

# **Ocena rozpowszechnienia zakażeń HBV w populacji osób dorosłych w Polsce – 20 lat po wprowadzeniu powszechnych szczepień przeciwko wzv B**

**lek. med. Małgorzata Stępień**

**Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru**

**Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego PZH – Państwowy Instytut Badawczy**

**Rozprawa doktorska w naukach o zdrowiu**

**Promotor: dr hab. n. o zdr. Magdalena Rosińska, prof. NIZP PZH – PIB**

## **STRESZCZENIE**

Wirusowe zapalenia wątroby typu B i C zaliczane są przez WHO do największych zagrożeń epidemicznych na świecie, według szacunkowych danych z 2016 r. ok. 292 mln osób było zakażonych przewlekle wirusem HBV, co stanowiło 3,9% populacji światowej. Z powodu przewlekłego wzv B oraz jego późnych następstw w postaci marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego umiera rocznie na całym świecie ponad 800 tys. osób. Wprowadzanie masowych szczepień przeciwko wzv B od lat 80. XX w. (w Polsce szczepienia powszechne noworodków od lat 1994-96) przyniosło wielki sukces w zapobieganiu nowym zakażeniom, jednak większość osób zakażonych przewlekle HBV urodziła się przed wprowadzeniem powszechnych programów szczepień noworodków. W ciągu pierwszych 15 lat XXI w. odnotowano na świecie wzrost umieralności z powodu wzv B i jego następstw o 22%, co stało się jednym z powodów dla podjęcia skoordynowanych działań mających na celu poprawę wykrywania i zwalczania zakażeń przewlekłych oraz zapobiegania nowym zakażeniom. W 2016 r. Światowe Zgromadzenie Zdrowia przyjęło pierwszą globalną strategię mającą na celu wyeliminowanie wirusowych zapaleń wątroby jako problemu zdrowia publicznego. W odniesieniu do wzv typu B celem do osiągnięcia w 2030 r. jest m.in. uzyskanie 90% stanu zaszczepienia dzieci trzema dawkami szczepionki przeciw wzv B, wykrycie 90% wszystkich zakażonych przewlekle HBV oraz objęcie leczeniem 80% zdiagnozowanych chorych. Ocena aktualnego rozpowszechnienia zakażeń HBV w kraju jest niezbędna dla zaplanowania działań zgodnie z przyjętym również przez Polskę planem WHO.

**Celem rozprawy** było 1) Określenie rozpowszechnienia zakażeń HBV wśród osób dorosłych w Polsce w 2015 r., na podstawie badania przekrojowego; 2) Opracowanie metody pozwalającej na oszacowanie rozpowszechnienia w populacji ogólnej w latach 2016 – 2020 na podstawie oszacowania dla 2015 r. oraz dodatkowych źródeł danych, pochodzących z rutynowo

prowadzonych systemów monitoringowych; 3) Określenie grup w populacji (kohort urodzeniowych lub grup identyfikowanych na podstawie czynników ryzyka), w których występuje podwyższone rozpowszechnienie zakażeń HBV; 4) Określenie efektywności obecnego systemu diagnostyki, poprzez oszacowanie rozpowszechnienia nierozpoznanych zakażeń oraz wskaźnika rozpoznawalności odnoszącego liczbę nowych rozpoznań w roku do liczby istniejących zakażeń w populacji.

**Materialy i metody.** W badaniu wykorzystano dane z ogólnopolskiego badania seroprewalencji HBsAg, dane z nadzoru epidemiologicznego nad wzv B, dane z GUS oraz dane literaturowe pozwalające na oszacowanie rozpowszechnienia zakażeń HBV w grupie osób szczepionych. Oszacowanie rozpowszechnienia HBV wśród osób dorosłych przeprowadzono według schematu badania przekrojowego na podstawie przeglądu serologicznego w kierunku obecności antygeny HBs w próbkach pochodzących z banku surowic zbieranych w latach 2013-2016, reprezentatywnego dla populacji generalnej w Polsce. Próbkę do banku surowic zostały zebrane w ramach projektu „Zapobieganie Zakażeniom HCV”, którego celem było oszacowanie rozpowszechnienia zakażeń HCV w populacji ogólnej oraz analiza czynników związanych z występowaniem HCV. Na potrzeby badania HBV, po obliczeniu minimalnej liczebności próby, z banku surowic wylosowano niezbędną liczbę próbek z zastosowaniem losowania ważonego odwrotnością prawdopodobieństwa włączenia do badania w celu wyrównania dysproporcji w zakresie struktury płci i wieku w istniejącym banku surowic w stosunku do struktury populacji. Próbkę wyszukane w banku surowic były badane w kierunku obecności antygeny HBs przy użyciu analizatora Cobas e411 (Roche Diagnostics) i testu komercyjnego Elecsys HBsAg II metodą elektrochemiluminescencji (ECLIA). Wyniki dodatkowo były potwierdzane testem neutralizacji HBsAg Confirmatory Test Elecsys, kompatybilnym z testem przesiewowym. W analizie czynników ryzyka zakażenia HBV wykorzystano dane zebrane przy użyciu ankiety dotyczącej czynników ryzyka zakażenia w badaniu „Zapobieganie zakażeniom HCV”. Na podstawie ankiety określono również odsetek zakażeń HBV wykrytych wcześniej. W celu oszacowania rozpowszechnienia zakażeń HBV w późniejszych latach (w 2020 r.) wykorzystano bezpośrednio oszacowania dotyczące zgonów z powodu marskości i innych przewlekłych chorób wątroby na tle wzv B w Polsce pochodzące z Global Health Data Exchange oraz dane GUS o zgonach z powodu wzv B i następstw z wykorzystaniem wskaźnika proporcji przypisanej do wzv B. W celu obliczenia wskaźnika rozpoznawalności (wR) definiowanego jako liczba nowowykrywanych rocznie zakażeń HBV w odniesieniu do rozpowszechnienia niewykrytych zakażeń, wykorzystano dane z rutynowego nadzoru epidemiologicznego nad wzv B.

