

Epidemiologie infekce VH-C ve světě (Global epidemiology of hepatitis C virus infection)

Colin W Shepard, Lyn Finelli, Miriam J Alter
Lancet Infect Dis 2005; Vol.5, September, s. 558-567
Volně přeložil a zkrátil MUDr. Vladimír Plesník

Souhrn: Virus hepatitidy typu C (VHC) je na celém světě hlavním původcem onemocnění jater a v budoucnosti i potenciální příčinou významného podílu nemocnosti a úmrtnosti. Složitost a nejasnost geografické distribuce nákaz VHC a chronické hepatitidy VH-C, objasnění s ní spojených rizik a zhodnocení kofaktorů které urychlují progresi infekce VHC, to jsou hlavní důvody potíží při prevenci a potlačování této infekce. Protože není k dispozici žádná vakcína ani poexpoziční profylaxe VH-C, je nutné soustředit snahu o primární prevenci na zdravotní nezávadnost krevních převodů v rozvojových zemích, na bezpečnost parenterálních zákroků ve zdravotnictví i jinde a na snižování počtu osob, které začínají s injekční aplikací drog.

Úvod

Od objevu viru VHC v roce 1989 se ukázalo, že je hlavním původcem chronického onemocnění jater na celém světě. V současnosti odhaduje Světová zdravotnická organizace prevalenci infekce VHC na 2 %, což představuje 123 miliony osob. VH-C je ve vyspělých státech nejčastějším důvodem transplantace jater a nejběžnější chronickou infekcí, šířící se krví, v USA.

Prevalence

Většina zpráv o celosvětové epidemiologii VH-C je založena hlavně na studiích seroprevalence VHC. Jsou to typické průřezové studie, prováděné u vybraných skupin obyvatel, tj u dárců krve, nebo u pacientů s chronickou jaterní nemocí. Nejsou proto reprezentativní pro obyvatelstvo nebo lokalitu, ve které byly uskutečněny. Vyšetření reprezentativního vzorku celé populace by bylo mnohem cennější, ale takové studie nelze většinou realizovat.

Nicméně již několik let oznamuje SZO údaje o celosvětové prevalenci infekce VHC, vycházející z publikovaných, nebo poskytnutých informací. Ačkoliv infekce VHC je endemická na celém světě, jsou velké rozdíly prevalence v různých oblastech světa. Státy s nejvyšší hlášenou prevalencí infekce VHC jsou v Africe a Asii. Nižší prevalence je v průmyslových zemích USA, severní a západní Evropy a v Austrálii. Velké, průmyslově vyspělé státy, s poměrně nízkou seroprevalencí VHC, jsou Německo (0,6 %), Kanada (0,8 %), Francie (1,1 %) a Austrálie (1,1 %). O málo vyšší seroprevalenci mají USA (1,8 %), Japonsko (1,5 – 2,3 %) a Itálie (2,2 %).

U obyvatel Číny, tvořících jednu pětinu všech lidí na Zemi, byla hlášena 3,2 % seroprevalence. Obyvatelé Indie představují druhou pětinu lidstva. V jedné studii našli infekci VHC u 0,9 % populace. V Indonésii zjistili seroprevalenci 2,1 %, ale vyšetřovali jen dobrovolné dárce krve. Podrobnější údaje jsou z Pakistanu, kde v jednotlivých studiích byla seroprevalence od 2,4 do 6,5 %. Nejvyšší seroprevalenci (22 %) má Egypt s asi 73 milionovou populací.

Hlášená prevalence infekce VHC v šesti státech s největším počtem obyvatel

Stát	Odhad počtu obyvatel r. 2004 v milionech	Odhad seroprevalence VHC v %	Vyšetřená populační skupina
Čína	1 300	3,2	Reprezent. vzorek populace (n=68 000)
Indie	1 087	0,9	Obyvat. v Západ. Bengálsku (n=3 579)
USA	294	1,8	Reprezent. vzorek populace (n=21 214)
Indonésie	219	2,1	Neplacení dárce krve (n= 7 572)
Brazílie	179	1,1	Neplacení dárce krve (n= 66 414)
Pákistán	159	4,0	Neplacení dárce krve (n= 103 858)

Incidence a trendy infekce VHC

Infekce VHC má akutní a chronickou podobu, avšak velká část nemocnosti hepatitidou typu C souvisí s rozvojem chronického onemocnění jater u osob, které se nakazily již před lety. Velikost nemocnosti lze odvodit z velikosti dřívější a současné incidence nákazy VHC. Je však velmi obtížné zjistit tuto incidenci, protože většina nálezů VHC probíhá zpočátku asymptomaticky a dosavadní metody vyšetření nedokáží rozlišit nákazu akutní od chronické, či prožitě. Hlášení akutních případů HV-C zřejmě neodpovídá, ani v zemích s velmi dobrým systémem surveillance skutečné incidenci nákazy.

