

# OČKOVÁNÍ PROTI VIROVÝM HEPATITIDÁM - AKTUÁLNÍ PROBLÉM

MUDr. Petr Urbánek, CSc.

IV. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

V přehledném článku jsou rozebrány možnosti postexpoziciční profylaxe a aktivní imunizace nejdůležitějších virových hepatitid.

**Klíčová slova:** vakcinace, virová hepatitida A, virová hepatitida B, virová hepatitida C.

## VACCINATION AGAINST VIRAL HEPATITIS - RECENT TOPIC

The possibilities of postexposure prophylaxis and active immunization against the most significant viral hepatitis are discussed in this paper.

**Key words:** vaccination, viral hepatitis A, viral hepatitis B, viral hepatitis C.

### Úvod

Virové infekce jater představují na počátku 21. století jeden z nejzávažnějších celosvětových zdravotních problémů. Jde o důsledek obrovského počtu osob, které jsou nejdůležitějšími hepatotropními viry infikovány, a především tím, že v řadě případů dochází po různě dlouhém období trvání infekce k rozvoji závažných zdravotních komplikací. Obojí s sebou nese závažné ekonomické následky. Z těchto důvodů je virovým infekcím jater věnována velká pozornost odborné veřejnosti na celém světě. Během posledních let došlo k mnoha významným objevům na poli diagnostiky a terapie těchto virových infekcí, takže se významným způsobem změnila prognóza jednotlivých onemocnění. Možná nejdůležitější skutečností však je, že s použitím moderních metod genetického inženýrství se podařilo vyrobit bezpečné očkovací látky proti několika typům virů. Prevence vzniku infekce je totiž nejúčinnějším způsobem, jak bránit všem důsledkům virových infekcí jater. Jde také o způsob bezpochyby nejlevnější.

Základní cíle vakcinace proti virovým hepatitidám můžeme shrnout takto:

- chránit před infekcí ohrožené osoby
- snížit incidenci nemoci
- v dlouhodobém pohledu eliminovat přenos infekce.

### Původci virových hepatitid

Původci virových hepatitid se označují písmeny abecedy A-G (tabulka 1). Uvedený výčet není v žádném případě ještě konečný, dosud existují případy nesoucí typické charakteristiky akutní virové hepatitidy, u kterých se dosud nepodařilo původce určit. Jedním z dalších možných původců je např. tzv. SEN virus. V dalších částech se budeme věnovat pouze prvním třem původcům, kteří jsou z pohledu problematiky České republiky nejdůležitější. Zaměříme se na problematiku šíření konkrétní infekce a podrobně probereme otázky postexpozicičních postupů a vlastní vakcinace.

### Virus hepatitidy A (HAV)

#### Epidemiologie

HAV se šíří téměř výhradně fekálně orální cestou. Virus je ve velkých kvantech vylučován stolicí. Virémie je relativně malá, kolem  $10^5$  virionů/ml krve. Teoreticky je možné i jeho parentální šíření (např. mezi narkomany sdílejícími injekční stříkačky a jehly). Inkubační doba se pohybuje v rozmezí 15–50 dnů, průměrná je 30 dnů (4).

#### Možnosti prevence vzniku HAV infekce

- Hygienická opatření – především mytí rukou, základní hygienická opatření při přípravě a manipulaci s potravou a pitnou vodou
- Desinfekce zdrojů pitné vody
- Aktivní imunizace – preexpoziciční postupy
- Pasivní imunizace – pre i postexpoziciční postupy

První dva okruhy necháme nyní stranou a budeme se věnovat podrobně metodám aktivní a pasivní imunizace.

#### Vakcína proti HAV

Jedná se o vakcíny obsahující inaktivovaný virus připravený na kulturách lidských fibroblastů, který je adsorbován na hydroxid hlinitý. Jde o vakcíny vysoce imunogenní, 97–100% dětí a adolescentů dosáhne séroprotektivní hladiny protilátek do jednoho měsíce od první dávky vakcíny (4).

#### Bezpečnost vakcíny

Všechny dostupné HAV vakcíny patří mezi velmi bezpečné preparáty. Nebyly dosud podány zprávy o závažných reakcích vzniklých v souvislosti s podáním vakcíny. V asi 50% případů se vyskytuje bolestivost či zarudnutí v místě aplikace, v 15% je popisována bolest hlavy, v 7% únava. Jedinou kontraindikací je známá alergická reakce na některou z komponent vakcíny, či alergická reakce po předchozí aplikaci. Vakcínu je možno podat s největší pravděpodobností bez většího rizika i v graviditě a imunosuprimovaným osobám.

