



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
Instituția Medico-Sanitară Publică
SPITALUL CLINIC REPUBLICAN „Timofei Moșneaga”



HEPATITA VIRALĂ C CRONICĂ LA ADULT

**Protocol Clinic Național
(ediția V)**

PCN-24



2025

Aprobat în cadrul ședinței Consiliului Calității din 03.04.2025, proces verbal nr. 3.

Aprobat prin ordinul SCR „Timofei Moșneaga” nr. 81 din 17.04.2025 „Cu privire la aprobarea
Protocoalelor Clinice Instituționale”.

Acest Protocol Clinic Instituțional a fost elaborat în baza Protocolului Clinic Național – 24 „Hepatită virală C cronică la adult” de grupul de lucru al IMSP Spitalului Clinic Republican „Timofei Moșneaga”, instituit prin ordinul nr. 34 din 11.02.2025 al IMSP Spitalului Clinic Republican „Timofei Moșneaga” „Cu privire la elaborarea Protocoalelor Clinice Instituționale”.

Nume, prenume	Subdiviziunea, funcția
Mariana Ouș	Medic specialist gastroenterolog, Secția hepatologie
Liuba Mitrofan	Medic specialist farmacolog clinician
Irina Croitor	Farmacist diriginte
Carolina Lozan-Tîrșu	Șef Departament investigații de laborator
Ina Harghel	Șef Secția statistică medicală
Mihail Ouș	Șef Secția de internare
Vasile Godoroja	Șef Secția consultativă

CUPRINS

SUMARUL RECOMANDĂRIILOR.....	7
A. PARTEA INTRODUCTIVĂ.....	10
A.1. DIAGNOSTICUL. EXEMPLE DE FORMULARE A DIAGNOSTICULUI CLINIC.....	10
A.2. CODUL BOLII (CIM 10).....	10
A.3. UTILIZATORII.....	10
A.4. OBIECTIVELE PROTOCOLULUI.....	11
A.5. ELABORAT: 2008.....	11
A.6. ACTUALIZAT: 2024.....	11
A.7. REVIZUIRE: 2029.....	11
A.9. DEFINIȚIILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT.....	12
A.10. EPIDEMIOLOGIA ȘI TRANSMITEREA INFECȚIEI CU VIRUSUL HEPATITEI C.....	12
B. PARTEA GENERALĂ.....	13
B.1. SECȚIA CONSULTATIVĂ SCR „TIMOFEI MOȘNEAGA”.....	13
B.2. IMSP SPITALUL CLINIC REPUBLICAN „TIMOFEI MOȘNEAGA”.....	14
C.1. ALGORITMI DE CONDUITĂ.....	16
C.1.1. ALGORITM DE SCREENING ȘI DIAGNOSTIC AL INFECȚIEI CRONICE CU VIRUSUL HEPATITEI C.....	16
C.1.2. ALGORITM DE DIAGNOSTIC PENTRU IDENTIFICAREA INFECȚIEI CURENTE CU VHC.....	17
C.1.3. ALGORITM DE EVALUARE A SUGARILOR ȘI COPIILOR EXPUȘI PERINATAL LA VIRUSUL HEPATITEI C.....	18
C.1.4. ALGORITM DE SELECTARE A REGIMULUI PENTRU TERAPIA ÎNȚIALĂ A INFECȚIEI CRONICE CU VHC.....	18
C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR.....	19
C.2.1. CLASIFICAREA HEPATITEI VIRALE C CRONICE.....	19
C.2.3. CONDUITA PACIENTULUI CU BOLI HEPATICE DETERMINATE DE INFECȚIA CRONICĂ CU VIRUSUL HEPATITEI C.....	20
C.2.3.1. ANAMNEZA.....	20
C.2.3.2. MANIFESTĂRI CLINICE.....	21
C.2.3.3. INVESTIGAȚII PARACLINICE.....	21
C.2.3.3.1. TESTE DE DIAGNOSTICARE PENTRU INFECȚIA CU VIRUSUL HEPATITEI C.....	21
C.2.3.3.2. INTERPRETAREA REZULTATELOR TESTĂRIILOR PENTRU INFECȚIA CU VHC ȘI ACȚIUNILE ULTERIOARE.....	22
C.2.3.4. EVALUAREA PRE-TERAPEUTICĂ.....	23
C.2.3.5. INTERVENȚII ȘI DE PROCEDURI DE DIAGNOSTIC LA DIFERITE NIVELE DE ÎNGRIJIRE A PACIENȚILOR.....	31
C.2.3.6. DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL HEPATITEI VIRALE C CRONICE.....	33
C.2.3.7. CRITERIILE DE SPITALIZARE.....	34
C.2.3.8. MANAGEMENTUL INFECȚIEI CRONICE CU VIRUSUL HEPATITEI C.....	34
C.2.3.8.1. MODIFICAREA COMPORTAMENTULUI.....	34
C.2.3.8.2. PRINCIPII DE BAZĂ ÎN TRATAMENTUL PACIENTULUI CU HEPATITĂ VIRALĂ CRONICĂ CU VIRUSUL HEPATITEI C/CIROZĂ HEPATICĂ VIRALĂ C.....	34
C.2.3.8.3. TERAPIA ANTIVIRALĂ ÎNȚIALĂ LA ADULȚII CU INFECȚIE CRONICĂ VIRALĂ C.....	38
C.2.3.8.4. TRATAMENTUL HEPATITEI VIRALE C LA PACIENȚII CU TRANSPLANT DE ORGANE SOLIDE (INCLUSIV FICAT).....	50
C.2.3.8.5. TRATAMENTUL HEPATITEI VIRALE C CRONICE LA PACIENȚII CU HCC.....	51
C.....	
C.2.3.8.7. TRATAMENTUL HEPATITEI VIRALE C CRONICE LA PACIENȚII CU COMORBIDITĂȚI.....	52

<u>C.2.3.8.8. RETRATAMENTUL ANTIVIRAL DUPĂ RECĂDERE LA ADULȚI. RETRATAREA EȘECURILOR DAA.....</u>	54
<u>C.2.3.10. SUPRAVEGHEREA PACIENȚILOR CU INFECȚIE CU VHC NETRATAȚI ȘI A CELOR TRATAȚI.....</u>	57
<u>C.2.3.11. PROGNOZA ÎN INFECȚIA CU VIRUSUL HEPATITEI C.....</u>	58
<u>D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI.....</u>	58
<u>D.1. SECȚIA CONSULTATIVĂ SCR „TIMOFEI MOȘNEAGA”.....</u>	58
<u>D.2. IMSP – SPITALUL CLINIC REPUBLICAN ”TIMOFEI MOȘNEAGĂ”.....</u>	59
<u>E. INDICATORI DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PCN.....</u>	61
<u>F. ASPECTELE MEDICO-ORGANIZAȚIONALE.....</u>	63
<u>ANEXE.....</u>	66
<u>ANEXA 1. GRADE DE RECOMANDARE ȘI NIVELE ALE DOVEZILOR.....</u>	66
<u>ANEXA 2. GHIDUL PACIENTULUI.....</u>	66
<u>ANEXA 3. EVALUAREA INTERACȚIUNILOR MEDICAMENTOASE ÎNAINTE DE ÎNȚIEREA TERAPIEI ANTIVIRALE.....</u>	68
<u>ANEXA 4. FIȘA STANDARDIZATĂ DE AUDIT BAZAT PE CRITERII PENTRU PROTOCOLUL CLINIC NAȚIONAL IDP.....</u>	74

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-microsomiali 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-VCV 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 (<i>end of treatment</i>)
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>polimerase 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	Tenofovir 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 anticorpul 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 heterosexuală 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 atribuite 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.

A. PARTEA INTRODUCATIVĂ

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 parenchimos (insuficiență hepatocelulară cronică), stadiul Child-Pugh C (12 puncte), scorul MELD – 28 puncte. Hipersplenism grad 3.

A.2. Codul bolii (CIM 10)

B18.2 Hepatita 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

- Secția consultativă SCR „Timofei Moșneaga” (medic specialist hepatolog, medic specialist gastroenterolog, medic specialist internist)
- IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga” (secția de Hepatologie, Gastroenterologie, Terapie generală cu alergologie / hepatologi, gastroenterologi, interniști)

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.
- 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. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborare:

Prenume, nume	Funcția
<i>Eugen Tcaciuc</i>	d.h.ș.m., prof. univ., Șef, Disciplina Gastroenterologie, Departamentul Medicină Internă, USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Gheorghe Plăcintă</i>	d.h.ș.m., conf. univ., Șef, Catedra de Boli infecțioase, USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Tiberiu Holban</i>	d.h.ș.m., prof. univ., Șef Catedră de Boli infecțioase, tropicale și parazitologie medicală, USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Liudmila Tofan-Scutaru</i>	d.ș.m., conf. univ., Disciplina Gastroenterologie, Departamentul Medicină Internă, USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Elina Berliba</i>	d.ș.m., conf. univ, Disciplina Gastroenterologie Departamentul Medicină Internă, USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Angela Paraschiv</i>	d.h.ș.m., conf. univ, USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Lilia Cojuhari</i>	d.ș.m., conf. univ, Catedra de Boli infecțioase, USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Valentin Cebotarescu</i>	d.ș.m., conf. univ, Catedra de Boli infecțioase, USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Tatiana Raba</i>	d.h.ș.m., conf. univ, Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Angela Naghiț</i>	medic infecționist, șef, secția tratament antiretroviral, IMSP Spitalul Clinic de boli infecțioase ”Toma Ciorbă”

A.9. 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 parenchimos (insuficiență hepatocelulară cronică), stadiul Child-Pugh C (12 puncte), scorul MELD – 28 puncte. Hipersplenism, grad 3.

A.10. 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 [42, 50]. 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) [42].

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

[20]. 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 [3].

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 [19].

Există o distribuție geografică distinctă a genotipurilor VHC [22].

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

B.1. Nivel de Secția consultativă IMSP SCR „Timofei Moșneaga”		
Descriere	Motive	Pași
1. Suspectarea și confirmarea diagnosticului de hepatită virală cronică C	Stabilirea precoce a diagnosticului va permite inițierea rapidă a tratamentului și prevenirea dezvoltării complicațiilor severe.	Standard/Obligativ: • Anamneza (Tabelul 8). • Examenul clinic (Caseta 7). • Investigațiile paraclinice obligatorii și recomandate la necesitate (Tabelul 13; Caseta 8). • Diagnosticul clinic pozitiv și diagnosticul diferențial cu alte patologii (Tabelul 9; Casetele 8 – 14, 16). • Aprecierea severității bolii hepatice, a caracterului de evoluție, a manifestărilor extrahepatice și a prognosticului (Tabelul 12; Casetele 13, 14, 51).
2. Tratamentul		
2.1. Tratamentul nemedicamentos	Optimizarea regimului de viață și alimentația rațională va diminua progresarea procesului patologic în ficat și va preveni dezvoltarea	Standard/Obligativ: • Recomandări privind modificările comportamentului (Tabelele 6, 24, 25).

2.2. Tratamentul medicamentos	complicațiilor • eradicarea definitivă a VHC • prevenirea complicațiilor bolilor hepatice și extrahepatice cauzate de infecția cu VHC • ameliorarea calității vieții și prevenirea transmiterii ulterioare a VHC.	Standard/Obligativ: • Terapia antivirală individualizată (Tabelele 15-22; Casetele 19-50). • Recomandări vizând abordarea/tratamentul manifestărilor extrahepatice ale infecției cu VHC • În caz de ciroză hepatică: recomandări vizând tratamentul patogenetic, simptomatic al cirozei hepatice și complicațiilor CH (vezi protocoalele respective) • Recomandări vizând tratamentul complicațiilor terapiei antivirale.
3. Supravegherea /monitorizarea	Evaluarea răspunsului la tratament previne dezvoltarea complicațiilor	Standard/Obligativ: Cu ghidarea medicului specialist se va efectua (Casetele 45-50): ✓ Evaluarea eficacității tratamentului; ✓ Monitorizarea siguranței tratamentului antiviral; ✓ Monitorizarea interacțiunilor medicament-medicament; ✓ Reducerea dozei de tratament; ✓ Urmărirea post-tratament a pacienților care realizează răspuns viral susținut; ✓ Urmărirea pacienților netratați și a pacienților cu eșecul definitiv al tratamentului.

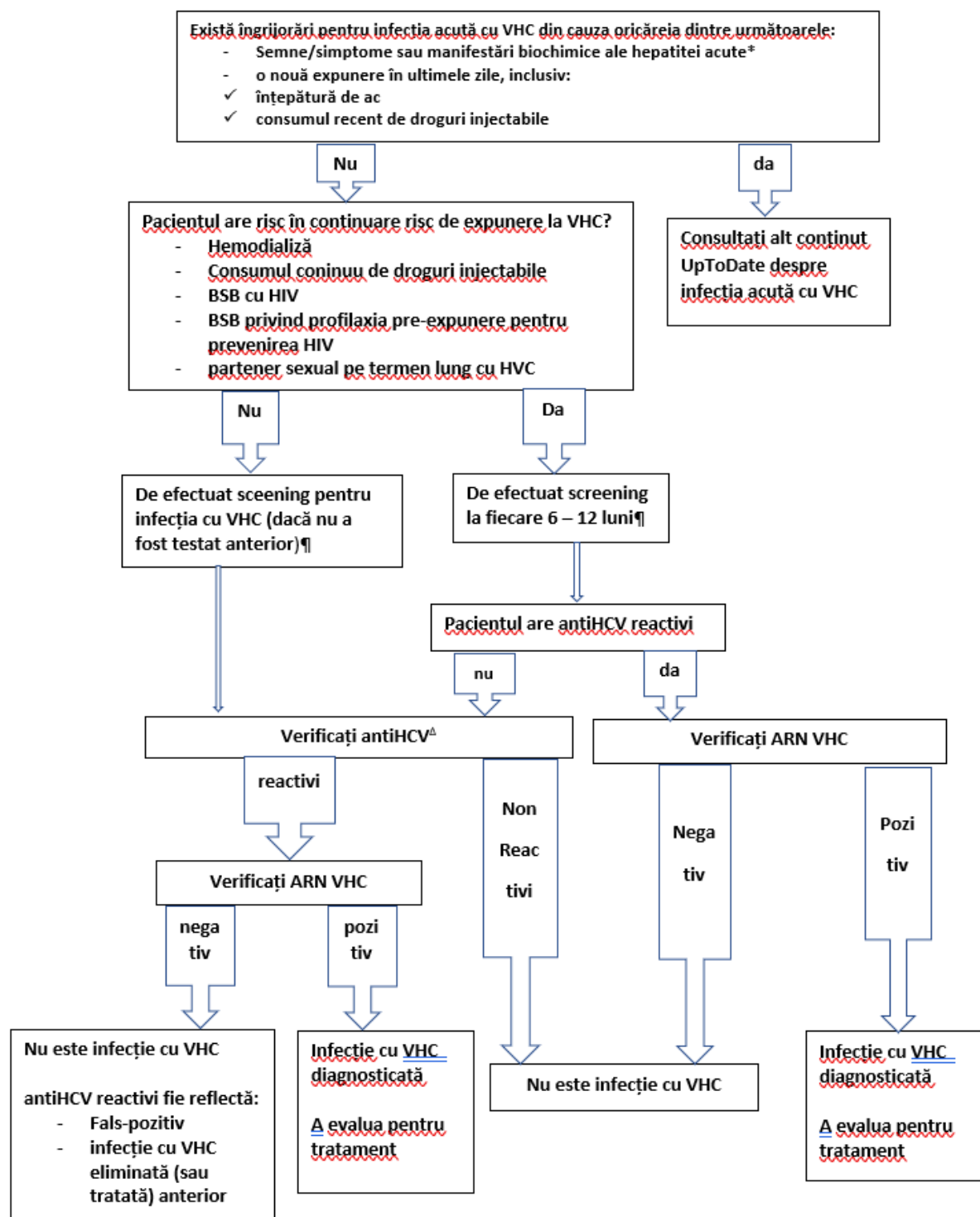
B.2. Nivel de IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”

