la necesitate - cu contrast (în cazul suspectării unei formațiuni de volum hepatic) • Teste de evaluare neinvazivă a gradului de activitate necro-inflamatorie și stadiului fibrozei de prezicere a cirozei folosind marcheri de fibroză pe bază de ser (FibroTest/FibroSure, Fibro-MAX, FibroMeter) • Electrocardiograma^{^^}
---	--

Notă: ^a Se recomandă aceste investigații doar dacă nu au fost efectuate recent la nivel de etapa precedentă (de asistență medicală primară)

* Se recomandă la pacienți eligibili pentru TAV

** Pacienții supuși pentru TAV cu IFN

*** Genotipul VHB nu este necesar în evaluarea inițială, deși poate fi util pentru selectarea pacienților care urmează să fie tratați cu IFNa, oferind informații prognostice pentru probabilitatea de răspuns la terapia cu IFNa și riscul de carcinom hepatocelular.

^{^^} Pentru a calcula eGFR accesați: <https://www.mdcalc.com/mdrd-qfr-equation>

^{^^^} Pentru a calcula clearance-ul creatininei accesați: <https://www.mdcalc.com/cockcroft-gault-equation>

[lc.com/creatinine-clearance-](https://www.mdcalc.com/cockcroft-gault-equation)

Tabelul 10. Lista de intervenții de diagnostic obligatorii la nivel de staționar

Intervenții și de proceduri de diagnostic la nivel spitalicesc	
Obligatoriu	Recomandabil
• Hemoleucogramă, trombocite • ALT, AST, bilirubină, albumină, protrombină, INR, gGTP, fosfatază alcalină, colinesteraza, colesterol^a • ADN-VHB cantitativ ^{a,*} • ARN-VHD cantitativ – pentru pacienții cu anti-VHD pozitiv^a • urea, glucosa^a • ANA, antiLKM, AMA^{a,***} • Nivelul hormonilor tiroidieni: TSH, T3, T4^{***} • ECG, • USG organelor + Dopler Duplex Color a sistem portal ^a • EGDS sau Rn-scopia esofagului și a stomacului^a	• Fier seric, HDLC, LDLC • Ac antitireoglobulină (Anti-TG), Ac antiperoxidază tiroidiană (Anti-TPO) • Crioglobuline, IgA, IgG, IgM • Radiografia cutiei toracice • Tomografia computerizată sau Rezonanța magnetică nucleară a organelor abdominale (ficatului, splinei) în caz de suspectie de formațiune de volum hepatic • Biopsia hepatică sub control ecografic cu examen histologic ulterior^{**}

- Evaluarea scorului Child-Pugh^b pentru pacienții cu ciroză hepatică

^a - se recomandă aceste investigații doar dacă nu au fost efectuate recent la nivel de etapa precedentă (consultativ-specializată)

^b - Scorul Child-Pugh în ciroza hepatică - pentru estimarea pronosticului cirozei hepatice. 5 - 6 puncte - clasa A (supraviețuire la 1 an – 100%), 7-9 puncte – clasa B (supraviețuire la 1 an – 80%), > 10 puncte – clasa C (supraviețuire la 1 an – 45%)

*-se recomandă la pacienți eligibili pentru TAV

**-este recomandabil pentru pacienți noneligibili pentru TAV, dar sunt incluși în lista de așteptare și supuși pentru monitorizare, precum și persoanelor incerte în diagnosticul clinic

***-pacienții supuși pentru TAV cu IFN

C.2.3.2. Descrierea metodelor și a tehnicilor

Caseta 10. Evaluarea invazivă a fibrozei hepatice

- ✓ **Biopsia ficatului**, cu examenul histologic al biopsatului se recomandă în cazuri selectate pentru evaluarea cu precizie a gradului de afectare hepatică, în special a stadiului de fibroză hepatică și gradului activității necroinflamatorii (A1). O biopsie hepatică ar putea să fie efectuată pentru a determina activitatea bolii în cazurile în care markerii biochimici și markerii infecției cu VHB dezvăluie rezultate neconcludente.
- ✓ Pentru a fi considerat adecvat, fragmentul biopsic trebuie să aibă o lungime de 20-25 mm, un diametru de 1,2-1,3 mm și să conțină cel puțin 11 spații porte complete.
- ✓ Biopsia hepatică se efectuează în instituțiile medicale specializate și numai în lipsa contraindicațiilor: tulburări de coagulare, insuficiență severă pulmonară, cardiacă, patologia pleuropulmonară pe dreapta (pleurezii, empiem, abces, pleuropneumonie), colangită septică, icter mecanic, peritonită, ascită avansată, leucemii, trombocitopenie severă etc.
- ✓ 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).
- ✓ *Biopsie hepatică este recomandată doar la pacienții cu diagnostic incert!*
- ✓ Evaluarea stadiului fibrozei hepatice și activității necroinflamației se efectuează prin utilizarea diverselor scoruri: Knodell, Ishac, Metavir.
- ✓ O trăsătură particulară în tabloul morfologic al HCV B - aspectul de sticlă mată al hepatocitelor (*ground glass*) și nucleole nisipoase.

Caseta 11. Evaluarea non-invazivă a fibrozei hepatice (Vezi "PCN Hepatita cronică cu virusul hepatitei C la adult, 2019")

Testele noninvazive de evaluare a fibrozei hepatice sunt accesibile, informative, pot fi recomandate la orice nivel de asistență medicală, fără careva riscuri, de cost redus. Aceste metode au specificitate înaltă, sensibilitate redusă în cazul cirozei hepatice.

Scorul APRI*. APRI $\geq 2,0$ - sensibilitate de 46% și specificitate de 91% pentru detectarea cirozei.

Scorul FIB-4**. Este validat doar pentru fibroză și nu este validat pentru ciroză.

Fibromax. Rezultatele FibroMax sunt exprimate pe scale numerice. Testul este puțin sensibil în diferențierea stadiilor de fibroză ușoară-moderată (F2, F3).

FibroScan. Rezultatul examinării este o medie a 10 testări succesive (validate de aparat) și se exprimă după următoarea scală:

- ✓ 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)***

Notă: *APRI = (AST în UI / L) / (AST Limita superioară a normalului în UI / L) / (trombocite x 10⁹ / L)

Interpretare:

Fibroză semnificativă : pragul APRI de 0,7 a fost 77% sensibil și 72% specific.

Fibroză severă : pragul APRI de 1,0 a fost 61% sensibil și 64% specific.

Ciroza : pragul APRI de 1,0 a fost 76% sensibil și 72% specific.

**Scor FIB-4 = (Vârstă * x AST) / (Trombocite (x10⁹/L) x √(ALT)).

Utilizați cu precauție la pacienții cu vârsta <35 sau > 65 de ani, deoarece scorul s-a dovedit a fi mai puțin fiabil la acești pacienți.

Interpretare:

Scor FIB-4	Stadiul aproximativ al fibrozei ^
<1,45	0-1
1.45-3.25	2-3
> 3,25	4-6

Notă: ^ Pe baza stadializării fibrozei Ishak (Sterling și colab., 2006).

C.2.4. CRITERII DE SPITALIZARE

Caseta 12. Criteriile de spitalizare al pacienților cu hepatita cronică și ciroză hepatică virală B cu sau fără Delta:

- Hepatita cronică virală B cu sau fără agent Delta cu activitate maximală sau asociată cu manifestări extrahepatice (endocrine, reumatologice, hematologice, renale, alte boli hepatice) pentru aprecierea tacticii terapeutice.
- Hepatita cronică virală B cu sau fără agent Delta, care au dezvoltat reacții adverse semnificative pe fondulul tratamentului antiviral (sau care au dezvoltat rezistență la TAV) pentru selectarea adecvată a tratamentului.
- Hepatita cronică (sau ciroză hepatică) virală B cu sau fără agent Delta cu suspjecție de carcinom hepatocelular (formațiune tumorală identificată prin metodă imagistică +/- nivel sporit al alfa-fetoproteinei) pentru evaluarea diagnosticului clinic și identificarea tacticii terapeutice.
- Giroza hepatică virală B cu sau fără agent Delta cu progresarea rapidă a hipertensiunii portale/hipersplenismului pentru evaluarea indicațiilor pentru transplant hepatic sau splenectomie.
- Necesitatea intervențiilor și procedurilor de diagnostic, care nu pot fi executate în condiții de ambulatoriu (laparoscopia, biopsia ficatului, colangiografia endoscopică retrogradă etc.).
- Pentru precizarea patologiei concomitente și selectarea tratamentului antiviral personalizat.
- Precizarea severității boli hepatice determinate de VHB și distincția dintre hepatită și ciroză hepatică.

C.2.5. TRATAMENTUL HEPATITEI CRONICE VIRALE B ȘI A CIROZEI HEPATICE VIRALE B

Caseta 13. Obiectivele terapiei pentru pacienții cu infecție cronică cu VHB cu sau fără antigen Delta

- Îmbunătățirea supraviețuirii și a calității vieții prin prevenirea progresării bolii spre ciroză și dezvoltarea carcinomului hepatocelular*.

- Prevenirea transmiterii infecției cronice virale B de la mamă la făt.
- Prevenirea reactivării hepatitei cronice virale B.
- Prevenirea și tratamentul manifestărilor extrahepatice asociate infecției cu VHB/VHD.

Notă: Acest lucru se realizează prin controlul replicării virale, fie cu terapie antivirală cu acțiune directă, fie indirect, folosind interferon (IFN) pentru a stimula controlul imunitar. Controlul replicării virale inversează bolile hepatice decompensate și reduc riscul de carcinom hepatocelular (HCC).

Tabelul 11. Obiectivele și puncte finale ale terapiei antivirale [3]

Recomandări	Gradul probelor	Gradul recomandării
Punct final principal: • Inducerea suprimării pe termen lung a ADN-VHB	I	1
Punct final valoros: • Inducerea pierderii HBeAg ($\pm$ seroconversie anti-HBe) la pacienții cu HBeAg pozitivi cu hepatită cronică B *	II-1	1
Punct final suplimentar: • Normalizarea ALT (răspuns biochimic) **	II-1	1
Punct final optim: • Pierderea HBsAg (denumită „vindecare funcțională” &) ($\pm$ seroconversie anti-HBs) ***	II-1	1

Notă: * Deseori reprezintă un control imun parțial al infecției cronice cu VHB

** Obținut la majoritatea pacienților cu suprimare pe termen lung a replicării VHB

*** Indică suprimarea profundă a replicării VHB și a expresiei proteinelor virale.

& În infecția cu VHB se poate realiza o vindecare „funcțională”, dar nu sterilizantă și aceasta ar trebui definită ca o pierdere susținută de HBsAg în plus față de ADN-VHB nedetectabil la 6 luni după tratament.

Abrevieri: ALT, alaninaminotransferază; HBeAg, antigenul „e” al hepatitei B; HBsAg, antigen de suprafață al hepatitei B; HCC, carcinom hepatocelular.

