

Anatol Panasiuk¹, Robert Flisiak¹, Iwona Mozer-Lisewska², Agnieszka Adamek², Małgorzata Tyczyno³, Waldemar Halota³, Małgorzata Pawłowska³, Janusz Stańczak⁴, Hanna Berak⁴, Marta Wawrzynowicz-Syczewska⁵, Anna Boroń-Kaczmarek⁵, Tadeusz Wojciech Łapiński¹, Anna Grzeszczuk¹, Anna Piekarska⁶, Krzysztof Tomaszewicz⁷, Maciej Jabłkowski⁸, Wiesław Kryczka⁹, Dorota Zarębska-Michaluk⁹, Piotr Stępień⁹, Aleksander Michał Garlicki¹⁰, Joanna Kozłowska¹¹, Alicja Wiercińska-Drapała¹¹, Ewelina Zasik¹², Waldemar Mazur¹², Bożena Dobracka¹³, Witold Dobracki¹³, Krzysztof Simon¹³, Józef Ryżko¹⁴, Joanna Pawłowska¹⁴, Katarzyna Dzierżanowska-Fangrat¹⁵, Danuta Januszkiewicz-Lewandowska¹⁶, Leszek Szenborn¹⁷, Izabela Zaleska¹⁷, Maria Rokitka¹⁸, Elżbieta Strawińska¹⁹, Katarzyna Balinowska¹⁹, Tomasz Smiatacz²⁰, Piotr Stalke²⁰, Katarzyna Sikorska²⁰, Anna Lakomy²¹, Maciej Zdrojewski²¹, Anna Lachowicz²²

WYSTĘPOWANIE GENOTYPÓW HCV W POLSCE

- ¹ Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii UM w Białymstoku
- ² Klinika Chorób Zakaźnych UM w Poznaniu
- ³ Wojewódzki Szpital Obserwacyjno-Zakaźny, Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych w Bydgoszczy,
- ⁴ Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie
- ⁵ Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii PUM w Szczecinie
- ⁶ Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii UM w Łodzi
- ⁷ Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych UM w Lublinie
- ⁸ Oddział Chorób Wątroby UM w Łodzi
- ⁹ Oddział Chorób Zakaźnych, WSzZ w Kielcach
- ¹⁰ Klinika chorób Zakaźnych UJ CM w Krakowie
- ¹¹ Klinika Hepatologii i Nabytych Niedoborów Immunologicznych, UM w Warszawie
- ¹² Oddział Obserwacyjno-Zakaźny, Hepatologii Zakaźnej i Nabytych Niedoborów Odporności, Szpital Specjalistyczny w Chorzowie
- ¹³ Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu
- ¹⁴ Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Zaburzeń Odżywiania, IP-CZD
- ¹⁵ Zakład Mikrobiologii Immunologii Klinicznej, IP-CZD
- ¹⁶ Instytut Genetyki Człowieka, PAN w Poznaniu
- ¹⁷ Klinika Pediatrii i Chorób Infekcyjnych, UM we Wrocławiu,
- ¹⁸ Wojewódzka Poradnia Chorób Infekcyjnych i Hepatologii Dzieci, Krakowski Szpital Specjalistyczny
- ¹⁹ Wojewódzki Szpital Obserwacyjno-Zakaźny w Toruniu
- ²⁰ Klinika Chorób Zakaźnych, UM w Gdańsku
- ²¹ Pomorskie Centrum Chorób Zakaźnych i Gruźlicy w Gdańsku
- ²² Oddział Obserwacyjno-Zakaźny, Szpital Powiatowy w Giżycku

STRESZCZENIE

Dotychczasowe doniesienia o występowaniu poszczególnych genotypów HCV w Polsce są niepełne. Celem pracy była analiza rozmieszczenia genotypów HCV uwzględniająca wiek zakażonych oraz występowanie zakażeń określonymi genotypami w ostatnich 10 latach w Polsce.

MATERIAŁ I METODY: Przeprowadzono wielośrodkową analizę występowania genotypów HCV w latach 2003-2012. Analizie poddano 14 651 osób zakażonych HCV pochodzących z 22 ośrodków w Polsce diagnozujących i leczących chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C. Dokonano analizy występowania genotypów w grupach wiekowych (<20rż, 20-40 rż, >40 rż) oraz w grupach ryzyka u współzakażonych HBV lub HIV.

