



Analiza rezultatelor studiului sero-epidemiologic de prevalență a markerilor de infecție cu virusul hepatitic B (VHB) și virusul hepatitic C (VHC), România, anii 2022-2023

Introducere

Hepatita virală este responsabilă pentru aproximativ 1,4 milioane de decese anual din cauza infecției acute, precum și a cancerului hepatic și a cirozei asociate hepatitei - o valoare comparabilă cu cea a HIV și a tuberculozei. Dintre aceste decese, aproximativ 47% sunt atribuibile virusului hepatitei B, 48% virusului hepatitei C și restul virusului hepatitei A și virusului hepatitei E.¹

Primul plan de acțiune pentru hepatita virală în Regiunea Europeană OMS adaptează Strategia sectorului global de sănătate privind hepatita virală, 2016–2021, la contextul Regiunii Europene. Planul de acțiune se adresează tuturor celor cinci virusuri hepatitice, dar accentul major este pus pe hepatitele B și C, având în vedere povara mare de sănătate publică pe care o reprezintă în regiune. Scopul planului de acțiune este eliminarea hepatitei virale ca amenințare pentru sănătatea publică în Regiunea Europeană a OMS până în anul 2030, prin reducerea transmiterii, a morbidității și a mortalității cauzate de hepatita virală și complicațiile acesteia, precum și prin asigurarea accesului echitabil la prevenirea cuprinzătoare, servicii de testare, îngrijire și tratament.²

Planul-cadru național pentru controlul hepatitelor virale, aprobat prin Ordinul MS nr.588/2019, urmărește crearea unui cadru de intervenție bazat pe dovezi, pentru un răspuns cuprinzător și sistematic al sectorului de sănătate la hepatitele virale, luând în considerare contextul, nevoile și prioritățile naționale.³ Planul necesită actualizare, cu ținte pentru anii 2025 și 2030.

Cel mai recent studiu de sero-prevalență pentru markeri de infecție cu virus hepatitic B și virus hepatitic C, realizat de Institutul Național de Sănătate Publică (INSP), datează din anul 2013.⁴ Având în vedere faptul că a trecut o perioadă îndelungată de la acest studiu și de

¹ WHO. Global Health Sector Strategy on Viral Hepatitis 2016–2021. Towards ending viral hepatitis

² WHO-EURO. Action plan for the health sector response to viral hepatitis in the WHO European Region

³ ORDIN nr. 588 din 19 aprilie 2019 pentru aprobarea Planului-cadru național privind controlul hepatitelor virale în România pentru perioada 2019-2030. EMITENT MINISTERUL SĂNĂTĂȚII. Publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 332 din 2 mai 2019 <https://legislatie.just.ro/Public/DetaliuDocument/213351>

⁴ A Seroprevalence Study of Hepatitis B and C Virus Infections in a Hospitalized Population in Romania, an Opportunity for a Better National Prevention and Control Strategy. J Gastrointest Liver Dis, March 2016 Vol. 25 No 1: 25-32. DOI: <http://dx.doi.org/10.15403/jgld.2014.1121.251.hbc>

la alte studii realizate în România, precum și necesitatea actualizării Planului-cadru național pentru controlul hepatitelor virale, sunt necesare noi estimări ale prevalenței. Pentru aceasta, un studiu de estimare a prevalenței infecției cronice cu virusul hepatitei B și C în populația generală a fost demarat în 2022 și este descris în acest document.

Pentru acest studiu, populația României luată în considerare a fost cea rezidentă la data de 1 iulie 2020, sursa de date fiind reprezentată de Institutul Național de Statistică. Grupele de vârstă de interes pentru acest studiu au fost următoarele: 18-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69, 70-79, ≥80 ani.

Mărimea eșantionului a fost calculată pentru reprezentativitate regională, pornind de la o prevalență așteptată a AgHBs și a anticorpilor totali anti-VHC de 3%, potrivit datelor existente în platforma Polaris 2016, accesată la data de 05/10/2021, pentru un IC 95%, cu marjă de eroare acceptabilă de 5% și design effect 1.

Selectarea probelor s-a făcut prin sampling sistematic. Șaptezeci și opt la sută dintre probele de ser necesare au fost selectate dintre cele rămase de la studiul de sero-prevalență pentru COVID-19⁵, recoltate în perioada iulie - octombrie 2020, iar restul de 22% au fost recoltate în semestrul II al anului 2022 și trimestrul I, 2023, din laboratoare din sistemul ambulatoriu, publice sau private, cu adresabilitate mare și o arie de captare cât mai mare din punct de vedere geografic.

Criteriile de includere în studiul COVID-19 și în prezentul studiu (probe recoltate în 2022-2023) au fost persoane adulte (cu vârsta de minimum 18 ani împliniți), aparent sănătoase, care s-au prezentat la laborator pentru evaluări ale stării de sănătate și nu în scop diagnostic și care au semnat formularul de consimțământ informat, iar criteriile de excludere s-au referit la pacienți spitalizați, pacienți cunoscuți cu patologie hepato-bilio-pancreatică, persoane care prezentau semne și simptome de boli hepato-bilio-pancreatice, donatori de sânge (considerați mai sănătoși decât populația generală).

Fiecare probă a fost testată în laboratorul INSP din București pentru următorii markeri de infecție cu virusul hepatitic B și virusul hepatitic C: Ac totali anti-HBc (IgM+IgG); Ag HBs - doar probele pozitive pentru Ac totali anti-HBc; Ac totali anti-HBs; Ac totali anti-VHC; Ag VHC core – doar probele pozitive pentru Ac totali anti-VHC; Immunoblot anti-VHC – doar probele pozitive pentru Ac totali anti-VHC, dar negative pentru Ag VHC core.

Determinările s-au efectuat prin metoda ELISA (kituri de reactivi – format microplăci a 96 godeuri), cu linie ELISA, pentru Ac totali anti-HBc (IgM+IgG), Ag HBs, Ac anti-HBs, Ac totali anti-VHC; chemiluminiscență pentru Ag VHC core; Immunoblot pentru confirmare Ac IgG anti-VHC.

Comunicarea rezultatelor s-a făcut, pentru Ac anti-HBc, Ag HBs și Ac anti-VHC, ca “Pozitiv”, “Negativ” sau “Echivoc”, în conformitate cu specificațiile producătorului; pentru Ac anti-HBs - metoda semicantitativă, ca “Negativ <10 mUI/ml”, “Pozitiv ≥10 mUI/ml”, în

⁵ The Seroprevalence of SARS-CoV-2 Antibodies in Romania - First Prevalence Survey. Biomed J Sci & Tech Res | BJSTR. MS.ID.006235. DOI: 10.26717/BJSTR.2021.39.006235

conformitate cu specificațiile producătorului; pentru Ag VHC core: “Non-reactiv” <3 fmol/l; “Reactiv” >=3 fmol/l; pentru 3-10 fmol/l retestare în duplicat, în conformitate cu specificațiile producătorului; pentru Immunoblot Ac IgG anti-VHC, ca ”Pozitiv”, “Negativ” sau “Borderline”.

Studiul a fost realizat cu respectarea confidențialității datelor cu caracter personal și cu avizul Comitetului Științific al INSP și al Comisiei de Etică din cadrul acestuia.

Finanțarea studiului a fost asigurată de organizația Mondială a Sănătății (WHO/OMS), iar din punct de vedere tehnic, Centrul Național de Supraveghere și Control al Bolilor (CNSCBT) a colaborat cu Centrul European de Prevenire și Control al Bolilor (ECDC).

Analiza rezultatelor studiului

Analiza epidemiologică a fost realizată utilizând rate ajustate.

Din analiză au fost excluse rezultatele echivoce.

1. Prevalența markerilor de infecție cu VHB:

a) Proporția persoanelor cu Ac anti-HBc pozitivi (vreodată infectate) a fost de **26.3%**

În intervalul de vârstă 18-69 ani, prevalența a fost de **23.6%**. Comparativ cu studiul desfășurat în perioada 2006-2008⁶ în populația cu vârstă cuprinsă între 18 și 69 ani (27%), aceasta a însemnat o **scădere cu 3.4%** pentru același interval de vârstă.

Prevalența pe sexe la total:

- masculin: **24.3%**
- feminin: **28.1%**

O proporție mai mare de femei au dovada trecerii prin acest tip de infecție, iar diferența între sexe **este semnificativă statistic** (Z test - Two-sided p-value: 0.02, deci <0.05).

În ceea ce privește **prevalența pe grupe de vârstă**, valoarea cea mai mare a fost înregistrată la ≥ 80 ani:

Vârsta (ani)	18-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	≥ 80
% pozitivi	9.7	16.3	20.9	29.3	42.7	39.2	41.9

⁶ The prevalence and risk factors of hepatitis B virus infection in an adult population in Romania: a nationwide survey. Eur J Gastroenterol Hepatol.2013 Jan;25(1):56-64. doi: 10.1097/MEG.0b013e328358b0bb.

Prevalența la această grupă de vârstă **nu este semnificativ statistic mai mare** față de 70-79 ani, nici față de 60-69 ani (Z test - Two-sided p-value: 0.62, respectiv 0.96).

Referitor la **prevalența pe sexe și grupe de vârstă**, sexul feminin a avut valori mai mari pentru 18-49 ani, în timp ce pentru sexul masculin valorile mai mari de prevalență a anticorpilor anti-HBc au fost observate la grupele de vârstă peste 50 de ani.

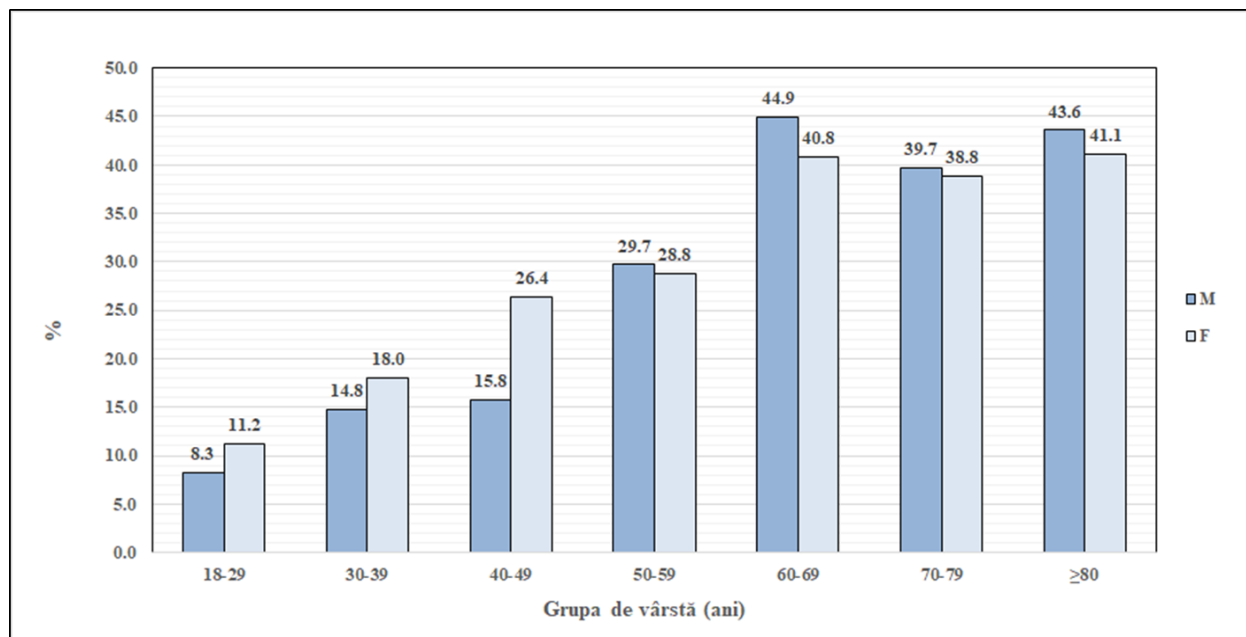


Figura 1. Proporția persoanelor cu Ac anti-HBc pozitivi pe sexe și grupe de vârstă

Pentru ambele sexe, grupele de vârstă 18-19 ani și 30-37 au valorile cele mai scăzute de prevalență a anticorpilor Anti-HBc, corelat cu faptul că aceste cohorte au fost beneficiare ale politicii de vaccinare anti-hepatită B, ca nou-născuți, elevi în clasa a III-a sau în clasa a XII-a. Faptul că între 8 și 11% dintre persoanele 18-29 ani au markeri de trecere prin infecție semnaleză persistența riscului de infectare la această grupă de vârstă, probabil din cauza unei acoperiri vaccinale neuniforme. Acest fapt nu sugerează ineficiența politicii de vaccinare.

