



UNIUNEA EUROPEANĂ



GVERNUL ROMÂNIEI



Instrumente Structurale
2014-2020

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: Medici de familie Septembrie 2018

Epidemiologia hepatitelor virale B și C

Amanda Radulescu

Epidemiologia bolii hepatice cronice și a cancerului hepatic în Europa este foarte diversă, cu perspectiva globală de creștere. Diferențele dintre țări și evoluția lor se corelează cu factori de risc modificabili:

- consumul excesiv de alcool,
- obezitatea, diabetul zaharat și
- virusurile hepatitelor B și C.

Intervenția asupra acestor factori este complexă dar posibilă iar impactul în morbiditate și mortalitate se reflectă cel mai mult asupra persoanelor active ceea ce exprimă și o perspectivă economică evidentă (Pimpin 2018).

Societatea Europeană pentru Studiul Ficatului (The European Association for the Study of the Liver-EASL) a publicat două rapoarte HEPAHEALTH cu date provenite din 35 de țări europene (inclusiv România) - Risk Factors and the Burden of Liver Disease in Europe and Selected Central Asian Countries - în anul 2013 și 2018 (EASL Hepahealth 2018). Rapoartele includ date de prevalență și mortalitate, evoluția și ponderea principalilor factori de risc modificabili și intervențiile populaționale de reducere a acestora. Bolile hepatice au un impact major asupra sănătății populației active – două treimi din anii de viață pierduți datorită bolii hepatice survin în perioada de activitate, în contrast cu multe alte boli care apar după vârsta de 65 de ani. Datele din aceste rapoarte au fost preluate de la OMS - Mortality Data, Global Burden of Diseases, din rapoartele de supraveghere ECDC, din studii epidemiologice naționale și modelări statistice permițând estimarea indicatorilor epidemiologici naționali, regionali și a

evoluției acestora din 1970 sau după 1990 (dependent de sursa de date) până în 2014 sau 2017 (WHO 2018, ECDC 2017, Polaris 2017, 2018).

S-au colectat date epidemiologice pentru: ciroza hepatică, boala cronică hepatică și cancerul hepatic. Ciroza și boala cronică hepatică au fost ulterior separat descrise dependent de etiologie: infecția cronică cu VHB și VHC, toxică și alte cauze. Contribuția lor relativă a fost: preponderent virală în țările Est Europene, egală virală și toxică în cele din Europa Centrală și dominant toxică în țările Vest Europene.

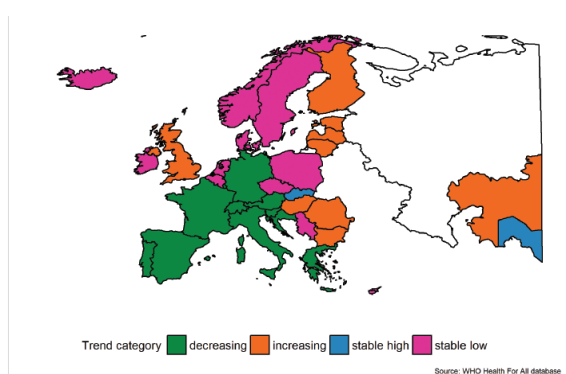


Figure 1. Map of time trend in age-adjusted mortality from cirrhosis and other chronic liver diseases between 1970 and 2016
(Luxembourg: decreasing; Malta: increasing)

În perioada 1970-2016 în țările din sudul și vestul Europei (Austria, Croatia, Franța, Germania, Grecia, Italia, Spania, Elveția) s-a evidențiat o scădere semnificativă a mortalității prin ciroză și hepatopatii cronice, în timp ce, țările din estul și nordul Europei au avut o creștere notabilă (Bulgaria, Estonia, Finlanda, Ungaria, România și Marea Britanie) iar țări ca: Belgia, Polonia, Olanda, Danemarca, Norvegia, și Suedia avut rate scăzute și constante (Belgia, Polonia, Olanda, Danemarca, Norvegia, Suedia) (EASL Hepahealth 2018).