#### Základní vakcinační schéma

Základní schéma obsahuje podání dvou dávek v intervalu 6–12 měsíců – tj. první dávka v 0, další dávka za 6–12 měsíců. Toto schéma by mělo být užito pro dávku 720 EU (ELISA jednotek) i 1 440 EU. Za určitých podmínek je možno uvažovat o podání jediné dávky 1 440 EU. Aplikace se provádí intramuskulárně (1).

**Tabulka 1.** Původci virových hepatitid, příslušná nukleová kyselina a přechod do chronického stadia

| původce | nukleová kyselina | přechod do chronicity |
|---------|-------------------|-----------------------|
| HAV     | RNA               | NE                    |
| HBV     | DNA               | ANO                   |
| HCV     | RNA               | ANO                   |
| HDV     | RNA               | ANO                   |
| HEV     | RNA               | NE                    |
| HGV     | RNA               | ANO                   |
| TTV     | DNA               | ANO                   |

### Indikace aktivní imunizace

Aktivní imunizaci by měla podstoupit každá osoba vystavená riziku vzniku HAV infekce nebo osoba s jaterním onemocněním jiné etiologie (infekční i neinfekční). Jde zejména o tyto situace (3):

- osoby cestující do vysoce rizikových oblastí s endemickým výskytem HAV a nízkou hygienickou úrovní (Afrika, Jižní a Střední Amerika, Blízký Východ, Asie)
- pracovníci ve zdravotnictví, osoby takového pracovního zařazení, kde by epidemie mohla znamenat ohrožení chodu důležitých provozů
- osoby v pravidelném kontaktu s osobami z vysoce rizikových populací (narkomani, Romové, osoby navštěvující denní dispenzáře).

Vždy je třeba mít na paměti, že k dosažení účinného titru ochranných protilátek je třeba období alespoň čtyř týdnů. Aktivní imunizaci je tudíž nutno provádět s předstihem.

Ochranný účinek je dlouhodobý. Ve studiích na toto téma nebyly u dětí a adolescentů účinně očkovaných pozorovány případy akutní hepatitidy A po dobu 5–6 let. Podle matematických modelů by měl být účinek dostatečný po dobu 20 let od vakcinace (1).

### *Postexpoziční ochrana*

Postexpoziciční ochrana představuje účinnou ochranu proti vzniku akutní hepatitidy A u osoby, která byla v kontaktu s infikovanou osobou. Ochrana, spočívající v podání imunoglobulinu, má význam pouze při jeho podání během prvních 14 dnů po expozici.

### **Virus hepatitidy B (HBV)**

## Epidemiologie

Virem hepatitidy B (HBV) je v současnosti infikováno zhruba 350 mil. lidí. 75 % z tohoto počtu žije v Asii. U 25 % infikovaných osob jsou důsledky infekce HBV příčinou smrti. Každoročně v důsledku infekce umírá ve světě kolem jednoho milionu lidí. Epidemiologicky nejohroženější skupinou osob v naší populaci je věková skupina mezi 15 a 30 lety. Inkubační doba se pohybuje v rozmezí 45–180 dnů, průměrně kolem 60 dnů. Hlavní cesty šíření infekce jsou (2):

- a) sexuální kontakt
- b) parenterální expozice
- c) perinatální (vertikální) přenos.

### *Možnosti prevence*

- Hygienická opatření – dodržování zásad práce s biologickým materiálem ve zdravotnictví, omezení rizikového chování a kontaktu s rizikovými skupinami
- Aktivní imunizace
- Pasivní imunizace – pre i postexpoziční postupy

### *Aktivní imunizace*

Aktivní imunizace je v současnosti nejdůležitějším prostředkem v prevenci vzniku HBV infekce (4). V zemích Evropské unie je řadu let prováděna plošná vakcinace proti této infekci, v ČR se začalo s plošnou vakcinací kojenců a 12letých dětí před několika lety. Aplikace těchto plošných programů byla umožněna pře-

vším velkou bezpečností a účinností dostupných komerčně vyráběných vakcín.

### *Typy vakcin a mechanismus jejich účinku*

Vakcíny v současnosti dostupné na našem trhu jsou připravovány rekombinantní DNA technologií. Obsahují pouze určitý fragment povrchového antigenu HBV (tj. část HBsAg), a to tu část, která je nejvíce imunogenní. Výsledkem podání vakcíny je izolovaná produkce anti-HBs protilátky, která je nositelem imunity proti HBV (tj. je séroprotektivní). Mechanismus účinku anti-HBs spočívá v tom, že při kontaktu osoby účinně očkované s virem HBV dojde k navázání anti-HBs na příslušnou oblast HBsAg, čímž je znemožněno vniknutí HBV do hepatocytu.

