

ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΕΠΙΠΤΩΣΗΣ ΤΗΣ HIV ΚΑΙ ΤΗΣ HCV ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΣΤΗ ΒΑΣΗ ΤΩΝ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ ΑΠΟ ΤΑ ΑΤΟΜΑ ΠΟΥ ΕΙΣΗΛΘΑΝ ΣΤΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ ΤΗΝ ΠΕΡΙΟΔΟ 2002-2016 ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΣΥΝΔΕΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΟΡΟΜΕΤΑΤΡΟΠΗ

Φωτίου Αναστάσιος (1), Καναβού Ελευθερία (1), Richardson Clive (2), Ανταράκη Αργυρώ (1), Καφετζόπουλος Ευάγγελος (3), Τερζίδου Μανίνα (1), & Ομάδα γιατρών μονάδων προγράμματος Υποκατάστασης ΟΚΑΝΑ (3)

(1) Εθνικό Κέντρο Τεκμηρίωσης & Πληροφόρησης για τα Ναρκωτικά (ΕΚΤΕΠΝ), Ερευνητικό Πανεπιστημιακό Ινστιτούτο Ψυχικής Υγιεινής(ΕΠΙΨΥ), Αθήνα

(2) Πάντειο Πανεπιστήμιο Κοινωνικών και Πολιτικών Επιστημών, Αθήνα

(3) Οργανισμός κατά των Ναρκωτικών (ΟΚΑΝΑ), Αθήνα

Εισαγωγή

Η εκτίμηση του ρυθμού εμφάνισης νέων περιπτώσεων HCV και HIV λοίμωξης (επίπτωσης) στον πληθυσμό των χρηστών ουσιών είναι σημαντική προκειμένου να αποτυπωθεί η επιδημιολογική κατάσταση και οι τάσεις διαχρονικά (δείκτης κινδύνου) και να αναδειχθούν οι ανάγκες για παρεμβάσεις πρόληψης της εμφάνισης νέων λοιμώξεων (δείκτης αναγκών)(1). Για τους ίδιους λόγους, εξίσου σημαντική είναι επιπλέον η διερεύνηση των παραγόντων που συνδέονται με την ορομετατροπή (2, 3). Στην Ελλάδα, ο επιπολασμός της HCV λοίμωξης (anti-HCV) βρίσκεται σταθερά σε υψηλά επίπεδα στον πληθυσμό των ενέσιμων χρηστών (4), ενώ υψηλός είναι και ο επιπολασμός της HIV λοίμωξης, ιδιαίτερα στην περιοχή της Αττικής όπου παρατηρήθηκε επιδημική έξαρση στις αρχές της δεκαετίας (4). Ωστόσο, περιορισμένος μόνον αριθμός μελετών έχουν προχωρήσει στην εκτίμηση της επίπτωσης της HCV και HIV λοίμωξης στον πληθυσμό των χρηστών ψυχοτρόπων ουσιών στην Ελλάδα, με τις πιο πρόσφατες εξ αυτών να αφορούν μόνον τους ενέσιμους χρήστες στην περιοχή της Αττικής (4, 5).

Σκοπός

Ο σκοπός της παρούσης μελέτης είναι να υπολογισθεί η επίπτωση της HIV και της HCV λοίμωξης στους ενεργούς χρήστες ουσιών στην Ελλάδα και να διερευνηθούν οι παράγοντες που συνδέονται με την ορομετατροπή.

Υλικό- Μέθοδος

Οι αναλύσεις βασίστηκαν σε στοιχεία που διαθέτουν οι μονάδες του ΟΚΑΝΑ ετησίως στο Εθνικό Κέντρο Τεκμηρίωσης & Πληροφόρησης για τα Ναρκωτικά (ΕΚΤΕΠΝ). Ο ανώνυμος ατομικός κωδικός του ΕΚΤΕΠΝ χρησιμοποιήθηκε για να προσδιορισθούν περιπτώσεις χρηστών με πολλαπλές εισόδους στο Πρόγραμμα υποκατάστασης του ΟΚΑΝΑ την περίοδο 2002-2016.

