



Proiect cofinanțat din Programul Operațional Capital Uman 2014-2020  
Axa prioritară: Incluziunea socială și combaterea sărăciei  
Operațiunea: Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical  
Titlu: „Optimizarea prevenției și tratamentului Hepatitelor cronice B și C prin creșterea competențelor personalului medical din România”  
Contract: POCU 91/4/8/106781

## **Modul on-line**

### **Amanda Radulescu decembrie 2018**

#### **Transmiterea și grupe cu risc pentru VHC și VHB**

Mai multe grupe populaționale sunt considerate a fi la risc înalt sau reprezintă grupe cu prevalență mai mare a bolii „high risk/high burden population group” pentru infecțiile cu VHC și VHB.

Populația generală și grupele populaționale cu risc au fost clasificate și reevaluate recent în mai multe rapoarte ECDC pe baza datelor provenite din țări europene cu scopul stabilirii proporției cazurilor neidentificate în vederea atingerii obiectivelor de eliminare a hepatitelor B și C până în 2030 (Easterbrook 2016, ECDC – Epidemiology 2018). În decembrie 2018, ECDC a lansat o abordare integrată a testării virusurilor hepatitelor și a virusului HIV pornind de la premisele:

- transmiterea similară a celor trei virusuri
- o mare proporție dintre cei cu hepatita cronică B și C nu își cunosc statusul
- identificarea tardivă a jumătate dintre infecțiile cu virusul HIV
- există tratament curativ/supresie virală care are și efect profilactic prin limitarea transmiterii VHB, VHC și HIV (preventive treatment) (ECDC – An Integrated approach 2018).

#### **Grupe de risc pentru infecția cu VHB și VHC**

##### **Transmitere percutanată:**

- consum de droguri injectabile
- nosocomial și iatrogenic

##### **Transmitere percutanată cu alte expuneri la ace:**

- lucrători salubritate
- utilizatori de substanțe anabolizante
- tatuaje, piercing



- acupunctura
- mezoterapia

### **Transmitere sexuală:**

- homosexuali
- prostituție
- comportament sexual riscant
- victimele violului
- parteneri sexuali ai consumatorilor de droguri
- persoane infectate cu HIV, HBV+, HCV+ și boli transmise sexual

### **Transmitere intranasală - consumatori droguri intranasal**

#### **Persoane vulnerabile și transmițeri mixate**

- infecții cu HIV
- persoane încarcerate
- migranți
- membri de familie, contacti sexuali ai persoanelor infectate VHB/VHC (inclusiv copiii mamelor infectate)
- călători
- transsexuali
- persoane fără adăpost
- persoane instituționalizate
- persoane cu deteriorare cognitivă

#### **Alte grupuri de interes (proxime populației generale)**

- gravide
- donatori de sânge
- cohorte cu risc (ECDC 2018, Easterbrook 2016).

Ambele virusuri se transmit similar dar grupele populaționale cu risc crescut au ierarhizare diferită.

### **Virusul hepatitei C**

Pentru **virusul hepatitei C** cele mai relevante grupe de risc sunt:

- consumatorii de droguri
- persoane din instituții corecționale
- infecții cu virusul HIV (și factori de risc asociați)



- hemodializați/dializați
- primitorii de produse de origine umană
- diabeticii
- copii mamelor infectate cu VHC și membrii de familie.

În funcție de tipul transmiterii, virusul hepatitei C se transmite prin sânge percutanat, sexual și vertical mamă-copil.

Incubația hepatitei C este 2 săptămâni-6 luni. Aproximativ 80% dintre persoanele infectate nu prezintă manifestări clinice. Peste 60% dintre cei infectați rămân cu infecție cronică iar riscul de ciroză hepatică este 15–30% în perspectiva următorilor 20 de ani. Virusul hepatitei C este un patogen transmisibil prin sânge, prin consum de droguri injectabile și prin practici neadecvate de administrare a injecțiilor, posttransfuzional și postexpunere ocupațională. Transmiterea prin alte fluide biologice cum sunt sperma sau fluidul rectal s-au identificat preponderent la bărbați infectați cu HIV (Foster 2017). Virusul s-a identificat și în sânge menstrual, secreție vaginală, salivă, lapte matern dar riscul transmiterii prin aceste fluide biologice este foarte mic sau inexistent (Wang 2011).

