

Epidemiologia zakażeń HCV w Polsce

Krzysztof Tomaszewicz

*Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych
Uniwersytet Medyczny w Lublinie*



Warszawa 09.01.2015

Historia HCV

- 1989** – Odkrycie wirusa zapalenia wątroby typu C (HCV) jako głównego czynnika powodującego zapalenie wątroby nie-A, nie-B.
- 1990** – Opracowanie testu przesiewowego wykrywającego przeciwciała anty-HCV i wprowadzenie do krwiodawstwa w wielu krajach
- 1991** - Pierwszy interferon alfa zaaprobowany do leczenia zakażenia HCV
- 1992** - Opracowanie bardziej czułych testów anty-HCV
- 2000** – powszechne wprowadzenie testów HCV-RNA do badania krwiodawców

Markery zakażeń wirusowych u chorych na hemofilię w Polsce

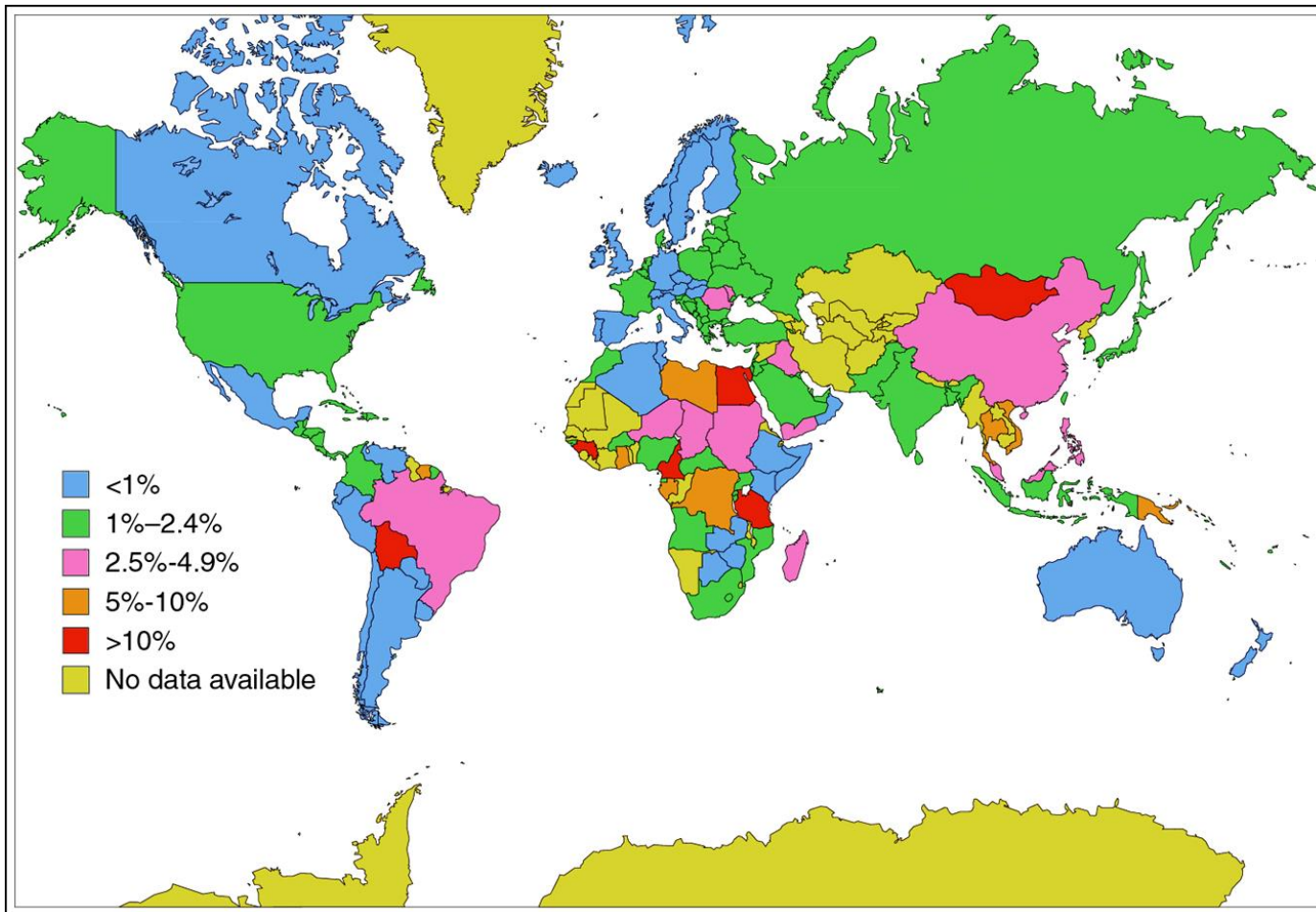
• Rok urodzenia	1935-1990	1991-2002
• Anty-HCV	95%	2,4%
• RNA HCV	77,3%	2,4%
• HBsAg	8,7%	0%
• Anty-HBc	68%	0%
• Anty-HIV	0,6%	0%
W tym:		
• RNA HCV + HBsAg	5,8%	0%
• Ostre wzw	7,6%	0%
• Operacje chirurgiczne	58,7%	53,7%
• Zakażenia HCV: Holandia -68% Finlandia- 51%		

Zakażenie HCV na świecie

Region	Populacja Ogólna (miliony)	Częstość występowania %	Populacja zakażona (miliony)
Afryka	602	5.3	31.9
Ameryki	785	1.7	13.1
Wschodni region śródziemnomorski	466	4.6	21.3
Europa	858	1.03	8.9
Południowo- Wschodnia Azja	1 500	2.15	32.3
Australia i Oceania	1 600	3.9	62.2
Ogółem	5 811	3.1	169.7