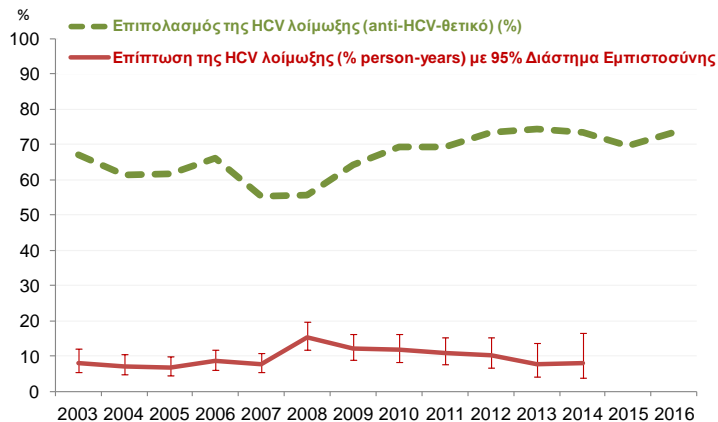
Αναλύθηκαν αναδρομικά δεδομένα ορολογικών ελέγχων προκειμένου να γίνει εκτίμηση της επίπτωσης της HIV και της HCV (anti-HCV θετικό) λοίμωξης στα άτομα με πολλαπλές εισόδους στο πρόγραμμα που κατά την πρώτη τους είσοδο ήταν αρνητικοί. Στις περιπτώσεις των ορομετατροπών θεωρήθηκε ότι η μόλυνση συντελέστηκε στο ενδιάμεσο από την ημερομηνία τελευταίας εμφάνισής τους με αρνητική διάγνωση και την ημερομηνία θετικής διάγνωσης. Η επίπτωση (νέες μολύνσεις ανά 100 ανθρωποέτη) υπολογίστηκε για την περίοδο 2003-2014.

Το μοντέλο αναλογικού κινδύνου του Cox χρησιμοποιήθηκε προκειμένου να μελετηθούν οι παράγοντες που επηρεάζουν την ορομετατροπή. Λόγω της έλλειψης μέτρων για πιθανούς επιδραστικούς παράγοντες στα δεδομένα παλιότερων ετών, οι παράγοντες αυτοί περιορίστηκαν σε τρεις: το φύλο (άνδρας vs. γυναίκα), η ηλικία (<25 και 25-34 vs. ≥35 ετών) και η διάρκεια ενέσιμης χρήσης (<2 και ≥2 έτη vs. καθόλου ενέσιμη χρήση). Οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν στο IBM SPSS v22. Παρουσιάζονται τα hazard ratios (HR) και τα 95% Διαστήματα Εμπιστοσύνης (ΔΕ).

Αποτελέσματα

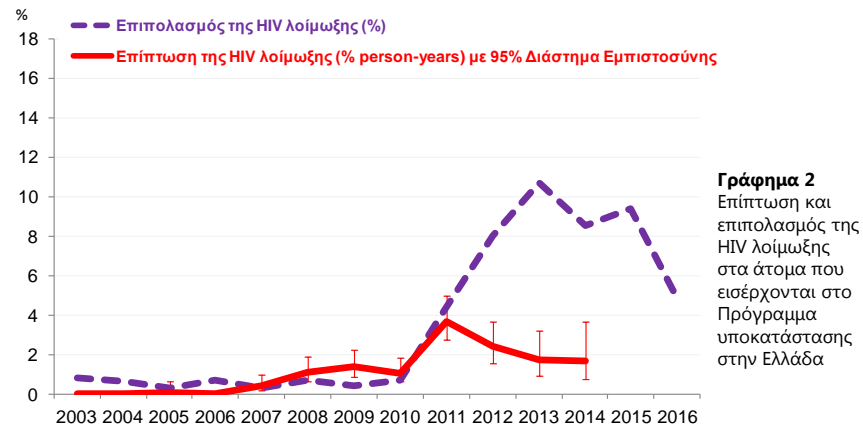
Συνολικά 3641 μοναδικοί ατομικοί κωδικοί εμφανίστηκαν περισσότερες από 1 φορές (από 2 έως 11 φορές - 72,1% 2 φορές) κατά τη διάρκεια των ετών 2002 έως 2016.

