



Aprobat
șef IMSP CS Ungheni
Belbas Oleg



**Instituția Medico-Sanitară Publică
CS Ungheni**

**Hepatita virală C cronică
la adult**

**Protocol clinic instituțional
(ediția V)**

PCI-24

Ungheni, 2024



INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
CENTRUL DE SĂNĂTATE UNGHENI

ORDIN

Nr. 93

„10” 12 2024

*Despre îndeplinirea Ordinului MS al RM nr.833 din 11.10.24
cu privire la aprobarea Protocolului Clinic Național
"Hepatita virală C cronică la adult" ediția V
în cadrul IMSP CS Ungheni.*

Întru realizarea prevederilor Ordinului Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr. 833 din 11.10.2024 „Cu privire la aprobarea **Protocolului Clinic Național "Hepatita virală C cronică la adult" ediția V**", elaborat în vederea asigurării calității serviciilor medicale, în temeiul prevederilor Hotărârii Guvernului nr.148/2021 „Cu privire la organizarea și funcționarea Ministerului Sănătății” și în scopul asigurării și îmbunătățirii continue a calității asistenței medicale acordate pacienților în cadrul IMSP CS Ungheni,

ORDON:

1. De implementat în activitatea medicilor de familie IMSP CS Ungheni Protocolul Clinic Național **"Hepatita virală C cronică la adult" ediția V**.
2. De monitorizat implementarea, respectarea și eficiența utilizării Protocolului Clinic Național **"Hepatita virală C cronică la adult" ediția V** în cadrul IMSP CS Ungheni de către grupul de audit medical intern.
3. De organizat asigurarea cu medicamente necesare, incluse în Protocolul Clinic Național **"Hepatita virală C cronică la adult" ediția V**.
4. De organizat participarea personalului medical la seminarele zonale ce vor fi organizate în scopul instruirii implementării PCN.
5. De elaborat Protocolul Clinic Instituțional în baza PCN **"Hepatita virală C cronică la adult" ediția V** în cadrul IMSP CS Ungheni.
6. Controlul executării prezentului ordin se atribuie Șefului Adjunct pe probleme medicale D-nei Natalia Bargan.

Șef IMSP CS Ungheni

Oleg BELBAS



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

18 octombrie 2024

ORDIN
mun. Chișinău

Nr. 833

**Cu privire la aprobarea Protocolului clinic național
„Hepatita virală C cronică la adult”, ediția V**

În vederea asigurării calității serviciilor medicale acordate populației, în temeiul Hotărârii Guvernului nr. 148/2021 cu privire la organizarea și funcționarea Ministerului Sănătății,

ORDON:

1. Se aprobă Protocolul clinic național „Hepatita virală C cronică la adult”, ediția V, conform anexei.
2. Conducătorii prestatorilor de servicii medicale vor organiza implementarea și monitorizarea aplicării în practică a Protocolului clinic național „Hepatita virală C cronică la adult”, ediția V.
3. Conducătorul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale va întreprinde măsurile necesare în vederea autorizării și înregistrării medicamentelor și dispozitivelor medicale incluse în Protocolul clinic național „Hepatita virală C cronică la adult”, ediția V.
4. Conducătorul Companiei Naționale de Asigurări în Medicină va organiza ghidarea angajaților din subordine de Protocolul clinic național „Hepatita virală C cronică la adult”, ediția V, în procesul de executare a atribuțiilor funcționale, inclusiv în validarea volumului și calității serviciilor acordate de către prestatorii încadrați în sistemul asigurării obligatorii de asistență medicală.
5. Conducătorul Consiliului Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate va organiza evaluarea implementării Protocolului clinic național „Hepatita virală C cronică la adult”, ediția V, în procesul de evaluare și acreditare a prestatorilor de servicii medicale.
6. Conducătorul Agenției Naționale pentru Sănătate Publică va organiza controlul respectării cerințelor Protocolului clinic național „Hepatita virală C cronică la adult”, ediția V, în contextul controlului activității instituțiilor prestatoare de servicii medicale.
7. Direcția managementul calității serviciilor de sănătate, de comun cu IMSP Spitalul Clinic de Boli Infecțioase „Toma Ciorbă”, vor asigura suportul consultativ-metodic în implementarea Protocolului clinic național „Hepatita virală C cronică la adult”, ediția V, în activitatea prestatorilor de servicii medicale.
8. Rectorul Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, conducătorul Centrului de excelență în medicină și farmacie „Raisa Pacalo” și conducătorii colegiilor de medicină vor organiza includerea Protocolului clinic național „Hepatita virală C cronică la adult”, ediția V, în activitatea didactică a catedrelor respective.
9. Se abrogă Ordinul Ministerului Sănătății nr. 1503 din 31.12.2019 Cu privire la aprobarea Protocolului clinic național „Hepatita cronică cu virusul hepatitei C la adult”.
10. Controlul executării prezentului ordin se atribuie Secretarilor de stat.

Ministru

Ala NEMERENCO

CUPRINS

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT.....	4
SUMARUL RECOMANDĂRILOR.....	7
PREFAȚĂ	11
A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ	11
A.1. DIAGNOSTICUL. EXEMPLE DE FORMULARE A DIAGNOSTICULUI CLINIC	11
A.2. CODUL BOLII (CIM 10).....	12
A.3. UTILIZATORII.....	12
A.4. OBIECTIVELE PROTOCOLULUI.....	12
A.5. ELABORAT: 2008	13
A.6. ACTUALIZAT: 2024.....	13
A.7. REVIZUIRE: 2029	13
A. 8. DEFINIȚIILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT.....	13
A.9. EPIDEMIOLOGIA ȘI TRANSMITEREA INFECȚIEI CU VIRUSUL HEPATITEI C.....	13
B. PARTEA GENERALĂ	15
NIVEL DE ASISTENȚĂ MEDICALĂ PRIMARĂ (MEDICI DE FAMILIE)	15
C.1. ALGORITMI DE CONDUCĂȚĂ.....	20
C.1.1. ALGORITM DE SCREENING ȘI DIAGNOSTIC AL INFECȚIEI CRONICE CU VIRUSUL HEPATITEI C	20
C.1.2. ALGORITM DE DIAGNOSTIC PENTRU IDENTIFICAREA INFECȚIEI CURENTE CU VHC.....	21
C.1.3. ALGORITM DE EVALUARE A SUGARILOR ȘI COPIILOR EXPUȘI PERINATAL LA VIRUSUL HEPATITEI C	22
C.1.4. ALGORITM DE SELECTARE A REGIMULUI PENTRU TERAPIA INIȚIALĂ A INFECȚIEI CRONICE CU VHC	23
C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR	24
C.2.1. PROFILAXIA A INFECȚIEI CRONICE CU VIRUSUL HEPATITEI C	24
C.2.1.1. FACTORII DE RISC.....	26
C.2.1.2. SCREENINGUL HEPATITEI VIRALE C CRONICE.....	28
C.2.2. CONDUITA PACIENTULUI CU BOLI HEPATICE DETERMINATE DE INFECȚIA CRONICĂ CU VIRUSUL HEPATITEI C	32
C.2.2.1. ANAMNEZA.....	32
C.2.2.2. MANIFESTĂRI CLINICE	33
C.2.2.3. INVESTIGAȚII PARACLINICE.....	34
C.2.2.4. EVALUAREA PRE-TERAPEUTICĂ	36
C.2.2.5. INTERVENȚII ȘI DE PROCEDURI DE DIAGNOSTIC LA DIFERITE NIVELE DE ÎNGRIJIRE A PACIENȚILOR.....	45

C.2.2.6. CRITERIILE DE SPITALIZARE	45
C.2.2.7. MANAGEMENTUL INFECȚIEI CRONICE CU VIRUSUL HEPATITEI C	46
C.2.2.8. PROGNOZA ÎN INFECȚIA CU VIRUSUL HEPATITEI C.....	59
D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI.....	60
E. INDICATORI DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PCN.....	62
F. ASPECTE MEDICO-ORGANIZATORICE.....	65
ANEXE.....	67
ANEXA 1. GHIDUL PACIENTULUI	67
ANEXA 2. FIȘA STANDARDIZATĂ DE AUDIT BAZAT PE CRITERII PENTRU PROTOCOLUL CLINIC NAȚIONAL	69

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

AASLD	Asociația Americană pentru Studiul Bolilor Ficatului (<i>American Association for the Study of the Liver Diseases</i>)
Ac	anticorpi
Ac anti-r-TSH	anticorpi antireceptor pentru hormonul tireostimulator
ADN	acid dezoxiribonucleic
AFP	alfa fetoproteina
ARFI	impuls de forță de radiație acustică (<i>acoustic radiation force impulse</i>)
ALT	alaninaminotransferază
AMA	anticorpi antimitocondriali (<i>antimitochondrial antibodies</i>)
ANA	anticorpi antinucleari (<i>antinuclear antibodies</i>)
APRI	indice de raport aspartat aminotransferază la trombocite
AgHBc	antigenul <i>cor</i> (c) al virusului hepatitei B
AgHBe	antigenul <i>e</i> al virusului hepatitei B (<i>antigen de infecțiozitate</i>)
AgHBs	antigenul de suprafață (<i>s</i>) al virusului hepatitei B
anti-HBc	anticorpi către antigenul <i>core</i> al VHB
anti-HBc Ig M	anticorpi către antigenul <i>core</i> al VHB, clasa imunoglobulină M
anti-HBe	anticorpi către antigenul <i>e</i> al VHB
anti-HBs	anticorpi către antigenul <i>s</i> al VHB
anti-HCV	anticorpi către virusul hepatitei C
anti-HCV Ig M	anticorpi către virusul hepatitei C, clasa imunoglobulina M
anti-VHD	anticorpi către virusul hepatitei D
anti-VHD Ig M	anticorpi către virusul hepatitei D, clasa imunoglobulina M
anti-LKM	anticorpi anti-microsomali ficat/rinichi (<i>antibodies to liver/kidney microsome</i>)
anti-VHS 1, 2 Ig G sau Ig M	anticorpi către virusul <i>herpes simplex</i> , tipurile 1, 2, clasa imunoglobulina G sau clasa imunoglobulina M
anti-VCM Ig G sau Ig M	anticorpi către virusul citomegalic, clasa imunoglobulina G sau clasa imunoglobulina M
ARN	acid ribonucleic
AST	aspartataminotransferază
AMP	Asistență Medicală Primară
AMSA	Asistență Medicală Specializată de Ambulator
AMS	Asistență Medicală Spitalicească
CH	ciroză hepatică
CT	tomografie computerizată
DAA	antivirale cu acțiune directă
DDI	interacțiunea medicament-medicament
DSV	Dasabuvirum*
EBR	Elbasvirum*

ECG	electrocardiogramă
EOT	sfârșitul tratamentului (end of treatment)
EIA	analiza imunoenzimatică (<i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>)
EDS	endoscopie digestivă superioară
eGFR	rata estimată de filtrare glomerulară
FA	fosfatază alcalină
GLE	Glecaprevirum*
GGTP	gamaglutamiltranspeptidaza
GZR	Grazoprevirum*
HVC C	Hepatită virală C cronică
HCC	carcinom hepatocelular (<i>hepatocellular carcinoma</i>)
HDLC	colesterolul lipoproteine cu densitate înaltă (<i>high density lipoprotein cholesterol</i>)
HIV	virusul imunodeficienței umane
IDP	Imunodeficiența primară
IFN	interferon
INR	Raport internațional normalizat (<i>International Normalized Ratio</i>)
Ig M	imunoglobulina M
Ig G	imunoglobulina G
LDLC	colesterolul lipoproteine cu densitate joasă (<i>low density lipoprotein cholesterol</i>)
LDV	Ledipasvirum*
MELD	<i>Model pentru afecțiuni Hepatice în stadiu final</i>
NA	analog de nucleos (t) id
NAT	test de acid nucleic
PCR	reacție de polimerizare în lanț (<i>polimeraze chain reaction</i>)
PIB	pibrentasvirum
PTE	pacient cu experiență de tratament
pSWE	elastografie cu undă de forfecare (<i>point shear wave elastography</i>)
2-D SWE	elastografie în undă forfecată (<i>two-dimensional shear wave elastography</i>)
RAS	substituție asociată rezistenței
TRD	Test rapid de diagnostic
RIBA	analiza prin imunoblot recombinant (<i>recombinant immunoblot assay</i>)
Scorul FIB-4	scor de estimare neinvazivă a fibrozei hepatice
SE	elastografie de tulpină (<i>strain elastography</i>)
SMA	anticorpi antifibră musculară netedă (<i>smooth muscle antibodies</i>)
SOF	Sofosbuvirum*
SVR	răspuns virologic susținut (<i>sustained virologic response</i>)
TAF	Tenofoviri alafenamid

TAV	Tratament antiviral
TC	tomografie computerizată
TE	elastografia tranzitorie (<i>transient elastography</i>)
VCTE	elastografie tranzitorie controlată prin vibrații
USG	ultrasonografie
VEL	Velpatasvirum*
VHA	Virusul hepatitei A
VHB	Virusul hepatitei B
VHC	Virusul hepatitei C
VHD	Virusul hepatitei D

SUMARUL RECOMANDĂRILOR

- Infecția cu virusul hepatitei C (VHC) este o problemă de sănătate globală care poate evolua către ciroză și boală hepatică în stadiu terminal la o proporție substanțială de pacienți. Deoarece este adesea asimptomatică, screeningul este esențial pentru îmbunătățirea detectării și, în cele din urmă, a tratamentului persoanelor infectate.
- Screeningul pentru infecția cu VHC la adulții cu vârsta ≥ 18 ani se efectuează la prima adresabilitate la nivel de asistență medicală primară, toate persoanele însărcinate în timpul fiecărei sarcini, toate persoanele din grupul de risc, iar în instituțiile medico-sanitare spitalicești la persoanele cu factori de risc. Repetarea screeningului trebuie efectuată pentru persoanele care prezintă risc continuu de expunere (persoanele cu HIV, deținuții, recipienții transplantelor de organe, hemodializații, etc.).
- Testarea infecției cu VHC trebuie efectuată pentru toți sugarii expuși perinatal cu un test de acid nucleic (NAT) pentru detectarea ARN-HCV la vârsta de 2-6 luni; celor care anterior nu au fost testați se va efectua între 7 și 17 luni. Copiii expuși perinatal, cu vârsta de 18 luni și mai mult, care anterior nu au fost testați pentru VHC, vor fi testați cu un test de anticorpi împotriva virusului hepatitei C (anti-HCV), urmat de un NAT reflex pentru ARN-HCV (când anticorpii anti-HCV sunt reactivi).
- Testele de diagnosticare pentru hepatita C includ teste serologice care măsoară anticorpii umani generați ca răspuns la infecția cu VHC și testele virologice moleculare care detectează direct ARN-HCV. Testul EIA de a treia generație pentru anti-HCV este cel mai frecvent utilizat test de anticorpi pentru a depista inițial infecția cu VHC. Testul are sensibilitate și specificitate ridicate, dar nu face distincție între infecția cu virusul hepatitei C actuală și cea rezolvată. Testul rapid pentru anticorpi anti-HCV pentru screeningul inițial al anticorpilor HCV va fi utilizat de către prestatorii de servicii la nivel AMP, instituțiile medicale departamentale și instituțiile medico-sanitare spitalicești care nu dispun de testul EIA. Pentru persoanele care au un test de screening pozitiv pentru anticorpi anti-HCV sunt indicate testele cantitative ARN-HCV. Testarea pozitivă pentru ARN-HCV indică infecția actuală (activă) cu VHC.
- Persoanele care au un test ARN-HCV pozitiv și hepatită virală C nou diagnosticată vor fi consiliate cu privire la protejarea ficatului de alte afectări, inclusiv întreruperea consumului de alcool, strategii de scădere în greutate dacă sunt supraponderali și cum să minimizeze riscul de transmitere a VHC la alții.
- Riscul de transmitere heterosexuale a VHC este scăzut. Transmiterea sexuală a VHC poate avea loc în rândul bărbaților care fac sex cu bărbați. Hepatita virală C se transmite prin consumul de droguri injectabile și poate avea loc o reinfecție. Transmiterea la domiciliu (intrafamilial) a VHC poate avea loc rar și rezultă din împărtășirea unui articol contaminat cu sânge.

- Transmiterea VHC de la mamă la copil apare la aproximativ 6% dintre femeile însărcinate cu infecție cu VHC iar riscul de infectare nu este modificat semnificativ de modul de naștere sau de alăptare. Femeile cu VHC nu trebuie să evite sarcina și nici alăptarea; sugarii născuți din mame cu infecție cu VHC vor fi monitorizați pentru evaluarea posibilei infecții cu VHC.
- În evaluarea inițială, medicul clinician trebuie să efectueze o anamneză amănunțită și un examen fizic, cu accent pe aspectele de stigmatizare ale bolii hepatice cronice și manifestările atribuibile infecției cu VHC, comorbiditățile medicale semnificative și coinfecția cu alte virusuri.
- Examinarea de laborator completă de bază a pacientului nou diagnosticat include teste de inflamație hepatocelulară, de boală hepatobiliară și de funcție hepatică, teste pentru detectarea coinfecțiilor relevante, un grup de măsuri specifice pentru a determina stadializarea bolii și consiliere cu privire la tratament.
- Aproximativ 55 până la 85% dintre persoanele care dobândesc VHC vor dezvolta infecție cronică cu VHC. Dintre persoanele care dezvoltă infecție cronică cu VHC, se estimează că 20 până la 30% vor dezvolta ciroză. Factorii asociați cu o rată crescută de progresie a fibrozei includ dobândirea VHC la o vârstă mai înaintată, crescută independentă de durata infecției, sexul masculin, consumul intens de alcool, coinfecția cu HIV sau VHB, steatoza hepatică și rezistența la insulină.
- Persoanele care dezvoltă ciroză legată de VHC au un risc de aproximativ 1 până la 4% pe an de a dezvolta HCC.
- Testele simple de laborator împreună cu imagistica abdominală se vor utiliza în continuare pentru a identifica modificările sugestive pentru ciroza hepatică.
- Marcherii serici neinvazivi arată utilitate clinică în prezicerea prezenței sau absenței fibrozei semnificative/cirozei, dar nu sunt la fel de utili în diferențierea stadiilor intermediare ale fibrozei. În general, abordarea optimă a evaluării fibrozei este utilizarea markerilor/testelor serici neinvazive în combinație cu elastografia tranzitorie, care este cea mai precisă pentru identificarea cirozei.
- Screeningul pentru carcinomul hepatocelular (HCC) se efectuează la toți adulții cu ciroză prin ecografie abdominală, efectuată la fiecare 6 luni. Deoarece sensibilitatea și specificitatea AFP sunt scăzute, AFP nu trebuie utilizată ca instrument de screening singur, dar poate fi folosită ca test concomitent.
- Manifestările extrahepatice ale infecției cronice cu VHC includ (dar nu se limitează la): vasculită crioglobulinemică, boală renală cu sau fără crioglobulinemie, tulburări la nivelul pielii incluzând vasculită leucocitoclastică cutanată și porfirie cutanată tardivă, diabet zaharat și sindrom metabolic, limfoame și afecțiuni autoimune.
- Tratamentul cu succes al VHC pare: (1) să aibă beneficii asupra unor afecțiuni extrahepatice, cum ar fi vasculita crioglobulinemică și boala renală și (2) să reducă riscul unor manifestări extrahepatice, cum ar fi limfomul și diabetul.
- Există mai multe obiective ale terapiei antivirale pentru hepatita virală C, inclusiv: (1) eradicarea VHC, (2) îmbunătățirea rezultatelor de sănătate legate de infecția cu

VHC și supraviețuirea în toate populațiile și (3) reducerea transmiterii VHC la alte persoane.

- Tuturor pacienților care nu au administrat tratament și pacienților cu experiență la tratament cu infecție cu VHC recent dobândită sau cronică trebuie să li se ofere tratament fără întârziere.
- Există puține contraindicații pentru tratamentele actuale pe bază de DAA.
- Utilizarea anumitor agenți inductori ai citocromului P450/P-gp (cum ar fi carbamazepina, fenitoina și fenobarbitalul) contraindică toate regimurile de DAAs dacă acești agenți nu pot fi schimbați cu alte medicamente, din cauza riscului de reducere semnificativă a concentrațiilor de medicamente antivirale cu acțiune directă (DAA) asupra VHC.
- Regimurile de tratament care cuprind un inhibitor de protează VHC, cum ar fi grazoprevirum*, glecaprevirum* sau voxilaprevirum*, sunt contraindicate la pacienții cu ciroză decompensată (Child-Pugh B sau C) și la pacienții cu episoade anterioare de decompensare.
- Un răspuns virusologic susținut este definit ca un nivel nedetectabil de ARN-HCV la 12 săptămâni după finalizarea terapiei antivirale; acesta este denumit SVR12, iar SVR12 are o corelație ridicată cu SVR24, care corespunde unei vindecări definitive a infecției cu VHC în aproape toate cazurile.
- Obținerea unui SVR după tratamentul HVC are ca rezultat îmbunătățirea fibrozei hepatice, scăderea riscului dezvoltării HCC, îmbunătățirea supraviețuirii și reducerea manifestărilor extrahepatice asociate cu infecția cronică cu VHC.
- În epoca tratamentului cu DAA, genotipul VHC are un rol redus în răspunsul la tratament, având în vedere disponibilitatea unei varietăți de combinații de DAA cu eficacitate ridicată între genotipuri.
- Pacienții cu vârsta de 70 de ani și peste, au răspunsuri comparabile la terapia DAA în comparație cu pacienții mai tineri.
- Persoanele cu fibroză avansată și ciroză compensată au rate de SVR ale tratamentului VHC mai mari de 95% cu scheme de tratament de 12 săptămâni, datorită terapiilor noi cu DAA. Persoanele cu ciroză decompensată sunt mai dificil de tratat și au adesea rate de răspuns reduse.
- Evaluarea pre-terapeutică include evaluarea clinică pentru ciroză, testarea altor afecțiuni care pot avea un impact asupra managementului, cum ar fi HIV, virusul hepatitei B, sarcina și o revizuire a listei de medicamente pentru potențiale interacțiuni. Deoarece genotipul nu este esențial pentru selecția regimului, nu necesită evaluare în mod obișnuit. Pentru terapia inițială, se recomandă unul dintre regimurile pangenotipice, sofosbuvirum+daclatasvirum*, sofosbuvirum + velpatasvirum* sau glecaprevirum + pibrentasvirum*, mai degrabă decât alte regimuri. Sofosbuvirum + velpatasvirum* se administrează timp de 12 săptămâni și glecaprevirum + pibrentasvirum* timp de 8 săptămâni; aceste regimuri au ca rezultat rate SVR >95% cu orice genotip și au efecte adverse minore.