**Wyniki.** Ogółem zbadano 5001 próbek pochodzących od pacjentów z 45 jednostek POZ z terenu 10 województw, w 39 próbkach potwierdzono obecność HBsAg. Rozpowszechnienie HBsAg w 2015 r. wynosiło 0,8% [95%CI: 0,6%-1,1%], co odpowiada 239 500 osób zakażonych HBV w populacji osób urodzonych przed 1996 r. Rozpowszechnienie wśród mężczyzn wynosiło 1,0% [0,7%-1,5%], a wśród kobiet 0,6% [0,3%-1,0%]. Rozpowszechnienie zakażeń w miastach 0,7% [0,4%-1,1%] jest niższe niż na wsi 0,9% [0,6%-1,5%]. Najwyższe rozpowszechnienie stwierdzono wśród mężczyzn w grupie wieku 25-44 lata: 1,6% [0,9%-2,6%]. Uwzględniając kohorty urodzeniowe ze względu na szczepienie przeciw wzv B, najwyższe rozpowszechnienie (1,7%) stwierdzono wśród mężczyzn urodzonych w latach 1976-1985, tzn. w rocznikach bezpośrednio poprzedzających kohortę szczepionych w wieku 14 lat. Analiza narażeń (medycznych i niemedycznych) na zakażenie HCV/HBV nie wykazała żadnego czynnika istotnie częściej związanego z występowaniem antygeny HBs. Na podstawie ankiety dotyczącej czynników ryzyka zakażenia stwierdzono, że zakażenie HBV zostało wykryte wcześniej u 46% osób z antygenem HBs wykrytym w obecnym badaniu (53% kobiet i 42% mężczyzn). Po uwzględnieniu kohort szczepionych po urodzeniu, rozpowszechnienie zakażeń HBV w populacji ogólnej w 2015 r. oszacowano na 0,66%. Do 2020 r. rozpowszechnienie zakażeń HBV w populacji ogólnej, zgodnie z zaprojektowanym prognozowaniem, powinno obniżyć się do 0,57%, tj. o 13,5% w ciągu 5 lat. Czynniki najsilniej wpływającymi na spadek rozpowszechnienia są zgony z powodu późnych następstw wzv B: marskości i raka wątrobowokomórkowego, dynamika populacji – zastępowanie kohort z większym rozpowszechnieniem przez kohorty zaszczepione oraz w mniejszym stopniu samoistna utrata antygeny HBs.

**Wnioski.** Uzyskane wyniki rozpowszechnienia HBsAg wśród osób dorosłych (0,8%) wskazują na niższe wartości tego wskaźnika niż wynikało to z dotychczasowych oszacowań, jednak około 50% osób zakażonych przewlekle HBV pozostaje niewykrytych. W kolejnych latach zakłada się postępujący spadek rozpowszechnienia przewlekłych zakażeń HBV, głównie w rezultacie zgonów z powodu odległych następstw przewlekłego wzv B oraz wymiany pokoleń i zwiększania się udziału w populacji roczników zaszczepionych przeciwko wzv B w okresie noworodkowym. Dotychczasowe tempo wykrywania przewlekłych zakażeń HBV (oceniane w okresie 2015-2020) nie gwarantuje osiągnięcia w 2030 r. wskaźnika wykrycia 90% wszystkich zakażonych przewlekle HBV, rekomendowanego przez WHO. Niezbędne jest podjęcie działań w celu poprawy wykrywania zakażeń przewlekłych HBV, szczególnie wśród mężczyzn oraz osób mieszkających na wsi.