În ceea ce privește **prevalența Ac anti-HBc pe regiuni**, cea mai ridicată valoare a fost înregistrată pentru Regiunea Nord-Est (29.6%), iar cea mai mică, pentru Regiunea Centru (19.4%). Diferența între cele două regiuni este **semnificativă statistic** (Z test - Two-sided p-value: 0.00).

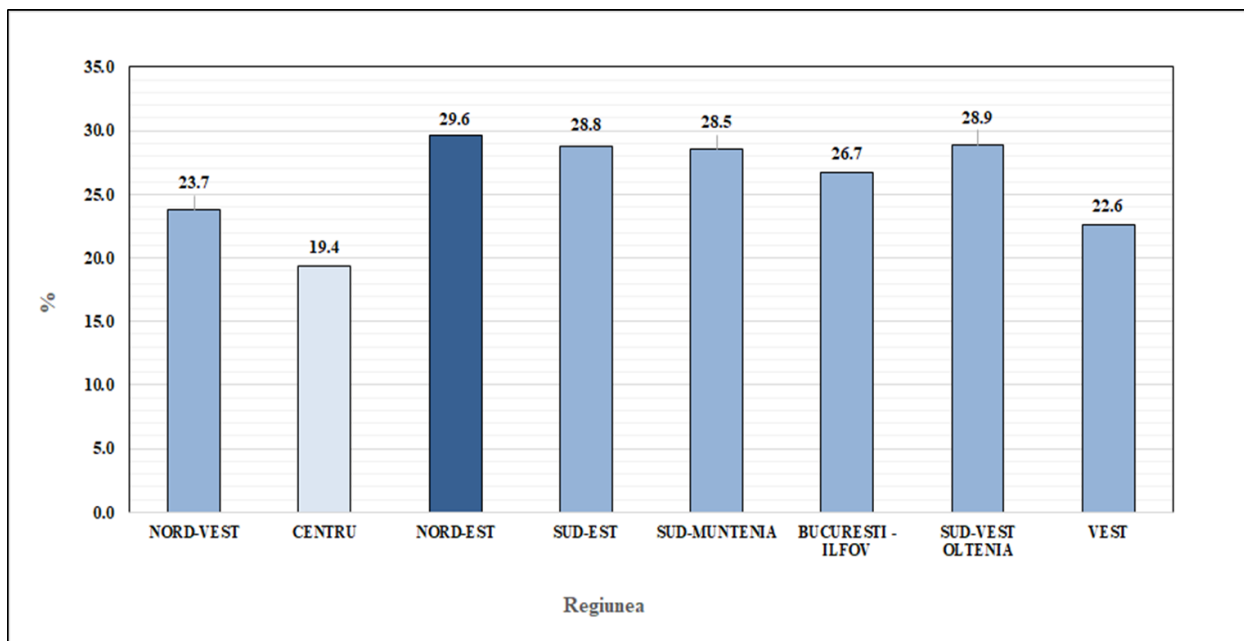


Figura 2. Proportia persoanelor cu Ac anti-HBc pozitivi pe regiuni

b) Proportia persoanelor cu Ag HBs pozitiv a fost de 6.2%.

Comparativ cu studiul desfășurat în anul 2006-2008⁶ în populația cu vârsta cuprinsă între 18 și 69 ani (4.4%), aceasta a însemnat o **creștere cu 1.3%** pentru același interval de vârstă.

Prevalența pe sexe:

- masculin: **6.3%**
- feminin: **6.0%**

Deși o valoare mai mare s-a înregistrat la sexul masculin, diferența între sexe **nu este semnificativă statistic** (Z test - Two-sided p-value: 0.79).

Cu toate acestea, în ceea ce privește bărbații ca posibilă sursă de VHB, se cunoaște faptul că transmiterea sexuală de la un bărbat infectat este de 3 ori mai eficientă decât cea de la o femeie infectată la un bărbat (David L. Heymann (2008). *“Control of Communicable Diseases Manual-19th Edition”*. American Public Health Association)

⁶ The prevalence and risk factors of hepatitis B virus infection in an adult population in Romania: a nationwide survey. Eur J Gastroenterol Hepatol.2013 Jan;25(1):56-64. doi: 10.1097/MEG.0b013e328358b0bb.

Prevalența Ag HBs pe grupe de vârstă este prezentată în tabelul următor:

Vârsta (ani)	18-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	≥80
% pozitivi	2.3	4.6	5.4	7.3	9.3	8.4	8.3

Valoarea cea mai mare a markerului de infecție cronică a fost înregistrată la grupa de vârstă 60-69 ani, urmată de 70-79 ani și ≥80 ani, dar diferența între aceste grupe de vârstă **nu este semnificativă statistic** (Z test - Two-sided p-value: 0.78 și, respectiv, 0.81).

Referitor la *prevalența pe sexe și grupe de vârstă*, valori mai mari s-au înregistrat pentru sexul masculin la aproape toate grupele de vârstă, cu excepția grupei 40-49 ani, unde sexul feminin a avut o valoare de prevalență mai mare (Figura 3).

La 60-69 ani valorile sunt foarte apropiate pentru cele 2 sexe.

La grupa de vârstă ≥80 ani, diferența **nu este semnificativă statistic** între cele 2 sexe (Z test - Two-sided p-value: 0.55).

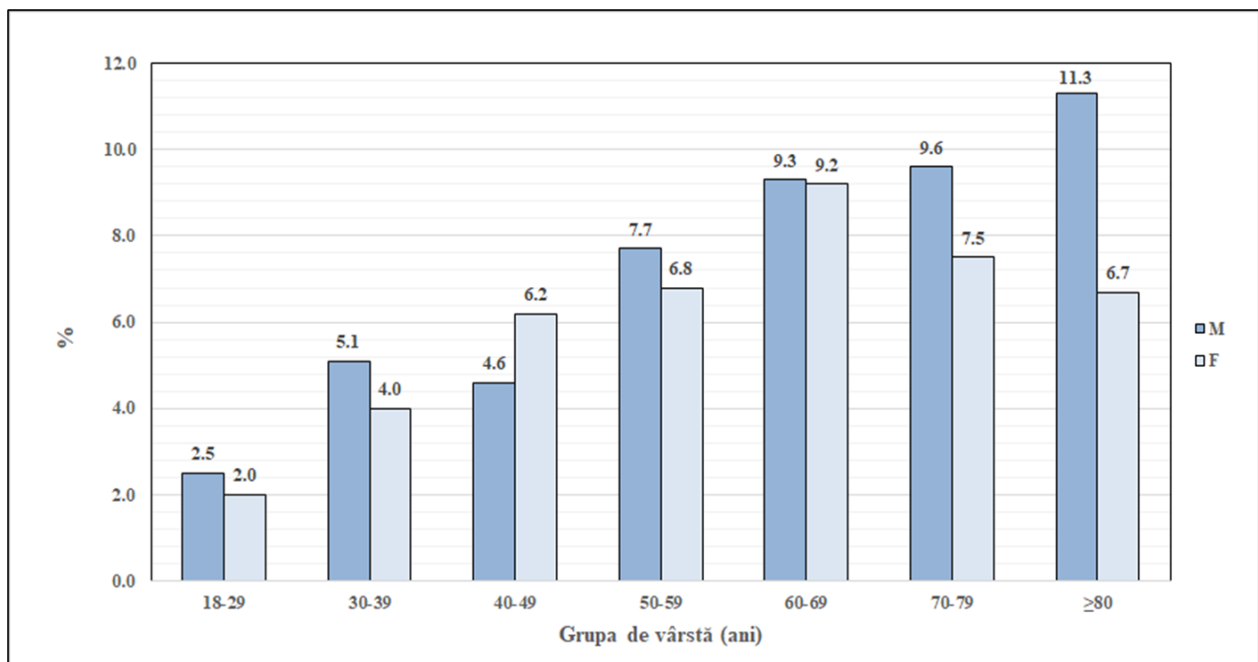


Figura 3. Proporția persoanelor cu Ag HBs pozitiv pe sexe și grupe de vârstă

Referitor la *prevalența Ag HBs pe regiuni*, cea mai ridicată valoare a fost înregistrată pentru Regiunea Sud-Vest Oltenia (8,9%), iar cea mai mică, pentru Regiunea Centru (4,2%). Diferența între cele două regiuni **este semnificativă statistic** (Z test - Two-sided p-value: 0.02). De notat că regiunea Centru a avut și cea mai mică valoare a prevalenței Ac anti-HBc, ceea ce indică o consistență a datelor.

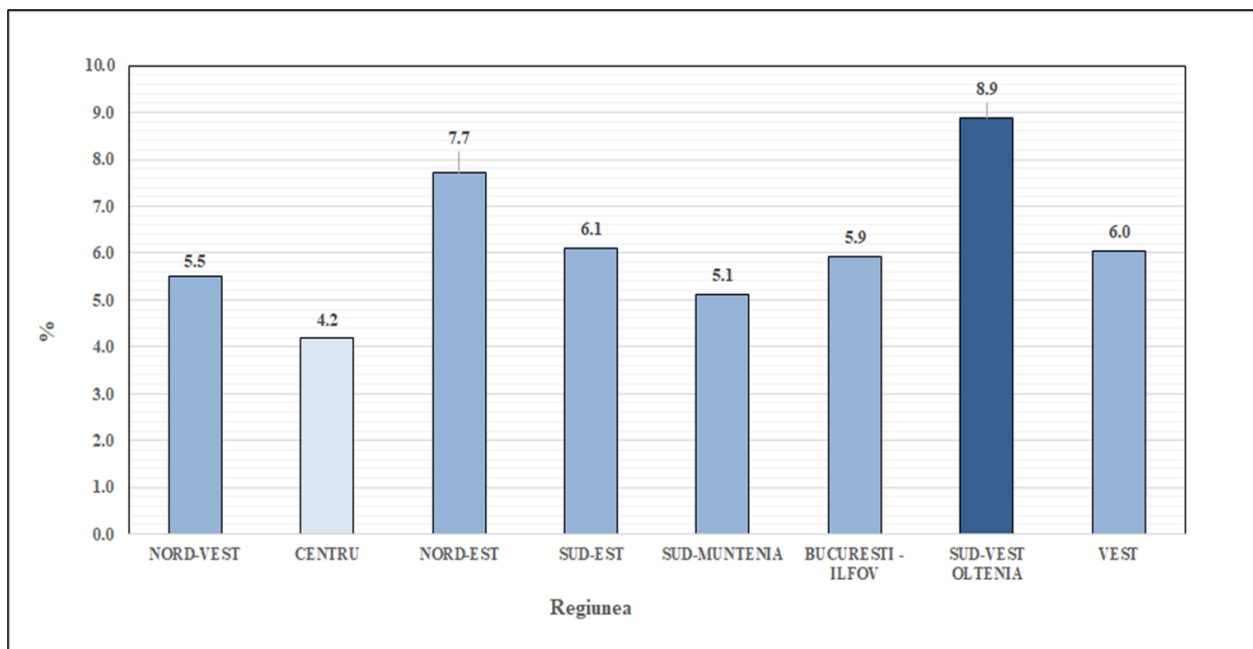


Figura 4. Proporția persoanelor cu Ag HBs pozitiv pe regiuni

c) **Proporția persoanelor cu Ac anti-HBs pozitivi (protecție cumulativă prin vaccinare și/sau imunitate naturală) a fost de 33%.**

Prevalența pe sexe:

- masculin: **30.9%**
- feminin: **34.9%**

Cea mai mare valoare s-a înregistrat la sexul feminin, iar diferența între sexe **este semnificativă statistic** (Z test - Two-sided p-value: 0.03).

