proLékaře.cz | 6.5.2024

Pandemie infekce virem hepatitidy C

Dyrhonová M.[1, 2], Chlíbek R.[1]

[1]Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Hradec Králové
[2]Infekční oddělení, Mělnická zdravotní, a. s.

SOUHRN

Virus hepatitidy C (HCV) je významný lidský patogen, který způsobuje zánět jater, pokročilou jaterní fibrózu, cirhózu (CIH) a hepatocelulární karcinom (HCC). Zejména chronická forma hepatitidy C (HC), do které onemocnění přechází v 55–85 %, představuje závažný zdravotní problém v celosvětovém měřítku. Je příčinou významné morbidity a mortality, jejichž kulminace se teprve očekává. Pokračující výzkum nových molekul pro léčbu HCV infekce je příslibem zlepšení stávající situace. Vynaložené náklady jsou však obrovské.

KLÍČOVÁ SLOVA:

hepatitida C – genotypy – prevalence – rizikové skupiny – onemocnění asociovaná s HCV

ABSTRACT

Dyrhonová M., Chlíbek R.: Pandemic of hepatitis C virus infection

Hepatitis C virus (HCV) is an important human pathogen that causes hepatitis, advanced liver fibrosis, cirrhosis (CIH), and hepatocellular carcinoma (HCC). Especially the chronic form of hepatitis C (HC), with 55–85% of acute cases progressing to it, is a serious problem worldwide. HCV is a cause of the significant morbidity and mortality that are only expected to peak. An ongoing research of new therapeutic molecules for the treatment of HCV infection is a promise for a better future. The costs incurred are, however, high.

KEY WORDS:

hepatitis C – genotypes – prevalence – risk groups – HCV-associated diseases

Epidemiol. Mikrobiol. Imunol., 65, 2016, č. 2, s. 72–78

HISTORIE

Hepatitida vzniklá po podání transfuze byla poprvé hlášená Beesonem v USA v roce 1943 [1]. Tehdy ještě nebyl známý žádný z vyvolavatelů. Až roku 1965 objevil Blumberg se svými kolegy australský antigen. Virus hepatitidy A byl poprvé spatřen v roce 1973 v elektronovém mikroskopu. Předpokládalo se, že příčinou ostatních případů non-A non-B hepatitidy bude rovněž virová etiologie. HCV byl objeven s použitím molekulárně biologických technik teprve v roce 1988. Zásluhu na tom měl tým Michaela Houghtona ve spolupráci s laboratoří Daniela W. Bradleyho [2]. V posledních desetiletích je tento virus jednou z hlavních příčin chronického jaterního onemocnění v rozvojových i v rozvinutých zemích.

ETIOLOGIE HCV INFEKCE

HCV je obalený virus obsahující ribonukleovou kyselinu (RNA) o průměru asi 50–80 nm [3]. Společně s mnohými arboviry (artrophod-borne), např. virem žluté zimnice či horečky dengue patří do čeledi Flaviviridae. Celkem nedávno byl zařazen do rodu Hepacivirus. Sekvenční analýzou byla ověřena jeho podobnost s dalším zástupcem hepacivirů, virem GBV-B. (Tento virus je označen podle iniciál chirurga G. B. s akutní hepatitidou, jehož sérum bylo experimentálně inokulováno tamarinovi, u něhož se také posléze rozvinul jaterní zánět, experiment proběhl v roce 1967). Virová partikule obsahuje jednovláknový RNA genom, jádro a obal s glykoproteiny E1 a E2 [4]. Genom je složen z jednovláknové pozitivní RNA o 9 379 nukleotidech, má jeden dlouhý otevřený čtecí rámeček (open reading frame, ORF), který kóduje polypeptidový prekurzor z 3010–3030 aminokyselin. Tento polypeptid je meziprodukt. Je rozštěpen do několika proteinů [5], třech strukturálních obalových glykoproteinů E1 a E2, nukleokapsidového proteinu C (core) a sedmi nestrukturálních proteinů NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B, p7. Funkce některých nestrukturálních proteinů HCV jsou již známé. NS2 bílkovina má proteázovou aktivitu, protein NS3 má helikázovou a proteázovou aktivitu, NS4B je cytoplazmatický transmembránový protein, NS5B je RNA-dependentní RNA-polymeráza (RdRp, replikáza). Dlouhou dobu byl nedostatek buněčných kultur, na kterých by se dal studovat životní cyklus HCV. Celý replikační cyklus byl tak známý až od roku 2005. Replikační strategie je podobná jiným RNA (pozitivním) virům. HCV pronikne do buňky, v cytoplazmě je již bez obalu, jeho genom je přepsán do komplementární negativní RNA, která je matricí pro syntézu pozitivní jednovláknové RNA. Enzymy hostitelské buňky s nestrukturálními enzymy viru NS2 a NS3 pak upraví nově nasyntetizovaný polyprotein. Pro syntézu RNA je klíčový enzym RNA-dependentní RNA polymeráza NS5B. Z buněčných kultur byly nejvíce užívané tzv. HuH-7-derivované buňky hepatomu. Avšak tyto buněčné linie postrádaly mnohé vlastnosti hepatocytů [6]. K potvrzení experimentů na více fyziologických modelech bylo nezbytné užít primárně lidské hepatocyty či řezy jater

