

ARTICOL DE CERCETARE

Tratamentul antiviral al hepatitei cronice virale C în Republica Moldova

Eugen Tcaciuc^{1*}, Tiberiu Holban^{2†}, Gheorghe Plăcintă^{3†},
Sergiu Vasilița^{4†}, Denis Ardeleanu^{1†},
Cătălina Olaru-Stăvilă^{1†}

¹Disciplina de gastroenterologie, Departamentul de medicină internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

²Catedra de boli infecțioase, tropicale și parazitologie medicală, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

³Catedra de boli infecțioase, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

⁴Spitalul clinic de boli infecțioase „Toma Ciorbă”.

Data primirii manuscrisului: 11.05.2020

Data acceptării spre publicare: 15.05.2020

Autor corespondent:

Eugen Tcaciuc, dr. hab. șt. med., prof. univ.

Disciplina de gastroenterologie, Departamentul de medicină internă
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004
e-mail: eugen.tcaciuc@usmf.md

RESEARCH ARTICLE

Antiviral treatment of chronic viral hepatitis C in Republic of Moldova

Eugen Tcaciuc^{1*}, Tiberiu Holban^{2†}, Gheorghe Placinta^{3†},
Sergiu Vasilita^{4†}, Denis Ardeleanu^{1†},
Catalina Olaru-Stavila^{1†}

¹Discipline of gastroenterology, Department of internal medicine, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

²Chair of infectious tropical diseases and medical parasitology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

³Chair of infectious diseases, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy Chisinau, Republic of Moldova;

⁴Toma Ciorba infectious diseases hospital.

Manuscript received on: 11.05.2020

Accepted for publication on: 15.05.2020

Correspondent author:

Eugen Tcaciuc, PhD, univ. prof.

Discipline of gastroenterology, Department of internal medicine
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy
165, Stefan cel Mare si Sfânt bd., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004
e-mail: eugen.tcaciuc@usmf.md

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Rezultatul agenților antivirali cu acțiune directă, utilizați în cadrul Programului Național al Republicii Moldova, pentru combaterea hepatitei virale, urmează a fi discutat și analizat.

Ipoteza de cercetare

Prezentarea rezultatelor ar permite îmbunătățirea Programului Național de combatere a hepatitei virale și ar crește rata de succes, în ceea ce privește terapia antivirală, cu scăderea ulterioară a incidenței și prevalenței hepatitei C, la nivel național.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Studiul prezintă eficacitatea, siguranța, tolerabilitatea și realizarea obiectivelor terapiei antivirale împotriva hepatitei C în cadrul Programului Național al Republicii Moldova, pentru combaterea hepatitei virale. În premieră, rezultatele sunt prezentate, cu descrierea principalelor criterii (genotip, viremie VHC, grad de fibroză), ale persoanelor care au beneficiat de acest tratament din Programul Național.

What it is not known yet, about the topic

The outcome of direct-acting antiviral agents, used within the National Program of Republic of Moldova for combating viral hepatitis, is yet to be discussed and analyzed.

Research hypothesis

Presentation of the results would allow the improvement of the National Program for combating viral hepatitis and would increase the success rate, regarding antiviral therapy, with the subsequent decrease of incidence and prevalence of hepatitis C, at national level.

Article's added novelty on this scientific topic

The study presents in a concrete manner the efficacy, safety, tolerability and goal achievement of antiviral therapy against hepatitis C within the National Program of Republic of Moldova, for combating viral hepatitis. In premiere, the results are portrayed, with the description of the main criteria (genotype, HCV viremia, degree of fibrosis), of the people who benefited from this treatment from the National Program.

Rezumat

Introducere. Hepatita virală este o problemă majoră de sănătate publică, atât la nivel mondial, cât și pentru Republica Moldova. Infecția cu virusul hepatitei C (VHC) este una dintre principalele cauze ale bolilor hepatice cronice, iar prevalența generală a infecției cu VHC în 2015 a fost estimată la aproximativ 1,0%. Utilizarea noului tratament cu antivirale cu acțiune directă (AAD) în hepatita virală C, are un răspuns viral susținut (SVR) de 95-100%, acesta fiind un argument pentru continuarea Programului Național pentru controlul hepatitei virale B, C și D, pentru anii 2017-2021, în Republica Moldova.

Material și metode. Acest studiu a avut ca scop evaluarea a 15.754 dosare ale pacienților care au primit tratament cu AAD împotriva VHC, în cadrul Programului Național în perioada 2016-2019. Variabilele studiate au fost vârsta, sexul, încărcătura virală, rata fibrozei hepatice (determinată de fibroscan), genotipul VHC, regimul de tratament, durata terapiei și răspunsul la tratament.

Rezultate. Distribuții în funcție de vârstă, majoritatea pacienților, în special 10.618 (69,3%), aveau între 25 și 65 de ani. Repartiția conform genotipului: 14.494 pacienți (92%) au avut genotipul 1, 205 pacienți (1,3%) cu genotipul 2, 977 (6,2%) cu genotipul 3, iar restul de 78 pacienți (0,5%) cu genotipul 4, genotipul mixt sau genotip neidentificat. Nu a fost identificată o legătură patogenetică între sex și gradul de fibroză și nici nu a existat o inferență cauzală semnificativă între gradul de fibroză și viremia VHC. Un total de 15.685 (99,5%) pacienți au prezentat RVS, dar pentru genotipul 3, RVS a fost obținut în 93,6% cazuri.

Concluzii. Rezultatele acestui studiu reflectă marele succes al Programului Național al Republicii Moldova pentru combaterea hepatitei virale, în special a hepatitei VHC, cu utilizarea terapiei AAD și susțin necesitatea implementării unor noi strategii pentru a minimiza incidența și prevalența acestei boli în Republica Moldova.

Cuvinte cheie: hepatita virală C, genotip, terapie antivirală, răspuns virologic susținut.

Introducere

Hepatita virală rămâne în continuare o problemă majoră de sănătate publică, atât la nivel mondial, cât și pentru Republica Moldova, datorită răspândirii largi și endemice, morbidității și mortalității crescute, a ratei mari de invaliditate în urma cronicizării infecției. În fiecare an, în diferite zone geografice apar peste 100.000 de cazuri de hepatită fulminantă, 400.000 de cazuri de hepatită cronică, 700.000 de cazuri de ciroză hepatică și 300.000 de cazuri de carcinom hepatic primar [1, 2]. În comparație cu alte probleme de sănătate publică (HIV, tuberculoză, malarie), hepatita virală este de obicei neglijată de populație. Majoritatea persoanelor cu hepatită cronică B sau C nu sunt conștiente de infecția lor și prezintă un risc grav de a dezvolta ciroză sau cancer hepatic, contribuind la creșteri globale ale ambelor patologii [2, 3].