Descriere	Motive	Pași
1. Spitalizarea	• Concretizarea diagnosticului clinic și elaborarea tacticii terapeutice la pacienții cu diagnostic incert la etapele precedente, cu manifestări extrahepatice sau cu complicații ale bolii hepatice sau ale tratamentului antiviral. • Efectuarea intervențiilor și a procedurilor de diagnostic și	• Criterii de spitalizare (Caseta 17)

	terapeutice, care nu pot fi executate în condiții de ambulator. [14].	
2. Diagnosticul		
Confirmarea diagnosticului	• Determinarea stadiului bolii • Planificarea unui plan optim de tratament.	Standard/Obligatori: • Anamneza (Tabelul 8). • Examenul clinic (Caseta 7). • Investigațiile paraclinice obligatorii și recomandate la necesitate (Tabelul 13; Caseta 8). • Diagnosticul clinic pozitiv și diagnosticul diferențial cu alte patologii (Tabelul 9; Casetele 8 – 14, 16). • Aprecierea severității bolii hepatice, a caracterului de evoluție, a manifestărilor extrahepatice și a prognosticului (Tabelul 12; Casetele 13, 14, 51).
3. Tratamentul		
3.1. Tratamentul nemedicamentos	Optimizarea regimului de viață și alimentația rațională va diminua progresarea procesului patologic în ficat și va preveni dezvoltarea complicațiilor	Standard/Obligatori: • Recomandări privind modificările comportamentului (Tabelele 6, 24, 25).
3.2. Tratamentul medicamentos	• eradicarea definitivă a VHC • prevenirea complicațiilor bolilor hepatice și extrahepatice cauzate de infecția cu VHC • ameliorarea calității vieții și prevenirea transmiterii ulterioare a VHC.	Standard/Obligatori: • Decizia de inițiere sau de prelungire (daca a fost inițiat la etapa precedentă) a tratamentului antiviral se va lua în consiliu medical, personalizat pentru particularitățile fiecărui caz în parte (Tabelele 15-22 ; Casetele 19-50).
4. Externarea	La externare este necesar de elaborat și de recomandat medicului de familie tactica ulterioară de management al pacientului [34].	Extrasul obligatoriu va conține: ✓ diagnosticul complet detaliat; ✓ rezultatele investigațiilor și ale tratamentului efectuat; ✓ recomandările explicite pentru pacient; ✓ recomandările pentru medicul de familie.

C.1. ALGORITMI DE CONDUITĂ

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.

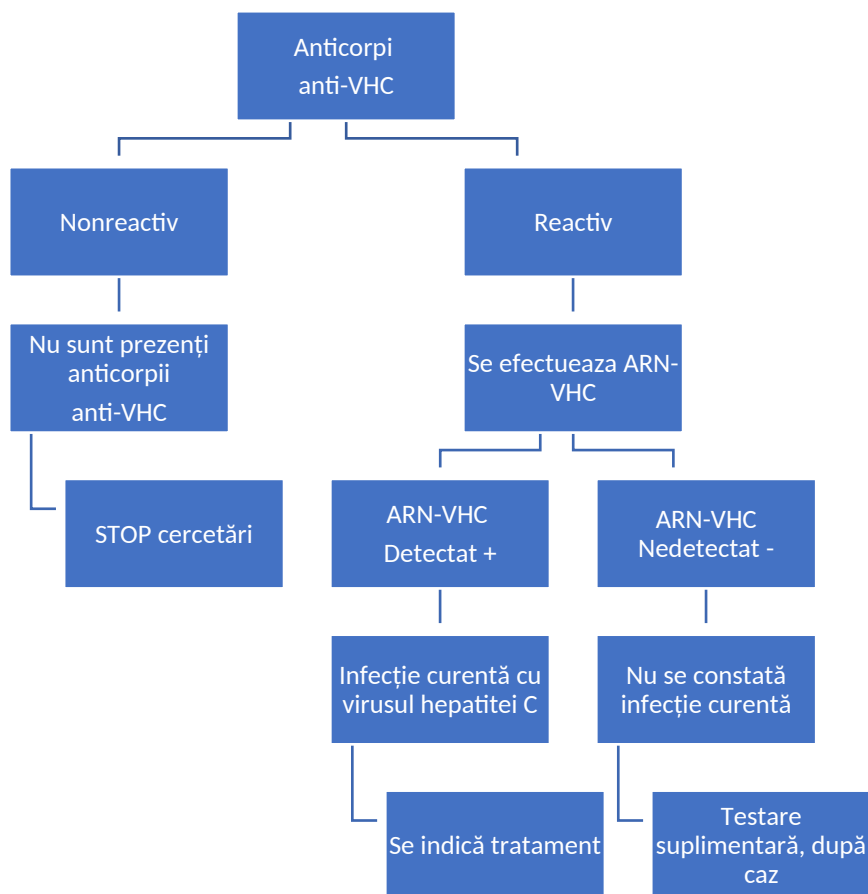
Notă:

* Acestea includ icter la debut și transaminaze semnificativ crescute.

¶ ^Δ 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

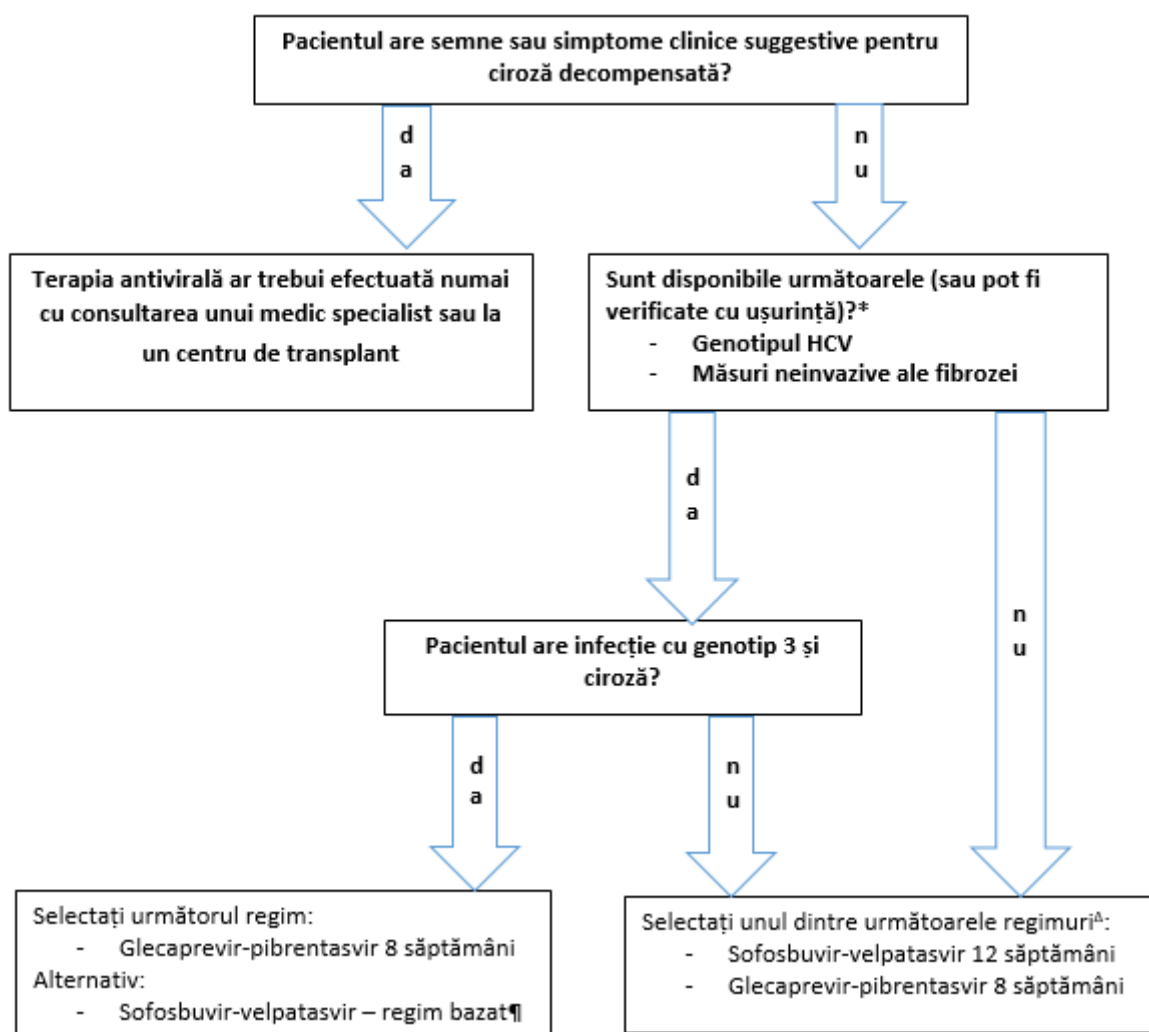
timp cu testarea anticorpilor VHC din cauza anticorpilor fals negativ. În astfel de cazuri, un ARN-HCV pozitiv confirmă diagnosticul de infecție cu VHC, în timp ce un ARN-HCV negativ îl respinge.

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 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 + pibrentasvirum* este adesea dictată de acces. Dacă ambele sunt accesibile, alegerea dintre ele depinde de potențialul de interacțiune medicamentoasă.

C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR

C.2.1. Clasificarea hepatitei virale C cronice

Tabelul 1. Histologia hepatică în infecția cu virusul hepatitei C [6, 40]

Caracteristicile histologice ale hepatitei acute C	
Leziuni colestatice	✓ Leziuni ale căilor biliare (leziune <i>Poulsen Christofferson</i>) ✓ Proliferarea colangiolară (ușoară)
Leziuni hepatocitare	✓ Necroinflamația lobulară cu dezordine ✓ Steatoza ✓ Inflamație sinusoidală
Caracteristicile histologice ale hepatitei virale C cronice	
Modificări ale tractului portal	✓ Agregate limfoide portale/foliculi limfoizi reactivi în tracturile portale* ✓ Hepatita de interfață ✓ Deteriorarea căilor biliare interlobulare ✓ Grupuri izolate de hepatocite în tractul portal ✓ Flebită
Leziuni lobulare	✓ Activitate lobulară, inclusiv corpi acidofili ✓ Necroinflamație ✓ Steatoza cu picături mari ✓ Multinucleare și pleomorfism nuclear ✓ Hiperplazia celulelor sinusoidale, limfocite în sinusoidale ✓ Microgranuloame, granuloame
Fibroză	✓ Modificarea celulelor mari ✓ Modificarea celulelor mici ✓ Focare fără fier
Modificări preneoplazice	

Notă: *Cele mai multe tracturi portale mici sunt infiltrate într-o măsură variabilă de limfocite împreună cu un număr mai mic de plasmocite și ocazional leucocite segmentate.

Tabelul 2. Scorul de fibroză și de activitate METAVIR [37]

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8087941/>

Scorul de fibroză METAVIR		Scorul de activitate METAVIR	
Fara fibroza	F0	Fără activitate	A0
Fibroza portală fără septuri	F1	Activitate ușoară	A1
Fibroza portală cu puține septuri	F2	Activitate moderată	A2
Fibroza portală cu numeroase septuri, fără ciroză	F3	Activitate severă	A3
Ciroză	F4		

Notă: Spre deosebire de scorul Knodell, care a fost conceput ca un sistem de scor generic pentru hepatita cronică, scorul METAVIR a fost special conceput și validat pentru pacienții cu VHC.

Tabelul 3. Sistemele de scoruri *Child- Pugh* și *Modelul pentru boala hepatică în stadiul final (MELD)* pentru prezicerea prognosticului la persoanele cu boală hepatică decompensată <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542308/>

Parametru	Puncte atribuite		
	1	2	3
Ascita	Absent	Ușor	Moderat
Bilirubina	<34,2 micromol/L (<2 mg/dL)	34,2 până la 51,3 micromol/L (2 până la 3 mg/dL)	>51,3 micromol/L (>3 mg/dL)
Albumină	> 35 g/L (3,5 g/dL)	28 până la 35 g/L (2,8 până la 3,5 g/dL)	<28 g/L (<2,8 g/dL)
Timpul de protrombină (secunde peste control) sau raport internațional normalizat (INR)	<4 <1,7	4 la 6 1,7 până la 2,3	>6 >2.3
Encefalopatie	Nici unul	Clasa 1 până la 2	Clasele 3-4
Scorul MELD: https://www.mdcalc.com/calc/10437/model-end-stage-liver-disease-meld			

Clasificarea *Child-Pugh* modificată a severității bolii hepatice în funcție de gradul de ascită, concentrațiile serice de bilirubină și albumină, timpul de protrombină și gradul de encefalopatie. Un scor total *Child-Turcotte-Pugh* de 5 până la 6 este considerat clasa Child-Pugh A (boală bine compensată), 7 până la 9 este clasa B (compromis funcțional semnificativ), iar 10 până la 15 este clasa C (boală decompensată). Aceste clase se corelează cu supraviețuirea pacientului la unul și doi ani: clasa A: 100 și 85%; clasa B: 80 și 60%; și clasa C: 45 și 35%.

C.2.3. Conduita pacientului cu boli hepatice determinate de infecția cronică cu virusul hepatitei C

C.2.3.1. Anamneza

Tabelul 4. Anamneza pacientului cu hepatită cronică/ciroză hepatică virală C

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

Istoric detaliat al pacientului	Evaluarea comorbidităților	Estimarea potențialelor interacțiuni medicament-medicament
Factorii de risc de achiziție a VHC	Estimarea consumului de alcool	Notarea medicamentelor utilizate curent, cu posologia
Terapiile anterioare pentru infecția cu VHC	Consumul de droguri injectabile	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, stigmatul de ciroză.	Diabetul zaharat și sindromul metabolic	
Comorbiditățile, cu indicarea medicației curente pentru comorbidități.	Funcția renală: creatinina, rata estimată de filtrare glomerulară (eGFR).	

