



Republika e Kosovës

Republika Kosova – Republic of Kosovo

Qeveria – Vlada – Government

Ministria e Shëndetësisë – Ministarstvo Zdravstva – Ministry of Health

KUJDESI DHE TRAJTIMI I PERSONAVE TË DIAGNOSTIKUAR ME HEPATIT C

UDHËRRËFYES KLINIK

KUJDESI DHE TRAJTIMI I PERSONAVE TË DIAGNOSTIKUAR ME HEPATIT C

Këshilli Kosovar për udhërrëfyes dhe protokole klinike:

1. Prof. Ass. Dr. Valdet Hashani – Kryesues
2. Prof. Dr. Salih Ahmeti – Anëtar
3. Prof. Ass. Dr. Shemsedin Sadiku – Anëtar
4. Prof. Dr. Lul Raka – Anëtar
5. Dr. Albana Morina – Anëtar
6. Dr. Teuta Qilerxhiu – Anëtar
7. Z. Mentor Sadiku – Anëtar
8. Mr. Ph. Furtuna Thaqi – Anëtar
9. Dr. Nora Krasniqi – Anëtar
10. Dr. Faik Shatri – Anëtar
11. Z. Ylli Hoti – Anëtar

Komisioni për vlerësimin e metodologjisë së hartimit të udhërrëfyesve dhe protokoleve klinike:

1. Prof. Asoc. Dr. Merita Berisha – Kryesuese
2. Prof. Ass. Dr. Shaip Krasniqi – Anëtar
3. Dr. Merita Vuthaj – Anëtar
4. Prof. Ass. Dr. Valbona Zhjeqi – Anëtar
5. Ass. Dr. Labinot Shahini – Anëtar

Grupi punues:

Prof. Dr. Salih Ahmeti, Dr.Sc. – Kryesues
Dr.sci. Lindita Ajazaj Berisha – Anëtare
Dr.sci. Xhevat Jakupi – Anëtar
Dr. Mehmet Uka, MSc. – Anëtar
Dr. Fadil Sherifi, MSc., PhDc. – Anëtar

Përmbajtja

KUJDESI DHE TRAJTIMI I PERSONAVE TË DIAGNOSTIKUAR ME HEPATIT C	5
1. Hyrje	5
1.1 Ndikimi global i infeksionit me VHC.....	5
1.2 Veçoritë kryesore të VHC.....	5
1.3 Infeksioni me VHC si dhe zhvillimi i sëmundjes.....	6
1.4 Komplikimet e hepatitit C	6
1.4.1 Komplikimet ekstrahepatike të hepatitit C	7
1.5 Kosova dhe infeksioni me VHC.....	7
1.6 Përgjigja globale ndaj VHC	8
1.7 Zhvillimet e reja të trajtimit të VHC	9
1.7.1 Antiviralët me veprim direkt.....	10
1.7.2 Përmbledhje e kombinimeve të antiviralëve pangjenotipikë me veprim direkt	10
1.7.3 Qasja në antiviralë me veprim direkt	12
2. Qëllimi dhe fokusi.....	13
2.1 Definicioni	13
2.2 Popullata e synuar	13
2.3 Dedikimi i Udhërrëfyesit	14
3. Metodologjia	15
3.1 Grada e rekomandimeve dhe niveli i evidencave	16
3.2 Burimet e financimit	17
3.3 Rishqyrtimi i jashtëm dhe procesi i konsultimit	17
3.4 Plani për kohën e revidimit dhe përditësimit.....	17
3.5 Pyetjet.....	18
4. Rekomandimet.....	19
4.1 Përmbledhje e rekomandimeve për testim	19
4.1.1 Kush duhet testuar për infeksion me VHC?	19
4.1.2 Si të testohet infeksioni kronik me VHC dhe si monitorohet reagimi në trajtim? ...	19
4.1.3 Evidentimi i përdorimit të alkoolit dhe këshillimi për ta reduktuar përdorimin e tij..	21
4.1.4 Vlerësimi i shkallës së fibrozës së mëlçisë dhe cirroza	21
4.2 Përmbledhje e rekomandimeve për trajtim	21
4.2.1 Kur të fillohet me trajtim te të rriturit dhe te adoleshentët?	21
4.2.2 Cilat trajtime të përdoren te të rriturit dhe te adoleshentët.....	21
4.2.3 Cilat trajtime rekomandohen* te adoleshentët të moshës 12-17 vjeç, ≥ 35 kg:.....	22
4.2.4 Trajtimi i fëmijëve 0-12 vjeç.....	23

4.3	Konsideratat klinike të trajtimit.....	23
4.3.1	Personat me ko-infeksion HIV/ VHC	23
4.3.2	Personat me ko-infeksion VHB/VHC.....	23
4.3.3	Personat me cirrozë.....	24
4.3.4	Menaxhimi i cirrozës së kompenzuar	24
4.3.5	Menaxhimi i cirrozës së dekompenzuar	24
4.3.6	Personat me sëmundje kronike të veshkave	24
4.3.7	Personat me dëmtim të lehtë/të moderuar të veshkave (eGFR, 30-80 ml/min/1,73 m ²)	25
4.3.8	Personat me dëmtim të rëndë të veshkave (eGFR <30 ml/min/1,73 m ² ose hemodializë)	25
4.3.9	Personat me koinfeksion TB/VHC.....	25
4.3.10	Ritrajtimi pas terapisë së dështuar me AVD	26
4.3.11	Shtatëzënia dhe të ushqyerit me gji	26
4.4	Vlerësimi klinik i personave me hepatit C, para fillimit të trajtimit.....	29
4.5	Ndërveprimet e barnave.....	30
4.6	Monitorimi për toksicitetin e trajtimit	31
4.7	Monitorimi i reagimit të trajtimit.....	32
4.8	Përmbledhje e evidencave dhe argumentimeve për rekomandimet	32
5.	Zbatimi i udhërrëfyesit.....	36
6.	Standardet e auditueshme	37
6.1	Procesi i adaptimit.....	37
7.	Referencat	38
8.	Shtojcat.....	47
8.1	Grupi punues për përshtatjen e UK.....	47
8.2	Shkurtesat dhe akronimet	48
8.3	Fjalori.....	51

KUJDESI DHE TRAJTIMI I PERSONAVE TË DIAGNOSTIKUAR ME HEPATIT C

1. Hyrje

1.1 Ndikimi global i infeksionit me VHC

Infeksioni me virusin e hepatitit C (VHC) është problem global (1). Që nga zbulimi i tij në vitin 1989, VHC është njëri ndër shkaktarët kryesor të hepatitit akut dhe kronik, cirrozës së mëlçisë dhe karcinomës hepatocelulare (2, 3). Sipas vlerësimeve të vitit 2015, prevalenca globale e infeksionit viremik me VHC ishte 1.0%, që korrespondon me 71.1 milion (62.5-79.4) njerëz (4).

Infeksioni me VHC ndodhë gjatë ekspozimit ndaj gjakut të personave të infektuar me VHC, si përmes transfuzionit të gjakut dhe produkteve të tij, përdorimit të drogave injektuese, hemodializës, praktikave jo të sigurta të injektimeve dhe intervenimeve kirurgjike, kalimit nga nëna të fetusit dhe ndërmjet personave me sjellje të rrezikshme seksuale (kjo e fundit me shanse me të ulta dhe më së shpeshti të mashkujt që bëjnë seks me mashkuj dhe të personat që jetojnë me HIV) (5).

Përdorimi i drogave përmes injektimit dhe procedurat jo të sigurta mjekësore ishin shkaqet më të shpeshta të infeksioneve të reja me VHC, bazuar në të dhënat për shumicën e 1.75 milion infeksioneve të reja gjatë vitit 2015 (6).

Globalisht, vlerësohet që rreth 10 milion përdorues të drogave injektuese (PDI) janë të infektuar me VHC, me prevalencë prej 67% (7). Vlerësohet që PDI kanë 47 herë me shumë prani të antitropave kundër VHC krahasuar me popullatën e përgjithshme (8).

Prevalenca botërore e VHC varion poashtu edhe në mesin e pacientëve në hemodializë, duke shkuar nga 1.9% në Slloveni e deri te 60% në Marok (9-19). Pacientët në hemodializë njihen si grup i rrezikut të lartë për infeksion me VHC që nga momenti i identifikimit të VHC në vitin 1989. Bartja përmes transfuzionit të gjakut dhe ajo nozokomiale e VHC ishte relativisht e shpeshtë në njësitë e dializës (20, 21). Bartja e infeksionit me VHC në qendrat e hemodializës ende paraqet problem thelbësor në shtetet me burime të ulta krahasuar me ato që kanë më shumë të hyra të cilat paraqiten në mënyrë sporadike raste të shpërthimit të ndonjë epidemie të VHC (22-24).

1.2 Veçoritë kryesore të VHC

VHC është ARN virus një zingjiror, me mbështjellës (25). Është anëtar i gjinisë *Hepacivirus* të familjes *Flaviviridae*. Gjenomi i VHC është me madhësi 9.6 kb, që kodon një poliproteinë të vetme, e cila zbërthehet përmes proteazave qelizore dhe virale në së

paku dhjetë proteina të ndryshme: proteinat strukturale të bërthamës, E1, E2, kanalet e joint p7 dhe proteinat jo-strukturale NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, si dhe NS5B (26). Gjenomi i VHC ka divergjencë të madhe gjenetike dhe proteinat sipërfaqësor E1 dhe E2 kanë shumicën e ndryshimeve (27).

Janë 7 gjenotipe dhe 67 subtipo të VHC (28,29). Vlerësohet se gjenotipi 1 është globalisht më prevalenti (rreth 46% të të gjitha rasteve me VHC), pasuar nga gjenotipi 3 (me rreth 30%) dhe gjenotipi 2, 4, dhe 6 (me rreth 22.8%). Gjenotipi 5 i VHC përfshin më pak se 1% të prevalencës globale (30). Disa subtipo të VHC (1a, 1b, 2a, 2b, dhe 3a) janë të përhapura në mënyrë të gjërë në gjithë botën. Disa të tjerë janë më të përkufizuar në shpërndarje, siç është gjenotipi 4 në Lindjen e Mesme dhe Afrikën qendrore, ose subtipi 5a në Afrikën jugore si dhe gjenotipi 6 në Azinë Juglindore (31).

1.3 Infeksioni me VHC si dhe zhvillimi i sëmundjes

Në shumicën e rasteve infeksioni me VHC mbetet pa simptome ose me vetëm disa simptome jospesifike siç janë molisje, ethe të shkallës së ultë, mialgji ose nauze. Verdhëza paraqitet vetëm te 20% – 30% të rasteve. Mesatarisht, 26% të pacientëve me infeksionin akut me VHC largojnë në mënyrë spontane virusin gjatë tre muajve pas paraqitjes klinike të sëmundjes dhe kjo varet nga disa faktorë të individit dhe ata viral (32, 33). Individët mund të mbesin asimptomatik për shumë vite në rast se dështojnë të largojnë infeksionin me VHC dhe në këtë mënyrë hyjnë në infeksion kronik, duke u ballafaquar me rrezik të konsiderueshëm të sëmundjes së mëlçisë (34). Pavarisht gjenotipit të VHC dhe ngarkesës virale, infeksioni kronik karakterizohet me inflamacion hepatic dhe progresion të fibrozës (35).

1.4 Komplikimet e hepatitit C

Ndryshimet yndyrore në mëlçi ndodhin në rreth gjysmën e pacientëve të infektuar dhe janë zakonisht të pranishme përpara se të zhvillohet cirroza (36, 37). Zakonisht (80% të kohës) ky ndryshim prek më pak se një të tretën e mëlçisë (36). Hepatiti C në të gjithë botën është shkaku i 27% të rasteve të cirrozës dhe 25% të karcinomës hepatocelulare (38). Rreth 10-30% e të infektuarve zhvillojnë cirrozë gjatë 30 viteve (39, 40). Te pacientët me hepatit C, alkooli i tepërt rrit rrezikun e zhvillimit të cirrozës 100 herë (41). Ata pacientë që vuajnë nga cirroza e mëlçisë, kanë një rrezik 20 herë më të madh për t'u zhvilluar karcinoma hepatocelulare (HCC). Ky transformim ndodh me një normë prej 1–3% në vit (39, 40).

Cirroza e mëlçisë paraqitet me hipertension portal, ascit (akumulimin e lëngjeve në bark), gjakderdhje nga varicet (venat e zmadhuara, veçanërisht në stomak dhe ezofag), verdhëz dhe një sindromë e dëmtimit cerebral të njohur si encefalopati hepatike (42). Asciti paraqitet në më shumë se gjysmën e atyre që kanë një infeksion kronik (43).

1.4.1 Komplikimet ekstrahepatike të hepatitisit C

Problemi më i zakonshëm për shkak të hepatitisit C, por që nuk përfshin mëlçinë është krioglobulinemia e përzier (zakonisht forma tip II) - një inflamacion i enëve të gjakut të mesme dhe të vogla (44, 45). Hepatiti C shoqërohet gjithashtu me çrregullime autoimune si sindromi Sjögren, lichen planus, një numër i ulët i trombociteve, porphyria cutanea tarda, eritema akrale nekrolitike, rezistenca ndaj insulinës, diabeti mellitus, nefropatia diabetike, tiroiditi autoimun dhe çrregullimet limfoproliferative të qelizave B (46, 47). Te 20-30% e njerëzve të infektuar gjendet faktori reumatoid (48). Poashtu, të mundshme janë edhe pruritit nodularis (49) dhe glomerulonefriti membranoproliferativ (50). Është raportuar edhe kardiomiopatia me ritme të lidhura anormale të zemrës (51) dhe një larmi çrregullimesh të sistemit nervor qendror (52). Infeksioni kronik duket se shoqërohet me një rrezik të shtuar të kancerit të pankreasit (53, 54). Njerëzit mund të pësojnë ndryshime tjera në gojë, siç janë thatësia, gurët e kanalit të pështymës dhe leziona rreth gojës (55-57).

1.5 Kosova dhe infeksioni me VHC

Të dhënat e tanishme për infeksionin me VHC në Kosovë janë të pakta. Nuk ka të dhëna të mjaftueshme për prevalencën e VHC në mesin e popullatës së përgjithshme në Kosovë, grupeve specifike të popullatës ose të grupeve me rrezik të lartë si dhe distribuimin e gjenotipeve të VHC në mesin e tyre. Disa studime me numër të kufizuar të pjesëmarrësve në studim dhe me përfshirje të kufizuar gjeografike, tregojnë për prevalencë të VHC te popullata e përgjithshme prej 0.5% – 0.7% (58, 59).

Dhurimi i gjakut në Kosovë është vullnetar (rreth 80%) dhe i bazuar në familje (rreth 20%), me rreth 23000 dhurime brenda vitit. Të gjithë dhuruesit e gjakut testohen në mënyrë të obliguar në prani të infeksioneve me HBV, VHC, HIV dhe Sifiliz. Testimi laboratorik i dhuruesve të gjakut është i centralizuar në Qendrën Kombëtare të Transfuzionit të Gjakut (QKTGJ) në Prishtinë. Të dhënat nga 70438 dhurues të gjakut në QKTGJ gjatë periudhës kohore 2000-2003 tregojnë për prani të antitropave në 0.29% (60). Sipas të dhënave të QKTGJ, të vitit 2011 ishin 23120 dhurime të gjakut, nga të cilët 15099 (65.3%) ishin dhurues në Prishtinë. Gjatë viteve 2011-2013 ishin 73295 dhurime të gjakut nga të cilat vetëm 29 rezultuan me prani të antitropave kundër VHC ose 0.04%.

Në studimin biologjik dhe të sjelljes me PDI nga viti 2011, shumica e 205 PDI që injektonin drogë në Prishtinë ishin mashkuj (89.3%) me moshë mesatare 36 vjeç, me histori të burgosjes, të papunë dhe me mbi një dekadë injektim të drogës. Prej tyre 48% ishin me prani të antitropave kundër VHC dhe ARN VHC ishte prezente te 71% e PDI, me subtipet pasuese të VHC, subtipi 1a me 64.3%, subtipi 3a me 34.3% dhe subtipi 2k me 1.4%. Parashikuesit signifikantë dhe të pavarur të ndërlidhur me VHC infeksion te PDI në këtë studim ishin moshë e shtyer e PDI, kohëzgjatja e përvijës në përdorim të drogave injektuese, niveli i ultë i arsimimit, injektimi në të ashtuquajturat "galeri të injektimit" dhe burgosja (61).

