

SERVICIILE MEDICALE INTEGRATE PENTRU PACIENȚII COINFECTAȚI HIV/VHC DIN ROMÂNIA CE PROVIN DIN POPULAȚIILE MARGINALIZATE – MODELUL PROIECTULUI HEP CARE EUROPE IMPLEMENTAT LA SPITALUL „DR. VICTOR BABEȘ” DIN BUCUREȘTI

Dr. Irina Ianache¹, Dr. Ștefan Lazăr¹, Dr. Ionuț Popa¹, Dr. Alma Kosa¹,
Dr. Anca Luca¹, Dr. Ioan Petre¹, Conf. Dr. Simin-Aysel Florescu^{1,2},
Conf. Dr. Cristiana Oprea^{1,2}

¹ Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș”, București, România

² Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București, România

REZUMAT

Background. Proiectul HepCare Europe, cofinanțat de Comisia Europeană, a avut ca scop crearea și implementarea unui model de management al VHC (screening, evaluare și tratament) adresat pacienților ce provin din populațiile vulnerabile. Ideea de bază a proiectului a fost creșterea accesului acestor pacienți la servicii medicale integrate, prin implicarea cadrelor medicale din comunitate. Scopul acestui studiu a fost să evalueze caracteristicile socio-demografice și clinice ale pacienților coinfectați HIV/VHC comparativ cu cei monoinfectați cu VHC înrolați în Proiectul HepCare Europe, în cadrul Spitalului Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș” din București.

Metode. Studiu prospectiv efectuat la pacienții cu anticorpi anti-VHC pozitivi (prin teste rapide orale), ce au fost evaluați la Spitalul „Dr. Victor Babeș” din București, România (SVB), în perioada aprilie 2016 – aprilie 2019. Caracteristicile socio-demografice și clinice ale pacienților au fost comparate în funcție de statusul de coinfectat HIV. Analiza statistică a datelor s-a realizat folosind programul SPSS versiunea 20.0.

Rezultate. Screening-ul pentru hepatita cronică cu virus C s-a realizat la 525 de pacienți, dintre care 230 (43,8%) au avut rezultat pozitiv. Majoritatea erau tineri, de sex masculin (85,2%) și utilizatori de droguri injectabile (92,2%). 168 de pacienți (73,0%) au fost evaluați la spital, din care 41,6% erau coinfectați HIV. Evaluarea gradului de fibroză hepatică s-a realizat pentru 82,1% dintre pacienți, aproape o treime fiind identificați cu fibroză hepatică avansată (27,5%). ARN-VHC în plasmă a fost efectuat pentru jumătate din pacienții luați în evidență, 80,9% din aceștia având încărcătură virală detectabilă. 24 de pacienți au inițiat tratamentul cu agenți antivirali direcți, din care 22 au obținut răspuns viral susținut, iar 2 au fost nonresponderi (utilizatori de droguri infectați cu genotip 3 ce nu au primit tratament cu regim pangenotipic). Infecția HIV s-a asociat cu lipsa locuinței ($p < 0,0001$), consumul de droguri injectabile ($p = 0,001$), consumul de etnobotanice în asociere cu opioidele ($p < 0,0001$), utilizarea de ace la comun ($p < 0,0001$) sau consumul de alcool ($p < 0,0001$). Valoarea mediană a limfocitelor CD4 la diagnostic a fost de 483/μl (IQR 290, 646), iar valoarea mediană a încărcăturii virale HIV în plasmă a fost de 2.74 log₁₀copii/ml (IQR 1,27, 4,67). Încărcătura virală VHC în plasmă a fost semnificativ mai mare la pacienții coinfectați HIV/VHC ($p = 0,047$).

Concluzii. Coinfecția HIV/VHC a fost frecventă la pacienții ce provin din populațiile vulnerabile. Infecția HIV a fost asociată cu mulți factori de risc și încărcătură virală VHC plasmatică mai ridicată. Barierele socio-economice și accesul redus la tratamente pangenotipice cu agenți antivirali direcți (DAA) au limitat semnificativ inițierea tratamentului la acești pacienți. Acesta este primul studiu pilot din România despre managementul pacienților cu hepatită C care provin din populațiile cheie.