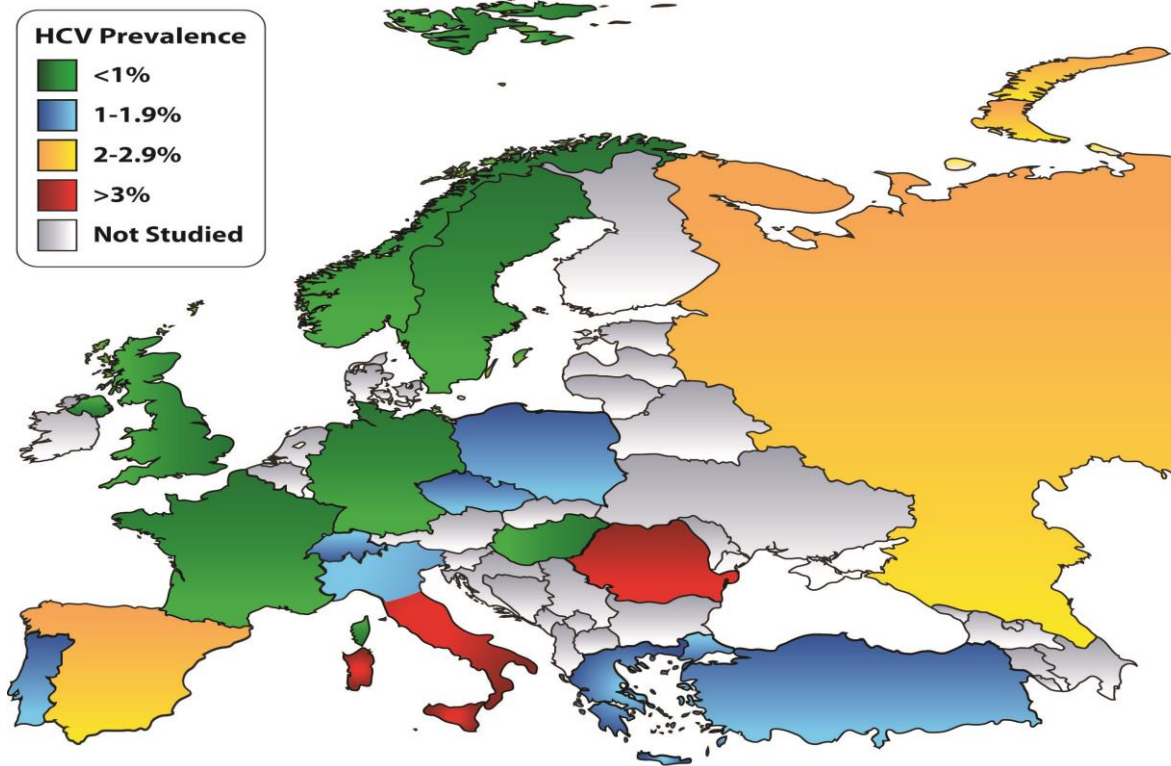
Zródło: WHO

Epidemiologia zakażeń HCV świat - w 2000r.



Epidemiologia zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu C - 2013

- Częstość występowania w skali globalnej: od 2,2% do 3,0%
- Ok. 150 milionów ludzi jest przewlekle zakażonych HCV.
Każdego roku wskutek chorób wątroby związanych z HCV umiera >350 tysięcy osób



Source: Center for Disease Analysis

Epidemiologia HCV na przestrzeni lat

Zmiana częstości występowania zakażenia HCV w poszczególnych krajach może wynikać z:

- dostępności nowych danych z badań przesiewowych
- zdefiniowania populacji badanej – nie można bezkrytycznie przenosić danych z badań w grupach ryzyka (wartości zawyżone) oraz wśród krwiodawców (dane zaniżone) na populację ogólną
- zmiany metodyki laboratoryjnej wykonywanych badań –
 - nowocześniejsze testy
 - dwukrotne badanie przeciwciał
- Rzeczywistej zmiany epidemiologii wynikającej z przesunięcia grup wiekowych (bardzo wątpliwa teoria)

Analiza zmiany częstości występowania w ramach *Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors 2010* (GBD2010)

Metaanaliza 232 artykułów z literatury światowej zawierających dane za lata 1990-2005 dokonana przez zespół Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health.

Na przestrzeni wymienionych lat doszło do wzrostu częstości występowania zakażeń HCV w populacji globalnej z 2.3% (95% przedział ufności [UI]: 2.1%-2.5%) do 2.8% (95% UI: 2.6%-3.1%), co odpowiada zwiększeniu liczby bezwzględnej zakażonych z ponad 122 milionów w roku 1990 do 185 milionów w roku 2005.

Wysoka częstość występowania (>3,5%) - kraje centralnej i wschodniej Azji oraz północnej Afryki