Studimi biologjik dhe i sjelljeve në mesin e PDI në Prishtinë dhe Prizren, i zhvilluar në vitin 2014, tregoi për 27% të prevalencës me anti-VHC në mesin e 300 PDI në Prishtinë dhe 12% anti-VHC prevalencë në mesin e 199 PDI në Prizren. Studimi për vlerësimin e madhësisë së popullatave kyçe lidhur me programin e HIV i zhvilluar në vitin 2016 vlerësoi se janë rreth 5000 PDI në Kosovë, nga të cilët rreth 1200 (24%) ishin nga Prishtina (62).

Hemodializa në Kosovë ofrohet në secilin regjion me nga një qendër, përveç në Prishtinë ku janë dy qendra të tilla, me rreth 800 pacient në tërë Kosovën. Sipas studimit të Telaku dhe të tjerë, në vitin 2008 prevalenca e pranisë së antittrupave kundër VHC në mesin e pacientëve në të gjitha qendrat e dializës së Kosovës ishte 42.9% (69). Sipas Quaglio's, prevalenca e anti-VHC te pacientët e hemodializës në Pejë, në vitin 2005, ishte 87% (63). Prevalenca mesatare e infeksionit me VHC ishte 53% në mesin e pacientëve në hemodializë në Kosovë në vitin 2013 (354/668), duke shkuar nga 22.3% deri në 91.1% varësisht nga qendra e dializës. ARN-ja e VHC ishte detektuar te 323/354 (91.2%) e pacientëve seropozitivë. Gjenotipet më të shpeshta të VHC ishin gjenotipi 1a (62.2%), pasuar nga gjenotipi 4d (33.1%), 1b (4.0%), si dhe 2c (0.7%). Kohëzgjatja e dializës dhe marrja e shërbimit të dializës në më shumë se një qendër ishin identifikuar si faktorët e pavarur parashikues të pozitivitetit me anti-VHC. Gjatë këtij studimi ishte vërejtur mungesë e personelit, mungesë e materialit harxhues dhe mungesë e konsistencës në zbatimin e masave të përgjithshme të kontrollës së infeksioneve brenda këtyre hapësirave (64).

Trajtimi i VHC përmes fondeve publike ka filluar në vitin 2011 dhe bazohet ende në interferon dhe ribavirin, e cila administrohet vetëm në Klinikën për Sëmundje Ngjitëse, Qendrën Klinike Universitare të Kosovës, në Prishtinë (65). AVD nuk ishin në dispozicion përmes fondeve publike deri në shtator 2019 dhe poashtu edhe në trajtimin e tanishëm, për shkak të fondeve të kufizuara, gjendet vetëm një numër i limituar i pacientëve me infeksion kronik me VHC. Gjatë vitit 2013 nga 50 pacientë me infeksionin kronik me VHC që ishin në trajtim në Klinikën për Sëmundje Ngjitëse, QKUK, Prishtinë, ARN e virusit të VHC ishte detektuar në 31 (62%) prej tyre, me VHC subtipin 1b me frekuencë më të shpeshtë (42%), pasuar nga subtipi 1a (26%) dhe subtipet 3a dhe 4d me nga 13%.

1.6 Përgjigja globale ndaj VHC

Kuvendi i OBSH-së e shpalli hepatitin viral si problem madhor të shëndetësisë publike dhe hartoi dy rezoluta fillestare në vitin 2010 (66) dhe 2014 (67). Në maj të vitit 2016, Kuvendi i OBSH-së miratoi strategjinë sektoriale të shëndetësisë globale për hepatitin viral 2016-2021 (përfshirë infeksionin me VHC), me synim që deri në vitin 2030 të eliminohet hepatiti viral si kërcënim i shëndetit publik. Eliminimi përcaktohet me: 90% ulje të infeksioneve të reja kronike, 65% ulje në mortalitet krahasuar me vitin 2015, 100% të dhurimeve të gjakut të testuara me kualitet të siguruar, 90% të injektimeve të administruara në mënyrë të sigurtë, dhe 300 gjilpëra e shiringa të siguruara për secilin PDI përgjatë vitit (63). Për t'i përmbushur këto caqe, kjo strategji globale rekomandoi që të rriten masat e parandalimit dhe të shtohen masat e testimit dhe trajtimit. Eliminimi i infeksionit me VHC kërkon diagnostikimin e 90% të të infektuarve dhe trajtimin e 80% të të diagnostikuarve. Megjithatë, në vitin 2015 këto objektiva ishin larg përmbushjes. Nga

71 milionë njerëz me infeksion të VHC, 14 milionë (20%) ishin diagnostikuar dhe nga ky numër vetëm 1.1 milionë (7%) kishin filluar trajtimin (69).

Sistemi shëndetësorë në Kosovë duhet të ndërmarrë përpjekje të jashtëzakonshme në mënyrë që të arrihen këto caqe në Kosovë. Megjithatë me përkushtim më të lartë të personelit shëndetësor, përkrahje të mjaftueshme nga institucionet qeveritare dhe përfshirje të personave të afektuar nga VHC, kjo gjendje mund të ndryshohet për të mirë.

1.7 Zhvillimet e reja të trajtimit të VHC

Deri në futjen e antiviralëve me veprim direkt (AVD), trajtimi standard i infeksionit ishte i bazuar me interferon- α dhe ribavirin (70). Për momentin kombinimi i AVD, me ose pa ribavirin si dhe kohëzgjatja e terapisë varet nga stadi i infeksionit me VHC si dhe gjenotipi i VHC (71).

Që nga 2011, AVD e parë, boceprevir dhe telaprevir, ishin të aprovuar në ShBA (72). AVD janë molekula që kanë cak proteinat specifike jostrukturale të virusit, që rezultojnë me çrregullim të replikimit viral dhe infeksionit. Deri më tani janë katër klasë të AVD, të cilat janë të definuar nga mekanizmi i tyre i veprimit dhe caktimi terapeutik. Katër klasët janë: proteinat jostrukturale 3/4A (NS3/4A) inhibitorët e proteazës (PIs), NS5B inhibitorët e polimerazës nukleotidike (NPIs), NS5B inhibitorët e polimerazës jo-nukleotidike (NNPIs), dhe NS5A inhibitorët (73).

Disponueshmëria e AVD ka transformuar trajtimin e VHC, duke mundësuar regjime të trajtimit që mund të administrohen në mënyrë orale, me kohëzgjatje më të shkurtër (duke filluar nga tetë javë), duke rezultuar me shkallë të lartë të trajtimit (mbi 90%) dhe me pak efekte anësore (74).

Që prej udhërrëfyesit të OBSH për depistim, kujdes dhe trajtim të personave me infeksion të VHC të vitit 2016, tri zhvillime kryesore bënë që të ndryshojnë qëndrimet se çka të trajtohet dhe kur të trajtohet:

1. Përdorimi i AVD të sigurtë dhe shumë efikas, me më shumë dobi sesa efekte anësore, ndikoi që të mbështetet strategjia e trajtimit të të gjithë personave me infeksion kronik të VHC, e jo vetëm trajtimin e atyre në fazë të përparuar të sëmundjes. Para vitit 2014, trajtimi i VHC është bërë me protokolle të bazuara me interferon, të cilët në përgjithësi kishin përqindje të ultë të shërimit, kohë të gjatë të trajtimit dhe me mjaft toksicitet. Përdorimi i AVD, mjaft efektiv dhe mirë të toleruar, që për disa javë trajtim mund ta shërojë infeksionin me VHC me PQV, transformoi qasjen e trajtimit të personave me infeksion kronik të VHC.
2. Disa AVD pangjenotipikë që u aprovuan për përdorim nga më së paku një autoritet rregullativ, ulën dukshëm nevojën për gjenotipizim parapak që në bazë të saj mandej vendosej edhe për trajtimin. Kombinimet pangjenotipike të AVD të aprovuara nga Organizata Amerikane për Ushqim dhe Barna (FDA, Food and Drug Administration) dhe Agjencioni Evropian për Barna (EMA, European Medicines Agency) janë sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir dhe glecaprevir/

pibrentasvir. Këto protokolle kanë treguar efikasitet të lartë të trajtimit për gjashtë gjenotipet kryesore të VHC, madje edhe te personat me cirrozë apo me ko-infeksion të HIV.

3. Ulja e vazhdueshme e çmimit të AVD mundësoi që këto barna të shpërndahen me shpejtësi edhe në vendet me të ardhura të ulëta dhe mesatare (75).

Këta tre faktorë zhvendosën bilancin në mes të dobive dhe risqeve në favor të trajtimit me AVD pangjenotipikë të të gjithë personave me infeksion kronik të VHC.

1.7.1 Antiviralët me veprim direkt

Në maj 2018, FDA dhe EMA miratuan përdorimin e 13 antiviralëve me veprim direkt nga katër grupe (shih tab. 1) dhe disa kombinime me dozë fikse të AVD për trajtimin e personave me hepatit C.

Tabela 1. Antiviralët me veprim direkt (AVD) sipas grupeve

NS3/4A (proteazë) inhibitorët	NS5A inhibitorët	NS5B inhibitor i polimerazës (analog i nukleotideve)	NS5B inhibitor i polimerazës (jo- analog nukleotidesh)
Glecaprevir	Daclatasvir	Sofosbuvir	Dasabuvir
Voxilaprevir	Velpatasvir		
Grazoprevir	Ledipasvir		
Paritaprevir	Ombitasvir		
Simeprevir	Pibrentasvir		
	Elbasvir		

1.7.2 Përmbledhje e kombinimeve të antiviralëve pangjenotipikë me veprim direkt

Antiviralët me veprim direkt konsiderohen pangjenotipikë nëse tregohen efikasë për gjenotipet 1-6 të VHC.

Sofosbuvir/Velpatasvir

Sofosbuvir/velpatasvir është kombinim me dozë fikse i inhibitorit NS5A dhe sofosbuvirit, që është aprovuar nga FDA dhe EMA më 2016. Hulumtimet klinike kanë treguar se ka efikasitet të mirë ndaj gjenotipeve 1-6, ndaj HIV/VHC ko-infeksionit, te personat në terapi

zëvendësuesë të opioidëve dhe të personat me cirrozë të kompenzuar ose të dekompenzuar (76-80).

Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir

Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir konsiderohet të rritja e personave me hepatit C, të cilët ka dështuar një trajtim me AVD; megjithatë, në disa vende me të ardhura të larta, konsiderohet edhe si trajtim fillestar të personat me hepatit C.

Glecaprevir/Pibrentasvir

Glecaprevir/pibrentasvir është kombinim me dozë fikse që përmban inhibitorë pangjenotipikë të proteazës NS3/4A me inhibitorë pangjenotipikë NS5A që është aprovuar nga FDA dhe EMA në vitin 2017. Në hulumtimet klinike, glecaprevir/pibrentasvir ka treguar efikasitet të mirë ndaj gjenotipeve 1-6, të cirroza e kompenzuar, të personat me pamjaftueshmëri të veshkave dhe sëmundje terminale të veshkëve (81-87). Ky bar kontraindikohet të personat me cirrozë të dekompenzuar (Klasa C e klasifikimit Child-Pugh).

Sofosbuvir/Daclatasvir

Daclatasvir, inhibitor i NS5A që është vlerësuar me sofosbuvirin, është aprovuar nga EMA në vitin 2014 dhe FDA në vitin 2015. Në hulumtimet klinike, është raportuar për efikasitet të mirë ndaj infeksioneve me gjenotipet 1-4, personat me sëmundje të dekompenzuar të mëlçisë, të pacientët me transplant të mëlçisë dhe të ata me ko-infeksion HIV/VHC (88-91). Të dhënat e reja tregojnë se kombinimi sofosbuvir/daclatasvir është poashtu efektivë të infeksionet me gjenotipet 5 dhe 6 (92).

Protokollet tjera të AVD

Hulumtimet e ardhshme mund të na tregojnë edhe për protokolle tjera pangjenotipike të AVD (si p.sh. sofosbuvir/ravidasvir) ose mundësinë e përdorimit të protokolleve ekzistuese pangjenotipike të AVD në grupe të caktuara të popullatës si p.sh. të fëmijët dhe adoleshentët < 18 vjeç.

Në tabelën nr. 2 janë dhënë barnat AVD për VHC të rekomanduara në Evropë në vitin 2018.

Produkti	Forma dhe doza	Dozimi
<i>Barnat pangjenotipe apo kombinimet e barnave:</i>		
Sofosbuvir	Tableta, 400 mg sofosbuvir	Një tabletë një herë në ditë
Sofosbuvir/velpatasvir	Tableta, 400 mg sofosbuvir dhe 100 mg velpatasvir	Një tabletë një herë në ditë
Sofosbuvir/velpatasvir/Voxilaprevir	Tableta, 400 mg sofosbuvir, 100 mg velpatasvir dhe 100 mg voxilaprevir	Një tabletë një herë në ditë
Glecaprevir/pibrentasvir	Tableta, 100 mg glecaprevir dhe 40 mg pibrentasvir	Tri tableta një herë në ditë
<i>Barnat gjenotip-specifike apo kombinimet e barnave:</i>		
Sofosbuvir/ledipasvir	Tableta, 400 mg sofosbuvir dhe 90 mg ledipasvir	Një tabletë një herë në ditë
Paritaprevir/ombitasvir/ritonavir	Tableta, 75 mg paritaprevir, 12.5 mg ombitasvir dhe 50 mg ritonavir	Dy tableta një herë në ditë
Dasabuvir	Tableta, 250 mg dasabuvir	Një tabletë dy herë në ditë (në mëngjes dhe në mbrëmje)
Grazoprevir/elbasvir	Tableta, 100 mg grazoprevir dhe 50 mg elbasvir	Një tabletë një herë në ditë
AVD – antiviralët me veprim direkt; VHC – virusi i hepatitit C		

* Përshtatur nga European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. J Hepatol (2018), <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026>

1.7.3 Qasja në antiviralë me veprim direkt

Në fillim, AVD për trajtimin e hepatitit C janë shitur shumë shtrenjtë, duke e kufizuar mjaft qasjen në to. Mundësitë e qasjes në barna gjenerike, sidomos në vendet me të adhura të ulëta janë në rritje e sipër (75).

2. Qëllimi dhe fokusi

Qëllimi i këtij udhërrëfyese është ofrimi i rekomandimeve më të reja e të bazuara në evidencë mbi kujdesin dhe trajtimin e personave me hepatit kronik C, kur të trajtohen dhe çfarë trajtimesh të përdoren te fëmijët, adoleshentët dhe te të rriturit me infeksion kronik me VHC.

Përmes këtij udhërrëfyese synohet mjekimi i infeksionit me VHC, me përgjigje të qëndrueshme virologjike (PQV) e përkufizuar si HCV ARN e padetektueshme të paktën 12 javë pasi të ketë përfunduar trajtimi. PQV shoqërohet me përfitime të shumta klinike, përfshirë përmirësimin e cilësisë së jetës, humbjen e infektivitetit, regresionin e fibrozës së mëlçisë dhe cirrozës, uljen e rrezikut për insuficiencë të mëlçisë dhe HCC.

2.1 Definicioni

Hepatiti C është inflamacion i mëlçisë nga virusi i hepatiti C. Stadet e hepatitit C janë: hepatit akut , hepatit kronik, cirrozë dhe në disa raste edhe kancer i mëlçisë.

2.2 Popullata e synuar

Të gjithë personat e infektuar me VHC, përfshirë edhe personat që bëjnë pjesë në grupet me rrezik të lartë si:

- personat që përdorin droga injektuese,
- personat që përdorin drogë përmes rrugëve tjera të administrimit (jo injektuese),
- pacientët në hemodializë,
- të burgosurit dhe personat tjerë që ndodhen në kontakt të ngushtë,
- punëtorët e seksit,
- meshkujt që bëjnë seks me meshkuj,
- marrësit e produkteve të gjakut të infektuar ose procedurave invazive në institucionet e kujdesit shëndetësor me praktika jo adekuate të kontrollit të infeksionit,
- fëmijë të lindur nga nëna të infektuara me VHC,
- persona me partnerë seksualë të infektuar me VHC,

- personat me infeksion HIV dhe
- persona që kanë pasur tatuazhe ose shpime.