Cuvinte cheie: coinfecție HIV/VHC, proiect HepCare Europe, populații cheie, tratament cu agenți antivirali direcți (DAA)

BACKGROUND

Hepatita cronică cu virus C (VHC) reprezintă una dintre cele mai importante cauze de morbiditate și mortalitate la nivel mondial, ce se complică deseori cu afecțiuni severe, cum sunt ciroza hepatică și carcinomul hepato-celular (CHC). Se estimează că aproximativ 3% din populația lumii este afectată de infecția cu VHC (1,2).

Rapoartele disponibile la nivel național în România indică o sero-prevalență a VHC de 3,23%, 2,72% dintre pacienți având și viremie detectabilă. Studiile efectuate înainte de 2009 au arătat că genotipul cel mai frecvent în țara noastră era genotipul 1 (99%), mai ales subtipul 1b, cu transmiterea cea mai frecventă prin transfuzii sangvine înainte de 1993, când nu se efectua screening-ul infecțiilor cu transmitere parenterală, sau prin proceduri medicale nesterile la finalul anilor 1980. Epidemiologia hepatitei cu virus C în România s-a modificat în ultimii ani, pe fondul creșterii semnificative a consumului de droguri injectabile, cu răspândirea de noi genotipuri VHC. În paralel cu consumul de opioide, drogurile psihoactive noi, local cunoscute sub numele de „etnobotanice“, au fost utilizate tot mai des, fiind mai ieftine și mai accesibile pentru utilizatori. Aceste droguri sunt înalt adictive și au un timp de înjumătățire scurt, motiv pentru care necesită până la 10-20 de administrări pe zi (1,3,4).

Răspândirea epidemiilor HIV și VHC în rândul utilizatorilor de droguri injectabile din România a fost favorizată de utilizarea tot mai frecventă a drogurilor psihoactive pe cale parenterală. Acest lucru a fost, de asemenea, un factor de risc pentru diseminarea în populația generală a genotipurilor VHC diferite de 1b, cu rate de răspuns variabile la tratamentul cu agenți antivirali cu acțiune directă. Comparativ cu monoinfecția VHC, coinfecția HIV/VHC este asociată cu fibroză hepatică accelerată și rate crescute de decompensare hepatică (1,3-5).

Utilizatorii de droguri injectabile încă reprezintă o provocare majoră pentru sistemul de sănătate românesc din cauza comportamentelor lor la risc, a afecțiunilor neuro-psihiatrice, a comorbidităților multiple și a problemelor sociale (lipsa locuinței, a documentelor de identitate sau a asigurării de sănătate).

HepCare Europe este un proiect cofinanțat de Comisia Europeană, al cărui scop a fost să creeze și

să implementeze un model de management VHC (testare, evaluare și tratament) pentru pacienții ce provin din populațiile cheie, prin mobilizarea cadrelor medicale în comunitate și creșterea accesului acestor pacienți la servicii medicale primare și secundare integrate. Acest consorțiu este format din 5 instituții ce provin din 4 țări (Irlanda, Marea Britanie, Spania și România) (6).

Proiectul a fost structurat pe 5 pachete de lucru (WP) interconectate, create cu scopul de a optimiza managementul hepatitei cronice cu virus C la pacienții ce provin din grupurile marginalizate (Figura 1) (5).

1. HepCheck – screening-ul anticorpilor anti-VHC folosind teste rapide orale (OraQuick)

Testarea VHC s-a realizat folosind teste point-of-care, cu ajutorul lucrătorilor sociali din ONG-urile ce activează în comunitate, al personalului care activează în adăposturi de noapte, penitenciare, centre de tratament de substituție cu metadonă sau al medicilor de familie. Toți pacienții testați au fost înrolați în baza de date a proiectului HepCare și au oferit informații despre stilul lor de viață, factori de risc pentru transmiterea VHC sau istoricul lor medical.

2. HepLink – evaluarea, stadializarea și tratamentul pacienților prin servicii medicale primare și secundare integrate

Pacienții cu rezultat pozitiv la screening-ul efectuat în cadrul pachetului de lucru HepCheck au fost îndrumați către medicii specialiști de boli infecțioase pentru stadializarea fibrozei hepatice și evaluarea viremiei VHC. La pacienții eligibili s-a inițiat tratament cu agenți antivirali direcți (DAA). Toți pacienții care au accesat serviciile medicale de specialitate au fost înscrși în baza de date HepLink, cu informații despre rezultatul investigațiilor efectuate.

