



UNIVERZITA KARLOVA
V PRAZE
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



I. interní klinika Fakultní nemocnice Královské
Vinohrady

Kristýna Kovaříková

Prevence chronických hepatitid
Prevention of chronic hepatitis

Diplomová práce

Praha, listopad 2006

Autor práce: Kristýna Kovaříková

Studijní program: Všeobecné lékařství s preventivním zaměřením

Vedoucí práce: **Prof. MUDr. Jiří Horák, CSc.**

Pracoviště vedoucího práce: **I. interní klinika Fakultní nemocnice
Královské Vinohrady**

Datum a rok obhajoby: 30.11.2006

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci zpracovala samostatně a použila jen uvedené prameny a literaturu. Současně dávám svolení k tomu, aby tato diplomová práce byla používána ke studijním účelům.

V Praze dne 24. listopadu 2006

Kristýna Kovaříková

Poděkování

Děkuji panu profesorovi MUDr. Jiřímu Horákovi, Csc., že ochotně přijal záštitu nad vedením mé diplomové práce.

Obsah

OBSAH	5
ÚVOD	7
1. CHRONICKÉ HEPATITIDY	8
1.2 KLASIFIKACE CHRONICKÝCH HEPATITID	8
1.2.1 Histologická klasifikace chronických hepatitid.....	8
1.2.2 Histologické rysy chronických hepatitid	9
2. CHRONICKÉ VIROVÉ HEPATITIDY	10
2.1 CHRONICKÁ HEPATITIDA TYPU B.....	10
2.1.1 Virus hepatitidy B	10
2.1.2 Epidemiologie	11
2.1.3 Klinický obraz.....	12
2.1.4 Diagnostika.....	12
2.1.5 Terapie	13
2.2 CHRONICKÁ HEPATITIDA TYPU C.....	17
2.2.1 Virus hepatitidy C	17
2.2.2 Epidemiologie	17
2.2.3 Klinický obraz.....	19
2.2.4 Diagnostika.....	19
2.2.5 Terapie.....	20
2.3 CHRONICKÁ HEPATITIDA TYPU D	21
2.3.1 Virus hepatitidy D.....	21
2.3.2 Epidemiologie.....	22
2.3.3 Klinický obraz.....	22
2.3.4 Diagnostika.....	22
2.3.5 Terapie.....	22
2.4 HEPATITIDA TYPU G	23
2.4.1 Virus hepatitidy G.....	23
2.4.2 Epidemiologie.....	23
2.4.3 Klinický obraz.....	23
2.4.4 Diagnostika.....	24
2.4.5 Terapie.....	24
3. VZTAH HBV A HCV KE VZNIKU HEPATOCELULÁRNÍHO KARCINOMU	25
4. EPIDEMIOLOGIE CHRONICKÝCH HEPATITID V ČR	27
5. PREVENCE CHRONICKÝCH HEPATITID	28
5.1 OBECNÁ PREVENTIVNÍ OPATŘENÍ	28
5.2 OČKOVÁNÍ PROTI HEPATITIDĚ B	29
5.2.1 Pravidelné očkování proti hepatitidě B.....	30
5.2.2 Zvláštní očkování proti hepatitidě B	31
5.2.3 Očkování proti hepatitidě B před cestou do zahraničí.....	31
5.2.4 Očkování novorozenců HBsAg pozitivních matek.....	32
5.2.5 Profylaxe virových hepatitid po mimořádné expozici infikovaným biologickým materiálem	33
5.3 OPATŘENÍ PROTI ŠÍŘENÍ HEPATITIDY B A C	34
5.4 ČINNOST EPIDEMIOLOGICKÝCH ODDĚLENÍ V PREVENCI VIROVÝCH HEPATITID.....	34
ZÁVĚR	36

SOUHRN.....	37
SUMMARY.....	38
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	39
SEZNAM PŘÍLOH.....	42
PŘÍLOHY	43

Úvod

Téma své diplomové práce Prevence chronických hepatitid jsem si vybrala jednak z důvodu zájmu o tuto problematiku a dále pro možnosti věnovat se preventivní otázce tohoto aktuálního tématu dotýkající se nejen odborné, ale především laické veřejnosti.

Snahou této práce bylo podat stručný přehled o jednotlivých etiologických agens podílejících se na vzniku chronických hepatitid. V textu je věnována pozornost v podstatě pouze chronickým hepatitidám virovým, u nichž se mohou preventivní opatření nejvíce uplatňovat. Ostatní chronické hepatitidy jsou pouze vyjmenovány v stručném přehledu a v následujícím textu jim není věnována širší pozornost.

Preventivní část práce je zaměřena především na obecná preventivní opatření proti šíření hepatitid a očkování proti hepatitidě B. Podkladem pro zpracování tohoto tématu byla z větší části platná legislativa upravující tuto problematiku.

1. Chronické hepatitidy

„Chronická hepatitida představuje skupinu chorob charakterizovaných přítomností zánětlivých a nekrotických změn v játrech, které trvají déle než 6 měsíců, mají různou etiologii, průběh, prognózu a odpověď na terapii“ (1).

1.2 Klasifikace chronických hepatitid

1.2.1 Histologická klasifikace chronických hepatitid

V minulosti prodělala klasifikace chronických hepatitid značných změn daných novými poznatky o jejich etiologii. Dřívější názvosloví používající termíny chronická aktivní a perzistentní hepatitida se dnes již nepoužívají.

Nová klasifikace vychází z doporučení která byla prezentována na Světovém gastroenterologickém kongresu v Los Angeles v roce 1994. „Je založena na klinických požadavcích, tj. na stanovení etiologie, aktuální aktivity (grading) a dosaženého stádia (staging) nemoci“ (2). Pro analýzu a srovnávání dat se používají skórování systémy založené na číselném ohodnocení jednotlivých komponent histologického nálezu.

Etiologie chronických hepatitid

- 1) Virové chronické hepatitidy
- 2) Idiopatická autoimunitní chronická hepatitida
- 3) Toxické hepatitidy
- 4) Chronické hepatitidy na podkladě metabolických poruch
- 5) Chronická hepatitida alkoholická
- 6) Kryptogenní formy

Aktuální aktivita (grade) nemoci

Určení gradu nemoci spočívá ve stanovení nekroinflamatorní aktivity zánětu. V podstatě se jedná o kvantitativní zhodnocení eventuálních zánětlivých změn.

Dosažené stadium (stage) nemoci

Určení stadia nemoci je založeno na kvantitativním zhodnocení množství vaziva, tj. v určení stupni fibrózy, která je následkem předcházející aktivity procesu.

Skórovací systémy

Nejnámějším skórovacím systémem jaterní biopsie je metoda tzv. indexu histologické aktivity (HAI-Histological Activity Index) vypracovaná Knodellem. Dosažené skóre je součtem hodnot získaných z hodnocení jednotlivých posuzovaných kritérií. Ta jsou u HAI čtyři – periportální a přemostující nekrózy, intralobulární degenerace a fokální nekrózy, portální zánětlivá infiltrace a fibrosa. Současně s bodovým ohodnocením se doporučuje provést i verbální vyjádření výsledku biopsie.

Méně používanou metodou je systém sestavený Scheuerem, u nějž se hodnotí portální/periportální aktivita, lobulární aktivita a fibróza.

Další ze skórovacích metod je systém METAVIR vypracovaný skupinou patologů. V klinické praxi se téměř nepoužívá.

Nejpoužívanějším skórovacím systémem je systém dle Ischaka v němž je hodnocena zvlášť aktivita – grading a zvlášť pokročilost – staging jaterního zánětu.

1.2.2 Histologické rysy chronických hepatitid

Základní histologickou charakteristikou všech chronických hepatitid je postižení hepatocytů a přítomnost zánětlivého infiltrátu.

Nejtěžší formou poškození hepatocytů je buněčná smrt probíhající v případě chronických hepatitid formou apoptózy, při níž dochází k rozpadu buňky na jednotlivé fragmenty označované jako tzv. Councilmanova tělíska.

U mírných forem chronických hepatitid zůstává architektonika jaterní tkáně zachována a zánětlivá infiltrace je většinou omezena na oblast portobiliárních prostorů.

Oproti tomu těžké formy chronické hepatitidy probíhají jako progredující nekrotický zánět s reparativním jizvením. Typickým morfoloogickým nálezem jsou

imunitně podmíněné ložiskové nekrózy parenchymu na periferii lalůček označované jako piecemeal nekrózy nebo nověji interface hepatitis (3). Tzv. bridging či přemostňující nekrózy spojují portální prostor s centrem lalůček. Nekrózy jsou prostoupeny zánětlivým infiltrátem tvořeným převážně lymfocyty, makrofágy a ojedinělými plazmatickými buňkami. Zánětlivá infiltrace vyplňuje také portobiliární prostory podmiňující jejich rozšíření. Hojení nekroz vede k fibrotickým změnám, které jsou z počátku omezeny pouze na portální prostory. S postupem času dochází k rozšíření fibrózy i na prostory periportální a tvorbě vazivových sept spojujících portální prostor vzájemně nebo s oblastí centrální žíly (tzv. přemostňující fibrózy).

Pokračující nekrotické a fibrotické změny jsou podkladem pro rozvoj cirhózy. Ta je v případě chronických hepatitid charakterizovaná různou velikostí uzlů oddělených převážně širokými vazivovými septy.