- Regimurile non-pangenotipice sunt, de asemenea, eficiente, dar nu oferă niciun avantaj clar față de regimurile pangenotipice. Pe plan internațional, cel mai utilizat regim alternativ este sofosbuvirum+daclatasvirum* sau sofosbuvirum + velpatasvirum*, care se administrează timp de 12 săptămâni pentru pacienții fără ciroză sau 24 de săptămâni pentru pacienții cu ciroză.
- Interacțiunile medicamentoase trebuie evaluate înainte de inițierea tratamentului și pe parcurs, la necesitate. Nivelurile crescute ale pH-ului gastric scad absorbția velpatasvirum*. Astfel, se va evita administrarea concomitentă de sofosbuvirum + velpatasvirum* cu inhibitori ai pompei de protoni și alte medicamente care reduc aciditatea.
- Monitorizarea tratamentului include evaluarea efectelor adverse și evaluarea aderenței pe parcursul tratamentului.
- Deși regimurile antivirale contemporane sunt foarte eficiente, o mică minoritate nu răspunde și are viremie persistentă sau recurentă a VHC după cursul inițial de tratament. Spre deosebire de evaluarea limitată necesară înainte de tratamentul inițial, pacienții cu recidivă necesită o evaluare și o monitorizare mai detaliată pentru a optimiza probabilitatea de vindecare cu retratament. Identificarea și abordarea factorilor potențial modificabili la eșecul tratamentului sunt esențiale. De asemenea, se va evalua stadiul de fibroză, dacă nu a fost efectuat recent, și se verifică genotipul.
- Pentru pacienții cu recădere în urma terapiei antivirale cu DAAs recomandăm sofosbuvirum + velpatasvirum + voxilaprevirum* decât alte scheme. Pentru pacienții care au recidivat după sofosbuvirum + velpatasvirum* sau ledipasvirum + sofosbuvirum*, și au infecție de genotip 3 și ciroză compensată, recomandăm administrarea sofosbuvirum + velpatasvirum + voxilaprevirum* fie timp de 24 de săptămâni, fie cu ribavirinum* timp de 12 săptămâni. Pentru pacienții care au recidivat după glecaprevirum + pibrentasvirum* și au ciroză compensată, recomandăm administrarea de sofosbuvirum + velpatasvirum + voxilaprevirum* fie timp de 24 de săptămâni, fie cu ribavirinum* timp de 12 săptămâni.
- Urmărirea post-tratament: toți pacienții trebuie să fie supuși testării nivelului viral al VHC la 12/24 săptămâni după finisarea terapiei pentru a evalua succesul tratamentului. Pacienții fără fibroză sau cu fibroza moderată și fără comportamente de risc în desfășurare sau alte comorbidități sunt eliminați din lista de monitorizare. Monitorizarea pentru carcinomul hepatocellular (HCC) se face la pacienții cu fibroză avansată sau ciroză. La pacienții cu ciroză se efectuează supravegherea pentru varicele esofagiene prin endoscopie, dacă au prezentat varice la endoscopia pre-tratament.

PREFAȚĂ

Protocolul clinic instituțional (PCI) a fost elaborat în baza: PCN-24, „**Hepatita virală C cronică la adult**”, ediția V, și Ordinul nr. 429 din 21.11.2008 cu privire la modalitatea elaborării, aprobării și implimentării protocoalelor clinice instituționale și a protocoalelor locului de lucru” de către grupul de lucru în componență:

Belbas Oleg - șef IMSP CS Ungheni;

Bargan Natalia -șef adjunct pe probleme clinice;

Andrieș Ana – farmacist diriginte;

Mămăligă Maria - medic de familie;

Morari Tatiana – medic de familie;

Chirinciuc Iulia - medic de familie;

Mămăliga Constantin –audit medical intern

Protocolul a fost discutat și aprobat la ședința medicală instituțională pentru aprobarea PCI.

Data elaborării protocolului: decembrie
(Aprobat prin Ordinul directorului 93 din 10.12.2024) în baza:

- PCN-24, „**Hepatita virală C cronică la adult**”, ediția V, Aprobat prin Ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr.833 din 11.10.2024 Cu privire la aprobarea Protocolului clinic național „Hepatita virală C cronică la adult”, ediția V

A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

A.1. Diagnosticul. Exemple de formulare a diagnosticului clinic

1. Hepatită virală C cronică

Activitatea bolii: minimală, moderată, maximală

Stadiul de fibroză prezis de testele neinvazive (serologice și/sau imagistice) ale fibrozei hepatice care ar corela cu examenul histologic: cum ar fi scorul METAVIR.

Manifestări extrahepatice (în caz că sunt prezente)

2. Ciroză hepatică virală C

- *Faza bolii*: activă, neactivă.

Stadializarea bolii: conform scorului Child-Pugh: A, B, C.

- *Complicații*: fără complicații sau cu complicații (de numit complicația).

Exemple de formulare a diagnosticului clinic:

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

A.2. Codul bolii (CIM 10)

B18.2 Hepatita virală cronică C

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

A.3. Utilizatorii

- Prestatorii de servicii medicale la nivel de AMP (medici de familie și asistente medicale de familie)

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

A.4. Obiectivele protocolului

1. A contribui realizării obiectivului stabilit de Organizația Mondială a Sănătății (OMS) pentru eliminarea până în 2030 a infecției cu VHC ca amenințare de sănătate publică.
2. A facilita depistarea pacienților cu boală hepatică legată de virusul hepatitei C.
3. Îmbunătățirea îngrijirii clinice pentru pacienții cu boală hepatică legată de virusul hepatitei C.
4. Înțelegerea mai bună a procedurilor de diagnosticare și îmbunătățirea terapiei și a prevenirii bolilor hepatice determinate de infecția cronică cu VHC.
5. A sprijini practica clinică privind evaluarea și managementul optim al persoanelor cu boală hepatică legată de infecție cronică cu VHC.
6. Îmbunătățirea speranței de viață și a calității vieții persoanelor cu boli hepatice determinate de infecția cronică cu VHC.

A.5. Elaborat: 2008

A.6. Actualizat: 2024

A.7. Revizuire: 2029

A.8. Definițiile folosite în document

- Hepatită virală C cronică, ARN-HCV 50000 U/ml, genotip 1b, activitate înaltă, stadiu de fibroză F2, scor Metavir (rigiditatea ficatului 8,8 kPa, determinată prin elastografie bidimensională (2D) cu undă de forfecare (SWE).
- Hepatită virală C cronică, genotip 1a, activitate minimală, stadiu de fibroză F3, scor Metavir, (rigiditatea ficatului 9,7 kPa, determinată prin elastografie tranzitorie), cu manifestări extrahepatice: vasculită crioglobulinemică secundară, forma tegumentară.
- Ciroză hepatică de etiologie virală C, ARN-HCV 25000 U/ml, faza activă, evoluție progresivă, decompensată portal (ascită) și parenchimatous (insuficiență hepatocelulară cronică), stadiul Child-Pugh C (12 puncte), scorul MELD – 28 puncte. Hipersplenism, grad 3.

A.9. Epidemiologia și transmiterea infecției cu virusul hepatitei C

Epidemiologie. Estimările precise ale prevalenței globale a VHC sunt dificil de stabilit din cauza diagnosticului insuficient, raportării insuficiente și a lipsei de supraveghere sistematică în majoritatea țărilor. În 2023, Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a raportat că aproximativ 58 de milioane de oameni au infecție cronică cu VHC, cu aproximativ 1,5 milioane de infecții noi pe an, printre persoanele 30–54 de ani și există aproximativ 3,2 milioane de adolescenți și copii cu infecție cronică cu hepatită virală C. OMS a estimat că în 2019, aproximativ 290 000 de persoane au decedat din cauza hepatitei C, mai ales din cauza cirozei și a carcinomului hepatocelular (cancer primar de ficat).

Prevalența infecției cronice în Europa: povara infecției cu VHC în Europa este substanțială. În 2022, Centrul European pentru Prevenirea și Controlul Bolilor (ECDC) a estimat că în regiune existau 2,4 milioane de persoane cu infecție cronică cu VHC, cu avertismentul că datele de supraveghere sunt incomplete. S-a estimat că mai multe țări din Europa de Est au o prevalență mai mare de 1%, inclusiv România, Bulgaria, Lituania și Estonia.

Rata noilor diagnostice de VHC în Europa este de aproximativ de două ori mai mare în rândul bărbaților decât în rândul femeilor și atinge vârfuri la vârste cuprinse între 25 și 44 de ani.

Genotipurile VHC: au fost definite șase genotipuri majore ale VHC, cu mai mult de 50 de subtipuri descrise; cele mai comune subtipuri sunt 1a, 1b, 2a și 2b. Izolatele virale sporadice distincte de toate celelalte au fost clasificate ca al șaptelea și al optulea genotip.

Există o distribuție geografică distinctă a genotipurilor VHC.

Genotipul 1 este cel mai frecvent (60 până la 75 la sută din izolate) în Statele Unite, America Latină și Europa.

Genotipul 3 este cel mai frecvent în Asia de Sud (de exemplu, India) și Australia.

Genotipul 4 este cel mai frecvent în Africa și Orientul Mijlociu și pare să apară mai frecvent în Europa printre persoanele care se injectează droguri și bărbații care fac sex cu bărbați.

Genotipul 5 este cel mai frecvent în Africa de Sud.

Genotipul 6 este cel mai frecvent în Hong Kong și Vietnam.

Transmiterea VHC

Virusul hepatitei C este un virus transmis prin sânge. Cel mai frecvent se transmite prin:

- ✓ reutilizarea sau sterilizarea inadecvată a echipamentelor medicale, în special a seringilor și acelor, în instituțiile medicale
- ✓ transfuzia de sânge și produse sanguine nescreenizate
- ✓ consumul de droguri injectabile prin partajarea echipamentului de injectare.
- **Transmiterea sexuală** – Transmiterea sexuală a VHC poate avea loc, dar riscul de transmitere între partenerii sexuali monogami este extrem de scăzut. Riscul de transmitere sexuală este mai mare în rândul bărbaților care fac sex cu bărbați (BSB), în special în rândul celor care au și infecție cu HIV, din cauza diferențelor în practica sexuală care implică un risc mai mare de traumă și expunere la sânge.
- Transmiterea verticală a virusului hepatitei C (VHC) are loc exclusiv în rândul femeilor cu ARN HCV detectabil în sânge. Rata de transmitere este de aproximativ 5% în rândul femeilor monoinfectate cu VHC și de aproximativ 10% în rândul femeilor coinfectate cu VHC/HIV.
- ✓ *Factori de risc* – Pe lângă coinfecția cu HIV, alți factori de risc pentru transmitere includ încărcătura virală ridicată cu VHC, antecedente de consum de droguri intravenoase și infecția cu VHC a celulelor mononucleare din sângele periferic. Ruptura prelungită a membranelor și efectuarea procedurilor obstetricale, cum ar fi monitorizarea scalpului fetal, pot fi, de asemenea, asociate cu transmiterea verticală. Atunci când este posibil, procedurile obstetricale trebuie evitate la femeile cu VHC.
- ✓ *Factori care nu sunt asociați cu transmiterea verticală* – Aceștia includ genotipul viral, modul de naștere (la femeile fără HIV sau la femeile cu HIV care urmează terapie antiretrovirală) și alăptarea. Femeilor însărcinate cu VHC **nu** li se recomandă nașterea prin cezariană, cu excepția cazului în care este indicat din alte motive.

B. PARTEA GENERALĂ

Nivel de asistență medicală primară (medici de familie)		Pași
Descriere	Motive	
1. Profilaxia		
1.1. Profilaxia primară	<p>Nu există vaccinuri disponibile pentru prevenirea infectării cu VHC.</p> <p>Transmisia VHC poate fi evitată prin educație și respectarea strictă a standardelor igienice.</p> <p>Profilaxia primară vizează evitarea factorilor de risc de infectare, reducerea riscului de transmitere a maladiei.</p>	<p>Standard/Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Evitarea factorilor de risc pentru transmiterea infecției cu VHC (Casetele 1-6; Tabel 1). ➤ Consiliere pentru evitarea transmiterii virusului hepatitei C. ➤ Profilaxia transmiterii verticale a infecției cu virusul hepatitei C. ➤ Testarea infecției cu virusul hepatitei C la sugarii cu expunere perinatală. ➤ Prevenirea infecției cu VHC în rândul personalului de asistență medicală. ➤ Informarea populației referitor la factorii de risc și modul sănătos de viață. <ul style="list-style-type: none"> • Respectarea măsurilor de protecție: <ul style="list-style-type: none"> ✓ introducerea medicamentelor cu utilaj medical steril, de unică folosință; ✓ sterilizarea corespunzătoare a echipamentelor medicale și utilajului medical, folosit la efectuarea procedurilor și manoperelor medicale în mediul sanitar; ✓ excluderea folosirii obiectelor de igienă personală ale persoanelor infectate cu virusul hepatitei C de alte persoane (A1); ✓ evitarea tatuajelor și a piercingului în locuri neautorizate; ✓ evitarea contactelor sexuale neprotejate cu parteneri multipli; ✓ respectarea de către lucrătorii medicali a măsurilor de protecție.

<p>1.2. Profilaxia secundară</p>	<p>Prevenirea progresiei bolii și reducerea riscului de dezvoltare a complicațiilor asociate.</p>	<p>Standard/Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Măsuri de reducere a progresării afecțiunii hepatice: (Tabelul 1; Caseta 4) <ul style="list-style-type: none"> ✓ persoanele cu infecție actuală cu VHC trebuie să primească educație și intervenții menite să reducă progresia bolii hepatice și consiliere pentru prevenirea transmiterii VHC: ✓ abținerea de la alcool și, după caz, intervențiile pentru a facilita încetarea consumului de alcool, ✓ evaluarea pentru alte afecțiuni care pot accelera fibroza hepatică, inclusiv infecțiile cu virusul hepatitei B și HIV (Caseta 11), • evitarea medicamentelor hepatotoxice <i>(fără prescripția medicului)</i> (Caseta 12); • vaccinarea împotriva hepatitei virale A și hepatitei virale B. ✓ adresarea persoanelor primar diagnosticate cu hepatită virală C cronică la specialist pentru diagnosticarea activității și severității bolii hepatice și estimarea indicațiilor și contraindicațiilor tratamentului antiviral. ✓ acordarea tratamentului antiviral adecvat pacienților cu patologia hepatică determinată de VHC, conform recomandărilor specialiștilor în domeniu (Tabelele 8 - 15), ✓ evaluarea fibrozei cu utilizarea testelor de evaluare neinvazivă a fibrozei și de prezicere a cirozei: scorul APRI * și scorul FIB-4** (Tabelul 6; Caseta 10), • Reducerea riscului de transmitere a maladiei: toate persoanele cu infecție cu VHC vor beneficia de consiliere și educație despre cum se poate evita transmiterea VHC către alții (Tabelul 1; Caseta 4): ✓ evitarea donării de sânge, organe, țesuturi, lichid seminal;
----------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

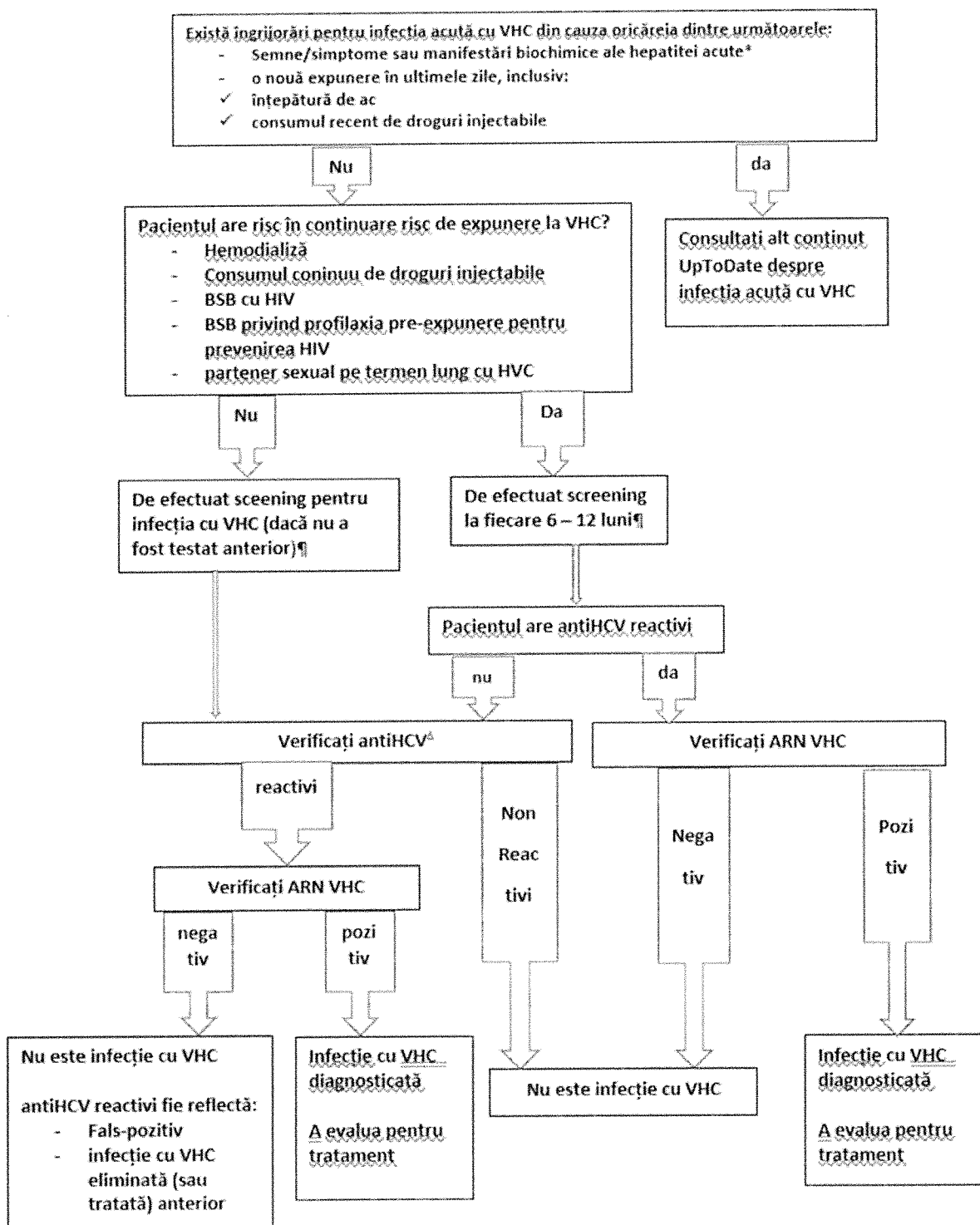
		<ul style="list-style-type: none"> ✓ excluderea folosirii articolelor de uz personal străine: periute de dinți, lame de bărbierit, foarfece, etc., care ar putea avea sânge pe ele; ✓ informarea despre transmiterea sexuală a VHC, care poate avea loc, dar: <ul style="list-style-type: none"> - riscul de transmitere între partenerii sexuali monogami este extrem de scăzut; - riscul de transmitere sexuală este mai mare în rândul bărbaților care fac sex cu bărbați (BSB), în special în rândul celor care au și infecție cu HIV, din cauza diferențelor în practica sexuală care implică un risc mai mare de traumă și expunere la sânge.
<p>1.3. Screeningul și screeningul bazat pe risc</p>	<p>Infecția cu VHC poate evolua către ciroză și boală hepatică în stadiu terminal la o proporție substanțială de pacienți. Deoarece este adesea asimptomatică, screeningul este esențial pentru îmbunătățirea detectării și, în cele din urmă, a tratamentului persoanelor infectate.</p> <p>Infecția cronică cu VHC poate fi dobândită și poate persista fără simptome; transmiterea infecției cu VHC este asociată cu factori de risc identificabili, iar cele mai</p>	<p>Strategii de screening pentru infecția cronică cu VHC se bazează pe detectarea anticorpilor anti-HCV în ser sau plasmă prin intermediul EIA și teste rapide de diagnostic (A1).</p> <p>Standard/Obligativiu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Examinarea persoanelor din grupul de risc pentru depistarea timpurie a infecției cu virusul hepatitei C (Tabelul 2): ✓ screening serologic; ✓ screening biochimic; • Identificarea și testarea activă a persoanelor cu factori de risc pentru infectarea cu VHC (Casetele 4, 5).

	multe diagnostice rezultă din screeningul populațiilor cu risc.	
2. Diagnosticul		
2.1. Suspectarea și confirmarea diagnosticului	Majoritatea simptomelor sunt nespecifice, chiar dacă se dezvoltă ciroza. Ocazional, pacienții prezintă constatări extrahepatice specifice care sunt direct legate de infecția cu VHC.	<p>Standard/Obligativ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza (Tabelul 3). • Examenul clinic (Caseta 7). • Investigațiile paraclinice obligatorii și recomandate la necesitate (Tabelul 7; Caseta 8). • Diagnosticul clinic pozitiv și diagnosticul diferențial cu alte patologii (Tabelul 4; Casetele 8). • Aprecierea severității bolii hepatice, a caracterului de evoluție, a manifestărilor extrahepatice și a prognosticului (Casetele 10, 11, 15).
2.2. Luarea deciziei privind consultul medicului specialist în boli infecțioase, gastroenterologie/hepatologie sau medic specialist în medicină internă instruit în domeniul TAV)	Medicii specialiști în teritoriul pot trata în mod sigur și eficient cele mai multe cazuri necomplicate de VHC, inclusiv pacienții cu ciroză compensată. Persoanele cu boală hepatică severă determinată de VHC, pacienții cu maladii concomitente, precum cele cu ciroză decompensată sau cu carcinom hepatocelular (HCC), necesită îngrijire în	<ul style="list-style-type: none"> • Este necesară evaluarea pre-terapeutică pentru a estima severitatea fibrozei și a altor factori de referință care pot afecta tratamentul cu VHC și pentru a determina dacă un pacient trebuie consultat cu sprijin de specialitate (Tabelul 5; Caseta 9). • Se recomandă referirea la specialist a tuturor persoanelor primar diagnosticate cu anticorpi anti VHC reactivi/boli hepatice determinate de infecția cu VHC. • Se recomandă spitalizarea bolnavilor, cu respectarea criteriilor de spitalizare (Caseta 13).