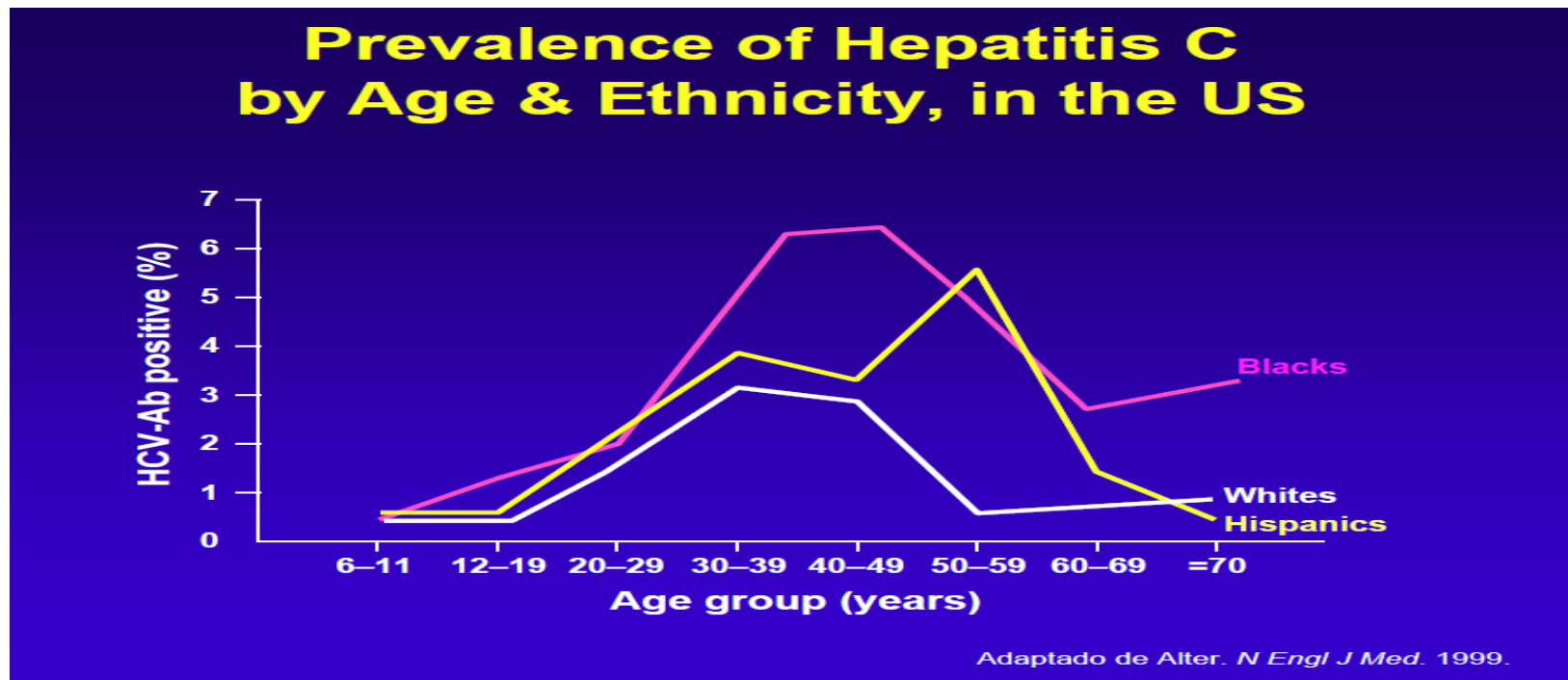
Umiarkowana częstość występowania (1.5%-3.5%) - tereny Azji Południowej i Południowo-Wschodniej, Afryki sub-Saharyjskiej, Ameryki Południowej i Centralnej, Oceanii, Australii oraz Europy Zachodniej i Centralnej

Niska (<1.5%) częstość występowania dotyczyła wysp Pacyfiku, Ameryki Północnej i Skandynawii

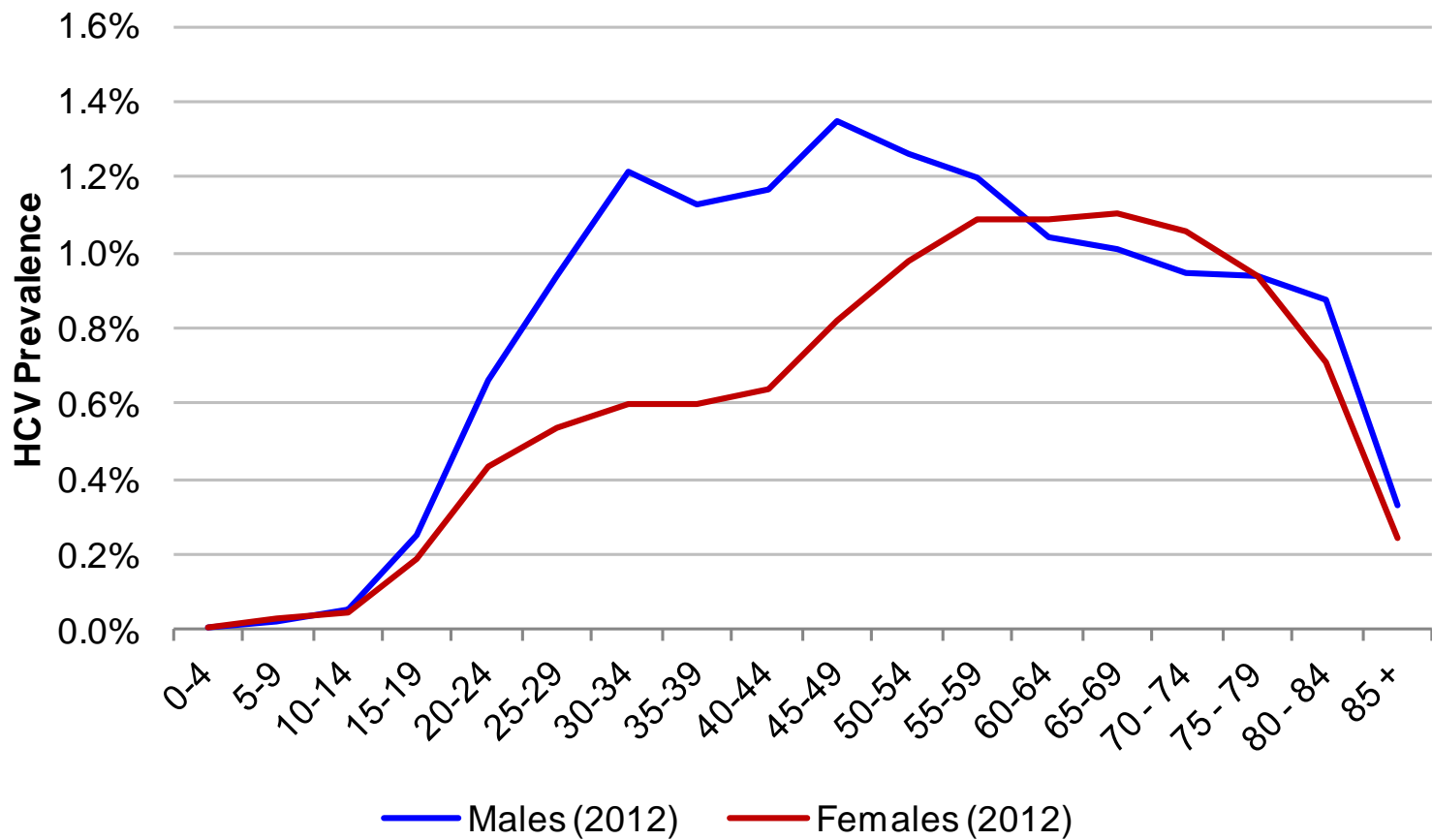
Praca została opublikowana w 2013 roku dane dotyczyły okresu do 2005 roku