### **Transmiterea percutană a VHC**

- consumatori de droguri injectabile
- expunere nosocomială sau iatrogenică: pacienți dializați, diabetici, primitori de produse de sânge, persoane cu intervenții medicale/stomatologice, personal medical.

Consumul de droguri injectabile este cel mai important factor de risc pentru infecția cu VHC în Europa și multe alte regiuni ale globului, cu seroprevalențe dependente de durata expunerii și țară de 10-70% (Nelson 2011, Degenhardt 2017). Conform World Drug Report din 2018, în anul 2016 estimativ 10,6 milioane persoane erau consumatoare de droguri injectabile, dintre care peste jumătate erau infectate cu VHC (UNOCD 2018). Un alt raport mondial pentru anul 2015 cu date provenite din 179 țări reprezentând 99% din populația globului de 15-64 ani, estimativ 15,6 milioane persoane (95% UI 10,2–23,7 mil.) erau consumatoare de droguri injectabile reprezentând 0,33% (0,21–0,49) din grupa de vârstă 15-64 de ani. Cele mai mari rate au fost estimate pentru Georgia și Seychelles dar cea mai mare proporție de persoane consumatoare de droguri injectabile provin din Rusia, SUA și China. Estimativ, 52,3% (95% UI 42·4–62·1) erau infectați cu VHC (AcVHC pozitivi) reprezentând 8,2 milioane persoane (4,7–12,4 mil), 17,8% (10,8–24,8) infectați cu HIV și 9,1% (5,1–13,2) AgHBs pozitivi. Majoritatea erau consumatori de opioide 82,9% (76,6–88,9), grupa de vârstă sub 25 ani

reprezenta 27.9% (20.9–36.8) și peste jumătate aveau istoric de încarcerare (Degenhardt 2017).

	Prevalența infecției cu VHC	Prevalența infecției cu VHB	Prevalența infecției cu HIV
Europa de Est	64,7% (56-72,9)	7,9% (5,7-10)	24,7% (15,6-33,9)
Europa de Vest	53,2 (48-57,9)	3,2% (0,9-5,6)	15,2% (9,9-20,4)

Tabel 1. Prevalența infecției cu VHC, VHB și HIV la consumatorii de droguri injectabile (Degenhardt 2017)

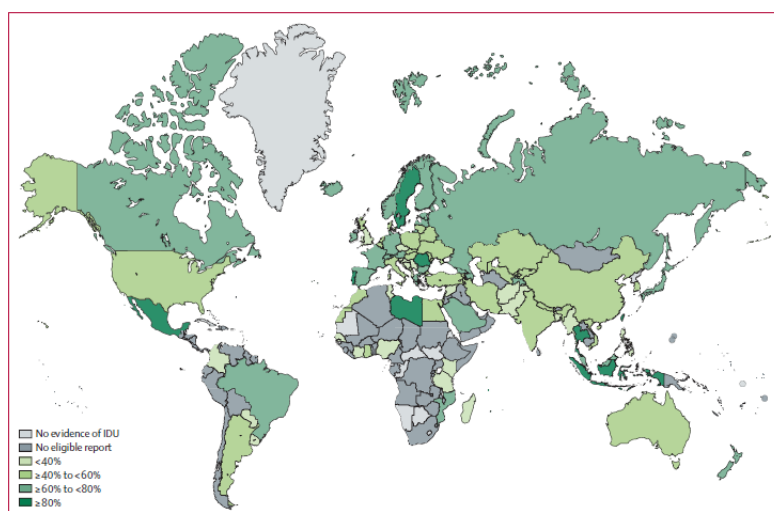


Figure 4. Estimated anti-hepatitis C virus prevalence among people who inject drugs by country  
 IDU=injecting drug use. No eligible report=evidence of IDU located, but no study of HCV antibody prevalence among people who inject drugs that met our eligibility criteria was located.