C.2.3.2. 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 [37]

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 [37].

- **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 [1], simptome neuropsihiatrice (de ex., depresia și anxietatea).

Afectări cognitive se atestă la pacienții cu VHC, independent de severitatea bolii hepatice [8-11].

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

Afecțiuni (manifestări) extrahepatice legate de infecția cu VHC [37]

- 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.
- Tratatamentul 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.2.3.3. Investigații paraclinice

C.2.3.3.1. 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 [27]

- Toți pacienții cu suspexie 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).
- Reinfectia 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.
- Reinfectia 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 reactivi, 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 imunosorbent 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 [37].

C.2.3.3.2. Interpretarea rezultatelor testărilor pentru infecția cu VHC și acțiunile ulterioare

Tabelul 5. 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 anticorpii anti-HCV. Nu este necesară nicio acțiune suplimentară. În anumite situații* este necesară testarea ARN-HCV.
Anticorp anti-HCV: reactiv	Infecție prezumtivă cu VHC	Se face test ARN-HCV, cantitativ, pentru identificarea infecției curente.
Anticorpi anti-HCV reactivi,	Un rezultat pozitiv al ARN-	Oferiți persoanei testare, consiliere adecvată și referiți persoana testată la îngrijire și tratament.

detectat ARN-HCV	HCV este o dovadă a infecției curente cu VHC.	
Anticorpi 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 suspectați 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.2.3.4. Evaluarea pre-terapeutică

Caseta 9. Evaluarea pre-terapeutică a persoanelor cu infecție cronică cu VHC [5, 27]

- 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.

Caseta 10. Determinarea genotipului VHC pre-tratament [27]

- Tratamentul cu regimuri pangenotipice, inclusiv sofosbuvirum+daclatasvirum*, sofosbuvirum+velpatasvirum* sau glecaprevirum + pibrentasvirum*, poate fi inițiat fără cunoașterea genotipului și subtipului cu o mare probabilitate de succes (A1).
- Este util să se determine genotipul și subtipul VHC când nu este disponibil tratamentul cu regimuri pangenotipice, doar regimuri non-pangenotipice (A1).
- Emigranții din țările în care se știe că subtipurile VHC distincte, mai puțin susceptibile la tratament sunt predominante, pot beneficia de determinarea genotipului și subtipului prin intermediul populației sau secvențierii profunde a NS5B sau a unei alte regiuni de codificare, urmată de analiză filogenetică, pentru a identifica subtipuri de VHC rezistente în mod inerent la inhibitorii NS5A (cum ar fi subtipurile 1l, 4r, 3b, 3g, 6u, 6v și alte subtipuri nedeterminate) pentru a evita eșecul tratamentului (B1).
- În zonele geografice sau setările în care subtipurile VHC rezistente la inhibitorii NS5A (cum ar fi subtipurile 1l, 4r, 3b, 3g, 6u, 6v și alte subtipuri nedeterminate) sunt prezente, genotipul și subtipul VHC trebuie să fie determinat ori de câte ori este posibil prin intermediul populației sau secvențierii profunde a NS5B sau a unei alte regiuni de codificare urmată de analiză filogenetică (B2).

Caseta 11. Evaluarea interacțiunilor medicament-medicament înainte de începerea terapiei [27, 51]

- Înainte de a iniția tratamentul cu un medicament DAA, complet și detaliat trebuie de efectuat anamneza, inclusiv toate medicamentele prescrise, medicamente fără prescripție medicală, preparate din plante și vitamine și orice consum ilicit de droguri discutat și documentat (A1).
- Interacțiunea medicament-medicament reprezintă un element-cheie în tratarea pacienților infectați cu HIV-VHC. O atenție deosebită trebuie acordată medicamentelor anti-HIV care sunt contraindicate, nu sunt recomandate sau necesită ajustarea dozei cu regimuri speciale de DAA (A1).
- Pre-tratamentul programarea poate fi folosită pentru a raționaliza prescrierea.
- Consultați **Anexa 4** și www.hep-druginteractions.org

C.2.3.4.1. Evaluare și stadializare a fibrozei hepatice legată de VHC

Tabelul 6. Lista metodelor de verificare pentru evaluarea pre-tratament a persoanelor cu infecție cu virusul hepatitei C și scopul evaluării [4, 9, 17, 18, 41]

Metode de verificare pentru evaluarea pre-tratament	Scopul evaluării
Teste specifice pentru VHC: 1. Anti-HCV (serologie) 2. ARN-HCV test cantitativ prin PCR 3. Testarea rezistenței (poate fi utilă în anumite circumstanțe)	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/	Funcția renală este importantă pentru a determina siguranța unor regimuri. • 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	Dacă este pozitiv HIV, tratamentul pentru HIV trebuie să ia în considerare interacțiunile medicamentoase. Dacă AgHBs este pozitiv sau anti-HBc este pozitiv, se stabilește coinfecția cu VHB (riscul reactivării VHB). Consultație medicului specialist infecționist/hepatolog este recomandată persoanelor cu coinfecție cu VHB sau HIV. Dacă sunt seronegative, vaccinați împotriva HAV, VHB.
Teste pentru excluderea altor boli hepatice comune (la necesitate): ✓ Saturația transferinei ✓ Ig G	✓ Poate sugera hemocromatoză. ✓ Creșterea imunoglobulinei G poate reflecta ciroza sau posibil, hepatită autoimună
Electrocardiograma dacă terapia	Screening pentru boli cardiace ischemice

cu ribavirinum* este planificată și pacientul este în vârstă de > 50 ani sau are factori de risc cardiac	
Semne ale bolilor cronice ale ficatului	
Hemoleucograma completă cu trombocite și viteza de sedimentare a hematiilor	• Nivelul inițial al hemoglobinei • Trombocite scăzute - hipertensiune portală suspectă
Teste hepatice de rutină: • ALT, AST • bilirubina, albumina, GGTP, INR (la necesitate)	Albumină scăzută, bilirubină crescută, INR crescut sugerează ciroză avansată
Evaluarea severității bolii hepatice determinate de virusul hepatitei C -stadializarea fibrozei, evaluarea prezenței cirozei hepatice: • Scorul APRI* și/sau FIB-4* • Ecografie hepatică – ultrasonografie transabdominală ** (la necesitate)	Praguri consecvente fără ciroză: ✓ APRI <1.0; APRI <0.7 are o valoare predictivă negativă foarte mare pentru a exclude ciroza. ➤ Ecografia normală nu exclude ciroza. Consultul specialiștilor este recomandată persoanelor cu ciroză!
Ecografia Doppler Duplex color a sistemului portal (la pacienții cu ciroză)	• Permite estimarea semnelor de hipertensiune portală prin măsurarea diametrului vaselor din hilul splinei, dar și stabilirea vitezei și volumului fluxului sangvin prin vena portă și cea lienală, prin artera hepatică; poate detecta tromboze în sistemul portal
Metode endoscopice: endoscopia digestivă superioară (la necesitate)	Metodă utilă pentru evidențierea semnelor de hipertensiune portală

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 $\geq$ 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 = $40 \text{ (U/L)} \times 100/\text{conținutul de trombocite la pacient (x10}^9\text{/L)}$;
 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 13. Oportunități de evaluare și stadializare a fibrozei hepatice legată de VHC [37]

- 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 prezicerea 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 14. 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 = $40 \text{ (U/L)} \times 100/\text{Conținutul de trombocite la pacient (x10}^9\text{/L)}$.

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

Interpretarea APRI:

DESCHIS ≤0,3:	Ciroză sau fibroză semnificativă puțin probabilă
APRI >0,3 și ≤0,5:	Ciroză puțin probabilă, fibroză semnificativă posibilă
APRI >0,5 și ≤1,5:	Fibroza semnificativă sau ciroza 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 ≥1,45 și ≤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%.

broTest/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, haptoglobulină, 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 marcheri 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 sedință. 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 7. 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)
	Recunoaștere a limitată a stadiilor intermediare ale fibrozei	Recunoaștere a limitată a stadiilor intermediare ale fibrozei	Recunoaștere a limitată a stadiilor intermediare ale fibrozei	Recunoaștere a 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	Gamă îngustă de valori, zonă mică de măsurare			

	ascită				
	Valori fals pozitive la pacienții cu hepatită acută, colestază 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: rezonanță magnetică.

Caseta 15. 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 [5, 16]:

- ✓ 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.2.3.5. Intervenții și de proceduri de diagnostic la diferite nivele de îngrijire a pacienților

Tabelul 8. Lista de intervenții și de proceduri de diagnostic la nivel consultativ specializat

<i>Intervențiile și de procedurile de diagnostic la nivel consultativ specializat</i>	
Intervențiile și procedurile de diagnostic efectuate la nivelul de asistență medicală primară se repetă doar dacă sunt efectuate cu mai mult de 1 lună anterior; markerii virali efectuați anterior nu se mai repetă	
Obligatoriu	Recomandabil^{&}
• Hemoleucogramă, trombocite, VSH • Teste hepatice de rutină: ALT, AST, Fosfataza alcalină (FA), GGTP, bilirubina totală, albumina • Protrombina, INR • Teste de evaluare neinvazivă a fibrozei și de prezicere a cirozei: Scorul APRI și scorul FIB-4 • ARN-HCV* (print-o metodă moleculară sensibilă) • Creatinina, cu calcul al ratei de filtrare glomerulară estimate (eGFR) • Indice de greutate și masă corporală • Măsurarea rigidității ficatului folosind tehnologii noninvazive: elastografia tranzitorie sau elastografie cu undă de forfecare acustică (la necesitate)	LDH Bilirubina conjugată și bilirubina liberă Colinesteraza, amoniacul Electroliții: calciu, magneziu, sodiu, potasiu (la necesitate) AND-VHB, test cantitativ pentru persoanele cu AgHBs+ Insulina și glucoza, cu calcul HOMA-IR Crioglobulinele (în caz de vasculită) α -fetoproteina Imunoglobulinele serice: IgA, IgM, IgG Ig E [^] USG + Doppler Duplex color a sistemului portal ^{^^} EDS pentru evaluarea varicelor esofagiene ** Imagistica prin rezonanța magnetică a organelor abdominale, cu contrast, sau tomografia computerizată abdominală trifazică, cu contrast: în caz de suspiciune de HCC. Teste de evaluare neinvazivă a fibrozei și de prezicere a cirozei folosind markeri de fibroză pe bază de ser (FibroTest/FibroSure, Fibro-MAX, FibroMeter) Electrocardiograma

Notă:

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

* La indivizii cu anti-HCV pozitiv și ARN-HCV negativ, testarea repetată a ARN-HCV trebuie efectuată peste 3 luni, astfel confirmând-se convalescența (A1). La indivizii cu ARN-HCV test cantitativ pozitiv, testarea repetată a ARN-HCV **nu** va mai fi efectuată decât în cadrul monitorizării tratamentului antiviral.

** La pacienții cu ciroză, supravegherea varicelor esofagiene prin endoscopie trebuie efectuată dacă varicele au fost prezente la endoscopia pre-tratament sau dacă numărul de trombocite scade sub 150.000 și elastografia crește la mai mult de 20 kPa (A1).

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

^{^^} În caz de suspiciune de hipertensiune portală

Tabelul 9. Lista de intervenții și de proceduri de diagnostic la nivel de staționar

<i>Intervențiile și de procedurile de diagnostic la nivel spitalicesc, secția hepatologie și gastroenterologie SCR</i>
Intervențiile și procedurile de diagnostic efectuate la nivelurile de asistență pre-

specializată se repetă la necesitate, dar markerii virali efectuați anterior nu se mai repetă!	
Obligatoriu	Recomandabil ^{&}
• Hemoleucogramă, trombocite, VSH Teste hepatice de rutină: • ALT, AST, Fosfataza alcalină (FA), bilirubina totală, albumina Teste de evaluare neinvazivă a fibrozei și de prezicere a cirozei: • Scorul APRI și scorul FIB-4 • Creatinina, cu calcul al ratei de filtrare glomerulară estimate (eGFR) • Ureea • LDH, GGTP, bilirubina conjugată și liberă, colinesteraza • Proteina totală • Coagulograma: protrombina după Quick, INR, fibrinogenul, timp de tromboplastină partial activat • Măsurarea rigidității ficatului folosind tehnologii noninvazive: elastografia tranzitorie sau elastografie cu undă de forfecare acustică (la necesitate)	• Echilibru acido-bazic, electroliții: calciu, magneziu, sodiu, potasiu • Frațiile proteice • Insulina și glucoza, cu calcul HOMA-IR • Lipidograma: HDL-colesterol, LDL-colesterol, trigliceride, apo-lipoproteide, fosfolipide, lipide serice totale • Colinesteraza, amoniacul • Crioglobuline serice (în caz de vasculită) • α-fetoproteina • Fe seric, feritina • Ceruloplasmina • Acidul uric • Acizii serici biliari • Imunoglobulinele serice: IgA, IgM, IgG, IgE[^] • Autoanticorpii: ANA, anti-LKM, ASMA (în caz de suspiciune de suprapunere cu hepatita autoimună) • USG + <i>Doppler Duplex color</i> a sistemului portală^{^^} • EDS pentru evaluarea varicelor esofagiene* • Electrocardiograma • Imagistica prin rezonanță magnetică a organelor abdominale, cu contrast, sau tomografia computerizată abdominală trifazic, cu contrast: în caz de suspiciune de HCC. • Teste de evaluare neinvazivă a fibrozei și de prezicere a cirozei folosind markeri de fibroză pe bază de ser (FibroTest/FibroSure, Fibro-MAX, FibroMeter. • Biopsia hepatică

Notă:

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

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

^{^^} În caz de suspiciune de hipertensiune portală

* La pacienții cu ciroză, supravegherea varicelor esofagiene prin endoscopie trebuie efectuată dacă varicele au fost prezente la endoscopia pre-tratament sau dacă numărul de trombocite scade sub 150.000 și elastografia crește la mai mult de 20 kPa (A1).

C.2.3.6. Diagnosticul diferențial al hepatitei virale C cronice

Caseta 16. Diagnosticul diferențial al hepatitei virale C cronice [25]

Bolile hepatice determinate de virusul hepatitei C necesită diferențiere clinică cu alte hepatopatii.

Aproximativ 45% dintre persoanele cu infecție cu VHC nu cunosc starea lor de VHC.

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

Persoanele cu EIA-VHC pozitivă și ARN-HCV pozitiv au dovezi ale infecției active cu virusul hepatitei C.