Hepatita virală este acum responsabilă pentru 1,4 milioane de decese în fiecare an, comparativ cu 1,5 milioane de decese

Abstract

Introduction. Viral hepatitis is a major public health problem, both worldwide and for Republic of Moldova. Hepatitis C virus (HCV) infection is one of the main causes of chronic liver disease and the overall prevalence of HCV infection in 2015 was estimated at about 1.0%. The use of the new treatment with direct-acting antivirals (DAA) in HCV hepatitis has a sustained virological response (SVR) of 95-100%, this being an argument for continuing the National Program for the control of viral hepatitis B, C and D, for 2017-2021 years, in Republic of Moldova

Material and methods. This study aimed to assess 15.754 files of patients who received treatment with DAAs against HCV, within the National Program during 2016-2019. The variables studied were age, sex, viral load, hepatic fibrosis rate (determined by fibroscan), HCV genotype, treatment regimen, duration of therapy and response to treatment.

Results. Distributed by age, the majority of patients, specifically 10618 (69.3%), were between 25 and 65 years old. Repartition by genotype: 14.494 patients (92%) were with genotype 1, 205 patients (1.3%) with genotype 2, 977 (6.2%) with genotype 3, and the remaining 78 patients (0.5%) with genotype 4, mixed genotype or unidentified genotype. A pathogenetic link between sex and the degree of fibrosis has not been identified, nor was there a significant causal inference between the degree of fibrosis and HCV viremia. A total of 15.685 (99.5%) patients had SVR, but for genotype 3, SVR was obtained in 93.6% cases.

Conclusions. Results of this study reflects the great success of the National Program of Republic of Moldova for combating viral hepatitis, especially HCV hepatitis with the use of DAA therapy and advocate the need of implementing new strategies to minimize the incidence and prevalence of this disease in Republic of Moldova.

Key words: viral hepatitis C, genotype, antiviral therapy, sustained virological response.

Introduction

Viral hepatitis remains a major public health problem, both globally and for Republic of Moldova, due to the extensive and endemic spread, increased morbidity and mortality and a high rate of disability following chronic infection. Every year, over 100.000 cases of fulminant hepatitis, 400000 cases of chronic hepatitis, 700000 cases of liver cirrhosis and 300000 cases of primary liver carcinoma occur in different geographical areas [1, 2]. Compared to other public health problems (HIV, tuberculosis, malaria), viral hepatitis is usually neglected by the population. Most people with chronic hepatitis B or C, are unaware of their infection and are at serious risk of developing cirrhosis or liver cancer, contributing to overall increases in both conditions [2, 3].

Viral hepatitis is responsible for 1.4 million deaths annually, compared to 1.5 million deaths from HIV / AIDS and 1.2 million deaths from malaria and tuberculosis. In high endemic

cauzate de HIV / SIDA și 1,2 milioane de decese cauzate de fiecare dintre malarie și tuberculoză. În țările endemice ridicate pentru hepatită precum Republica Moldova, unde aproximativ 9.000 de persoane trăiesc cu HIV și aproximativ 40.000 sunt infectate cu hepatită virală, această problemă devine cea mai importantă. În același timp, rate mari de co-infecție a HIV / hepatita C și HIV / hepatita B în țările endemice ale hepatitei virale (în Republica Moldova 10% dintre persoanele infectate cu HIV au hepatita virală B și 37% – hepatita virală C) pot prezenta un motiv al deceselor în rândul persoanelor infectate cu HIV [1, 4].

Hepatita virală este responsabilă pentru 78% din cazurile de cancer hepatic primar – a doua cauză a mortalității prin cancer la nivel global [1]. Infecția cu virusul hepatitei C (VHC) este una dintre cauzele principale ale patologiilor hepatice cronice la nivel mondial. În cea mai recentă estimare, efectuată de către colaboratorii Polaris Observatory, VHC din aproximativ 113 țări, prevalența globală a infecției cu VHC a fost estimată a fi de aproximativ 1,0% în 2015 – 71,1 milioane de persoane infectate cu VHC [5]. Într-o analiză separată a datelor de prevalență din 109 țări estimate de Organizația Mondială a Sănătății s-a constatat că mărimea epidemiei globale a infecției cu VHC a fost de 69,6 milioane de persoane infectate cu VHC în 2016 [5, 6].

Într-o altă recenzie recentă și sistematică, modelul global de distribuție a genotipurilor a relevat predominanța genotipului 1 (GT1) – 49,1%, urmată de genotipul 3 (GT3) – 17,9%, genotipul 4 (GT4) – 16,8%, genotipul 2 (GT2) – 11,0%, genotipul 5 (GT5) – 2%, mixt – 1,8% și genotipul 6 (GT6) – 1,4%. În zona est-europeană, care include, Ucraina, Belarus, Moldova și Rusia, prevalența infecției cu VHC a fost de 3,1%. GT1 a fost cel mai predominant genotip (68,1%), urmat de GT3 (26,6%), GT2 (4,3%), genotipuri mixte (0,5%) și GT4 (0,5%). În această regiune nu au fost raportate cazuri GT5 și GT6 [7].

Incidența hepatitei acute C în Republica Moldova scade de la un an la altul, iar în 2014 a fost de aproximativ 1,67 cazuri la 100.000 de locuitori. În perioada 1995-1998, când a fost începută supravegherea epidemiologică bazată pe laboratorul VHC, incidența a fost de aproximativ 6-8 cazuri de infecție acută la 100.000 de populații [8]. De menționat, că prevalența prin hepatite cronice de origine virală rămâne a fi destul de înaltă, cu tendință de majorare. Astfel, în perioada anilor 2012-2015, prevalența hepatitei virale B, s-a majorat de la 588,82 la 100 mii locuitori în anul 2012, până la 729,54 în anul 2015, în cazul hepatitei cronice C, prevalența s-a majorat de la 313,16 până la 377,20 în anul 2015, iar pentru hepatita cronică virală D, prevalența a fost constantă și a variat de la 43,66 în anul 2012 până la 41,62 în anul 2015 [8].

Populația cea mai afectată este între 25 și 49 de ani și nu există nicio diferență după gender. Genotipul HCV 1b este tipul predominant în Republica Moldova, în timp ce genotipurile 2, 3 și 4 circulă și în țară cu frecvențe mai mici (1-2%), cu toate acestea, este necesară o revizuire sistematică pentru a confirma acest lucru [8].

Istoria naturală pe termen lung de infecție cu VHC este extrem de variabilă. Leziunea hepatică poate varia de la modificări histologice minime la fibroză extinsă și ciroză cu / sau

countries for hepatitis such as Republic of Moldova, this problem becomes the most important as locally live about 40.000 infected with viral hepatitis and only 9.000 people with HIV. Nevertheless, high rates of co-infection of HIV / hepatitis C and HIV / hepatitis B in endemic countries for viral hepatitis can present a cause of death among people infected with HIV. For example, in Moldova 10% of people with HIV have viral hepatitis B and 37% – viral hepatitis C [1, 4].

