

*Jacek Mazurek*

**ZNACZENIE DEFINICJI PRZYPADKU ZACHOROWANIA W NADZORZE  
EPIDEMIOLOGICZNYM NA PRZYKŁADZIE OCENY LICZBY  
ZACHOROWAŃ NA WIRUSOWE ZAPALENIE WĄTROBY TYPU C**

Zakład Epidemiologii Państwowego Zakładu Higieny  
Kierownik: Wiesław Magdzik

*Podjęto próbę wyznaczenia kryteriów rozpoznawania ostrego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) dla celów nadzoru epidemiologicznego i na tej podstawie określono liczbę ostrych zakażeń HCV wśród wszystkich zgłoszonych zachorowań na wzv C. Postanowiono przeanalizować zachorowania na wirusowe zapalenie wątroby typu C (wzv C) zgłoszone z terenu województwa warszawskiego w 1998 roku.*

**WSTĘP**

Wiadomo jest, że od 70% do 85% przypadków zakażeń HCV zarówno objawowych jak i bezobjawowych przechodzi w postać przewlekłą, która może prowadzić do rozwoju marskości i pierwotnego raka wątroby (1). Rozróżnienie ostrych i przewlekłych zakażeń HCV rozszerzyłoby naszą wiedzę na temat epidemiologii wirusowego zapalenia wątroby typu C (wzv C) w Polsce i pozwoliłoby ukierunkować działania zapobiegawcze. Znajomość zapadalności na wzv C jest kluczowa do określenia trendu, zmian w drogach szerzenia i identyfikacji grup szczególnie narażonych na zakażenie. Znajomość chorobowości jest niezbędna w przygotowywaniu i ocenie programów zapobiegania zakażeniom, a także w planowaniu wydatków. Na podstawie danych z nadzoru można ocenić i opisać wielkość problemu związanego z wzv C, przebieg zachorowania, czynniki ryzyka oraz ocenić wpływ programów zapobiegawczych na zapadalność i przebieg choroby (2).

Wirusowe zapalenie wątroby typu C od 1997 r. podlega w Polsce odrębnemu zgłaszaniu i rejestracji. W drugim roku rejestracji tj. 1998 zanotowano w całym kraju 1561 przypadków wzv C (zapadalność 4,04 na 100 000 mieszkańców) i 149 przypadków zakażeń mieszanych typu B+C (0,39 na 100 000) (3). Zgłaszano zachorowania z objawami wzv, w których stwierdzono we krwi przeciwciała anti-HCV i/lub zakażenia HCV potwierdzone testem PCR. Obejmowały one również niezarejestrowane uprzednio przypadki przewlekłego wzv C. Zakażenia mieszane HBV i HCV były wykazywane oddzielnie (4). Chorobowość ogółem oszacowana przez WHO na podstawie publikowanych prac i informacji wynosi 1,4% (5).

W 1988 r. na podstawie wyników badania 109 próbek surowic pobranych od chorych we wczesnym okresie ostrego wzv nie-B oszacowano liczbę ostrych zakażeń wzv C

w Polsce na 5000 do 5500 przypadków rocznie (6). Liczba zakażeń HCV zarejestrowanych w ciągu pierwszych dwóch lat działania nadzoru epidemiologicznego jest znacznie niższa niż można tego było oczekiwać na podstawie wcześniejszych szacunków. Postanowiono zdefiniować dla celów nadzoru epidemiologicznego ostre i przewlekłe zakażenie HCV i w oparciu o przyjęte definicje ocenić liczbę zachorowań na ostre i przewlekłe wzv C. Analizie poddano przypadki wzv C zgłoszone z terenu województwa warszawskiego w 1998 roku.

## MATERIAŁ I METODY

Za przypadek zachorowania na wirusowe zapalenie wątroby typu C uznano każde zachorowanie zgłoszone z terenu województwa warszawskiego do terenowych stacji sanitarno-epidemiologicznych w okresie od 1 stycznia do 31 grudnia 1998 r. spełniające określone kryteria. Identyfikacji ostrych zakażeń HCV dokonano biorąc pod uwagę informacje z wywiadów epidemiologicznych zachorowań na wzv C i z przeglądu dokumentacji medycznej - historii choroby pacjenta oraz wyników badań laboratoryjnych. Wywiady epidemiologiczne zbierane o chorych na wzv C uzyskano ze stacji sanitarno-epidemiologicznych zaś dokumentację medyczną - z miejsca leczenia chorych.