C.2.3.7. Criteriile de spitalizare**Caseta 17. 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 suspexie de carcinom hepatocelular (formațiune tumorală identificată prin metodă imagistică +/- nivel sporit al alfa-fetoproteinei) pentru evaluarea diagnosticului clinic și identificarea tacticii terapeutice.
6. Necesitatea intervențiilor și procedurilor de diagnostic, care nu pot fi executate în condiții de 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.2.3.8. Managementul infecției cronice cu virusul hepatitei C [1, 3, 4, 7, 9, 11, 17, 18, 27, 33, 34, 41, 48, 49]**C.2.3.8.1. Modificarea comportamentului****Caseta 18. 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.2.3.8.2. Principii de bază în tratamentul pacientului cu hepatită virală cronică cu virusul hepatitei C/ciroză hepatică virală C

Caseta 19. Scopul și obiectivele terapiei bolilor ficatului determinate de infecția cu VHC [30]

Scopul terapiei este de a vindeca infecția cu VHC, pentru: (I) prevenirea complicațiilor bolilor hepatice și extrahepatice legate de VHC, inclusiv necroinflamația hepatică, fibroza, ciroza, decompensarea cirozei, HCC, manifestările extrahepatice severe și decesul; (II) îmbunătățirea calității vieții și eliminarea stigmatizării; (III) prevenirea transmiterii ulterioare a VHC prin tratament (A1).

Obiectivele tratamentului antiviral

- Obiectivul terapiei este ARN-HCV nedetectabil în ser sau plasmă printr-un test cu o limită inferioară de cuantificare ≤ 15 UI/ml, la 12 săptămâni (SVR12) sau la 24 săptămâni (SVR24) după finisarea tratamentului (A1).
- La pacienții cu fibroză avansată (scor METAVIR F3) și ciroză (scor METAVIR F4), supravegherea pentru HCC trebuie continuată deoarece SVR va reduce, dar nu va elimina riscul de HCC (A1).

Caseta 21. Indicații pentru tratamentul antiviral: cine trebuie tratat? [27]

- 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 (A1).
- Tratamentul de urgență trebuie luat în considerare: la pacienții cu fibroză sau ciroză semnificativă (scor METAVIR F2, F3 sau F4), inclusiv ciroza compensată (Child-Pugh A) și decompensată (Child-Pugh B sau C); la pacienții cu manifestări extrahepatice semnificative clinic (de exemplu, vasculită simptomatică asociată cu crioglobulinemie mixtă legată de VHC, nefropatie legată de complexul imun al VHC și limfom cu celule B non-Hodgkin); la pacienții cu recidivă a VHC după transplant hepatic; la pacienții cu risc de evoluție rapidă a bolii hepatice din cauza comorbidităților concomitente (primitori de transplant de organe solide sau celule stem nonhepatice, coinfecții cu VHB și HIV, diabet); și la persoanele cu risc de transmitere a VHC (PWID, BSB, cu practici sexuale cu risc ridicat, femei aflate la vârsta fertilă care doresc să rămână însărcinate, pacienți pe hemodializă, persoane încarcerate) (A1).
- Tratamentul nu este, în general, recomandat la pacienții cu speranță de viață limitată din cauza comorbidităților care nu sunt legate de ficat (B2).

Caseta 22. Contraindicații ale tratamentului cu combinații de medicamente antivirale cu acțiune directă (DAA) asupra VHC (DAAs) [27]

- Există puține contraindicații pentru tratamentele actuale pe bază de DAA (A1).
- Utilizarea anumitor agenți inductori ai citocromului P450/P-gp (cum ar fi *carbamazepina*, *fenitoina* și *fenobarbitalul*) contraindică toate regimurile de DAA 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 (A1).
- 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 (A1).

Tabelul 10. 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) [27]

Produs	Prezentare	Pozologie
Sofosbuvirum*	• Comprimate care conțin 400 mg sofosbuvirum* • Comprimate cu jumătate de concentrație care conțin 200 mg sofosbuvirum*	• 1 comprimat, o dată pe zi, cu sau fără alimente • 1 comprimat, o dată pe zi, cu sau fără alimente
Sofosbuvirum+velpatasvirum*	• 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*.	• 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*	• Tablete care conțin 400 mg sofosbuvirum, 100 mg Velpatasvirum și 100 mg voxilaprevirum*.	• 1 comprimat administrat oral o dată pe zi, <u>cu alimente</u>
Glecaprevirum + pibrentasvirum*	• 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.	• 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*	• Tablete care conțin 100 mg grazoprevirum și 50 mg elbasvirum*	• 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 11. 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 12. 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
Potenta	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

				genotipur i-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	Erupție 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	Mecanis me 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.2.3.8.3. Terapia antivirală inițială la adulții cu infecție cronică virală C

Regimuri de tratament antiviral recomandate pentru bolile hepatice determinate de infecția cronică cu VHC [36]

Tabelul 13. 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 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.

• **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 omeprazolum 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 14. Regimul pangenotipic sofosbuvirum/velpatasvirum/voxilaprevirum* pentru tratamentul infecției cronice cu VHC

Indicații de tratament al infecției cronice cu VHC cu regimul pangenotipic 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 săptăm.; 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 săptăm. (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 săptăm.; 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 fiecare 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 15. Regimul pangenotipic Glecaprevirum*/pibrentasvirum pentru tratamentul infecției cronice cu VHC

Indicații de tratament al infecției cronice cu VHC cu regimul pangenotipic glecaprevirum*+pibrentasvirum	Posologia Comprimatul combinat este format din glecaprevirum 100 mg+ pibrentasvirum* 40 mg
<i>Pacienți naivi la tratament fără ciroză sau cu ciroză compensate</i> , Genotipul 1, 2, 3, 4, 5 sau 6:	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 Glecaprevirum+ Pibrentasvirum*	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	Notă: Nu este recomandat pentru utilizare în

(rinichi, ficat):	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 antiviral 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

Caseta 23. Regimul pan-genotipic alternativ sofosbuvirum+ Daclatasvirum*, doza 400 mg/60 mg

- Datele studiilor deschise și cele observaționale au susținut eficacitatea mare a acestui regim.
- Daclatasvirum* este un inhibitor NS5A care este utilizat în combinație cu sofosbuvirum*. Sofosbuvirum + daclatasvirum* se administrează sub formă de două comprimate separate.
- ✓ Daclatasvirum* se administrează în doză orală de 60 mg o dată pe zi, cu sau fără alimente.
- ✓ Nu sunt necesare ajustări ale dozei pentru insuficiență renală sau hepatică.
- ✓ Daclatasvirum este în general bine tolerat.
- ✓ *Interacțiuni medicamentoase:* Daclatasvirum* este metabolizat în principal prin metabolismul CYP3A și nu trebuie administrat cu inductori puternici ai acestei enzime. Prin urmare, administrarea concomitentă de Daclatasvirum* nu este recomandată cu Rifampin, fenitoină, carbamazepină și sunătoare. O reducere a dozei la 30 mg o dată pe zi este recomandată atunci când Daclatasvirum* este utilizat cu inhibitori puternici ai CYP3A (cum ar fi atazanavir potențat cu ritonavir, unii agenți azolici și claritromicinum). Se recomandă o creștere a dozei la 90 mg o dată pe zi atunci când Daclatasvirum* este utilizat cu inductori moderați ai CYP3A (cum ar fi efavirenz, etravirina, Dexamethasonum și nafcilină).
- ✓ Daclatasvirum* este un inhibitor al transportorului P-glicoproteinei (P-gp), al polipeptidei transportoare de anioni organici (OATP) 1B1 și 1B3 și al proteinei de rezistență a cancerului de sân. *Ajustarea dozei de Digoxinum poate fi justificată atunci când este utilizat cu Daclatasvirum*.*
- ✓ *Rezistență* – Polimorfismele din proteina NS5A care sunt asociate cu rezistența la Daclatasvirum* in vitro includ polimorfisme la M28, A30, L31 și Y93; mutațiile la locul Y93 par a fi cele mai relevante din punct de vedere clinic. Un polimorfism Y93H inițial a fost detectat la 13 din 148 de pacienți infectați cu genotipul 3 într-un studiu clinic cu Daclatasvirum plus sofosbuvirum* și a fost asociat cu rate mai mici de SVR]. Printre cei 10 pacienți care au avut insuficiență virologică și nu au avut un polimorfism Y93H la momentul inițial, Y93H a apărut la nouă dintre ei. Alte polimorfisme nu au fost asociate cu un răspuns clinic negativ.

Tabelul 16. Regimul genotipic-specific Elbasvirum*+grazoprevirum* pentru tratamentul infecției cronice cu VHC

Indicații de tratament al infecției cronice cu VHC cu regimul genotipic-specific grazoprevirum**+elbasvirum*	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 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 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 administarea 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 antivirală cu acțiune directă, în special cu semne și simptome de inflamație hepatică sau creșterea bilirubinei conjugate, fosfatazei alcaline sau INR

Tabelul 17. 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 genotipic-specific ledipasvirum 90 mg+ sofosbuvirum* 400 mg	Posologia Comprimatul combinat cu doză fixă este format din ledipasvirum* 90 mg și 400 mg. Doza recomandată este de un comprimat o dată pe zi, cu sau fără alimente.
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^s 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 cirotici 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.

Caseta 24. Recomandări de tratament al infecției virale cronice C la pacienții fără ciroză și la pacienții cu ciroză compensată (Child-Pugh A) [30]

- Datorită eficacității virusologice, ușurinței în utilizare, siguranței și tolerabilității, regimurile pangenotipice pe bază de DAA, fără IFN, fără ribavirinum*, sunt preferate la pacienții infectați cu VHC fără ciroză sau cu ciroză compensată (Child-Pugh A, inclusiv pacienți „naivi” la tratament (definiți ca pacienți care nu au fost niciodată tratați pentru infecția lor cu VHC) și pacienții „cu experiență de tratament” (definiți ca pacienți care au fost tratați anterior cu IFN-a pegilat și ribavirinum*; sau IFN-a pegilat, ribavirinum* și sofosbuvirum; sau sofosbuvirum și ribavirinum*) (A1).
- Se recomandă următoarele **regimuri pangenotipice** pentru tratamentul pacienților infectați cu VHC, conform recomandărilor de mai jos (A1):
 - ✓ Combinația cu doză fixă de sofosbuvirum (400 mg) și velpatasvirum* (100 mg) într-un singur comprimat administrat o dată pe zi.
 - ✓ Combinația cu doză fixă de glecaprevirum (300 mg) și pibrentasvirum* (120 mg) în 3 comprimate care conțin 100 mg glecaprevirum și 40 mg pibrentasvirum*, administrate o dată pe zi cu alimente.

- ✓ Combinația cu doză fixă de sofosbuvirum (400 mg), velpatasvirum (100 mg) și voxilaprevirum* (100 mg) într-un singur comprimat administrat o dată pe zi, cu alimente.
- **Combinația non-pangenotipică** în doză fixă de grazoprevirum (100 mg) și elbasvirum* (50 mg) într-un singur comprimat administrat o dată pe zi poate fi utilizată și la pacienții infectați cu VHC genotip 1b (A1).
- Aceleași scheme de tratament fără IFN și fără ribavirinum* trebuie utilizate **la pacienții coinfectați cu HIV ca și la pacienții fără infecție cu HIV**, deoarece rezultatele virologice ale terapiei sunt identice (A1).
- La pacienții coinfectați cu HIV, modificările tratamentului sau ajustările dozei trebuie efectuate în cazul interacțiunilor cu medicamente antiretrovirale (A1).
- În setările în care niciunul dintre preparatele antivirale nu conține IFN și fără ribavirinum* sunt disponibile opțiunile propuse în acest document, opțiuni propuse în versiunile anterioare ale acestor recomandări rămân acceptabile pentru pacienții susceptibili de a răspunde la aceste regimuri până când regimurile pangenotipice DAA devin disponibile și accesibile (A1).
- Pot fi utilizate medicamente generice, cu condiția ca controalele de calitate să fie îndeplinite și garantate de către furnizor (A1).
- În țările cu venituri mici și medii în care nu există și nu sunt disponibile și/sau nu sunt accesibile DAA, **combinația pangenotipică de sofosbuvirum generic și daclatasvirum* generic este sigură, foarte eficientă și accesibilă trebuie utilizată în conformitate cu Recomandările EASL din 2016 privind tratamentul hepatitei C (A1).**
- La pacienții cu fibroză avansată (F3) sau cu ciroză compensată (Child-Pugh A) (F4), supraveghere post-SVR pentru HCC trebuie furnizate și la diagnosticul de HCC se face îngrijirea și tratamentul pentru HCC (A1).

Caseta 25. Tratament simplificat, fără genotipare/subtipizare a infecției cronice cu VHC, cu regimuri medicamentoase pangenotipice la pacienți fără ciroză sau cu ciroză compensată (Child-Pugh A) [27]

- Tratamentul simplificat, fără genotipări/subtipări, pangenotipic, anti VHC trebuie utilizat pentru a îmbunătăți accesul la tratamentul bolilor determinate de VHC și crește rata de vindecare globală a infecțiilor în orice cadru în care determinarea genotipului și a subtipului nu este disponibilă, nu este accesibilă și/sau ar limita accesul la terapie (A1).
- Evaluarea pre-tratament poate fi limitată la dovada viremiei VHC (prezența ARN-HCV sau a antigenului central al VHC*) și determinarea prezenței sau absenței cirozei printr-o metodă neinvazivă (A1).
- Posibilele interacțiuni medicament-medicament trebuie să fie atent verificate și se fac modificări ale dozei implementate atunci când este necesar (A1).
- Pacienții netratați fără ciroză sau cu ciroză compensată (Child-Pugh A) și pacienții cu experiență în tratament fără ciroză trebuie tratați fără testarea genotipului/subtipului fie cu: (i) combinația în doză fixă de sofosbuvirum și velpatasvirum* timp de 12 săptămâni sau (ii) combinația cu doză fixă de glecaprevirum* și pibrentasvirum timp de 8 săptămâni (B1).
- Pacienții experimentați cu tratament, cu ciroză compensată (Child-Pugh A) trebuie tratați fără testarea genotipului/subtipului fie cu: (I) combinația în doză fixă de sofosbuvirum și velpatasvirum* timp de 12 săptămâni, fie (II) combinație de glecaprevirum* și

pibrentasvirum timp de 12 săptămâni (B1).

- Este necesită testarea SVR la 12/24 săptămâni după finisarea tratamentului.
- Pentru pacienții cu comportamente cu risc ridicat și risc de reinfecție este necesită testarea SVR la 12 săptămâni după finisarea tratamentului și ulterior anual (B1).