Viral hepatitis is considered as primary cause for 78% of liver cancers – the second leading cause of cancer mortality globally [1]. Hepatitis C virus (HCV) infection is one of the leading causes of chronic liver disease worldwide. In the most recent estimates made by Polaris Observatory staff, from 113 countries, the overall prevalence of HCV infection in 2015 was calculated to be about 1.0% – 71.1 million people infected with HCV. A separate analysis of prevalence data from 109 countries studied by World Health Organization established that the global burden of HCV infection was 69.6 million people infected with HCV in 2016 [5, 6].

In a recent systematic review, the global genotype distribution model revealed the predominance of genotype 1 (GT1) – 49.1%, followed by genotype 3 (GT3) – 17.9%, genotype 4 (GT4) – 16.8%, genotype 2 (GT2) – 11.0%, genotype 5 (GT5) – 2%, mixed – 1.8% and genotype 6 (GT6) – 1.4%. In Eastern Europe, which includes Ukraine, Belarus, Moldova and Russia, the prevalence of HCV infection was 3.1%. GT1 was the most predominant genotype (68.1%), followed by GT3 (26.6%), GT2 (4.3%), mixed genotypes (0.5%) and GT4 (0.5%). No GT5 and GT6 cases have been reported in this region [7].

The incidence of acute hepatitis C in Republic of Moldova decreases significantly per annum and in 2014 it was about 1.67 cases per 100.000 inhabitants. By comparison over the years 1995-1998, when the HCV identification by laboratory-based epidemiological surveillance was started, the incidence was about 6-8 cases of acute infection per 100.000 people. However, it should be noted that the prevalence of chronic viral hepatitis remains quite high, with a tendency of elevation. Thereby, during 2012-2015, the prevalence of viral hepatitis B increased from 588.82 in 2012, to 729.54 in 2015. In the case of chronic hepatitis C the prevalence raised from 313.16 to 377.20 in 2015, and for chronic viral hepatitis D the prevalence was constant and varied from 43.66 in 2012 to 41.62 in 2015 [8].

The global age distribution is between 25 and 49 years old and there is no gender difference. The HCV 1b genotype is the predominant type in Republic of Moldova, while genotypes 2, 3 and 4 also circulate in the country with lower frequencies (1-2%), however, a systematic review is needed to confirm that [8].

The long-term natural history of HCV infection is extremely variable. Liver damage can range from minimal histological changes to extensive fibrosis and cirrhosis with / or without hepatocellular carcinoma (HCC) [5, 9]. The diagnostic and treatment possibilities for patients with chronic viral hepatitis C have advanced considerably in the last two decades. The main goal of HCV therapy is to eradicate the infection, and

fără carcinom hepatocelular (HCC) [5, 9]. Posibilitățile clinice pentru pacienții cu hepatită cronică virală C au avansat considerabil în ultimele două decenii. Scopul principal al terapiei cu VHC este eradicarea infecției, adică pentru a obține un răspuns virologic susținut (RVS), definit ca fiind ARN HCV nedetectabil la 12 săptămâni și la 24 săptămâni de la finalizarea tratamentului antiviral [10]. Un RVS este asociat cu normalizarea enzimelor hepatice, îmbunătățirea sau dispariția necroinflamării hepatice și scăderii fibrozei la pacienții fără ciroză. Pacienții cu fibroză avansată (scorul METAVIR F3) sau ciroza (F4), rămân cu risc de complicații care pot pune viața în pericol. Totuși, fibroza hepatică poate regresa și riscul de complicații scade.

Date recente sugerează că riscul de HCC și mortalitatea legată de patologia hepatică este redusă semnificativ la pacienții cu ciroză la care s-a obținut eradicarea VHC, în comparație cu pacienții netratați și respondenți virologici ne-susținuți, în special în prezență cofactorilor de morbiditate hepatică, cum ar fi sindromul metabolic, consum nociv de alcool și / sau co-infecția cu virusul B [11-17]. Rezultatele tratamentului pe bază de interferon au fost nesatisfăcătoare, cu rata de vindecare sub 60% [18, 19].

Elaborarea și utilizarea antiviralelor cu acțiune directă (DAA) poate fi considerată una din cele mai principale progrese ale farmacologiei moderne, rata eradicării fiind posibilă în 95-100% cazuri, în funcție de gradul fibrozei, de genotip și de tratamentul administrat anterior [20-27].

Pentru a reduce morbiditatea hepatitei virale acute și a prevalenței hepatitei cronice, a cirozei și a cancerului hepatic primar, Ministerul Sănătății, în colaborare cu Centrul Național pentru Sănătate Publică din Republica Moldova (RM), a dezvoltat mai multe programe naționale începând cu anul 1997. La moment este în desfășurare Programul Național pentru controlul hepatitei virale B, C și D 2017-2021. Unul din principalele obiective acestui program este asigurarea accesului a cel puțin 50% din pacienții cu hepatite virale B, C și D, din Republica Moldova la servicii calitative de tratament și îngrijire continuă până în anul 2021. Pentru pacienții cu infecție VHC cronică – tratarea anuală a 1200 pacienți adulți cu preparate DAA – în conformitate cu Protocoalele Clinice Naționale și Internaționale.

Luând în considerare, că introducerea noului tratament pentru VHC în sistemul de sănătate publică a avut loc în 2016, datele publicate cu privire la eficacitatea acestor regimuri terapeutice în RM sunt puține. Astfel, acest studiu a urmărit să evalueze eficacitatea noilor regimuri terapeutice la pacienții care au urmat tratament în cadrul programului național al Ministerului Sănătății din RM, precum și să actualizeze datele epidemiologice privind caracteristicile specifice virusului C și a patologiei hepatice, pentru a face noi recomandări pentru eradicarea completă pe viitor a hepatitei virale C în Moldova.

Material și metode

Au fost analizate dosarele pacienților care au beneficiat de tratament cu DAA contra hepatitei virale C în cadrul programului național pentru controlul hepatitelor virale. Variabilele

to obtain a sustained virological response (SVR), defined as undetectable HCV RNA at 12 and 24 weeks after the end of antiviral treatment [10]. The SVR is associated with normalization of liver enzymes, improvement or disappearance of liver necroinflammation and decreased fibrosis in patients without cirrhosis. Patients with advanced fibrosis (METAVIR F3 score) or cirrhosis (F4) remain at risk for life-threatening consequences. However, liver fibrosis can regress and the risk of complications decreases.

Recent data suggest that the risk of HCC and liver disease mortality is significantly reduced in patients with cirrhosis who have had HCV eradication compared to untreated patients and unsupported virological responders, especially in the presence of cofactors of liver morbidity, such as metabolic syndrome, harmful alcohol consumption and / or co-infection with the HBV [11-17]. The results of interferon-based treatment were unsatisfactory, with a cure rate below 60% [18, 19].