2. Chronické virové hepatitidy

2.1 Chronická hepatitida typu B

2.1.1 Virus hepatitidy B

Virus hepatitidy B (HBV) je DNA virus řazený do čeledi Hepadnaviridae. Komplexní virion HBV se označuje jako tzv. Daneova částice, jejíž průměr je 42 nm. Je tvořena obalem, který obklopuje proteinovou kapsidu kubické symetrie. Dřeň virionu obsahuje dvouvláknovou DNA a polymerázu, která má aktivitu reverzní transkriptázy. Obal virionu tvoří povrchový (surface) antigen označovaný jako HBsAg. Při replikaci viru v hepatocytech dochází k uvolňování tohoto antigenu do oběhu. Přítomnost HBsAg v séru je tedy známkou replikace viru. Dalším z antigenů asociovaných s HBV je vnitřní antigen hepatitidy B (HBcAg). Tento kapsidový protein je lokalizován výhradně v cytoplasmě infikovaných buněk. Jeho diagnostika se běžně neprovádí, ale pozitivita protilátek proti tomuto antigenu je známkou aktivní replikace viru nebo proběhlé nákazy. Replikace HBV je také provázána produkcí glykoproteinu označovaného jako -e-antigen (HBeAg), který je kódován stejným genem jako

HBe. Jeho součástí je však navíc produkt translace tzv. pre-c oblasti genu pro HBeAg (4). Netvoří-li vir při své replikaci HBe antigen označujeme ho jako defektní či precore mutantu. Její význam spočívá v odlišné virulenci, citlivosti vůči virostatikům a sérologickým vlastnostem.

2.1.2 Epidemiologie

Hepatitida B představuje závažný globální zdravotnický problém. Z přibližně 2 miliard lidí, kteří byli virem hepatitidy B nakaženi, více než 350 miliónů trpí chronickou formou onemocnění (5). Tito pacienti mají 15-40 × vyšší riziko vzniku cirhózy, jaterního selhání nebo hepatocelulárního karcinomu (6). Oblastmi s vysokou prevalencí virové hepatitidy B je Dálný východ, Subsaharská Afrika, Amazonie (7). Oproti tomu v západní Evropě a Severní Americe trpí chronickou infekcí méně než 1% obyvatel (5). Hepatitida B představuje největší profesionální riziko u osob pracujících ve zdravotnictví (5).

HBV je přítomen v krvi, slinách, spermatu, vaginálním sekretu, menstruační krvi a v menší míře také v potu, mateřském mléku, slzách a moči (8). Pro přenos infekce má zásadní význam krev a krevní deriváty, sperma, vaginální sekret a sliny.

Perinatální infekce představuje jednu z nejvýznamnějších cest přenosu a to především v endemických oblastech. Pravděpodobnost rozvoje chronické hepatitidy u takto infikovaných dětí či u dětí infikovaných v dětství je vysoká. Pravděpodobnost přenosu je 5-20% u HBsAg pozitivních, HBeAg negativních matek a 70-90% u dětí narozených HBeAg pozitivním matkám (9). K zábraně rozvoje onemocnění se novorozenci HBsAg pozitivních matek po porodu očkují hyperimunním imunoglobulinem a vakcínou proti hepatitidě B (viz dále).

Mimo endemické oblasti je infekce získávána převážně přenosem horizontálním, nejčastěji nechráněným pohlavním stykem a v souvislosti s nitrožilní aplikací drog.

Dříve byl přenos často způsoben podáním infikované krevní transfúze. Se zavedením testování dárcovské krve na HBsAg došlo prakticky k eliminaci

posttransfúzní hepatitidy. Některé země zavedly také testování anti-HBc protilátek k detekci chronických nosičů bez positivity HBsAg.

2.1.3 Klinický obraz

Na začátku onemocnění může být ataka akutní hepatitidy nebo, a to častěji se choroba zjistí až ve stadiu chronické hepatitidy. Příznaky, které bývají po dlouhou dobu necharakteristické zahrnují únavu, malátnost a pocit nevykonnosti. Často dochází k záchytu onemocnění při vyšetření ze zcela jiných příčin. V některých případech přicházejí pacienti již s rozvinutou jaterní cirhózou nebo hepatocelulárním karcinomem. Objektivně zjišťujeme téměř vždy hepatomegalii a tužší konzistenci jater.

Mírné až střední zvýšení sérových transferáz (ALT a AST) nacházíme téměř u všech pacientů s chronickou hepatitidou B. V praxi se koncentrace ALT a AST používá k hodnocení aktivity chronického procesu. Jejich zvýšení do trojnásobku normálních hodnot se považuje za mírnou, do desetinásobku za střední a nad desetinásobek za vysokou aktivitu probíhající hepatitidy. Sérové hladiny ALP, GMT a koncentrace bilirubinu mohou být normální nebo lehce zvýšené. Zvýšená hladina bilirubinu je známkou dekompenzace stavu. Těžké formy, kdy dochází k postižení syntetické funkce jater se manifestují snížením albuminu, vzestupem koncentrace gama-globulinů a prodloužením prothrombinového času.

2.1.4 Diagnostika

Diagnostika infekce virem hepatitidy B spočívá ve stanovení sérologických markerů metodou ELISA. Základní známkou hepatitidy B je pozitivita HBsAg v séru. V některých případech může HBsAg v séru přetrvávat bez dalších, tj. klinických, biochemických a biotických příznaků jaterního poškození. Tehdy hovoříme o asymptomatickém nosičství viru hepatitidy B. Asymptomatické nosičství může spontánně vymizet, nebo se změnit v nosičství

symptomatické, tj. v chronickou hepatitidu. Známkou přechodu stavu do chronicity je přetrvávající pozitivita HBsAg, který v případě zdravý z akutní hepatitidy ze séra vymizí. U malé části hepatitid je množství HBsAg tak malé, že ho nelze běžnými metodami detekovat. V těchto případech se k průkazu hepatitidy používá stanovení protilátek proti HBc (anti-HBc). To má rovněž velký význam v diagnostice akutní infekce virem hepatitidy B, kdy může dojít k vymizení HBsAg dříve, než dojde k objevení se anti-HBs protilátek. Protilátky anti-HBc jsou v tomto období, které se nazývá diagnostické okno, jedinou známkou infekce HBV. Protilátky anti-HBs jsou ukazatelem překonané infekce, nebo je-li jejich množství více jak 10,0 mIU/ml úspěšné vakcinace. U chronických hepatitid je dalším důležitým diagnostickým vodítkem vyšetření -e-antigenního systému. Ten umožňuje rozlišit, zda se jedná o replikační či integrovanou fázi chronické hepatitidy. Změna těchto fází je provázána sérokonverzí HBe antigenního systému, kdy pro fázi replikační je charakteristický serologický nález HBeAg, který v integrované fázi vymizí a objeví se pozitivita anti-HBe protilátek.

2.1.5 Terapie

Před zahájením terapie chronické hepatitidy B by měla být pacientům odebrána anamnéza a provedeno fyzikální a laboratorní vyšetření. V anamnéze pátráme především po rizikových faktorech pro přenos virové hepatitidy, jako parenterální aplikaci drog, homosexualitě a výskytu HBV infekce či nádorového onemocnění jater v rodině. Rovněž by měl být specifikován abusus alkoholu. Z laboratorních testů provádíme vyšetření krevního obrazu, jaterních testů (ALT, AST, ALP, GMT, celková bílkovina, albumin), stanovení prothrombinového času, HBeAg/anti-HBe a sérové hladiny HBV-DNA. Pacienti by rovněž měli být testováni na současnou ko-infekci virem hepatitidy C a D, eventuelně u rizikových skupin i na HIV. K potvrzení diagnózy, ačkoli tu lze většinou stanovit již z klinických známek a laboratorních vyšetření, se provádí jaterní biopsie, která podává informaci o prognóze a pravděpodobné odpovědi na terapii.

V praxi se k terapii chronické hepatitidy B přistupuje u těch pacientů, u nichž zjišťujeme:

- opakovanou aktivitu jaterních aminotransferáz
- histologicky potvrzenou diagnózu chronické hepatitidy
- pozitivitu HBV DNA v séru
- pozitivitu HBeAg v séru (resp. HBeAg negativita není kontraindikací k terapii)

U HBsAg⁺, HBeAg⁺, HBV DNA⁺ pacientů bez zvýšené aktivity aminotransferáz se terapie chronické hepatitidy nezahajuje. U takových pacientů je totiž pravděpodobnost odpovědi na terapii velice nízká (méně než 10%). Nicméně každé tři měsíce by mělo být provedeno stanovení aktivity aminotransferáz a dojde-li k jejich zvýšení nad dvojnásobek horní hranice, terapie by měla být zahájena (10).

U HBeAg negativních osob s minimálním histologickým nálezem jaterního poškození a normální nebo mírně zvýšenou aktivitou aminotransferáz terapii opět zahajujeme obvykle tehdy, dojde-li ke zvýšení aktivity jaterních enzymů nebo progresi histologického nálezu. Důvodem takového postupu je častý výskyt nežádoucích účinků dlouhodobé antivirové terapie a často vznikající rezistence na tyto preparáty u HBeAg negativních osob.

V současnosti se v terapii chronických hepatitid uplatňují tři základní preparáty: interferon α , lamivudin a adefovir dipivoxil.

Cílem terapie chronické hepatitidy je eradikace HBV infekce a zabránění rozvoje jaterní cirhózy nebo hepatocelulárního karcinomu (11).

Známkou odpovědi jedince na terapii jsou biochemické, virové a histologické změny. Biochemické změny spočívají v normalizaci jaterních transamináz. Úspěšná virová odpověď je charakterizována snížením sérové koncentrace HBV DNA pod 10^5 kopií/ml a sérokonverzí HBeAg na anti-HBe (10). Sérokonverze HBs antigenního systému je v případě chronických hepatitid žádoucí, nicméně i u osob s anti-HBs protilátkami bylo zjištěno přetrvávání viru ve formě tzv. ccc DNA, jehož podstatou je integrace virového genomu do DNA hostitelských buněk. Histologická odpověď spočívá ve zlepšení zánětlivé aktivity procesu, který je hodnocen pomocí skórovacích systémů.