3. HepEd – educație interprofesională

Au fost organizate mai multe cursuri educaționale VHC cu scopul de a oferi informații actualizate despre managementul VHC la pacienții ce provin din populațiile marginalizate. Acest pachet de lucru s-a adresat personalului medical, în mod special medicilor de familie, dar și altor specialiști (boli infecțioase, psihiatrie, gastroenterologie, farmacologie etc.), asistente, lucrători sociali și psihologi. Eficacitatea acestor cursuri a fost evaluată prin chestionare înainte și după curs.

4. HepFriend – programe de peer support

Acest pachet s-a bazat pe recrutarea persoanelor din comunitate, cu stil de viață asemănător cu al pacienților cărora se adresează acest proiect, și a avut ca scop pregătirea și suportul acestora pentru a se implica în procesul de îmbunătățire a comunicării dintre pacienți și personalul medical. Au fost organizate, de asemenea, sesiuni de peer support, cu scopul de a crește aderența la tratament.

5. HepCost – evaluarea cost-eficienței implementării modelului prezentat

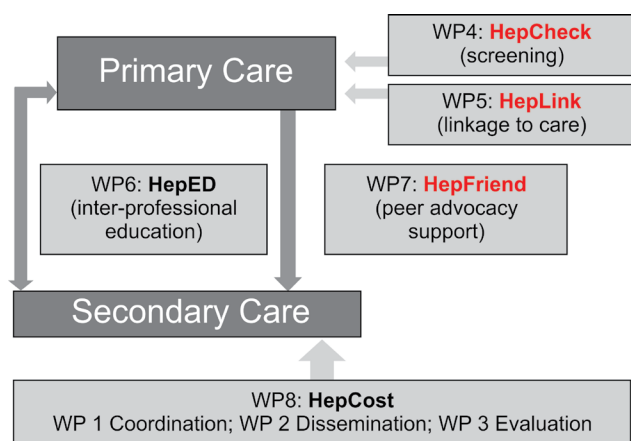


FIGURA 1. Pachetele de lucru (WP) din cadrul Proiectului HepCare Europe

Scopul acestui studiu a fost să evalueze caracteristicile socio-demografice și clinice ale pacienților coinfectați HIV/VHC care au fost înrolați în Proiectul HepCare Europe în clinica din București și să îi compare cu pacienții monoinfecțați cu VHC.

METODE

Am realizat un studiu prospectiv la pacienții cu rezultat pozitiv la screening-ul anticorpilor anti-VHC (folosind teste rapide orale), o parte dintre ei fiind ulterior îndrumați și evaluați la Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș” din București, în perioada aprilie 2016 – aprilie 2019. Caracteristicile socio-demografice și clinice ale pacienților evaluați au fost comparate în funcție de statusul coinfecției HIV.

Screening-ul VHC a fost efectuat cu teste rapide orale (OraSure Technologies OraQuick HCV), în 9 centre ce acordă servicii medicale sau sociale pacienților din populația țintă (3 adăposturi de noapte, 3 centre de tratament de substituție cu metadonă, 2 penitenciare și o unitate spitalicească), precum și la

cabinetele medicilor de familie sau de către personalul ONG-urilor ce au mers în comunitate și au efectuat campanii de screening. Pacienții testați au primit consiliere pre- și postscreening, respectiv informații despre proiect și scopurile acestuia. Fiecare pacient a semnat un formular de consimțământ, a completat un chestionar despre stilul personal de viață și istoricul medical și a oferit date de contact. Pacienții cu rezultat pozitiv la testul de screening au fost programați să vină la Spitalul Victor Babeș pentru evaluare și tratament.

Infecția VHC a fost confirmată prin testarea anticorpilor anti-VHC (ELISA – enzyme linked immunosorbent assays), respectiv a încărcăturii virale VHC în plasmă. Gradul de fibroză hepatică a fost evaluat prin FibroScan sau FibroMax, un scor METAVIR mai mare de 9 kPa fiind sugestiv pentru fibroză avansată.