Figura 1. Prevalența infecției cu VHC la consumatori de droguri (Degenhardt 2017)

În raportul ECDC 2018 – infecția cu VHB și VHC în populații selectate, prevalența infecției cu VHC la consumatorii de droguri injectabile este net mai mare decât în orice alt grup la risc, cu variații importante global și dependent de alte expuneri asociate. Modalitatea de transmitere este prin ace contaminate și seringi.

	Consumatori droguri IV	Consumatori droguri IV și HIV +	Consumatori droguri IV închisori	Consumatori droguri IV și homosexualitate	Consumatori droguri IV și prostituție
UE/CEE	7-95,4%	38.3-83.7%	22.5-86%	22.1	84.4%
Romania	75,67%	-	-	-	-

Tabel 2. Infecția cu VHC și consumul de droguri (ECDC – Epidemiology 2018)

Aproximativ 20% dintre infecțiile cu VHC nu au istoric de consum de droguri injectabile sau alte expuneri parenterale. Un studiu caz-martor efectuat în SUA a demonstrat că tatuajul este semnificativ și independent asociat cu infecția cu VHC în condițiile creșterii prevalenței tatuajelor mai ales între tineri. Tatuajul s-a dovedit semnificativ asociat cu infecția cu VHC în

absența consumului de droguri și transfuziei de sânge înainte de 1992, OR, 5,17 (95% CI, 3,75-7,11;  $P < 0.001$ ) (Carney 2013, Scheinmann 2007).

**Infecția cu VHC nosocomială** este definită de apariția infecției în servicii medicale iar iatrogenia este definită de infecția datorată unei activități medicale efectuată în scop diagnostic sau terapeutic. Recenzia ECDC include pentru ambele condiții hemodializa, personalul medical, diabetul zaharat, primitorii de produse biologice de origine umană și procedurile de medicale și de medicină dentară.

	Hemodializa (14 studii)	Proceduri medicale/dentare (3 studii)	Primitori de produse de origine umană (8 studii)	Diabetul zaharat (8 studii)	Personal medical
UE/CEE	3,3-39,3%	8,9-11,3%	2-95,4%	0,7-9,2%	0,8-6,4%
România	27,3-39,3% (2 studii)			4,5-7,7% (2 studii)	1,07% (1 studiu)

Tabel 3. Prevalența infecției cu VHC – riscul nosocomial (ECDC Epidemiology 2018, Voiculescu 2010, Schiller 2015, Sporea 2009)

La pacienți hemodializați VHC se transmite prin expunere la sânge percutanat. Peste 50% dintre izbucnirile epidemice nosocomiale survin în centre de dializă. Investigațiile epidemiologice au evidențiat breșe în manipularea medicației administrate parenteral, contaminarea mașinilor de hemodializă, utilizarea inadecvată a flacoanelor multidoză de heparină sau ser fiziologic, contaminarea suprafețelor și echipamentelor (chiar în absența sângelui vizibil), insuficienta igienă a mâinilor și neutilizarea mănușilor (Fabrizi 2015, KDIGO 2018).

Conform unei meta-analize recente, prevalența infecției cu VHC la personal medical este mai mare decât în populația generală – (OR 1,6, 95% CI 1,03- 2,42), cea mai mare prevalență pentru personal medical și de laborator (OR 2.2) și pentru personal medical cu expunerea cea mai mare la sânge (OR 2,7 - chirurgi, moașe, microbiologi, personal în centre de hemodializă și de transfuzii, morfopatologi) (Westermann 2015).

Acupunctura nu s-a dovedit semnificativ asociată cu infecția cu VHC, cu mențiunea că utilizarea strict a acelor de unică utilizare este esențială pentru siguranța metodei (Ernst 2003). Acupunctura poate fi considerată ca terapie adițională în tratamentul infecției cronice cu VHC.



**Persoanele încarcerate** sunt evaluate atent pentru că au rate de infecție (VHC, HIV, VHB, sifilis, gonoree, tuberculoză) mai mari decât populația generală, cu semnificație pentru personalul din închisori și pentru public în general unde majoritatea se reîntorc. Încarcerarea este pentru mulți, aparent paradoxal, o oportunitate pentru diagnostic, tratament, profilaxie și abandonarea comportamentelor la risc. Estimativ, global, 10 milioane de persoane erau încarcerate în anul 2014 cu rate de infecție cu HIV - 3,8%, infecție cu VHC-15,1%, infecție cu VHB 4,8% (Dolan 2016).