Struktura zakażeń HCV w poszczególnych krajach

- Duża rozbieżność częstości występowania w poszczególnych grupach wiekowych
 - Rekomendacja CDC: Powszechne badanie przesiewowe osób urodzonych 1945-1965 bardziej *cost-effective* niż badania w grupach ryzyka – w tym przedziale wiekowym najwięcej zakażeń HCV (Krajden M, et al. EASL Annual Meeting Amsterdam 2013)



Występowanie anty-HCV w zależności od roku urodzenia (Polska)



Struktura zakażeń HCV w poszczególnych krajach

- **Konsekwencja działań medycznych w przeszłości**
 - Egipt – konsekwencja programu parenteralnej terapii schistosomozy stosowanego w Egipcie pomiędzy latami 20-tymi i 80-tymi XX wieku (Frank C, et al. Lancet 2000; 355: 887-891)
- **W większości krajów zwiększona zapadalność wśród mężczyzn**
 - z wyjątkiem Rumunii (3.51% vs. 2.85% odpowiednio u kobiet i mężczyzn) tłumaczone bardzo dużą liczbą nielegalnych aborcji w czasach komunistycznych (Gheorghe L, et al. J Gastrointestin Liver Dis 2010; 19: 373-379)

Epidemiologia HCV - Polska

- Lata 90-te Bydgoszcz: Analizy grupy 1000 dzieci hospitalizowanych w jednej z klinik pediatrycznych oraz 320 osób dorosłych z cukrzycą wykazały, że u **4%** spośród nich występują przeciwciała anty-HCV (Tyczyńska-Hoffmann B Praca doktorska 1995; Polaszewska-Muszyńska M. Praca doktorska 1999)
- Badanie anty-HCV u 2561 ochotników- 1,9% badanych, z wyraźną przewagą płci męskiej; HCV-RNA+ u 65% osób seropozytywnych (Bielawski K, et al. Arch Med Res 2000: 31)

Epidemiologia HCV - Polska

2011r. badanie 26 tys. osób – anty-HCV+ u 1,9%, u 31%

stwierdzano aktywne zakażenie (HCV-RNA+) = 0,6% HCV-RNA+

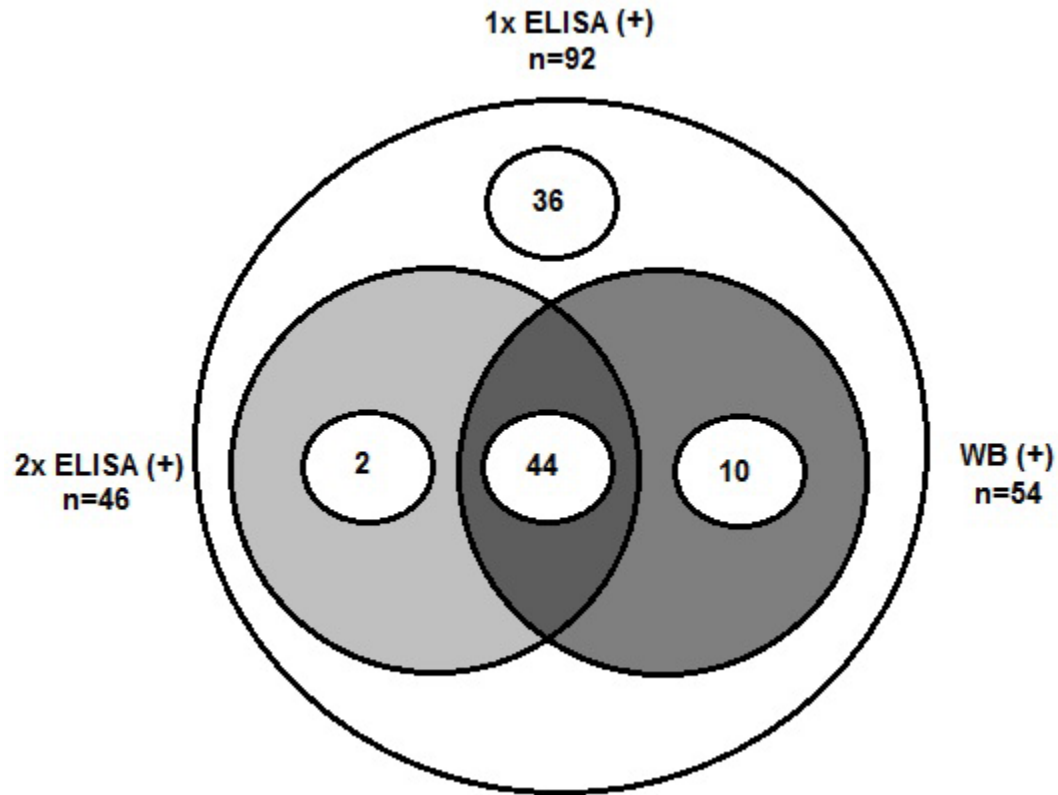
- u mężczyzn – 2-krotnie większe
- u mieszkańców w miastach – 2-krotnie większe
- > 3 pobyty w szpitalach - o połowę większe
- przetoczenia krwi przed 1992 – 3-krotnie większe
- dożylnie przyjmujący narkotyki – 7-krotnie większe