## Bezpečnost vakcín

Vzhledem k tomu, že vakcíny jsou připraveny rekombinantní DNA technologií, nemohou obsahovat žádné kompletní viriony, ani jejich fragmenty. Obávané riziko „naočkování hepatitidy“ či riziko mitigovalaného průběhu případné infekce je proto nereálné.

Nežádavějším nežádoucím účinkem po aplikaci vakciny jsou krátce trvající teploty, bolestivost či zarudnutí v místě vpichu. Všechny tyto reakce jsou častější u dětí nežli u dospělých, avšak nejsou častější, než po podání jiných vakcín. Dosud nebyly ve studiích potvrzeny údaje o tom, že by vakcinace HBV měla příčinný vztah ke vzniku nejrůznějších onemocnění, např. sy Guillan-Barré, revmatoidní artritidy, různých autoimunitních stavů nebo roztroušené sklerózy (4, 5). Mezi další uváděné výhody rekombinantních vakcín HBV patří tyto skutečnosti:

- jde o jedinou vakcínu významně snižující riziko vzniku rakoviny – hepatocelulárního karcinomu
- jde o jedinou vakcínu účinnou u novorozenců
- účinnost u novorozenců umožňuje její aplikaci těsně po porodu – ještě před propuštěním z porodnice.

### Indikace aktivní imunizace

Zde je třeba konstatovat, že při zmíněné bezpečnosti a účinnosti rekombinantních vakcín neexistuje v současné době prakticky kontraindikace vakcinace proti HBV, snad s výjimkou přecitlivělosti na některou součást vakcíny. Při vědomí velkých socioekonomických důsledků chronické HBV infekce sáhla již v minulosti řada evropských zemí k plošné vakcinaci proti HBV. Skupiny, u kterých je vakcinace jednoznačně indikována, jsou tyto (5):

- zdravotníci
- osoby zahajující pohlavní život (podle některých doporučení by měla být očkováána celá populace ve věku do 18 let)
- osoby žijící s HBV infikovanou osobou v jedné domácnosti, zejména sexuální partneři infikovaných osob
- osoby s rizikovým chováním – promiskuitní osoby, homosexuálové, toxikomani
- osoby s jiným jaterním onemocněním, zejména ti s perspektivou transplantace jater.

### Základní vakcinační schémata

HBV vakcína je podávána nejčastěji ve třech intramuskulárních injekcích v intervalu 0, 1, 6 měsíců. Účinnost vakcinace je vysoká, séroprotektivního titru anti-HBs protilátek je dosahováno u více než 95 % dětí a adolescentů. Séroprotektivní titr anti-HBs

je pro osoby s nízkým rizikem vzniku infekce udáván hodnotou 10 IU/l, pro osoby s vysokým rizikem vzniku infekce a potenciálně ohrožené vznikem infekcí některou z virových HBV mutací je ochranný titer 100 IU/ml.

Dostatečný titer anti-HBs protilátky přetrvává poměrně dlouhou dobu, kolem 7–10 let. Při poklesu titru pod výše uvedenou hranici je indikováno přeočkování jedinou booster dávkou.

#### **Postexpoziciční profylaxe**

Postexpoziciční profylaxe spočívá v podání specifického imunoglobulinu proti HBV (HBIG). Jde vlastně o IgG anti-HBs protilátku připravenou z plazmy dárců krve. Do těla je vpravena již funkční protilátka v dostatečném titru, která zablokuje svou vazbou na povrch viru vznik infekce ihned po svém podání, pakliže se virus HBV již v těle vyskytuje. Není tedy třeba určitého odstupu k vytvoření dostatečného titru anti-HBs protilátky tak, jako je tomu u metod aktivní imunizace. Po každém podání HBIG (či spíše současně s ním) má následovat zahájení aktivní imunizace.

#### **Indikace postexpoziciční profylaxe**

Za indikaci k podání postexpoziciční profylaxe lze považovat všechny situace s rizikem přenosu infekce (viz výše v epidemiologii HBV infekce). Jde zejména o tyto situace:

- expozice (parenterální, ale také slizniční) biologickému materiálu pocházejícímu od osoby se známou HBV infekcí – poranění injekční jehlou, pohlavní styk s infikovanou osobou apod.
- novorozenec HBV pozitivní (HBsAg pozitivní) matky
- osoby s neúspěšnou aktivní vakcinací ve vysokém riziku HBV infekce.