și/ sau spitalizarea	instituțiile specializate, gestionare specializată și/sau proceduri mai complexe, tratamentul manifestărilor clinice extrahepatice, etc.	
3. Tratamentul		
Tratamentul nemedicamentos	Optimizarea regimului de viață și alimentația rațională diminuează progresarea procesului patologic în ficat și previne dezvoltarea complicațiilor [23]	<p>Standard/Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Recomandări privind modificările comportamentului (Tabelele 1, 16, 17).
4. Supravegherea /monitorizarea	Supravegherea se va efectua de medicul de familie și medicul infecționist/ specialist în gastroenterologie/ hepatologie sau medic specialist în medicina internă instruit în domeniul TAV [17]	<p>Standard/Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Testele funcției hepatice la persoanele cu ciroză compensată – se efectuează la fiecare 3-6 luni, iar la cei cu ciroză decompensată (ascită, encefalopatie hepatică sau icter) la fiecare 1-3 luni sau la necesitate • Testele funcției hepatice la persoane cu fibroză avansată (F3) – la fiecare 6 luni sau la necesitate. • Monitorizarea reinfecției cu VHC prin evaluări, fiecare 6-12 luni a ARN-HCV trebuie efectuată la persoanele, care prezintă risc continuu de expunere.

C.1. ALGORITMI DE CONDUITĂ

C.1.1. Algoritm de screening și diagnostic al infecției cronice cu virusul hepatitei C la adulții cu vârsta ≥ 18 ani [Screening and diagnosis of chronic HCV in adults – UpToDate/11.12.2023]



Recomandare: SE recomandă cel puțin o singură dată screening pentru infecția cronică cu VHC la toți adulții ≥ 18 ani. Pacienții cu risc continuu de expunere justifică screeningul repetat.

Abrevieri: VHC: virusul hepatitei C; BSB: bărbați care fac sex cu bărbați; ARN: acid ribonucleic.

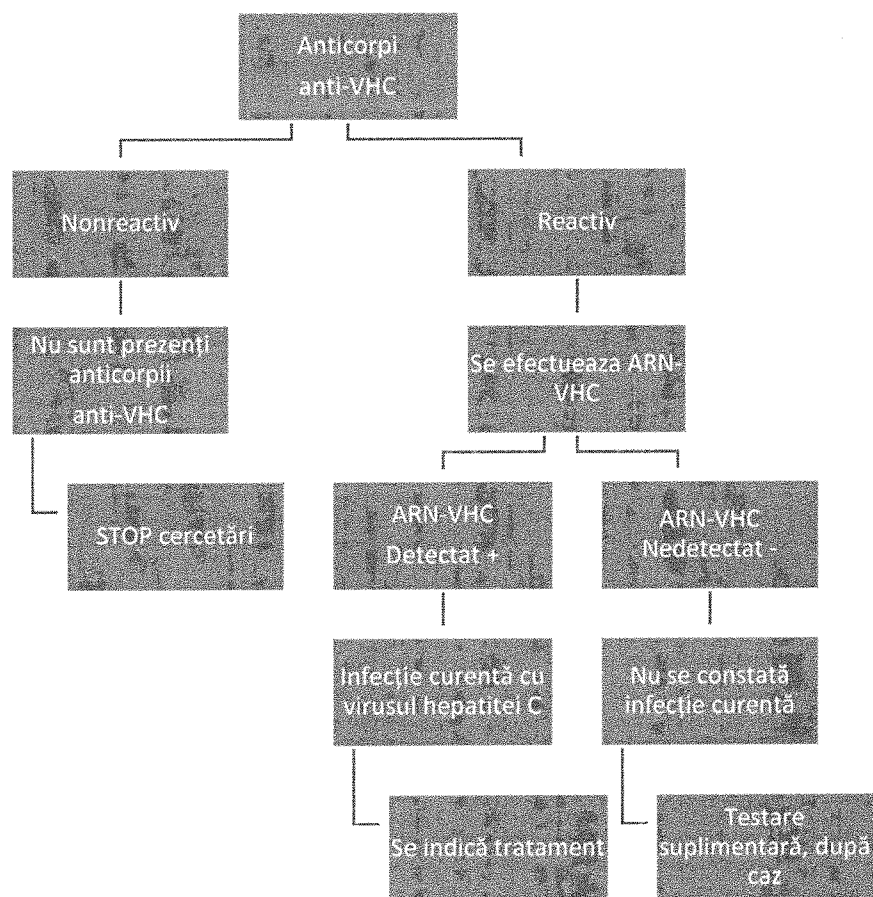
Notă:

* Acestea includ icter la debut și transaminaze semnificativ crescute.

¶ Pentru persoanele gravide, se recomandă screeningul în timpul fiecărei sarcini, indiferent de factorii de risc. Pentru persoanele însărcinate care utilizează în mod activ medicamente injectabile, repetăm screeningul cu puțin timp înainte de naștere, chiar dacă au fost testați mai devreme în timpul sarcinii.

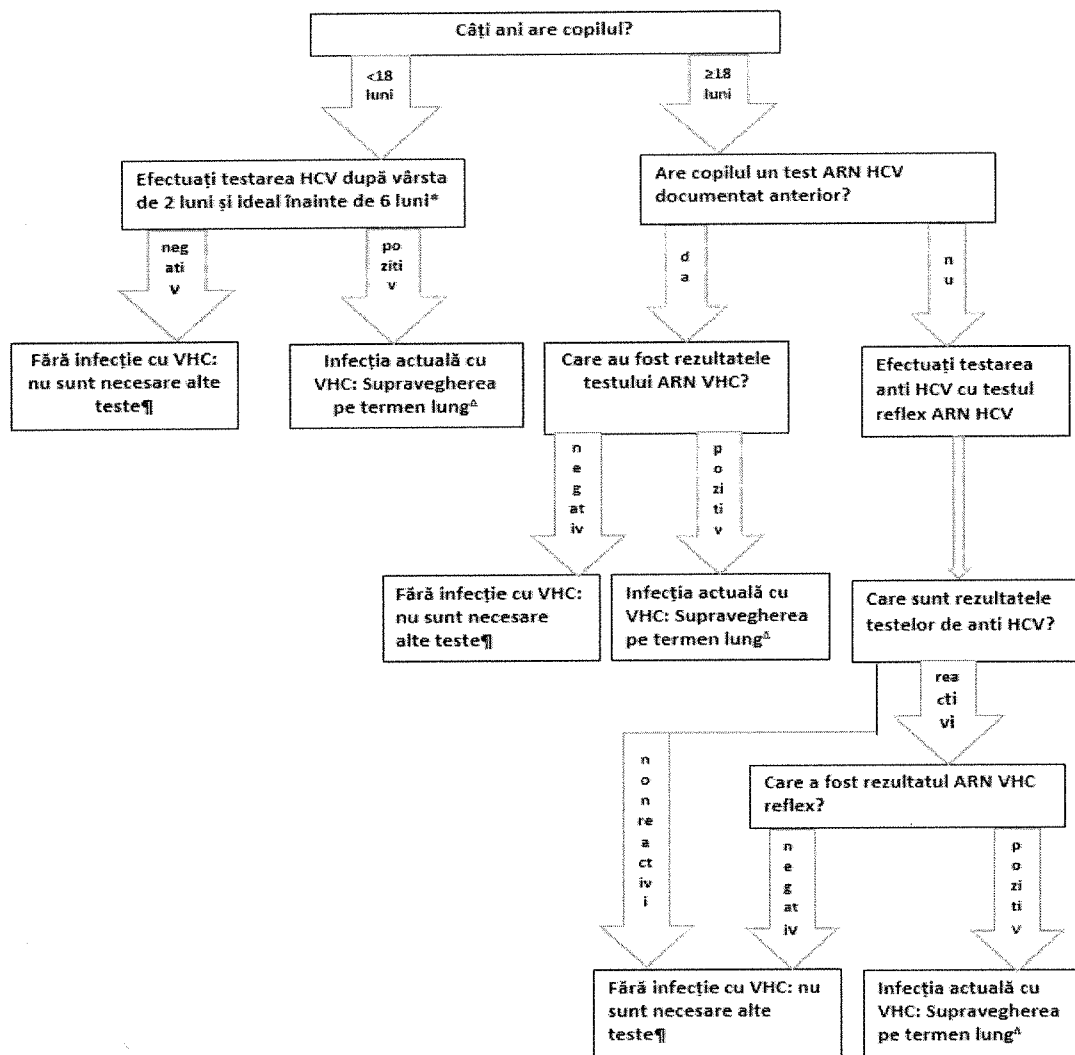
△ Pentru pacienții aflați în hemodializă sau cu o afecțiune imunocompromisă gravă (de exemplu, HIV avansat, transplant de organe, etc.), ARN-ul VHC poate fi verificat în același timp cu testarea anticorpilor VHC din cauza anticorpilor fals negativ. În astfel de cazuri, un ARN-HCV pozitiv confirmă diagnosticul de infecție cu VHC, în timp ce un ARN-HCV negativ îl respinge.

C.1.2. Algoritm de diagnostic pentru identificarea infecției curente cu VHC



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

C.1.3. Algoritm de evaluare a sugariilor și copiilor expuși perinatal la virusul hepatitei C



Abrevieri: anti-

HCV: anticorpi împotriva virusului hepatitei C; VHC (HCV): virusul hepatitei C; Test ARN: test de acid ribonucleic (cunoscut și ca test de acid nucleic [NAT]).

Notă: Acest algoritm rezumă abordarea unui copil cu expunere perinatală la infecția cu VHC, adică cei născuți dintr-o persoană însărcinată cu infecție cu VHC, care este diagnosticat pe baza unui test ARN-HCV pozitiv. Aceeași strategie este utilizată pentru sugarii născuți dintr-o persoană însărcinată cu infecție probabilă cu VHC, definită ca testarea anticorpilor anti-HCV reactivi dacă rezultatele testării viremiei (ARN-HCV) nu sunt disponibile.

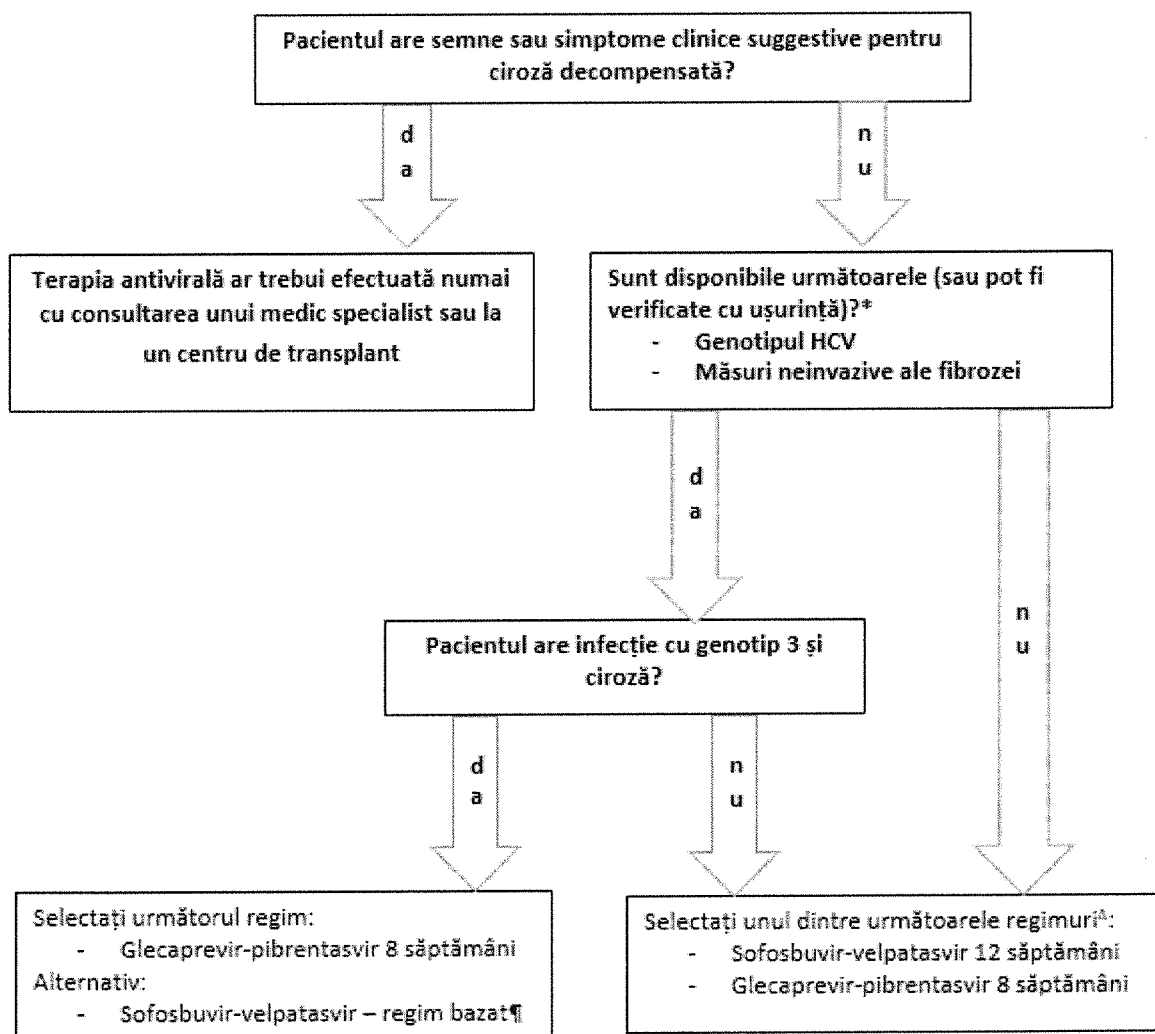
* Acest lucru se aplică și sugariilor expuși perinatal cu vârsta cuprinsă între 7 și 17 luni, care nu au fost testați anterior.

¶ Pentru copiii cu ARN-HCV negativ (în orice moment după vârsta de 2 luni), nu sunt necesare alte teste decât dacă sunt justificate clinic (adică, simptome sau semne clinice sau constatări de laborator în concordanță cu hepatita virală C).

Δ Copiii cu un test ARN-HCV pozitiv (în orice moment după vârsta de 2 luni) trebuie să fie îndrumați către un medic specialist cu experiență în gestionarea HVC C. Îngrijirea ulterioară include de obicei monitorizarea semnelor de boală hepatică și retestarea pentru ARN-HCV în timpul copilăriei timpurii

pentru a determina dacă a avut loc clearance-ul spontan înainte de inițierea terapiei antivirale (de obicei la vârsta ≥ 3 ani).

C.1.4. Algoritm de selectare a regimului pentru terapia inițială a infecției cronice cu VHC



Abrevieri: SVR: răspuns virusologic susținut.

Notă:

* Pentru inițierea terapiei cu regimuri terapeutice pangenotipice nu este necesar de efectuat genotipul VHC și stadiul fibrozei

¶ La pacienții cu genotip 3 și ciroză, testarea substituției asociate rezistenței Y93H NS5A este utilizată pentru a ghida regimul optim pe bază de sofosbuvirum+velpatasvirum*. Deoarece această testare nu este întotdeauna disponibilă, favorizăm glecaprevirum*+pibrentasvirum pentru astfel de pacienți.

^ Selectarea dintre sofosbuvirum + velpatasvirum* și glecaprevirum + p

C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR

C.2.1. Profilaxia (primară, secundară, terțiară) a infecției cronice cu Virusul hepatitei C

Caseta 1. Recomandări în profilaxia transmiterii verticale a infecției cu virusul hepatitei

- Screening pentru infecția cu VHC în timpul fiecărei sarcini. Testare de anticorpii anti-HCV la femeile gravide. Toate femeile însărcinate trebuie testate pentru infecția cu VHC în mod ideal la inițierea îngrijirii prenatale (IIb, C).
- Pentru femeile de vârstă reproductivă cu infecție VHC cunoscută, se recomandă tratamentul antiviral înainte de a lua în considerare sarcina, ori de câte ori este posibil, pentru a reduce riscul de transmitere a VHC către viitorii descendenți (II, B).
- Tratatamentul în timpul sarcinii **nu** este recomandat din cauza lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea (IIb, C)
- ARN-HCV și teste hepatice de rutină sunt recomandate la inițierea îngrijirii prenatale femeilor gravide pozitive la anticorpii VHC pentru a evalua riscul de transmisie de la mamă la copil și gradul de boală hepatică (II, B).
- Toate femeile gravide cu infecție cu VHC trebuie să beneficieze de îngrijire prenatală și intrapartală adecvată pentru riscurile lor individuale de obstetrică; nu există nici o intervenție cunoscută în prezent pentru a reduce riscul de transmisie de la mamă la copil (I, B).
- La femeile gravide infectate cu VHC, cu prurit sau cu icter, trebuie să existe un indice ridicat de suspiciune pentru colestază intrahepatică a sarcinii cu evaluarea ALT, AST și acizilor biliari serici (I, B).
- Femeile infectate cu VHC cu ciroză trebuie sfătuite cu privire la riscul crescut de apariție a unor reacții adverse materne și perinatale. Îngrijirea antenatală și perinatală trebuie să fie coordonată cu medicul obstetrician (de exemplu, sarcină cu risc înalt) (I, B).
- Alăptarea la sân - încurajată pentru sănătatea copiilor, cu excepția cazurilor în care mama a sângerat sau contextul în coinfecției cu HIV (I, B).
- Femeile cu infecție cu VHC trebuie să aibă reevaluarea ARN-ului VHC după naștere pentru a estima clearance-ul spontan (I, B).
- Reducerea de proceduri invazive (amniocenteza, etc.) la mamele infectate pentru a împiedica transmiterea pe verticală a hepatitei C la fătul lor.
- Cezariană **nu** este recomandată.
- Terapia etiologică **nu trebuie oferită** femeilor însărcinate cu hepatită virală C, fie pentru a trata VHC, fie pentru a reduce riscul transmiterii verticale.

Caseta 2. Testarea infecției cu virusul hepatitei C la sugarii cu expunere perinatală

Noile îndrumări de la Centers for Disease Control and Prevention recomandă testarea timpurie pentru sugarii cu expunere perinatală la VHC (algoritm 4).

- Un copil are expunere perinatală certă la VHC dacă s-a născut dintr-o persoană însărcinată cu infecție activă cu VHC, determinată de un test ARN-HCV pozitiv.
- Screeningul este, de asemenea, recomandat copiilor cu expunere perinatală presupusă la VHC. Aceasta include frații copiilor cu VHC dobândit perinatal (dacă s-au născut din aceeași mamă). Include, de asemenea, copiii a căror mamă a avut antecedente de consum de droguri intravenoase și/sau un test de anticorpi anti-HCV pozitiv (dar test ARN-HCV necunoscut). Selectarea testelor pentru copiii expuși perinatal depinde de vârsta copilului.
- ***Pentru copii cu vârsta <18 luni:***
 - ✓ Pentru sugarii cu expunere perinatală la VHC, recomandările actualizate prioritizează testarea timpurie. Testarea ARN-ului VHC în timpul copilăriei timpurii se face după vârsta de două luni și, în mod ideal, înainte de vârsta de șase luni, dar poate fi efectuată până la vârsta de 17 luni dacă copilul nu a fost testat anterior.
 - ✓ Un rezultat negativ al ARN-HCV în orice moment după vârsta de două luni exclude practic infecția cu VHC și nu sunt necesare teste suplimentare. Testarea repetată a ARN HCV în timpul copilăriei este inutilă.
 - ✓ Testarea anticorpilor anti-HCV nu trebuie efectuat înainte de vârsta de 18 luni, deoarece un test pozitiv reflectă transferul pasiv al anticorpilor materni de imunoglobuline G (IgG). Anticorpii materni dobândiți pasiv împotriva VHC sunt eliminați la 95% dintre sugari până la 12 luni.
 - ✓ Copiii cu un test ARN- HCV pozitiv înainte de vârsta de trei ani trebuie să facă teste repetate pentru ARN-HCV înainte de a iniția terapia antivirală pentru a determina dacă au eliminat spontan infecția.
- ***Pentru copiii ≥18 luni*** care nu au fost testați anterior, evaluarea diagnostică pentru HVC C începe de obicei cu un test de anticorpi anti-HCV (similar cu adulții). Un test negativ de anticorpi anti-HCV exclude efectiv infecția cu VHC. Dacă rezultatul este reactiv (sau nedeterminat/echivoc), acesta trebuie urmat de testarea reflexă pentru ARN-HCV pentru a determina dacă copilul are infecție activă cu VHC.