În anul 2015 peste 600.000 persoane erau încarcerate în UE cu rate de la 21,3 per 100 000 în Liechtenstein până la 277.7 per 100 000 în Lituania (ECDC 2018 – prison settings). În România, în septembrie 2018 erau încarcerate 21527 persoane cu o rată de 111/100.000 (<http://www.prisonstudies.org/country/romania>). Cu excepția unor izbucniri epidemice rata transmiterii infecțiilor este mică în timpul încarcerării, majoritatea sunt depistați la momentul instituționalizării (Turner 2011, ECDC 2018 – prison settings).

	Persoane încarcerate (44 studii)	Persoane încarcerate cu infecție HIV (4 studii)	Persoane încarcerate și consumatoare de droguri injectabile (5 studii)	Persoane încarcerate cu tatuaje (3 studii)	Persoane încarcerate, sex neprotejat (2 studii)
UE și CEE	1,3-86,3%	55,9-93,5%	22,5-86%	4,5- 51,2%	4,2-43,2%

Tabel 4. Infecția cu VHC la persoane încarcerate (ECDC 2018)

### Transmiterea sexuală a VHC

Toate modalitățile de sexuală au fost evaluate, însoțite sau nu de alte expuneri. Transmiterea de la femeii infectate cu VHC prin secreții vaginale pare să existe numai în prezența sângelui (OR= 56,4) (Wang 2011). Transmiterea sexuală a VHC în cupluri stabile este foarte redusă. În studiul prospectiv *HCV Partners Study* efectuat asupra 500 cupluri stabile heterosexuale fără alte expuneri (infecția cu HIV, consum de droguri, infecția VHB), prevalența a fost de 1,2% (95% CI:0,2%–2,2%) infecției potențial atribuibile contactului sexual. Incidența maximă a fost de 7,2 per 10.000 persoane-ani (95%CI:1,3–13,0) și riscul maxim per contact sexual a fost de 1 la 380.000 (95% CI:1/600.000–1/280.000) (Terrault 2013, Dodge 2014).

Într-o recenzie sistematică, cu includerea de studii prospective, caz-martor și de prevalență, asupra transmiterii sexuale a VHC la adulți heterosexuali (în absența altor expuneri cum sunt infecția HIV, homosexualitatea/bisexualitatea, încarcerarea) dar cu comportament sexual



hazardat și de orice tip (parteneri multipli, prostituție, contact sexual cu persoane cu boli transmise sexual evaluate prin autoraportare și prin rata utilizării protecției mecanice) nu s-a confirmat riscul crescut de infecție cu VHC pentru nici unul dintre factorii de risc evaluați (Wuytack 2018).

Dacă transmiterea heterosexuală este redusă, homosexualitatea și coinfectia cu virusul HIV contribuie la rate de transmitere net mai mari. Coinfecția HIV și VHC este de 3-4 ori mai frecventă decât coinfecția HIV și VHB în lume și respectiv în Europa. Prezența infecției cu VHC la infecția cu HIV nu crește riscul de infecție cu VHB (HIV+HBV+HCV+ față de cel HIV+HBV+HCV-, OR=0,91; 95% CI 0,57-1,45).

Coinfecția cu VHC mai frecventă la homosexuali coinfectați cu HIV se explică prin:

- boli transmise sexual coexistente
- consumul de droguri i.v. cu ace partajate
- contacte sexuale în timpul menstruelor
- vaccinarea antihepatită B
- încărcătura virală VHC în spermă și sânge mai mari la infecția cu HIV
- factori de gazdă și interacțiuni virale (Chen 2011).