WYNIKI. Zakażenie genotypem (G) 1 stwierdzono u 79,4%, G2 – 0,1%, G3 – 13,8%, G4 – 4,9%, G6 – 0,09% oraz zakażenia mieszane dwoma lub więcej genotypami u 1,6%. Nie stwierdzono występowania genotypu 5. Najczęstsze występowanie G1 odnotowano w województwie łódzkim (89,2%) i śląskim (86,7%), a najniższy w warmińsko-mazurskim (62,0%) oraz podlaskim (68,2%). Genotyp 3 najczęściej występuje w woj. warmińsko-mazurskim (28,1%), podlaskim (23,0%) a najrzadziej w małopolskim (7,9%) oraz łódzkim (9,0%). Genotyp 4 częściej stwierdza się w woj. kujawsko-pomorskim (11,7%) i podlaskim (8,6%), a stosunkowo rzadko w lubelskim (1,1%) oraz łódzkim (1,8%). Odsetek zakażonych G1 w latach 2003-2004 wynosił 72% i wzrósł do 85,6% w latach 2011-2012, czemu analogicznie towarzyszyło obniżenie odsetka zakażonych G3 z 17% do 8,4%. U współzakażonych HBV (n=83) G1 stwierdzano u 85,5%, G3 u 7,2%, G4 u 4,8%. Wśród współzakażonych HIV (n=391) stwierdza się znacznie niższy odsetek zakażeń G1 (33,0%), a wysoki G3 (40,4%) oraz G4 (24,0%).

WNIOSKI. Istnieje zmienność geograficzna występowania genotypów HCV na terenie Polski. W ostatnich 10 latach stwierdzono wzrost odsetka zakażeń G1, a zmniejszenie się odsetka zakażeń G3. W grupie zakażonych HCV/HIV częściej występuje genotyp G3 i G4 niż w grupie monoinfekcji HCV.

Słowa kluczowe: *HCV, genotyp HCV, epidemiologia HCV,*

Wirus zapalenia wątroby typu C (HCV) zidentyfikowany został w 1989 r i uznany za jeden z najczęstszych czynników etiologicznych chorób wątroby, będących przyczyną przewlekłego zapalenia wątroby, marskości wątroby oraz raka pierwotnego wątroby (1, 2). Najgroźniejszym powikłaniem przewlekłego zakażenia HCV jest postępujące włóknienie wątroby, które w ostateczności może prowadzić do marskości wątroby i niewydolności tego narządu (3, 4). Sprzyja temu brak objawów zakażenia prowadzący do utajonego rozwoju zaawansowanej choroby wątroby (5). Badania przesiewowe w dużej populacji wykazały występowanie zakażenia HCV u ok. 1,9% populacji polskiej (6). W związku z tym, że ok 80-85% zakażeń HCV przechodzi w postać przewlekłą, znaczna liczba chorych będzie wymagała terapii przeciwwirusowej (7).

Porównując sekwencję nukleotydów genomu HCV wykazano znaczące różnice pomiędzy poszczególnymi genotypami (G), sięgające 30-35% (8). Występowanie genotypów i podtypów HCV cechuje duże zróżnicowanie geograficzne (9). Genotypy 1, 2 i 3 są szeroko rozpowszechnione w USA, Europie, Australii oraz Wschodniej Azji (Chiny, Japonia, Tajwan). Genotyp 4 HCV dominuje w Środkowym Wschodzie, Egipcie i Centralnej Afryce. Genotyp 5 stwierdza się w Południowej Afryce, a genotyp 6 w Południowo-Wschodniej Afryce (9, 10).