The development and use of direct-acting antivirals (DAA) can be considered one of the main advances in modern pharmacology, the eradication rate being possible in 95-100% of cases, depending on the degree of fibrosis, genotype and previous treatment [20-27].

To reduce the morbidity of acute viral hepatitis and the prevalence of chronic hepatitis, cirrhosis and primary liver cancer, the Ministry of Health, in collaboration with the National Center for Public Health of Republic of Moldova (Moldova), has developed several national programs since 1997. The National Program for the control of viral hepatitis B, C and D 2017-2021 is currently in progress. One of the main goals of this program is to ensure the easy access of at least 50% of patients with viral hepatitis B, C and D from Moldova to quality services of treatment and continuous care until 2021. For patients with chronic HCV infection – annual treatment of 1200 adults with DAAs – in accordance with National and International Clinical Protocols.

Given that the introduction of the new HCV treatment in the public health system took place in 2016, published data on the effectiveness of these therapy regimens in Moldova are few. Accordingly, this study aimed to evaluate the effectiveness of the new therapeutic regimens in patients receiving treatment within the National Program for the control of viral hepatitis, as well as to update epidemiological data on specific characteristics of C virus and liver disease. And to make new recommendations for future complete eradication of viral hepatitis C in Moldova.

Material and methods

The files of patients who received DAA therapy against viral hepatitis C in the national program for the control of viral hepatitis were analyzed. The variables studied were age, sex, viral load, rate of hepatic fibrosis (by fibroscan), HCV genotype, treatment regimen, duration of treatment and response to treatment. Data were analyzed using SPSS statistical software version 22.0.

studiate au fost vârsta, sexul, încărcătura virală, rata fibrozei hepatice (determinată prin fibroscan), genotipul VHC, regimul terapeutic, durata tratamentului și răspunsul la tratament. Datele au fost analizate folosind software-ul statistic SPSS versiunea 22.0.

Rezultate

În total 15.754 de pacienți, au primit tratament antiviral cu acțiune directă contra hepatitei C în cadrul Programului Național, până în luna iunie 2020. Toți subiecții au urmat tratamentul până la sfârșit conform schemei indicate. Testele PCR cantitative au fost disponibile după 12 săptămâni sau mai mult după încheierea tratamentului pentru 100% pacienți, care constituie populația studiată. Din toți pacienții, 9088 (57,69%) au constituit femeii, vârsta medie a subiecților a fost de $\pm 10,32$ ani (Tabelul 1). 4620 de pacienți (30,2%) aveau peste 65 de ani, 10.618 (69,3%) aveau între 25 și 65 de ani, inclusiv, și doar 79 (0,5%) pacienți aveau vârsta mai mică de 25 de ani. Conform viremiei VHC inițiale, 2095 pacienți (13,3%) au avut sub 100.000 IU / mL, 3466 pacienți (22%) au avut viremie VHC între 100.000 și 800.000 IU / mL, 8239 pacienți (52,3%) aveau viremia VHC între 800.000 și 10.000.000

Results

A total of 15.754 patients received antiviral treatment with DAAs against hepatitis C within the National Program until June 2020. All subjects followed the treatment until the end according to the indicated schedule. Quantitative PCR tests were available 12 weeks or more after the end of the treatment for 100% of patients, who constitute the study population. Of all patients, 9088 (57.69%) were women, the mean age of the subjects was 57.3 ± 5.06 years (Table 1). 4620 patients (30.2%) were over 65 years old, 10.618 (69.3%) were between 25 and 65 years old and only 79 (0.5%) patients were under 25 years old. According to the initial HCV viral load, 2095 patients (13.3%) had below 100000 IU / mL, 3466 patients (22%) had HCV viral load between 100.000 and 800.000 IU / mL, 8239 patients (52.3%) had between 800 000 and 10 000 000 IU / mL and 1954 patients (12.4%) had HCV viral load above 10,000,000 IU / mL (Table 1). Regarding genotype, 14.494 patients (92%) were with genotype 1, 205 (1.3%) with genotype 2, 977 (6.2%) with genotype 3, only 2 patients had genotype 4, and 63 patients (0.4%), had a mixed genotype and only 13 had an unidentified genotype (Table 1). According to the rate of fibrosis, the distribution of patients was as follows: 4128 patients (26.2%) had

Tabelul 1. Caracteristicile pacienților cu răspuns virusologic susținut.
Table 1. Sustained virologic response patient results.

Variabile <i>Variables</i>	Total pacienți, n (%) <i>Total patients, n (%)</i>	Pacienți cu răspuns virusologic susținut, n (%) <i>Patients with sustained virological response, n (%)</i>	
Masculin / <i>male</i>	6666 (42,3)	6627	(99,4)
Feminin / <i>female</i>	9088 (57,7)	9058	(99,7)
Vârsta (ani) / <i>age (y.o.)</i>			
<25 ani / <i>y.o.</i>	79 (0,5)	79	(100)
25-65 ani / <i>y.o.</i>	10618 (69,3)	10565	(99,5)
>65 ani / <i>y.o.</i>	4620 (30,2)	4604	(99,7)
Genotip / <i>genotype</i>			
1	14494 (92)	14488	(99,96)
2	205 (1,3)	205	(100)
3	977 (6,2)	914	(93,6)
4	2 (<0,05)	2	(100)
Mixt / <i>mixed</i>	63 (0,4)	63	(100)
Neidentificat / <i>unidentified</i>	13 (<0,1)	13	(100)
Gradul de fibroză / <i>stage of fibrosis</i>			
F0	1827 (11,6)	1824	(99,8)
F1	4191 (26,6)	4179	(99,7)
F2	3009 (19,1)	2995	(99,5)
F3	2599 (16,5)	2590	(99,7)
F4	4128 (26,2)	4097	(99,2)
Cantitatea virală la inițierea tratamentului (IU / mL) / <i>Viral load at the start of the therapy (IU / mL)</i>			
<100.000	2095 (13,3)	2084	(99,5)
100.000-800.000	3466 (22)	3456	(99,7)
800.000-10.000.000	8239 (52,3)	8202	(99,6)
>10.000.000	1954 (12,4)	1943	(99,4)
Schema de tratament DCV + SOF <i>Antiviral regimen DCV + SOF</i>	6288 (39,1)	6223	(99,0)
Schema de tratament LDV + SOF <i>Antiviral regimen LDV + SOF</i>	9466 (60,1)	9462	(99,9)