În România, s-a raportat global o prevalență standardizată pe vârste de 1,100 per 100.000 și o mortalitate standardizată de 36 per 100.000 (pentru anul 2016), reprezentând cele mai mari rate între cele 35 de țări europene (Pimpin 2018, WHO 2017).

Mortalitatea prin cancer hepatic a demonstrat o creștere notabilă în multe țări: Austria, Cehia, Finlanda, France, Germania, Grecia, Italia, Portugalia, România și Marea Britanie (Pimpin 2018).

Tendința evoluției infecției cu VHB și VHC

Prevalența infecției cronice cu VHB a fost evaluată la nivel mondial și european. Frecvența infecției a fost mai mare în sudul și estul Europei față de nord-vest dar este considerată ca fiind subevaluată pentru că prevalența AgHBs și a anticorpilor VHC a fost evaluată la: donatori de sânge, gravide, populații la risc (consumatori de droguri, homosexuali, persoane încarcerate și migranți). Au fost excluse din evaluare studiile exclusive asupra grupelor de risc reprezentate



de pacienți spitalizați, cu hemopatii, neoplazii, hemodializați, personal medical și militar, copii și adolescenți (ECDC 2016, 2018, Schweitzer 2015). Recenzia sistematică mondială efectuată cu finanțare OMS și date obținute până în anul 2013 prezintă România (21 studii 152.651 subiecți) cu o prevalență a AgHBs de 5,61% (5,50–5,73) reprezentând 1.226.898 persoane AgHBs pozitive (populația României 21 861 476) (Schweitzer 2015). Aceste date au fost comparate cu datele rezultate din modelarea statistică calculată de Polaris Observatory Collaborators care au utilizat procedeul Delphi pentru evaluarea prevalenței în populația generală și la copii cu vârsta de 5 ani, în 120 de țări, în anul 2016. Modelul a luat în considerare articolele publicate în bazele de date PubMed și Embase (1960-2016), opinia experților care au constituit baza aplicării unui model de transmitere și progresie a infecției cu VHB (inclusiv efectul vaccinării și a terapiei) (Polaris 2018). Prevalența globală estimată a AgHBs în anul 2016 a fost 3,9% (95% uncertainty interval [UI] 3,4–4,6), cu 291 992 000 persoane infectate cu VHB (251 513 000–341 114 000), dintre care 10% (29 milioane) erau diagnosticați și numai 4,8 milioane erau sub tratament antiviral. Estimativ, 1,8 (1,6–2,2) milioane de copii cu vârsta de 5 ani erau infectați, prevalența mondială a infecției cu VHB de 1,4% (1,2–1,6). Sub 1% dintre mamele cu viremie VHB au beneficiat de terapie antivirală pentru reducerea transmiterii materno-infantile (Polaris 2018). Pe baza celor două baze de date (ECDC 2016, Polaris 2018) evoluția prevalenței AgHBs în perioada 2007-2017 a fost în descreștere, cu 15 milioane de persoane infectate cu VHB în Europa (tabel 1) .

	Prevalența AgHBs	Tendența
Europa de Nord	<1,5%	Descreștere/staționară
Europa de Sud	< 2%	Descreștere
Europa de Vest	<1%	Descreștere
Europa de Est	<5%	Descreștere/staționară

Tabel 1. Tendența evoluției infecției cu VHB în Europa 2007-2017

În raportul ECDC 2016, România este inclusă cu următoarele date de prevalență (Nardone 2009, Gheorghe 2013, anul publicării) (Tabel 2).

	Anul	Eșantion	Grup de vârstă	Prevalența AgHBs	AcHBc
Nardone	2002	630	1-15 ani	5,1 (3,5-7,1)	



	2002	276	16-39	7,6 (4,8-11,4)	
	2002	353	40 ani	5,1 (3-7,9)	
Gheorghe	2006-2008	2059	18-29	3,4 (2,6-4,2)	13,7 (12,2-15,2)
	2006-2008	2770	30-39	3,7 (2,9-4,4)	16,1 (14,7-17,5)
	2006-2008	2621	40-49	4,9 (4,2-5,9)	26,7 (14,7-17,5)
	2006-2008	3305	50-59	6,3 (5,4-7,1)	36,3 (34,6-38,0)
	2006-2008	2372	60-69	2,9 (2,3-3,7)	39,4 (37,3-41,4)
	2006-2008	13127	18-69	4,4 (4-4,8)	27 (26,2-27,8%)