Menaxhimi i infeksionit akut me VHC nuk është përfshirë në këtë udhërrëfyes.

2.3 Dedikimi i Udhërrëfyesit

Udhërrëfyesi u dedikohet kryesisht politik-bërësve, menaxherëve të institucioneve shëndetësore dhe profesionistëve shëndetësor me qëllim të vendimmarrjes më të mirë të mundshme gjatë diagnostikimit, menaxhimit dhe trajtimit të infeksioneve me VHC.

Qëllimi i UK është që të gjithë profesionistëve shëndetësor në Kosovë, të cilët merren me kujdesin dhe trajtimin e personave me hepatit C, t'ju prezantohen rekomandimet aktuale të bazuara në fakte.

3. Metodologjia

Ky udhërrëfyes është përshtatur nga grupi punues multidisiplinar në përbërje prej 5 (pesë) anëtarësh. Grupi punues për përshtatjen e udhërrëfyesit (GPU) është emëruar nga Ministria e Shëndetësisë, me vendim të Ministrit (shtojca 1).

Për të gjithë anëtarët e grupit punues janë hartuar detyrat e punës bazuar në përgjegjësitë e përcaktuara. Paraprakisht, të gjithë anëtarët e grupit punues janë trajnuar për hartimin e udhërrëfyesve dhe protokolleve klinike.

Të gjithë anëtarët e grupit punues para hartimit të këtij udhërrëfyesi kanë deklaruar se nuk kanë ndonjë konflikt interesi për çka edhe i kanë nënshkruar deklaratat e konfliktit të interesit.

Udhërrëfyesi është hartuar në përputhje me metodologjinë standarde të procesit të adaptimit të Udhërrëfyesve duke u shërbyer me dokumentacionin AGREE II.

Analiza, përzgjedhja e evidencave, interpretimi dhe formulimi i rekomandimeve është bërë me votim të plotë nga anëtarët e GPU klinik duke shfrytëzuar metodën e konsensusit.

GPU ka rishikuar udhërrëfyes klinik (UK) të kualitetit të lartë të publikuar në 5 vitet e fundit (2013-2018), me rekomandime të qëndrueshme dhe nivel të lartë të evidencave të WHO, EASL, AASLD and the IDSA, GESA, dhe SIGN, të shkruar në gjuhën angleze, të kuptueshëm për autorët, rreth diagnozës, evaluimit dhe menaxhimit të hepatiti C:

1. *“Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection” - World Health Organization 2018;*
2. *VHC Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C, 2014-2018 AASLD and IDSA;*
3. *Clinical Practice Guidelines: EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018, European Association for the Study of the Liver;*
4. *Australian recommendations for the management of hepatitis C virus infection: a consensus statement (September 2018), Gastroenterological Society of Australia 2018;*
5. *Management of hepatitis C- A national clinical guideline, Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (SIGN publication no. 133). (July 2013).*

Pas analizimit të këtyre udhërrëfyesve: GPU ka përzgjedhur për përshtatje Udhërrëfyesin e OBSH (WHO-2018):

“Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection” - World Health Organization 2018, pasi që ka vlerësuar se zbatimi për rrethanat tona është më i aplikueshmi.

Kriter kryesor për t’u përcaktuar për adaptimin e njërit nga këta udhërrëfyes ishin pyetjet shëndetësore më të aplikueshme në praktikën tonë klinike. Aplikueshmërinë e pyetjeve klinike e kemi testuar përmes formatit PIKO me ç’rast kanë rezultuar edhe pyetjet të cilat janë më të aplikueshme në praktikën tonë të përditshme.

Meqenëse aktualisht nuk ka UK nacional të aprovuar për vendin tonë, nuk janë marrë për bazë udhërrëfyesit lokal. Të gjitha kërkimet për t’u përcaktuar për udhërrëfyesin më të përshtatshëm për t’u adaptuar dhe praktikuar në praktikën tonë punuese të përditshme

janë kryer në gjuhën angleze. Fjalët kyçe gjatë kërkimit kanë qenë: Hepatitis C Virus (Virusi i Hepatitit C), clinical practice guideline (udhërrëfyes praktik klinik), care (kujdesi) dhe treatment (trajtimi).

Burim i informacionit për përzgjedhjen e të dhënave: dokumente dhe artikuj nga burimet e të dhënave si MEDLINE, EMBASE, Regjistri Qendror Cochrane për Hulumtime të Kontrolluara (Cochrane Central Register of Controlled Trials) dhe PUBMED.

3.1 Grada e rekomandimeve dhe niveli i evidencave

Rekomandimet e përgjithshme dhe gradimi i evidencave është bërë bazuar në përshkrimin e rekomandimeve të Udhërrëfyesit Klinik të OBSH “*Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection*” - World Health Organization 2018;

Niveli i evidencave dhe qëndrueshmëria e rekomandimeve janë shkallëzuar sipas skemës së dhënë në tabelat nr.3 dhe nr.4 në vijim. (93)

Fuqia e një rekomandimi komunikon rëndësinë e respektimit të rekomandimit.

Tabela 3. Klasët e rekomandimeve*

Qëndrueshmëria e rekomandimeve	Definimi
Rekomandim i fuqishëm	Me rekomandim të fuqishëm, udhërrëfyesi komunikon porsinë se efektet e dëshirueshme tejkalojnë efektet e padëshirueshme. Kjo nënkupton se rekomandimi mund të miratohet si politikë në shumicën e situatave (mjediseve).
Rekomandim i kushtëzuar	Kjo do të thotë që ka nevojë për një debat thelbësor dhe përfshirje të palëve të interesuara përpara se ky rekomandim të mund të miratohet si politikë.

Tabela 4. Sinjifikanca e katër niveleve të evidencave sipas GRADE*

Kualiteti	Definimi	Implikimi
I lartë	Grupi i zhvillimit të udhërrëfyesit është shumë i sigurt se efekti i vërtetë qëndron afër atij të vlerësimit të efektit;	Hulumtimet e ardhshme vështirë që e ndryshojnë besueshmërinë në efektin e arritur;
Mesatar	Grupi i zhvillimit të udhërrëfyesit është mesatarisht i sigurt në vlerësimin e efektit: efekti i vërtetë ka të ngjarë të jetë afër vlerësimit të efektit, por ekziston mundësia që ai të jetë thelbësisht i ndryshëm;	Hulumtimet e ardhshme mund të kenë ndikim të rëndësishëm në besueshmërinë e efektit dhe mund të ndryshojnë efektin e arritur;
I ultë	Besimi në vlerësimin e efektit është i kufizuar: efekti i vërtetë mund të jetë thelbësisht i ndryshëm nga vlerësimi i efektit të vërtetë;	Hulumtimet e ardhshme dukshëm kanë ndikim në besueshmërinë e efektit të arritur dhe dukshëm e ndryshojnë efektin e arritur;
Shumë i ultë	Grupi ka shumë pak besim në vlerësimin e efektit: efekti i vërtetë ka të ngjarë të jetë thelbësisht i ndryshëm nga vlerësimi i efektit;	Çdo efekt i arritur është i pasigurtë;

* Përshtatur nga WHO handbook for guideline development., ISBN 978 92 4 154844 1, World Health Organization 2012,

https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/75146/9789241548441_eng.pdf;jsessionid=7537DD064B3908C751E74C75EA39EAC4?sequence=1 , Accessed, 12 August 2019

3.2 Burimet e financimit

Hartimi i udhërrëfyesit është mbështetur nga Ministria e Shëndetësisë.

3.3 Rishqyrtimi i jashtëm dhe procesi i konsultimit

Drafti i parafundit i Udhërrëfyesit i është nënshtruar edhe rishqyrtimit të jashtëm me qëllim që të merren rekomandimet e profesionistëve tjerë të lëmisë përkatëse, jashtë GPU.

Në takimin rishqyrtues u shqyrtuan të gjitha pyetjet klinike të cilat janë përzgjedhur për adaptim. Specialistët e fushës, në këtë rishqyrtim të jashtëm, u pajtuan për përzgjedhjen e pyetjeve klinike dhe i shtuan sugjerimet e tyre, të cilat GPU i mirëpriti dhe i inkorporoi në draftin final të udhërrëfyesit.

Gjatë procesit të hartimit (adaptimit) të UK, në mungesë të shoqatës së personave që jetojnë me VHC në Kosovë, është konsultuar një fokus grup i pacientëve të infektuar me VHC, ku është prezantuar draft UK për kujdesin dhe trajtimin e të sëmurëve të diagnostikuar me VHC dhe janë kërkuar komentet dhe sugjerimet eventuale. Pacientët e konsultuar janë dakorduar me qëllimet dhe objektivat e këtij udhërrëfyesi.

Drafti i udhërrëfyesit, sipas procesit të përcaktuar është analizuar nga dy recenzentë paraprakisht të përcaktuar me konsensus nga grupi punues:

Prof. Assoc. Shemsedin Dreshaj, dhe

Prof. Assoc. Lul Raka.

Sa i përket komenteve të recenzentëve nga ana e Prof. Assoc. Shemsedin Dreshaj dhe Prof. Assoc. Lul Raka, drafti i përshtatur i udhërrëfyesit është vlerësuar pozitivisht pa ndonjë vërejtje shtesë.

Pas finalizimit të udhërrëfyesit në aspektin përmbajtësor nga të gjithë akterët relevantë dhe grupet e interesit, drafti final është dorëzuar për vlerësim në Këshillin Kosovar për Udhërrëfyes dhe Protokolle Klinike (KKUPK), të përcaktuar nga MSH. Pas vlerësimit nga Komisioni Vlerësues (KV), grupi punues i ka bërë plotësimet, ndryshimet e UPK-së, sipas rekomandimeve të përcaktuara nga KV dhe është dorëzuar drafti final.

Formatimi/dizajni i këtij udhërrëfyesi është punuar nga MSc. Niman Bardhi, PhDc., Zyrtar për Cilësi dhe Siguri të Shërbimeve të Kujdesit Shëndetësor, MSh.

3.4 Plani për kohën e revidimit dhe përditësimit

Udhërrëfyesi për kujdesin dhe trajtimin e personave të diagnostikuar me hepatit C, bazuar në rekomandimet nga Udhërrëfyesi tjerë, duhet të revidohet dhe përditësohet pas 2 vitesh, ose edhe më parë, në rast se dalin të dhëna të reja shkencore, të cilat konsiderohet se janë të nevojshme të përfshihen në UK.

Revidimi përcaktohet nga MSh, ndërsa UK përditësohet nga të dhënat e fundit të publikuara dhe rekomandimet nga përdoruesit e UK.

3.5 Pyetjet

- a. Kush duhet testuar për infeksion me VHC?
- b. Si të testohet prania e infeksioni kronik me VHC dhe si të monitorohet reagimi në trajtim?
- c. A duhet të vlerësohen të gjithë personat me hepatit C për konsumim të alkoolit ?
- d. Si të vlerësohet shkalla e fibrozës së mëlçisë ?
- e. Kur të fillohet trajtimi me antiviral?
- f. Cilët AVD duhet të përdoren te të rriturit me VHC?
- g. Cilët AVD duhet të përdoren te adoleshentët (12-17 vjeç)?
- h. A duhet të shtyhet trajtimi te fëmijët < 12 vjeç?

4. Rekomandimet

4.1 Përmbledhje e rekomandimeve për testim

4.1.1 Kush duhet testuar për infeksion me VHC?

Testimi i fokusuar në popullatat më të prekura

Në të gjitha rastet, (qoftë përmes qendrave të testimit në komunitet ose institucion), rekomandohet që testimi serologjik për antitrupe kundër VHC (anti-VHC)¹ të jetë edhe urëlidhës me shërbimet e parandalimit, kujdesit dhe trajtimit për këta individë:

- Të rriturit dhe adoleshentët prej grupeve më të prekura nga infeksioni i VHC² (të cilët ose janë pjesë e një popullate me seroprevalencë të lartë të VHC ose kanë histori për ekspozim apo kanë sjelle me rrezik të lartë për VHC);
- Të rriturit, adoleshentët dhe fëmijët me dyshim për hepatit viral kronik³ (simptomat, shenjat, parametrat laboratorik).

(Rekomandim i fuqishëm, evidencë e cilësisë së ultë)

Vini re: Ritestimi periodik duke i përdorur testet e acideve nukleike të VHC duhet konsideruar për ata të cilët vazhdojnë të bartin rrezikun për ri-infeksion.

4.1.2 Si të testohet infeksioni kronik me VHC dhe si monitorohet reagimi në trajtim?

Cilat teste serologjike duhet përdorur?

Për ta testuar evidencën serologjike për infeksion të kaluar apo të tanishëm te të rriturit, adoleshentët dhe fëmijët (>18 muaj moshë),⁴ rekomandohen teste serologjike për VHC (antitrupe ose antitrupe/antigjenet) që bazohen ose në teste të shpejta diagnostike ose

¹ Mund të përfshihet edhe gjenerata e katërt e testeve të kombinuara antitrupe/ antigjen.

² Përfshin ata të cilët janë pjesë e popullatës me seroprevalencë të lartë (imigrantët nga vendet me endemi të lartë ose mesatare, disa popullata indigjene specifike) ose kanë histori të ekspozimit apo sjelle me rrezik të lartë për infeksion me VHC (përdoruesit e drogave, personat në burgje ose në vende me kontakt të afërt, meshkujt që bëjnë seks me meshkuj, punëtorët e seksit, personat me HIV, fëmijët e nënave me infeksion kronik të VHC, sidomos me HIV ko-infeksion).

³ Karakteristika që mund të tregojnë së për infeksion ekzistues kronik të VHC përfshijnë të dhëna klinike për sëmundje ekzituese të mëlçisë, si cirrozë ose karcinomë hepatocelulare, ose kur testet e funksioneve të mëlçisë apo ultrazëri i mëlçisë nuk janë në rregull.

⁴ Infeksioni me VHC te fëmijët nën moshën 18 muaj, mund të konfirmohet vetëm përmes përcaktimit të ARN VHC, për shkak se antitrupe transplacentale nga nëna qëndrojnë në qarkullimin e gjakut të fëmijës deri në 18 muaj duke vështirësuar interpretimin e testeve serologjike.

në formate⁵ të bazuara laboratorike që i plotësojnë standardet⁶ minimale të sigurisë dhe cilësisë (*duke marrë në konsideratë ndjeshmërinë dhe specificitetin klinik dhe analitik*).

- Testet e shpejta diagnostike rekomandohen në vendet ku qasja në laboratore apo qendra testuese është e vështirësuar, dhe/ose në popullatat ku diagnostikimi i shpejtë do ta lehtësonte lidhjen midis kujdesit dhe trajtimit.

(Rekomandim i fuqishëm, evidencë e cilësisë së ultë)

Strategjitë e testimit serologjik.

Te të rriturit dhe fëmijët mbi 18 muaj në moshë, rekomandohet vetëm një testim serologjik për ta detektuar infeksionin aktiv apo të kaluar, përpara testimit shtesë për acide nukleike për evidencë të viremisë.

(Rekomandim i kushtëzuar, evidencë e cilësisë së ultë)

Detektimi i viremisë

- Menjëherë pas rezultatit serologjik për antitrupa kundër VHC, rekomandohet përcaktimi cilësor ose sasior i acideve nukleike për detektimin e ARN VHC si strategji e preferuar në diagnostikimin e infeksionit viremik.

(Rekomandim i fuqishëm, evidencë e cilësisë mesatare/ të ultë)

- Alternativë për testin e acideve nukleike (TAN) është antigjeni bërthamë i VHC (p22), që ka ndjeshmëri të krahasueshme me TAN në detektimin e viremisë.

(Rekomandim i kushtëzuar, evidencë e cilësisë mesatare)⁷

Vlerësimi i reagimit të trajtimit të VHC

- Testimi i acideve nukleike në përcaktimin cilësor ose sasior të ARN të VHC duhet poashtu të bëhet për ta testuar shërimin në javën e 12-të ose 24-të pas përfundimit të terapisë antivirale (PQV12 ose PQV24).