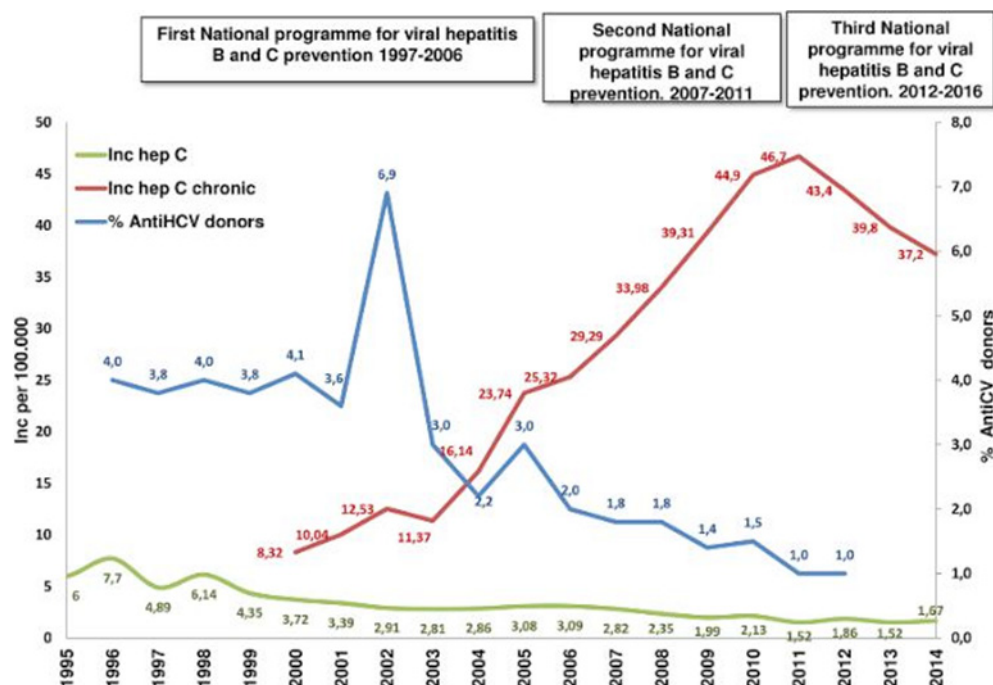


Fig. 1 Morbidity VHC în 1995-2014: incidența hepatitei acute cu VHC, incidența pozitivității cronice a VHC și anti-VHC la donatorii de sânge.

Fig. 1 HCV morbidity in 1995-2014: incidence of acute hepatitis with HCV, incidence of chronic HCV and anti-HCV positivity in blood donors.

IU / mL și 1954 pacienți (12,4%) au avut viremia VHC peste 10.000.000 IU / mL (Tabelul 1). În ceea ce privește genotipul, 14.494 pacienți (92%) erau cu genotip 1, 205 (1,3%) cu genotip 2, 977 (6,2%) cu genotip 3, doar 2 pacienți au avut genotipul 4, iar 63 pacienți (0,4%) au avut genotip mixt și doar 13 au fost cu genotipul neidentificat (Tabelul 1). Conform gradului de fibroză repartizarea pacienților a fost următoarea: 4128 de pacienți (26,2%) aveau gradul de fibroză F4 (METAVIR) la momentul inițierii tratamentului. Nu a existat diferență de sex privind gradul de fibroză, la fel nu a fost depistată diferență semnificativă a gradului de fibroză în dependență de viremia VHC (Figura 2 și Figura 3).

Au fost utilizate două scheme de tratament: una pangeno-tipică, care includea daclatasvir + sofosbuvir (DAC + SOF) și o schemă specifică pentru genotipul 1 (cu incidența cea mai mare în RM) care constă din ledipasvir + sofosbuvir (LDV + SOF). Respectiv 9466 (60,1 %) de pacienți au primit tratament cu schema LDV + SOF, toți fiind cu genotipul 1, și în număr de 6288 (39,9%) pacienți au urmat tratament cu DAC + SOF. Un total de 15.685 pacienți au prezentat RVS, iar la 69 de pacienți (< 0,5%) a fost observată o ineficacitate terapeutică, dintre ei 63 fiind cu genotipul 3 și 6 cu genotipul 1. Caracteristicile principale a pacienților rezistenți la tratament sunt indicate în Tabelul 1.

Nu a existat nicio diferență semnificativă statistică în RVS în funcție de gradul de fibroză, precum și de sarcina virală pre-tratament (Tabelul 1). Dintre 6666 de pacienți de sex

F4 fibrosis (METAVIR) at the beginning of the treatment. There was no gender correlation with the degree of fibrosis, nor was there a significant difference in the degree of fibrosis depending on HCV viral load (Figure 2 and Figure 3).

Two treatment regimens were used: a pangeno-typic one, which included daclatasvir + sofosbuvir (DAC + SOF) and a genotype 1-specific regimen (genotype with the highest incidence in Moldova) consisting of ledipasvir + sofosbuvir (LDV + SOF). Thus, 9466 (60.1%) patients received treatment with the LDV + SOF scheme, all with genotype 1, and 6288 (39.9%) patients received treatment with DAC + SOF. At the end of the treatment, a total of 15.685 patients had SVR, and in 69 patients (<0.5%) a therapeutic ineffectiveness was observed, of which 63 were with genotype 3 and 6 with genotype 1. The main characteristics of treatment-resistant patients are indicated in Table 1.

There were no statistically significant differences in SVR, depending on the degree of fibrosis as well as pre-treatment viral load (Table 1). Of the 6666 male patients, 6627 (99.4%) had SVR, and of the 9088 female patients, SVR was in 9058 (99.7%) of patients. Regarding genotypes, SVR rates were 99.6% for genotype 1 and 93.6% for genotype 3. For other genotypes, including the mixed one, SVR rate was 100% (Table 1). Out of 69 patients with treatment failure, 4 patients received treatment with LDV + SOF (all with genotype 1) and 65 respectively received treatment with DAC + SOF.

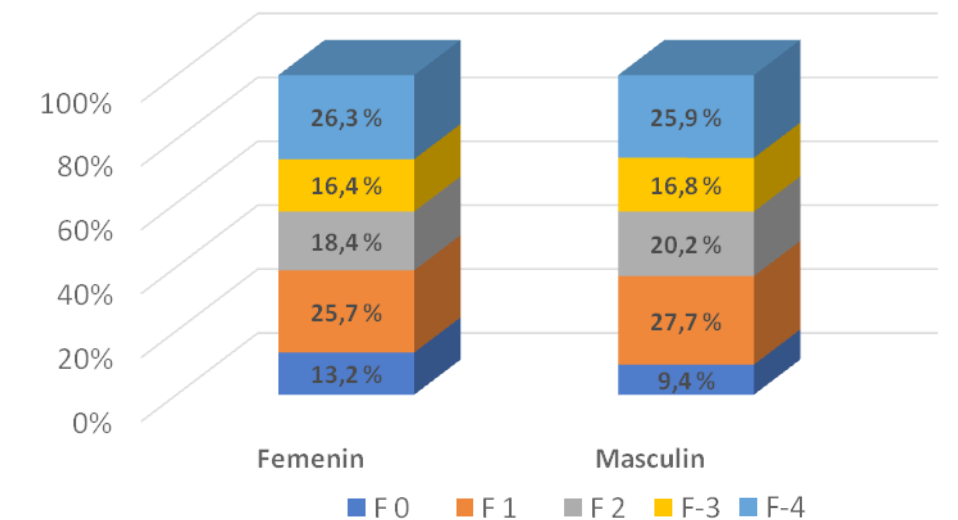


Fig. 2 Gradul de fibroză în funcție de sex.