Επίπτωση της HCV λοίμωξης: Εξαιρώντας τους ατομικούς κωδικούς με θετικό αποτέλεσμα κατά την πρώτη εμφάνιση και τις περιπτώσεις με άγνωστο αποτέλεσμα, στην ανάλυση για τον υπολογισμό της επίπτωσης της HCV λοίμωξης (anti-HCV) παρέμειναν 1176 μοναδικοί ατομικοί κωδικοί με 2 έως 6 εμφανίσεις (74,7% 2 εμφανίσεις) και συνολικά 2769 περιπτώσεις χρηστών (86,3% άνδρες, 18,0% έως 24 ετών και 53,6% 25-34 ετών, 17,9% με έως 2 έτη ενέσιμης χρήσης και 66,4% με >2 έτη ενέσιμης χρήσης). Ορομετατροπή από anti-HCV(-) σε anti-HCV(+) εμφάνισαν οι 346 (29,4%). Η επίπτωση της HCV λοίμωξης για την περίοδο 2003-2014 ήταν 9,6 νέες μολύνσεις ανά 100 ανθρωποέτη. Η επίπτωση της HCV λοίμωξης ακολούθησε αυξητική τάση από 6,7 το 2005 στις 10,1 νέες μολύνσεις ανά 100 ανθρωποέτη το 2012, με κορύφωση το 2008 (15,2 νέες μολύνσεις ανά 100 ανθρωποέτη) και μείωση στη συνέχεια (Γράφημα 1).



Γράφημα 1
Επίπτωση και επιπολασμός της HCV λοίμωξης (anti-HCV-θετικό) στα άτομα που εισέρχονται στο Πρόγραμμα υποκατάστασης στην Ελλάδα

Επίπτωση της HIV λοίμωξης: Στην ανάλυση για τον υπολογισμό της επίπτωσης της HIV λοίμωξης παρέμειναν 3115 μοναδικοί ατομικοί κωδικοί με 2 έως 10 εμφανίσεις (72,6% 2 εμφανίσεις) και συνολικά 7424 περιπτώσεις (84,2% άνδρες, 11,1% έως 24 ετών και 45,9% 25-34 ετών, 12,8% έως 2 έτη ενέσιμης χρήσης και 80,8% >2 έτη ενέσιμης χρήσης). Ορομετατροπή από HIV(-) σε HIV(+) εμφάνισαν οι 130 (4,2%). Η επίπτωση της HIV λοίμωξης για την περίοδο 2003-2014 ήταν 1,1 νέες μολύνσεις ανά 100 ανθρωποέτη. Η επίπτωση της HIV λοίμωξης εμφάνισε τιμές μεγαλύτερες της μονάδας μετά το 2007, με κορύφωση το 2011 (3,7 νέες μολύνσεις ανά 100 ανθρωποέτη) και μείωση στη συνέχεια (Γράφημα 2).