proLékaře.cz | 6.5.2024

[7, 8, 9]. I přes veškerý pokrok je struktura virionu stále nedostatečně popsána. Nápadnou a jedinečnou vlastností HCV je jeho asociace s lipoproteiny. Unikátní lipidové složení HCV partikulí se velmi liší od toho, co nacházíme u jiných virů. Z více než poloviny lipidů, jež obsahují, jde o estery cholesterolu. Elektronová mikroskopie ukazuje virové partikule jako velmi heterogenní [10]. Předpokládá se, že interakce HCV s lipoproteiny napomáhá maskování glykoproteinů viru a ty jsou tak špatně dostupné složkám imunity hostitele. Ve své podstatě hybridní infekční partikule s komponentami viru s lipoproteiny dávají HCV schopnost pronikat do buněk za využití receptorů pro cholesterol a jim podobných a také možnost, jak uniknout před neutralizujícími protilátkami [11]. Hlavními determinantami pro vstup viru do buňky jsou jeho obalové glykoproteiny E1 a E2. Uplatňují se ve vazbě na receptory a zprostředkovávají fuzi obalu viru s buněčnou membránou hepatocytu. Nová data jasně naznačují, že E1 by měl být přímo fuzním proteinem nebo přinejmenším společník E1E2 komplexu zformovaného při konformačním přeskupení [12, 13]. Tropismus viru k hepatocytu podmiňují struktury na povrchu viru a na povrchu hepatocytu. K přímému kontaktu povrchových molekul dochází v Disseho prostoru. Iniciální přichycení HCV partikulí k jaterním buňkám je zprostředkováno proteoglykanem heparansulfátu (HSPG) [14, 15] nebo prostřednictvím scavenger-receptoru třídy B typ 1 (SRB1) [16]. Na povrchu virových partikulí se nachází apolipoprotein E (ApoE) a podle posledních dat se za prvotní iniciální kontakt virionu zdá zodpovědný právě ApoE [16, 17]. V časné fázi průniku viru do buňky zřejmě hraje roli i LDL receptor (LDLR). Avšak tato interakce HCV-LDLR může potencionálně vést i k degradaci virové partikule [18]. Samotný průnik viru intracelulárně není zdaleka poznán, kromě zmíněných E1 a E2 glykoproteinů jsou zásadní další čtyři molekuly, receptory hostitelské buňky: SRB1 [19], tetraspanin CD81 [20], claudin-1 (CLDN1) [21] a occludin (OCLN) [22]. Tetraspanin CD81 má mnoho funkcí a je klíčový pro celý životní cyklus HCV [23]. Nedávno bylo publikováno, jak aktivované makrofágy produkující TNFα jím zvyšují difuzní koeficient pro CD81 a způsobí přesun OCLN v bazolaterálním úseku buněčné membrány, čímž usnadní vstup HCV do buňky [24]. Tetraspanin CD81 je ubikvitérní, částečně exprimovaný také na B lymfocytech, kde působí jako ko-stimulační molekula [20]. Zda je průnik viru omezen jen do hepatocytů jediných, zůstává zatím nezpřesněné [25]. Po jeho navázání na příslušné receptory je vnořen do buňky. Endocytóza a internalizace virových partikulí je opět závislá na dalších reakcích, ve kterých hrají roli komplexy CD81-CLDN1. Po internalizaci jsou viriony transportovány do endozomů, dochází k jejich fuzi a k uvolnění HCV genomu do cytosolu. Genom je přepisován na drsném endoplazmatickém retikulu, vytvoří se polyprotein, který je posléze rozštěpen do maturovaných virových bílkovin, strukturálních (glykoproteinů E1 a E2, nukleokapsidového proteinu C) a nestrukturálních (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B, p7). Tyto bílkoviny společně s faktory hostitelské buňky indukují zformování tzv. membránového webu složeného z vezikul s jednou, dvěma a více membránami a z lipidových kapének. A je iniciována virová replikace. Kde přesně uvnitř membránového webu se odehrává, to zatím nevíme. Pokračuje vytvořením negativního vlákna RNA, které je šablonou pro vznik obrovského počtu pozitivních vláken RNA. Ke zformování virových partikulí dochází zřejmě v blízkosti endoplazmatického retikula (ER) a lipidových kapének, kde se kumuluje virová RNA a core protein. Obal virus získá pučením přes membránu ER. Poté je HCV uvolněn konstitutivní sekreční cestou [26]. V játrech pacientů se infikované buňky vyskytují ve skupinkách, což poukazuje na pravděpodobné šíření viru od buňky k buňce [27]. Akumulací chyb při replikaci genomu, ke které vede nedostatečná korektura replikázou (RdRp NS5B), dochází ke vzniku pseudodruhů (quasispecies) HCV, a to i u jedince, který byl infikovaný původně jen jedním genomem. Takže v těle neexistuje jedna homogenní populace viru, nýbrž řada příbuzných, avšak imunologicky odlišných variant, z nichž se každá může stát dominantní v případě, že jsou ostatní pseudodruhy imunitním systémem zlikvidovány. Popsaný mechanismus je také příčinou, proč je obtížné vyvinout účinnou vakcínu proti HC [28]. Proces selekce a adaptace rychle mutujícího genomu HCV vedl k vývoji odlišných genotypů (GT) [29]. Izoláty HCV jsou v současné době zařazeny do sedmi GT a dalších subtypů s patrnou geografickou distribucí a senzitivitou k léčbě interferonem [30, 31].

EPIDEMIOLOGIE

Nejnovější údaje na základě metaanalýzy výsledků séroprevalenčních dat z 232 článků z 21 oblasti světa ukazují na nárůst globální séroprevalence (osob s protilátkami anti-HCV) z 2,3 % na 2,8 % v posledních 15 letech sledování, což celosvětově znamená více než 185 miliónů infikovaných HCV, z toho 170 miliónů pacientů s chronickým průběhem [32, 33]. Zatímco incidence HCV infekce v rozvinutých zemích klesá, počty úmrtí v důsledku jaterního onemocnění spojeného s touto nákazou budou v dalších 20 letech ještě stoupat [34]. Perzistence HCV je asociována s rozvojem CIH, HCC, jaterního selhání a s úmrtím. HCV je nyní nejčastější příčinou úmrtí HIV pozitivních pacientů na antiretrovirové léčbě (HAART, highly active antiretroviral therapy) [35]. Každým rokem přibydou ve světě 3–4 milióny nově nakažených HCV. 350 000 osob v souvislosti s HCV zemře [36]. Celá Evropa, zahrneme-li i státy bývalého SSSR, nyní čítá 740 miliónů obyvatel, předpokládá se, že 19 miliónů z nich je infikovaných HC. Ve státech střední a západní Evropy je celková prevalence 2,4 %, v zemích východní Evropy 2,9 % [32]. Uvedených 19 miliónů bude jistě v budoucnosti korigováno také s ohledem na navrhovaný lepší screening populace, a to zejména v některých zemích střední Evropy a v tzv. východním bloku. Současné přehledy často vůbec nezahrnují další vysoce rizikovou populaci, např. vězně či osoby žijící na okraji společnosti v sociálním odloučení. Aktuální čísla, zejména v některých zemích, mohou být velmi měněna migrací, počty běženců a ilegálních přistěhovalců. Příčinou CIH je HC z 38 % v západní Evropě a z 34 % v Evropě východní [36], příčinou HCC je v 44 %, respektive 15 % [37]. Limitovaná účinnost doposud podávané léčby chronické hepatitidy C (CHC) vedla k tomu, že je v rozvinutých zemích úmrtnost HCV infikovaných vyšší než úmrtnost HIV pozitivních [38, 39]. Data HCV-specifické mortality jsou dostupná jen v některých zemích, např. ve Španělsku je 11,25/100 000 obyvatel [40], zatímco ve Francii je hlášeno 2,5/100 000 obyvatel (95 % pacientů mělo v čase úmrtí cirhózu) [41]. Lze očekávat, že reálná čísla budou vyšší vzhledem k tomu, že HC je jako příčina úmrtí velmi podhlášená. I proto je její závažnost podhodnocená. Klinický dopad extrahepatál-