Fig. 2 Degree of fibrosis by sex.

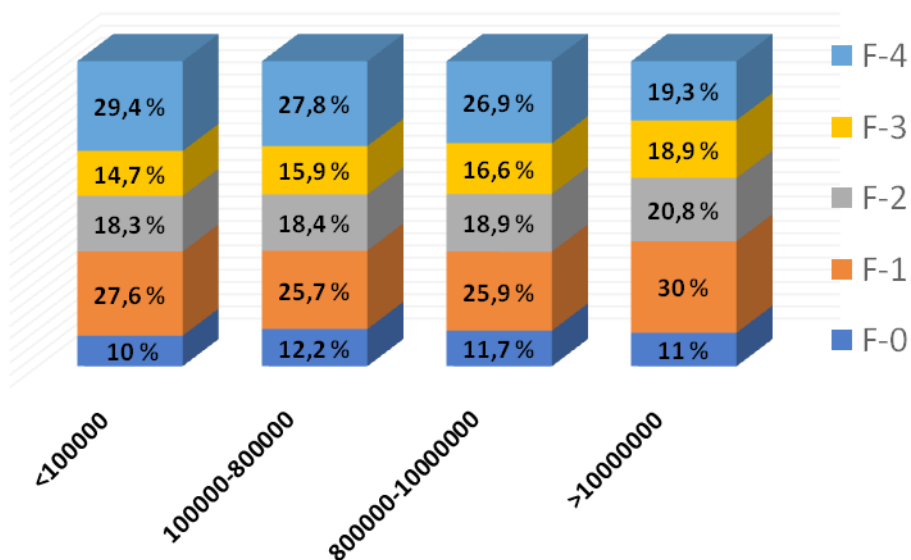


Fig. 3 Gradul de fibroză în funcție de viremia VHC (IU / ml).

Fig. 3 Degree of fibrosis according to HCV viremia (IU / ml).

masculin, 6627 (99,4%) au prezentat RVS, iar dintre cei 9088 de pacienți de sex feminin, RVS a fost la 9058 (99,7%) de paciente. În ceea ce privește genotipurile, ratele RVS au fost de 99,6% pentru genotipul 1 și 93,6% pentru genotipul 3. Pentru celelalte genotipuri, inclusiv cel mixt rata RVS a fost de 100% (Tabelul 1). Din 69 pacienți cu eșec la tratament, 4 pacienți au urmat tratament cu LDV + SOF (toți fiind cu genotipul 1) și 65 respectiv au urmat tratament cu DAC + SOF.

Discuții

Posibilitatea de a administra noul tratament contra hepatitei C, în Republica Moldova, a adus la schimbarea viziunii față de pacienții infectați cu VHC în rândul medicilor practicieni.

Discussions

The possibility of treating HCV infection in Republic of Moldova has changed the view of HCV-infected patients among practitioners. It can already be pointed that the targets for the treatment of hepatitis C, proposed in the National Program, have been achieved. The minimum figure proposed for providing treatment to 1200 patients with HCV annually has been exceeded more than 2.5 times.

But given that the new European Association for the Study of Liver (EASL) guideline on HCV patient management was launched in 2018, treatment regimens need to be reviewed in the future, especially for patients with genotype 3, who are known to be more resistant to first-line therapies. More than

Deja se poate de constatat, că obiectivele privind tratamentul hepatitei C propus în Programul Național a fost atins. Cifra minimă propusă de asigurarea cu tratament a 1200 de pacienți cu HCV anual, a fost depășită mai mult de 2,5 ori.

Dar având în vedere, că în 2018 a fost lansat noul ghid al Asociație Europene pentru Studiul Ficatului (EASL), privind managementul pacientului cu HCV, schemele de tratament trebuie în viitor revizuite, în special pentru pacienții cu genotipul 3, care se cunosc cu o rezistență mai sporită la tratamentele de prima linie. Mai mult de 99% de pacienți care au administrat tratamentul antiviral, au obținut răspunsul virusologic așteptat. Acest rezultat se datorează, în mare parte, incidenței crescute a genotipului 1 în RM, care este cu cea mai mică rată de eșec la tratament, la fel și asigurarea a mai mult de 60% de pacienți cu tratament genotipic-specific.

Pe baza analizei secvenței genomice, există șapte genotipuri majore (VHC 1-7), inclusiv 67 confirmate și 20 de subtipuri provizorii [29]. Genotipul nu este important doar în prezicerea răspunsului la terapie, ci prezice și riscul progresiei bolii [30]. Genotipul 3 este considerat cel mai puțin înțeles genotip și avea cea mai mică rată de RVS în era interferonului pegylat [31]. Considerat drept unul dintre cele mai dificile subtipuri de tratat, genotipul 3 are o rată mai mare de progresie și mortalitate a bolii față de alte genotipuri [31, 32]. Conform unei meta-analize, progresia accelerată a fibrozei hepatice asociată cu genotipul 3 a avut un raport de cote de 1,52 în studiile de biopsie unică, comparativ cu alte genotipuri, sugerând fibroza accelerată [33]. Mai mult, infecția cu genotipul 3 a fost asociată cu o incidență mai mare a HCC [34].

În noul ghid al EASL schema de tratament pangenetipică cu daclatasvir și sofosbuvir nu se mai regăsește, fiind înlocuită cu glecaprevir + pibrentasvir și veltapasvir + sofosbuvir și adițional voxilaprevir la cei cu genotipul 3. Durata tratamentului tinde a se micșora, noile scheme de tratament fiind eficiente și la 8 săptămâni [10].

Ghidul EASL indică trei opțiuni de tratament de primă linie disponibile pentru pacienții infectați cu VHC genotipul 3. Aceste opțiuni sunt considerate echivalente, iar ordinea lor de prezentare nu indică nicio superioritate sau preferință, cu excepția cazului în care se specifică: sofosbuvir / velpatasvir, glecaprevir / pibrentasvir, sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir [10].