Przyjęto następujące kryteria ostrego zakażenia HCV:

- obecność objawów ostrego zapalenia wątroby (żółtaczka lub 2,5-krotne podwyższenie poziomu aminotransferaz powyżej normy),
- dodatni wynik testu na obecność przeciwciał anti-HCV lub HCV-RNA PCR,
- ujemny wynik badań w kierunku przeciwciał przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu A (HAV) w klasie IgM - anti-HAV IgM oraz
- ujemny wynik badań w kierunku przeciwciał dla antygeny rdzeniowego (*core*) wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV) w klasie IgM - anti-HBc IgM lub antygeny powierzchniowego HBV - HBsAg.

Jako przewlekłe wzv C traktowano zakażenia spełniające powyższe kryteria ale bez objawów klinicznych (żółtaczka nieobecna i poziom aminotransferaz poniżej 2,5-krotnej wartości normy).

### Przegląd dokumentacji medycznej

Z wywiadów epidemiologicznych wzv C uzyskano informacje o objawach klinicznych w chwili zgłoszenia się pacjenta do lekarza oraz informację dodatkową, nie zbieraną w sposób rutynowy, dotyczącą przyczyny wykonania badania w kierunku zakażenia HCV. Na podstawie tych informacji zgłoszone przypadki wzv C podzielono na dwie grupy według przyczyny badania i objawów klinicznych.

Pierwsza grupa obejmowała zgłoszenia, wśród których spodziewano się zidentyfikować ostre zakażenia HCV. Należały tu:

- 1) przypadki zachorowań, w których badanie wykonano z powodu obecności objawów ostrego zapalenia wątroby (wystąpienie żółtaczki lub 2,5 krotne podwyższenie poziomu aminotransferaz powyżej normy) oraz
- 2) przypadki, w wywiadach których informacja o objawach klinicznych była niepełna (brak informacji o wystąpieniu żółtaczki lub poziomie aminotransferaz lub objawy chorobowe nie były znane) i przyczyna wykonania badania była nieokreślona.

Do drugiej grupy zaliczono:

- 1) zachorowania, w których brak było ostrych objawów klinicznych wzv (brak żółtaczki i poziom aminotransferaz poniżej 2,5-krotnego poziomu normy) a powód badania nie był określony oraz
- 2) zachorowania, o których wiadomo, że badania wykonano:
  - a) w szpitalu przed planowanym zabiegiem operacyjnym,
  - b) w stacji krwiodawstwa przed oddaniem krwi,
  - c) na prośbę pacjenta,
  - d) przypadkowo w czasie okresowego badania w miejscu pracy,
  - e) w trakcie hospitalizacji pacjenta przyjętego w celu leczenia interferonem lub wykonania biopsji wątroby oraz
  - f) zachorowania, w których rozpoznano zakażenie HCV w okresie dłuższym niż okres wylegania wzv typu C tj. przed 6 miesiącami od daty obecnej wizyty u lekarza.

Analizę dokumentacji medycznej ograniczono do zachorowań z pierwszej grupy. Pozostałe przypadki, należące do drugiej grupy, uznano jako zgłoszenie przewlekłego zapalenia wątroby typu C i nie przeglądano dokumentacji medycznej tych zachorowań. Uznano, że zachorowania spełniające wymogi przyjętej definicji są zachorowaniami na ostre wzv C.

W badaniu wykorzystano programy *EpiInfo* (Centers for Disease Control and Prevention, CDC, wersja 6.04b) oraz *SAS* (SAS Institute, wersja 6.12).

## WYNIKI

Z 270 zgłoszeń zachorowań na wzv C z terenu województwa warszawskiego w 1998 roku uzyskano 268 (99,3%) oryginalnych wywiadów epidemiologicznych wzv C. Zgłoszone zachorowania na wzv C podzielono na dwie grupy w zależności od powodu badania i od objawów klinicznych.