C.2.5.1. Indicații pentru tratament antiviral

Caseta 14. Indicații către terapia antivirală a pacienților cu hepatita cronică și ciroza hepatică de etiologie virală B

- Toți pacienții cu hepatita cronică virală B (HBeA pozitivi sau AgHBe negativi), cu ADN-VHB > 2000 UI/ml, ALT > LSVN, și/sau fibroză și necroinflamație moderată – trebuie tratați (grad de evidență I, grad de recomandare 1);
- Pacienți cu ciroză compensată sau decompensată, cu orice nivel de ADN-VHB detectabil și indiferent de nivelurile ALT necesită tratament și trebuie tratați (grad de evidență I, grad de recomandare 1);
- Pacienții cu hepatită cronică virală B, cu ADN-VHB > 20000 UI/ml și valoarea ALT > 2 x LSVN, independent de gradul de fibroză – trebuie să înceapă tratamentul (grad de evidență II-2, grad de recomandare 1)
- Pacienții cu hepatita cronică virală B, AgHBe pozitivă, cu nivelul ALT persistent normal și cu viremie ADN-VHB înaltă, cu vârsta mai mare de 30 de ani – trebuie tratați, independent de severitatea leziunilor histologice hepatice (grad de evidență III, grad de recomandare 2)
- Pacienții cu hepatita cronică virală B (AgHBe pozitivi sau AgHBe negativi) cu istoric familial de cancer hepatocelular, ori ciroză hepatică și manifestări extrahepatice – trebuie tratați chiar dacă nu sunt îndeplinite indicațiile tipice de tratament (grad de evidență III, grad de recomandare 2).

Notă: Se utilizează diferite criterii de ADN-VHB pentru inițierea TAV: pentru pacienți din rasa caucaziană cu nivelul ADN-VHB - 2×10^3 UI/mL și vîrsta > 30 ani (conform recomandărilor EASL); pentru pacienți din rasa asiatică ADN-VHB 2×10^4 UI/mL și vîrsta > 40 ani (conform recomandărilor APASL/AASLD).

Tabelul 12. Indicații pentru tratament antiviral

Indicațiile se bazează în principal pe combinația a 3 criterii: AND-VHB, ALT seric și severitatea bolilor hepatice. Decizia de a iniția tratamentul se bazează în principal pe prezența sau absența cirozei, nivelul ALT și nivelul AND-VHB		
Recomandări	Gradul probelor	Gradul recomandării
Ar trebui tratați:		
Pacienți cu hepatită cronică B HBeAg pozitiv sau negativ *	I	1
Pacienții cu ciroză, orice ADN-VHB detectabil, indiferent de nivelul ALT	I	1
Pacienți cu ADN-VHB > 20.000 UI / ml și ALT > 2x LSVN, indiferent de gravitatea leziunilor histologice	II-2	1
Pot fi tratați:		
Pacienți cu infecție cronică cu VHB HBeAg-pozitiv *** > 30 de ani, indiferent de severitatea leziunilor histologice hepatice	III	2
Pot fi tratați:		
Pacienți cu infecție cronică cu VHB HBeAg-pozitiv sau negativ și antecedente familiale de HCC sau ciroză și manifestări extrahepatice***	III	2

Notă: *Definit prin ADN-VHB > 2.000 UI / ml, ALT > LSVN și / sau necroinflamare hepatică sau fibroză cel puțin moderată;

** Definit prin ALT persistent normal și niveluri ridicate de ADN-VHB;

***Chiar dacă indicațiile tipice de tratament nu sunt îndeplinite

Abrevieri:

ALT, alaninaminotransferază; HBeAg, antigenul „e” al hepatitei B; HCC, carcinom hepatocelular; LSVN, limita superioară a valorilor normale.

Caseta 15. Evaluarea preterapeutică a subiecților cu infecție cronică cu VHB

- Evaluarea inițială a unui subiect cu infecție cronică cu VHB ar trebui să includă un istoric complet, un examen fizic, evaluarea activității și severității bolilor hepatice și a markerilor infecției cu VHB.
- Sunt necesare:
 1. Evaluarea gradului de severitate a bolii hepatice, care ar trebui să includă: marcheri biochimici, inclusiv aspartataminotransferaza (AST) și alaninaminotransferaza (ALT), gama-glutamil transpeptidaza (GGTP), fosfataza alcalină, bilirubina, albumina serică și globulinele din sânge, timpul de protrombină, INR și ecografia abdominală, inclusiv hepatică (A1). O scădere progresivă a concentrațiilor serice de albumină, protrombina și / sau creșterea gamaglobulinei și prelungirea timpului de protrombină, adesea însoțite de scăderea trombocitelor, sunt observate, când s-a dezvoltat ciroza hepatică. Un test neinvaziv sau o biopsie hepatică ar trebui să fie efectuate pentru a determina activitatea bolii în cazurile în care markerii biochimici și serologici ai infecției cu VHB dezvăluie rezultate neconcludente. Dintre metodele neinvazive, care includ măsurători de rigiditate hepatică și biomarkeri serici ai fibrozei hepatice, utilizarea elastografiei tranzitorii a fost

în cea mai mare parte studiată și pare să ofere o precizie mai mare de diagnostic pentru depistarea cirozei. Acuratețea diagnosticului tuturor metodelor neinvazive constă în mai mare aptitudine de excludere decât de confirmare a fibrozei avansate sau a cirozei. Rezultatele elastografiei tranzitorii pot fi influențate de inflamația asociată cu niveluri ridicate de ALT.

2. HBeAg și detectarea anti-HBe sunt esențiale pentru determinarea fazei infecției cronice cu VHB.
3. Măsurarea nivelului seric al ADN-VHB este esențială pentru diagnostic, stabilirea fazei infecției, decizia de tratament și monitorizarea ulterioară a pacienților.
4. Cuantificarea nivelului seric de HBsAg poate fi utilă, în special în infecția cronică cu VHB cu AgHBe-negativ și la pacienții care urmează să fie tratați cu interferon-alfa (IFNa).
5. Genotipul VHB nu este necesar în evaluarea inițială, deși poate fi util pentru selectarea pacienților care urmează să fie tratați cu IFNa oferind informații prognostice pentru probabilitatea de răspuns la terapia cu IFNa și riscul de HCC.
6. Comorbidități, inclusiv boală hepatică alcoolică, autoimună, metabolică cu steatoză sau steatohepatită și alte cauze ale bolii hepatice cronice ar trebui excluse sistematic, inclusiv co-infecțiile cu virusul hepatitei D (VHD), virusului hepatitei C (VHC) și HIV.
7. Testarea anticorpilor împotriva virusului hepatitei A (anti-VHA) trebuie efectuate și pacienții cu anticorpi anti-VHA negativi trebuie sfătuit să fie vaccinați împotriva hepatitei virale A.
8. ADN-VHB (cantitativ) seric ar trebui să fie exprimat în UI/ml, ceea ce asigură comparabilitatea; lucrul cu același test ar trebui să fie utilizat pentru același pacient, planificat pentru TAV și în timpul monitorizării pentru a evalua eficacitatea antivirală. Valorile din copii/ml pot fi convertite la UI/ml, prin împărțirea cu un factor de 5.
9. Toate rudele de gradul I și partenerii sexuali ai pacienților cu hepatită virală cronică B trebuie sfătuiți să fie testați serologic pentru markeri ai VHB (AgHBs, anti-HBc, anti-HBs); în cazul în care sunt negativi pentru acești markeri, urmează să fie vaccinați (A1

C.2.5.2. Schemele de tratament antiviral

Tabelul 13. Strategii actuale de tratament pentru hepatită cronică virală B: concepte și caracteristici principale

Caracteristici	PegIFNa	ETV, TDE, TAF
Calea de administrare	Injectii subcutanate	Oral
Treatment duration	48 săptămâni	Pe termen lung până la pierderea HBsAg *
Tolerabilitate	Scăzută	Înaltă
Preocupări de siguranță pe termen lung	Foarte rar - persistența evenimentelor adverse la tratament **	Probabil ca nu ****
Contraindicații	Multe §	Nici una §§
Strategie	Inducerea unui control imun pe termen lung	Inhibarea replicării virale
Nivelul supresiei virale	Moderat	Universal ridicat
Efect asupra pierderii HBeAg	Moderat ^	Scăzut în primul an, moderat pe termen lung
Efect asupra nivelurilor de HBsAg	Variabil ^	Scăzut ^^
Riscul de recidivă după	Inhibarea replicării virale	Moderat dacă tratamentul de

Încetarea tratamentului		consolidare este furnizat după seroconversia HBeAg. Mare pentru boala HBeAg-negative
Reguli de oprire timpurie	Da	Nu
Risc de rezistență virală	Nu	De la minim la nici unul ^{^^^}

Notă: * Oprirea NA după câțiva ani ar putea fi luată în considerare în anumite cazuri;

- AN ar trebui întreruși după pierderea confirmată de HBsAg, cu sau fără seroconversie anti-HBs (nivel de dovezi II-2, gradul recomandării 1).

- AN ar putea fi întreruși la pacienții non-cirofici cu infecție cronică VHB cu HBeAg pozitiv care obțin seroconversie stabilă pe HBeAg și ADN-VHB nedetectabil și care completează cel puțin 12 luni de terapie de consolidare, când se garantează monitorizarea atentă după oprirea tratamentului cu AN (nivel de evidență: II-2, gradul recomandării 2).

- Oprirea AN poate fi luată în considerare în anumite cazuri selectate de pacienți fără ciroză, cu HBeAg negativ, care au obținut supresie virusologică pe termen lung (≥ 3 ani) sub tratament cu AN, dacă se poate garantată monitorizare după încheierea tratamentului (nivelul de evidență II-2, gradul recomandării 2).

** Psihiatric, neurologic, endocrinologic;

*** Incertitudini referitoare la funcția rinichilor, boli osoase pentru unii NA;

§Boli descompensate, comorbidități etc.;

§§Ajustările dozei la pacienții cu eGFR <50 ml / min / $1,73m^2$ sunt necesare pentru toți NA, cu excepția TAF (fără recomandare de ajustare de doză pentru TAF la pacienții cu CrCl <15 ml / min care nu primesc hemodializă):

- Pentru a calcula eGFR accesați: <https://www.mdcalc.com/mdrd-gfr-equation>

- Pentru a calcula clearance-ul creatininei accesați: <https://www.mdcalc.com/creatinine-clearance-cockcroft-gault-equation>

^ **În funcție de caracteristicile** de bază;

^^ Crește încet cu timpul de tratament la pacienții cu HBeAg pozitivi (un platou în răspunsurile serologice a fost observat după tratamentul de 4 Ani), de obicei foarte scăzut la pacienții cu HBeAg negativi;

^^^Până în prezent nu s-a detectat dezvoltarea rezistenței TDF sau TAF

Tabelul 14 . Preparate antivirale recomandate în terapia hepatitei cronice virale B cu sau fără VHD

Agentul antiviral	Eficacitate anti VHB	Bariera de rezistență	Dosaj	Durata
Peginterferonum alfa 2a ori PegInterferonum alfa 2b	Moderată	Nu este aplicabilă	180 mg/zi, o dată în săptămână 1,5 mcg/kg/ masa corp/ săptămână	48 săptămâni (> 48 săptămâni în hepatita cronică virală Delta) 48 săptămâni (> 48 săptămâni în hepatita cronică virală Delta)
Analogi nucleici(zidici de I-ă linie				
Tenofovirum	Înaltă	Înaltă	300 mg /zi, per os	Până la seroconversia AgHBs în anti-HBs
Entecavirum	Înaltă	Înaltă	0,5 mg/zi, per/os	Până la seroconversia AgHBs în anti-HBs

Notă: Tratamentul actual al infecției cu virusul hepatitei delta (HDV) constă în utilizarea interferonilor (Interferon alfa standard sau PegInterferon alfa 2a sau PegInterferon alfa 2b) și este în mare parte nesatisfăcător. O preocupare în tratamentul HDV este posibilitatea reactivării HBV atunci când HDV este suprimat. Pentru a atenua acest risc, terapia cu NA poate fi luată în considerare.