Managementul pacienților cu hepatită cronică virală C și COVID-19

Asociația pentru studiul ficatului, a precizat următoarele recomandări, privind managementul pacienților cu patologie hepatică preexistentă, în special, cei cu afecțiune virală, în perioada de pandemie COVID-19:

- tratamentul pacienților infectați cu VHC nu trebuie amânat;
- este necesar de a oferi pacienților o cantitate suplimentară de medicamente (atât ca măsură de precauție împotriva unei întârzieri anticipate în livrarea medicamentelor, cât și ca o modalitate de a reduce nevoia de călătorie). În ansamblu, această măsură ar trebui să sporească complianța și să reducă la minimum întreruperea terapiei

99% of patients who received antiviral treatment achieved the expected virological response. This result is largely due to the increased incidence of genotype 1 in Moldova, which has the lowest treatment failure rate, as well as providing more than 60% of patients with genotypic-specific treatment.

Based on genomic sequence analysis, there are seven major genotypes (HCV 1-7), including 67 confirmed and 20 provisional subtypes [29]. Genotype is not only important in predicting response to therapy, but also predicts the risk of disease progression [30]. Genotype 3 is considered the least understood genotype and had the lowest rate of SVR in the era of pegylated interferon therapies [31]. Considered one of the most difficult subtypes to treat, genotype 3 has a higher rate of disease progression and mortality than other genotypes [31, 32]. According to a recent meta-analysis, the accelerated progression of liver fibrosis associated with genotype 3 had an odds ratio of 1.52 in single biopsy studies compared to other genotypes, suggesting accelerated fibrosis [33]. Moreover, genotype 3 infection has been associated with a higher incidence of HCC [34].

In the new EASL guideline, the pangenotypic treatment regimen with daclatasvir and sofosbuvir is no longer found, being replaced by glecaprevir + pibrentasvir and veltapasvir + sofosbuvir and additionally voxilaprevir in those with genotype 3. The duration of treatment tends to decrease at 8 weeks [10].

The EASL Guideline indicates three first-line treatment options available for HCV genotype 3 infected patients. These options are considered equivalent and their order of presentation does not indicate any superiority or preference unless specified: sofosbuvir / velpatasvir, glecaprevir / pibrentasvir, sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir [10].

Management of patients with chronic viral hepatitis C and COVID-19

The association for the study of the liver specified the following recommendations regarding the management of patients with pre-existing liver pathology, especially those with viral disease, during the COVID-19 pandemic period:

- treatment of HCV-infected patients should not be delayed;
- it is necessary to provide patients with an additional amount of medicine (both as a precaution against an early delay in the delivery of medicines and as a way to reduce the need to travel). Overall, this measure should increase compliance and minimize discontinuation of antiviral therapy, reducing the development of viral resistance and improving the outcome of their condition;
- the potential interactions between any drugs used in the treatment of COVID-19 and those used in HBV and HCV therapies should be carefully considered;
- certain biologic therapy agents, such as tocilizumab (interleukin-6 receptor blocker), could be promising in the treatment of COVID-19. This could lead to further deterioration of liver function and decompensation of patients with advanced fibrosis or cirrhosis;

- antivirale, reducând dezvoltarea rezistenței virale și îmbunătățind rezultatul stării lor;
- interacțiunile potențiale dintre orice medicamente utilizate în tratamentul COVID-19 și cele utilizate în terapiile cu VHB și VHC trebuie luate cu atenție în considerare;
 - anumiți agenți de terapie biologică, cum ar fi tocilizumab (blocant al receptorilor interleukinei-6), ar putea fi promițătoare în tratamentul COVID-19. Acest lucru ar putea duce la deteriorarea în continuare a funcției hepatice și la decompensarea pacienților cu fibroză avansată sau ciroză;
 - este recomandată telemedicina sau vizitele telefonice, ori de câte ori este posibil;
 - testarea de laborator de rutină poate fi efectuată local, de exemplu prin medicul de asistență primară și nevoile sale de frecvență considerente individuale risc-beneficiu;
 - hepatita virală cronică nu pare să crească riscul apariției un curs sever de COVID-19;
 - mai mulți analogi nucleozidici / nucleotidici au fost propuși ca terapii pentru COVID-19. Favipravir este un analog de guanină aprobat aprobat în Japonia pentru tratarea gripei. A fost explorat într-un mic studiu clinic cu rezultate neconcludente [45]. S-a propus ca medicamentele anti-VHC, cum ar fi sofosbuvirul și ribavirina să poată fi refăcute pentru tratamentul SARS-CoV-2 [46, 47]. Siguranța hepatică a acestor compuși este în mare parte cunoscută de hepatologi, dar, din păcate, până în prezent nu sunt disponibile date concludente despre eficacitatea împotriva COVID-19;
 - la pacienții cu ciroză decompensată, tratamentul pentru complicații asociate cirozei, cum ar fi hipertensiunea portală, ascită, encefalopatie hepatică, peritonită bacteriană spontană etc. trebuie continuate [28].

Concluzii

Programul Național din Republica Moldova pentru combaterea hepatitelor virale, în special a hepatitei cu VHC cu utilizarea tratamentului antiviral cu acțiune directă este de succes, rata eșecului la tratament fiind mai puțin de 0,5 %, dar totodată mai mult de 6% în rândul celor cu genotipul 3.

Pentru pacienții rezistenți la schemele de tratament utilizate în cadrul Programului Național este nevoie utilizarea tratamentului genotipic specific, conform recomandărilor EASL.

Pacienții care sunt cu gradul de fibroză 3 și 4, la inițierea tratamentului antiviral, necesită monitorizare la fiecare 6 luni privind *screening*-ul hepatocarcinomului primar.

De asemenea, este necesar *screening*-ul activ pentru depistarea persoanelor cu hepatită cronică virală C, asimptomatici, îndeosebi în grupurile țintă de populații (deținuți, lucrători medicali, persoane HIV infectate etc.) cu scop de a reduce la minim incidența și prevalența acestei patologii pe teritoriul Republicii Moldova.

Contribuția autorilor

Toți autorii au participat în mod egal la elaborarea și scrierea manuscrisului. Toți autorii au citit și au aprobat versiunea finală a articolului.

- telemedicine or telephone visits are recommended whenever possible;
- routine laboratory testing can be performed locally, for example by the primary care physician and his or her frequency needs for individual risk-benefit considerations;
- chronic viral hepatitis does not appear to increase the risk of severe COVID-19;
- several nucleoside / nucleotide analogues have been proposed as therapies for COVID-19. Favipravir is an approved guanine analogue in Japan for the treatment of Influenza virus. It was explored in a small clinical study with inconclusive results. It has been proposed that anti-HCV drugs, such as sofosbuvir and ribavirin, may be reconstituted for the treatment of SARS-CoV-2. The liver safety of these compounds is largely known to hepatologists, but unfortunately no conclusive data on efficacy against COVID-19 are available to date;
- in patients with decompensated cirrhosis, treatment for complications associated with cirrhosis, such as portal hypertension, ascites, hepatic encephalopathy, spontaneous bacterial peritonitis etc. must be continued [28].