Do pierwszej grupy, w której spodziewano się zidentyfikować ostre zakażenia HCV, zakwalifikowano 128 wywiadów. Obejmowała ona 40 przypadków zachorowań, w których badanie wykonano z powodu wystąpienia objawów ostrego zapalenia wątroby (żółtaczka lub 2,5-krotne podwyższenie poziomu aminotransferaz powyżej normy), oraz 88 zachorowań, w których w wywiadzie informacja o objawach klinicznych była niepełna (brak informacji o wystąpieniu żółtaczki lub poziomie aminotransferaz lub nieznane objawy chorobowe) i nie określono powodu badania.

Do drugiej grupy zaliczono 10 zachorowań, które nie miały ostrych objawów klinicznych wzv (brak żółtaczki i poziom aminotransferaz poniżej 2,5-krotnego poziomu normy) i powód badania nie był określony oraz 130 zachorowań, o których wiadomo było, że badanie w kierunku zakażenia HCV wykonano z innych przyczyn.

Z 268 zgłoszonych zachorowań na wzv C analizę dokumentacji medycznej ograniczono do pierwszej grupy. Dokumentacja medyczna dostępna była w 92 na 128 (71,9%) przypadków. Pozostałe 140 zachorowań, należące do drugiej grupy, uznano za zgłoszenia przewlekłego zapalenia wątroby typu C i nie analizowano ich dokumentacji medycznej.

Wynik analizy 92 dokumentacji medycznych pozwolił uznać 15 (16,3%) zachorowań za spełniające kryteria definicji ostrego wzv C, 16 (17,4%) przypadków zachorowań

za przewlekłe wzw C, 4 (4,3%) przypadki za zakażenia mieszane HBV i HCV, a 57 (62,0%) za nieokreślone. Do grupy zachorowań nieokreślonych należało 5, w których brakowało informacji o badaniu na obecność anty-HCV lub HCV-RNA. Wśród 52 zachorowań z dodatnim wynikiem badania anty-HCV lub HCV-RNA ostre objawy wzw miało 38 przypadków (w 31 brakowało wyników anty-HAV w klasie IgM, w 2 brakowało anty-HBc IgM i HBsAg, w 5 wyniki serologiczne nie były znane), a 14 nie miało określonych objawów choroby.

## DYSKUSJA

W wyniku przeprowadzonego badania tylko 5,6% (tzn. 15 z 268) zachorowań uznano za odpowiadające zaproponowanej definicji ostrego wzw C. Zakładając, że ten odsetek odpowiada rzeczywistości można byłoby oczekiwać, że w Polsce wystąpiło zaledwie około 96 (5,6% z 1710) przypadków ostrych wzw C w stosunku do szacowanych w 1988 roku 5000 (6). Tak duża różnica może wynikać z: 1) cech przebiegu zakażenia HCV (w 60%-70% przypadków przebiega bezobjawowo, w 10%-20% występują niespecyficzne objawy, zaś tylko w 20%-30% pojawia się żółtaczka(1)), 2) przyjętej wysoce swoistej definicji ostrego wzw C, 3) niedostatecznego wykonywania badań diagnostycznych (stwierdzenie obecności HBsAg w praktyce kończy diagnostykę wzw (7)), 3) braku sprawozdań i 4) zawyżonego oszacowania oczekiwanej liczby zakażeń.

Przyjęta definicja ostrego wzw C wykluczała uznanie zachorowań wzw A lub B za zachorowania na ostre wzw C. Testy stosowane obecnie w celu rozpoznania zakażenia HCV nie rozróżniają zachorowania ostrego i przewlekłego lub zakażenia w przeszłości. Z tego powodu rozpoznania ostrego wzw C dokonuje się w drodze eliminacji ostrych zakażeń HAV i HBV na podstawie ujemnego wyniku badania w kierunku anty-HAV IgM i anty-HBc IgM lub HBsAg przy obecności klinicznych objawów wzw. W naszym badaniu przyjęliśmy definicję zachorowania na ostre wzw C zaproponowaną przez CDC i WHO rozszerzoną o wyniki badania PCR (8,9). Wynikało to z faktu, iż ujemne wyniki testów serologicznych nie są w pełni miarodajne ze względu na istnienie długiego okna serologicznego. Poza tym, w pewnych sytuacjach, pomimo istniejącego zakażenia, przeciwciała anty-HCV wcale nie występują. Tylko u 80% zakażonych HCV przeciwciała obecne są po 6-7 tygodniach od momentu zakażenia. Badanie PCR jest metoda czułą i wynik dodatni obecny jest już w kilka dni po zakażeniu (10).