Interferon α

Interferon α (Intron A, Roferon) je hlavním lékem používaným v terapii chronické hepatitidy B. Je vyráběn rekombinační technologií cestou genetického zásahu do kmene *Escherichia coli*. Jeho účinek je jednak imunomodulační, spočívající v aktivaci makrofágů, NK buněk, cytotoxických T lymfocytů a ovlivnění produkce protilátek a také antivirový a antiproliferační. Doporučené dávkování při terapii interferonem je 5 miliónů jednotek denně, nebo 10 miliónů jednotek třikrát týdně po dobu 4 měsíců (12). Dnes se v léčbě chronické hepatitidy stále více používají tzv. pegylované interferony. Jedná se o klasické rekombinantní interferony, které jsou navázány na molekulu polyethylenglykolu. V současnosti jsou dostupné tyto základní preparáty: PEG-INF-alfa-2a a PEG-INF-alfa-2b. Výhodou těchto látek je především prodloužená biologická dostupnost, která umožňuje jejich podávání v delších časových intervalech (jednou týdně).

Léčba interferonem je často komplikována celou řadou nežádoucích účinků, které se obzvláště na počátku léčby projevují symptomy jako jsou zvýšená teplota, zimnice, únava, myalgie, artralgie a bolesti hlavy. Výskyt těchto obtíží se označuje jako tzv. chřipkovité příznaky či flu-like syndrom. Při provleklé léčbě se objevují obtíže chronické jako změny v krevním obraze ve smyslu leukopenie, trombocytopenie, event. anémie, dále alopecie, psychické změny (poruchy koncentrace, deprese, podrážděnost), poruchy štítné žlázy, únava, hubnutí, nechutenství a zvracení.

Vzhledem k výskytu nežádoucích účinků interferonu by u všech pacientů před nasazením terapie mělo být provedeno vyšetření krevního obrazu, mineralogramu, stanovení koncentrace kreatininu, hormonů štítné žlázy a protrombinového času.

Kontraindikací k terapii je přecitlivělost na interferon, dekompenzovaná cirhóza, imunosuprese v souvislosti s transplantací, aktivní autoimunitní onemocnění, nebo závažné psychiatrické onemocnění.

Lamivudin

Lamivudin je nukleosidový analog, který inhibuje syntézu HBV DNA. Hlavní výhodou lamivudinu je možnost podání p.o., jeho relativně nízká cena a malý výskyt nežádoucích účinků. Další výhodou je možnost jeho podání i pacientům s jaterní cirhózou. Určitou kontraindikací terapie může být, vzhledem k tomu že se lamivudin vylučuje močí ledvinné selhání. V takovém případě ovšem většinou postačí snížit dávkování.

U HBsAg⁺ pacientů vedlo jednorochní podávání lamivudinu v denní dávce 100mg k sérokonverzi u 17% osob (oproti 6% u kontrolní skupiny). K histologické odpovědi na léčbu došlo u 53% pacientů. U kontrolní skupiny které bylo podáváno placebo byla odpověď pouze 23%. Terapie lamivudinem vedla k výrazně vyšší biochemické odpovědi (41% vs. 7%). Po léčbě nebyla HBV DNA detekována u 44% pacientů (13).

U HBeAg negativních pacientů s chronickou hepatitidou vede terapie lamivudinem ke snížení ALT a HBV DNA v séru, stejně jako ke zlepšení histologického nálezu (11). Ze studie provedené Hadziyannisem vyplývá, že dlouhodobá terapie HBeAg- pacientů lamivudinem vede k biochemické a virologické odpovědi, nicméně dlouhodobá terapie vede ke snížení účinnosti a tvorbě rezistentních mutant. V této studii byl 25 HBeAg- pacientům podáván lamivudin po dobu 26 +/-7 měsíců v denní dávce 150mg. Původní biochemická odpověď která byla po 6 měsíční terapii úspěšná u 88% pacientů stoupla na 96% po léčbě trvající jeden rok. S prodlužující se délkou terapie, která překračovala jeden rok se ale úspěšnost biochemické odpovědi snižovala a docházelo k tvorbě rezistentních mutant (14). Rezistence k lamivudinu je nejčastěji dána mutací v tzv. YMDD oblasti, což je nukleotidová sekvence pro tvorbu HBV DNA polymerázy.

Adefovir dipivoxil

Adefovir dipivoxil je prekurzorem účinné látky adefoviru, což je nukleotidový analog adenosinu. Účinek adefoviru spočívá v inhibici HBV DNA polymerázy a reverzní transkriptázy. Obvyklá denní dávka činí 10mg per os. Hlavní výhodou tohoto preparátu je malý výskyt rezistence. Ta byla pozorována u

přibližně 2% pacientů po dvouleté a u 4% pacientů po tříleté terapii (11). Z tohoto důvodu je adefovir vhodný k dlouhodobé terapii chronické hepatitidy B.

Ve vývoji jsou další virostatika, především typu nukleosidových analogů a imunomodulátorů.

2.2 Chronická hepatitida typu C

2.2.1 Virus hepatitidy C

Virus hepatitidy C (HCV) je řazen do čeledi Flaviviridae. Genom viru je tvořen jednovláknovou RNA obsahující oblasti kódující jak strukturální, tak nestrukturální proteiny. Translační produkty strukturální oblasti genomu HCV jsou 3 proteiny: Core protein (C gen) a dva obalové glykoproteiny (E1 a E2 geny). Zatímco C gen je geneticky nejstabilnější strukturou genomu, gen E2 je naopak strukturou nejvariabilnější. Funkce těchto proteinů není doposud zcela objasněna, ale předpokládá se, že core protein poskytuje ochranu nukleové kyselině viru a proteiny E1 a E2 zprostředkovávají vazbu na membránu lidské buňky a umožňují tak splynutí viru s ní (15). Proteiny které jsou produkty nestrukturální oblasti genomu HCV mají většinou funkci enzymů a účastní se procesů virové replikace. Virus HCV je charakteristický svojí heterogenitou danou mutacemi vznikajícími v průběhu replikace viru. Tyto mutace se uplatňují jak v rámci jednoho hostitele a dávají vznik tzv. kvazidruhům, tak i v rámci lidské populace, kde vytváří jednotlivé genotypy a subtypy. Současně době existuje 6 základních genotypů a asi 50 subtypů HCV. V Evropě převažuje typ 1b.

2.2.2 Epidemiologie

Hepatitidou typu C jsou nakažena přibližně 3% světové populace, tedy asi 180 miliónů lidí. Chronických HCV nosičů, u nichž je riziko rozvoje jaterní cirhózy a hepatocelulárního karcinomu je 130 miliónů. HCV je zodpovědná za 50-76% všech jaterních nádorů (16). Tato infekce se vyskytuje u všech věkových skupin, nejčastěji však jsou postiženy mladé osoby. Nejvyšší prevalence

onemocnění u HCV infikovaných Američanů se vyskytuje ve věkové skupině mezi 30-49 lety (17).

Země s nízkou prevalencí onemocnění (méně než 1%) jsou Austrálie, Kanada a severní Evropa. Prevalence kolem 1% se nachází u většiny evropských zemích a ve Spojených státech. V Africe, Latinské Americe a jihovýchodní Asii kolísá prevalence mezi 5-10%. Nejvyšší séroprevalence se nachází v Egyptě, kde počet HCV pozitivních se ve věkové skupině 30 let pohybuje kolem 60% (16).

Nejčastějším způsobem přenosu infekce je parenterální cesta, přičemž nejvíce se na přenosu podílejí nitrožilní uživatelé drog. Ti jsou zodpovědní za téměř polovinu všech nových HCV infekcí (18). Dříve bylo nejdůležitější cestou přenosu podání krevní transfúze a srážecích faktorů. Po roce 1990 se zavedením anti-HCV screeningu došlo ke snížení incidence posttransfúzní HCV infekce na méně než 1% (18). Rovněž došlo ke snížení incidence HCV infekce u hemofiliků kterým jsou podávány srážecí faktory. To je dáno používáním technik vedoucích k virové inaktivaci. Výskyt HCV infekce byl také zaznamenán v souvislosti s podáváním intravenózního imunoglobulinu, který je získáván frakcionací z lidské plazmy.

Přenos HCV pohlavním stykem, perinatálně nebo u osob ve společné domácnosti s HCV pozitivní osobou je relativně méně častý. V norské studii byl během desetiletého období zkoumán stupeň přenosu HCV z anti-HCV pozitivních matek na novorozence. Do výzkumu bylo zahrnuto 61 anti-HCV pozitivních žen, které porodily 83 dětí. 61% žen bylo navíc HCV-RNA pozitivních. K přenosu infekce HCV došlo u 5% novorozenců (u 8,3% novorozenců HCV-RNA⁺ matek (19).

Oproti tomu pracovníci ve zdravotnictví jsou vzhledem k manipulaci s krví a dalšími sekrety ve vzrůstajícím riziku přenosu HCV. Studie z Damašku zkoumala prevalenci HCV u zdravotnických pracovníků. Ta prokázala celkovou prevalenci anti-HCV protilátek 3%. Zatímco u osob ve skupině chirurgických, zubařských a laboratorních pracovníků byla pozitivita anti-HCV protilátek nulová, u personálu pracujícím na oddělení hemodialýzy byla 6%. U osob zahrnutých do skupiny ostatních zdravotních pracovníků byla 10% (20).

