

VIROVÉ HEPATITIDY U DĚTÍ A MLADISTVÝCH A JEJICH PREVENCE VAKCINACÍ

MUDr. Luděk Rožnovský, CSc.

Klinika infekčního lékařství, FN Ostrava a ZSF OU Ostrava

V České republice jsou významné zejména virové hepatitidy A, B a C (VHA, VHB, VHC). Většina akutních VHA se vyskytuje u dětí, adolescentů a mladších dospělých. Akutní či chronické VHB a VHC jsou u dětí do 15 let poměrně vzácným onemocněním, u adolescentů jejich incidence narůstá. Vyšší četnost VHB souvisí zejména se zahájením sexuálního života, vyšší incidence VHC s intravenózní aplikací drog. V současné době je dostupná vakcinace proti VHA a VHB, nadále není k dispozici očkování proti VHC. Individuální vakcinace proti VHA je vhodná pro všechny děti, zejména před cestou do zahraničí. Pravidelné očkování proti VHB bylo zahájeno v roce 2001, očkují se kojenci a dvanáctileté děti, nyní jsou proočkovány přibližně dvě třetiny dětí a adolescentů.

Klíčová slova: hepatitida A, hepatitida B, hepatitida C, očkování.

Viral hepatitis in children and adolescents and vaccination against hepatitis

In the Czech Republic, the most important viral hepatitis are hepatitis A, B and C. Most of hepatitis A cases are observed in children, adolescents and young adults. Acute and chronic hepatitis B and C are rare among children. Incidence of hepatitis B and C increases among adolescents, hepatitis B cases are connected especially with initiation of sexual life, hepatitis C cases with intravenous drug abuse.

Vaccination against hepatitis A and B is available, but hepatitis C vaccine was not invented yet. Individual hepatitis A vaccination is recommended for all children, especially before trip abroad. Regular hepatitis B vaccination is used among infants and 12 years old children. The immunisation started in year 2001, nowadays approximately two thirds of children and adolescents are vaccinated.

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

Pediatr. pro Praxi, 2007; 8(4): 228–230

Přehled virových hepatitid

Virové hepatitidy způsobují **viry hepatitidy A, B, C, D a E**. Většinu akutních i chronických hepatitid v naší republice vyvolávají viry hepatitidy A, B a C, povinně hlášená onemocnění jsou uvedena v grafu 1. Virus hepatitidy D byl v ČR prokázán jen u několika osob, akutní virová hepatitida E postihuje několik desítek osob ročně, častý je import onemocnění (1, 4).

Viry hepatitidy A–E mohou vyvolat **akutní virové hepatitidy**, zejména u starších dětí a dospělých. Ojedinele může probíhat akutní virová hepatitida závažně s rizikem rozvoje život ohrožující fulminantní hepatitidy. U malých dětí jsou naopak časté bezpříznakové infekce. Většina pacientů s akutní hepatitidou má chřipkové příznaky, dyspeptické obtíže, občas bolesti kloubů a exantém, pravidlem jsou vysoké hodnoty aminotranferáz, často i bilirubinu.

Infekce virem hepatitidy B, C a D může vést k rozvoji **chronické virové hepatitidy**. Pacienti většinou nemají žádné obtíže, aminotransferázy jsou

v normě či jen mírně zvýšené, bilirubin je většinou v normě. Závažnost chronické hepatitidy spočívá v tom, že za několik desetiletí může dojít přibližně u třetiny pacientů k rozvoji **jaterní cirhózy** či **karcinomu jater**.

V současné době jsou dostupné vakcíny pouze proti VHA a VHB, přičemž vakcína proti VHB současně chrání i proti VHD. Některé další charakteristiky jsou uvedeny v tabulce 1.

