



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL REPUBLICII MOLDOVA



**UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA**

Hepatita virală B cronică cu sau fără virusul hepatitei Delta la adult

**Protocol clinic național
(Ediția V)**

PCN- 23

Chișinău, 2026

**Aprobat la ședința Consiliului de experți al Ministerului Sănătății al Republicii
Moldova din 23.06.2026, proces verbal nr.2
Aprobat prin Ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr.755 din
05.10.2026, Cu privire la aprobarea Protocolului clinic național
„Hepatita virală B cronică cu sau fără virusul hepatitei Delta la adult”, ediția V**

CUPRINS

LISTA ABREVIERILOR	5
SUMARUL RECOMANDĂRILOR	7
1. SCREENING ȘI PREVENȚIE.....	7
2. EVALUAREA INIȚIALĂ ȘI STADIALIZAREA LA PERSOANELE HBsAg pozitivi:.....	7
3. INDICAȚII DE TRATAMENT HBV	7
4. TRATAMENT.....	7
5. MONITORIZARE ȘI CHC	7
6. STOPARE TERAPIE	8
PREFAȚĂ.....	9
A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ	9
A1. Diagnosticul.	9
A2. Codul bolii (CIM 10).....	9
A.3. Utilizatorii:.....	9
A.4. Scopul protocolului	10
A.5. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor ce au participat la elaborare:	10
A.6. Elaborat: 2008	11
A.7. Revizuit: 2026	11
A.8.Următoarea revizuire: 2031	11
A.9. Definiții normative folosite în document.....	11
A.10. Relevanța subiectului. Epidemiologie	14

B. PARTEA GENERALĂ.....	16
B.1. Nivel de asistență medicală primară.....	16
B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator	19
B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească	21
C. MANAGEMENTUL CLINIC AL HEPATITEI CRONICE CU HBV CU/FĂRĂ HDV LA ADULT	23
C.1.1 Algoritmii de conduită	23
C.2.1 DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR	27
C.2.1.1 Clasificare clinică și definiții operaționale.....	27
C.2.2. PROFILAXIE (primară, secundară, terțiară)	29
C.2.2.1 Factorii de risc pentru hepatita cronică cu virusul hepatitei B	29
C.2.2.2. Screeningul infecției cu virusul hepatitei B	34
C.2.3 Conduita pacientului cu hepatită cronică cu virusul hepatitei B, cu sau fără infecție cu virusul hepatitei D (diagnostic și evaluare inițială)	38
C.2.3.1 Anamneză + examen clinic	38
C.2.3.2 Investigații de laborator/imunologie/virologie pentru evaluarea pacientului cu infecție cronică cu HBV cu sau fără virusul hepatitei Delta	38
C.2.3.3. Principii generale de conduită	39
C.2.3.4 Metode și tehnici de evaluare și monitorizare a pacienților cu infecție cronică cu virusul hepatitei B, cu sau fără infecție cu virusul hepatitei D	42
C.2.3.4.1 Evaluarea inițială a bolii hepatice	42
C.2.3.4.2 Evaluarea non-invazivă a fibrozei hepatice (VCTE/SWE + scoruri)	43
C.2.3.4.3 Monitorizarea pacienților cu infecție cronică cu virusul hepatitic B care nu administrează tratament antiviral.....	43
C.2.3.4.4 Conduita pacientului cu infecție cronică cu virusul hepatitic B și infecție/coinfecție cu virusul hepatitic D	44
C.2.3.4.5 Manifestări extrahepatice asociate infecției cu virusul hepatitic B	46
C.2.4 CRITERII DE SPITALIZARE	46
C.2.5 TRATAMENTUL HEPATITEI CRONICE VIRALE B ȘI A CIROZEI HEPATICE VIRALE B	47
C.2.5.1 Obiective, indicații și opțiuni de tratament al HBV (inclusiv situații speciale: imunosupresie, prevenirea transmiterii, manifestări extrahepatice).....	47
C.2.5.2 Tratamentul cu analog nucleoz(t)idic. Scheme NA (ETV/TDF/TAF) + ajustări renal/hemodializă	51
C.2.5.3 Tratamentul cu Peginterferonum alfa-2a* (HBV) – selecție + monitorizare + reguli de stopare (<i>stop rules</i>) [1].....	61
C.2.5.4 Tratamentul antiviral al hepatitei D (pegIFNa/BLV; când; la ce stadii; când de „prelungit”)	63
C.2.5.4.1 Monitorizarea și managementul reacțiilor adverse în timpul terapiei cu Peginterferonum alfa-2a* (PEG-IFNa) la pacienții cu hepatită cronică D [2]	64
C.2.5.5 Hepatita virală B cronică cu și fără virusul hepatitei Delta. Situații speciale. 67	

C.2.5.5.1 Supravegherea CHC	67
C.2.5.5.2 Tratatament la populații speciale de pacienți	70
C.2.5.5.2.1 Recomandări privind terapia antivirală în infecția acută cu virusul hepatitic B	70
C.2.5.5.2.2 Gestionarea infecției cu virusul hepatitei B (HBV) în timpul sarcinii	70
C.2.5.5.2.3 Gestionarea pacienților cu infecție cu HBV în situații speciale	73
C.2.6 Supraveghere și monitorizare	75
C.2.6.1 Profilaxia reactivării HBV	75
C.3. Supravegherea și managementul infecției cu HBV în contextul transplantului	76
C.4. Prevenirea infecției cu HBV	79
C.5. COMPLICAȚIILE (SUBIECTUL PROTOCOALELOR SEPARATE)	82
D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI	83
D.1. Instituțiile de asistență medicală primară	83
D.2. Instituțiile/secțiile de asistență medicală specializată de ambulator	83
D.3.1. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secții de terapie și secții de boli infecțioase ale spitalelor raionale, municipale	84
D.3.2. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secții de boli infecțioase/ gastroenterologie/ hepatologie ale spitalelor municipale și republicane	85
E. INDICATORI DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PCN ”HEPATITA VIRALĂ B CRONICĂ CU SAU FĂRĂ VIRUSUL HEPATITEI DELTA LA ADULT”	86
ANEXA 1. ACORDUL EXPERTILOR INTERNAȚIONALI PRIVIND RECOMANDĂRILE PREZENTELOR GHIDURI DE PRACTICĂ CLINICĂ	88
ANEXA 2. CLASIFICAREA INFECȚIEI CRONICE CU HBV ȘI A HEPATITEI CRONICE B* PE BAZA MARKERILOR VIRALI, A ACTIVITĂȚII INFLAMATORII, A STADIULUI BOLII ȘI A RISCULUI DE PROGRESIE A BOLII [1]	97
ANEXA 3. GHIDUL PACIENTULUI CU HEPATITA VIRALĂ B CRONICĂ CU SAU FĂRĂ VIRUSUL HEPATITEI DELTA	99
ANEXA 4. FIȘA STANDARDIZATĂ DE AUDIT MEDICAL	103
BIBLIOGRAFIE	105

LISTA ABREVIERILOR

Abreviere	Explicație
AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
ACLD	boală hepatică cronică avansată (<i>Advanced Chronic Liver Disease</i>)
ACR	raport albumină/creatinină urinară (<i>Albumin-to-Creatinine Ratio</i>)
ADN	acid dezoxiribonucleic (<i>deoxyribonucleic acid</i>)
ADV	Adefovirus*
AFP	alfa-fetoproteină (<i>alpha-fetoprotein</i>)
ALT	alanin aminotransferază (<i>alanine aminotransferase</i>)
AMA	anticorpi anti-mitocondriali (<i>anti-mitochondrial antibodies</i>)
ANA	anticorpi antinucleari (<i>antinuclear antibodies</i>)
ANCA	anticorpi anti-citoplasma neutrofilelor (<i>anti-neutrophil cytoplasmic antibodies</i>)
anti-HBc	anticorpi anti-core ai virusului hepatitei B (<i>hepatitis B core antibodies</i>)
anti-HBe	anticorpi anti-HBe (<i>hepatitis B e antibodies</i>)
anti-HBs	anticorpi anti-HBs (<i>hepatitis B surface antibodies</i>)
anti-HCV	anticorpi anti-virus hepatitei C (<i>hepatitis C virus antibodies</i>)
anti-HDV	anticorpi anti-virus hepatitei D (<i>hepatitis D virus antibodies</i>)
APRI	indice AST/trombocite (<i>AST to Platelet Ratio Index</i>)
AST	aspartat aminotransferază (<i>aspartate aminotransferase</i>)
BLV	Bulevirtidum* (<i>Bulevirtidum*</i>)
BMD	densitate minerală osoasă (<i>Bone Mineral Density</i>)
cccDNA	ADN circular covalent închis (<i>covalently closed circular DNA</i>)
CH	ciroză hepatică (<i>liver cirrhosis</i>)
HVCB	hepatită virală cronică B (<i>Chronic Hepatitis B</i>)
HVCD	hepatită virală cronică D (<i>Chronic Hepatitis D</i>)
BCR	boală cronică de rinichi (<i>Chronic Kidney Disease</i>)
CrCl	clearance-ul creatininei (<i>creatinine clearance</i>)
TC	tomografie computerizată (<i>computed tomography</i>)
DXA	absorptiometrie dual-energy cu raze X (<i>Dual-energy X-ray Absorptiometry</i>)
EASL	Asociația Europeană pentru Studiul Ficatului (<i>European Association for the Study of the Liver</i>)
ELISA	test imunoenzimatic (<i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>)
EMA	Agencia Europeană a Medicamentului (<i>European Medicines Agency</i>)
ETV	Entecavirum
eGFR	rata estimată de filtrare glomerulară (<i>estimated glomerular filtration rate</i>)
FIB-4	indice de fibroză hepatică (<i>Fibrosis-4 Index</i>)
GGT	gamma-glutamyl-transferază (<i>gamma-glutamyl transferase</i>)
HBcAg	antigen core al virusului hepatitei B (<i>hepatitis B core antigen</i>)
HBcrAg	antigen core-related al hepatitei B (<i>hepatitis B core-related antigen</i>)
HBeAg	antigen e al virusului hepatitei B (<i>hepatitis B e antigen</i>)
HBIG	Immunoglobulinum humanum anti-hepatitis B* (<i>hepatitis B immunoglobulin</i>)
HBsAg	antigen de suprafață al virusului hepatitei B (<i>hepatitis B surface antigen</i>)
ADN-HBV	ADN al virusului hepatitei B (<i>hepatitis B virus DNA</i>)
ARN-HBV	ARN al virusului hepatitei B (<i>hepatitis B virus RNA</i>)
CHC	carcinom hepatocelular (<i>hepatocellular carcinoma</i>)
HCV	virusul hepatitei C (<i>hepatitis C virus</i>)
HDV	virusul hepatitei D (<i>hepatitis D virus</i>)
ARN-HDV	ARN al virusului hepatitei D (<i>hepatitis D virus RNA</i>)

HIV	virusul imunodeficienței umane (<i>human immunodeficiency virus</i>)
IFN	interferonum (interferon)
IFN-α	interferonum alfa (<i>interferon alpha</i>)
INR	raport internațional normalizat (<i>international normalized ratio</i>)
UI	unități internaționale (<i>international units</i>)
kPa	kilopascal
LAM	Lamivudinum*
LOD	limită de detecție (<i>limit of detection</i>)
LND	limită nedetectabilă (<i>limit not detected</i>)
LOQ	limită de cuantificare (<i>limit of quantification</i>)
LSM	măsurarea rigidității hepatice (<i>liver stiffness measurement</i>)
LSVN	limita superioară a valorilor normale
MASLD	boală hepatică steatotică asociată disfuncției metabolice (<i>metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease</i>)
MELD	scorul Model pentru boală hepatică în stadiu final (<i>Model for End-Stage Liver Disease</i>)
MELD-Na	scor MELD ajustat pentru sodiu (<i>Model for End-Stage Liver Disease Sodium</i>)
METAVIR	sistem de stadializare a fibrozei hepatice (<i>METAVIR scoring system</i>)
MRI / RMN	imagistică prin rezonanță magnetică (<i>magnetic resonance imaging</i>)
MTCT	transmitere mamă-copil (<i>mother-to-child transmission</i>)
NA	analog nucleoz(t)idic (nucleos(t)ide analogue)
PAGE-B	scor de predicție a riscului de carcinom hepatocelular (<i>PAGE-B score</i>)
PCR	raport proteină/creatinină urinară (<i>protein-to-creatinine ratio</i>)
PEG-IFNα-2a	Peginterferonum alfa-2a* (<i>pegylated interferon alpha</i>)
PEP	Profilaxie post-expunere
RCP	rezumatul caracteristicilor produsului (<i>summary of product characteristics</i>)
SWE	elastografie cu unde de forfecare (<i>shear wave elastography</i>)
TAF	Tenofovirum alafenamidum* (<i>Tenofovirum alafenamidum*</i>)
TDF	Tenofovirum disoproxil fumaras (<i>Tenofovirum disoproxil fumarate</i>)
TDR	Test rapid de diagnostic
TE	elastografie tranzitorie (<i>transient elastography</i>)
TSH	hormon de stimulare tiroidiană (<i>thyroid-stimulating hormone</i>)
USG	ultrasonografie (ultrasonography)
VCTE	elastografie tranzitorie controlată prin vibrații (<i>vibration-controlled transient elastography</i>)
VHB	virusul hepatitei B (<i>hepatitis B virus</i>)
Vaccin anti-HVB	Vaccin hepatitic B (ADNr) (VHB)
OMS/WHO	Organizația Mondială a Sănătății (<i>World Health Organization</i>)

SUMARUL RECOMANDĂRILOR

1. SCREENING ȘI PREVENȚIE

1.1 HBsAg reprezintă testul de screening pentru infecția cu virusul hepatitic B. Determinarea anti-HBc este indicată, în situații cu relevanță clinică specifică: înaintea terapiei imunosupresoare, chimioterapiei sau terapiei biologice, în evaluarea de transplant de celule stem/măduvă osoasă/organe și beneficiarii transplantului, cancer hepatic și biliar, pacienților cu coinfecții HIV sau VHC, insuficiență renală în hemodializă, în interpretarea profilurilor serologice neconcludente și în suspiciunea de infecție ocultă ori reactivare VHB.

1.2 Screening HDV: anti-HDV cel puțin o dată la toți pacienții HBsAg pozitivi; confirmare prin ARN-HDV.

1.3 Vaccinare cu vaccin hepatic B: doză la naștere ideal ≤ 12 ore (≤ 24 ore); completarea seriei conform programului național; vaccinare grupuri de risc și contacți; vaccinare anti-HAV la pacienți susceptibili cu boală hepatică cronică.

1.4 Profilaxie perinatală: nou-născut expus (mamă HBsAg pozitivă/status necunoscut): vaccin hepatic B + HBIG* în primele 12–24 ore, în locuri diferite; testare post-vaccinală HBsAg + anti-HBs la 9–12 luni.

1.5 Profilaxie post-expunere (PEP): la nevaccinați – vaccin cât mai precoce + HBIG* dacă sursa HBsAg pozitivă; la vaccinați cu răspuns documentat (*anti-HBs* ≥ 10 UI/L) nu este necesară PEP; la non-responderi documentați – 2 doze HBIG* la 1 lună.

2. EVALUAREA ÎNȚĂLĂ ȘI STADIALIZAREA LA PERSOANELE HBsAg pozitivi:

2.1 HBeAg/anti-HBe, ADN-HBV; ALT/AST; bilirubina, albumina, INR; hemoleucograma; creatinina/eGFR.

2.2 Evaluare fibroză: VCTE/SWE $\pm$ FIB-4/APRI; biopsie selectiv.

2.3 Coinfecții/comorbidități: anti-HDV/ARN-HDV, anti-HCV/ARN-HCV, HIV; evaluare MASLD/alcool; risc reactivare sub imunosupresie.

3. INDICAȚII DE TRATAMENT HBV

3.1 Ciroză cu ADN-HBV detectabil: tratament NA indiferent de ALT; ciroză HDV decompensată – indiferent dacă ADN-HBV este detectabil sau nu

3.2 Hepatită cronică HBV: în general ADN-HBV ≥ 2.000 UI/mL și valori crescute ale ALT ($> \text{LSN}$) și/sau fibroză semnificativă; se ia în considerare tratamentul și la ALT normal, dacă ADN-ul HBV este detectabil și fibroză este semnificativă ($\text{LSM} \geq 7 \text{ kPa}$) sau sunt prezenți factori majori de risc.

3.3 Situații speciale: gravidă cu HBV și ADN ≥ 200.000 UI/mL (profilaxie cu Tenofovirum în trimestrul 3); imunosupresie/biologice (profilaxie/preventiv); manifestări extrahepatice.

4. TRATAMENT

4.1 Prima linie pentru HBV: ETV, TDF, TAF*.

4.2 Peginterferonum α -2a* (HBV): la pacienți selectați; reguli de oprire (stop-rules) conform PCN.

4.3 HDV: Bulevirtidum* (BLV) și/sau Peginterferonum α -2a* în centre cu expertiză; monitorizare ARN-HDV.

5. MONITORIZARE ȘI CHC

5.1 Fără tratament: reevaluare la 6–12 luni.

5.2 În tratament NA: ALT + ADN-HBV + funcție renală/eGFR la 3–6 luni.

5.3 În tratament cu Peginterferonum α -2a*: monitorizare hemoleucogramă + biochimie; reducere doză/stop la citopenii/toxicitate.

5.4 CHC: ecografie la 6 luni ($\pm \text{AFP}$) la ciroză și alte grupe cu risc; supravegherea poate continua și după pierderea HBsAg la pacienții cu risc rezidual.

6. STOPARE TERAPIE

6.1 Stoparea NA doar la pacienți selectați, cu monitorizare strictă post-stopare.

6.2 Peginterferonum α -2a* se stopează la decompensare hepatică, citopenii severe sau toxicitate majoră; reluarea doar după recuperarea parametrilor hematologici.

PREFAȚĂ

Protocolul clinic național este elaborat în concordanță cu ghidurile Asociației Europene pentru Studiul Ficatului (*EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection 2025, 2017; EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis delta virus, 2023*); Asociației Americane pentru Studiul Bolilor Hepatice (*Practice Guideline on treatment of chronic hepatitis B, AASLD, 2026*) și Organizației Mondiale a Sănătății (*World Health Organization. Guidelines for the prevention, diagnosis, care and treatment for people with chronic hepatitis B infection, 2024; WHO. Consolidated guidance on hepatitis B and C prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring. An implementation handbook for a public health approach, 2026*). Deciziile clinice privind pacienții individuali trebuie să se bazeze pe informațiile clinice specifice fiecărui pacient și pe rezultatele testelor.

A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

A1. Diagnosticul.

1. Hepatită virală B cronică (HCBV) cu sau fără virusul hepatitei Delta
 - ✓ Faza infecției cronice cu virusul hepatitic B: fazele 1 – 4
 - ✓ Activitatea bolii: minimală, moderată, maximală
 - ✓ Stadiul fibrozei: Metavir
 - ✓ Manifestări extrahepatice (în caz că sunt prezente)
2. Ciroză hepatică de etiologie virală B cu sau fără virusul hepatitei Delta
 - ✓ Faza bolii: activă sau neactivă
 - ✓ Modele predictive:
 - clasificarea Child-Pugh: clasele A, B, C
 - scorul MELD, MELD-Na
 - ✓ Complicații: fără complicații sau cu complicații (concretizare)

Exemple de formulare a diagnosticului clinic

1. Hepatita virală B cronică, faza 2 (*imun-activ, HBeAg-pozitiv*), ADN-HBV 220000 UI/mL, activitate moderată, cu fibroză semnificativă (rigiditatea hepatică 7,5 kPa, stabilită prin elastografie tranzitorie controlată prin vibrații, VCTE, data...).
2. Hepatita virală B cronică, faza 4 (*imun activ, HBeAg negativ*), ADN-HBV 13600 UI/mL, activitate moderată, cu fibroză avansată (rigiditatea hepatică 9 kPa, stabilită prin elastografie cu unde de forfecare, SWE, data...).
3. Hepatita virală B cronică, faza 4 (*imun activ, HBeAg negativ*), ADN-HBV 11000 UI/mL, cu virusul hepatitei Delta (*ARN-HDV 1700000 UI/mL*), activitate maximală, cu fibroză avansată (rigiditatea hepatică 9,8 kPa, stabilită prin elastografie tranzitorie controlată prin vibrații, VCTE, data...).
4. Ciroză hepatică de etiologie virală B, ADN-HBV 75600 UI/mL, faza activă, evoluție progresivă, compensată, clasa Child-Pugh A (*scor 6 puncte*), rigiditatea hepatică 17 kPa, stabilită prin elastografie tranzitorie controlată prin vibrații, VCTE, data...). Hipersplenism gr. I.

A2. Codul bolii (CIM 10)

B18.0 Hepatita cronică virală B, cu antigen Delta

B18.1 Hepatita cronică virală B, fără antigen Delta

A3. Utilizatorii:

- Prestatorii de servicii medicale la nivel de AMP (medicii de familie și asistenții medicali de familie);
- Prestatorii de servicii medicale la nivel de AMSA (medicii specialiști în boli infecțioase, gastroenterologie, hepatologie, medicii specialiști în medicina internă, medicii specialiști în chirurgie și

oncologie)

- Prestatorii de servicii medicale la nivel de AMS (secțiile de boli infecțioase, gastroenterologie și hepatologie, de boli interne ale spitalelor raionale și municipale (medicii infecționiști, gastroenterologi, hepatologi, interniști)
- Prestatorii de servicii medicale la nivel de AMS (IMSP Spitalul Clinic de Boli Infecțioase „Toma Ciorbă” și IMSP SCR ”Timofei Moșneaga” (medicii infecționiști/gastroenterologi/ hepatologi).

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

A.4. Scopul protocolului

Prezentul Protocol Clinic Național are ca scop:

1. Furnizarea de recomandări actualizate, bazate pe dovezi științifice, pentru diagnosticul, tratamentul, monitorizarea, prevenirea și managementul particular al pacienților adulți cu infecție cronică cu virusul hepatitic B (HBV), cu sau fără infecție/coinfecție cu virusul hepatitic D (HDV).
2. Susținerea și uniformizarea practicii medicale în rândul medicilor din diverse specialități implicate în îngrijirea pacienților cu infecție cu virusul hepatitic B (HBV): boli infecțioase, hepatologie, gastroenterologie, medicină internă și medicină de familie, precum și specialități în cadrul cărora se administrează terapii imunosupresoare sau imunomodulatoare (*oncologie, reumatologie, hematologie etc.*).
3. Îmbunătățirea strategiilor de screening și depistare precoce a infecției cronice cu HBV, în special în rândul grupurilor populaționale cu risc crescut.
4. Identificarea și caracterizarea clară a grupurilor de risc pentru infecția cronică cu HBV, cu sau fără infecție/coinfecție cu virusul hepatitei D.
5. Delimitarea clară a stărilor virologice și clinice asociate infecției cu HBV, inclusiv diferențierea între infecția cronică activă, antecedentele de infecție HBV și starea de vindecare funcțională.
6. Depistarea precoce și sistematică a infecției cu virusul hepatitei D la persoanele HBsAg-pozitive, în vederea evaluării corecte a severității bolii și a riscului de progresie.
7. Identificarea pacienților cu hepatită cronică cu HBV, cu sau fără infecție cu HDV, care necesită inițierea terapiei antivirale, pe baza criteriilor clinice, biochimice, virologice și histologice sau non-invasive.
8. Stabilirea și aplicarea unui program adecvat de monitorizare a pacienților cu hepatită cronică cu HBV, cu sau fără infecție cu HDV, indiferent dacă aceștia urmează sau nu tratament antiviral.
9. Facilitarea unei îngrijiri standardizate și de înaltă calitate a pacienților adulți cu infecție cronică cu HBV, adaptată contextului clinic individual.
10. Reducerea incidenței complicațiilor hepatice și extrahepatice, inclusiv ciroza hepatică, decompensarea hepatică și carcinomul hepatocelular, la pacienții cu hepatită cronică virală B, cu sau fără infecție cu virusul hepatitei D.

A.5. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor ce au participat la elaborare:

Prenume, nume	Funcția, instituția
<i>Gheorghe Plăcintă</i>	dr. hab. șt. med., conf. univ., șef, Catedra de boli infecțioase, USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Eugen Tcaciuc</i>	dr. hab. șt. med., prof. univ., șef, Disciplina de gastroenterologie, Departamentul Medicină Internă, USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Tiberiu Holban</i>	dr. hab. șt. med., prof. univ., șef, Catedra de boli infecțioase, tropicale și parazitologie medicală, USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Angela Paraschiv</i>	dr. hab. șt. med., conf. univ., Disciplina de epidemiologie, Departamentul Medicină Preventivă, USMF „Nicolae Testemițanu”

Lilia Cojuhari	dr. șt. med., conf. univ., Catedra de boli infecțioase, USMF „Nicolae Testemițanu”
Valentin Cebotarescu	dr. șt. med., conf. univ., Catedra de boli infecțioase, USMF „Nicolae Testemițanu”
Liudmila Tofan-Scutaru	dr. șt. med., conf. univ., Disciplina de gastroenterologie, Departamentul Medicină Internă, USMF „Nicolae Testemițanu”
Elina Berliba	dr. șt. med., conf. univ., Disciplina de gastroenterologie, Departamentul Medicină Internă, USMF „Nicolae Testemițanu”
Lucia Pîrfină	dr. șt. med., IMSP Spitalul Clinic de Boli infecțioase ”Toma Ciorbă”, director
Diana Spătaru	dr. șt. med., conf. univ., Disciplina de epidemiologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Tatiana Raba	dr. hab. șt. med., conf. univ., Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Recenzenți:

Prenumele, numele	Funcția, instituția
Liviu Iarovoi	dr. șt. med., conf. univ., Catedra de boli infecțioase, tropicale și parazitologie medicală, USMF ”Nicolae Testemițanu”
Svetlana Țurcan	dr. hab. șt. med., prof. univ., Disciplina de gastroenterologie, Departamentul medicină Internă, USMF ”Nicolae Testemițanu”

Protocolul a fost examinat, avizat și aprobat de:

Structura/instituția	Prenume, nume, funcția
Catedra de boli infecțioase, USMF „Nicolae Testemițanu”	Gheorghe Plăcintă , dr. hab. șt. med., conf. univ., șef catedră
Comisia științifico-metodică de profil Medicina comunitară, USMF „Nicolae Testemițanu”	Gheorghe Plăcintă , dr. hab. șt. med., conf. univ., președinte
Catedra de farmacologie și farmacologie clinică USMF „Nicolae Testemițanu”	Nicolae Bacinschi , dr. hab. șt. med., prof.univ., șef catedră
Catedra de biochimie și medicină de laborator, USMF „Nicolae Testemițanu”	Olga Tagadiuc , dr. hab. șt. med., prof.univ., șef catedră
Catedra de Medicină de familie, USMF „Nicolae Testemițanu”	Ghenadie Curocichin , dr. hab. șt. med., prof. univ., șef, catedră
Agencia Medicamentului și Dispozitivelor Medicale	Iuliana Albu , director general
Agencia Națională pentru Sănătate Publică	Nicolae Jelamschi , director
Compania Națională de Asigurări în Medicină	Andrei Uncuța , director general
Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate	Valentin Mustea , director
Consiliul de Experți al Ministerului Sănătății	Aurel Grosu , dr. hab. șt. med., prof.univ., președinte

A.6. Elaborat: 2008**A.7. Revizuit: 2026****A.8.Următoarea revizuire: 2031****A.9. Definiții normative folosite în document****Fazele infecției cronice cu virusul hepatitic B [1]**

Faza 1 – Infecție cronică HBV HBeAg-pozitivă (*HBeAg-positive chronic HBV infection*)

Se caracterizează prin:

- Prezența HBsAg la niveluri înalte
- HBeAg pozitiv
- Viremie foarte înaltă, de regulă ADN-HBV $>10^7$ UI/mL
- ALT persistent normal
- Absența sau prezența minimă a inflamației necroinflamatorii și a fibrozei hepatice

Această fază reflectă un stadiu de control imun incomplet, caracterizat prin replicare virală intensă în absența inflamației hepatice semnificative. Riscul de progresie a bolii hepatice este minim în absența altor factori de risc. Este frecvent întâlnită la persoanele infectate perinatal sau în copilărie.

Faza 2 – Hepatită cronică HBV HBeAg-pozitivă (*HBeAg-positive chronic hepatitis B*)

Se caracterizează prin:

- HBsAg pozitiv, de obicei la niveluri intermediare sau crescute
- HBeAg pozitiv
- ADN-HBV crescut, de regulă între 10^4 – 10^7 UI/mL
- ALT crescut, persistent sau fluctuant
- Inflamație hepatică activă, cu risc de progresie a fibrozei

Această fază reflectă activarea răspunsului imun antiviral, cu distrugerea hepatocitelor infectate. Fără tratament antiviral, există un risc semnificativ de progresie către fibroză avansată, ciroză și carcinom hepatocelular.

Faza 3 – Infecție cronică HBV HBeAg-negativă (*HBeAg-negative chronic HBV infection*) (fostul „purător inactiv”)

Se caracterizează prin:

- HBsAg pozitiv, frecvent la niveluri scăzute (*adesea* <1.000 UI/mL)
- HBeAg negativ, anti-HBe pozitiv
- ADN-HBV scăzut, de regulă <2.000 UI/mL
- ALT normal
- Activitate necroinflamatorie absentă sau minimă

Această fază reprezintă un stadiu de control imun al infecției, cu evoluție stabilă la majoritatea pacienților. Totuși, există un risc de reactivare, necesitând monitorizare regulată pe termen îndelungat.

Faza 4 – Hepatită cronică HBV HBeAg-negativă (*HBeAg-negative chronic hepatitis B*)

Se caracterizează prin:

- HBsAg pozitiv, de obicei >1.000 UI/mL
- HBeAg negativ
- ADN-HBV crescut, de regulă >2.000 UI/mL
- ALT crescut, persistent sau intermitent
- Inflamație hepatică activă, cu progresie variabilă a fibrozei

Această fază este determinată frecvent de mutații precure sau ale promotorului bazal core, care permit replicarea virală în absența HBeAg. Este asociată cu risc crescut de ciroză și carcinom hepatocelular și reprezintă o indicație de tratament antiviral.

Observații metodologice importante:

1. EASL 2025 NU mai definește o „fază 5” distinctă a infecției cronice cu HBV. Ceea ce în EASL 2017 și în UpToDate este descris drept „rezolvarea infecției cronice cu HBV” este reîncadrat conceptual ca: stare de evoluție / rezultat al infecției cronice, nu ca fază a infecției cronice active.

Se explică implicit această schimbare prin mai multe argumente-cheie:

- Persistența ADN-ului HBV intrahepatic fără o „rezolvare completă” în sens biologic
 - ✓ Chiar după pierderea HBsAg, cccDNA și/sau ADN-HBV integrat persistă
 - ✓ Există risc de reactivare sub imunosupresie
- Risc rezidual de carcinom hepatocelular (CHC), în special:

- ✓ la pacienți cu ciroză
- ✓ la cei cu coinfecție HDV/HCV
- ✓ la cei care pierd HBsAg la vârsta >50 ani

NB: 1. Supravegherea CHC rămâne indicată după pierderea HBsAg în grupurile de risc.

2. Încadrarea în faze este dinamică, necesitând evaluare repetată.

3. Indicația de tratament nu se bazează exclusiv pe fază, ci pe evaluarea integrată a: ADN-VHB, ALT, stadiului fibrozei, factorilor de risc individuali.

Alte definiții normative [1, 2, 31]

Vindecare funcțională a infecției cu virus hepatitic B (*Functional cure of HBV infection*) definită prin pierderea confirmată a HBsAg, cu ADN-HBV sub limita de cuantificare, cu sau fără apariția anti-HBs.

- Vindecarea funcțională reprezintă un rezultat evolutiv și un obiectiv terapeutic al infecției cronice cu virusul hepatitic B, stabilită anterior prin HBsAg pozitiv și se stabilește când:
 - ✓ HBsAg devine negativ la un pacient cu infecție cronică virală B stabilită anterior;
 - ✓ cu sau fără apariția anticorpilor anti-HBs;
 - ✓ ADN-HBV seric - sub limita de cuantificare ($HBV\text{-}ADN < LOQ$), determinat prin metodă sensibilă;
 - ✓ în cazul pacienților tratați antiviral, criteriile trebuie îndeplinite la minimum 24 de săptămâni după stoparea terapiei.
 - Vindecarea funcțională NU echivalează cu eradicarea virusului, deoarece:
 - ADN-HBV (cccDNA și/sau ADN integrat) poate persista intrahepatic;
 - există risc de reactivare virală, în special în context de imunosupresie;
 - riscul de carcinom hepatocelular (CHC) nu este complet eliminat, în special la pacienții cu fibroză avansată sau ciroză.
 - Vindecarea funcțională nu este o fază a infecției cronice, ci un *endpoint* virologic.

1. Infecție cu virus hepatitic B rezolvată serologic (*Resolved HBV infection / past HBV infection*)

 - Infecția HBV rezolvată serologic se definește prin următorul profil:
 - ✓ HBsAg negativ;
 - ✓ anticorpi anti-HBc pozitivi (marker de infecție anterioară);
 - ✓ ADN-HBV seric nedetectabil la o determinare cu metodă sensibilă;
 - ✓ anticorpii anti-HBs pot fi prezenți sau absenți.

Această situație reflectă o infecție HBV din antecedente, încheiată serologic, fără dovezi de replicare virală serică activă.

Caracteristici importante:

- ✓ nu reprezintă infecție cronică activă;
 - ✓ nu este sinonimă cu vindecarea funcțională și nu presupune un istoric documentat de infecție cronică HBV;
 - ✓ ADN-HBV poate persista intrahepatic (infecție ocultă la nivel tisular), însă nu se investighează de rutină;
 - ✓ există risc de reactivare HBV în context de imunosupresie;
 - ✓ în absența altor factori de risc, nu necesită supraveghere CHC de rutină.
2. Rezoluția infecției acute cu virus hepatitic B, definită prin dispariția HBsAg în decurs de maximum 6 luni de la debut, cu apariția anticorpilor anti-HBs și ADN-HBV seric nedetectabil.
- Pentru evoluția favorabilă a infecției acute virale B, conform recomandărilor EASL se utilizează termenii:
 - ✓ „rezoluția infecției acute”
 - ✓ „clearance viral spontan”
 - ✓ „recuperare completă după hepatită acută B”
 - *Notă:* Aceasta este considerată vindecare imunologică completă, nu „vindecare funcțională”. Deși criteriile serologice ale rezoluției infecției acute cu HBV pot fi similare cu cele ale vindecării

funcționale a infecției cronice, termenul de „vindecare funcțională” este utilizat în ghidurile EASL exclusiv pentru infecția cronică cu HBV și nu se aplică infecției acute.

3. Infecție ocultă cu virus hepatitic B (*Occult HBV infection*) definită prin:

- ✓ HBsAg negativ;
- ✓ anticorpi anti-HBc pozitivi (de regulă);
- ✓ ADN-HBV detectabil:
 - în ficat (definiția biologică clasică)
și/sau
 - în ser, de obicei la niveluri foarte scăzute.

A.10. Relevanța subiectului. Epidemiologie

Infecția cu virusul hepatitic B (HBV) reprezintă o problemă majoră de sănătate publică la nivel global, cu impact semnificativ asupra morbidității, mortalității și costurilor sistemelor de sănătate. Conform estimărilor globale pentru anul 2022, aproximativ 1,2 milioane de persoane au dobândit o infecție nouă cu HBV, iar circa 254 de milioane trăiau cu infecție cronică HBV. Complicațiile asociate hepatitei B, în principal ciroza hepatică și carcinomul hepatocelular (CHC), au determinat aproximativ 1,08 milioane de decese anual [1, 31].

Prevalența infecției cronice cu HBV prezintă o distribuție geografică inegală, cele mai ridicate rate fiind raportate în Africa Subsahariană, Asia de Est și regiunea Pacificului. În Europa, prevalența este în general scăzută spre intermediară, însă Europa de Est și Sud-Est rămân zone cu povară semnificativă. Dinamica epidemiologică a infecției cu HBV în Europa este influențată de mobilitatea populațională, migrație și fluxuri de refugiați [31].

În regiunile cu endemicitate crescută, transmiterea perinatală și în copilăria timpurie constituie principalele mecanisme de menținere a infecției cronice cu HBV. Alte căi de transmitere includ contactul sexual neprotejat, utilizarea în comun a acelor sau a echipamentelor de injectare contaminate și expunerea la sânge sau produse sanguine infectate [1, 31].

Implementarea programelor de vaccinare universală împotriva HBV, în special vaccinarea la naștere și în copilărie, a determinat o reducere substanțială a prevalenței infecției cronice și a complicațiilor asociate, vaccinarea fiind considerată principala măsură de prevenție eficientă (*WHO, Position Paper on Hepatitis B Vaccines*).

Povara economică și socială a infecției cu HBV este considerabilă. Analiza realizată de Polaris Observatory Collaborators a evidențiat lacune majore în cascada de îngrijire: doar aproximativ 36 de milioane dintre persoanele estimate a fi HBsAg pozitive au fost diagnosticate, iar numai 6,8 milioane dintre cele aproximativ 83,3 milioane eligibile pentru tratament antiviral primeau tratament în anul 2022 (*Polaris Observatory Collaborators, 2022*).

Epidemiologia infecției cu HBV în Republica Moldova

Republica Moldova este considerată, pe baza datelor istorice și a estimărilor internaționale, o țară cu endemicitate intermediară-înaltă pentru infecția cu HBV. Conform estimărilor bazate pe datele OMS și Global Health Observatory, prevalența HBsAg în populația generală este apreciată la aproximativ 7–9%, cu variații regionale și demografice.

Introducerea vaccinării universale împotriva HBV a condus la o scădere marcată a prevalenței infecției în cohorte pediatrică, datele din studii naționale indicând o prevalență foarte scăzută a HBsAg la copiii vaccinați. Cu toate acestea, povara infecției cronice rămâne semnificativă la populația adultă, în special în cohortele născute anterior introducerii vaccinării universale [15].

Epidemiologia infecției cu HBV în România

România este încadrată în prezent în zona de endemicitate intermediară pentru infecția cu HBV. Estimările internaționale indică o prevalență a HBsAg de aproximativ 4–6% în populația generală, cu o tendință descendentă în ultimele decenii, corelată cu implementarea vaccinării universale [28, 31].

Persistă însă o povară semnificativă a infecției cronice cu HBV la populația adultă, iar diagnosticul tardiv și accesul inegal la tratament antiviral continuă să reprezinte provocări importante pentru

sistemul de sănătate.

Epidemiologia infecției cu virus hepatitic D (HDV)

Virusul hepatitic D (HDV) afectează exclusiv persoanele infectate cu HBV și este recunoscut ca factor major de agravare a evoluției bolii hepatice. La nivel global, se estimează că aproximativ 4–5% dintre persoanele cu infecție cronică HBV sunt coinfectate cu HDV, cu variații geografice importante [2, 28]. Europa de Est, inclusiv Republica Moldova și România, este recunoscută ca zonă endemică pentru hepatita D. Coinfecția HBV/HDV este asociată cu cea mai severă formă de hepatită virală cronică, caracterizată prin progresie rapidă către fibroză avansată, ciroză și carcinom hepatocelular. Din acest motiv, ghidurile EASL recomandă testarea sistematică pentru HDV (*anti-HDV*) la toate persoanele HBsAg pozitive, cel puțin o dată, cu confirmarea replicării virale prin determinarea HDV ARN [2, 33].

Tabelul 1. Nivelul de evidență bazat pe Centrul Oxford pentru Medicină Bazată pe Evidențe [1]

Nivel*	Criterii	Model simplu pentru dovezi înalte, intermediare și scăzute
1	Revizuirii sistematice (RS) (<i>cu omogenitate</i>) ale studiilor clinice randomizate controlate (RCT)	Este puțin probabil ca cercetările ulterioare să ne schimbe încrederea în estimarea beneficiilor și riscurilor.
2	Studii RCT sau observaționale cu efecte dramatice; RS ale studiilor de calitate inferioară (adică nerandomizate, retrospective)	
3	Studiu de cohortă/urmărire/braț de control nerandomizat controlat al unui studiu randomizat (revizuirea sistematică este, în general, mai bună decât un studiu individual)	Cercetările suplimentare (dacă sunt efectuate) pot avea un impact asupra încrederii noastre în estimarea beneficiilor și riscurilor și pot modifica estimarea.
4	Studii de tip serie de cazuri, studii de tip caz-control sau studii controlate istoric (revizuirea sistematică este, în general, mai bună decât un studiu individual)	
5	Opinia experților (raționament bazat pe mecanisme)	Orice estimare a efectului este incertă

Notă: * Nivelul poate fi redus în funcție de calitatea studiului, imprecizie, caracter indirect (studiul nu corespunde întrebărilor), din cauza inconsecvenței dintre studii sau pentru că dimensiunea absolută a efectului este foarte mică; Nivelul poate fi crescut dacă există o dimensiune a efectului mare sau foarte mare.

Tabelul 2. Grade de recomandare [1]

Grad	Formulare	Criterii
Puternic	„Shall”, „should”, este recomandat. „Should”, „not”, nu este recomandat.	Dovezi, consecvența studiilor, raportul risc-beneficiu, preferințele pacientului, obligații etice, fezabilitate
Slab sau deschis	„Can” sau „may” este sugerat. „May not” nu este sugerat.	

B. PARTEA GENERALĂ

B.1. Nivel de asistență medicală primară		
Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Profilaxia		
1.1. Profilaxia primară	<p>Prevenirea infecției HBV/HDV se bazează pe vaccinarea anti-HBV, profilaxia post-expunere și prevenirea transmiterii perinatale.</p> <ul style="list-style-type: none"> • HBV se transmite parenteral și sexual; • infecția în copilărie are risc crescut de cronicizare. • HDV apare exclusiv la persoane cu HBV, deci prevenția HDV - prevenția HBV [1, 19, 31,32, 33]. 	<p>OBLIGATOR:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vaccinare anti-HBV la nou-născut: doză de vaccin cât mai precoce după naștere, ideal ≤ 12 ore (cel târziu ≤ 24 ore). - Nou-născuți din mame HBsAg-pozitive sau cu status necunoscut: vaccin hepatic B ≤ 12 ore + HBIG* 100–110 UI (neonatal) în ≤ 12 ore, în locuri diferite. - Completarea seriei primare conform programului național de vaccinare; la nou-născuți < 2.000 g: schemă cu 4 doze. - Testare post-vaccinală la copil expus: HBsAg + anti-HBs la 9–12 luni; dacă anti-HBs < 10 UI/L și HBsAg negativ → revaccinare + retestare. <p>RECOMANDABIL:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vaccinare anti-HBV la adulți neimunizați (în special grupuri de risc): schemă standard 0–1–6 luni; în situații de risc/urgență: schemă accelerată 0–1–2 luni + rapel la 12 luni. - Profilaxie post-expunere (PEP) la persoane nevaccinate: inițiere vaccin cât mai curând posibil (<i>ideal ≤ 12 ore</i>) + HBIG* dacă sursa este HBsAg-pozitivă; completarea seriei vaccinale. - Persoană vaccinată cu răspuns documentat (<i>anti-HBs ≥ 10 UI/L</i>) efectuat la 1-2 luni după ultima doză a seriei de vaccinare: nu necesită PEP. - Persoană vaccinată fără documentarea titrului: dozare anti-HBs cât mai curând; dacă anti-HBs < 10 UI/L → rapel/seria a 2-a; non-responder documentat → 2 doze HBIG* la 1 lună. <p><i>GRAVIDE HBsAg-pozitive:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Screening HBsAg la toate gravidele.