Přímé zjišťování incidence nákazy virem HC je obtížné a nepraktické, proto výzkum ke stanovení trendu incidence využívá matematické modelování. Využito bylo hlavně ve vyspělých státech, v nichž je známá seroprevalence v různých věkových skupinách. Je založeno na předpokladu, že současná prevalence osob s anti-VHC je kumulativním obrazem rizika akvirace nákazy. Model vycházející z amerických podkladů svědčí o nízké incidenci nákazy před rokem 1965 (0-44 na 100.000 obyvj.), o období narůstající incidence od r. 1965 až 1980 a o vysoké incidenci nákazy (100-200/100.000) po roce 1980. Francouzský model, založený na průřezových studiích seroprevalence a sledování úmrtnosti na Ca jater, ukázal stejný trend stoupající incidence nákazy VHC do osmdesátých let 20. století. Také model opírající se o australská data svědčí o stálém růstu incidence nákazy VHC od r.1961 do 2001. Naopak v USA zjistili stálý a značný pokles incidence během devadesátých let 20. století, podobný trend uvádí i Italové. Nicméně výsledky modelů předvídají vzestup počtu následků infekce virem HC v příštích dekádách.

Cesty přenosu viru hepatitidy typu C

Nejčastěji uváděným důvodem celosvětového šíření VHC jsou převody krve od nevyšetřených dárců, injekční aplikace drog a parenterální zákroky. Ve vyspělých státech prokázali, že hlavní cestou přenosu VHC v zemi je v posledních několika dekádách injekční aplikace drog. V rozvojových zemích se nejspíše na přenosu uplatňuje nesterilní injekční praxe a transfuze krve. Takový způsob přenosu měl ve vyspělých státech místo před 30-50 lety a v hyperendemických lokalitách se může ještě uplatňovat.

Injekční aplikace drog

V USA a Austrálii, kde mají nejvyšší seroprevalenci u osob středního věku, je injekční aplikace drog hlavní cestou přenosu VHC již déle než 30 let. Způsobila 68%, resp. 80% dnes existujících nálezů. Prevalence infekce VHC mezi osobami, které si drogu aplikují injekčně po 6 a více let, je vysoká (64-94 %). Zdá se, že k nákaze dojde krátce po zahájení injekční aplikace, protože koncem osmdesátých let zjistili u osob beroucích drogu méně než rok 65% prevalence nákazy VHC. K udržení přenosu VHC v populaci stačí méně partnerů aplikujících si drogy, než kolik je třeba k cirkulaci jiných

agens šířících se krví. Na přenosu se podílí nepřímá společná konzumace drog a injekční praktiky, např. aplikace drogy stříkačkou, kterou ke stejnému účelu užila jiná osoba, používání společných tamponů, nádobek pro míchání a zahřívání drogy i proplachovací vody.

Také v některých evropských státech zjistili, že injekční aplikace drog je hlavním důvodem přenosu infekce VHC v zemi. V Norsku uvedlo v anamnéze 67 % současně infikovaných osob injekční aplikaci drog. V Itálii se takto infikovalo 60 % patnácti- až dvacetičtyřletých pacientů. Podobná situace je v Anglii i ve Francii. Údaje z rozvojových zemí prakticky chybí.

Nesterilní aplikace léků

Ve vyspělých zemích je podíl zdravotnických zařízení na přenosu VHC asi nízký i když byl hlášen nemalý počet drobných epidemií následkem chybných aseptických technik a nedostatečné kontroly nemocničních nákaz (NN). Zato rozvojové země trpí nedostatkem, nebo úplným chyběním zásob sterilních stříkaček a jehel. Řada nezdravotníků činí parenterální zákroky a aplikují v injekční podobě léky, které je možné podat také orálně. Za těchto okolností dostane člověk během svého života řadu kontaminovaných injekcí, což představuje narůstající kumulativní riziko nákazy VHC.