Analiza statistică a datelor s-a realizat folosind SPSS vs. 20.0. Datele categorice au fost comparate prin Chi-square sau Fischer's exact test, iar variabilele continue au fost comparate prin t-test sau One-Way Anova test. Valorile $p < 0.05$ au fost sugestive pentru diferențe cu semnificație semnificativă.

REZULTATE

Pe parcursul acestui studiu, 525 de pacienți au fost testați pentru VHC cu teste rapide orale, dintre care 228 (43.3%) erau utilizatori de droguri injectabile. 230/525 (43.8%) dintre pacienții testați au obținut rezultat pozitiv. Proporția pacienților cu anticorpi anti-VHC pozitivi a fost semnificativ mai mare la pacienții testați în spitalul de boli infecțioase și în centrele de tratament de substituție cu metadonă, comparativ cu cei testați în penitenciar sau în adăposturile de noapte ($p < 0.0001$) (Figura 2).

Majoritatea pacienților seropozitivi VHC erau de sex masculin 85.2% (196/230), cu vârsta mediană 35 de ani (IQR 31, 39). Aproape toți aveau istoric de consum injectabil de droguri, iar o treime consumau alcool (Tabelul 1).

168/230 (73,0%) de pacienți au fost îndrumați către spitalul de boli infecțioase pentru evaluare, 41,6% (70/168) dintre aceștia fiind coinfectați HIV. Infecția HIV a fost mai frecvent asociată cu lipsa locuinței ($p < 0,0001$), consumul injectabil de droguri ($p = 0,001$), utilizarea drogurilor etnobotanice în combinație cu opioidele ($p < 0,0001$), utilizarea

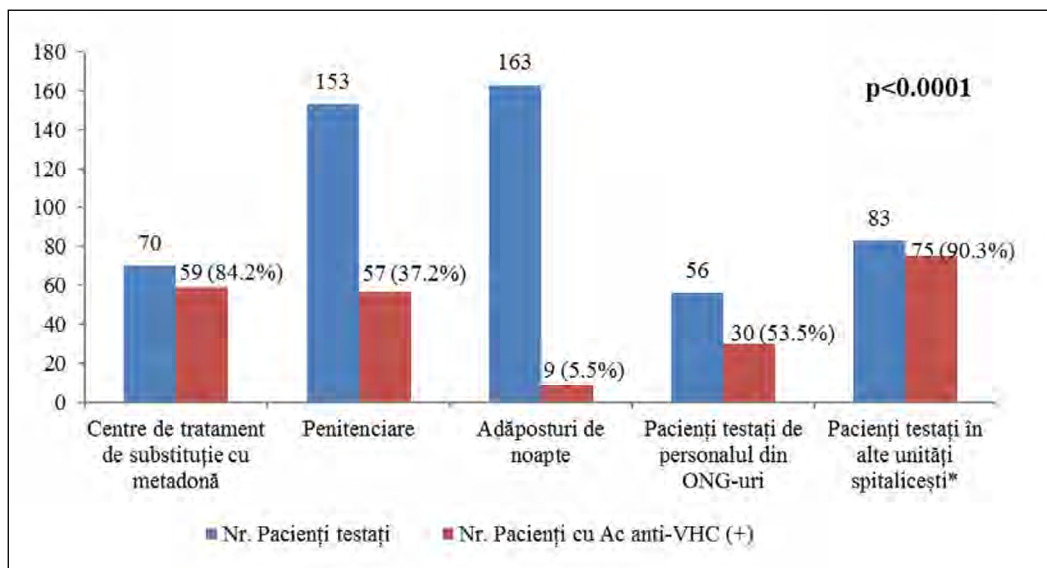


FIGURA 2. Proporția pacienților cu anticorpi anti-VHC pozitivi – comparație între centrele unde s-a efectuat screening-ul VHC

*în mod special utilizatori de droguri injectabile testați în spitalul de boli infecțioase

TABELUL 1. Caracteristici sociale ale pacienților ce au accesat serviciile de sănătate – comparație în funcție de statusul infecției HIV