		<p>- Dacă ADN-HBV este foarte înalt (de regulă ≥ 200.000 UI/mL) → profilaxie antivirală maternă cu Tenofovirum (<i>TDF/TAF* conform ghidurilor</i>) în trimestrul III; stopare la naștere sau 1–3 luni postpartum cu monitorizare ALT.</p> <p>Trimiteri: vezi și capitolul C.2.2 (Profilaxie) și tabelele/casetele aferente. [1, 19, 31, 32, 33].</p>
1.2. Profilaxia secundară	Scop: reducerea progresiei bolii hepatice, prevenirea complicațiilor și reducerea transmisiei în familie/comunitate [1, 2].	<p>OBLIGATOR:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Consiliere: abținerea alcool la hepatită/ciroză; evitarea automedicației și a medicamentelor hepatotoxice. - Vaccinare anti-HAV la pacienții susceptibili cu boală hepatică cronică. - Educație privind prevenirea transmiterii (<i>sex protejat, articole personale, informarea partenerilor</i>). <p>Trimiteri: vezi C.2.2. (Profilaxie secundară).</p>
1.3. Screeningul	Depistarea precoce permite prevenirea progresiei bolii, reducerea transmiterii și identificarea coinfecției HDV [1, 2, 31, 32, 33].	<p>OBLIGATOR (medicul de familie):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Screening HBV: HBsAg la persoanele cu risc (grupe de risc, gravide, pacienții la care urmează a fi inițiate terapii imunosupresoare sau tratamente biologice). - La HBsAg pozitiv: anti-HDV cel puțin o dată; repetare dacă persistă risc sau crește ALT inexplicabil. - Teste inițiale la HBsAg pozitiv: ALT, AST; trimitere la specialist pentru confirmarea diagnosticului (<i>vezi C.2.3</i>). <p>Trimiteri: vezi Casetele/Tabelele de risc și screening din capitolul C (ex. Caseta/Tabelul privind grupele de risc și screening).</p>
2. Diagnosticul (cu aprecierea gradului de activitate și stadiului de fibroza)		
2.1. Suspectarea și confirmarea diagnosticului de hepatita cronică sau ciroză hepatică de etiologie virală B, D	Confirmarea infecției cronice și evaluarea severității se bazează pe markeri serologici/virologici și evaluarea fibrozei [1, 2, 31, 32, 33].	<p>OBLIGATOR (în asistența primară):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anamneză + examen clinic orientat pe boală hepatică. - Analize inițiale: ALT, AST, bilirubină totală, hemogramă, INR (dacă e disponibil) – pentru triaj și urgențe. - HBsAg prin TDR (dacă testul rapid e pozitiv → referire la specialist (medic infecționist, gastroenterolog/hepatolog). - Referire la specialist pentru: ADN-HBV, HBeAg/anti-HBe, evaluarea fibrozei (VCTE/SWE± scoruri (FIB-4/APRI)) și evaluarea HDV (ARN-HDV dacă anti-HDV pozitiv). <p>Trimiteri: vezi Caseta investigațiilor inițiale și Tabelul markerilor</p>

2.2. Luarea deciziei privind consultația specialistului medic infecționist sau gastroenterolog/hepatolog sau alt medic instruit în hepatologie și spitalizarea în staționar de profil boli infecțioase /gastroenterologie	Triajul corect reduce întârzierea inițierii tratamentului și previne decompensarea [1, 2, 31, 32, 33].	<p>TRIMITERE URGENTĂ / SPITALIZARE (medicul de familie):</p> <ul style="list-style-type: none"> - icter cu INR crescut / encefalopatie / ascită / hemoragie digestivă - suspiciune de hepatită acută severă - durere abdominală severă + semne de insuficiență hepatică - gravidă HBsAg pozitivă cu citoliză importantă sau semne de insuficiență hepatică <p>TRIMITERE PROGRAMATĂ la specialist:</p> <ul style="list-style-type: none"> - orice HBsAg pozitiv - anti-HDV pozitiv - ALT persistent crescut / suspiciune fibroză avansată <p>Trimiteri: vezi Caseta criterii de spitalizare.</p>
3. Tratamentul		
3.1. Tratamentul nemedicamentos	Măsurile generale reduc progresia fibrozei și riscul decompensării. [1, 31, 32].	<p>OBLIGATOR:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Abstenență alcool; control greutate și comorbidități metabolice. - Consiliere pentru evitarea transmiterii (<i>condom, articole personale</i>). - Vaccinare anti-HAV dacă nu este imun. <p>RECOMANDABIL:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Consiliere dietă echilibrată; evitarea suplimentelor hepatotoxice. <p>Trimiteri: vezi Caseta recomandări comportamentale.</p>
3.2. Tratamentul medicamentos	Inițierea tratamentului antiviral este decisă de către specialist; medicul de familie asigură aderența și monitorizarea conform indicațiilor specialistului [1, 2, 31, 32, 33].	<p>OBLIGATOR:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nu se inițiază NA/PEG-IFNα-2a* în asistența medicală primară. - Se asigură aderența la terapia prescrisă de specialist (medic infecționist, gastroenterolog/hepatolog, internist sau de familie instruit în hepatologie responsabil de inițierea și monitorizarea tratamentului antiviral) și monitorizarea reacțiilor adverse (hemoleucogramă, ALT/AST conform planului). - Verificare interacțiuni/contraindicații și comedicație. <p>Trimiteri: vezi tabelele de monitorizare și casetele de stop-rules.</p>
4. Supravegherea	Monitorizarea periodică permite detectarea progresiei fibrozei, reactivării și a complicațiilor (CHC) [1, 2, 31, 32, 33].	<p>OBLIGATOR:</p> <ul style="list-style-type: none"> - În tratament: conform planului specialistului (de regulă la 3–6 luni: ALT, ADN-HBV; după caz HBsAg; la HDV: ARN-HDV). - Fără tratament: evaluare la 6–12 luni (<i>ALT $\pm$ ADN-HBV conform specialistului</i>). - Screening CHC: ecografie la 6 luni la ciroză și alte grupe cu risc (<i>conform specialistului</i>).

		Trimiteri: vezi Tabelul de monitorizare și criteriile CHC.
B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator		
Descriere (măsurii)	Motive (reper)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
Profilaxia		
1.1. Profilaxia secundară	Profilaxia secundară la nivel specializat include consiliere, vaccinare anti-HAV, evaluarea comorbidităților și prevenirea reactivării HBV [1, 31].	OBLIGATOR: <ul style="list-style-type: none"> - Confirmare status imunizare; vaccinare anti-HAV dacă e susceptibil. - Consiliere alcool/medicație hepatotoxică; evaluare MASLD/alcool. - Evaluare risc reactivare HBV la imunodepresie și inițiere profilaxie NA când este indicat. Trimiteri: vezi caseta/tabelul despre HBVr și profilaxie NA.
1.2. Screeningul	Screeningul vizează diagnosticarea infecției cronice HBV și coinfecției HDV; identificarea pacienților la tratament [1, 2, 31, 32, 33].	OBLIGATOR: <ul style="list-style-type: none"> - La toți HBsAg pozitivi: anti-HDV cel puțin o dată; dacă pozitiv → ARN-HDV. - La pacienții cu risc/ALT exacerbări: repetare anti-HDV/ ARN-HDV după caz. - Screening comorbidități/coinfecții: anti-HCV, HIV. Trimiteri: vezi tabelele de screening.
2. Diagnosticul		
2.1. Suspectarea și confirmarea diagnosticului de hepatită cronică și ciroză hepatică B cu sau fără virusul hepatitei Delta	Confirmare diagnostic și stadializare: faza HBV, activitate, fibroză, risc CHC [1, 31, 32]	OBLIGATOR (ambulatoriu specializat): <ul style="list-style-type: none"> - ALT, AST, bilirubină totală, albumină, INR, hemogramă, creatinină. - Markeri: HBsAg cantitativ dacă este disponibil, HBeAg/anti-HBe, anti-HBc. - ADN-HBV (<i>cantitativ, UI/mL</i>). - Evaluarea fibrozei: VCTE/SWE ± scoruri (FIB-4/APRI). - Dacă anti-HDV pozitiv: ARN-HDV cantitativ. Trimiteri: vezi casețele/tabelele de investigații și faze HBV. <p>Asigurarea notificării, colectării datelor epidemiologice și raportării cazului de HVB și HVD în „Modulul hepatite virale” din Sistemului informațional de supraveghere a bolilor transmisibile și evenimentelor de sănătate publică (SI SBTESP), de către specialistul care a confirmat diagnosticul.</p>
2.2. Decizia privind spitalizarea sau consultația altor specialiști.	Spitalizarea oportună ameliorează evoluția hepatitei cronice sau cirozei hepatice	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluarea preterapeutică a bolii hepatice [caseta 15] • Evaluarea criteriilor pentru spitalizare [caseta 26]

	virale B cu sau fără virusul hepatitei Delta.	
OBLIGATORIU: - Stabilire indicație NA (ETV/TDF/TAF*) conform criteriilor (ADN-HBV, ALT, fibroză, ciroză, comorbidități). - La HDV: evaluare eligibilitate BLV*/PEG-IFN α -2a*; plan de monitorizare. - La gravide: evaluare ADN-HBV și indicație profilaxie Tenofovirum în trimestrul 3. Trimiteri: vezi casetele de indicații și tabelele de tratament.		
3.1. Tratamentul nemedicamentos	Măsurile generale ce reduc progresia fibrozei și riscul decompensării sau apariției complicațiilor [1, 31, 32].	OBLIGATOR: - Abțință alcool; control greutate și comorbidități metabolice. - Consiliere pentru evitarea transmiterii (<i>condom, articole personale</i>). - Vaccinare anti-HAV dacă nu este imun. RECOMANDABIL: - Consiliere, dietă echilibrată; evitarea suplimentelor hepatotoxice. Trimiteri: vezi Caseta recomandări comportamentale.
3.2. Tratamentul medicamentos	Tratamentul antiviral reduce progresia spre ciroză/CHC și riscul de transmitere a infecției [1, 2, 31, 32, 33].	OBLIGATOR: - Stabilire indicație NA (ETV/TDF/TAF*) conform criteriilor (HBV ADN, ALT, fibroză, ciroză, comorbidități). - La HDV: evaluare eligibilitate BLV*/PEG-IFN α -2a*; plan de monitorizare. - La gravide: evaluare HBV ADN și indicație profilaxie Tenofovirum în trimestrul 3 Trimiteri: vezi casetele de indicații și tabelele de tratament.
4. Supravegherea și monitorizarea	Monitorizare siguranță și eficacitate; screening CHC [1, 2, 31, 32, 33].	OBLIGATOR: - În tratament cu NA: ALT, creatinină/eGFR, ADN-HBV la 3–6 luni; monitorizare aderență. - În tratament HDV (BLV*/PEG-IFN α -2a*): ALT/AST + hemogramă + funcție hepatică la 3–6 luni; ARN-HDV conform schemei; ADN-HBV la 6 luni. - Screening CHC: ecografie $\pm$ AFP la 6 luni la pacienții din grupul de risc. Trimiteri: vezi Tabelul de monitorizare Asigurarea monitorizării tratamentului antiviral cu înregistrarea informațiilor privind tratament antiviral pentru HVB și HVD în ”Modulul hepatite virale” din Sistemului informațional de supraveghere a bolilor transmisibile și evenimentelor de sănătate publică (SI SBTESP).

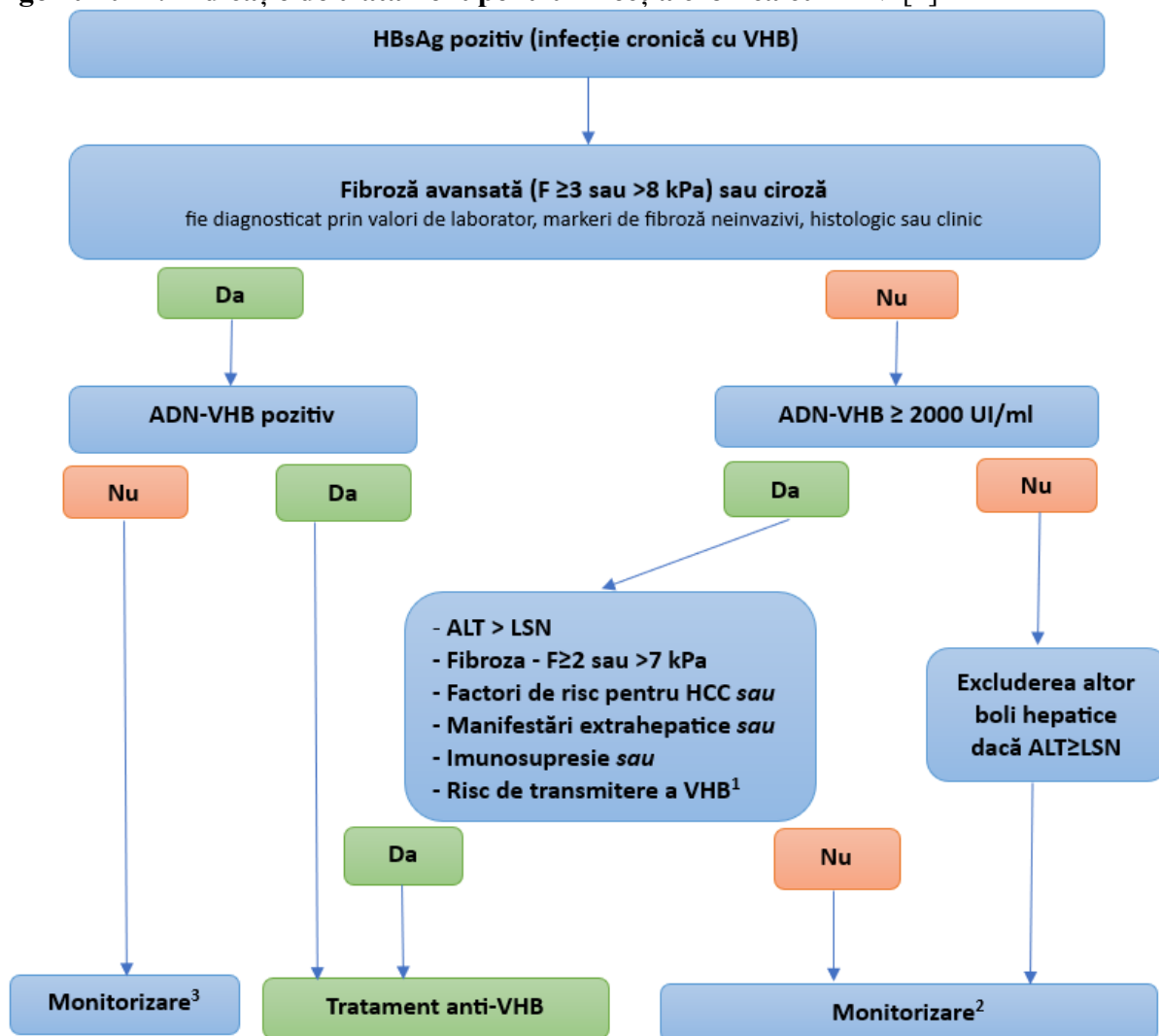
B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească		
Descriere (măsură)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Spitalizarea	Scopul: aprecierea diagnosticului clinic și elaborarea tacticii terapeutice la pacienții cu diagnostic incert la etapele precedente sau cu manifestări extrahepatice/ complicații [1-3, 10-13].	<ul style="list-style-type: none"> Criteriile de spitalizare [caseta 26]
OBLIGATOR: <ul style="list-style-type: none"> - Investigații de laborator: hemogramă, ALT/AST, bilirubină, albumină, INR, creatinină, ionogramă. - ADN-HBV; la anti-HDV pozitiv → ARN-HDV. - Evaluare complicații: ecografie, doppler dacă este suspiciune de tromboză; endoscopie dacă este hemoragie/HTP. - Excludere HEV la citoliză acută (<i>anti-HEV IgM/ ARN-HEV</i>) când este indicat. Trimiteri: vezi casetele de diagnostic diferențial și criterii spitalizare.		
2.1.Confirmarea diagnosticului	Confirmarea diagnosticului prin: datele de anamneza, clinice și paraclinice [3].	<ul style="list-style-type: none"> Anamneza Datele subiective și examenul obiectiv [caseta 5, 15]. Investigațiile paraclinice necesare, care nu pot fi efectuate în condiții de ambulatoriu (<i>biopsia hepatică, laparoscopia</i>) Aprecierea gradului de activitate, a stadiului de fibroză hepatică și a caracterului evolutiv și de prognostic a maladiei [caseta 1, 2, 10, 11, Tabelul 1].
OBLIGATORIU: <ul style="list-style-type: none"> - Management în caz de decompensare: ascită, encefalopatie, hemoragie variceală, infecții. - NA (ETV/TDF/TAF*) la indicație; în ciroză decompensată: NA cu barieră genetică înaltă. - Evaluare pentru transplant hepatic la ciroză avansată/complicații. Trimiteri: vezi capitolul C.2.5 și casetele de stop-rules.		
3.1. Tratamentul nemedicamentos	Măsurile generale ce reduc progresia fibrozei și riscul decompensării sau apariției complicațiilor [1, 31, 32].	RECOMANDABIL: <ul style="list-style-type: none"> Regim de staționar, care implică restricția activității fizice pentru bolnavii cu un grad de activitate înalt sau cu complicații pe fondal de ciroza hepatică. Regim alimentar individualizat, conform gradului de activitate, prezenței complicațiilor, comorbidităților, manifestărilor extrahepatice.

3.2. Tratatamentul medicamentos	Spital: tratamentul complicațiilor, inițiere/continuare NA, managementul BLV*/PEG-IFN α -2a* [1, 2, 31, 32, 33].	OBLIGATOR: - Management în caz de decompensare: ascită, encefalopatie, hemoragie variceală, infecții. - NA (ETV/TDF/TAF*) la indicație; în ciroză decompensată: NA cu barieră genetică înaltă. - Evaluare pentru transplant hepatic la ciroză avansată/complicații. Trimiteri: vezi capitolul C.2.5 și casele de stop-rules.
4. Externarea	Elaborarea recomandărilor pentru medicul de familie și pacient.	Extrasul obligatoriu va conține: diagnosticul complet; rezultatele investigațiilor și ale tratamentului efectuat; recomandările explicite pentru pacient; recomandările pentru medicul de familie.

C. MANAGEMENTUL CLINIC AL HEPATITEI CRONICE CU HBV CU/FĂRĂ HDV LA ADULT

C.1.1 Algoritmii de conduită

Algoritm 1. Indicație de tratament pentru infecția cronică cu HBV [1]

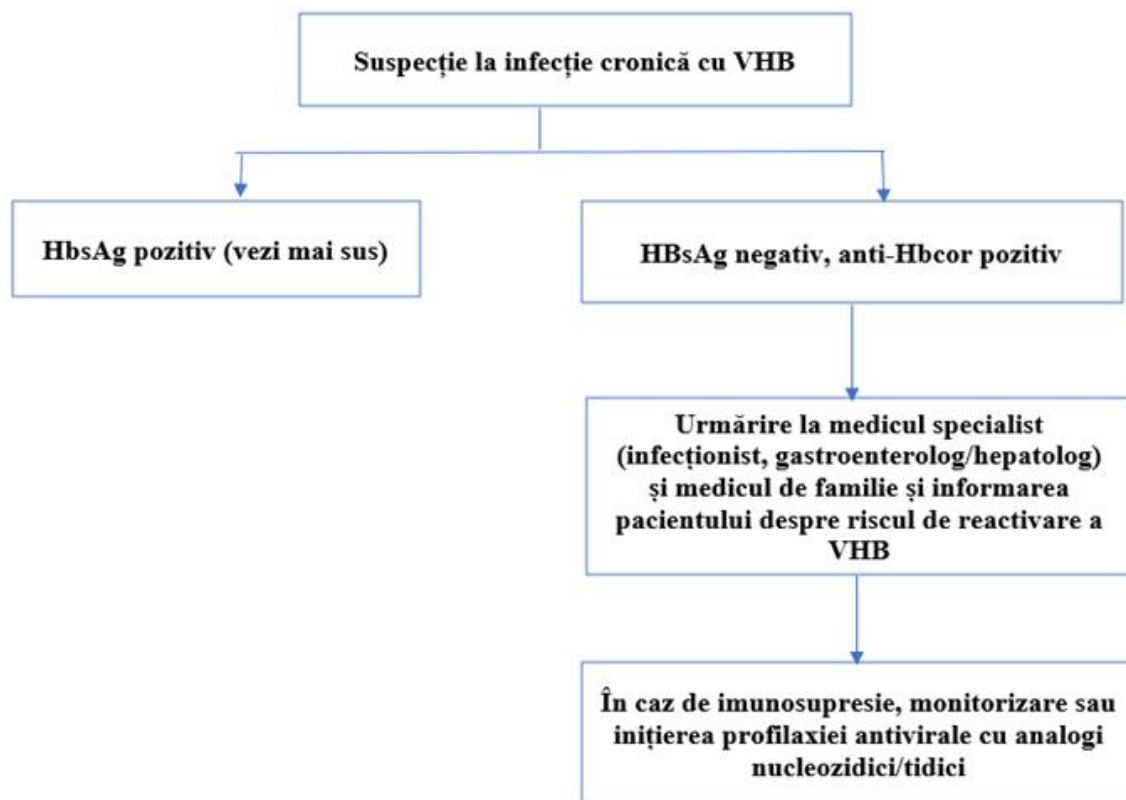


¹ Valorile prag pentru ADN-ul VHB variază în funcție de activitate și riscul de transmitere. Important: Tenofovirum la femeile gravide cu ADN VHB ≥ 200.000 UI/ml.

² Tratament anti-VHB în HCC, coinfecție cu HIV, manifestări extrahepatice, imunosupresie.

³ Tratament anti-VHB în imunosupresie. ALT, alanin aminotransferază; VHB, virusul hepatitei B; HCC, carcinom hepatocelular; HIV, virusul imunodeficienței umane; LSN, limita superioară a valorilor normale.

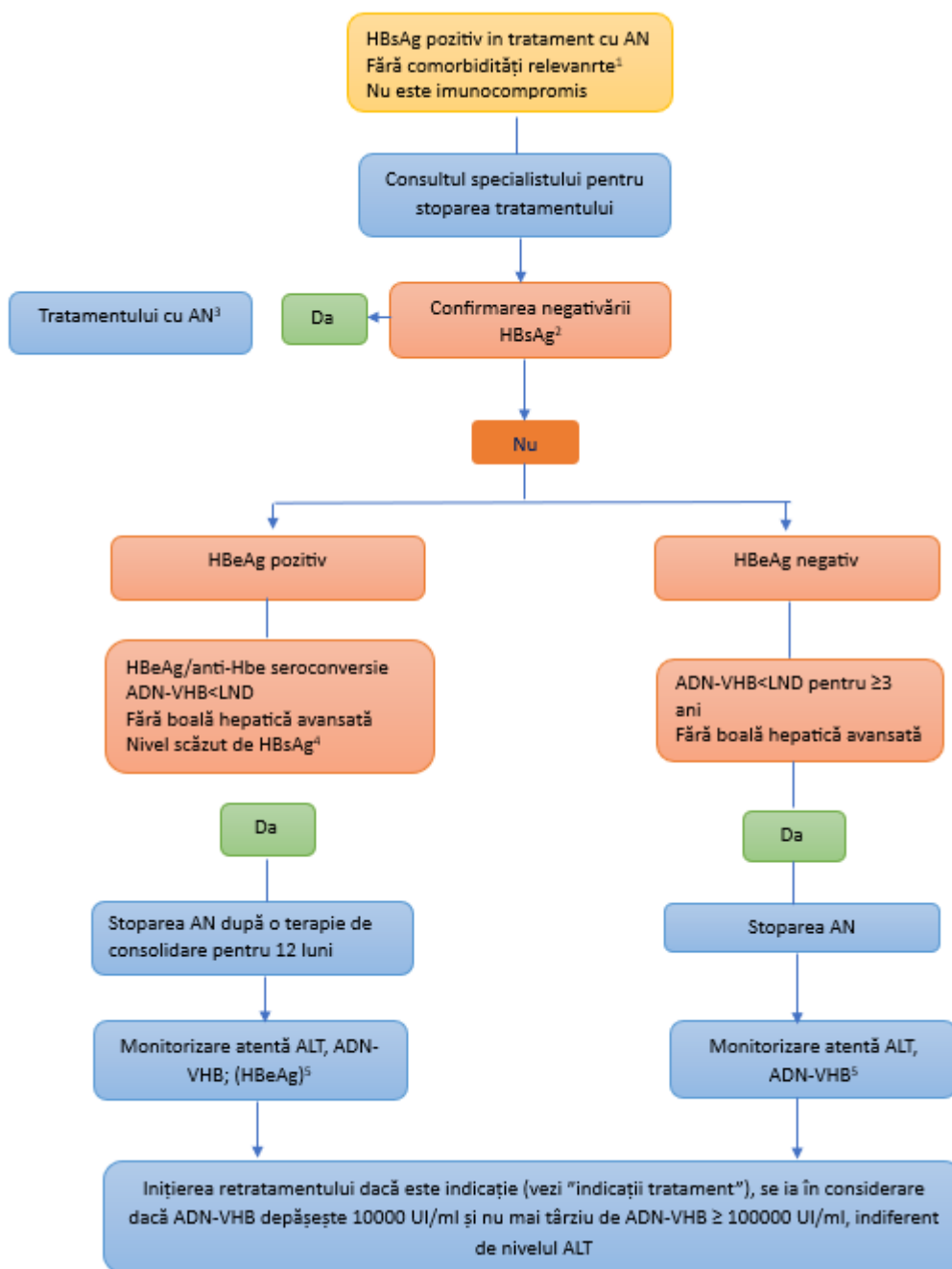
Algoritmul 2. Managementul infecției cronice cu virusul hepatitic B (VHB)



Algoritmul 3. Algoritm de stopare a terapiei cu PEG-IFN α -2a* în săptămâna 12 și 24 de tratament pentru pacienții cu HBeAg pozitiv și negativ [1]

	HBeAg pozitiv		HBeAg negativ
	Genotipul A sau D	Genotipul B sau C	Genotipul D
Săptămâna 12	Fără scădere a HBsAg	HBsAg > 20000 UI/ml	Fără scădere a HBsAg și scăderea ADN-VHB cu < 2 log
Săptămâna 24	HBsAg > 20000 UI/ml	HBsAg > 20000 UI/ml	

Algoritmul 4. Algoritm de stopare a tratamentului cu analog nucleoz(t)idic (NA) [1]



¹ CH, ciroză decompensată, HIV.

² Pierderea AgHBs este confirmată de două ori la un interval de 6 luni.

³ La pacienții cu ciroză compensată, sugerăm întreruperea terapiei cu AN numai după seroconversia confirmată la anti-HBs sau în urma pierderii AgHBs cu cel puțin 12 luni de terapie de consolidare.

⁴ AgHBs <1.000 UI/ml.

⁵ Monitorizare cel puțin lunar timp de primele 6 luni, urmată la fiecare 3 luni timp de 12-24 de luni, luând în considerare recidiva mai timpurie cu Tenofovirum disoproxili fumaras/Tenofovirum alafenamidum* vs. Entecavirum.

ALT, alanin aminotransferază; AgHBe, antigen e al hepatitei B; AgHBs, antigen de suprafață al hepatitei B; VHB, virusul hepatitic B; LND, limita de detecție; AN, analog nucleoz(t)idic.

Algoritmul 5. Algoritm de decizie terapeutică în hepatita D (HDV) [1, 2]

Criteriu de Management	1. Terapia Finită (PEG-IFN α -2a*)	2. Terapia Prolungită (Bulevirtidum*)
Indicație principală	Prima linie pentru pacienții care pot tolera efectele secundare și nu au contraindicații.	Pacienți cu ARN-HDV detectabil și boală hepatică compensată. De elecție dacă Peg-IFN α este contraindicat.
Administrare	Săptămânal, de regulă pentru o durată de 48 de săptămâni.	2 mg/zi, administrare subcutanată zilnică.
Monitorizare răspuns	Evaluarea scăderii HDV ARN la săptămânile 12 și 24.	Monitorizarea viremiei (ARN-HDV) și a nivelului transaminazelor (ALT).
Criterii de eșec / stopare	Dacă nu există un declin de 2 log 10 al ARN-HDV la 24 de săptămâni, atunci se consideră stoparea sau schimbarea strategiei.	Recădere: Stoparea prematură duce adesea la recădere virală. Necesită administrare pe termen lung în absența PEG-IFN α -2a*.
Durată și finalizare	Durată fixă (finită).	Durată prelungită. Stoparea se ia în considerare după seroconversia AgHBs sau răspuns stabil (viral/biochimic) pe termen foarte lung.

Note: Analogii nucleoz(t)idici (ETV/TDF/TAF*) nu sunt terapie anti-HDV, dar se indică la pacienții cu hepatită cronică D pentru controlul replicării HBV sau prevenirea reactivării HBV, după cum urmează: 1) ciroză decompensată – indiferent dacă HBV ADN este detectabil sau nu; 2) ciroză compensată – dacă HBV ADN este detectabil; 3) fără ciroză – conform indicațiilor actuale pentru hepatita virală cronică B; 4) în situații în care prevenirea reactivării HBV este necesară clinic (ex. risc de reactivare, inclusiv la întreruperea BLV*).

- **Ciroza decompensată:** Singura opțiune definitivă rămâne transplantul hepatic. Bulevirtidum* trebuie utilizată cu prudență extremă și sub supraveghere în centre specializate.
- **Evaluarea răspunsului:** Succesul este definit prin scăderea ARN HDV sub limita de detecție sau o reducere cu $> 2 \log 10$ față de nivelul bazal.

C.2.1 DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR

C.2.1.1 Clasificare clinică și definiții operaționale

Caseta 1. Gradul de activitate a procesului patologic în ficat [1].

Se evaluează conform expresivității sindromului de citoliză:

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

Abrevieri: ALT, alaninaminotransferaza; AST, aspartataminotransferaza; LSVN, limita superioară a valorilor normale.

Notă: Limita superioară a valorilor normale pentru nivelurile ALT - între 29 și 33 UI/L pentru bărbați și între 19 și 25 UI/L pentru femei (Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. Am J Gastroenterol. 2017;112(1):18-35. doi:10.1038/ajg.2016.517.)

Caseta 2. Stadiul de fibroză hepatică (Metavir) [1].	Stadiul
Absența fibrozei	F 0
Fibroză portală fără septuri	F 1
Fibroză portală cu puține septuri	F 2
Fibroză portală cu numeroase septuri, fără ciroză	F 3
Ciroză	F 4
Notă: Scorul METAVIR are avantajul scorificării continue a fibrozei, cu ulterioara evaluare a ratei de progresare sau regresare a fibrozei.	

Tabelul 3. Fazele infecției cronice cu HBV [1]

Guidelines on the management of *hepatitis B virus* infection. Journal of Hepatology

	Faza 1	Faza 2	Faza 3	Faza 4
	Infecție cronică cu HBV HBeAg-pozitivă	Hepatită B cronică HBeAg-pozitivă	Infecție cronică cu HBV HBeAg-negativă	Hepatită B cronică HBeAg-negativă
HBsAg	Ridicat	Intermediar spre înalt	Scăzut, de obicei <1.000 UI/mL	Intermediar, de obicei >1.000 UI/mL
ADN-ul HBV	Ridicat, de obicei $\geq 10^7$ UI/mL	Moderat spre ridicat, de obicei 10^4 - 10^7 UI/mL	De obicei <2.000 UI/mL	De obicei, >2.000 UI/mL
ALT	Normal	Crescute	Normal	Crescute *
Progresia bolii hepatice (dacă nu este tratată)	Niciunul/minimal	Moderat până la sever	Nici unul	Ușoară până la severă

Abrevieri: ALT, alanin aminotransferază; HBeAg, antigenul hepatitei B e; HBsAg, antigen de suprafață al hepatitei B; HBV, virusul hepatitic B.

Notă: * Fie persistent, fie intermitent.

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

Scorul Child-Turcotte-Pugh			
Manifestări	Punctaj		
	+ 1 punct	+ 2 puncte	+ 3 puncte

Ascită	Absentă	Moderată	Severă
Encefalopatie	Absentă	Stadiul I sau II	Stadiul III – IV
Albuminemie	>35 G/L	28 – 35 G/L	<28 G/L
Bilirubinemie	< 34,2 μmol/l (<2 mg/dl)	34,2 – 51,3 μmol/l (2 – 3 mg/dl)	>51,3 μmol/l (>3mg/dl)
<ul style="list-style-type: none">• Timp de protrombină (secunde > controlul)• Protrombina după Quick• Timp de protrombină /raport internațional normalizat	< 4	4 – 6	> 6
	>70%	40 –70%	<40%
	<1.7	1.7 – 2.3	>2.3
Interpretarea			
Clasificarea	Mortalitatea la 1 an	Luați în considerare referirea la centrul de transplant	
Clasa A (5-6 puncte)	0	Nu	
Clasa B (7-9 puncte)	20%	Da*	
Clasa C (10 + puncte)	55%		
Scorul MELD			
MELD = 10 × ((0,957 × Loge (creatinine/88,4)) + (0.378 × Loge (bilirubina/17,1)) + (1,12 × Loge (INR))) + 6.43			
Clasificare	Mortalitatea la 3 luni	Luați în considerare trimiterea la centrul de transplant	
MELD <10	1.9%	Nu	
MELD 10-19	6%	Da, dacă MELD ≥ 13*	
MELD 20-29	19.6%		
MELD 30-39	52.6%		
MELD 40+	71.3%		
INR = raport normalizat internațional. * Indicațiile de evaluare efectuate pentru un centru de transplant hepatic includ scorul Child-Pugh ≥ B7, scorul MELD ≥ 13 sau unul dintre următoarele evenimente clinic: ascită refractară, peritonită bacteriană spontană, sindrom hepatorenal, encefalopatie hepatică recurentă sau cronică, carcinom hepatocelular mic sau malnutritie severă.			

Notă: Calculatoarele online sunt disponibile:

<https://www.mdcalc.com/calc/10437/model-end-stage-liver-disease-meld>

<https://www.mdcalc.com/calc/340/child-pugh-score-cirrhosis-mortality>

C.2.2. PROFILAXIE (primară, secundară, terțiară)

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

Caseta 3. Transmiterea virusului hepatitic B [1]

Virusul hepatitei B se transmite prin contact cu sânge sau fluide biologice infectate. Principalele căi de transmitere sunt:

1. Transmiterea de la mamă la copil (transmitere perinatală)

Apare predominant în timpul nașterii. În absența profilaxiei, riscul de transmitere este de până la 90%, fiind semnificativ mai mare dacă mama este HBeAg pozitivă și/sau prezintă viremie HBV crescută. Transmiterea perinatală poate fi prevenită eficient prin imunizare pasivă (HBIG*) și activă (vaccinare) administrate imediat după naștere.

2. Transmiterea paternă

Poate surveni prin contactul apropiat al sugarului cu sângele sau fluidele biologice ale tatălui HBsAg pozitiv, în special în absența măsurilor de igienă adecvate.

3. Alăptarea

Alăptarea este considerată sigură pentru sugarii născuți din mame cu infecție cronică HBV, cu condiția administrării HBIG* și a primei doze de vaccin la naștere și a finalizării schemei complete de vaccinare. Deși ADN-HBV poate fi detectat în colostru, studiile nu au demonstrat o asociere între alăptare și transmiterea infecției cronice. Mamele cu mameloane sângerânde trebuie consultate corespunzător, iar donarea de lapte matern nu este recomandată la femeile HBsAg pozitive.

4. Transmiterea sexuală

Reprezintă o cale frecventă de transmitere la adulți, în special prin contact sexual neprotejat.

Riscul este crescut la persoanele cu parteneri sexuali multipli, la bărbații care fac sex cu bărbați și la persoanele care practică sex comercial.

5. Inocularea percutanată

Apare predominant la utilizatorii de droguri injectabile care împart ace sau echipamente de injectare. Alte surse includ proceduri precum tatuajele, piercingurile sau acupunctura realizate cu instrumentar contaminat.

6. Transfuzii de sânge și produse sanguine

Riscul este foarte scăzut în țările cu sisteme riguroase de screening (inclusiv HBsAg, anti-HBc și testare NAT), dar rămâne relevant în zonele cu resurse limitate.

7. Transmiterea nosocomială

Se poate produce prin echipamente medicale contaminate sau înțepături accidentale.

Transmiterea poate avea loc de la pacient la pacient sau, mai rar, de la personal medical infectat la pacient, în special în contextul unei viremii crescute.

8. Transplant de organe sau celule stem

Transmiterea HBV poate apărea de la donatori HBsAg pozitivi sau anti-HBc pozitivi către receptori neimunizați, în special în absența profilaxiei antivirale.

9. Transmiterea orizontală

Este frecventă în copilărie, în special în zonele cu endemicitate intermediară, prin contact strâns și prelungit cu persoane infectate.

10. Expuneri domestice

Pot apărea prin utilizarea în comun a obiectelor contaminate cu sânge (periuțe de dinți, aparate de ras, jucării etc.). Virusul hepatitic B este rezistent în mediul extern pentru perioade îndelungate.

Caseta 4. Factori implicați în dezvoltarea infecției cronice cu HBV și progresia bolii hepatice [1]

1. Risc de cronicizare în funcție de vârsta la momentul infecției

- Sugari infectați perinatal: 80–90% dezvoltă infecție cronică
- Copii <6 ani: 30–50% risc de cronicizare
- Adulți imunocompetenți: <5% risc de cronicizare

2. Factori care influențează progresia bolii hepatice
 - Răspunsul imun al gazdei joacă un rol determinant în evoluția infecției.
 - Persoanele cu infecție cronică HBV prezintă risc crescut de:
 - ciroză hepatică
 - carcinom hepatocelular (CHC)
 3. Factori de risc pentru progresia bolii
 - Coinfecții virale: HDV (cu evoluție accelerată), HCV, HIV
 - Consumul excesiv de alcool
 - Expunerea la aflatoxine
 4. Riscuri cumulative în absența tratamentului
 - Incidența cirozei: 8–20% la 5 ani
 - Risc de decompensare hepatică la pacienții cu ciroză: $\approx 20\%$ la 5 ani
 - Risc anual de CHC la pacienții cu ciroză: 2–5%
 5. Factori de risc pentru carcinom hepatocelular
- Factori legați de gazdă:
- Ciroză hepatică, inflamație cronică
 - Vârstă înaintată, sex masculin
 - Origine africană
 - Consumul de alcool, fumat
 - Coinfecții virale (HCV, HIV)
 - Diabet zaharat, sindrom metabolic
 - Antecedente familiale de CHC
- Factori legați de virus:
- Niveluri crescute de ADN-HBV și HBsAg
 - Genotip HBV C (*comparativ cu B*)
 - Mutații virale specifice
6. Scoruri de predicție a riscului de HCC SAU GAG-HCC, CU-HCC, REACH-B* – dezvoltate la pacienți asiatici netratați; utilitate limitată în populația caucaziană.
 - PAGE-B:
 - validat la pacienți europeni cu hepatită cronică B tratați cu Entecavirum sau Tenofovirum;
 - parametri: vârsta, sexul, numărul de trombocite;
 - predictibilitate bună pentru riscul de CHC;
 - utilizabil în practica clinică curentă.

Note:

- Niveluri cantitative de HBsAg ≥ 1.000 UI/mL pot indica risc crescut de CHC la pacienții HBeAg-negativi, chiar și cu ADN HBV < 20.000 UI/mL.
- HBcrAg poate fi un biomarker suplimentar în predicția riscului de CHC. Niveluri $> 3,14$ log₁₀ U/ml pot diferenția hepatita cronică de infecția cronică HBeAg-negativă.

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

Tabelul 5. Factori de risc care au fost asociați cu riscul de CHC la persoanele cu infecție cronică cu HBV [1]

Factorul de risc	Comentarii și referințe
Factori virali	
ADN-ul HBV *	Risc neliniar începând cu > 2.000 UI/mL Cel mai mare risc la persoanele HBeAg-pozitive cu 6-7 log ₁₀ UI/mL (risc mai mic dacă ADN-ul HBV este ≥ 8 log ₁₀)
HBsAg	HBsAg ridicat (≥ 1.000 UI/mL) la persoanele cu HBeAg negativ ¹⁶³
HBeAg *	În analizele generale, HBeAg pozitiv (la persoanele cu vârsta peste 30 de ani) este asociat cu HCC

HBcrAg	Marker prognostic pentru apariție și recurență; Importanța HBcrAg în infecția HBeAg-negativă
Genotipul HBV	Genotipul C, genotipul A (de exemplu, în Gambia), genotipul F la persoanele native din Alaska, genotipul D în India
Mutații ale promotorului central	Prezent
Coinfecții virale	HDV, HCV, HIV
Factorii gazdă	
Ciroză	Cel mai puternic factor de risc pentru HCC Riscul de CHC rămâne și după supresia virală
Trombocite scăzute *	Indicator pentru ciroză
Istoric familial de CHC	Factori de risc independenți în toate fazele infecției cronice cu HBV
Vârstă *	Riscul de CHC crește odată cu vârsta, majoritatea studiilor concentrându-se pe persoanele cu vârsta peste 30 de ani. Dovezile cresc odată cu vârsta ≥ 35 de ani, ≥ 40 , ≥ 50 . Riscul de CHC variază în funcție de grupele de vârstă pentru bărbați și femei și pentru diferite grupuri etnice
Sex *	Risc mai mare în rândul bărbaților
ALT *	Crescut (sau în intervalul normal superior)
Diabetul zaharat de tip 2 (DZT2)	Diabetul tip 2 este asociat independent cu carcinomul hepatocelular (CHC). Sarcina glicemică este asociată cu CHC. Diabetul de tip 2 (DZ2) este inclus în scorurile de risc pentru carcinomul hepatocelular (CHC). Cu toate acestea, o analiză a arătat că diabetul de tip 2 nu a fost asociat independent cu CHC în infecția cronică cu HBV.
Boala steatotică hepatică (SLD)	Date contradictorii: - Risc crescut de CHC și ciroză - Risc mai scăzut de CHC, ciroză și mortalitate
Indicele de masă corporală (IMC)	IMC ridicat ≥ 30 , FC mai puternic la femei
Sindromul metabolic	Mai mulți (≥ 3) factori de risc metabolic sau creșterea poverii disfuncției metabolice sunt asociați cu HCC
Fumatul de țigară	Prezent
Consumul de alcool	Consum mare de alcool ≥ 60 g/zi
Etnie	Dovezi insuficiente sau absente: - Nașterea în Africa/Oceania: legată de CHC cu debut foarte precoce - Africani subsaharieni cu HBV în Europa: incidență mai mică a CHC, factori de risc similari cu cei din populația generală - Studii occidentale vs. estice: nu există diferențe semnificative ajustate în funcție de vârstă în ceea ce privește incidența HCC
Factorii de mediu	
Aflatoxină B1 (AFB1)	În zonele cu expunere ridicată, AFB1 și HBV cresc sinergic riscul de CHC; reducerea expunerii la aflatoxină ar putea reduce cazurile de CHC cu 23%.
Poluarea aerului	Asocierea dintre particulele fine de particule și HCC

Abrevieri: ALT, alanin aminotransferază; EGD, esofagogastroduodenoscopie; HBcrAg, antigen legat de nucleul hepatitei B; HBeAg, antigen e al hepatitei B; HBsAg, antigen de suprafață al hepatitei B; HBV, virusul hepatitei B; CHC, carcinom hepatocelular; HIV, virusul imunodeficienței umane.