2.2.3 Klinický obraz

Příznaky chronické hepatitidy C bývají většinou zcela necharakteristické. Objevují se stavy vyšší únavnosti, které narůstají během dne a dále dyspeptické obtíže. Často infikované osoby nemusejí mít po dlouhou dobu žádné obtíže a k manifestaci může dojít až ve stadiu jaterní cirhózy nebo hepatocelulárního karcinomu. Evropská studie zkoumala progresi jaterní fibrózy u pacientů s chronickou hepatitidou C. Podle jaterní biopsie byl určen medián trvání předpokládaného rozvoje cirhózy, který činil 30 let (21). Jediným příznakem o kterém pacienti vědí často po dlouhou řadu let je kolísání sérové aktivity ALT. Nicméně u 15-30% pacientů může být aktivita ALT trvale normální (15).

2.2.4 Diagnostika

Diagnostika chronické hepatitidy C je založena na stanovení HCV protilátek imunoenzymatickými testy. Ke screeningu se nejčastěji používá stanovení protilátek metodou ELISA, alternativní metodou je imunoblotovací technika RIBA. Ta se používá především jako konfirmační test k ověření positivity protilátek. Sérologické testy ale nejsou dostatečně spolehlivé a citlivé a navíc neumožňují rozlišení chronického onemocnění od stavu po překonané infekci. Protilátky jsou pouze markerem ukazujícím na kontakt nemocného s virem, pozitivní titr anti-HCV neznamena automaticky prodělanou infekci. Naopak ve většině případů poukazují na pokračující přítomnost HCV v organismu. Proto se používá stanovení virové RNA pomocí PCR. Určení genotypu viru má význam pro stanovení optimálního postupu při léčbě chronické hepatitidy C. Provádí se pomocí sérologické detekce tzv. genotypově specifických protilátek.

2.2.5 Terapie

Význam terapie chronické hepatitidy C spočívá v zamezení rozvoje jaterní cirhózy a vzniku hepatocelulárního karcinomu. Bylo navrženo několik léčebných schémat, z nichž v současnosti nejpoužívanější je kombinovaná terapie pegylovaným interferonem a ribavirinem. Indikační kritéria pro zahájení léčby zahrnují: séropozitivitu HCV protilátek po dobu delší 6 měsíců, pozitivitu HCV-RNA, zvýšenou aktivitu ALT a kompenzované jaterní onemocnění.

Jak již bylo výše řečeno, současná terapie chronické hepatitidy C spočívá v podávání pegylovaného interferonu α v kombinaci s ribavirinem. Randomizovaná německá studie zkoumala dosažení setrvalé virologické odpovědi u pacientů kterým byla podávána kombinovaná terapie po dobu 48 týdnů. Setrvalá virologická odpověď (SVR – Sustained Virological Response) je charakterizována jako negativita sérové HCV RNA 6 měsíců po ukončení terapie. SVR byla signifikantně vyšší u skupiny pacientů, kterým byly podávány vysoké dávky PEG-INF (54%), než u pacientů léčených nízkými dávkami pegylovaného interferonu (47%) a interferonem α (47%) (22).

Terapie chronické hepatitidy je spojena s celou řadou nežádoucích účinků. Nejzávažnějším z nich je vznik hemolytické anémie při léčbě ribavirinem, která se projeví poklesem hladiny hemoglobinu. To často vedlo k nutnosti snížit dávku ribavirinu s rizikem poklesu SVR. Randomizovaná studie prokázala účinek epotinu α na zvýšení koncentrace hemoglobinu, což umožňovalo zachovat terapeutické dávkovací schéma (23). Dalším z nežádoucích účinků ribavirinu je jeho teratogenita, a to jak je-li podáván ženám, tak i mužům. Proto by pacienti měli praktikovat bezpečný sex, a to nejen po dobu léčby, ale i 6 měsíců po ukončení terapie. Kontraindikacemi kombinované terapie jsou dekompenzovaná jaterní onemocnění, autoimunitní choroby, srdeční arytmie a anémie. Dále je kontraindikován ribavirin u pacientů s renálním selháním, které je příčinou zvyšování jeho sérových hladin.

Faktory, které se podílejí na odpovědi na antivirovou terapii můžeme rozdělit na ovlivnitelné a neovlivnitelné. Jedním z hlavních determinujících neovlivnitelných faktorů je genotyp viru. Je dokázáno, že pacienti s genotypem 2 a 3 mají lepší odpověď na terapii, než pacienti s genotypem 1, který celosvětově

převládá. Při léčbě hepatitidy by měl být genotyp viru zohledněn především v úvaze o délce terapie. Česká hepatologická společnost doporučuje kombinovanou terapii PEG INF + RIB po dobu 48 týdnů u genotypu 1 a 24 týdnů u genotypu 2 a 3. Dále je úspěšnost terapie ovlivňována menší histologickou aktivitou procesu a nízkou virémií. Hodnota BMI, příslušnost k etnické skupině, věk a konzumace alkoholu se mohou rovněž podílet na efektu léčby.

Odpověď na antivirovou terapii chronické hepatitidy může spočívat v setrvalé virologické odpovědi (viz výše), relapsu HCV infekce nebo v rezistenci na terapii. Relaps je charakterizován znovuobjevením se sérové HCV RNA po skončení terapie u pacientů u nichž došlo během léčby k normalizaci ALT a eliminaci HCV RNA. Objevuje se většinou během prvních 6 měsíců po skončení léčby. Rezistence na terapii je definována jako stav, kdy ve 12.týdnu terapie nedošlo k poklesu virémie alespoň o 2 log oproti výchozím hodnotám. Určitou formou rezistence je tzv. fenomén průlomu (breakthrough), kdy po dosažení odpovědi na terapii dojde k novému vzplanutí infekce, které se projeví opětovnou pozitivitou sérové HCV RNA a zvýšením ALT.

Přes pokroky v terapii chronické hepatitidy C zůstává cirhóza způsobená tímto virem nejčastější indikací jaterní transplantace.

2.3 Chronická hepatitida typu D

2.3.1 Virus hepatitidy D

Virus hepatitidy D (delta virus) je defektní RNA virus složený z obalu tvořeného HBsAg a z vnitřní části obsahující antigen δ (HDAg). Tento virus ke své funkci a replikaci vyžaduje přítomnost tzv. pomocného viru, kterým je v tomto případě virus hepatitidy B. K infekci HDV tedy může dojít pouze u osob s akutní nebo chronickou hepatitidou B. Výsledky studie prováděné v Jordánsku u HBsAg⁺ pacientů ukázaly, že prevalence infekce virovou hepatitidou D byla 23% u chronického jaterního onemocnění, 16% u akutní hepatitidy a pouze 2% u symptomatických nosičů. Nejvyšší prevalence (67%) hepatitidy D byla nalezena u pacientů s primárním hepatocelulárním karcinomem (24).

2.3.2 Epidemiologie

Infekce virem hepatitidy D se vyskytuje celosvětově, ale především v endemických oblastech výskytu hepatitidy B, jako je Rusko, Rumunsko, Jižní Itálie, Afrika a Jižní Amerika (25). Přenos viru je parenterální, zejména krví a tělními tekutinami, ale také kontaminovanými jehlami, deriváty plazmy (antihemofilické faktory) a sexuálním stykem. Častý výskyt je u homosexuálů a narkomanů. V České republice je výskyt hepatitidy D vzácný.

2.3.3 Klinický obraz

Chronická hepatitida typu D se obvykle vyvíjí po superinfekci virem hepatitidy D u HBV nosiče. U těchto nemocných s chronickou hepatitidou B a nově vzniklou superinfekcí HDV se může vyvinout obraz fulminantní hepatitidy, nebo onemocnění přechází v chronickou hepatitidu s typicky vyznačenou biochemickou aktivitou a rychlým přechodem do cirhózy (2). Méně často dochází k přechodu do chronicity u koinfekce HBV a HDV. Současně vzniklá infekce naopak často vede k vymizení obou virů.

2.3.4 Diagnostika

Průkaz je možný určením HDV RNA, ale v praxi se spíše stanovují protilátky anti-HDV. Při akutní infekci převládají protilátky třídy IgM, u chronické hepatitidy se vyskytují protilátky IgG i IgM.

2.3.5 Terapie

Vzhledem k patogenezi chronické hepatitidy D je terapie zaměřena na léčbu hepatitidy B. V praxi se k terapii používají vyšší dávky interferonu podávané po delší dobu než u samotné hepatitidy B.

2.4 Hepatitida typu G

2.4.1 Virus hepatitidy G

Virus hepatitidy G (HGV) je jednovláknový RNA virus řazený do čeledi Flaviviridae. Vzdáleně je příbuzný HCV, s nímž má 26% homologii sekvencí nukleotidů. Původně byly izolovány 3 hepatotropní viry příbuzné HCV, které byly nazvány GB-A, GB-B, GB-C. Následně byl izolován virus označený jako virus hepatitidy G. Molekulárně biologickou analýzou bylo zjištěno, že GB-C odpovídá HGV. Z toho důvodu se pro označení HGV alternativně používá HGBV-C.

2.4.2 Epidemiologie

Virus hepatitidy G se přenáší především parenterální cestou. Častý je výskyt u hemofiliků, dialyzovaných a injekčních uživatelů drog. Rovněž může být virus přenesen transfúzí a pohlavním stykem. Vertikální přenos je možný, vyskytuje se ovšem zřídka. Častý je výskyt HGV současně s HBV nebo HCV.

2.4.3 Klinický obraz

HGV způsobuje akutní hepatitidu, která je v podstatě vždy mírná a asymptomatická. Význam HGV infekce na rozvoj chronické hepatitidy nebyl jednoznačně prozkoumán. Podle některých studií nemá infekce HGV vliv na rozvoj chronické hepatitidy. Jedna ze studií prováděných ve Spojených Státech zkoumala tento vliv u pacientů, kteří prodělali akutní virovou hepatitidu. HGV RNA byla detekována u 4 ze 45 (9%) pacientů s diagnózou akutní non-A-E hepatitidy, u 23 ze 116 (20%) s hepatitidou C, u 25 ze 100 (25%) s hepatitidou A a u 32 ze 100 (32%) pacientů s hepatitidou B. Během následujících devíti let nedošlo k rozvoji chronické hepatitidy ani u jednoho pacienta infikovaným pouze HGV. Rozvoj chronické hepatitidy nastal přibližně u stejného počtu pacientů infikovaných pouze virem hepatitidy C (60%), tak i u pacientů infikovaných HCV a HGV infekcí současně (61%) (26).