<https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.31030>

[https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(18\)32641-2/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(18)32641-2/fulltext)

Tabelul 15. Definiții ale răspunsului la tratament

Răspunsuri	Terapie cu AN	Terapie cu PegIFN α
Virologic (la tratament)	<i>Răspuns:</i> ADN-VHB <10 UI / ml <i>Non-răspuns primar:</i> scăderea <1 log₁₀ a ADN-ului VHB după 3 luni de terapie <i>Răspuns parțial:</i> AND-VHB a scăzut cu > 1 log₁₀, dar este încă detectabil după ≥ 12 luni de tratament la pacienții complianți <i>Breakthrough:</i> creșterea confirmată a ADN-VHB cu > 1 log₁₀ de la nivelul cel mai jos obținut pe tratament	Răspuns: ADN-VHB <2.000 UI / ml
Virologic (în afara tratamentului)	Răspuns susținut: ADN-VHB <2.000 UI / ml timp de ≥ 12 luni după terminarea terapiei	
Serologic	Pierderea HBeAg și dezvoltarea anti-HBe * Pierderea HBsAg și dezvoltarea anti-HBs	
Biochimic	Normalizarea ALT ** (confirmată prin determinarea ALT cel puțin o dată la 3 luni timp de cel puțin 1 an post-tratament)	
Histologic	Scăderea activității necroinflamatorii*** fără agravarea fibrozei în comparație cu constatările histologice de pre-tratament	

Notă: *Doar pentru pacienții cu HBeAg pozitivi;

** Pe baza limitei superioare a valorilor normale, tradițional (< 40 UI/L)

*** Cu ≥2 puncte în HAI sau în sistemul Ishak

Abrevieri:

ALT, alaninaminotransferază; HAI, Indice de activitate hepatică; HBeAg, antigenul „e” al hepatitei B; HBsAg, antigen de suprafață al hepatitei B; AN, analog nucleos(t)idic; PegIFN, interferon pegilat; LSVN, limita superioară a valorilor normale.

Tabelul 16. Selectarea tratamentului antiviral

Recomandări	Gradul probelor	Gradul recomandării
Tratamentul de alegere - Administrarea pe termen lung a unui AN puternic cu barieră ridicată de rezistență (indiferent de severitatea bolii hepatice)	I	1
Regimuri preferate • ETV, TDF și TAF ca monoterapii	I	1
Nu se recomandă • LAM, ADV și TBV	I	1

Abrevieri: ADV, adefovir dipivoxil; ETV, entecavir; LAM, lamivudină; AN, analog nucleos(t)idic; TAF, tenofovir alafenamidă; TBV, telbivudină; TDF, fumarat de tenofovir disoproxil

Tabelul 17. Indicații pentru selectarea ETV sau TAF ca alegere mai optimă decât TDF*

Circumstanțe, în care ETV sau TAF pot fi o alegere de tratament mai adecvată decât TDF	
Vârsta	• >60 ani
Boala osoasă	• Utilizarea cronică a steroizilor sau utilizarea altor medicamente care agravează densitatea osoasă • Istoricul fracturii de fragilitate • Osteoporoza
Modificare renală **	• eGFR <60 ml / min / 1,73 m² • Albuminurie > 30 mg / 24 ore sau proteinurie de grad moderat • Fosfat scăzut (<2,5 mg / dl) • Hemodializa

Notă: *TAF ar trebui să fie preferat față de ETV la pacienții cu expunere anterioară la AN;

**Doza de ETV trebuie ajustată dacă eGFR <50 ml/min/1,73 m²; nu este necesară ajustarea dozei de TAF la adulți sau adolescenți (cu vârsta ≥12 ani și ≥35 kg greutate corporală) cu clearance-ul creatininei (CrCl) ≥15 ml/min sau la pacienții cu CrCl <15 ml/min, cărora li se administrează hemodializă.

Risc renal ridicat include unul sau mai mulți dintre următorii factori: ciroza decompensată, clearance-ul creatininei sub 60 ml/min sau eGFR < 60 ml/min/1,73 m², hipertensiune arterială slab controlată, proteinurie, diabet necontrolat, glomerulonefrita activă, administrarea concomitentă a medicamentelor nefrotoxice sau transplant de organe solide.

- Pentru a calcula eGFR accesați: <https://www.mdcalc.com/mdrd-gfr-equation>

- Pentru a calcula clearance-ul creatininei accesați: <https://www.mdcalc.com/creatinine-clearance-cockcroft-gault-equation>

Abrevieri: CrCl, clearance-ul creatininei; eGFR, rata estimată de filtrare glomerulară; ETV, entecavir; AN, analog nucleos(t)idic; TAF, tenofovir alafenamidă; TDF, fumarat de tenofovir disoproxil

Caseta 16. Tratamentul cu analogi nucleos(t)idici (AN)

- Este de obicei necesară terapia pe termen lung cu AN
- Eradicarea VHB de obicei nu se realizează

Tabelul 18. Întreruperea tratamentului cu NA

Recomandări	Gradul probelor	Gradul recomandării
NA ar trebui să fie întrerupte: • După confirmarea pierderii de HBsAg (± seroconversie anti-HBs)	II-2	1
NA pot fi întrerupte: • La pacienții HBeAg pozitivi, fără ciroză, care realizează seroconversie stabilă a HBeAg și AND-VHB nedetectabil și completează ≥ 12 luni de terapie de consolidare • Este necesară monitorizarea atentă post-AN	II-2	2
NA posibil să fie întrerupte: • La pacienții selectați cu AgHBe-negativ, fără ciroză, care realizează supresie virologică pe termen lung (≥ 3 ani), dacă se poate garanta o monitorizare atentă post-AN	II-2	2

Abrevieri: HBeAg, antigenul „e” al hepatitei B; HBsAg, antigen de suprafață al hepatitei B; AN, analog nucleos(t)idic.

Tabelul 19. Managementul pacienților cu eșec la tratamentul cu AN

Recomandări	Gradul probelor	Gradul recomandării
Respectarea terapiei trebuie verificată în toate cazurile de eșec al tratamentului	II-1	1
Gestionarea eșecului tratamentului ar trebui să se bazeze pe date de rezistență încrucișată	II-2	1

Tabelul 20. Date privind rezistența încrucișată pentru cele mai frecvente variante VHB rezistente la AN:

Varianta VHB ‡	LAM	TBV	ETV	ADV	TDF/TAF§
Genul mai sălbatic (Wild-type)	S	S	S	S	S
M204V	R	S	I	I	S
M204I	R	R	I	I	S
L180M + M204V	R	R	I	I	S
A181T/V	I	I	S	R	I
N236T	S	S	S	R	I
L180M + M204V/I ± I169T ± V173L ± M250V	R	R	R	S	S
L180M + M204V/I ± T184G ± S202I/G	R	R	R	S	S

Tabelul 21. Managementul pacienților cu eșec la tratamentul cu AN*

Model de rezistență	Strategii de salvare recomandate
Rezistența la LAM	Treceți la TDF sau TAF
Rezistența la TBV	Treceți la TDF sau TAF
Rezistența la ETV	Treceți la TDF sau TAF
Rezistența la ADV	Dacă este naiv pentru LAM: comutați la ETV sau TDF sau TAF Dacă este rezistent la LAM: comutați la TDF sau TAF Dacă nivelurile ADN-VHB rămân în platou (fără schimbare): adăugați ETV **sau comutați la ETV

Rezistența la TDF sau TAF ***	Dacă este naiv pentru LAM: comutați la ETV Dacă este rezistent la LAM: adăugați ETV****
Rezistență la mai multe medicamente	Comutați la combinația ETV + TDF sau ETV + TAF

Notă: * Tratamentul trebuie adaptat de îndată ce eșecul virologic sub AN este confirmat. Nivel de evidență II-1, gradul recomandării 1.

** În special la pacienții cu mutații rezistente la ADV (rA181T / V și / sau rN236T) și încărcătură virală ridicată, răspunsul la TDF (TAF) poate fi prelungit.

*** Nu a fost văzut clinic până acum; faceți genotiparea și fenotiparea într-un laborator expert pentru a determina profilul rezistenței încrucișate.

****Siguranța pe termen lung a acestor combinații este necunoscută.

Tabelul 22. Posologia analogilor nucleoti(z)i-dici la pacienții cu hepatita cronică sau ciroza hepatică virală B în funcție de afectarea renală

Medicamentul	CrCl ≥ 50 ml/min	CrCl: 30-49 ml/min	CrCl: 10-29 ml/min*
Tenofovirum	300 mg în 24 ore	300 mg fiecare 48 de ore	300 mg fiecare 72-96 ore
Entecavirum	0,5 mg zilnic	0,25 mg zilnic sau 0,5 mg fiecare 48 ore	0,15 mg zilnic sau 0,5 mg fiecare 72 ore
Entecavirum la pacienții cu ciroză decompensată	1 mg zilnic	0,5 mg zilnic sau 1 mg fiecare 48 de ore	0,3 mg zilnic sau 1 mg fiecare 72 ore

*Pentru a calcula clearance-ul creatininei accesați: <https://www.mdcalc.com/creatinine-clearance-cockcroft-gault-equation>

Tabelul 23. Indicații de monoterapie cu PegIFNa

Recomandări	Gradul probelor	Gradul recomandării
PegIFNa poate fi considerat o opțiune de tratament inițial pentru pacienții cu hepatită cronică B HBeAg pozitiv sau negativ	I	2
Durata standard a terapiei cu PegIFNa este de 48 de săptămâni	I	1
Extinderea terapiei PegIFNa după săptămâna 48 poate fi benefică la pacienții selectați cu hepatită cronică B cu AgHBe-negativ	II-1	2

Abrevieri: HBeAg, antigenul „e” al hepatitei B; PegIFN, interferon pegilat

Tabelul 24. Monitorizarea pacienților tratați cu PegIFNa

Pacienții tratați cu PegIFNa necesită monitorizare continuă în timpul tratamentului și după răspunsul virologic		
Recomandări	Gradul probelor	Gradul recomandării

Evaluări periodice cel puțin ale: hemoleucogramei complete, inclusiv – trombocite; ALT, TSH, ADN-VHB seric și niveluri de AgHBs • Toți pacienții cu hepatită cronică B tratați cu PegIFNa	I/II-2	1
Evaluări periodice ale HBeAg și anti-HBe • Pacienți cu hepatită cronică B cu HBeAg pozitiv, tratați cu PegIFNa	I	1
Urmărire pe termen lung • Pacienți cu răspuns virologic după terapia cu PegIFNa (risc de recidivă)	II-2	1
Supravegherea pentru HCC Pacienți cu răspunsuri susținute după terapia cu PegIFNa și risc crescut de bază de HCC (chiar dacă realizează pierderi de HBsAg)	III	1

Abrevieri: ALT, alaninaminotransferază; HBeAg, antigenul „e” al hepatitei B; HBsAg, antigen de suprafață al hepatitei B; HCC, carcinom hepatocelular; PegIFN, interferon pegilat; TSH, hormon stimulator al tiroidei.