proLékaře.cz | 6.5.2024

ních projevů nemoci, které vedou k ledvinnému, srdečnímu i cerebrovaskulárnímu onemocnění, asociovaných zejména s kryoglobulinémií a cukrovkou, byl zdůrazněn teprve nedávno [42, 43, 44, 45]. Tato skutečnost není zahrnuta do stávajících cost-effectiveness analýz [37]. Recentně bylo na matematickém modelu propočteno, že pokračování v léčbě se současnými výsledky a rostoucí prevalencí CHC, bude mít jen malý vliv na celkové zdraví infikovaných v roce 2030. To se počítá, že incidence terminálního stadia jaterního onemocnění dosáhne svého vrcholu. Matematický model byl vypracovaný na základě dat shromážděných v několika evropských zemích zahrnujících Belgii, Dánsko, Francii, Německo, Portugalsko, Rakousko, Španělsko, Švédsko, Švýcarsko, Velkou Británii včetně ČR (S. Fraňková, V. Němeček, P. Urbánek). Tato data dokládají postupný nárůst HCC (o 55–110 %), dekompenzované CIH (o 10–140 %) a mortality (o 1–130 %) do roku 2030. Jedinou výjimkou je Francie s hodnotami postupně klesajícími od 80 % do 75 % nárůstu, a to v důsledku zahájení agresivní léčby všemi dostupnými novými léčivými přípravky. Z této studie jasně vyplynulo, že první a hlavní překážkou je nedostatečná diagnostika v populaci [46]. V Evropě roste séroprevalence s věkem a vrcholu dosahuje u 55–64letých pacientů. V ČR se prevalence HC považuje za nízkou. Poslední údaje o ní jsou ze sérologického přehledu provedeného v roce 2001, kdy je uváděný údaj 0,2 %. Od té doby nemáme žádný novější a relevantní údaj o prevalenci HC a můžeme se jenom domnívat, že bude vyšší. Novější data ze Slovenska z let 2010–2011 to potvrzují, v tomto sledování udávají séroprevalenci protilátek 1,41 % a prevalenci HCV RNA pozitivity 0,71 %. V ČR neexistuje žádný screening populačních skupin, jako je např. vyšetřování generace „baby boomers“ v USA (lidé narození během ekonomické prosperity v USA po 2. světové válce, ročníky 1946–1964). V porovnání s ostatními virovými hepatitidami byla v ČR hlášená incidence za posledních 11 let, v letech 2004–2014, nejvyšší právě u HC, kdy je každý rok hlášeno 709–1022 nových případů. Věkově specifická nemocnost v roce 2012 byla nejvyšší v kategorii 30–34 let (22,22/100 000), 25–29 let (18,84/100 000) a 35–39 let (16,72/100 000) [47]. V roce 2014 bylo hlášených 866 nově zachycených HC, což odpovídá 8,2/100 000 [48]. Podobně jako v jiných zemích, lze také u nás očekávat postupný nárůst nemocnosti u osob starších 40 let, které se nakazily v době, kdy se na HC dárci krve a orgánů, ani krevní produkty běžně nevyšetřovali a teprve nyní se u nich začnou objevovat první příznaky chronického jaterního onemocnění. Testování na přítomnost HCV infekce u dárců krve a orgánů byla v ČR zahájena v roce 1992 [47]. V západním světě je HCV příčinou více než 50 % transplantací jater u dospělých [49], ve střední Evropě ji předčí jenom alkoholická CIH [50]. HCV se jako důvod transplantace jater v ČR uvádí v 15,6 % [47]. Izoláty jsou klasifikovány do 7 GT [1–7] na bázi fylogenetické a sekvenční analýzy celého genomu [51]. Jednotlivé GT se liší v 30–35 % nukleotidových bazí. V rámci každého GT je HCV dále rozřazen do dalších subtypů. HCV náležící do téhož subtypu se mezi sebou liší v méně než 15 % nukleotidových bazí [52]. Jednotlivé GT a jejich subtypy mají určitou geografickou distribuci. Specificky GT1a, 1b, 2a, 3a jsou rozšířené globálně. Předpokládá se, že se tyto tzv. „epidemické subtypy“ rozšířily ještě před objevem tohoto viru, před zjištěním, že dochází k jeho přenosu transfúzemi, krevními deriváty, kontaminovanými jehlami aj [53, 54, 55]. Distribuce je a bude ovlivněna dřívější i současnou migrací obyvatel planety. Ostatní GT se vyskytují endemicky. GT7 byl zatím hlášen jen jeden, byl izolovaný v Kanadě u imigranta z centrální Afriky [56]. V souhrnu, GT1 má největší podíl, čítá 83,4 milióny infikovaných (46,2 %). Více než třetina GT1 se nachází ve východní Asii. GT3 následuje, zahrnuje 54,3 milióny jedinců (30,1 %), přibližně tři čtvrtiny jich žijí v Asii. GT2, 4 a 6 jsou zodpovědné za většinu zbývajících případů HCV globálně, jde o 16,5 miliónů (9,1 %), respektive 15,0 miliónů (8,3 %) a 9,8 miliónů (5,4 %) případů. Východní Asie pokrývá největší část GT2 a 6, zatímco severní Afrika a Blízký a Střední východ zahrnuje největší počet GT4. GT5 zodpovídá za nejmenší díl všech případů, 1,4 milióny, tedy pod 1 % všech HCV infikovaných a většinou se vyskytuje v jižní a východní subsaharské Africe [33]. V Evropě i Americe převládá GT1. Rovněž v ČR převažuje GT1, subtyp 1b – 66 % všech izolátů (Němeček 2009, Šperl 2013) a po něm následuje GT3.