Notă: *Parte a scorului REACH-B.

Caseta 5. Prevenirea infecției cu virusul hepatitic B [1, 31, 32]

Prevenirea infecției cu virusul hepatitei B (HBV) se bazează pe vaccinare, profilaxie post-expunere și măsuri de control al transmiterii, conform recomandărilor Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) și ghidurilor EASL.

1. Vaccinarea împotriva virusului hepatitic B (profilaxie primară)

Vaccinarea anti-HBV reprezintă cea mai eficientă metodă de prevenție pe termen lung a infecției cu virusul hepatitei B și a complicațiilor asociate acesteia.

- Schema standard de vaccinare constă în trei doze administrate intramuscular (0–1–6 luni).
- Intervalul minim între prima și a doua doză este de 4 săptămâni.
- Intervalul minim între a doua și a treia doză este de 8 săptămâni.
- Dacă schema de vaccinare este întreruptă, aceasta nu se reia de la început:
 - dacă a fost administrată doar prima doză, a doua doză se administrează cât mai curând posibil;
 - dacă a fost întârziată doar a treia doză, aceasta se administrează cât mai curând posibil, respectând intervalele minime.

Mai multe vaccinuri recombinante anti-HBV sunt disponibile la nivel mondial și sunt utilizate în programele de imunizare. Alegerea vaccinului depinde de disponibilitate, cost, schema de administrare, eficacitate și recomandările autorităților sanitare naționale (*consens puternic OMS/EASL*).

2. Verificarea răspunsului imun post-vaccinal

Testarea serologică post-vaccinală nu este necesară de rutină la populația generală, dar este recomandată la persoanele cu risc crescut, la care managementul ulterior depinde de cunoașterea statusului imun, inclusiv:

- personal medical;
- persoane imunocompromise;
- pacienți hemodializați;
- contacți ai persoanelor HBsAg pozitive.
- Testarea se efectuează la 1–2 luni după administrarea ultimei doze din schema completă de vaccinare.
- Se utilizează o metodă cantitativă pentru determinarea anticorpilor anti-HBs.
- Un titru de anti-HBs ≥ 10 mUI/mL este considerat protector.

Persoanele imunocompetente cu un titru documentat de anti-HBs ≥ 10 mUI/mL nu necesită profilaxie post-expunere și nu necesită monitorizare periodică a anti-HBs.

3. Managementul expunerii la virusul hepatitei B (profilaxie post-expunere)

3.1. Evaluarea inițială

- Se evaluează orice expunere percutanată sau mucoasă la sânge sau fluide biologice potențial infectante.
- Se determină statusul HBV al persoanei expuse și, dacă este posibil, al sursei expunerii.
- Inițierea profilaxiei post-expunere nu trebuie amânată în așteptarea rezultatelor de laborator.

3.2. Indicații pentru profilaxia post-expunere

Profilaxia post-expunere este indicată la:

- persoane nevaccinate, incomplet vaccinate sau fără imunitate documentată (*anti-HBs* < 10 mUI/mL);
- expunere la o sursă HBsAg pozitivă sau cu status necunoscut.

Profilaxia post-expunere nu este necesară la:

- persoane cu infecție cronică HBV cunoscută;
 - persoane cu imunitate documentată (*anti-HBs* ≥ 10 mUI/mL).
- 3.3. Momentul optim pentru administrare
- Profilaxia post-expunere trebuie inițiată cât mai precoce, ideal în primele 24 de ore de la expunere.
 - Administrarea Immunoglobulinum humanum anti-hepatitis B* (HBIG) este eficientă:
 - până la 7 zile după o expunere percutanată;
 - până la 14 zile după un contact sexual cu o sursă posibil infectată.
- 3.4. Strategii de profilaxie post-expunere
- Persoane nevaccinate sau incomplet vaccinate:
 - vaccin hepatitic B;
 - se adaugă HBIG* dacă sursa este HBsAg pozitivă.
 - Persoane vaccinate, cu răspuns imun necunoscut:
 - administrarea unei doze de rapel de vaccin;
 - determinarea ulterioară a anti-HBs, în funcție de statusul sursei.
 - Persoane cunoscute ca non-responderi la vaccin:
 - administrarea HBIG*;
 - recomandarea revaccinării cu o schemă completă, eventual cu vaccin de potență crescută.
 - Persoane cu anti-HBc izolat:
 - se gestionează similar persoanelor nevaccinate;
 - se recomandă testarea ADN-HBV pentru excluderea infecției oculte.
4. Administrarea Immunoglobulinum humanum anti-hepatitis B* (HBIG)
- Doza recomandată: 0,06 ml/kg, administrată intramuscular.
 - HBIG* și vaccinul hepatic B se administrează în locuri anatomice diferite.
 - HBIG* oferă protecție temporară, de aproximativ 3–6 luni.
 - Eficiența maximă este obținută atunci când HBIG* este administrată în primele 24 de ore după expunere.
5. Monitorizarea post-expunere
- Se recomandă testare serologică la 6 luni după expunere (*HBsAg*, *anti-HBc*, *anti-HBs*).
 - În cazul apariției simptomelor sugestive de afectare hepatică, testarea se efectuează imediat, indiferent de interval.
- Mesaj-cheie:
- Vaccinarea completă împotriva virusului hepatitic B rămâne cea mai eficientă și sigură metodă de prevenire a infecției cu HBV și a complicațiilor sale pe termen lung.
 - Virusul hepatic Delta (HDV) depinde de HBV → prevenția primară a infecției Delta este, în esență, prevenția HBV (*vaccinare, controlul transmiterii*).

Caseta 6. Persoane din grupuri de risc pentru infecția cu virusul hepatitic B

[1, 31]

A. Grupuri cu risc crescut de expunere și transmitere a HBV

- Persoane care utilizează droguri injectabile (UDI), inclusiv utilizatori actuali sau anteriori
- Persoane supuse procedurilor medicale sau parenterale repetate:
 - transfuzii multiple de sânge sau produse sanguine
 - hemofilie
 - transplant de organe sau celule stem
- Lucrători din domeniul medical și personal auxiliar expuși la sânge sau fluide biologice (inoculare accidentală, expunere percutanată sau mucoasă)
- Persoane care efectuează sau beneficiază de tatuaje, piercing, acupunctură sau alte proceduri invazive în condiții necorespunzătoare de sterilizare

- Persoane aflate în instituții de detenție sau în alte colectivități instituționalizate
- Copii și adolescenți din instituții rezidențiale (*case-internat*)

B. Grupuri cu risc crescut prin contact sexual sau intrafamiliar

- Parteneri sexuali ai persoanelor HBsAg pozitive
- Persoane cu parteneri sexuali multipli
- Persoane cu alte boli cu transmitere sexuală (BTS)
- Contacte intrafamiliale ale persoanelor cu hepatită B acută sau cronică

C. Grupuri cu risc crescut prin comorbidități sau condiții medicale

- Persoane infectate cu HIV, virusul hepatitei C (HCV) sau virusul hepatitei D (HDV)
- Persoane supuse hemodializei cronice
- Persoane cu valori crescute inexplicabile ale aminotransferazelor
- Persoane care necesită sau urmează să inițieze terapie imunosupresivă, chimioterapie sau tratament biologic
- Pacienți cu boli hematologice sau oncologice, în special înainte de inițierea terapiei imunosupresive
- Pacienți cu tuberculoză, înainte de inițierea tratamentului antituberculos (context de hepatotoxicitate și screening etiologic)

D. Grupuri cu risc epidemiologic

- Persoane născute în zone cu endemicitate înaltă pentru HBV (prevalență HBsAg >8%)
- Imigranți, refugiați sau copii adoptați proveniți din zone cu endemicitate înaltă sau intermediară

E. Grupuri speciale

- Femei gravide (screening universal în sarcină)
- Persoane nevaccinate sau cu status vaccinal incomplet
- Persoane cunoscute ca non-responderi la vaccinarea anti-HBV
- Nou-născuți din mame HBsAg pozitive (grup de risc pentru transmitere perinatală)

Note:

- Persoanele din grupurile de risc trebuie prioritizate pentru:
 - screening serologic HBV (HBsAg, anti-HBc ± anti-HBs),
 - vaccinare anti-HBV, dacă sunt susceptibile,
 - profilaxie post-expunere, după caz.
- La persoanele care urmează terapie imunosupresivă, screeningul HBV este obligatoriu, indiferent de apartenența la alte grupuri de risc.

C.2.2.2. Screeningul infecției cu virusul hepatitei B

Infecția cu virusul hepatitei B (HBV) este considerată o „epidemie silențioasă”, deoarece majoritatea persoanelor infectate, atât în faza acută, cât și în infecția cronică, sunt asimptomatice. În absența diagnosticării, persoanele infectate pot transmite virusul în mod neintenționat, iar afectarea hepatică poate progresa lent și neobservat către fibroză avansată, ciroză hepatică și carcinom hepatocelular (CHC).

Caseta 7. Metodele de identificare a persoanelor infectate cu HBV [1, 31]

Testarea este singura metodă sigură de identificare a infecției cu HBV.

Diagnosticul precoce permite:

- prevenirea transmiterii;
- identificarea persoanelor eligibile pentru tratament antiviral;
- inițierea monitorizării adecvate a pacienților netratați;
- reducerea complicațiilor pe termen lung.

Screeningul pentru HBV trebuie extins dincolo de grupurile clasice de risc, în special în țările cu endemicitate intermediară sau ridicată, ca parte a strategiilor de sănătate publică (*consens puternic*).

Caseta 8. Principii generale de screening al infecției cu HBV [1, 31]

- HBsAg este markerul principal de screening pentru identificarea infecției cronice cu HBV.
- Anti-HBc este esențial în anumite contexte clinice (înaintea terapiei imunosupresoare, chimioterapiei sau terapiei biologice, în evaluarea de transplant de celule stem/ măduvă osoasă/organe și beneficiarii transplantului, cancer hepatic și biliar, pacienților cu coinfecției HIV sau VHC, insuficiență renală în hemodializă, în interpretarea profilurilor serologice neconcludente și în suspiciunea de infecție ocultă ori reactivare VHB).
- Screeningul trebuie să fie voluntar, confidențial, corect și asociat cu acces la îngrijire.
- Orice persoană cu rezultat pozitiv trebuie conectată la servicii de evaluare, prevenire și tratament.

Mesaj:

- Screeningul pentru HBV trebuie să fie sistematic, voluntar, corect și conectat la îngrijire.

Caseta 9. Consilierea pre-test și post-test (*principiile OMS – „5C”*) [1, 31]

1. Consimțământ

Testarea pentru HBV (cu sau fără virus Delta) se efectuează numai cu consimțământ informat. Consimțământul verbal este suficient. Persoana testată trebuie informată despre scopul testării, beneficiile și dreptul de a refuza, fără constrângere.

2. Confidențialitate

Testarea și rezultatele sunt strict confidențiale. Informațiile medicale și personale (*comportament sexual, consum de droguri*) nu pot fi divulgate fără acordul explicit al persoanei testate.

3. Consiliere

Informațiile pre-test pot fi furnizate individual sau în grup. Toate persoanele trebuie să aibă acces la consiliere post-test adaptată rezultatului, inclusiv explicații privind semnificația clinică și pașii următori.

4. Corectitudine

Serviciile de testare trebuie să asigure teste validate și de calitate.

Toate persoanele cu HBsAg pozitiv trebuie să beneficieze de testare virologică (HBV ADN) pentru confirmare și evaluarea indicației terapeutice.

5. Conexiune

Testarea trebuie să fie asociată cu legătura efectivă către servicii de prevenire, monitorizare și tratament. Testarea fără acces la îngrijire are un beneficiu limitat.

Tabelul 6. Recomandări privind testarea pentru infecția cu HBV [1]

Recomandare / categorie	Cine (grup-țintă)	Ce se testează
Screening inițial al infecției cu VHB (recomandare fermă, consens)	Persoane la care se face screening inițial	HBsAg + anti-HBc
Persoane cu indicație de screening pentru VHB	Enzime hepatice crescute și/sau semne clinice de boală hepatică	HBsAg + anti-HBc
	Ciroză / fibroză hepatică	
	Cancer hepatic (HCC) sau cancer al tractului biliar	
	Manifestări extrahepatice posibil legate de VHB	
	Boală renală în stadiu terminal, supuși hemodializei	
	Infecție cu HIV	
	Infecție cu VHC	

(recomandare fermă, consens puternic)	Luați în considerare pentru / urmează terapie imunosupresoare/imunomodulatoare sau chimioterapie	
	Imunodeficiență congenitală	
	Luați în considerare pentru transplant celule stem/măduvă osoasă/organe și beneficiarii transplantului	
Risc crescut de expunere la VHB (subcategorie; recomandare fermă, consens puternic)	Din regiuni cu prevalență HBsAg intermediară–ridică	HBsAg + anti-HBc
	Membri ai familiei / gospodăriei persoanelor infectate cu VHB	
	Parteneri sexuali ai persoanelor infectate cu VHB	
	Persoane aflate în centre de îngrijire / corecționale	
	Persoane cu mai mulți parteneri sexuali	
	Persoane care solicită examinare sau tratament pentru BTS	
	Persoane cu expunere non-medicală la fluide corporale	
	Persoane active și foste care se injectează cu droguri	
Screening pentru prevenirea transmiterii* (recomandare fermă, consens puternic)	Donatori de sânge, țesuturi, spermă și organe	HBsAg (<i>anti-HBc nu este necesar</i>)
	Lucrători din domeniul sănătății	
	Femei însărcinate	

Notă:*Deși ghidurile EASL menționează că determinarea anti-HBc nu este necesară pentru screeningul clinic de rutină al persoanelor asimptomatice, testarea anti-HBc la donatorii de sânge și/sau organe este recomandată în cadrul programelor de siguranță transfuzională și de transplant, deoarece anti-HBc seric este un marker de risc pentru transmiterea HBV asociată transfuziei sau transplantului. Studiile au demonstrat că excluderea donatorilor anti-HBc pozitivi reduce semnificativ riscul de transmitere a HBV, inclusiv a infecției oculte, în special în absența testării NAT. Probele HBsAg pozitive trebuie testate pentru anti-HDV.

Tabelul 7. Investigații serologice și virologice recomandate la persoanele HBsAg pozitive și/sau anti-HBc-pozitive [1]

Test de diagnostic	Recomandare / Rol clinic	Gradul recomandării
HBV ADN cantitativ	Trebuie determinat la toți pacienții HBsAg pozitivi; reprezintă cel mai important marker prognostic și este esențial pentru indicarea și monitorizarea tratamentului antiviral	Puternic
HBsAg cantitativ	Recomandat pentru caracterizarea fazei infecției, evaluarea prognosticului și ghidarea deciziilor terapeutice	Puternic
HBeAg	Trebuie determinat pentru definirea fazei infecției cronice cu HBV	Puternic
Anti-HBe	Poate fi determinat pentru definirea fazei bolii, în special la pacienții HBeAg negativi	Slab
Anticorpi anti-HBs	Nu sunt necesari pentru diagnosticarea infecției cu HBV; utili pentru evaluarea statusului imun dacă HBsAg este	Slab

	negativ și pentru confirmarea seroconversiei după pierderea HBsAg	
IgM anti-HBc	Se recomandă dacă se suspectează hepatită B acută (<i>ideal cantitativ</i>)	Slab
Genotipul HBV	Poate fi determinat pentru stratificarea riscului de CHC și pentru optimizarea selecției pacienților candidați la tratament cu interferon	Slab
Screening pentru virusul hepatitei D (HDV)	Determinarea anticorpilor anti-HDV este obligatorie la toți pacienții HBsAg pozitivi; confirmarea infecției active se face prin HDV ARN	Puternic
Screening pentru virusul hepatitei C (HCV)	Determinarea anticorpilor anti-HCV este obligatorie	Puternic
Screening pentru HIV	Determinarea anticorpilor anti-HIV 1/2 este obligatorie	Puternic

Abrevieri: HbsAg- antigenul de suprafață al virusului hepatitic B; HBeAg- antigenul e al virusului hepatitic B; HBV- virusul hepatitic B; HCV- virusul hepatitic C; HDV- virusul hepatitic D; HIV- virusul imunodeficienței umane; CHC- carcinom hepatocelular.

Caseta 10. Conduita de screening și clarificare diagnostică la persoanele cu HBsAg negativ și anticorpi anti-HBc pozitivi [1]

La persoanele primar depistate cu HBsAg negativ și anticorpi anti-HBc pozitivi, se recomandă evaluarea virologică suplimentară, inclusiv determinarea HBV ADN prin metodă sensibilă, în vederea:

- excluderii unei infecții oculte cu virusul hepatitei B;
- evaluării riscului de reactivare virală, în special în context de imunosupresie actuală sau planificată;
- stabilirii corecte a statutului infecției HBV (infecție rezolvată serologic versus infecție ocultă).

Argumentare clinică:

Deși majoritatea persoanelor cu profil serologic HBsAg negativ și anti-HBc pozitiv prezintă o infecție HBV rezolvată serologic, o proporție mică pot avea HBV ADN detectabil, fie tranzitoriu în ser, fie persistent la nivel hepatic, corespunzător infecției oculte cu HBV.

Identificarea acestei categorii are relevanță clinică în special pentru:

- pacienții care urmează să inițieze terapie imunosupresoare, chimioterapie sau tratament biologic;
- donatorii de sânge sau organe;
- pacienții cu boală hepatică de etiologie mixtă sau neclară;
- situațiile de creștere inexplicabilă a aminotransferazelor.

În aceste contexte, determinarea HBV ADN seric permite o stratificare corectă a riscului și ghidarea conduitei ulterioare (monitorizare, profilaxie antivirală sau supraveghere).

Caseta 11. Situații clinice în care se suspectează și se testează infecția cu virus hepatitic D (HDV) [1, 2]

- Hepatită acută B: HBsAg pozitiv + IgM anti-HBc → anti-HDV IgM ($\pm$ ARN-HDV).
- Creștere inexplicabilă a ALT la purtători HBsAg → excluderea superinfecției HDV.
- Infecție cronică HBV: testare obligatorie cel puțin o dată pentru anti-HDV; repetare la activitate hepatică crescută.
- Confirmarea infecției active necesită HDV ARN.

Caseta 12. Screeningul pentru HDV - testarea HBsAg-pozitivilor pentru HDV [1, 2, 31, 33]

- Testarea pentru anticorpi anti-HDV trebuie efectuată cu un test validat cel puțin o dată la toți indivizii HBsAg-pozitivi (LoE 3, recomandare puternică, consens puternic).

- Retestarea pentru anticorpi anti-HDV trebuie efectuată la indivizii HBsAg-pozitivi ori de câte ori este indicat clinic (de exemplu, în cazul creșterilor aminotransferazelor sau al decompensării acute a bolii hepatice cronice) (LoE 3, recomandare puternică, consens puternic) și poate fi efectuată anual la cei care rămân cu risc de infecție (LoE 5, recomandare slabă, consens puternic).

C.2.3 Conduita pacientului cu hepatită cronică cu virusul hepatitei B, cu sau fără infecție cu virusul hepatitei D (diagnostic și evaluare inițială)

C.2.3.1 Anamneză + examen clinic

Caseta 13. Anamneza + manifestări clinice asociate infecției cu virusul hepatitei B

Majoritatea persoanelor cu hepatită cronică cu virusul hepatitei B (HBV) sunt asimptomatice pentru perioade îndelungate. Conform datelor clinice, aproximativ 70% dintre pacienți nu prezintă simptome subiective, iar boala este descoperită incidental, prin screening sau investigații de rutină. Aproximativ 30% dintre pacienți pot prezenta manifestări clinice nespecifice, care includ:

- sindrom astenic;
- dispepsie;
- durere sau disconfort în hipocondrul drept;
- icter (rar, în formele necomplicate);
- manifestări extrahepatice, cu afectare reumatologică, dermatologică, renală, hematologică sau endocrină.

Simptomele specifice bolii hepatice avansate sau decompensate sunt determinate de:

- afectarea funcției de sinteză hepatică;
- instalarea hipertensiunii portale.

În aceste situații, conduita este detaliată în PCN dedicat cirozei hepatice.

Examenul clinic este frecvent normal în stadiile incipiente. Hepatomegalia poate fi prezentă la aproximativ 30% dintre pacienți, iar splenomegalia la 10–15%, în special în context de fibroză avansată.

Asocierea infecției cu virusul hepatitei D (HDV) este caracterizată printr-o evoluție mai agresivă, cu simptomatologie mai evidentă, hepatosplenomegalie și semne de hipersplenism.

Manifestări extrahepatice asociate infecției cu virusul hepatitic B

Infecția cronică cu virusul hepatitei B poate fi asociată cu manifestări extrahepatice imun-mediate, care contribuie semnificativ la morbiditate, afectarea calității vieții și, în unele cazuri, la creșterea mortalității. Deși mai rare decât în infecția cu virusul hepatitic C, aceste manifestări sunt clinic relevante și necesită recunoaștere și abordare specifică.

Principalele manifestări extrahepatice asociate HBV includ:

- ✓ vasculita crioglobulinemică mixtă;
- ✓ sindromul asemănător bolii serului;
- ✓ artrita non-reumatoidă și artrita reumatoidă;
- ✓ panarterita nodoasă;
- ✓ glomerulopatii asociate complexelor imune;
- ✓ afecțiuni hematologice, inclusiv limfomul non-Hodgkin.

C.2.3.2 Investigații de laborator/imunologie/virologie pentru evaluarea pacientului cu infecție cronică cu HBV cu sau fără virusul hepatitei Delta

Caseta 14. Evaluarea inițială a oricărui pacient cu infecție cronică cu virusul hepatitic B (HBV) [1]

Obiectivele evaluării:

- confirmarea diagnosticului;
- definirea fazei infecției;
- evaluarea activității necroinflamatorii și a stadiului fibrozei;

- identificarea coinfecțiilor (în special HDV);
- stabilirea indicației de tratament sau monitorizare.

Evaluarea include obligatoriu:

- a) Confirmarea infecției cronice
 - HBsAg pozitiv persistent ≥ 6 luni sau documentație clinică echivalentă.
- b) Evaluarea replicării virale
 - determinarea HBV ADN cantitativ, ca marker central prognostic și decizional.
- c) Evaluarea activității hepatice
 - ALT (interpretată dinamic, nu izolat);
 - alte teste biochimice hepatice, după caz.
- d) Definirea statutului HBeAg
 - HBeAg și anti-HBe pentru caracterizarea fazei infecției.
- e) Evaluarea fibrozei hepatice
 - metode non-invazive (*elastografie, scoruri validate*);
 - biopsia hepatică doar în situații selectate.
- f) Screening pentru coinfecții
 - anti-HDV la toți pacienții HBsAg pozitivi (cel puțin o dată);
 - anti-HCV;
 - anti-HIV.

Caseta 15. Definirea fazei infecției cronice cu HBV [1]

- Clasificarea dinamică a pacienților în una dintre următoarele faze, pe baza integrării ADN-HBV, ALT și fibrozei:
 - ✓ infecție cronică HBV HBeAg-pozitivă;
 - ✓ hepatită cronică HBV HBeAg-pozitivă;
 - ✓ infecție cronică HBV HBeAg-negativă;
 - ✓ hepatită cronică HBV HBeAg-negativă.
- Această clasificare:
 - ✓ nu este statică;
 - ✓ trebuie reevaluată periodic;
 - ✓ nu reprezintă singurul criteriu pentru inițierea tratamentului.

***Notă:** Determinarea ADN-HBV la persoanele cu HBsAg negativ și anti-HBc pozitiv contribuie la o clasificare corectă a statusului infecției și la prevenirea complicațiilor asociate reactivării virale.*

Caseta 16. Screeningul și evaluarea infecției cu virus hepatitei D [1, 2]

Având în vedere severitatea crescută a coinfecției HBV–HDV:

- testarea anti-HDV la toți pacienții HBsAg pozitivi, cel puțin o dată;
- indica confirmarea infecției active;
- retestarea în cazul creșterii neexplicate a ALT sau agravării rapide a bolii hepatice.

Infecția cu HDV este asociată cu:

- progresie accelerată a fibrozei;
- risc crescut de ciroză;
- risc crescut de carcinom hepatocelular

C.2.3.3. Principii generale de conduită

- Decizia de tratament se bazează pe evaluare integrată, nu pe un singur parametru.
- Pacienții fără indicație imediată de tratament necesită monitorizare regulată.
- Toți pacienții cu fibroză avansată sau ciroză necesită supraveghere pentru CHC, indiferent de nivelul HBV ADN.
- Coinfecția cu HDV modifică semnificativ conduita și necesită evaluare specializată.

Tabelul 8. Investigații necesare la nivel de asistență medicală primară [1, 31]

Domeniu	Obligatoriu (<i>minim necesar</i>)	Recomandabil (dacă e disponibil / după caz)
Confirmare / screening HBV	HBsAg (screening)	anti-HBc total (îndeosebi dacă urmează imunosupresie sau pentru clarificare serologică)
Evaluare biochimică inițială	ALT, AST, bilirubină totală/directă, albumină, INR/protrombină	FA (ALP), GGT
Hematologie	Hemoleucogramă cu trombocite	—
Funcție renală (inițială)	Creatinină + eGFR	—
Stratificare non-invazivă simplă	Calcul scor FIB-4 (din vârstă, AST, ALT, PLT)	APRI (opțional)
Imagistică	—	Ecografie abdominală (dacă există acces)
Încadrare și trimitere	Trimitere la specialist dacă: HBsAg pozitiv; ALT persistent crescut; trombocite scăzute; FIB-4 crescut; suspiciune ciroză/complicații	—

Abrevieri: ALT, alanin-aminotransferază; AST, aspartat-aminotransferază; FA (ALP), fosfatază alcalină; GGT, gamma-glutamil-transferază; INR, International Normalized Ratio; HBsAg, antigen de suprafață al virusului hepatitei B; anti-HBc – anticorpi anti-antigen core al virusului hepatitei B; eGFR, rata de filtrare glomerulară estimată; FIB, 4 – Fibrosis-4 Index; APRI, *AST to Platelet Ratio Index*; USG, ultrasonografie; IMC, indice de masă corporală.

Notă practică: la nivel primar, scopul este identificare + triere + inițierea parcursului; HBV ADN, HBeAg și elastografia sunt, de regulă, investigații de nivel specializat (conform modelului EASL: staging + viremie pentru indicație terapeutică).

Tabelul 9. Investigații necesare la nivel consultativ specializat (infecționist/gastroenterolog/hepatolog) [1]

Domeniu	Obligatoriu (pentru stadializare și decizie)	Recomandabil (după caz / pentru completare)
Confirmare serologică completă	HBsAg, anti-HBc total, anti-HBs	IgM anti-HBc (dacă suspiciune de acut)
Status replicativ / fază	HBeAg, anti-HBe	—
Viremie (decizional)	HBV ADN cantitativ (<i>NAT sensibil</i>)	—
HBsAg cantitativ	Recomandat pentru caracterizarea fazei/prognostic și ghidare (<i>unde este disponibil</i>)	—
Coinfecții obligatorii	anti-HDV (la toți HBsAg+), anti-HCV, HIV 1/2	dacă anti-HDV pozitiv → HDV ARN (confirmă infecția activă)
Stadializare fibroză	Elastografie (<i>TE sau SWE</i>) sau altă metodă non-invazivă validată	Markeri serici dedicați (FibroTest/FibroMeter) dacă elastografia nu este disponibilă sau sunt discordanțe clicheo-paraclinice
Profil biochimic complet	ALT/AST, bilirubină, albumină, INR, FA (ALP), GGT	colinesterază (opțional), proteine totale

Hematologie	Hemoleucogramă + trombocite	—
Rinichi (<i>valori inițiale pentru NA</i>)	Creatinină + eGFR ($\pm$ fosfați, dacă pe Tenofovirum)	urină (proteinurie) la risc renal
Evaluare comorbidități	IMC, glicemie/HbA1c (dacă diabet), lipidogramă (dacă MASLD/riscuri CV)	—
CHC / imagistică	Ecografie abdominală ca bază	AFP (opțional, ca adjuvant)
Sarcină	Test de sarcină la femei de vârstă fertilă înainte de inițierea terapiei	—

Abrevieri: HBsAg, antigen de suprafață al virusului hepatitic B; anti, HBc – anticorpi anti-antigen core al virusului hepatitei B; anti, HBs – anticorpi anti-antigen de suprafață al virusului hepatitic B; HBeAg, antigen e al virusului hepatitic B; anti, HBe – anticorpi anti-antigen e al virusului hepatitei B; HBV ADN, acid dezoxiribonucleic al virusului hepatitic B; ARN-HDV, acid ribonucleic al virusului hepatitic D; anti, HDV – anticorpi anti-virus hepatitic D; anti, HCV – anticorpi anti-virus hepatitic C; HIV, virusul imunodeficienței umane; AFP, alfa-fetoproteină; TE, elastografie tranzitorie; SWE, elastografie cu undă de forfecare; ALT, alanin-aminotransferază; AST, aspartat-aminotransferază; FA (ALP), fosfatază alcalină; GGT, gamma-glutamil-transferază; INR, *International Normalized Ratio*; IMC, indice de masă corporală.

Notă: ADN-HBV (marker prognostic și decizional), pe stadializarea non-invazivă a fibrozei și pe screening sistematic HDV la HBsAg pozitivi.

Tabelul 10. Investigații necesare la nivel spitalicesc (staționar) [1]

Domeniu	Obligatoriu (în spital, după indicație)	Recomandabil (în situații selectate)
Pacient sever/complicat	Hemoleucogramă, ALT/AST, bilirubină, albumină, INR, creatinină, Na/K	lactat, amoniac (după caz clinic)
Stadializare severitate	Child-Pugh $\pm$ MELD (la ciroză/decompensare)	—
Confirmare/reevaluare etiologică	HBV ADN (dacă nu există recent sau dacă schimbă conduita)	HBsAg cantitativ (după caz)
HDV (dacă e relevant)	Dacă anti-HDV pozitiv $\rightarrow$ HDV ARN (dacă nu efectuat)	—
Complicații de hipertensiune portală	Endoscopie digestivă superioară (la suspiciune/confirmare ciroză, conform protocolului de ciroză)	—
Imagistică avansată	TC/MR hepatic cu contrast dacă: leziune focală/suspiciune CHC, evaluare pre-terapeutică	Doppler portal/hepatic (dacă nu e făcut)
Diagnostic diferențial (selectiv)	—	NAA/AMA/anti-LKM, feritină/Fe, ceruloplasmină etc. doar dacă suspiciune de altă etiologie
Biopsie hepatică	—	Doar în cazuri selectate: diagnostic neclar, discordanță între markeri, decizie terapeutică dificilă (EASL favorizează non-invaziv când e posibil).

Abrevieri: ALT, alanin-aminotransferază; AST, aspartat-aminotransferază; INR, International Normalized Ratio; HBsAg, antigen de suprafață al virusului hepatitei B; ADN-HBV, acid dezoxiribonucleic al virusului hepatitei B; ARN-HDV, acid ribonucleic al virusului hepatitei D; TC, tomografie computerizată; RMN, rezonanță magnetică nucleară; EGDS, esofagogastroduodenoscopie; CHC, carcinom hepatocelular; NAA, anticorpi antinucleari; AMA, anticorpi anti-mitocondriali; anti, LKM – anticorpi anti-microsomi hepatici și renali; TSH, hormon de stimulare tiroidiană; T3, triiodotironină; T4, tiroxină.

C.2.3.4 Metode și tehnici de evaluare și monitorizare a pacienților cu infecție cronică cu virusul hepatitei B, cu sau fără infecție cu virusul hepatitei D

C.2.3.4.1 Evaluarea inițială a bolii hepatice

Caseta 17. Evaluarea inițială a bolii hepatice la persoanele HBsAg-pozitive [1]

Recomandări:

- Evaluarea inițială a bolii hepatice trebuie efectuată la toate persoanele HBsAg-pozitive, indiferent de nivelul transaminazelor sau de prezența simptomelor (recomandare fermă, consens puternic).
- Ecografia abdominală trebuie efectuată la momentul diagnosticului inițial la toate persoanele HBsAg-pozitive, pentru evaluarea morfologiei hepatice, detectarea steatozei, a leziunilor focale și a semnelor de hipertensiune portală (recomandare puternică, consens puternic).
- Pentru evaluarea fibrozei hepatice și stadializarea bolii hepatice trebuie utilizate metode non-invasive la toate persoanele HBsAg-pozitive (recomandare puternică, consens puternic).
- Biopsia hepatică poate fi luată în considerare doar în situații selectate: incertitudine diagnostică, rezultate discordante ale testelor non-invasive sau suspiciunea unor comorbidități hepatice concomitente (recomandare slabă, consens puternic).
- Evaluarea biologică inițială trebuie să includă:
 - ✓ markerii inflamației hepatice (*ALT, AST*);
 - ✓ markerii funcției de sinteză hepatică (bilirubină totală, albumină);
 - ✓ parametrii de coagulare (INR);
 - ✓ hemoleucograma completă cu număr de trombocite.

Caseta 18. Diagnostic și stratificare a infecției active cu HDV [2]

1. Test diagnostic care se utilizează pentru a confirma infecția activă cu HDV:

- HDV ARN trebuie testat la toți indivizii anti-HDV-pozitivi, folosind un test PCR de revers-transcripție standardizat și sensibil, pentru a diagnostica infecția activă cu HDV (LoE 2, recomandare puternică, consens puternic).

2. Markerii HBV care trebuie testați la pacienții cu infecție acută sau cronică cu HDV:

- La pacienții cu hepatită acută, anti-HBc IgM trebuie utilizat pentru a diferenția coinfecția HBV/HDV de superinfecția cu HDV la indivizii HBsAg-pozitivi (LoE 3, recomandare puternică).
- Statusul antigenului e al HBV (HBeAg)/anticorpilor anti-HBe și nivelurile HBV ADN trebuie testate, deoarece prezența infecției HBV active poate agrava evoluția hepatitei D (LoE 3, recomandare puternică, consens puternic).

3. Indicații de utilizare a testelor invazive (biopsie hepatică) și non-invazive în managementul clinic a infecției active cu HDV:

Declarație

- Datele publicate complet privind utilizarea testelor non-invazive la pacienții cu HVCD sunt în prezent limitate, iar corelația cu histologia hepatică lipsește într-o proporție semnificativă de cazuri (LoE 4, consens puternic).

Recomandări

- Biopsia hepatică este recomandată ori de câte ori poate contribui la managementul pacientului sau pentru aprecierea gradului (inflamație) și stadiului (fibroză) bolii hepatice atunci când lipsesc semnele clinice sau dovezile indirecte (prin imagistică) ale cirozei (LoE 3, recomandare puternică, consens puternic).
- Testele non-invazive pot fi utilizate pentru evaluarea bolii hepatice avansate, dar valorile prag specifice nu sunt bine stabilite (LoE 5, recomandare slabă, consens puternic).

C.2.3.4.2 Evaluarea non-invazivă a fibrozei hepatice (VCTE/SWE + scoruri)

Pentru stadializarea fibrozei hepatice se recomandă utilizarea elastografiei tranzitorii controlate prin vibrații (VCTE) sau a altor metode non-invazive validate.

Tabelul 11. Praguri ale rigidității hepatice bazate pe elastografie tranzitorie controlată prin vibrații (VCTE) [1]

Stadiul de fibroză	Praguri*
Fibroză semnificativă (F2 sau F3 sau F4, scor Metavir**)	>7 kPa
Fibroză avansată (F3 sau F4, scor Metavir)	>8 kPa
Ciroză (F4, scor Metavir)	>11 kPa

Notă:

Sensibilitatea și specificitatea pragurilor variază între 69–89%, în funcție de populația studiată și de contextul clinic. * Limita inferioară a acestor praguri este utilizată ca măsură de precauție pentru a minimiza riscul de subestimare a severității fibrozei.

C.2.3.4.3 Monitorizarea pacienților cu infecție cronică cu virusul hepatitic B care nu administrează tratament antiviral

Caseta 19. Principii generale de monitorizare [1]

- La persoanele nou diagnosticate cu infecție cronică cu virusul hepatitei B, monitorizarea inițială (ALT și HBV ADN) trebuie efectuată la fiecare 3–6 luni în primul an, pentru definirea fazei infecției sau până la inițierea tratamentului antiviral (recomandare fermă, consens ferm).
- Ulterior, frecvența monitorizării trebuie individualizată, de regulă la 6–12 luni, în funcție de faza bolii și de factorii de risc (recomandare fermă, consens ferm).
- HBsAg (*preferabil cantitativ*) trebuie determinat anual; dacă testarea cantitativă nu este disponibilă, testarea calitativă este minimul acceptat (recomandare fermă, consens ferm).
- La persoanele HBeAg-pozitive, HBeAg și anti-HBe trebuie monitorizate anual sau ori de câte ori apar modificări semnificative ale ALT sau ADN-HBV (recomandare puternică, consens puternic).
- Evaluarea progresiei fibrozei hepatice trebuie realizată prin metode non-invazive, la intervale adaptate fazei bolii și comorbidităților (recomandare fermă, consens ferm).

Tabelul 12. Intervale recomandate de monitorizare la persoanele HBsAg-pozitive care nu primesc tratament antiviral [1]

Populație	Monitorizare
Infecție HBeAg-pozitivă	ALT la 6 luni; ADN-HBV la 6 luni; HBsAg cantitativ anual; HBeAg/anti-HBe la 6–12 luni; evaluare non-invazivă a fibrozei la 12–24 luni
Infecție HBeAg-negativă (ADN-HBV <2.000 UI/mL)	ALT anual; ADN-HBV anual; HBsAg cantitativ anual; evaluarea fibrozei la 2–3 ani
Infecție HBeAg-negativă (HBV ADN 2.000–20.000 UI/mL)	ALT la 6 luni; HBV ADN la 6 luni; HBsAg cantitativ anual; evaluarea fibrozei la 12–24 luni; dacă stabil ≥3 ani, intervalele pot fi extinse

Ciroză compensată, ADN-HBV nedetectabil, ALT normală	ALT la 6 luni; ADN-HBV la 6 luni; HBsAg cantitativ anual; supraveghere CHC la 6 luni; evaluarea fibrozei nu este necesară
--	---

Abrevieri: ALT, alanin-aminotransferază; HBeAg, antigen e al virusului hepatitic B; HBsAg, antigen de suprafață al virusului hepatitic B; ADN-HBV, acid dezoxiribonucleic al virusului hepatitei B; CHC, carcinom hepatocelular.

Note:

- Pacienții cu indicație clară de tratament antiviral nu sunt incluși în acest tabel.
- Intervalele de monitorizare pot fi adaptate în funcție de resursele sistemului de sănătate și de factorii individuali de risc.
- După diagnosticul inițial, monitorizarea la 3–6 luni în primul an este esențială pentru definirea corectă a fazei infecției.

C.2.3.4.4 Conduita pacientului cu infecție cronică cu virusul hepatitic B și infecție/coinfecție cu virusul hepatitic D

Principii generale

1. Infecția cu virusul hepatitei D (HDV) apare exclusiv la persoanele HBsAg-pozitive și este asociată cu o evoluție mai agresivă decât monoinfecția HBV (progresie mai rapidă către fibroză avansată/ciroză, risc mai mare de decompensare și carcinom hepatocelular).
2. Pentru orice pacient HBsAg-pozitiv, evaluarea trebuie să includă screening pentru HDV,
3. iar dacă se confirmă infecția activă cu HDV, conduita (*monitorizare, supraveghere CHC, stadializare*) se adaptează severității crescute.

Caseta 20. Screening și confirmare diagnostică a HDV la pacientul HBsAg-pozitiv [1, 2, 31, 32, 33]

Anti-HDV trebuie testat cel puțin o dată la toate persoanele HBsAg-pozitive (recomandare puternică).

- La persoanele anti-HDV pozitive, confirmarea infecției active se face prin HDV ARN (HDV-ARN) prin metodă sensibilă, standardizată.
- Retestarea anti-HDV poate fi luată în considerare la persoanele HBsAg-pozitive cu:
 - factori de risc persistenți pentru HDV (*ex. expuneri repetate*), și/sau
 - agravare clinică/biologică neexplicată (ALT în creștere, progresie rapidă a fibrozei, decompensare), în special când replicarea HBV nu explică tabloul clinic.

Interpretare minimă practică:

- HBsAg+ / anti-HDV negativ → fără dovezi serologice de expunere la HDV (retestare doar dacă risc/clinică).
- HBsAg+ / anti-HDV+ / HDV ARN detectabil → infecție activă cu HDV (hepatită cronică D).
- HBsAg+ / anti-HDV+ / HDV ARN nedetectabil → expunere anterioară sau infecție inactivă; necesită integrare clinică și reevaluare dacă apar modificări.
- În coinfecția HBV/HDV, anti-HBc IgM poate ajuta la diferențierea coinfecției acute de suprainfecția acută HDV.

Caseta 21. Evaluarea activității bolii hepatice și a funcției hepatice a pacientului cu infecție cu HDV [2]

- Se recomandă evaluare completă pentru:
 - ✓ activitatea necroinflamatorie și funcția hepatică;
 - ✓ stadiul fibrozei / ciroză și complicații (hipertensiune portală);
 - ✓ comorbidități și factori de progresie;
 - ✓ eligibilitate ulterioară pentru tratament specific HDV
- Investigații clinico-biologice de bază (obligatorii):

- ✓ ALT, AST, bilirubină, albumină, INR/protrombină;
- ✓ hemoleucogramă cu trombocite;
- ✓ creatinină/eGFR (valori inițiale)
 - Investigații clinico-biologice optional: GGTP, fosfataza alcalină.
 - Evaluarea riscului trebuie să includă și co-factori de progresie ai bolii hepatice (*alcool, obezitate, etc.*):
- ✓ evaluarea comorbidităților (IMC, glicemie/HbA1c, lipidogramă) – în special în context MASLD.
- Profil virologic recomandat:
- ✓ HDV ARN cantitativ (în același laborator și cu aceeași metodă, pe cât posibil, pentru comparabilitate);
- ✓ HBV ADN cantitativ;
- ✓ HBsAg cantitativ* (dacă disponibil).
 - Ecografie abdominală (morfologie hepatică, steatoză, leziuni focale, semne de hipertensiune portală);
 - Evaluare non-invazivă a fibrozei (elastografie).** Metode non-invazive (*ex. elastografie*) pot fi folosite pentru stadializare, dar au limitări în HVCD.
 - Biopsia hepatică: utilă dacă diagnosticul rămâne neclar sau rezultatele testelor non-invazive sunt discordante / există comorbidități hepatice.
- Cofactori și particularități (EASL HDV, 2023)
 - Se poate observa tendința la autoimunitate (creșterea imunoglobulinelor și/sau prezența autoanticorpilor) – aceste determinări se recomandă selectiv, dacă tabloul clinic sau biochimic sugerează etiologie mixtă.