Tabelul 25. Oportunități de terapie combinată

• Terapia combinată nu este în general recomandată		
Recomandări (NA plus NA)	Gradul probelor	Gradul recomandării
Nu se recomandă • Terapia combinată <i>de novo</i> a doi AN cu o barieră ridicată la rezistență (ETV, TDF, TAF)	I	1
Se poate lua în considerare schimbarea sau combinația de medicamente • La pacienții aderenți la tratament cu supresie incompletă a VHB care au atins un platou în timpul terapiei pe termen lung cu ETV sau TDF / TAF	III	2
Recomandări (NA plus PegIFNa)		
Nu se recomandă:		
• Combinație <i>de novo</i> de NA și PegIFNa	I	1
• Pretratare pe termen scurt cu un AN înainte de PegIFNa la pacienții cu HBeAg pozitiv, naivi pentru tratament	II	1
• Adăugarea PegIFNa sau trecerea la PegIFNa la pacienții cu supresie a ADN-ului VHB pe termen lung în terapia AN	II	1

Notă: ETV, entecavir; HBeAg, antigenul „e” al hepatitei B; AN, analog nucleos(t)idic; PegIFN, interferon pegilat; TAF, tenofovir alafenamidă; TDF, fumarat de tenofovir disoproxil.

Caseta 17. Contraindicațiile tratamentului cu IFN

- Hepatita autoimună sau alte boli autoimune
- Ciroză hepatică decompensată
- Afecțiuni asociate severe (cardiace, renale, psihice)

- Stări imunodeficitare
- Boli tiroidiene
- Recipienții de transplant renal, cardiac, pulmonar
- Diabet zaharat, necontrolat medicamentos
- Consumatorii de droguri
- Hipersensibilizate la IFN
- Gravide. Tratamentul are efect teratogen, de aceea este obligatorie contracepția în timpul tratamentului și 6 luni după el

Caseta 18. Efecte adverse ale terapiei cu interferon

- După injectarea Peg INF-α pot să apară simptome asemănătoare gripei, ușor de controlat cu paracetamol; tind a se atenua după 4–6 săptămâni de tratament.
- ✓ Efecte adverse comune: oboseală severă, depresie, iritabilitate, tulburări de somn, reacții la nivelul tegumentelor și dispnee.
- ✓ Efecte adverse rare: reacții autoimune, infecții bacteriene, boli interstițiale pulmonare, neuroretinită, aplazia măduvei osoase, trombocitopenie idiopatică, convulsii, etc.

Tabelul 26. Tratamentul antiviral pentru pacienți cu ciroză decompensată*

Recomandări	Gradul probelor	Gradul recomandării
• Tratament imediat cu un NA cu o barieră ridicată la rezistență, indiferent de nivelul de replicare a VHB • Evaluarea transplantului de ficat	II-1	1
PegIFNα este contraindicat	II-1	1
Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru tolerabilitatea medicamentelor și dezvoltarea efectelor secundare rare, cum ar fi acidoză lactică sau disfuncție renală	II-2	1

Notă: *Pacienții cu ciroză decompensată trebuie îndrumați pentru transplant hepatic și tratați cu AN cât mai curând posibil

Abrevieri: AN, analog nucleos(t)idic; PegIFN, interferon pegilat.

Tabelul 27. Prevenirea recurenței VHB după transplant hepatic*

Recomandări	Gradul probelor	Gradul recomandării
Toți pacienții aflați pe lista de așteptare a transplantului cu boală hepatică legată de VHB trebuie tratați cu un AN.	II	1
După transplantul de ficat o combinație de imunoglobulină împotriva hepatitei B (HBIG) și un AN potent este recomandat pentru prevenirea recurenței VHB.	II-1	1
Pacienții cu un risc scăzut de recurență pot întrerupe HBIG, dar au nevoie de profilaxie continuă cu un singur AN, puternic.	II-1	2
Pacienții cu AgHB negativi care primesc ficat de la donatori cu dovezi ale infecției cu VHB din trecut (anti-HBc pozitiv) prezintă un risc de recurență a VHB și ar trebui să primească profilaxie antivirală cu AN.	II-2	1

Notă: *Toți pacienții candidați la transplant hepatic trebuie tratați cu AN pentru a obține AND-VHB nedetectabil. Reduceți riscul infecției grefei.

Abrevieri: AN, analog nucleos(t)idic; HBIG, imunoglobulină specifică anti-hepatită B; VHB, virusul hepatitei B; HBsAg, antigen de suprafață al hepatitei B.

Tabelul 28. Tratamentul antiviral în grupuri speciale de pacienți: co-infecție cu VHC

Recomandări	Gradul probelor	Gradul recomandării
Tratamentul VHC cu DAA poate determina reactivarea VHB. Pacienții care îndeplinesc criteriile standard pentru tratamentul cu VHB ar trebui să primească tratament NA	II	1
Pacienții HBsAg pozitivi care urmează tratament DAA trebuie luați în considerare pentru profilaxia concomitentă cu NA până la 12 săptămâni după finalizarea tratamentului DAA și monitorizați îndeaproape	II-2	2
Pacienții HBsAg-negativi, anti-HBc pozitivi care urmează tratament DAA trebuie monitorizați (nivelurile ALT lunar) și testați pentru reactivarea VHB în cazul creșterii ALT	II	1

Notă: Co-infecția cu VHC accelerează progresia bolii hepatice și crește riscul de HCC la pacienții cu infecție cronică cu VHB. Toți pacienții cu infecție cronică cu VHB trebuie să fie examinați pentru detectarea VHC și a altor virusuri transmisibile din sânge.

Abrevieri: ALT, alanina aminotransferază; DAA, agent antiviral cu acțiune directă; HBsAg, antigen de suprafață al hepatitei B; HCC, carcinom hepatocelular; VHC, virusul hepatitei C; AN, analog nucleos(t)idic.

Tabelul 29. Tratamentul antiviral în grupuri speciale de pacienți: co-infecție cu HIV sau HDV

Recomandări	Gradul probelor	Gradul recomandării
Recomandări HIV		
Toți pacienții HIV-pozitivi cu co-infecție cu VHB ar trebui să înceapă terapia antiretrovirală (ART), indiferent de numărul de celule CD4	II-2	1
Pacienții infectați concomitent cu HIV / VHB trebuie tratați cu un regim ART bazat pe TDF sau TAF	I (TDF) II-1 (TAF)	1
Recomandări HDV		
PegIFNα timp de cel puțin 48 de săptămâni este tratamentul actual la alegere la pacienții co-infecțați cu HDV / VHB cu boală hepatică compensată	I	1
La pacienții co-infecțați cu HDV / VHB cu replicare continuă a ADN-VHB, trebuie luat în considerare tratamentul cu AN*	II-2	1
Tratamentul cu PegIFNα poate fi continuat până în săptămâna 48, indiferent de răspunsul virologic la tratament, dacă este bine tolerat	II-2	2

Notă: Riscul de progresie a fibrozei, ciroza și HCC este mai mare la pacienții infectați de asemenea, cu HDV sau HIV.

***Tratamentul cu analogi nucleos(t)idici la pacienții cu hepatită virală cronică B cu agent Delta trebuie administrat la orice ADN-VHB detectabil, indiferent de nivelul ALT.**

Abrevieri: HCC, hepatocellular carcinoma; HDV, hepatitis D virus; HIV, human immunodeficiency virus; AN, analog nucleos(t)idic; PegIFN, pegylated interferon; TAF, tenofovir alafenamide; TDF, tenofovir disoproxil fumarate.

Tabelul 30. Tratamentul antiviral în grupuri speciale de pacienți: hepatita acută B*

Recomandări	Gradul probelor	Gradul recomandării
Mai mult de 95% dintre adulții cu hepatită acută VHB nu necesită tratament specific	II-2	1
Doar pacienții cu hepatită acută B severă, caracterizată prin coagulopatie sau curs prelungit, trebuie tratați cu AN și luați în considerare pentru transplant de ficat	II-2	1

Notă: Principalul obiectiv al tratamentului este prevenirea riscului de insuficiență hepatică acută sau subacută. Tratarea pentru îmbunătățirea calității vieții și reducerea riscului de cronicizare sunt, de asemenea, obiective de tratament relevante.

Abrevieri: AN, analog nucleos(t)idic; VHB, virusul hepatitei B.

Tabelul 31. Tratamentul antiviral în grupuri speciale de pacienți: femeile însărcinate*

Recomandări	Gradul probelor	Gradul recomandării
Se recomandă insistent screeningul HBsAg în primul trimestru	I	1
La femeile aflate la vârsta fertilă fără fibroză avansată care planifică o sarcină în viitorul apropiat, poate fi prudent să amânați terapia până la nașterea copilului*	II-2	2
La femeile gravide cu hepatită cronică B și fibroză avansată sau ciroză, se recomandă terapia cu TDF**	II-2	1
La femeile însărcinate care sunt deja tratate cu AN, TDF trebuie continuat în timp ce ETV sau alți AN trebuie să fie comutat la TDF	II-2	1
La toate femeile gravide cu AND-VHB > 200000 UI / ml sau HBsAg > 4 log ₁₀ UI/ml (> 10000 UI/ml), profilaxia antivirală cu TDF ar trebui să înceapă în săptămâna 24-28 de gestație și să continue până la 12 săptămâni după naștere***	I	1
Alăptarea nu este contraindicată la femeile netratate cu HBsAg pozitive sau la cele care administrează TDF ca și tratament sau profilaxie	III	2

Notă: *Tratamentul antiviral poate depinde de severitatea bolii hepatice și de momentul unei sarcini viitoare.

** Pentru femeile însărcinate, indicațiile pentru terapia antivirală sunt în general aceleași cu cele pentru pacienții care nu sunt însărcinate.

*** Femeile cu incarcaturi virale ridicate (AND-VHB > 200000 UI/ml) sau AgHBs cantitativ mai mare de 10000 UI/ml ar trebui să inițieze **urgent** terapia antivirală în al treilea trimestru, chiar dacă valorile aminotransferazelor sunt normale, cu scop profilactic, pentru a preveni transmiterea infecției la copilul lor.

Abrevieri: ETV, entecavir; HBsAg, antigen de suprafață al hepatitei B; AN, analog nucleos(t)idic; TDF, fumarat de tenofovir disoproxil.