Hlavní cestou přenosu VHC jsou v některých zemích kontaminované injekční pomůcky, což platí i o zemích s největším počtem obyvatel na světě. V Egyptě, majícím největší ve světě hlášenou seroprevalenci nákazy VHC, došlo k přenosu viru kontaminovanými skleněnými stříkačkami, používanými při celonárodní akci terapie schistosomózy v letech 1960-1987. U pacientů, léčených v Indii pro nemoc kala-azar sériemi injekcí, zjistili seroprevalenci VHC u 31,1 %, tedy mnohem vyšší než u jiných hospitalizovaných či ambulantních pacientů. Sérologické přehledy v řadě států prokázaly vyšší prevalenci VHC jak u osob léčených ve zdravotnických zařízeních sériemi injekcí, tak u osob, které se podrobily parenterálním, převážně injekčním zákrokům u různých léčitelů. Používaly byly v té době jen opakovaně sterilizované stříkačky a jehly, při čemž o kvalitě jejich mechanické očisty a sterilizačního procesu je možné vážně pochybovat.

Na základě opakovaných zjištění, že stále dochází k přenosu VHC a jiných krví přenosných agens následkem užívání kontaminovaných injekčních pomůcek, rozhodla se SZO koordinovat Safe Injection Global Network- SIGN (Celosvětový program bezpečné injekční praxe). Na něm se podílí také vlády, mezinárodní zdravotnické organizace, společnosti i významné osobnosti. SZO poskytlo prostředky na bezpečnou injekční techniku ve státech, v nichž se předpokládá mimořádně častý přenos virových infekcí šířících se krví ve zdravotnických zařízeních. Modely SZO ukázaly, že nesterilní injekce se v roce 2000 podílely na vzniku asi 2 milionů nových infekcí VHC. Nejčastěji se injekční pomůcky opakovaně užívaly na Středním Východě, jihovýchodní Asii a v Západním Pacifiku.

Krevní převody

Transfuze krve je velmi závažnou cestou přenosu VHC. Většina průmyslově vyspělých států používala v posledních 40 letech různé metody k omezení rizika vzniku potransfuzních infekcí VHC. Patří mezi ně systém odběrů krve od dobrovolných-neplacených dárců, vyšetřování krve jaterními testy (ALT), skrínig potencionálních dárců dle anamnézy zaměřené na rizikové faktory vedoucí k častějšímu vzniku infekce VHC, nověji pak testování anti-VHC a zjišťování přítomnosti nukleové kyseliny VHC. V současnosti je ve většině vyspělých států převod krve od takto vyšetřených dárců

natolik bezpečný, že klasickými metodami nelze prokázat vznik nových potransfuzních nákaz VHC.

Situace v jiných zemích se však téměř nezměnila. Příčin je několik, např. nedostatek krve po vyrazení placených dárců, nepostačující dohled na transfuzní služby, včetně náboru a výběru dárců, chybění bezpečné manipulace s transfuzními pomůckami i s odebranou krví, ale i nedostatek financí pro transfuzní službu a podvodná činnost různých organizací nabízejících dodávky krve a krevních derivátů.

Jiné cesty přenosu VHC

Ve srovnání se závažnými či opakovanými perkutánními expozicemi je přenos VHC při práci nebo sexu méně častý. Profesionální, perinatální ani pohlavní přenos nevede k častějšímu přenosu VHC ani v některé populační skupině, ani v některé lokalitě. Profesionální přenos se týká hlavně zdravotnických pracovníků, kteří se poranili o kontaminovanou jehlu; pozorovaná incidence je jen 0,3 %. Frekvence perinatálního přenosu od VHC- infikovaných rodiček je asi 2,7 – 8,4 %, častější bývá od matek současně infikovaných HIV a VHC. Pohlavní styk s infikovaným partnerem nebo promiskuita představují větší riziko infekce VHC, ale přenos VHC je mnohem méně častý než přenos jiných virů, přenášejících se pohlavním stykem.

K dalším cestám přenosu VHC patří procedury kosmetické, religiozní a spojené s životním stylem. Je to např. tetování, piercing, holení, rituální skarifikace, obřízka, akupunktura a sázení baněk.

Epidemiologie faktorů urychlujících a zhoršujících průběh infekce VHC

Na rychlé progresi infekce VHC do cirhosisy jater, nebo na častějším vzniku komplikací chronického onemocnění jater a hepatocelulárního karcinomu (Ca jater), se podílí několik faktorů. Patří k nim mužské pohlaví, vyšší věk v době nákazy, obezita, koinfekce virem hepatitidy typu B (VHB), virem HIV a požívání alkoholu. Dále se zaměříme jen na faktory, které můžeme ovlivňovat.