Într-o meta-analiză (perioada 1995-2015, 42 studii eligibile) asupra infecției cu VHC la homosexuali coinfectați cu HIV s-a constatat o prevalență a anticorpilor VHC de 8,1% și infecție VHC viremică de 5,3%–7,3%. Prevalența anticorpilor VHC la homosexuali-HIV pozitivi și consumatori de droguri injectabile a fost de 40,0% și de 6,7% la consumatorii de droguri non-injectabile. Global, tendința a fost de creștere ușoară iar la consumatorii de droguri injectabile de scădere. Rata estimativă a transmiterii sexuale a fost 0,53/100 persoane-ani cu ușoară tendință de creștere. Reinfectia după vindecare terapeutică a fost de 20 de ori mai frecventă decât seroconversia inițială și s-a asociat cu comportament sexual cu risc mare (traumatic) și cu consumul de metamfetamină asociat (Jordan 2017, Hagan 2015, Foster 2017).

În raportul ECDC 2018 care a evaluat studiile publicate în populații selectate din țările UE și CEE în perioada 2005-2017 asupra infecției cu VHB și VHC, prevalența infecției cu VHC la homosexuali este egală sau mai mare decât în populația generală și dependentă de alte expuneri (ECDC 2018).

	Homosexuali 11 studii	Homosexuali cu infecție HIV – 16 studii	Homosexuali, consumatori de droguri - 1 studiu în Marea Britanie
--	--------------------------	--	---



UE/CEE	0,0-4,7%	0,88-25%	22,1%
România	-	-	-

Tabel 5 – Prevalența AcVHC la homosexuali în UE/CEE

### **Transmiterea materno-infantilă**

Virusul hepatitei C poate fi transmis materno-infantil in utero sau peripartum și este principala cauză de infecție cu VHC la copil. Până la jumătate dintre infecții survin în lunile 1-8 de gestație iar restul peripartum (în ultima lună de gestație și în timpul travaliului). Incubația infecției perinatale este de 6-12 săptămâni și este frecvent asimptomatică, cu transaminaze normale. Transmiterea verticală este neglijabilă dacă mama este AcVHC pozitivă dar fără viremie, rarele cazuri descrise în literatură par să fie asociate unei viremii materne intermitente. Rata transmiterii verticale este estimativ 5,8% (4,2-7,8%), dependent de viremia maternă (>6 log IU/mL) dar poate ajunge la 10,8% (7,6-15,2%) când coexistă infecția cu virusul HIV. În coinfecția cu HIV controlul terapeutic reduce riscul de transmitere verticală la rate de 4-8,5%. Există studii discordante privind nivelul viremii materne și rata transmiterii verticale, estimativ 3-13% (ter 2005, Benova 2014, Hughes 2017).

Efectul infecției cu VHC asupra creșterii fetale a fost evaluat într-o meta-analiză care constată: creștere fetală modestă (OR, 1,53; 95% CI, 1,40-1,68), greutate mică la naștere (OR, 1,97; 95% CI, 1,43-2,71), cu limita că asocierea ar putea fi datorată efectului infecției sau multiplilor factorilor de confuzie (Huang 2016).

În România, rata infecției cu VHC la femeii gravide este estimativ 1,7% (fără studii recente). În multe țări cu prevalență joasă a infecției cu VHC testarea femeii gravide se face numai în prezența factorilor de risc: consum de droguri injectabile sau endonazal, expuneri parenterale nesigure (tatuaje), transfuzii de factori de coagulare sau sânge necontrolat (anterior testării regulate a donatorilor), prizonierat anterior, boli cu transmitere sexuală în antecedente inclusiv infecția cu HIV, hemodializa și transaminaze crescute inexplicabil.

Testarea gravidelor constă din evaluarea AcVHC urmată de test cantitativ molecular ARN VHC (dacă testul initial este pozitiv). Diagnosticul de infecție acută sau cronică cu VHC depinde de prezența unui test AcVHC negativ sau respectiv pozitiv în limita a 6 luni. Dacă nu există un test anterior nu se poate face confirmarea infecției ca acută sau cronică strict pe criterii de testare (Hughes 2017).

### **Sarcina și nașterea la femei infectate cu VHC**





Gravida VHC pozitivă poate fi evaluată în cursul sarcinii prin metode invazive dacă este cazul - amniocenteza sau biopsia de vilozități coriale nu s-au dovedit riscante pentru achiziția infecției cu VHC a fătului (cu mențiunea că datele sunt limitate). Nu s-au demonstrat diferențe în rata transmiterii verticale dependent de tipul nașterii, secțiunea cezariană comparativ cu nașterea fiziologică, cu mențiunea că evaluarea virusologică a fost evaluată numai în unele studii (Ghamar 2011, Dellotte 2014). În prezent, infecția cu VHC nu reprezintă o recomandare de naștere prin secțiune cezariană.