Caseta 3. Prevenirea infecției cu VHC în rândul personalului de asistență medicală post-expunere

<https://www.cdc.gov/hepatitis/hcv/HCPersonnelGuidance.htm>

Managementul personalului de asistență medicală potențial expus la VHC implică diagnosticarea precoce și tratamentul infecției cu VHC, dacă aceasta apare. Nu există niciun rol pentru profilaxia post-expunere pentru persoanele expuse la VHC.

- Pacientul sursă trebuie testat pentru VHC cât mai curând posibil (de preferință în 48 de ore) după expunere, utilizând un test pentru ARN-HCV.
- Personalul de asistență medicală trebuie să aibă un test inițial de referință pentru anti-HCV cât mai curând posibil (de preferință în 48 de ore) după expunere pentru a exclude infecția preexistentă cu VHC, cu testare ulterioară pentru ARN-HCV, dacă anticorpii anti-HCV sunt pozitivi.
- Personalul de asistență medicală cu dovezi de infecție curentă cu VHC (anti-HCV pozitiv și ARN-HCV pozitiv) trebuie îndrumat către un specialist pentru managementul ulterior.
- Pentru personalul de asistență medicală expus, fără infecție curentă cu VHC (testul inițial anti-HCV este negativ sau testul inițial anti-HCV este pozitiv, dar ARN HCV este negativ), testarea ulterioară este justificată dacă pacientul sursă este pozitiv ARN-HCV.
- Testarea de urmărire a personalului de asistență medicală trebuie efectuată dacă starea ARN-HCV a pacientului sursă nu poate fi evaluată în mod adecvat (de exemplu, sursa este anti-HCV-pozitivă, dar starea ARN este necunoscută sau nu a fost efectuată nicio testare). În acest caz se fac teste ulterioare:
 - ✓ Testarea pentru ARN-HCV de la 3 până la 6 săptămâni după expunere.
 - ✓ Testarea anti-HCV de la patru până la șase luni după expunere, cu testare ARN-HCV dacă anticorpii anti-HCV sunt pozitivi.
- La personalul de asistență medicală expus testarea pentru ARN-HCV poate fi luată în considerare:
 - ✓ pentru persoanele care sunt imunodeprimite sau au boli hepatice, deoarece seroconversia întârziată a fost documentată în rândul persoanelor cu imunosupresie;
 - ✓ pentru cei care au fost pozitivi anti-HCV și ARN-HCV negativ la momentul inițial.

C.2.1.1. Factorii de risc

Caseta 4. Factori de risc pentru infectarea cu VHC și consiliere pentru prevenirea transmiterii VHC <https://www.hepatitisc.uw.edu/go/screening-diagnosis/counseling-prevention/core-concept/all>

- S-au identificat mulți factori de risc pentru dobândirea VHC: consumul de droguri injectabile, antecedente de primire a unei transfuzii de produse din sânge înainte de iulie 1992, primirea unui transplant de organ solid, hemofilie cu primirea de concentrate de factori efectuate înainte de 1987, sexul bărbat cu bărbat, tatuajele corporale și consumul intranasal de cocaina, etc.
- Riscul de transmitere heterosexuale a VHC este scăzut. Persoanele cu infecție cu VHC care se află în relații monogame de lungă durată trebuie sfătuite să nu-și modifice practicile sexuale pe baza infecției cu VHC.
- Transmiterea sexuală a VHC poate apărea în rândul bărbaților care fac sex cu bărbați și riscul poate fi substanțial în cazul practicilor sexuale care au ca rezultat

- sângerare sau lezarea țesutului mucoasei rectale; acest risc este semnificativ mai mare în rândul bărbaților cu HIV.
- Bărbații care fac sex cu bărbați și care au VHC trebuie să primească consiliere cu privire la potențiala transmitere sexuală a VHC la alții și trebuie sfătuiți să folosească prezervative și să evite sexul dur.
 - Hepatita virală C se transmite prin consumul de droguri injectabile și poate apărea reinfecția. Transmiterea poate avea loc atunci când se distribuie acele, seringi sau alte echipamente utilizate pentru prepararea și injectarea drogurilor și prin contact sexual.
 - Persoanele cu VHC și consumatorii de droguri injectabile trebuie să primească consiliere cu privire la oprirea consumului de droguri injectabile, resursele disponibile pentru serviciile de seringi și terapia de substituție cu opiacee și asistență cu măsuri de reducere a riscului de transmitere dacă continuă să injecteze droguri.
 - Transmiterea intrafamilială a VHC (nu este legată de transmiterea sexuală sau de droguri injectabile) poate să apară rar. Ea poate rezulta din împărtășirea unui articol contaminat cu sânge, cum ar fi un aparat de ras, o periută de dinți sau o mașină de tăiat unghii.
 - Persoanele care locuiesc în aceeași familie cu orice persoană care are infecție cu VHC trebuie sfătuite să nu împartă aparate de ras, periute de dinți sau mașini de tuns.
 - Transmiterea VHC de la mamă la copil apare la aproximativ 6% dintre femeile însărcinate cu infecție cu VHC; riscul de infectare nu este modificat semnificativ de modul de naștere sau de alăptare.
 - Femeile cu VHC nu trebuie să evite sarcina și nici nu trebuie să evite alăptarea; sugarii născuți din mame cu infecție cu VHC trebuie să fie monitorizați pentru evaluarea posibilei infecții cu VHC.

Tabelul 1. Factori asociați cu progresia bolii la persoanele infectate cu VHC

Histologia hepatică inițială: activitatea inflamației și fibroză inițială sunt cei mai buni predictorii clinici al progresiei viitoare a bolii în infecția cronică cu VHC.

Factori gazdă:

- ✓ Genul (sexul)
 - Sexul masculin a fost asociat cu o progresie mai rapidă a fibrozei.
 - Stările de menopauză și postmenopauză au fost asociate cu progresia fibrozei în rândul femeilor.
- ✓ Vârsta la momentul infectării
 - Dobândirea VHC după vârsta de 40 până la 55 de ani poate fi asociată cu o progresie mai rapidă a leziunii hepatice.
 - Copiii infectați au un risc relativ mai scăzut de progresie a bolii.
- ✓ Rasă/etnie

– Progresia poate fi mai lentă și histologia mai puțin severă la indivizii de culoare în comparație cu cei din alte rase.

✓ Calea de dobândire a VHC

– Pacienții care dobândesc boala printr-o transfuzie de sânge pot prezenta un risc crescut de progresie a bolii în comparație cu cei infectați prin alte moduri.

Comorbidități – Anumite comorbidități au fost implicate în progresia bolii hepatice în cadrul infecției cronice cu VHC:

✓ Infecția cu HIV - rată accelerată de progresie spre ciroză.

✓ Infecția cu VHB – boala hepatică este de obicei mai severă la pacienții cu co-infecție activă cu VHB și VHC decât oricare dintre infecții aparte.

✓ Diabet zaharat și rezistență la insulină – un risc mai mare de progresie a fibrozei și ciroză la pacienții cu diabet zaharat și rezistență la insulină.

✓ Obezitate - un risc crescut de dezvoltare a fibrozei.

✓ Deficit de vitamina D - un nivel de vitamina D <10 ng/mL poate fi asociat cu fibroză avansată [Hepatology. 2014 Nov;60 (5):1541-50. Epub 2014 Sep 29.].

✓ Pacienții cu transplant de ficat, au rate accelerate de fibroză.

Factori comportamentali:

✓ Consumul de alcool are un impact negativ major asupra progresiei bolii.

✓ Consumul regulat de cafea a fost asociat cu o rată mai mică de progresie a bolii, fibroză hepatică redusă și risc mai scăzut de carcinom hepatocellular.

✓ Utilizarea zilnică a marijuanei - progresia mai rapidă a fibrozei.

✓ Consumul cu nivel ridicat de colesterol alimentar - asociat cu un risc crescut de progresie clinică și histologică a bolii hepatice.

• Utilizarea statinelor este asociată cu o rată mai mică de progresie a fibrozei și un risc scăzut de progresie spre ciroză și decompensare hepatică.

Factorii virali (cum ar fi genotipul sau diversitatea):

✓ Impactul acestora este mai puțin evident în progresia bolii.

C.2.1.2. Screeningul hepatitei virale C cronice

Caseta 5. Screeningul infecției cronice cu virusul hepatitei C.

- **Screening:** Screeningul pentru infecția cu VHC la adulții cu vârsta ≥ 18 ani se efectuează la prima adresabilitate la nivel de asistență medicală primară și screeningul bazat pe risc în identificarea pacienților cu infecție. **Motivație:** Infecția cu virusul hepatitei C (VHC) este o problemă de sănătate globală care poate evolua către ciroză și boală hepatică în stadiu terminal la o proporție substanțială de pacienți. Deoarece este adesea asimptomatică, screeningul este esențial pentru îmbunătățirea detectării și, în cele din urmă, a tratamentului persoanelor infectate.
- Se recomandă screeningul VHC pentru toate persoanele însărcinate în timpul fiecărei sarcini.
- **Screeningul repetat selectiv:** Repetarea screeningului trebuie efectuată la pacienții care prezintă risc continuu de expunere (de exemplu, persoanele care

folosesc droguri injectabile, pacienți cu hemodializă cronică, bărbați care fac sex cu bărbați, infectați cu HIV sau care utilizează profilaxia pre-expunere pentru a preveni HIV, și partenerii sexuali pe termen lung ai persoanelor cu infecție cu VHC) și pentru persoanele însărcinate în timpul fiecărei sarcini.

Testarea pentru suspecție clinică – Testarea pentru infecția cu VHC este, de asemenea, justificată la persoanele cu semne de boală hepatică, cu afecțiuni extrahepatice asociate cu VHC (de exemplu, porfirie cutanată tardă, crioglobulinemie mixtă) sau cu expunere cunoscută.

- Screeningul selectat este adecvat pentru următoarele grupuri de persoane care prezintă un risc crescut de apariție a VHC:
 - ✓ Expunere perinatală – un copil are expunere perinatală certă la VHC dacă s-a născut dintr-o persoană însărcinată cu infecție activă cu VHC, determinată de un test ARN-HCV pozitiv. Screeningul este, de asemenea, recomandat copiilor cu presupusă expunere perinatală la VHC. Aceasta include frații copiilor cu VHC dobândit perinatal (dacă s-au născut din aceeași mamă). Include, de asemenea, copiii a căror mamă a avut antecedente de consum de droguri intravenos și/sau un test de anticorpi-HCV pozitiv (dar test ARN-HCV necunoscut).
 - ✓ Hepatită: Dovezi clinice de hepatită, inclusiv creșterea inexplicabilă a alaninaminotransferazei (ALT) și/sau aspartataminotransferazei (AST), chiar dacă sunt asimptomatice.
 - ✓ Alți factori de risc:
 - Copii care sunt adoptați;
 - Refugiații internaționali;
 - Persoane cu infecție HIV;
 - Victimele unui atac sexual sau adolescenți cu antecedente de parteneri sexuali multipli;
 - Persoane cu antecedente sau suspiciuni de consum ilicit de droguri injectabile.

Caseta 6. Strategii de screening pentru infecția cronică cu VHC

- Strategiile de screening pentru infecția cu VHC trebuie definite în funcție de epidemiologia locală a infecției cu VHC, în mod ideal în cadrul planurilor de acțiune naționale (A1).
- Screeningul și diagnosticarea anticorpilor anti-HCV trebuie să fie legate de prevenire, îngrijire și tratament (A1). **Screeningul pentru infecția cu VHC trebuie să se bazeze pe detectarea anticorpilor anti-HCV în ser sau plasmă prin intermediul EIA sau teste rapide de diagnostic (A1).**
- Testele rapide de diagnostic (TRD) folosind ser, plasmă, sânge integral pot fi utilizate de către prestatorii de servicii la nivel de AMP, instituțiile medicale departamentale și instituțiile medico-sanitare spitalicești, care nu dispun de testul EIA, pentru a facilita screeningul anticorpilor anti-HCV și pentru a îmbunătăți accesul la îngrijire (A1).

- Dacă sunt detectați anticorpi anti-HCV, trebuie determinată prezența ARN-HCV prin test molecular în ser sau plasmă pentru a identifica pacienții cu viremie (A1).
- Testarea reflexă pentru ARN-HCV la pacienții diagnosticați pozitivi pentru anticorpi anti-HCV trebuie aplicată pentru a scurta căile de îngrijire (A1).

Abrevieri: EIA, analiza imunoenzimatică (*enzyme-linked immunosorbent assay*)

Tabelul 2. Schema de examinare a persoanelor din grupul de risc pentru depistarea timpurie a infecției cu virusul hepatitei C

Grupuri de risc	Metode	Frecvența
<ul style="list-style-type: none"> • Persoane cu elevarea inexplicabilă a aminotransferazelor • Persoane, care utilizează droguri injectabile • Bărbați care practică sex cu bărbați • Recipienți de sânge și organe (transfuzii repetate de sânge, hemofilie, transplant de organe) • Lucrători medicali, expuși la inocularea accidentală cu sânge infectat • Persoane cu contacte sexuale neprotejate sau care aplică tatuaje, piercing, acupunctura • Persoane care se află în închisori și copii din centre de plasament • Persoane infectate cu HIV și alte boli sexual transmisibile • Persoanele cu alte hepatite virale, inclusiv cu VHB și VHD • Persoane supuse hemodializei • Persoane care necesită terapie imunosupresivă • Bolnavii oncologici primar depistați • Bolnavii de tuberculoză primar depistați; • Persoane născute în zonele hiperendemice, imigranții sau copii adoptați • Contactii din focare de hepatite virale acute și cronice • Femeile gravide • Frații copiilor cu VHC dobândit pe verticală trebuie să fie testați pentru infecția VHC dacă sunt născuți din aceeași mamă infectată. 	Screening serologic: <ul style="list-style-type: none"> • anticorpi anti-HCV IgG/IgM* 	O dată în 12 luni
	<ul style="list-style-type: none"> • ARN-HCV, test cantitativ 	La depistarea primară a anticorpilor anti-HCV pozitivi
	<ul style="list-style-type: none"> • ARN-HCV, test cantitativ** 	O dată în 12 luni
	<ul style="list-style-type: none"> • Teste hepatice de rutină: ALT, AST, FA, GGTP, bilirubina conjugată și bilirubina liberă, proteina totală, albumina, protrombina • Hemoleucograma completă, inclusiv, trombocitele și VSH 	O dată în 6 luni
	USG organelor interne (ficatului, splinei, sistemului portal, etc.)	O dată în 12 luni

• Femeile gravide	Screening serologic: • anticorpi anti-HCV • ARN-HCV, cantitativ, în caz de pozitivitate a anticorpilor anti-HCV	La inițierea îngrijirii prenatale și după naștere
	• Testele hepatice de rutină: ALT, AST, FA, GGTP, bilirubina conjugată și bilirubina liberă, proteina totală, albumina, protrombina. • Hemoleucograma, trombocitele și VSH Suplimentar, la necesitate: LDH, acidul uric seric, acizii biliari serici, lipidograma, glicemia, feritina	Trimestrial
• Copii născuți de la mame infectate cu VHC, care sunt după vârsta de 18 luni pozitivi pentru anticorpii anti-HCV	ARN-HCV, test cantitativ, prin PCR în timp real (<i>real-time</i>)	La vârsta de 3 ani (pentru a se confirma infecția cronică cu virusul hepatitei C)
	Screening serologic: Anticorpi anti-HCV	La vârsta de 18 luni

Notă:

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

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

C.2.2. Conduita pacientului cu boli hepatice determinate de infecția cronică cu virusul hepatitei C

C.2.2.1. Anamneza

Tabelul 3. Anamneza pacientului cu hepatită cronică/ciroză hepatică virală C

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

C.2.2.2. Manifestări clinice la pacienții cu boli hepatice determinate de infecția cronică cu virusul hepatitei C

Caseta 7. Caracteristici clinice la pacienții cu infecție cronică cu VHC

Mulți pacienți cu infecție cronică cu VHC sunt simptomatici, dar majoritatea simptomelor sunt nespecifice. Chiar dacă se dezvoltă ciroza, mulți pacienți au doar simptome nespecifice. Majoritatea persoanelor cu infecție cronică cu VHC vor avea un examen fizic normal, dar cei cu boală hepatică avansată pot avea constatări care sugerează ciroză. Persoanele cu ciroză decompensată au complicații legate de ciroză (de exemplu, icter, ascită, hemoragie variceală, encefalopatie hepatică sau un scor Child-Pugh de 10 până la 15).

Aproximativ 5 până la 30% dintre persoanele infectate cronic dezvoltă ciroză pe o perioadă de 20 până la 30 de ani, deși au fost descrise rate mai lente și mai rapide de progresie. Chiar dacă se dezvoltă ciroza, mulți pacienți au doar simptome nespecifice. Ratele anuale de progresie către ciroză cresc odată cu vârsta înaintată în momentul dobândirii VHC și cu durata mai lungă a infecției, dar relația nu este liniară.

- **Simptome generalizate:** Cele mai frecvente acuze sunt oboseala și tulburările de somn; alte simptome includ greață, diaree, dureri abdominale, anorexie, mialgie, artralgie, slăbiciune și scădere în greutate, simptome neuropsihiatrice (de ex., depresia și anxietatea).

Afectarea cognitive se atestă la pacienții cu VHC, independent de severitatea bolii hepatice.

Ocazional, pacienții prezintă constatări extrahepatice specifice care sunt direct legate de infecția cu VHC.

Afecțiuni (manifestări) extrahepatice legate de infecția cu VHC

- Infecția cronică cu VHC este asociată cu o gamă largă de afecțiuni clinice, altele decât boala hepatică. Calitatea dovezilor pentru aceste asocieri extrahepatice este variabilă.
- Se crede că manifestările extrahepatice ale VHC includ (dar nu se limitează la) vasculită crioglobulinemică, boală renală cu sau fără crioglobulinemie, tulburări ale pielii incluzând vasculită leucocitoclastică cutanată și porfirie cutanată tardivă, diabet zaharat și sindrom metabolic, limfoame și afecțiuni autoimune.
- Tratamentul cu succes al VHC: (1) are beneficii asupra unor afecțiuni extrahepatice, cum ar fi vasculita crioglobulinemică și boala renală și (2) reduce riscul unor manifestări extrahepatice, cum ar fi limfomul și diabetul.
- Clinicienii trebuie să cunoască potențialul acestor afecțiuni în rândul persoanelor cu infecție cu VHC, și trebuie să ia în considerare VHC ca o potențială etiologie a acestor afecțiuni la persoanele cu statut necunoscut de infecție cu VHC.
- Pentru persoanele cu infecție cronică cu VHC, dezvoltarea unei manifestări extrahepatice legate de VHC este de obicei considerată o indicație urgentă pentru tratamentul VHC.

C.2.2.3. Investigații paraclinice

C.2.2.3.1. Teste de diagnosticare pentru infecția cu virusul hepatitei C

Caseta 8. Diagnosticul hepatitei virale C recent dobândite, a hepatitei virale C cronice și a reinfectării cu VHC

- Toți pacienții cu suspecție de infecție cu VHC dobândită recent *de novo* trebuie testați pentru anticorpi anti-HCV și ARN-HCV în ser sau plasmă (A1).
- Pacienții cu anticorpi anti-HCV pozitivi, ARN-HCV-negativi, cu suspecție de infecție cu VHC dobândită recent *de novo* trebuie retestați pentru ARN-HCV, cu 12 și 24 de săptămâni mai târziu pentru a confirma clearance-ul definitiv (A1).
- Toți pacienții cu suspecție de infecție cronică cu VHC trebuie testați pentru anticorpi anti-HCV în ser sau plasmă cu un test de diagnostic de primă linie (A1).
- Dacă anticorpii anti-HCV sunt detectați la pacienții cu suspecție de infecție cronică cu VHC, trebuie determinat ARN-HCV (A1). ARN-HCV trebuie determinat în ser sau plasmă printr-o metodă moleculară sensibilă, cu o limită inferioară de cuantificare ≤ 15 UI/ml (A1).
- Reinfecția cu VHC poate apărea după eliminarea VHC spontană sau indusă de tratament, atunci când a avut loc reexpunerea la VHC la cei cu factori de risc pentru infecție.
- Reinfecția cu VHC trebuie suspectată în cazul reapariției ARN-HCV după un răspuns viral susținut (SVR) la indivizi cu factori de risc pentru infecție și trebuie confirmată prin demonstrarea că infecția este cauzată de un genotip diferit sau, folosind secvențierea urmată de analiză filogenetică, printr-o tulpină îndepărtată înrudită a aceluiași genotip de la infecția inițială (A1).
- Anticorpii anti-HCV trebuie determinați în ser sau plasmă prin test imunoenzimatic* (A1).
- ARN-HCV trebuie determinat în ser sau plasmă printr-o metodă moleculară sensibilă, cu o limită inferioară de cuantificare ≤ 15 UI/ml (A1).
- Diagnosticul de infecție cronică cu VHC se stabilește, de obicei, la un pacient cu un test de anticorpi anti-HCV reactiv și un test molecular pozitiv care detectează prezența ARN-HCV. De obicei, pacienții care au atât anticorpi anti-HCV reactiv, cât și ARN-HCV detectabil au infecție cronică, deși acestea pot fi observate și la unii pacienți infectați acut.

