

# Novinky v infekční hepatologii

prof. MUDr. Pavel Chalupa, CSc.

III. klinika infekčních a tropických nemocí, 1. LF UK a FN Na Bulovce v Praze

Diskutovány jsou hlavní současné problémy v oblasti virových hepatitid (VH) v České republice (ČR). Akutní a chronické VH stále představují významný zdravotnický problém jak ve světě, tak i v ČR. Článek přináší informace o prevenci virového zánětu jater (především postexpoziční profylaxe VH A a hlavní zásady postexpoziční profylaxe VH po rizikové expozici biologickému materiálu) s odkazem na doporučené postupy platné u nás a v zahraničí. Pozornost je věnována novému českému doporučenému postupu pro léčbu chronické VH B včetně problematiky reaktivity a rekurence VH B u pacientů podstupujících imunosupresivní nebo protinádorovou léčbu.

**Klíčová slova:** virová hepatitida, prevence, postexpoziční profylaxe, doporučené postupy, reaktivity, rekurence.

## News in infectious hepatology

Current leading problems in the field of viral hepatitis (VH) in the Czech Republic (CR) are discussed. Acute and chronic cases of VH still represent relevant health problem in the world and also in the CR. Information about prevention of VH (first of all postexposure prophylaxis of VH A and the main guides in postexposure prophylaxis of VH after risk exposition to the biological material) with the references of current guidelines in the CR and abroad are presented. Attention is addicted to the latest Czech guideline for the treatment of chronic VH B and the problems with reactivation and recurrence of VH B in patients undergoing immunosuppressive or anti-tumour therapy.

**Key words:** viral hepatitis, prevention, postexposure prophylaxis, guidelines, reactivation, recurrence.

Med. Pro Praxi 2009; 6(6): 300–302

Virové hepatitidy (VH) stále představují závažný zdravotnický problém jak ve světě, tak i v České republice (ČR). V tabulce 1 jsou uvedeny počty hlášených případů akutních onemocnění u jednotlivých typů VH v ČR od roku 1997 (zdroj Epidat), pouze v případě virové hepatitidy C (VH C) se jedná jak o akutní, tak nově diagnostikované chronické formy onemocnění (tj. chronickou hepatitidu, cirhózu jaterní, případně hepatocelulární karcinom). Nejenom chronické formy VH, ale i akutní VH, stále představují významnou příčinu morbidit a mortality jak u nás, tak ve světě.

U virové hepatitidy A (VH A) je pacient ohrožen pouze akutním stadiem onemocnění, k akutnímu jaternímu selhání, tedy k nejzávažnější fulminantní formě VH A, dochází v 0,1 %. U akutní virové hepatitidy B (VH B) je fulminantní forma až 10x častější, objevuje se tedy v 0,1–1 %. Přechod VH B do chronicity je ovlivněn věkem. Největší je u novorozenců, kteří byli vertikálně infikováni od matky – ve více jak v 90 %, u dětí do 5 let věku v 25–50 %, u imunokompromitovaných dospělých je to ve více jak 50 %, ale

u dospělých imunokompetentních v méně jak 5 %. U akutní VH C je fulminantní průběh krajně vzácný a dle současných poznatků přechod do chronicity kolísá od 55 do 85 % v závislosti na celé řadě faktorů (věk, způsob přenosu infekce, velikost infekční dávky). O virové hepatitidě D (VH D) je známo, že především v případech superinfekce HBV/HDV, kdy infekce virem hepatitidy D (HDV) nasedne na chronickou infekci virem hepatitidy B (HBV), může dojít k fulminantnímu průběhu v 10–20 %. VH D zatím nepředstavuje v ČR epidemiologicky významný problém, ale přesto je třeba na ni myslet především u cizinců a drogově závislých. Fulminantní průběh u virové hepatitidy E (VH E) se objevuje v 1–2 % a zvláště ve 3. trimestru gravidity až ve 21 %. VH E je obecně považována za nákazu, která do chronicity nepřechází, i když v roce 2008 se objevily ojedinělé zprávy o chronickém průběhu této infekce, a to u imunosuprimovaných pacientů po transplantacích (1).

Důležitým úkolem v současné době je především aktivní vyhledávání a léčba pacientů s chronickou infekcí HBV a chronickou infekcí

virem hepatitidy C (HCV), dříve než se u nich onemocnění dostane do pokročilých stadií, ve kterých jsou již léčebné možnosti výrazně omezené a také se postupně snižuje kvalita života těchto pacientů.