În ceea ce privește **prevalența pe grupe de vârstă** a Ac anti-HBs pozitivi, valoarea cea mai mare a fost observată la ≥ 80 ani, urmare, în primul rând, a dobândirii imunității naturale, urmată de 30-39 ani, în principal urmare a vaccinării. Comparând prevalența markerului de trecere prin infecție (Ac anti-HBc) cu cel de protecție cumulativă prin vaccinare și/sau imunitate naturală (Ac anti-HBs), impactul vaccinării este vizibil la vârstele 18-29 și 30-39 (28.8% și 40.9% pentru Ac anti HBs, față de 9.7% și, respectiv, 16.3% pentru Ac anti-HBc). Pentru persoanele cu vârsta peste 60 de ani, prevalența Ac anti-HBs este similară cu cea a Ac anti-HBc, sugerând imunitatea după trecerea prin infecție.

Vârsta (ani)	18-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	≥80
% pozitiv	28.8	40.9	23.2	26.4	39.1	39.3	44.3

Diferența între grupa de vârstă ≥80 ani și 40-49 ani, cu valoarea cea mai mică, este **semnificativă statistic** (Z test - Two-sided p-value: 0.00).

Analiza *prevalenței pe grupe de vârstă și sexe* relevă faptul ca valoarea cea mai mare s-a înregistrat la ≥80 ani, la sexul masculin, în principal în urma trecerii prin infecție, valoarea pentru sexul feminin fiind apropiată de aceasta. La toate grupele de vârstă, cu excepția celei de 70-79 ani, valori mai mari s-au înregistrat la sexul feminin. La 70-79 ani valorile sunt identice pentru cele 2 sexe. La grupa de vârstă 40-49 ani diferența între sexe nu este semnificativă statistic (Z test - Two-sided p-value: 0.08).

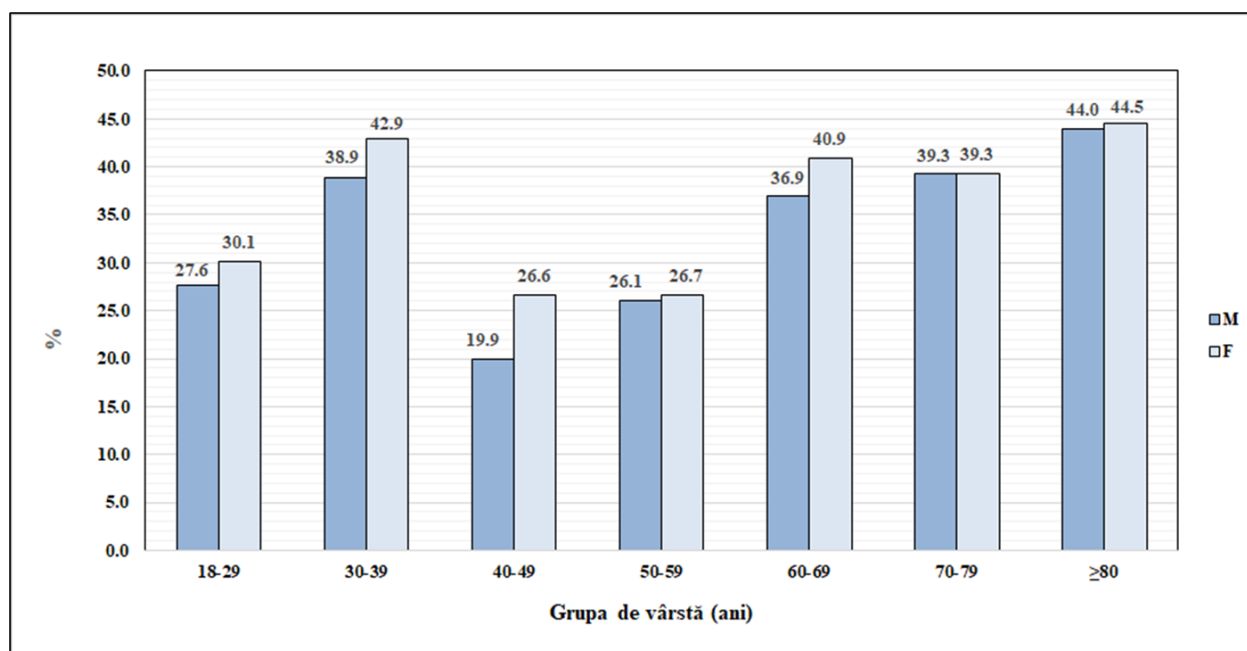


Figura 5. Proporția persoanelor cu Ac anti-HBs pozitivi pe grupe de vârstă și sexe

La grupele de vârstă 18-29 ani și 30-37 ani, beneficiare ale politicii de vaccinare, prevalența este cu mult mai mare față de 40-49 ani, grupă care nici nu a fost vaccinată și nici nu a trecut prin infecție într-o proporție ridicată.

Referitor la *prevalența Ac anti-HBs pe regiuni*, cea mai ridicată valoare a fost înregistrată pentru Regiunea Nord-Est (39.1%), iar cea mai mică, pentru Regiunea Sud-Est (28.6%). Diferența între cele două regiuni **nu este semnificativă statistic** (Z test - Two-sided p-value: 0.24).

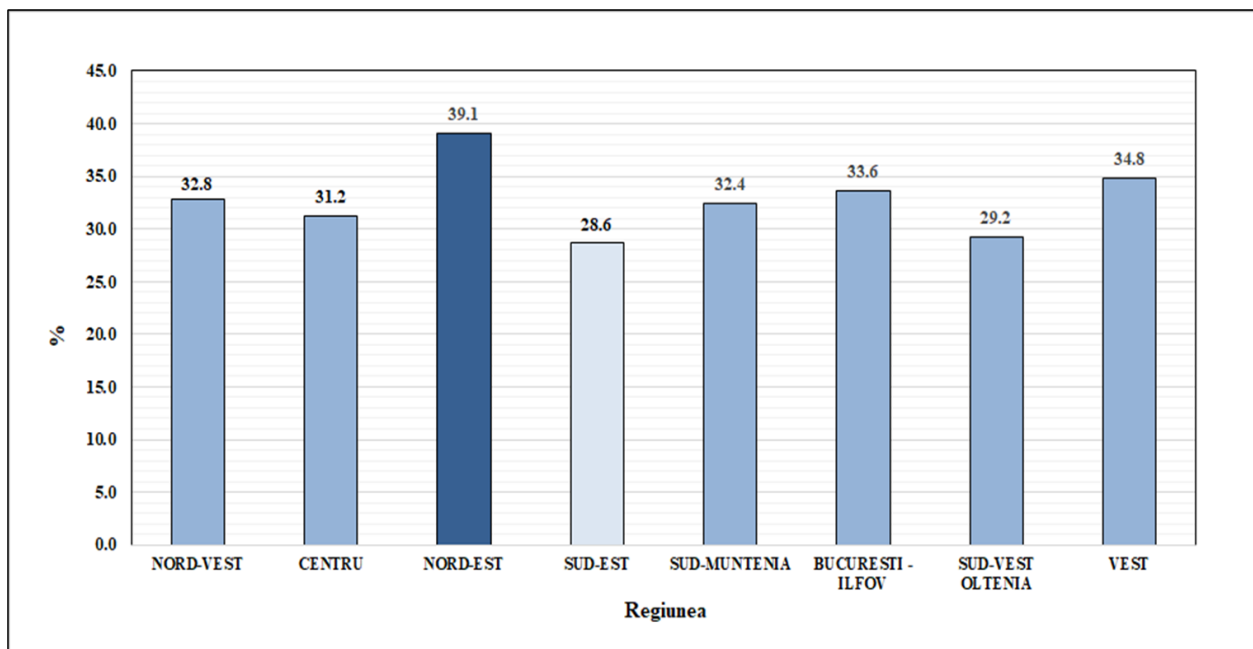


Figura 6. Proporția persoanelor cu Ac anti-HBs pozitivi pe regiuni

d) Proporția persoanelor cu Ac anti-HBs pozitivi și Ac anti-HBc negativi (imunitate post-vaccinală) a fost de **15.6%.**

Prevalența pe sexe:

- masculin: **15.2%**
- feminin: **15.9%**

Diferența între cele 2 sexe **nu este semnificativă statistic** (Z test - Two-sided p-value: 0.64).

În ceea ce privește prevalența pe grupe de vârstă, valoarea cea mai mare a fost înregistrată la 30-39 ani, beneficiară a politicii de vaccinare (până la 37 ani inclusiv), urmată de grupa de vârstă 18-29 ani, și ea beneficiară a aceleiași intervenții de sănătate publică:

Vârsta (ani)	18-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	≥80
% pozitivi	23.2	30.0	9.6	8.3	10.0	12.8	12.7

Diferența între cele 2 grupe de vârstă **este semnificativă statistic** (Z test - Two-sided p-value: 0.02).

La prima grupă de vârstă, din proporția de 28.8% reprezentând protecția cumulativă (a se vedea punctul 1 c), imunizarea post-vaccinală participă cu 23.2% (80.5%). La cea de a doua grupă de vârstă, participarea acesteia este de 73.3%.

Vârsta (ani)	18-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	≥80
% pozitivi	80.5	73.3	41.4	31.6	25.7	32.6	28.7

Analiza *prevalenței pe grupe de vârstă și sexe* relevă faptul ca o valoare mai mare s-a înregistrat la sexul feminin la toate grupele de vârstă.

Comparativ cu Figura 5., Figura 7 oferă **evidența beneficiului vaccinării**.