Ruptura de membrane cu durata de peste 6 ore, epiziotomia și monitorizarea invazivă a fătului în timpul travaliului sunt considerați factori de risc achiziția infecției în timpul travaliului. Recomandările sunt de evitare a acestor manopere și management obstetrical obișnuit (Hughes 2017).

Copilul poate fi alimentat natural conform recomandărilor americane ACOG și CDC pe baza recenziei sistematice Cottrell din 2013. În prezența ragadelor recomandarea este de întrerupere temporară a alimentației naturale (Cottrell 2013).

Diagnosticul infecției nou-născutului unei femei infectate cu VHC se face prin test molecular cantitativ, la vârsta de 1-2 luni și la interval de 6 luni (Public Health England 2018, American Academy Ped 2015). Detecția anticorpilor VHC nu reprezintă un test valid datorită transferului anticorpilor transplacentar care sunt prezenți cvsitotal la nou-născut. Persistența anticorpilor materni la copii neinfecțați VHC este de 15,3% la vârsta de 1 an și 1,6% la vârsta de 18 luni. Copilul este considerat infectat cu VHC dacă are două teste ARN pozitive la vârsta de peste o lună sau are AcVHC la vârsta de 2 ani (Mast 2005, American Academy Ped 2015). Infecția perinatală este asimptomatică dar devine cronică în 80% dintre cazuri. Rata de vindecare spontană este de 21-75% în primii ani de viață. Urmărirea pe termen lung a copiilor infectați perinatal, la 10 -20 de ani arată că numai 5-12% dezvoltă fibroză semnificativă (Yeung 2014, Huang 2016).

### **Efectul sarcinii la femei infectate cu VHC**

Viremia poate crește în trimestrul II și III de sarcină datorită răspunsului imun diminuat ceea ce se traduce prin niveluri ALAT mai mici în timpul sarcinii deoarece injuria hepatică este imun mediată și nu prin citotoxicitate virală. Efectul sarcinii pare fi benefic cu limitarea progresiei fibrozei hepatice dar există și rapoarte care demonstrează agravarea afectării hepatice în cursul sarcinii (Hughes 2017).