(Rekomandim i kushtëzuar, evidencë e cilësisë mesatare/ të ultë)

⁵ Testet laboratorike imunologjike përfshijnë enzimë immunoassay (EIA), chemoluminescence immunoassay (CLIA) dhe electrochemoluminescence assay (ECL).

⁶ Testet laboratorike duhet të përmbushin kriteret minimale të OBSH-së për diagnostikën in-vitro, e të përdoren në bazë të udhëzimeve të prodhuesit, aty ku është e mundur qendrat testuese të regjistrohen në skemat kombëtare ose ndërkombëtare të vlerësimit të cilësisë.

⁷ Nivel i ultë i ndjeshmërisë analitike mund të konsiderohet nëse mostra e përmirëson qasjen (mostra që mund të përdoret në qendrën e kujdesit ose është e përshtatshme si mostër me tharje të gjakut) dhe/ose është e përballueshme. Në bazë të të dhënave, mostrat me kufijë të detektimit 3000 IU/ml osë më pak janë të pranueshme dhe mund të i identifikojnë 95% të atyre me infeksion viremik.

4.1.3 Evidentimi i përdorimit të alkoolit dhe këshillimi për ta reduktuar përdorimin e tij

Rekomandohet të bëhet vlerësimi i konsumimit të alkoolit te të gjithë personat me infeksion të VHC, e poashtu duhet punuar që personat me përdorim të tepruar ta ulin patjetër konsumimin e tij.

(Rekomandim i fuqishëm, evidencë e cilësisë mesatare)

4.1.4 Vlerësimi i shkallës së fibrozës së mëlçisë dhe cirroza

Rekomandohet të bëhet vlerësimi i fibrozës hepatike me anë të indeksit të raportit transaminazë/trombocite ose FIB-4, si dhe në rast se janë në dispozicion metodat jo-invasive si elastografia apo FibroTesti.

(Rekomandim i kushtëzuar, evidencë e cilësisë së ultë)

4.2 Përmbledhje e rekomandimeve për trajtim

4.2.1 Kur të fillohet me trajtim te të rriturit dhe te adoleshentët?

Rekomandohet ofrimi i trajtimit të gjithë individëve të diagnostikuar me infeksion me hepatit C duke filluar nga mosha 12 vjeç⁸ e mbi, duke mos marrur parasysh fazën e sëmundjes.

(Rekomandim i lartë, evidenca e cilësisë mesatare).

4.2.2 Cilat trajtime të përdoren te të rriturit dhe te adoleshentët

Rekomandohet përdorimi i protokolleve të AVD pangjenotipike për trajtimin e personave me hepatit C kronik, duke filluar nga mosha 18 vjeç e mbi.⁹

(Rekomandim i kushtëzuar, evidenca e cilësisë mesatare)

Protokollet pangjenotipike aktuale në përdorim për të rriturit e moshës ≥18 vjeç

Për të rriturit pa cirrozë, mund të përdoren këto protokolle pangjenotipike si më poshtë:

- Sofosbuvir/velpatasvir 12 javë
- Sofosbuvir/daclatasvir 12 javë
- Glecaprevir/pibrentasvir 8 javë¹⁰

⁸ Me përjashtim të grave shtatëzëna

⁹ Grupi për Hartimin e Udhërrëfyesit të OBSH ka përcaktuar protokollet pangjenotipike që rezultojnë më PQV >85% ndaj të gjithë gjenotipeve të VHC.

¹⁰ Personat me gjenotip 3 të VHC të cilët kanë marrë interferon dhe/ose ribavirinë në të kaluarën duhet të trajtohen për 16 javë.

Tabela 5. Protokollet e trajtimit të AVD pangjenotipikë për trajtimin e personave me hepatit C pa cirrozë.

Personat VHC- të infektuar pa cirrozë		
glecaprevir/ pibrentasvir	sofosbuvir/ daclatasvir	sofosbuvir/ velpatasvir
8 javë ¹⁰	12 javë	12 javë

Për të rriturit me cirrozë të kompenzuar, mund të përdoren këto protokolle pangjenotipike:

- Sofosbuvir/velpatasvir 12 javë
- Sofosbuvir/daclatasvir 24 javë
- Sofosbuvir/daclatasvir 12 javë¹¹
- Glecaprevir/pibrentasvir 12 javë¹⁰

Tabela 6. AVD pangjenotipikë aktual për trajtimin e personave me hepatit C me cirrozë të kompenzuar

Personat e infektuar me hepatit C me cirrozë të kompenzuar			
glecaprevir/ pibrentasvir	sofosbuvir/ daclatasvir	sofosbuvir/ daclatasvir	sofosbuvir/ velpatasvir
12 javë ¹⁰	24 javë	12 javë mund të konsiderohen në vendet ku dihet përhapja e gjenotipit 3 dhe prevalence e tij është <5% ¹²	12 javë

4.2.3 Cilat trajtime rekomandohen* te adoleshentët të moshës 12-17 vjeç, ≥ 35 kg:

- sofosbuvir/ledipasvir për 12 javë** te gjenotipet 1, 4, 5 dhe 6
- sofosbuvir/ ribavirin për 12 javë te gjenotipi 2
- sofosbuvir/ ribavirin për 24 javë te gjenotipi 3

(Rekomandim i fuqishëm / evidenca e cilësisë shumë të ultë)

* Te ata pa cirrozë, ose vetëm me cirrozë të kompenzuar.

** Trajtimi për 24 javë të ata që veç janë trajtuar më parë dhe me cirrozë të kompenzuar.

¹¹ Mund të konsiderohet në vendet ku është e njohur përhapja e gjenotipeve dhe ku prevalenca e gjenotipit 3 është <5%.

¹² Te personat me cirrozë ku 5% e personave mund të jenë të infektuar me gjenotipin 3 të VHC, PQV duhet të jetë 80% të 5 % i të infektuarve me gjenotipin 3, ndërsa 93% të 95% tjetër i të infektuarve me gjenotipet tjera, me PQV të përgjithshme prej $(0.05 \times 0.80) + (0.93 \times 0.95) = 92\%$.

4.2.4 Trajtimi i fëmijëve 0-12 vjeç

Te fëmijët e moshës nën 12 vjeç me infeksion kronik të VHC, rekomandohet:

- shtyerja e trajtimit deri në moshën 12 vjeç

(Rekomandim i kushtëzuar, evidencë e cilësisë shumë të ultë)

- trajtimi me protokollet e bazuar në interferon nuk duhen përdorur më

(Rekomandim i fuqishëm, evidencë e cilësisë shumë të ultë)¹³

4.3 Konsideratat klinike të trajtimit

4.3.1 Personat me ko-infeksion HIV/ VHC

Personat me ko-infeksion HIV/VHC në përgjithësi përjetojnë progredim më të shpejtë të sëmundjes krahasuar me personat vetëm me hepatit C (94, 95). Madje, edhe personat me ko-infeksion HIV dhe hepatit C, të cilët terapia antiretrovirale ka reaguar me sukses (ngarkesa virale e HIV e padetektueshme), janë më të rrezikuar për dekompenzim hepatic sesa ata vetëm me hepatit C (96, 97). Për këtë arsye, që nga viti 2014 OBSH i ka listuar personat me koinfeksion të HIV dhe hepatitit C me prioritet në trajtim (98). Rezultatet e trajtimit me AVD të personat me ko-infeksion HIV/VHC janë të krahasueshme me rezultatet e trajtimit të personave vetëm me hepatit C (99). Meqë, AVD janë të sigurtë dhe efikas për personat me HIV/VHC, ky grup i popullatës nuk ka nevojë të konsiderohet më si vështirë i trajtueshëm. Vetëm se, duhet pasur kujdes gjatë përzgjedhjes së barnave, për shkak të ndërveprimeve të rëndësishme midis AVD pangjenotipike dhe terapisë antiretrovirale (shih tab. 9).

4.3.2 Personat me ko-infeksion VHB/VHC

Prevalenca globale e ko-infeksionit VHB/VHC nuk dihet, mirëpo studime të ndryshme kanë raportuar se 3-18% e personave HbsAg pozitivë janë të infektuar edhe me VHC (100). Ko-infeksioni VHB/VHC është më i shpeshtë te personat që injektojnë droga dhe te ata që jetojnë në vende ku këta dy virusë janë endemik (100). Koinfeksioni e rritë rrezikun për HCC (101, 102). Më 2016, duke u bazuar në 29 raste të raportuara, FDA publikoi paralajmërimin se gjatë trajtimit me AVD, virusi i hepatit B mund të reaktivizohet (e definuar si rritje e ADN VHB >1000 IU/mL apo detektimi i HBsAg te personat, të cilët kanë qenë më parë negativë) (103). Edhe pse reaktivizimi i VHB është i rrallë, duhet konsideruar testimi për VHB para trajtimit të hepatitit C (104, 105). Personat me ko-infeksion VHB/VHC duhet të vlerësohen nëse duhet të trajtohen për hepatit B, dhe nëse

¹³ Derisa të lejohen AVD për fëmijët nën moshën <12 vjeç, në raste përjashtuese mund të lejohet trajtimi me interferon+ ribavirinë te fëmijët me gjenotip 2 dhe 3 dhe sëmundje të rëndë të mëlçisë. Këtu mund të përfshihen edhe fëmijët e rrezikuar për progresion të sëmundjes, si ata me ko-infeksion me HIV, me talasemia major dhe mbijetuesit e kancerit të fëmijërisë.

ka nevojë, trajtimi për hepatit B duhet bërë përpara fillimit të trajtimit për hepatit C (104, 105). Personat me sëmundje të avansuar duhet monitoruar në intervale të rregullta nëse ka reaktivizim të hepatit B gjatë trajtimit për hepatit C. Rreziku për reaktivizim të infeksionit te personat që janë anti-HBc pozitivë, mirëpo HBsAg negativ është shumë i ultë (106-108).

4.3.3 Personat me cirrozë

Rreziku për cirrozë rritet te ata që konsumojnë sasi të tepruara të alkoolit (109) dhe që kanë VHB dhe/ose HIV ko-infeksion (94, 96, 97, 101), e sidomos ata që nuk marrin terapi antiretrovirale (110). Për të përcaktuar praninë e fibrozës apo cirrozës, rekomandohet përdorimi i testeve jo-invasive si APRI score dhe FIB-4 testin (111) si dhe në rast se janë në dispozicion elastografia dhe fibrotesti.

4.3.4 Menaxhimi i cirrozës së kompenzuar

Vlerësimi dhe përcjellja nëse sëmundja po progredon apo nëse ka shenja të HCC është pjesë esenciale e kujdesit të personave me cirrozë nga hepatiti C. Personat me cirrozë (përfshirë edhe ata që arrijnë PQV) duhet bërë skring për HCC çdo 6 muaj përmes ekzaminimit me ultrazë apo përcaktimit të alfa-fetoproteinës (104, 105), si dhe çdo 1-2 vjet, të bëjnë endoskopi për të përjashtuar variçet ezofageale (112).

4.3.5 Menaxhimi i cirrozës së dekompenzuar

Diagnoza e sëmundjes së mëlçisë së dekompenzuar bazohet në vlerësim klinik dhe laboratorik. Një numër i personave me sëmundje të dekompenzuar të mëlçisë përkeqësohen gjatë trajtimit, fatkeqësisht ende nuk kemi parametra që i identifikojnë këta persona. Më së miri, trajtimi i personave me cirrozë të dekompenzuar duhet të bëhet në qendra që kanë ekspertizë në menaxhimin e komplikimeve dhe ku transplantimi i mëlçisë është i mundshëm.

Daclatasvir, velpatasvir dhe sofosbuvir janë hulumtuar te personat me cirrozë të kompenzuar ku është vërejtur se përdorimi i tyre në përgjithësi është i sigurtë dhe efektiv. Përkundrazi, protokollet me VHC proteazë inhibitor (glecaprevir/pibrentasvir) nuk janë të aprovuara për përdorim te personat me sëmundje të dekompenzuar të mëlçisë.

4.3.6 Personat me sëmundje kronike të veshkave

Menaxhimi i VHC te individët me dëmtim të veshkave është i ndërlikuar për shkak të eliminimit të barnave përmes veshkave (përfshirë sofosbuvirin e ribavirinën) dhe ndërlikimeve për shkak të ndërveprimit të barnave gjatë trajtimit të sëmundjeve tjera të veshkave.

4.3.7 Personat me dëmtim të lehtë/të moderuar të veshkave (eGFR, 30-80 ml/min/1,73 m²)

Te rastet me dëmtim të lehtë /të moderuar të veshkave (eGFR, 30-80 ml/min/1.73 m²), nuk kërkohet përshtatje e dozës për sofosbuvir, velpatasvir, ledipasvir, voxilaprevir, glecaprevir, pibrentasvir, paritaprevir–ritonavir, ombitasvir, dasabuvir, daclatasvir, elbasvir ose grazoprevir.

4.3.8 Personat me dëmtim të rëndë të veshkave (eGFR <30 ml/min/1,73 m² ose hemodializë)

Barnat që metabolizohen kryesisht nga mëlçia mund të përdoren tek njerëzit me dëmtim të rëndë të veshkave dhe te ata me hemodializë, ndërsa barnat që ekskretohen me veshkë duhet të shmangen ose doza duhet të modifikohet. Sofosbuviri ekskretohet me veshkë dhe ka të dhëna të kufizuara të sigurisë për përdorimin e tij te personat me dëmtim të rëndë të veshkave. Prandaj, sofosbuviri nuk rekomandohet te njerëzit me eGFR <30 ml/min/1.73 m².

Pacientët e infektuar nga VHC me fazën 4 ose 5 të dëmtimit të veshkave janë trajtuar me regjime të bazuara në sofosbuvir kur nuk kishte mundësi të tjera dhe kur ishte i nevojshëm trajtimi, pa përkeqësim të funksionit të tyre renal në shumicën e rasteve. Nëse nuk ka zgjidhje tjetër përveç një regjimi të bazuar në sofosbuvir, kërkohet monitorim i ngushtë dhe trajtimi duhet të ndërpritet me shpejtësi nëse funksioni i veshkave përkeqësohet.

Pacientët me dëmtim të rëndë të veshkave, përfshirë ata në dializë, duhet të trajtohen për infeksionin e tyre të VHC dhe preferohet regjimi pa sofosbuvir.

Glecaprevir/pibrentasvir është treguar efektiv dhe i sigurt te personat me sëmundje kronike të veshkave dhe me hepatit C, për të gjitha gjenotipet e VHC (86).

Njerëzit të infektuar me gjenotipin 1a, 1b dhe 4 me insuficiencë të rëndë të veshkave (eGFR<30 ml/min/1.73 m²), përfshirë pacientët në dializë, mund të trajtohen me elbasvir/grazoprevir pa ribavirin.

4.3.9 Personat me koinfeksion TB/VHC

Personat e rrezikuar për hepatit C, janë poashtu të rrezikuar edhe nga TB. Andaj, vlerësimi klinik i personave që duhen trajtuar për hepatit C duhet të përfshijë edhe depistimin për TB aktiv. Algoritmi depistues me katër simptome: kollitje, temperaturë, humbje peshe dhe djersitje natën, mjafton për ta përjashtuar TB aktiv (113). Nëse pacienti nuk e ka asnjërën nga këto simptome, TB mund të përjashtohet; përndryshe nëse është e nevojshme duhet bërë ekzaminime shtesë për TB apo ndonjë sëmundje tjetër. Shumica e AVD ndërveprojnë në rrugët metabolike të mëlçisë, gjë që rritë apo ulë nivelin e AVD kur jepen së bashku me rifampicinet si rifabutin, rifampin dhe rifapentin (114-116). Për

këtë arsye, duhet shmangur trajtimin e njëkohshëm të hepatitit C dhe TB . TB aktiv përhapet dhe kërcënon jetën për një periudhë edhe më të shkurtë kohore nëse e krahasojmë me hepatitin C. Andaj, TB trajtohet përpara hepatitit C. Te personat me hepatit C, rreziku për hepatotoksicitet nga antituberkularët është më i lartë sesa te personat vetëm me TB, edhe pse rrallë është hasur hepatotoksicitet i rëndë (117). Monitorimi i parametrave të mëlçisë ndihmon në detektimin e hershëm të hepatotoksicitetit. Trajtimi i njëkohshëm i hepatitit C dhe TB rezistent në barna është veçanërisht i komplikuar për shkak të shumë ndërveprimeve midis AVD dhe antituberkularëve të linjës së dytë. Ka pak të dhëna për menaxhimin e personave të ko-infektuar me hepatit C, HIV dhe TB. Këto raste duhet referuar në qendrat e specializuara për të ulur efektet anësore aditive të barnave, ngarkesën me barna dhe ndërveprimet midis tyre.