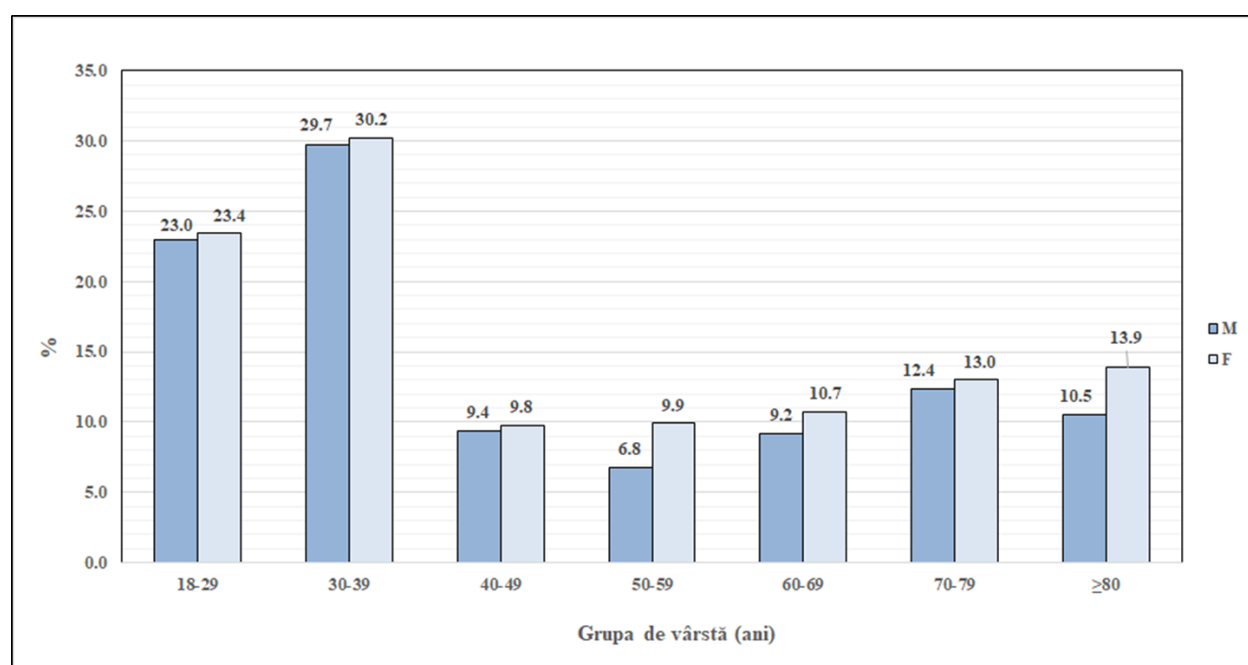


Figura 7. Proporția persoanelor cu Ac anti-HBs pozitivi și Ac anti-HBc negativi (imunitate post-vaccinală) pe grupe de vârstă și sexe

Referitor la *proporția persoanelor cu Ac anti-HBs pozitivi și Ac anti-HBc negativi (imunitate post-vaccinală) pe regiuni*, cea mai mare valoare a fost înregistrată pentru Regiunea Vest (20.9%), iar cea mai mică, pentru Regiunea Sud-Est (11.5%). Diferența între cele două regiuni este **semnificativă statistic** (Z test - Two-sided p-value: 0.00).

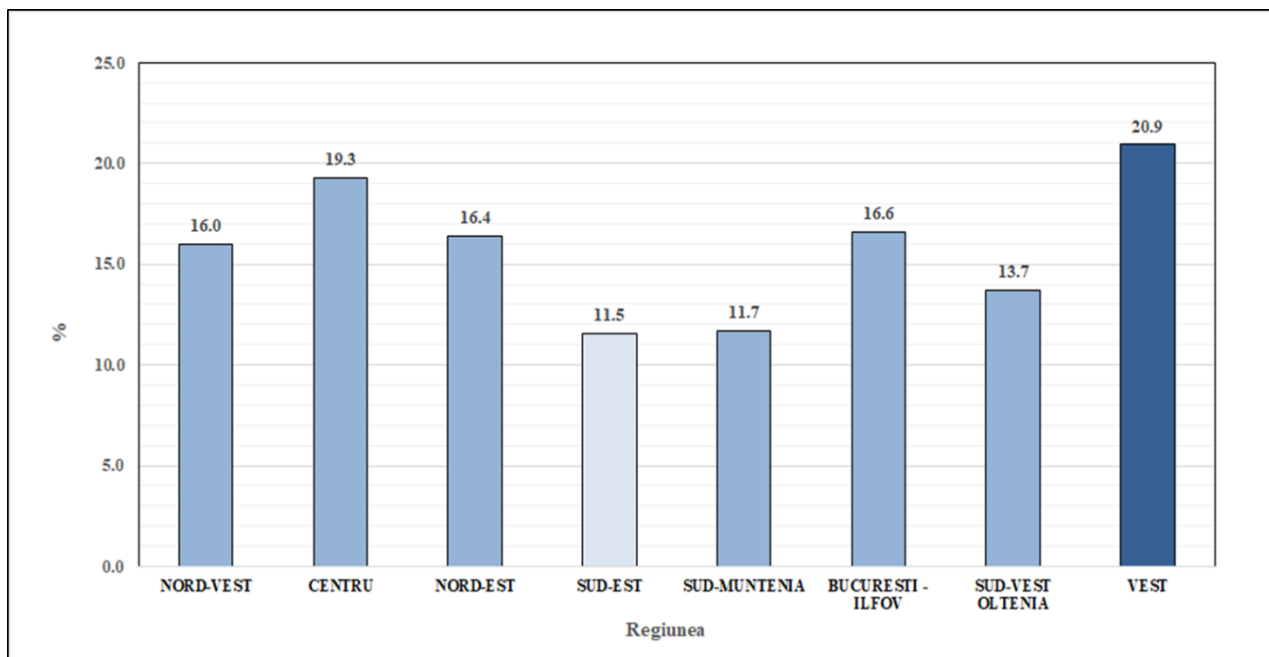


Figura 8. Proporția persoanelor cu Ac anti-HBs pozitivi și Ac anti-HBc negativi (imunitate post-vaccinală) pe regiuni

- e) **Proporția persoanelor cu Ac anti-HBc pozitivi, AgHBs negativ și Ac anti-HBs pozitivi (imune în urma infecției naturale și care s-au debarasat de VHB) a fost de **14.6%**.**

Proporția pe sexe:

- masculin: **12.9%**
- feminin: **16.3%**

Așadar, o proporție mai mare de femei rămân imune în urma infecției naturale. Diferența între sexe **este semnificativă statistic** (Z test - Two-sided p-value: 0.01).

Referitor la prevalența pe grupe de vârstă, valoarea cea mai mare a fost înregistrată la ≥ 80 ani, iar cea mai mică, la 18-29 ani.

Vârsta (ani)	18-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	≥ 80
% pozitivi	4.8	10.2	11.5	15.5	23.3	21.9	25.9

Diferența între grupa de vârstă ≥ 80 ani și 70-79 ani nu este semnificativă statistic (Z test - Two-sided p-value: 0.42), în schimb **există semnificație statistică a diferenței dintre grupa de vârstă 30-39 ani și 18-29 ani** (Z test - Two-sided p-value: 0.00).

Referitor la *prevalența pe grupe de vârstă și sexe*, valoarea cea mai mare s-a înregistrat la ≥ 80 ani, atât pentru sexul masculin, cât și pentru cel feminin.

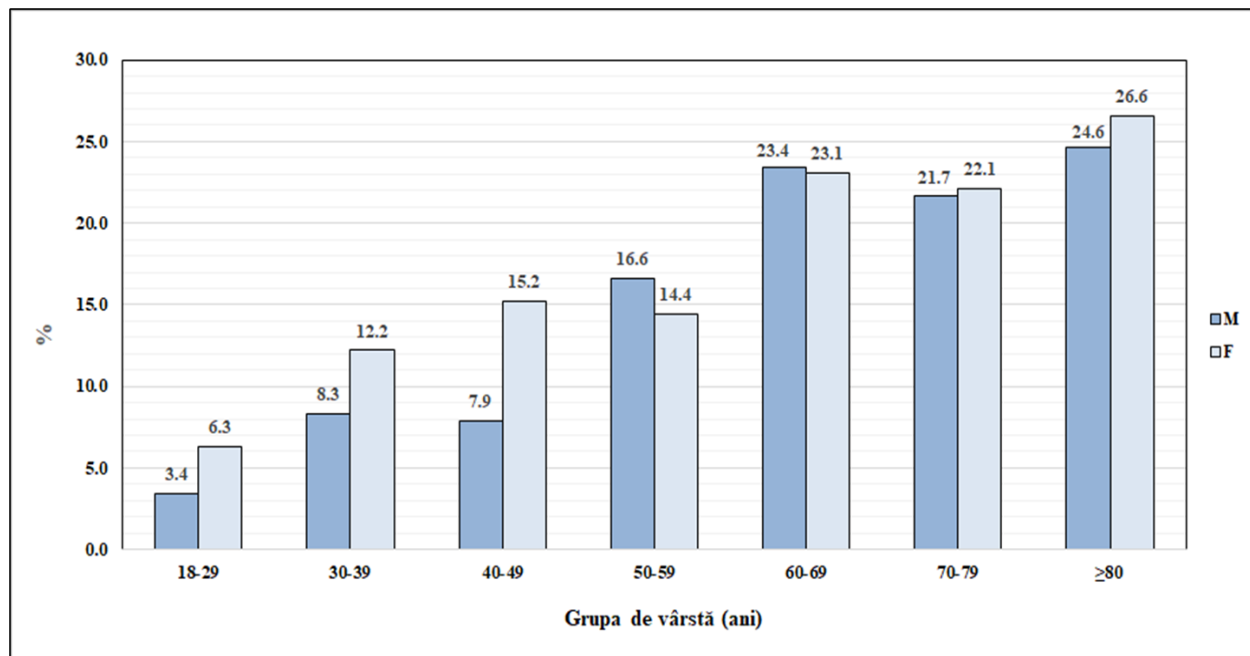


Figura 9. Proporția persoanelor cu Ac anti-HBc pozitivi, Ag HBs negativ și Ac anti-HBs pozitivi (imunitate naturală) pe grupe de vârstă și sexe

Cu excepția grupei de vârstă 50-59 ani, proporția persoanelor imune în urma infecției naturale cu VHB este mai mare la sexul feminin la toate grupele de vârstă, diferența fiind mai evidentă la primele 3 grupe. La 60-69 ani, valorile sunt foarte apropiate pentru cele 2 sexe.

Referitor la *proporția persoanelor cu Ac anti-HBc pozitivi, Ag HBs negativ și Ac anti-HBs pozitivi (imunitate naturală) pe regiuni*, cea mai mare valoare a fost înregistrată pentru Regiunea Sud-Muntenia (18.8%), iar cea mai mică, pentru Regiunea Centru (9.6%). Diferența între cele două regiuni **este semnificativă statistic** (Z test - Two-sided p-value: 0.00).