Tabel 2 – Prevalența infecției cu VHB și AcHBc

Cele două studii efectuate la interval de 4-6 ani demonstrează tendința de scădere a prevalenței AgHBs fără să existe o comparabilitate strictă a eșantioanelor de studiu pe grupe de vârstă. Anticorpii HBc (AcHBc) reflectă trecerea prin infecție și demonstrează rate mari de infecție naturală cu VHB, în creștere cu vârsta, până la 39,4% la persoane cu vârsta de peste 60 de ani. La grupa de vârstă de 18-29 de ani prevalența AcHBc a fost 13,7%, în condițiile în care vaccinarea adolescenților a început în anul 1997. Rezultă că, la momentul începerii studiului, în anul 2006, adolescenții și tinerii de 18-29 de ani erau vaccinați dar 13,7% au fost deja infectați cu VHB și 3,4% (AgHBs) au rămas infectați persistent sugerând trecerea prin infecție la vârste mici, anterior vaccinării antihepatită B (Gheorghe 2013).

Tendința evoluției infecției cu VHC

Estimarea infecției cu VHC din date de seroprevalență disponibile din 13 țări și publicate într-un raport ECDC 2016 pentru perioada 2011-2014 relevă prevalențe de la 0,1% (Belgia, Olanda) până la 5,9% în anumite zone din Italia (dar cu rate mult mai mici în populația generală - 0,6%) (Pimpin 2018, ECDC 2016, Parisi 2014).

O recenzie sistematică a publicațiilor din perioada 2000-2015 privitoare la datele naționale de prevalență și de distribuție a genotipurilor VHC în 33 de țări europene estimează o rată de 1,7% (13 milioane de cazuri), în scădere față de rapoartele anterioare (- 0,6 %) (Petruzzello 2016).

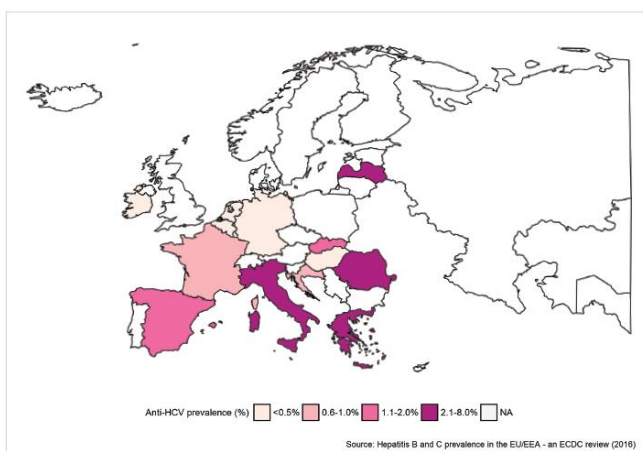


Figure 26. Chronic hepatitis C prevalence estimates from ECDC 2005-2015

Cele mai mici rate au fost raportate în Europa de Vest (0,9%) și cele mai mari în Europa Centrală (3,1 %), mai ales în România și Rusia. Proporția persoanelor VHC viremice este estimată la 72,4% iar genotipul 1 este dominant în Europa Centrală (70%) (Petruzzello 2016 Europe update, ECDC 2016).

La nivel mondial, analiza datelor din 87 de țări, estimează o prevalență a AcVHC de 1,6% (1,3-2,1%), cu 1,4% (1,2-1,7%) persoane viremice și genotipul 1 dominant 46% (Gower 2014).

În România, prevalența infecției cu VHC a fost estimată prin detecția AcVHC în perioada 2006-2008, pe un eșantion aleator de 13.146 persoane din populația generală și a fost de 3,2% (2,9–3,6), cu diferențe notabile între regiuni: Moldova 4,25%, Transilvania și Banat 2,63%, Muntenia și Dobrogea 3,35%. Creșterea prevalenței cu vârsta a fost semnificativă, femeile au avut rate mai mari de infecție (raport M/F =1,26, $p=0,022$). Viremia a fost prezentă la 91% dintre persoanele AcVHC pozitive (Gheorghe 2010).