2012r. badanie 4822 osób – anty-HCV+ u 0,95%, 0,6% HCV-RNA+

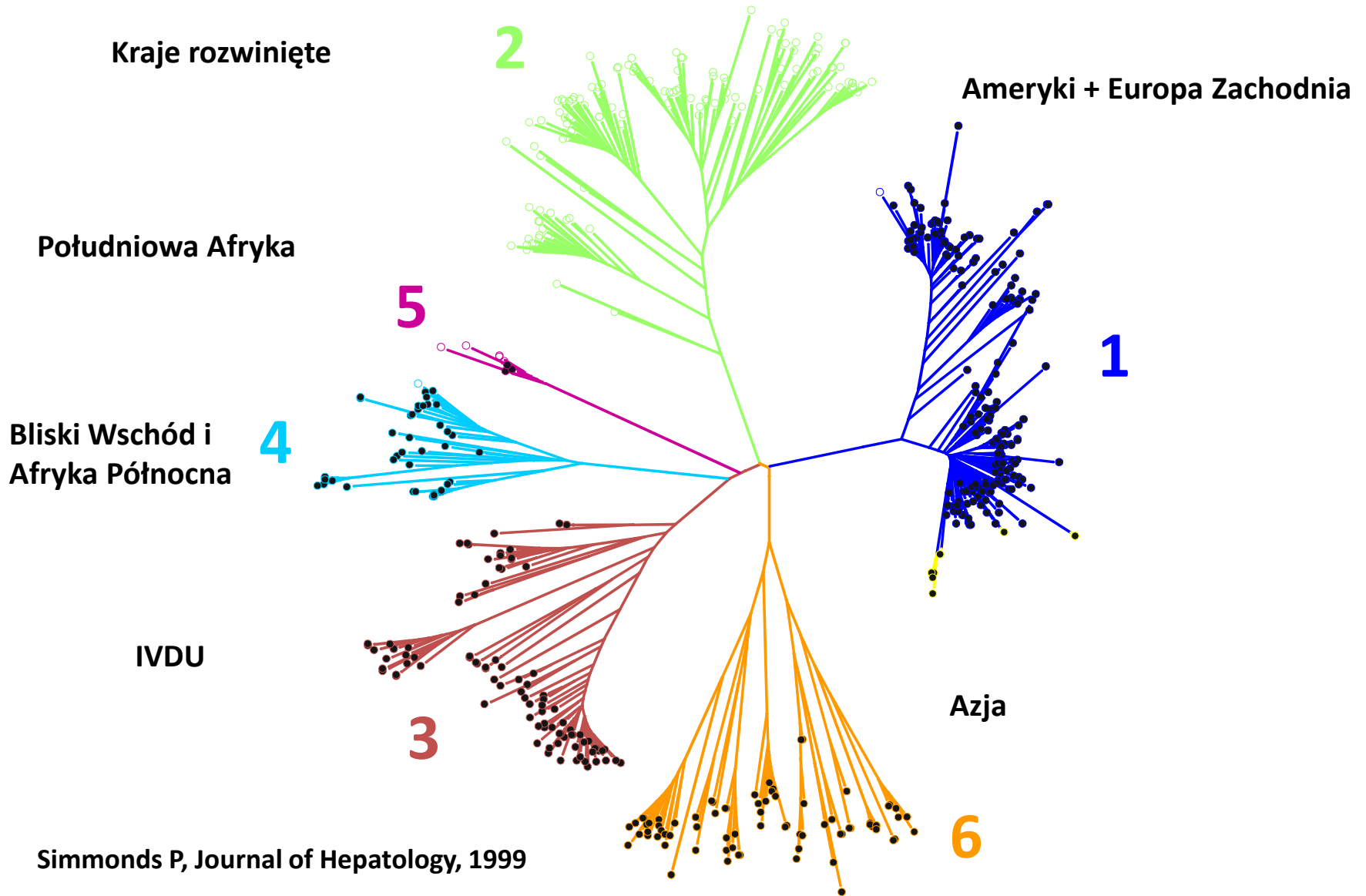
Flisiak i wsp.	METODA	Godzik i wsp.
1,9 %	EIA 1+/ELISA 1+	1,91 %
	ELISA 2+	0,95 %
0,6 %	RNA +	0,6 %