*La pacienții cu hepatită cronică D, evaluarea virologică inițială recomandată include ideal HBsAg cantitativ, ADN-HBV și ARN-HDV.

Stadializare hepatică

**În hepatita cronică D, unele scoruri serice și praguri elastografice pot avea acuratețe mai redusă decât în alte etiologii; de aceea, decizia privind „boala avansată” și inițierea supravegherii CHC trebuie să se bazeze pe ansamblu: imagistică, semne clinice, trombocite, parametri de funcție hepatică și date elastografice.

Caseta 22. Monitorizarea pacientului cu hepatită cronică D ne-tratat (în perioada de supraveghere / până la tratament) [1, 2]

- Pacienții cu hepatită cronică D trebuie să fie examinați regulat pentru boala hepatică, cel puțin la 6–12 luni.
- Parametrii virologici monitorizați ideal includ: ARN-HDV, ADN-HBV, HBsAg cantitativ, alături de ALT/AST și parametrii de funcție hepatică.
- La 6 luni: ALT/AST, bilirubină, albumină, INR, hemoleucogramă/trombocite.
- La 6–12 luni: ARN-HDV (cantitativ dacă posibil), HBV ADN, ± HBsAg cantitativ.
- Reevaluare non-invazivă a fibrozei: interval individualizat (mai frecvent dacă există progresie clinică/biologică).

Caseta 23. Supravegherea carcinomului hepatocelular la pacientul cu hepatită cronică D [1, 2]

- La pacienții cu hepatită cronică D și fibroză avansată sau ciroză, supravegherea CHC trebuie efectuată prin ecografie abdominală la fiecare 6 luni, indiferent dacă pacientul urmează sau nu tratament anti-HDV.
- La pacienții fără criterii de boală avansată, decizia se individualizează conform riscului (factori de gazdă, comorbidități, semne de progresie).

Caseta 24. Recomandări de trimitere prioritară / evaluare în centru specializat [1]

Se recomandă referirea rapidă către centru specializat (boli infecțioase/hepatologie/ cu experiență în HDV) în următoarele situații:

- ✓ ARN-HDV este detectabil (infecție activă);
- ✓ există semne de boală hepatică avansată (LSM crescut, trombocitopenie, semne ecografice de hipertensiune portală);
- ✓ ALT persistent crescut sau fluctuant cu afectare funcțională;
- ✓ suspiciune de CHC / leziune hepatică focală;
- ✓ înaintea inițierii tratamentului specific HDV (detaliat în capitol separat).

C.2.3.4.5 Manifestări extrahepatice asociate infecției cu virusul hepatitic B

Caseta 25. Principii de management al manifestărilor extrahepatice asociate infecției cu virusul hepatitei B [1]

- Manifestările extrahepatice pot apărea independent de severitatea afectării hepatice și uneori preced diagnosticul infecției cu HBV.
- Ele pot reprezenta indicație suplimentară pentru inițierea terapiei antivirale, chiar în absența criteriilor clasice hepatice.
- Evoluția acestora este variabilă și nu există praguri virologice sau biochimice clar definite (*ADN-HBV*, *ALT*, *HBsAg*) care să prezică în mod fiabil răspunsul clinic.
- Terapia antivirală este esențială pentru controlul replicării HBV și poate contribui la ameliorarea manifestărilor extrahepatice.
- În multe cazuri, terapia antivirală singură nu este suficientă pentru remiterea completă a afectărilor extrahepatice.
- Manifestările severe (*renale*, *neurologice*, *hematologice*, *vasculitice*) necesită frecvent tratament imunomodulator sau imunosupresor, care poate include:
 - corticosteroizi sistemici;
 - imunoglobuline intravenoase (IVIG);
 - rituximab;
 - plasmafereză, în cazuri selectate.

Prevenirea reactivării HBV sub imunosupresie

- La pacienții cu manifestări extrahepatice care necesită terapie imunosupresoare sau biologică, tratamentul antiviral anti-HBV trebuie inițiat sau menținut obligatoriu, indiferent de nivelul viremiei serice.
- Scopul este:
 - prevenirea reactivării HBV;
 - prevenirea hepatitei severe induse de imunosupresie;
 - reducerea riscului de insuficiență hepatică acută.

Abordare multidisciplinară

Gestionarea manifestărilor extrahepatice asociate HBV necesită o abordare multidisciplinară, implicând hepatologul/infecționistul, nefrologul, reumatologul, hematologul și, după caz, neurologul, cu coordonare terapeutică atentă.

Mesaj pentru practica clinică:

Manifestările extrahepatice asociate infecției cu virusul hepatitei B reprezintă o componentă importantă a bolii și necesită identificare activă, tratament antiviral concomitent și, frecvent, terapie imunomodulatoare specifică, cu monitorizare atentă a riscului de reactivare virală.

C.2.4 CRITERII DE SPITALIZARE

Caseta 26. Criteriile de spitalizare ale pacienților cu hepatită cronică și ciroză hepatică virală B, cu sau fără virus Delta [2]

Spitalizarea este indicată în următoarele situații:

- Hepatita cronică virală B, cu sau fără HDV, cu activitate inflamatorie severă și/sau manifestări extrahepatice semnificative, pentru evaluarea și stabilirea tacticii terapeutice.
- Apariția reacțiilor adverse severe sau a rezistenței la terapia antivirală, necesitând reevaluarea și modificarea tratamentului.

- Suspiciune de carcinom hepatocelular (leziuni imagistice sugestive și/sau alfa-fetoproteină crescută), pentru confirmare diagnostică și decizie terapeutică.
- Ciroză hepatică virală B, cu sau fără HDV, cu progresia rapidă a hipertensiunii portale și/sau hipersplenismului, pentru evaluarea indicațiilor de transplant hepatic sau alte intervenții.
- Necesitatea procedurilor diagnostice sau terapeutice care nu pot fi efectuate ambulator (biopsie hepatică, laparoscopie, ERCP etc.).
- Precizarea patologiei asociate și individualizarea terapiei antivirale.
- Evaluarea severității bolii hepatice și diferențierea între hepatita cronică și ciroza hepatică.

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

C.2.5.1 Obiective, indicații și opțiuni de tratament al HBV (inclusiv situații speciale: imunosupresie, prevenirea transmiterii, manifestări extrahepatice)

Caseta 27. Obiectivele tratamentului infecției cronice cu virusul hepatitei B [1]

Declarații (*consens puternic*)

1. Scopul clinic al tratamentului infecției cronice cu virusul hepatitei B este reducerea morbidității hepatice (fibroză avansată, ciroză, decompensare hepatică, insuficiență hepatică, carcinom hepatocelular) și îmbunătățirea supraviețuirii.
2. Având în vedere că evenimentele clinice majore apar pe termen lung, markerii surogat virologici și biochimici sunt esențiali pentru evaluarea succesului tratamentului.

Obiective terapeutice principale (*consens puternic*)

- Supresia persistentă a replicării virale, ideal cu HBV ADN nedetectabil, reprezintă obiectivul principal al terapiei antivirale.
- Pierderea HBsAg reprezintă scopul final al tratamentului antiviral.
- Normalizarea ALT constituie un criteriu suplimentar de evaluare a răspunsului terapeutic.

Obiective terapeutice suplimentare (*consens puternic*)

- Pierderea HBeAg și seroconversia la anti-HBe la pacienții HBeAg-pozitivi, asociată cu ADN-HBV <2.000 UI/mL, poate fi utilizată ca criteriu intermediar de evaluare.
- Ameliorarea sau regresia fibrozei hepatice.
- Ameliorarea manifestărilor extrahepatice asociate infecției cu HBV.
- Îmbunătățirea calității vieții legate de sănătate.
- Prevenirea transmiterii și a reactivării HBV.

Caseta 28. Indicația tratamentului antiviral în infecția cronică cu virusul hepatitic B [1]

Declarație generală (*consens puternic*)

În principiu, toate persoanele cu HBsAg pozitive și HBV ADN detectabil sunt candidate pentru terapia antivirală. Indicația de tratament se bazează în principal pe nivelurile de ADN HBV și ALT, stadiul fibrozei și riscul de progresie a bolii hepatice și de carcinom hepatocelular.

Recomandări

1. Pacienții cu hepatită cronică B HBeAg-pozitiv sau HBeAg-negativ, nivel al ADN-ului HBV ≥ 2.000 UI/mL și valori crescute ale ALT ($> \text{LSVN}$) și/sau fibroză semnificativă trebuie să primească terapie antivirală (*nivel de evidență 1; recomandare fermă; consens ferm*).
2. Pacienții cu ciroză trebuie tratați dacă ADN-ul HBV este detectabil, indiferent de nivelul viremiei și al ALT serice (*nivel de evidență 3; recomandare fermă; consens puternic*).
3. Pacienții cu boală hepatică avansată (corespunzător unui scor de fibroză Metavir $\geq \text{F3}$ pe histologia hepatică sau definit printr-un LSM > 7 kPa) pot fi tratați dacă ADN-ul HBV este detectabil, indiferent de nivelul viremiei și de ALT seric (*nivel de evidență 5; recomandare slabă; consens puternic*).

4. Pacienții cu nivel scăzut persistent de ADN-HBV ($<2.000 \text{ UI/mL}$) și nivel persistent crescut de ALT ($>\text{LSVN}$) pot fi tratați. Cu toate acestea, trebuie luat în considerare faptul că pot fi implicate și alte boli hepatice (*nivel de evidență 5; recomandare slabă; consens*).
- Declarație finală (*consens puternic*)
- Persoanele cu infecție cronică cu HBV HBeAg-pozitiv sau HBeAg-negativ necesită o evaluare personalizată pentru a determina indicația de tratament adecvată.

Caseta 29. Managementul terapeutic al persoanelor cu infecție cronică cu HBV HBeAg pozitivă [1]

La persoanele tinere ($<30 \text{ ani}$) cu infecție cronică cu HBV-HBeAg-pozitiv, niveluri ALT persistent normale, fără fibroză hepatică semnificativă, fără antecedente familiale de CHC și fără afecțiuni imunosupresoare, dovezile clinice actuale nu susțin tratamentul antiviral imediat. Cu toate acestea, beneficiile potențiale ale terapiei precoce - cum ar fi reducerea integrării ADN-ului HBV și a expansiunii clonale - ar trebui echilibrate cu necesitatea unei respectări stricte a tratamentului zilnic pe termen lung și dificultatea de a obține o supresie virală rapidă și completă la pacienții cu încărcături virale mari (*consens puternic*).

Recomandări

- Persoanele cu infecție cronică HBeAg-pozitivă și un risc crescut de CHC trebuie tratate (LoE 3, recomandare fermă, consens puternic).
- Persoanele cu infecție cronică HBeAg-pozitivă și manifestări extrahepatice legate de HBV trebuie tratate (LoE 4, recomandare fermă, consens puternic).
- Persoanele cu infecție cronică HBeAg-pozitivă care sunt luate în considerare pentru terapie imunosupresoare sau care sunt imunocompromise ar trebui să primească tratament antiviral pentru a preveni hepatita (LoE 2, recomandare puternică, consens puternic).
- Persoanele selectate cu infecție cronică HBeAg-pozitivă pot fi tratate pentru a preveni transmiterea HBV (LoE 3, recomandare slabă, consens puternic).
- La femeile însărcinate cu ADN-HBV $\geq 200.000 \text{ UI/mL}$, trebuie administrată terapie antivirală pentru a preveni transmiterea de la mamă la copil (LoE 1, recomandare fermă, consens ferm).

Caseta 30. Managementul terapeutic al persoanelor cu infecție cronică cu HBV HBeAg negativă [1]

- Pacienții cu infecție cronică HBeAg-negativă (HBV ADN persistent $<2.000 \text{ UI/mL}$, ALT persistent normală, fără semne de fibroză hepatică) prezintă un risc scăzut de progresie a bolii și de transmitere și, de obicei, nu necesită tratament antiviral imediat (*consens puternic*).

Recomandări

- Persoanele cu infecție cronică HBeAg-negativă și risc crescut de CHC trebuie tratate (LoE 3, recomandare fermă, consens puternic).
- Persoanele cu infecție cronică HBeAg-negativă și manifestări extrahepatice legate de HBV trebuie tratate (LoE 4, recomandare fermă, consens puternic).
- Persoanele cu infecție cronică HBeAg negativă care sunt luate în considerare pentru terapie imunosupresoare sau care sunt imunocompromise ar trebui să primească terapie antivirală pentru a preveni reactivarea HBV/hepatita (LoE 2, recomandare puternică, consens puternic).
- Persoanele selectate cu infecție cronică HBeAg negativă pot fi tratate pentru a preveni transmiterea HBV (LoE 4, recomandare slabă, consens).

Evaluarea fibrozei hepatice

- Evaluarea fibrozei, de preferință prin metode neinvazive (*ex. elastografie tranzitorie*), este esențială pentru identificarea fibrozei semnificative sau avansate. Prezența acesteia poate constitui indicație de tratament, chiar și la pacienți cu ALT normală și ADN-HBV $<2.000 \text{ UI/mL}$.
- În absența indicației terapeutice, reevaluarea statusului fibrotic este necesară periodic, în funcție de profilul individual de risc (LSM, vezi tabelele de referință din protocol).

PS: Ca și în cazul persoanelor cu HBeAg pozitive, la pacienții cu HBeAg negativ trebuie luați în considerare și factori de risc suplimentari pentru CHC.

Caseta 31. Opțiuni de tratament antiviral recomandat pentru pacienții cu infecție cronică cu HBV [1]

- Două opțiuni terapeutice diferite sunt recomandate pentru tratamentul infecției cronice cu HBV: analogi nucleoz(t)idici (NA) sau Peginterferonum alfa-2a* (PEG-IFN α) (*consens puternic*).

Recomandare

Alegerea între NA și PEG-IFN α ca tratament de primă linie trebuie să se bazeze pe o evaluare integrată a:

- ✓ caracteristicilor clinice și virologice ale pacientului;
- ✓ stadiului bolii hepatice;
- ✓ profilului de siguranță și tolerabilitate;
- ✓ probabilității de răspuns;
- ✓ preferințelor informate ale pacientului

(*LoE I, recomandare fermă, consens puternic*).

Tabelul 13. Strategii actuale de tratament în infecția cronică cu HBV: concepte și caracteristici principale [1]

Caracteristică	PEG-IFN α	NA (ETV / TDF / TAF)
Calea de administrare	Subcutanat	Oral
Durata tratamentului	Finită (≥ 48 săptămâni)	De regulă pe termen lung; oprire în condiții strict selectate (<i>vezi „Stoparea NA”</i>)
Strategie	Imunomodulare (<i>inducerea controlului imun pe termen lung</i>)	Inhibiția replicării virale (supresie virologică susținută)
Supresia ADN-HBV	Variabilă/moderată	Înaltă, de regulă stabilă
Efect asupra HBeAg	Răspuns variabil; poate induce seroconversie la pacienți selectați	Seroconversie HBeAg: mai redusă precoce, crește progresiv pe termen lung
Efect asupra HBsAg	Poate scădea semnificativ la pacienți selectați; poate crește probabilitatea de pierdere HBsAg	Scădere lentă; pierderea HBsAg rămâne rară sub NA
Tolerabilitate	Mai redusă (<i>EA frecvente</i>)	Bună/înaltă (în general)
Siguranță pe termen lung	Limitată de EA sistemice; necesită monitorizare de siguranță	Foarte bună în general; atenție la rinichi/os în special pentru TDF (TAF/ETV – <i>profil mai favorabil</i>)
Contraindicații	Numeroase (ex. ciroză decomp., boli autoimune active, tulburări psihiatrice severe, sarcină etc.)	Puține; necesită ajustare doză în IR pentru majoritatea NA (TAF are particularități specifice)
Reguli de oprire timpurie	Da (algoritmi de „stopare” pentru non-răspuns/toleranță)	Nu (în mod obișnuit se continuă; oprirea e selectivă)
Risc de recidivă după oprire	Nu se aplică (<i>„not applicable”</i>) -durată fixă; recăderile sunt posibile după finalizare, nu se aplică conceptul de oprire electivă	Variabil; mai mare la HBeAg-negativ; necesită selecție și monitorizare strictă
Rezistență virală	Nu	Foarte redusă cu ETV/TDF/TAF (barieră genetică înaltă)

Abrevieri: HBV, virus hepatitei B; NA, analog(i) nucleoz(t)idici; PEG, IFN α – Peginterferonum alfa-2a*; ETV, Entecavirum; TDF, Tenofovirum disoproxil fumarat; TAF, Tenofovirum

alafenamidum*; ADN-HBV, ADN HBV; HBeAg, antigen „e”; HBsAg, antigen de suprafață; EA, evenimente adverse; IR, insuficiență renală.

Caseta 32. Principii de stopare a terapiei cu NA [1]

- Întreruperea NA se face doar după consult cu medic cu experiență în HBV și numai dacă se poate garanta monitorizare strânsă; selecția ia în calcul HBsAg, status HBeAg, comorbidități, durata supresiei ADN-HBV, stadiul fibrozei și preferințele pacientului (LoE 2, recomandare fermă, consens puternic).
 1. NA trebuie stopat după pierderea confirmată a HBsAg, cu sau fără seroconversie anti-HBs, în absența altor factori de risc (LoE 2, recomandare fermă, consens).
 2. La HBeAg-pozitiv fără boală hepatică avansată, NA poate fi stopat la 12 luni după seroconversie HBeAg/anti-HBe confirmată și ADN-HBV nedetectabil, dacă se garantează monitorizare (LoE 2, recomandare slabă, consens).
 3. La HBeAg-negativ selectat, fără boală hepatică avansată, NA poate fi stopat înainte de pierderea HBsAg dacă:
 - ✓ ADN-HBV este nedetectabil $\geq 3-4$ ani, și
 - ✓ HBsAg este „low” (se folosește nivelul HBsAg pentru selecție), și
 - ✓ se garantează monitorizare post-stopare (LoE 1–2, recomandare slabă, consens).
 4. Pentru rafinarea selecției înainte de stopare, HBcrAg și/sau ARN-HBV-pot fi utilizate (*acolo unde sunt disponibile*)* (LoE 3, recomandare slabă, consens).
 5. Un nivel scăzut al HBsAg cantitativ (în special < 1.000 UI/mL, iar ideal < 100 UI/mL) poate fi utilizat ca factor favorabil în selecția pacienților non-cirofici pentru stoparea terapiei cu NA.

Note: *

- Nu există valori prag universal acceptate pentru HBcrAg sau ARN-HBV care să indice cu certitudine oprirea NA.
- Acești markeri sunt instrumente de rafinare a selecției, nu criterii obligatorii.
- Decizia de stopare rămâne clinic integrată, bazată în primul rând pe:
 - ✓ pierderea HBsAg sau
 - ✓ supresia virologică susținută + profil favorabil.

Tabelul 14. Diferențe între terapia cu PEG-IFN α și NA [1]

Caracteristici	ETV, Tenofovirum (TDF, TAF)	PEG-IFN α
Strategie	Prevenirea progresiei bolii prin supresia persistentă a HBV	Inducerea unui răspuns în afara tratamentului prin tratament finit
Administrare	Oral, o dată pe zi	Subcutanat, o dată pe săptămână
Durata tratamentului	Pe termen lung	Finit (48 de săptămâni)
Tratament ghidat de răspuns	Se estimează criteriile pentru oprirea terapiei pe termen lung înainte de pierderea HBsAg	Reguli de oprire după 12-24 săptămâni de tratament
Efecte secundare	Foarte scăzut	Moderat spre ridicat
Contraindicații	Foarte puține (de exemplu, ETV în timpul sarcinii)	Numeroase
Nivelul de supresie virală	Ridicat	De la mic la mare, în funcție de profilul pacientului
Ratele de seroconversie HBeAg/anti-HBe	Inițial scăzut, moderat în timpul tratamentului pe termen lung	De la mic la mare, în funcție de profilul pacientului
Pierderea HBsAg	Foarte scăzut	Scăzut, mai mare în comparație cu NA-urile

Riscul de rezistență virală	Foarte scăzut	Absent
-----------------------------	---------------	--------

Abrevieri: ETV, Entecavirum; HBsAg, antigen de suprafață al hepatitei B; HBV, virusul hepatitei B; NA, analogi nucleoz(t)idici; PEG- IFN α , Peginterferonum alfa-2a* .

C.2.5.2 Tratatamentul cu analog nucleoz(t)idic. Scheme NA (ETV/TDF/TAF) + ajustări renal/hemodializă

Caseta 33. Eficacitatea pe termen lung a analogilor nucleoz(t)idici în infecția cronică cu HBV [1]

Studiile pivot și datele de urmărire pe termen lung arată că analogii nucleoz(t)idici (NA) cu barieră genetică înaltă – Entecavirum (ETV), Tenofovirum disoproxil fumaras (TDF) și Tenofovirum alafenamidum* (TAF) – asigură supresie virologică eficientă și durabilă la majoritatea pacienților cu infecție cronică cu virusul hepatitic B.

Date-cheie:

- Supresia ADN-HBV (ADN-HBV < limita de detecție) este obținută la:
 - 90–95% dintre pacienții HBeAg-negativi;
 - 80–95% dintre pacienții HBeAg-pozitivi pe termen lung.
- Seroconversia HBeAg poate apărea progresiv sub tratament, însă nu reprezintă criteriu standard de oprire a terapiei cu NA.
- Pierderea HBsAg sub tratament cu NA este rară, chiar și după 5–10 ani de terapie; astfel, NA nu induce frecvent vindecare funcțională.

Concluzie clinică:

Entecavirum, TDF și TAF au eficacitate antivirală comparabilă, iar alegerea agentului antiviral se bazează pe profilul individual al pacientului și siguranța pe termen lung, nu pe diferențe minore de eficacitate antivirală (*conform EASL Clinical Practice Guidelines 2025*).

Abrevieri: NA, analogi nucleoz(t)idici; ETV, Entecavirum; TDF, Tenofovirum disoproxil fumaras; TAF, Tenofovirum alafenamidum*; HBV, virusul hepatitic B; HBeAg, antigen e; HBsAg, antigen de suprafață.

Caseta 34. Administrarea terapiei cu analogi nucleoz(t)idici și monitorizarea pe termen lung a pacienților cu infecție cronică cu virusul hepatitei B [1]:

Recomandări:

- Entecavirum (ETV), Tenofovirum disoproxil fumaras (TDF) sau Tenofovirum alafenamidum* (TAF) trebuie utilizate ca terapie de primă linie pentru NA*. La alegerea între acestea, trebuie luate în considerare comorbiditățile pacientului (în special insuficiența renală și riscul de scădere a densității osoase), circumstanțele concomitente (de exemplu, femeile aflate la vârsta fertilă, sarcina, vârsta pacientului), precum și istoricul terapiei anterioare. (LoE 1, recomandare fermă, consens ferm)
TAF trebuie să fie preferat TDF-ului la pacienții cu hipofosfatemie, osteopenie/osteoporoză, insuficiență renală sau cu factori de risc pentru nefrotoxicitatea asociată cu TDF**.
- Determinarea nivelurilor de ADN-HBV și ALT se efectuează la fiecare 3-6 luni până la obținerea unui răspuns virologic. Ulterior, monitorizarea poate fi extinsă la 6-12 luni pentru terapia cu ETV, TDF sau TAF. (LoE 2, recomandare fermă, consens ferm)
- Testarea statusului HBsAg trebuie făcută anual, ideal cantitativ. (LoE 3, recomandare fermă, consens puternic)
- Pentru pacienții HBeAg-pozitivi, testarea HBeAg și anti-HBe se recomandă la fiecare 12 luni. (LoE 2, recomandare slabă, consens)
- Funcția renală trebuie evaluată înainte de începerea tratamentului și monitorizată periodic pe parcursul terapiei, pentru ajustarea dozei de NA. (LoE 1, recomandare fermă, consens puternic)

- Tratamentul cu TDF trebuie înlocuit cu un alt analog (*ETV sau TAF*) în caz de scădere a ratei de filtrare glomerulară, tubulopatie^{***}, hipofosfatemie[^] sau osteoporoză^{^^}. La alegerea analogului se iau în considerare terapiile anterioare și eventualele rezistențe. (LoE 1, recomandare puternică, consens puternic)
- Evaluarea neinvazivă a fibrozei hepatice trebuie efectuată la fiecare 12-24 luni. (LoE 3, recomandare puternică, consens)

Note:

ETV și TDF necesită ajustare în funcție de funcția renală, în timp ce TAF nu, deși nu este aprobat pentru pacienții cu un eGFR <15 ml/min/1,73 m² care nu sunt hemodializați.

- ✓ TAF*: preferat la risc renal/osos (dacă e eligibil renal și disponibil).
- ✓ TDF: încă permis la risc renal/osos mic; util când vrei să eviți agravarea lipidelor; preferat în contextul profilaxiei terțiare CHC (*EASL HBV, 2025*).
- ✓ ETV: alternativă bună când TAF* nu e disponibil, dar se evită dacă există istoric/rezistență la LAM* /Telbivudinum* și se evită în sarcină.

**Factorii de risc includ ciroza decompensată, eGFR <60 ml/min/1,73 m², hipertensiune arterială slab controlată, proteinurie, diabet zaharat, glomerulonefrită, medicamente nefrotoxice și transplant de organe.

***Tubulopatie proximală confirmată = cel puțin 2 criterii de mai jos (noi/apărute sub TDF), fără altă cauză evidentă:

- ✓ glicozurie cu normoglicemie (glucoză pozitivă în urina, glicemie normală) – test recomandat în reevaluarea de siguranță;
- ✓ proteinuria, preferabil tubulară/ proteine cu greutate moleculară mică (*LMW, low molecular weight*), de ex. β2-microglobulină/α1-microglobulină urinară – ca marker timpuriu de afectare tubulară;
- ✓ fosfaturie / pierdere renală de fosfat (ex.: fracția de excreție a fosfaților crescută);
- ✓ ± hipokaliemie ($K < 3,5 \text{ mmol/L}$) sau acidoză metabolică ($\text{HCO}_3^- < 22 \text{ mmol/L}$) – elemente tipice de disfuncție tubulară proximală (utile în definirea clinică).

[^]Hipofosfatemie (valoarea-limită)

Prag de comutare (*EASL – criteriu clinic de preferare TAF*/ETV*):

- fosfați serici <2,5 mg/dl ($\approx 0,81 \text{ mmol/L}$).

Praguri de siguranță (EMA, pentru reevaluare rapidă sub TDF):

- ✓ dacă fosfați <1,5 mg/dl ($0,48 \text{ mmol/L}$) → reevaluare renală în 1 săptămână (inclusiv glicemie, K, urină glucoză);
- ✓ dacă fosfați <1,0 mg/dl ($0,32 \text{ mmol/L}$) → se ia în considerare întreruperea TDF.

^{^^}Osteoporoză (valoarea)

Se comută TDF → TAF*/ETV în:

- ✓ osteoporoză documentată la DXA: T-score $\leq -2,5 \text{ SD}$ (coloană lombară/șold/femur) și/sau
- ✓ fractură de fragilitate (*indiferent de BMD*). (*EASL* include osteoporoza/boala osoasă ca motiv de preferare TAF*/ETV).

Caseta 35. Monitorizarea siguranței tratamentului antiviral cu analogi nucleoz(t)idici (*Monitoring safety*) [1]

(ETV = Entecavirum; TDF = Tenofovirum disoproxil fumaras; TAF = Tenofovirum alafenamidum*)

- Monitorizarea siguranței este obligatorie pe durata terapiei cu NA, fiind tratament de lungă durată.
- Toate NA se elimină predominant renal → necesită monitorizarea regulată a creatininei serice și a eGFR pentru ghidarea dozelor.
- Creatinina serică singură poate subestima toxicitatea tubulară; markerii precoci includ proteinuria și excreția fracționată a fosfatului.

1) Înainte de inițierea tratamentului cu orice NA (toți pacienții)

- Evaluare renală (obligatoriu): – Creatinină serică ($\mu\text{mol/L}$) + eGFR [ml/min/1,73 m^2] (*SI*:

$mL/s/1,73 m^2$)

– Screening proteinuria*:

- ✓ ACR (mg/mmol) sau
- ✓ PCR (mg/mmol) sau
- ✓ urină sumar (dipstick) dacă ACR/PCR nu sunt disponibile

• Evaluare fosfați (inițial): – Fosfați serici (mmol/L) – recomandat la toți; obligatoriu dacă se inițiază TDF

– Fosfați urinari – dacă sunt disponibili (obligatoriu pentru monitorizarea tubulară sub TDF, vezi punctul 3)

• Stratificarea riscului renal (pentru alegerea NA și intensitatea monitorizării):

– Risc renal crescut dacă există oricare dintre următoarele:

- ✓ $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($< 1,0 \text{ mL/s/1,73 m}^2$)
- ✓ proteinurie/albuminurie (*ACR crescut / PCR crescut / dipstick pozitiv*)
- ✓ HTA insuficient controlată / DZ necontrolat
- ✓ ciroză decompensată
- ✓ glomerulonefrită active
- ✓ tratament concomitent cu medicamente nefrotoxice
- ✓ transplant de organ solid / hemodializă

2) Pe parcursul terapiei – parametri renali (*ETV / TDF / TAF**)

A. Monitorizare glomerulară (creatinină/eGFR) – pentru toate NA

• Creatinină serică + eGFR: monitorizare pe tot parcursul terapiei, conform frecvențelor de mai jos.

• Ajustarea dozei NA (*conform RCP*):

– ETV și TDF: necesită ajustare în funcție de funcția renală

– TAF: nu necesită ajustare, dar nu se utilizează la pacienți cu $eGFR/CrCl < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ($< 0,25 \text{ mL/s/1,73 m}^2$) dacă nu sunt hemodializați

B. Frecvența monitorizării glomerulare – calendar obligatoriu (în absența deteriorării)

• Risc renal scăzut:

– ETV: creatinină/eGFR la 6 luni în primul an, apoi anual

– TAF: creatinină/eGFR la 6 luni în primul an, apoi anual

– TDF: creatinină/eGFR la 3 luni în primul an, apoi la 6 luni

• Risc renal crescut (*oricare NA*):

– creatinină/eGFR la 3 luni în primul an, apoi la 6 luni

3) Monitorizare tubulară (fosfați + proteinurie)

A. Obligatoriu dacă se utilizează TDF

• Pe lângă creatinină/eGFR se efectuează obligatoriu: – Fosfați serici (mmol/L)

– Proteine urinare/proteinurie (ACR sau PCR; dacă indisponibil → dipstick)

– Fosfați urinari (dacă disponibili)

• Calendar obligatoriu pentru TDF:

– TDF + risc renal scăzut:

✓ fosfați serici + proteinurie ($\pm$ fosfați urinari) la inițiere, la 12 luni, apoi anual

– TDF + risc renal crescut:

- ✓ fosfați serici + proteinurie ($\pm$ fosfați urinari) la inițiere, la 6 luni, la 12 luni, apoi la fiecare 6 luni

B. Dacă se utilizează ETV sau TAF* (recomandare standardizată)

• ETV/TAF* + risc renal scăzut:

– fosfați serici + screening proteinurie la 12 luni, apoi anual

• ETV/TAF* + risc renal crescut:

– fosfați serici + proteinurie la 6 luni, la 12 luni, apoi anual

– (dacă apar modificări → se trece la intensificarea din punctul 4)

4) Praguri și pași obligatorii de intensificare A. Praguri de alertă (*oricare NA; obligatoriu de aplicat*)

- eGFR/CrCl <60 ml/min/1,73 m² (<1,0 mL/s/1,73 m²) și/sau
 - fosfați serici <0,65 mmol/L (<2,0 mg/dL) și/sau
 - proteinurie nouă sau în creștere (ACR/PCR în creștere față de valorile inițiale sau dipstick ≥1+ persistent)
- B. Ce faci concret dacă apare oricare prag de alertă (în max. 2–4 săptămâni)
- Repetă: creatinină/eGFR + fosfați serici + proteinurie (ACR/PCR)
 - Dacă pacientul este pe TDF sau există suspiciune de tubulopatie:
 - adaugă: K seric, bicarbonat, urina glucoză (cu glicemie concomitentă) ± fosfați urinari (dacă disponibili)
 - Re-evaluează medicamentele nefrotoxice și cauzele alternative (deshidratare, infecții, AINS etc.)
- C. Praguri „RCP” pentru reacție rapidă la pacient pe TDF (siguranță) (aplicabile ca măsuri de siguranță medicamentoasă)
- Dacă fosfați serici <0,48 mmol/L (<1,5 mg/dL) sau CrCl <50 ml/min (<0,83 mL/s) → reevaluare renală în 1 săptămână (inclusiv glicemie, K, urină glucoză)
 - Dacă fosfați serici <0,32 mmol/L (<1,0 mg/dL) sau CrCl <50 ml/min (<0,83 mL/s) cu deteriorare progresivă → se ia în considerare întreruperea TDF și/sau schimbarea NA
- 5) Acțiuni de siguranță (comutare) – criterii obligatorii pentru TDF
- A. Când se recomandă comutarea TDF → TAF*/ETV • La apariția/confirmarea (la repetare) a oricărui:
- scădere eGFR semnificativă față de valorile inițiale sau eGFR <60 ml/min/1,73 m² (<1,0 mL/s/1,73 m²)
 - hipofosfatemie: fosfați serici <0,65 mmol/L (<2,0 mg/dL)
 - tubulopatie proximală (proteinurie tubulară, fosfaturie; ± glucozurie cu normoglicemie, hipokaliemie, acidoză metabolică)
 - osteopenie/osteoporoză sau fracturi de fragilitate în context sugestiv
 - Opțiunea preferată: TAF*
 - Alternativ: ETV (dacă TAF* indisponibil/neeligibil și după evaluarea istoricului de tratament/rezistență)
- 6) Monitorizare osoasă (standardizată, mai ales la TDF)
- Cine intră în monitorizare osoasă obligatorie (în special sub TDF):
 - vârsta ≥60 ani, femei postmenopauză, corticoterapie cronică, antecedente fracturi de fragilitate, IMC mic, hipofosfatemie
 - Ce și când (calendar fix):
 - DXA (coloană lombară + șold): la inițiere și la 24 luni
 - dacă apare hipofosfatemie persistentă sau fractură → DXA mai devreme (la decizia clinică documentată)
- 7) Monitorizare metabolică (standardizată pentru TAF*) • La inițierea sau trecerea (comutare) la TAF, în special la pacienți cu risc metabolic preexistent (DZ, HTA, dislipidemie, obezitate/IMC crescut, sindrom metabolic), se recomandă: – profil lipidic (colesterol total, LDL, HDL, TG) și evaluarea riscului cardiovascular, deoarece TAF* se asociază cu lipide mai mari și creștere ponderală față de TDF
- monitorizarea greutății/IMC la aceleași vizite
 - Frecvență (calendar fix PCN):
 - profil lipidic + greutate/IMC la inițiere, la 3–6 luni după inițiere/comutare, apoi anual (mai des dacă există dislipidemie și/sau risc cardiovascular înalt)
- Notă practică:
- Markerii tubulari (proteinurie, fosfați urinari/excreția fracționată de fosfat) pot detecta precoce toxicitatea renală, deoarece creatinina serică poate rămâne inițial normală

Note: *Cum măsori practic proteinuria (recomandare):

- ✓ preferabil - raport albumină/creatinină urinară (Albumin-to-Creatinine Ratio (ACR) (mg/mmol) sau PCR (proteină/creatinină) (mg/mmol) din urină spot. Prag clinic: $ACR \geq 3$ mg/mmol ($\approx \geq 30$ mg/g) = albuminurie (marker de afectare renală / risc renal).
- ✓ alternativ urină sumar (dipstick) dacă ACR/PCR nu sunt disponibile.

Note de sursă:

- Monitorizarea creatininei/eGFR; dacă se utilizează TDF → anual fosfați serici/urinari + proteine urinare; menționează că creatinina singură poate să nu reflecte afectarea și că proteinuria/fracția de excreție a fosfatului sunt markeri mai sensibili; TAF* preferat față de TDF la hipofosfatemie/osteopenie-osteoporoză/insuficiență renală și factori de risc; TAF asociat cu lipide mai mari și creștere ponderală, necesitând monitorizare lipidică la tranziție.
- EASL 2017: definește risc renal crescut și recomandă că frecvența monitorizării renale poate fi la 3 luni în primul an și la 6 luni ulterior, cu monitorizare mai frecventă dacă CrCl <60 ml/min sau fosfați <2 mg/dL.
- RCP/EMA: praguri de reacție rapidă sub TDF (fosfați <1,5 mg/dL → reevaluare în 1 săptămână; considerați întreruperea dacă fosfați <1,0 mg/dL; CrCl <50 ml/min).
- RCP/EMA: TAF nu este recomandat la CrCl <15 ml/min fără hemodializă.

Caseta 36. Alegerea analogului nucleoz(t)idic (ETV vs TDF vs TAF) [1]

Principiu general

În absența contraindicațiilor, ETV, TDF și TAF* sunt opțiuni de primă linie. Alegerea se face în funcție de funcția renală, riscul osos, vârstă, sarcină și comorbidități, nu de diferențe de eficacitate antivirală.

1. Funcția renală

- TAF* – preferat la pacienții cu:
 - boală renală cronică;
 - eGFR redus;
 - factori de risc pentru nefrotoxicitate;
 - necesar de tratament pe termen foarte lung.
- ETV – alternativă sigură, cu ajustare de doză în insuficiență renală.
- TDF – utilizare prudentă:
 - necesită monitorizare atentă a funcției renale;
 - se evită, pe cât este posibil, la pacienții cu risc renal crescut.

2. Risc osos

- TAF – preferat la:
 - osteoporoză;
 - osteopenie;
 - vârstnici;
 - pacienți cu risc crescut de fracturi.
- ETV – alternativă acceptabilă.
- TDF – asociat cu scădere a densității minerale osoase, mai ales la utilizare îndelungată.

3. Vârsta

- Pacienți vârstnici:
 - se preferă TAF sau ETV, datorită profilului de siguranță renală și osoasă.
- Adulți tineri fără comorbidități:
 - oricare dintre cele trei NA poate fi utilizat.

4. Sarcina și femeia de vârstă fertilă

- TDF – NA de primă alegere în sarcină, cu cea mai solidă experiență de siguranță:
 - prevenirea transmiterii verticale;
 - tratament în timpul sarcinii, dacă este indicat.
- ETV – nu este recomandat în sarcină (*date limitate*).

- TAF* – datele sunt în creștere, dar TDF rămâne standardul preferat în sarcină conform ghidurilor actuale.
5. Alte considerații clinice
- Rezistență virală:
 - ETV și Tenofovirum au barieră genetică înaltă;
 - istoricul de rezistență la Lamivudinum*/Telbivudinum* favorizează utilizarea Tenofovirum.
 - Tratament pe termen lung:
 - profilul de siguranță devine criteriul dominant → TAF* sau ETV.

Abrevieri: NA, analogi nucleoz(t)idici; etc, Entecavirum; TDF, Tenofovirum disoproxil fumaras; TAF*, Tenofovirum alafenamidum*.

Notă: în practică istoricul de expunere la Telbivudinum* se tratează similar cu Lamivudinum* atunci când decizi între ETV vs Tenofovirum (TDF/TAF*), pentru că Telbivudinum* (LdT) este NA cu barieră joasă și selectează mutații în aceeași „cale” de rezistență (rtM204V/I) ca Lamivudinum*, cu cross-rezistență (LAM* ↔ LdT) și scădere a susceptibilității la ETV.

Caseta 37. Algoritmul de selectare a analogului nucleoz(t)idic (ETV vs TDF vs TAF) [1]

1. Sarcină / plan de sarcină (în următoarele 6–12 luni)
→ Tenofovirum (TDF sau TAF*, conform RCP. Evită ETV (nu e recomandat în sarcină).
2. Istoric LAM* sau Telbivudinum* → alege TAF*/TDF; evită ETV (în special dacă a existat eșec/rebound).
3. Risc renal/osos prezent? (oricare: eGFR <60; hipofosfatemie; osteopenie/osteoporoză; proteinurie; DZ/HTA necontrolate; GN; nefrotoxice; transplant; ciroză decompensată; vârstă ≥60 cu risc)
→ TAF* = prima opțiune.
→ Dacă TAF* nu e disponibil: ETV (dozat după funcția renală) doar dacă pacientul NU e LAM (sau Telbivudinum*) -experimentat.
4. eGFR <15 ml/min/1,73 m² și pacientul NU este pe hemodializă?
→ Nu se recomandă TAF (neaprobat).
→ Alege ETV (dacă nu este LAM-experimentat) sau TDF cu ajustare strictă + monitorizare intensă, dacă ETV nu e adecvat.
5. Risc metabolic/cardiovascular mare (dislipidemie, obezitate, DZ/HTA) și NU există risc renal/osos care să impună TAF*?
→ Preferă TDF sau ETV (TAF* tinde să crească lipidele/greutatea; dacă alegi totuși TAF → monitorizează lipidele).
6. CHC tratat curativ (profilaxie terțiară a recurenței)?
→ Preferă TDF (excepție menționată în ghid).

Abrevieri: RCP, rezumatul caracteristicilor produsului (rcp, *summary of product characteristics*)

Notă: *TAF agravează profilurile lipidice mai mult decât TDF, precum și decât ETV

Tabelul 15. Alegerea analogului nucleoz(t)idic în infecția cronică cu virusul hepatitei B [1]

Situație clinică	ETV	TDF	TAF*
Funcție renală normală, fără comorbidități	Preferat	Preferat	Preferat
Boală renală cronică / risc nefrotoxic	Preferat (ajustare doză)	De evitat	Preferat
Osteoporoză / risc crescut de fracturi	Preferat	De evitat	Preferat
Vârștnici	Preferat	De evitat	Preferat
Sarcină / prevenirea transmiterii verticale	De evitat	Preferat	Date limitate
Femei de vârstă fertilă	Cu precauție	Preferat	Cu precauție

Istoric de rezistență la Lamivudinum*	De evitat	Preferat	Preferat
Necesitate tratament pe termen foarte lung	Preferat	Cu monitorizare	Preferat

Legendă:

- Preferat – opțiune de primă linie;
- Cu precauție / de evitat – utilizare selectivă, cu monitorizare atentă;
- De evitat – nu se recomandă ca primă opțiune în această situație.