Notă: *Dacă pacientul a efectuat sinestător test pentru antigenului central al VH

Caseta 27. Principii generale de tratament al hepatitei virale C cronice la pacienții cu ciroză decompensată (Child-Pugh B sau C) sau cu ciroză compensată (Child-Pugh A) cu episoade anterioare de decompensare [27]

- Pacienți cu ciroză decompensată (Child-Pugh B sau C) trebuie tratați în centre experimentate cu acces ușor la transplantul de ficat (A1).
- Este necesară monitorizarea atentă a pacienților cu ciroză decompensată (Child Pugh B sau C) în timpul terapiei, cu posibilitatea de a opri terapia dacă există dovezi de agravarea decompensării în timpul tratamentului (A1).
- Regimurile care conțin inhibitori de protează sunt contraindicate la pacienții cu ciroză decompensată (Child-Pugh B sau C) și la pacienții cu ciroză compensată (Child Pugh A) cu episoade anterioare de decompensare (A1).
- Pacienți cu ciroză decompensată (Child-Pugh B sau C) și pacienți cu ciroză compensată (Child-Pugh A) cu episoade anterioare de decompensare trebuie tratat cu combinația de doză fixă de sofosbuvirum și velpatasvirum cu ribavirinum* bazată pe greutate (1000 sau 1200 mg la pacienții <75 kg sau ≥75 kg, respectiv) timp de 12 săptămâni (A1).
- La pacienții cu ciroză decompensată (Child-Pugh B sau C), ribavirinum* poate fi începută la doza de 600 mg zilnic și doza ulterior ajustată în funcție de toleranță (B1).
- 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 toleranța slabă la tratament cu ribavirinum* ar trebui să primească combinație cu doză fixă de sofosbuvirum și velpatasvirum* pentru 24 de săptămâni, fără ribavirinum* (A1).
- La pacienții cu ciroză decompensată (Child-Pugh B sau C), ribavirinum* poate fi începută la doza de 600 mg zilnic și doza ulterior ajustată în funcție de toleranță (B1).
- 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 toleranța scăzută la tratament cu ribavirinum* trebuie să administreze combinație cu doză fixă de sofosbuvirum și velpatasvirum* pentru 24 de săptămâni fără ribavirinum* (A1).

Caseta 28. Tratamentul infecției cronice cu VHC la pacienții cu ciroză decompensată (Child-Pugh B sau C) cu sau fără indicație pentru transplant hepatic [27]

- Pacienții cu ciroză decompensată (Child-Pugh B sau C) care nu se află pe lista de așteptare pentru transplant hepatic și fără comorbidități concomitente care le-ar putea afecta supraviețuirea trebuie tratați de urgență (A1).
- Pacienții cu ciroză decompensată (Child-Pugh B sau C) fără HCC, care așteaptă

transplant hepatic, cu un scor MELD <18-20, trebuie tratați înainte de transplantul de ficat (A1).

- Pacienții cu ciroză decompensată (Child-Pugh B sau C), cu indicație de tratament, trebuie tratați cu combinația de doză fixă de sofosbuvirum și velpatasvirum plus ribavirinum* zilnică în funcție de greutate (1000 sau 1200 mg la pacienții <75 kg sau ≥ 75 kg, respectiv) timp de 12 săptămâni. Ribavirinum* poate fi începută cu o doză de 600 mg pe zi, iar doza poate fi ajustată ulterior în funcție de toleranță (A1).
- Pacienții cu ciroză decompensată (Child-Pugh B sau C), cu indicație de tratament, cu contraindicații pentru ribavirinum* sau cu toleranță slabă la tratament cu ribavirinum*, trebuie tratați cu combinația în doză fixă de sofosbuvirum și velpatasvirum* timp de 24 de săptămâni, fără ribavirinum* (B1).
- Pacienții cu ciroză decompensată (Child-Pugh B sau C) fără HCC, care așteaptă transplant hepatic cu un scor MELD ≥18–20 trebuie transplantați mai întâi, fără tratament antiviral, iar infecția cu VHC trebuie tratată după transplant hepatic (B1).
- Dacă timpul de așteptare pe lista de transplant depășește 6 luni, pacienții cu ciroză decompensată (Child-Pugh B sau C) fără HCC care așteaptă transplant hepatic cu un scor MELD ≥18–20 trebuie tratați înainte de transplant, în funcție de circumstanțele locale (B1).

C.2.3.8.4. Tratamentul hepatitei virale C la pacienții cu transplant de organe solide (inclusiv ficat)

Caseta 29. Tratamentul hepatitei virale C la primitorii de transplant hepatic VHC-pozitivi cu recurență a VHC post-transplant [27]

- Toți pacienții cu recidivă post-transplant a infecției cu VHC trebuie tratați (A1).
- Tratamentul trebuie inițiat devreme după transplantul hepatic, ideal cât mai devreme posibil când pacientul este stabilizat (în general după primele 3 luni post-transplant), deoarece SVR12 se diminuează la pacienții cu boală hepatică avansată post-transplant (A1).
- Hepatita colestatică fibrozantă sau prezența fibrozei moderate până la extinse sau a hipertensiunii portale necesită tratament antiviral urgent (A1).
- Pacienții fără ciroză sau cu ciroză compensată (Child-Pugh A), cu recidivă de VHC post-transplant, trebuie tratați fie cu: (i) combinația în doză fixă de sofosbuvirum și velpatasvirum* timp de 12 săptămâni (fără a fi nevoie de ajustarea dozei de medicament imunosupresor) sau (ii) combinația în doză fixă de glecaprevirum* și pibrentasvirum timp de 12 săptămâni (cu necesitatea de a monitoriza nivelurile de medicamente imunosupresoare și de a ajusta doza după cum este necesar în timpul și după încheierea tratamentului) (B1).
- Pacienții cu ciroză decompensată (Child-Pugh B sau C), cu recidivă a VHC post-transplant, trebuie tratați cu o combinație în doză fixă de sofosbuvirum și velpatasvirum cu ribavirinum* zilnică în funcție de greutate (1000 sau 1200 mg la pacienții <75 kg sau ≥75 kg, respectiv) timp de 12 săptămâni (B1).
- La pacienții cu ciroză decompensată (Child-Pugh B sau C), cu recidivă a VHC post-transplant ribavirinum* poate fi începută cu doza de 600 mg zilnic și doza ulterior ajustată în funcție de toleranță (B1).
- Pacienții cu ciroză decompensată (Child-Pugh B sau C) cu recidivă a VHC post-transplant și contraindicații pentru ribavirinum*, sau cu toleranță slabă la tratament cu ribavirinum*, trebuie tratați cu o combinație în doză fixă de sofosbuvirum și

velpatasvirum* timp de 24 de săptămâni, fără ribavirinum* (B1).

Caseta 30. Tratamentul hepatitei C la beneficiarii de transplant de organe solide nehepatice pozitivi pentru infecția cu VHC [27]

- Beneficiarii de transplant de organe solide nehepatice, inclusive rinichi, inimă, plămâni, pancreas sau intestin subțire, trebuie tratați pentru infecția cu VHC înainte sau după transplant (A1).
- Înainte de transplantul de rinichi, inimă, plămân, pancreas sau intestin subțire, pacienții aflați pe lista de așteptare pot fi tratați pentru infecția cu VHC conform recomandărilor generale de mai sus (A1).
- După transplant, primitorii de transplant de organe solide, inclusiv cei care primesc rinichi, inimă, plămâni, pancreas sau intestin subțire, trebuie tratați cu o combinație de doză fixă de sofosbuvirum și velpatasvirum* timp de 12 săptămâni, fără a fi nevoie de ajustări ale dozei de medicamente imunosupresoare (B1).
- După transplant, primitorii de transplant de organe solide, inclusiv rinichi, inimă, plămâni, pancreas sau intestin subțire, pot fi tratați cu combinația în doză fixă de glecaprevirum* și pibrentasvirum timp de 12 săptămâni, dar nivelurile de medicamente imunosupresoare trebuie monitorizate și ajustate după cum este necesar în timpul și după încheierea tratamentului (B1).

Caseta 31. Tratamentul hepatitei virale C la primitorii VHC negativi ai unui transplant de organ VHC pozitiv [27]

- Organele de la donatori pozitivi pentru anticorpi anti-HCV, ARN-HCV pozitivi pot fi transplantați la primitori ARN-HCV pozitivi (B1).
- Este posibilă utilizarea organelor ARN-HCV pozitive pentru receptorii negativi ARN-HCV, cu condiția ca aceasta să fie permisă de reglementările locale, să se obțină consimțământ informat riguros și să fie garantată terapia rapidă cu DAA post-transplant (B1).
- Utilizarea grefelor hepatice ARN-HCV pozitive cu fibroză moderată (F2) sau avansată (F3) nu este recomandată (B2).
- Tratamentul infecției cu VHC la receptorii ARN-HCV negativi ai organelor ARN-HCV pozitive este identic cu tratamentul hepatitei virale C cronice la primitorii de transplant de organe solide infectați cu VHC (B1).
- Este o opțiune de a iniția tratamentul profilactic/prezumptiv al infecției cu VHC în recipienți ARN-HCV negativi ai organelor ARN-HCV pozitive chiar înainte de transplant, dar sunt necesare studii suplimentare pentru a determina regimul ideal și durata pre și post-transplant (C2).

C.2.3.8.5. Tratamentul hepatitei virale C cronice la pacienții cu HCC

Caseta 32. Tratamentul hepatitei virale C cronice la pacienții cu HCC fără ciroză sau cu ciroză compensată (Child-Pugh A) cu indicație pentru terapie curativă, inclusiv transplant hepatic [27]

- Pacienții fără ciroză sau cu ciroză compensată (Child Pugh A) cu HCC care sunt eligibili pentru terapie potențial curativă cu rezecție sau ablație hepatică trebuie să amâne terapia DAA până la finalizarea tratamentului cu HCC (A1).

- La pacienții cu HCC care așteaptă un transplant de ficat cu o infecție cu VHC, momentul tratamentului antiviral (pre sau post-transplant) nu trebuie să interfereze cu gestionarea pacientului pe lista de așteptare și trebuie să se hotărască de la caz la caz, baza de caz printr-o discuție multidisciplinară (B1).
- La pacienții cu HCC care așteaptă transplant hepatic cu o infecție cu VHC în centre cu timpi de așteptare lungi, tratamentul VHC trebuie inițiat înainte de transplantul hepatic pentru a facilita terapiile locoregionale pentru a reduce abandonul listei de așteptare din cauza progresiei tumorii (B2).
- Pacienții cu HCC fără ciroză sau cu ciroză compensată (Child-Pugh A) care așteaptă transplant hepatic trebuie tratați pentru infecția cu VHC, înainte sau după transplantul de ficat, conform recomandărilor generale (A1).

Caseta 33. Tratamentul infecției virale cronice C la pacienții cu HCC tratat fără indicație pentru transplant hepatic. [27].

- Pacienții cu răspuns complet la terapia HCC ar trebui să fie tratați pentru infecția cu VHC conform recomandărilor generale la pacienții fără HCC (A1).
- Pacienții cu răspuns complet la terapia HCC care realizează SVR au un risc continuu de recidivă a HCC și necesită supraveghere nedefinită post-SVR pentru HCC, prin ecografie la fiecare 6 luni (A1).
- Pacienții tratați pentru HCC pot fi tratați pentru VHC în funcție de prognosticul general și de beneficiul potențial (B2).

Caseta 36. Tratamentul hepatitei virale C cronice la persoane care injectează droguri și la pacienții care primesc terapie de substituție cu opioide [27]

- Persoanele care injectează droguri trebuie testate în mod obișnuit pentru anticorpi anti-HCV și ARN-HCV (A1).
- Persoanele care injectează droguri care sunt ARN-HCV negativi trebuie testați pentru ARN-HCV anual și după orice episod de injectare cu risc ridicat (A1).
- Persoanelor care injectează droguri trebuie să li se ofere acces adecvat la terapie de substituție cu opioide și la echipamente curate de injectare a drogurilor, ca parte a unor programe cuprinzătoare de reducere a riscurilor, inclusiv în unități de corecție (A1).
- Toate persoanele care injectează droguri care sunt infectate cu VHC, inclusiv cei care administrează terapie de substituție cu opioide, cei cu antecedente de consum de droguri injectabile și cei care și-au injectat recent droguri, trebuie tratați conform recomandărilor generale (A1).
- Educația preterapeutică trebuie să includă discuții și consiliere despre transmiterea VHC, factorii de risc pentru progresia fibrozei, tratamentul, riscul de reinfecție și strategiile de reducere a efectelor nocive (A1).
- La pacienții cu terapie de substituție cu opioide, terapia anti-HCV pe bază de DAA nu necesită ajustarea dozei de metadonă sau buprenorfină (A1).
- După SVR, monitorizarea pentru reinfecția cu VHC prin evaluarea anuală a ARN-HCV trebuie să fie întreprinse la persoanele care injectează droguri cu un comportament de risc în curs (A1).

- Retratamentul trebuie să fie disponibil dacă reinfecția este identificată în timpul urmăririi post-SVR (A1).Tratamentul HVC C trebuie extins la persoanele care injectează droguri pentru a crește probabilitatea de a atinge obiectivele de eliminare a VHC la acest grup de pacienți, inclusiv tratamentul ca prevenție (A1).

C.2.3.8.7. Tratamentul hepatitei virale C cronice la pacienții cu comorbidități

Caseta 38. Tratamentul hepatitei virale C cronice la pacienții cu manifestări mediate de complexul imun ale infecției cu VHC. [30].

- Crioglobulinemia mixtă și boala renală asociată cu infecția cronică cu VHC trebuie tratate cu combinații pan genotipice DAA, conform recomandărilor generale (B1).
- Monitorizarea atentă a evenimentelor adverse este obligatorie atunci când se tratează crioglobulinemia mixtă și boala renală asociată cu infecția cronică cu VHC cu combinații pangentotipice de DAA (B1).
- Indicația rituximabului în boala renală legată de VHC trebuie discutată de o echipă multidisciplinară (B1).
- Limfomul asociat VHC trebuie tratat cu regimuri de DAA pan genotipic, conform recomandărilor generale, în combinație cu chimioterapie specifică, ținând cont de posibilele interacțiuni medicament-medicament (B1).

Caseta 39. Tratamentul hepatitei virale C cronice la pacienții cu insuficiență renală, inclusiv la pacienții aflați în hemodializă [27].

- Pacienți cu insuficiență renală severă (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) și pacienții cu boală renală în stadiu terminal în hemodializă trebuie tratați în centre de experți, cu monitorizare atentă în timpul și post-tratament de către o echipă multidisciplinară (B1).
- Pacienții cu infecție cu VHC și insuficiență renală ușoară până la moderată (eGFR >30 ml/min/1,73 m²) sau severă (eGFR <30 ml/min/1,73 m²), inclusiv cei cu boală renală în stadiu terminal în hemodializă. tratați pentru infecția lor cu VHC conform recomandărilor generale, fără a fi nevoie de ajustări ale dozei de DAA pentru VHC (A1).
- Combinația cu doză fixă de glecaprevirum* și pibrentasvirum și, numai pentru pacienții infectați cu VHC genotip 1b, doza fixă de grazoprevirum* și elbasvirum* sunt alegerile preferate la pacienții cu insuficiență renală severă (eGFR <30 ml/min) /1,73 m²) și la cei cu boală renală în stadiu terminal care necesită hemodializă (B1).
- Pacienții cu ciroză decompensată (Child-Pugh B sau C) și insuficiență renală ușoară până la moderată (eGFR >30 ml/min/1,73 m²) trebuie tratați cu o combinație în doză fixă de sofosbuvirum și velpatasvirum cu ribavirinum* timp de 12 săptămâni. Ribavirinum* poate fi începută cu o doză de 600 mg pe zi, iar doza poate fi ajustată ulterior în funcție de toleranța și nivelul hemoglobinei (B1).
- Pacienții cu ciroză decompensată (Child-Pugh B sau C) și insuficiență renală severă (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) trebuie tratați cu o combinație în doză fixă de sofosbuvirum și velpatasvirum* fără ribavirinum* timp de 24 de săptămâni (B1).
- Riscurile versus beneficiile tratării pacienților cu stadiu terminal cu boala renală și o indicație pentru transplantul de rinichi înainte sau după transplantul renal necesită

evaluare individuală (B1).