Caseta 19. Tratamentul hepatitei cronice virale B în sarcină

- În cazul pacientelor de vârstă fertilă, înainte de inițierea terapiei HBV, trebuie discutată planificarea familiei. Pacienta trebuie informată despre siguranța tratamentului într-o posibilă sarcină (A1).
- (PEG-)INF este contraindicat în sarcină (grad de recomandare 1).
- Lamivudina, adefovirul și entecavirul sunt clasificate de FDA ca medicamente în timpul sarcinii de categoria C, iar tenofovirul și telbivudina – în categoria B.
- Siguranța entecavirului în sarcină nu este cunoscută.
- **Tenofovirul trebuie considerat de primă intenție**, pentru că are un profil mai bun de rezistență și mai multe date de siguranță la paciente însărcinate HBV-pozitive (B1).
- La o pacientă de vârstă fertilă, fără fibroză avansată, care planifică o sarcină în viitorul apropiat, este prudent să fie amânată terapia, până când copilul se naște (grad de recomandare 1).
- La o pacientă de vârstă fertilă, cu fibroză avansată sau ciroză, care acceptă o ”sarcină planificată” în viitor, (PEG-)INF poate fi încercat, deoarece tratamentul are o durată finită (grad de recomandare 1).
- Pe parcursul terapiei cu (PEG-)INF, este necesară o contracepție eficientă. Dacă tratamentul cu (PEG-)INF nu este posibil sau a eșuat, terapia cu AN trebuie inițiată și menținută chiar și în timpul unei sarcini viitoare (grad de recomandare 2). Tenofovirul este cea mai rezonabilă alegere pentru aceste paciente (grad de recomandare 1).
- Dacă o pacientă rămâne însărcinată neașteptat în timpul terapiei anti-HBV, indicațiile de tratament trebuie reevaluate (grad de recomandare 1). Aceleași indicații se aplică și pacientelor care sunt diagnosticate cu HCV B în timpul sarcinii (grad de recomandare 1).
- Prevenirea transmiterii perinatale a HBV, care se consideră că are loc, mai ales, la naștere, este bazată, de obicei, pe o combinație de imunizare activă și pasivă cu imunoglobulina anti-hepatita B (HBIG) și vaccinarea VHB. Totuși, această strategie poate fi ineficientă la o proporție de nou-născuți de la mame cu viremie înaltă (ADN-HBV seric $> 10^{6-7}$ UI/mL) și frecvent AgHBe-pozitive, care prezintă un risc $>10\%$ de transmitere verticală, în ciuda profilaxiei cu IgHB și a vaccinării. Mamele cu aceste concentrații de ADN-HBV trebuie informate că utilizarea unui AN pentru a reduce viremia poate crește eficacitatea HBIG și a vaccinării (grad de recomandare 1).
- Telbivudina (FDA: B), lamivudina (FDA: C) și tenofovirul (ca agent potent din categoria B a FDA) pot fi folosite pentru prevenirea transmiterii perinatale și intrauterine a HBV, în ultimul trimestru de sarcină, la paciente AgHBs-pozitive cu nivel înalt de viremie (**AND-HBV seric > 200000 UI / ml**) (grad de recomandare 1). Dacă AN este administrat numai pentru prevenirea transmiterii perinatale, tratamentul poate fi întrerupt în timpul primelor 3 luni după naștere (grad de recomandare 1).
- AgHBs poate fi detectat în laptele matern, dar alăptarea nu poate fi contraindicată pentru mamele AgHBs pozitive. Tenofovirul este detectabil în lapte, dar biodisponibilitatea orală este redusă, deci sugarii sunt expuși la concentrații mici.

Tabelul 32. Tratamentul antiviral în grupuri speciale de pacienți: copii

Recomandări	Gradul probelor	Gradul recomandării
La copii, evoluția bolii este în general ușoară, iar majoritatea copiilor nu îndeplinesc indicațiile standard de tratament. Astfel, tratamentul trebuie luat în considerare cu precauție	II-3	1
La copii sau adolescenți care îndeplinesc criteriile de tratament,	II-2	2

se pot utiliza ETV, TDF, TAF și PegIFNα		
---	--	--

Abrevieri: ETV, entecavir; PegIFN, interferon pegilat; TAF, tenofovir alafenamidă; TDF, fumarat de tenofovir disoproxil

Tabelul 33. Tratamentul antiviral în grupuri speciale de pacienți: lucrători din domeniul sănătății

Recomandări	Gradul probelor	Gradul recomandării
Infecția cu VHB singură nu ar trebui să descalifice persoanele infectate ce practica sau studiază chirurgia, stomatologia, medicina sau domeniilor de sănătate conexe	III	1
Lucrătorii din domeniul sănătății care efectuează proceduri predispuse la expunere cu AND-VHB seric > 200 UI / ml pot fi tratați cu AN pentru a reduce riscul de transmitere	II-2	2

Abrevieri: AN, analog nucleos(t)idic.

Tabelul 34. Tratamentul antiviral în grupuri speciale de pacienți: pacienți supuși terapiei imunosupresoare sau chimioterapiei

Recomandări	Gradul probelor	Gradul recomandării
Toți candidații la chimioterapie și terapie imunosupresivă ar trebui să fie testați pentru markerii VHB înainte de imunosupresie	I	1
Toți pacienții cu HBsAg pozitivi trebuie să primească ETV, TDF sau TAF ca tratament sau profilaxie	II-2	1
Subiecții HBs Ag-negativi, anti-HBc-pozitivi ar trebui să primească profilaxie anti-VHB dacă prezintă un risc ridicat de reactivare a VHB	II-2	1

Abrevieri: ETV, entecavir; HBsAg, hepatitis B surface antigen; TAF, tenofovir alafenamide; TDF, tenofovir disoproxil fumarate.

Tabelul 35. Tratamentul antiviral în grupuri speciale de pacienți: pacienți supuși dializei și transplant renal

Recomandări	Gradul probelor	Gradul recomandării
Toți primitorii de dializă și de transplant renal trebuie să fie examinați pentru detectarea markerilor VHB	II-2	1
Pacienții dializați HBsAg-pozitivi care necesită tratament ar trebui să primească ETV sau TAF	II-2	1
Toți beneficiarii de transplant renal HBsAg pozitivi ar trebui să primească ETV sau TAF ca profilaxie sau tratament	II-2	1
Subiecții HBsAg negativi, anti-HBc pozitivi trebuie monitorizați pentru infecția cu VHB după transplant renal	III	1

Abrevieri: ETV, entecavir; HBsAg, hepatitis B surface antigen; TAF, tenofovir alafenamide.

Tabelul 36. Tratamentul antiviral în grupuri speciale de pacienți: pacienți cu manifestări extrahepatice*

Recomandări	Gradul probelor	Gradul recomandării
Pacienții cu infecție replicativă cu VHB și manifestări extrahepatice trebuie să primească tratament antiviral cu NA	II-2	1
PegIFNα nu trebuie administrat la pacienții cu manifestări extrahepatice legate de imunitate	III	1

Notă: *Unele manifestări extrahepatice pot fi asociate cu infecția cu VHB: vasculită, manifestări cutanate (purpură), poliarterită nodoasă, artralгии, neuropatie periferică și glomerulonefrită. Pacienții HBsAg pozitivi cu manifestări extrahepatice și replicare activă a VHB pot răspunde la terapia antivirală. PegIFNα poate agrava unele manifestări extrahepatice mediate de imunitate.

Notă: HBsAg, antigen de suprafață al hepatitei B; AN, analog nucleos(t)idic; PegIFN, interferon pegilat.

Tabelul 37. Durata și criteriile de stopare a terapiei antivirale

Durata finită	Durata indefinită	Re-tratament
Interferonoterapia: Terapia cu PegInterferon alfa2a durează 48 de săptămâni (pacienții cu HBV) Analogii nucleoti(z)idici: - Durata ideală de tratament este până la atingerea seroconversiei AgHBs în anti-HBs - Durata reală de tratament pentru pacienții cu AgHBe pozitiv, care se va finaliza la obținerea seroconversiei AgHBe în antiHBe (prelungindu-se încă 12 luni după obținerea seroconversiei, apoi posibilă STOP-terapie)	Interferonoterapia: La pacienții cu hepatita delta (grad de fibroză F1-F3), PegInterferon alfa2a ori alfa2b va fi recomandat pe o durată > de 48 săptămâni (stopat individualizat, la negativarea ARN-VHD) Durata indefinită este aplicabilă doar pentru terapia cu analogii nucleoti(z)idici la pacienții cu HBV • Pacienții cu AgHBe pozitiv, care nu dezvoltă seroconversia în anticorpi anti-HBe • Bolnavii cu AgHBe negativ • Pacienții cu ciroză, indiferent de statutul AgHBe și de seroconversia în anti-HBe în timpul tratamentului	Se recomandă în cazul relaps-ului, în cazul semnelor de reactivare (pozitivarea AgHBs ori AgHBe, creșterea ALT sau detectarea ADN-VHB).

C.2.6. SUPRAVEGHEREA ȘI MONITORIZAREA PACIENȚILOR

Tabelul 38. Monitorizarea pacienților care nu sunt tratați în prezent

Pacienții fără indicații actuale de terapie antivirală trebuie monitorizați Evaluări periodice ale ALT seric, ADN-VHB și markeri neinvazivi pentru fibroza hepatică		
Recomandări	Gradul probelor	Gradul recomandării
Urmăriți cel puțin la fiecare 3-6 luni:	II-2	

Infecție cronică cu VHB HBeAg-positiv, la indivizii <30 de ani		
Urmăriți cel puțin o dată la 6-12 luni: Infecție cronică cu VHB HBeAg-negativ și cu ADN-VHB seric <2000 UI / ml	II-2	1
Urmărire la fiecare 3 luni pentru primul an și la fiecare 6 luni după aceea: Infecție cronică cu VHB, HBeAg-negativ, și cu ADN-VHB seric ≥2000 UI / ml	III	1

Tabelul 39. Monitorizarea și supravegherea pacienților tratați cu ETV, TDF sau TAF

Recomandări	Gradul probelor	Gradul recomandării
Recomandări de monitorizare		
ALT și ADN-VHB seric * Toți pacienții tratați cu NA	I	1
Monitorizarea renală ** • Pacienți cu risc de boală renală tratați cu orice AN • Toți pacienții tratați cu TDF, indiferent de riscul renal	II-2	1
Comutați la ETV sau TAF*** • Trebuie luat în considerare la pacienții cu TDF cu risc de dezvoltare și / sau cu boli renale sau osoase subiacente	II-2/I	1
Recomandări de supraveghere pe termen lung		
Se recomandă supravegherea HCC • Toți pacienții care urmează o terapie eficientă pe termen lung cu NA	II-2	1
Supravegherea HCC este obligatorie • Toți pacienții cu ciroză sau cu scoruri de risc HCC moderate sau ridicate la debutul terapiei cu AN	II-2	1

Notă: * Testele funcției hepatice trebuie efectuate la fiecare 3-4 luni în primul an și la fiecare 6 luni după aceea (frecvența poate fi redusă la fiecare șase luni la pacienții cu AND-VHB nedetectabil sau ALT normalizat). ADN-VHB seric trebuie determinat la fiecare 3-4 luni în primul an (până când devine nedetectabil pentru cel puțin două vizite consecutive) și la fiecare 6-12 luni după aceea;

** Inclusive, cel puțin nivelurile de eGFR și fosfat seric. Frecvența monitorizării renale poate fi la fiecare 3 luni în primul an și la fiecare 6 luni după aceea, dacă nu se deteriorează. Este necesară o monitorizare renală mai atentă la pacienții care dezvoltă clearanceul creatininei CrCl <60 ml / min sau concentrații serice de fosfat <2 mg/dl;

*** În funcție de expunerea anterioară la LAM.

- Pentru a calcula eGFR accesați: <https://www.mdcalc.com/mdrd-gfr-equation>
- Pentru a calcula clearance-ul creatininei accesați: <https://www.mdcalc.com/creatinine-clearance-cockcroft-gault-equation>

Abrevieri: ALT, alaninaminotransferază; CrCl, clearance-ul creatininei; eGFR, rata estimată de filtrare glomerulară; ETV, entecavir; HCC, carcinom hepatocelular; LAM, lamivudină; AN, analog nucleos(t)idic; TAF, tenofovir alafenamidă; TDF, fumarat de tenofovir disoproxil

Tabelul 40. Monitorizarea pacienților tratați cu interferon /interferon pegilat

Punct de evaluare	Analize de laborator
La inițierea tratamentului	✓ Hemoleucograma completă, cu trombocite +VSH ✓ ALT, AST, albumină, bilirubină, GGTP și fosfatază alcalină ✓ ADN VHB