Současná infekce VHC a HIV

Podle současných zkušeností probíhá infekce VHC u HIV-pozitivních osob jako oportunní nákaza. V době před zavedením vysoce účinné antiretrovirové terapie (HAART) kombinovaná nákaza HIV a VHC vedla k rychlejší progresi nemoci jater a ke zkrácení doby života. Novější pozorování u HIV-pozitivních Američanů naznačují, že koinfekce s VHC nemusí zvyšovat riziko úmrtí, urychlovat vznik AIDS, nebo měnit imunologickou odpověď na HAART. Přes dobrý vliv HAART u koinfekce HIV + VHC zůstává chronická hepatitida stále hlavní příčinou úmrtí HIV infikovaných osob. Ukázalo se také, že u osob léčených HAART je nákaza VHC velkým rizikem pro vznik lékové hepatotoxicity. Pro případ, že antiretrovirotika budou v rozvojových zemích častěji dostupná, je to závažné zjištění.

Údaje o prevalenci HIV+VHC koinfekce v běžné populaci průmyslových států prakticky chybí. Odhady u různých skupin osob z USA a Evropy kolísají mezi 16 – 33 %. Např. primárně HIV-pozitivní hemofilici jsou téměř všichni nakaženi také VHC. Stejná situace je u injekčních toxikomanů. Ale u HIV-pozitivních homosexuálů je seroprevalence VHC mnohem menší (3,7-6,9 %).

Prevalence koinfekce HIV + VHC v rozvojových zemích je ještě méně jasná. Při jedné epidemii HIV mezi dětmi z Lybie, vzniklé následkem používání nesterilních injekčních pomůcek, zjistili, že 47 % dětí je současně infikováno HIV i VHC. Zdá se, že hlavní příčinou koinfekce v rozvojových zemích jsou parenterální zákroky prováděné nesterilními pomůckami.

Současná infekce VHC a VHB

Tato kombinace u osob s chronickou hepatitidou se vyznačuje mnohem těžším klinickým i histologickým obrazem, než jaký je u osob infikovaných pouze VHC. Zdá se, že oba viry se synergicky podílí na změnách vedoucích k Ca jater. Seroprevalence koinfekce VHB a VHC je velmi málo prozkoumaná. Většina publikovaných údajů se týká rizikových skupin, jako jsou pacienti s chronickou hepatitidou a injekční toxikomani. Na Novém Zélandu v jedné studii mělo 10% nosičů HBsAg také anti-VHC, v Itálii to bylo 7 % nosičů HBsAg.

Požívání alkoholu

Konzumace většího množství alkoholu je spojena s rychlým průběhem chronické hepatitidy. U pacientů požívajících denně více jak 50g alkoholu, to je množství odpovídající asi 330 ml piva, 120 ml vína, nebo 40 ml lihoviny, je častější progresse fibrosy jater, vzniku cirhózy a úmrtí na chronickou VH-C. Toto pozorování platí jak pro vyspělé, tak pro rozvojové země.

Chronická hepatitida a hepatocelulární karcinom

Dopad současných a budoucích následků komplikací vyvolávaných VHC je patrný ze současného trendu úmrtnosti na chronickou hepatitidu a Ca jater. Vzrůstající incidence Ca jater se přičítá vysoké prevalenci infekce VHC v řadě průmyslových zemí, včetně Japonska, Španělska, Francie a Itálie, která tam dosahuje 50-70 %. Výskyt Ca jater stoupá s věkem pacienta a délkou jeho infekce VHC.

Možnosti léčby

Terapie infekce VHC pomocí interferonu, která byla zavedena ještě před objevem viru HC roku 1989, je významnou složkou sekundární prevence nemocnosti a úmrtnosti na infekci VHC. Ačkoli profylaktické podávání interferonu po expozici nákaze zatím nepodporují žádná data, terapie nově získaných infekcí VHC je v 80-98 % případech úspěšná. Zobecnění tohoto zjištění vyžaduje opatrnost, neboť studie se uskutečnily hlavně u nemocných a proto je nelze vztahovat na většinu nově infikovaných osob. Chronická VH-C vzniká u 60-85 % nově infikovaných osob a souvislost mezi potížemi na počátku nemoci se vznikem chronické VH-C je nejasná. Kombinovaná terapie pegylovanými interferony a ribavirinem se užívá od roku 2001. Trvale dobrých výsledků dosahuje v závislosti na genotypu viru u 42 – 85 % pacientů s chronickou VH-C. Jsou již prvé známky toho, že terapie interferony zlepšuje prognózu chronické VH-C u těch pacientů, kteří reagují na tuto léčbu. V souvislosti s trvalejším poklesem viremie a zlepšením histologie jaterní tkáně lze předpokládat, že bude možné spolehlivěji dokázat význam terapie pro snížení úmrtnosti na chronickou VH-C.