4.3.10 Ritrajtimi pas terapisë së dështuar me AVD

Me AVD, zakonisht arrihet PQR mbi 90% për të gjitha gjenotipet e VHC (118). Llogaritet se, edhe nëse 71 milionë persona me hepatit C trajtohen me AVD, diku 2-5 milionë prej tyre pritet të mos arrijnë PQV, për të cilët do të duhej ritrajtim efektiv. Personat, të cilët nuk arrijnë PQV pas trajtimit me AVD, kanë mundësi të kufizuara për ritrajtim. Trajtimi fillestar me protokoll që është tepër efikas na ndihmon t'i shmangemi dilemës së ritrajtimit. Aktualisht, protokoll i vetëm pangjenotipik, që është aprovuar për ritrajtim te ata që më parë janë trajtuar me cilindo nga kombinimet e AVD, është kombinimi me dozë fikse i sofobuvir, velpatasvir dhe inhibitorit të proteazës- voxilaprevir (119, 120). Në dy hulumtime klinike të sofobuvir/velpatasvir/voxilaprevir, më shumë se 300 persona, 46% prej tyre me cirrozë, u trajtuan për 12 javë. Protokoll i trefishtë ishte mjaft efektiv te personat të cilët më parë nuk kishin arritur PQV me AVD. PQV ishte 93%-99%, me vlera më të ulta të raportuara te personat me infeksion me gjenotipin 3 dhe me cirrozë (121).

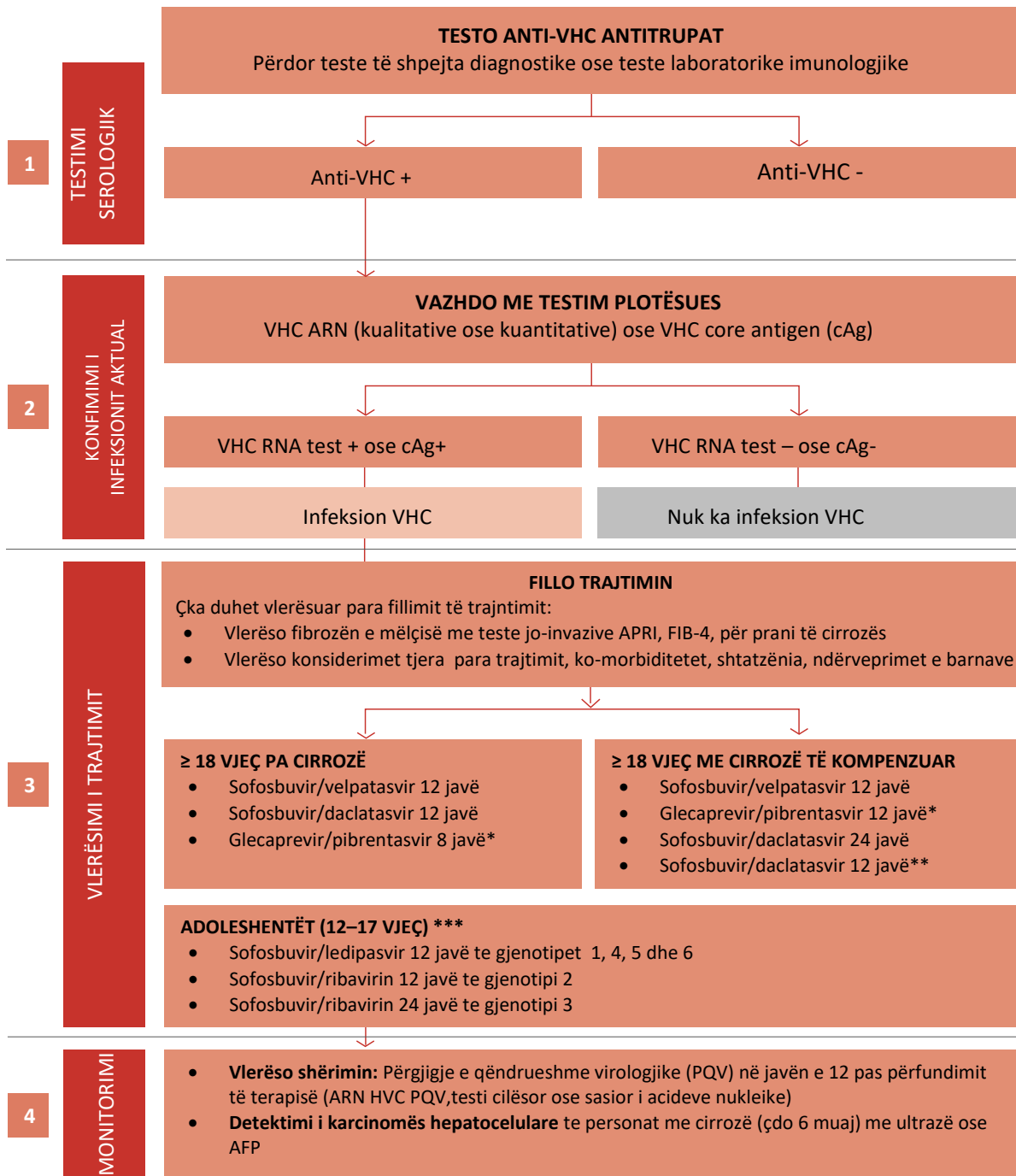
Sofobuvir/velpatasvir/voxilaprevir nuk mund të përdoret te personat e klasifikuar me cirrozë Child-Pugh të klasës B ose C dhe pamjaftueshmëri të veshkave. Kombinimi glecaprevir/pibrentasvir është lejuar për ritrajtim te pacientët, te të cilët protokollet që përmbajnë sofobuvir kanë dështuar dhe poashtu te ata ku terapia me inhibitor të proteazës ose me inhibitorë të NS5A (por jo me të dyja) ka dështuar. Sipas ekspertëve, në mungesë të këtyre protokolleve, zgjatja e terapisë fillestare me AVD deri në 16 apo 24 javë, e në të njejtën kohë këshillimi i pacientëve për aderencë të mirë, mund të jetë një alternativë e ritrajtimit.

4.3.11 Shtatëzënia dhe të ushqyerit me gji

Nuk ka të dhëna mbi sigurinë e përdorimit të AVD gjatë shtatzënisë, për këtë arsye trajtimi i grave shtatzënë me AVD nuk rekomandohet. Rekomandohet që gratë të presin 4 javë pas trajtimit me AVD para se të mbesin me barrë. Të gjitha AVD në kombinim me ribavirinën janë të kontraindikuara gjatë shtatzënisë. Personat që trajtohen me ribavirin

duhet të këshillohen për rrezikun nga veprimi teratogjen dhe rëndësia që të mos mbeten me barrë (shtatzënë) gjatë trajtimit ose për 6 muaj pas trajtimit. Koadministrimi i medikamenteve që përmbajnë ethinyloestradiol siç janë kontraktivët oral të kombinuar, me regjime të glecaprevir dhe pibrentasvir, janë të kontraindikuara, pasi që janë të lidhur me elevim të ALT në serum. Poashtu, pasi që ende nuk ka të dhëna mbi sigurinë e përdorimit të AVD gjatë laktacionit, trajtimi i grave që janë në gjidhënie me AVD nuk rekomandohet.

Përmbledhja e algoritmit për diagnozë, trajtim dhe monitorim të infeksionit kronik të VHC te të rriturit dhe adoleshentët.*



* Personat me gjenotip 3 të VHC që kanë marrë interferon dhe/ose ribavirin në të kaluarën, duhet të trajtohen për 16 javë.

** Mund të konsiderohen në vendet ku përhapja e gjenotipeve dihet dhe prevalence e gjenotipit 3 është <5%.

*** Për momentin, trajtimi i adoleshentëve ende kërkon gjenotipizim për identifikimin e protokollit adekuat.

AFP: alpha fetoproteina, APRI: aspartate-to-platelet ratio index- indeksi i raportit aspartate- trombocyte, FIB-4: stadi i fibrozës

* Burimi: Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

4.4 Vlerësimi klinik i personave me hepatit C, para fillimit të trajtimit

Vlerësimi para fillimit të trajtimit për rrezikun e efekteve anësore bazohet në anamnezën e pacientit, barnat që merr dhe në njohuritë mbi protokollin e trajtimit që do të jipet. Te femrat e moshës riprodruktive rekomandohet testimi për shtatzëni si dhe informimi i tyre që ende nuk ka të dhëna për sigurinë dhe efikasitetin e AVD gjatë shtatzënisë. Poashtu rekomandohet vlerësimi i konsumimit të alkoholit para fillimit të trajtimit si dhe për përcaktimin e cirrozës, vlerësimin e fibrozës përmes testeve joinvazive si indeksi i raportit aminotransferazë/trombocyte apo testi FIB-4 (formula në fig 1) (111). Kalkulatori online mund të gjendet në këtë link: [http:// www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators](http://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators). Tabelat 7 dhe 8 paraqesin kufijtë e vlerave të IRAT (APRI) dhe FIB-4 gjatë detektimit të fibrozës signifikante dhe cirrozës, si dhe ndjeshmërinë dhe specificitetin e këtyre vlerave gjatë përdorimit të tyre. Këto informata do t'i mundësojnë klinikistëve të vendosin për kohëzgjatjen e duhur të trajtimit me protokolle pangjenotipike sipas zgjedhjes së tyre varësisht nga prania apo mosprania e cirrozës. Kohëzgjatja e trajtimit me protokolle pangjenotipike të rekomanduara si sofosbuvir/daclatasvir dhe glecaprevir/pibrentasvir varet nga prania apo mosprania e cirrozës.

Figura 1. Formulat për APRI dhe FIB-4

$$\text{APRI} = [(\text{AST (IU/L)}/\text{AST}_{\text{KSN (IU/L)}}) \times 100] / \text{numri i trombocyteve (} 10^9/\text{L)}$$

$$\text{FIB-4} = \text{mosha (vite)} \times \text{AST (IU/L)}/\text{numri i trombocyteve (} 10^9/\text{L)} \times [\text{ALT (IU/L)}]^{1/2}$$

APRI ose IRAT: indeksi i raportit aminotransferazë/trombocyte;

AST: aspartat aminotransferaza;

ALT: alanin aminotransferaza;

IU: njësi ndërkombëtare;

KNS: kufiri i sipërm i normales.

Tabela 7. Kufijtë e poshtëm dhe të sipërm të vlerave për detektimin e fibrozës signifikante dhe cirrozës

	APRI (kufiri i poshtëm)	APRI (kufiri i sipërm)	FIB-4 (kufiri i poshtëm)	FIB-4 (kufiri i sipërm)
Fibrozë signifikante (METAVIR ≥F2)	0.5	1.5	1.45	3.25
Cirrozë (METAVIR F4)	1.0	2.0	—	—

Tabela 8. Ndjeshmëria dhe specificiteti i APRI dhe FIB-4 te detektimi i fibrozës së avansuar dhe cirrozës.

		APRI (kufiri i poshtëm)	APRI (kufiri i sipërm)	FIB-4 (kufiri i poshtëm)	FIB-4 (kufiri i sipërm)
Fibrozë signifikante (METAVIR ≥F2)	Senzitiviteti (95% CI)	82 (77–86)	39 (32–47)	89 (79–95)	59 (43–73)
	Specificiteti (95% CI)	57 (49–65)	92 (89–94)	42 (25–61)	74 (56–87)
Cirrozë (METAVIR F4)	Senzitiviteti (95% CI)	77 (73–81)	48 (41–56)	-	-
	Specificiteti (95% CI)	78 (74–81)	94 (91–95)	-	-

4.5 Ndërveprimet e barnave

Ndërveprimet e barnave për protokollet e AVD dallojnë në numër dhe në signifikançë klinike, varësisht nga barnat e përshkruara. Barnat që më së shpeshti shkaktojnë ndërveprime janë inhibitorët e pompës protonike, statinet, antidepresantët dhe HIV antiretroviralët (që rekomandohen për të gjithë personat HIV të infektuar, pavarësisht nivelit të CD4) (122). Përdorimi i efavirenz-it është i kontraindikuar me sofosbuvir/velpatasvir dhe glecapevir/pibrentasvir, e ndërsa dozimi i tij duhet përshtatur kur përdoret me sofosbuvir/daclatasvir. Tabela 8 paraqet ndërveprimet e HIV-antiretroviralëve të rekomanduar nga OBSH me barnat e hepatitit C. Nëse ndërveprimet janë të mundshme, atëherë para fillimit të terapisë për hepatit C duhet konsideruar zëvendësimin e antiretroviralëve. Para përshkrimit të barnave, klinikistët mund ta konsultojnë web-faqen e Universitetit të Liverpulit mbi ndërveprimet e barnave të hepatitit (<http://www.hep-druginteractions.org/>), meqë shpesh përditësohen detajet e ndërveprimeve. Kjo web-faqe përmban detaje të ndërveprimeve me barna të përshkruara dhe të papërshkruara.

Tabela 9. Ndërveprimet midis antiretroviralëve dhe AVD.

DAAs	ABC	ATZ/r	DRV/r	DTG	EFV	LPV/r	NVP	RAL	TDF	TAF	ZDV	XTC
Daclatasvir		Përshtat dozën			Përshtat dozën							
Glecaprevir/ pibrentasvir												
Sofosbuvir												
Sofosbuvir/ ledipasvir		Monitoroni për toksicitet renal kur përdoret me TDF	Monitoroni për toksicitet renal kur përdoret me TDF		Monitoroni për toksicitet renal kur përdoret me TDF	Monitoroni për toksicitet renal kur përdoret me TDF			Monitoroni për toksicitetin renal kur përdoret me EFV ose me inkibitor të rritur të proteazës			
Sofosbuvir/ velpatasvir		Monitoroni për toksicitet renal kur përdoret me TDF	Monitoroni për toksicitet renal kur përdoret me TDF			Monitoroni për toksicitet renal kur përdoret me TDF			Monitoroni për toksicitet renal			

E kuqe = mos të jepen së bashku

E verdhë = toksicitet/ ndërveprim i mundshëm/të përshtatet doza, si specifikohet

E gjelbër = nuk ka ndërveprime; mund të jepen së bashku.

ABC: abacavir; ATZ/r: atazanavir/ritonavir; DRV/r: darunavir/ritonavir; DTG: dolutegravir; EFV: efavirenz; LPV/r: lopinavir/r; NVP: nevirapine; RAL: raltegravir; ZDV: zidovudine; TDF: tenofovir disproxil fumarate; XTC: emtricitabine/lamivudine; TAF: tenofovir alafenamide

4.6 Monitorimi për toksicitetin e trajtimit

Në përgjithësi, AVD mirë tolerohen nga personat me hepatit C, me efekte të rralla anësore. Shoqata amerikane për Studimin e Sëmundjeve të Mëlçisë (AASLD) dhe Shoqata Evropiane për Studimin e Mëlçisë (EASL) rekomandojnë monitorimin e tyre në fillim të trajtimit, në javën e 4^{të}, javën e 12^{të} dhe pas përfundimit të terapisë (104, 123). Grupi hartues i udhërrëfyesit të OBSH-së propozoi të thjeshtohet ky lloj monitorimi, meqë efektet anësore të AVD janë të lehta dhe shfaqen si ndjesi e lodhjes, kokëdhembje, pagjumësi dhe nauze. Sipas grupit, monitorimi i barnave duhet bërë në fillim dhe në fund të trajtimit (shih tab. 10 - përmbledhjen e monitorimit të trajtimit të personave me hepatit C, sipas ekspertëve).

Monitorimi shtesë laboratorik është i nevojshëm të trajtimit me ribavirinë. Ribavirina merret me ushqim dhe shkakton anemi hemolitike varësisht nga doza. Kontraindikohet te personat me anemi dhe te ata me çrregullime të gjakut si talasemi. Poashtu, koinfeksioni

me HIV, koinfeksioni me VHB, cirroza, sëmundjet e veshkave, ndërveprimet potenciale të barnave, gjendja e rëndë shëndetësore, kërkojnë monitorim më të shpeshtë sesa që është propozuar në tabelën 10.