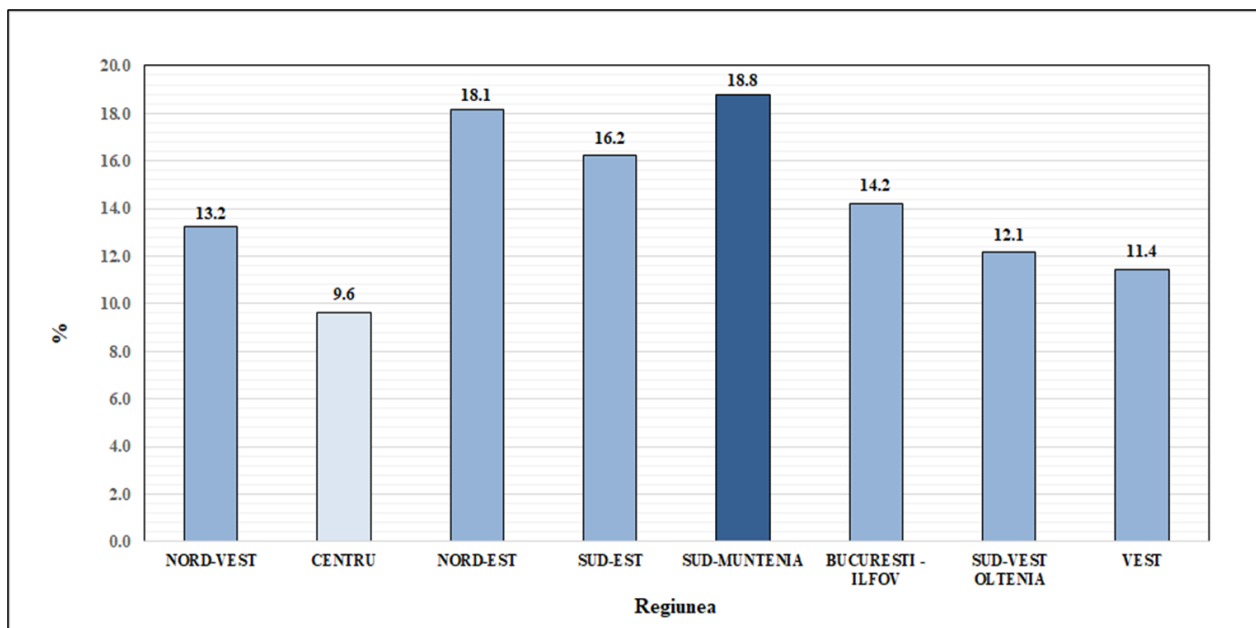


Figura 10. Proporția persoanelor cu Ac anti-HBc pozitivi, Ag HBs negativ și Ac anti-HBs pozitivi (imunitate naturală) pe regiuni

Reprezentarea grafică următoare, a proporției persoanelor cu imunitate post-vaccinală versus cea a persoanelor imune în urma infecției naturale, pe grupe de vârstă, oferă **imaginea beneficiului vaccinării anti-hepatită B**.

Astfel, cu cât proporția persoanelor cu imunitate post-vaccinală este mai mare, așa cum se întâmplă în cazul primelor 2 grupe de vârstă, 18-29 și 30-39 ani, cu atât este mai mică cea a persoanelor imune în urma infecției naturale.

Începând cu grupa de vârstă 40-49, prima dintre cele prezentate care nu a beneficiat de politica de vaccinare, trendul este unul ascendent pentru imunitatea naturală. Un alt aspect care ar putea influența aceste rezultate este acela că grupele de vârstă au fost expuse la VHB la momente diferite de-a lungul timpului și că, datorită creșterii, în timp, a siguranței injecțiilor și reducerii transmiterii asociate actului medical, populația mai tânără a fost mai puțin expusă la VHB decât cea din grupele de vârstă mai înaintată.

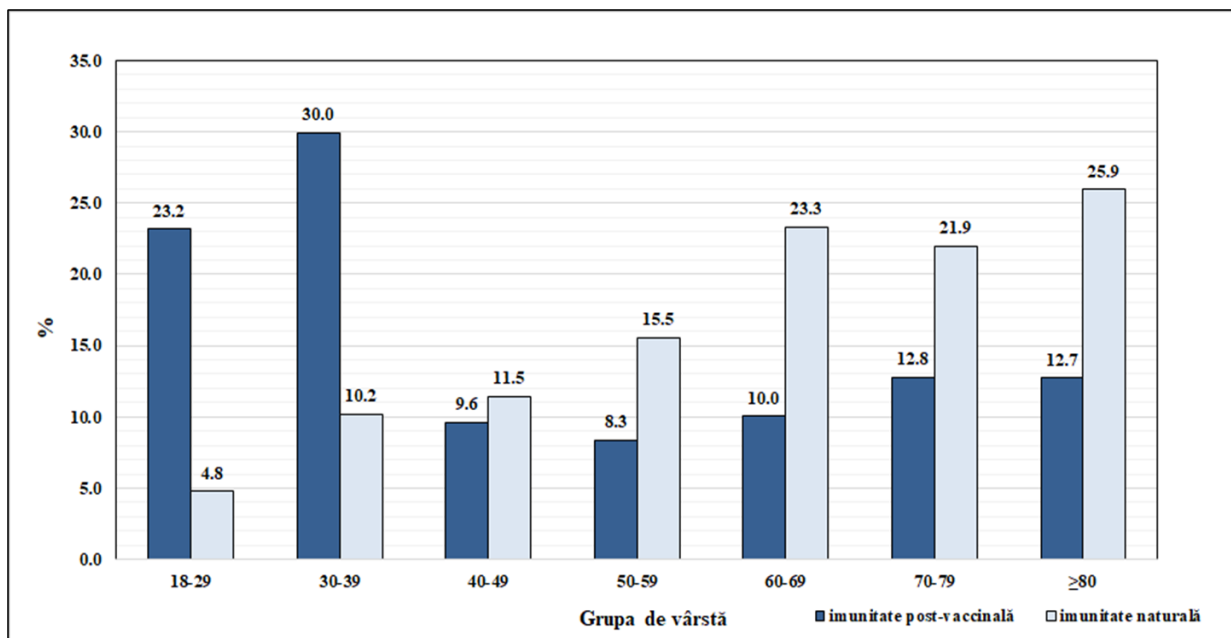


Figura 11. Proporția persoanelor cu imunitate post-vaccinală vs proporția persoanelor cu imunitate naturală pe grupe de vârstă

Concluzii:

- Peste un sfert din populația **adultă și vârstnică** a României (**26.3%**) are **dovada trecerii prin infecția cu VHB**. În intervalul de vârstă **18-69 ani**, scăderea a fost cu **3.4%** față de studiul din perioada 2006-2008⁶, ceea ce poate indica acumularea protecției post-vaccinare la populația tânără. Prevalența markerilor de trecere prin infecție este mai mare la **femei**, posibil indicând o expunere mai crescută la factori de risc.
- 6.2% din populația adultă și vârstnică a României în 2020-2022 are AgHBs pozitiv, cu 1.3% mai mult față de studiul din 2006-2008.
 - Valoarea cea mai mare a prevalenței a fost înregistrată pentru **Regiunea Sud-Vest Oltenia** (8,9%), iar cea mai mică, pentru **Regiunea Centru** (4.2%). Diferența între cele două regiuni este semnificativă statistic.
- **O treime** din populația **adultă și vârstnică** a României (**33%**) are **protecție cumulativă**, conferită de trecerea prin infecția naturală și/sau de vaccinare. Această cifră indică și nivelul relativ înalt de expunere la infecția cu VHB în România pentru persoanele cu vârsta >40 ani, dar și acumularea imunității post-vaccinale în rândul tinerilor (18-39 ani).

- **15.6%** din populația **adultă și vârstnică** a României are dovada **imunitatii post-vaccinale**, fără a exista diferență semnificativă statistic între cele 2 sexe. Așa cum era de așteptat, la grupele de vârstă 18-29 ani și 30-39 ani, proporția persoanelor cu imunitate post-vaccinală este mai mare, ele fiind beneficiare ale politicii de vaccinare.
- **14.6%** din populația **adultă și vârstnică** a României prezintă **dovada imunității în urma infecției naturale cu VHB**. Proporția este semnificativ statistic mai mare la sexul **feminin**. Una dintre explicații poate fi faptul că transmiterea sexuală de la un bărbat infectat către partenerul sexual este de 3 ori mai eficientă decât cea de la o femeie infectată către partenerul sexual.
- **Așa cum era de așteptat, ca urmare a implementării programului național de vaccinare, proporția persoanelor cu imunitate post-vaccinală este în creștere. În populațiile care au avut acces la vaccinare, riscul de infecție cu VHB este în scădere.** La această tendință de scădere a expunerii la riscul de infecție cu virusul hepatitei B poate contribui îmbunătățirea siguranței manoperelor parenterale în România.
- Acest studiu indică:
 - un total de **962.571** de persoane adulte și vârstnice în România care au **infecție cronică cu VHB** și care au nevoie de servicii de sănătate;
 - un total de 4.105.339 persoane trecute prin infecția cu VHB;
 - un total de 2.287.189 persoane imune în urma infecției și care s-au debarasat de virusul hepatitei B.

Recomandări:

- **Analizarea oportunității introducerii unui program de vaccinare universală anti-hepatită B a adulților nevaccinați anterior⁷, realizarea de acoperiri vaccinale optime și monitorizarea titrului Ac anti-HBs pe eșantioane reprezentative de adulți recent vaccinați, pe tipuri de produs.**

⁷ Notă: Amintim faptul că începând cu data de 01/04/2022, ACIP (the Advisory Committee on Immunization Practices) al CDC Atlanta recomandă ca toți adulții nevaccinați din SUA, din grupa de vârstă 19-59 ani, din populația generală, și nu doar cei cu factori de risc, să fie vaccinați. Grupa de vârstă pentru care s-ar recomanda un program de vaccinare al adulților ar trebui să aibă în vedere profilul epidemiologic, inclusiv al factorilor de risc, din țara respectivă.

- **Continuarea programului de testare început în cadrul proiectului LIVE(RO), cu extindere la nivel național și cu prioritate la persoanele născute până inclusiv în anul 1985, care nu au beneficiat de politica de vaccinare, pentru a le depista pe cele cu infecție cronică.**
- **Intensificarea activităților de educație pentru sănătate a populației, prin promovarea vaccinării, a opțiunii pentru partenerul unic și a sexului protejat.**
- **Intensificarea eforturilor pentru prevenirea și controlul transmiterii VHB în unități sanitare și alte tipuri de unități în care ar putea exista un risc de transmitere a VHB, în cazul relaxării măsurilor preventive.**

2. Prevalența markerilor de infecție cu VHC:

- a) **Proporția persoanelor vreodată infectate cu VHC (Ag-core VHC pozitiv + IgG pozitiv confirmat prin Immunoblot) a fost de 1.4%.**

Pentru intervalul de vârstă **18-69 ani**, prevalența a fost de **1.1%**. Amintim faptul că în studiul⁸ realizat în perioada 2006-2008, în populația 18-69 ani, prevalența Ac anti-VHC (*neconfirmați prin Immunoblot*) a fost de 3.23%, iar a ARN-VHC, de 2.95%. Chiar dacă rezultatele celor 2 studii nu sunt într-un total superpozabile, o scădere a prevalenței markerilor de trecere prin infecția cu VHC era de așteptat și poate fi explicată în primul rând prin eficiența tratamentului anti-viral⁹, precum și prin înrolarea unui număr mare de pacienți în acest tratament.

Prevalența pe sexe:

- masculin: **1.4%**
- feminin: **1.5%**

Diferența între sexe **nu este semnificativă statistic** (Z test - Two-sided p-value: 0.97).

În ceea ce privește prevalența pe grupe de vârstă, valoarea cea mai mare a fost înregistrată la ≥ 80 ani, iar valorile cele mai mici au fost observate în grupele de vârstă tânără.

⁸ The prevalence and risk factors of hepatitis C virus infection in adult population in Romania: a nationwide survey 2006 – 2008. <https://jgld.ro/jgld/index.php/jgld/article/view/2010.4.6>

⁹ EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *Journal of Hepatology* 2020 vol. 73 j 1170–1218. Published: September 14, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.08.018>

Diferența între ≥ 80 ani și 18-39 ani, precum și între ≥ 70 ani și 18-39 ani **este semnificativă statistic** (Z test - Two-sided p-value: 0.00, respectiv 0.00).

Vârsta (ani)	18-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	≥ 80
% pozitivi	0.5	0.6	0.9	2.3	1.5	2.2	4.0

Analiza *prevalenței pe grupe de vârstă și sexe* relevă faptul că valoarea cea mai mare s-a înregistrat la ≥ 80 ani, și fără diferențe între sexe. La 50-59 ani diferența **nu este semnificativă statistic** între femei și bărbați.