PATOGENEZE

Přenos HC je parenterální krví a krevními deriváty. Krevní transfuze a podané krevní produkty patřily k nejčastějšímu způsobu přenosu infekce do konce 80. let 20. století. Nejvyšší prevalence HCV infekce byla u hemofiliků, dialyzovaných, pacientů v dlouhodobé remisi leukémie a s talasémií. Implementací rutinního vyšetření protilátek anti-HCV dárců krve v 1992 došlo k rapidnímu poklesu počtu případů HC asociovaných s transfuzí a podáním krevních derivátů, zatímco význam ostatních způsobů přenosu, zejména sdílení jehel při intravenózním užíváním drog, zůstává frekventní. Společně s inaparentní nozokomiální expozicí patří k nejčastějším možnostem, jak získat nákazu HCV v západním světě. Příkladem iatrogenní příčiny nákazy popsaným ve Francii, může být skleroterapie končetinových žil [57]. Jinou možností přenosu nákazy jsou endoskopie a invazivní radiologické metody, ošetřování chronických vředů, stomatologické ošetření, akupunktura a poranění zdravotníků. K přenosu HC při hemodialýze ve vyspělých zemích dochází nyní jen zřídka. Podle studie provedené ve Francii je odhadovaná incidence nově infikovaných HCV v populaci dialyzovaných 0,05 % za rok [58]. Mimo zdravotnictví je rizikové tetování, piercing, pedikúra a manikúra a do určité míry jistě i kontaktní sporty. Kromě kontaminovaných jehel a stříkaček jsou nesterilní nástroje použité pro invazivní výkony dalším ze způsobů šíření nemoci, zejména v rozvojových zemích. Tomu velmi napomáhá rozsáhlý rezervoár asymptomatických chronicky nemocných a jejich migrace [49]. Přenos je možný také porušenou sliznicí, která je exponovaná infikované krvi či spermatu, např. při porodu nebo pohlavním styku. Riziko přenosu viru z matky na dítě je udávané ve 4 %, z toho třetina případů proběhne in utero [59]. Predisponujícím faktorem je u matky vysoká virová nálož, (kvantitativně ale není určený její „práh“), dále užívání drog a HIV koinfekce. Virus se naopak nepřenáší při kojení, kýcháním či kašláním, potravinami a vodou, ani sdílením příboru či v běžném kontaktu. Člověk je přirozeným rezervoárem viru. I v ČR tvoří nejvyšší podíl pacientů s HC uživatelé injekčních drog. Počet případů mezi nimi postupně narůstá od 48 % v roce 1997 po 65,2 % v roce 2012 [47]. HCV RNA může být detekovatelná v séru již během 3–7 dnů po expozici [60]. Denní produkce viru je obrovská a odhaduje se na 1010–1012 virionů [5]. Koncentrace

proLékaře.cz | 6.5.2024

HCV RNA během prvních týdnů infekce rapidně roste a současně s ní se od 2. až 8. týdne od expozice objevuje i elevace alaninaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST) [60]. Hodnoty ALT signalizující jaterní poškození, zánět a nekrózu dosahují i desetinásobku horního limitu normy. Poločas života virionů je pouze 2,7 hodiny, proto se velmi rychle celá virová populace v organismu vymění. Tím je dána vysoká pravděpodobnost vzniku chyb při přepisování genetické informace [5]. Jen u menšiny nakažených s akutní hepatitidou C (AHC) dojde ke spontánnímu vymizení viru. Eliminace viru během akutní infekce koreluje s rapidní indukcí a mobilizací vrozené (interferon α, β, λ, NK (natural killer) buňky) i získané (CD4+ a CD8+ T lymfocyty) imunitní odpovědi [61,62].

KLINICKÝ OBRAZ

Inkubační doba HC kolísá v rozmezí 14–180 dnů (v průměru 45 dnů). AHC probíhá dominantně asymptomaticky nebo jen s minimem příznaků [63]. Pokud se prodromální příznaky objeví, jsou nespecifické a nemocný jim často nevěnuje pozornost. Bývá unavený, nevýkonný, malátný, pobolívají ho drobné klouby rukou, může mít i bolesti svalů, subfebrilie a pruritus kůže. Přítomna bývá tlaková bolest v pravém podžebří, nechutenství, někdy nauzea, méně zvracení. U symptomatických forem AHC jsou popsané příznaky vyjádřeny intenzivněji a ve 20 až 30 % se přidává ikterus, většinou mezi 2.–12. týdnem po nákaze. Objektivní nález je většinou chudý, různě je vyjádřená hepatomegalie, někdy splenomegalie. S těžším průběhem se setkáváme u pacientů s abúzem alkoholu, při koinfekci s hepatitidou B (vzácněji hepatitidou A nebo E) či s HIV infekcí nebo u nemocných s již existujícím postižením jater. K fulminantnímu průběhu dochází zcela výjimečně, celosvětově je popisováno méně než 0,1 % takto těžkých průběhů. Spontánní uzdravení lze vysledovat častěji u nemocných s výrazněji vyjádřenou symptomatologií. Ovšem 55–85 % pacientů není schopno přirozeným způsobem virus eliminovat, a infekce tudíž přechází do chronického stadia [64]. Spontánní clearance (eliminace) viru je v chronické fázi infekce již výjimečná. U většiny pacientů vede CHC k určitému stupni jaterní fibrózy. U 15–25 % nemocných dochází během 10–40 let ke vzniku CIH [65]. Osoby s CIH při chronické HCV infekci mají riziko rozvoje konečného stadia jaterního onemocnění ve 30 % během 10 let a riziko vzniku HCC v 1–2 % ročně [64, 66]. Třetina jedinců s HCC umírá během prvního roku po stanovení této diagnózy [47]. Faktory asociované s progresí jaterního postižení při CHC jsou přenos infekce ve vyšším věku (riziko narůstá po 40.–45. roce věku), konzumace alkoholu ≥ 50 g denně, obezita a jaterní steatóza z jakéhokoliv důvodu, koinfekce HCV/HBV a HCV/HIV a vyšší stupeň jaterního postižení než je portální fibróza v iniciální jaterní biopsii (METAVIR ≥2 a Ishak ≥3). CHC je rovněž asociována s řadou tzv. extrahepatálních manifestací. Nejdůležitější je smíšená kryoglobulinémie [64]. Dalšími jsou membranoproliferativní glomerulonefritida, B-lymfom, sicca syndrom, autoimunitní thyroiditida, syndrom fibromyalgie, ateroskleróza, inzulinová rezistence u diabetes mellitus 2. typu, myokardiální dysfunkce, zhoršení kognitivních funkcí. Symptomatická smíšená kryoglobulinémie je indikací k protivirové léčbě bez ohledu na stupeň jaterního postižení.