Virová hepatitida A

Hlavní cestou přenosu viru hepatitidy A je fekálně-orální přenos, zdrojem je pouze člověk. K přenosu může dojít přímým stykem s infikovanou osobou anebo nepřímo při kontaminaci potravin a vody. Většina dětí a mladistvých v ČR nebyla infikována virem hepatitidy A (6). V současné době dochází jen ke sporadickým onemocněním či lokálním epidemiím, většina onemocnění je hlášena u dětí, adolescentů a mladších dospělých (graf 2). Postiženy jsou častěji následující skupiny osob:

- děti ze sociálně slabších skupin, např. romské etnikum, imigranti z rozvíjejících se zemí
- děti, adolescenti i dospělí cestující do tropů a subtropů (kontaminace vody a potravin)
- mladiství narkomani (běžný je rovněž fekálně-orální přenos)
- menší děti pro nižší hygienický standard ve srovnání s dospělými.

Sérologická diagnostika akutní VHA spočívá v průkazu protilátek anti-HAV třídy IgM. Průběh onemocnění je většinou mírný, onemocnění odezní během několika týdnů či měsíců, nepřechází do chronicity. Protivirová léčba akutní VHA není dostupná.

Aktivní imunizace proti VHA

Některé země, např. USA, Izrael, Itálie, Španělsko, už přistoupily k pravidelnému očkování proti VHA. Slovensko zavedlo vakcinaci dvouletých dětí s nízkým hygienickým standardem (11). V naší republice se pravidelné očkování proti VHA dosud neplánuje, nadále je nejdůležitější individuální vakcinace, mnohdy i při spoluúčasti zdravotních pojišťoven.

K dispozici jsou inaktivované vakcíny, jejichž přehled je uveden v tabulce 2. Nejvýznamnější postavení na našem trhu mají monovakcíny Havrix a Avaxim. Vakcinovat je možno všechny děti a mladistvé, Havrix se užívá od 1 roku věku, Avaxim od 2 let. Očkování je vhodné zejména před cestou do tropů a subtropů. Mezi rizikové skupiny patří děti imigrantů, romské etnikum, intravenózní narkomani a pacienti s jaterními chorobami (5).

Tabulka 1. Některé charakteristiky virových hepatitid A až E (1, 4)

	VHA	VHB	VHC	VHD	VHE
výskyt v ČR	častý	častý	častý	raretní	vzácný
chronicita	ne	ano (5–10 %, děti častěji)	ano (až 70 %)	ano	ne
hlavní cesty přenosu	fekálně-orální	sexuální parenterální vertikální	parenterální vertikální sexuální	sexuální parenterální	fekálně-orální
vakcinace	ano	ano	ne	vakcína proti VHB	ne
pasivní imunizace	normální imunoglobulin	imunoglobulin proti VHB	ne	imunoglobulin proti VHB	ne

Aplikace jedné dávky vakcíny poskytuje přibližně roční ochranu. Proto se podává ještě druhá dávka vakcíny (Havrix za 6–12 měsíců, Avaxim a Vaqta za 6–18 měsíců), která zajistí dlouhodobou, možná i celoživotní ochranu (3). V současné době převládá názor, že u osob bez imunodeficitu nebude nutná revakcinace (10). Vakcíny se aplikují intramuskulárně do deltového stavu, u malých dětí do přední zevní strany stehna. U hemofiliků a osob s vyšší krvácivostí je možno Avaxim i Vaqtu podat subkutánně (nepovoleno pro Havrix), což ale může snížit účinnost vakcinace. Vakcíny je možné zaměnit bez snížení účinnosti očkování.

Před a po vakcinaci dětí a mladistvých nejsou nutná žádná vyšetření. Stanovení celkových anti-HAV protilátek je vhodné provést za 1–2 měsíce po vakcinaci pouze u osob s imunodeficitem, při výrazném prodloužení vakcinačního intervalu či po subkutánní aplikaci vakcíny. Pokud jsou celkové anti-HAV protilátky negativní, je indikována revakcinace jednou dávkou registrované vakcíny proti VHA. Vakcinace může indukovat tvorbu protilátek anti-HAV ve třídě IgM po dobu několika týdnů, což nelze interpretovat jako průkaz akutní VHA.