		Total n=168	HIV (+) n=70	HIV (-) n=98	valoare p
Absența locuinței	n (%)	61 (36,3)	37 (52,8)	24 (24,4)	<0,0001
Istoric de detenție	n (%)	89 (52,9)	42 (60,0)	47 (47,9)	0,83
Tratament de substituție cu metadonă	n (%)	85 (50,5)	32 (45,7)	53 (54,0)	1,81
Utilizatori de droguri injectabile	n (%)	155 (92,2)	70 (100)	85 (86,7)	0,001
Utilizare de ace la comun	n (%)	82 (48,8)	51 (72,8)	31 (31,6)	<0,0001
Tipul de drog					
Heroină	n (%)	30 (17,8)	7 (10,0)	24 (24,4)	<0,0001
Etnobotanice		57 (33,9)	16 (22,8)	42 (42,8)	
Consum mixt		73 (43,3)	51 (72,8)	24 (24,4)	
Consum de alcool	n (%)	67 (39,8)	41 (58,5)	26 (26,5)	<0,0001

de ace la comun ($p < 0.0001$) și consum de alcool ($p < 0,0001$) (Tabelul 2). Mediana numărului de limfocite CD4 a fost 483/ μ l (IQR 290, 646), iar a încărcăturii virale HIV în plasmă de 2,74 \log_{10} copii/ml (IQR 1,27, 4,67).

Evaluarea gradului de fibroză hepatică s-a realizat la 82,1% (138/168) dintre pacienți, aproape o treime dintre aceștia fiind identificați cu fibroză hepatică avansată (27,5%). Încărcătura virală VHC în plasmă s-a realizat pentru jumătate dintre pacienții evaluați (50,0%, 84/168), fiind detectabilă pentru 80,9% (68/84). Pacienții coinfectați HIV/VHC au avut viremia VHC semnificativ mai mare ($p = 0.047$) și au asociat mai frecvent coinfecție cu virusul hepatitic B (Tabelul 2).

În cadrul pachetului de lucru HepEd, 3 cursuri VHC cu informații actualizate despre managemen-

tul hepatitei cronice C au fost organizate de echipa HepCare și au participat 241 de pacienți cu hepatită C. Au fost realizate și împărțite broșuri și pliante cu informații de bază privind epidemiologia și tratamentul infecției cu VHC la pacienții din populațiile la risc.

La ședințele de sprijin de la egal la egal, au participat 64 de pacienți infectați cu HIV / VHC, ca parte a pachetului de lucru HepFriend.

24 de pacienți au inițiat tratament cu agenți antivirali direcți, dintre care 17 erau coinfectați HIV. 22 de pacienți au obținut răspuns viral susținut, iar 2 au fost nonresponderi (utilizatori de droguri injectabile cu infecție HIV, la care s-a identificat genotip 3 VHC, ce au primit tratament cu regim nonpangenotipic).

TABELUL 2. Rezultatele investigațiilor paraclinice – comparație în funcție de statusul infecției HIV

		Total n=168	HIV (+) n=70	HIV (-) n=98	valoare p
ALT (U/l)	mediana (IQR)	63 (40, 98)	65 (43, 100)	58 (34, 97)	0,866
Hemoglobină (g/dl)	mediana (IQR)	14,1 (12,9, 15,3)	13,7 (12,5, 14,9)	15,0 (13,6, 15,7)	0,080
Trombocite*10 ³ (/μl)	mediana (IQR)	224 (174, 261)	225 (167, 257)	215 (188, 261)	0,640
Ag HBs pozitiv	n (%)	13 (7,7)	9 (12,8)	4 (4,0)	0,011
Gradul de fibroză hepatică (Scor METAVIR)	mediana (IQR)	7,0 (5,4, 9,3)	7,0 (6,0, 9,5)	7,0 (5,3, 9,3)	0,372
ARN-VHC (log ₁₀ U/l)	mediana (IQR)	6,11 (5,48, 6,52)	6,30 (5,77, 6,66)	5,50 (5,16, 5,88)	0,047

DISCUȚII

HepCare Europe este primul proiect care se adresează pacienților ce provin din populațiile marginalizate din țara noastră. Scopul acestui proiect a fost implementarea unui model de îngrijiri VHC, bazat pe servicii medicale primare și secundare integrate (5). Spitalul „Victor Babeș” din București a fost implicat în toate pachetele de lucru ale acestui proiect.