V zemích, kde primární prevence infekce VHC spočívá v zavedení bezpečných transfuzních a injekčních postupů, je sekundární prevence nemocnosti a úmrtnosti na infekci VHC logicky založena na terapii interferony. Náklady na současné postupy jsou však vysoké, činí 25 000 USD pro obvyklý 48-týdenní kurs při infekci VHC genotypu 1. S přihlédnutím k exponenciálnímu růstu počtu onemocnění jater následkem infekce VHC během nejbližších deseti let, který předvídá matematický model, nelze se divit obavám politiků a pojišťoven, zda vůbec bude možné uhradit terapii většiny osob infikovaných VHC. Tyto obavy sdílí řada vyspělých států.

Závěry

Spolehlivé epidemiologické údaje jsou nezbytné pro všechny snahy o prevenci a kontrolu VH-C. Epidemiologie nákaz virem VHC v rozvojových zemích není dosud jasná, je tam třeba získat prostředky na kvalitní studie seroprevalance a na objasnění hlavních cest přenosu VHC.

Mezi nejčastěji uváděné rizikové faktory, vedoucí ve světě k častému přenosu VHC, patří transfuze krve, injekční aplikace drog a nesterilní postupy ve zdravotnictví. Ve vyspělých státech se všeobecně uvádí jako hlavní příčina nových infekcí VHC injekční aplikace drog, kdežto podle nevelkých studií z rozvojových států se zdá, že hlavní cestou přenosu je nesterilní injekční technika a transfuze. V každé populaci a oblasti světa je profesionální, perinatální či sexuální přenos VHC méně významný, než převody většího množství krve nebo opakované perkutánní zákroky.

Přítomnost kofaktorů, urychlujících progresi chronické infekce VHC, zejména současná nákaza HIV, HBV a konzumace alkoholu, má zřejmě velký vliv na velikost zdravotních a komunálních ztrát. Zprávy z vyspělých států naznačují, že HIV koinfekce a požívání alkoholu jsou běžné mezi VHC-infikovanými lidmi. Epidemiologie těchto kofaktorů mezi VHC-infikovanými v rozvojových zemích je dosud málo známá a vyžaduje další studium.

Velkou část škod vyvolávaných infekcí VHC představuje vznik chronické hepatitidy a karcinomu jater u osob, které se infikovaly již o několik desetiletí dříve. Právem lze předpokládat, že v řadě vyspělých států ještě v následujících desetiletích poroste incidence komplikací vyvolaných infekcí VHC. Odhad situace v rozvojových zemích je obtížnější. S přihlédnutím k nižšímu průměrnému věku dožití lze očekávat, že většina VHC-infikovaných osob zemře již před vznikem komplikací této infekce.

Protože není vakcína ani poexpoziční profylaxe VHC je třeba směřovat primární prevenci infekce VHC na zajištění nezávadných krevních zásob v rozvojových zemích, na bezpečnou injekční praxi ve zdravotnických i jiných zařízeních a na snižování počtu osob, které začínají s injekční aplikací drog. Prevenci VHC lze výhodně spojit s programy prevence infekce HIV a VHB. Skríníng a vyšetřování dárců krve, spolu s inaktivací viru v preparátech připravovaných z plasmy, velmi úspěšně chrání před novými infekcemi. V chudších státech je třeba na tyto postupy zajistit prostředky. V průmyslově vyspělých státech je nutné rozšiřovat mezi osobami s rizikovými způsoby aplikace drog informace o možnostech ochrany před nákazou.

Osoby infikované VHC je vhodné informovat o možnostech omezovat riziko přenosu nákazy na jiné a o zásadách vedoucích k minimalizaci nebezpečí vzniku komplikací této infekce. Součástí sekundární prevence by měla být opakovaná kontrola zdravotního stavu infikovaných osob a zvážení jejich léčby antivirotyky, stejně jako existence programů k zajištění realizace těchto opatření.