Γράφημα 2
Επίπτωση και επιπολασμός της HIV λοίμωξης στα άτομα που εισέρχονται στο Πρόγραμμα υποκατάστασης στην Ελλάδα

Ομάδα γιατρών μονάδων προγράμματος Υποκατάστασης OKANA (αλφαβητικά)

Αλεξάκου Κωνσταντία, Αναγνώστου Όλγα, Ανδρουλάκης Γεώργιος, Γαργουλάκη Μελπομένη, Δέτση Ιωάννα, Δρυμούση Αναστασία, Καλύβα Αικατερίνη, Καραγκούνης Βελλησάριος, Κατσάλλη Άννα, Κολληταΐδα Μαρία, Κόλλια Σταυρούλα, Κότσαλης Αργύριος, Πετρούλακη Ελευθερία, Πινακάς Βασίλειος, Σπυρέλης Μιχαήλ, Σταματόπουλος Κωνσταντίνος, Σταυριδίου Βικτώρια, Στέπιεν-Τοπαλίδη Γιολάντα-Ιρένα, Τάνης Χρήστος, Τσαντήλας Αναστάσιος, Τσεκούρα Παναγιώτα, Τσιρογιάννη Ευφροσύνη, Φρόντζου Δήμητρα, Χαλκιαδάκης Εμμανουήλ

Αποτελέσματα (συνέχεια)

Παράγοντες που συνδέονται με την HCV ορομετατροπή: Η ενέσιμη χρήση –ανεξαρτήτως της διάρκειας σε έτη– αποτέλεσε σημαντικό παράγοντα, διπλασιάζοντας τον κίνδυνο της HCV ορομετατροπής ($p=0,001$) (Hazard ratio [HR]=2,05, 95% διάστημα εμπιστοσύνης [ΔΕ]=1,40-2,98 και HR=1,98, 95% ΔΕ=1,30-3,01 για ≥ 2 και < 2 έτη ενέσιμης χρήσης, αντίστοιχα) (Πίνακας 1). Οι νεότεροι σε ηλικία φαίνεται να είχαν αυξημένο κίνδυνο HCV ορομετατροπής ($p=0,075$) –κυρίως οι κάτω των 25 ετών συγκριτικά με τους 35 ετών και άνω (HR=1,47, 95% ΔΕ=1,06-2,06).

Παράγοντες που συνδέονται με την HIV ορομετατροπή: Η ηλικία επέδρασε σημαντικά στη συνάρτηση κινδύνου της HIV ορομετατροπής ($p=0,035$) με τους νεότερους να εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο (HR=1,90, 95% ΔΕ=1,13-3,21 και HR=1,54, 95% ΔΕ=1,02-2,32 για < 25 και 25-34 ετών, αντίστοιχα), συγκριτικά με τους άνω των 34 ετών (Πίνακας 1).

	HCV ορομετατροπή			HIV ορομετατροπή		
	Hazard ratio	95% ΔΕ	<i>p</i>	Hazard ratio	95% ΔΕ	<i>p</i>
Φύλο						
Ανδρας	0,83	0,62 – 1,11	0,22	0,76	0,49 – 1,17	0,21
Γυναίκα	1			1		
Ηλικιακή ομάδα						
< 25 ετών	1,47	1,06 – 2,06	0,075	1,90	1,13 – 3,21	0,035
25-34 ετών	1,27	0,94 – 1,70		1,54	1,02 – 2,32	
≥ 35 ετών	1			1		
Ιστορικό ενέσιμης χρήσης						
≥ 2 έτη	2,05	1,40 – 2,98	0,001	2,24	0,82 – 6,08	0,17
< 2 έτη	1,98	1,30 – 3,01		1,65	0,55 – 4,94	
Ποτέ	1			1		

Σημειώσεις. ¹ 1176 άτομα με πολλαπλές εμφανίσεις στα έτη 2002-2016 και HCV(-) στην 1η τους εμφάνιση, 1396 περιπτώσεις στο μοντέλο). ² 3115 άτομα με πολλαπλές εμφανίσεις στα έτη 2002-2016 και HIV(-) στην 1η τους εμφάνιση, 4100 περιπτώσεις στο μοντέλο.