	✓ HBeAg și anti-HBe ¶ ✓ HBsAg ✓ AgHBs cantitativ Δ ✓ INR ✓ TSH ✓ Creatinină ✓ Trigliceride ✓ Glucoză ✓ Test de sarcină ◇
Săptămâna 4	✓ Hemoleucograma completă, cu trombocite + VSH ✓ ALT, AST, albumină, bilirubină, GGTP și fosfatază alcalină
Săptămâna 12	✓ Hemoleucograma completă, cu trombocite + VSH ✓ ALT, AST, albumină, bilirubină, GGTP și fosfatază alcalină ✓ ADN-VHB ✓ AgHBs cantitativ Δ ✓ TSH ✓ Test de sarcină ◇
Săptămâna 24	✓ Hemoleucograma completă, cu trombocite + VSH ✓ ALT, AST, albumină, bilirubină, GGTP și fosfatază alcalină ✓ ADN-VHB ✓ HBeAg și anti-HBe ¶ ✓ TSH ✓ Test de sarcină ◇
Săptămâna 48	✓ Hemoleucograma completă, cu trombocite + VSH ✓ ALT, AST, albumină, bilirubină, GGTP și fosfatază alcalină ✓ ADN-VHB ✓ HBeAg și anti-HBe ¶ ✓ HBsAg § ✓ TSH ✓ Test de sarcină ◇
Săptămâna 12 post-tratament	✓ Hemoleucograma completă, cu trombocite + VSH ✓ ALT, AST, albumină, bilirubină, GGTP și fosfatază alcalină ✓ ADN VHB ✓ HBeAg și anti-HBe ¶ ✓ TSH
Săptămâna 24 post-tratament	✓ Hemoleucograma completă, cu trombocite + VSH ✓ ALT, AST, albumină, bilirubină, GGTP și fosfatază alcalină ✓ ADN-VHB ✓ HBeAg și anti-HBe ¶ ✓ HBsAg §
Săptămâna 36 post-tratament	✓ Hemoleucograma completă, cu trombocite + VSH ✓ ALT, AST, albumină, bilirubină, GGTP și fosfatază alcalină. ✓ ADN-VHB

	✓ HBeAg și anti-HBe ¶ ✓ HBsAg §
Săptămâna 48 post-tratament	✓ Hemoleucograma completă, cu trombocite +VSH ✓ ALT, AST, albumină, bilirubină, GGTP și fosfatază alcalină ✓ ADN-VHB ✓ HBeAg și anti-HBe ¶ ✓ HBsAg §

Abrevieri: ALT: alaninaminotransferază; AST: aspartataminotransferază; anti-HBe: anticorpul e al hepatitei B; HBeAg: antigenul e al hepatitei B; HBsAg: antigen de suprafață al hepatitei B; VHB: virusul hepatitei B; INR: raport internațional normalizat; TSH: hormon stimulator al tiroidei; VSH: viteza de sedimentare a hematiilor.

Notă: ¶ Doar pentru pacienții care sunt HBeAg-pozitivi la momentul inițial.

Δ Dacă este disponibil pentru a evalua utilitatea terapiei continue.

◇ Doar pentru femeile aflate la vârsta fertilă.

§ Numai pentru pacienții cu HBeAg negativi dacă ADN-VHB este nedetectabil și pentru pacienții cu HBeAg pozitivi care au suferit seroconversie HBeAg.

Tabelul 41. Supravegherea pacienților cu hepatita cronică și ciroză hepatică virală B cu sau fără VHD de către medicul de familie

Intervenții și proceduri de diagnostic	Indicații	Frecvența
Obligatoriu		
Consultația gastroenterologului, hepatolog/infecționist	Evidența evoluției bolii hepatice, progresării activității și fibrozei hepatice	La fiecare 3-4 luni în primul an de tratament antiviral și la fiecare 6 – 12 luni după aceea.
Hemoleucogramă, trombocite	Evaluarea gradului de activitate și screeningul complicațiilor	
Nivelurile de eGFR și fosfat seric		
ALT, AST, bilirubină, INR, albumină		
ADN-VHB, test cantitativ ARN-VHD, test cantitativ	Ghidarea tratamentului antiviral, aprecierea răspunsului viral în finalul tratamentului și „răspunsul virusologic susținut” .	
Anti-VHD, Ac anti-VHC	Depistarea la timp a altor infecții hepatice	La suspecție clinică
α-fetoproteina	Screeningul cancerului hepatic primar	O dată la 6 luni/ pentru pacienții cu fibroză hepatică severă (F3, F4) și o data pe an - la persoanele cu fibroză moderată (F1-F2)
USG organelor abdominale	Evaluarea evoluției bolii	

Tabelul 42. Supravegherea pacienților cu hepatita cronică/ ciroza hepatică virală B cu sau fără Delta de către medicul-specialist

Intervenții și proceduri de diagnostic	Indicații	Frecvența
Obligatoriu		
Hemoleucogramă, trombocite	Evaluarea gradului de activitate și screeningul complicațiilor	La fiecare 3-4 luni în primul an de tratament antiviral și la fiecare 6 – 12 luni după aceea.
ALT, AST, bilirubină, protrombină, INR, albumină, glucoza		
AgHBs cantitativ și anti-HBs, AgHBe și antiHBe, anti-HBcor, anti-VHD ADN-VHB, test cantitativ * ARN VHD, test cantitativ (în prezența anti-VHD poz)*	Ghidarea tratamentului antiviral, aprecierea răspunsului viral în finalul tratamentului.	
Ac anti-VHC*	Depistarea la timp a altor infecții hepatice	La suspecție clinică
α-fetoproteina	Screeningul cancerului hepatic primar	O dată la 6 luni/ pentru pacienții cu fibroză hepatică severă (F3, F4) și o dată pe an - la persoanele cu fibroză moderată (F1-F2)
USG organelor abdominale + Dopler Duplex color a sistemului portal	Evaluarea evoluției bolii	
Elastografie și/sau teste biologice (Fibromax)	Evaluarea activității neroinflamatorii și fibrozei hepatice	O dată pe an și/sau la inițierea TAV
EDS	Screeningul complicațiilor și depistarea patologiei concomitente	În cazul apariției semnelor pentru hipertensiune portală sau în prezența cirozei hepatice
Recomandabil		
- Autoanticorpi: ANA, AMA, anti-SMA, anti-LKM, antitireoglobulină, - Crioglobuline - Ig A, IgG, IgM	Determinarea manifestărilor autoimune și extrahepatice	la suspecție clinică

* dacă nu au fost efectuate la nivelul asistenței medicale primare

C.2.7. COMPLICAȚIILE (SUBIECTUL PROTOCOALELOR SEPARATE)

Caseta 20. Complicațiile hepatitei cronice și cirozei hepatice virale B cu sau fără Delta

- Ciroza hepatică decompensată, cu complicații (hipertensiunea portală cu manifestările sale, gastropatia portală, hemoragia digestivă superioară, peritonita bacteriană spontană, sindromul hepatorenal, sindromul hepatopulmonar, sindrom hepatocardial, hipersplenism, etc.)
- Carcinom hepatocelular

D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

D.1. Instituțiile de asistență medicală primară	Personal: • medic de familie • asistenta medicală de familie • laborant Aparate, utilaj: • tonometru, fonendoscop, electrocardiograf, centimetru, cântar, • acces pentru USG abdominală, • acces pentru endoscopie digestivă superioară, • laborator clinic și biochimic standard pentru determinarea: analizei generale a sângelui, trombocite, analiza generală a urinei, glucoza, colesterolul, timpul de protrombină, bilirubina și fracțiile ei, ALT, AST; • acces pentru analize virusologice: AgHBs, anti-HBc, anti-VHC, anti-VHD (la prezența AgHBs). • Teste-expres pentru AgHBs și antiHCV • GeneXpert pentru quantificarea ADN-VHB/ ARN VHD Medicamente: • Analogi nucleoti(z)i(dici (<i>per os</i>): Tenofovir, Entecavir
D.2. Instituțiile/secțiile de asistență medicală specializată de ambulatoriu	Personal: • medic-gastroenterolog, si/sau infecționist, si/sau internist • medic-specialist în diagnostic funcțional, • radiolog, medic-laborant clinic, medic laborant biochimic, medic laborant imunolog, • asistente medicale Aparate, utilaj: • tonometru, fonendoscop, electrocardiograf, centimetru, cântar, • aparat pentru USG abdominală, • gastroduodenoscop, • cabinet radiologic, • laborator clinic și biochimic pentru determinarea: analiza generală a sângelui, trombocite, reticulocite, analiza generală a urinei, glucoza, timpul de protrombină, bilirubina și fracțiile ei, ALT, AST, GGTP, fosfataza alcalină, proteina totală și fracțiile ei, albumina, K,Na, Fe seric, transferina, ureea, creatinina, fibrinogenul, lipidograma: HDLC, LDLC, trigliceride, fosfolipide, α-fetoproteina; • 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: USG-Doppler Duplex Color, TC/RMN a organelor cavității abdominale. • GeneXpert pentru quantificarea ADN-VHB/ ARN VHD sau determinarea cantitativă ADN-VHB/ARN VHD prin

D.3. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secții de terapie și secții de boli infecțioase ale spitalelor raionale, municipale	PCR
	Medicamente: • Analogi nucleoz(i)ici: Tenofovir sau Entecavir • Interferon: PegInterfor alfa2 a sau PegInterferon alfa2 b, sau Interferon standard
	Personal: • medic-internist, sau infectionist • 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 procedurilor: • tonometru, fonendoscop, electrocardiograf, centimetru, cântar, aparat pentru USG abdominală Doppler Duplex Color cu regim de elastografie • gastroduodenoscop, • cabinet radiologic, • laborator clinic și biochimic pentru determinarea: analiza generală a sângelui, trombocite, reticulocite, analiza generală a urinei, glucoza, timpul de protrombină, bilirubina și fracțiile ei, ALT, AST, GGTP, fosfataza alcalină, proteina totală și fracțiile ei, albumina, K,Na, Fe seric, transferina, ureea, creatinina, fibrinogenul, lipidograma: HDLC, LDLC, trigliceride, fosfolipide, α-fetoproteina; • 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: USG-Doppler Duplex Color, TC/RMN organelor interne (ficat, splină) • ADN-VHB, ARN VHD prin PCR.
	Medicamente: • Analogi nucleoti(z)iici: Tenofovir sau Entecavir • Interferon: PegInterferon alfa2 a sau PegInterferon alfa 2 b, Interferonu standard alfa2 a Medicamente pentru tratamentul patogenetic și simptomatic • Aminoacizi: arginina, aminoplasma Hepa 10%, Hepasol, • Plasma nativă, albumina de 10 % și de 20 %, • Soluții de electoliți (K, Na), soluție Ringher, Ringher lactat, etc. • Glucoză de 5% și de 10%,