Caseta 40. Tratamentul infecției cronice cu virusul hepatitei C la pacienții cu coinfecție VHB [27]

- Pacienții infectați concomitent cu VHC și VHB trebuie testați pentru HIV dacă statutul lor HIV este necunoscut (A1).
- Pacienții coinfectați cu VHC și VHB trebuie tratați cu aceleași regimuri anti-HCV, urmând aceleași reguli ca și pacienții monoinfecțați cu VHC (A1).
- Pacienții infectați concomitent cu VHC și VHB care îndeplinesc criteriile standard pentru tratamentul VHB trebuie să primească tratament cu analogi nucleozidici/nucleotidici conform PCN (protocolului clinic național) privind gestionarea infecției cu virusul hepatitei B (A1).
- Pacienții care sunt pozitivi pentru antigenul HBs trebuie să primească profilaxie cu nucleozide/analogi nucleotidici cel puțin până în săptămâna 12 după terapia anti-HCV și să fie monitorizați lunar dacă tratamentul HBV este oprit (B1).
- La pacienții care sunt negativi pentru AgHBs, dar pozitivi pentru anticorpi anti-HBc, nivelurile serice de ALT trebuie monitorizate lunar pentru a detecta o posibilă reactivare (B1).

Caseta 41. Tratamentul infecției cronice cu virusul hepatitei C la pacienții cu coinfecție HIV

<https://www.hepatitisc.uw.edu/go/key-populations-situations/treatment-hiv-coinfection/core-concept/all>

- La persoanele cu VHC cronică, coinfecția cu HIV accelerează progresia fibrozei hepatice. Prin urmare, tratamentul atât pentru HIV, cât și pentru VHC trebuie să aibă o prioritate la persoanele cu coinfecție HIV-VHC.
- Disponibilitatea unor regimuri DAA extrem de eficiente, convenabile și sigure a schimbat peisajul tratamentului VHC pentru persoanele cu coinfecție HIV-VHC. Studii multiple care utilizează regimuri de tratament DAA HVC C au demonstrat rate comparabile de SVR12 la persoanele cu co-infecție HIV-VHC ca și la cele cu monoinfecție HVC C.
- Aceeași abordare a tratamentului cu VHC pentru persoanele cu co-infecție HIV-VHC ca și cu monoinfecția cu VHC, cu excepția regimurilor de tratament de 8 săptămâni trebuie extinse la regimuri de 12 săptămâni în câteva situații specifice.
- Atenție specială trebuie acordată monitorizării și gestionării interacțiunilor medicamentoase cu antiretrovirale HIV și HVC C cu DAA.
- Terapia antiretrovirală este recomandată tuturor persoanelor cu HIV, inclusiv celor cu coinfecție HIV-VHC. Tratamentul HIV poate încetini progresia bolii hepatice la persoanele cu coinfecție HIV-VHC.
- Pentru persoanele cu coinfecție HIV-VHC care nu sunt sub terapie antiretrovirală și au un număr de celule CD4 mai mic de 200 celule/mm³, este recomandabil să inițieze mai întâi terapia antiretrovirală HIV și să amâne tratamentul HVC C până la obținerea unor niveluri nedetectabile de ARN HIV.

Caseta 42. Tratamentul hepatitei virale C cronice la pacienții cu hemoglobinopatii și tulburări de sângerare. [27].

- Indicațiile pentru terapia HVC C sunt aceleași la pacienți cu și fără hemoglobinopatii sau tulburări de sângerare (A1).
- Pacienții cu hemoglobinopatii sau tulburări de sângerare trebuie tratați cu aceleași regimuri anti-HCV, urmând aceleași reguli ca și pacienții monoinfecțati cu VHC (B1).

C.2.3.8.8. Retratamentul antiviral după recădere la adulți. Retratarea eșecurilor DAA

Caseta 43. Retratarea eșecurilor DAA. [27].

- Pacienții care nu au reușit după oricare dintre schemele de tratament care conțin DAA trebuie să fie retratați în contextul unei echipe multidisciplinare care să includă infecționiști sau hepatologi cu experiență (B1).
- Testarea rezistenței la VHC sau secvențierea VHC înainte de retratament la pacienții care au eșuat după oricare dintre schemele de tratament care conțin DAA este utilă pentru a ghida retratamentul în funcție de probabilitățile de răspuns, conform profilului de rezistență observat (B1).
- Pacienții fără ciroză sau cu ciroză compensată (Child Pugh A) care au eșuat după un regim care conține DAA (inhibitor de protează și/sau inhibitor NS5A) trebuie tratați cu combinația în doză fixă de sofosbuvirum, velpatasvirum și voxilaprevirum* timp de 12 săptămâni (A1).
- Pacienții fără ciroză sau cu ciroză compensată (Child Pugh A) care au eșuat după un regim care conține DAA (inhibitor de protează și/sau inhibitor NS5A) și au predictorii de răspuns mai scăzut la tratament (boală hepatică avansată, cure multiple de DAA, profil complex NS5A-RAS) pot fi retratați cu un regim combineat de sofosbuvirum plus combinația cu doză fixă de glecaprevirum și pibrentasvirum* timp de 12 săptămâni, pe baza unei decizii multidisciplinare individuale (B1).
- La pacienții foarte greu de vindecat (pacienți cu RAS-NS5A care nu au reușit să obțină SVR de două ori sau mai multe după un regim combinat care include o protează și/sau un inhibitor NS5A), combinația triplă de sofosbuvirum+ velpatasvirum+ voxilaprevirum* sau tripla combinație de sofosbuvirum, glecaprevirum+ pibrentasvirum* poate fi administrată timp de 12 săptămâni cu ribavirinum* în funcție de greutate (1.000 sau 1.200 mg la pacienții <75 kg sau, respectiv, ≥75 kg), și/sau durata tratamentului poate fi prelungită la 16 până la 24 săptămâni, pe baza unei decizii multidisciplinare individuale (B1).
- La pacienții care nu au reușit să obțină SVR după retratamentul cu combinația triplă de sofosbuvirum+ velpatasvirum+ voxilaprevirum*, poate fi administrată combinația triplă de sofosbuvirum cu glecaprevirum+ pibrentasvirum*, cu ribavirinum* în funcție de greutate (1.000 sau 1.200 mg la pacienți). <75 kg sau, respectiv, ≥75 kg) (B1), timp de 24 de săptămâni.
- Pacienții cu ciroză decompensată (Child-Pugh B sau C) care au eșuat după un regim care conține DAA (inhibitor de protează și/sau inhibitor de NS5A) au contraindicație pentru utilizarea inhibitorilor de protează și, prin urmare, trebuie să fie retratați cu tratamentul cu doză fixă - combinația de sofosbuvirum+velpatasvirum, cu ribavirinum* în funcție de greutate (1.000 sau 1.200 mg la pacienții <75 kg sau ≥75 kg, respectiv) timp de 24 de săptămâni, pe baza unei decizii multidisciplinare individuale (B1).

Caseta 46. Monitorizarea siguranței tratamentului [27].

• Pacienții cărora li se administrează un regim care conține DAA trebuie evaluați pentru efectele secundare clinice la fiecare vizită (A1). • Nivelurile ALT trebuie evaluate cel puțin la momentul initial și la 12 (sau 24) săptămâni după finisarea tratamentului și în caz de simptome sugestive (B1). • Funcția renală trebuie verificată lunar la pacienții cu eGFR redusă (A1).
În absența datelor care să sugereze altfel, suntem de acord cu recomandările AASLD/IDSA de a verifica testele de laborator de bază (hemoleucograma completă, calculul creatininei cu rata estimată de filtrare glomerulară (eGFR) și nivelurile enzimelor hepatice și bilirubinei) în săptămâna 4 de tratament cu orice regim, cu monitorizare mai frecventă pentru rezultatele sau tendințele în cauză .
Monitorizare suplimentară pentru coinfecția cu VHB – Pacienții cu dovezi de infecție anterioară sau actuală cu VHB (adică cei cu anticorpi de bază pozitivi pentru VHB [anti-HBc]) care nu sunt sub tratament antiviral VHB necesită o monitorizare specifică din cauza riscului de reactivare a VHB în timpul tratamentului VHC. • Pentru cei care sunt pozitivi pentru antigenul de suprafață al VHB (HBsAg), trebuie efectuate următoarele: ✓ Obțineți un AND-HBV initial, înainte de terapia HVC C. ✓ Pentru cei care îndeplinesc criteriile pentru tratamentul antiviral al VHB, începeți tratamentul VHB înainte sau în același timp cu terapia HVC C. ✓ Pentru cei care nu îndeplinesc criteriile pentru terapia HBV, monitorizați nivelurile ADN-HBV la intervale regulate (de obicei - la fiecare patru săptămâni) în timpul terapiei HVC C. Inițiați terapia HBV pentru cei ale căror niveluri de AND-HBV îndeplinesc criteriile de includere în tratament. • Pentru cei care sunt HBsAg negativ, dar cu anticorpii anti-HBcor pozitiv sugerăm monitorizarea reactivării VHB la acești pacienți prin verificarea enzimelor hepatice la intervale de patru săptămâni în timpul terapiei VHC. În cazul creșterilor inexplicabile ale enzimelor hepatice și în timpul și/sau după terminarea terapiei VHC, trebuie efectuate repetarea testelor AgHBs și AND-VHB. Reactivarea HBV este sugerată prin conversia de la un ADN nedetectabil la unul detectabil sau o creștere a nivelului ADN-ului HBV cu > 2 log unități internaționale și poate justifica terapia antivirală pentru infecția cu HBV.
Monitorizarea lunară a testelor funcției hepatice la persoanele cu ciroză
Monitorizați hipoglicemia pentru persoanele care iau medicamente pentru diabet
Monitorizarea INR la persoanele care iau warfarină
Monitorizare suplimentară pentru regimurile elbasvirum*+grazoprevirum* – în plus, se recomandă un panou funcțional hepatic* obținut după 8 săptămâni de tratament și în săptămâna 12, dacă durata tratamentului este de 16 săptămâni. Dacă o creștere a ALT depășește de 10 ori nivelul inițial sau este însoțită de simptome sau hiperbilirubinemie, tratamentul trebuie întrerupt.
Regimuri care conțin ribavirinum* • Verificați hemoleucograma completă în săptămânile 4, 8 și 12 pentru a evalua anemia. Pentru cei care dezvoltă anemie, doza de ribavirinum* poate fi ajustată în funcție de severitate și comorbidități. Pentru pacienții fără boală cardiacă, ribavirinum* poate fi redusă la 600 mg pe zi pentru niveluri de hemoglobină între 85 și 100 g/L și poate fi menținută pentru niveluri <85 g/L. Pentru cei cu antecedente de boală cardiacă, ribavirinum* poate fi redusă la 600 mg pe zi pentru o scădere ≥ 20 g/L în orice

perioadă de patru săptămâni și poate fi menținută pentru hemoglobină <120 g/L la o doză redusă. Se poate încerca creșterea treptată a dozei de ribavirinum* cu 200 mg pe zi dacă pacienții au o creștere ulterioară a hemoglobinei.

- Pentru femeile aflate la vârsta fertilă care iau un regim care conține ribavirinum*, evaluarea utilizării contracepției și testarea sarcinii trebuie efectuate în timpul tratamentului și timp de șase luni după tratament. Bărbații care administrează regim care conține ribavirinum* trebuie sfătuiți cu privire la utilizarea contraceptivelor pentru relații sexuale cu o femeie aflată la vârsta fertilă în timpul tratamentului și timp de șase luni după tratament.

Notă: *Panoul funcției hepatice trebuie să include: albumină, bilirubină totală, bilirubină directă, ALT, AST și fosfatază alcalină.

**Ribavirinum* poate provoca anemie hemolitică severă, mai ales la doze mai mari.

Caseta 47. Monitorizarea interacțiunilor medicament-medicament [27].

- Eficacitatea și toxicitatea medicamentelor administrate concomitent pentru comorbidități și potențiale interacțiuni medicament-medicament trebuie monitorizate în timpul tratamentului (A1).
- Atunci când este posibil, o co-medicație care interacționează trebuie oprită pe durata tratamentului VHC sau co-medicația care interacționează trebuie să fie schimbată cu un medicament alternativ cu potențial de interacțiune mai mic (B1).

Caseta 48. Reducerea dozei de tratament [27].

- Tratamentul trebuie oprit în caz de evenimente adverse severe sau în caz de erupție ALT > 10 ori față de limita superioară a valorilor normale (B1).
- La pacienții cu ciroză decompensată (Child-Pugh B sau C) care au nevoie de ribavirinum*, doza de ribavirinum* trebuie ajustată în scădere cu 200 mg, dacă nivelul hemoglobinei scade sub 10 g/dl (A1).
- La pacienții cu ciroză decompensată (Child-Pugh B sau C) care au nevoie de ribavirinum*, administrarea ribavirinum* trebuie întreruptă dacă nivelul hemoglobinei scade sub 8,5 g/dl (A1).

C.2.3.10. Supravegherea pacienților cu infecție cu VHC netratați și a celor tratați

Caseta 49. Supravegherea post-tratament a pacienților care realizează răspuns viral susținut (SVR) [27]

- Pacienții fără fibroză și cei cu fibroză moderată (scor METAVIR F0-F2), cu SVR și fără comportament de risc în curs trebui excluși din supraveghere, cu condiția să nu aibă alte comorbidități (A1).
- Pacienții cu fibroză avansată (F3) sau ciroză (F4) cu SVR trebuie să fie supuși supravegherii pentru HCC la fiecare 6 luni prin ecografie, deoarece riscul de HCC de novo sau incident este redus, dar nu eliminat de SVR (A1). Alfa-fetoproteina poate fi utilizată concomitent, dar acesta nu este un instrument de screening sigur. La pacienții cu ciroză, supravegherea varicelor esofagiene prin endoscopie trebuie efectuată dacă varicele au fost prezente la endoscopia pre-tratament sau dacă numărul de trombocite scade sub 150.000 și elastografia crește la mai mult de 20 kPa (A1).
- Riscul de reinfecție trebuie explicat pentru a modifica comportamentul de risc în

populațiile cu risc (B1).