Od konce května 2008 došlo v ČR k zvýšenému počtu hlášených onemocnění VH A (2). Nemocnost VH A v roce 2008 představovala 15,7/100 000 obyvatel, což je více než desetinašobný vzestup v porovnání s lety 2003–2007. Nejvíce případů se vyskytlo v hl. m. Praze (54,3 %), dále v Středočeském kraji (12,7 %) a kraji Olomouckém (9,1 %). V ostatních krajích to byly pouze sporadické případy, případně onemocnění více členů rodiny. Infekce se zpočátku šířila mezi narkomany, v další fázi mezi bezdomovci v podmínkách nízkého hygienického standardu a konečně se infekce rozšířila do běžné populace v důsledku nárůstu vnímavé populace. V ohniscích infekce byla postexpoziční profylaxe provedena u 7 519 osob, z nichž asi 100 VH A onemocnělo. Kromě toho bylo preexpozičně vakcinováno ve Středočeském kraji 7 900 dětí z 1. tříd, ale onemocnění VH A u nich hlášena nebyla. Konečná analýza této epidemie bude teprve provedena, včetně fylogenetické analýzy izolátů viru hepatitidy A (HAV) ze stolic pacientů.

Postexpoziční profylaxe VH A je v ČR zakotvena v novém metodickém pokynu o prevenci virového zánětu jater, který byl v březnu 2008 publikován ve Věstníku MZ ČR (3). V postexpoziční profylaxi VH A upřednostňujeme

**Tabulka 1.** Počty hlášených VH v ČR v letech 1997–2008 (zdroj Epidat)

|     | 1997 | 1998 | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 |
|-----|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| VHA | 1195 | 904  | 933  | 614  | 325  | 127  | 114  | 70   | 322  | 132  | 128  | 1655 |
| VHB | 564  | 575  | 636  | 604  | 457  | 413  | 370  | 392  | 361  | 307  | 307  | 306  |
| VHC | 273  | 448  | 634  | 637  | 798  | 858  | 846  | 868  | 844  | 1022 | 980  | 980  |
| VHE | 5    | 17   | 5    | 12   | 13   | 12   | 21   | 36   | 37   | 35   | 43   | 65   |

v ČR aktivní imunizaci, ale nelze zapomínat ani na normální lidský gamaglobulin (IG), který rozhodně nelze považovat za lék již obsoletní, o čemž svědčí jeho stálé používání ve světě. V roce 2007 byly zveřejněny výsledky velké klinické studie, která hodnotila postexpoziční profylaxi VH A při použití vakcíny proti VH A oproti IG (4). Studii prováděli Američané v Kazachstánu, což je oblast s endemickým výskytem VH A a výsledky byly překvapující. Byl prokázán mírně lepší efekt IG oproti vakcíně, co se týče zábrany manifestního onemocnění. Poté v USA následovala široká diskuze odborníků a ACIP (CDC's Advisory Committee of Immunization Practices), která v USA řídí imunizační politiku, schválila v postexpoziční profylaxi VH A tuto novou strategii: V postexpoziční profylaxi upřednostňovat vakcínu před IG u zdravých lidí ve věku 2–40 let, ale použití IG by mělo pokračovat:

1. u dětí do 2 let věku,
2. u starších 40 let,
3. u imunokompromitovaných pacientů,
4. u pacientů s chronickým jaterním onemocněním (5).

Lze doufat, že na tento zavedený postup bude pamatováno i u nás a objeví se také v budoucích tuzemských odborných doporučeních.

Ve zmíněném metodickém pokynu o prevenci virového zánětu jater (3) je uveden mimo jiné i přesný postup po mimořádné profesionální, případně neprofesionální rizikové expozici biologickému materiálu krví pacientů při poranění, nebo závažné kontaminaci kůže a sliznic, případně u obětí úmyslného poranění, nebo sexuálního zneužití. V tabulce 2 jsou uvedeny hlavní zásady postexpoziční profylaxe VH po rizikové expozici biologickým materiálem. Výše uvedený metodický pokyn obsahuje i 3 přílohy:

1. návod k očkování novorozenců HBsAg pozitivních matek proti VH B,
2. návod k očkování proti VH B u osob zařazených do pravidelné dialyzační léčby,
3. návod k vyšetřování těhotných žen na přítomnost HBsAg.

V dubnu 2009 byl zveřejněn aktualizovaný Doporučený postup České hepatologické společnosti a Společnosti infekčního lékařství ČLS JEP „Diagnostika a léčba chronické hepatitidy B“ (6), přinášející důležité informace i pro lékaře, kteří nejsou přímo hepatologicky zaměřeni. O léčbě chronické hepatitidy B (HB) (jak HBeAg pozitivní, tak HBeAg negativní formy) by mělo být uvažováno, pokud hladina HBV

DNA (deoxyribonukleová kyselina viru hepatitidy B) v séru je větší než 2 000 IU/ml a/nebo ALT (alaninaminotransferáza v séru) je větší než horní hranice normy a výsledek jaterní biopsie ukazuje na střední až těžký zánětlivě nekrotický proces a/nebo fibrózu při použití standardního skórovacího systému. V léčbě chronické HB přibývá v praxi stále nových virostatik, a proto v tabulce 3 je uveden jejich přehled. Tato virostatika (nukleosidová nebo nukleotidová analoga) se odlišují různě rychlou frekvencí vzniku rezistentních mutant HBV, která s délkou léčby narůstá. Vysoký výskyt rezistence je spojen s léčbou lamivudinem, adefovirem a telbivudinem. Naproti tomu u entecaviru je frekvence výskytu mutant HBV rezistentních na entecavir velmi nízká a významně s délkou léčby nenarůstá. Obdobně i tenofovir má vysokou genetickou bariéru pro vznik rezistence a dosud mutanty HBV rezistentní na tenofovir popsány nebyly.