## Bibliografie

1. Mok J, Pembrey L, Tovo PA, Newell ML. When does mother to child transmission of hepatitis C virus occur? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90:F156-60. DOI: 10.1136/adc.2004.059436.
2. Benova L, Mohamoud YA, Calvert C, Abu-Raddad LJ. Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2014;59:765-73. DOI:10.1093/cid/ciu447
3. Hughes BL, Page CM, Kuller JA. Hepatitis C in pregnancy: screening, treatment, and management. Society for Maternal-Fetal Medicine: pubs@smfm.org. Available from:
4. Terrault NA, Dodge JL, Murphy EL, Tavis JE, Kiss A, Levin TR, Gish RG, Busch MP, Reingold AL, Alter MJ. Sexual transmission of hepatitis C virus among monogamous heterosexual couples: the HCV partners study. *Hepatology*. 2013 Mar; 57(3):881-9. doi: 10.1002/hep.26164.
5. Dodge JL and Terrault NA. Sexual transmission of hepatitis C: A rare event among heterosexual couples. *J Coagul Disord*. 2014 March ; 4(1): 38–39. PMID: 26691797.
6. European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis B and C epidemiology in selected population groups in the EU/EEA. Stockholm: ECDC; 2018. ISBN 978-92-9498-265-0. 50 pag.
7. Easterbrook PJ, Group WHO GD. Who to test and how to test for chronic hepatitis C infection - 2016 WHO testing guidance for low- and middle-income countries. *J Hepatol*. 2016 Oct;65(1 Suppl):S46-66.
8. Wuytack F, Lutje V, Jakobsen JC, Weiss KH, Flanagan P, Gethin G, Murphy L, Smyth S, Declan D, Smith V. Sexual transmission of Hepatitis C Virus infection in a heterosexual population: A systematic review. *HRB Open Research* 2018, 1:10 doi: 10.12688/hrbopenres.12791.1.
9. Chen JJ, Yu C-B, Du W-B, Li L-J. Prevalence of hepatitis B and C in HIV-infected patients: a meta-analysis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2011; 10: 122-127) [https://doi.org/10.1016/S1499-3872\(11\)60020-9](https://doi.org/10.1016/S1499-3872(11)60020-9).
10. Jordan AE, Perlman DC, Neurer J, Smith DJ, Des Jarlais DC, Hagan H. Prevalence of hepatitis C virus infection among HIV+ men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *Int J STD AIDS* . 2017; 28(2): 145–159. doi:10.1177/0956462416630910.
11. Public Health England 2018. UK Standards for Microbiology Investigations Vertical and perinatal transmission of hepatitis C. [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/705717/V8\\_dq.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/705717/V8_dq.pdf).
12. Hagan H, Jordan AE, Neurer J, et al. Incidence of sexually transmitted hepatitis C virus infection in HIV-positive MSM: a systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2015; 29:2335–2345. doi: 10.1097/QAD.0000000000000834.
13. Foster AL, Gaisa MM, Hijdra RM, Turner SS, Morey TJ, Jacobson KB, Fierer DS. Shedding of hepatitis C virus in to the rectum of HIV-infected men who have sex with men. *Clin Inf Dis* 2017;64(3):284-288. doi: 10.1093/cid/ciw740.
14. Wang CC, Cook L, Tapia KA, Holte S, Krows M, Bagabag A, Santos A, Corey L, Jerome KR. Cervicovaginal shedding of hepatitis C viral RNA is associated with the presence of menstrual or other blood in cervicovaginal fluids. *J Clin Virol* 2011;50(1):4–7. doi: 10.1016/j.jcv.2010.09.009.
15. Delotte J, Barjoan E, Mariné, Berrébi A, Laffont C, Benos P, Pradier C, et al.. Obstetric management does not influence vertical transmission of HCV infection: results of the



- ALHICE group study. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine: The Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*. 2014;27(7):664 - 670. doi: 10.3109/14767058.2013.829813.
16. Huang Q, Hang L, Zhong M, Gao Y, Luo M, Yu Y. Maternal HCV infection is associated with intrauterine fetal growth disturbance. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:1-7. doi:10.1097/MD.0000000000004777.
  17. Ghamar Chehreh ME, Tabatabaei SV, Khazanehdari S, Alavian SM. Effect of cesarean section on the risk of perinatal transmission of hepatitis C virus from HCV-RNA $\beta$ /HIVe mothers: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2011;283:255-60. doi: 10.1007/s00404-010-1588-9
  18. Cottrell EB, Chou R, Wasson N, Rahman B, Guise J-M. Reducing risk formother-to-infant transmission of hepatitis C virus: a systematic review for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2013;158:109-13. DOI:10.7326/0003-4819-2-201302150-00575.
  19. Mast EE, Hwang LY, Seto DS, et al. Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy. *J Infect Dis* 2005;192:1880-9. DOI:10.1086/497701.
  20. American Academy of Pediatrics. Recommendations for care of children in special circumstances: hepatitis C. In: Committee on Infectious Diseases; American Academy of Pediatrics; Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. *Red Book: 2015 report of the Committee on Infectious Diseases*. Elk Grove Village (IL): American Academy of Pediatrics; 2015:197.
  21. Nelson P.K., Mathers B.M. Cowie, B. Hagan H. D. Des Jarlais, Horyniak, D. Degenhardt, L. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *Lancet*. 2011;378(9791):571-583. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61097-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61097-0).
  22. United Nations on Office on crime and drugs. *World Drug Report 2018*. United Nations, 2018. ISBN: 978-92-1-148304-8. 34pg.
  23. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. *Statistical Bulletin 2017 – drug-related infectious diseases 2017*. EMCDDA 2017. Available from: <http://www.emcdda.europa.eu/data/stats2017/drid>.
  24. Turner KM, Hutchinson S, Vickerman P, Hope V, Craine N, Palmateer N, May M, Taylor A, De Angelis D, Cameron S, Parry J, Lyons M, Goldberg D, Allen E, Hickman M. The impact of needle and syringe provision and opiate substitution therapy on the incidence of hepatitis C virus in injecting drug users: pooling of UK evidence. *Addiction*. 2011 Nov;106(11):1978-88. doi: 10.1111/j.1360-0443.2011.03515.x.
  25. Degenhardt L, Peacock A, Colledge S, Leung J, Grebely J, Vickerman P, Jack Stone, Evan B Cunningham, Adam Trickey, Kostyantyn Dumchev, Michael Lynskey, Paul Griffiths, Richard P Mattick, Matthew Hickman\*, Sarah Larney. Global prevalence of injecting drug use and sociodemographic characteristics and prevalence of HIV, HBV, and HCV in people who inject drugs: a multistage systematic review. *Lancet Glob Health* 2017;5: e1192–207. [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(17\)30375-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(17)30375-3).
  26. Schiller A, Timar R, Siroopol 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(3):202-8. DOI:[10.1159/000371450](https://doi.org/10.1159/000371450).