KVALITA ŽIVOTA

HC ve svém akutním začátku probíhá často asymptomaticky nebo s minimem pocitově závažných projevů, které v naprosté většině nepotřebují medikamentózní intervenci a podobně i po mnoho let poté po jejím přechodu do stadia chronického. Kvalitu života významně ovlivňuje osobní vnímání možnosti dlouhodobého jaterního onemocnění, přenosu infekce na jinou, často blízkou osobu, možnosti ztráty zaměstnání, vytěsnění ze stávajícího kolektivu, odsouzení druhými aj. To vše vede k subjektivním negativním pocitům a zásadnímu zhoršení kvality života infikovaného. Negativně přispívá i samotná antivirová léčba se svými nežádoucími účinky i vědomí, že k vyléčení dojít nemusí a v dlouhodobém výhledu pak strach z rozvoje konečného jaterního onemocnění, jaterního selhání či rozvoje HCC. V těchto stadiích má pak prakticky každý nějaké obtíže, které limitují jeho výkon a bytí i v běžných denních činnostech.

DIAGNOSTIKA

Základním vyšetřením je sérologická detekce anti-HCV protilátek pomocí enzymatické imunosorpční analýzy (ELISA). Protilátky jsou známkou kontaktu jedince s HCV a nemají neutralizační efekt, nejsou nositelem imunity organismu, před reinfekcí nechrání. V rámci diagnostiky je nezbytné je chápat jako vyšetření screeningové, zejména u osob, u kterých je podezření na HC. Mezi ně patří osoby s anamnézou injekční aplikace drog, kdykoliv v průběhu jejich života, příjemci krevních derivátů či příjemci transplantovaného orgánu před rokem 1992, HIV pozitivní, hemofilici léčení před rokem 1987, osoby s anamnézou hemodialýzy, byť krátkodobé. Indikace k vyšetření anti-HCV protilátek je u osob s nejasnou elevací enzymů jaterní cytolýzy, u dětí narozených HCV pozitivním matkám (vyšetření se provádí až po 18. měsíci věku dítěte), u osob poraněných o injekční jehlu či krví kontaminovaný předmět (zdravotníci i nezdravotníci), u osob se slizniční expozicí krvi HCV pozitivního jedince a sexuální partneři HCV pozitivních. Diagnózu potvrzujícími jsou metody molekulárně genetické prokazující virovou nukleovou kyselinu (HCV RNA) v séru (eventuálně v tkáních) jedince. Nejrozšířenější je polymerázová řetězová reakce v reálném čase (RT-PCR), která se v odborných ambulancích zcela standardně stanovuje kvantitativně, současně se určuje i GT a subtyp HCV. Hladina HCV RNA je uváděna v IU/ml a za standardní detekční limit je považována citlivost PCR 15 IU/ml HCV RNA a méně. Stanovení GT IL28B (interleukin 28B) infikované osoby s postupným zaváděním léčebných režimů používajících vysoce účinná přímo působící antivirotika ztrácí svoji prediktivní hodnotu. Před zahájením protivirové léčby by měla být stanovena pokročilost jaterního onemocnění. Referenční metodou stále zůstává jaterní biopsie, která umožňuje zhodnocení zánětlivé aktivity (grading) i stupně fibrózy (staging) [64]. V běžné klinické praxi si v posledních letech stále více získávají oblibu neinvazivní metody k určení pokročilosti jaterní léze. I v ČR jsou již poměrně dobře dostupné metody měření jaterní elasticity (FibroScan), které jsou společně s tzv. krevními markery jaterní fibrózy v rukou zkušeného lékaře v konkrétních případech akceptovanou náhradou za jaterní biopsii.

proLékaře.cz | 6.5.2024

LÉČBA

Po mnoha dlouhých letech, kdy byl k dispozici pro léčbu CHC pouze interferon, nejprve konvenční (1986 – Hoofnagle) [67], později pegylovaný (PEG-IFN) a k nim ribavirin, nastal v roce 2011 moment, kdy na trh vstoupily molekuly zcela nové přímo působící, tzv. directly acting antivirals, DAA. Název vychází z mechanismu jejich účinku. Látky z této skupiny přímo inhibují některý z enzymů uplatňujících se v průběhu replikačního cyklu HCV. Nejčastěji inhibují buď proteázu, produkt NS3/4 oblasti virového genomu, či RNA polymerázu, produkt NS5B. Nejdříve uvedenými do praxe představujícími první generaci DAA byly boceprevir a telaprevir. Používané byly a stále ještě jsou do terapeutických kombinací s PEG-IFN a ribavirinem. Účinné jsou však pouze u HCV GT1. Dosažení setrvalé virologické odpovědi (SVR, tzn. v séru negativní HCV RNA metodou PCR ve 12. nebo 24. týdnu po skončení terapie) se v této kombinaci u GT1 pohybuje kolem 65–70 %. V průběhu roku 2013 a 2014 byly schváleny k užití u CHC i další léčivé přípravky, sofosbuvir, simeprevir, daclatasvir [64], ledipasvir (registrovaný je kombinovaný přípravek se sofosbuvirem), nedávno u nás získala registraci i kombinace ombitasviru, paritapreviru, ritonaviru a dasabuviru. Ve specifickém léčebném programu je k dispozici asunaprevir. U dalších (kombinace grazopreviru s elbasvirem) probíhají schvalovací procedury na úrovni FDA (U.S. Food and Drug Administration) a EMA (European Medicines Agency). Výhodou posledních jmenovaných je jejich jednoduché perorální podání (jedna tableta denně), málo nežádoucích účinků, tím i málo kontraindikací. Je však třeba dobře znát možné lékové interakce. Výhodou je i limitovaná (12–24 týdnů) doba podávání. Tyto léky je možné podávat v několika různých léčebných kombinacích, preferované jsou však tzv. bezinterferonové režimy. Zásadně limitující je jejich cena. Léčba má svá pravidla, (nejen v ČR) je vázaná na specializovaná centra a je schvalovaná revizním lékařem. Cíl zůstává stejný. Zabránit rozvoji jaterních i mimojaterních komplikací HCV, což je podmíněno eradikací viru z organismu, dosažením SVR. I vyléčení, zejména ti s CIH, zůstávají v péči hepatálních poraden. Je prokázáno, že cirhotici mají i přes eradikaci HCV infekce signifikantně vyšší riziko rozvoje HCC. Proto jsou sledováni s pravidelně prováděnými sonografickými kontrolami jater každých 6 měsíců (pozn. terminologie u DAA – koncovky v účinné látce: NS3/4 proteázové inhibitory – previr, inhibitory enzymu NS5A – asvir, nenukleosidové polymerázové inhibitory NS5B – buvir).