#### **Schéma postexpoziciční profylaxe**

Co nejdříve po expozici by mělo být podáno 6–10 IU/kg tělesné hmotnosti. Při profylaxi novorozenců by mělo být ihned po porodu podáno 20 IU/kg tělesné hmotnosti. Současně by měla být zahájena aktivní imunizace.

#### **Kombinovaná vakcinace HAV + HBV**

V současné době je na trhu dostupná i kombinovaná vakcína HAV + HBV, a to jak pro dospělé osoby, tak pro děti. I pro tuto vakcínu platí skutečnosti uvedené výše. Nejběžnější schéma vakcinace je aplikace tři intramuskulárních injekcí v intervalu 0, 1, 6 měsíců. V určitých případech je možné užít zkrácené schéma: 0., 7. a 21. den. Při tomto schématu je doporučová-

no podat ještě čtvrtou dávku v odstupu jednoho roku po podání první dávky. Pro obě schémata platí, že by měla být použita vždy tatáž vakcína, tj. nemělo by docházet ke kombinaci s monovalentními vakcínami. Kombinovaná vakcína má podobnou účinnost i bezpečnost jako vakcíny monovalentní.

#### **Virus hepatitidy C (HCV)**

Postexpoziciční profylaxe nemá u HCV infekce opodstatnění. Podání jakéhokoliv typu imunoglobulinu není účinné, není indikováno ani profylaktické podání virostatik. Jediná opatření doporučovaná v rámci postexpoziciční profylaxe spočívají ve vyšetřovacím schématu, které je postaveno tak, aby případná HCV infekce byla včas odhalena. Doporučován je následující postup:

- vyšetřit u pacienta-zdroje reaktivitu anti-HCV
- pokud je pacient-zdroj anti-HCV pozitivní, pak u osoby exponované vyšetřit:
  - anti-HCV + ALT co nejdříve po expozici
  - anti-HCV + ALT v odstupu šesti měsíců od expozice (alternativou je vyšetřit sérovou HCV RNA metodou PCR ve 12. týdnu od expozice).

Pokud se infekce HCV u exponované osoby prokáže, je indikováno její předání do péče specializovaného centra.

Vakcína proti viru hepatitidy C není dosud dostupná. Příčinou je jednak velká genetická nestabilita povrchových antigenů HCV, jednak absence spolehlivého, jednoduchého a cenově přijatelného zvířecího modelu či tkáňové kultury vhodné k pasážování viru. Bez splnění těchto podmínek nelze v nejbližší době očekávat úspěšný vývoj HCV vakcíny (6, 7).

#### **Závěr**

Možnosti aktivní vakcinace HAV a HBV infekce jsou dnes tak široké a především bezpečné a účinné, že vakcinace proti HAV ani HBV nemá prakticky žádnou kontraindikaci (snad kromě přecitlivělosti na některou ze složek vakcíny). Pouze účinnou plošnou vakcinací celé populace je možno dosáhnout dalšího snížení incidence těchto infekcí, které povede ve svém důsledku i ke snížení incidence závažných jaterních onemocnění včetně hepatocelulárního karcinomu. Důsledná aplikace metod aktivní i pasivní imunizace proti HAV a HBV infekci může tímto způsobem vést k významnému snížení mortality na jaterní onemocnění v blízké budoucnosti.

#### **Literatura**

1. Armstrong GL, Bell BP. Hepatitis A virus infection in the United States: Model-based estimates and implications for childhood immunization. *Pediatrics* 2002; 109 (5): 839–845.
2. Averhoff FM, Moyer LA, Woodruff BA, et al. Occupational Exposures and Risk of Hepatitis B Virus Infection Among Public Safety Workers. *J Occup Environ Med* 2002; 44: 591–596.
3. Beltrami EM, Williams IT, Shapiro CN, et al. Risk and management of blood-borne infections in health care workers. *Clin Micro Rev* 2000; 13: 385–407.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR – Morbidity & Mortality Weekly Report* 1999; 48(RR-12): 1–37.

5. Goldstein ST, Alter MJ, Williams IT, et al. Incidence and risk factors for acute hepatitis B in the United States 1982–1998: Implications for vaccination programs. *J Infect Dis* 2002; 185 (6): 713–719.
6. Mast EE, Alter MJ, et al. Strategies to prevent and control hepatitis B and C virus infections: a global perspective. *Vaccine* 1999; 17 (13–14): 1730–1733.
7. Thorpe LE, Ouellet LJ, Levy JR, et al. Hepatitis C virus infection: prevalence, risk factors, and prevention opportunities among young injection drug users in Chicago, 1997–1999. *Journal of Infectious Diseases*. 2000; 182 (6): 1588–1594.