2.4.4 Diagnostika

Diagnostika spočívá v průkazu HGV RNA pomocí polymerázové řetězové reakce a ve stanovení protilátek proti obalovému proteinu (E2) viru hepatitidy G (anti-HGV E2). Tyto protilátky se v séru objevují až po vymizení HGV RNA a jsou známkou překonané infekce.

2.4.5 Terapie

V současnosti neexistuje žádná specifická terapie pro léčbu HGV. Vzhledem k tomu, že HGV infekce se často vyskytuje s HCV, většina poznatků o léčbě hepatitidy G vychází z informací o terapii HCV pozitivních pacientů. Ve studii v níž byli pacienti s chronickou hepatitidou C léčeni interferonem alfa neměla současná pozitivita HGV vliv na odpověď na tuto terapii. Virus hepatitidy G byl citlivý k terapii interferonem, ale většina pacientů nedosahovala setrvalé virologické odpovědi (27).

3. Vztah HBV a HCV ke vzniku hepatocelulárního karcinomu

Ročně je zaznamenáno přes 500 tisíc nových případů hepatocelulárního karcinomu (28). Incidence tohoto onemocnění je odlišná v různých geografických oblastech, což je dáno hlavními etiologickými faktory které se v dané oblasti na vzniku onemocnění podílejí. Zatímco hepatitida B je odpovědná za 52,3% případů HCC a to především v asijských zemích, kde je séroprevalence HBsAg v populaci vyšší než v ostatních oblastech, infekce virem hepatitidy C je dávána do souvislosti s 25% všech hepatocelulárních karcinomů (28).

Mechanismy jakým virem vyvolávají hepatokarcinogenezi nejsou přesně známy. Jednou z cest by mohl být vznik spontánních mutací a poškození DNA, kterému jsou buňky vystaveny v průběhu regenerace indukované zánětlivými změnami. Mutace a poškození DNA také vznikají pod vlivem urychleného buněčného dělení, kdy dochází k přenosu těchto mutací do dceřiných buněk. Navíc je během zánětu uvolněna celá řada prozánětlivých cytokinů a kyslíkových radikálů, které mohou k ontogenezi přispívat.

Je známo, že DNA viru hepatitidy B se integruje do chromozomální DNA. Virová DNA je poté odpovědná za řadu změn podílejících se na kancerogenezi. Integrací HBV DNA dochází k delecí tumor supresorových genů, jejichž transkripce je spolu s protoonkogeny a některými regulačními sekvencemi změněna (29).

Vzhledem k tomu, že HCV se neintegruje do chromozomální DNA, její účinek bude pravděpodobně přímý. Zdá se, že hlavní úlohu v kancerogenezi má HCV core gen (30).

Screening hepatocelulárního karcinomu lze rozdělit do dvou základních kategorií. Jednak se jedná o testy sérologické založené na stanovení sérové koncentrace α -fetoproteinu a dále metody radiologické. Zvýšená koncentrace α -fetoproteinu (běžně nad 300 až 500 ng/ml) se nachází u více než poloviny postižených hepatocelulárním karcinomem (1). Toto zvýšení ale může také postihovat osoby s jiným chronickým jaterním onemocněním (31). Z tohoto důvodu stoupá potřeba jiných více specifických markerů, které by měly

prediktivní charakter. V japonské studii byly jako prediktivní ukazatele stanovovány koncentrace α -fetoproteinů L3 a α -fetoproteinů P4 + P5. Jejich hladiny byly vyšší u pacientů u nichž následně došlo k rozvoji hepatocelulárního karcinomu. Bylo zjištěno, že první zvýšení markerů bylo zaznamenáno 3 až 8 měsíců před detekcí HCC zobrazovacími metodami (32). Nejběžněji používanou screeningovou radiologickou metodou je ultrasonografie. Její výtěžnost je ovšem limitující u obézních a je rovněž závislá na zkušenosti vyšetřujícího. Dále lze použít vyšetření CT, jehož spolehlivost se odhaduje až na 95% (1). Diagnózu je vždy nutné ověřit histologicky. Doporučený interval mezi screeny by měl být 6 měsíců (33).

4. Epidemiologie chronických hepatitid v ČR

Výskyt chronických hepatitid v ČR, ale i v jiných zemích byl výrazně ovlivněn zavedením očkování proti hepatitidě B, které je doporučováno Světovou zdravotnickou organizací. Snahou WHO je poskytnout očkování proti hepatitidě B co největšímu počtu dětí zařazením této vakcinace do očkovacích programů příslušných států. Přestože toto doporučení bylo vydáno v roce 1991, povinné očkování u kojenců bylo v České republice zavedeno až v roce 2001. Zásadní vliv na výskyt hepatitidy B ovšem mělo zavedení očkování u zdravotnických pracovníků (příloha č. 1). Před zavedením tohoto očkování byl přenos hepatitidy B z pacienta na zdravotníka poměrně častý. Vzhledem k účinné prevenci spočívající v dodržování hygienických opatření a zavedení plošné vakcinace došlo k dlouhodobému poklesu incidence jak akutních, tak chronických hepatitid typu B (příloha č. 2).

Incidence chronických hepatitid typu C má nejen v ČR, ale i celosvětově stoupající tendenci (příloha č. 3, 4, 5). To je dáno především vysokým výskytem hepatitidy C především u nitrožilních uživatelů drog, u nichž uplatnění preventivních opatření a terapie selhává. Navíc má hepatitida C mnohem vyšší tendenci přecházet do chronicity a často je zachycena až v tomto stádiu. Vzhledem k tomu, že pravděpodobnost přímého přenosu infekce HCV z jedné osoby na druhou, je mnohem nižší, než je tomu u infekce HBV je riziko profesionální nákazy u zdravotnických pracovníků podstatně sníženo. Na druhou stranu proti hepatitidě C neexistuje účinná vakcinace a infekce HCV je spojena s vysokým rizikem rozvoje chronického onemocnění.

5. Prevence chronických hepatitid

Prevence chronických hepatitid zahrnuje širokou škálu opatření týkajících se jak zcela obecných hygienických zásad, tak i velice konkrétních postupů, které mají výskyt hepatitid eliminovat. Většina těchto postupů je legislativně upravena ustanoveními týkajícími se infekčních nemocí obecně, tak i konkrétními metodickými návrhy zaměřujícími se přímo na prevenci virových hepatitid. Základní legislativní normou v této oblasti je:

- 1) Zákon č. 258/2000 Sb., o ochraně veřejného zdraví
- 2) Vyhláška č. 439/2000 Sb., o očkování proti infekčním nemocem
- 3) Vyhláška. 440/2000 Sb., kterou se upravují podmínky předcházení a vzniku a šíření infekčních onemocnění a hygienické požadavky...
- 4) Metodický návrh HEM-370-5.10.00-40091 – Prevence virové hepatitidy typu A, typu B, typu C, typu D a typu E
- 5) Nařízení vlády č. 178/2001 Sb., kterým se stanoví podmínky ochrany zdraví zaměstnanců při práci

5.1 Obecná preventivní opatření

Obecná preventivní opatření vyplývají ze znalostí způsobu šíření infekce. Vzhledem k tomu, že se v přenosu hepatitidy B významně uplatňuje přenos sexuální, promiskuitní chování je významným rizikovým faktorem vzniku hepatitidy B. Používání prezervativu riziko přenosu významně snižuje. Rovněž se v přenosu hepatitidy B ale i C může uplatňovat společné používání hygienických pomůcek jako kartáčky, žiletky a nůžky.

Nejrizikovějším chováním pro přenos virových hepatitid, především hepatitidy C, je v rozvinutých zemích společné sdílení jehel a stříkaček mezi nitrožilními uživateli drog. V prevenci tohoto přenosu se uplatňují programy podporující výměnu injekčních jehel.

Osoby infikované virem hepatitidy B nebo C jsou vyloučeny z dárcovství krve, orgánů, tkání nebo spermatu.

Velký význam v prevenci přenosu hepatitid má dodržování zásad ochrany a bezpečnosti práce ve zdravotnických zařízeních spočívajících v:

- zacházení s každým biologickým materiálem lidského původu jako by byl infikován
- používání rukavic při provádění invazivních a krvavých výkonů a při laboratorním vyšetřování biologického materiálu
- používání ochranných brýlí při výkonech spojených s rizikem vstříknutí biologického materiálu do oka
- provádění všech technických postupů tak, aby se minimalizoval vznik aerosolu.
- používání obličejové roušky nebo ochranné masky při nebezpečí vzniku infekčního aerosolu
- okamžitě dezinfekci biologického materiálu v případě, že dojde k jeho rozliti.
- používání výhradně sterilního instrumentaria k parenterálním výkonům, po výkonu toto instrumentarium odkládat do vhodných obalů bez další manipulace jako je např. zpětné nasazování krytů jehel.
- dodržování zásady nedotýkat se očí, nosu, sliznic či kůže rukama v rukavicích při práci s biologickým materiálem.
- odložení rukavic do nebezpečného odpadu po ukončení výkonu, provedení dezinfekci rukou.
- čištění použitých nástrojů a pomůcek kontaminovaných biologickým materiálem až po dekontaminaci přípravky s virucidním účinkem.
- opatření, kdy těhotné ženy, osoby s ekzémy nebo poraněním na rukou by neměly provádět výkony na pacientech s HBV, HCV nebo HIV.
- dodržování bezpečnosti práce.