PREVENCE

O virové hepatitidě chybí obecné povědomí zejména laické veřejnosti, a to nejen o nemoci jako takové a rizicích s ní spojených, ale chybí také informovanost o nákazách přenosných podobným způsobem, zejména infekci virem HIV. Dokud nebudou k dispozici kvalitní epidemiologická data, bude trvat podceňování této nemoci. Zcela insuficientní jsou edukační strategické projekty k prevenci tohoto onemocnění cílené na širokou veřejnost. V českém zdravotnictví je od 1992 zavedené vyšetřování dárců krve a orgánů. Existují také výměnné programy jehel pro injekční uživatele drog. Jak je globálně patrné, toto je nedostačující. Důležité je dodržování základních hygienických opatření ve zdravotnictví. Opakované proškolení zdravotnického personálu, správné mytí rukou, používání účinných dezinfekčních prostředků, jednorázových rukavic, jednorázových jehel, stříkaček, infuzních setů, správná dezinfekce endoskopických nástrojů, sterilizace chirurgických nástrojů. Nezbytná je důsledná kontrola dodržování těchto pravidel. Infekčnost virových partikulí v zaschlých kapičkách krve či séra na neživých površích volně v prostředí přetrvává 5 dní, v tekutinách při nižších teplotách vydrží až 5 měsíců. Různé alkoholové a jiné komerčně dostupné dezinfekce jsou vysoce účinné a virus rychle usmrcují. Prostředky určené k dezinfekci rukou, nesmí být jakkoliv zředěné a oslabené předchozím nedostatečným osušením rukou po jejich mytí [68]. I přes existenci národního standardu umožňujícího léčbu HC u injekčních uživatelů drog se v praxi uplatňuje řada faktorů, které tvoří bariéru léčení této skupiny nemocných, a to na straně poskytovatelů péče a léčebného systému v ČR. Tedy opatření směrem k odstranění těchto faktorů jsou pro snížení výskytu HC rovněž klíčová [69]. Vedle zlepšení prevence se očekává pokračující vývoj dalších nových účinných léků a zvyšující se dostupnost transplantace jater nemocných v terminálních stadiích jaterního onemocnění. Příslibem je výzkum a vývoj profylaktických nebo terapeutických HCV vakcín. Některé byly již testované v preklinických studiích na šimpanzích či v klinických studiích na lidech (fáze I, I/II) [70]. Z hlediska očkování bychom měli nemocné s chronickou HCV infekcí chránit proti virové hepatitidě A a B a očkovat je v situaci, kdy jsou tzv. séronegativní, tedy mají negativní protilátky anti-HAV IgG (protilátky proti hepatitidě A v imunoglobulinové třídě G), respektive TOTAL (protilátky proti hepatitidě A v imunoglobulinové třídě M a G společně), negativní HBsAg (povrchový antigen viru hepatitidy B) a anti-HBc (protilátky proti korovému antigenu viru hepatitidy B), není-li kontraindikace.

ZÁVĚR

CHC je celosvětový problém s obrovským dopadem na morbiditu i mortalitu populace, s dopadem na veřejné zdravotnictví i ekonomiku každého státu. Byl sestavený matematický model, který zpracoval epidemiologická data HCV infekce různých zemí pro rok 2013. Na jeho základě byla provedena analýza populace těchto zemí a číselný odhad asymptomatických nemocných s CHC, odhad progrese jejich nemoci, progrese fibrózy a vzniku HCC při chronické HCV infekci v jednotlivých věkových kohortách, byl vytvořen odhad počtu nových případů HC, počty léčených a z nich vyléčených se SVR. Model, který jasně ukazuje na rostoucí čísla ve skupinách nemocných s pokročilou fibrózou, CIH, jaterním selháním, HCC i počty transplantovaných v této souvislosti. Očekávají se výrazně rostoucí výdaje a vzestup zátěže zdravotnického systému. Jako zásadně efektivní z hlediska jednotlivce i z hlediska globálního se jeví časné podchycení nemoci a její včasná léčba [46]. Ke zlepšení boje s tímto onemocněním je třeba iniciovat preventivní programy, epidemiologické séroprevalenční studie, je nutné pokračovat v jednáních na úrovni příslušných odborných společností se zdravotními pojišťovnami a farmaceutickými společnostmi, aby byla nová léčba co nejdostupnější. Současně je třeba pokračovat ve vzájemné spolupráci s praktickými lékaři pro dospělé, ale i pro děti a dorost, aby byly případy CHC podchyceny a včas léčeny.