- După SVR, monitorizarea reinfectării cu VHC prin evaluări anuale a ARN-HCV trebuie efectuată la persoanele care injectează droguri sau la bărbații care întrețin sex cu bărbați, cu comportament de risc în curs (A1).
- Retratamentul trebuie să fie oferit fără stigmatizare sau întârziere acelor pacienți care sunt reinfectați (A1).

Caseta 50. Supravegherea pacienților netratați și a pacienților cu eșecul definitiv al tratamentului [27]

- Pacienții netratați cu hepatită virală C cronică și cei care au eșuat definitiv mai multe cure de tratament anterioare (pacienți incurabili) trebuie urmăriți în mod regulat (A1).
- Metodele neinvazive de stadializare a fibrozei sunt cele mai potrivite pentru evaluarea ulterioară la intervale de 1 până la 2 ani (A1).
- Supravegherea HCC la fiecare 6 luni trebuie continuată pe termen nedeterminat la pacienții cu fibroză avansată (F3) și ciroză (F4) (A1).

C.2.3.11. Prognoza în infecția cu virusul hepatitei C

Caseta 51. 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 complicație 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 coinfecția 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**

D.1. Secția consultativă SCR „Timofei Moșneaga”	Personal: medic infecționist/gastroenterolog (hepatolog) sau medic internist instruit în tratament antiviral; medic specialist în diagnostic funcțional; medic radiolog, medic-laborant clinic, medic-laborant biochimic, medic-laborant imunolog; asistente medicale
	Aparate, utilaj: tonometru, fonendoscop, electrocardiograf, centimetru, cântar; aparat pentru USG abdominală; endoscop, cu NBI; cabinet radiologic; laborator clinic și laborator biochimic pentru: analiză generală a sângelui, trombocite, reticulocite, VSH, analiză generală a urinei, glucoză, protrombină, timp de protrombină (Quick), INR, bilirubină și fracțiile ei, ALT, AST, GGTP, fosfatază alcalină, proteină totală și fracțiile ei, albumina, colinesteraza, Na, K, Cl, Fe seric, transferină, feritină, uree, creatinină, fibrinogen, HDL-colesterol, LDL-colesterol, trigliceride, fosfolipide; laborator imunologic pentru determinarea markerilor virali ai hepatitelor B, C și D, a markerilor bolilor hepatice autoimune: ANA, AMA, SMA, anti-LKM etc.; Acces pentru: efectuarea examinărilor: ARN-HCV determinată printr-o metodă moleculară sensibilă (limita inferioară de cuantificare ≤ 15 UI/ml), ADN-VHB, ARN-VHD – prin PCR, în regim real time, cu limite de detecție sub 15 UI/ml; efectuarea examinărilor: USG-Doppler, TC, RMN;

D.2. IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”: Secția de hepatologie și gastroenterologielogie	Personal: Medic specialist hepatolog, gastroenterolog sau medic-internist medic-specialist în diagnostic funcțional medic-specialist în ultrasonografie și endoscopie medic-imagist asistente medicale acces la consultații calificate: medic în nefrologie, endocrinologie, chirurgie, neurologie, endocrinologie, cardiologie.
	Aparate, utilaj: Aparate sau acces pentru efectuarea examinărilor și a procedurilor: tonometru, fonendoscop, electrocardiograf, centimetru, cântar; aparat pentru USG abdominală; endoscop cu NBI; cabinet radiologic; laborator clinic și biochimic pentru: analiză generală a sângelui, trombocite, reticulocite, analiză generală a urinei, glucoză, protrombină, timp de protrombină (Quick), INR, bilirubină și fracțiile ei, ALT, AST, GGTP, fosfatază alcalină, proteină totală și fracțiile ei, albumină, Na, K, Cl, Fe seric, transferină, uree, creatinină, fibrinogen, HDLC, LDLC, trigliceride, fosfolipide; endoscopie cu posibilitate de ligaturarea sau de sclerozare a varicelor esofagiene; laparoscopie; colangiografie endoscopică retrogradă; angiografie; puncție-biopsie hepatică; tomografie spiralată; laborator de urgență; laborator virusologic (determinarea cantitativă de ADN VHB, ARN-HCV, ARN VHD și virusuri hepatotrope);

	laborator bacteriologic.
	Medicamente pentru tratamentul patogenetic și simptomatic Aminoacizi: Arginini hydrochloridum, aminoplasma Hepa 10%, Hepasol-Neo, Plasma nativă, Albuminum de 10 % și de 20 %, Soluții de electroliți (K, Na), soluție), Natrii chloridum + Kalii chloridum + Calcii chloridum; , Natrii lactatum + Natrii chloridum + Kalii chloridum + Calcii chloridum dihydricum, etc. Glucosum de 5% și de 10%, Diuretice (Furosemidum, Torasemidum, Spironolactonum)

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 depistarea infecției cu VHC pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de persoane din grupul de risc care se află la supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an
		1.2. Ponderea pacienților depistați cu infecție cu VHC pe parcursul unui an (în %)	Numărul pacienților depistați cu infecție cu VHC pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de persoane din grupul de risc care se află la supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an
2.	A spori calitatea examinării și tratamentului pacienților cu boli hepatice determinate de	2.1. 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 "Hepatita virală C cronică la adult" în	Numărul total de pacienți cu boli hepatice determinate de infecția cronică cu VHC care se află la

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 %)	condiții de ambulator pe parcursul ultimului an x 100	supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an
		2.2. 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
		2.3. 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
3.	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 pe parcursul ultimului an
4.	A reduce ponderea complicațiile la pacienții cu	4.1. Ponderea pacienților cu boli hepatice determinate de infecția cronică cu VHC	Numărul pacienților cu boli hepatice determinate de infecția cronică cu VHC care au dezvoltat	Numărul total de pacienți cu boli hepatice determinate de

Nr .	Scopul protocolului	Măsurarea atingerii scopului	Metoda de calcul al indicatorului	
			Numărător	Numitor
	boli hepatice determinate de infecția cronică cu VHC	care pe parcursul unui an au dezvoltat ciroză și care au dezvoltat carcinom hepatocelular (în %)	ciroză și care au dezvoltat carcinom hepatocelular pe parcursul ultimului an x 100	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 supraveghere ultimului an

F.ASPECTELE MEDICO-ORGANIZAȚIONALE

Tratamentul pacienților cu VHC în cadrul IMSP SCR "Timofei Moșneaga" se efectuează în cadrul secțiilor Hepatologie/Gastroenterologie, Secția Consultativă SCR „Timofei Moșneaga”.

Internarea pacientului.

Internarea pacienților cu diagnosticul de VHC se realizează conform procedurii operaționale standard POS: AEP-01 „Privind internarea pacientului” și respectarea tuturor procedurilor de identificare a pacienților (POS SP-03), precum și informarea pacientului și obținerea acordului informat (POS DP-02). Important este înregistrarea în documentația medicală a datelor de contact (Nume, telefon) al rudelor, pacientului sau însoțitorilor în scop de informare la necesitate sau obținerea informațiilor indispensabile procesului curativ.

Evaluare paraclinică (investigații).

- Investigațiile specificate în protocol vor fi efectuate în laboratorul planic (etajul 4) și de urgență al instituției (laboratorul secției de internare și laboratorul blocului chirurgical).
- Examinările USG, ECG, ECHOCG, EDS, Colonoscopie se vor efectua în cadrul secției Diagnostic funcțional și Endoscopie cu programare în prealabil în cazul investigațiilor programate. În cazul investigațiilor urgente, medicul curant/de gardă telefonează pe telefonul de serviciu.
- Examinările imagistice se vor efectua la SRL EUROMED atât a celor programate cât și a celor urgente.

Cerințele față de conținutul, perfectarea și transmiterea documentației medicale pentru trimiterea pacientului și/sau probelor de laborator.

- Pentru efectuarea investigațiilor în alte instituții (care necesită prezentarea pacientului) se eliberează de către medicul curant îndreptare care va include obligatoriu diagnosticul, argumentarea procedurii și numărul poliței de asigurare (F 027/e).
- Pentru efectuarea investigațiilor în alte instituții (care nu necesită prezentarea pacientului) materialul biologic va fi însoțit de îndreptare și transport de către personalul IMSP SCR.
- Pentru consultații în alte instituții (ex. IMSP DMDV, IMSP IFP), medicul curant argumentează necesitatea efectuării consultației în forma 003/e. Consultația preventiv se coordonează prin șeful secției sau vice director medical. Pacientul este însoțit de către personalul medical, care este responsabil de documentația medicală.

Ordinea de asigurare a circulației documentației medicale inclusiv întoarcerea în instituție la locul de observare sau investigare.

- În contract cu instituțiile subcontractante este menționat modalitatea de expediere și recepționare a rezultatelor

Ordinea instruirii pacientului cu privire la scopul transferului la alt nivel de asistență medicală.

- Pacientul este informat de către medicul curant despre necesitatea transferului la alt nivel de asistență medicală (transfer intern sau extern). Transferul se efectuează cu acordul informat al pacientului.

Ordinea instruirii pacientului cu privire la acțiunile necesare la întoarcere pentru evidența ulterioară (de exemplu după externarea din staționar) etc.

- Extrasul (forma 027/e) obligatoriu va include recomandări pentru pacient.

Procedura de transfer a pacientului în caz de agravare a stării generale:

1. Medicul curant, medicul de gardă la agravarea stării, apariția complicațiilor informează șeful secției (în timp de noapte apelează, direct specialistul după necesitate).
2. Șeful secției consultă pacientul în comun cu medicul curant sau medicul de gardă consultă pacientul în comun cu specialistul solicitat (medic chirurg de gardă, medic reanimatolog de gardă).
3. În caz de transfer intern se ia decizia respectivă în consiliu comun, se scrie epicriza de transfer care va include obligatoriu: diagnosticul, starea pacientului, date despre evoluția bolii, rezultatele investigațiilor, tratamentul administrat, concluzia consiliului cu argumentarea necesității transferului, ulterior se transferă pacientul în sistemul informațional.
4. În caz de necesitate de transfer în altă instituție republicană șeful secției anunță șeful de departament și vice directorul medical despre cazul respectiv, se convoacă

consiliul medical în componența: șef departament, vice directorul medical, șeful secției, medicul curant, consultantul și la necesitate alți specialiști.

5. Medicul curant scrie extrasul (forma 027/e), care va include obligatoriu diagnosticul, starea pacientului, date despre evoluția bolii, sinteza evoluției, rezultatele investigațiilor de laborator și instrumentale, tratamentul administrat, concluzia consiliului cu argumentarea necesității transferului. Se cordonează cu șeful secției de internare privind modalitatea de transfer și asigurarea disponibilității transportului de serviciu.

Externarea pacientului.

Externarea pacientului din staționar se realizează conform procedurii operaționale standard POS: AEP-02 „Privind externarea bolnavului de staționar” și informația necesară privitor la boală, regim, tratament, necesitatea evidenței și vizetelor repetate – este prezentată pacientului în prezența rudelor sau însoțitor. Este absolut necesar de explicat și verificat modalitatea de transportare a pacientului din staționar la o altă instituție sau la domiciliu. În caz de transfer al pacientului din staționar la o instituție medicală inferioară (Spital Raional, Secții de îngrijiri paliative, etc) se fixează în extras tipul și necesitatea transferului, precum și datele de contact ale persoanei responsabile de acordul la transfer din instituția respectivă.

Telefoanele de contact pentru coordonarea asistenței medicale:

Funcția	Telefon de contact
Vicedirector medical	(022) 403694
Șef secție internare	(022) 728369
Secția consultativă	511
Șef Departament terapie	(022) 403514
Șef Departament ATI	(022) 403657
Șef Departament chirurgie	(022) 403534
Șef secție Hepatologie	(022) 403499
Șef secție Gastroenterologie	(022) 403518
Șef departament de bioinginerie	(022) 403601
Șef secție diagnostic funcțional	(022) 403636
Endoscopie	386
Serviciul de prevenire al infecțiilor asociate asistenței medicale	522/ (022) 403687
EUROMED	2-54 / 2-52

Telefoanele de urgență:

Secția	Număr de telefon, serviciu	Telefon intern
Secția internare	(022) 728314	5-41
Oformarea fișelor	0671001 84	
Paza		5-15

Serviciul tehnic		7-77
Laborator planic		5-62
Laborator de urgență		4-86
Investigații imagostice de urgență	079966185	
ECG		2-10

ANEXE

Anexa 1. Grade de recomandare și nivele ale dovezilor

Tabelul 18. Notarea probelor utilizate (*adaptată din sistemul GRADE*).)

Calitatea dovezilor	Note	Nivel de notare
Înalt	Este foarte puțin probabil ca cercetările ulterioare să ne schimbe încrederea în estimarea efectului	A
Moderat	Este posibil ca cercetările ulterioare să aibă un impact important asupra încrederii noastre în estimarea efectului și pot modifica estimarea	B
Scăzut	Cercetările ulterioare sunt foarte probabil să aibă un impact important asupra încrederii noastre în estimarea efectului și este probabil să schimbe estimarea. Orice modificare a estimării este incertă	C
Recomandare	Note	Nivel de notare
Puternic	Factorii care influențează puterea recomandării au inclus calitatea dovezilor, rezultatele presupuse importante pentru pacient și costul	1
Slab	Variabilitatea preferințelor și a valorilor sau mai multă incertitudine. Recomandarea se face cu mai puțină certitudine, costuri mai mari sau consum de resurse	2

Anexa 2. Ghidul pacientului

Tabelul 19. Consiliere PRE-testare și POST-testare

Consimțământ. Persoanele care sunt testate pentru hepatită virală C trebuie să dea consimțământul informat pentru a fi testate și consiliate. Consimțământul verbal este suficient. Trebuie informați despre procesul de testare și despre dreptul lor de a refuza. Furnizarea de informații despre testare și necesitatea consimțământului poate fi livrată într-un cadru de grup, cum ar fi educația pentru sănătate în grup, dar pacienții 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.
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.
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.
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.
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.