Epidemiologia HCV – Polska

Częstość występowania anty-HCV - Zależność od metodyki badania



HCV Genotypy i subtypy

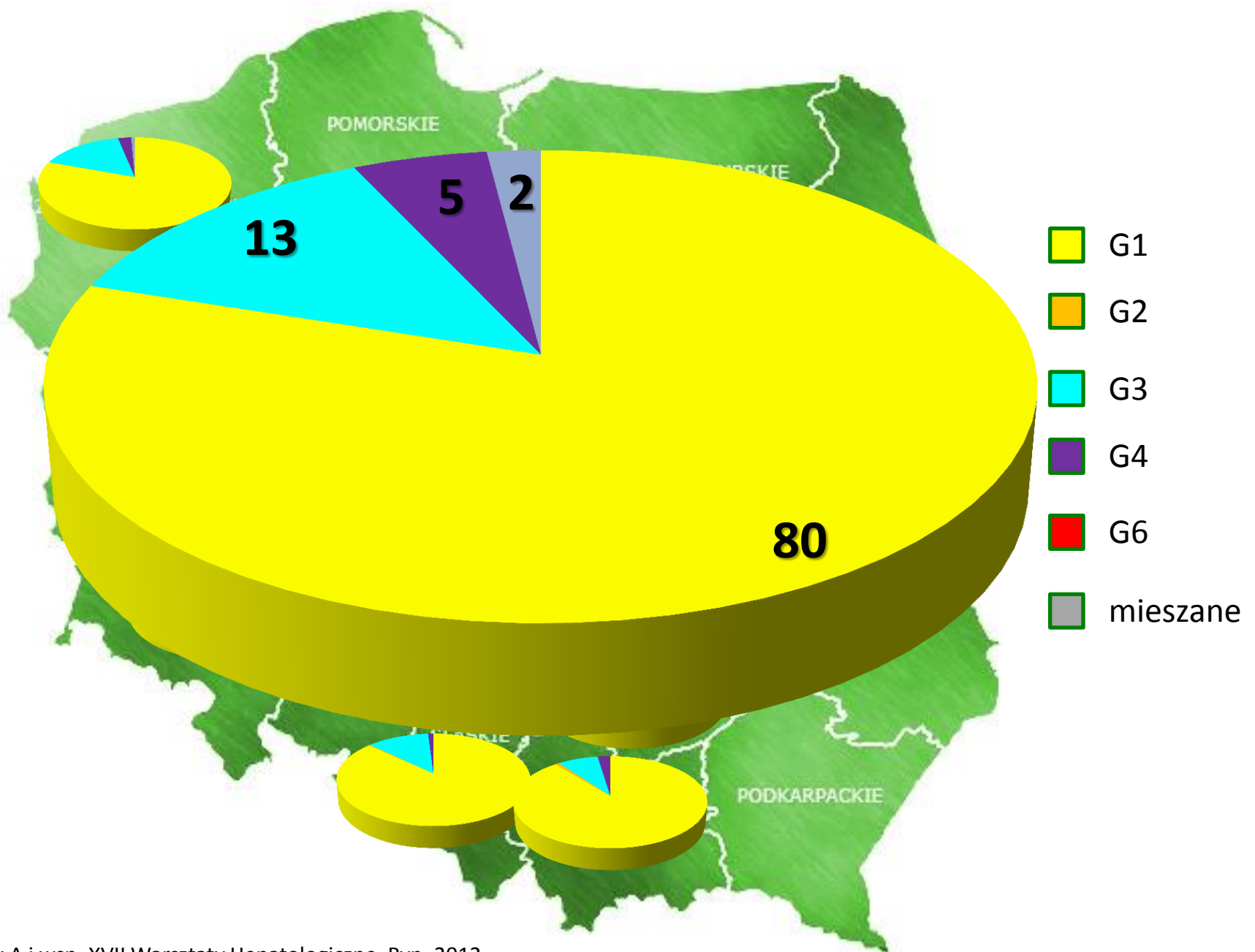


Epidemiologia HCV w Europie– genotypy

	Genotype HCV (G)						
	<i>G1</i>	G2	G3	G4	G5	G6	mixed
England	45	10	40	5	X	X	X
Sweden	45,2	19,3	33,8	1,7	X	X	X
Grece	47	8,3	27	15,2	X	X	X
Switzerland	51	9	30	10	X	X	X
Portugal	52,2	2,4	34	7	X	X	X
France	57	9,3	20,8	8,9	2,7	0,2	0,9
Canada	60	15,4	22,3	X	X	X	X
Norway	61,5	10,5	28	X	X	X	X
Germany	61,7	6,9	28	3,2	0,2	X	
Italy	62	27	7	5	X	X	X
Espana	64,4	3,1	19,6	11,6	0,3	X	X
Israel	70	8	20	3	X	X	X
Czech Republic	79,3	1	19,7	X	X	X	X
POLAND *	79,4	0,1	13,8	4,9	0	0,09	1,6
Hungary	85,5	0,8	3,4	1,7	X	X	X
Romania	93,4-99,1	X	X	X	X	X	X
Turkey	97,1	0,9	1,4	0,6	X	X	X

X – brak danych

Genotypy HCV w Polsce (n=12 324)



Epidemiologia HCV w Europie– genotypy

Province (center)	Genotype HCV (G)						
	G1	G2	G3	G4	G5	G6	mixed
Warmińsko-Mazurskie (Giżycko), n=153	62,0	0	28,1	8,5	0	0	1,3
Podlaskie (Białystok), n=1040	68,2	0	23	8,6	0	0,1	0
Kujawsko-pomorskie (Bydgoszcz, Toruń), n=2550	75,2	0	12,8	11,7	0	0	0,2
Dolnośląskie (Wrocław), n=281	76,1	0,3	18,5	4,3	0	0,1	0,7
Mazowieckie (Warszawa) , n=2495	76,6	0,4	12,5	4,7	0	0,0	5,7
Pomorskie (Gdańsk), n=1110	79,1	0,3	13,8	5,2	0	0,6	0
Zachodniopomorskie (Szczecin), n=792	80,5	0	16,2	2,5	0	0	0,7
Świętokrzyskie (Kielce), n=1463	81,5	0	14,8	1,8	0	0	1,8
Lubelskie (Lublin), n=256	82,8	0	9,6	1,1	0	1,1	5
Wielkopolskie (Poznań), n=2578	85	0,1	10,5	3,1	0	0	1
Śląskie (Chorzów), n=279	86,7	0,3	11,8	1	0	0	0
Małopolskie (Kraków), n=277	89,2	0,7	7,9	2,2	0	0	0
Łódzkie (Łódź), n=1377	89,2	0	9,0	1,8	0	0	0
POLAND, n=14 651	79,4	0,1	13,8	4,9	0	0,09	1,6