	Anul	Eșantion	Grup de vârstă	Prevalența AcVHC %	OR ajustat
Gheorghe	2006-2008	2071	18-29	1,49 (0,97 – 2,02)	-
	2006-2008	2774	30-39	1,4 (0,97 – 1,84)	0,94 (0,58 – 1,51)
	2006-2008	2623	40-49	2,67 (2,005 – 3,28)	1,87 (1,22 – 2,86)
	2006-2008	3304	50-59	3,96 (3,3 - 4,63)	2,77 (1,87 – 4,12)
	2006-2008	2374	60-69	6,48 (5,49 – 7,48)	4,46 (3,01 – 6,6)
	2006-2008	13146	18-69	3,2	

Tabel 2. Prevalența AcVHC în România

Ținta OMS de a reduce cu 90% noile infecții virale B/C și cu 65% a deceselor asociate bolii cronice de ficat până în anul 2030 este realizabilă în Europa care dispune de sisteme medicale performante. Un prim studiu de modelare statistică pentru perspectiva infecției cu VHC în anul 2030 a fost efectuat de către grupul de studiu *The European Union HCV Collaborators* pornind de la recenzia literaturii PubMed și Embase publicate în perioada ianuarie 2000-martie 2016. Au fost incluse recenziile OMS și ECDC precum și studiile naționale din populația generală,



donatori de sânge, gravide din țările Uniunii Europene. Pornind de la datele existente s-a aplicat modelul Markov de estimare a evoluției a infecției VHC cu ajustări din partea experților. S-a estimat că numărul persoanelor viremice în anul 2015 a fost 3 238 000, corespunzător unei prevalențe de 0,64% (95% UI 0,41–0,74). Peste o treime dintre cei infectați cu VHC (36,4%) erau viremici și numai 4,6% se aflau sub tratament. Față 187 000 pacienți tratați în anul 2015, pentru atingerea obiectivelor OMS, diagnosticul trebuie să crească de la 88 800 cazuri nou depistate pe an în anul 2015 la 180 000 în anul 2025.

În România, în anul 2015 prevalența estimată a persoanelor viremice VHC a fost 2,54% (1,85–2,63), reprezentând 546 700 (397 000–566 000) dintre care au fost diagnosticate 24,6%, noile infecții în anul 2015 au fost 11 000 (9730–12 180), cele mai multe în comparație cu celelalte țări din UE. Nouă țări (Italia, Romania, Spania, Germania, Franța, Marea Britanie, Polonia, Grecia și Bulgaria) contribuie cu peste 80% din totalul infecțiilor cu VHC viremice în UE, dintre care 60% au reprezentat cohorta persoanelor născute în perioada 1946-1975 cu media de vârstă 52 ani (IQR 41–64) (EU HCV collaborators 2017). Un alt studiu de modelare statistică efectuat de grupul Polaris estimează pentru România aceeași prevalență a infecției cu VHC și o distribuție pe genotipuri cu genotipul Ib 92.6% și Ia 5,4% (Polaris VHC 2017).

Au fost evaluate anumite grupe populaționale care demonstrează diferențe notabile între țări pentru infecțiile cu VHB și VHC: gravide, birth-cohort, consumatori de droguri injectabile, pacienți dializați, personal medical, diabetici, primitori de preparate cu origine umană, persoane cu intervenții medicale-stomatologice, lucrătorii salubritate, utilizatori de anabolizante, persoane tatuate, homosexuali, prostituate, persoane cu comportament sexual la risc sau boli transmisibile sexual, persoane încarcerate, persoane fără de adăpost, migranții, membrii de familie și contactii sexuali ai infectaților cu VHB sau VHC și pacienți cu multipli factor de risc. Datele sunt apreciate a fi subevaluate și în cadrul programului de eliminare a hepatitelor virale ca problemă majoră de sănătate publică în 2030, cu depistarea a 50% dintre infecții până în 2020 grupele la risc reprezintă o prioritate. Dintre grupele de risc prevalențele cele mai mari a infecției cu VHB au fost identificate la: hemodializați, infectații cu virusul HIV (inclusiv cei cu riscuri multiple). Pentru VHC grupele prioritare de risc sunt: consumatorii de droguri, persoanele încarcerate, infectații cu virusul HIV (inclusiv cei cu riscuri multiple), hemodializații, pacienții diabetici, primitorii produselor biologice de origine umană, copii



mamelor cu infecție persistentă cu VHC și membrii de familie ai pacienților cronic infectați cu VHC (Polaris 2017, 2018, ECDC 2018).