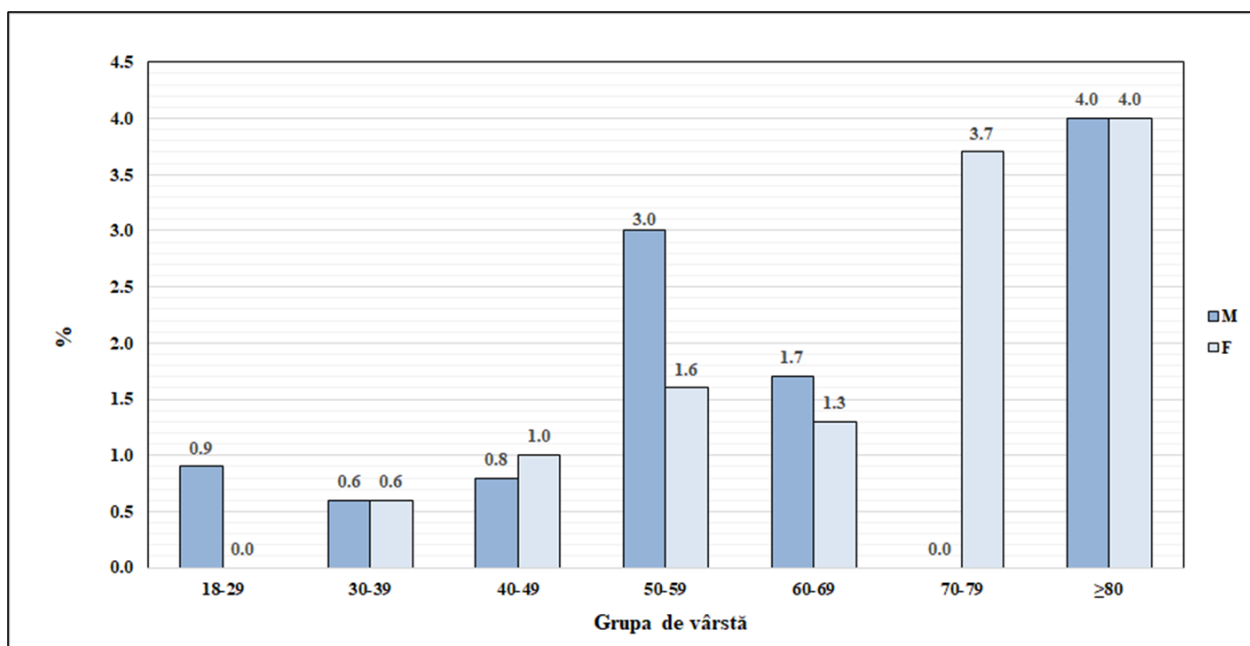


Figura 12. Proportia persoanelor cu Ag VHC-core pozitiv și Immunoblot IgG anti-VHC pozitivi pe grupe de vârstă și sexe

Având în vedere valorile mici ale prevalenței până la 69 de ani inclusiv, pentru o comparație mai robustă au fost grupate vârstele în 4 grupe mai mari.

Astfel, analiza *prevalenței pe grupe de vârstă și sexe* relevă acum faptul că valoarea cea mai mare s-a înregistrat, pentru femei, la ≥ 70 ani, iar pentru bărbați, la 40-59 ani. La grupa de vârstă ≥ 70 ani diferența **nu este semnificativă statistic** între femei și bărbați (Z test - Two-sided p-value: 0.25).

Diferență **semnificativă statistic nu există** nici între femeile din grupa de vârstă ≥ 70 ani și cele din grupa 60-69 ani, respectiv 40-59 ani (Z test - Two-sided p-value: 0.14, respectiv 0.051).

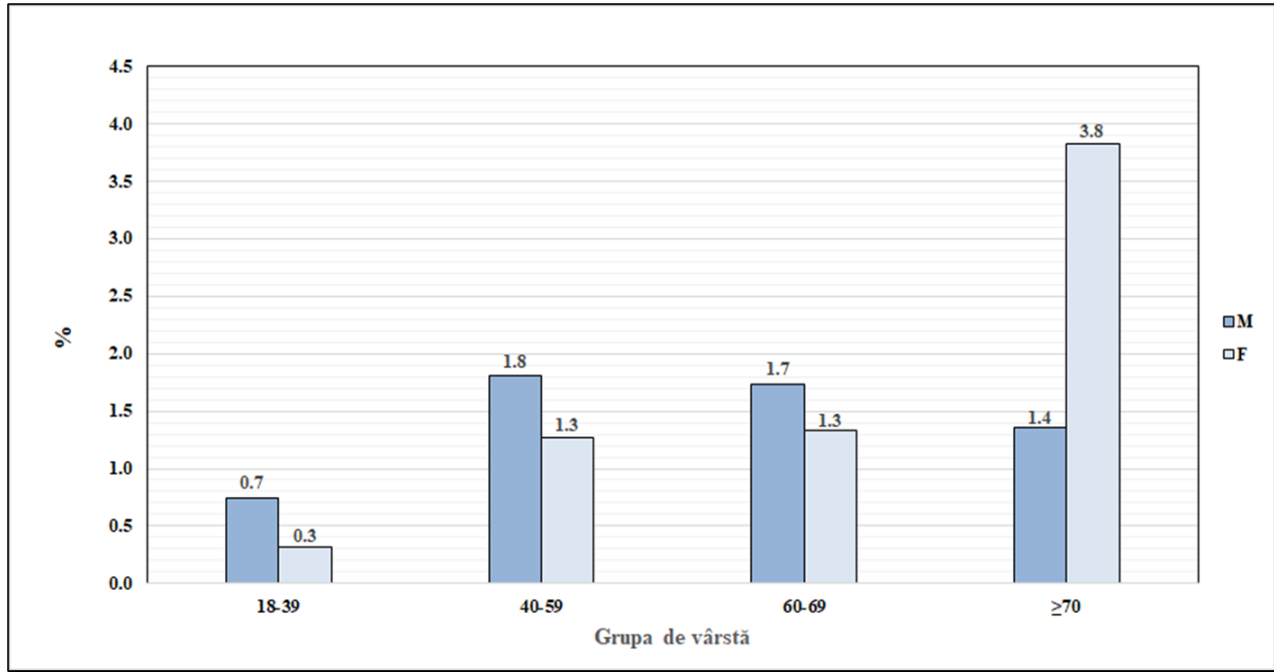


Figura 13. Proporția persoanelor cu Ag VHC-core și Immunoblot IgG anti-VHC pozitiv pe 4 grupe de vârstă și sexe

Referitor la **proporția persoanelor cu Ag VHC-core pozitiv și Immunoblot IgG anti-VHC pozitivi pe regiuni**, cea mai mare valoare a fost înregistrată pentru Regiunea Nord-Est (2.9%), iar cea mai mică, pentru Regiunea Centru (0.1%). Diferența între cele două regiuni este **semnificativă statistic** (Z test - Two-sided p-value: 0.00).

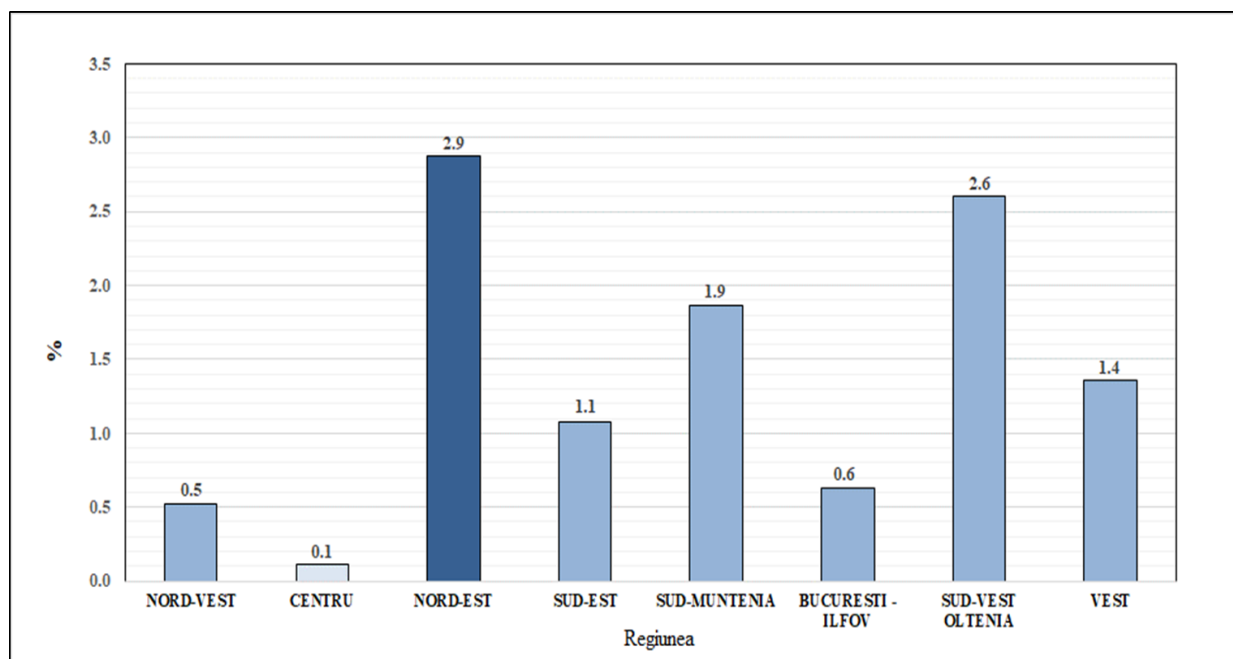


Figura 14. Proporția persoanelor cu Ag VHC-core și Immunoblot IgG anti-VHC pozitiv pe regiuni

b) Proporția persoanelor cu Ag-core VHC (infecție activă) a fost de 0.9%.

Pentru intervalul de vârstă **18-69 ani**, prevalența a fost de **0.61%**. Amintim faptul că în studiul⁸ realizat în perioada 2006-2008, în populația 18-69 ani, prevalența ARN-VHC a fost de 2.95%. Chiar dacă rezultatele celor 2 studii nu sunt întru totul superpozabile, așa după cum am menționat și la pct. a), **scăderea cu 2.3% a prevalenței markerilor de infecție activă cu VHC era de așteptat**, și poate fi explicată în primul rând prin eficiența tratamentului anti-viral, precum și prin înrolarea unui număr mare de pacienți în acest tratament.

Prevalența pe sexe:

- masculin: **0.8%**
- feminin: **0.9%**

Diferența între sexe **nu este semnificativă statistic** (Z test - Two-sided p-value: 0.79).

⁸ The prevalence and risk factors of hepatitis C virus infection in adult population in Romania: a nationwide survey 2006 – 2008. <https://jgld.ro/jgld/index.php/jgld/article/view/2010.4.6>

În ceea ce privește *prevalența pe grupe de vârstă*, valoarea cea mai mare a fost înregistrată la ≥ 80 ani. Diferența între această grupă de vârstă și cele 3 care o preced și în ordinea prevalenței, **nu este semnificativă statistic** (Z test - Two-sided p-value: 0.50, respectiv 0.16 și 0.15).

Vârsta (ani)	18-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	≥ 80
% pozitivi	0.5	0.3	0.2	1.1	1.1	1.7	3.2

Nu există diferență semnificativă statistic între grupa de vârstă ≥ 70 ani și 60-69 ani, în schimb, **există față de 40-59 ani și 18-39 ani** (Z test - Two-sided p-value: 0.01, respectiv 0.00).