Συζήτηση

Στην παρούσα μελέτη, στοιχεία από τις εισόδους στο Πρόγραμμα υποκατάστασης για την περίοδο 2002-2016 χρησιμοποιήθηκαν για πρώτη φορά για την εκτίμηση της επίπτωσης της HIV και της HCV λοίμωξης και τη διερεύνηση των παραγόντων που συνδέονται με την ορομετατροπή στους χρήστες ουσιών στην Ελλάδα. Τα ευρήματά της έρχονται να προστεθούν στο υπάρχον περιορισμένο υλικό το οποίο έχει παραχθεί είτε με παρόμοια μέθοδο στην περίπτωση της HIV (4) είτε με την εφαρμογή προγνωστικών μοντέλων (5) στην περίπτωση της εκτίμησης της επίπτωσης HCV λοίμωξης σε πληθυσμούς χρηστών.

Η ανάλυση έδειξε αυξήσεις και κορύφωση της επίπτωσης της HCV λοίμωξης στους ενεργούς χρήστες το 2008 και της HIV το 2011. Σε ό,τι αφορά την HCV λοίμωξη, η τάση που παρουσιάζεται εδώ συνάδει με τα ευρήματα προηγούμενης ανάλυσης, η οποία –αν και βασίστηκε σε προγνωστικά μοντέλα και αφορούσε την περιοχή της Αττικής– επίσης έδειξε σημαντική αύξηση των νέων περιπτώσεων της HCV λοίμωξης την περίοδο 2008-2011 και μείωση ακολούθως (5). Στην περίπτωση του HIV, σε συμφωνία με την παρούσα μελέτη, τουλάχιστον μία ακόμη πρόσφατη μελέτη έχει παρατηρήσει σημαντική μείωση στην επίπτωση της HIV λοίμωξης μετά 2012 (4) · η μελέτη εκείνη αφορούσε ωστόσο μόνον την Αττική και την περίοδο 2012-2013.

Τα στοιχεία της παρούσας μελέτης, των δύο προαναφερθεισών μελετών (4, 5), καθώς και άλλων σχετικών αναλύσεων (6) υπονοούν πρόσφατες επιδημικές εξάρσεις της HCV και της HIV λοίμωξης στον πληθυσμό των ενεργών χρηστών στην Ελλάδα. Το ενδεχόμενο αυτό – επιβεβαιωμένο στην περίπτωση του HIV, βλ. (6)– ενισχύεται και από την διαπίστωση της παρούσας ανάλυσης ότι, αρχικά η επίπτωση και ο επιπολασμός της λοίμωξης αυξάνονται εκθετικά, ενώ στη συνέχεια, η συχνότητα των νέων περιπτώσεων λοίμωξης μειώνεται, ενώ ο επιπολασμός συνεχίζει να αυξάνεται [βλ. Γραφήματα 1 και 2 και (1)]. Επιπλέον, στην ανάλυσή μας, η αύξηση στην επίπτωση της HCV φαίνεται να προηγείται χρονικά εκείνης του HIV, εύρημα το οποίο επίσης είναι σε συμφωνία με την υπάρχουσα βιβλιογραφία (7).

Πίνακας 1
Αποτελέσματα (Hazard ratio [HR] και 95% διάστημα εμπιστοσύνης [ΔΕ]) του μοντέλου αναλογικού κινδύνου του Cox για τους παράγοντες που επιδρούν στον κίνδυνο HCV¹ και HIV² ορομετατροπής

Συζήτηση (συνέχεια)