Bibliografie

1. The European Association for the Study of the Liver-EASL. Hepahealth Project Report Risk Factors and the Burden of Liver Disease in Europe and Selected Central Asian Countries 2018. Available from: <https://ilc-congress.eu/wp-content/uploads/2018/hepahealth/EASL-HEPAHEALTH-Report.pdf>. (177 pag)
2. The Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:161–176. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28404132>.
3. The Polaris Observatory Collaborators. Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018 Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(18\)30056-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30056-6).
4. European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis B and C epidemiology in selected population groups in the EU/EEA. 2018 ISBN 978-92-9498-265-0. Available from: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/hepatitis-b-and-c-epidemiology-selected-population-groups-eueea>.
5. Pimpin L, Cortez-Pinto H, Negro F, Corbould E, Lazarus JV, Webber L, Sheron N, and the members of the EASL HEPAHEALTH Steering Committee. Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *Journal of Hepatology* 2018;69:718–735. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29777749>.
6. European Centre for Disease Prevention and Control. Systematic review on hepatitis B and C prevalence in the EU/EEA. Stockholm; 2016. Available from: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/systematic-review-hepatitis-B-C-prevalence.pdf>. ISBN 978-92-9193-982-4. (133 pag).
7. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet* 2015;386:1546–1555.
8. World Health Organization. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2017. Available from: http://www.who.int/immunization/diseases/hepatitisB/HBsAg_estimates_and_methods_final_V3.pdf?ua=1.
9. Gheorghe L, Csiki IE, Iacob S, Gheorghe C. The prevalence and risk factors of hepatitis B virus infection in an adult population in Romania: a nationwide survey. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2013; 25: 56–64. DOI: 10.1097/MEG.0b013e328358b0bb.
10. Gheorghe L, Csiki IE, Iacob S, Gheorghe C, Smira G, Regep L. The prevalence and risk factors of hepatitis C virus infection in adult population in Romania: a nationwide survey 2006–2008. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases* 2010; 19:373–379. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21188327>.



11. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology* 2014 vol. 61 j S45–S57. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25086286>.
12. Parisi MR, Soldini L, Vidoni G, Mabellini C, Belloni T, Brignolo L, et al. Point-of-care testing for HCV infection: recent advances and implications for alternative screening. *New Microbiol.* 2014;37(4):449-57. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25387283>.
13. Petruzziello A, Marigliano S, Loquercio G, Cacciapuoti C. Hepatitis C virus (HCV) genotypes distribution: an epidemiological up-date in Europe. *Infectious Agents and Cancer* (2016) 11:53. DOI 10.1186/s13027-016-0099-0.
14. Petruzziello A, Marigliano S, Loquercio G, Cozzolino A, Cacciapuoti C. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: an up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World J Gastroenterol* 2016;22:7824.
15. *The European Union HCV Collaborators**. Hepatitis C virus prevalence and level of intervention required to achieve the WHO targets for elimination in the European Union by 2030: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2: 325–36. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(17\)30045-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(17)30045-6)
16. NARDONE A, ANASTASSOPOULOU CG, THEETEN H, KRIZ B, DAVIDKIN I, THIERFELDER W, O'FLANAGAN D, BRUZZONE B, MOSSONG J, BOOT HJ, BUTUR D, SLACIKOVA M, PANAIT MLC, HELLENBRAND W, DE MELKER H, SOBOTOVA Z, ICARDI G, ANDREWS N, PEBODY RG, VAN DAMME P, KAFATOS G, MILLER E, HATZAKIS A. A comparison of hepatitis B seroepidemiology in ten European countries. *Epidemiol. Infect.* (2009), 137, 961–969. doi:10.1017/S0950268808001672.