Rola genotypów w progresji choroby pozostaje niejasna (11). Wiele czynników może wpływać na różnice patogenetyczne między genotypami. Do nich można zaliczyć m.in. wiek zakażonej osoby. W grupie osób starszych częściej występuje zakażenie G1 i równocześnie w tej grupie chorych częściej rozwija się marskość, niewydolność wątroby oraz HCC (11). Genotyp 1b częściej niż pozostałe towarzyszy ciężkim chorobom wątroby, ale z drugiej strony wykazano szybszą progresję stłuszczenia i włóknienia u zakażonych G3. Ostatnie badania wykazują, że u chorych z HCC

znacząco częściej występuje zakażenie genotypem 1b (11). Dotychczasowe badania przeprowadzone wśród ludzi i szympanów nie wykazały istotnych różnic biologicznych między poszczególnymi genotypami HCV. Wszystkie genotypy jak też podtypy HCV są zarówno hepatotropowe jak i chorobotwórcze oraz prowadzą do przewlekłego zakażenia. Genotyp HCV jest silnym i niezależnym czynnikiem prognostycznym efektywności leczenia warunkującym rodzaj i czas trwania terapii przeciwwirusowej. Zakażeni G1 lub 4 wymagają dłuższej, a przy tym mniej skutecznej terapii niż zakażeni G2 lub 3. Należy się spodziewać, że różnice w postępowaniu u zakażonych różnymi genotypami będą narastały wraz z pojawianiem się spodziewanych w najbliższych latach nowych możliwości terapeutycznych. Już teraz tzw. terapia trójlekowa zawierająca obok standardowego interferonu pegylowanego alfa (PegIFN-alfa) i rybawiryny (RBV) dodatkowo inhibitory proteazy (boceprewir lub telaprewir) może być stosowana wyłącznie u zakażonych genotypem 1 i wymaga zupełnie innego postępowania (7).

Wiedza o częstości występowania w populacji genotypów HCV jest ważna przy prognozowaniu farmakoeconomicznym terapii przeciwwirusowych. Aktualnie dostępne informacje o występowaniu poszczególnych genotypów HCV w Polsce są niepełne i pochodzą z małych badań obejmujących wybrane populacje lub obszary. Dlatego koniecznym stało się przedstawienie w niniejszej pracy analizy występowania genotypów HCV na terenie Polski w ostatnich 10 latach.

MATERIAŁ I METODY

Dane o występowaniu poszczególnych genotypów HCV uzyskano przy użyciu ankiety wypełnionej przez 22 ośrodki zajmujące się diagnostyką oraz leczeniem zakażeń wirusami hepatotropowymi w Polsce. Ankieta

skierowana do poszczególnych ośrodków zawierała pytania o liczbę osób z określonym genotypem (G1-G6) występującym u przewlekle zakażonych HCV w poszczególnych latach okresu 2003-2012 oraz w grupach wiekowych do 20 rż, 20-40 rż oraz powyżej 40 rż. Ponadto zebrano informację o występowaniu zakażeń więcej niż jednym genotypem HCV u jednego pacjenta. W ankiecie znalazły się również pytania dotyczące występowania określonych genotypów HCV u współzakażonych HIV lub HBV. Ze względu na brak oznaczeń podtypów 1a i 1b oraz 3a i 3b w części ośrodków, dokonano tylko częściowej analizy ich występowania w Polsce. Badanie ankietowe przeprowadzono w okresie kwiecień-listopad 2012.

WYNIKI

Analizie poddano dane 14 651 chorych pochodzących z 22 ośrodków zlokalizowanych na terenie 13 województw, u których w latach 2003-2012 rozpoznano zakażenie HCV oraz określono genotyp wirusa. Najczęściej stwierdzano zakażenie genotypem (G) 1, który występował u 79,4% chorych (Tab. I). W następnej kolejności pod względem częstości występowania wykazano zakażenie G3 u 13,8% oraz G4 u 4,9% chorych. Wykazano sporadyczne występowanie pozostałych genotypów HCV: G2 – 0,1%, G6 – 0,09%. Mieszane zakażenia dwoma lub więcej genotypami stwierdzono u 1,6% zakażonych HCV. Na terenie Polski w analizowanym okresie nie zarejestrowano zachorowania wywołanego genotypem 5 HCV. W grupie zakażonych G1 (n=1411, dane z 3 ośrodków) stwierdzono dominację genotypu 1b (97,5%). Najwyższy odsetek zakażeń G1 występuje w województwach: łódzkim (89,2%), śląskim (86,7%), wielkopolskim (85%), a najniższy w województwie warmińsko-mazurskim (62,0%) i podlaskim (68,2%). Analiza występowania zakażeń genotypem 3 HCV wykazała najwyższy odsetek w województwie warmińsko-mazurskim (28,1%) i podlaskim (23%), a najniższy w lubelskim (9,6%) i łódzkim (9,0%).