Abrevieri: ETV, Entecavirum; TDF, Tenofovirum disoproxil fumaras; TAF, Tenofovirum alafenamidum*; HBV, virusul hepatitic B.

Notă: ETV, TDF și TAF* au eficacitate antivirală comparabilă; diferențele de selecție sunt determinate predominant de profilul.

Tabelul 16. Situații clinice în care ETV sau TAF* sunt preferate față de TDF [1]

Categorie	Criterii clinice
Vârstă	• ≥ 60 ani, în special în asociere cu factori de risc renal și/sau osos
Risc osos	• Osteoporoză documentată • Istoric de fracturi de fragilitate • Utilizarea cronică de corticosteroizi sau alte medicamente care afectează densitatea minerală osoasă
Risc renal	• eGFR < 60 ml/min/1,73 m ² • Albuminurie $> 0,03$ g/24 h (> 30 mg/24 h) sau proteinurie moderată/severă • Hipofosfatemie $< 0,81$ mmol/L ($< 2,5$ mg/dl) • Insuficiență renală cronică sau hemodializă
Risc renal ridicat (factori asociați)	• Ciroză hepatică decompensată • Hipertensiune arterială insuficient controlată • Diabet zaharat necontrolat • Glomerulonefrită activă • Administrare concomitentă de medicamente nefrotoxice • Transplant de organ solid

Note:

- TAF* este preferat față de ETV la pacienții cu expunere anterioară la analogi nucleoz(t)idici (NA).
- TAF* este opțiunea de primă linie la pacienții cu risc renal și/sau osos; ETV reprezintă o alternativă, în funcție de istoricul terapeutic.
- Doza de ETV trebuie ajustată dacă eGFR < 50 ml/min/1,73 m².
- TAF* nu este necesară ajustarea dozei la adulți și adolescenți (≥ 12 ani și ≥ 35 kg) cu clearance al creatininei (CrCl) ≥ 15 ml/min sau la pacienții cu CrCl < 15 ml/min aflați în hemodializă. TAF* nu este aprobat pentru pacienții cu un eGFR < 15 ml/min/1,73 m² care nu sunt hemodializați.

- Pentru a calcula eGFR accesați:

<https://www.mdcalc.com/mdrd-gfr-equation>

- Pentru a calcula clearance-ul creatininei accesați:

<https://www.mdcalc.com/creatinine-clearance-cockcroft-gault-equation>

Abrevieri: CrCl, clearance, ul creatininei; eGFR, rata estimată de filtrare glomerulară; ETV, Entecavirum; NA, analog nucleos(t)idic; TAF, Tenofovirum alafenamidum*; TDF, Tenofovirum disoproxil fumaras.

Tabelul 17. Ajustarea dozelor de NA în funcție de afectarea renală [1]

Pacienți NA-naivi (doza standard: 0,5 mg/zi)		
CrCl (ml/min)	Doza recomandată de Entecavirum (ETV)	Posologia

≥50	0,5 mg	o dată pe zi
30–49	0,25 mg	o dată pe zi sau 0,5 mg la 48 h
10–29	0,15 mg	o dată pe zi sau 0,5 mg la 72 h
<10 (fără dializă)	0,05 mg	o dată pe zi sau 0,5 mg la 7 zile
Hemodializă / dializă peritoneală	0,05 mg	o dată pe zi sau 0,5 mg la 7 zile (după dializă)
Pacienți cu rezistență la Lamivudinum*/Telbivudinum* (doza standard: 1 mg/zi)		
CrCl (ml/min)	Doza recomandată de Entecavirum (ETV)	Posologia
≥50	1 mg	o dată pe zi
30–49	0,5 mg	o dată pe zi sau 1 mg la 48 h
10–29	0,3 mg	o dată pe zi sau 1 mg la 72 h
<10 (fără dializă)	0,1 mg	o dată pe zi sau 1 mg la 7 zile
Hemodializă / dializă peritoneală	0,1 mg	o dată pe zi sau 1 mg la 7 zile (după dializă)
Tenofovirum disoproxil fumaras (TDF) (doza standard: 300 mg/zi)		
CrCl (ml/min)	Doza recomandată de TDF	Posologia
≥50	300 mg	o dată pe zi
30–49	300 mg	o dată la 48 h
10–29	300 mg	o dată la 72-96 ore
<10 (fără dializă)	-	nu se recomandă
Hemodializă/dializă peritoneală	300 mg	după dializă (la 7 zile)
Tenofovirum alafenamidum* (TAF) (doza standard: 25 mg/zi)		
CrCl (ml/min)	Doza recomandată de TAF	Posologia
≥50	25 mg	o dată/zi
30–49	25 mg	o dată/zi
15–29	25 mg	o dată/zi
<15 (fără dializă)	-	nu se recomandă
Hemodializă/dializă peritoneală	25 mg	după dializă

* *Tenofovirum alafenamidum (TAF)* reprezintă o opțiune antivirală cu profil de siguranță superior în anumite categorii de pacienți cu hepatită virală B cronică, în special la cei cu risc renal (profil nefrotoxic mai redus) sau osos (impact mai mic asupra densității minerale osoase). Recomandat de ghidurile EASL și OMS la pacienți cu: boală renală cronică, osteopenie/osteoporoză, vârstnici, comorbidități multiple și tratament antiviral de lungă durată.

Note: Ajustarea dozei se face pe baza CrCl (Cockcroft–Gault); eGFR poate fi utilizat orientativ, dar CrCl rămâne referința pentru dozaj.

- Ajustarea dozei este necesară când CrCl <50 ml/min.
- La pacienții în hemodializă, Entecavirum se administrează după ședința de dializă.
- Formele de 0,05–0,3 mg pot fi administrate practic folosind soluția orală; alternativa este prelungirea intervalului de administrare.
- La pacienții vârstnici, calculul CrCl este obligatoriu, chiar dacă creatinina serică este „normală”.

Caseta 38. Definiția răspunsului la tratament la pacienții aderenți tratați cu NA [1]

- Răspunsul virologic complet este definit ca ADN-HBV nedetectabil măsurat cu un test sensibil (<20 UI/mL).
- Răspunsul virologic parțial este prezent dacă ADN-HBV nu scade constant și rămâne >2000 UI/mL.

- Lipsa de răspuns virologic este definită printr-un declin $<1 \log_{10}$ la 6 luni de tratament cu NA.
- Se presupune rezistență virologică dacă ADN-HBV crește la $\geq 1 \log_{10}$ peste nivelul cel mai jos (nadir).

Caseta 39. Conduita terapeutică în situația răspunsului virologic parțial, a lipsei răspunsului virologic sau a dezvoltării rezistenței la terapia cu analogi nucleoz(t)idici. [1]

În cazul unui răspuns virologic parțial sau al lipsei de răspuns virologic, trebuie evaluată în primă instanță aderența pacientului la tratament (LoE 1, recomandare fermă, consens ferm).

- Un test pentru variantele HBV asociate cu rezistența la NA poate fi efectuat dacă se confirmă aderența la tratament (LoE 2, recomandare slabă, consens puternic).
- În cazul unui răspuns virologic parțial, al lipsei de răspuns virologic sau al rezistenței virologice, se recomandă următoarele ajustări ale tratamentului (LoE 1-2, recomandare fermă, consens ferm) :
 - ✓ trecerea la Tenofovirum (*TDF sau TAF**) dacă a fost utilizat anterior un analog nucleozidic (*LoE 1*).
 - ✓ trecerea la ETV sau Tenofovirum (*TDF sau TAF**) dacă s-a utilizat anterior Adefovirum * (*LoE 1*).
 - ✓ treceți la ETV sau adăugați-l dacă s-a utilizat anterior Tenofovirum (*TDF sau TAF**) (*LoE 2*).
- În cazul unui nivel scăzut persistent de ADN-HBV ($<2.000 \text{ UI/mL}$) sau al unor puncte slabe în timpul tratamentului cu Tenofovirum (*TDF sau TAF**) sau ETV, tratamentul nu necesită ajustarea imediată în absența fibrozei hepatice avansate și când rezistența a fost exclusă (LoE 4, recomandare slabă, consens puternic) . Trebuie luate în considerare posibilele explicații, cum ar fi aderența slabă la tratament sau absorbția redusă la nivel intestinal.
- La pacienții cu ciroză, obiectivul este de a obține un nivel nedetectabil al ADN-ului HBV, ideal după 12 luni de tratament. Dacă acest lucru nu se realizează, trebuie luată în considerare ajustarea tratamentului (LoE 3, recomandare fermă, consens ferm).

Tabelul 18. Profilul rezistenței încrucișate la Entecavirum și Tenofovirum (TDF/TAF*) în hepatita cronică B [1]

Varianta HBV	ETV	TDF/TAF*
Wild-type	S	S
M204V/I	I	S
L180M + M204V/I	I	S
Mutații multiple asociate cu rezistență la ETV (T184G/S202I/M250V ± mutații primare)	R	S
A181T/V, N236T	S	I

Legendă: S = sensibil; I = sensibilitate intermediară; R = rezistent.

Notă: TDF și TAF* au profil identic de rezistență; TAF* este preferat la pacienții cu risc renal și/sau osos.

Tabelul 19. Managementul pacienților cu eșec virologic la analogi nucleoz(t)idici (NA) [1]

Tip de eșec / rezistență	Strategie terapeutică recomandată
Rezistență la LAM* / Telbivudinum*	Trecere la TDF sau TAF*
Rezistență la ETV	Trecere la TDF sau TAF*
Rezistență la ADV*	Trecere la TDF sau TAF*
Eșec virologic sub NA cu barieră joasă	Trecere la TDF sau TAF*

Suspiciune de rezistență multiplă	Trecere la TDF sau TAF*; evaluare într-un centru expert
-----------------------------------	---

Note: • Tratamentul trebuie modificat prompt după confirmarea eșecului virologic.

- TDF și TAF* sunt eficiente în majoritatea situațiilor de rezistență la NA.
- Combinațiile de NA nu sunt recomandate de rutină.
- Suspiciunea de rezistență la TDF/TAF* este excepțională și necesită genotipare într-un laborator specializat.

Caseta 40. Condițiile în care poate fi întreruptă terapia antivirală cu analogi nucleoz(t)idici în hepatita cronică B [1]

Recomandări:

- Terapia antivirală cu NA poate fi întreruptă numai după consultarea unui medic cu experiență în tratamentul hepatitei B și dacă este garantată o monitorizare atentă. Nivelurile de HBsAg (cantitativ), statusul HBeAg, comorbiditățile, durata supresiei ADN-ului HBV, stadiul fibrozei hepatice, pe lângă înțelegerea și preferințele pacientului, trebuie luate în considerare (LoE 2, recomandare fermă, consens ferm).
- Terapia antivirală cu NA trebuie oprită după confirmarea pierderii HBsAg, cu sau fără seroconversie anti-HBs, în absența factorilor de risc coexistenți (LoE 2, recomandare puternică, consens).
- Atunci când se ia în considerare întreruperea tratamentului cu NA la persoanele cu HBsAg pozitiv, nivelurile de HBsAg trebuie utilizate pentru a selecta pacienții (LoE 2, recomandare fermă, consens ferm).
- La pacienții cu HBeAg pozitiv fără boală hepatică avansată, terapia antivirală cu NA poate fi oprită la 12 luni după seroconversia HBeAg/anti-HBe confirmată și HBV ADN nedetectabil, dacă se garantează o monitorizare atentă după terminarea terapiei (LoE 2, recomandare slabă, consens).*
- La pacienții selectați cu HBeAg negativ, fără boală hepatică avansată, terapia cu NA poate fi întreruptă înainte de pierderea HBsAg dacă ADN-HBV a fost nedetectabil ≥ 3 –4 ani, HBsAg cantitativ este < 1.000 UI/mL pentru caucazieni sau HBsAg cantitativ < 100 UI/mL la asiatici și este garantată monitorizare atentă post-oprire a terapiei (LoE 1-2, recomandare slabă, consens).*
- Pe lângă nivelul HBsAg, nivelul HBcrAg și ARN-ul-HBV pot fi utilizate pentru a îmbunătăți stratificarea pacienților înainte de întreruperea tratamentului (LoE 3, recomandare slabă, consens).*

Caseta 41. Situații în care nu se recomandă oprirea NA-urilor [1]

- Boală hepatică avansată / ciroză: oprirea NA-urilor nu este recomandată înainte de pierderea HBsAg și, ideal, înainte de seroconversia anti-HBs, deoarece riscul de evenimente severe după întrerupere este mai mare la cirofici ($\approx 3,63\%$).
- Riscul global după oprire (*date agregate*): meta-analiza raportează $\approx 1,21\%$ pusee hepatice severe/decompensare și $\approx 0,37\%$ risc de deces sau transplant legat de puseu.
- Fără ciroză: riscul e mai mic, dar nu zero ($\approx 0,89\%$). Întreruperea poate fi luată în calcul doar cu prudență, monitorizare strânsă și protocoale standardizate de retratament.
- Comorbidități hepatice importante sau tratament imunosupresor: în general nu se recomandă oprirea, deoarece aceste populații au fost frecvent excluse din studii, iar riscul de reactivare este considerat ridicat.
- Coinfecție HIV: trecerea de pe un regim cu Tenofovirum (TDF/TAF*) este practic echivalentă cu “stop-NA”, strategie nerecomandată; dacă schimbarea e obligatorie, ETV este alternativa preferată, dar lipsesc date sistematice.

Caseta 42. Monitorizarea și conduita după întreruperea terapiei cu analogi nucleoz(t)idici (NA) [1]

Principii generale

- După întreruperea terapiei cu NA, recidiva virologică ($ADN-HBV \geq 2.000 \text{ UI/mL}$) apare frecvent, de obicei în primele 6–12 luni.
- Recidiva este:
 - mai timpurie și mai frecventă după întreruperea Tenofovirum (TDF/TAF*);
 - mai tardivă după întreruperea Entecavirum (ETV).
- Creșterea ADN-HBV precede de regulă puseele ALT, care pot fi severe și pot duce la decompensare hepatică.

Monitorizare recomandată după oprirea NA

- ✓ Primele 6 luni:
 - evaluare lunară (ALT, ADN-HBV ± bilirubină, INR)
- ✓ Următoarele 12–24 luni:
 - evaluare (ALT, ADN-HBV ± bilirubină, INR) la fiecare 3 luni
- ✓ După oprirea TDF/TAF* → monitorizare mai strictă (la 4 săptămâni în primele 6 luni).
- ✓ După oprirea ETV → intervalele pot fi ușor mai largi, dar cu vigilență prelungită.

Praguri pentru reluarea tratamentului antiviral

- Reluarea tratamentului trebuie luată în considerare dacă:
 - $ADN-HBV > 10.000 \text{ UI/mL}$, indiferent de ALT.
- Reluarea tratamentului trebuie inițiată obligatoriu:
 - dacă $ADN-HBV$ atinge $\geq 100.000 \text{ UI/mL}$,
 - sau la apariția puseelor ALT semnificative, mai ales cu afectare funcțională hepatică.

Pacienții cu $ADN-HBV > 5 \log_{10} \text{ UI/mL}$ ($ADN-HBV > 100.000 \text{ UI/mL}$) precoce după oprire prezintă risc crescut de pusee ALT.

Considerații speciale

- Puseele ALT pot apărea tardiv și pot atinge valori de până la $\sim 10 \times \text{LSVN}$ → necesită vigilență clinică.
- Reluarea tratamentului cu ETV, TDF sau TAF* restabilește eficient supresia virală.
- Nu există dovezi de pierdere a eficacității sau de apariție a rezistenței la reluarea terapiei.
- Deși o reluare întârziată a terapiei poate favoriza răspuns imun (în special la pacienți cu HBsAg $< 1.000 \text{ UI/mL}$), siguranța pacientului rămâne prioritară.

Notă:

În contextul întreruperii neplanificate a terapiei cu analogi nucleoz(t)idici (ex. indisponibilitatea medicamentului, dificultăți de acces), pacienții trebuie considerați cu risc crescut de recidivă virologică și clinică, în special în primele luni după oprire.

În aceste situații se recomandă:

- ✓ evaluare clinică și biologică cât mai precoce, ideal în primele 4–6 săptămâni;
- ✓ determinarea ALT și ADN-HBV, cu monitorizare frecventă conform schemelor post-întrerupere;
- ✓ reluarea promptă a terapiei antivirale conform indicațiilor standard, dacă sunt atinse pragurile de siguranță; educarea pacientului privind semnele de alarmă (icter, fatigabilitate marcată, edeme, ascită).

C.2.5.3 Tratamentul cu Peginterferonum alfa-2a* (HBV) – selecție + monitorizare + reguli de stopare (*stop rules*) [1]

Caseta 43. Administrarea terapiei cu Peginterferonum alfa-2a* la pacienții cu infecție cronică cu HBV [1]

Recomandări :

- Factorii predictivi trebuie utilizați pentru a ghida decizia de inițiere a tratamentului cu PEG-IFN α . În plus, trebuie luate în considerare efectele secundare asociate cu PEG-IFN α , iar preferințele pacientului privind tratamentul trebuie luate în considerare pentru a susține procesul decizional (LoE 2, recomandare fermă, consens ferm).

- Peginterferonum alfa-2a* trebuie administrat o dată pe săptămână, de obicei timp de 48 de săptămâni. Doza de PEG-IFN α -2a* trebuie să fie de 180 μ g săptămânal (s.c.) (LoE 1, recomandare fermă, consens ferm).
- Regulile de stoparfe trebuie luate în considerare pe baza determinărilor cantitative ale ADN-ului HBV și ale HBsAg la săptămâna de tratament 12 și 24 (LoE 2, recomandare fermă, consens puternic).
- Terapia combinată de novo cu PEG-IFN α * și NA nu poate fi, în general, recomandată. PEG-IFN α ca terapie adjuvantă poate fi luat în considerare la pacienții selectați cu HBeAg negativ, care urmează terapie cu NA și prezintă niveluri scăzute de HBsAg (LoE 2, recomandare slabă, consens).
- În timpul și după tratamentul cu PEG-IFN α , trebuie efectuate regulat analize de sânge legate de siguranță și trebuie monitorizate reacțiile adverse (LoE 1, recomandare fermă, consens ferm).

Note: * Strategiile de comutare de la analogi nucleoz(t)idici (NA) la PEG-IFN α * sau de add-on PEG-IFN α * la tratamentul cu NA pot crește rata pierderii HBsAg, însă beneficiul global este modest, iar tolerabilitatea add-on poate fi limitată. Pacienții selectați cu HBsAg scăzut (<1.500 UI/mL), status HBeAg-negativ, HBV ADN nedetectabil, vârstă ≤ 40 ani și scădere precoce a HBsAg pot beneficia de această abordare. La pacienții HBeAg-negativi cu supresie virală prelungită sub NA, trecerea la PEG-IFN α * poate reduce recăderea virologică și crește rata pierderii HBsAg, reprezentând o strategie optimizată pentru oprirea NA.

Caseta 44. Criterii de predicție a răspunsului și de oprire a terapiei cu Peginterferonum alfa-2a* în hepatita cronică B [1]

- Răspunsul la terapia cu PEG-IFN α este mai probabil la pacienți tineri, de sex feminin, cu valori ale ALT $\geq 2 \times$ LSVN, niveluri scăzute de HBV ADN și HBsAg și infecție cu genotipurile HBV A sau B. Evaluarea exclusivă a parametrilor inițiali are valoare predictivă limitată; monitorizarea dinamicii HBsAg și ADN-HBV în cursul tratamentului este obligatorie.
- Oprirea precoce a terapiei cu PEG-IFN α este recomandată în cazul absenței scăderii HBsAg și/sau reducerii ADN-HBV $< 2 \log_{10}$ UI/mL față de valoarea inițială la săptămâna 12 (± 24), criterii asociate cu o valoare predictivă negativă $> 95\%$ pentru răspunsul terapeutic, în special la pacienții cu hepatită cronică B HBeAg-negativă, genotip D, la care probabilitatea de răspuns este extrem de redusă. Markerii suplimentari (HBcrAg) pot fi utilizați complementar pentru rafinarea predicției, în absența unor praguri validate. m

Caseta 45. Monitorizarea siguranței și criterii de ajustare/oprire a terapiei cu Peginterferonum alfa-2a* [1]

Recomandări

- Hemograma completă (*leucocite, neutrofile, trombocite, Hb*) trebuie monitorizată la inițierea terapiei și în timpul terapiei cu PEG-IFN α , la 2 și 4 săptămâni de la debut și ulterior lunar, cu frecvență crescută în cazul apariției citopeniilor, deoarece leucopenia, neutropenia, trombocitopenia și anemia sunt frecvente (LoE 1, recomandare fermă, consens ferm).
- Reducerea dozei de PEG-IFN α este recomandată în cazul:
 - neutrofile $< 750/\text{mm}^3$,
 - trombocite $< 50.000/\text{mm}^3$,
 - Hb $< 100 \text{ g/l}$
 (LoE 1, recomandare fermă, consens ferm).
- Stoparea temporară sau definitivă a PEG-IFN α este recomandată în cazul:
 - neutrofile $< 500/\text{mm}^3$,
 - trombocite $< 25.000/\text{mm}^3$,
 - Hb $< 8,5 \text{ g/dl}$ sau anemie simptomatică severă
 (LoE 1, recomandare fermă, consens ferm).

- PEG-IFN α poate declanșa afecțiuni autoimune tiroidiene; TSH trebuie determinat înainte de inițierea terapiei și ulterior la fiecare 8 săptămâni pe durata tratamentului (LoE 2, recomandare fermă, consens ferm).
- Pot apărea creșteri ale ALT (flares) în timpul terapiei, inclusiv în prezența supresiei HBV ADN; ALT trebuie monitorizată la fiecare 8–12 săptămâni (LoE 2, recomandare fermă, consens ferm).
- Întreruperea PEG-IFN α este recomandată în cazul:
 - creșterii ALT $>10 \times \text{LSVN}$ asociată cu simptome clinice,
 - creșterii ALT însoțite de hiperbilirubinemie, creșterea INR sau semne de decompensare hepatică
 (LoE 2, recomandare fermă, consens ferm).
- Efectele adverse psihiatrice, în special depresia, trebuie evaluate înainte de inițierea tratamentului și monitorizate activ pe tot parcursul terapiei; apariția simptomelor psihiatrice severe impune stoparea PEG-IFN α (LoE 1, recomandare fermă, consens ferm).

Notă:

Aplicarea pragurilor de ajustare sau stopare a dozei trebuie realizată în concordanță cu RCP-ul preparatului de PEG-IFN α utilizat, conform ghidurilor EASL.

Caseta 46. Contraindicații ale terapiei cu PEG-IFN α * [1]

- Ciroză hepatică decompensată
- Hepatită autoimună sau alte boli autoimune active
- Afecțiuni psihiatrice severe sau necontrolate
- Boli tiroidiene necontrolate
- Afecțiuni cardiace severe
- Stări de imunodeficiență semnificativă
- Diabet zaharat necontrolat
- Recipienți de transplant de organ solid
- Hipersensibilitate cunoscută la interferon
- Sarcină (terapie contraindicată; contracepție obligatorie în timpul tratamentului și 6 luni după tratament).

C.2.5.4 Tratamentul antiviral al hepatitei D (pegIFN α /BLV; când; la ce stadii; când de „prelungit”)

Rolul analogilor nucleoz(t)idici (NA: ETV/TDF/TAF*) în hepatita cronică D este controlul replicării HBV (*nu terapie anti-HDV*). NA se indică: (1) ciroză hepatică decompensată – indiferent de nivelul HBV ADN; (2) ciroză hepatică compensată – NA dacă HBV ADN este detectabil; (3) fără ciroză – NA dacă ADN-HBV >2.000 UI/mL; în plus, NA pot fi necesare pentru prevenirea/managementul reactivării HBV (de ex. imunosupresie sau la întreruperea BLV) [2]

Caseta 47. Cine necesită tratament anti-HDV și cum alegem direcția [2]

Toți pacienții cu hepatită cronică D sunt potențiali candidați pentru terapie antivirală, dar decizia se ia individual, după evaluare completă.

Indicație generală

- Toți pacienții cu HBV/HDV cronic (*hepatita delta*) trebuie luați în considerare pentru tratament anti-HDV.

Priorități în forme severe

- Ciroză decompensată: evaluare pentru transplant hepatic.
- Hepatită cronică D + carcinom hepatocelular (CHC): tratamentul optim al CHC (*inclusiv transplant*) are prioritate; tratamentul antiviral anti-HDV se decide individual.

Caseta 48. Regimuri recomandate în hepatita cronică Delta și rolul terapiei anti-HBV (NA) [1, 2]

Terapie anti-HDV (boala compensată)

- La pacienții cu boală compensată (cu sau fără ciroză): se ia în considerare tratament cu PEG-IFN α sau Bulevirtidum* (recomandare fermă; LoE diferit pe opțiuni).
- Combinația PEG-IFN α + Bulevirtidum*: poate fi luată în considerare la pacienți fără intoleranță/contraindicații la PEG-IFN α (recomandare slabă).

Ciroză decompensată – evaluare individuală

Deși Bulevirtidum* poate ajuta unii pacienți, rolul în stadii foarte avansate (*mai ales Child-Pugh C*) e incert; accentul rămâne pe pacienții Child-Pugh B și pe tratament în centre specializate.

- Bulevirtidum* în decompensare: off-label, evaluare individuală, la centru specializat poate fi folosită ca monoterapie; dacă decompensarea apare în cursul tratamentului, terapia poate fi continuată (LoE 4).
- Atenție practică: recrudescența (rebound) ARN-HDV după stoparea Bulevirtidum* e o preocupare majoră (mai ales în cazul pacienților decompensați); întreruperea poate fi dăunătoare.

Rolul analogilor nucleoz(t)idici (NA) la pacienții HBV/HDV

- Indicațiile de tratament anti-HBV sunt, în general, aceleași ca la monoinfecția HBV
- În infecția cronică activă Delta:
 - NA sunt recomandate la pacienții cu ciroză compensată sau decompensată.
 - NA sunt recomandate la pacienții fără ciroză dacă ADN-HBV >2.000 UI/mL.

Notă: Bulevirtidum* în decompensare (off-label, caz-cu-caz; poate continua dacă apare decompensare în cursul monoterapiei).

* Medicamente neînregistrate Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor în Republica Moldova
Acest preparat este aprobat de Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA) în anul 2020 printr-o aprobare condiționată, iar din 2023 a recomandat transformarea într-o aprobare completă pentru tratamentul pacienților cu VHD la pacienții adulți cu boală hepatică compensată, care poate fi administrat în combinație cu o terapie de întreținere împotriva VHB și în caz de eșec, intoleranță sau contraindicație la PegIFN (fiind în faza III de studii clinice)

C.2.5.4.1 Monitorizarea și managementul reacțiilor adverse în timpul terapiei cu Peginterferonum alfa-2a* (PEG-IFN α) la pacienții cu hepatită cronică D [2]

Pacienții aflați în tratament cu interferon alfa pegilat necesită monitorizare clinică și biologică periodică pentru evaluarea eficacității terapiei și pentru detectarea reacțiilor adverse, în special citopeniile și disfuncțiile endocrine.

- Monitorizarea trebuie să includă următorii parametri biologici și clinici Parametri biologici:
 - ✓ hemogramă completă (leucocite, neutrofile, trombocite, hemoglobină). Determinările hematologice sunt recomandate la inițierea tratamentului, după 2–4 săptămâni și ulterior la intervale de 4–8 săptămâni, sau mai frecvent în cazul modificărilor hematologice.
 - ✓ ALT, AST, bilirubină totală, fosfatază alcalină (FA), gamma-glutamil-transferază (GGT), albumină serică, INR, creatinină serică, TSH, ARN-HDV, ADN-HBV.

Aceste determinări permit evaluarea:

- ✓ activității necroinflamatorii hepatice
- ✓ evoluției bolii hepatice
- ✓ toxicității medicamentoase
- ✓ răspunsului virologic la tratament.

Aceste măsuri sunt recomandate pentru prevenirea complicațiilor asociate supresiei medulare induse de interferon.

Caseta 49. Ajustarea dozei Peginterferonum alfa-2a* [1]

Doza standard utilizată în tratamentul hepatitei cronice D este:

PEG-IFN α -2a: 180 μ g administrat subcutanat o dată pe săptămână.

În cazul apariției citopeniilor sau altor reacții adverse, se recomandă reducerea progresivă a dozei. Schema uzuală de reducere este:

- 180 µg/săptămână → 135 µg/săptămână → 90 µg/săptămână

Reducerea dozei este indicată atunci când apar citopenii moderate sau reacții adverse semnificative, iar întreruperea tratamentului este necesară în cazul citopeniilor severe sau al toxicității majore.

Caseta 50. Criterii de întrerupere a tratamentului cu interferon pegilat (PEG-IFNα) [1]

Tratamentul cu PEG-IFNα trebuie întrerupt imediat în următoarele situații:

Citopenii severe

- Neutrofile <500/mm³
- Trombocite <25.000/mm³
- Hemoglobină <8 g/dL

Complicații hepatice

- apariția decompensării hepatice
 - ascită
 - encefalopatie hepatică
 - hemoragie variceală
 - creștere semnificativă a bilirubinei sau INR

Reacții adverse severe

- tulburări psihiatrice severe (depresie majoră, idei suicidare, psihoză)
- boli autoimune severe
- infecții severe sau sepsis
- intoleranță majoră la tratament

Alte situații

- apariția cirozei hepatice decompensate
- agravarea rapidă a funcției hepatice

Notă: Interferonul este contraindicat la pacienții cu ciroză hepatică decompensată.

Tabelul 20. Ajustarea dozei și criterii de întrerupere a tratamentului cu PEG-IFNα în funcție de citopenii [1]

Parametru hematologic	Valoare	Conduită terapeutică
Neutrofile absolute	≥1000/mm ³	continuarea tratamentului cu doza standard (180 µg/săptămână)
	750–999/mm ³	reducerea dozei la 135 µg/săptămână
	500–749/mm ³	reducerea dozei la 90 µg/săptămână
	<500/mm ³	întreruperea tratamentului
Trombocite	≥80.000/mm ³	continuarea tratamentului cu doza standard
	50.000–79.999/mm ³	reducerea dozei la 135 µg/săptămână
	25.000–49.999/mm ³	reducerea dozei la 90 µg/săptămână
	<25.000/mm ³	întreruperea tratamentului
Hemoglobină	≥10 g/dL	continuarea tratamentului
	8–9,9 g/dL	reducerea dozei
	<8 g/dL	întreruperea tratamentului

Caseta 51. Reluarea tratamentului cu interferon pegilat (PEG-IFNα) după citopenii (Sursă: Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Peginterferonum alfa-2a* și practica clinică utilizată în tratamentul hepatitelor virale.) [1]

Tratamentul cu PEG-IFN α poate fi reluat după ameliorarea parametrilor hematologici, dacă sunt îndeplinite următoarele criterii:

- ✓ neutrofile >1000/mm³
- ✓ trombocite >50.000/mm³
- ✓ hemoglobină >10 g/dL

Reluarea tratamentului se face cu doza redusă utilizată anterior.

Pacienții la care tratamentul este reluat trebuie monitorizați prin hemogramă completă la interval de 1–2 săptămâni până la stabilizarea parametrilor hematologici.

Caseta 52. Monitorizare în infecția cronică activă cu HDV (înainte, în timpul și după tratament) [2]

1) Principii generale de monitorizare virologică

- ARN-HDV: pentru comparație corectă, ideal aceeași metodă / același laborator la monitorizări succesive (*variabilitate inter-laborator*).
- ARN-HDV poate fluctua și poate deveni temporar nedetectabil; statusul infecției nu se definește printr-un singur test, de aceea sunt necesare ≥ 2 determinări la 3–6 luni distanță când devine negativ.

2) Monitorizare de rutină (înainte de tratament / netratați)

- Set minim: ALT/AST $\pm$ hemoleucogramă și teste de funcție hepatică, periodic (interval adaptat severității).
- ARN-HDV - cel puțin anual la netratați. Dacă ARN-HDV devine nedetectabil: repetare la 3–6 luni pentru a diferenția clearance-ul real de fluctuații.
- La fibroză avansată/ciroză: urmărirea clinică/imagistică se menține indiferent de clearance ARN-HDV, deoarece progresia poate continua.

3) Monitorizare în cursul tratamentului antiviral (PEG-IFN α sau Bulevirtidum* 2 mg s/c zilnic)

Markeri virologici

- ARN-HDV: la fiecare 6 luni în timpul tratamentului și suplimentar, oricând există indicație clinică (*ex. puseu ALT / suspiciune de activitate a bolii*).
- HBsAg cantitativ - qHBsAg:
 - ✓ anual în timpul tratamentului cu Bulevirtidum*
 - ✓ poate fi determinat la 6 luni în timpul tratamentului cu PEG-IFN α (opțional, recomandare mai slabă).
- ADN-HBV: la 6 luni la toți pacienții tratați care nu sunt pe NA

Markeri biochimici / siguranță

- Aminotransferaze + hemoleucogramă + teste de funcție hepatică: în timpul tratamentului; minim la 3–6 luni, adaptat severității și regimului.

Fibroză (opțional)

- LSM poate fi efectuată anual în timpul și după tratament.

4) După tratament: terapii finite și după stoparea Bulevirtidum*

1. După PEG-IFN α (terapie finită)

- ARN-HDV: la sfârșitul tratamentului, apoi la 6 luni, la 12 luni și anual ulterior.
- Biochimie/funcție hepatică: la sfârșitul tratamentului, cel puțin la 6 luni, la 12 luni, apoi anual.
- ADN-HBV: dacă pacientul nu este pe NA, cel puțin la 6 luni

2. După stoparea Bulevirtidum* (BLV)

- ARN-HDV: la momentul stopării, apoi la 1, 3, 6, 12 luni și anual ulterior.
- Biochimie/funcție hepatică: la stopare și cel puțin la 1, 3, 6, 12 luni (sau mai des după necesitate clinică).
- ADN-HBV: dacă pacientul nu este pe NA, cel puțin la 6 luni; posibil mai frecvent după stoparea BLV.

Caseta 53. Transplant hepatic în infecția cronică activă cu HDV și profilaxia reinfecției [2]

- În infecția cronică activă cu HDV cu ciroză decompensată: evaluare pentru transplant (recomandare fermă).
- Post-transplant: profilaxia anti-HBV previne și reinfecția HDV; standardul este NA + HBIG.
- Există date că HBIG poate fi oprit după 1–2 ani la unii pacienți selectați, dar strategia trebuie individualizată.

Caseta 54. Supravegherea carcinomului hepatocelular (CHC) în HVCD [2]

- La pacienții cu infecția cronică activă cu HDV și fibroză avansată/ciroză: ecografie abdominală la 6 luni pentru supraveghere CHC (recomandare fermă).
- Hepatita cronică delta + fibroză avansată prezintă o situație în care supravegherea CHC este recomandată la HBsAg pozitivi fără ciroză sub NA (risc intermediar/înalt).

C.2.5.5 Hepatita virală B cronică cu și fără virusul hepatitei Delta. Situații speciale.

C.2.5.5.1 Supravegherea CHC

Caseta 55. Pacienții cu infecție cronică cu HBV, care ar trebui să fie supuși supravegherii CHC și recomandări de efectuare a supravegherii CHC [1]

- Se recomandă includerea pacienților cu risc de CHC în programele de supraveghere, bazată pe nivelul individual de risc (LoE 2, recomandare fermă, consens ferm).
- Evaluarea individuală a riscului poate fi îmbunătățită prin aplicarea scorurilor de risc pentru CHC (LoE 2, recomandare slabă, consens puternic).
- Supravegherea CHC trebuie să includă ecografiile abdominale efectuate la toate populațiile cu risc, la fiecare 6 luni, de către un operator cu experiență (LoE 2, recomandare puternică, consens puternic).
- Supravegherea CHC trebuie continuată la pacienții cu risc, indiferent de terapia antivirală, eficientă sau de pierderea HBsAg (LoE 2, recomandare puternică, consens puternic).
- Alte modalități imagistice (tomografie computerizată cu substanță de contrast, RMN) trebuie utilizate dacă ecografia abdominală nu poate oferi informații fiabile (LoE 3, recomandare puternică, consens puternic).
- Biomarkerii tumorali (*de exemplu*, alfa-fetoproteina [AFP]) pot fi utilizați în plus față de imagistică pentru supravegherea CHC (LoE 2 (*pentru AFP*), recomandare slabă, consens).*

Tabelul 21. Recomandare pentru supravegherea CHC la persoanele cu HBsAg pozitiv [1]

Pacienți cu risc de a dezvolta CHC	Recomandare	Dovezi
Pacienți cu ciroză (Child-Pugh A și B și Child-Pugh C, candidați pentru transplant hepatic)	Se recomandă supravegherea	LoE 2
Persoane HBsAg-pozitive fără ciroză (<i>sub terapie NA</i>) cu risc intermediar sau ridicat de CHC (<i>de exemplu</i> , PAGE-B ≥ 10 , antecedente familiale de CHC, hepatită cronică delta și fibroză avansată) 64)	Se recomandă supravegherea	LoE 3
Persoane HBsAg-pozitive fără ciroză cu risc scăzut de CHC	Nu se recomandă supravegherea, dar riscul de CHC trebuie reevaluat periodic.	LoE 2

Abrevieri: HBsAg, antigen de suprafață al hepatitei B; CHC, carcinom hepatocelular.

Notă: Se sugerează că supravegherea CHC este rentabilă atunci când incidența anuală a CHC depășește 0,2% la persoanele cu infecție cronică cu HBV.

Tabelul 22. Scoruri de risc CHC disponibile [1]

Scor	Variabile	Comentarii și praguri de risc
REACH-B	Vârstă, sex, HBeAg, ADN HBV, ALT	Dezvoltat pentru pacienți netratați anterior, Scăzut: 0-7; Intermediar: 8-12; Ridicat: ≥ 13
mREACH-B	Vârstă, sex, HBeAg, ALT, LSM	Adaptat terapiei antivirale, Scăzut: 0-5; Intermediar: 6-11; Ridicat: ≥ 12
PAGE-B	Vârstă, sex, trombocite	Scorul simplu de risc pentru terapia NA: Scăzut: 0-9; Intermediar: 10-17; Ridicat: ≥ 18
mPAGE-B	Vârstă, sex, trombocite, albumină	Versiune modificată a scorului original PAGE-B: Scăzut: 0-8; Intermediar: 9-12; Ridicat: ≥ 13
PAGED-B	Vârstă, sex, trombocite, ADN HBV (5-8 <i>log10 UI/mL</i>), diabet zaharat	Modificat pentru persoanele HBeAg- pozitive: Scăzut: <7 ; Ridicat: ≥ 7
CAGE-B	Vârstă (la 5 ani#), ciroză inițială, LSM (la 5 ani#)	Scăzut: 0-5; Intermediar: 6-10; Ridicat: ≥ 11
SAGE-B	Vârstă (la anul 5#), LSM (anul 5#)	Scăzut: 0-5; Intermediar: 6-10; Ridicat: ≥ 11
CHC-RESCUE	Vârstă, sex, ciroză	Scăzut: 18-64; Intermediar: 65-84; Ridicat: ≥ 85
CAMD	Vârstă, sex, ciroză, diabet zaharat de tip 2 (DZT2)	Scăzut: 0-7; Intermediar: 8-13; Ridicat: ≥ 14
AASL-CHC	Vârstă, sex, ciroză, albumină	Scăzut: 0-5; mediu: 6-19; Ridicat: ≥ 20
aMAP	Vârstă, sex, albumină, bilirubină, trombocite	Scăzut: 0-49,9; Intermediar: 50-59,9; Ridicat: ≥ 60
REAL-B	Vârstă, sex, ciroză, trombocite, alcool, diabet zaharat de tip 2, AFP	Scăzut: 0-3; Intermediar: 4-7; Ridicat: 8-13
GAG-CHC	Vârstă, sex, ADN HBV, mutații ale promotorului central, ciroză	Scăzut: 0-100; Ridicat: >100
CU-CHC	Vârstă, albumină, bilirubină, ADN HBV, ciroză.	Scăzut: 0-4; Intermediar: 5-19; Ridicat: ≥ 19
LSM-CHC	Vârstă, albumină serică, ADN HBV, LSM	Versiune modificată a CU-CHC: Scăzut: 0-10; Ridicat: 11-30
RWS-CHC	Vârstă, sex, ciroză, AFP	Scăzut: $<4,5$; Ridicat: $\geq 4,5$
NGM1-CHC, NGM2-CHC	Vârstă, sex, antecedente familiale de CHC, consum de alcool, ALT, HBeAg, ADN HBV, genotipul HBV	Nomograme, fără limite

Abrevieri: AFP, alfa, fetoproteină; ALT, alanin aminotransferază; HBeAg, antigenul e al hepatitei B; HBV, virusul hepatitei B; CHC, carcinom hepatocelular; LSM, măsurarea rigidității hepatice; NA, analog nucleoz(t)idic; DZT2, diabet zaharat de tip 2.

la anul 5 de tratament antiviral.

Tabelul 23. Evaluarea riscului de CHC utilizând scoruri de risc pentru triere individuală în practica curentă: PAGE-B și mPAGE-B; (recomandare slabă) [1]

PAGE-B: stratificare risc CHC: Risc scăzut: 0-9; risc intermediar: 10-17; risc crescut: ≥ 18							
Vârstă (ani)	Puncte	Sex	Puncte	Trombocite ($\mu\text{mol/L}$)	Puncte		
16-29	0	Femeie	0	>200	0		

30-39	2	Bărbat	6	100-199	6		
40-49	4			<100	9		
50-59	6						
60-69	8						
≥70	10						
mPAGE-B: stratificare risc CHC: Risc scăzut: 0-8; risc intermediar: 9-12; risc crescut: ≥13							
Vârstă (ani)	Puncte	Sex	Puncte	Trombocite (μmol/L)	Puncte	Albumină (g/dl)	Puncte
16-29	0	Femeie	0	>250	0	≥4,0	0
30-39	3	Bărbat	2	200-250	2	3,5-4,0	1
40-49	5			150-200	3	3,0-3,5	2
50-59	7			100-150	4	<3,0	3
60-69	9			<100	5		
≥70	11						

Abrevieri: CHC, carcinom hepatocelular; PAGE, B = Platelets – Age – Gender (B = Hepatitis B); mPAGE, B = modified Platelets – Age – Gender (+ albumină; pentru Hepatitis B)

Note:

- PAGE-B. Variabile: vârsta, sexul, trombocitele; stratificare risc CHC: 0–9 (scăzut), 10–17 (intermediar), ≥18 (crescut); se sugerează - mai ales la pacienți caucazieni (performanță diferită în populații asiatice vs. caucaziene).
- mPAGE-B. Variabile: vârsta, sexul, trombocitele, albumina; stratificare risc CHC: 0–8 (scăzut), 9–12 (intermediar), ≥13 (crescut).
- Linkuri (calcul online PAGE-B și mPAGE-B):
<https://mdac.cuhk.edu.hk/calculators/page-b/>
<https://mdac.cuhk.edu.hk/calculators/mpage-b/>

Anexă – Scorurile SAGE-B și CAGE-B (estimare risc CHC după 5 ani de tratament cu NA) [1]
 SAGE-B (*Stiffness and Age for HBV*)

Variabile: vârsta la anul 5; LSM la anul 5 (<12 vs ≥12 kPa). Scor total: 0–15.