5.2 Očkování proti hepatitidě B

Pro vakcinaci proti hepatitidě B se v současnosti používají rekombinantní vakcíny, které jsou získávány expresí HBsAg z kvasinek *Saccharomyces*

cerevisiae. Do plazmidu těchto kvasinek se vkládá gen pro tvorbu HBsAg, který kvasinky následně produkují.

Očkovací schéma spočívá v podání tří dávek vakcíny v intervalech 0, 1 a 6 měsíců v dávce 10 µg v 0,5 ml dětem a dospělým 20 µg v 1 ml. Očkovací látka se aplikuje intramuskulárně, u novorozenců a kojenců do anterolaterální strany stehenního svalu, u větších dětí a dospělých do svalu deltového.

Po první dávce vakcíny je ochrana 70-90%, po třetí více než 95% (13). Ochranná hladina protilátek je 10 IU/ml, která po očkování přetrvává pravděpodobně po celý život. Pokud dojde k poklesu protilátek pod ochrannou hladinu, dochází po styku s nákazou k jejich prudkému zvýšení, které je zprostředkováno paměťovými buňkami.

Mezi nežádoucí účinky očkování patří nejčastěji lokální reakce projevující se bolestivostí, erytémem a svěděním v místě vpichu. Celkové reakce jsou pozorovány vzácně.

K pasivní imunizaci proti hepatitidě B se používá hyperimunní imunoglobulin (HBIG), který se připravuje frakcionací ze sér s vysokým titrem anti-HBs protilátek. Jeho hlavní význam spočívá především v perinatální postexpoziční profylaxi novorozenců HBsAg pozitivních matek, u osob po perkutánní nebo slizniční expozici s HBsAg⁺ krví, po sexuálním styku s HBsAg⁺ osobou a u osob po transplantaci jater.

5.2.1 Pravidelné očkování proti hepatitidě B

Od roku 2001 probíhá očkování proti hepatitidě B v ČR dvoustupňovitě. Tento postup je upraven vyhláškou Ministerstva zdravotnictví 439/2000 Sb., o očkování proti infekčním nemocem.

Dle této vyhlášky se pravidelné očkování provádí:

- u novorozenců v prvních měsících života, třetí dávka se podá nejpozději do tří let věku dítěte.
- u dětí od dovršeného dvanáctého roku života, které nebyly proti hepatitidě B dříve očkovány
- u osob, které mají být zařazeny do dialyzačního programu

- u osob nově přijatých do ústavů sociální péče
- u sexuálních kontaktů osob s onemocněním virovou hepatitidou B nebo s nosičstvím HBsAg
- u osob žijících ve společné domácnosti s osobou s onemocněním virovou hepatitidou nebo nosičstvím HBsAg, pokud tato očkování nařídí orgán ochrany zdraví.
-

5.2.2 Zvláštní očkování proti hepatitidě B

Zvláštní očkování proti virové hepatitidě B se dle vyhlášky provádí:

- u osob pracujících na pracovištích s vyšším rizikem vzniku infekčních onemocnění definovaných §20 vyhlášky 439/2000 Sb. (pracoviště chirurgických oborů, oddělení hemodialyzační a infekční, lůžková interní oddělení včetně léčeбен dlouhodobě nemocných a interní pracoviště provádějící invazivní výkony, oddělení anesteziologicko-resuscitační, jednotky intenzivní péče, laboratoře mikrobiologických, hematologických, biochemických a imunologických pracovišť, laboratoře transfúzních stanic, pracoviště stomatologická, patologicko-anatomická, soudního lékařství, psychiatrická a pracoviště zdravotnické záchranné služby jakož i domovy důchodců, domovy - pensiony pro důchodce a ústavy sociální péče)
- očkování se nemusí podrobit osoby s prokazatelně prodělaným onemocněním hepatitidou B a osoby s titrem protilátek proti HBsAg vyšším než 10 IU/l

5.2.3 Očkování proti hepatitidě B před cestou do zahraničí

Hepatitida typu B je jednou z nejzávažnějších infekcí ke které může dojít v souvislosti s pobytem v zahraničí. Z tohoto důvodu se doporučuje před

vycestování do ciziny provést očkování. Vakcinace je zvláště doporučována u osob:

- cestujících do zemí s vysokým výskytem tohoto onemocnění nebo s vysokým procentem bezpříznakových nosičů HBs antigenu
- cestujících déle než 3 měsíce nebo při opakovaných pobytech v zahraničí
- chronicky nemocných, nichž je vysoká pravděpodobnost ošetření ve zdravotnických zařízeních v cizině
- s rizikovým chováním (promiskuitní, narkomané)
- mající úzký kontakt s místním obyvatelstvem

Vakcinace se provádí aplikací 3 dávek očkovací látky dle schématu 0., 1. a 6. měsíc. Eventuálně lze použít tzv. zrychlené schéma, kdy se očkování provádí 0., 7. a 21. den. Tento postup navodí tvorbu protilátek před odjezdem a podání čtvrté dávky za rok po zahájeném očkování zajistí celoživotní imunitu. V současnosti se očkování provádí nejčastěji kombinovanou vakcínou proti hepatitidě A i B (Twinrix).

Záznam o provedeném očkování se zaneše do Mezinárodního očkovacího průkazu, kde kromě jména a šarže vakcíny musí být i oficiální razítko vakcinačního centra.

5.2.4 Očkování novorozenců HBsAg pozitivních matek

Postup očkování novorozenců HBsAg pozitivních matek je upraven metodickým návrhem HEM-370-5.10.00-40091:

Novorozencům HBsAg pozitivních matek se do 12, nejpozději do 24 hodin po narození podá imunoglobulin proti HB – HBIG

Současně s aktivní imunizací proti hepatitidě B se provede pasivní imunizace pomocí vakcíny. Ta se aplikuje na opačnou stranu než hyperimunní imunoglobulin a to v dávce a způsobem stanovený výrobcem.

Aplikace dalších dávek očkovací látky se provede za 1 a 6 měsíců od podání první dávky.

U naočkovaných dětí se provede odběr 1-2 ml venózní krve pro stanovení HBsAg a anti-HBs protilátek. Ty se stanoví v období 8.-12. měsíce života, minimálně však 1 měsíc po ukončení vakcinace, optimálně 6-8 týdnů po ukončení vakcinace.

U novorozenců u nichž nedošlo ke tvorbě protilátek anti-HBs po vakcinaci (při současné negativitě HBsAg), je aplikována 4. očkovací dávka v intervalu 6 měsíců po 3.očkovací dávce. Kontrola HBs a anti-HBs protilátek bude provedena 6-8 týdnů po 4.dávce.

5.2.5 Profylaxe virových hepatitid po mimořádné expozici infikovaným biologickým materiálem

Postup profylaxe po expozici zdravotníka infikovaným biologickým materiálem je upraven metodickým návrhem HEM-370-5.10.00-40091, který určuje:

1) Po expozici nechat ránu několik minut krváčet, poté důkladně omýt mýdlem a ošetřit přípravkem s virucidním účinkem, např. Jodisolem nebo 0,2% roztokem Persterilu.

2) Odběr vzorku krve pro ověření stavu imunity vůči virovým hepatitidám typu A, B a C.

3) Je-li znám pacient, jehož biologickému materiálu byl poraněný exponován, je nutné u takového pacienta provést vyšetření na virové hepatitidy.

4) Jde-li o krev nemocného hepatitidou B, nebo nosiče HBsAg a poraněná osoba je řádně očkována, není nutné provádět pasivní ani aktivní profylaxi. V případě že se jedná o penetrující poranění, nebo při kontaminaci zanícených ploch kůže a sliznic se podá jedna dávka vakcíny. U osoby neočkované nebo neúplně očkové se nejlépe do 24 hodin podá jedna dávka HBIG a nejdéle do 7 dnů (nejlépe do 24 hodin) po expozici se podá jedna dávka vakcíny. Aktivní imunizace se dále dokončí. U osob se známou neschopností tvorby anti-HBs protilátek se nejpozději do 24 hodin, nejdéle do 7 dnů po expozici podá HBIG.

5) Jde-li o krev osoby s neznámým stavem infekciozity a poraněná osoba je řádně očkována proti hepatitidě B, není potřebná specifická pasivní a aktivní imunoprofylaxe. U osoby neočkované, nebo neúplně očkované se zahájí očkování, nebo se dokončí očkování proti HB.

5.3 Opatření proti šíření hepatitidy B a C

Opatření proti šíření infekčních onemocnění fyzickými osobami s chronickým onemocněním virovým zánětem jater B a C (dále jen nosiči) jsou upravena zákonem 258/2000 Sb, který takovým osobám stanoví:

- podrobit se léčení, lékařskému dohledu, potřebnému laboratornímu vyšetření a dalším protiepidemickým vyšetřením
- dodržovat poučení o ochraně jiných fyzických osob před přenosem infekčního onemocnění
- informovat lékaře před vyšetřovacím nebo léčebným postupem a při přijetí do ústavní péče o svém nosičství
- sdělit své nosičství při přijetí do zařízení sociální péče
- oznamovat praktickému lékaři u něhož jsou registrováni osobní údaje, údaje o zaměstnání a změny v těchto údajích

5.4 Činnost epidemiologických oddělení v prevenci virových hepatitid

Velký význam v prevenci virových hepatitid spočívá v činnosti epidemiologických oddělení příslušných hygienických stanic. Ta je upravena metodickým návrhem HEM-370-5.10.00-40091. Oddělení epidemiologie zajišťuje:

- epidemiologické šetření v ohnisku nákazy
- stanovení pravděpodobné doby, místa a cesty přenosu nákazy
- vymezení osob podezřelých z nákazy

- stanovení karanténních opatření a dobu jejich trvání
- evidenci osob nemocných hepatitidou
- analýzu výskytu virových hepatitid v okrese, přičemž odděleně hlásí a sleduje onemocnění osob očkovaných proti hepatitidě B a neočkovaných

Závěr

Virové hepatitidy představují celosvětový problém, který má svá specifika jak v zemích rozvojových, tak i vyspělých. Preventivní opatření týkající se akutních i chronických hepatitid mají v řešení tohoto problému nezastupitelnou úlohu.