4.7 Monitorimi i reagimit të trajtimit

Rekomandohet që pas përfundimit të terapisë me AVD, PQV duhet të matet 12 javë pas përfundimit të terapisë përmes testimit të acideve nukleike, VHC ARN (124).

Tabela 10. Monitorimi para dhe gjatë trajtimit me AVD

Koha	Vetëm AVD	AVD + ribavirin ^a
	hemogrami, parametrat e funksionit renal dhe të mëlçisë	hemogrami, parametrat e funksionit renal dhe të mëlçisë
Në fillim	X ^b	X
Java 4		X
Java 12 pas përfundimit të trajtimit	X	X

^a trajtim i rekomanduar për adoleshentë me infeksion të hepatitit C, me gjenotipet 2 dhe 3

^b nëse HB >10 g/dL, nuk ka nevojë të matet sërish në javën 4

4.8 Përmbledhje e evidencave dhe argumentimeve për rekomandimet

Trajtimi i hepatitit C është i dobishëm për të gjithë personat e infektuar. AVD janë në treg që nga viti 2013, andaj ende nuk ka hulumtime që krahasojnë të gjeturat klinike të personat të cilët kanë filluar trajtimin më herët me ata që kanë filluar më vonë. Grupi për hartimin e udhërrëfyesit u përqëndrua në dobitë e trajtimit të hepatitit C me AVD, pa marrë parasysh fazën e sëmundjes së mëlçisë.

Trajtimi me AVD jep PQV të lartë. Rishqyrtimet sistematike të efikasitetit të AVD në trajtimin e hepatitit C kanë treguar se në përgjithësi PQV e tejkalon 90% në të gjitha rastet, përpos te ata me cirrozë të avansuar (122) dhe personat e infektuar me gjenotipin 3 të VHC.

PQV asocohet me mortalitet të zvogëluar prej sëmundjes së mëlçisë dhe ulje të riskut për zhvillim të HCC. Rishqyrtimet sistematike të vitit 2017 dhe meta-analizat tregojnë se personat e infektuar me VHC, që arrijnë PQV pas trajtimit, kanë 87% ulje të mortalitetit nga sëmundja e mëlçisë, 80% ulje në incidencën e HCC, dhe 75% ulje të mortalitetit të

përgjithshëm, krahasuar me personat me VHC që nuk kanë arritur PQV. Shumica e këtyre studimeve janë bazuar te trajtimet e vjetra me interferon. Studimet tjera, që shqyrtuan vetem veprimin e AVD, po ashtu treguan ulje të mortalitetit nga sëmundja e mëlqisë dhe HCC (104). AVD duhet të jetë më efikas se sa interferoni për shkak të PQV më të lartë.

PQV përmirëson manifestimet ekstrahepatike. Një rishqyrtim sistematik dhe meta-analizë konkludoi se PQV reduktoi vdekshmërinë ekstrahepatike (raporti i grumbulluar i probabilitetit/pooled odd ratio [OR]: 0.44, 95% interval i konfidencës [IK]: 0.3-0.7). PQV u shoqërua gjithashtu me rezultate më të mira te krioglobulinemia (OR: 21, 95% IK: 6.7-64.1) dhe te sëmundjet limfoproliferative (OR grupuar: 6.5, 95% IK: 2-20.9) dhe ul rrezikun e sëmundjeve kardiovaskulare (grupi OR: 0,37, 95% IK: 0,2-0,6), incidenca e diabetit tip 2 de novo (grupi OR: 0,27, 95% IK: 0,2-0,4), depresioni (grupuar OR: 0,59, 95% IK: 0,1- 3.1), artralgjia (grupuar OR: 0.86, 95% IK: 0.5-1.5) dhe lodhja (grupuar OR: 0.52, 95% IK: 0.3-0.9) (125).

Evidenca që AVD pangjenotipikë janë efektivë te hepatiti C

Një rishikim sistematik i udhëhequr nga OBSH identifikoi 142 hulumtime klinike që analizuan sigurinë dhe efikasitetin e disa protokolleve të AVD të miratuar nga FDA dhe EMA, përfshirë këtu protokollet si sofosbuvir/velpatasvir, glecaprevir/pibrentasvir, sofosbuvir/daclatasvir, daclatasvir/asunaprevir, elbasvir/grazoprevir, ledipasvir/sofosbuvir, paritaprevir/ritonavir/ombitasvir/dasabuvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, sofosbuvir/daclatasvir/ribavirin, sofosbuvir/ribavirin. Përmbledhja e shkurtër është dhënë më poshtë:

AVD pangjenotipikë të personat me hepatit C pa cirrozë

Sofosbuvir/velpatasvir

Te personat e patrajtuar më parë si dhe te ata të trajtuar, trajtimi me sofosbuvir/velpatasvir rezultoi me PQV më shumë se 96% (92-100%) për gjashtë gjenotipet kryesore, pos gjenotipit 3 (PQV: 89%, 85-93%).

Glecaprevir/pibrentasvir

Te personat e patrajtuar më parë si dhe te ata të trajtuar, trajtimi me glecaprevir/pibrentasvir rezultoi me PQV më shumë se 94% (89-100%) për gjashtë gjenotipet kryesore. Dy persona të trajtuar për gjenotipin 5, gjenotip mjaft i rrallë, arritën PQV.

Sofosbuvir/daclatasvir

Te personat e patrajtuar më parë si dhe te ata të trajtuar, trajtimi me sofosbuvir/daclatasvir rezultoi me PQV më shumë se 92% për infeksionet me gjenotipet 1, 2, 3 dhe 4. Një studim vëzhgues (dorëshkrimi në përgaditje, projekt demonstrues nga MSF) ofroi të dhëna mbi infeksionet me gjenotipet e rralla 5 dhe 6. Gjithsej 8 persona me infeksion

me gjenotip 5 dhe 123 persona me infeksion me gjenotip 6 u trajtuar me sofosbuvir/daclatasvir për 12 javë. PQV ishin 88% për gjenotipin 5 dhe 94% për gjenotipin 6.

AVD pangjenotipikë te personat me hepatit C me cirrozë të kompenzuar

Sofosbuvir/ velpatasvir

Te personat me cirrozë, të patrajtuar më parë si dhe te ata të trajtuar, trajtimi me sofosbuvir/velpatasvir për 12 javë, PQV rezultoi si në vijim: te gjenotipet 1, 2 dhe 4 ishte 90%, 86% dhe 88%, respektivisht. PQV te gjenotipi 3 ishte 97% te personat e patrajtuar më parë, ndërsa 90% te ata të trajtuar më parë. Një studim tjetër (108) raportoi PQV me vlerë 100% për të dyja gjenotipet, 5 (N=13) dhe 6 (N=20) pas 12 javë trajtimi.

Glecaprevir/pibrentasvir

Te personat me cirrozë të kompenzuar, të patrajtuar më parë si dhe te ata të trajtuar, trajtimi me glecaprevir/pibrentasvir për 12 javë, PQV e tejkaloi 94% te infeksionet me gjenotipet 1, 2, 3, 4 dhe 6. Dy persona të trajtuar për infeksion me gjenotip 5 arritën PQV.

Sofosbuvir/daclatasvir

Te personat me cirrozë të kompenzuar, të patrajtuar më parë si dhe te ata të trajtuar, trajtimi me sofosbuvir/daclatasvir për 12 javë, rezultoi me PQV mbi 93% për infeksionet me gjenotip 1 dhe 2. PQV për infeksionin me gjenotip 3 ishte e ultë, 79% deri 82%. Megjithatë, 24 javë pas trajtimit, PQV arriti deri në 90%. Një studim vëzhgues (dorëshkrimi në përgaditje, projekt demonstrues i MSF) ofroi të dhëna mbi gjenotipet 5 dhe 6, ndërsa për gjenotipin 4 u siguruan të dhëna nga Egjipti (123). Një person me cirrozë, i infektuar me gjenotipin 5, i trajtuar me sofosbuvir/daclatasvir për 12 javë, arriti PQV. Prej 185 personave me cirrozë, të infektuar me gjenotipin 6, të trajtuar me sofosbuvir/daclatasvir për 12 javë, 92% arritën PQV. Personat me cirrozë, të infektuar me gjenotipin 4, arritën PQV mbi 98% pas 12 javëve të trajtimit (123).

Siguria e AVD pangjenotipikë

Ndërprerja e terapisë me protokollet e lartëpërmendura të AVD për shkak të efekteve anësore u raportua në masë të ultë te personat me dhe pa cirrozë (<1%). Rezultate të ngjashme u hasën edhe te personat e patrajtuar më parë dhe ata të trajtuar.

Përmbledhja e evidencës për trajtimin me AVD të adoleshentëve (12–17 vjeç) të diagnostikuar me VHC

Miratimi nga autoritetet e FDA dhe EMA në prill dhe qershor 2017, për lejimin e përdorimit të kombinimeve me doza fikse të sofosbuvir/ledipasvir për adoleshentët e moshës 12-17 vjeç ose me peshë ≥ 35 kg të infektuar me gjenotip 1, dhe sofosbuvir/ribavirin për ata të infektuar me gjenotipet 2 dhe 3, u bazua në të dhënat nga hulumtimet te të rriturit për

nivelin e lartë të shërimit dhe toksicitetin e ultë dhe dy hulumtimet për farmakokinetikën, efikasitetin dhe sigurinë të adoleshentët (94, 95).

Në një hulumtim, 100 adoleshentë të infektuar me gjenotip 1 të VHC, ku kishte që ishin trajtuar më parë dhe që asnjëherë nuk ishin trajtuar, u trajtuan më një tabletë të vetme sofosbuvir/ledipasvir, një herë në ditë për 12 javë (94). PQV ishte 98%, me tolerancë të mirë. Një hulumtim tjetër vlerësoi përdorimin e sofosbuvir dhe ribavirinës në bazë të peshës trupore për 12 javë në 52 adoleshentë të infektuar me gjenotipet 2 dhe 3 (95) PQV ishte 100% (13/13) te gjenotipi 2 dhe 97% (38/39) te gjenotipi 3. Nuk u hasën efekte serioze anësore që do të shkaktonin ndërprerjen e terapisë dhe nuk u raportua për çrregullime të theksuara të vlerave laboratorike. Ky hulumtim, poashtu raportoi edhe për përmirësim të cilësisë së jetës së adoleshentëve në aspektin e shëndetit pas PQR (96), sidomos në shoqëri dhe sukses në shkollë.

5. Zbatimi i udhërrëfyesit

Zbatimi i udhërrëfyesit klinik do të mundësohet përmes hartimit të protokolleve të cilat do të nxjerren nga ky udhërrëfyes nacional. Institucionet shëndetësore të cilat ofrojnë shërbimet e definuara dhe përshkruara me këtë UK duhet të sigurojnë stafin dhe burimet tjera të nevojshme për zbatim. Zbatimi i udhërrëfyesit dhe protokolleve klinike të cilat derivojnë nga udhërrëfyesi do të monitorohen përmes auditeve klinike.

Institucionet shëndetësore do të obligohen të bëjnë audite klinike periodike dhe të raportojnë lidhur me zbatimin e praktikës së mirë mjekësore. Sfidat gjatë procesit të zbatimit do të adresohen në mënyrë konkrete dhe specifike dhe do të merren parasysh gjatë procesit të revidimit të udhërrëfyesit.

Pajisjet mjekësore sipas standardeve, barnat dhe materiali shpenzues duhet të sigurohen në vazhdimësi nga MSH, SHSKUK dhe institucionet relevante me qëllim që të krijohen kushtet për zbatimin e këtij UK në praktikë.

Sa i përket barrierave dhe përparësive, GPU konsideron se si barriera për zbatim të rekomandimeve mund të jenë:

- Mungesa e barnave;
- Mungesa e monitorimit të vazhdueshëm sa i përket zbatimit të rekomandimeve të derivuara nga udhërrëfyesi.

Si përparësi për zbatim të rekomandimeve të këtij udhërrëfyesi mund të konsiderohet:

- Adaptimi i udhërrëfyesit;
- Resurset e mjaftueshme njerëzore dhe infrastruktura;
- Interesimi i klinikistëve dhe trajnimi i tyre për të punuar me protokolle dhe udhërrëfyes, si në aspektin profesional ashtu edhe në aspektin etik;
- Mundësia e integritit të rekomandimeve në punën e përditshme.

6. Standardet e auditueshme

- Numri i pacientëve të trajtuar me AVD.
- Numri i pacientëve që kanë arritur PQV pas 12 dhe 24 javëve.
- Numri i pacientëve të moshës 12-17 vjeç të trajtuar me AVD.
- Numri i pacientëve të cilët ka dështuar terapia me AVD.
- Numri i pacientëve të ritrajtuar pas terapisë së dështuar me AVD.

6.1 Procesi i adaptimit

Procesi i adaptimit të UK është realizuar përmes takimeve të rregullta të grupit punues. Takimet janë dokumentuar me procesverbalet e takimeve.

Marrja e vendimeve për rekomandimet e përzgjedhura është bërë me koncenzus, ndërsa paraprakisht GPU ka shqyrtuar përparësitë dhe mangësitë e rekomandimeve, mundësinë e zbatimit të rekomandimeve në punën e përditshme të profesionistëve shëndetësor si dhe përfitimet e pacientëve.

GPU ka rishikuar UK të kualitetit të lartë të publikuar në 5 vitet e fundit (2013-2018), me rekomandime të qëndrueshme dhe nivel të lartë të evidencave të WHO, EASL, AASLD and the IDSA, GESA dhe SIGN.

Pas analizimit të këtyre udhërrëfyesve: GPU ka përzgjedhur për përshtatje Udhërrëfyesin e OBSH (WHO-2018):

“Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection” - World Health Organization 2018, pasi që ka vlerësuar se zbatimi i UK të përshtatur nga ky dokument, për rrethanat tona është më i aplikueshmi.

GPU nuk ka shqyrtuar UK që nuk kanë pasur referenca të mjaftueshme ose që nuk ka gjetur përgjigje në pyetjet e UK.

7. Referencat

- 1) AASLD/IDSA HCV Guidance Panel. AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology*. 2015; 62(3):932-54. doi: 10.1002/hep.27950.
- 2) AASLD/IDSA. HCV Guidance: Recommendations for testing, managing and treating hepatitis C. AASLD/IDSA; December 2017 (<https://www.hcvguidelines.org>, accessed 18 July 2018).
- 3) Abou Rached A, El Khoury L, El Imad T, Geara A, Jreijiry J, Ammar W. Incidence and prevalence of hepatitis B and hepatitis C viruses in hemodialysis patients in Lebanon. *World J Nephrol*. 2016;5(1):101–7. doi: 10.5527/wjn.v5.i1.101.
- 4) Afdhal N. The natural history of hepatitis C. *Semin Liver Dis*. 2004;24:3–8. doi:10.1055/s-2004-932922.
- 5) Alashek W, McIntyre C, Taal M. Hepatitis B and C infection in haemodialysis patients in Libya: prevalence, incidence and risk factors. *BMC Infect Dis*. 2012; 12:265. doi:10.1186/1471-2334-12-265.
- 6) Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol*. 2007; 13(17):2436-41.
- 7) Alter, MJ (2007-05-07). "Epidemiology of hepatitis C virus infection". *World Journal of Gastroenterology*. 13 (17): 2436–41.
- 8) Antonini TM, Coilly A, Rossignol E, Fougerou-Leurent C, Dumortier J, Leroy V, et al.; ANRS C023 CUPILT study group. Sofosbuvir-based regimens in HIV/HCV coinfecting patients after liver transplantation: results from the ANRS CO23 CUPILT study. *Transplantation*. 2018;102(1):119–26.
- 9) Asselah T, Kowdley KV, Zadeikis N, Wang S, Hassanein T, Horsmans Y, et al. Efficacy of glecaprevir/pibrentasvir for 8 or 12 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 2, 4, 5, or 6 infection without cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(3):417–26.
- 10) Ashkani-Esfahani S, Alavian S, Salehi-Marzijarani M. Prevalence of hepatitis C virus infection among hemodialysis patients in the Middle-East: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2017;23(1):151–66. doi:10.3748/wjg.v23.i1.151.
- 11) Belperio PS, Shahoumian TA, Mole LA, Backus LI. Evaluation of hepatitis B reactivation among 62,920 veterans treated with oral hepatitis C antivirals. *Hepatology*. 2017;66(1):27–36.
- 12) Blach S, Zeuzem S, Manns M, Altraf I, Dubrog A, Muljono DH, et al. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017; 2(3):161-76. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30181-9
- 13) Bourliere M, Gordon SC, Flamm SL, Cooper CL, Ramji A, Tong M, et al. Sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir for previously treated HCV infection. *N Engl J Med*. 2017;376(22):2134–46.