Tabelul 20. Consilierea pacienților cu infecție cronică cu virusul hepatitei C [30]

• 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 kaloriile 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 3. Evaluarea interacțiunilor medicamentoase înainte de inițierea terapiei antivirale

[16, 27, 51]

Tabelul 21. Interacțiuni medicamentoase între medicamentele antivirale cu acțiune directă (DAAs) pentru infecția cu virusul hepatitei C (VHC) și medicamentele antiretrovirale

		SOV	SOV/ LDV	SOV/ VEL	SOV/ VEL/ VOX	GLE/ PIB	GZ R/ EB R
NRTIs	Abacavir	+	+	+	+	+	+
	Emtricitabine	+	+	+	+	+	+
	Lamivudină	+	+	+	+	+	+
	Tenofoviri disoproxili fumarate (TDF)	+	±*	±*	±*	+	+
	Tenofoviri alafenamide (TAF)	+	+	+	+	+	+
NNRTIs	Doravirin	+	+	+	+	+	+
	Efavirenz	+	+	–	–	–	–
	Etravirin	+	+	–	–	–	–
	Nevirapin	+	+	–	–	–	–
	Rilpivirin	+		+	+	+	+
	Atazanavir/ritonavir	+	+	++	–	–	–
	Atazanavir/cobicistat	+	+	++	–	–	–

Protease inhibitors	Darunavir/ritonavir	+	+	++	±*	–	–
	Darunavir/cobicistat	+	+	++	++	–	–
	Lopinavir/ritonavir	+	±	++	–	–	–
Entry/Integrase inhibitors	Bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (TAF)	+	+	+	+	+	+
	Cabotegravir^a	+	+	+	+	+	+
	Dolutegravir	+	+	+	+	+	+
	Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (TDF)	+	+	±*	±*	+	–
	Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (TAF)	+	+	+	+	+	–
	Maraviroc^a	+	+	+	+	+	+
	Raltegravir^a	+	+	+	+	+	+
Entry/Fusion	Fostemsavir^a	+	+	+	–	+	–
Capsid inhibitor	Lenacapavir^a	+	+	+	+	+	+

Abrevieri: DAAs, medicamentele antivirale cu acțiune directă; EBR, elbasvirum*; GLE, glecaprevirum*; GZR, grazoprevirum*; NNRTI, non-nucleosidic reverse transcriptasic inhibitor; NRTI, nucleosidic reverse transcriptasic inhibitor; PIB, pibrentasvirum*; SOF, sofosbuvirum*; VEL, velpatasvirum*; VOX, voxilaprevirum*.

Notă: ^a Preparate care nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al medicamentelor în Republica Moldova

+ Nu există interacțiune medicamentoasă semnificativă;

± Interacțiune medicamentoasă potențială care poate necesita ajustarea dozei/modificarea momentului de administrare/monitorizare suplimentară;

– Aceste medicamente nu trebuie administrate concomitent.

*Creșterea cunoscută sau anticipată a concentrațiilor de tenofovirum în regimurile care conțin fumarat de tenofovir disoproxilum. Atenție și monitorizare renală frecventă.

Tabelul 22. Interacțiuni medicamentoase între DAAs pentru infecția cu VHC și drogurile ilicite/recreative sau drogurile de abuz.

	SO V	SOV/ VEL	SOV/VEL/ VOX	GLE/ PIB	GZR/ EBR
--	-----------------	---------------------	-------------------------	---------------------	---------------------

Amfetamină	+	+	+	+	+
Cannabis	+	+	+	+	+
Cocaine	+	+	+	+	+
Diamorfină	+	+	+	+	+
Diazepam	+	+	+	+	+
Fentanyl	+	+	+	±	±
Gamma -hydroxybutyrate	+	+	+	±	±
Ketamină	+	+	+	+	+
MDMA (ecstasy)	+	+	+	+	+
Mephedronă	+	+	+	+	+
Methadonă	+	+	+	+	+
Methamfetamină	+	+	+	+	+
Oxycodon	+	+	+	±	±
Phencyclidine (PCP)	+	+	+	+	+
Temazepam	+	+	+	+	+

Abrevieri: DAAs, medicamentele antivirale cu acțiune directă; EBR, elbasvirum*; GLE, glecaprevirum*; GZR, grazoprevirum*; PIB, pibrentasvirum*; SOF, sofosbuvirum*; VEL, velpatasvirum*; VOX, voxilaprevirum*.

Notă:

+ Nu există interacțiune medicamentoasă semnificativă;

± Interacțiune medicamentoasă potențială care poate necesita ajustarea dozei/modificarea momentului de administrare/monitorizare suplimentară;

– Aceste medicamente nu trebuie administrate concomitent.

Tabelul 23. Interacțiuni medicamentoase între DAAs pentru infecția cu VHC și medicamentele hipolipemiante.

	SO V	SOV/ VEL	SOV/VEL/ VOX	GLE/ PIB	GZR/ EBR
Atorvastatin	+	±	–	–	±
Bezafibrate	+	+	+	+	+
Ezetimibe	+	+	±	±	+
Fenofibrate	+	+	+	+	+
Fluvastatin	+	±	–	±	±
Gemfibrozil	+	+	+	±	±
Lovastatin	+	±	–	–	±
Pitavastatin	+	±	–	±	+
Pravastatin	+	+	±	±	+
Rosuvastatin	+	±	–	±	±
Simvastatin	+	±	–	–	±

Abrevieri: DAAs, medicamentele antivirale cu acțiune directă; EBR, elbasvirum*; GLE, glecaprevirum*; GZR, grazoprevirum*; PIB, pibrentasvirum*; SOF, sofosbuvirum*; VEL, velpatasvirum*; VOX, voxilaprevirum*.

Notă:

- + Nu există interacțiune medicamentoasă semnificativă;
- ± Interacțiune medicamentoasă potențială care poate necesita ajustarea dozei/modificarea momentului de administrare/monitorizare suplimentară;
- Aceste medicamente nu trebuie administrate concomitent.

Tabelul 24. Interacțiuni medicamentoase între DAAs pentru infecția cu VHC și medicamentele pentru sistemul nervos central.

		SO V	SOV/ VEL	SOV/VEL/ VOX	GLE/ PIB	GZR/ EBR
Anti-depresante	Amitriptylină	+	+	+	+	+
	Citalopram	+	+	+	+	+
	Duloxetine	+	+	+	+	+
	Escitalopram	+	+	+	+	+
	Fluoxetie	+	+	+	+	+
	Paroxetină	+	+	+	+	+
	Sertralină	+	+	+	+	+
	Trazodone	+	+	+	+	+
	Venlafaxină	+	+	+	+	+
Anti-psihotice	Amisulprid	+	+	+	+	+
	Aripiprazole	+	+	+	±	±
	Chlorpromazină	+	+	+	+	+
	Clozapine	+	+	+	±	+
	Flupentixol	+	+	+	+	+
	Haloperidol	+	+	+	+	+
	Olanzapină	+	+	+	+	+
	Paliperidone	+	+	±	±	+
	Quetiapină	+	+	+	±	±
	Risperidon	+	+	+	+	+
	Zuclopentixol	+	+	+	+	+

Abrevieri: DAAs, medicamentele antivirale cu acțiune directă; EBR, elbasvirum*; GLE, glecaprevirum*; GZR, grazoprevirum*; PIB, pibrentasvirum*; SOF, sofosbuvirum*; VEL, velpatasvirum*; VOX, voxilaprevirum*.

Notă:

- + Nu există interacțiune medicamentoasă semnificativă;
- ± Interacțiune medicamentoasă potențială care poate necesita ajustarea dozei/modificarea momentului de administrare/monitorizare suplimentară;
- Aceste medicamente nu trebuie administrate concomitent;

Tabelul 25. Interacțiuni medicamentoase între DAAs pentru infecția cu VHC și medicamentele cardiovasculare

		SO V	SOV/ VEL	SOV/VEL/ VOX	GLE/ PIB	GZR/ EBR
	Amiodarona	–	–	–	±	±
	Digoxin	+	±	±	±	+
	Vernakalant	+	+	+	+	+

Anti- aritmici	Flecainida	+	+	+	+	+
	Atenolol	+	+	+	+	+
Beta- blocatori	Bisoprolol	+	+	+	+	+
	Carvedilol	+	±	±	±	+
	Propranolol	+	+	+	+	+
Blocanti calcice	Amlodipina	+	+	+	+	+
	Diltiazem	+	±	±	±	+
	Nifedipine	+	+	+	+	+
Agenți anti- hipertensivi	Losartan	+	+	+	+	+
	Doxazosin	+	+	+	+	+
	Enalapril	+	+	±	±	+

Abrevieri: DAAs, medicamentele antivirale cu acțiune directă; EBR, elbasvirum*; GLE, glecaprevirum*; GZR, grazoprevirum*; PIB, pibrentasvirum*; SOF, sofosbuvirum*; VEL, velpatasvirum*; VOX, voxilaprevirum*.

Notă:

- + Nu există interacțiune medicamentoasă semnificativă;
- ± Interacțiune medicamentoasă potențială care poate necesita ajustarea dozei/modificarea momentului de administrare/monitorizare suplimentară;
- Aceste medicamente nu trebuie administrate concomitent;

Tabelul 26. Interacțiuni medicamentoase între DAAs pentru infecția cu VHC și medicamentele imunosupresoare

	SO V	SOV/ VEL	SOV/VEL/ VOX	GLE/ PIB	GZR/ EBR
Azathioprina	+	+	+	+	+
Cyclosporine	+	+	–	±	–
Etanercept	+	+	+	+	+
Mycophenolat	+	+	+	+	+
Sirolimus	+	+	±	±	±
Tacrolimus	+	+	±	±	±

Abrevieri: DAAs, medicamentele antivirale cu acțiune directă; EBR, elbasvirum*; GLE, glecaprevirum*; GZR, grazoprevirum*; PIB, pibrentasvirum*; SOF, sofosbuvirum*; VEL, velpatasvirum*; VOX, voxilaprevirum*.

Notă:

- + Nu există interacțiune medicamentoasă semnificativă;
- ± Interacțiune medicamentoasă potențială care poate necesita ajustarea dozei/modificarea momentului de administrare/monitorizare suplimentară;
- Aceste medicamente nu trebuie administrate concomitent;

Tabelul 27. Interacțiuni medicamentoase între DAAs pentru infecția cu VHC și medicamentele anticoagulante

	SO V	SOV/ VEL	SOV/VEL/ VOX	GLE/ PIB	GZR/ EBR
Clopidogrel	+	+	+	+	+
Dabigatran	+	±	–	–	±

Ticagrelor	+	±	±	±	±
Rivaroxaban	+	±	±	±	±
Apixaban	+	±	±	±	±
Edoxaban	+	±	–	±	±
Warfarin	±	±	±	±	±

Abrevieri: DAAs, medicamentele antivirale cu acțiune directă; EBR, elbasvirum*; GLE, glecaprevirum*; GZR, grazoprevirum*; PIB, pibrentasvirum*; SOF, sofosbuvirum*; VEL, velpatasvirum*; VOX, voxilaprevirum*.

Notă:

+ Nu există interacțiune medicamentoasă semnificativă;

± Interacțiune medicamentoasă potențială care poate necesita ajustarea dozei/modificarea momentului de administrare/monitorizare suplimentară;

– Aceste medicamente nu trebuie administrate concomitent;

Tabelul 28. Interacțiuni medicamentoase între DAAs pentru infecția cu VHC și medicamentele anticonvulsivante

	SO V	SOV/ VEL	SOV/VEL/ VOX	GLE/ PIB	GZR/ EBR
Carbamazepina	–	–	–	–	–
Clonazepam	+	+	+	+	+
Eslicarbazepina	+	–	–	–	–
Ethosuximid	+	+	+	+	+
Gabapentin	+	+	+	+	+
Lacosamide	+	+	+	+	+
Lamotrigina	+	+	+	+	+
Levetiracetam	+	+	+	+	+
Lorazepam	+	+	+	+	+
Oxcarbazepine	–	–	–	–	–
Phenobarbital	–	–	–	–	–
Phenytoin	–	–	–	–	–
Primidone	–	–	–	–	–
Topiramate	+	+	+	+	+
Valproat de sodiu	+	+	+	+	+
Zonisamide	+	+	+	+	+

Abrevieri: DAAs, medicamentele antivirale cu acțiune directă; EBR, elbasvirum*; GLE, glecaprevirum*; GZR, grazoprevirum*; PIB, pibrentasvirum*; SOF, sofosbuvirum*; VEL, velpatasvirum*; VOX, voxilaprevirum*.

Notă:

+ Nu există interacțiune medicamentoasă semnificativă;

± Interacțiune medicamentoasă potențială care poate necesita ajustarea dozei/modificarea momentului de administrare/monitorizare suplimentară;

– Aceste medicamente nu trebuie administrate concomitent;

Avertizare:

- Unele medicamente pot necesita modificări ale dozei în funcție de funcția hepatică.

Vă rugăm să consultați eticheta produsului individual pentru recomandări despre dozare.

- Simbolul (+, ±, –) folosit pentru a clasifica semnificația clinică a interacțiunii medicamentoase se bazează pe www.hep-druginteractions.org (*University of Liverpool*).

Pentru interacțiuni medicamentoase suplimentare și pentru o gamă mai extinsă de medicamente, date detaliate privind interacțiunile farmacocinetice și ajustări ale dozelor, consultați site-ul web www.hep-druginteractions.org.

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

Domeniul Prompt	Definiții și note
Denumirea IMSP evaluată prin audit	
Persoana responsabilă de completarea Fișei	Nume, prenume, telefon de contact
Perioada de audit	DD-LL-AAAA
Nr. de înregistrare a pacientului din „Registrul de evidență a bolilor infecțioase f.060/e”	
Numărul f/m a bolnavului staționar f.300/e	
Mediul de reședință a pacientului	0 = urban; 1 = rural; 9 = nu se cunoaște
Data de naștere a pacientului	DD-LL-AAAA sau 9 = necunoscută
Genul/sexul pacientului	0 = masculin 1 = feminin 9 = nu este specificat
Numele medicului curant	
Patologia	IDP = 0; IDP umorală = 1; <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	A fost efectuată: nu = 0; da = 1

necesitate, în cursul tratamentului antiviral	
ISTORICUL MEDICAL AL PACIENȚILOR	
Pacienții internați de urgență în staționar	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Pacienții internați programat cu îndreptare de la m/f	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
TRATAMENTUL	
Tratament antiviral inițiat până la internare	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Tratament antiviral inițiat în staționar	Nu = 0; da = 1
Monitorizarea siguranței tratamentului antiviral	A fost efectuată: nu = 0; da = 1; parțial – 3; nu se cunoaște = 9
Complicații ale tratamentului antiviral	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
În caz de complicații ale tratamentului antiviral, tratamentul a fost efectuat în conformitate cu recomandările în vigoare ale protocolului	Nu = 0; da = 1; parțial - 3
EXTERNAREA ȘI MEDICAȚIA	
Data externării sau decesului	Include data transferului la alt spital, precum și data decesului.
	Data externării (ZZ: LL: AAAA) sau 9= necunoscută
	Data decesului (ZZ: LL: AAAA) sau 9= necunoscută
Prescrierea tratamentului antiviral la externare	Externat din spital cu indicarea tratamentului antiviral: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
DECESUL PACIENTULUI LA 30 DE ZILE DE LA INTERNARE	
Decesul în spital	Nu = 0; Decesul cauzat de boala hepatică determinate de VHC = 1; Moartea nu ar fi survenit în absența patologiei hepatice = 2; Alte cauze de deces = 3; nu se cunoaște = 9