Notă: * Testul standard pentru a detecta anticorpii anti-HCV în ser și plasmă este un test imun, care poate fi legat de diferite metode de semnalizare a unui test pozitiv, inclusiv o reacție enzimatică (EIA, numit și test imunisorbent legat de enzime sau ELISA) sau emisie de lumină (test imunochimiluminiscent). Testul EIA-HCV de a treia generație este cel mai frecvent utilizat test de anticorpi pentru a depista inițial infecția cu VHC. Testul are sensibilitate și specificitate ridicate, dar nu face distincție între infecția cu hepatită virală C actuală și cea rezolvată.

C.2.2.3.2. Interpretarea rezultatelor testărilor pentru infecția cu VHC și acțiunile ulterioare

Tabelul 4. Interpretarea rezultatelor testărilor pentru infecția cu VHC și acțiunile ulterioare

https://www.cdc.gov/hepatitis/hcv/pdfs/hcv_graph.pdf

Rezultat testare	Interpretare	Acțiunile următoare
Anticorp anti-HCV: nereactiv	Nu au fost detectați anticorpi anti-HCV	Eșantionul poate fi raportat ca nereactiv pentru anticorpul anti-HCV. Nu este necesară nicio acțiune suplimentară. În anumite situații* este necesară testează ARN-HCV.
Anticorp anti-HCV: reactiv	Infecție prezumtivă cu VHC	Se face test ARN-HCV, cantitativ, pentru identificarea infecției curente.
Anticorpi anti-HCV reactivi, detectat ARN-HCV	Un rezultat pozitiv al ARN-HCV este o dovadă a infecției curente cu VHC.	Oferiți persoanei testare, consiliere adecvată și referiți persoana testată la îngrijire și tratament.
Anticorp anti-HCV reactiv, ARN-HCV nu a fost detectat (este absent)	Se confirmă în esență absența infecției cronice cu VHC. Testele fals negative pentru ARN sunt neobișnuite. Un test de anticorpi reactivi în cazul ARN-HCV negativ este, în general, un rezultat <i>fals pozitiv</i> sau reflectă o infecție trecută, eliminată.	Nu este necesară nicio acțiune suplimentară în majoritatea cazurilor. Dacă se dorește distincția între pozitivitatea adevărată și pozitivitate falsă biologică pentru anticorpii anti-HCV și dacă proba este reactivă în mod repetat la testul inițial, se testează cu un alt test de anticorpi anti-HCV. Urmăriți cu testarea ARN-HCV și consiliere adecvată, în anumite situații.**

Notă:

*Pacienții care fac hemodializă, sunt imunocompromiși sever sau sunt suspecți de a avea o infecție acută cu VHC pot să nu aibă anticorpi anti-HCV detectabili în ciuda prezenței infecției; la astfel de pacienți, testarea ARN-HCV în ciuda unui test de anticorpi nereactivi este importantă pentru a exclude infecția.

** Dacă persoana testată este suspectată că a fost expusă la VHC în ultimele 6 luni sau are dovezi clinice de boală HVC C sau dacă există îngrijorări cu privire la manipularea sau depozitarea probei de testat.

C.2.2.4. Evaluarea pre-terapeutică

Caseta 9. Evaluarea pre-terapeutică a persoanelor cu infecție cronică cu VHC

- Contribuția comorbidităților la progresia bolii hepatice trebuie evaluată și implementate măsuri corective adecvate (A1).
- Consumul de alcool și abuzul de substanțe trebuie să fie evaluate și cuantificate, cu consiliere specifică acordată (A1).
- Trebuie identificate manifestările extrahepatice ale infecției cu VHC (A1).
- Funcția renală, inclusiv creatinina și eGFR, se efectuează la necesitate (A1).
- Toți pacienții trebuie testați pentru infecția anterioară sau actuală cu VHB (HBsAg, anti-HBc și anti-HBs), pentru coinfecția cu HIV (imunotest antigen-anticorp HIV-1/2) și pentru imunitatea la VHA (antiVHA IgG) (A1). Vaccinarea HBV trebuie propusă pacienților care nu sunt imuni (A1).
- Severitatea bolii hepatice trebuie evaluată înainte de tratament (A1). Ciroza trebuie identificată, deoarece unele regimuri de tratament trebuie ajustate și supravegherea post-tratament pentru HCC este obligatorie (A1).
- Supravegherea post-tratament pentru HCC trebuie efectuată și la pacienții cu fibroză avansată (scor METAVIR F3) (B1).
- Stadiul de fibroză trebuie evaluat inițial prin metode non-invazive, măsurarea rigidității ficatului sau biomarkeri serici, și/sau APRI și FIB-4 care sunt panouri de biomarkeri ieftine și fiabile (A1).
- Biopsia hepatică trebuie rezervată pentru cazurile în care există incertitudine sau potențiale etiologii suplimentare (A1).
- Metodele non-invazive nu trebuie utilizate pentru evaluarea stadiului fibrozei după terapie, deoarece nu sunt de încredere în acest sens de setare (B1).
- Prezența viremiei, reflectată de prezența ARN-HCV trebuie demonstrată înainte de inițierea terapiei (A1).
- Trebuie obținut un genotip și un subtip VHC dacă regimul de tratament planificat nu este un regim pangenotipic [30].
- Cuantificarea și detectarea ARN-HCV în ser sau plasmă trebuie făcută printr-un test sensibil cu o limită inferioară de cuantificare ≤ 15 UI/ml (A1).

Abrevieri: eGFR, rata estimată de filtrare glomerulară; VHA, virusul hepatitei A; VHB, virusul hepatitei B; HCC, carcinom hepatocelular; VHC, virusul hepatitei C; HIV, virusul imunodeficienței umane.

C.2.2.4.1. Evaluare și stadializare a fibrozei hepatice legată de VHC

Tabelul 5. Lista metodelor de verificare pentru evaluarea pre-tratament a persoanelor cu infecție cu virusul hepatitei C și scopul evaluării

Metode de verificare pentru evaluarea pre-tratament	Scopul evaluării
<p>Teste specifice pentru VHC:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Anti-HCV (serologie) 2. ARN-HCV test cantitativ prin PCR 3. Testarea rezistenței (poate fi utilă în anumite circumstanțe) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Indică expunerea la VHC. 2. Confirmă infecția cu VHC. 3. Pentru a selecta regimul adecvat și luarea în considerare a adăugării de ribavirinum*.
Istoricul tratamentului pentru infecția cu VHC - regim și răspuns anterior	Determină regimul și durata tratamentului
Potențial de neaderare?	Luați în considerare problemele medicale și sociale care pot fi bariere pentru respectarea aderenței la tratament
Istoricul aportului de alcool	Cofactor pentru ciroză
Indice de greutate și masă corporală	Boala ficatului gras non-alcoolic este un cofactor pentru ciroză
Verificați dacă există interacțiuni medicament-medicament	De inclus medicamente prescrise, fără prescripții medicale, pe bază de plante, ilicite [49]
Discuție despre sarcină	Tratamentul antiviral este contraindicat în sarcină!
Ureea, creatinina, cu calcul al ratei de filtrare glomerulară estimate (eGFR) (pot fi efectuate la necesitate) https://www.mdcalc.com/	<p>Funcția renală este importantă pentru a determina siguranța unor regimuri.</p> <ul style="list-style-type: none"> • În cazuri mai puțin frecvente în care ribavirinum* este utilizată pentru tratament la pacienții cu insuficiență renală, doza trebuie ajustată în funcție de funcția renală.
VHB (AgHBs, anti-HBc, anti-HBs), HIV, serologie HAV	<p>Dacă este pozitiv HIV, tratamentul pentru HIV trebuie să ia în considerare interacțiunile medicamentoase.</p> <p>Dacă AgHBs este pozitiv sau anti-HBc este pozitiv, se stabilește coinfectia cu VHB (riscul reactivării VHB). Consultație medicului specialist infecționist/hepatolog este recomandată persoanelor cu coinfectie cu VHB sau HIV.</p> <p>Dacă sunt seronegative, vaccinați împotriva HAV, VHB.</p>

<p>Teste pentru excluderea altor boli hepatice comune (la necesitate):</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Saturația transferinei ✓ Ig G 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Poate sugera hemocromatoză. ✓ Creșterea imunoglobulinei G poate reflecta ciroza sau posibil, hepatită autoimună
<p>Electrocardiograma dacă terapia cu ribavirinum* este planificată și pacientul este în vârstă de > 50 ani sau are factori de risc cardiac</p>	<p>Screening pentru boli cardiace ischemice</p>
<p>Semne ale bolilor cronice ale ficatului</p>	
<p>Hemoleucograma completă cu trombocite și viteza de sedimentare a hematiilor</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Nivelul inițial al hemoglobinei • Trombocite scăzute - hipertensiune portală suspectă
<p>Teste hepatice de rutină:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ALT, AST • bilirubina, albumina, GGTP, INR (la necesitate) 	<p>Albumină scăzută, bilirubină crescută, INR crescut sugerează ciroză avansată</p>
<p>Evaluarea severității bolii hepatice determinate de virusul hepatitei C - stadializarea fibrozei, evaluarea prezenței cirozei hepatice:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Scorul APRI* și/sau FIB-4* • Ecografie hepatică – ultrasonografie transabdominală ** (la necesitate) 	<p>Praguri consecvente fără ciroză:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ APRI <1.0; APRI <0.7 are o valoare predictivă negativă foarte mare pentru a exclude ciroza. ➤ Ecografia normală nu exclude ciroza. <p>Consultul specialiștilor este recomandată persoanelor cu ciroză!</p>
<p>Ecografia Doppler Duplex color a sistemului portal (la pacienții cu ciroză)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Permite estimarea semnelor de hipertensiune portală prin măsurarea diametrului vaselor din hilul splinei, dar și stabilirea vitezei și volumului fluxului sangvin prin vena portă și cea lienală, prin artera hepatică; poate detecta tromboze în sistemul portal
<p>Metode endoscopice: endoscopia digestivă superioară (la necesitate)</p>	<p>Metodă utilă pentru evidențierea semnelor de hipertensiune portală</p>

Notă:

*Toate persoanele cu VHC trebuie să aibă evaluarea fibrozei.

**Ecografia transabdominală evidențiază modificările de la nivelul parenchimului hepatic, semnele de hipertensiune portală, fiind utilizată și în screeningul cancerului hepatocelular.

& Ribavirinum* - dozare în cazul tratamentului hepatitei virale C:

- ✓ CrCl ≥50 ml/minut: Nu sunt necesare ajustări ale dozei.
- ✓ CrCl <50 ml/minut: Utilizarea este contraindicată.

- Tablete Ribavirinum*:

- ✓ CrCl >50 ml/minut: Nu sunt necesare ajustări ale dozei.
- ✓ CrCl 30 până la 50 ml/minut: Alternați 200 mg și 400 mg o dată la două zile.

- ✓ CrCl <30 ml/minut: 200 mg o dată pe zi.
- ✓ Insuficiența renală cronică care necesită hemodializă: 200 mg o dată pe zi
- **Abrevieri:** anti-HBc - anticorp nuclear (*core*) al virusului hepatitei B; anti-HBs - anticorp de suprafață al virusului hepatitei B; **APRI** - indicele raportului dintre valoarea aspartataminotransferază a pacientului (U/L)/valoarea limitei superioare a normei pentru aspartataminotransferază = 40 (U/L) x 100/conținutul de trombocite la pacient (x10⁹/L); AgHBs - antigen de suprafață a virusului hepatitei B; VHB - virusul hepatitei B; VHC - virusul hepatitei C; HIV - virusul imunodeficienței umane; Ig G - imunoglobulina G; INR - raport normalizat internațional.

Caseta 10. Oportunități de evaluare și stadializare a fibrozei hepatice legată de VHC

- Fibroza hepatică legată de VHC este un proces dinamic de cicatrizare în care inflamația cronică stimulează producția și acumularea de colagen și proteine din matricea extracelulară.
- Testele simple de laborator trebuie să fie utilizate în continuare pentru a identifica ciroza evidentă, împreună cu imagistica abdominală, acolo unde este cazul.
- Biopsia hepatică rămâne standardul de aur pentru diagnosticarea altor cauze ale bolii hepatice și pentru stabilirea prezenței și severității fibrozei.
- Markerii serici neinvazivi arată utilitate clinică în precizarea prezenței sau absenței fibrozei/cirozei semnificative, dar nu sunt la fel de utili în diferențierea stadiilor intermediare ale fibrozei.
- În general, abordarea optimă a evaluării fibrozei este utilizarea markerilor/testelor serici neinvazive în combinație cu elastografia tranzitorie. Dacă elastografia tranzitorie nu este disponibilă, atunci trebuie utilizați doi markeri/teste serici neinvazive diferiți.
- Concordanța (acordul că fibroza avansată [F3/F4] este prezentă sau absentă) între două metode neinvazive de fibroză este de obicei considerată suficientă pentru a evita biopsia hepatică.
- Biopsia hepatică poate fi luată în considerare dacă două teste neinvazive sunt discordante.
- Dintre testele neinvazive utilizate pentru evaluarea fibrozei hepatice, elastografia tranzitorie este cea mai precisă pentru identificarea cirozei.

Caseta 11. Evaluarea noninvazivă a fibrozei hepatice

Teste neinvazive pentru fibroză — Diferiți markeri neinvazivi ai fibrozei hepatice pot fi foarte utili pentru a evalua gradul de fibroză hepatică prezent. Unele dintre acestea, cum ar fi raportul AST/ALT, indicele AST la raportul trombocitelor (**APRI** și **FIB-4**), pot fi calculate din rezultatele testelor de laborator de rutină (<https://www.mdcalc.com/>). Alte teste de diagnostic neinvazive specializate includ FibroSure și elastografia tranzitorie pe bază de ultrasunete. Beneficiile potențiale ale acestor markeri neinvazivi sunt ușurința în administrare și costul mai mic în comparație cu biopsia hepatică. De asemenea, acestea pot fi repetate în timp pentru a monitoriza progresul bolii hepatice și pot prezice rezultatele clinice mai bine decât biopsia hepatică.

- * **Indice APRI** = Valoarea aspartat aminotransferază (AST) a pacientului (U/L)/Valoarea limitei superioare a normei pentru AST = 40 (U/L) x 100/Conținutul de trombocite la pacient ($\times 10^9/L$).

<https://www.mdcalc.com/>

Interpretarea APRI:

DESCHIS $\leq 0,3$:	Ciroză sau fibroză semnificativă puțin probabilă
APRI $>0,3$ și $\leq 0,5$:	Ciroză puțin probabilă, fibroză semnificativă posibilă
APRI $>0,5$ și $\leq 1,5$:	Fibroză semnificativă sau ciroză posibilă
APRI $>1,5$ și ≤ 2:	Fibroză semnificativă probabilă, posibilă ciroză
APRI >2:	Probabil ciroză

** **FIB-4 index** = Vârsta pacientului (în ani) x Valoarea AST (în U/L)/Conținutul de trombocite la pacient ($\times 10^9/L$) x $\sqrt{\text{Valoarea ALT a pacientului (U/L)}}$. Este validat doar pentru fibroză și nu este validat pentru ciroză.

FibroIndex este o metodă simplă de notare constând din măsurarea a trei marcheri biochimici: AST, număr de trombocite și gamma globulină. *FibroIndex* [Hepatology. 2007;45(2):297.]. A fost propus ca marker al fibrozei semnificative în hepatita virală cronică C.

Interpretare **FIB-4**: <https://www.mdcalc.com/>

Puncte $<1,45$:	Ciroza este mai puțin probabilă
Puncte $\geq 1,45$ și $\leq 3,25$:	Nedeterminat
Puncte $>3,25$:	Ciroza este mai probabilă

Abrevieri: FIB-4 : Fibroză-4; ALT : alanin aminotransferaza; AST : aspartat aminotransferaza.

Note:

- ✓ Intervalul normal de referință pentru trombocite este de aproximativ [150 până la 400 $\times 10^9/L$ (unități SI)].
- ✓ Limitele de diagnostic ale indicelui **FIB -4** produc o valoare predictivă negativă de 94,7% cu o sensibilitate de 73,4% și o valoare predictivă pozitivă de 82,1% cu o specificitate de 98,2%.

- **FibroTest/FibroSur ActiTest** - utilizate pentru evaluarea fibrozei hepatice și a inflamației.

FibroTest estimează fibroza hepatică, folosind un algoritm care include vârsta și sexul pacientului împreună cu cinci marcheri biochimici asociați cu fibroza hepatică: alfa-2-macroglobulină, haptoglobină, GGTP, apolipoproteină A1 și bilirubină totală.

ActiTest estimează inflamația hepatică, folosind un algoritm care adaugă un marker direct pentru activitatea inflamatorie (valoarea ALT) la aceiași cinci parametri din *FibroTest*.

Precauție în utilizarea marcherilor biologici pentru stadializarea fibrozei includ prezența oricăreia dintre următoarele: boala Gilbert, hemoliza acută, inflamație acută hepatică, colestază extrahepatică, insuficiență renală, post-transplant, administrarea de medicamente care pot provoca hiperbilirubinemie neconjugată.

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

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

Elastografia estimează rigiditatea ficatului prin aplicarea undelor mecanice și măsurarea vitezei de propagare a acestora prin țesut folosind imagini. Opțiunile de modalități includ ultrasunete (adică, elastografie tranzitorie [TE], imagistica cu impuls de forță de radiație acustică [ARFI], elastografie bidimensională [2D] cu undă de forfecare [SWE]) și RMN (adică, elastografie prin rezonanță magnetică [MRE]). 2D-SWE și MRE pot fi integrate cu imagistica hepatică morfologică convențională în aceeași ședință. Elastografia de tulpină prezintă mișcarea țesuturilor de-a lungul căii și SWE tangențială la calea forței mecanice aplicate.

- Tehnica de elastografie bazată pe ultrasunete utilizată în practica clinică pentru evaluarea rigidității hepatice este elastografia cu unde de forfecare (SWE). Țesutul fibrotic diferă de țesutul sănătos prin modul în care răspunde la excitație (adică undele de forfecare se propagă mai repede în țesutul fibrotic).
- Există mai multe metode pentru efectuarea SWE, inclusiv elastografia tranzitorie, punct-SWE și bidimensional-SWE - (2D)-SWE. Punct-SWE (Point-SWE) și 2D-SWE utilizează impulsul de forță de radiație acustică (ARFI) pentru a genera unde de forfecare. ARFI folosește impulsuri de „împingere” a forței de radiație acustică concentrată pentru a deforma țesutul și a genera unde de forfecare de amplitudine mică. Undele de forfecare rezultate sunt urmărite și este afișată distribuția deplasării sau valoarea sa normalizată. Măsurătorile vitezei undei de forfecare sunt luate fie dintr-o zonă mică (de obicei 5 pe 10 mm, punct-SWE), fie din puncte de măsurare secvențială (2D-SWE).
- ✓ În elastografia tranzitorie, undele de forfecare sunt generate de un piston mecanic cu un traductor cu ultrasunete cu un singur element. Este folosit pentru a împinge ușor pielea peste un spațiu intercostal, rezultând o undă de forfecare care se deplasează prin ficat. Măsurătorile sunt apoi luate de-a lungul direcției fasciculului de ultrasunete.

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

- 2,5-7,0 kPa - F0-F1 (fibroză absentă sau ușoară)
- 7,0-9,5 kPa - F2 (fibroză semnificativă)
- 9.5-12.5 kPa - F3 (fibroză severă)
- > 12,5 kPa - F4 (ciroză)***

Notă:

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

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

*** Persoanele cu rigiditatea hepatică determinată prin elastografie tranzitorie cu valori $\geq 12,5$ kPa sau un scor APRI $\geq 1,0$ pot avea ciroză hepatică și ar trebui să fie referite la un specialist.