Někteří pacienti s těžkým průběhem akutní VH B mohou profitovat z léčby nukleosidovými nebo nukleotidovými analogy. Nejvíce zkušeností v této indikaci je zatím s lamivudinem, lze ale předpokládat, že podání léku s vyšší genetickou bariérou k rezistenci (entekaviru nebo tenofoviru) by bylo vhodnější. Délka léčby zatím přesně stanovená nebyla, doporučuje se pokračovat ještě nejméně 3 měsíce po sérokonverzi HBsAg v anti-HBs nebo 6 měsíců po sérokonverzi HBeAg v anti-HBe.

Po prodělání VH B k úplné eliminaci HBV nikdy nedojde, a to ani u pacientů, kteří se stali HBsAg negativními. Virová nukleová kyselina perzistuje totiž trvale v hepatocytech ve formě cccDNA (covalently closed circular DNA). Jako reaktivaci chronické HB označujeme stav, kdy v důsledku imunosupresivní léčby dojde k výraznému nárůstu replikace HBV a vzplanutí hepatitidy u dosud inaktivního nosiče HBsAg.

**Tabulka 2.** Hlavní zásady postexpoziční profylaxe VH po rizikové expozici biologickému materiálu. Upraveno dle metodického pokynu „Prevence virového zánětu jater A (VHA), B (VHB), C (VHC), D (VHD) a E (VHE)“

**A. Profylaxe onemocnění VH po mimořádné expozici zdravotníka krví pacientů:**

- a) ránu nechat několik minut krváčet, pak asi 10 minut důkladně vymývat mýdlem nebo detergentním roztokem a dezinfikovat přípravkem s virucidním účinkem, např. Jodisolem nebo 0,2% roztokem Persterilu.
- b) odběr krve na ověření stavu imunity vůči VH A, VH B a VH C a je-li známý pacient jehož biologickému materiálu byl poraněný exponován, provést u něho vyšetření na VH.
- c) jde-li o krev nemocného VH B, nebo nosiče HBsAg:
  1. u osoby řádně očkované:
    - při kontaminaci neporaněné kůže a sliznic není třeba specifická pasivní či aktivní imunoprofylaxe
    - při penetrujícím poranění kůže a sliznic, nebo při kontaminaci zanícených ploch kůže a sliznic podání jedné dávky vakcíny pokud možno do 24 hodin, nejdéle do 7 dnů po expozici. Při neznámé imunitní odpovědi na očkování se podá specifický hyperimunní globulin proti VH B (HIGB)
  2. u osoby neočkované nebo neúplně očkované:
    - se podá jedna dávka HIGB a dokončí se aktivní imunizace
  3. osoby se známou neschopností tvorby anti-HBs protilátek, což jest osoba očkovaná základním schématem, která za 6–8 týdnů po dokončení základního schématu nedosáhla minimálního ochranného titru anti-HBs, za který se považuje  $\geq 10$  IU/l:
    - se podá HIGB
    - alternativním postupem je pasivní a aktivní imunizace
  4. u osob s anti-HBs protilátkami v minimálním ochranném množství stanovenými v době expozice nebo v období 6 měsíců před ní, není potřebná specifická pasivní či aktivní imunoprofylaxe, podobně jako u osob s prokazatelně prožitým onemocněním VH B.
- d) jde-li o krev osoby s neznámým stavem infekciozity:
  1. u osoby řádně očkované proti VH B není potřebná specifická pasivní a aktivní imunoprofylaxe.
  2. u osoby neočkované nebo neúplně očkované se zahájí očkování, nebo se dokončí očkování proti VH B. Specifická pasivní imunoprofylaxe se neprovádí.
- e) jde-li o krev nemocného VH A, podat co nejdříve normální lidský imunoglobulin.

**B. U obětí úmyslného poranění nebo sexuálního zneužití:**

1. jedná-li se o expozici VH B, postupuje se podle odst. A, písmeno c.
2. jedná-li se o expozici při neznámém stavu infekciozity, postupuje se dle odst. A, písmeno d.