	• Diuretice (furosemidum, torasemidum, spironolactonum).
D.4. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secții de gastroenterologie/hepatologie ale spitalelor municipale și republicane; Spitalul Clinic de Boli Contagioase „Toma Ciorbă”	Personal: • medic-gastroenterolog/hepatolog • medic-specialist în diagnostic funcțional • medic-specialist în ultrasonografie și endoscopie • medic-imagist • asistente medicale • acces la consultații calificate: neurolog, nefrolog, endocrinolog, chirurg/gastrochirurg/transplantolog.
	Aparate, utilaj: aparate sau acces pentru efectuarea examinărilor și procedurilor: • tonometru, fonendoscop, electrocardiograf, centimetru, cântar, • aparat pentru USG abdominală Doppler Duplex Color cu regim elastografie • gastroduodenoscop, • cabinet radiologic, • laborator clinic și biochimic pentru determinarea: analiza generală a sângelui, trombocite, reticulocite, analiza generală a urinei, glucoza, timpul de protrombina, INR, bilirubina și fracțiile ei, ALT, AST, GGTP, fosfataza alcalină, proteina totală și fracțiile ei, albumina, K,Na, Fe seric, transferina, ureea, creatinina, fibrinogenul, lipidograma: HDLC, LDLC, trigliceride, fosfolipide, α-fetoproteina, Ca, Cuprul, ceruloplasmin; • laborator imunologic: pentru determinarea markerilor virali ai hepatitelor B, C și D; a markerilor bolilor hepatice autoimune: ANA, AMA, SMA, anti-LKM etc.; • laborator virusologic (determinarea cantitativă a ADN-VHB, ARN VHC, ARN VHD și virusurilor hepatotropi) • laborator bacteriologic • laborator de urgență • endoscopie cu ligaturarea sau sclerozarea varicelor esofagiene; • laparoscopie • puncția-biopsia hepatică ghidată ecoscopic • colangiografie endoscopică retrogradă • angiografie • tomografie computerizată a organelor abdominale prin angiografie, RMN.
	Medicamente: • Enumerate pentru tratament la nivel de instituții consultative și de diagnostic preponderent pentru introducere parenterală; • Antivirale: Interferonii pegilați alfa 2A și alfa 2B, Tenofovir, Entecavir Medicamente pentru tratamentul patogenetic și

	simptomatic • Aminoacizi: arginina, aminoplasma Hepa 10%, Hepasol, • Plasma nativă, albumina de 10 % și de 20 %, • Soluții de electoliți (K, Na), soluție Ringher, Ringher lactat, etc. • Glucoză de 5% și de 10%, • Diuretice (furosemidum, torasemidum, spironolactonum).
--	--

E. INDICATORI DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PCN ”HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ B CU SAU FĂRĂ AGENT DELTA LA ADULT”

Nr.	Scopul protocolului	Măsurarea atingerii scopului	Metoda de calcul al indicatorului	
			Numărător	Numitor
1.	A îmbunătăți depistarea pacienților cu infecția cronică cu VHB/VHD printre persoanele din grupul de risc	1.1. Ponderea persoanelor din grupul de risc supuse screeningului pentru depistarea infecției cu VHB/VHD pe parcursul unui an (în %)	Numărul persoanelor din grupul de risc supuse screeningului pentru depistarea infecției cu VHB/VHD 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 VHB/VHD pe parcursul unui an (în %)	Numărul pacienților depistați cu infecție cu VHB/VHD 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 VHB/VHD	2.1. Ponderea pacienților cu boli hepatice determinate de infecția cronică cu VHB/VHD 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 VHB/VHD, 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 VHB/VHD care se află la supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an
		2.2. Proporția pacienților cu infecție VHB/VHD cronică cărora pe	Numărul pacienților cu infecție VHB/VHD cronică	Numărul total de pacienți cu infecție VHB/VHD

Nr.	Scopul protocolului	Măsurarea scopului	atingerii		Metoda de calcul al indicatorului
			Numărător	Numitor	
		parcursul unui an, în mod documentat, li s-au apreciat indicatori de profilaxie (de notat tabelul unde sunt reflectate indicatori)	cărora, în mod documentat, li s-au apreciat indicatori de profilaxie pe parcursul ultimului an x 100	cronică cărora, li s-au fost apreciat indicatori de profilaxie pe parcursul ultimului an	
3.	A spori calitatea examinării pacienților cu infecția cronică cu VHB/VHD	Ponderea pacienților cu boli hepatice determinate de infecția cronică VHB/VHD la care au fost formate fișiere pentru inițierea TAV conform recomandărilor PCN ”Hepatita cronică virală B cu sau fără agent Delta la adult” în condiții de ambulatoriu pe parcursul unui an	Numărul pacienților cu boli hepatice determinate de infecția cronică VHB/VHD la care au fost formate fișiere pentru inițierea TAV conform recomandărilor PCN ”Hepatita cronică virală B cu sau fără agent Delta la adult” în condiții de ambulatoriu pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu infecție VHB/VHD cronică care se află la supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an	
4.	A spori calitatea tratamentului cu boli hepatice determinate de infecția cronică cu VHB/VHD	4.1 Proporția pacienților cu infecție cronică cu VHB și cu VHB+VHD supuși tratamentului antiviral conform recomandărilor PCN ”Hepatita cronică virală B cu sau fără agent Delta la adult” pe parcursul unui an	Numărul pacienților cu infecție cronică cu VHB și cu VHB+VHD supuși tratamentului antiviral conform recomandărilor PCN ”Hepatita cronică virală B cu sau fără agent Delta la adult” pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu infecție cronică cu VHB și cu VHB+VHD care se află la supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an	
		4.2. Proporția pacienților cu infecție VHC cronică tratați cu preparate antivirale conform recomandărilor PCN ”Hepatita cronică virală B cu sau fără agent Delta la adult” pe parcursul unui an	Numărul pacienților cu infecție VHB/VHD cronică tratați cu preparate antivirale conform recomandărilor PCN ”Hepatita cronică virală B cu sau fără agent Delta la adult” pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu infecție VHB/VHD cronică care se află la supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an	
5.	A reduce ponderea complicațiilor la pacienții cu boli hepatice determinate de infecția	5.1. Ponderea pacienților cu hepatită cronică VHB/VHD care pe parcursul unui an au dezvoltat ciroză și ponderea pacienților cu boli hepatice determinate	Numărul pacienților cu hepatită cronică VHB/VHD care pe parcursul unui an au dezvoltat ciroză și numărul pacienților cu boli hepatice	Numărul total de pacienți cu boli hepatice determinate de infecția cronică VHB/VHD care se află la	

Nr.	Scopul protocolului	Măsurarea atingerii scopului	Metoda de calcul al indicatorului	
			Numărător	Numitor
	cronică VHB/VHD	de infecția cronică cu VHB/VHD, care au dezvoltat carcinom hepatocelular pe parcursul unui an (în %)	determinate de infecția cronică cu VHB/VHD, care au dezvoltat carcinom hepatocelular pe parcursul unui an an x 100	supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an
		5.2. Rata mortalității prin boli hepatice determinate de infecția cronică cu VHB/VHD pe parcursul unui an	Numărul de decese prin boli hepatice determinate de infecția VHB/VHD cronică pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu infecție VHB/VHD cronică care se află la supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an

Anexa 1 Ghidul pacientului cu hepatita cronică virală B cu sau fără antigen Delta **www.cdc.gov/hepatitis/hbv/september, 2019**

Ce este hepatita?

Hepatita înseamnă inflamație a ficatului. Când ficatul este inflammat sau deteriorat, funcția acestuia poate fi afectată. Consumul puternic de alcool, toxine, unele medicamente și anumite afecțiuni medicale pot provoca hepatită. Cu toate acestea, hepatita este adesea cauzată de un virus. În Republica Moldova, virusurile hepatitei cele mai frecvente sunt virusul hepatitei A, virusul hepatitei B și virusul hepatitei C.

Care este diferența dintre hepatita A, hepatita B și hepatita C?

Hepatita A, Hepatita B și Hepatita C sunt infecții ale ficatului cauzate de trei virusuri diferite. Deși fiecare poate provoca simptome similare, acestea sunt răspândite în moduri diferite și pot afecta ficatul diferit. Hepatita A este de obicei o infecție pe termen scurt și nu devine o infecție pe termen lung. Hepatita B și hepatita C pot începe, de asemenea, ca infecții de scurtă durată, dar la unele persoane, virusul rămâne în organism și provoacă infecții cronice sau de-a lungul vieții. Există vaccinuri pentru prevenirea hepatitei A și hepatitei B; cu toate acestea, nu există vaccin pentru hepatita C.

Ce este hepatita B?

Hepatita B este o infecție hepatică cauzată de virusul hepatitei B. Hepatita B poate varia de la o boală ușoară care durează câteva săptămâni până la o boală gravă, de-a lungul vieții.

Hepatita acută B este o boală de scurtă durată care apare în primele 6 luni după ce cineva este expus la virusul hepatitei B. O infecție acută poate varia în severitate de la o boală ușoară, cu puține sau fără simptome, până la o afecțiune gravă care necesită spitalizare. Unele persoane, în special adulții, sunt capabile să curețe virusul fără tratament. Persoanele care curăță virusul devin imune și nu se mai pot infecta cu virusul hepatitei B. Infecția acută poate - dar nu întotdeauna - duce la infecții cronice.

Hepatita cronică B este o infecție pe tot parcursul vieții cu virusul hepatitei B. În timp, hepatita cronică B poate provoca probleme grave de sănătate, inclusiv leziuni hepatice, ciroză, cancer la ficat și chiar moarte.

Care este probabilitatea ca hepatita acută B să devină cronică?

Probabilitatea ca hepatita B să se dezvolte dintr-o infecție acută într-o infecție cronică depinde de vârsta persoanei infectate. Cu cât o persoană mai tânără este infectată cu virusul hepatitei B, cu atât este mai mare șansa de a dezvolta o infecție cronică. Aproximativ 90% dintre sugarii infectați vor dezvolta infecții cronice. Riscul scade pe măsură ce un copil crește. Aproximativ 25% -50% dintre copiii infectați cu vârsta între 1 și 5 ani vor dezvolta hepatită cronică B. În schimb, aproximativ 95% dintre adulți se recuperează complet și nu se infectează cronic.

Cum se răspândește hepatita B?

Virusul hepatitei B este răspândit atunci când sângele, materialul seminal sau alte lichide corporale infectate cu virusul hepatitei B intră în corpul unei persoane care nu este infectată. Oamenii se pot infecta cu virusul de la:

- ✓ Naștere (răspândită de la o mamă infectată la copilul ei în timpul nașterii)
- ✓ Sex cu un partener infectat.
- ✓ Împărțirea ace, seringi sau echipament de preparare a medicamentelor.
- ✓ Împărțirea de articole precum periutele de dinți, aparatele de ras sau aparatura medicală, cum ar fi un monitor de glucoză cu o persoană infectată.
- ✓ Contact direct cu sângele sau plăgile deschise ale unei persoane infectate.
- ✓ Expunerea la sânge de la ace sau alte instrumente ascuțite ale unei persoane infectate.

ATENȚIE: Virusul Hepatitei B nu este răspândit prin alimente sau apă, împărțind ustensile alimentare, alăptarea, îmbrățișarea, sărutul, apucarea mâinilor, tusea sau strănutul.

Dacă cred că am fost expus la virusul hepatitei B, ce ar trebui să fac?
Dacă sunteți îngrijorat de faptul că s-ar putea să fi fost expus la virusul hepatitei B, apălați medicul dumneavoastră. Dacă cineva care a fost expus la virusul hepatitei B primește vaccinul împotriva hepatitei B și / sau o imunoglobulină anti-hepatită B (HBIG) în termen de 24 de ore, infecția cu virusul hepatitei B ar putea fi prevenită.

Cât timp supraviețuiește virusul hepatitei B în afara corpului?