Epidemiologia zakażenia HCV – znaczenie genotypu HCV-RNA

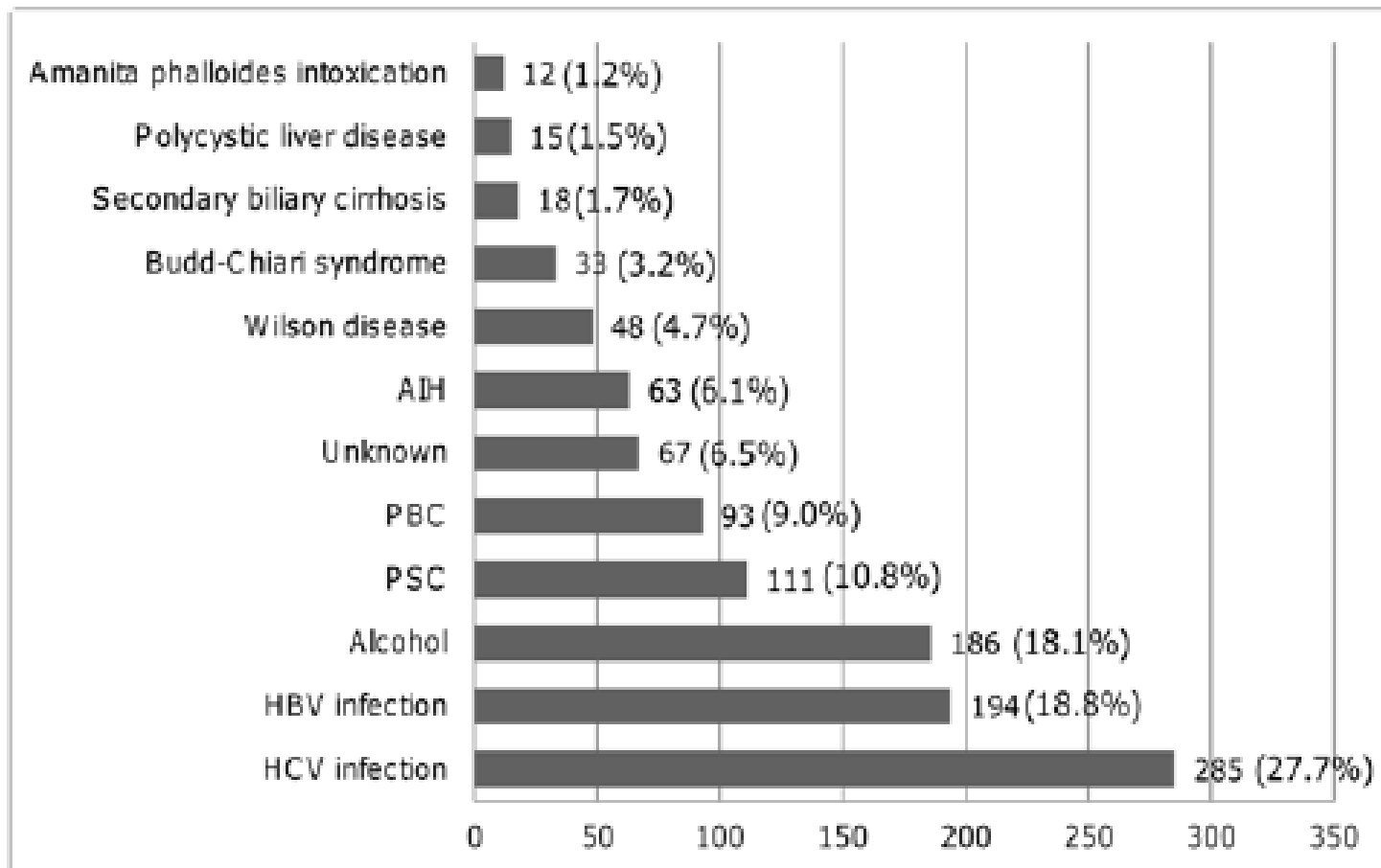
Ocena genotypu niezbędna do:

1. Prognozowania przebiegu choroby (włóknienie, stłuszczenie np., G3 vs G1)
2. Rodzaju zastosowanego leczenia (terapia dwulekowa w G2, G3, czy trójlekowa w G1). W tym wskazaniu również konieczne może być oznaczanie podgenotypów G1a vs G1b
3. Czasu leczenia (np. krótszy okres terapii w G3)
4. Dociekań epidemiologicznych (epidemiologia molekularna)

Genotyp IL-28B (rs12979860) u polskich pacjentów

Ośrodek	Ogółem	CC (%)	CT (%)	TT (%)
Bydgoszcz	293	78 (26,6%)	166 (56,7%)	49 (16,7%)
Kraków	260	78 (30%)	122 (46,9%)	60 (23,1%)
Białystok	165	49 (29,7%)	83 (50,3%)	33 (20%)
Łódź	140	54 (38,6%)	69 (49,3%)	17 (12,1%)
Szczecin	157	50 (31,8%)	85 (54,2%)	22 (14%)
Razem:	1015	309 (30%)	525 (52%)	181 (18%)

Zakażenie HCV – najczęstszą przyczyną przeszczepu wątroby w Polsce



Pytanie na dziś

Czy wciąż dochodzi do nowych zakażeń HCV
?????

Przenoszenie HCV w placówkach medycznych

Kierunki

- Zagrożenia pacjentów, pacjenci jako źródło zakażenia.
- Zagrożenia pacjentów, personel jako źródło zakażenia.
- Zagrożenia personelu, pacjenci jako źródło zakażenia.