Jedním z nejdůležitějších opatření je zavedení očkování proti hepatitidě B do očkovacích programů daných států. Zatímco v ČR je od roku 2001 vakcinace proti hepatitidě B začleněna do očkovacího kalendáře, v řadě rozvojových zemí je vakcína stále nedostupná. Očkování proti hepatitidě B je v ČR organizováno dvoustupňově, kdy kromě novorozenců jsou očkovány děti starší 12 let. Snahou proočkování adolescentní populace je především zabránit vzniku onemocnění v období, které je spojeno s rizikem experimentování s drogami, zahájením sexuální aktivity a možnosti získání nákazy v tetovacích a tattoo salónech.

Nedílnou součástí prevence je rovněž dodržování základních hygienických opatření, která společně se zavedením očkování zdravotníků významně snížila riziko přenosu infekce hepatitidy B. Hygienická opatření mají především význam u virových hepatitid proti nimž neexistuje účinná vakcína a jejich dodržování je v podstatě jedinou formou prevence.

V prevenci hepatitid chronických se uplatňuje dispenzarizace pacienta po dobu jednoho roku od prodělané akutní nákazy. V tomto období dochází k laboratorním odběrům při nichž se hodnotí biochemické a virologické parametry jaterního onemocnění. Snahou takového postupu je včasné zjištění přechodu onemocnění do chronicity a zahájení adekvátní terapie. Nicméně přes veškeré pokroky v diagnostice je především virová hepatitida C často zjištěna až ve stádiu chronicity, kdy se onemocnění manifestuje komplikacemi vyplývajícími s rozvoje cirhózy nebo vzniku hepatocelulárního karcinomu. Cílem terapie chronických hepatitid je předejít rozvoji těchto komplikací. V prevenci hepatocelulárního karcinomu se provádí screeningové vyšetření spočívající ve stanovení α -fetoproteinu a využití zobrazovacích metod.

Přes nové poznatky v mikrobiologii, diagnostice a terapii chronických hepatitid zůstává prevence nedílnou součástí této problematiky.

Souhrn

Chronická hepatitida představuje skupinu chorob charakterizovaných přítomností zánětlivých a nekrotických změn v játrech, které trvají déle než 6 měsíců, mají různou etiologii, průběh a prognózu.

Endemickými oblastmi výskytu hepatitid je Afrika, Latinská Amerika a jihovýchodní Asie.

Mezi vyvolavatele chronických hepatitid patří viry hepatitidy B a C. Virus hepatitidy D se uplatňuje pouze v přítomnosti HBV. Diskutovaným vyvolavatelem chronické hepatitidy je rovněž virus hepatitidy G. K přenosu těchto agens dochází parenterální cestou, především krví a sekrety. Diagnostika chronických hepatitid spočívá v průkazu specifických antigenů a protilátek proti těmto antigenům metodou ELISA a dále v průkazu virové nukleové kyseliny metodou PCR. V terapii chronické hepatitidy B se uplatňují tři základní preparáty: interferon, lamivudin a adefovir dipivoxil. U chronické hepatitidy C spočívá léčba v kombinované terapii pegylovaným interferonem a ribavirinem. Pro terapii hepatitidy G neexistuje specifická léčba. Infekce virem hepatitidy B a C je dávana do souvislosti se vznikem hepatocelulárního karcinomu. Mechanismus jakým viry vyvolávají karcinogenezi není zcela objasněn. Screening tohoto onemocnění spočívá ve stanovení koncentrace α -fetoproteinu a využití zobrazovacích metod.

Prevence proti šíření chronických hepatitid v sobě zahrnuje jednak obecná preventivní opatření vyplývající ze znalosti šíření infekce a dále specifické postupy, které jsou upraveny legislativně. Velký význam v prevenci proti šíření hepatitid má dodržování ochrany a bezpečnosti práce ve zdravotnických zařízeních, které jsou častým zdrojem těchto nákaz. Specifická prevence v sobě zahrnuje očkování proti hepatitidě B. K pasivní imunizaci se používá hyperimunní imunoglobulin, aktivní očkování se provádí rekombinantní vakcínou.

Zatímco očkování zdravotnických pracovníků a dětské populace významně snížilo prevalenci HBV v České republice, infekce hepatitidou C zůstává nadále významným problémem především u nitrožilních uživatelů drog. Velký význam v prevenci virových hepatitid spočívá v činnosti epidemiologických oddělení, která mimo jiné zajišťují evidenci a hlášení osob nemocných virovou hepatitidou

Summary

Chronic hepatitis is represented by a diverse group of diseases which are characterised by inflammatory and necrotic changes in liver. These changes last for more than six months and have varying etiology, course and prognosis.

The occurrence of hepatitis is endemic in Africa, Latin America and Southeast Asia.

Chronic hepatitis can be induced by hepatitis viruses B and C . However, infection by the hepatitis D virus requires co-infection with HBV and the role of the hepatitis G virus in induction of chronic hepatitis is still disputed. Viral transmission is parenteral and occurs mainly via contact with blood and other body fluids. Subsequent diagnosis of chronic hepatitis is carried out by detection of specific antigens and of antibodies against these antigens using the ELISA method or detection of viral nucleic acid by PCR. The three main therapeutic medicines used to treat chronic hepatitis are interferon, lamivudin and adefovir dipivoxil. Chronic hepatitis C is treated by combination therapy with interferon and ribavirin. There is no specific treatment for chronic hepatitis G. Infection with HBV and HBC can induce hepatocellular carcinoma but the mechanism of induction of carcinogenesis by virus is not well understood. Screening of this disease involves measurement of α -fetoprotein and the use of imaging methods.

Strategies to reduce transmission of hepatitis include common preventative methods, which are based on knowledge of how the viruses are spread, in addition to practices that are specified by legislature, and are largely aimed at protecting health providers and maintaining a safe work environment. The most direct approach for prevention of hepatitis B infection is vaccination. Hyperimmune immunoglobulin is used for passive vaccination while active vaccination is carried out using recombinant vaccine.

While vaccination of health workers and children against hepatitis B has lead to a decrease in the prevalence of this disease in the Czech Republic, infection of hepatitis C remains a serious problem, mainly among intravenous drug users. Epidemiology departments that evaluate the number of people suffering from viral hepatitis continue to stress the importance of prevention of this disease.

Seznam použité literatury

1. Klener, P. et al. Vnitřní lékařství. 2. vyd. Praha : Galén, 2001. 949 s. ISBN 80-7262-101-7
2. Horák, J., Stříteský, J. Chronické hepatitidy. 1. vyd. Praha : Grada, 1999. 192 s. ISBN 80-7169-775-3
3. Stejskal, J. Speciální patologie II. Díl. 1. vyd. Praha : Karolinum, 2003. 151 s. ISBN 80-7184-484-5
4. Bednář, M. et al. Lékařská mikrobiologie. 1. vyd. Praha : Marvil, 1996. 558 s.
5. Hepatitis B : World Health Organisation. Dostupné z:
<http://www.who.int/mediacenter/factsheet/fs204/en/print.html>
6. Lok, A.S., Mc Mahon, B. Chronic hepatitis B. Hepatology. 2001, vol. 34, p. 1225-1241
7. Alexander, J., Kowdley, K.V. Epidemiology of hepatitis B – Clinical implications. Medscape general medicine (online). 2006, vol. 8, no. 2 (cit. 13.4.2006). Dostupné z : [http:// www.medscape.com/viewarticle/521995](http://www.medscape.com/viewarticle/521995)
8. Lavanchy, D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. J. Viral Hepat. 2004, vol. 11, p. 97-107
9. Shepard, C.W. et al. Epidemiology of hepatitis B and hepatitis B virus infection in United States children. Pediatr. Infect. Dis. J. 2005, vol. 24, p. 755-760
10. Lok, A.S. et al. Management of hepatitis B: 2000 – Summary of workshop. Gastroenterology, 2001, vol. 120, p. 1828-1853
11. Malet, PF. Chronic hepatitis. American College of Physician Medicine (Online), 2005, vol. 8 (cit. 29.9.2005)
Dostupné z : [http:// www.medscape.com/viewarticle/51351](http://www.medscape.com/viewarticle/51351)
12. Hoofnagle, JH. Therapy of acute and chronic viral hepatitis . Adv Int Med, 1994, vol.39, p. 241-275
13. Beran, J. et al. Očkování – minulost, přítomnost, budoucnost. 1. vyd. Praha : Galén, 2005. 348 s. ISBN 80-7262-361-3