proLékaře.cz | 6.5.2024

LITERATURA

1. Beeson PB. Jaundice occurring one to four months after transfusion of blood or plasma. Report of seven cases. JAMA, 1943;121:1332–1334.
2. Ezzell C. Nature News – Candidate cause identified of non-A, non-B hepatitis. Nature, 1988;333:195.
3. Catanese MT, Uryu K, Kopp M, et al. Ultrastructural analysis of hepatitis C virus particles. Proc Natl Acad Sci USA, 2013;110:9505–9510.
4. Vieyres G, Dubuisson J, Pietschmann T. Incorporation of hepatitis C virus E1 and E2 glycoproteins: the keystones on a peculiar virion. Viruses, 2014;6:1149–1187.
5. Husa P. Virové hepatitidy. 1. vyd. Praha: Galén; 2005, 247 s. ISBN 80-726-2304-4.
6. Meex SJ, Andreo U, Sparks JD, et al. Huh-7 or HepG2 cells: which is the better model for studying human apolipoprotein-B100 assembly and secretion? J Lipid Res, 2011;52:152–158.
7. Lagaye S, Shen H, Saunier B, et al. Efficient replication of primary or culture hepatitis C virus isolates in human liver slices: a relevant ex vivo model of liver infection. Hepatology, 2012;56:861–872.
8. Ploss A, Khetani SR, Jones CT, et al. Persistent hepatitis C virus infection in microscale primary human hepatocyte cultures. Proc Natl Acad Sci USA, 2010;107:3141–3145.
9. Podevin P, Carpentier A, Pene V, et al. Production of infectious hepatitis C virus in primary cultures of human adult hepatocytes. Gastroenterology, 2010;139:1355–1364.
10. Merz A, Long G, Hiet M-S, et al. Biochemical and morphological properties of hepatitis C virus particles and determination of their lipidome. J Biol Chem, 2011;286:3018–3032.
11. Baumert TF, Zeuzem S, Overcoming the roadblocks in hepatitis C virus infection. J Hepatol, 2014;61(1), Supplement, S1–S2.
12. Douam F, Dao Thi VL, Maurin G, et al. Critical interaction between E1 and E2 glycoproteins determines binding and fusion properties of hepatitis C virus during cell entry. Hepatology, 2014;59:776–788.
13. Lavillette D, Pécheur EI, Donot P, et al. Characterization of fusion determinants points to the involvement of three discrete regions of both E1 and E2 glycoproteins in the membrane fusion proces of hepatitis C virus. J Virol, 2007;81(16):8752–8765.
14. Lefèvre M, Felmlee DJ, Parnot M, et al. Syndecan 4 is involved in mediating HCV entry through interaction with lipoviral particle-associated apolipoprotein E. PLoS ONE, 2014;9(4): e95550. doi: 10.1371/journal.pone.0095550.
15. Shi Q, Jiang J, Luo G. Syndecan-1 serves as the major receptor for attachment of hepatitis C virus to the surfaces of hepatocytes. J Virol, 2013;87:6866–6875.
16. Dao Thi VL, Granier C, Zeisel MB, et al. Characterization of hepatitis C virus particle sub-populations reveals multiple usage of the scavenger receptor B1 entry steps. J Biol Chem, 2012;287:31242–31257.
17. Jiang J, Wu X, Tang H et al. Apolipoprotein E mediates attachment of clinical hepatitis C virus to hepatocytes by binding to cell surface heparan sulfate proteoglycan receptors. PLoS ONE, 2013;8(7): e67982. doi: 10.1371/journal.pone.0067982.
18. Albecka A, Belouzard S, de Beeck AO, et al. Role of low-density lipoprotein receptor in the hepatitis C virus life cycle. Hepatology, 2012;55:998–1007. doi: 10.1002/hep.25501.
19. Scarselli E, Ansuini H, Cerino R, et al. The human scavenger receptor class B type I is a novel candidate receptor for the hepatitis C virus. EMBO J, 2002;21:5017–5025.
20. Pileri P, Uematsu Y, Campagnoli S, et al. Binding of hepatitis C virus to CD81. Science, 1998;282:938–941.
21. Evans MJ, von Hahn T, Tscherne DM, et al. Claudin-1 is a hepatitis C virus co-receptor required for a late step in entry. Nature, 2007;446:801–805.
22. Ploss A, Evans MJ, Gaysinskaya VA, et al. Human occludin is a hepatitis C virus entry factor required for infection of mouse cells. Nature, 2009;457:882–886.
23. Fénéant L, Levy S, Cocquerel L. CD81 and hepatitis C virus (HCV) infection. Viruses, 2014;6(2):535–572.
24. Fletcher NF, Sutaria R, Jo J, et al. Activated macrophages promote hepatitis C virus entry in a tumor necrosis factor-dependent manner. Hepatology, 2014;59:1320–1330. doi: 10.1002/hep.26911.
25. Dubuisson J, Cosset FL. Virology and cell biology of the hepatitis C virus life cycle – An update. J Hepatol, 2014; 61(1), S3–S13. doi: 10.1016/j.jhep.2014.06.031.
26. Bartenschlager R, Lohmann V, Penin F. The molecular and structural basis of advanced antiviral therapy for hepatitis C virus infection. Nat Rev Microbiol, 2013;11:482–496. doi:10.1038/nrmicro3046.
27. Wieland S, Makowska Z, Campana B, et al. Simultaneous detection of hepatitis C virus and interferon stimulated gene expression in infected human liver. Hepatology, 2014;59:2121–2130.
28. Horák J. Akutní a chronická hepatitida. Postgraduální medicína, 2001;3(1):8–10.
29. Martell M, Esteban JI, Quer J, et al. Hepatitis C virus (HCV) circulates as a population of different but closely related genomes: quasispecies nature of HCV genome distribution. J Virol, 1992;66:3225–3229.
30. Manns MP, Wedemeyer H, Cornberg M. Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects, and complications. Gut, 2006;55:1350–1359. doi: 10.1136/gut.2005.076646.
31. Zein NN. Clinical significance of hepatitis C virus genotypes. Clin Microbiol Rev, 2000;13:223–235.
32. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, et al. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. Hepatology, 2013;57:1333–1342. doi: 10.1002/hep.26141.
33. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, et al. Global Distribution and Prevalence of Hepatitis C Virus Genotypes. Hepatology, 2015;61(1):77–87. doi:10.1002/hep.27259.
34. Razavi H, Elkhoury AC, Elbasha E, et al. Chronic hepatitis C virus (HCV) disease burden and cost in the United States. Hepatology, 2013;57:2164–2170. doi: 10.1002/hep.26218
35. Collaborators (52). Causes of death in HIV-1-infected patients treated with antiretroviral therapy, 1996–2006: collaborative analysis of 13 HIV cohort studies. Clin Infect Dis, 2010;50:1387–1396.
36. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, et al. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide, J Hepatol, 2006;45:529–538.
37. Negro F. Epidemiology of hepatitis C in Europe, Digestive and Liver Disease, 2014;46 (Suppl5): S158–S164. doi: 10.1016/j.dld.2014.09.023.
38. Ly KN, Xing J, Liu SJ, et al. Causes of death and characteristics of decedents with viral hepatitis, United States, 2010. Clin Infect Dis, 2014;58:40–49.
39. Cowie BC, Allard N, MacLachlan JH. European responses in focus: comparing viral hepatitis and HIV related deaths in Europe 1990–2001 in the Global Burden of Disease Study 2010. in: 49th Annual meeting of the European association for the study of the liver.; 2014 (abstract #86).
40. Garcia-Fulgueiras A, Garcia-Pina R, Morant C, et al. Burden of disease related to hepatitis C and hepatitis B in Spain: a methodological challenge of an unfolding health problém. J Viral Hepatitis, 2011;18: e453–e460.
41. Marcellin P, Pequignot F, Delarocque-Astagneau E, et al. Mortality related to chronic hepatitis B a chronic hepatitis C in France: evidence for the role of HIV coinfection and alcohol consumption. J Hepatol, 2008;48:200–207.
42. Lee MH, Yang HI, Lu SN, et al. Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: a community-based long-term prospective study. J Infect Dis, 2012;206: 469–477.
43. van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. JAMA, 2012;308(24):2584–2593.