- 14) Buturović-Ponikvar J: Renal replacement therapy in Slovenia: annual report 2001. *Nephrol Dial Transplant*. 2003; 18 (Suppl 5):53–5. doi:10.1093/ndt/gfg1048.
- 15) Cacoub P, Desbois AC, Comarmond C, Saadoun D. Impact of sustained virological response on the extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C: a meta-analysis. *Gut*. 2018 Apr 27. pii: gutjnl-2018-316234. doi: 10.1136/gutjnl-2018-316234. [Epub ahead of print].
- 16) Carrozzo, M.; Gandolfo, S. (2003-03-01). "Oral Diseases Possibly Associated with Hepatitis C Virus". *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*. 14 (2): 115–127
- 17) Chang TE, Huang YS, Chang CH, Perng CL, Huang YH, Hou MC. The susceptibility of anti-tuberculosis drug-induced liver injury and chronic hepatitis C infection: a systematic review and meta-analysis. *J Chin Med Assoc*. 2018;81(2):111–18.
- 18) Chironna M, Germinario C, Lopalco P, Carrozzini F, Quarto M. Prevalence of hepatitis virus infections in Kosovar refugees. *Int J Infect Dis*. 2001;5(4):209-13.
- 19) Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 1989; (4902):359-62.
- 20) Claassens MM, van Schalkwyk C, Floyd S, Ayles H, Beyers N. Symptom screening rules to identify active pulmonary tuberculosis: findings from the Zambian South African Tuberculosis and HIV/AIDS Reduction (ZAMSTAR) trial prevalence surveys. *PloS One*. 2017;12(3):e0172881.
- 21) Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Geneva:WHO; 2016.
- 22) Cooke GS, Lemoine M, Thursz M, Gore C, Swan T, Kamarulzaman A, et al. Viral hepatitis and the Global Burden of Disease: a need to regroup. *J Viral Hepat*. 2013; 20 (9):600–1. doi:10.1111/jvh.12123.
- 23) Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, Muir AJ, Korenblat KM, Fenkel JM, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV in patients with decompensated cirrhosis. *N Engl J Med*. 2015;373(27):2618–28.
- 24) Dammacco F, Sansonno D (September 12, 2013). "Review Article: Therapy for Hepatitis C Virus–Related Cryoglobulinemic Vasculitis". *N Engl J Med*. 369 (11): 1035–1045. doi:10.1056/NEJMra1208642.
- 25) Dammacco, F; Sansonno, D; Piccoli, C; Racanelli, V; D'Amore, FP; Lauletta, G (2000). "The lymphoid system in hepatitis C virus infection: autoimmunity, mixed cryoglobulinemia, and Overt B-cell malignancy". *Seminars in Liver Disease*. 20 (2): 143–57.
- 26) de Jesus Rodrigues de Freitas M, Fecury AA, de Almeida MK, Freitas AS, de Souza Guimaraes V, da Silva AM, et al. Prevalence of hepatitis C virus infection and genotypes in patient with chronic kidney disease undergoing hemodialysis. *J Med Virol*. 2013; 85(10):1741-5. doi: 10.1002/jmv.23654.
- 27) Dentico P, Volpe A, Buongiorno R, Carlone A, Carbone M, Manno C, et al. Hepatitis C virus in hemodialysis patients. *Nephron*. 1992; 38(1):49-52.

- 28) Donato F, Boffetta P, Puoti M. A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer*. 1998;75(3):347–54.
- 29) Draft global health sector strategy on viral hepatitis, 2016–2021 - the first of its kind. Geneva: World Health Organization; 2016 (http://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/Draft_global_health_sector_strategy_viral_hepatitis_13nov.pdf?ua=1, accessed 16 March 2018).
- 30) EASL Recommendations on the Treatment of Hepatitis C 2016. European Association for the Study of the Liver (EASL); 2016 (<http://www.easl.eu/medias/cpg/HCV2016/English-report.pdf>, accessed 18 July 2018).
- 31) El-Amin H, Osman E, Mekki M, Abdelraheem M, Ismail M, Yousif M, et al. Hepatitis C virus infection in hemodialysis patients in Sudan: Two centers' report. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2007; 18:101–6.
- 32) El-Zayadi, AR (2008-07-14). "Hepatic steatosis: a benign disease or a silent killer". *World Journal of Gastroenterology*. 14(26): 4120–6. doi:10.3748/wjg.14.4120
- 33) EMA. Harvoni summary of product characteristics. London: EMA; 2017.
- 34) EMA. Maviret summary of product characteristics. London: EMA; 2017. 151. FDA. Sovaldi prescribing information. Silver Spring (MD), USA: FDA; 2017.
- 35) EMA. Vosevi summary of product characteristics. London: EMA; 2017.
- 36) European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on treatment of hepatitis C. J Hepatol. 2016; 66(1):153-194. doi: 10.1016/j.jhep.2016.09.001.
- 37) Falade-Nwulia O, Suarez-Cuervo C, Nelson DR, Fried MW, Segal JB, Sulkowski MS. Oral direct-acting agent therapy for hepatitis C virus infection: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2017;166(9):637–48.
- 38) FDA. Sovaldi prescribing information. Silver Spring (MD), USA: FDA; 2017.
- 39) FDA. Vosevi prescribing information. Silver Spring (MD), USA: FDA; 2017 154. EMA. Vosevi summary of product characteristics. London: EMA; 2017.
- 40) Fejza H, Telaku S. Prevalence of HBV and HCV among blood donors in Kosova. *Virol J*. 2009;6–21. doi:10.1186/1743-422X-6-21.
- 41) Feld JJ, Jacobson IM, Hezode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 1, 2, 4, 5, and 6 infection. *N Engl J Med*. 2015;373(27):2599–607.
- 42) Forns X, Lee SS, Valdes J, Lens S, Ghalib R, Aguilar H, et al. Glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITION-1): a single-arm, openlabel, multicentre phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(10):1062–8.
- 43) Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Brau N, Gane EJ, Pianko S, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 2 and 3 infection. *N Engl J Med*. 2015;373(27):2608–17.

- 44) Gane E, Lawitz E, Pugatch D, Papatheodoridis G, Brau N, Brown A, et al. Glecaprevir and pibrentasvir in patients with HCV and severe renal impairment. *N Engl J Med.* 2017;377(15):1448–55.
- 45) Gane E, Poordad F, Wang S, Asatryan A, Kwo PY, Lalezari J, et al. High efficacy of ABT-493 and ABT-530 treatment in patients with HCV genotype 1 or 3 infection and compensated cirrhosis. *Gastroenterology.* 2016;151(4):651–9.
- 46) Global hepatitis report, 2017. Geneva: World Health Organization; 2017 (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255016/1/9789241565455eng.pdf?ua=1>, accessed 29 January 2018).
- 47) Grebely J, Dore GJ, Zeuzem S, Aspinall RJ, Fox R, Han L, et al. Efficacy and safety of sofosbuvir/velpatasvir in patients with chronic hepatitis C virus infection receiving opioid substitution therapy: analysis of phase 3 ASTRAL trials. *Clin Infect Dis.* 2016;63(11):1479–81.
- 48) Grebely J, Dore GJ. What is killing people with hepatitis C virus infection? *Semin Liver Dis.* 2011; 31(4):331-9. doi: 10.1055/s-0031-1297922.
- 49) Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. Geneva: World Health Organization; 2014 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111747/1/9789241548755_eng.pdf?ua=1&ua=1, accessed 18 July 2018).
- 50) Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. Updated version, April 2016. Geneva: World Health Organization; 2016 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/205035/1/9789241549615_eng.pdf?ua=1, accessed 13 April 2018).
- 51) Guidelines on hepatitis B and C testing. Geneva: World Health Organization; 2017 (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254621/1/9789241549981-eng.pdf?ua=1>, accessed 17 July 2018).
- 52) Hahné S, Veldhuijzen I, Wiessing L, Lim T, Salminen M, van de Laar M. Infection with hepatitis B and C virus in Europe: a systematic review of prevalence and cost-effectiveness of screening. *BMC Infect. Dis.* 2013;13:181. doi:10.1186/1471-2334-13-181
- 53) Hnatyszyn HJ. Chronic hepatitis C and genotyping: the clinical significance of determining HCV genotypes. *Antivir Ther.* 2005; 10(1):1-11.
- 54) Houghton M. Hepatitis C virus. In: Fields B, Knipe D, Howley P, eds. *Fields Virology*, 3rd ed. Philadelphia, Lippincott-Raven. 1996:1035–1058.
- 55) Iannuzzella, F; Vaglio, A; Garini, G (May 2010). "Management of hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia". *Am. J. Med.* 123(5): 400–8.
- 56) Jacobson IM, Lim JK, Fried MW. American Gastroenterological Association Institute Clinical Practice Update-Expert Review: Care of patients who have achieved a sustained virologic response after antiviral therapy for chronic hepatitis C infection. *Gastroenterology.* 2017;152(6):1578–87.
- 57) Jadoul M, Barril G. Hepatitis C in hemodialysis: epidemiology and prevention of hepatitis C virus transmission. *Contrib Nephrol.* 2012; 176:35-41. doi: 10.1159/000333761.

- 58) Jakupi X, Lunar M, Mlakar J, Matkovic I, Tavakoli N, et al. HCV Infection among Injecting Drug Users in Prishtina, Kosovo. *Hepat Mon.* 2018 October; 18(10):e80189. doi: 10.5812/hepatmon.80189
- 59) Jakupi X, Mlakar J, Lunar M, Seme K, Rudhani I, et al. A very high prevalence of hepatitis C virus infection among patients undergoing hemodialysis in Kosovo: a nationwide study. *BMC Nephrology* (2018) 19:304. doi.org/10.1186/s12882-018-1100-5
- 60) Jamma S, Hussain G, Lau DT. Current concepts of HBV/HCV coinfection: coexistence, but not necessarily in harmony. *Curr Hepat Rep.* 2010;9(4):260–9.
- 61) Jou J, Muir A. Hepatitis C. *Ann Intern Med.* 2012;157:ITC6–1. doi: 10.7326/0003-4819-157-11-201212040-01006.
- 62) Kirk GD, Mehta SH, Astemborski J, Galai N, Washington J, Higgins Y, et al. HIV, age, and the severity of hepatitis C virus-related liver disease: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2013;158(9):658–66.
- 63) Klein MB, Althoff KN, Jing Y, Lau B, Kitahata M, Lo Re V, 3rd, et al. Risk of end-stage liver disease in HIV-viral hepatitis coinfecting persons in North America from the early to modern antiretroviral therapy eras. *Clin Infect Dis.* 2016;63(9):1160–7.
- 64) Ko, HM; Hernandez-Prera, JC; Zhu, H; Dikman, SH; Sidhu, HK; Ward, SC; Thung, SN (2012). "Morphologic features of extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection". *Clinical & Developmental Immunology.* 2012: 1–9. .
- 65) Kuiken C, Haber P, Thurmond J, Yusin K. The hepatitis C sequence database in Los Alamos. *Nucleic Acid Res.* 2008;36:512–26. doi: 10.1093/nar/gkm962.
- 66) Kwo PY, Poordad F, Asatryan A, Wang S, Wyles DL, Hassanein T, et al. Glecaprevir and pibrentasvir yield high response rates in patients with HCV genotype 1–6 without cirrhosis. *J Hepatol.* 1990;11(2):263–71.
- 67) Lacombe K, Fontaine H, Dhiver C, Metivier S, Rosenthal E, Antonini T, et al. Real-world efficacy of daclatasvir and sofosbuvir, with and without ribavirin, in HIV/HCV coinfecting patients with advanced liver disease in a French early access cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2017;75(1):97–107.
- 68) Lee, MR; Shumack, S (November 2005). "Prurigo nodularis: a review". *The Australasian Journal of Dermatology.* 46 (4): 211–18, quiz 219–20
- 69) Lim JK, Tate JP, Fultz SL, Goulet JL, Conigliaro J, Bryant KJ, et al. Relationship between alcohol use categories and noninvasive markers of advanced hepatic fibrosis in HIV-infected, chronic hepatitis C virusinfected, and uninfected patients. *Clin Infect Dis.* 2014;58(10):1449–58.
- 70) Lionetti R, Calvaruso V, Piccolo P, Mancusi RL, Mazzarelli C, Fagioli S, et al. Sofosbuvir plus daclatasvir with or without ribavirin is safe and effective for post-transplant hepatitis C recurrence and severe fibrosis and cirrhosis: a prospective study. *Clin Transplant.* 2018;32(2).
- 71) Lioussfi Z, Errami Z, Radoui A, Rhou H, Ezzaitouni F, Ouzeddoun N, et al. Viral hepatitis C and B among dialysis patients at the Rabat University Hospital: Prevalence and risk factors. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2014; 25(3):672-9.

- 72) Little, James W.; Falace, Donald A.; Miller, Craig; Rhodus, Nelson L. (2013). *Dental Management of the Medically Compromised Patient*. p. 151
- 73) Lo Re V, 3rd, Wang L, Devine S, Baser O, Olufade T. Hepatic decompensation in patients with HIV/hepatitis B virus (HBV)/hepatitis C virus (HCV) triple infection versus HIV/HCV coinfection and the effect of anti-HBV nucleos(t)ide therapy. *Clin Infect Dis*. 2014;59(7):1027–31.
- 74) Lodi, G.; Porter, S.R; Scully, C. (1998-07-01). "Hepatitis C virus infection: Review and implications for the dentist". *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 86 (1): 8–22.
- 75) M. Berg et all, "Udhërrëfyes i shkurtër i hepatiti C", 2012, Prishtinë (Përkthyer dhe përshtatur nga Prof. Dr. Salih Ahmeti).
- 76) Maradpur D, Penin F, Rice C. Replication of hepatitis C virus. *Nat Rev Microbiol*. 2007; 5(6):453–63. doi:10.1038/nrmicro1645.
- 77) Marine-Barjoan E, Saint-Paul MC, Pradier C, Chaillou S, Anty R, Michiels JF, et al. Impact of antiretroviral treatment on progression of hepatic fibrosis in HIV/hepatitis C virus co-infected patients. *AIDS*. 2004;18(16):2163–70.
- 78) Martin NK, Hickman M, Miners A, Hutchinson SJ, Taylor A, Vickerman P. Cost-effectiveness of HCV case-finding for people who inject drugs via dried blood spot testing in specialist addiction services and prisons. *BMJ Open*. 2013;3(8):e003153.
- 79) Matsumori, A (2006). Role of hepatitis C virus in cardiomyopathies. Ernst Schering Research Foundation Eörkshop. 55. pp. 99–120. doi:10.1007/3-540-30822-9_7. ISBN 978-3-540-23971-0.
- 80) Messina J, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cook A, Pybus OG, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*. 2015; 61(1):77-87. doi: 10.1002/hep.27259.
- 81) Monaco, S; Ferrari, S; Gajofatto, A; Zanusso, G; Mariotto, S (2012). "HCV-related nervous system disorders". *Clinical & Developmental Immunology*. 2012: 1–9.
- 82) Mueller, S; Millonig G; Seitz HK (2009-07-28). "Alcoholic liver disease and hepatitis C: a frequently underestimated combination" (PDF). *World Journal of Gastroenterology*. 15 (28): 3462–71.
- 83) Murphy D, Sablon E, Chamberland J, Fournier E, Dandavino R, Tremblay CL. Hepatitis C virus genotype 7, a new genotype originating from Central Africa. *J Clin Microbiol*. 2015; 53(3):967-72. doi: 10.1128/JCM.02831-14.
- 84) National Institute of Public Health of Kosovo. Programmatic Mapping and Size Estimations of Key Populations in Kosovo; 2016.
- 85) Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, Hagan H, Des Jarlis D, Horyniak D, et al. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *Lancet*. 2011; 378(9791):571-83. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61097-0
- 86) Omata M, Kanda T, Wei L, Yu ML, Chuang WL, Ibrahim A, et al. APASL consensus statements and recommendations for hepatitis C prevention, epidemiology, and laboratory testing. *Hepatology*. 2016;10(5):681-701. doi: 10.1007/s12072-016-9736-3