14. Hadziyannis, S.J. et al. Efficacy of long-term lamivudine monotherapy in patients with hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2000, vol. 32, p. 847-851
15. Urbánek, P. *Infekce virem hepatitidy C*. 1. vyd. Praha : Galén, 2004. 221 s. ISBN 80-7262-262-5
16. *Hepatitis C : World Health Organisation*. Dostupné z :
<http://www.who.int/vaccine-research/diseases/viral-cancer/en/index2.html>
17. Alter, M.J. Epidemiology of hepatitis C. *Hepatology*, 1997, vol. 26, no. S3, p. 62S-65S
18. Herrine, S.K. Epidemiology of hepatitis C viral infection. *Infection Medicine*, 1999, vol. 16, no. 2, p. 111-117
19. Nordbo, S.A. et al. Vertical transmission of hepatitis C virus in Sor-Trondelay. *Tidsskr Nor Laegefore*, 2002, vol. 122, no. 22, p. 1977-1980
20. Otoman, BM, Monem, FS. Prevalence of hepatitis C virus antibodies among health care workers in Damascus, Syria. *Saudi Medical Journal*, 2001, vol. 22, no. 7, p. 603-605
21. Poynard, T. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC group. *The Lancet*, 1997, vol. 349, p. 825-832
22. Manns, MP. et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *The Lancet*, 2001, vol. 22, p. 958-965
23. Bräu, N. Epoetin alfa treatment for acute anaemia during interferon plus ribavirin combination therapy for chronic hepatitis. *Journal of Viral Hepatology*, 2004 vol. 11, p. 191-197
24. Toukan, AU. et al. The epidemiology and clinical outcome of hepatitis D virus (delta) infection in Jordan. *Hepatology*, 1987, vol.7, no. 6, p. 1340-1345
25. Benenson, A.S. et al. *Control of Communicable disease manual*. 16. ed. Baltimore: The Mack printing group, 1995, 576 p. ISBN 0-87553-222-5
26. Alter, M.J. et al. Acute non-A-E hepatitis in the United States and the role of hepatitis G virus infection. *The New England Journal of Medicine*, 1997, vol. 336, no. 11, p. 741-747

27. Tahala, E. et al. Effect of hepatitis G virus infection on chronic hepatitis C. *Annals of Internal Medicine*, 1996, vol. 125, p. 740-743
28. Montalto, G. et al. Epidemiology, risk factors and natural history of hepatocellular carcinoma . *Annals of the New York Academy of Science*, 2002, vol.963, p. 13-20
29. Arbuthnot, P., Kew, MC. Hepatitis B virus and hepatocellular carcinoma . *Journal of Experimental Patology*, 2001, vol. 82, p. 77-100
30. Shih, ChM et al. Supression of hepatitis B virus expression and replication by hepatitis C virus core protein in HUH-7 cells. *Journal of Virology*, 1993, vol. 67, no.10, p. 5823-5832
31. Hirai, H. Hepatocellular cancer. *Tumour biology*, 1987, vol. 8, p. 86-93
32. Sato, Y. et al.. Early recognition of hepatocellular carcinoma based on altered profiles of alfa-fetoprotein. *The New England Journal of Medicine*, 1993, vol. 328, no. 25, p. 1802-1806
33. De Masi, S.et al. Screening for hepatocellular carcinoma. *Digestive and liver disease*, 2005, vol. 37, no. 4, p. 260-268

Seznam příloh

Příloha č. 1 : Graf – Virová hepatitida B, ČR, 1976 – 2003, nemocnost na 100 000 obyvatel

Převzato z : Beran, J. Očkování – minulost, přítomnost, budoucnost. 1. vydání. Praha : Galén, 2005. 348 s. ISBN 80-7262-361-3

Příloha č. 2 : Graf – Akutní hepatitida B – počty případů v ČR

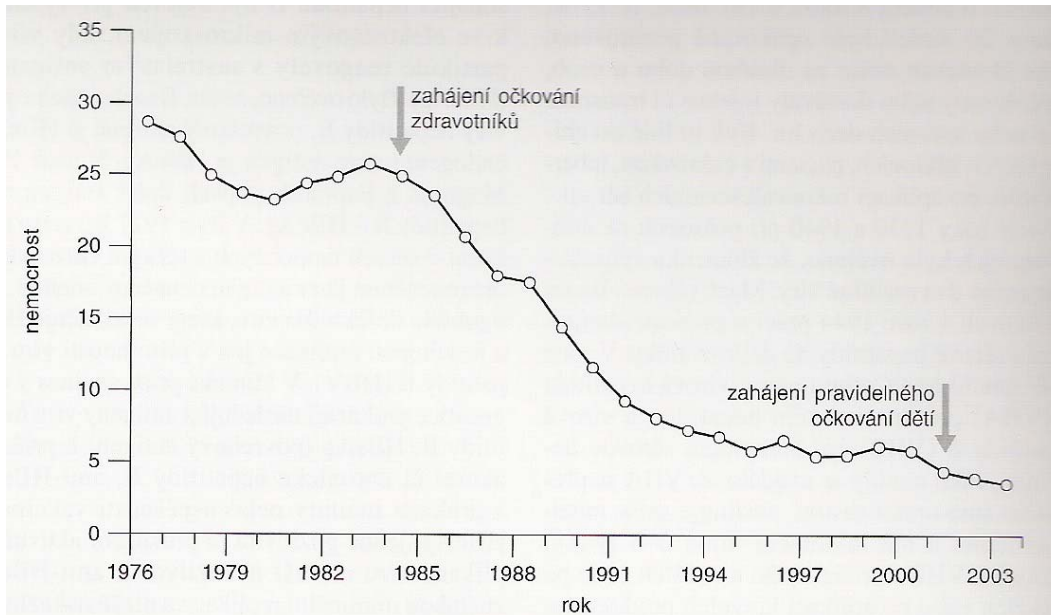
Příloha č. 3 : Graf – Hepatitida C akutní + chronická – počty případů v ČR

Příloha č. 4 : Tabulka - Chronická hepatitida C – výskyt v ČR, 1994 - 2002

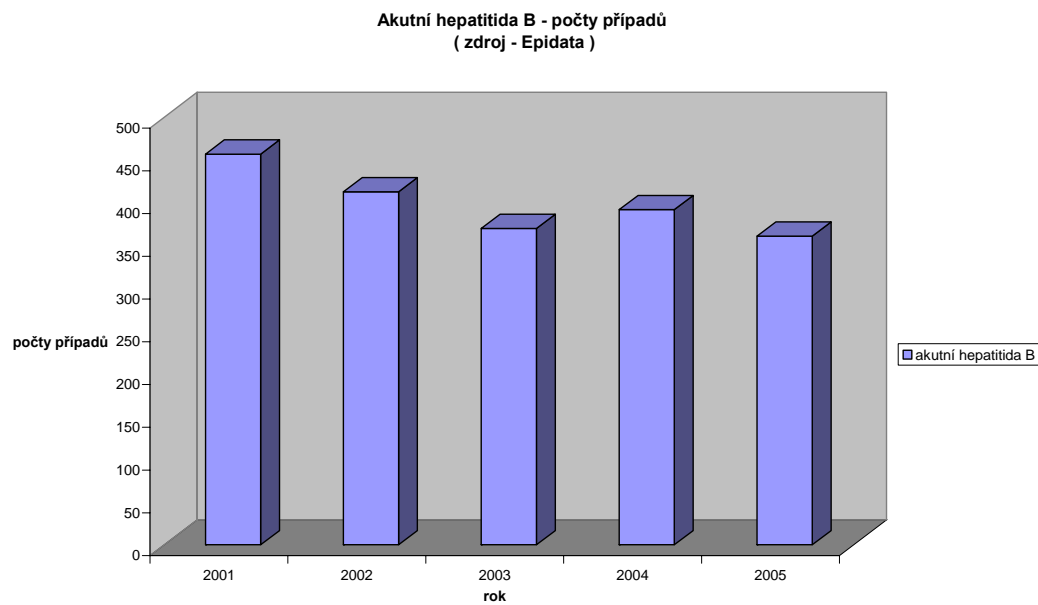
Příloha č. 5 : Graf – Chronická hepatitida C – výskyt v ČR, 1994 - 2002

Přílohy

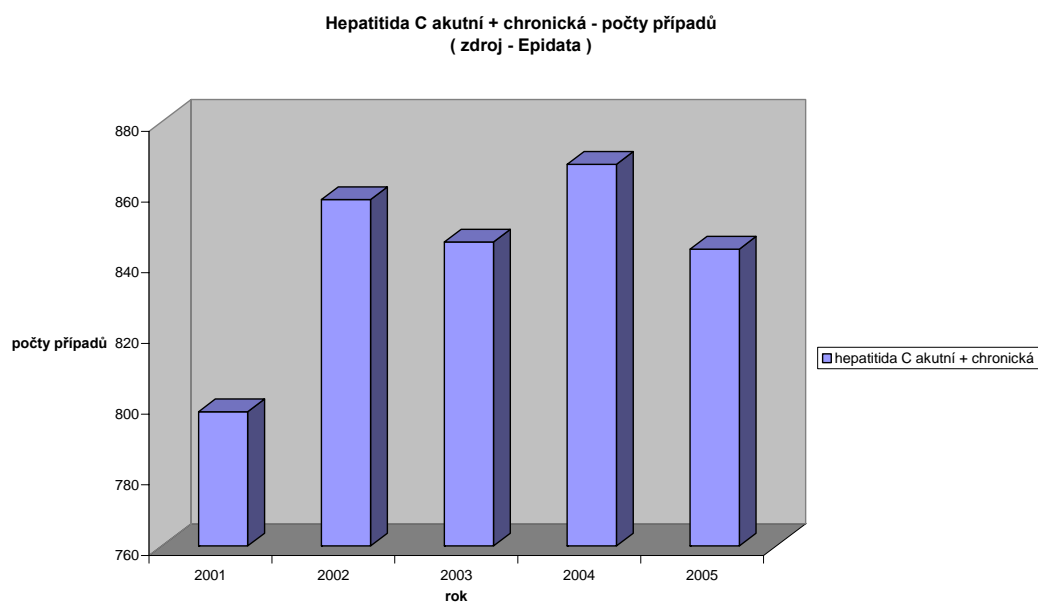
Příloha č. 1



Příloha č. 2



Příloha č. 3



Příloha č. 4

Chronická hepatitida C –výskyt v ČR 1994 – 2002

(zdroj – Epidata)

Rok	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002
Počet případů	12	7	17	48	129	305	318	522	645

Příloha č. 5

Chronická hepatitida C - výskyt v ČR 1994-2002