Przenoszenie

- Zabiegi diagnostyczne i terapeutyczne
- Niedociągnięcia w zakresie ogólnych działań profilaktycznych

Dowód

Analiza drzewa filogenetycznego w zakresie sekwencji nukleotydów regionów kodujących białka rdzenia lub regionu nadzmiennego 1 (hypervariable region 1, HVR1).

Metody biologii molekularnej pozwalają również na wykazanie związku pomiędzy infekcją u pacjenta lub personelu a zakażeniem u innego pacjenta lub osoby z personelu medycznego.

Negatywny wynik analizy sekwencji HCV pozwala na wykluczenie takiej zależności.

Transmisja HCV w oddziałach zachowawczych

Sprzęt jednorazowy.

Zwrócenie uwagi na rolę strzykawki w transmisji zakażeń (zalecenia odnośnie zmiany całego zestawu, a nie tylko igły od początku lat 70-tych w krajach rozwiniętych, nadal problem w krajach biednych).

Nadal – *unsafe injections* – w krajach rozwiniętych:

- Preparaty wielodawkowe
 - Sól fizjologiczna
 - Leki (np. anestezyjologiczne)
 - Preparaty diagnostyczne (kontrast)

Transmisja HCV w oddziałach zachowawczych/pracowniach diagnostycznych

- Kanada – 2008 – analiza deklaracji przez pielęgniarki częstości wielokrotnego stosowania strzykawek (*self-reported prevalence of reusing syringes*).

Według różnych raportów waha się ona od 2 do 60%.

- Kontaminacje cewników dożylnych (wenflonów):

w przypadku portu bliższego (dystans ok. 15 cm) prawdopodobieństwo obecności krwi pacjenta wynosi 3,3%, natomiast dla portu dalszego (239 cm) 0,3%

ryzyko transmisji nozokomialnej HCV dla portu bliższego wynosi 1,0 – 4,3 transmisje na 1 000 000 ekspozycji, a w przypadku portu dalszego jest 10 razy mniejsze

W jaki sposób może dojść do zakażenia łącznika skoro zawór zawierający zastawkę chroniącą przed cofaniem się płynu był wymieniany przed każdym badaniem u kolejnego pacjenta. Paradoksalnie właśnie ta procedura wymiany zaworu została obciążona największym ryzykiem przeniesienia HCV.

Czynność ta była wykonywana jednocześnie z odłączaniem od portu wkłucia dożylnego przewodu przebiegającego od tego zaworu do pacjenta.

Istotne znaczenie ma kolejność odłączania

Trepanier J, et al. Can J Anesth 1990

Sikora C, et al. Infect Control Hosp Epidemiol 2010

Quer J, et al. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2008

Transmisja HCV w oddziałach zachowawczych/zabiegowych

- Zakażenie w pracowni tomografii komputerowej - przyczyną było nieprzestrzeganie wymiany łącznika prowadzącego kontrast z pojemnika o pojemności 500 ml do zaworu połączonego z cewnikiem dożylnym pacjenta. Efektem takiej sytuacji było wprowadzenie obowiązku wymiany łączników prowadzących kontrast do żyły pacjenta i zalecenie korzystania jedynie z opakowań jednodawkowych środków kontrastowych.
- Zakażenia w czasie zabiegów z nadzorem anestezyjologicznym - korzystanie z wielodawkowej postaci fentanylu

Transmisja HCV w gabinecie stomatologicznym

Fakt poddania się zabiegowi stomatologicznemu zwiększa ok. 2,5-krotnie ryzyko zakażenia HCV (badacze włoscy i koreańscy)

Japonia 2008 –

Na 141 ocenianych pracowników (stomatologów, asystentów stomatologicznych):

9 stosowało nowe rękawice dla każdego pacjenta

36 zmieniało rękawice jeżeli poprzednie uległy uszkodzeniu

24 nie stosowało rękawic w ogóle.

Dodatkowo stwierdzono, że jedynie 48% było szczepionych przeciwko wzv B.

Niemcy 2000 –

połowa stosowała środki ochrony osobistej – rękawiczki, okulary ochronne, maseczki.

niski odsetek osób szczepionych przeciwko HBV - 74% dentystów i 63% asystentów stomatologicznych.

Kim JY, et al. Korean Med Sci 2012

Nagao Y, et al. Int J Mol Med 2008

Ammon A, et al. . Epidemiol Infect 2000

Dane własne stomatologia

- Rękawiczki zmienia kiedy zaczynam pracę z nowym pacjentem – 54,2% oraz zawsze kiedy przychodzę do pomieszczenia w którym leczę pacjentów i do każdego nowego pacjenta – 44,8%.
- Szkolenia na temat ryzyka transmisji zakażeń krwiopochodnych są prowadzone regularnie, tak, że badani mają poczucie, że wiedzą na ten temat – 38% (40,1% lubelskie, 42,3% podkarpackie, 33% świętokrzyskie). Takie szkolenia były dawno temu według 39% badanych. Nie pamięta takiego szkolenia co 5 badany – 20%.

Epidemiologia HCV - podsumowanie

1. Rzeczywista częstość występowania zakażeń HCV wyrażona odsetkiem osób HCV-RNA+ wynosi 0,6% populacji ogólnej
2. Planowanie akcji badań przesiewowych powinno uwzględniać zależność występowania wyników fałszywie dodatnich od metodyki badania anty-HCV (2xELISA)
3. Rozkład genotypów HCV w populacji polskiej odbiega od obserwowanego w innych krajach europejskich, co ma duży wpływ na wybór metody terapii.
4. Obserwowane trendy w transplantologii – HCV jako najczęstsza przyczyna przeszczepień wątroby są zgodne z obserwacjami światowymi
5. Wciąż aktualny problem nowych zakażeń HCV – skala zjawiska trudna do ustalenia. Konieczność przestrzegania procedur i szkoleń personelu.