proLékaře.cz | 6.5.2024

44. Hsu YC, Lin JT, Ho HJ, et al. Antiviral treatment for hepatitis C virus infection is associated with improved renal and cardiovascular outcomes in diabetic patients. Hepatology, 2014;59:1293–1302.
45. Hsu CS, Kao JH, Chao YC, et al. Interferon-based therapy reduces risk of stroke in chronic hepatitis C patients: a population-based cohort study in Taiwan. Aliment Pharmacol Ther, 2013;38:415–423.
46. Razavi H, Waked I, Sarrazin C, et al. The present and future disease burden of hepatitis C virus with today´s treatment paradigm. J Viral Hepat 2014;21(Suppl.1): 34–59. doi: 10.1111/jvh.12248.
47. Chlíbek R. Virová hepatitida C v ordinaci praktického lékaře. Practicus, 2014;8:14–15. Dostupný na www: <http://web.practicus.eu/sites/cz/Documents/Practicus-2014-10/14-Hepatitida-C.pdf>
48. Státní zdravotní ústav. Infekce v ČR – EPIDAT. Dostupný na www: <http://www.szu.cz/publikace/data/infekce-v-cr>
49. Thomas HC, Lok ASF, Locarnini SA, et al. Viral hepatitis. Fourth edition. 2014. John Wiley&Sons Ltd. ISBN: 978-0-470-67295-2.
50. Trunečka P. Transplantace jater – kdo a kdy...ZN, Lékařské listy, 2013;6. Dostupný na www: http://zdravi.e15.cz/clanek/priloha-lekarske-listy/transplantace-jater-kdo-a-kdy-471004.
51. Simmonds P, Alberti A, Alter HJ, et al. A proposed system for the nomenclature of hepatitis C viral genotypes. Hepatology, 1994;19:1321–1324.
52. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. Hepatology, 2014;59(1):318–327. doi: 10.1002/hep.26744.
53. Smith DB, Pathirana S, Davidson F, et al. The origin of hepatitis C virus genotypes. J Gen Virol, 1997;78(Pt 2):321–328.
54. Pybus OG, Cochrane A, Holmes EC, et al. The hepatitis C virus epidemic among injecting drug users. Infect Genet Evol, 2005;5:131–139.
55. Magiorkinis G, Magiorkinis E, Paraskevis D, et al. The global spread of hepatitis C virus 1a and 1b: a phylodynamic and phylogeographic analysis. PLoS Med, 2009;6(12): e1000198. doi:10.1371/journal.pmed.1000198.
56. Murphy DG, Willems B, Deschenes M, et al. Use of sequence analysis of the NS5B region for routine genotyping of hepatitis C virus with reference to C/E1 and 5′ untranslated region sequences. J Clin Microbiol, 2007;45:1102–1112.
57. de Lédinghen V, Trimoulet P, Mannant PR, et al. Outbreak of hepatitis C virus infection during sclerotherapy of varicose veins: long-term follow-up of 196 patients (4535 patient-years). J Hepatol, 2007;46:19–25.
58. Sauné K, Kamar N, Miédougé M, et al. Decreased prevalence and incidence of HCV markers in haemodialysis units: a multicentric French survey. Nephrology, Dialysis, Transplantation, 2011; 26:2309–2316.
59. Marco A, Esteban JI, Solé C, et al. Hepatitis C virus reinfection among prisoners with sustained virological response after treatment for chronic hepatitis C. J Hepatol, 2013;59:45–51.
60. Bertoletti A, Ferrari C, Kinetics of the immune response during HBV and HCV infection. Hepatology, 2003;38:4–13.
61. Chalupa P, Holub M, Davidová A, et al. Imunitní odpověď v patogenezi infekce virem hepatitidy C. Epidemiol Mikrobiol Imunol, 2015;64(4):198–203.
62. Heim MH, Thimme R. Innate and adaptive immune responses in HCV infections. J Hepatol, 2014; 61(1) Supplement: S14–S25.
63. Santantonio T, Wiegand J, Gerlach JT. Acute hepatitis C: current status and remaining challenges. J Hepatol, 2008;49(4):625–633. doi: 10.1016/j.jhep.2008.07.005.
64. Urbánek P, Husa P, Šperl J, et al. Standardní diagnostický a terapeutický postup chronické infekce virem hepatitidy C (HCV), srpen 2015. Dostupné na www: <http://www.ceshep.cz/file/415/guidelines--hcv-2015-chs--sil.pdf>
65. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. N Engl J Med, 2001;345(1):41–52.
66. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. Gastroenterology, 2012;142(6): 1264–1273,e1. doi: 10.1053/j.gastro.2011.12.061.
67. Hoofnagle JH, Mullen KD, Jones DB, et al. Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon. A preliminary report. N Engl J Med, 1986;315:1575–1578.
68. Ciesek S, Friesland M, Steinmann J, et al. How stable is the hepatitis C virus (HCV)? Environmental stability of HCV and its susceptibility to chemical biocides. J Infect Dis, 2010; 201:1859–1866.
69. Mravčík V, Strada L, Reimer J, et al. Hepatitis C treatment uptake and adherence among injecting drug users in the Czech Republic. Epidemiol Microbiol Imunol, 2014;63(4):265–269.
70. Baumert TF, Fauvelle C, Chen DY, et al. A prophylactic hepatitis C virus vaccine: A distant peak still worth climbing. J Hepatol, 2014; 61(1) Supplement:S34–S44.

Do redakce došlo dne 30. 8. 2015.

Adresa pro korespondenci:

MUDR. Markéta Dyrhonová
Infekční oddělení
Jiřího z Poděbrad 1986/11
276 01 Mělník
e-mail: marketa.dyrhonova@gmail.com