Pro současnou vakcinaci proti VHA a VHB je možno použít i bivačínu Twinrix. Aplikují se 3 dávky vakcíny v intervalu 0, 1 a 6 měsíců. Použití vakcíny Twinrix u dětí je v současné době limitováno, zejména vzhledem k pravidelné vakcinaci proti VHB (do roku 2013 bude populace do 24 let proočkována zdarma). V roce 2007 nejsou proti VHB dosud očkováni děti ve věku 7–11 let, těmto dětem je možno podat Twinrix např. před cestou do subtropů a tropů. Mnohem větší význam má vakcína Twinrix pro osoby, které už nebudou očkovány proti VHB v rámci pravidelného očkování, v roce 2007 se jedná o osoby starší 18 let.

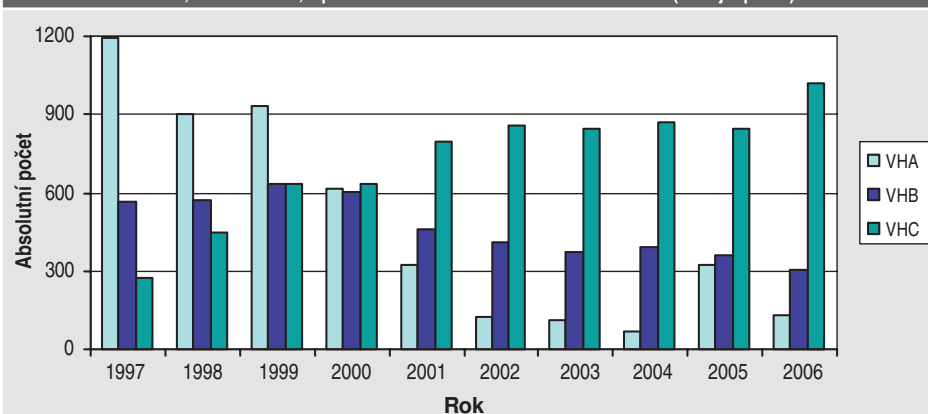
Pasivní imunizace proti VHA

V současné době je dostupný normální lidský imunoglobulin s názvem Pasteurised Human Immunoglobulin Grifols 16% Solution. Pasivní imunizace se omezeně užívá při preventivních opatřeních v ohnisku nákazy, zejména pokud není dostatek financí na aktivní imunizaci. Pro individuální ochranu dětí, mladistvých či dospělých není pasivní imunizace vhodná, chrání jen několik měsíců, ale dosud je imunoglobulin levnější než aktivní imunizace.

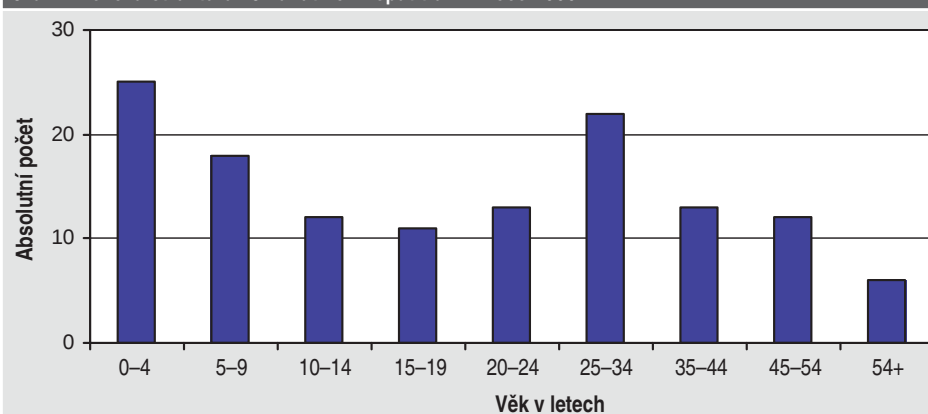
Virová hepatitida B

Infekce virem hepatitidy B může vést ke vzniku akutní a chronické VHB, ale i k rozvoji nosičství HBsAg, což je relativně nezávažné stadium chronické infekce. Zdrojem je pouze člověk, v naší republice je infikováno 7% osob, nosičů HBsAg je 0,56% (6). Hlavní cesty přenosu zahrnují parenterální, sexuální