Screening-ul VHC s-a realizat în locuri des frecventate de pacienții din populațiile cheie, cum ar fi adăposturile de noapte, centrele de tratament de substituție cu metadonă, penitenciare sau alte unități medicale. Medicii de familie responsabili pentru fiecare din aceste centre de screening s-au implicat activ în testarea VHC, alături de membrii echipei HepCare și de personalul ONG-urilor partenere. Pacienții cu rezultat pozitiv au fost luați în evidență la Spitalul „Victor Babeș” din București, beneficiind astfel de servicii medicale integrate.

Pacienții cu comportament la risc, în mod special utilizatorii de droguri injectabile, reprezintă o provocare majoră pentru sistemul de sănătate din România, din cauza particularităților multiple, medicale, sociale și economice, pe care le asociază (5). Infecția HIV și virusul hepatitic C s-au răspândit rapid printre utilizatorii de droguri injectabile din România, pe fondul evoluției necontrolate a drogurilor ilegale, dominată de creșterea semnificativă a consumului de droguri psihostimulante noi. Deoarece acestea erau mai ușor accesibile, un număr mare de consumatori au încercat să scape de adicția la opioide prin switch-ul la etnobotanice, dar au eșuat, devenind dependenți de ambele tipuri

de droguri (3). Substanțele psihostimulante noi sunt derivate de catinone și asociază efecte psihoactive similare celor produse de amfetamine. Sunt mai ieftine comparativ cu opioidele, dar, pentru că necesită multiple administrări pe zi, din motive economice, consumatorii preferă să utilizeze echipament nesteril de injectare, fapt ce a determinat răspândirea necontrolată a infecțiilor virale parenterale printre utilizatorii de droguri injectabile din România (3,7).

Profilul pacienților testați pentru VHC în cadrul Proiectului HepCare Europe este al unui tânăr de sex masculin, utilizator de droguri injectabile, cu multiple comportamente la risc (abuz de alcool, istoric de detenție, lipsa locuinței).

Pacienții din grupele vulnerabile, cu rezultat VHC pozitiv, au întâmpinat numeroase bariere sociale în încercarea de a accesa serviciile medicale. O parte dintre ei erau fără locuință, încarcerați, nu aveau documente de identitate sau asigurare de sănătate. Procesul de obținere a acestor documente este foarte complicat și un număr important de pacienți au fost pierduți din evidență (3). Au fost, de asemenea, probleme în procesul de luare în evidență a pacienților încarcerați, deoarece legile actuale din România nu permit evaluarea lor în spital în perioada detenției. Alți pacienți nu au respectat programările la spital, iar contactarea lor a fost dificilă (nu au răspuns la telefon, au schimbat numărul de telefon etc.). Asistenții sociali din cadrul ONG-urilor au facilitat achiziționarea documentelor pentru persoanele fără adăpost și cărți de identitate pentru ca aceste persoane să poată fi incluse în Programul național de tratament cu VHC.

Aproape jumătate dintre pacienții evaluați la Spitalul „Victor Babeș” în cadrul Proiectului HepCare Europe au fost coinfectați HIV, iar câțiva dintre ei au fost infectați și VHB. Infecția HIV a fost mai frecvent asociată cu utilizarea de droguri etnobotanice, utilizarea de ace la comun, coinfecție VHB și încărcătură virală VHC mai mare în plasmă.

Tratamentul DAA a fost inițiat la un număr mic de pacienți înrolați în proiect, din cauza numeroaselor restricții medicale și sociale existente în țara noastră. Stigma este un fenomen încă larg răspândit în România, un număr mare de pacienți evitând să acceseze serviciile medicale din teama că vor fi respinși. Cu toate acestea, coinfecția HIV/VHC nu a fost o problemă pentru tratamentul pacienților înrolați în baza noastră de date. Toți au fost foarte entuziaști să inițieze terapia și au fost aderenți la tratament.

Tratamentul cu agenți antivirali direcți (DAA) a fost recent introdus în România (2015), inițial cu numeroase restricții medicale (puține regimuri terapeutice, foarte scumpe, disponibile numai la pacienți cu grad avansat de fibroză hepatică). Ulterior, începând din septembrie 2018, tratamentul interferon-free a devenit disponibil tuturor pacienților cu fibroză cel puțin F1 și viremie VHC detectabilă. În aceste condiții, un număr redus de pacienți diagnosticați cu VHC și evaluați în cadrul Proiectului HepCare au fost eligibili pentru tratament. Protocolul Național de tratament VHC din România a fost recent actualizat și în curând toate aceste bariere vor fi eliminate.