Στην παρούσα μελέτη, μειώσεις παρατηρούνται στην επίπτωση της HCV λοίμωξης μετά το 2009 και της HIV λοίμωξης μετά το 2011. Οι μειώσεις αυτές ενδέχεται να συνδέονται με αντίστοιχες μειώσεις στον εκτιμώμενο αριθμό των χρηστών υψηλού κινδύνου κατά την ίδια περίοδο (8) και την επέκταση των προγραμμάτων μείωσης της βλάβης, ιδιαίτερα στην Αττική που φαίνεται ότι περιορίσαν τους παράγοντες κινδύνου (π.χ., διανομή συρίγγων, διασύνδεση στη θεραπεία) και οδήγησαν στην υιοθέτηση από τους ενεργούς χρήστες λιγότερο επικίνδυνων για την υγεία τους πρακτικών [βλ. (4, 7, 9)]. Ωστόσο, οι παρατηρούμενες μειώσεις ενδέχεται επίσης να αντανακλούν πιθανή μεροληψία που αφορά στο δείγμα της ανάλυσης (π.χ., αυξομειώσεις στον αριθμό των ελέγχων σε συνδυασμό με το γεγονός ότι οι οροθετικοί έχουν προτεραιότητα εισόδου στην Υποκατάσταση [βλ. σχετικά (10, 11)] ή ακόμα και τη φυσική πορεία της λοίμωξης στον πληθυσμό αυτόν (1, 4).

Η ενέσιμη χρήση –ανεξαρτήτως διάρκειας– αποτέλεσε σημαντικό προβλεπτικό παράγοντα της HCV αλλά όχι της HIV ορομετατροπής στο δείγμα μας. Η σημασία της ενέσιμης χρήσης για τον κίνδυνο μόλυνσης είναι γνωστή, ιδιαίτερα όταν μεσολαβεί κοινή χρήση ενέσιμου υλικού (2, 3). Δυστυχώς, στην παρούσα μελέτη δεν ήταν δυνατό να εξετασθεί η σχέση της κοινής χρήσης με την ορομετατροπή καθώς δεν υπήρχαν συγκρίσιμα δεδομένα για τα παλαιότερα έτη.

Επιπλέον, στην παρούσα μελέτη, μολονότι η νεαρή ηλικία φαίνεται να επιδρά – έστω και οριακά – στη συνάρτηση κινδύνου της HIV και της HCV ορομετατροπής (ιδιαίτερα η ηλικία των κάτω των 25 ετών), το σύντομο ιστορικό ενέσιμης χρήσης (κάτω των 2 ετών) δεν φαίνεται να διαφέρει ως προς την επίδρασή του στον κίνδυνο ορομετατροπής, συγκριτικά με το μακρύ ιστορικό, σε αντίθεση με ό,τι συνήθως αναφέρεται στη βιβλιογραφία (2, 3).

Περιορισμοί

Εκτός από την κοινή χρήση σύριγγας και άλλου ενέσιμου υλικού, η παρούσα μελέτη δεν λαμβάνει υπόψη άλλους ατομικούς, διαπροσωπικούς ή παράγοντες του περιβάλλοντος των χρηστών οι οποίοι έχουν αναδειχθεί σε προηγούμενες μελέτες ως παράγοντες κινδύνου για ορομετατροπή (1, 2). Μελλοντικές αναλύσεις επίσης θα πρέπει να εξετάσουν την επίπτωση και τους συνδεόμενους παράγοντες σε υποομάδες του πληθυσμού των χρηστών, π.χ., νέοι, νέοι XEN, γυναίκες, και Αττική.

Σημασία της μελέτης

Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης προστίθενται στα λιγοστά διαθέσιμα στοιχεία για την επίπτωση της HCV και HIV λοίμωξη στους χρήστες ουσιών στην χώρα μας. Οι αναλύσεις βασίστηκαν σε μεγάλο δείγμα χρηστών –αντιπροσωπευτικό για το σύνολο των ατόμων που εισέρχονται στο Πρόγραμμα Υποκατάστασης– και σε ικανοποιητικό αριθμό ορομετατροπών. Αν και τα άτομα που εισέρχονται στην υποκατάσταση αποτελούν ειδικό πληθυσμό, εντούτοις τα χαρακτηριστικά τους δεν διαφέρουν σημαντικά συγκριτικά με εκείνα των χρηστών που δεν προσεγγίζουν το Πρόγραμμα.