Zakażenie G4 HCV cechuje się dość dużą zmiennością występowania na terenie Polski. Najwyższy odsetek stwierdza się w województwie kujawsko-pomorskim gdzie sięga 11,7% populacji zakażonych HCV. Z kolei szczególnie niskie odsetki zakażonych G4 są obserwowane w województwach łódzkim (1,8%), śląskim (1%) oraz lubelskim (1,1%).

Zakażenia mieszane rozpoznawano najczęściej w województwie mazowieckim (4,4 – 9,7% wszystkich zakażeń HCV) oraz lubelskim (5%).

Dokonano analizy występowania genotypów w określonych przedziałach wiekowych (Tab. II). Zakażenie HCV G1 dominuje u chorych po 40 roku życia (83,2%), a najniższy odsetek zakażeń występuje w gru-

pie wiekowej 20-40 rż (75,9%). Najwyższy odsetek zakażeń G3 występuje u osób w wieku 20-40 rż (16,8%) i tylko nieznacznie zmniejsza się u osób po 40 rż. Jednak można przyjąć że jest on dwukrotnie mniejszy u osób poniżej 20 rż w porównaniu z chorymi w wieku powyżej 20 rż. Zakażenie G4 HCV u dzieci i młodzieży do 20 rż jest wyjątkowo wysokie i występuje u 11,4%, a trend ten stwierdzono przede wszystkim w województwie kujawsko-pomorskim. Wraz z wiekiem ryzyko zakażenia G4 zmniejsza się do 6,1% u osób w wieku 20-40 rż i do 2,6% po 40 rż.

W Polsce w ostatnich 10 latach obserwuje się narastanie częstości zakażeń G1 (Tab. III). W latach 2003-2004 odsetek zakażonych G1 wynosił 72%, a w kolejnych latach wzrastał osiągając 85,6% w latach 2011-2012. Odwrotną tendencję obserwowano w przypadku zakażeń G3. Przed 10 laty odsetek zakażonych G3 wynosił 17,9%, a w ostatnich latach obniżył się do 8,4%. W latach 2003-2004 odsetek zakażonych G4 wynosił 9%, ale na przestrzeni ostatnich 8 lat częstość rozpoznawania zakażenia G4 pozostaje na niezmiennym poziomie ok. 4-5%. Na przestrzeni 10 lat zakażenia mieszane HCV notowano na niezmiennym poziomie 1-2%. Zakażenia genotypami 2 oraz 6 występuje bez istotnych wahań częstości w ostatnich 10 latach.

W populacji zidentyfikowanych 83 współzakażonych HBV zakażenie G1 HCV stwierdzano u 85,5%, G3 u 7,2%, a G4 u 4,8% (Tab. IV). Wśród 391 współzakażonych HIV zakażenie genotypem 1 wykazano zaledwie u 33%, G3 u 40,4%, a G4 u 24% (Tab. V).

DYSKUSJA

Skala zagrożenia zakażeniem HCV jest zmienna i zależy od wielu, nie do końca zidentyfikowanych czynników. Istnieją duże różnice w zapadalności na zakażenie HCV w różnych regionach Europy (Tab. V). Wiedza o tym jest dość zróżnicowana, a spowodowane to jest m. in. brakiem jednolitych badań przesiewowych. Orientacyjne dane wykazują, że na świecie zakażonych HCV jest ok. 3%, co daje liczbę ok. 170-190 milionów osób, a rocznie zakażeniu ulega ok 3-4 mln osób. W Polsce w zależności od populacji badanej notuje się różny odsetek zakażeń HCV. Najniższe odsetki występowania przeciwciał anti-HCV stwierdzano u pierwszorazowych krwiodawców – 0,48%, przy czym w grupie tej obecność HCV-RNA potwierdzono u zaledwie 18% (12). Wydaje się, że w ostatnich latach uległa zmiana dróg zakażenia HCV. Do roku 1989 dominowały zakażenia potrasfuzyjne, które obecnie są rzadkością (13). Stałego źródła zakażeń HCV upatruje się nadal w procedurach chirurgicznych, stomatologicznych, kosmetycznych (tatuaze), urazach komunikacyjnych, narkomanii dożyłnej, rzadziej kontaktach seksualnych