Z analizy wywiadów i dokumentacji medycznej wynika, że duża część zachorowań nie została w pełni zdiagnozowana. W grupie 38 nieokreślonych przypadków z ostrymi objawami wzw, w 31 brakowało wyników anty-HAV IgM, w 2 brakowało anty-HBc IgM i HBsAg, w 5 wyniki serologiczne nie były znane. Jak wspomniano wyżej, badanie serologiczne jest kluczowe dla rozpoznania ostrego wzw C.

Podobne czynniki wpływające na uzyskana liczbę określonych definicją zachorowań wykazali inni badacze z Australii (11), USA (12, 13, 14, 15) i RPA (16), pomimo istniejących różnic gospodarczych oraz struktury demograficznej i organizacyjnej ochrony zdrowia. Jako przyczyny wymieniane były: niedostateczne zgłaszanie zachorowań przez lekarzy, pracowników laboratoriów, braki w przesyłaniu potwierdzeń zachorowań oraz wydłużony czas diagnostyki. Włączenie do diagnostyki wzw anty-HAV IgM poprawiłoby znacznie odsetek rozpoznanych ostrych zakażeń HCV (17).

Należy zaznaczyć, że wyniki uzyskane w badaniu przeprowadzonym w 1988 roku odnosiły się do grupy przypadków wyselekcjonowanych z populacji wszystkich chorych hospitalizowanych z rozpoznaniem wzv na podstawie ujemnego wyniku badania w kierunku HBsAg i w ten sposób mogły być zawyżone.

Nie dokonano przeglądu dokumentacji medycznej przypadków zachorowań, w których nie wystąpiły ostre objawy kliniczne wzv a powód badania nie był określony oraz tych zachorowań, o których wiadomo było, że badanie w kierunku zakażenia HCV wykonano rutynowo z innych przyczyn. Prawdopodobieństwo zidentyfikowania w tej grupie zachorowań na ostre wzv C jest małe lub nawet żadne (rozpoznanie dokonane w przeszłości). Założenie to oparte było na następujących przesłankach: 1) biopsja wątroby nie jest rutynowym sposobem diagnozowania ostrych zakażeń (10), 2) badania wykazały, że bezobjawowi dawcy krwi z dodatnim wynikiem badania anti-HCV są zakażeni przewlekle lub są ozdowieńcami (18, 19) oraz 3) osoby bez objawów lub z łagodnymi dolegliwościami badane w stacji krwiodawstwa, na prośbę pacjenta, przed planowanym zabiegiem operacyjnym, w trakcie okresowego badania, których wynik badania jest dodatni zwykle są przewlekłymi nosicielami wirusa (10).

#### WNIOSKI

- 1) Dotychczas stosowane w diagnostyce i nadzorze epidemiologicznym kryteria nie pozwalają na pełną ocenę sytuacji epidemiologicznej wzv C.
- 2) Niezbędne jest ujednoczenie i uściślenie kryteriów rozpoznawania ostrych i przewlekłych zakażeń HCV stanowiących podstawę zgłaszania zachorowań.
- 3) Konieczna jest dalsza rejestracja zachorowań przewlekłych, w których nie wystąpił okres ostry lub przypadków nierozpoznanych i niezgłoszonych w okresie ostrym.
- 4) Wskazane byłoby prowadzenie szkoleń pracowników sfery zdrowia publicznego z zakresu nowoprzyjętych kryteriów.

*J Mazurek*

#### THE IMPACT OF THE CASE DEFINITION IN PUBLIC HEALTH SURVEILLANCE. ASSESSMENT OF THE NUMBER OF HEPATITIS C CASES

#### SUMMARY

**Background/Aims:** Hepatitis C cases in Poland are notified based on symptoms of hepatic disease and anti-HCV and/or PCR for HCV RNA test results. The purpose of this study was to make an effort to define hepatitis C for public health surveillance and assessment of the number of acute hepatitis C cases reported from Warsaw Voivodeship during 1998.