Vârsta la anul 5 (ani)	Puncte	LSM la anul 5 (kPa)	Puncte
23–29	0		
30–39	2		
40–49	4		
50–59	6		
60–69	8		
≥70	10		

Punctaj LSM (SAGE-B):

LSM (kPa)	Puncte
<12	0
≥12	5

CAGE-B (*Cirrhosis and Age for HBV*)

Variabile: vârsta la anul 5; severitatea fibrozei (ciroză la inițiere vs HVCB) în relație cu LSM la anul 5 (<12 vs ≥12 kPa). Scor total: 0–16.

Vârsta la anul 5 (ani)	Puncte
23–29	0
30–39	2
40–49	4
50–59	6
60–69	8
≥70	10

Punctaj fibroză (CAGE-B):

Severitatea fibrozei (inițial → anul 5)	Puncte
HVCB → LSM <12 kPa	0
Ciroză → LSM <12 kPa	3
HVCB → LSM ≥12 kPa	5
Ciroză → LSM ≥12 kPa	6

Abrevieri:

SAGE-B, Stiffness – Age (pentru Hepatita B) = model bazat pe vârsta la anul 5 de tratament NA + LSM (măsurarea rigidității hepatice (*liver stiffness measurement*)) la anul 5

CAGE-B, Cirrhosis – Vârsta (pentru risc bazat pe ciroză la inițiere + vârsta la anul 5 + LSM la anul 5.

Note:

Context de utilizare: scoruri dezvoltate pentru pacienți cu hepatită cronică B tratați cu ETV/TDF, evaluați la 5 ani de terapie; necesită LSM (kPa) la anul 5; CAGE-B necesită și statusul de ciroză la inițiere.

Observație practică (EASL HBV, 2025): modelele care includ parametri de fibroză (ex. LSM) tind să fie **mai precise

Cut-off risc (EASL HBV, 2025): Interpretare pragmatică: 0–5 risc scăzut, 6–10 risc intermediar, ≥11 risc crescut.

<https://www.mdcalc.com/calc/10031/reach-b-score-hepatocellular-carcinoma-hcc>

C.2.5.5.2 Tratament la populații speciale de pacienți

C.2.5.5.2.1 Recomandări privind terapia antivirală în infecția acută cu virusul hepatitic B

Caseta 56. Abordarea infecției acute cu virusul hepatitic B [1]

- Având în vedere rata ridicată de eliminare spontană a HBsAg în timpul infecției acute cu HBV la adulți, tratamentul antiviral nu este necesar în acest context clinic, atâta timp cât funcția hepatică sintetică nu este afectată (*consens puternic*).
- Pacienții cu hepatită B acută și funcție hepatică sintetică afectată trebuie tratați cu analogi nucleoti(z)idici* și trebuie gestionați în cooperare cu un centru de transplant (LoE 2, recomandare fermă, consens puternic).

Note:

* Terapia antivirală inițiată trebuie continuată până la confirmarea pierderii HBsAg. La selectarea NA, trebuie luate în considerare comorbiditățile (în special insuficiența renală și densitatea minerală redusă) și circumstanțele concomitente

C.2.5.5.2.2 Gestionarea infecției cu virusul hepatitei B (HBV) în timpul sarcinii

Caseta 57. Recomandări de tratament pentru femeile însărcinate HBsAg-pozitive [1]

Recomandări

- La femeile gravide care urmează terapie antivirală, tratamentul cu Tenofovirum (*TDF*, *TAF**) trebuie continuat, iar ETV sau Adefovirum *trebuie schimbate cu Tenofovirum (*TDF*, *TAF**). Tratamentul cu PEG-IFNα trebuie întrerupt și comutat la Tenofovirum (*TDF*/*TAF**) (LoE 2, recomandare fermă, consens ferm).
- Femeile însărcinate netratate ar trebui să primească terapie antivirală în timpul sarcinii în următoarele cazuri (LoE 1, recomandare fermă, consens puternic):
 - hepatită cronică, în conformitate cu recomandările pentru femeile care nu sunt însărcinate.
 - Niveluri de ADN HBV ≥200.000 UI/mL, pentru a preveni transmiterea HBV de la mamă la copil.
 - HBeAg pozitiv indiferent de nivelul ADN-ului HBV, în zonele în care testarea ADN-ului HBV nu este disponibilă, pentru a preveni transmiterea de la mamă la copil.

- Tratamentul pentru prevenirea transmiterii de la mamă la copil ar trebui, în mod ideal, inițiat înainte de ultimul trimestru de sarcină. În timpul sarcinii trebuie utilizat Tenofovirum (TDF/TAF*) (LoE 2, recomandare fermă, consens puternic).
- Profilaxia antivirală maternă cu Tenofovirum poate fi continuată pe termen lung după naștere pentru a menține supresia virală (LoE 2, recomandare slabă, consens puternic).
- În timpul profilaxiei antivirale materne cu Tenofovirum, nou-născutul poate fi alăptat (LoE 4, recomandare slabă, consens puternic).

Caseta 58. Re-evaluare inițială în sarcină și separarea obiectivelor (mamă vs nou-născut) [1, 31]

Obiectiv: diferențierea clară între (1) indicația de tratament la gravidă și (2) profilaxia transmiterii verticale (MTCT), cu documentarea riscului.

Pași:

- Screening universal HBsAg în trimestrul I (sau cât mai precoce).
- Dacă HBsAg pozitiv:
 - planificarea profilaxiei neonatale (*vaccin ± HBIG*) și a traseului de naștere;
 - evaluare maternă: HBV ADN, HBeAg, ALT, ± evaluare fibroză și comorbidități, pentru decizia de tratament și profilaxia MTCT.

Caseta 59. Terapia antivirală în sarcină: siguranță și alegerea agentului [1]

- PEG-IFNα: date limitate; nu este recomandat în sarcină.
- Tenofovirum (TDF/TAF*): profil de siguranță favorabil în sarcină (*inclusiv trimestrul I*); Tenofovirum este antiviralul recomandat atunci când:
 - există indicație de tratament matern, și/sau
 - este necesară profilaxia MTCT.

Caseta 60. Prevenirea transmiterii verticale (MTCT): criterii și praguri [1]

1. Criteriul-cheie de risc (viremia maternă)

- Riscul MTCT crește odată cu viremia, putând ajunge până la ~30% la valori >6–8 log₁₀ UI/mL.
- Ținta practică este reducerea viremiei sub 200.000 UI/mL.
- Nu există dovezi de MTCT când ADN-HBV <200.000 UI/mL, dacă nou-născutul primește profilaxie la timp (ideal în primele 12 ore).

2. Decizie de profilaxie antivirală pentru MTCT

- ADN-HBV ≥200.000 UI/mL → se recomandă Tenofovirum pentru prevenirea MTCT.
- ADN-HBV <200.000 UI/mL și profilaxia neonatală (*vaccin + HBIG*) este garantată → nu este necesară profilaxia antivirală exclusiv pentru MTCT.

Caseta 61. Momentul inițierii profilaxiei antivirale materne [1]

- Profilaxia antivirală poate fi inițiată în orice trimestru; în practică, frecvent între 28–32 săptămâni.
- La viremii foarte mari (>8 log₁₀ UI/mL), inițierea mai precoce (ex. înainte de 25 săpt.) poate fi justificată.
- Inițierea la 16 săpt. poate fi relevantă în setări în care HBIG nu este disponibil.

Caseta 62. Naștere: profilaxia nou-născutului (*vaccin ± HBIG*) [1, 31]

Recomandări pentru nou-născutul din mamă HBsAg pozitivă:

- Vaccin anti-HBV în primele 24 h (*ideal <12 h*) + HBIG în primele 24 h (*ideal <12 h*), administrate în locuri diferite.
- Profilaxia combinată oferă ~95% seroprotecție la nou-născuții la termen.
- Dacă statusul matern HBsAg este necunoscut, cazul trebuie gestionat ca HBsAg pozitiv, mai ales în zone endemice, până la clarificare.

Caseta 63. Postpartum: continuarea sau oprirea terapiei la mamă și monitorizare [1]

- Continuarea NA postpartum este indicată dacă:
 - există indicație maternă (hepatită cronică activă/fibroză/ciroză etc.), și/sau

<ul style="list-style-type: none"> ○ se planifică sarcini viitoare, și/sau ○ pacienta dorește continuarea. • Dacă singura indicație a fost prevenirea MTCT: <ul style="list-style-type: none"> ○ NA poate fi oprit la scurt timp după naștere (<i>imediat sau la 1–3 luni</i>), cu monitorizare atentă. ○ Datele disponibile sugerează că oprirea la naștere vs 4–8 săptămâni postpartum are eficacitate similară; oprirea la naștere nu a crescut recăderea/retreatarea/MTCT în studii prospective.
<p>Caseta 64. Alăptare în timpul administrării Tenofovirum [1]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Concentrațiile de TDF/TAF în laptele matern sunt foarte mici; alăptarea nu trebuie descurajată dacă tratamentul cu Tenofovirum continuă. • Dacă terapia se stopează imediat postpartum, riscul prin alăptare rămâne neglijabil dacă nou-născutul primește corect profilaxia la naștere. • Evită alăptarea în caz de leziuni mamelonare/tegumentare sanguinolente.
<p>Caseta 65. Nașterea prin cezariană: poziționare practică (EASL HBV, 2025).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cezariana nu se recomandă de rutină pentru prevenirea MTCT. • Cezariana poate fi luată în considerare ✓ dacă ADN-HBV ≥ 200.000 UI/mL la naștere, după discuție risc-beneficiu ✓ în special când profilaxia neonatală completă (<i>inclusiv HBIG</i>) nu este garantată. • Profilaxia neonatală activ-pasivă promptă rămâne măsura centrală. <p>Efectul cezarienei asupra MTCT este dezbătut. Argumente PRO raportate:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Meta-analiză (30 studii; 9.906 cazuri): cezariana electivă poate reduce MTCT vs naștere vaginală (<i>heterogenitate mare</i>). • Review (18 studii; 11.446 cazuri): posibil beneficiu la viremie mare (≥ 200.000 UI/mL). • Studiu (1.409 cazuri): beneficiu când ADN-HBV ≥ 200.000 UI/mL. • Cohortă + meta-analiză: în viremie mare fără terapie antivirală, reducere modestă; NNT ≈ 23 cezariene pentru prevenirea unui caz de MTCT.
<p>Caseta 66. HBIG la nou-născut: argumente din ghiduri internaționale [1]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nou-născuții din mame HBsAg-pozitive sau cu status HBsAg necunoscut vor primi vaccin anti-HBV cât mai precoce, în primele 24 ore, ideal ≤ 12 ore după naștere, obligatoriu în asociere cu HBIG, pentru a maximiza protecția împotriva transmiterii. • Pentru nou-născuții cu greutate la naștere < 2.000 g, este necesară o doză suplimentară de vaccin (<i>total 4 doze</i>) pentru protecție adecvată. • Nou-născuții din mame cu HBsAg necunoscut se gestionează ca expuși (<i>similar HBsAg-pozitiv</i>), îndeosebi în regiuni endemice. • După completarea seriei vaccinale se efectuează testare post-vaccinală HBsAg + anti-HBs la 9–12 luni; testarea mai devreme nu este recomandată. La testarea 9–12 luni: se estimează pragul de acțiune: dacă anti-HBs < 10 UI/L (≈ 10 mUI/mL) la HBsAg negativ $\rightarrow$ revaccinare + retestare. • Eficacitatea, siguranța și cost-eficiența profilaxiei combinate (vaccin + HBIG) sunt bine stabilite; completarea seriei asigură $\sim 95\%$ seroprotecție la nou-născuții la termen. <p>Rationale (de ce este necesar HBIG cu toate că ADN-HBV lipsește):</p> <ul style="list-style-type: none"> • HBIG oferă imunitate pasivă imediată până la instalarea protecției post-vaccinale; profilaxia combinată are eficacitate foarte înaltă (se menționează $\sim 95\%$ seroprotecție cu schema completă la nou-născuți la termen). • Profilaxia combinată la nou-născut (vaccin la naștere + HBIG) maximalizează protecția și este recomandată pentru nou-născuții expuși (<i>mame HBsAg-pozitive sau status necunoscut</i>). • Cost-eficiență: analize economice arată că HBIG ținut la copiii născuți din mame HBsAg-pozitive este cost-eficient prin prevenirea infecțiilor cronice și a costurilor pe termen lung (monitorizare, tratament NA, ciroză/CHC).

Situație particulară:

La „HBIG indisponibil”: inițierea cât mai precoce a TDF (ex. săptăm. 16) este o opțiune pentru viremii foarte înalte și este relevantă când HBIG lipsește

Abrevieri: HBIG* = Hepatitis B Immune Globulin = Immunoglobulinum humanum anti-hepatitis B* (profilaxie pasivă); MTCT = mother, to-child transmission = transmitere mamă-copil

Note:

*Profilaxia neonatală combinată (*vaccin + HBIG**) este măsura cu cea mai mare eficiență în prevenirea infecției cronice cu HBV dobândite perinatal, cu eficacitate, siguranță și cost-eficiență bine stabilite. HBIG* necesită stoc în maternități, algoritm simplu (*HBsAg pozitiv/necunoscut* → ≤12 ore), și o singură „cale” de raportare. Dacă HBIG* lipsește, costul se mută în viitor: infecții cronice, monitorizare pe viață, tratament NA, ciroză/CHC.

C.2.5.5.2.3 Gestionarea pacienților cu infecție cu HBV în situații speciale

Caseta 67. Tratamentul pacienților cu infecție cu HBV și ciroză decompensată sau insuficiență hepatică acută-cronică (IHAC) [1]

Pacienții HBsAg pozitivi cu ciroză decompensată sau insuficiență hepatică acută-cronică trebuie tratați cu ETV sau Tenofovirum (*TDF, TAF**), indiferent de nivelurile de HBV ADN. PEG-IFNα nu trebuie utilizat la pacienții cu ciroză decompensată sau IHAC (LoE 1, recomandare fermă, consens ferm).

Caseta 68. Managementul terapeutic al pacienților cu infecție cronică cu HBV și CHC [1]

- Pacienții cu CHC și HBsAg pozitiv trebuie tratați cu NA, indiferent de nivelurile de ADN HBV (LoE 2, recomandare puternică, consens puternic).
- TDF este sugerat ca NA preferat pentru profilaxia terțiară după tratamentul curativ (de exemplu, intervenție chirurgicală sau terapie locoablativă) pentru CHC (LoE 2, recomandare slabă, consens puternic).

Caseta 69. Aspecte de luat în considerare la tratarea pacienților cu coinfecție HBV/HIV [1]

- Persoanele HBsAg pozitive care trăiesc cu HIV ar trebui să primească tratament anti-HBV indiferent de nivelurile ALT sau ADN-ului HBV (LoE 2, recomandare fermă, consens puternic).
- Terapia antiretrovirală HBV trebuie administrată ca parte a terapiei antiretrovirale HIV. La persoanele HBsAg pozitive care trăiesc cu HIV, terapia antiretrovirală trebuie să conțină Tenofovirum (*TDF sau TAF**) (LoE 1, recomandare fermă, consens ferm).
- Monitorizarea și ajustările tratamentului trebuie efectuate în conformitate cu recomandările pentru pacienții infectați cu monoVHB, ținând cont de coinfecția cu HIV (LoE 5, recomandare fermă, consens puternic).
- În coinfecția HBV/HIV, terapia antiretrovirală care conține medicamente anti-HBV nu trebuie întreruptă din cauza riscului de recurență a HBV și de recidivă biochimică (nivel de evidență 2, recomandat ferm, consens ridicat).

Caseta 70. Aspecte de luat în considerare la tratarea pacienților cu coinfecție HBV/HDV [2]

- Toți pacienții cu coinfecție cronică HBV/HDV (hepatită delta) ar trebui luați în considerare pentru tratament anti-HDV (LoE 3, recomandare fermă).
- Pacienții cu ciroză decompensată trebuie evaluați pentru transplant hepatic (LoE 3, recomandare fermă).
- Toți pacienții cu coinfecție cronică HBV/HDV (hepatită delta) și boală hepatică compensată, indiferent dacă au sau nu ciroză, trebuie luați în considerare pentru tratament cu PEG-IFNα sau Bulevirtidum* (LoE 2 pentru PEG-IFNα și LoE 3 pentru Bulevirtidum*, recomandare fermă).
- Combinația de PEG-IFNα și Bulevirtidum* poate fi luată în considerare la pacienții fără intoleranță sau fără contraindicații la PEG-IFNα (LoE 5, recomandare slabă).

- NA trebuie administrați pacienților cu ciroză compensată sau decompensată (LoE 5, recomandare fermă).
- NA trebuie administrați pacienților fără ciroză dacă nivelurile de ADN-HBV sunt ≥ 2.000 UI/mL (LoE 5, recomandare fermă).
- Pacienții cu boală hepatică decompensată pot fi tratați cu Bulevirtidum* în monoterapie, în funcție de evaluarea individuală a raportului risc-beneficiu. Dacă apare decompensarea în timpul tratamentului cu Bulevirtidum* în monoterapie, terapia poate fi continuată (LoE 4, recomandare slabă, consens puternic).

*Medicamente neînregistrate în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor în Republica Moldova. Acest preparat este aprobat de Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA) în anul 2020 printr-o aprobare condiționată, iar din 2023 a recomandat transformarea într-o aprobare completă pentru tratamentul pacienților cu VHD la pacienții adulți cu boală hepatică compensată, care poate fi administrat în combinație cu o terapie de întreținere împotriva VHB și în caz de eșec, intoleranță sau contraindicație la PegIFN (fiind în faza III de studii clinice).

Note: În prezent, tratamentul cu Bulevirtidum* pentru ciroza decompensată rămâne în afara indicațiilor medicale (off-label), iar utilizarea sa în acest context nu este aprobată de EMA și trebuie evaluată cu atenție, de la caz la caz.

Caseta 71. Tratarea pacienților HBsAg-pozitivi cu coinfecție HBV/HCV [1]

Declarație

• Indicațiile pentru tratamentul anti-HBV sunt în general aceleași ca și cele pentru monoinfecția cronică cu HBV. Cu toate acestea, în contextul terapiei anti-HCV, există factori suplimentari de luat în considerare (*consens puternic*).

Recomandări

- Pacienții HBsAg-pozitivi cu infecție cronică cu HCV trebuie tratați cu antivirale cu acțiune directă specifice HCV (LoE 2, recomandare puternică, consens puternic).
- Toți pacienții cu ciroză HBsAg pozitiv (chiar dacă ADN-ul HBV este nedetectabil) trebuie să primească terapie NA în timpul terapiei antivirale cu acțiune directă anti-HCV pentru a preveni reactivarea HBV (LoE 2, recomandare fermă, consens ferm).
- Tratamentul profilactic cu NA pentru a preveni reactivarea în timpul tratamentului antiviral cu acțiune directă anti-HCV poate fi administrat la pacienții care nu îndeplinesc indicația pentru tratamentul monoinfecției cronice cu HBV (de exemplu, ADN HBV < 2.000 UI/mL, ALT normală și absența fibrozei/cirozei avansate) (LoE 2, recomandare slabă, consens puternic).

Caseta 72 Tratamente antivirale sunt disponibile pentru copii și adolescenți [1]

Declarație

• Tratamentele antivirale aprobate pentru copii și adolescenți includ (*consens puternic*):

- IFN α -2b: aprobat atât de FDA, cât și de EMA pentru copiii cu vârsta de 1 an și peste.
- PEG-IFN α -2a: aprobat pentru utilizarea copiilor cu vârsta de 3 ani și peste.
- Lamivudinum*: aprobată pentru copiii cu vârsta de 3 ani și peste.
- Entecavirum: aprobat pentru copiii cu vârsta de 2 ani și peste.
- Tenofovirum disoproxil fumarat: aprobat de EMA pentru copiii cu vârsta de 2 ani și peste și de FDA pentru cei cu vârsta de 12 ani și peste.
- Tenofovirum alafenamidum*: aprobat de EMA pentru copiii cu vârsta de 6 ani și peste, cu o greutate de cel puțin 25 kg.

Notă: Adefovirum* nu este inclus în listă, deoarece nu mai poate fi recomandat. Pentru tratamentul copiilor și adolescenților cu infecție cronică cu HBV, este important să se consulte specialiști cu experiență în gestionarea acestei grupe de vârstă pentru a determina cel mai potrivit tratament în funcție de vârsta și starea de sănătate a individului. Aceste instrucțiuni nu oferă detalii suplimentare specifice acestei populații.

Caseta 73. Tratament antiviral pentru pacienții cu carcinom hepatocelular CHC (CHC) [1]

- Pacienții cu CHC (CHC) cu HBsAg pozitiv ar trebui să primească întotdeauna terapie antivirală pe termen lung.
- Pacienții cu HBsAg negativ/anti-HBc pozitiv cu CHC ar trebui să primească profilaxie cu NA în funcție de tipul de tratament pentru CHC, în special dacă se utilizează TACE, radioterapie sau terapii combinate

C.2.6 Supraveghere și monitorizare

C.2.6.1 Profilaxia reactivării HBV

Caseta 74. Gestionarea persoanelor cu risc de reactivare a HBV

Recomandări

• Evaluarea riscului de reactivare a HBV și indicația pentru profilaxie se bazează pe markerii HBV (HBsAg, anti-HBc și statusul ADN-ului HBV), regimul imunosupresor planificat și boala de bază care necesită imunosupresie. Prin urmare, statusul HBsAg și anti-HBc trebuie evaluat înainte de începerea terapiei imunosupresive. Persoanele HBsAg pozitive care încep terapia imunosupresoare trebuie să fie supuse aceleiași evaluări clinice recomandate pentru toate persoanele HBsAg pozitive. Persoanele HBsAg negative și anti-HBc pozitive trebuie testate pentru ADN-ul HBV înainte de începerea terapiei imunosupresive (LoE 1, recomandare puternică, consens puternic).

Următoarea secțiune este destinată persoanelor HBsAg pozitive pentru care nu există altfel indicație pentru terapie antivirală. Prin urmare, termenul de profilaxie este utilizat pentru terapia cu analogi nucleoti(zi)dici.

• Persoanele cu HBsAg pozitive cu risc crescut și moderat de reactivare ar trebui să primească terapie antivirală profilactică cu NA (LoE 1, recomandare puternică, consens puternic).

• Persoanele cu HBsAg pozitive și risc scăzut de reactivare nu necesită tratament dacă monitorizarea ADN-ului HBV se efectuează cel puțin o dată la 3 luni. Dacă există îndoieli cu privire la fezabilitatea monitorizării ADN-ului HBV, trebuie inițiată terapia profilactică cu NA (LoE 2, recomandare fermă, consens ferm).

Următoarea secțiune este destinată persoanelor cu HBsAg negativ/anti-HBc pozitiv. Prin urmare, termenul de profilaxie este utilizat pentru terapia cu analogi nucleoti(zi)dici.

• Persoanele cu HBsAg negativ, anti-HBc pozitiv și HBV ADN pozitiv trebuie tratate în același mod ca și persoanele cu HBsAg pozitiv (LoE 2, recomandare fermă, consens ferm).

• Persoanele cu HBsAg negativ, anti-HBc pozitiv și ADN-HBV negativ ar trebui să primească terapie profilactică cu NA dacă este planificată o terapie imunosupresoare asociată cu un risc crescut de reactivare a HBV (LoE 2, recomandare puternică, consens puternic).

• Persoanele cu HBsAg negativ, anti-HBc pozitive și ADN-HBV negativ, care vor primi un regim imunosupresor cu risc moderat sau scăzut de reactivare, nu necesită tratament și trebuie monitorizate atent (HBsAg și/sau ADN-HBV la fiecare 3 luni). Dacă există îndoieli cu privire la fezabilitatea monitorizării HBV, trebuie inițiată terapia profilactică cu NA (LoE 3, recomandare fermă, consens).

Următoarea secțiune este destinată tuturor persoanelor care necesită terapie profilactică NA.

• Pentru profilaxia reactivării HBV trebuie utilizat ETV sau Tenofovirum (*TAF* sau TDF*). Durata profilaxiei cu NA nu este bine definită. Terapia cu NA trebuie administrată timp de cel puțin 6-12 luni după finalizarea terapiei imunosupresoare. În situațiile cu risc ridicat, cum ar fi terapiile care duc la depleția celulelor B, aceasta trebuie continuată timp de cel puțin 18 luni după finalizarea terapiei imunosupresoare. În mod ideal, întreruperea NA ar trebui să respecte criteriile stabilite pentru retragerea NA, în special dacă ADN-ul HBV a fost pozitiv înainte de începerea terapiei cu NA (LoE 3, recomandare fermă, consens ferm).

Tabelul 24. Riscul de reactivare a HBV la persoanele care urmează terapii imunosupresoare [1]

Risc de reactivare	HBsAg-pozitiv sau HBsAg-negativ/anti-HBc-pozitiv, dar ADN-HBV pozitiv	HBsAg-negativ/anti-HBc-pozitiv (ADN-HBV -negativ)*
Ridicat >10%	<ul style="list-style-type: none"> Imunosupresie în contextul transplantului de celule stem⁶⁰⁴ Chimioterapie combinată cu doze mari (<i>de exemplu</i> , <i>R-CHOP</i>)⁶⁰⁵ Terapii care epuizează celulele B⁶⁰⁶ Imunoterapie cu celule CAR-T care vizează celulele B (<i>BCMA</i>, <i>CD19</i>)⁵⁷⁷ Terapii pentru CHC (TACE, radioterapie, rezecție, ablație, terapii sistemice)⁵⁹⁸ Antraciclina⁶⁰⁷ Terapii anti-TNF⁵⁸⁶ Corticosteroizi (>4 săptămâni, >20 mg/zi)⁶⁰⁸ Ciclofosfamidă⁶⁰⁹ Inhibitori JAK⁶¹⁰ Antagoniști ai receptorilor IL-6⁵⁹⁴ Anti-IL-17^{610–612} Inhibitori ai tirozin kinazei^{593,613} 	<ul style="list-style-type: none"> Imunosupresie în contextul transplantului de celule stem⁶¹⁴ Chimioterapie combinată cu doze mari (<i>de exemplu</i> , <i>R-CHOP</i>)⁶⁰⁵ Terapii care epuizează celulele B^{595,596} Terapii pentru CHC (TACE)^{599,600} Antraciclina⁵⁸⁸ Terapie de epuizare a celulelor T cu Belataceptum* – 17% în contextul transplantului⁶¹⁵
Moderat sau intermediar (1-10%)	<ul style="list-style-type: none"> Anti-IL-12/23 (<i>de exemplu</i> , <i>Ustekinumabum</i>)⁵⁸⁶ Terapii de blocare a activării celulelor T (<i>de exemplu</i> , <i>Abataceptum*</i> , <i>Belataceptum*</i>)⁶¹⁶ Inhibitori ai mTOR⁶¹⁷ 	<ul style="list-style-type: none"> Terapii care epuizează celulele T (<i>de exemplu</i> , <i>Abataceptum*</i>)⁵⁷⁷ Imunoterapie cu celule CAR-T Corticosteroizi (>40 mg)⁵⁸⁵ Terapii anti-TNF⁵⁸⁶ Anti-IL-12/23^{586,610} Anti-IL-17⁶¹⁰ Inhibitori JAK^{590,610} Inhibitori ai tirozin kinazei (<i>de exemplu</i> , <i>Ibrutinibum</i>) Ciclofosfamidă⁵²⁴
Scăzut (<1%)	<ul style="list-style-type: none"> Azathioprinum*⁵⁸⁸ Methotrexatum⁵⁸⁸ Mycophenolatum mofetilum⁵⁸⁸ Corticosteroizi (doză mică <10 mg/zi)⁶⁰⁸ Inhibitori ai punctelor de control imun⁵⁸⁸ 	<ul style="list-style-type: none"> Azathioprinum*⁵⁸⁸ Methotrexatum⁵⁸⁸ Mycophenolatum mofetilum⁵⁸⁸ Inhibitori ai mTOR⁶¹⁷ Corticosteroizi (<40 mg/zi) timp de ≤1 săptămână⁵⁸⁵

* Produsele neînregistrate în Nomenclatorul de Stat al medicamentelor

Abrevieri: HBsAg, antigen de suprafață al hepatitei B; HBV, virusul hepatitic B; CHC, carcinom hepatocelular; TACE, chemoembolizare transarterială.

Note: * Clasificarea riscului moderat/ridicat la pacienții cu HBsAg-negativ/anti-HBc-pozitiv se bazează în unele cazuri pe dovezi cu certitudine scăzută, deciziile privind siguranța și profilaxia fiind echilibrate în raport cu evaluarea riscului.

C.3. Supravegherea și managementul infecției cu HBV în contextul transplantului

Caseta 75. Tratamentul pacienților cu infecție cu HBV după transplantul hepatic pentru a preveni recurența HBV [1]

Recomandări:

- Pacienții cu infecție cu HBV care suferă un transplant hepatic trebuie să primească profilaxie pentru a preveni recurența HBV. Terapia profilactică standard recomandată este combinația

dintre un NA (ETV, TDF sau TAF*) și Immunoglobulinum humanum anti-hepatitis B*. Immunoglobulinum humanum anti-hepatitis B* trebuie administrată în faza anhepatică a transplantului hepatic, iar doza de Immunoglobulinum humanum anti-hepatitis B* după transplantul hepatic trebuie ajustată în funcție de concentrațiile anti-HBs. (LoE 1, recomandare puternică, consens puternic).

- Immunoglobulinum humanum anti-hepatitis B* poate fi întreruptă după transplantul hepatic, cu condiția să existe o bună aderență la terapia cu NA cu barieră genetică înaltă și ca pacienții să prezinte un risc scăzut de recurență a HBV (LoE 2, recomandare slabă, consens puternic).
- Profilaxia fără Immunoglobulinum humanum anti-hepatitis B* poate fi luată în considerare după transplantul hepatic, cu condiția să existe o bună aderență la NA și pacienții să prezinte un risc scăzut de recurență a HBV (LoE 2, recomandare slabă, consens puternic).
- În caz de seroreversie a HBsAg după transplantul hepatic, terapia cu imunoglobuline antihepatitei B trebuie întreruptă, în timp ce terapia antivirală cu NA trebuie continuată (LoE 4, recomandare fermă, consens puternic), cu monitorizare HBV-ADN la 3 luni.

Caseta 76. Profilaxie standard post-transplant hepatic la recipient HBsAg-pozitiv. Criterii și calendar de stopare HBIG* [1]

A. MOMENTUL ÎNȚIERII HBIG*

- HBIG* trebuie început în faza anhepatică a transplantului hepatic.

B. ȚINTA ANTI-HBs PENTRU AJUSTAREA HBIG*

- După transplant, doza HBIG se ajustează după anti-HBs, ținând ≥ 50 –100 UI/L în întreținere; EASL citează poziția ELITA cu praguri secvențiale: >500 UI/L până la luna 3, >100 UI/L până la luna 6, >50 UI/L ulterior.

C. CÂND POȚI STOPA HBIG* ȘI CALENDARUL DE MONITORIZARE DUPĂ OPRIRE HBIG* poate fi întrerupt dacă:

- pacientul este risc-scazut de recurență și
- are aderență bună la NA cu barieră genetică înaltă (ETV/TDF/TAF*).
- După stoparea HBIG*, monitorizezi HBsAg + ADN-HBV: la 4–8 săptămâni inițial, apoi la 3 luni în primul an, apoi la 6 luni pe termen lung.

D. FACTORII DE RISC CARE DESCURAJEAZĂ STOPAREA HBIG („STOP-CRITERIA”)

Decizia trebuie individualizată și există factori de risc mai mari de recurență, inclusiv:

- ADN-HBV >100.000 UI/mL la momentul transplantului;
- CHC pre-transplant;
- coinfecție HDV și/sau HIV.

E. ALEGEREA NA POST-TRANSPLANT (NUANȚE RENALE/OSOASE)

Pacienții post-transplant au risc crescut de insuficiență renală/osteopenie (CNI/steroidi), de aceea se recomandă să nu folosești TDF „automat” fără evaluarea factorilor de risc; ETV sau TAF sunt adesea preferabile când există risc renal/osos.

Caseta 77. Managementul infecției cu HBV în contextul transplantului pentru populații speciale: HDV, HIV, CHC [2]

1. Coinfecția HDV: durata tratamentului cu NA + HBIG

- Monoprofilaxia cu NA nu e suficientă: până la date mai solide, se recomandă HBIG + NA:
 - ✓ fie indefinit ca standard de aur,
 - ✓ fie cel puțin 24 luni post-transplant (formulare aliniată cu EASL HDV CPG și poziția ELITA discutată în capitol).

2. La persoanele care trăiesc cu HIV (PLH), transplantul hepatic este asociat cu rezultate similare în ceea ce privește supraviețuirea grefei și a pacientului ca la receptorii HIV-negativi și decizia de a omite sau întrerupe administrarea de imunoglobulină împotriva hepatitei B (HBIG) rămâne incertă.

3. Actual nu se poate face nicio recomandare clară cu privire la întreruperea administrării HBIG la pacienții cu CHC.

Caseta 78. Recomandări de tratament pentru pacienții cu HBsAg negativ care primesc un organ de la un donator anti-HBc pozitiv pentru a preveni reactivarea HBV și infecția de novo [1]

Recomandări

Transplant de ficat de la un donator HBsAg-negativ/anti-HBc-pozitiv:

- Dacă primitorul este HBsAg-negativ/anti-HBc-negativ/anti-HBs-negativ, trebuie administrată profilaxia NA pe termen lung. Nu se recomandă profilaxia combinată cu Immunoglobulinum humanum anti-hepatitis B+ un NA (LoE 2, recomandare fermă, consens ferm).
- Dacă primitorul este HBsAg-negativ/anti-HBc-negativ, dar anti-HBs-pozitiv, riscul de reactivare a HBV este mai mic decât la primitorii anti-HBs-negativi. Cu toate acestea, se recomandă și profilaxia cu un analog nucleoti(z)idic (NA) (LoE 2, recomandare puternică, consens puternic).
- Dacă primitorul este HBsAg negativ, anti-HBc pozitiv și anti-HBs pozitiv, riscul de reactivare a HBV este deosebit de scăzut. Profilaxia cu un NA nu este necesară, dar trebuie efectuată monitorizarea atentă a ADN-ului HBV și a HBsAg. Dacă există îndoieli cu privire la fezabilitatea monitorizării HBV, trebuie inițiată terapia profilactică cu un NA. Dacă apare pozitivitatea ADN-ului HBV și/sau a HBsAg, trebuie inițiată imediat terapia cu un NA (LoE 3, recomandare fermă, consens ferm).
- Dacă apare pozitivitatea ADN-ului HBV și/sau a HBsAg, trebuie inițiată imediat terapia antivirală cu un NA (LoE 2, recomandare fermă, consens puternic).

Transplantul altor organe (de exemplu , transplant de rinichi, inimă, plămâni, pancreas sau celule stem) de la un donator HBsAg-negativ/anti-HBc-pozitiv:

- Profilaxia cu Immunoglobulinum humanum anti-hepatitis B* și/sau un agent antiviral (NA) nu este, în general, recomandată, indiferent de statusul anti-HBs al recipientului transplantului, din cauza riscului general scăzut de infecție cu HBV. Trebuie efectuată monitorizarea ADN-ului HBV și a HBsAg. Dacă ADN-ul HBV și/sau HBsAg devin detectabili, trebuie inițiată imediat terapia antivirală cu NA (LoE 2, recomandare fermă, consens ferm).

Tabelul 25. Conduita la recipientii HBsAg-negativi ai organelor provenite de la donatori HBsAg-negativi/anti-HBc-pozitivi [1]

Organ	Statutul destinatarului		Recomandare
	Anticorpi anti-HBs	Anti-HBc	
Ficat	Negativ	Negativ	Profilaxia cu NA pe termen lung; profilaxia combinată HBIG/NA nu este recomandată
	Pozitiv	Negativ	Riscul de reactivare a HBV este mai mic, dar se recomandă profilaxia cu NA.
	Negativ	Pozitiv	
	Pozitiv	Pozitiv	Riscul de reactivare a HBV este foarte scăzut. Profilaxia cu NA nu este necesară, dar monitorizarea atentă a ADN-ului HBV și a HBsAg este esențială. Se inițiază terapia cu NA dacă monitorizarea HBV nu este fezabilă. O alternativă este profilaxia cu NA timp de 6-12 luni.
Alte organe	Pozitiv/Negativ	Pozitiv/Negativ	Profilaxia cu HBIG/NA nu este în general recomandată din cauza riscului scăzut de infecție cu HBV. Se efectuează monitorizare regulată a ADN-ului HBV și a HBsAg. Se începe terapia cu NA dacă ADN-ul HBV sau HBsAg devin pozitive.

Abrevieri: HBIG, Immunoglobulinum humanum anti-hepatitis B*; HBsAg, antigen de suprafață al hepatitei B; HBV, virusul hepatitei B; NA, analog nucleoz(t)idic.

Caseta 79. Tratatamentul pacienților care primesc un organ de la un donator HBsAg pozitiv [1]

Recomandări

- Toți pacienții care primesc un transplant hepatic de la un donator HBsAg pozitiv trebuie tratați cu un NA foarte puternic (*ETV, TDF, TAF**) (LoE 2, recomandare puternică, consens puternic).
- Pacienții cu hepatită delta cronică nu ar trebui să primească un transplant hepatic de la un donator HBsAg pozitiv (LoE 4, recomandare fermă, consens puternic).
- În cazul altor transplanturi de organe (de exemplu, transplant de rinichi, inimă, plămâni, pancreas sau celule stem) de la un donator HBsAg pozitiv, este indicată profilaxia cu Immunoglobulinum humanum anti-hepatitis B* plus un analog nucleoz(t)idic puternic. În cazul unui transplant de celule stem sau al unei donări de organe solide de la un donator HBsAg pozitiv, donatorul trebuie, de asemenea, tratat cu un analog nucleoz(t)idic extrem de eficient cât mai curând posibil înainte de transplant (LoE 4, recomandare puternică, consens puternic).
- HBIG* nu este necesar în transplant hepatic cu grefă HBsAg-pozitivă.

Caseta 80. Conduita la recipientii HBsAg-negativi ai organelor de la donatori HBsAg-negativi/anti-HBc-pozitivi [1]

- Donator anti-HBc pozitiv (*HBsAg-negativ/anti-HBc-pozitiv*)

Pentru grefă hepatică anti-HBc pozitivă la receptori HBsAg-negativi, profilaxia NA este recomandată în majoritatea scenariilor; HBIG* + NA nu este recomandată (*nu are avantaj evident*).

- Dacă se merge pe „monitorizare fără NA” în scenariul cu risc foarte mic, monitorizarea trebuie să fie fezabilă; dacă nu e fezabilă, inițiezi NA profilactic.
- Calendarul de monitorizare după transplant în aceste setări: HBsAg + HBV-ADN la 3 luni în primul an, apoi la 6 luni.
- Donator HBsAg-pozitiv:
 - Dacă se transplantează ficat HBsAg-pozitiv: recipientul primește NA potent (*ETV/TDF/TAF*) pe termen lung/lifelong; HBIG nu este necesară în acest context (*ficatul e deja infectat*).
 - Pentru alte organe de la donator HBsAg-pozitiv: se indică HBIG + NA potent (și tratament antiviral al donatorului cât mai devreme dacă e living donation/stem cell).

C.4. Prevenirea infecției cu HBV

Vaccinuri disponibile pentru prevenirea infecției cu HBV

- Mai multe vaccinuri recombinante împotriva hepatitei B sunt disponibile la nivel mondial și sunt utilizate în diverse programe de imunizare împotriva infecției cu HBV. Alegerea unui vaccin poate depinde de factori precum disponibilitatea, costul, schema de dozare, eficacitatea și recomandările autorităților sanitare locale (*consens puternic*).

Tabelul 26. Exemple de diferite vaccinuri împotriva hepatitei B [1, 19, 31]

Vaccin	Detalii specifice
Vaccinuri împotriva hepatitei B care conțin o formă recombinantă a proteinei mici de suprafață (S) a hepatitei B și hidroxid de aluminiu ca adjuvant (<i>vaccin hepatic B (ADNr)</i>)	Vaccinuri diferite pentru sugari (utilizare de la naștere) și adulți. Doze mai mari pentru pacienții aflați în/înainte de hemodializă
Vaccinuri împotriva hepatitei B care conțin o formă recombinantă a proteinei mici de suprafață (S) a hepatitei B cu sulfat de hidroxifosfat de aluminiu amorf ca adjuvant (<i>vaccin hepatic B (ADNr)</i>)	Utilizarea este posibilă de la naștere. Doze mai mari pentru pacienții aflați în/înainte de hemodializă
Vaccinuri împotriva hepatitei B care conțin o formă recombinantă a proteinei mici de suprafață (S) a hepatitei B	Utilizarea la persoane cu vârstă >15 ani și care suferă de

și AS04C plus fosfat de aluminiu ca adjuvant (<i>vaccin hepatic B (ADNr)</i>)	insuficiență renală (inclusiv pacienți predializați și dializați)
Vaccinuri combinate (de exemplu , împotriva hepatitei A (vaccin hepatic A (inactivat) și vaccin hepatic B recombinant (ADNr)*) sau împotriva difteriei, tetanosului, pertussisului (acelular), poliomielitei (inactivat), hemophilusului de tip B (<i>de exemplu , Hexyon, Hexacima, Vaxelis</i>))	Unele vaccinuri combinate pot fi utilizate de la vârsta de 6 săptămâni. Vaccinul hepatic A (inactivat) și Vaccinul hepatic B recombinat(ADNr)* poate fi utilizat de la vârsta de 2 ani.
Vaccinuri împotriva hepatitei B care conțin o formă recombinantă a trei proteine de suprafață ale hepatitei B (S, Pre-S1 și Pre-S2) și hidroxid de aluminiu ca adjuvant (<i>vaccin hepatic B (ADNr)</i>)	Vaccin de a treia generație. A se utiliza de la vârsta de 18 ani.
Vaccinuri împotriva hepatitei B care conțin o formă recombinantă a proteinei mici de suprafață (S) a hepatitei B și CpG 1018 (activează receptorul Toll-like 9) ca adjuvant (<i>vaccin anti-hepatitic B (ADN recombinant, cu adjuvant)</i>)	Vaccin de a treia generație. A se utiliza de la vârsta de 18 ani.