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

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

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

Tabelul 6. Avantajele și dezavantajele metodelor neinvazive de evaluare a fibrozei hepatice

Parametrii	Elastografie tranzitorie	pARFI	2D-SWE	Elastografie MR	Biomarkeri serici
Avantaje	Precizie ridicată, rezultate rapide	Precizie ridicată, rezultate rapide	Precizie ridicată, rezultate rapide	Precizie ridicată	Disponibilitate
	Reproductibilitatea	Reproductibilitatea	Reproductibilitatea	Reproductibilitatea	Reproductibilitatea
	Foarte ușor de învățat	Ușor de învățat	Ușor de învățat, zonă de măsurare mai mare decât alte tehnici cu ultrasunete	Examinarea întregului ficat	
		Se obțin și imagini ecografice convenționale	Se obțin și imagini ecografice convenționale	Se obțin și imagini RM convenționale	

		Obezitatea și ascita nu sunt limitative	Ascita nu este limitativă	Obezitatea și ascita nu sunt limitative	
Dezavantaje	Cerințe tehnice (echipamente pentru elastografie)	Cerințe tehnice (echipamente cu ultrasunete)	Cerințe tehnice (echipamente cu ultrasunete)	Cerințe tehnice (echipament de imagistică RM)	Nespecific (de exemplu, hiperbilirubinemie, hemoliză, inflamație)
	Cost intermediar	Cost intermediar	Cost intermediar	Cost ridicat, consumator de timp	Cost relativ ridicat, disponibilitate limitată (brevet)
	Recunoașterea limitată a stadiilor intermediare ale fibrozei	Recunoașterea limitată a stadiilor intermediare ale fibrozei	Recunoașterea limitată a stadiilor intermediare ale fibrozei	Recunoașterea limitată a stadiilor intermediare ale fibrozei	Recunoașterea limitată a stadiilor intermediare ale fibrozei
	Selectare oarbă a zonei de măsurare			Nu se aplică în cazul depunerilor de fier	Rezultatele nu sunt disponibile imediat
	Valoare restricționată la pacienții obezi și la pacienții cu ascită	Gamă îngustă de valori, zonă mică de măsurare			
	Valori false pozitive la pacienții cu hepatită acută, coleastăzie și insuficiență cardiacă	Criteriile de calitate nu sunt bine definite	Criteriile de calitate nu sunt bine definite		

Abrevieri: pARFI: elastografie cu undă de forfecare punctuală utilizând impulsul forței de radiație acustică; 2D-SWE: elastografie bidimensională cu undă de forfecare; MR: rezonanța magnetică.

Caseta 12. Evaluarea invazivă a fibrozei hepatice. Rolul biopsiei hepatice.

Nu efectuăm în mod obișnuit biopsie hepatică la pacienții cu infecție cronică cu VHC. Pe măsură ce tratamentul pentru VHC continuă să devină mai puțin toxic și mai eficient, există mai puțin necesitatea de a stadializa cu precizie boala hepatică a pacientului prin biopsie.

Limitările biopsiei hepatice includ:

- ✓ Eroarea de eșantionare, care duce la interpretare greșită la 10 -15% dintre pacienți. Astfel, diagnosticul de ciroză poate fi omis, ceea ce duce la o asigurare falsă pentru clinician și pacient.
- ✓ Variabilitate semnificativă între observatori în interpretarea biopsiilor hepatice.
- ✓ Cheltuieli și risc de complicații, având în vedere natura sa invazivă.

Cu toate acestea, spre deosebire de markerii neinvazivi ai fibrozei, o biopsie hepatică poate stabili prezența unor boli concomitente (cum ar fi hemocromatoza, hepatita alcoolică, steatohepatita nonalcoolică/boala ficatului gras nealcoolic și sarcoidoza hepatică) și gradul în care aceste afecțiuni contribuie la boala hepatică pacientului.

Efectuăm biopsie hepatică numai la pacienți selecționați cu infecție cu VHC, inclusiv cei cu transplant hepatic, suspectare de boală hepatică autoimună, boală hepatică indusă de medicamente și la cei pentru care diagnosticul este îndoielnic.

O altă strategie propusă, dacă resursele sunt disponibile, este utilizarea a două tipuri de teste neinvazive pentru fibroză (adică testul biomarkerului și elastografia hepatică tranzitorie) și rezervarea biopsiei pentru acei pacienți care au rezultate discordante la aceste două teste.

▪ **Clasificarea modificărilor histologice hepatice:**

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

C.2.2.5. Intervenții și de proceduri de diagnostic la diferite nivele de îngrijire a pacienților

Tabelul 7. Lista de intervenții și de proceduri de diagnostic la nivel de AMP

<i>Intervenții și proceduri de diagnostic la nivel de asistență medicală primară</i>	
Obligatoriu	Recomandabil
<ul style="list-style-type: none"> • Hemoleucogramă, trombocite, VSH • Teste hepatice de rutină: ALT, AST, FA, GGTP, bilirubina, albumina • Teste de evaluare neinvazivă a fibrozei și de prezicere a cirozei: Scorul APRI * și scorul FIB-4** • Protrombina***, INR*** • Creatinina, cu calcul al ratei de filtrare glomerulară estimate (eGFR) • Markerii virali serologici: anti- VHC, AgHBs, anti-HBc, anti-HBs, anti-HDV (la pacienții cu AgHBs pozitiv), anti VHA de clasa IgG, anti HIV-1, anti HIV-2 • Femeile în vârstă fertilă trebuie testate pentru sarcină la inițierea tratamentului antiviral • USG organelor abdominale • Indice de greutate și masă corporală • Consultul medicului specialist în boli infecțioase sau în gastroenterologie/hepatologie, sau medicului specialist în medicina internă cu competență în tratament antiviral 	<ul style="list-style-type: none"> • Protrombina, INR • Proteina totală și fracțiile proteice • Lactatdehidrogenaza (LDH) • Lipidograma • Glucoza • Ureea • Ionograma • Colinesteraza • Analiza generală a urinei • Electrocardiograma (ECG)

Notă:

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

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

*** Recomandabil - pentru toți pacienții și obligatoriu - pentru pacienții cu nivelul de trombocite < $150 \times 10^9/L$.

C.2.2.6. Criteriile de spitalizare

Caseta 13. Criteriile de spitalizare

1. Precizarea severității boli hepatice determinate de VHC și distincția dintre hepatită și ciroză hepatică.*
2. Hepatita virală C cronică cu manifestări extrahepatice, inclusiv - autoimune pentru precizarea diagnosticului și elaborarea tacticii de tratament adecvat.**
3. Ciroza hepatică virală C cu progresarea rapidă a bolii pentru evaluarea indicațiilor de transplant hepatic.

4. Ciroza hepatică virală C cu prezența complicațiilor cu risc vital.
5. Boală hepatică cronică determinată de VHC cu suspjecție de carcinom hepatocelular (formațiune tumorală identificată prin metodă imagistică +/- nivel sporit al alfa-fetoproteinei) pentru evaluarea diagnosticului clinic și identificarea tacticii terapeutice.
6. Necesitatea intervențiilor și procedurilor de diagnostic, care nu pot fi executate în condiții de ambulator (laparoscopia, biopsia ficatului, colangiografia endoscopică retrogradă etc.).
7. Pentru precizarea patologiei concomitente și individualizarea tratamentului antiviral.***
8. Eventuale efecte adverse și complicații ale tratamentului antiviral.

Notă:

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

C.2.2.7. Managementul infecției cronice cu virusul hepatitei C

C.2.2.7.1. Modificarea comportamentului

Caseta 14. Tratamentul nemedicamentos. Modificarea comportamentului pacienților cu hepatită virală cronică cu virusul hepatitei C/ciroză hepatică virală C

- Regim igienico-dietetic individualizat în funcție de severitatea bolii hepatice, prezența manifestărilor extrahepatice, a comorbidităților
- Persoanele care au boală hepatică determinată de infecția cronică cu VHC vor fi consiliați cu privire la protejarea ficatului de alte afecțiuni, inclusiv întreruperea consumului de alcool, strategii de scădere în greutate dacă sunt supraponderali și cum să minimizeze riscul de transmitere a VHC la alții.

C.2.2.7.2. Principii de bază în tratamentul pacientului cu hepatită virală cronică cu virusul hepatitei C/ciroză hepatică virală C

Tabelul 8. Lista medicamentelor cu acțiune antivirală directă (DAA) aprobate în Europa, pentru tratamentul infecției cu VHC și formulări pediatrice încă neaprobate (informații furnizate de *Abbvie* și *Gilead* la cererea comisiei)

Produs	Prezentare	Pozologie
Sofosbuvirum*	<ul style="list-style-type: none"> • Comprimate care conțin 400 mg sofosbuvirum* • Comprimate cu jumătate de concentrație care conțin 200 mg sofosbuvirum* 	<ul style="list-style-type: none"> • 1 comprimat, o dată pe zi, cu sau fără alimente • 1 comprimat, o dată pe zi, cu sau fără alimente
Sofosbuvirum+velpatasvirum*	<ul style="list-style-type: none"> • Comprimate care conțin 400 mg sofosbuvirum și 100 mg velpatasvirum* • Comprimate cu jumătate de concentrație care conțin 200 mg sofosbuvirum și 50 mg velpatasvirum* • Granule care conțin 50 mg sofosbuvirum și 12,5 mg velpatasvirum*. 	<ul style="list-style-type: none"> • 1 comprimat administrat oral o dată pe zi, cu sau fără alimente. • Trei sau patru granule o dată pe zi, zilnic, în funcție de greutatea corporală
Sofosbuvirum + velpatasvirum + voxilaprevirum*	<ul style="list-style-type: none"> • Tablete care conțin 400 mg sofosbuvirum, 100 mg Velpatasvirum și 100 mg voxilaprevirum*. 	<ul style="list-style-type: none"> • 1 comprimat administrat oral o dată pe zi, <u>cu alimente</u>
Glecaprevirum + pibrentasvirum*	<ul style="list-style-type: none"> • Tablete care conțin 100 mg glecaprevirum și 40 mg pibrentasvirum*. • Granule filmate de glecaprevirum și pibrentasvirum* în plicuri care conțin 50 mg glecaprevirum și 20 mg pibrentasvirum* amestecate împreună într-o cantitate mică de alimente. 	<ul style="list-style-type: none"> • 3 comprimate administrate oral o dată pe zi, <u>cu alimente</u> • Trei până la cinci plicuri o dată pe zi, în funcție de greutatea corporală
Grazoprevirum + elbasvirum*	<ul style="list-style-type: none"> • Tablete care conțin 100 mg grazoprevirum și 50 mg elbasvirum* 	<ul style="list-style-type: none"> • 1 comprimat administrat oral o dată pe zi, cu sau fără alimente.

***Avertisment: Reactivarea virusului hepatitei B:** Testați toți pacienții pentru dovezi de infecție actuală sau anterioară cu virusul hepatitei B (VHB) pre-tratament cu sofosbuvirum*. Reactivarea VHB a fost raportată la pacienții infectați concomitent cu virusul hepatitei C (VHC) care urmau sau au finisat tratamentul cu antivirale cu acțiune directă împotriva VHC și nu administrau tratament antiviral împotriva VHB. Unele cazuri au dus la hepatită fulminantă, insuficiență hepatică și deces. Monitorizați pacienții infectați concomitent cu VHC/VHB pentru riscul apariției hepatitei sau a reactivării VHB în timpul tratamentului cu VHC și urmăriți post-tratament. Inițiați gestionarea adecvată a pacientului pentru infecția cu VHB, așa cum este indicat clinic.

Notă:

- ✓ *Nu este necesară ajustarea dozei de sofosbuvirum pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Deși clearance-ul renal este forma majoră de eliminare a sofosbuvirum și expunerea este crescută la pacienții cu insuficiență renală severă, inclusiv cei aflați pe dializă, studiile sugerează utilizarea în siguranță fără ajustarea dozei la această populație.
- ✓ *Regimurile care conțin sofosbuvirum s-au dovedit a fi sigure la pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă, inclusiv cei cu rata de filtrare glomerulară estimată (eGFR) <30 ml/min/1,73 /m² și cei cu boală renală în stadiu terminal care necesită hemodializă, cu sau fără decompensare hepatică [<https://doi.org/10.1111/liv.14299>].
- ✓ *Când este utilizat la pacienții cu ciroză, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child Pugh clasa B) sau severă (Child Pugh clasa C).
- ✓ *Sofosbuvirum este bine tolerat timp de 12 până la 24 de săptămâni de administrare.
 - ✓ & - Formulare pediatrică.
 - ✓ # - În curs de aprobare.

Tabelul 9. Medicamente antivirale cu acțiune directă (DAA) în funcție de clasă

Inhibitori de protează NS3/4A	Inhibitori NS5A	NS5B inhibitori de ARN-polimerază dependenți de ARN
Glecaprevirum*	Daclatasvirum*	Inhibitori ai polimerazei nucleotide (NPI): - Sofosbuvirum*
Grazoprevirum*	Elbasvirum*	
Paritaprevirum*	Ledipasvirum*	
Simeprevirum*	Ombitasvirum*	Inhibitori non-nucleozidici de polimerază (NNPI): - Dasabuvirum*
Voxilaprevirum*	Pibrentasvirum	
	Velpatasvirum*	

Notă - *Medicamente neînregistrate Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor în Republica Moldova

Tabelul 10. Caracteristicile agenților antivirali cu acțiune directă pentru infecția cu virusul hepatitei C

	Inhibitori de protează	Inhibitori ai polimerazei nucleos(t)ide	Inhibitori non-nucleozidici de polimerază	Inhibitori NS5A
Potentă	Ridicat (variază în funcție de genotipul VHC)	Moderat spre ridicat (consecvent între genotipurile și subtipurile VHC)	Variază în funcție de genotipul VHC	Ridicat (împotriva mai multor genotipuri-HCV)
Barieră în calea rezistenței	Scăzută (1a <1b)	Ridicată (1a = 1b)	Foarte scăzută (1a <1b)	Scăzută (1a <1b)

Potențial de interacțiuni medicamentoase	Înalt	Scăzut	Variabil	Scăzut spre moderat
Toxicitate	Erupecie cutanată, anemie, ↑ bilirubină	Toxicitate mitocondrială, interacțiuni cu antiretrovirale HIV (inhibitori nucleozidici de revers transcriptază) și cu ribavirinum*	Variabil	Variabil
Dozare	zilnic până la trei ori pe zi	zilnic până la două ori pe zi	zilnic până la trei ori pe zi	zilnic
Comentarii	Inhibitorii de protează de generație ulterioară sunt de așteptat să aibă bariere mai mari la rezistență și să fie pan-genotip	Țintă unică pentru legarea la locul activ	Multe ținte pentru legarea la situsurile alosterice	Mecanisme multiple de acțiune antivirale

Notă:

- ✓ Țintele principale ale agenților antivirali cu acțiune directă sunt proteinele nestructurale (NS) codificate de VHC, care sunt vitale pentru replicarea virusului. Inhibitorii de protează blochează funcția serin proteazei NS3/NS4A. Inhibitorii nucleozidici și nonnucleozidici blochează funcția polimerazei NS5B. Proteina NS5A are un rol prezumtiv în organizarea complexului de replicare și în reglarea replicării. Este, de asemenea, implicat în asamblarea particulei virale care este eliberată din celula gazdă.
- ✓ *Astfel de toxicități au afectat clasa inhibitorilor nucleozidici în ansamblu. Cu toate acestea, primul inhibitor al polimerazei nucleozide disponibile, sofosbuvirum, nu a fost asociat cu o toxicitate gravă.

C.2.2.7.3. Terapia antivirală inițială la adulții cu infecție cronică virală C

Regimuri de tratament antiviral recomandate pentru bolile hepatice determinate de infecția cronică cu VHC

Tabelul 11. Regimul pangenotipic de sofosbuvirum+velpatasvirum* pentru tratamentul infecției cronice cu VHC

Indicații de tratament al infecției cronice cu VHC cu regimul pangenotipic Sofosbuvirum și velpatasvirum*	Posologia
Tratament naiv fără ciroză sau cu ciroză compensată, genotipurile 1, 2, 3*, 4, 5 sau 6:	Oral: 1 comprimat o dată pe zi timp de 12 săptămâni
Ciroză decompensată, genotipurile 1, 2, 3, 4, 5 sau 6:	Oral: 1 comprimat o dată pe zi în asociere cu ribavirinum* concomitentă timp de 12 săptămâni; dacă ribavirinum* nu este eligibilă, 1 comprimat o dată pe zi timp de 24 de săptămâni
Ciroză decompensată, cu eșec anterior al tratamentului pe bază de sofosbuvirum sau inhibitor NS5A, genotipurile 1, 2, 3, 4, 5 sau 6:	Oral: 1 comprimat o dată pe zi în asociere cu ribavirinum* concomitentă timp de 24 de săptămâni
Post transplant de rinichi, genotipurile 1, 2, 3, 4, 5 sau 6: Tratament antiviral naiv și cu experiență la medicamente cu acțiune indirectă, fără ciroză sau cu ciroză compensată:	Oral: 1 comprimat o dată pe zi timp de 12 săptămâni
După transplant hepatic, genotipurile 1, 2, 3, 4, 5 sau 6: ✓ Tratament antiviral naiv și cu experiență la tratament cu acțiune indirectă, fără ciroză sau cu ciroză compensată: ✓ Ciroză decompensată:	✓ Oral: 1 comprimat o dată pe zi timp de 12 săptămâni ✓ Oral: 1 comprimat o dată pe zi în asociere cu ribavirinum* concomitentă timp de 12 săptămâni (tratament naiv) sau 24 săptămâni (cu experiență de tratament antiviral cu acțiune indirectă)

Notă:

- Dozare și administrare – Este disponibil sub formă de comprimat combinat cu doză fixă a inhibitorului NS5B sofosbuvirum* (400 mg) și a inhibitorului NS5A velpatasvirum* (100 mg) și se administrează o dată pe zi, cu sau fără alimente.
- *Pacienții cu genotip 3, cu ciroză compensată trebuie testați pentru substituția asociată cu rezistență la NS5A (RAS) Y93H pentru velpatasvirum*; dacă este prezent, utilizați sofosbuvirum 400 mg +velpatasvirum 100 mg în combinație cu ribavirinum* sau selectați un regim diferit.
- **Dozare: Insuficiență renală: Adult**
 - ✓ Insuficiență ușoară, moderată sau severă: nu este necesară ajustarea dozei.
 - ✓ Boală renală în stadiu terminal care necesită hemodializă: nu este necesară ajustarea dozei.
- **Dozare: Insuficiență hepatică: Adult**
 - ✓ *Insuficiență hepatică preexistentă*: insuficiență ușoară, moderată sau severă (clasa Child-Pugh A, B sau C): nu este necesară ajustarea dozei.

✓ *Hepatotoxicitate în timpul tratamentului:*

- Creșteri asimptomatice ale ALT <10 ori: monitorizați îndeaproape cu repetarea testelor la fiecare 2 săptămâni. Dacă supraînnălțarea persistă, luați în considerare oprirea terapiei. Creștere <10 ori a ALT față de valoarea inițială cu slăbiciune, greață, vărsături, icter sau creștere semnificativă a bilirubinei, fosfatazei alcaline sau INR: întrerupeți administrarea antiviralelor cu acțiune directă.
- Creștere ≥10 ori a ALT față de valoarea inițială în orice moment în timpul tratamentului: întrerupeți terapia antivirală cu acțiune directă, în special cu semne și simptome de inflamație hepatică sau creșterea bilirubinei conjugate, fosfatazei alcaline sau INR.

• **Ajustarea dozei pentru terapia concomitentă:**

- Există **interacțiuni medicamentoase semnificative**, care necesită ajustarea dozei/frecvenței sau evitarea.

Interacțiuni medicamentoase – Velpatasvirum*, ca și sofosbuvirum*, este un substrat al transportorului medicamentului P-glicoproteinei (P-gp), astfel încât medicamentele care sunt inductori intestinali puternici de P-gp pot scădea nivelurile de velpatasvirum*. Astfel, administrarea concomitentă de sofosbuvirum 400 mg + velpatasvirum* 100 mg nu este recomandată cu Rifampin, rifabutin, Rifapentinum, sunătoare, carbamazepină, phenytoinum, phenobarbitalum, Oxcarbazepinum sau tipranavirum +ritonavirum.

De asemenea, nu este recomandată administrarea concomitentă cu efavirenz, care scade nivelurile de velpatasvirum*. În plus, ca inhibitor al P-gp, velpatasvirum* poate crește absorbția substraturilor P-gp.

Nivelurile crescute ale pH-ului gastric scad absorbția velpatasvirum*; astfel, administrarea concomitentă cu inhibitori ai pompei de protoni este în mod ideal evitată. Dacă este necesar un inhibitor al pompei de protoni, acestea pot fi administrate concomitent, dar este important să urmați instrucțiunile producătorului: sofosbuvirum 400 mg+ velpatasvirum* 100 mg trebuie administrat cu alimente și administrat cu patru ore înainte de omeprazolom 20 mg (alți inhibitori ai pompei de protoni nu au fost studiați).

Niciun medicament care nu trebuie utilizat cu sofosbuvirum* (cum ar fi *amiodaronum*), nu trebuie utilizat împreună cu sofosbuvirum 400 mg+ velpatasvirum* 100 mg. Pentru alte interacțiuni medicamentoase specifice, consultați programul de interacțiuni medicamentoase.