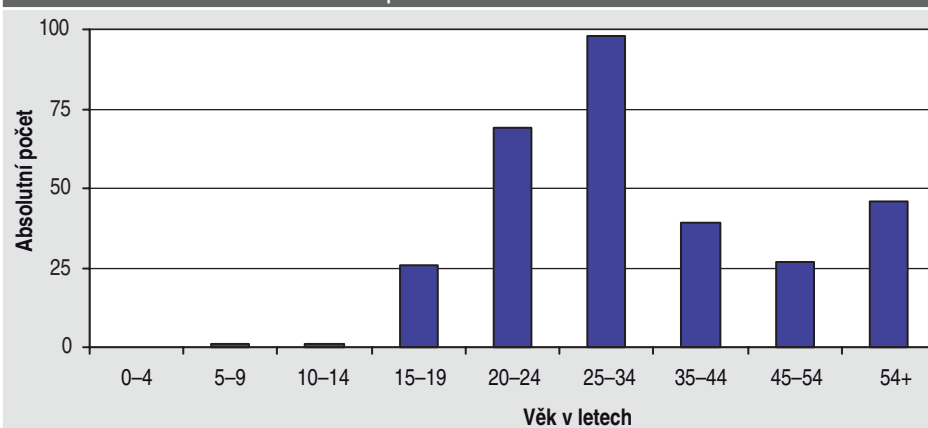
Graf 1. Akutní VHA, akutní VHB, společně akutní a chronická VHC v ČR (zdroj Epidat)



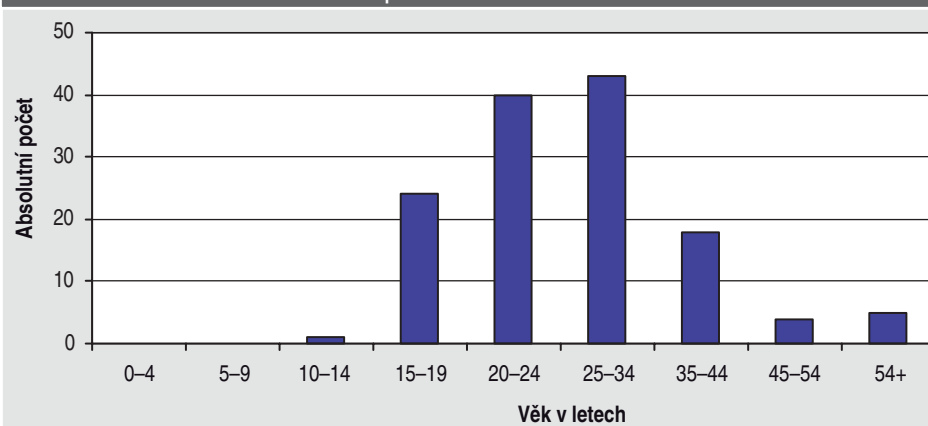
Graf 2. Věková struktura 132 akutních hepatitid A v roce 2006



Graf 3. Věková struktura 307 akutních hepatitid B v roce 2006



Graf 4. Věková struktura 135 akutních hepatitid C v roce 2006



Tabulka 2. Vakcíny proti virové hepatitidě A a B (1)

Očkování	Běžně užívané vakcíny	Další registrované vakcíny
proti VHA	Havrix 720 Junior Monodose (1–15 let) Havrix 1440 (od 16 let) Avaxim (od 2 let)	Vaqta pediatric/adolescent (2–17 let) Vaqta adult (od 18 let)
proti VHB	Engerix-B 10 µg (0–15 let) Engerix-B 20 µg (od 16 let)	HBVAXPRO Fendrix (od 15 let při renální insuficienci)
proti VHA a VHB	Twinrix Paediatric (1–15 let) Twinrix Adult (od 16 let)	
kombinované, i proti VHB	Infanrix-Hexa (od 6 týdnů)	Infanrix-Penta Tritanrix HepB

a vertikální přenos infekce. Parenterální přenos je častější u adolescentů, zejména při intravenózní aplikaci drog a tetování, ve zdravotnictví je nyní raritní, např. u dětí s onkologickou či dialyzační léčbou. Tzv. mikroparenterální přenos se vyskytuje v rodinách, v předškolních a školních zařízeních, zejména při kontaktu s HBsAg pozitivní osobou (sdílení hygienických pomůcek, škrábání a kousání mezi dětmi, drobné úrazy při kontaktních sportech). Pravidelné očkování proti VHB v ČR výrazně snížilo četnost akutních a chronických VHB u dětí a mladistvých (graf 1 a 2):