**Methods:** The 1998 hepatitis C infection case reports were analyzed. Additional data were collected through medical charts and laboratory reports review. The definition for an acute case of hepatitis C included: positive anti-HCV or PCR for HCV RNA, symptoms of acute hepatic disease, negative IgM anti-HAV, and negative IgM anti-HBc or HBsAg

**Results:** Of the 268 (99,3% of 270) available case reports, 15 (5,6%) were identified as acute cases of hepatitis C.

**Conclusion:** Currently used hepatitis C case criteria do not allowed for a proper assessment of the burden of disease. It is necessary to create explicit definition of acute and chronic hepatitis C cases for public health surveillance.

## PIŚMIENICTWO

1. CDC. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. *MMWR* 1998; 47:1-39.
2. CDC. A plan for the prevention and control of hepatitis C virus infection. 1998; p.1-29.
3. Państwowy Zakład Higieny i Ministerstwo Zdrowia. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce. Rok 1998. Warszawa 1999. p. 78-9.
4. Ministerstwo Zdrowia i Opieki Społecznej. Objasnienia do formularzy sprawozdawczych inspekcji sanitarnej. Warszawa 1998.
5. World Health Organization. Geneva. Hepatitis C: global prevalence. *Weekly Epi Rec*; 1997; 72: 341-3.
6. Kalinowska B, Malolepsza E, Magdzik W, Naruszewicz-Lesiuk D, Nowoslawski A. Częstość występowania typów wirusowego zapalenia wątroby w Polsce w 1988 roku. *Przegl Epidemiol* 1990; 44 (4): 273-8.
7. Juszczyk J. Wirusowe zapalenie wątroby typu C. *W: Medycyna Po Dyplomie* 1999; 8(7): 15-23.
8. CDC. Case definitions for infectious conditions under public health surveillance. *MMWR* 1997; 46: 1-55
9. WHO. Recommended Surveillance Standards. Second edition. <http://www.who.int/emc-documents/surveillance/whocdscsr92c.html>
10. Brown D, Manolakopoulous S, Dusheiko G. Diagnosis of acute and chronic hepatitis C. W „Viral Hepatitis” pod redakcją: Zuckerman AJ, Thomas HC. II wydanie. Churchill Livingstone 1998. p. 319-38.
11. Selvey LA, Lush D, Mistry SA, Sheridan JW, Krause V, Passaris I i wsp. Investigation of notifications of hepatitis C in 1994: the experience of three health departments. *Aust N Z J Public Health* 1996; 20: 525-9.
12. Levy BS, Mature J, Washburn JW. Intensive hepatitis surveillance in Minnesota: methods and results. *Am J Epidemiol* 1977; 105: 127-34.
13. Marier R. The reporting of communicable diseases. *Am J Epidemiol* 1977; 105: 587-90.
14. Alter MJ, Mares A, Hadler SC, Maynard JE. The effect of underreporting on the apparent incidence and epidemiology of acute viral hepatitis. *Am J Epidemiol* 1987 Jan;125(1):133-9
15. Roels TH, Christl M, Kazmierczak JJ, MacKenzie WR, Davis JP. Hepatitis A infections in Wisconsin: trends in incidence and factors affecting surveillance, 1986-1995. *WMJ* 1998; 97: 32-8.
16. Abdool Karim SS, Abdool Karim Q. Under-reporting in hepatitis B notifications. *S Afr Med J* 1991; 79(5): 242-4.
17. Magdzik W. Epidemiology of hepatitis A, B, C, D in Poland. *Centre Eur J Immunol* 1997; 22 (3): 143.
18. Alter HJ, Conry-Cantilena C, Melpolder J, De Tan, Van Raden M, Herion D i wsp. Hepatitis C in asymptomatic blood donors. *Hepatology* 1997; 26 (3 Suppl 1): 29-33S.
19. Okuda K. Natural history of chronic hepatitis C and hepatocellular carcinoma. W „Viral Hepatitis” pod redakcją: Zuckerman AJ, Thomas HC. II wydanie. Churchill Livingstone 1998. p. 309-18

**Adres autora:**

Jacek Mazurek

Zakład Epidemiologii Państwowego Zakładu Higieny

ul. Chocimska 24, 00-791 Warszawa

e-mail: [jmazurek@pzh.gov.pl](mailto:jmazurek@pzh.gov.pl)