Virusul hepatitei B poate supraviețui în afara corpului cel puțin 7 zile. În acest timp, virusul este încă capabil să provoace infecție.

Cum trebuie curățate suprafețele, unde posibil a ajuns sânge ale unui om infectat cu virusul B, pentru a vă asigura că virusul hepatitei B a dispărut?

Trebuie curățate și dezinfectate cu un amestec de înălbitor și apă (o parte înălbitor gospodăresc până la 10 părți apă). Mănușile trebuie utilizate întotdeauna. Chiar și sângele uscat poate fi infecțios.

Dacă în trecut am fost infectat cu virusul hepatitei B, mă pot infecta din nou?

Dacă în trecut ați fost infectat cu hepatită B și ați eliminat virusul, nu vă puteți infecta din nou. După ce eliminați virusul hepatitei B, aveți anticorpi care vă protejează pe viață de a vă infecta din nou. Un anticorp este o substanță găsită în sânge pe care organismul o produce ca răspuns la un virus. Anticorpii protejează organismul de boli prin atașarea la virus și distrugerea acestuia.

Cu toate acestea, unele persoane, în special cele infectate în copilărie timpurie, rămân infectate pe viață, deoarece nu elimină nicio dată virusul din corpul lor. Sunt disponibile teste de sânge pentru a spune dacă ați fost vreo dată infectat sau dacă sunteți încă infectat cu virusul hepatitei B.

Pot dona sânge dacă am hepatită B?

Nu se acceptă donații de sânge de la nimeni cu semne sau simptome actuale de hepatită sau dacă ați fost testat vreo dată pozitiv pentru hepatită B.

Poate fi prevenită hepatita B?

Da. Cea mai bună metodă de prevenire a hepatitei B este vaccinarea. Vaccinul împotriva hepatitei B este sigur și eficient.

Vaccinul împotriva hepatitei B este sigur?

Da, vaccinul împotriva hepatitei B este sigur și inofensiv. Cel mai frecvent efect raportat este durerea la locul injecției. Ca în orice medicament, există riscuri foarte mici ca o problemă gravă să apară după obținerea vaccinului. Siguranța vaccinurilor este monitorizată întotdeauna.

Cât de curând după expunerea la hepatită B vor apărea simptome?

Dacă apar simptome, acestea încep în medie de la 90 de zile (sau 3 luni) după expunere, dar pot apărea oricând între 8 săptămâni și 5 luni după expunere.

Cât durează simptomele acute ale hepatitei B?

Dacă apar simptome, acestea durează de obicei câteva săptămâni, dar unele persoane pot fi bolnave până la 6 luni.

Poate o persoană să răspândească hepatita B fără să aibă simptome?

Da. Multe persoane cu hepatită acută sau cronică B nu au simptome, dar pot răspândi virusul.

Care sunt simptomele hepatitei cronice B?

Majoritatea indivizilor cu hepatită cronică B nu prezintă simptome, nu se simt rău și pot rămâne fără simptome timp de zeci de ani. Când și dacă apar simptome, acestea sunt similare cu simptomele unei infecții acute, dar pot fi un semn al bolii hepatice avansate. Aproximativ 1 din 4 persoane care se infectează cronic în timpul copilăriei și aproximativ 15% dintre cei

care se infectează cronic după copilărie vor muri în cele din urmă din cauza afecțiunilor hepatice grave, cum ar fi ciroza sau cancer la ficat. Chiar dacă ficatul se îmbolnăvește, unele persoane încă nu au simptome, deși anumite analize de sânge pentru funcția hepatică pot începe să arate unele anomalii.

Ce pot face persoanele cu hepatită cronică B pentru a avea grijă de ficat?

Persoanele cu hepatită cronică B trebuie monitorizate în mod regulat de către un medic cu experiență în îngrijirea persoanelor cu hepatită B. Acestea ar trebui să evite alcoolul, deoarece poate provoca leziuni hepatice suplimentare. De asemenea, ar trebui să se adreseze unui profesionist din domeniul sănătății înainte de a lua orice tratament sau suplimente nutritive sau pe bază de plante deoarece acestea pot deteriora ficatul.

Regimul alimentar

Pacienții cu hepatită virală B 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 virală B 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 virală B, 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. 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. [82]

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. 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. Sfătuiți-i pe pacienți să aleagă alimente proaspete, neprocesate, în locul cârnii sărate, afumate, întărită în conserve sau uscată, deoarece această carne procesată conține adesea cantități mari de sodiu.

Combatrerea obezității

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.

Consumul de alcool

Combinația consumului excesiv de alcool cu infecția cronică virală B determină progresia accelerată a fibrozei, crescând astfel semnificativ riscul de a dezvolta ciroză și complicații hepatice, inclusiv carcinom hepatocelular. Consumul de tărie ce depășește 30 de grame alcool pur pe zi este periculos pentru sănătatea ficatului. O băutură alcoolică conține de obicei aproximativ 14 grame de alcool. În mod ideal, persoanele cu infecție cronică virală B 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 nu ar trebui să aibă mai mult de o băutură alcoolică pe zi, iar bărbații nu ar trebui să aibă mai mult de două băuturi alcoolice pe zi. Persoanele cu consum continuu de alcool trebuie încurajați să întrerupă alcoolul înainte de, în timpul și după terapia antivirală, deoarece consumul continuu de alcool va anula beneficiul de regresie a fibrozei..

Fumatul. Este recomandabilă renunțarea la consumul de 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 nefaste ale sănătății adverse.

Anexa 2. 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
Numărul 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; <i>IDP Hepatita cronică cu virusul hepatitic B cu sau fără antigen Delta 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 AgHBs, anticorpi anti-HBcor, ADN-VHB a fost determinat printr-o metodă moleculară sensibilă (limita inferioară de detectare ≤ 15 UI/ml) și/sau dacă s-au detectat anti-VHD, ARN-VHD cantitativ (prin PCR)	A fost efectuată: nu = 0; da = 1; da – la etapele precedente -10; nu se cunoaște = 9
Evaluarea pre-tratament	
Istoricul tratamentului pentru infecția cu VHB cu sau fără antigen Delta – 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:	A fost evaluat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 2

Istoricul aportului de alcool	
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 VHC (anti-VHC și anti-VHD), 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 / Cupru în urină	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/ IgM	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
Alfa-fetoproteina, colinesteraza	A fost evaluat: nu = 0; da = 1
Evaluarea scor APRI	A fost evaluat: nu = 0; da = 1
Evaluarea scor FIB-4	A fost evaluat: nu = 0; da = 1
Efectuarea elastografiei tranzitorii - FibroScan	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 (în cazul	A fost efectuată: nu = 0; da = 1; da – la etapele precedente -10

suspectării hipertensiunii portale)	
Efectuarea endoscopiei digestive superioare în scopul evidențierii semnelor de hipertensiune portală (în cazul suspjecției clinice de HTP)	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 VHB cu sau fără antigen Delta = 1; Moartea nu ar fi survenit în absența patologiei hepatice = 2; Alte cauze de deces = 3; nu se cunoaște = 9

BIBLIOGRAFIE

1. AASLD Practice Guidance: Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B. In: *Hepatology*, 2018, vol.67, No.4, 1560-1598
2. Centers for Disease Control and Prevention. Viral Hepatitis Surveillance—United States, 2017. Atlanta: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2019. Available at: <https://www.cdc.gov/hepatitis/statistics/2017surveillance/index.htm>.
3. Candotti D, Assennato SM, Laperche S, Allain JP, Levicnik-Stezinar S. Multiple HBV transfusion transmissions from undetected occult infections: revising the minimal infectious dose. *Gut*. 2018;68:313–21. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316490>.
4. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. In: *Journal of Hepatology*, 2017, vol. 57; p. 167–185.
5. Guidance on prevention of viral hepatitis B and C among people who inject drugs. Geneva: World Health Organization; 2012
6. Hepatitis delta. Fact sheet. Geneva: World Health Organization; July 2016 (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/hepatitis-d/en/>, 05 February 2017).
7. Hoofnagle JH, Seeff LB, Bales ZB, Zimmerman HJ. Type B hepatitis after transfusion with blood containing antibody to hepatitis B core antigen. *N Engl J Med*.1978;298(25):137983. <https://doi.org/10.1056/nejm197806222982502>. Important study evaluating blood donation safety from occult HBV infection and the role of anti-HBc testing.
8. Monitoring and evaluation for viral hepatitis B and C: recommended indicators and framework. Technical report. Geneva: WHO; 2016 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204790/1/9789241510288_eng.pdf, accesat la 5 ianuarie 2019).
9. Rein DB, Lesesne SB, Smith BD, Weinbaum CM. Models of community-based hepatitis B surface antigen screening programs in the US and their estimated outcomes and costs. *Public Health Rep*.2011;126(4):560–7.
10. Ruggeri M, Cicchetti A, Gasbarrini A. The cost-effectiveness of alternative strategies against HBV in Italy. *Health Policy*. 2011;102(1):72–80.
11. Jazwa A, Coleman MS, Gazmararian J, Wingate LT, Maskery B, Mitchell T et al. Cost-benefit comparison of two proposed overseas programs for reducing chronic Hepatitis B infection among refugees: is screening essential? *Vaccine*. 2015;33(11):1393–9.
12. Standard operating procedures for enhanced reporting of cases of acute hepatitis . Geneva: WHO; 2019 [WHO/CDS/HIV/19.2] (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/280098/WHO-CDS-HIV-19.2-eng.pdf>, accesat la 12 februarie 2019).
13. Turcanu A, Pitel E, Dumbrava VT, Tcaciuc E, Donscaia A, Peltec A, Pineau P. Profile of hepatocellular carcinoma in the Republic of Moldova: first-hand information on the presentation, distribution and etiologies. *Rom. J. Intern. Med.*, 2018, 1-21 DOI: 10.2478/rjim-2018-0026 online. ISSN 2501-062X. Impact factor 0,255
14. Țurcanu A. Hepatopatia cronică virală delta: de la hepatită cronică la carcinom hepatocelular. Monografie. Tipografia Centrală, Chișinău, 2018, 232 p. ISBN 978-9975- 144-72-8
15. Wranke A, Hardtke S, Borzacov LMP, Parana R, Lobato C, Hamid S, Ceausu E, Dalekos GN, Rizzetto M, Turcanu A. et.al. Diversity of clinical presentation and virological characteristics of hepatitis delta: The hepatitis Delta International network (HDIN). In: *Z Gastroenterol*, 2016; 54(12): 1343-1404 DOI: 10.1055/s-0036-1597511. (IF 1,618)
16. Viral Hepatitis Strategic Information and Modelling Reference Group. Meeting report. Geneva, Switzerland; June 2016 <https://www.who.int/hepatitis/publications/strategic-information-modelling-meeting/>

17. WHO Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection, March 2015, ISBN 9789241549059, 134 p.
18. WHO. Guidelines on hepatitis B and C testing. February 2017, ISBN 978-92-4-154998-1, 172 p. <https://www.who.int/hepatitis/publications/guidelines-hepatitis-c-b-testing/en/>
19. WHO. Global health report, April 2017, ISBN: 978-92-4-156545-5, 83 p.
20. Winston E. Abara, Amir Qaseem, Sarah Schillie, Brian J. McMahon, Aaron M. Harris. Clinical Guideline. Hepatitis B Vaccination, Screening, and Linkage to Care: Best Practice Advice From the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention. *Ann Intern Med.* 2017;167:794-804. doi:10.7326/M17-1106.