- akutní VHB jsou častější pouze u starších dosud nevakcinovaných adolescentů (18 let a více), výjimečně může onemocnění vyústit do fulminantní hepatitidy, riziko chronicity je nízké, vznik dlouhodobého nosičství HBsAg nepřekračuje 5 %
- akutní VHB či asymptomatické infekce se u dětí prakticky nevyskytují, pravděpodobně to platí i u dosud neočkovaných dětí ve věku 7–11 let
- vertikální přenos prakticky přerušila vakcinace novorozenců HBsAg pozitivních matek, způsob porodu určuje porodník, všechny děti možno kojit od narození (7, 9).

Diagnostika akutní VHB spočívá ve stanovení HBsAg a protilátek anti-HBc ve třídě IgM. Chronickou infekci potvrdí pozitivita HBsAg trvající déle než 6 měsíců, u těchto pacientů se doplňují další vyšetření (HBeAg, anti-HBe, nukleová kyselina: HBV DNA, výše virémie). Vertikálně přenesenou infekci vyloučí negativní výsledek HBsAg, uvedené vyšetření se provádí u novorozenců HBsAg pozitivních matek ve věku 2–3 let (7).

Protivirová léčba je indikována u pacientů s chronickou VHB, ojedinele u pacientů s těžkým průběhem akutní VHB. Pro léčbu dospělých je schválen interferon alfa (konvenční i pegylovaný), lamivudin a adefovir. U dětí starších než 3 roky je možno použít dosud jen konvenční interferon alfa a lamivudin. Děti a mladistvé s chronickou VHB či s nosičstvím HBsAg je vhodné dispenzarizovat v ambulancích infekčních nebo dětských oddělení.

Aktivní imunizace proti VHB

Vakcíny proti VHB jsou uvedeny v tabulce 2. Dominantní postavení na našem trhu má mono-

vakcína Engerix-B a kombinovaná vakcína Infanrix-Hexa (účinná i proti záškrtu, tetanu, černému kašli, dětské obrně a hemofilu typu b). Vakcinace novorozenců HBsAg pozitivních matek byla zahájena v letech 1988–89, od roku 2001 se očkují i kojenci a dvanáctileté děti. V roce 2013 bude proočkována populace do 24 let věku a bude pokračovat pouze vakcinace kojenců. Vakcinace proti VHB probíhá následovně (12):

- očkování kojenců se zahajuje od 13. týdne věku, od roku 2007 se užívá hexavakcína Infanrix-Hexa. První 3 vakcíny se aplikují v odstupu nejméně 1 měsíce mezi dávkami, 4. dávka nejdříve za 6 měsíců po 3. dávce, nejpozději před dovršením 18. měsíce věku.
- při vakcinaci dvanáctiletých dětí se užívá Engerix-B v intervalu 0, 1 a 6 měsíců
- při vakcinaci novorozenců HBsAg pozitivních matek se v den narození aplikuje imunoglobulin proti hepatitidě B a Engerix-B. První Infanrix-Hexa se aplikuje od 6. týdne věku, intervaly mezi 4 dávkami hexavakcíny jsou shodné jako u kojenců.