Vârsta (ani)	18-39	40-59	60-69	≥ 70
% pozitivi	0.4	0.6	1.1	2.3

Analiza *prevalenței pe grupe de vârstă și sexe* relevă faptul că valoarea cea mai mare s-a înregistrat la 70-79 ani la sexul feminin, respectiv la ≥ 80 ani la masculin. Nici la grupa de vârstă ≥ 80 ani, nici la 50-59 ani **nu există diferență semnificativă statistic** între cele 2 sexe (Z test - Two-sided p-value: 0.94, respectiv 0.58)

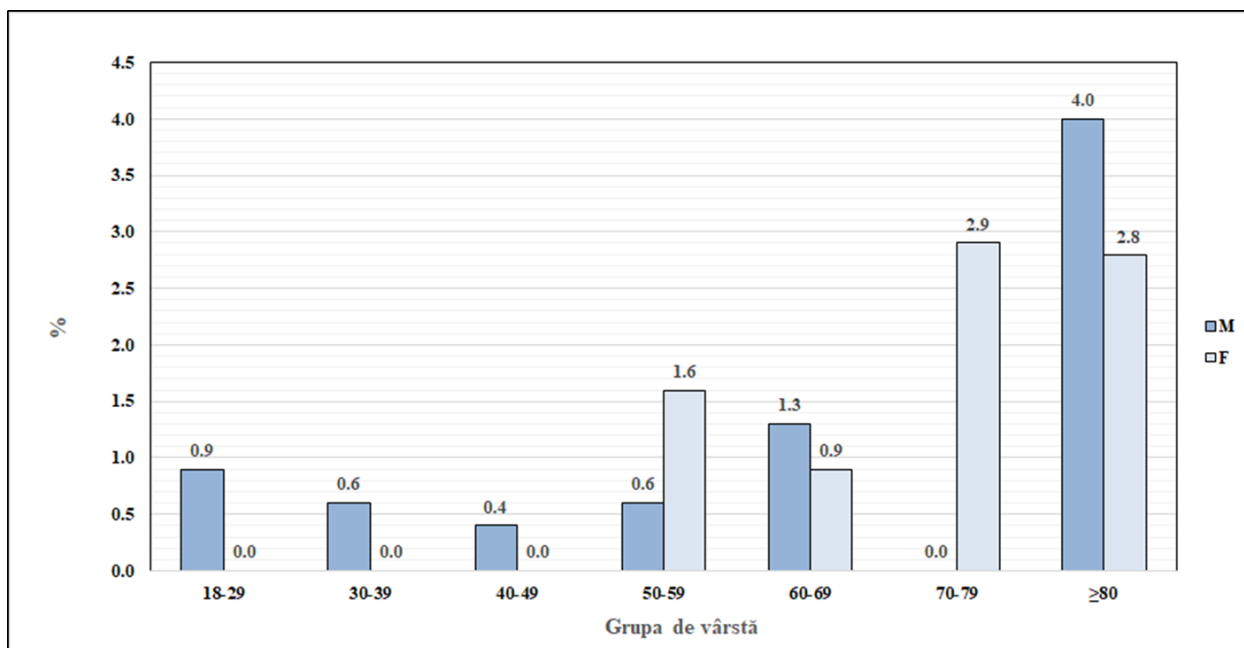


Figura 15. Proportia persoanelor cu Ag VHC-core pozitiv pe grupe de vârstă și sexe

Având în vedere valorile mici ale prevalenței până la 69 de ani inclusiv, pentru o comparație mai robustă au fost grupate vârstele, și de data aceasta, în 4 grupe mai mari.

Astfel, analiza **prevalenței pe grupe de vârstă și sexe** relevă acum faptul că valoarea cea mai mare s-a înregistrat, pentru ambele sexe, la ≥ 70 ani.

La grupa de vârstă ≥ 70 ani diferența **nu este semnificativă statistic** între femei și bărbați (Z test - Two-sided p-value: 0.54).

Nu există diferență **semnificativă statistic** între **femeile** din grupa de vârstă ≥ 70 ani și cele din grupa 60-69 ani, respectiv 40-59 ani (Z test - Two-sided p-value: 0.22, respectiv 0.07). În schimb, **există semnificație statistică a diferenței** între grupele ≥ 70 ani și 18-39 ani (Z test - Two-sided p-value: 0.00). O reducere, în timp, a expunerii la factorii de risc pentru VHC în România este plauzibilă.

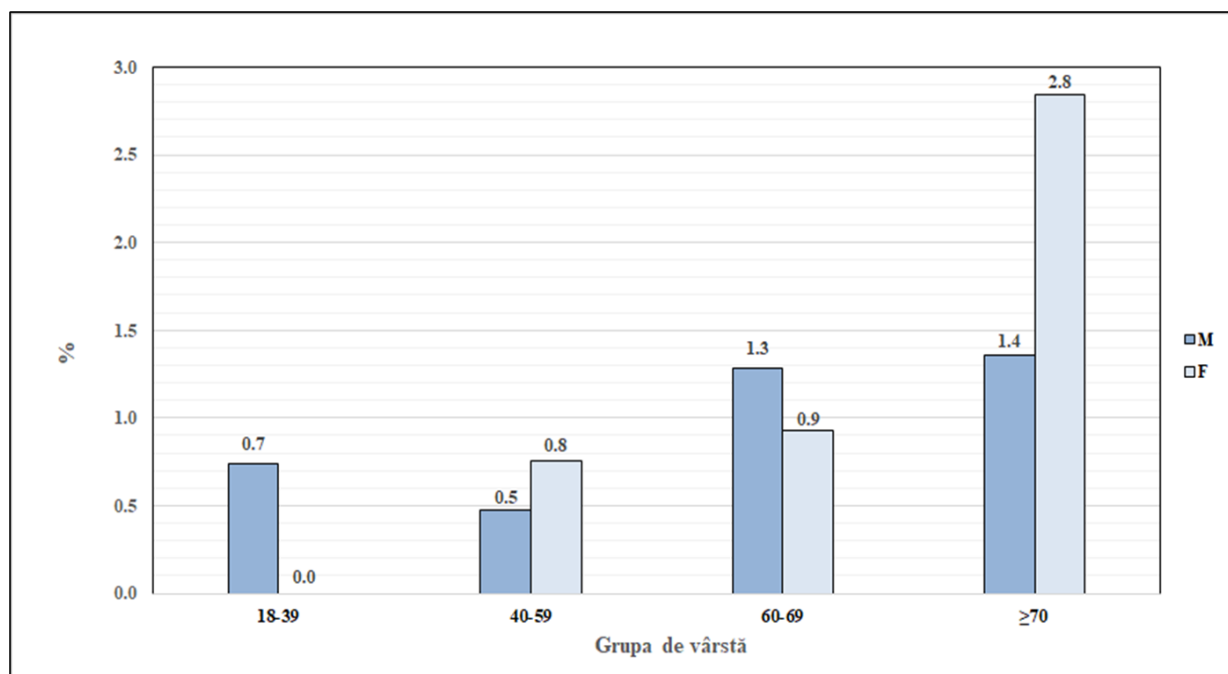


Figura 16. Proporția persoanelor cu Ag VHC-core pozitiv pe 4 grupe de vârstă și sexe

Referitor la **proporția persoanelor cu Ag VHC-core pozitiv pe regiuni**, cea mai mare valoare a fost înregistrată pentru Regiunea Nord-Est (2.2%), iar cea mai mică, pentru Regiunea Centru (0.1%). Diferența între cele două regiuni **este semnificativă statistic** (Z test - Two-sided p-value: 0.03).

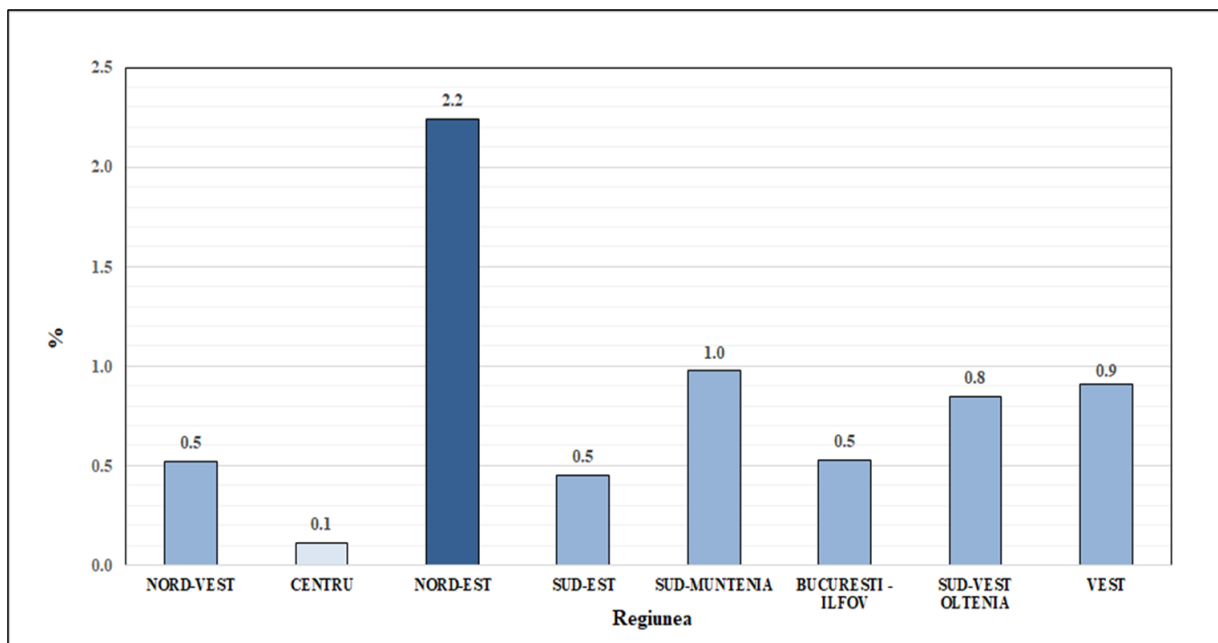


Figura 17. Proportia persoanelor cu Ag VHC-core pozitiv pe regiuni

Concluzii:

- **1.4%** din populația **adultă și vârstnică** a României are dovada **tregerii prin infecția** cu **VHC**, oricând pe parcursul vieții. Față de studiul⁸ din 2006-2008, **scăderea prevalenței** markerilor de trecere prin infecție este **evidentă** și se datorează în primul rând eficienței tratamentului anti-viral, precum și înrolării unui număr mare de pacienți în acest tratament. Este, de asemenea, plauzibilă reducerea expunerii la factorii de risc pentru infecția cu VHC pe parcursul ultimelor decenii.
 - **Diferența este semnificativă statistic** între grupele de vârstă ≥ 80 ani și 18-39 ani, precum și între ≥ 70 ani și 18-39 ani. O semnificație statistică a diferenței există și între regiunile Nord-Est și Centru, în ultima înregistrându-se valoarea minimă.
- **0.9%** din populația **adultă și vârstnică** a României are dovada **infecției active** cu **VHC**. Față de studiul⁸ din 2006-2008, **scăderea prevalenței markerilor de infecție activă cu VHC este evidentă, de 2.3%**, și se datorează în primul rând eficienței tratamentului anti-viral, precum și înrolării unui număr mare de pacienți în acest tratament.