27. Voiculescu M, Ilescu L, Ionescu C, Micu L, Ismail G, Zilisteanu D, et al. A cross-sectional epidemiological study of HBV, HCV, HDV and HEV prevalence in the SubCarpathian and South-Eastern regions of Romania. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*. 2010;19(1):43-8. PMID:20361074.
28. Sporea I, Sirli R, Hogeia C, Sink AA, Serban V. Diabetes mellitus and chronic HCV infection. *Romanian Journal Int Med*. 2009;47(2):141-7.
29. Fabrizi F, Messa P. Transmission of hepatitis C virus in dialysis units: a systematic review of reports on outbreaks. *Int J Artif Organs*. 2015;38:471–480. doi: 10.5301/ijao.5000437.
30. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Hepatitis C Work Group. KDIGO 2018 clinical practice guideline for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2018;8:91–165.
31. Westermann C, Peters C, Lisiak B, Lamberti M, Nienhaus A. The prevalence of hepatitis C among healthcare workers: a systematic review and meta-analysis. *Occup Environ Med*. 2015 Dec; 72(12): 880–888. doi:10.1136/oemed-2015-102879.
32. ECDC. Public health guidance on prevention and control of blood-borne viruses in prison settings—Prevention and control of communicable diseases in prison settings. 2018. ISBN 978-92-9498-194-3. 68 pg.
33. Dolan K, Wirtz AL, Moazen B, Ndeffo-mbah M, Galvani A, Kinner SA, Courtney R, McKee M, Amon JJ, Maher L, Hellard M, Beyrer C, Altice FL. Global burden of HIV, viral hepatitis, and tuberculosis in prisoners and detainees. *Lancet* 2016; 388: 1089–102. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30466-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30466-4).
34. Yeung C-Y, Lee H-C, Chan W-T, Jiang C-B, Chang S-W, Chuang C-K. Vertical transmission of hepatitis C virus: Current knowledge and perspectives. *World J Hepatol* 2014; 6(9): 643-651. DOI: 10.4254/wjh.v6.i9.643.
35. Carney K, Dhalla S, Aytaman A, Tenner CT, Francois F. Association of tattooing and hepatitis C virus infection: a multicenter case-control study. *Hepatology*. 2013;57(6):2117-23. doi: 10.1002/hep.26245.
36. Ernst E, Sherman KJ. Is acupuncture a risk factor for hepatitis? Systematic review of epidemiological studies. *J Gastroenterol Hepatol*. 2003 Nov;18(11):1231-6. DOI: 10.1046/j.1440-1746.2003.03135.x.
37. ECDC. Public health guidance in brief on HIV, hepatitis B and C testing in the EU/EEA – An integrated approach. 2018. ISBN 978-92-9498-290-2. DOI: 10.2900/424242. 111 pag.
38. Scheinmann R, Hagan H, Lelutiu-Weinberger C, Stern R, Des Jarlais DC, Flom PL, Strauss S. Non-Injection Drug Use and Hepatitis C Virus: A Systematic Review *Drug Alcohol Depend*. 2007 June 15; 89(1): 1–12. doi: [10.1016/j.drugalcdep.2006.11.014](http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2006.11.014).