Tabelul 12. Regimul pangentipic sofosbuvirum/velpatasvirum/voxilaprevirum* pentru tratamentul infecției cronice cu VHC

Indicații de tratament al infecției cronice cu VHC cu regimul pangentipic sofosbuvirum + velpatasvirum + voxilaprevirum*	Posologia Sofosbuvirum 400 mg+ Velpatasvirum 100 mg+ Voxilaprevirum* 100 mg
Tratament naiv, genotip 3 cu ciroză compensată și substituție Y93H asociată rezistenței NS5A la valoarea inițială pentru velpatasvirum* (agent alternativ):	oral: 1 comprimat, o dată pe zi timp de 12 săpt. IDSA (AASLD) 2023).
Pacienți cu experiență în tratament (toate genotipurile) fără ciroză sau cu ciroză compensată:	

Eșecuri ale tratamentului pe bază de sofosbuvirum*:	oral: 1 comprimat, o dată pe zi, timp de 12 săpt.; pentru pacienții cu genotip 3 și ciroză compensată, utilizarea în asociere cu ribavirinum* bazată pe greutate dacă nu este contraindicată (AASLD/IDSA 2023).
Eșecuri ale tratamentului pe bază de Elbasvirum*/grazoprevirum*	oral: 1 comprimat, o dată pe zi timp de 12 săpt. (AASLD/IDSA 2023).
Eșecuri ale tratamentului cu glecaprevirum + pibrentasvirum*:	oral: 1 comprimat, o dată pe zi timp de 12 săpt.; pentru pacienții cu ciroză compensată, utilizarea în asociere cu ribavirinum* bazată pe greutate dacă nu este contraindicată (AASLD/IDSA 2023).
Eșecuri multiple ale tratamentului antiviral cu acțiune directă, inclusiv sofosbuvirum 400 mg + velpatasvirum 100 mg + voxilaprevirum* 100 mg sau sofosbuvirum* 400 mg plus glecaprevirum 100 mg+ pibrentasvirum* 40 mg	oral: 1 comprimat, o dată pe zi în combinație cu ribavirinum* bazată pe greutate pentru 24 săpt. (AASLD/IDSA 2023).
Hepatită virală C cronică, post transplant	
Hepatită virală C cronică, post transplant (rinichi, ficat) (utilizare <i>off-label</i>)*:	oral: 1 comprimat, o dată pe zi timp de 12 săpt.; pentru pacienții cu ciroză și cu caracteristici inițiale negative multiple (de exemplu, tratament experimentat, genotip 3, prezența carcinomului hepatocelular), luați în considerare utilizarea în asociere cu ribavirinum* (AASLD/IDSA 2023).

Notă:

- Această combinație adaugă inhibitorul NS3/4A voxilaprevirum la inhibitorul NS5B sofosbuvirum și inhibitorul NS5A velpatasvirum*. Acest regim este pangenotipic și este rezervat în principal pacienților care au eșec anterior asupra regimurilor DAA (și predominant care conțin inhibitor NS5A).
- Comprimatul combinat constă din 400 mg sofosbuvirum, 100 mg Velpatasvirum și 100 mg voxilaprevirum* și se administrează o dată pe zi cu alimente.
- Nu se justifică ajustarea dozei pentru insuficiența renală (inclusiv pacienții dializați) sau în cazul insuficienței hepatice ușoare (Child Pugh Clasa A). Acest regim nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă (Child-Pugh B sau C) din cauza expunerilor mai mari la voxilaprevirum observate la acești pacienți.
- **Dozare: Insuficiență renală: Adult**
- ✓ Insuficiență ușoară, moderată sau severă: nu este necesară ajustarea dozei.

- ✓ Boală renală în stadiu terminal care necesită hemodializă: nu este necesară ajustarea dozei.
- **Dozare: Insuficiență hepatică: Adult**
- ✓ *Insuficiență hepatică înainte de inițierea tratamentului:*
- ✓ Insuficiență ușoară (clasa Child-Pugh A): Nu este necesară ajustarea dozei.
- ✓ Insuficiență moderată sau severă (clasa Child-Pugh B sau C): Utilizarea nu este recomandată (din cauza expunerii mai mari la voxilaprevirum).

Hepatotoxicitate în timpul tratamentului:

- Creșteri asimptomatice ale ALT <10 ori: monitorizați îndeaproape cu repetarea testelor la ficare 2 săptămâni. Dacă creșterea persistentă rămâne, luați în considerare oprirea terapiei (AASLD/IDSA 2021).
- Creștere <10 ori a ALT față de valoarea inițială cu slăbiciune, greață, vărsături, icter sau creștere semnificativă a bilirubinei, fosfatazei alcaline sau INR: întrerupeți administrarea antiviralelor cu acțiune directă (DAA) (AASLD/IDSA 2021).
- Creștere ≥10 ori a ALT față de valoarea inițială în orice moment în timpul tratamentului: întrerupeți terapia DAA, în special cu semne și simptome de inflamație hepatică sau creșterea bilirubinei conjugate, fosfatazei alcaline sau INR (AASLD/IDSA 2021).
- **Interacțiuni medicamentoase** – Aceleași interacțiuni medicamentoase cu sofosbuvirum+ velpatasvirum* se aplică și sofosbuvirum+ velpatasvirum+ voxilaprevirum*. În plus, administrarea concomitentă cu Rifampin este contraindicată și nu este recomandată cu atazanavir, lopinavir, anumite statine (rosuvastatinum și pitavastatinum) și cyclosporinum.

Pentru alte interacțiuni medicamentoase specifice, consultați programul de interacțiuni medicamentoase

Tabelul 13. Regimul pangenotipic Glecaprevirum*/pibrentasvirum pentru tratamentul infecției cronice cu VHC

Indicații de tratament al infecției cronice cu VHC cu regimul pangenotipic <u>glecaprevirum*+pibrentasvirum</u>	Posologia Comprimatul combinat este format din glecaprevirum 100 mg+ pibrentasvirum* 40 mg
<i>Pacienți naivi la tratament fără ciroză sau cu ciroză compensate, Genotipul 1, 2, 3, 4, 5 sau 6:</i>	oral: 3 comprimate (glecaprevirum 100 mg+ pibrentasvirum* 40 mg per comprimat) o dată pe zi timp de 8 săptămâni. Notă: Pentru pacienții coinfectați cu HIV/virusul hepatitei C (VHC) cu genotip 1, 2, 3 sau 4 și ciroză compensate sau genotip 5 sau 6 (fără ciroză sau cu ciroză compensată), se recomandă o durată de 12 săptămâni
<i>Pacienți cu experiență în tratament (toate genotipurile) fără ciroză sau cu ciroză compensată:</i>	
Eșecuri ale tratamentului cu <u>Glecaprevirum+ Pibrentasvirum*</u>	oral: 3 comprimate (glecaprevirum 100 mg+ pibrentasvirum* 40 mg per comprimat) o dată pe zi în asociere cu

	sofosbuvirum și ribavirinum* bazată pe greutate timp de 16 săptămâni
Eșecuri multiple ale tratamentului antiviral cu acțiune directă, inclusiv sofosbuvirum+ velpatasvirum+ voxilaprevirum* sau sofosbuvirum plus glecaprevirum+ pibrentasvirum*:	oral: 3 comprimate (glecaprevirum 100 mg+ pibrentasvirum* 40 mg per comprimat) o dată pe zi în combinație cu sofosbuvirum 400 mg și ribavirinum* bazată pe greutate timp de 16 săptămâni ; poate prelungi tratamentul la 24 de săptămâni în cazuri dificile (de exemplu, genotipul 3 cu ciroză sau insuficiență după sofosbuvirum plus glecaprevirum + pibrentasvirum*)
Eșecuri ale tratamentului pe bază de sofosbuvirum* (agent alternativ):	oral: 3 comprimate (glecaprevirum 100 mg+ pibrentasvirum* 40 mg per comprimat) o dată pe zi timp de 16 săptămâni. Notă: Nu este recomandat pentru pacienții cu expunere anterioară la un inhibitor NS5A plus un regim de inhibitor de protează NS3/4 (de exemplu, elbasvirum + grazoprevirum*) sau pentru infecția de genotip 3 cu experiență cu sofosbuvirum*+ inhibitor NS5A.
Hepatita C, cronică, posttransplant (rinichi, ficat):	Notă: Nu este recomandat pentru utilizare în tratamentul antiviral cu acțiune directă – primitorii cu experiență de transplant de rinichi sau ficat.
Pentru pacienții fără VHC care sunt primitori de organe de la donatori – donatori viremici cu VHC (utilizare off-label):	Oral: 3 comprimate (glecaprevirum 100 mg+ pibrentasvirum* 40 mg per comprimat) o dată pe zi timp de 8 săptămâni (organe nonhepatice) sau 12 săptămâni (alogrefe hepatice); dacă inițierea tratamentului este întârziată dincolo de prima săptămână posttransplant de organe nonhepatice, extindeți tratamentul la 12 săptămâni sau pentru primitorii de alogrefe hepatice.

Notă:

- Inhibitorul de protează NS3/4A glecaprevirum* și inhibitorul NS5A pibrentasvirum sunt coformulați într-o singură tabletă. Comprimatul combinat este format din glecaprevirum* 100 mg și pibrentasvirum 40 mg. Doza zilnică constă în trei comprimate luate în același timp, administrate cu alimente. Regimul este pangenotipic și are o barieră ridicată împotriva rezistenței.

- **Glecaprevirum*+pibrentasvirum** poate fi utilizat la pacienții cu orice grad de insuficiență renală, inclusiv cei aflați pe dializă, fără a fi nevoie de modificări ale dozei.
- Regimul este contraindicat la pacienții cu ciroză decompensată (Child-Pugh clasa B sau C) din cauza riscului de agravare a funcției hepatice sau de insuficiență hepatică. Este în general sigur în rândul pacienților cu ciroză compensată (Child-Pugh clasa A) în ciuda creșterii de două ori a nivelurilor de glecaprevirum* la astfel de pacienți. Este important să ne asigurăm că boala hepatică nu este mai avansată.
- **Dozare: Insuficiență renală: Adult**
 - Nu este necesară ajustarea dozei.
- **Dozare: Insuficiență hepatică: Adult**
 - *Insuficiență hepatică preexistentă:*
 - ✓ Insuficiență ușoară (clasa Child-Pugh A): Nu este necesară ajustarea dozei.
 - ✓ Insuficiență moderată sau severă (clasa Child-Pugh B sau C): Utilizarea este contraindicată.
 - ✓ Antecedente de decompensare hepatică: Utilizarea este contraindicată.
 - *Hepatotoxicitate în timpul tratamentului:*
 - ✓ Creșteri asimptomatice ale ALT <10 ori: monitorizați îndeaproape cu repetarea testelor la fiecare 2 săptămâni. Dacă supraînălțarea persistă, luați în considerare oprirea terapiei Creștere <10 ori a ALT față de valoarea inițială cu slăbiciune, greață, vărsături, icter sau creștere semnificativă a bilirubinei, fosfatazei alcaline sau INR: întrerupeți administrarea antiviralelor cu acțiune directă.
 - ✓ Creștere ≥10 ori a ALT față de valoarea inițială în orice moment în timpul tratamentului: întrerupeți terapia antivirală cu acțiune directă, în special cu semne și simptome de inflamație hepatică sau creșterea bilirubinei conjugate, fosfatazei alcaline sau INR .
 - ✓ **Interacțiuni medicamentoase** – Glecaprevirum* și pibrentasvirum sunt substraturi și inhibitori ai P-gp, proteinei de rezistență a cancerului de sân (BCRP) și polipeptidei transportoare de anioni organici (OATP) 1B1/3. Astfel, administrarea concomitentă cu atazanavir și Rifampin este contraindicată. Administrarea concomitentă nu este recomandată cu carbamazepină , medicamente care conțin etinilestradiol (cum ar fi agenți contraceptivi orali), sunătoare, efavirenz, darunavir, lopinavir, ritonavir și anumite statine (atorvastatinum, lovastatinum și simvastatinum).
 - ✓ Pentru alte interacțiuni medicamentoase specifice, consultați programul de interacțiuni medicamentoase

Tabelul 14. Regimul genotipic-specific Elbasvirum*+grazoprevirum* pentru tratamentul infecției cronice cu VHC

Indicații de tratament al infecției cronice cu VHC cu regimul genotipic-specific <u>grazoprevirum**+elbasvirum*</u>	Posologia (Comprimatul combinat este format din glecaprevirum* 100 mg și pibrentasvirum 40 mg)
Genotipul 1a:	
Tratament naiv fără ciroză (agent alternativ):	Oral: 1 comprimat (elbasvirum 50 mg+ grazoprevirum* 100 mg) o dată pe zi timp de 12 săptămâni
Pacienți post-transplant renal, naivi sau cu experiență de antivirale cu acțiune	Oral: 1 comprimat (elbasvirum 50 mg+ grazoprevirum* 100 mg) o dată pe zi, timp de 12 săptămâni.

indirectă, fără ciroză sau cu ciroză compensată (agent alternativ)*:	
Genotipul 1b:	
Tratament-naiv fără ciroză sau cu ciroză compensată:	Oral: 1 comprimat (elbasvirum 50 mg+ grazoprevirum* 100 mg) o dată pe zi timp de 12 săptămâni; 8 săptămâni pot fi luate în considerare pentru pacienții cu fibroză ușoară fără ciroză
Pacienți post-transplant renal, naivi sau cu experiență de antivirale cu acțiune indirectă, fără ciroză sau cu ciroză compensată (agent alternativ)*:	Oral: 1 comprimat (elbasvirum 50 mg+ grazoprevirum* 100 mg) o dată pe zi, timp de 12 săptămâni.
Genotipul 4:	
Tratament naiv fără ciroză sau cu ciroză compensată:	oral: 1 comprimat (elbasvirum 50 mg+ grazoprevirum* 100 mg) o dată pe zi timp de 12 săptămâni
Pacienți post-transplant renal, naivi sau cu experiență de antivirale cu acțiune indirectă, fără ciroză sau cu ciroză compensată (agent alternativ)*:	Oral: 1 comprimat (elbasvirum 50 mg+ grazoprevirum* 100 mg) o dată pe zi, timp de 12 săptămâni.

Notă:

- Elbasvirum*, un inhibitor NS5A și Grazoprevirum, un inhibitor de protează NS3/4A cu o barieră mare de rezistență, sunt coformulate într-o singură tabletă. Comprimatul combinat constă din 50 mg elbasvirum* și 100 mg grazoprevirum* și se administrează o dată pe zi, cu sau fără alimente.
- Înainte de administrarea elbasvirum*+grazoprevirum*, pacienții cu infecție de genotip **1a** trebuie testați pentru prezența substituițiilor asociate cu rezistența la NS5A (RAS) și toți pacienții trebuie să aibă documentație privind aminotransferazele inițiale.
- *Utilizare rezervată pentru pacienții **fără** RAS NS5A inițial pentru elbasvirum* (AASLD/IDSA 2021).
- Elbasvirum*+grazoprevirum* poate fi utilizat la pacienții cu orice grad de insuficiență renală, inclusiv cei aflați pe dializă, fără a fi nevoie de modificări ale dozei.
- Regimul este contraindicat la pacienții cu ciroză Child-Pugh clasa B sau C.
- **Dozare: Insuficiență renală: Adult**
- ✓ CrCl >50 ml/minut: nu este necesară ajustarea dozei.
- ✓ CrCl ≤50 ml/minut: nu este necesară ajustarea dozei. Dacă este utilizat cu ribavirinum* concomitentă, consultați monografia ribavirinum* pentru ajustări ale dozelor.
- ✓ Boală renală în stadiu terminal și hemodializă (nu se îndepărtează prin hemodializă): nu este necesară ajustarea dozei.
- **Dozare: Insuficiență hepatică: Adult**
- *Insuficiență hepatică preexistentă:*
- ✓ Insuficiență ușoară (clasa Child-Pugh A): Nu este necesară ajustarea dozei.
- ✓ Insuficiență moderată sau severă (clasa Child-Pugh B sau C) sau decompensare hepatică anterioară: Utilizarea este contraindicată.
- *Hepatotoxicitate în timpul tratamentului:*

- ✓ Creșteri asimptomatice ale ALT <10 ori: monitorizați îndeaproape cu repetarea testelor la fiecare 2 săptămâni. Dacă creșterea persistentă rămâne, luați în considerare oprirea terapiei
- ✓ Creștere <10 ori a ALT față de valoarea inițială cu slăbiciune, greață, vărsături, icter sau creștere semnificativă a bilirubinei, fosfatazei alcaline sau INR: întrerupeți administrarea antiviralelor cu acțiune directă
- ✓ Creștere de ≥10 ori a ALT față de valoarea inițială în orice moment în timpul tratamentului: întrerupeți terapia antiviral cu acțiune directă, în special cu semne și simptome de inflamație hepatică sau creșterea bilirubinei conjugate, fosfatazei alcaline sau INR

Tabelul 14. Regimul genotip-specific ledipasvirum + sofosbuvirum*

<https://www.hepatitisc.uw.edu/page/treatment/drugs/ledipasvir-sofosbuvir>

Indicații de tratament al infecției cronice cu VHC cu regimul genotip-specific ledipasvirum 90 mg+ sofosbuvirum* 400 mg	Posologia
Genotipul 1	
Pacienți netratați fără ciroză sau cu ciroză compensată (Child-Pugh A):	Ledipasvirum + sofosbuvirum* x 12 săptămâni
Pacienți cu experiență în tratament** fără ciroză:	Ledipasvirum + sofosbuvirum* x 12 săptămâni
Pacienți cu ciroză compensată cu experiență în tratament** (Child-Pugh A):	Ledipasvirum + sofosbuvirum* x 24 săptămâni †
Pacienți care nu au primit tratament și pacienți cu experiență la tratament**, cu ciroză decompensată (Child-Pugh B sau C)	Ledipasvirum + sofosbuvirum plus ribavirinum* x 12 săptămâni.
Genotipul 1 sau 4	
Pacienți primitorii de transplant hepatic, care nu au primit tratament și pacienți cu experiență la tratament**, fără ciroză sau cu ciroză compensată (Child-Pugh A):	Ledipasvirum + sofosbuvirum plus ribavirinum* x 12 săptămâni.
Genotipul 4, 5 sau 6	
Pacienți ** care nu au primit tratament anterior și pacienții care au experimentat tratament fără ciroză sau cu ciroză compensată (Child-Pugh A):	Ledipasvirum + sofosbuvirum plus ribavirinum* x 12 săptămâni

Note:

Pe baza unei analize de subgrup din studiul ION-3, ledipasvirum + sofosbuvirum timp de 8 săptămâni poate fi luat în considerare la pacienții de genotip 1 naivi fără ciroză și care au ARN HCV pretratament mai mic de 6 milioane UI/mL.

**Pacienții cu experiență în tratament includ cei care au eșuat la un regim peginterferon alfa plus ribavirinum*, cu sau fără un inhibitor de protează VHC.

† Ledipasvirum + sofosbuvirum* timp de 12 săptămâni poate fi luat în considerare la pacienții cu ciroză de genotip 1 cu experiență în tratament și care sunt eligibili pentru ribavirinum* (vezi nota de mai jos[§] pentru recomandările privind dozele de ribavirinum*). Pacienți cu ciroză decompensată (Child-Pugh B sau C) și pacienți cu ciroză compensată (Child-Pugh A) cu episoade anterioare de decompensare, cu contraindicații pentru utilizarea ribavirinum* sau cu toleranță slabă la tratament cu ribavirinum* ar trebui să primească combinație cu doză fixă de sofosbuvirum și ledipasvirum* pentru 24 de săptămâni, fără ribavirinum*.

‡ La pacienții cu ciroză decompensată, doza inițială de ribavirinum* este de 600 mg și poate fi titrată până la 1000 mg pentru pacienții <75 kg și 1200 mg pentru cei ≥75 kg în două prize împărțite, cu alimente. Dacă doza inițială de ribavirinum* nu este bine tolerată, doza trebuie redusă conform indicațiilor clinice, pe baza nivelurilor de hemoglobină.

§ Pentru pacienții fără ciroză sau cu ciroză compensată (Child-Pugh A), doza zilnică de ribavirinum* este în funcție de greutate (1000 mg pentru pacienții <75 kg și 1200 mg pentru cei ≥75 kg) administrată oral în două prize împărțite, cu alimente.

- Combinația cu doză fixă de **ledipasvirum + sofosbuvirum*** oferă o opțiune eficientă și bine tolerată de o singură pilulă o dată pe zi pentru tratamentul hepatitei virale C cronice de genotipurile 1, 4, 5 și 6 (infecție cu VHC). Acest regim antiviral cu acțiune directă a fost primul regim fără interferon și ribavirinum* aprobat de FDA pentru a trata hepatita virală C. Ledipasvirum + sofosbuvirum* poate fi utilizat fără ribavirinum* la majoritatea pacienților cu genotip 1A, cu excepția celor care sunt cirofici și au experimentat tratament. În plus, persoanele cu genotipul 1 al VHC pot fi eligibile pentru o durată de 8 săptămâni dacă nu au primit tratament, nu au ciroză și au un nivel de ARN-HCV pretratament mai mic de 6 milioane. Similar cu sofosbuvirum+velpatasvirum*, cealaltă combinație de inhibitori NS5B-NS5A, ledipasvirum + sofosbuvirum* s-a dovedit a fi sigur și eficient pentru tratamentul VHC la persoanele cu ciroză decompensată.
- Pentru pacienții cu orice grad de insuficiență renală, inclusiv boală renală în stadiu terminal care necesită dializă, nu este necesară ajustarea dozei.
- Pentru pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă (clasa Child-Pugh A, B sau C), nu se recomandă ajustarea dozei, dar siguranța și eficacitatea ledipasvirum + sofosbuvirum* la pacienții cu ciroză decompensată nu au fost stabilite.
- **Efecte adverse:** Datele disponibile din studiile clinice au demonstrat că combinația ledipasvirum + sofosbuvirum* a fost foarte bine tolerată. Cele mai frecvente efecte adverse raportate sunt oboseala și durerile de cap.

C.2.2.8. Prognoza în infecția cu virusul hepatitei C

Caseta 15. Prognoza în infecția cu virusul hepatitei C.