Conclusions

The National Program of Moldova for combating viral hepatitis, especially HCV hepatitis with the use of direct-acting antiviral treatment is successful, the rate of treatment failure being less than 0.5%, but also more than 6% among those with genotype 3.

For patients resistant to treatment regimens used in the National Program, the use of specific genotypic treatment is required, according to EASL recommendations.

Patients with F3 and F4 fibrosis at the start of antiviral therapy require monitoring every 6 months for primary hepatocellular carcinoma screening.

Also, active screening is necessary to detect asymptomatic people with chronic viral hepatitis C, especially in the target groups of populations (detainees, medical workers, HIV-infected people etc.) in order to minimize the incidence and prevalence of this disease in Moldova.

Authors' contribution

All authors equally contributed to writing of the manuscript. All authors read and accepted the final version of the article.

Declaration of conflicting interests

Nothing to declare.

Declarația conflictului de interes

Nimic de declarat.

Referințe / references

- World Health Organization. Global policy report on the prevention and control of viral hepatitis in WHO member states. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85397/1/9789241564632_eng.pdf. (accesat la 04.05.2015).
- Hope V, Eramova I, Capurro D. *et al.* Prevalence and estimation of hepatitis B and C infections in the WHO European Region: a review of data focusing on the countries outside the European Union and the European Free Trade Association. *Epidemiol Infect.*, 2014; 142: 270-86.
- Rantala M., Van de Laar M. Surveillance and epidemiology of hepatitis B and C in Europe – a review. *Euro Surveill.*, 2008; 22: 13-21.
- European Centre for Disease Prevention and Control Hepatitis B and C surveillance in Europe. 2012. ECDC, 2014. Available at: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/hepatitis-b-c-surveillance-europe-2012-july-2014.pdf>. (accesat la 28.04.2015).
- Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.*, 2017; 2: 161-176.
- Hill A., Nath S., Simmons B. The road to elimination of hepatitis C: analysis of cures versus new infections in 91 countries. *J. Virus Erad.*, 2017; 3: 117-123.
- Petruzzello A., Marigliano S., Loquercio G. *et al.* Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World J. Gastroenterol.*, 2016; 22: 7824-7840.
- Guriev *et al.* Epidemiology of hepatitis C in Moldova. *J. Infect. Dev. Countries*, 2016; 10 (11): 1162-1167.
- European Union HCV Collaborators. Hepatitis C virus prevalence and level of intervention required to achieve the WHO targets for elimination in the European Union by 2030: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.*, 2017; 2: 325-336.
- European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C. *Journal of Hepatology*, 2018; 69: j461-511.
- Arase Y., Kobayashi M., Suzuki F. *et al.* Effect of type 2 diabetes on risk for malignancies includes hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2013; 57: 964-973.
- Van der Meer A., Veldt B., Feld J. *et al.* Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA*, 2012; 308: 2584-2593.
- Bruno S., Di Marco V., Iavarone M. *et al.* Survival of patients with HCV cirrhosis and sustained virologic response is similar to the general population. *J. Hepatol.*, 2016; 64: 1217-1223.
- Kew M. Interaction between hepatitis B and C viruses in hepatocellular carcinogenesis. *J. Viral. Hepat.*, 2006; 13: 145-149.
- Kew M., Yu M., Kedda M. *et al.* The relative roles of hepatitis B and C viruses in the etiology of hepatocellular carcinoma in southern African blacks. *Gastroenterology*, 1997; 112: 184-187.
- Nahon P., Bourcier V., Layese R. *et al.* Eradication of hepatitis C virus infection in patients with cirrhosis reduces risk of liver and non-liver complications. *Gastroenterology*, 2017; 152: 142-156, e2.
- Perz J., Armstrong G., Farrington L. *et al.* The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J. Hepatol.*, 2006; 45: 529-538.
- Wakita T., Pietschmann T., Kato T. *et al.* Production of infectious hepatitis C virus in tissue culture from a cloned viral genome. *Nat. Med.*, 2005; 11: 791-6.
- The European Association for the Study of the Liver. Clinical practice guidelines: EASL recommendations on treatment of hepatitis C. *J. Hepatol.*, 2015; 63: 199-236.
- Manns M., McHutchison J., Gordon S. *et al.* Peg interferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet*, 2001; 358: 958-65.
- Fried M., Shiffman M., Reddy K. *et al.* Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N. Eng. J. Med.*, 2002; 347: 975-82.
- Isakov V., Zhdanov K., Kersey K. *et al.* Efficacy of sofosbuvir plus ribavirin in treatment-naive patients with genotype-1 and -3 HCV infection: results from a Russian Phase IIIb study. *Antivir. Ther.*, 2016; 21: 671-8.
- Lawitz E., Sulkowski M., Ghalib R. *et al.* Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naive patients: the COSMOS randomized study. *Lancet*, 2014; 15: 1756-65.
- Sulkowski M., Gardiner D., Rodriguez-Torres M. *et al.* Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N. Engl. J. Med.*, 2014; 370: 211-21.
- Pearlman B., Ehleben C., Perrys M. The combination of simeprevir and sofosbuvir is more effective than that of peginterferon, ribavirin, and sofosbuvir for patients with hepatitis c-related child's class cirrhosis. *Gastroenterology*, 2015; 4: 762-70.
- Jacobson I., Zeuzem S., Flisiak R. *et al.* Daclatasvir vs telaprevir plus peginterferon alfa/ribavirin for hepatitis C virus genotype 1. *World J. Gastroenterol.*, 2016; 22: 3418-31.
- Zeuzem S., Dusheiko G., Salupere R. *et al.* Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N. Engl. J. Med.*, 2014; 21: 1993-2001.
- Boettler T., Newsome P., Mondelli M. *et al.* Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper. *JHEP Reports*, 2020.
- Smith D., Bukh J., Kuiken C. *et al.* Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology*, 2014; 59: 318-27.
- Ge D., Fellay J., Thompson A. *et al.* Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature*, 2009; 461: 399-401.
- Sarin S., Kumar C. Treatment of patients with genotype 3 chronic hepatitis C – current and future therapies. *Liver Int.*, 2012; 32 (1): 141-145.
- McCombs J., Matsuda T., Tonnu-Mihara I. *et al.* The risk of long-term morbidity and mortality in patients with chronic hepatitis C: results from an analysis of data from a Department of Veterans Affairs Clinical Registry. *JAMA Intern. Med.*, 2014; 174: 204-212.
- Probst A., Dang T., Bochud M. *et al.* Role of hepatitis C virus genotype 3 in liver fibrosis progression – a systematic review and meta-analysis. *J. Viral Hepat.*, 2011; 18: 745-759.
- Nkontchou G., Ziolk M., Aout M. *et al.* HCV genotype 3 is associated with a higher hepatocellular carcinoma incidence in patients with ongoing viral C cirrhosis. *J. Viral Hepat.*, 2011; 18: e516-e522.