Individuální vakcinace proti VHB má v současné době mnohem menší význam než před několika lety. V roce 2007 nejsou ještě proti VHB očkovány děti ve věku 7–11 let a osoby ve věku 18 let a starší. Individuální vakcinace je indikována zejména u dětí, které jsou v rodinném kontaktu s HBsAg pozitivní osobou, ale i u mladistvých, kteří mají sexuálního partnera s pozitivitou HBsAg. U dětí, vzhledem k plánované vakcinaci ve 12 letech, je vhodné požádat protiepidemický odbor Krajské hygienické stanice o poskytnutí vakcíny zdarma. Při podání vakcíny Engerix-B se aplikují 3 dávky v intervalu 0, 1 a 6 měsíců (4 dávky v intervalu 0, 1, 2, 12 měsíců jsou dražší, ale nejsou účinnější). Individuální vakcinace je indikována u všech starších adolescentů a dospělých, nejvhodnější je podání už dříve zmíněné bivačtiny Twinrix.

Vakcíny proti VHB se aplikují intramuskulárně, kojencům a malým dětem do zevní přední části stehna, větším dětem a dospělým do deltového svalu. U hemofiliků je možno aplikovat Engerix-B subkutánně, což ale může snížit odpověď na vakcinaci. Vakcíny proti VHB mají prakticky shodné složení, v průběhu vakcinace je možná jejich záměna.

Po očkování výše zmíněných tří skupin dětí (včetně novorozenců HBsAg pozitivních matek s aplikací 5 dávek vakcíny proti VHB), ale ani po individuální vakcinaci se nevyšetřují protilátky anti-HBs (7). Většina dětí uvedené protilátky vytvoří a bude pravděpodobně celoživotně i bez revakcinace chráněna před vznikem positivity HBsAg (2). Stanovení anti-HBs protilátek po očkování je vhodné provést pouze při subkutánní aplikaci vakcíny, po očkování imunosuprimovaných osob či při prodloužení vakcinačního intervalu nad dvojnásobek doporučeného intervalu. Protilátky se vyšetřují za 1–2 měsíce po podání poslední vakcíny, při negativitě protilátek anti-HBs (pod 10 mezinárodních jednotek v litru) se aplikuje jedna dávka vakcíny proti VHB, např. Engerix-B. Pokud se vyšetření provede do 2 týdnů po vakcinaci, může být zjištěna pozitivita HBsAg. Nejedná se přitom o infekci vakcinované osoby, ale o průkaz vakcinačního antigenu, kterým je HBsAg (9).

Pokud je po podání vakcíny Twinrix předpoklad nižší odpovědi, je vhodné vyšetřit protilátky anti-HBs a celkové anti-HAV protilátky. Pokud nejsou přítomny pouze protilátky anti-HBs, postačuje aplikovat Engerix-B, při negativitě anti-HAV protilátek se může podat Havrix.

Pasivní imunizace proti VHB

Pasivní imunizace se v dětském věku používá pouze u novorozenců HBsAg pozitivních matek. Dostupný je intravenózní preparát neoHepatect a intramuskulární přípravek Pasteurised Human Antihepatitis B Immunoglobulin Grifols.

Virová hepatitida C

Zdrojem infekce je znovu pouze člověk, v naší republice je infikováno 0,2 % osob (6). Virus hepatitidy C se přenáší parenterálně, méně často sexuálně, možný je i vertikální přenos. Infikování většinou proběhne bezpříznakově, akutní VHC jsou poměrně vzácné, fulminantní formy se prakticky nevyskytují. Přibližně u dvou třetin infikovaných přetrvává dlouhodobé nosičství viru a onemocnění je diagnostikováno až ve stadiu chronické VHC (graf 1 a 4):

- většina akutních a chronických VHC se vyskytuje u intravenózních uživatelů drog ve věku 15–35 let, vyšší riziko je i při tetování a promiskuitě
- k vertikálnímu přenosu viru dochází u 5–10 % dětí, jejichž matky mají v době porodu virémii, prevence vertikálního přenosu neexistuje, o způsobu porodu rozhoduje porodník, dítě může být kojeno od narození (7)
- raritní je infikování dětí a mladistvých s polytraumaty, při opakované aplikaci krevních derivátů, dialyzační léčbě, operacích, stomatologických a parenterálních zákrocích.