- După dobândirea VHC, 50 până la 85% dintre pacienți rămân infectați cronic. Dintre aceștia, aproximativ 5 până la 30% dezvoltă ciroză în următorii 20 până la 30 de ani, deși au fost descrise rate mai lente și mai rapide de progresie a fibrozei. Pacienții care dezvoltă ciroză prezintă un risc suplimentar de complicare a evenimentelor (cum ar fi hemoragia variceală, ascită și encefalopatie) și carcinom hepatocelular, deși mulți pacienți cu ciroză compensată rămân stabili de ani de zile. Supraviețuirea globală este scăzută la pacienții cu infecție cronică cu VHC, în special la cei care au dezvoltat ciroză.
- Nivelul inițial al fibrozei hepatice este un predictor clinic important al progresiei ulterioare a fibrozei. Pacienții fără fibroză și cu inflamație hepatică minimă au un risc foarte scăzut de a evolua spre ciroză. Odată ce un individ a dezvoltat fibroză avansată (adică, fibroză în punte sau stadiul METAVIR F3), riscul de progresie spre ciroză este de aproximativ 10% pe an.
- Factorii gazdă care par a fi asociați negativ cu progresia fibrozei la pacienții individuali infectați cu VHC sunt vârsta mai înaintată, sexul masculin, rasa non-caucazieni, consumul de alcool și comorbiditățile cum ar fi obezitatea sau coinfectia virală. Impactul factorilor virali (cum ar fi genotipul sau diversitatea) este mai puțin evident
- Deși au fost observate creșteri ale nivelurilor serice de aminotransferaze la pacienții cu infecție cronică cu VHC prin utilizarea medicamentelor imunosupresoare, este incert dacă acest lucru afectează progresia fibrozei. Cu toate acestea, anumite populații imunocompromise, cum ar fi pacienții coinfectați cu HIV, pacienții cu transplant de organe solide, pacienții cu neoplazii aflați în chimioterapie au rate accelerate de fibroză.

D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

Prestatori de servicii medicale la nivel de AMP	Personal: medic de familie; asistenta medicului de familie; laborant
	Aparate, utilaj: tonometru, fonendoscop, electrocardiograf, centimetru, cântar; laborator clinic și biochimic standard pentru determinarea: hemoleucogramă completă cu trombocite, VSH; teste hepatice de rutină: enzime hepatice: ALT, AST, FA, GGTP teste ale funcției hepatice: bilirubina, albumina; protrombina, INR; creatinina; analiza generală a urinei; teste-expres pentru AgHBs și pentru anticorpi anti-HCV; Acces pentru: ultrasonografie (USG); endoscopie digestivă superioară (EDS); electrocardiograma (ECG) radiografia cutiei toracice; analize serologice: anticorpi anti-HCV, AgHBs, anticorpi anti-AgHBc, anticorpi anti-AgHBs, anticorpi anti-VHD (la pacienții cu AgHBs pozitiv), anticorpi anti-VHA de clasa IgG, anticorpi anti HIV-1, anticorpi anti HIV-2; efectuarea examinărilor: ARN-HCV, determinată printr-o metodă moleculară sensibilă (limita inferioară de cuantificare ≤15 UI/ml), ADN-VHB, și ARN-VHD – prin PCR, în regim <i>real time</i> .
	Medicamente pentru tratamentul antiviral al infecției cu VHC: Comprimate care conțin sofosbuvirum + velpatasvirum*, doza 400 mg/100 mg (doză fixă în comprimat unic). Tablete care conțin sofosbuvirum velpatasvirum+ voxilaprevirum*, doza 400 mg/100 mg /100 mg (doză fixă în comprimat unic). Tablete care conțin glecaprevirum +pibrentasvirum*, doza 100 mg/ 40 mg. Tablete care conțin grazoprevirum+ elbasvirum*, doza 100 mg/ 50 mg.

	<p>Tablete care conțin sofosbuvirum+ ledipasvirum*, doza 400 mg/90 mg (doză fixă în comprimat unic).</p> <p>Grazoprevirum + Elbasvirum*, doza 100 mg/50 mg (doză fixă în comprimat unic).</p> <p>Comprimate de Sofosbuvirum + Daclatasvirum*, doza 400 mg/60 mg.</p> <p>Medicamente pentru tratamentul antiviral al infecției cu VHB:</p> <p>Analogi nucleozidici: Tenofovirum 300 mg sau Entecavirum* 0,5 mg</p>
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

E. INDICATORI DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PCN

Hepatita virală C cronică la adult

Nr.	Scopul protocolului	Măsurarea atingerii scopului	Metoda de calcul al indicatorului	
			Numărător	Numitor
1.	A îmbunătăți depistarea pacienților cu boli hepatice determinate de infecția cronică cu VHC printre persoanele din grupul de risc	1.1. Ponderea persoanelor din grupul de risc supuse screeningului pentru depistarea infecției cu VHC pe parcursul unui an (în %)	Numărul persoanelor din grupul de risc supuse screeningului pentru depistare infecției cu VHC pe parcursul ultimului an 100	Numărul total de persoane din grupul de risc care se află la supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an
		1.2. Ponderea pacienților depistați cu infecție cu VHC pe parcursul unui an (în %)	Numărul pacienților depistați cu infecție cu VHC pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de persoane din grupul de risc care se află la supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an
2.	A spori măsurile profilactice în domeniul prevenirii progresării bolilor hepatice determinate de infecția cronică cu VHC	2.1. Ponderea pacienților cu boli hepatice determinate de infecția cronică cu VHC cărora pe parcursul unui an, în mod documentat, li s-a oferit informație de către medicul de familie privind factorii de risc de progresare a bolii hepatice (în %)	Numărul pacienților cu boli hepatice determinate de infecția cronică cu VHC, cărora în mod documentat, li s-a oferit informație de către medicul de familie privind factorii de risc al progresării bolii hepatice pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu boli hepatice determinate de infecția cronică cu VHC care se află la supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an
3.	A spori calitatea examinării și tratamentului pacienților cu boli hepatice determinate de	3.1. Ponderea pacienților cu boli hepatice determinate de infecția cronică cu VHC examinați și tratați conform recomandărilor PCN	Numărul pacienților cu boli hepatice determinate de infecția cronică cu VHC examinați și tratați conform recomandărilor PCN	Numărul total de pacienți cu boli hepatice determinate de infecția cronică cu VHC care se află la supravegherea

Nr.	Scopul protocolului	Măsurarea atingerii scopului	Metoda de calcul al indicatorului	
			Numărător	Numitor
	infecția cronică cu VHC	”Hepatita virală C cronică la adult” în condiții de ambulator pe parcursul unui an (în %)	”Hepatita virală C cronică la adult” în condiții de ambulator pe parcursul ultimului an x 100	medicului de familie pe parcursul ultimului an
		3.2. Ponderea pacienților cu boli hepatice determinate de infecția cronică cu VHC examinați și tratați conform recomandărilor PCN ”Hepatita virală C cronică la adult” în condiții de staționar pe parcursul unui an (în %)	Numărul pacienților cu boli hepatice determinate de infecția cronică cu VHC examinați și tratați conform recomandărilor PCN ”Hepatita virală C cronică la adult” în condiții de staționar pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu boli hepatice determinate de infecția cronică cu VHC care au fost tratați în staționar pe parcursul ultimului an
		3.3. Ponderea pacienților cu boli hepatice determinate de infecția cronică cu VHC tratați cu preparate antivirale conform recomandărilor PCN ”Hepatita virală C cronică la adult” pe parcursul unui an (în %)	Numărul pacienților cu boli hepatice determinate de infecția cronică cu VHC tratați cu preparate antivirale conform recomandărilor PCN ”Hepatita virală C cronică la adult” pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu boli hepatice determinate de infecția cronică cu VHC care se află la supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an
4.	A sprijini practica clinică privind evaluarea și managementul pacienților cu boli hepatice determinate de infecția cronică cu VHC	3.3. Ponderea pacienților cu boli hepatice determinate de infecția cronică cu VHC care au administrat tratament antiviral și au obținut SVR 12 /SVR 24 (în %)	Numărul pacienților cu boli hepatice determinate de infecția cronică cu VHC tratați cu medicamente antivirale și au obținut SVR12 / SVR24 pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu boli hepatice determinate de infecția cronică cu VHC care se află la supravegherea medicului de familie și au primit tratament antiviral

Nr.	Scopul protocolului	Măsurarea atingerii scopului	Metoda de calcul al indicatorului	
			Numărător	Numitor
				pe parcursul ultimului an
5.	A reduce ponderea complicațiile la pacienții cu boli hepatice determinate de infecția cronică cu VHC	4.1. Ponderea pacienților cu boli hepatice determinate de infecția cronică cu VHC care pe parcursul unui an au dezvoltat ciroză și care au dezvoltat carcinom hepatocelular (în %)	Numărul pacienților cu boli hepatice determinate de infecția cronică cu VHC care au dezvoltat ciroză și care au dezvoltat carcinom hepatocelular pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu boli hepatice determinate de infecția cronică cu VHC care se află la supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an
		4.2. Rata mortalității prin boli hepatice determinate de infecția cronică cu VHC pe parcursul unui an	Numărul de decese prin boli hepatice determinate de infecția cronică cu VHC pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu boli hepatice determinate de infecția cronică cu VHC care se află la supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an

F. ASPECTE MEDICO-ORGANIZATORICE

Cerințele privind necesitatea intervențiilor diagnostico-curativă a pacientului în alte subdiviziuni medicale (centre/instituții) și modalitatea pregătirii către investigațiile respective.

Investigația	Instituția unde se efectuează	Persoanele de contact
Consultația gastrolog	IMSP SR Ungheni	Cab 416
Investigații de laborator	IMSP CS Ungheni	Cab 319, 320, 112
Tratament staționar	IMSP SR Ungheni	
Tratament staționar	IMSP SCR ”T. Moșneaga”	s. hepatologie
Tratament staționar	IMSP Spital Boli Infecțioase	

Procedura de pregătire diagnostico-curativă a pacientului:

1. Necesitatea efectuării investigațiilor vor fi argumentate în cartela medicală (formular 025e).
2. Pacientul se trimite cu îndreptare (formular 027e), care obligatoriu include diagnosticul, argumentarea investigației respective. Îndreptarea se completează de către medicul de familie.

Cerințele față de conținutul, perfectarea și transmiterea documentației medicale pentru trimiterea pacientului.

1. Pentru efectuarea investigațiilor, consultației la medicul specialist în altă instituție (care necesită prezența pacientului), se eliberează, de către medicul de familie, îndreptare, care va include obligatoriu diagnosticul clinic complet, rezultatele investigațiilor realizate la nivel de AMP și argumentarea necesității procedurii, consultației medicului specialist (formular 027e). Pacientul va prezenta formular 027e în instituția medicală vizată.

Ordinea de asigurare a circulației documentației medicale, inclusive întoarcerea în instituție la locul de observare.

1. Programarea pacienților pentru investigații și consultații suplimentare, se efectuează în baza contractelor încheiate cu centrele de profil. Pacienții vor fi direcționați la persoana responsabilă, care asigură programarea acestora, prin contactarea telefonică a registraturii instituției medicale solicitate sau SIRSM. Biletul de trimitere formular 027e va fi întregit în registrul de evidență.
2. La întoarcerea în instituție, la locul de observare, pacientul va prezenta medicului de familie rezultatele investigațiilor efectuate și concluzia medicală în formularul 027e.

Cerințele față de organizarea circulației (trimiterii) pacientului.

1. Pacientul este obligat să respecte rîndul de programare, cu excepția cazurilor de urgențe medicale.

Ordinea instruirii pacientului cu privire la scopul investigațiilor.

1. Medicul de familie va explica pacientului necesitatea și scopul realizării investigației, consultației, tehnica de pregătire, precum și modalitatea efectuării acestora.

Ordinea instruirii pacientului cu privire la acțiunile necesare la întoarcere, pentru evidența ulterioară.

1. Pacientul este informat despre necesitatea prezentării obligatorii la medicul de familie cu rezultatele investigației, pentru conduita în dinamică.

ANEXE

Anexa 1. Ghidul pacientului

Tabelul 16. Consiliere PRE-testare și POST-testare

<p>Consimțământ. Persoanele care sunt testate pentru hepatită virală C trebuie să dea consimțământul informat pentru a fi testate și consiliate. Consimțământul verbal este suficient. Trebuie informați despre procesul de testare și despre dreptul lor de a refuza. Furnizarea de informații despre testare și necesitatea consimțământului poate fi livrată într-un cadru de grup, cum ar fi educația pentru sănătate în grup, dar pacienții trebuie 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.</p>
<p>Confidențialitate - asigurarea unor 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.</p>
<p>Consiliere. Informațiile pre-test pot fi furnizate într-un set de grup, dar toate persoanele trebuie 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 trebuie să fie instituite pentru a asigura furnizarea de calitate superioară.</p>
<p>Corectitudine. Oferirea unor servicii de testare de înaltă calitate, iar mecanismele de evaluare a calității trebuie să asigure că persoanele primesc un diagnostic corect. Toate persoanele la care s-a stabilit un diagnostic serologic pozitiv pentru anticorpii anti-HCV trebuie să aibă o cercetare a ARN-HCV, prin reacție de polimerizare în lanț pentru a confirma prezența infecției virale și a evalua indicațiile lor de îngrijire și tratament înainte de inițierea terapiei antivirale.</p>
<p>Conexiune. Legătura cu serviciile de prevenire, tratament și îngrijire trebuie să includă urmărirea eficientă și adecvată, inclusiv prevenirea pe termen lung și sprijinul tratamentului persoanelor cu boli hepatice determinate de infecția cu VHC. Asigurarea testării hepatitei virale în cazul în care nu există acces la îngrijiri sau o legătură slabă la îngrijire și tratament, are un beneficiu limitat pentru cei cu hepatită.</p>

Tabelul 17. Consilierea pacienților cu infecție cronică cu virusul hepatitei C

- Persoanele cu infecție cronică cu VHC fără ciroză pot lua până la 2 grame pe zi de acetaminophen, dar persoanele cu ciroză trebuie să limiteze aportul zilnic de acetaminophen la 1 gram pe zi. Cei cu consum excesiv de alcool nu trebuie să ia acetaminophen.
- În general, AINS sunt sigure pentru persoanele cu hepatită virală C cronică, cu excepția celor cu ciroză, caz în care trebuie evitate.
- Persoanele cu hepatită virală C cronică pot lua multivitamine fără fier, dar aportul excesiv de fier în absența deficienței de fier poate favoriza leziuni hepatice.
- Nivelurile de vitamina D trebuie verificate și dacă valoarea este mai mică de 20 ng/ml trebuie de administrat suplimente de vitamina D.
- Niciun medicament complementar sau alternativ nu a demonstrat un beneficiu cert pentru persoanele cu VHC. Sunătoarea trebuie evitată la persoanele care primesc tratament pentru VHC, având în vedere potențialul său de a interacționa cu medicamentele DAA.
- Consumul a 3 sau mai multe cești de cafea pe zi poate avea efecte benefice pentru ficat.
- Se recomandă o dietă echilibrată, cu conținut scăzut de grăsimi (mai puțin de 30% din caloriiile totale). Persoanele cu ciroză trebuie să limiteze aportul de sodiu la mai puțin de 2 grame pe zi și să consume cel puțin 1,2 până la 1,5 grame de proteine pe kilogram pe zi.
- Persoanele obeze sunt încurajate să piardă cel puțin 3 până la 5% din greutatea corporală, cu un indice de masă corporală obiectiv mai mic de 25, în primul rând pentru a reduce riscul de apariție a bolii ficatului gras, dar și pentru beneficii generale pentru sănătate.
- În mod ideal, persoanele cu infecție cronică cu VHC trebuie să se abțină de la alcool pentru sănătatea ficatului, dar persoanele care au consumat alcool în trecut sau în prezent nu trebuie excluse de la luarea în considerare a tratamentului împotriva VHC.

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
Nr. de înregistrare a pacientului din „Registrul de evidență a bolilor infecțioase f.060/e”	
Numărul f/m a bolnavului staționar f.300/e	
Mediul de reședință a pacientului	0 = urban; 1 = rural; 9 = nu se cunoaște
Data de naștere a pacientului	DD-LL-AAAA sau 9 = necunoscută
Genul/sexul pacientului	0 = masculin 1 = feminin 9 = nu este specificat
Numele medicului curant	
Patologia	IDP = 0; IDP umorală = 1; <i>IDP Hepatita virală C cronică 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	Departamentul de urgență = 0; Secția de profil terapeutic=1; Secția de profil chirurgical = 2; Secția de terapie intensivă = 3
Transferul pacientului pe parcursul internării în secția de terapie intensivă în legătură cu agravarea bolii hepatice	A fost efectuat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște=9
DIAGNOSTICUL	
Dacă s-au detectat anticorpi anti-HCV, ARN-HCV a fost determinat printr-o metodă moleculară sensibilă (limita inferioară de cuantificare ≤ 15 UI/ml)	A fost efectuată: nu = 0; da = 1; da – la etapele precedente -10; nu se cunoaște = 9
Evaluarea pre-tratament	
Istoricul tratamentului pentru infecția cu VHC – regimul și răspuns anterior	A fost evaluat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 2
Potențial de neaderare	A fost evaluat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 2

Evaluarea contribuției comorbidităților la progresia bolii hepatice: Istoricul aportului de alcool	A fost evaluat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 2
Evaluarea contribuției comorbidităților la progresia bolii hepatice: Indice de masă corporală	A fost evaluat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 2
S-au efectuat măsurile corective pentru comorbidități	Au fost efectuate: nu = 0; da = 1; da – la etapele precedente -10; nu se cunoaște = 2
Dacă a fost studiată funcția renală pentru a determina siguranța tratamentului antiviral: ureea, creatinina serică	Au fost cercetate: nu = 0; da = 1; da – la etapele precedente -10
Dacă a fost calculată rata de filtrare glomerulară estimată (eGFR)	A fost calculată: nu = 0, da = 1; da – la etapele precedente -10
Dacă au fost studiați electroliții	Au fost cercetați: nu = 0; da = 1; da – la etapele precedente -10
Dacă sunt efectuate cercetările pentru infecțiile cu VHB (AgHBs, anti-HBc, anti-HBs), cu HIV și serologia pentru HAV	Au fost efectuate: nu = 0; da = 1; parțial = 2; da – la etapele precedente -10
Dacă s-au efectuat teste pentru excluderea altor boli hepatice comune: Saturația transferinei	Au fost efectuate: nu = 0; da = 1; da – la etapele precedente -10
Dacă s-au efectuat teste pentru excluderea altor boli hepatice comune: Ig G	Au fost efectuate: nu = 0; da = 1; da – la etapele precedente -10
S-a efectuat electrocardiograma dacă pacientul este în vârstă de > 50 ani sau are factori de risc cardiac sau dacă terapia cu ribavirinum* este planificată (screening pentru boli cardiace ischemice)	A fost efectuată: nu = 0; da = 1; da – la etapele precedente -10
Dacă s-a efectuat hemoleucograma completă cu trombocite și viteza de sedimentare a hematiilor	A fost efectuată: nu = 0; da = 1; da – la etapele precedente -10
Teste hepatice de rutină: ALT, AST, FA, bilirubina, albumina, GGTP, raportul normalizat internațional (INR)	Au fost efectuate: nu = 0; da = 1; da – la etapele precedente -10; parțial - 3
Evaluarea scor APRI	A fost evaluat: nu = 0; da = 1
Evaluarea scor FIB-4	A fost evaluat: nu = 0; da = 1
Efectuarea elastografiei	A fost efectuată: nu = 0; da = 1; da – la etapele precedente -10;

Efectuarea ecografiei transabdominale	A fost efectuată: nu = 0; da = 1; da – la etapele precedente -10
Ecografia Doppler Duplex color a sistemului portal în scopul estimării semnelor de hipertensiune portală și/sau a detectării trombozelor în sistemul portal	A fost efectuată: nu = 0; da = 1; da – la etapele precedente -10
Efectuarea endoscopiei digestive superioare în scopul evidențierii semnelor de hipertensiune portală	A fost efectuată: nu = 0; da = 1; da – la etapele precedente -10
În caz de ciroză hepatică: aprecierea scorului <i>Child-Pugh</i>	A fost efectuată: nu = 0; da = 1
În caz de ciroză hepatică: aprecierea scorului <i>MELD</i>	A fost efectuată: nu = 0; da = 1
Estimarea interacțiunilor medicamentoase este obligatorie atât pre-tratament cât și la necesitate, în cursul tratamentului antiviral	A fost efectuată: nu = 0; da = 1
ISTORICUL MEDICAL AL PACIENȚILOR	
Pacienții internați de urgență în staționar	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Pacienții internați programat cu îndreptare de la m/f	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
TRATAMENTUL	
Tratament antiviral inițiat până la internare	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Tratament antiviral inițiat în staționar	Nu = 0; da = 1
Monitorizarea siguranței tratamentului antiviral	A fost efectuată: nu = 0; da = 1; parțial – 3; nu se cunoaște = 9
Complicații ale tratamentului antiviral	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
În caz de complicații ale tratamentului antiviral, tratamentul a fost efectuat în conformitate cu recomandările în vigoare ale protocolului	Nu = 0; da = 1; parțial - 3
EXTERNAREA ȘI MEDICAȚIA	
Data externării sau decesului	Include data transferului la alt spital, precum și data decesului.
	Data externării (ZZ: LL: AAAA) sau 9= necunoscută
	Data decesului (ZZ: LL: AAAA) sau 9= necunoscută
Prescrierea tratamentului antiviral la externare	Externat din spital cu indicarea tratamentului antiviral: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9

DECESUL PACIENTULUI LA 30 DE ZILE DE LA INTERNARE	
Decesul în spital	Nu = 0; Decesul cauzat de boala hepatica determinate de VHC = 1; Moartea nu ar fi survenit în absența patologiei hepatice = 2; Alte cauze de deces = 3; nu se cunoaște = 9