Caseta 81. Cine ar trebui vaccinat împotriva hepatitei B și cine ar trebui monitorizat pentru răspunsul la vaccinare [1, 19, 31]

Recomandări

- Vaccinarea universală împotriva hepatitei B pentru toți sugarii, copiii și adolescenții este recomandată cât mai devreme posibil, de preferință înainte de debutul pubertății (LoE 1, recomandare puternică, consens puternic).
- Nou-născuții din mame HBsAg pozitive sau mame cu status HBsAg necunoscut trebuie să primească vaccinul împotriva hepatitei B cât mai curând posibil după naștere, ideal în primele 12 ore, în combinație cu imunizarea pasivă utilizând Immunoglobulinum humanum anti-hepatitis B* pentru a maximiza protecția împotriva transmiterii HBV (LoE 1, recomandare fermă, consens).
- Următoarele grupuri de risc ar trebui vaccinate împotriva infecției cu HBV (LoE 1, recomandare fermă, consens puternic)
 - persoane la care este de așteptat o evoluție severă a hepatitei B din cauza unei imunodeficiențe existente sau așteptate, imunosupresiei sau bolilor cronice, cum ar fi boala hepatică sau renală cronică.
 - Persoane cu risc crescut de expunere non-ocupațională, de exemplu, contactul cu persoane HBsAg-pozitive (parteneri și membri ai familiei persoanelor care trăiesc cu infecție cronică cu HBV), comportament sexual cu risc ridicat, persoane care solicită evaluare pentru tratamentul infecțiilor cu transmitere sexuală, persoane care se injectează cu droguri, persoane încarcerate și pacienți din unități psihiatrice.
 - persoane cu risc crescut de expunere ocupațională, inclusiv stagiaři din domeniul sănătății, interni, studenți, voluntari, personal de laborator și de curățenie din unitățile sanitare, paramedici, personal de intervenție în caz de urgență, ofițeri de poliție, pompieri, soldați și personal din unitățile cu prevalență ridicată a infecției cronice cu HBV.
- În plus, vaccinarea împotriva hepatitei B este sugerată pentru (LoE 4, recomandare slabă, consens puternic):
 - călători internaționali în regiuni cu prevalență ridicată sau moderată a infecției cronice cu HBV.
 - toate celelalte persoane care solicită protecție împotriva infecției cu HBV, indiferent de factorii de risc specifici.
- Evaluarea eficacității post-vaccinare (*anti-HBs*) trebuie efectuată la persoanele aparținând unui grup de risc specific (LoE 2, recomandare fermă, consens puternic).

Declarație

<ul style="list-style-type: none"> • La persoanele care nu aparțin unui grup de risc specific (<i>vezi mai sus</i>), care sunt sănătoase și au sub 40 de ani, nu este necesară o evaluare a eficacității post-vaccinare (<i>anti-HBs</i>) (<i>consens puternic</i>).
<p>Caseta 82. Cum ar trebui efectuată vaccinarea la persoanele imunocompromise [1, 19, 31]</p> <p>Recomandare:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pentru persoanele imunosupresate sau imunodeficiente, inclusiv pacienții cu ciroză sau cei aflați la hemodializă, trebuie administrată o doză crescută de vaccinuri standard (sau de a doua generație) (doză dublă sau doză adaptată pentru pacienții aflați la dializă) sau vaccinuri de a treia generație (LoE 1, recomandare fermă, consens ferm).
<p>Caseta 83. Vaccinare anti-HBV la adulți cu risc de răspuns scăzut (<i>poor responders</i>) (WHO HBV, 2015/2024; EASL HBV, 2025)</p> <ul style="list-style-type: none"> • La adulți cu risc de răspuns vaccinal scăzut (≥ 40–45 ani, DZ tip 2, obezitate, BCR/dializă, imunosupresie, boală hepatică cronică/ciroză, fumători), se poate prefera un vaccin de generația a 3-a dacă este disponibil: <ul style="list-style-type: none"> – Vaccin anti-hepatitic B (ADN recombinant, cu adjuvant) (0, 1 lună, 2 doze) sau – vaccin 3-antigen (<i>Pre-S1/Pre-S2/S</i>) (acolo unde există disponibilitate). • Argument: în studii pivot, vaccinurile de generația a 3-a au obținut seroprotecție mai mare decât vaccin hepatic B (ADNr), în special la vârste mai mari și comorbidități.
<p>Caseta 84. Gestionarea unui răspuns inadecvat la prima schemă de vaccinare [1, 19, 31]</p> <p>Declarație</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rata de seroprotecție este definită ca $\text{anti-HBs} \geq 10 \text{ UI/L}$. Cu toate acestea, pentru grupurile de risc cu risc mai mare de evenimente severe, cum ar fi persoanele imunocompromise, schema de vaccinare este considerată optimă dacă nivelul anti-HBs este $\geq 100 \text{ UI/L}$ la 1-2 luni după ultima vaccinare. Aceasta indică o protecție pe termen lung, posibil pe tot parcursul vieții, împotriva hepatitei B (<i>consens puternic</i>). <p>Recomandări</p> <ul style="list-style-type: none"> • Persoanele cu titru $\text{anti-HBs} \geq 100 \text{ UI/L}$ la 1-2 luni după finalizarea seriei de vaccinări nu necesită monitorizare suplimentară și vaccinare de rapel. Excepțiile includ persoanele imunocompromise, care trebuie să fie supuse unui test de urmărire pentru anti-HBs (și să primească o vaccinare de rapel dacă $\text{anti-HBs} < 100 \text{ UI/L}$). Intervalele de testare anti-HBs variază de la anual la o dată la 10 ani, în funcție de risc (LoE 2, recomandare puternică, consens puternic). • Pentru grupele de risc cu titruri anti-HBs între 10 și 100 UI/L, la 1-2 luni după finalizarea seriei de vaccinare, se sugerează o doză suplimentară de rapel, urmată de reevaluarea titrurilor anti-HBs după 1-2 luni (LoE 3, recomandare slabă, consens puternic). • Persoanele cu titruri $\text{anti-HBs} < 10 \text{ UI/L}$ la 1-2 luni după finalizarea seriei de vaccinare trebuie revaccinate cu o schemă completă de vaccinare (eventual cu o schemă de vaccinare optimizată), iar titrul anti-HBs trebuie determinat din nou după 1-2 luni. Excluderea unei infecții cu HBV în curs de desfășurare (<i>HBsAg</i>, <i>anti-HBc</i>) trebuie luată în considerare înainte de revaccinarea acestor persoane (LoE 1, recomandare fermă, consens ferm).
<p>Caseta 85. Interpretarea titrului anti-HBs după vaccinare și praguri-țintă [1]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Seroprotecție standard: $\text{anti-HBs} \geq 10 \text{ UI/L}$ ($\approx 10 \text{ mUI/mL}$) = prag asociat cu protecție și utilizat în studiile pivot. • Scăderea anti-HBs în timp: la persoane imunocompetente, anti-HBs poate scădea la $< 10 \text{ UI/L}$ în 4–10 ani, dar protecția poate persista prin memorie imunologică (răspuns anamnestic rapid la expunere). • Rapel de rutină: nu este necesar la sugari/copii vaccinați corect fără riscuri specifice sau imunosupresie. • Când crește riscul ulterior (ex. profesie medicală/expunere continuă): se recomandă control serologic și rapel după caz. • Abordare EASL mai conservatoare pentru vulnerabili: EASL recomandă prag-țintă $\text{anti-HBs} \geq 100 \text{ UI/L}$ ($\approx 100 \text{ mUI/mL}$) pentru a defini „răspuns adecvat”, în special la persoane cu risc

crescut de boală severă (imunocompromise), din motive de variabilitate a testelor la valori mici și risc rezidual.

Caseta 86. Managementul răspunsului scăzut/absent la vaccinarea anti-HBV [1]

Momentul evaluării: doze standard finalizate → măsoară anti-HBs la 1–2 luni.

1) Grupuri vulnerabile/imunocompromise sau cu risc de boală severă

- Țintă: anti-HBs ≥ 100 UI/L.
- Dacă anti-HBs < 100 UI/L la 1–2 luni → doze suplimentare până la atingerea pragului, pe cât posibil (*conform schemei locale*).

2) Persoane imunocompetente cu expunere continuă (*occupational/non-occupational*)

- Dacă anti-HBs 10–100 UI/L → se poate considera 1 doză rapel pentru creșterea titrului.
- Dacă anti-HBs ≥ 100 UI/L → nu sunt necesare măsuri suplimentare (în mod uzual).

3) Non-responders / răspuns absent

- Definiție: anti-HBs < 10 UI/L.
- Recomandare: revaccinare cu serie completă; de obicei până la 3 doze suplimentare (*la intervale de 1–3 luni*) pot induce seroconversie la o proporție mare de non-responders.
- Dacă sunt disponibile, se pot utiliza vaccinuri de generația a 3-a (unde există acces) la non-responders/răspuns suboptimal.

4) Regula de siguranță diagnostică

- Dacă HBsAg și anti-HBc nu au fost testate înainte de vaccinare, ele trebuie testate la non-responders, pentru a exclude o infecție HBV subiacentă.

C.5. COMPLICAȚIILE (SUBIECTUL PROTOCOALELOR SEPARATE)

Caseta 87. Complicațiile hepatitei cronice și cirozei hepatice virale B cu sau fără Delta [2]

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

D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

D.1. Instituțiile de asistență medicală primară	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medic de familie • asistent/ă medical/ă de familie • laborant <p>Aparate, utilaj:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tonometru, fonendoscop, electrocardiograf, centimetru, cântar, • acces pentru USG abdominală, • acces pentru endoscopie digestivă superioară, • laborator clinic și biochimic standard pentru determinarea: analizei generale a sângelui, trombocite, analiza generală a urinei, glucoza, colesterolul, timpul de protrombină, bilirubina și fracțiile ei, ALT, AST; • acces pentru analize virusologice: HBsAg, anti-HBc, anti-HCV, anti-HDV (la prezența HBsAg). • Teste-expres pentru HBsAg și antiHCV • GeneXpert pentru quantificarea HBV ADN/ ARN HDV <p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Analogi nucleoti(zi)dici (<i>per os</i>): Tenofovirum, Entecavirum
D.2. Instituțiile/secțiile de asistență medicală specializată de ambulator	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medic-gastroenterolog, si/sau infecționist, si/sau internist • medic-specialist în diagnostic funcțional, • radiolog, medic-laborant clinic, medic laborant biochimic, medic laborant imunolog, • asistent/ă medical/ă <p>Aparate, utilaj:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tonometru, fonendoscop, electrocardiograf, centimetru, cântar, • aparat pentru USG abdominală și elastografie • gastroduodenoscop, • cabinet radiologic, • laborator clinic și biochimic pentru determinarea: analiza generală a sângelui, trombocite, reticulocite, analiza generală a urinei, glucoza, timpul de protrombină, bilirubina și fracțiile ei, ALT, AST, GGTP, fosfataza alcalină, proteina totală și fracțiile ei, albumina, K,Na, Fe seric, transferina, ureea, creatinina, fibrinogenul, lipidograma: HDLC, LDLC, trigliceride, fosfolipide, α-fetoproteina; • laborator imunologic: pentru determinarea markerilor virali ai hepatitelor B, C și D; a markerilor bolilor hepatice autoimune: NAA, AMA, SMA, anti-LKM etc.; • acces pentru efectuarea examinărilor: USG-Doppler Duplex Color, TC/RMN a organelor cavității abdominale. • GeneXpert pentru quantificarea HBV ADN/ ARN HDV sau determinarea cantitativă HBV ADN/ARN HDV prin PCR <p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Analogi nucleoz(iti)dici: Tenofovirum (TDF, TAF*) sau Entecavirum

	<ul style="list-style-type: none"> • Interferon: Peginterferonum alfa- 2a* sau Peginterferonum alfa- 2b*; Bulevirtidum*; HBIg*; vaccin anti-HBV
D.3.1. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secții de terapie și secții de boli infecțioase ale spitalelor raionale, municipale	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medic-internist sau infectionist • medic-specialist în diagnostic funcțional • medic-specialist în ultrasonografie și endoscopie • medic-imagist • asistente medicale • acces la consultații calificate: gastrolog/hepatolog, infecționist, neurolog, nefrolog, endocrinolog, cardiolog, chirurg/gastrochirurg.
	<p>Aparate, utilaj: aparate sau acces pentru efectuarea examinărilor și procedurilor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tonometru, fonendoscop, electrocardiograf, centimetru, cântar, aparat pentru USG abdominală Doppler Duplex Color cu regim de elastografie • gastroduodenoscop, • cabinet radiologic, • laborator clinic și biochimic pentru determinarea: analiza generală a sângelui, trombocite, reticulocite, analiza generală a urinei, glucoza, timpul de protrombină, bilirubina și fracțiile ei, ALT, AST, GGTP, fosfataza alcalină, proteina totală și fracțiile ei, albumina, K,Na, Fe seric, transferina, ureea, creatinina, fibrinogenul, lipidograma: HDLC, LDLC, trigliceride, fosfolipide, α-fetoproteina; • laborator imunologic: pentru determinarea markerilor virali ai hepatitelor B, C și D; a markerilor bolilor hepatice autoimune: NAA, AMA, SMA, anti-LKM etc.; • acces pentru efectuarea examinărilor: USG-Doppler Duplex Color, TC/RMN organelor interne (ficat, splină) • HBV ADN, ARN HDV prin PCR.
	<p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Analogi nucleoti(zi)dici: Tenofovirum (TDF, TAF*) sau Entecavirum • Interferon: Peginterferonum alfa-2a* sau Peginterferonum alfa- 2b*, Interferonum alfa-2a* <p>Medicamente pentru tratamentul patogenetic și simptomatic</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aminoacizi: Arginini hydrochloridum, Aminoplasma Hepa 10% (aminoacizi combinați), Hepasol (aminoacizi combinați), • Plasma nativă, Albuminum de 10 % și de 20 %, • Soluții de electoliți (K, Na), soluție Ringer, Ringer lactat, etc. • Glucosum de 5% și de 10%, • Diuretice (<i>Furosemidum, Torasemidum, Spironolactonum</i>).

D.3.2. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secții de boli infecțioase/gastroenterologie/hepatologie ale spitalelor municipale și republicane	Personal: <ul style="list-style-type: none"> • medic-gastroenterolog/hepatolog • medic-specialist în diagnostic funcțional • medic-specialist în ultrasonografie și endoscopie • medic-imagist • asistent/ă medical/ă • acces la consultații calificate: neurolog, nefrolog, endocrinolog, chirurg/gastrochirurg/transplantolog.
	Aparate, utilaj: aparate sau acces pentru efectuarea examinărilor și procedurilor: <ul style="list-style-type: none"> • tonometru, fonendoscop, electrocardiograf, centimetru, cântar, • aparat pentru USG abdominală Doppler Duplex Color cu regim elastografie • gastroduodenoscop, • cabinet radiologic, • laborator clinic și biochimic pentru determinarea: analiza generală a sângelui, trombocite, reticulocite, analiza generală a urinei, glucoza, timpul de protrombina, INR, bilirubina și fracțiile ei, ALT, AST, GGTP, fosfataza alcalină, proteina totală și fracțiile ei, albumina, K,Na, Fe seric, transferina, ureea, creatinina, fibrinogenul, lipidograma: HDLC, LDLC, trigliceride, fosfolipide, α-fetoproteina, Ca, Cuprul, ceruloplasmină; • laborator imunologic: pentru determinarea markerilor virali ai hepatitelor B, C și D; a markerilor bolilor hepatice autoimune: NAA, AMA, SMA, anti-LKM etc.; • laborator virusologic (determinarea cantitativă a HBV ADN, ARN HCV, ARN HDV și virusurilor hepatotropi) • laborator bacteriologic • laborator de urgență • endoscopie cu ligaturarea sau sclerozarea varicelor esofagiene; • laparoscopie • puncția-biopsia hepatică ghidată ecoscopic • colangiografie endoscopică retrogradă • angiografie • tomografie computerizată a organelor abdominale prin angiografie, RMN.
	Medicamente: <ul style="list-style-type: none"> • Enumerate pentru tratament la nivel de instituții consultative și de diagnostic preponderent pentru introducere parenterală; • Antivirale: Interferonii pegilați alfa 2A și alfa 2B, Tenofovirum, Entecavirum <p>Medicamente pentru tratamentul patogenetic și simptomatic</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aminoacizi: Arginini hydrochloridum, Aminoplasma Hepa 10% (combinație aminoacizi), Hepasol (combinație aminoacizi) • Plasma nativă, Albuminum de 10 % și de 20 %, • Soluții de electoliți (K, Na), soluție Ringer, Ringer lactat, etc. • Glucosum de 5% și de 10%, • Diuretice (<i>Furosemidum, Torasemidum, Spironolactonum</i>).

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

Nr.	Scopul protocolului	Măsurarea atingerii scopului	Metoda de calcul al indicatorului	
			Numărător	Numitor
1.	A îmbunătăți depistarea pacienților cu infecția cronică cu HBV/HDV printre persoanele din grupul de risc	1.1. Ponderea persoanelor din grupul de risc supuse screeningului pentru depistarea infecției cu HBV/HDV pe parcursul unui an (în %)	Numărul persoanelor din grupul de risc supuse screeningului pentru depistarea infecției cu HBV/HDV 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 HBV/HDV pe parcursul unui an (în %)	Numărul pacienților depistați cu infecție cu HBV/HDV pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de persoane din grupul de risc care se află la supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an
2.	A spori măsurile profilactice în domeniul prevenirii progresării bolilor hepatice determinate de infecția cronică cu HBV/HDV	2.1. Ponderea pacienților cu boli hepatice determinate de infecția cronică cu HBV/HDV cărora pe parcursul unui an, în mod documentat, li s-a oferit informație de către medicul de familie privind factorii de risc de progresare a bolii hepatice (în %)	Numărul pacienților cu boli hepatice determinate de infecția cronică cu HBV/HDV, cărora în mod documentat, li s-a oferit informație de către medicul de familie privind factorii de risc al progresării bolii hepatice pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu boli hepatice determinate de infecția cronică cu HBV/HDV care se află la supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an
		2.2. Proporția pacienților cu infecție HBV/HDV cronică cărora pe parcursul unui an, în mod documentat, li s-au apreciat indicatori de profilaxie	Numărul pacienților cu infecție HBV/HDV cronică cărora, în mod documentat, li s-au apreciat indicatori de profilaxie pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu infecție HBV/HDV cronică cărora, li-au fost apreciat indicatori de profilaxie pe parcursul ultimului an
3.	A spori calitatea examinării pacienților cu infecția cronică cu HBV/HDV	Ponderea pacienților cu boli hepatice determinate de infecția cronică HBV/HDV la care au fost formate fișiere pentru inițierea TAV conform recomandărilor PCN ”Hepatita virală B cronică cu sau fără	Numărul pacienților cu boli hepatice determinate de infecția cronică HBV/HDV la care au fost formate fișiere pentru inițierea TAV conform recomandărilor PCN ”Hepatita virală B cronică cu sau fără virusul hepatitei Delta la	Numărul total de pacienți cu infecție HBV/HDV cronică care se află la supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an

Nr.	Scopul protocolului	Măsurarea scopului	Metoda de calcul al indicatorului	
			Numărător	Numitor
		virusul hepatitei Delta la adult” în condiții de ambulatoriu pe parcursul unui an	adult” în condiții de ambulatoriu pe parcursul ultimului an x 100	
4.	A spori calitatea tratamentului cu boli hepatice determinate de infecția cronică cu HBV/HDV	4.1 Proporția pacienților cu infecție cronică cu HBV și cu HBV+HDV supuși tratamentului antiviral conform recomandărilor PCN ”Hepatita virală B cronică cu sau fără virusul hepatitei Delta la adult” pe parcursul unui an	Numărul pacienților cu infecție cronică cu HBV și cu HBV+HDV supuși tratamentului antiviral conform recomandărilor PCN ”Hepatita virală B cronică cu sau fără virusul hepatitei Delta la adult” pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu infecție cronică ci HBV și cu HBV+HDV care se află la supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an
		4.2. Proporția pacienților cu infecție HBV/HDV cronică tratați cu preparate antivirale conform recomandărilor PCN ”Hepatita virală B cronică cu sau fără virusul hepatitei Delta la adult” pe parcursul unui an	Numărul pacienților cu infecție HBV/HDV cronică tratați cu preparate antivirale conform recomandărilor PCN ”Hepatita virală B cronică cu sau fără virusul hepatitei Delta la adult” pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu infecție HBV/HDV cronică care se află la supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an
5.	A reduce ponderea complicațiilor la pacienții cu boli hepatice determinate de infecția cronică HBV/HDV	5.1.1. Ponderea pacienților cu hepatită cronică HBV/HDV care pe parcursul unui an au dezvoltat ciroză	Numărul pacienților cu hepatită cronică HBV/HDV care pe parcursul unui an au dezvoltat ciroză și numărul pacienților cu boli hepatice determinate de infecția cronică cu HBV/HDV, care au dezvoltat carcinom hepatocelular pe parcursul unui an x 100	Numărul total de pacienți cu boli hepatice determinate de infecția cronică HBV/HDV care se află la supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an
		5.1.2. Ponderea pacienților cu boli hepatice determinate de infecția cronică cu HBV/HDV, care au dezvoltat carcinom hepatocelular pe parcursul unui an (în %)		
		5.2. Proporția anuală a deceselor prin boli hepatice determinate de infecția cronică cu HBV/HDV pe parcursul unui an	Numărul de decese prin boli hepatice determinate de infecția HBV/HDV cronică pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu infecție HBV/HDV cronică care se află la supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an

ANEXA 1. ACORDUL EXPERTILOR INTERNAȚIONALI PRIVIND RECOMANDĂRILE PREZENTELOR GHIDURI DE PRACTICĂ CLINICĂ.

Recomandare/declarație	Consens
Pentru screening-ul inițial al infecției cu HBV, trebuie determinați HBsAg și anti-HBc (recomandare fermă). *Recomandarea de a nu include anti-HBs în screening-ul inițial nu a obținut un consens puternic, deoarece unii membri ai panelului Delphi au pledat pentru încorporarea testării anti-HBs în procesul de screening.	94%
Screeningul pentru HBV trebuie efectuat la persoanele (recomandare fermă) : • cu enzime hepatice crescute și/sau semne clinice de boală hepatică • cu ciroză/fibroză hepatică • cu cancer hepatic (<i>CHC sau cancer al tractului biliar</i>) • cu manifestări extrahepatice posibil legate de HBV • cu boală renală în stadiu terminal, supuse hemodializei • cu infecție cu HIV • cu infecție cu HCV • luate în considerare pentru sau urmează terapie imunosupresoare/imunomodulatoare sau chimioterapie • cu imunodeficiență congenitală • luați în considerare pentru transplant de celule stem/măduvă osoasă sau organe și beneficiari ai unor astfel de transplanturi • cu un risc crescut de expunere la HBV ○ persoane din regiuni cu prevalență intermediară spre ridicată a HBsAg ○ membri ai familiei sau ai gospodăriei persoanelor infectate cu HBV ○ parteneri sexuali ai persoanelor infectate cu HBV ○ persoane aflate în unități de îngrijire/corecționale ○ persoane cu parteneri sexuali multipli ○ persoane care solicită examinare sau tratament pentru boli cu transmitere sexuală ○ persoane cu expunere non-medicală la fluidele corporale ○ persoane active și foste persoane care se injectează cu droguri	98%
Screeningul pentru HBV (<i>HBsAg [anti-HBc nu este necesar]</i>) trebuie efectuat pentru a preveni transmiterea la (recomandare fermă) : • Donatori de sânge, țesuturi, spermă și organe • Lucrători din domeniul sănătății • Femei însărcinate	98%
Datorită importanței diagnosticării precoce a infecției cu HBV (prevenirea transmiterii, disponibilitatea unor măsuri de tratament sigure și eficiente), EASL recomandă screening-ul populațional, dincolo de grupurile de risc, pentru a identifica cazuri necunoscute, în special în țările cu endemicitate intermediară spre ridicată.	98%
La persoanele HBsAg pozitive, trebuie luate în considerare criteriile de diagnostic serologice și virologice prezentate în Tabelul 5 (recomandare fermă).	95%
Evaluarea inițială a bolii hepatice trebuie efectuată la toți indivizii HBsAg-pozitivi (recomandare fermă).	100%
Ecografia abdominală trebuie efectuată la momentul diagnosticului la toți indivizii HBsAg pozitivi (recomandare fermă).	98%
Pentru evaluarea fibrozei hepatice și a stadiului bolii hepatice la toți indivizii HBsAg pozitivi, trebuie utilizate metode neinvazive (recomandare fermă).	100%
Biopsia hepatică poate fi efectuată în caz de incertitudine diagnostică, rezultate discordante ale testelor neinvazive sau prezența comorbidităților hepatice (recomandare slabă).	100%
Pentru persoanele recent diagnosticate cu infecție cronică cu HBV, monitorizarea (ALT și ADN-HBV) trebuie efectuată la fiecare 3-6 luni în primul an după diagnosticare sau până la inițierea tratamentului. După această fază inițială, frecvența monitorizării trebuie ajustată la fiecare 6-12 luni, în funcție de faza bolii (recomandare fermă).	95%
Nivelurile de HBsAg trebuie determinate la fiecare 12 luni. Dacă o determinare cantitativă a HBsAg nu este posibilă, un test calitativ pentru HBsAg este cerința minimă (recomandare fermă).	100%

HBeAg și anti-HBe trebuie testați la persoanele HBeAg pozitive la fiecare 12 luni sau când nivelurile ALT sau nivelurile ADN-ului HBV se modifică semnificativ (recomandare fermă).	98%
Pentru evaluarea progresiei fibrozei hepatice trebuie utilizate metode neinvazive. Frecvența și intervalele trebuie individualizate în funcție de factori precum faza bolii și prezența comorbidităților (recomandare fermă).	90%
Scopul clinic al tratamentului infecției cronice cu HBV este de a reduce morbiditatea (ciroză, decompensare hepatică, insuficiență hepatică, CHC) și de a îmbunătăți supraviețuirea. Întrucât criteriile de evaluare clinice precum ciroza, boala hepatică în stadiu terminal și CHC se manifestă pe o perioadă mai lungă de timp, markerii surogat sunt esențiali în definirea succesului tratamentului : • Supresia persistentă a ADN-ului HBV (de preferință ADN-ului HBV nedetectabil) este obiectivul principal al terapiei antivirale. • Pierderea HBsAg este obiectivul final al terapiei. • Normalizarea ALT este un criteriu de evaluare suplimentar. Obiectivele suplimentare ale terapiei antivirale sunt: • Pierderea confirmată a HBeAg și seroconversia la anticorpi anti-HBe (pentru pacienții cu HBeAg pozitiv) în combinație cu ADN HBV <2.000 UI/mL poate servi ca criteriu de evaluare intermediar al tratamentului. • Îmbunătățirea fibrozei hepatice • Îmbunătățirea manifestărilor extrahepatice asociate cu HBV • Îmbunătățirea calității vieții legate de sănătate și a rezultatelor raportate de pacient • Prevenirea transmiterii HBV • Prevenirea reactivării HBV și/sau a hepatitei	100%
În principiu, toate persoanele HBsAg pozitive cu ADN HBV detectabil sunt candidate pentru terapia antivirală. Indicația de tratament se bazează în principal pe nivelurile de ADN HBV și ALT, stadiul fibrozei și riscul de progresie a bolii hepatice și CHC.	95%
Pacienții cu hepatită cronică B HBeAg-pozitiv sau HBeAg-negativ, nivel al ADN-ului HBV ≥ 2.000 UI/mL și valori crescute ale ALT ($> \text{LSVN}$) și/sau fibroză semnificativă trebuie să primească terapie antivirală (LoE 1, recomandare fermă).	98%
Pacienții cu ciroză trebuie tratați dacă ADN-ul HBV este detectabil, indiferent de nivelul viremiei și al ALT serice (LoE 3, recomandare fermă).	100%
Pacienții cu boală hepatică semnificativă (corespunzător unui scor de fibroză Metavir $\geq \text{F2}$ pe histologia hepatică sau definit printr-un LSM ≥ 7 kPa) pot fi tratați dacă ADN-ul HBV este detectabil, indiferent de nivelul viremiei și de ALT seric (LoE 5, recomandare slabă).	96%
Pacienții cu nivel scăzut persistent de ADN-HBV (< 2.000 UI/mL) și nivel persistent crescut de ALT ($> \text{LSVN}$) pot fi tratați. Cu toate acestea, trebuie luat în considerare faptul că pot fi implicate și alte boli hepatice (LoE 5, recomandare slabă).	93%
Persoanele cu infecție cronică cu HBV HBeAg-pozitivă sau HBeAg-negativă necesită o evaluare personalizată pentru a determina indicația de tratament adecvată (pentru detalii, consultați următoarele două recomandări)	98%
La persoanele tinere (< 30 ani) cu infecție cronică cu HBV-HBeAg-pozitiv, niveluri ALT persistent normale, fără fibroză hepatică semnificativă, fără antecedente familiale de CHC și fără afecțiuni imunosupresoare, dovezile clinice actuale nu susțin tratamentul antiviral imediat. Cu toate acestea, beneficiile potențiale ale terapiei precoce - cum ar fi reducerea integrării ADN-ului HBV și a expansiunii clonale - ar trebui echilibrate cu necesitatea unei respectări stricte a tratamentului zilnic pe termen lung și dificultatea de a obține o supresie virală rapidă și completă la pacienții cu încărcături virale mari.	94%
Persoanele cu infecție cronică HBeAg-pozitivă și un risc crescut de CHC trebuie tratate (LoE 3, recomandare fermă).	98%
Persoanele cu infecție cronică HBeAg-pozitivă și manifestări extrahepatice legate de HBV trebuie tratate (LoE 4, recomandare fermă).	100%

Persoanele cu infecție cronică HBeAg-pozitivă care sunt luate în considerare pentru terapie imunosupresoare sau care sunt imunocompromise ar trebui să primească tratament antiviral pentru a preveni hepatita (LoE 2, recomandare fermă).	100%
Persoanele selectate cu infecție cronică HBeAg-pozitivă pot fi tratate pentru a preveni transmiterea HBV (LoE 3, recomandare slabă).	95%
La femeile însărcinate cu ADN HBV ≥ 200.000 UI/mL, trebuie administrată terapie antivirală pentru a preveni transmiterea de la mamă la copil (recomandare specifică, vezi „Care sunt recomandările de tratament pentru femeile însărcinate cu HBsAg pozitiv?”) (LoE 1, recomandare fermă).	96%
Pacienții cu infecție cronică HBeAg-negativă (ADN HBV persistent < 2.000 UI/mL, ALT persistent normală, fără semne de fibroză hepatică) prezintă un risc scăzut de progresie a bolii și de transmitere și, de obicei, nu necesită tratament antiviral imediat.	98%
Persoanele cu infecție cronică HBeAg-negativă și risc crescut de CHC trebuie tratate (LoE 4, recomandare fermă)	98%
Persoanele cu infecție cronică HBeAg-negativă și manifestări extrahepatice legate de HBV trebuie tratate (LoE 4, recomandare fermă)	98%
Persoanele cu infecție cronică HBeAg negativă care sunt luate în considerare pentru terapie imunosupresoare sau care sunt imunocompromise ar trebui să primească terapie antivirală pentru a preveni reactivarea HBV/hepatita (LoE 2, recomandare fermă)	100%
Persoanele selectate cu infecție cronică HBeAg-negativă pot fi tratate pentru a preveni transmiterea HBV (LoE 4, recomandare slabă). *Recomandarea nu a ajuns la un consens puternic, deoarece unii participanți la panel au susținut că infecția cronică HBeAg-negativă este de obicei asociată cu niveluri foarte scăzute de ADN HBV, rezultând un risc minim de transmitere care poate să nu justifice tratamentul antiviral de rutină. Cu toate acestea, această recomandare rămâne relevantă pentru persoanele care efectuează proceduri predispuse la expunere pentru a reduce și mai mult orice risc potențial de transmitere.	90%
Două opțiuni terapeutice diferite sunt recomandate pentru tratamentul infecției cronice cu HBV: NA sau PEG-IFN α .	98%
Atunci când se alege între NA și PEG-IFN α ca tratamente de primă linie, trebuie luate în considerare în mod cuprinzător caracteristicile distincte ale fiecărei opțiuni de tratament (<i>Tabelul 10</i>) și preferințele individuale ale pacientului (LoE 1, recomandare fermă).	98%
ETV, TDF sau TAF ar trebui utilizate ca terapie de primă linie pentru NA. La alegerea între ETV, TDF și TAF, trebuie luate în considerare comorbiditățile (în special insuficiența renală și reducerea densității osoase) și circumstanțele concomitente (de exemplu , femeile aflate la vârsta fertilă, sarcina, vârsta), precum și terapiile anterioare (LoE 1, recomandare fermă).	98%
Determinarea nivelurilor de ADN-HBV și ALT trebuie efectuată la fiecare 3-6 luni până la obținerea unui răspuns virologic (vezi definiția răspunsului la tratament). Ulterior, intervalul de monitorizare poate fi extins la 6-12 luni pentru terapia cu ETV sau Tenofovirum (<i>TDF sau TAF*</i>) (LoE 2, recomandare fermă).	100%
Statusul HBsAg trebuie testat la fiecare 12 luni. În mod ideal, ar trebui efectuată o determinare cantitativă a HBsAg (LoE 3, recomandare fermă).	98%
Se recomandă testarea HBeAg și anti-HBe la pacienții HBeAg-pozitivi la fiecare 12 luni (LoE 2, recomandare slabă).	94%
Funcția renală trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului și monitorizată periodic în timpul tratamentului pentru a ajusta doza de NA (LoE 1, recomandare fermă).	98%

Tratamentul cu TDF trebuie schimbat cu un alt NA (<i>ETV sau TAF</i>) dacă rata de filtrare glomerulară scade, dacă apare tubulopatia și în caz de hipofosfatemie sau osteoporoză. Terapiile anterioare și rezistența trebuie luate în considerare la alegerea NA (LoE 1, recomandare fermă).	96%
Evaluarea neinvazivă a fibrozei trebuie efectuată la fiecare 12-24 de luni (LoE 3, recomandare fermă).	90%
În cazul unui răspuns virologic parțial sau al lipsei de răspuns virologic, trebuie evaluată în primă instanță aderența pacientului la tratament (LoE 1, recomandare fermă).	100%
Un test pentru variantele HBV asociate cu rezistența la NA poate fi efectuat dacă se confirmă aderența la tratament (LoE 2, recomandare slabă).	98%
În cazul unui răspuns virologic parțial, al lipsei de răspuns virologic sau al rezistenței virologice, se recomandă următoarele ajustări ale tratamentului (LoE 1-2, recomandare fermă) : • Trecerea la Tenofovirum (<i>TDF sau TAF*</i>) dacă s-a utilizat anterior un analog nucleozidic (<i>LoE 1</i>). • Trecerea la ETV sau Tenofovirum (<i>TDF sau TAF*</i>) dacă s-a utilizat anterior Adefovirum* (<i>LoE 1</i>). • Trecerea la ETV sau asocierea acestuia dacă s-a utilizat anterior Tenofovirum (<i>TDF sau TAF*</i>) (<i>LoE 2</i>).	98%
În cazul unui nivel scăzut persistent de ADN HBV ($<2.000 \text{ UI/mL}$) sau al unor puncte slabe în timpul tratamentului cu Tenofovirum (<i>TDF sau TAF*</i>) sau ETV, tratamentul nu necesită ajustarea imediată în absența fibrozei hepatice avansate și când rezistența a fost exclusă. Trebuie luate în considerare posibilele explicații, cum ar fi aderența slabă la tratament sau absorbția redusă la nivel intestinal (LoE 4, recomandare slabă).	100%
La pacienții cu ciroză, obiectivul este de a obține un nivel nedetectabil de HBV ADN, ideal după 12 luni de tratament. Dacă acest lucru nu se realizează, trebuie luată în considerare ajustarea tratamentului (LoE 3, recomandare fermă).	98%
Terapia antivirală cu NA trebuie întreruptă numai după consultarea unui medic cu experiență în tratamentul hepatitei B și dacă este garantată o monitorizare atentă. Nivelurile de HBsAg, statusul HBeAg, comorbiditățile, durata supresiei ADN-ului HBV, stadiul fibrozei hepatice, pe lângă înțelegerea și preferințele pacientului, trebuie luate în considerare (LoE 2, recomandare fermă).	100%
Terapia antivirală cu NA trebuie stopată după pierderea confirmată a HBsAg, cu sau fără seroconversie anti-HBs, în absența factorilor de risc coexistenți (LoE 2, recomandare fermă).	93%
Când se ia în considerare întreruperea NA la persoanele cu HBsAg pozitive, nivelurile de HBsAg trebuie utilizate pentru a selecta pacienții (LoE 2, recomandare fermă)	96%
La pacienții cu HBeAg pozitiv fără boală hepatică avansată, terapia antivirală cu NA poate fi oprită la 12 luni după seroconversia HBeAg/anti-HBe confirmată și ADN-ul HBV nedetectabil, dacă se garantează o monitorizare atentă după terminarea terapiei (LoE 2, recomandare slabă) *Având în vedere riscul mai mare de recidivă clinică după întreruperea terapiei cu NA la pacienții inițial HBeAg pozitivi, recomandarea nu a obținut un consens puternic. Unii membri ai panelului și-au exprimat preferința față de oprirea terapiei înainte de pierderea HBsAg.	87%
La pacienții selectați cu HBeAg negativ, fără boală hepatică avansată, terapia cu NA poate fi întreruptă înainte de pierderea HBsAg dacă ADN-ul HBV a fost nedetectabil timp de cel puțin 3-4 ani, nivelul HBsAg este scăzut și monitorizarea atentă este garantată după terminarea terapiei (LoE 1-2, recomandare slabă). *Deși dovezile privind eficacitatea și siguranța opririi terapiei cu NA la pacienții selectați sunt puternice (Nivelul de evidență 1 din studiul prospectiv german STOP-NUC), recomandarea nu a obținut un consens puternic. Persistă îngrijorări cu privire la riscul potențial de pusee dacă întreruperea tratamentului este implementată pe scară	89%

largă în practica clinică generală, mai degrabă decât în medii specializate de specialitate.	
Pe lângă nivelul HBsAg, nivelul HBcrAg și ARN HBV poate fi utilizat pentru a îmbunătăți stratificarea pacienților înainte de întreruperea terapiei (LoE 3, recomandare slabă). *Deși dovezile care susțin utilizarea HBcrAg și ARN HBV rămân limitate, am optat pentru o recomandare slabă, recunoscând importanța îmbunătățirii stratificării pacienților pentru abordarea de întrerupere a NA. Cu toate acestea, această recomandare nu a obținut un consens puternic în rândul participanților la panel.	78%
Factorii predictivi trebuie utilizați pentru a ghida decizia de inițiere a tratamentului cu PEG-IFNα. În plus, trebuie luate în considerare efectele secundare asociate cu PEG-IFNα, iar preferințele pacientului privind tratamentul trebuie luate în considerare pentru a sprijini procesul decizional (LoE 2, recomandare fermă).	100%
PEG-IFNα trebuie administrat o dată pe săptămână, de obicei timp de 48 de săptămâni. Doza de PEG-IFNα-2a trebuie să fie de 180 μg săptămânal (s.c.) (LoE 1, recomandare fermă).	100%
Regulile de oprire trebuie luate în considerare pe baza determinărilor cantitative ale ADN-ului HBV și ale HBsAg în săptămânile de tratament 12 și 24 (LoE 2, recomandare fermă).	96%
Terapia combinată de novo cu PEG-IFNα și analogi nucleoz(t)idici (NA) nu poate fi, în general, recomandată. PEG-IFNα ca terapie suplimentară poate fi luat în considerare la pacienții selectați cu HBsAg negativ, care urmează terapie NA și prezintă niveluri scăzute de HBsAg (LoE 2, recomandare slabă). *Deși dovezile pentru terapia suplimentară cu PEG-IFNα sunt limitate, am decis în favoarea unei recomandări slabe de a menține această opțiune disponibilă pentru pacienți selectați în centre cu experiență. Așa cum era de așteptat, nu s-a obținut un consens puternic.	84%
În timpul și după tratamentul cu PEG-IFNα, trebuie efectuate regulat analize de sânge legate de siguranță și trebuie monitorizate reacțiile adverse (LoE 1, recomandare fermă).	100%
Se recomandă includerea pacienților cu risc de CHC în programele de supraveghere. Concentrația acestei recomandări pentru supravegherea CHC se bazează pe nivelul individual de risc (LoE 2, recomandare fermă).	100%
Evaluarea individuală a riscurilor poate fi îmbunătățită prin aplicarea scorurilor de risc pentru CHC (LoE 2, recomandare slabă).	95%
Supravegherea CHC trebuie să includă ecografii abdominale efectuate la fiecare 6 luni de către un operator cu experiență la toate populațiile cu risc (LoE 2, recomandare fermă).	100%
Supravegherea CHC trebuie continuată la pacienții cu risc, indiferent de terapia antivirală eficientă sau de pierderea HBsAg (LoE 2, recomandare fermă).	98%
Alte modalități imagistice (tomografie computerizată cu substanță de contrast, RMN) trebuie utilizate dacă ecografia abdominală nu poate oferi informații fiabile (LoE 3, recomandare fermă).	100%
Biomarkerii tumorali (<i>de exemplu</i> , <i>alfa-fetoproteina [AFP]</i>) pot fi utilizați în plus față de imagistică pentru supravegherea CHC (LoE 2 (<i>pentru AFP</i>), recomandare slabă). * Unii participanți la panel, inclusiv reprezentanți ai pacienților, au pledat pentru transformarea recomandării de utilizare a biomarkerilor precum AFP într-o recomandare fermă. Acest lucru subliniază o nevoie critică neacoperită de biomarkeri mai eficienți pentru a îmbunătăți predicția riscului de CHC.	91%