O altă problemă cu care s-a confruntat echipa HepCare a fost absența regimurilor terapeutice pangenotipice, în condițiile în care genotiparea VHC înainte de inițierea tratamentului nu se efectuează de rutină în România. Utilizarea drogurilor pe cale injectabilă a favorizat apariția unor genotipuri VHC noi pe teritoriul țării noastre, diferite de

cel prevalent local (1b). Acestea (1a, 3, 4) sunt asociate cu fibroză hepatică accelerată, necesită anumite regimuri DAA și răspund mai greu la tratament (4,8). În aceste condiții, 2 pacienți din lotul tratat în cadrul proiectului nu au obținut răspuns viral susținut. Genotiparea efectuată după eșecul terapeutic a evidențiat genotipul 3 în ambele cazuri. Totuși, considerăm că tratamentul a 22 de pacienți cu infecție VHC, dintre care un număr mare prezintă și HIV, reprezintă un prim succes și un început promițător în procesul de eliminare a hepatitei cronice cu virus C la pacienții din grupele vulnerabile din țara noastră.

Estimarea rentabilității implementării modelului este încă în curs de evaluare.

Utilizatorii de droguri injectabile care au fost diagnosticați cu hepatită C și evaluați în cadrul Proiectului HepCare, dar care nu au fost eligibili pentru tratament până la finalul anului 2019, vor putea beneficia de tratament în viitorul apropiat, datorită noilor reglementări ale Protocolului Național de tratament VHC, reglementări ce au ca scop îndepărtarea tuturor barierelor medicale.

CONCLUZII

Eliminarea VHC va fi posibilă numai dacă pacienții ce provin din populațiile vulnerabile vor fi vindecați. Din nefericire, România deține un număr mare de pacienți cu comportamente la risc ce întâmpină numeroase bariere în încercarea de a accesa serviciile medicale adecvate. Microeliminarea VHC la pacienții din populațiile cheie reprezintă un pas deosebit de important în procesul de eliminare VHC la nivel mondial.

Modelul proiectului HepCare Europe implementat la Spitalul „Victor Babeș” din București s-a dovedit a fi eficient, motiv pentru care considerăm că poate fi implementat pe scară mult mai largă, chiar la nivel național.

BIBLIOGRAFIE

- Gheorghe L, Sporea I, Iacob S, Sirlu R, Trifan A, Dobru D et al. Position paper on treatment of hepatitis C in Romania, 2017. Part one. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases* 2017; 26(2):171-81.
- Esteban JI, Sauleda S, Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *Journal of Hepatology*. 2008; 48(1):148-62.
- Oprea C, Ianache I, Calistru PI, Nica M, Ruta S, Smith C et al. Increasing incidence of HIV-associated tuberculosis in Romanian injecting drug users. *HIV medicine*. 2018; 19(5):316-23.
- Ruta S, Sultana C, Oprea C, Vagu C, Ceausu E, Cernescu C. HCV non-1b genotypes in injecting drug users from Romania. *Journal of Infection in Developing Countries*. 2016; 10(5):523-7.

5. Swan D, Cullen W, Macias J, Oprea C, Story A, Surey J et al. HepCare Europe – bridging the gap in the treatment of hepatitis C: Study protocol. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 2018; 12(3):303-14.
6. Avramovic G, Oprea C, Surey J, Story A, Macias J, Cullen W et al. HepCheck: Characteristics of the patient population with active infection as defined by HCV RNA. *International Journal of Infectious Diseases* (official publication of the International Society for Infectious Diseases). 2019.
7. Ianache I, Calistru P, Tardei G, Ruta S, Oprea C. Late presentation in HIV-infected injecting drug users – a huge challenge for the Romanian health-care system. *Romanian Journal of Legal Medicine*. 2016; 24(2):122-7.
8. McPhee F. Developments in the treatment of HCV genotype 3 infection. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2019; 17(10):775-85.