Sérologická diagnostika akutní a chronické VHC spočívá v průkazu anti-HCV protilátek. U akutní VHC nemusí být uvedené protilátky přítomny a je nutné stanovit nukleovou kyselinu viru: HCV RNA. Děti v riziku vertikálního přenosu postačuje vyšetřit v roce věku. Vertikální přenos vyloučí negativita protilátek anti-HCV (vzácně přetrvávají i v druhém roce, poté vymizí), naopak infekci dítěte potvrdí opakovaná pozitivita HCV RNA (7, 8).

Infikované děti a mladistvé je vhodné dispenzarizovat v odborných ambulancích, zejména při infekčních odděleních. Pro léčbu chronické VHC ve věku 3–18 let je všeobecně akceptován pouze méně účinný konvenční interferon alfa. U dospělých se běžně používá pegylovaný interferon alfa s ribavirinem, shodná léčba by byla vhodná zejména u adolescentů.

V současné době není dostupná ani aktivní, ani pasivní imunizace proti VHC, což se pravděpodobně během několika let nezmění.

Závěr

VHA se u dětí a mladistvých vyskytuje poměrně často, vakcinace je dostupná, ale dosud málo použí-

vaná. Pravidelné očkování proti VHB bylo zahájeno v roce 2001, v současné době se akutní VHB u dětí a mladistvých prakticky nevyskytují. Akutní a chronická VHC je častá u mladých intravenózních narkomanů, očkování proti VHC nadále není dostupné.

Podpořeno grantem IGA MZ ČR č. NR/9257-3/2007 a grantem GA ČR č. 301/07/0607.

Literatura

1. Beran J, Vaništa J. Základy cestovního lékařství. Galén, 2006, 1–288.
2. European consensus group on hepatitis B immunity. Are booster immunisation needed for lifelong hepatitis B immunity? Lancet, 2000; 335: 561–565.
3. Havlík J. Deset let zkušeností s inaktivovanou očkovací látkou proti virové hepatitidě A. Klin mikrob inf lék, 2002, 8 (5), s. 193–197.
4. Husa P. Virové hepatitidy. Galén 2005, s. 1–247.
5. Chlíbek R, Beran J, Dědek P et al. Očkování proti virové hepatitidě A a B u dětí s výskytem autoimunitní hepatitidy. Čes.-slov. Pediatr., 2002; 57(10): 561–565.
6. Němeček V. Sérologický přehled ČR v roce 2001 – virová hepatitida A, B, C (Viral hepatitis A, B, C). Zprávy CEM, 2003, 12, Příloha 1, s. 55–61.
7. Postup péče o novorozence HBsAg pozitivních a anti-HCV pozitivních matek. Doporučené postupy v neonatologii. <http://www.infekce.cz/standardy-sdilene>.
8. Rožnovský L. Vertikální přenos viru hepatitidy B, C a G. Klin mikrobiol inf lék 2003; 9(2): 74–82.
9. Rožnovský L, Lochman I, Plíšková L et al. Očkování novorozenců proti virové hepatitidě B – patnáctileté zkušenosti. Čes.-slov. Pediatr., 2004; 59(12): 615–623.
10. Van Damme P, Banatvala J, Fay O, Iwarson S et al. Hepatitis A booster vaccination: is there a need? Lancet, 2003; 362: 1065–1071.
11. Šimurka P, Dluhocký S, Avdičová M et al. 9. národní očkovací den České republiky. Očkování dětí v Slovenskej republike – současný stav a perspektivy. Čes.-slov. Pediatr., 2004; 59(4): 203–209.
12. Vyhláška ze dne 29. listopadu 2006 o očkování proti přenosným nemocem. Sbírka zákonů č. 537/2006, Částka 174, s. 7282–7287.

Děkuji za laskavé poskytnutí údajů pro grafy 2–4 MUDr. Čestmíru Benešovi ze Státního zdravotního ústavu v Praze.

MUDr. Luděk Rožnovský, CSc.

Klinika infekčního lékařství, Fakultní nemocnice Ostrava
17. listopadu 1790, 708 52 Ostrava
e-mail: ludek.roznovsky@fnspo.cz