Αναφορές

- UNAIDS. Trends in HIV incidence and prevalence: natural course of the epidemic or results of behavioural change. Geneva: UNAIDS 1999.
- Maher L, Jalaludin B, Chant KG, Jayasuriya R, Sladden T, Kaldor JM, et al. Incidence and risk factors for hepatitis C seroconversion in injecting drug users in Australia. *Addiction*. 2006;101(10):1499-508.
- Villano SA, Vlahov D, Nelson KE, Lyles CM, Cohn S, Thomas DL. Incidence and risk factors for hepatitis C among injection drug users in Baltimore, Maryland. *J Clin Microbiol*. 1997;35(12):3274-7.
- Sypsa V, Psychogiou M, Paraskevis D, Nikolopoulos G, Tsiara C, Paraskeva D, et al. Rapid decline in HIV incidence among persons who inject drugs during a fast-track combination prevention program after an HIV outbreak in Athens. *The Journal of Infectious Diseases*. 2017;doi: 10.1093/infdis/jix100.
- Γκούντας Η, Σύψα Β, Παπαθεοδωρίδης Γ, Καλαμίτσης Γ, Αναγνώστου Ό, Αργυρώ Α, και συν. Εκτίμηση επιδημιολογικών παραμέτρων της Ηπατίτιδας C στους χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών της Αθήνας. Στο: 15ο Πανελλήνιο Ηπατολογικό Συνέδριο; 25 – 27 Μαΐου 2017; Λάρισα.
- Paraskevis D, Nikolopoulos G, Tsiara C, Paraskeva D, Antoniadou A, Lazanas M, et al. HIV-1 outbreak among injecting drug users in Greece, 2011: a preliminary report. *Euro Surveill*. 2011;16(36).
- Mastro TD, Morrison CS, Hamilton CD. Determining the Incidence of Hepatitis C Virus Infection in Populations: An Important Tool for Epidemic Control. *J Infect Dis*. 2016;jiw006.
- Richardson C, Ανταράκη Α. Κεφάλαιο 4: Εκτίμηση του αριθμού των χρηστών υψηλού κινδύνου. Στο: Εθνικό Κέντρο Τεκμηρίωσης & Πληροφόρησης για τα Ναρκωτικά. Η Κατάσταση του Προβλήματος των Ναρκωτικών και των Οικογενειοπαθών στην Ελλάδα: ΕΚΤΕΠΝ / ΕΠΨΥ; 2017.
- Hatzakis A, Sypsa V, Paraskevis D, Nikolopoulos G, Tsiara C, Micha K, et al. Design and baseline findings of a large-scale rapid response to an HIV outbreak in people who inject drugs in Athens, Greece: the ARISTOTLE programme. *Addiction*. 2015 Sep;110(9):1453-67.
- Φωτίου Α, Ανταράκη Α. Κεφάλαιο 5: Αριθμός και χαρακτηριστικά των ατόμων που εντάχθηκαν στη θεραπεία για προβλήματα από τη χρήση ουσιών. Στο: Εθνικό Κέντρο Τεκμηρίωσης & Πληροφόρησης για τα Ναρκωτικά. Η Κατάσταση του Προβλήματος των Ναρκωτικών και των Οικογενειοπαθών στην Ελλάδα: ΕΚΤΕΠΝ / ΕΠΨΥ; 2017.
- Φωτίου Α, Ανταράκη Α. Κεφάλαιο 7: Μολυσματικές ασθένειες και θάνατοι από τα ναρκωτικά. Στο: Εθνικό Κέντρο Τεκμηρίωσης & Πληροφόρησης για τα Ναρκωτικά. Η Κατάσταση του Προβλήματος των Ναρκωτικών και των Οικογενειοπαθών στην Ελλάδα: ΕΚΤΕΠΝ / ΕΠΨΥ; 2017.