Având în vedere rata ridicată de eliminare spontană a HBsAg în timpul infecției acute cu HBV la adulți, tratamentul antiviral nu este necesar în acest context clinic, atâta timp cât funcția hepatică sintetică nu este afectată.	100%
Pacienții cu hepatită B acută și funcție hepatică sintetică afectată trebuie tratați cu analog nucleoz(t)idic (NA) și trebuie gestionați în cooperare cu un centru de transplant (LoE 2, recomandare fermă).	100%
La femeile gravide care urmează terapie antivirală, tratamentul cu Tenofovirum (<i>TDF</i> , <i>TAF</i> *) trebuie continuat, iar ETV sau Adefovirum* trebuie schimbate cu Tenofovirum (<i>TDF</i> , <i>TAF</i> *). Tratamentul cu PEG-IFN α trebuie întrerupt și trecut la Tenofovirum (<i>TDF</i> , <i>TAF</i> *) (LoE 2, recomandare fermă).	100%
Femeile gravide netratate trebuie să primească terapie antivirală în timpul sarcinii în următoarele cazuri (LoE 1, recomandare fermă): • Hepatită cronică, în conformitate cu recomandările pentru femeile care nu sunt gravide. • Niveluri ADN HBV ≥ 200.000 UI/mL, pentru a preveni transmiterea HBV de la mamă la copil. • HBeAg pozitiv”. pozitiv, indiferent de nivelul ADN HBV, în zonele în care testarea ADN HBV nu este disponibilă, pentru a preveni transmiterea de la mamă la copil.	96%
Tratamentul pentru prevenirea transmiterii de la mamă la copil ar trebui, în mod ideal, inițiat înainte de ultimul trimestru de sarcină. Tenofovirum (<i>TDF</i> , <i>TAF</i>) trebuie utilizat în timpul sarcinii (LoE 2, recomandare fermă).	98%
Profilaxia antivirală maternă cu Tenofovirum poate fi continuată pe termen lung după naștere pentru a menține supresia virală (LoE 2, recomandare slabă).	95%
În timpul profilaxiei antivirale materne cu Tenofovirum, nou-născutul poate fi alăptat (LoE 4, recomandare slabă).	100%
Pacienții HBsAg pozitivi cu ciroză decompensată sau insuficiență hepatică acută-cronică trebuie tratați cu ETV sau Tenofovirum (<i>TDF</i> , <i>TAF</i> *), indiferent de nivelurile de ADN HBV. PEG-IFN α nu trebuie utilizat la pacienții cu ciroză decompensată sau ACLF (LoE 1, recomandare fermă).	100%
Pacienții cu CHC și HBsAg pozitivi trebuie tratați cu NA, indiferent de nivelurile de ADN HBV (LoE 2, recomandare fermă).	100%
TDF este sugerat ca NA preferat pentru profilaxia terțiară după tratamentul curativ (de exemplu , intervenție chirurgicală sau terapie locoablativă) pentru CHC (LoE 2, recomandare slabă).	96%
Persoanele HBsAg pozitive care trăiesc cu HIV ar trebui să primească tratament anti-HBV indiferent de nivelurile ALT sau ADN-ului HBV (LoE 2, recomandare fermă).	98%
Terapia anti-HBV trebuie administrată ca parte a terapiei antiretrovirale HIV. La persoanele HBsAg pozitive care trăiesc cu HIV, terapia antiretrovirală trebuie să conțină Tenofovirum (<i>TDF</i> sau <i>TAF</i> *) (LoE 1, recomandare fermă).	100%
Monitorizarea și ajustările tratamentului trebuie efectuate în conformitate cu recomandările pentru pacienții infectați cu monoVHB, ținând cont de coinfecția cu HIV (LoE 5, recomandare fermă).	100%
Terapia antiretrovirală care conține anti-HBV nu trebuie întreruptă în cazul coinfecției HBV/HIV din cauza riscului de rebound HBV și recidivă biochimică (LoE 2, recomandare fermă).	100%
Pacienții cu boală hepatică decompensată pot fi tratați cu Bulevirtidum* în monoterapie, în funcție de evaluarea individuală a raportului risc-beneficiu. Dacă apare decompensarea în timpul terapiei cu Bulevirtidum* în monoterapie, terapia poate fi continuată (LoE 4, recomandare slabă).	95%
Indicațiile pentru tratamentul anti-HBV sunt în general aceleași ca și cele pentru monoinfecția cronică cu HBV. Cu toate acestea, în contextul terapiei anti-HCV, există factori suplimentari de luat în considerare.	100%

Pacienții HBsAg-pozitivi cu infecție cronică cu HCV trebuie tratați cu antivirale cu acțiune directă specifice HCV (LoE 2, recomandare fermă).	100%
Toți pacienții cu ciroză HBsAg pozitiv (chiar dacă ADN-ul HBV este nedetectabil) trebuie să primească terapie NA în timpul terapiei antivirale cu acțiune directă anti-HCV pentru a preveni reactivarea HBV (LoE 2, recomandare fermă).	100%
Tratamentul profilactic cu NA pentru a preveni reactivarea în timpul tratamentului antiviral cu acțiune directă anti-HCV poate fi administrat la pacienții care nu îndeplinesc indicația pentru tratamentul monoinfecției cronice cu HBV (de exemplu , ADN HBV <2.000 UI/mL, ALT normală și absența fibrozei/cirozei avansate) (LoE 2, recomandare slabă).	95%
Tratamentele antivirale aprobate pentru copii și adolescenți includ : •IFN α -2b: aprobat atât de FDA, cât și de EMA pentru copiii cu vârsta de 1 an și peste. •PEG-IFN α -2a: aprobat pentru copiii cu vârsta de 3 ani și peste. •Lamivudinum*: aprobată pentru copiii cu vârsta de 3 ani și peste. •Entecavirum: aprobat pentru copiii cu vârsta de 2 ani și peste. • Tenofovirum disoproxili fumaras: aprobat de EMA pentru copiii cu vârsta de 2 ani și peste și de FDA pentru cei cu vârsta de 12 ani și peste. •Tenofovirum alafenamidum*: aprobată de EMA pentru copiii cu vârsta de 12 ani și peste sau cei cu greutatea mai mare de 35 kg, indiferent de vârstă.	98%
Evaluarea riscului de reactivare a HBV și indicația pentru profilaxie se bazează pe markerii HBV (HBsAg, anti-HBc și statusul ADN-ului HBV), regimul imunosupresor planificat și boala de bază care necesită imunosupresie (Tabelul 14). Prin urmare, statusul HBsAg și anti-HBc trebuie evaluat înainte de inițierea terapiei imunosupresive. Persoanele HBsAg pozitive care încep terapia imunosupresoare trebuie să fie supuse aceleiași evaluări clinice recomandate pentru toate persoanele HBsAg pozitive. Persoanele HBsAg negative și anti-HBc pozitive trebuie testate pentru ADN-ul HBV înainte de inițierea terapiei imunosupresive (LoE 1, recomandare fermă).	98%
Persoanele cu HBsAg pozitive cu risc ridicat și moderat de reactivare ar trebui să primească terapie antivirală profilactică cu NA (LoE 1, recomandare fermă).	100%
Persoanele cu HBsAg pozitive și risc scăzut de reactivare nu necesită tratament dacă monitorizarea ADN-ului HBV se efectuează cel puțin o dată la 3 luni. Dacă există îndoieli cu privire la fezabilitatea monitorizării ADN-ului HBV, trebuie inițiată terapia profilactică cu NA (LoE 2, recomandare fermă).	98%
Persoanele HBsAg negative, anti-HBc pozitive și HBV ADN pozitive trebuie tratate în același mod ca și persoanele HBsAg pozitive (LoE 2, recomandare fermă).	100%
Persoanele cu HBsAg negativ, anti-HBc pozitiv și HBV ADN negativ ar trebui să primească terapie profilactică cu NA dacă este planificată o terapie imunosupresoare asociată cu un risc crescut de reactivare a HBV (LoE 2, recomandare fermă).	98%
Persoanele cu HBsAg negativ, anti-HBc pozitive și HBV ADN negativ, care vor primi un regim imunosupresor cu risc moderat sau scăzut de reactivare, nu necesită tratament și trebuie monitorizate atent (HBsAg și/sau ADN HBV la fiecare 3 luni). Dacă există îndoieli cu privire la fezabilitatea monitorizării HBV, trebuie inițiată terapia profilactică cu NA (LoE 3, recomandare fermă).	93%
Pentru profilaxia reactivării HBV trebuie utilizat ETV sau Tenofovirum (TAF* sau TDF). Durata profilaxiei cu NA nu este bine definită. Terapia cu NA trebuie administrată timp de cel puțin 6-12 luni după finalizarea terapiei imunosupresoare. În contexte cu risc ridicat, cum ar fi terapiile care duc la depleția celulelor B, aceasta trebuie continuată timp de cel puțin 18 luni după finalizarea terapiei imunosupresoare. În mod ideal, întreruperea NA ar trebui să respecte criteriile stabilite pentru retragerea NA, în special dacă ADN-ul HBV a fost pozitiv înainte de începerea terapiei cu NA (LoE 3, recomandare fermă).	96%

Pacienții cu infecție cu HBV care suferă un transplant hepatic trebuie să primească profilaxie pentru a preveni recurența HBV. Terapia profilactică standard recomandată este combinația dintre un NA (<i>ETV, TDF sau TAF*</i>) și Immunoglobulinum humanum anti-hepatitis B*. Immunoglobulinum humanum anti-hepatitis B* trebuie administrată în faza anhepatică a transplantului hepatic, iar după transplantul hepatic doza trebuie ajustată în funcție de concentrațiile anti-HBs (LoE 1, recomandare fermă).	96%
Immunoglobulinum humanum anti-hepatitis B* poate fi întreruptă după transplantul hepatic, cu condiția să existe o bună aderență la terapia cu NA cu barieră genetică înaltă și ca pacienții să prezinte un risc scăzut de recurență a HBV (LoE 2, recomandare slabă).	96%
Profilaxia fără Immunoglobulinum humanum anti-hepatitis B* poate fi luată în considerare după transplantul hepatic, cu condiția să existe o bună aderență la NA și pacienții să prezinte un risc scăzut de recurență a HBV (LoE 2, recomandare slabă).	100%
În caz de seroreversie a HBsAg după transplantul hepatic, terapia cu Immunoglobulinum humanum anti-hepatitis B* trebuie întreruptă, în timp ce terapia antivirală cu analog nucleoz(t)idic trebuie continuată (LoE 4, recomandare fermă).	100%
Transplant de ficat de la un donator HBsAg-negativ/anti-HBc-pozitiv:	
• Dacă primitorul este HBsAg-negativ/anti-HBc-negativ/anti-HBs-negativ, trebuie administrată profilaxia NA pe termen lung. Nu se recomandă profilaxia combinată cu Immunoglobulinum humanum anti-hepatitis B* + un NA (LoE 2, recomandare fermă).	98%
• Dacă primitorul este HBsAg-negativ/anti-HBc-negativ, dar anti-HBs-pozitiv, riscul de reactivare a HBV este mai mic decât la primitorii anti-HBs-negativi. Cu toate acestea, se recomandă și profilaxia cu un agent anti-vaccin (NA) (LoE 2, recomandare fermă).	100%
• Dacă primitorul este HBsAg negativ, anti-HBc pozitiv și anti-HBs pozitiv, riscul de reactivare a HBV este deosebit de scăzut. Profilaxia pentru NA nu este necesară, dar trebuie efectuată monitorizarea atentă a ADN-ului HBV și a HBsAg. Dacă există îndoieli cu privire la fezabilitatea monitorizării HBV, trebuie inițiată terapia profilactică pentru NA. Dacă apare pozitivitatea ADN-ului HBV și/sau a HBsAg, trebuie inițiată imediat terapia pentru NA cu un NA (LoE 3, recomandare fermă).	98%
• Dacă apare pozitivitatea ADN-ului HBV și/sau a HBsAg, trebuie inițiată imediat terapia antivirală cu un analgezic (LoE 2, recomandare fermă).	100%
Transplantul altor organe (de exemplu , transplant de rinichi, inimă, plămâni, pancreas sau celule stem) de la un donator HBsAg-negativ/anti-HBc-pozitiv:	
• Profilaxia cu Immunoglobulinum humanum anti-hepatitis B* și/sau un agent antiviral (NA) nu este, în general, recomandată, indiferent de statusul anti-HBs al receptorului transplantului, din cauza riscului general scăzut de infecție cu HBV. Trebuie efectuată monitorizarea ADN-ului HBV și a HBsAg. Dacă ADN-ul HBV și/sau HBsAg devin detectabile, trebuie inițiată imediat terapia antivirală cu NA (LoE 2, recomandare fermă).	95%
Toți pacienții care primesc un transplant hepatic de la un donator HBsAg pozitiv trebuie tratați cu un NA foarte puternic (<i>ETV, TDF, TAF*</i>) (LoE 2, recomandare fermă).	100%
Pacienții cu hepatită cronică delta nu trebuie să primească transplant hepatic de la un donator HBsAg pozitiv (LoE 4, recomandare fermă).	100%
În cazul altor transplanturi de organe (de exemplu , transplant de rinichi, inimă, plămâni, pancreas sau celule stem) de la un donator HBsAg pozitiv, este indicată profilaxia cu Immunoglobulinum humanum anti-hepatitis B* plus un analog nucleoz(t)idic puternic. În cazul unui transplant de celule stem sau al unei donări de	100%

organe solide de la un donator HBsAg pozitiv, donatorul trebuie, de asemenea, tratat cu un analog nucleoz(t)idic extrem de eficient cât mai curând posibil înainte de transplant (LoE 4, recomandare fermă).	
Mai multe vaccinuri recombinante împotriva hepatitei B sunt disponibile la nivel mondial și sunt utilizate în diverse programe de imunizare împotriva infecției cu HBV. Alegerea unui vaccin poate depinde de factori precum disponibilitatea, costul, schema de dozare, eficacitatea și recomandările autorităților sanitare locale.	100%
Vaccinarea universală împotriva hepatitei B pentru toți sugarii, copiii și adolescenții este recomandată cât mai devreme posibil, de preferință înainte de debutul pubertății (LoE 1, recomandare fermă).	100%
Nou-născuții mamelor HBsAg pozitive sau mamelor cu status HBsAg necunoscut ar trebui să primească vaccinul împotriva hepatitei B cât mai curând posibil după naștere, ideal în primele 12 ore, în combinație cu imunizare pasivă utilizând Immunoglobulinum humanum anti-hepatitis B* pentru a maximiza protecția împotriva transmiterii HBV (LoE 1, recomandare fermă). * Recomandarea privind vaccinarea cu doză la naștere nu a obținut un consens puternic și participanții la panelul Delphi nu au furnizat comentarii specifice cu privire la vaccinarea combinată cu doză activă și pasivă la naștere. Cu toate acestea, un comentariu a subliniat importanța administrării primei doze de vaccin HBV tuturor nou-născuților în primele 24 de ore după naștere, indiferent de statusul HBsAg matern, în conformitate cu recomandările OMS (www.who.int). Această recomandare este deosebit de importantă în regiunile cu o prevalență ridicată a HBsAg și unde screening-ul de rutină pentru HBsAg în timpul sarcinii nu este implementat, deoarece servește drept strategie cheie pentru prevenirea transmiterii HBV.	93%
Următoarele grupuri de risc ar trebui vaccinate împotriva infecției cu HBV (LoE 1, recomandare fermă) : • persoane la care este de așteptat o evoluție severă a hepatitei B din cauza unei imunodeficiențe existente sau așteptate, imunosupresiei sau bolilor cronice, cum ar fi boala hepatică sau renală cronică. • persoane cu un risc crescut de expunere non-ocupatională, de exemplu, contactul cu persoane HBsAg-pozitive (parteneri și membri ai familiei persoanelor care trăiesc cu infecție cronică cu HBV), comportament sexual cu risc ridicat, persoane care solicită evaluare pentru tratamentul infecțiilor cu transmitere sexuală, persoane care se injectează cu droguri, persoane încarcerate și pacienți din unități psihiatrice. • persoane cu risc crescut de expunere ocupațională, inclusiv stagiași din domeniul sănătății, interni, studenți, voluntari, personal de laborator și de curățenie din unitățile sanitare, paramedici, personal de intervenție în caz de urgență, ofițeri de poliție, pompieri, soldați și personal din unități cu o prevalență ridicată a infecției cronice cu HBV.	98%
În plus, vaccinarea împotriva hepatitei B este recomandată pentru (LoE 4, recomandare slabă): • călători internaționali în regiuni cu prevalență ridicată sau moderată a infecției cronice cu HBV. • toate celelalte persoane care solicită protecție împotriva infecției cu HBV, indiferent de factorii de risc specifici.	100%
Evaluarea eficacității post-vaccinare (<i>anti-HBs</i>) trebuie efectuată la persoanele aparținând unui grup de risc specific (LoE 2, recomandare fermă).	100%
La persoanele care nu aparțin unui grup de risc specific (<i>vezi mai sus</i>), care sunt sănătoase și au sub 40 de ani, nu este necesară o evaluare a eficacității post-vaccinare (<i>anti-HBs</i>).	100%
Pentru persoanele imunosupresate sau imunodeficiente, inclusiv pacienții cu ciroză sau cei aflați la hemodializă, trebuie administrată o doză crescută de vaccinuri standard (sau de a doua generație) (doză dublă sau doză adaptată pentru pacienții aflați la dializă) sau vaccinuri de a treia generație (LoE 1, recomandare fermă).	100%

Rata de seroprotecție este definită ca anti-HBs ≥ 10 UI/L. Cu toate acestea, pentru grupurile de risc cu risc mai mare de evenimente severe, cum ar fi persoanele imunocompromise (9.3), schema de vaccinare este considerată optimă dacă nivelul anti-HBs este ≥ 100 UI/L la 1-2 luni după ultima vaccinare. Aceasta indică o protecție pe termen lung, posibil pe tot parcursul vieții, împotriva hepatitei B.	98%
Persoanele cu titru anti-HBs ≥ 100 UI/l la 1-2 luni după finalizarea seriei de vaccinări nu necesită monitorizare suplimentară și vaccinare de rapel. Excepțiile includ persoanele imunocompromise, care trebuie să fie supuse unui test de urmărire pentru anti-HBs (și să primească o vaccinare de rapel dacă anti-HBs < 100 UI/l). Intervalele de testare anti-HBs variază de la anual la o dată la 10 ani, în funcție de risc (LoE 2, recomandare fermă).	100%
Pentru grupurile de risc cu titruri anti-HBs între 10 și 100 UI/L, la 1-2 luni după finalizarea seriei de vaccinare, se sugerează o doză suplimentară de rapel, urmată de reevaluarea titrurilor anti-HBs după 1-2 luni (LoE 3, recomandare slabă).	98%
Persoanele cu titruri anti-HBs < 10 UI/L la 1-2 luni după finalizarea seriei de vaccinare trebuie revaccinate cu o scurtă vaccinare completă (eventual cu o schemă de vaccinare optimizată), iar titrul anti-HBs trebuie determinat din nou după 1-2 luni. Excluderea unei infecții cu HBV în curs de desfășurare (HBsAg, anti-HBc) trebuie luată în considerare înainte de revaccinarea acestor persoane (LoE 1, recomandare fermă).	

ANEXA 2. CLASIFICAREA INFECȚIEI CRONICE CU HBV ȘI A HEPATITEI CRONICE B* PE BAZA MARKERILOR VIRALI, A ACTIVITĂȚII INFLAMATORII, A STADIULUI BOLII ȘI A RISCULUI DE PROGRESIE A BOLII [1]

<https://www.journal-of-hepatology.eu/action/showFullTableHTML?isHtml=true&tableId=undtbl1&pii=S0168-8278%2825%2900174-6>

Populație	ALT	ADN-ul VHB	HBsAg	Specificități	HBcrAg seric	ARN seric al VHB
HBeAg pozitiv						
Infecție HBeAg-pozitivă, cu replicare ridicată	Normal (normal scăzut)	Foarte ridicat, de obicei $\geq 10^8$	Foarte mare (de obicei ≥ 25.000 UI/mL)	Vârstă fragedă, fibroză absentă/ușoară, fără progresie a bolii dacă boala este stabilă	Pozitiv ++++	Pozitiv ++++
Infecție HBeAg-pozitivă, tranziție de fază iminentă	Normal (normal ridicat)	Ridicat, de obicei $\geq 10^6$	Intermediar spre ridicat (de obicei < 25.000 UI/mL)	Vârsta de obicei ≥ 30 ani, poate fi prezentă fibroza	Pozitiv ++++	Pozitiv ++++
Hepatită HBeAg-pozitivă	Crescute	Ridicat, de obicei $\geq 10^4$	Intermediar spre ridicat (de obicei < 25.000 UI/mL)	Orice vârstă, risc crescut de progresie a bolii	Pozitiv ++++	Pozitiv ++++
cACLD HBeAg-pozitiv	Normal sau crescut	De obicei ridicat, dar orice ADN	De obicei ridicat, dar orice HBsAg este posibil	cACLD conform BAVENO VI ⁸⁰	Pozitiv + până la +++	Pozitiv Orice valoare

		VHB este posibil				este posibilă
HBeAg negativ						
cACLD HBeAg-negativ	Normal sau crescut	De obicei ridicat, dar orice ADN VHB este posibil	De obicei ridicat, dar orice HBsAg este posibil	cACLD conform BAVENO VI ⁸⁰	Pozitiv +++ sau negativ	Pozitiv Orice valoare este posibilă
Hepatită HBeAg-negativă	Crescute	De obicei ≥ 2.000 UI/mL	De la mic la mare	Risc ridicat de progresie a bolii	Pozitiv ++	Pozitiv sau negativ Orice valoare este posibilă
Infecție HBeAg-negativă, replicare înaltă, infecție cu risc ridicat	Normal	De obicei > 20.000 UI/mL	De la mic la mare	De obicei, vârstă înaintată, fibroză	Pozitiv ++	Pozitiv Orice valoare este posibilă
Infecție HBeAg-negativă, replicare înaltă, infecție cu risc scăzut	Normal	De obicei > 2.000 - 20.000 UI/mL	De la mic la mare	Fără progresie a bolii dacă boala este stabilă timp de ≥ 3 ani	Pozitiv ++	Pozitiv sau negativ Orice valoare este posibilă
Infecție HBeAg-negativă, replicare scăzută	Normal (normal scăzut)	< 2.000 UI/mL	De obicei < 1.000 UI/mL	Fără/ușoară fibroză, fără progresie a bolii dacă boala este stabilă	Negativ sau +	Negativ sau +
Infecție HBeAg-negativă, vindecare parțială	Normal (normal scăzut)	Nu este detectabil	< 100 UI/mL	Șanse mari de a obține pierderea HBsAg	Negativ sau +	Negativ
HBsAg negativ						
Pierderea HBsAg**, vindecare funcțională	Normal	Nu este detectabil	$< 0,05$ UI/mL	Asociat cu cel mai bun prognostic	Negativ sau +	Negativ

Note și abrevieri: *Boală hepatică cronică compensată, ACLDc, boală hepatică cronică avansată compensată; ** Infecție ocultă cu VHB (OBI) dacă ADN-ul VHB este pozitiv.

ANEXA 3. GHIDUL PACIENTULUI CU HEPATITA VIRALĂ B CRONICĂ CU SAU FĂRĂ VIRUSUL HEPATITEI DELTA

(<https://www.cdc.gov/hepatitis/about/index.html>)

Ce este hepatita?

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

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

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

Ce este hepatita B?

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

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

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

Hepatita D (VHD) este o infecție virală a ficatului cauzată de virusul hepatitei D. VHD apare numai la persoanele infectate cu virusul hepatitei B, deoarece are nevoie de VHB pentru a se multiplica. Infecția cu VHD poate agrava evoluția bolii hepatice.

Care este probabilitatea ca hepatita acută B să devină cronică?

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

Cum se răspândește hepatita B?

Virusul hepatitei B se transmite atunci când sângele sau alte fluide biologice ale unei persoane infectate pătrund în organismul unei persoane susceptibile.

Oamenii se pot infecta cu virusul la:

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

ATENȚIE:

Virusul hepatitic B nu se transmite prin consumul de alimente sau apă contaminate, utilizarea în comun a tacâmurilor și veselei, alăptare, îmbrățișări, strângerea mâinii, tuse sau strănut. De asemenea, transmiterea prin sărut este considerată neglijabilă în absența contactului cu sânge sau leziuni ale mucoaselor.

Dacă cred că am fost expus la virusul hepatitei B, ce ar trebui să fac?

Dacă sunteți îngrijorat de faptul că s-ar putea să fi fost expus la virusul hepatitei B, apălați medicul dumneavoastră. Dacă cineva care a fost expus la virusul hepatitei B primește vaccinul împotriva hepatitei B și / sau o Immunoglobulină humană anti-hepatitis B* (HBIG) în termen de 24 de ore, infecția cu virusul hepatitei B ar putea fi prevenită.

Cât timp supraviețuiește virusul hepatitei B în afara corpului?

Virusul hepatitei B prezintă o stabilitate remarcabilă în mediul extern, putând supraviețui pe suprafețe contaminate timp de cel puțin 7 zile. În această perioadă, virusul își poate păstra capacitatea infecțioasă și poate provoca infecție la persoanele susceptibile care intră în contact cu material biologic contaminat.

Cum trebuie curățate suprafețele pe care ar fi putut ajunge sângele unei persoane infectate cu virusul B și D, pentru a vă asigura că virusul hepatitei B și D a dispărut?

Suprafețele contaminate sau posibil contaminate cu sânge provenit de la o persoană infectată cu virusul hepatitic B și D trebuie curățate și dezinfectate prompt. Se recomandă utilizarea unei soluții de hipoclorit de sodiu preparată prin diluarea înălbitorului de uz casnic în raport de 1:10 (o parte înălbitor la 10 părți apă). În timpul procedurii de curățare și dezinfecție trebuie purtate mănuși de protecție pentru a evita contactul direct cu materialul biologic. Este important de reținut că și sângele uscat poate rămâne infecțios și poate constitui o sursă de transmitere a virusului hepatitic B.

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

Dacă în trecut ați fost infectat cu hepatită B și ați eliminat virusul, nu vă puteți infecta din nou. După ce eliminați virusul hepatitei B, aveți anticorpi care vă protejează pe viață de a vă infecta din nou. Un anticorp este o substanță găsită în sânge pe care organismul o produce ca răspuns la un virus. Anticorpul protejează organismul de boli prin atașarea la virus și distrugerea acestuia. Cu toate acestea, unele persoane, în special cele infectate în copilărie timpurie, rămân infectate pe viață, deoarece nu elimină niciodată virusul din corpul lor. Sunt disponibile teste de sânge pentru a spune dacă ați fost vreodată infectat sau dacă sunteți încă infectat cu virusul hepatitei B.

Pot dona sânge dacă am hepatită B sau D?

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

Poate fi prevenită hepatita B sau D?

Da. Hepatita B poate fi prevenită prin vaccinare, iar vaccinarea împotriva hepatitei B protejează și împotriva hepatitei D. Virusul hepatitei D se poate multiplica numai în prezența virusului hepatitei B; prin urmare, prevenirea infecției cu VHB previne și infecția cu VHD.

Vaccinul împotriva hepatitei B este sigur?

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

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

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

Cât durează simptomele acute ale hepatitei B?

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

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

Da. O persoană infectată cu virusul hepatitei B sau D poate să nu prezinte simptome și, totuși, să transmită infecția altor persoane. De aceea, testarea și măsurile de prevenire sunt importante chiar și atunci când persoana se simte sănătoasă.

Care sunt simptomele hepatitei cronice B sau D?

În hepatita cronică B sau D, multe persoane nu au simptome o perioadă îndelungată. Atunci când apar, simptomele pot fi nespecifice și pot varia în funcție de gradul de afectare a ficatului: oboseală persistentă, lipsă de energie; pierderea poftei de mâncare; greață sau disconfort abdominal; durere sau senzație de greutate în partea dreaptă a abdomenului; dureri articulare; urină închisă la culoare; scaune decolorate; îngălbenirea pielii și a albului ochilor (icter); prurit cutanat.

În stadii avansate, când apare ciroza sau decompensarea hepatică, pot apărea ascita, sângerări, confuzie/somnolență și scădere în greutate.

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

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

Este recomandat stoparea tratamentului cu NA în hepatita cronică B?

Tratamentul cu analogi nucleoz(t)idici, este un tratament antiviral de lungă durată utilizat pentru controlul infecției cronice cu virusul hepatitei B (VHB). Întreruperea tratamentului nu trebuie efectuată din proprie inițiativă, deoarece poate determina reactivarea replicării virale și o creștere a activității inflamatorii hepatice, cu risc de afectare hepatică severă. În cazul pacienților cu formă avansată de boală (ciroză), tratamentul antiviral cu NA este recomandat pe termen nelimitat, din cauza riscului de reactivare a infecției și de decompensare hepatică. În anumite situații, întreruperea tratamentului poate fi luată în considerare de medicul specialist, după o evaluare individualizată a pacientului și numai dacă sunt îndeplinite criteriile clinice și virusologice corespunzătoare.

Pacientul nu trebuie să întrerupă sau să modifice tratamentul cu NA fără recomandarea medicului specialist. În cazul în care tratamentul este întrerupt în baza unei decizii medicale, este necesară monitorizarea periodică a funcției hepatice și a markerilor de replicare virală, pentru depistarea precoce a unei eventuale reactivări a infecției și pentru instituirea promptă a tratamentului, dacă acesta devine necesar.

Regimul alimentar

Pacienții cu hepatită virală B ar trebui să aleagă alimente nutritive din fiecare grup alimentar: fructe, legume, lactate, carne și boabe. O dietă bine echilibrată poate ajuta pacienții să primească cantități adecvate din toate vitaminele, mineralele și alți nutrienți. Este important de subliniat faptul că nu s-a demonstrat că restricția proteică reduce riscul de encefalopatie hepatică la pacienții cu boală hepatică avansată și restricția proteică este asociată cu o mortalitate crescută. Pacienții care trăiesc cu hepatită cronică virală B, în special cei cu ciroză, ar trebui să consume suficientă proteină (*1,2 grame de proteine pe kg de greutate pe zi*) pentru a evita atrofia musculară și pentru a promova vindecarea țesuturilor. În special, pacienții cu ciroză sunt adesea subnutriți și ar trebui încurajați să-și optimizeze aportul proteic. Exemple de proteine de înaltă calitate includ pui, pește, carne de vită slabă, carne de porc, tofu, nuci, fasole, lapte, iaurt și ouă. Pentru pacienții cu ciroză și encefalopatie hepatică, Asociația Americană pentru Studiul Bolilor Ficatului (AASLD) recomandă aportul de proteine de 1,2-1,5 g / kg / zi.

Consumul de zahăr

Pacienții cu afecțiuni ale ficatului ar trebui să limiteze consumul de zaharuri libere (zahăr adăugat, băuturi îndulcite, produse de patiserie și dulciuri) la mai puțin de 10% din aportul caloric zilnic, iar pentru beneficii suplimentare la mai puțin de 5%, ceea ce corespunde aproximativ la 25 g zahăr/zi ($\approx$ 5–6 lingurițe) pentru un adult. Aportul excesiv de zahăr poate contribui la acumularea de grăsime la nivel hepatic și la agravarea statusului metabolic.

Aportul de sodiu

Pacienții cu ciroză și ascită ar trebui să limiteze aportul de sodiu la mai puțin de 2000 mg pe zi (*88 mEq pe zi*), deoarece aportul excesiv de sodiu poate duce la retenția de lichid sub forma edemelor și a ascitei la extremitățile inferioare. O linguriță de sare de masă conține aproximativ 2000 mg de sodiu. Pacienții n-ar trebui să adauge sare în mâncare, ci în schimb ar trebui să înlocuiască sarea cu ierburi

sau condimente care pot adăuga aromă alimentelor, fără încărcarea de sodiu. Sfătuiți-i pe pacienți să aleagă alimente proaspete, neprocesate, în locul cărnii sărate, afumate, întărită în conserve sau uscată, deoarece această carne procesată conține adesea cantități mari de sodiu.

Combaterea obezității

Orice pacient cu IMC mai mare de 30 ar trebui îndrumat către un dietetician/nutriționist pentru un plan individualizat de scădere ponderală și control metabolic. Pacienții obezi ar trebui să limiteze aportul caloric total de grăsimi la mai puțin de 30% (aproximativ 50 - 60 grame de grăsime pe zi) și ar trebui să primească consiliere pentru că orice fel de pierdere în greutate le poate beneficia, chiar dacă pierd de la 3 până la 5 % din greutatea lor de bază. Se indică reducerea consumului de grăsimi saturate și evitarea pe cât posibil a grăsimilor trans (din produse procesate și de tip fast-food), cu favorizarea aportului de grăsimi nesaturate provenite din pește, uleiuri vegetale și nuci.

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

Consumul de alcool

Se recomandă abținerea completă de la alcool, având în vedere efectele hepatotoxice și impactul asupra progresiei bolii, cu creșterea riscului de complicații severe, inclusiv ciroză și carcinom hepatocelular. Nu există o cantitate sigură de alcool pentru persoanele cu hepatită cronică virală B, inclusiv consumul moderat fiind asociat cu efecte negative asupra evoluției bolii. Se recomandă abținerea completă de la consumul de alcool, inclusiv în timpul tratamentului antiviral. Pacienții care consumă alcool vor fi încurajați să solicite suport medical pentru întreruperea consumului.

Fumatul

Se recomandă renunțarea la fumat, având în vedere efectele negative asupra evoluției bolii hepatice și asupra stării generale de sănătate. Consumul produselor din tutun și celor conexe poate accelera fibroza hepatică, crește riscul de a dezvolta cancer hepatocelular și reduce eficiența tratamentului.

ANEXA 4. FIȘA STANDARDIZATĂ DE AUDIT MEDICAL

FIȘĂ STANDARDIZATĂ DE AUDIT MEDICAL BAZAT PE CRITERII				
Evaluarea implementării PCN „Hepatita virală B cronică cu sau fără virusul hepatitei Delta la adult”				
I. DATE GENERALE				
Nr.	Criteriu	Codificare		
1.	Denumirea IMS auditate (oficială)			
2.	Localitate / Raion			
3.	Tipul IMS	AMP=1; AMSA=2; AMS=3; Publică=4; Privată=5		
4.	Perioada auditului (de la – până la)			
5.	Eșantionul (nr. fișe/cazuri analizate)			
6.	Auditor(i) / Funcția			
7.	Vârsta pacientului	ani		
8.	Sex	M=1; F=2		
9.	Mediul de reședință	urban=1; rural=2		
10.	Nivel de asistență la prima adresare	AMP=1; AMSA=2; AMUP=3; UPU=4; AMS=5		
11.	Statutul vaccinal anti-hepatită B (HVB)	Nevaccinat=0; vaccinat incomplet=1; vaccinat complet=2 necunoscut=3		
II PARTEA DE MANAGEMENT CLINIC AL CAZULUI				
A. Identificare și screening				
Nr.	Criteriu evaluat	Da	Nu	N/A
12.	Debutul simptomelor documentat	1	0	9
13.	Pacientul aparține unui grup cu risc pentru infecția VHB și documentat	1	0	9
14.	A fost efectuat screeningul pentru HBsAg conform indicațiilor PCN	1	0	9
15.	Rezultatul testării HBsAg este notat în documentația medicală	1	0	9
16.	Membrii familiei/contactii apropiați au fost recomandați pentru screening și vaccinare împotriva hepatitei B	1	0	9
17.	Pacientul HBsAg pozitiv a fost testat pentru anticorpi anti-HDV și documentat	1	0	9
18.	Semnele de decompensare hepatică au fost evaluate și documentate	1	0	9
B. Diagnostic				
19.	Persistența HBsAg > 6 luni este documentată	1	0	9
20.	Sunt disponibile rezultatele markerilor serologici pentru VHB: HBsAg, HBeAg, anti-HBc (după caz) conform PCN	1	0	9
21.	Evaluarea contribuției comorbidităților la progresia bolii hepatice: Istoricul aportului de alcool	1	0	9
22.	Evaluarea contribuției comorbidităților la progresia bolii hepatice: Indice de masă corporală	1	0	9
23.	S-au efectuat măsurile corective pentru comorbidități	1	0	9
24.	Hemoleucograma completă cu trombocite	1	0	9
25.	Teste hepatice de rutină: ALT, AST, FA, bilirubina, albumina, GGTP, raportul normalizat internațional (INR)	1	0	9
26.	ADN-VHB a fost determinat și documentat	1	0	9
27.	Gradul fibrozei hepatice a fost evaluat prin metode recomandate (FibroScan, APRI, FIB-4, biopsie etc.) și documentat	1	0	9

28.	La pacienții cu anti-HDV pozitiv a fost efectuată determinarea ARN-VHD și documentat	1	0	9
29.	A fost studiată funcția renală pentru a determina siguranța tratamentului antiviral: creatinina serică	1	0	9
30.	A fost calculată rata de filtrare glomerulară estimată (eGFR)	1	0	9
31.	Efectuarea electroliți (după caz)	1	0	9
32.	Efectuarea alfa-fetoproteina și colinesteraza (după caz)	1	0	9
33.	Au fost excluse sau investigate alte cauze de afectare hepatică, conform indicațiilor clinice	1	0	9
34.	Ecografia transabdominală	1	0	9
35.	Ecografia Doppler Duplex color a sistemului portal în scopul estimării semnelor de hipertensiune portală și/sau a detectării trombozelor în sistemul portal (în cazul suspiciunii de hipertensiune portală)	1	0	9
36.	Efectuarea endoscopiei digestive superioare în scopul evidențierii semnelor de hipertensiune portală (în cazul suspiecției clinice de HTP)	1	0	9
37.	În caz de ciroză hepatică: aprecierea scorului Child-Pugh și MELD	1	0	9
C. Management terapeutic				
38.	Estimarea interacțiunilor medicamentoase este obligatorie atât pre-tratament cât și la necesitate, în cursul tratamentului antiviral documentat	1	0	9
39.	Pacient internat de urgență în staționar	1	0	9
40.	Pacient internat programat cu îndrumare de la m/f sau medic specialist	1	0	9
41.	Tratamentul medicamentos este argumentat clinic	1	0	9
42.	Tratament antiviral inițiat până la internare (istoricul)	1	0	9
43.	Tratament antiviral inițiat în staționar	1	0	9
44.	Prescrierea tratamentului antiviral la externare	1	0	9
45.	Consimțământul informat este documentat	1	0	9
D. Monitorizare și continuitatea îngrijirii				
46.	Monitorizarea efectelor adverse este documentată	1	0	9
47.	Reevaluarea periodică este documentată	1	0	9
48.	Supravegherea de către medicul de familie și medicul specialist documentat	1	0	9
49.	Monitorizarea tratamentului antiviral conform PCN de către medicul specialist	1	0	9
50.	Pacienții cu risc sunt monitorizați pentru carcinom hepatocelular conform PCN	1	0	9
51.	Consilierea familiei/pacientului privind măsurile de prevenție și vaccinarea contactilor	1	0	9
52.	Rezultatul final consemnat (ameliorare/complicații / transfer / deces)	1	0	9
SCOR CRITERII DE BAZĂ Număr criterii aplicabile: _____ Număr criterii realizate: _____ Procent conformitate: _____ % NOTĂ: „Neaplicabil”- Criteriul nu trebuia realizat. Exemple: Determinarea ARN-HDV la pacientul cu anti-HDV negativ-criteriu neaplicabil. Interpretare: ≥90% = conformitate foarte bună 75–89% = conformitate bună 50–74% = conformitate parțială <50% = conformitate insuficientă		Indicatori de calitate - Proporția pacienților suspecți de hepatită cronică la care s-a efectuat determinarea HBsAg: ≥ 90% - Proporția pacienților cu HBsAg pozitivi la care s-a efectuat determinarea ADN-VHB pentru confirmarea și evaluarea infecției cronice: ≥ 90% - Proporția pacienților cu HBsAg pozitiv testați pentru anticorpi anti-HDV: ≥95% - Proporția pacienților cu HVB cronică eligibili pentru tratament antiviral și beneficiază de tratament conform PCN: ≥ 90% - Proporția pacienților cu anti-HDV pozitiv la care s-a efectuat determinarea ARN-VHD: ≥ 90%.		

BIBLIOGRAFIE

1. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of *hepatitis B virus* infection. Journal of Hepatology. 2025; vol. 83(2):502–583.”.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis delta virus. Journal of Hepatology. 2023;79(2):433-460.
3. *World Health Organization*. Global hepatitis report. Geneva: World Health Organization; 2024.
4. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B. Hepatology. 2018;67(4):1560-1599.
5. Wedemeyer H, Yurdaydin C, Dalekos GN, et al. Peginterferon alfa-2a plus adefovir versus peginterferon alfa-2a alone in chronic hepatitis D. Hepatology. 2011;54(6):2117-2127.
6. Wedemeyer H, Yurdaydin C, Hardtke S, et al. Peginterferon alfa-2a with or without tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis D. Lancet Infectious Diseases. 2019;19(3):275-286.
7. Heidrich B, Yurdaydin C, Kabaçam G, et al. Late HDV ARN relapse after peginterferon alfa-based therapy of chronic hepatitis delta. Hepatology. 2014;60(1):87-97.
8. Yurdaydin C, Abbas Z, Buti M, et al. Treating hepatitis delta: current therapy and future directions. Journal of Hepatology. 2021;74(6):1304-1314.
9. Wedemeyer H, Schöneweis K, Bogomolov P, et al. Safety and efficacy of Bulevirtidum* in chronic hepatitis D. Journal of Hepatology. 2023.
10. Bogomolov P, Alexandrov A, Voronkova N, et al. Treatment of chronic hepatitis D with Bulevirtidum*. Journal of Hepatology. 2016;65(3):490-498.
11. Asselah T, Rizzetto M. Hepatitis D virus infection. New England Journal of Medicine. 2023.
12. Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. Lancet. 2011;378(9785):73-85.
13. Rizzetto M. Hepatitis D virus: introduction and epidemiology. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine. 2015;5(7).
14. Stockdale AJ, Kreuels B, Henrion MYR, et al. The global prevalence of hepatitis D virus infection. Journal of Hepatology. 2020;73(3):523-532.
15. Chen HY, Shen DT, Ji DZ, et al. Prevalence and burden of hepatitis D virus infection worldwide. Journal of Hepatology. 2019;70(1):1-11.
16. Wedemeyer H. Hepatitis D revival. Liver International. 2021.
17. Yurdaydin C. Treatment of chronic delta hepatitis. Seminars in Liver Disease. 2012.
18. Gish RG, Yi DH, Kane S, et al. Coinfection with hepatitis B and D viruses. Clinics in Liver Disease. 2013.
19. *World Health Organization*. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. Geneva: World Health Organization; 2015.
20. European Medicines Agency. Hepcludex (Bulevirtidum): Summary of Product Characteristics. Amsterdam: European Medicines Agency.
21. European Medicines Agency. Pegasys (*peginterferon alfa-2a*): Summary of Product Characteristics. Amsterdam: European Medicines Agency.
22. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. Hepatology. 2007;45(2):507-539.
23. Buti M, Riveiro-Barciela M, Esteban R. Long-term safety and efficacy of nucleos(t)ide analogues. Journal of Hepatology. 2018.
24. Terrault NA. *Hepatitis B virus* infection. New England Journal of Medicine. 2018.
25. Revall PA, Chisari FV, Block JM, et al. A global scientific strategy to cure hepatitis B. Lancet Gastroenterology & Hepatology. 2019.
26. Lampertico P, Agarwal K, Berg T, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. Journal of Hepatology. 2017;67(2):370-398.

27. Rizzetto M, Hamid S, Negro F. The changing landscape of hepatitis D virus infection. *Journal of Hepatology*. 2021.
28. European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis B and D epidemiology in Europe. Stockholm: ECDC; 2023.
29. Polaris Observatory Collaborators. Global prevalence of *hepatitis B virus* infection. *Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2018.
30. Wedemeyer H, Manns MP. Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D. *Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2010.infection.
31. WHO. Guidelines for the prevention, diagnosis, care and treatment for people with chronic hepatitis B, 2024
32. WHO. Consolidated guidance on hepatitis B and C prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring. An implementation handbook for a public health approach, 2026
33. AASLD Practice Guideline on treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2026, 83(4):p 974-997