⁸ The prevalence and risk factors of hepatitis C virus infection in adult population in Romania: a nationwide survey 2006 – 2008. <https://jgld.ro/jgld/index.php/jgld/article/view/2010.4.6>

- **Diferența este semnificativă statistic** între grupele de vârstă ≥ 70 ani și 40-59 ani, respectiv 18-39 ani, precum și între **Regiunile Nord-Est** și Centru, în ultima înregistrându-se valoarea minimă a prevalenței.
- Acest studiu indică:
 - un total de **136.999** de persoane adulte și vârstnice în România care au **infecție cronică activă cu VHC** și care au nevoie de servicii de sănătate;
 - un total de 222.244 persoane trecute prin infecția cu VHC.

Recomandări:

- **Intensificarea activităților de depistare a persoanelor cu infecție cronică cu VHC**, în special la grupele de vârstă adultă și vârstnică, pentru facilitarea accesului la tratament. Reducerea numărului de persoane infectate va facilita reducerea transmiterii virusului la populația receptivă și, implicit, progresul spre ținta OMS de eliminare a hepatitei C ca problemă de sănătate publică până în anul 2030. Aceste activități ar trebui aplicate cu o mai mare intensitate în regiunile cu prevalență ridicată (ex. Regiunea Nord-Est).
- **Intensificarea activităților de educație pentru sănătate a populației, pentru evitarea consumului de droguri**, dar și a frecventării **unităților neautorizate sanitar în care se realizează tatuaj și piercing**. Aceste activități ar trebui adresate cu predilecție adolescenților și adulților tineri.
- **Intensificarea eforturilor pentru prevenirea și controlul transmiterii VHC în unități sanitare și alte tipuri de unități** în care ar putea exista, în cazul relaxării măsurilor preventive, un risc de transmitere a VHC.

3. Prevalența markerilor de infecție cu VHB și VHC (dublă infecție):

- a) **Proporția persoanelor cu Ac anti-HBc pozitivi și Ag-core VHC + IgG pozitiv confirmat prin Immunoblot (vreodată infectate cu VHB și VHC) a fost de 0.5%.**

Menționăm că persoanele din această categorie au fost luate și în calculul separat al prevalenței markerilor de infecție cu VHB și, respectiv, VHC.

- Sex masculin: **0.4%**
- Sex feminin: **0.6%**

Deși o proporție mai mare de persoane de sex feminin a trecut prin dubla infecție, diferența față de sexul masculin **nu este semnificativă statistic** (Z test - Two-sided p-value: 0.64).

În ceea ce privește *prevalența pe grupe de vârstă*, valoarea cea mai mare a fost înregistrată la ≥ 80 ani:

Vârsta (ani)	18-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	≥ 80
% pozitivi	0.2	0.0	0.2	0.6	0.6	1.1	2.2

Diferența între această grupă de vârstă și 70-79 ani care o precede și în ordinea prevalenței, **nu este semnificativă statistic** (Z test - Two-sided p-value: 0.62).

Nu există diferență semnificativă statistic nici între grupa de vârstă ≥ 70 ani și 60-69 ani (Z test - Two-sided p-value: 0.34).

Vârsta (ani)	18-39	40-59	60-69	≥ 70
% pozitivi	0.1	0.4	0.6	1.5

Rezultatele indică o scădere evidentă a probabilității de co-infecție cu VHB și VHC în populația tânără din România.

Analiza *prevalenței pe grupe de vârstă și sexe* relevă faptul că valoarea cea mai mare s-a înregistrat la ≥ 80 ani, cu valori egale la ambele sexe.

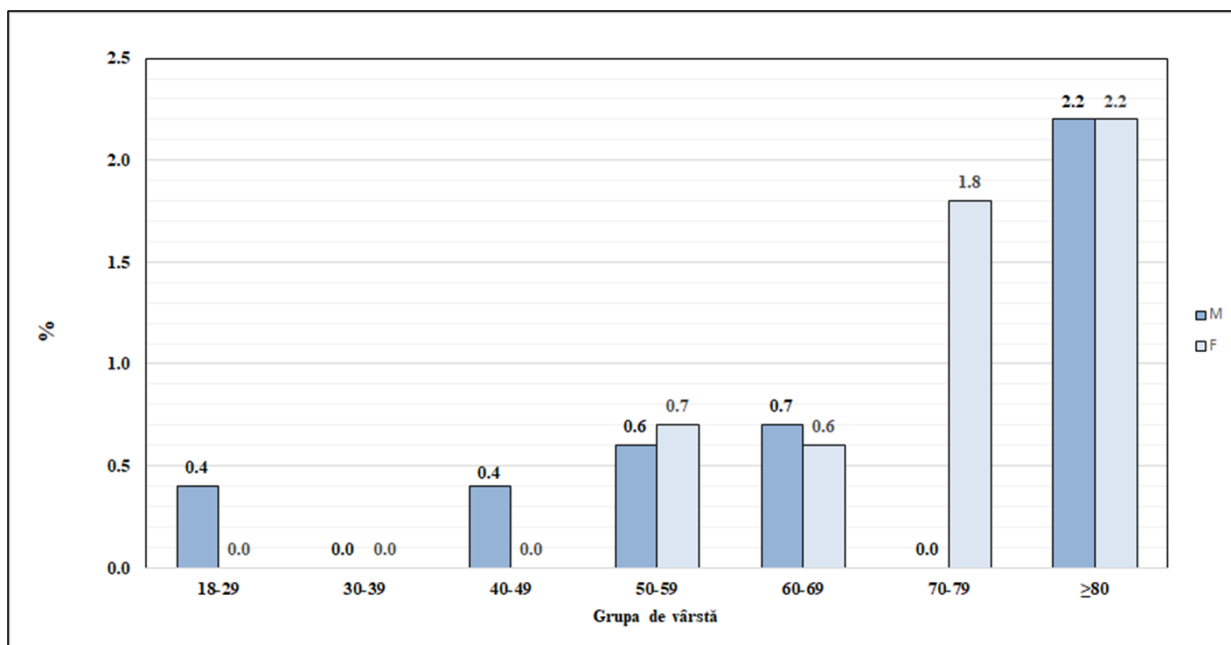


Figura 18. Proporția persoanelor cu Ac anti-HBc pozitivi și Ag-core VHC + IgG pozitiv confirmat prin Immunoblot (vreodată infectate cu VHB și VHC) pe grupe de vârstă și sexe

Nu există diferență semnificativă statistic între femeile de la grupa de vârstă ≥ 80 ani și cele de la 60-69 ani și, respectiv, 50-59 ani (Z test - Two-sided p-value: 0.46, respectiv 0.54)

Referitor la *proporția persoanelor cu Ac anti-HBc pozitivi și Ag-core VHC + IgG pozitiv confirmat prin Immunoblot pe regiuni*, cea mai mare valoare a fost înregistrată pentru Regiunea Nord-Est (1.1%), iar cea mai mică, pentru Regiunea Centru și Sud-Est (0.1%), însă diferența **nu este semnificativă statistic** (Z test - Two-sided p-value: 0.23 și, respectiv, 0.22). Această diferență dintre regiuni, cu valori mai mari ale co-infecției în regiunea Nord-Est, este similară cu observațiile privind prevalența markerilor de trecere prin infecția cu VHB și VHC, privite separat.

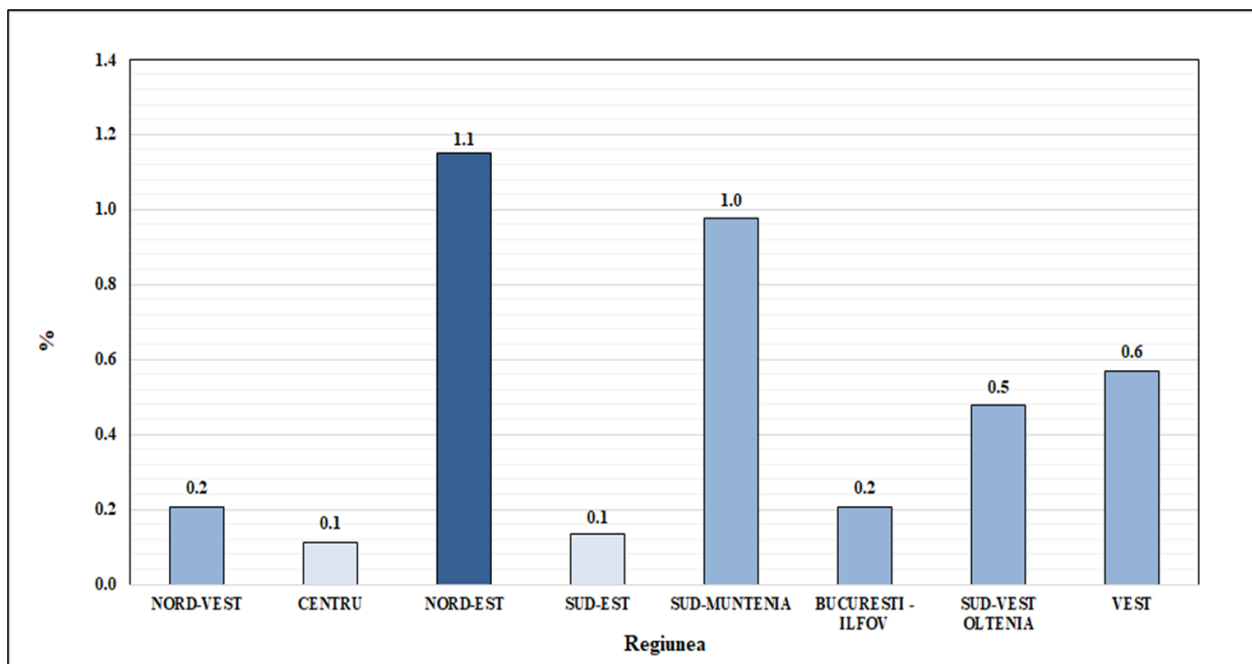


Figura 19. Proporția persoanelor cu Ac anti-HBc pozitivi și Ag-core VHC + IgG pozitiv confirmat prin Immunoblot (vreodată infectate cu VHB și VHC) pe regiuni

b) Proporția persoanelor cu AgHBs pozitiv și Ag-core VHC pozitiv a fost de **0.1%.**

Au fost înregistrate **doar 3 persoane** cu acești markeri pozitivi:

- o persoană de sex masculin, din grupa de vârstă 40-49 ani, din Regiunea Vest;
- o persoană de sex feminin, din grupa de vârstă 70-79 ani, din Regiunea Nord-Vest;
- o persoană de sex feminin, din grupa de vârstă ≥ 80 ani, din Regiunea Sud-Est.

Concluzii:

- **0.5%** din populația **adultă și vârstnică** a României are dovada trecerii prin **dubla infecție**, cu VHB și VHC. Extrapolat la populația adultă și vârstnică a României din anul 2020, se poate estima un număr de 80.372 persoane infectate cu ambele virusuri hepatitice.

- **0.1%** din populația **adultă și vârstnică** a României are dovada dublei **infecții prezente, respectiv active, cu VHB și, respectiv VHC**. Extrapolat la populația adultă și vârstnică a României din anii 2020-2022, se poate estima un număr de **12.493** persoane infectate cu ambele virusuri hepatitice.

Recomandări:

- Au fost deja menționate separat, pentru infecția cu VHB și, respectiv, VHC.

Analiză realizată de
Dr. Odette Popovici

Deosebite mulțumiri WHO pentru finanțarea studiului, precum și experților ECDC, Dr. Benjamin Bluemel și Dr. Otilia Mardh, pentru colaborare și suport tehnic.