- 87) Ozaras, R; Tahan, V (April 2009). "Acute hepatitis C: prevention and treatment". *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 7 (3): 351–61.
- 88) Paradis, V; Bedossa, P (December 2008). "Definition and natural history of metabolic steatosis: histology and cellular aspects". *Diabetes & Metabolism*. 34 (6 Pt 2): 638–42. doi:10.1016/S1262-3636(08)74598-1.
- 89) Pockros PJ. Black box warning for possible HBV reactivation during DAA therapy for chronic HCV infection. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2017;13(9):536–40.
- 90) Pol S, Haour G, Fontaine H, Dorival C, Petrov-Sanchez V, Bourliere M, et al. The negative impact of HBV/HCV coinfection on cirrhosis and its consequences. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(11–12):1054–60.
- 91) Poordad F, Dieterich D. Treating hepatitis C: current standard of care and emerging direct-acting antiviral agents. *J Viral Hepat*. 2012; 19(7):449-64. doi: 10.1111/j.1365-2893.2012.01617.x.
- 92) Poordad F, Felizarta F, Asatryan A, Sulkowski MS, Reindollar RW, Landis CS, et al. Glecaprevir and pibrentasvir for 12 weeks for hepatitis C virus genotype 1 infection and prior direct-acting antiviral treatment. *Hepatology*. 2017;66(2):389–97.
- 93) Progress report on access to hepatitis C treatment. Geneva: World Health Organization; 2018 (<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260445/WHO-CDS-HIV-18.4-eng.pdf?sequence=1>, accessed 29 May 2018).
- 94) Quaglio G, Ramadani N, Pattaro C, Cami A, Dentico P, Volpe A, et al. Prevalence and risk factors for viral hepatitis in the Kosovar population: implications for health policy. *J Med Virol*. 2008; 80(5):833-40. doi: 10.1002/jmv.21141.
- 95) Ray, Stuart C.; Thomas, David L. (2009). "Chapter 154: Hepatitis C". In Mandell, Gerald L.; Bennett, John E.; Dolin, Raphael (eds.). *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases (7th ed.)*. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone. ISBN 978-0-443-06839-3.
- 96) Resolution WHA63.18. Viral hepatitis. In: Sixty-third World Health Assembly. Geneva: World Health Organization; 2010 (http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63-REC1/WHA63_REC1-en.pdf, accessed 20 June 2018).
- 97) Resolution WHA67.6. Hepatitis. In: Sixty-seventh World Health Assembly. Geneva: World Health Organization; 2014 (http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA67/A67_R6-en.pdf accessed 20 June 2018).
- 98) Rockstroh JK, Ingiliz P, Petersen J, Peck-Radosavljevic M, Welzel TM, Van der Valk M, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, in real-world patients with HIV-HCV coinfection and advanced liver disease. *Antivir Ther*. 2017;22(3):225–36.
- 99) Rockstroh KL, Lacombe K, Viani R, Orkin C, Wyles D, Luetkemeyer AL, et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in patients coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus-1: The EXPEDITION-2 Study. 9th International AIDS Society Conference on HIV Science; Paris: IAS; 2017.
- 100) Rosen, HR (2011-06-23). "Clinical practice. Chronic hepatitis C infection". *The New England Journal of Medicine*. 364 (25): 2429–38.

- 101) Sann K, et al. Real-world effectiveness and safety of daclatasvir/sofosbuvir with or without ribavirin among genotype 5 and 6 hepatitis C virus patients. American Association for the Study of Liver Diseases The Liver Meeting; Washington, DC. Hepatology; 2017 [Abstract LB-16](<http://liverlearning.aasld.org/aasld/2017/thelivermeeting/201650/kimchamroeun.sann.realworld.effectiveness.and.safety.of.dacatasvir.html>, accessed 18 July 2018).
- 102) Santantonio T, Wiegand J, Gerlach JT. Acute hepatitis C: current status and remaining challenges. *J Hepatol.* 2008; 49(4):625-33. doi: 10.1016/j.jhep.2008.07.005.
- 103) Sauné K, Kamar N, Miédougé M, Weclawiak H, Dubios M, Izopet J, et al. Decreased prevalence and incidence of HCV markers in haemodialysis units: a multicentric French survey. *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 26(7):2309–16. doi.org/10.1093/ndt/gfq696.
- 104) Schiller A, Timar R, Siriopol D, Timar B, Bob F, Schiller O, et al. Hepatitis B and C virus infection in the hemodialysis population from three Romanian regions. *Nephron.* 2015; 129:202–8. doi:10.1159/000371450.
- 105) Schneeberger P, Keur I, Van Loon A, Mortier D, de Coul K, van Haperen AV, et al. The prevalence and incidence of hepatitis C virus infections among dialysis patients in the Netherlands: a nationwide prospective study. *J Infect Dis.* 2000; 182 (5):1291–9. doi:10.1086/315869.
- 106) Seck S, Dahaba M, Gueye S, Ka E. Trends in hepatitis C infection among hemodialysis patients in Senegal: Results of a decade of prevention. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2014; 25:1341–5.
- 107) Serper M, Forde KA, Kaplan DE. Rare clinically significant hepatic events and hepatitis B reactivation occur more frequently following rather than during direct-acting antiviral therapy for chronic hepatitis C: data from a national US cohort. *J Viral Hepat.* 2018;25(2):187–97.
- 108) Sikavi C, Chen PH, Lee AD, Saab EG, Choi G, Saab S. Hepatitis C and human immunodeficiency virus co-infection in the era of direct-acting antiviral agents: no longer a difficult to treat population. *Hepatology.* 2018;67(3):847–57.
- 109) Simmonds P, Becher P, Bukh J, Gould E, Meyers G, Monath T, et al. ICTV Virus Taxonomy Profile: Flaviviridae. *J Gen Virol.* 2017 Jan; 98(1): 2–3. doi:10.1099/jgv.0.000672.
- 110) Su Y, Yan R, Duan Z, Norris J, Wang, L, Jiang Y, et al. Prevalence and risk factors of hepatitis C and B virus infections in hemodialysis patients and their spouses: A multicenter study in Beijing, China. *J Med Virol.* 2013; 85(3):425-32. doi: 10.1002/jmv.23486.
- 111) Sulkowski MS, Chuang WL, Kao JH, Yang JC, Gao B, Brainard DM, et al. No evidence of reactivation of hepatitis B virus among patients treated with ledipasvir-sofosbuvir for hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis.* 2016;63(9):1202–4.
- 112) Telaku S, Fejza H, Elezi Y, Bicaj T. Hepatitis B and C in dialysis units in Kosova. *Virol J.* 2009;6:72. doi:10.1186/1743-422X-6-72.

- 113) Weber D, Rutala W, Fried M. Hepatitis C virus outbreaks in hemodialysis centers: a continuing problem. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2016; 37(2):140–2. doi:10.1017/ice.2015.311.
- 114) Webster, Daniel P; Klenerman, Paul; Dusheiko, Geoffrey M (2015). "Hepatitis C". *The Lancet.* 385 (9973): 1124–1135. doi:10.1016/S0140-6736(14)62401-6. ISSN 0140-6736.
- 115) WHO handbook for guideline development. ISBN 978 92 4 154844 1 - World Health Organization 2012. (http://https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/75146/9789241548441_eng.pdf?sequence=1, accessed 12 August 2019)
- 116) Wiegand J, Deterding K, Cornberg M, Wedemeyer H. Treatment of acute hepatitis C: the success of monotherapy with (pegylated) interferon alpha. *J Antimicrob Chemother.* 2008; 62(5):860-5. doi: 10.1093/jac/dkn346.
- 117) Wilkins, T; Malcolm JK; Raina D; Schade RR (2010-06-01). "Hepatitis C: diagnosis and treatment"(PDF). *American Family Physician.* 81 (11): 1351–7. PMID 20521755. Archived (PDF) from the original on 2013-05-21
- 118) World Health Organization. Global Hepatitis Report 2017. World Health Organization; 2017.
- 119) World Health Organization. Guidelines for the screening care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. Updated version. April 2016
- 120) Wyles D, Brau N, Kottitil S, Daar ES, Ruane P, Workowski K, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for the treatment of hepatitis C virus in patients coinfectd with human immunodeficiency virus type 1: an open-label, phase 3 study. *Clin Infect Dis.* 2017;65(1):6–12.
- 121) Xu, JH; Fu, JJ; Wang, XL; Zhu, JY; Ye, XH; Chen, SD (2013-07-14). "Hepatitis B or C viral infection and risk of pancreatic cancer: A meta-analysis of observational studies". *World Journal of Gastroenterology.* 19 (26): 4234–41
- 122) Yu Y, Wang Y, He C, Wang M, Wang Y. Management of hepatitis C virus infection in hemodialysis patients. *World J Hepatol.* 2014 Jun 27;6(6):419-25. doi: 10.4254/wjh.v6.i6.419.
- 123) Zaltron, S; Spinetti, A; Biasi, L; Baiguera, C; Castelli, F (2012). "Chronic HCV infection: epidemiological and clinical relevance". *BMC Infectious Diseases.* 12 Suppl 2: S2.
- 124) Zignego, AL; Ferri, C; Pileri, SA; et al. (January 2007). "Extrahepatic manifestations of Hepatitis C Virus infection: a general overview and guidelines for a clinical approach". *Digestive and Liver Disease.* 39 (1): 2–17.
- 125) Zhang F, Zhu H, Wu Y, Dou Z, Zhang Y, Kleinman N, et al. HIV, hepatitis B virus, and hepatitis C virus co-infection in patients in the China National Free Antiretroviral Treatment Program, 2010–12: a retrospective observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(11):1065–72.

8. Shtojcat

8.1 Grupi punues për përshtatjen e UK

GPU është emëruar me vendim të Ministrit me përbërje prej pesë anëtarësh për të cilët janë hartuar detyrat e punës bazuar në përgjegjësitë e përcaktuara.

Anëtarët e GPU kanë ndjekur trajnimin 3 ditor për hartimin e udhërrëfyesve dhe protokolleve klinike. GPU është grup multidisciplinar, në përbërje:

Prof. Dr. Salih Ahmeti, Dr. Sci, specialist i Infektologjisë, Klinika Infektive - Qendra Klinike Universitare e Kosovës (QKUK) – **kryesues**.

Dr.sci. Lindita Ajazaj Berisha, specialiste e Infektologjisë, Klinika Infektive - Qendra Klinike Universitare e Kosovës (QKUK) – **anëtare**.

Dr.sci. Xhevat Jakupi, specialist i Mikrobiologjisë, Instituti Kombëtar i Shëndetit Publik të Kosovës (IKSHPK) – **anëtar**.

Dr. Mehmet Uka, Mr.Sci, specialist i Mjekësisë Familjare, Qendra Kryesore e Mjekësisë Familjare, Mitrovicë – **anëtar**.

Dr. Fadil Sherifi, Mr.sci, PhD candidate, specialist Internist-Gastroenterolog, Klinika e Gastroenterologjisë, Qendra Klinike Universitare e Kosovës (QKUK) – **anëtar**.

8.2 Shkurtesat dhe akronimet

AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
AFP	alpha fetoproteina
AGREE	Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation
APRI	aspartate-to-platelet ratio index (indeksi i raportit aminotransferazë/trombocyte)
AUKV	Arsyetime i Udhëzimeve për Kërkim dhe Vlerësim
AVD	Antiviral me Veprim Direkt
CLIA	chemoluminescence immunoassay
EASL	European Association for the Study of the Liver
ECL	electrochemoluminescence assay
EIA	enzyme immunoassay
EMA	European Medicines Agency- Agjencioni Evropian për Barna
FIB-4	stadi i fibrozës
FDA	Food and Drug Administration- Organizata Amerikane për Ushqim dhe Barna
GESA	Gastroenterological Society of Australia (Shoqata e Gastroenterologëve të Australisë)
GPU	Grupi punues për përshtatjen e Udhërrëfyesit
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (Shkalla e Rekomandimeve, Arsyetimeve, Zhvillimit dhe Vlerësimit)
HbsAg	hepatitis B surface antigen
HC	hepatocelular
HCC	hepatocellular carcinoma
HIV	human immunodeficiency virus
IDSA	Infectious Diseases Society of America -Shoqata për Sëmundje Infektive e Amerikës
IP	inkibitorët e proteazës
IPN	inkibitorët e polimerazës nukleozide
KKUPK	Këshillin Kosovar për Udhërrëfyes dhe Protokolle Klinike
KV	Komisioni vlerësues
LMICs	low and middle income countries

MSF	Médecins Sans Frontières or Doctors Without Borders
MSM	men who have sex with men
MSH	Ministria e Shëndetësisë
NAT	nucleic acid testing
NS3/NS4A	non-structural protein 3/non-structural protein 4A (of VHC)
NS5B	non-structural protein 5B (of VHC)
NSP	needle–syringe programme
OBSH	Organizata Botërore e Shëndetësisë
OR	odds ratio
OST	opioid substitution therapy
PDI	përdorues të drogave injektuese
PEG-IFN	pegylated interferon
PICO	Population, Intervention, Comparison, Outcomes
PJN	Polimerazë jo-nukleozide
PWID	people who inject drugs
QKTGJ	Qendra Kombëtare e Transfuzionit të Gjakut
QKUK	Qendra Klinike Universitare e Kosovës
RBV	ribavirin
RCT	randomized controlled trial
RDT	rapid diagnostic test
RNA	ribonucleic acid
RR	relative risk
SAE	severe adverse event
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network –
RUNS	Rrjeti i Udhërrëfyesve Ndëruniversitar Skocez
STI	sexually transmitted infection
PQV12	sustained virological response at 12 weeks post-treatment - (Përgjigje e Qëndrueshme Virologjike në javën 12-të pas trajtimit)
SHASSM	Shoqata Amerikane për Studimin e Sëmundjve të Mëlçisë
SHESM	Shoqata Europiane për Studimin e Sëmundjve të Mëlçisë
SHSKUK	Shërbimi Spitalor Klinik Universitar i Kosovës
TAN	testi i acideve nukleike
TB	tuberculosis

UK	Udhërrëfyes klinik
UK	United Kingdom
USA	United States of America
VHB	virusi i hepatitit B
VHC	Virusi i Hepatitit C
WHO	World Health Organisation
WTO	World Trade Organization

8.3 Fjalori

Anti-VHC antitruapat	Prania e antitrupeve ndaj VHC, që është biomarker i infeksionit të kaluar apo të tanishëm.
Hepatiti C akut	Infeksion i ri me VHC që manifestohet me simptoma akute.
Infeksioni i ri me VHC	Infeksion i ri me VHC që mund të jetë apo të mos jetë simptomatik.
Infeksioni i VHC	Replikimi aktiv i VHC në organizëm. Biomarkeri i pranisë së infeksionit me VHC është prania e ARN VHC në gjak.
Hepatiti C kronik	Infeksioni i vazhdueshëm për më tepër se 6 muaj pas infektimit me VHC.
Cirroza	Fibroza e përparuar e mëlçisë për shkak të inflamacionit të zgjatur të mëlçisë (F4 me METAVIR vlerësimin).
Cirroza e kompenzuar	Cirroza pa simptoma të ndërlidhura me mëlçinë.
Cirroza e dekompenzuar	Cirroza me zhvillim të komplikimeve simptomatike si gjakderdhje variceale, ascit.
Largimi spontan i infeksionit	Largimi spontan i VHC, pa trajtim.
Pangjenotipik	Aktiviteti dhe efikasiteti i barnave antivirale ndaj të gjitha gjenotipeve të VHC.
Përgjigje e qëndrueshme virologjike (12) përfundimit	ARN VHC i padetektueshëm në gjak, 12 javë pas të trajtimit. PQV 12 konsiderohet shërim i hepatitit C.
Relapsi por	ARN VHC i padetektueshëm në gjak pas përfundimit të trajtimit, i detektueshëm brenda 24 javëve, pas përfundimit të trajtimit.