**C. Při neprofesionální rizikové expozici biologickému materiálu:**

provede se očkování proti VH B po ověření stavu imunity obdobně jako v bodě 3. a 4. u osob, u kterých je hladina anti-HBs nižší než 10 IU/l.

**Tabulka 3.** Léky pro léčbu chronické HBV infekce

| Generický název                     | Obchodní název                      |
|-------------------------------------|-------------------------------------|
| pegylovaný interferon alfa-2a       | Pegasys™                            |
| interferon alfa konvenční, klasický | Roferon-A™, Intron A™               |
| lamivudin                           | Zeffix™                             |
| adefovir dipivoxil                  | Hepsera™                            |
| entecavir                           | Baraclude™                          |
| tenofovir                           | Viread™                             |
| tenofovir+emtricitabin              | Truvada™                            |
| telbivudin                          | Sebivo™ (v Evropě), Tyzeka™ (v USA) |

Rekurence je stav, kdy pacient, který prodělal VH B a vymizel u něj HBsAg, se stane znovu HBsAg pozitivním a replikace HBV rychle naroste. K reaktivaci replikace HBV dochází u 20–50 % inaktivních nosičů HBsAg podstupujících imunosupresivní nebo protinádorovou terapii a častěji k ní dochází, pokud chemoterapeutické režimy obsahují kortikoidy. Nejvíce jsou

ohroženi pacienti s maligními lymfomy léčení rituximabem (chimerická protilátka anti-CD 20), pacienti s autoimunními chorobami léčení imunosupresí, anti-TNF alfa a anti-CD20 protilátkami. K reaktivaci došlo i po intraarteriální embolizaci hepatocelulárního karcinomu. K reaktivaci HB obvykle dochází po 2–4 cyklech chemoterapie a klinicky se manifestuje buď jako asym-

ptomatické zvýšení aminotransferáz (v 50 %), nebo těžká hepatitida s ikterem (v 10 %) nebo fulminantní selhání jater (v 5 %). Jako prevence reaktivace přichází v úvahu léčba virostatiky, a to nejméně týden před chemoterapií nebo imunosupresí. U pacientů s nízkou vstupní virémií (HBV DNA v séru < 2 000 IU/ml) se antiviremická léčba doporučuje ještě 12 měsíců po ukončení imunosupresivní, nebo protinádorové terapie. U pacientů s vysokou vstupní virémií (HBV DNA v séru > 2 000 IU/ml) je léčba podstatně delší. Nejvíce zkušeností je v této indikaci zatím s lamivudinem, ale zejména u pacientů s vysokou vstupní virémií by měla být preferován entekavir případně tenofovir. Pacienti, kteří jsou v riziku rekurence HB a jsou anti-HBc pozitivní a HBsAg negativní, není zatím u nich (s výjimkou příjemců kostní dřeně) antivirová léčba jednoznačně doporučována. Jsou ovšem nutné pravidelné kontroly během imunosupresivní, či protinádorové léčby a při průkazu rekurence, resp. při prvním vzestupu ALT, okamžité zahájení antivirové léčby.

Literatura

1. Kamar N, Selves J, Mansuy JM, et al. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplantant recipients. N Engl J Med 2008; 358: 811–817.
2. Částková J, Beneš Č. Zvýšený výskyt virové hepatitidy A v České republice v roce 2008 – aktualizovaná informace. Zprávy epidemiologie a mikrobiologie 2009; 18: 19–21.
3. Metodický pokyn „Prevence virového zánětu jater A (VHA), B (VHB), C (VHC), D (VHD) a E (VHE)“. Věstník Ministerstva zdravotnictví ČR, částka 2, březen 2008, s. 4–14. Dostupné na: <http://www.mzcr.cz/Odbornik/Pages/530-vestnik-22008.html>.
4. Victor JC, Monto AS, Surdina TY, et al. Hepatitis A vaccine versus immune globulin for postexposure prophylaxis. N Engl J Med 2007; 357(17): 1685–1694.
5. Update: Prevention of Hepatitis A After Exposure to Hepatitis A Virus and in International Travelers. Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Morb Mortal Wkly Rep. 2007; 56(41): 1080–1084.
6. Husa P, Plíšek S, Šperl J, Urbánek P (koordinátoři), Galský J, Hůlek P, Kümpel P, Němeček V, Volfová M (abecedně). Diagnostika a léčba chronické hepatitidy B. Doporučený postup ČHS a SIL ČLS JEP. Datum vydání doporučení: duben 2009. Dostupné na: [www.ceska-hepatologie.cz](http://www.ceska-hepatologie.cz), [www.infekce.cz](http://www.infekce.cz).

**prof. MUDr. Pavel Chalupa, CSc.**  
 III. klinika infekčních a tropických  
 nemocí 1. LF UK a FN Na Bulovce  
 Budínova 2, 180 81 Praha 8  
[chalupap@fnb.cz](mailto:chalupap@fnb.cz)