(14, 15). Niemieckie badania analizujące drogę zakażenia u 259 chorych z ostrym wzwC wykazały, że u 28% była to infekcja jatrogena (9). W Polsce ok. 70% osób używających dożylnie narkotyki jest zakażonych HCV, z tego część osób jest współzakażonych HIV. W grupach podwyższonego ryzyka, zwłaszcza wśród zakażonych HIV zagrożenie nie zmniejsza się, zmieniają się jedynie drogi zakażenia, mniejszą rolę odgrywają iniekcje dożylnie, a zwiększa się zagrożenie drogą seksualną, głównie w grupie MSM.

Ustalenie proporcji poszczególnych genotypów wśród chorych z HCV ma znaczenie w prowadzeniu odpowiedniej polityki zdrowotnej państwa m.in. w prognozowaniu następstw zakażenia, a także oceny skuteczności i kosztów terapii w danej populacji, regionie lub w przypadku wprowadzania nowych metod terapeutycznych.

Genotyp 1 dominuje wśród zakażeń HCV w Europie i Ameryce Północnej. W różnych regionach świata istnieje dość duża zmienność występowania jego podtypów HCV (Tab. VI) (9). Przeprowadzone badania występowania genotypów HCV wykazały różnorodność w ich rozmieszczeniu na terenie Polski. Wynika to prawdopodobnie z różnych dróg transmisji zakażenia lub częstszego występowania określonych genotypów w lokalnych społecznościach. W Polsce genotyp 1 jest dominującym wśród innych i w zależności od regionu występuje u 62-89,2% zakażonych HCV. Występowanie podtypów G1 poddano jedynie częściowej analizie ze względu na niepełne dane uzyskane w ankietach. Jednak wskazuje ona na zdecydowaną dominację podtypu 1b. Wśród osób zakażonych HIV stwierdzono występowanie genotypu 1 jedynie u 33%. Niewątpliwie wynika to z określonych dróg zakażeń oraz występowania innych genotypów HCV w tej grupie chorych. Na przestrzeni ostatnich 10 lat notuje się wzrost zachorowań wywołanych G1 HCV (z 72% w 2003-2004 r do 85,6% w 2011-2012). Przyczyną trendu wzrostowego na przestrzeni ostatnich lat może być szybsza eliminacja ze środowiska zakażeń G3, które łatwiej poddają się terapii. Podobne trendy obserwuje się w innych regionach Europy. Zakażenia G1 HCV dominują u osób po 40 rż (83,2) podczas gdy w grupie wiekowej 20-40 lat u 75,9%. Podobne występowanie G1 HCV w Europie stwierdza się w Czechach (79,3%) oraz Węgrzech (85,5%).

Zakażenia G3 HCV są również zmienne w skali kraju i stanowią od 7,9% do 28,1% wszystkich zakażeń. Najwyższy odsetek zakażonych G3 występuje w regionach północno-wschodniej Polski (woj. podlaskie i warmińsko-mazurskie). W krajach europejskich zakażenie G3 cechuje się dużą różnorodnością występowania od 3,5% w Węgrzech do 40% w Anglii (9). Jak wynika z danych u osób współzakażonych HIV, G3 jest najczęściej stwierdzanym genotypem (40,4%). Częstość zakażeń wywołanych genotypem 3 w ostatnich

10 latach zmniejszała się z 17,9% (2003-2004) do 8,5% w ostatnich 2 latach. Analiza zakażeń G3 w grupach wiekowych wykazuje niewielki odsetek u osób < 20 rż (7,1%) podczas gdy u 20-40rż jest przyczyną zachorowań u 16,8% zakażonych HCV. Dominacja G3 wśród zakażonych HIV, którzy w Polsce w znaczącej części ulegli zakażeniu podczas stosowania dożylnych narkotyków i ich rzadsze występowanie wśród osób młodszych wskazuje, że przyczyną obniżenia częstości zakażeń G3 w kolejnych latach obserwacji może być mniejsza popularność dożylnych narkotyków i lepsze warunki ich przyjmowania (lepsza dostępność igieł i strzykawek jednorazowych).

Podobnie zmienne jest występowanie w Polsce genotypu 4 i stanowi w zależności od regionu Polski od 1,0% do 11,7% wszystkich genotypów. W Europie G4 występuje z częstością powyżej 10% jedynie w Hiszpanii, Grecji oraz Szwajcarii. Natomiast w Egipcie dotyczy blisko 90% zakażonych (9). Wielokrotnie większy odsetek zakażonych G4 (24%) stwierdza się u osób współzakażonych HIV oraz u osób w wieku poniżej 20 rż (11,4%). Wraz z wiekiem zmniejsza się częstość zakażenia G4 do 6,1% (20-40 rż) i 2,8% u osób powyżej 40 rż. W ostatnich 8 latach częstość zakażenia G4 utrzymuje się na podobnym poziomie 4,0% - 5,0%. W Polsce występują pojedyncze zachorowania wywołane genotypem 2 oraz 6. Nie stwierdzono zakażeń genotypem 5 HCV.

W Polsce obserwuje się duże wahania zapadalności na HCV na przestrzeni kolejnych lat oraz zróżnicowanie występowania w zależności od terytorium oraz środowiska, zawodów (16, 17). Zapadalność na zakażenie HCV (a właściwie „raportowalność”) zanotowana w 2011 roku w woj. śląskim wynosiła 2,92 (na 100 tys. mieszkańców), podczas gdy w tym samym okresie w świętokrzyskim 13,88 (18). Niestety wskaźniki te nie odzwierciedlają stanu faktycznego ze względu na brak jednolitego programu badań przesiewowych i różnice w sposobie zbierania danych i ich raportowania. Stwierdza się również duże różnice w zapadalności między środowiskiem wiejskim i miejskim oraz między miastami o różnych wielkościach, co wynikać może z dostępności placówek opieki zdrowotnej. Zmienna jest również zapadalność między kobietami i mężczyznami wahająca się dodatkowo w zależności od wieku (19). Rejestrowane zakażenia HCV do 2004 r. nie przekraczały 2000 przypadków rocznie, w latach 2005 i 2006 nastąpił znaczny wzrost zgłaszalności do ok 3000 zachorowań rocznie wynikający głównie ze zmiany sposobu raportowania, a w kolejnych latach liczba rejestrowanych nowych zachorowań zmniejszała się (19). Dane uzyskiwane w Regionalnych Stacjach Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa wykazują tendencję spadkową odsetka występowania przeciwciał anti-HCV wśród krwiodawców pierwszorazowych i wielokrot-

nych, ale nie jest pewne czy są to trendy trwałe (12, 20). Należy zauważyć, że zwiększa się świadomość społeczeństwa na temat zakażeń HCV, o czym świadczy częstsze wykonywanie badań przesiewowe w grupach zwiększonego ryzyka. Zakładając najwyższą roczną zarejestrowaną zapadalność na zakażenie HCV, należy przyjąć, że w Polsce na przestrzeni 20 lat (od 1993 roku) rozpoznano je u niespełna 60 tys. osób.

Podsumowując przeprowadzone badania należy podkreślić zmienność częstości występowania poszczególnych genotypów HCV na terenie Polski. Podobnie jak w krajach Europy dominującym genotypem jest G1 HCV. Wykazano, że na przestrzeni ostatnich 10 lat zwiększa się populacja zakażonych G1, a zmniejsza G3 oraz G4. Również w zależności od wieku zakażonych

obserwuje się zmienne trendy zakażeń różnymi genotypami. Dalsze badania powinny zostać ukierunkowane na dokładną analizę dróg zakażeń.

Otrzymano: 11.02.2013 r.

Zaakceptowano do druku: 13.02.2013 r.

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. Anatol Panasiuk
Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
Ul. Żurawia 14, 15-540 Białystok
Tel/fax 0048 857416921
e-mail: anatol@panasiuk.pl