

Název:

Péče o novorozence matky s hepatitidou B a/nebo hepatitidou C – 2021

Autor: Staníková Andrea, FN Brno

Odborná recenze: výbor ČNeoS

Body doporučeného postupu:

- A. Úvod
- B. Infekce virem hepatitidy B, patogeneze vertikálního přenosu z matky na dítě
- C. Infekce virem hepatitidy C, patogeneze vertikálního přenosu z matky na dítě
- D. Aktivní a pasivní imunizace novorozence HBsAg pozitivní matky
- E. Kojení
- F. Dispenzarizace novorozenců matek s hepatitidou B a/nebo hepatitidou C
- G. Souhrn doporučení a algoritmus pasivní a aktivní imunizace
- H. Použité zkratky
- I. Literatura

A. Úvod

Česká republika patří mezi země s nízkým výskytem HBsAg pozitivních osob (méně než 1% populace). Infekce virem hepatitidy B (HBV) může vyvolat závažnou život ohrožující fulminantní hepatitidu, cirhózu jater, až hepatocelulární karcinom. Riziko přechodu onemocnění do chronicity je nejvyšší v novorozeneckém a dětském věku, proto je důležitá prevence tohoto virového onemocnění v dětské populaci. V Evropě probíhá očkování novorozenců a kojenců asi v 90 % zemí. V ČR jsou v současnosti dle platné legislativy všechny děti narozené po 1.1.1989 očkovány proti HBV v rámci pravidelného povinného očkování. Rovněž se rutinně provádí screening těhotných žen na infekční hepatitidu B v prvním trimestru gravidity. Riziko vertikálního přenosu infekce se výrazně snižuje aktivní a pasivní imunizací novorozence časně po porodu. V ČR se ročně diagnostikuje do 1000 nových případů infekce hepatitidou C (HCV), tedy asi 10x více než případů infekce HBV. Vertikálnímu přenosu HCV

z matky na novorozence se prakticky zabránit nedá, proto se HCV status v graviditě standardně nevyšetřuje, nicméně je u vybraných rizikových skupin doporučen.

B. Infekce způsobená virem hepatitidy B

HBV je celosvětově rozšířený DNA virus z čeledi *Hepadnaviridae*. Infekce se přenáší tělesnými tekutinami, hlavním způsobem přenosu v dětské populaci je vertikální přenos z matky na dítě. Inkubační doba je 50–180 dní. Virus hepatitidy B není přímo cytopatický, k poškození hepatocytů dochází prostřednictvím imunitní reakce infikovaného jedince. V dospělé populaci dochází u většiny infikovaných k tvorbě anti-HBsAg protilátek, riziko přechodu do chronického stádia je asi 5 % (u imunokompromitovaných jedinců až 50 %). Asi v 1 % případů dochází k rozvoji fulminantní hepatitidy s vysokou mortalitou. I když HBV není onkovirem, chronický zánět a opakovaná regenerace hepatocytů může vést k rozvoji hepatocelulárního karcinomu.

Vertikální přenos hepatitidy B

K přenosu infekce z matky na dítě dochází především v průběhu porodu, méně často transplacentárně. Je známo, že u později pozitivních novorozenců je přítomný HBsAg v gastrickém aspirátu, ale ne v pupečnickové krvi. V průběhu gravidity je v důsledku imunosuprese tendence k zvýšené replikaci viru. Riziko přenosu infekce z matky na dítě je přímo-úměrné aktivitě nemoci, u novorozenců HBeAg pozitivních matek činí až 70-90 %. Délka první doby porodní ani způsob vedení porodu riziko přenosu neovlivňují. Vzhledem k možné kontaminaci povrchu těla novorozence infikovanou krví a sekrety v průběhu porodu některé práce doporučují vykoupání, ev. alespoň důkladné umytí kůže novorozence před aplikací i.m. a i.v. léků (prevence infikování virem poraněnou kůží). Novorozenci HBsAg pozitivních matek s aktivní nemocí se až v třetině případů rodí předčasně a/nebo s nízkou porodní hmotností. Fulminantní průběh hepatitidy se u novorozence vyskytuje asi v 1-2 % případů. V důsledku nezralosti imunitního systému není novorozenec narozdíl od dospělého jedince schopen výrazné imunitní reakce vůči infikovaným hepatocytům a stane se až v 95 % případů asymptomatickým chronickým nosičem infekce. Ta následně v raném dospělém věku přejde do hepatální fibrózy a selhávání. Zavedením aktivní a pasivní imunizace novorozenců HBsAg pozitivních matek se výrazně snížilo riziko vertikálního přenosu. Nicméně u žen s aktivní nemocí (HBeAg pozitivních a s vysokou DNA náloží) zůstává i přes imunizaci časně po porodu riziko přenosu na dítě až 10 %. Tyto ženy by měli být léčeny antivirotyky dle aktuálních doporučení (v graviditě především TDF-tenofovir disoproxil fumarate), terapie se

zahajuje ve druhém trimestru, kolem 28. týdne gravidity a pokračuje 12 týdnů po porodu. Studie zkoumající efekt pasivní imunizace u těchto žen ve třetím trimestru mají zatím sporné výsledky.

C. Infekce způsobená virem hepatitidy C

HCV je RNA virus z čeledi *Flaviviridae*, byl objeven a popsán v roce 1989. V minulosti docházelo k přenosu infekce v dětské populaci především prostřednictvím podávání krevních transfúzí. V současnosti je hlavní cestou vertikální přenos z matky na dítě. Inkubační doba nemoci je 15–150 dní. Akutní infekce je u dospělých jedinců ve většině případů asymptomatická, výjimečně probíhá pod typickým obrazem akutní hepatitidy. Pokud je jedinec anti-HCV pozitivní, ale nemá v krvi detekovatelnou RNA HCV, považuje se za uzdraveného z infekce. U 50-80 % infikovaných přejde nemoc do chronicity a u části z nich se vyvine cirhóza a jaterní selhání. Chronická infekce je zároveň signifikantním rizikovým faktorem pro rozvoj hepatocelulárního karcinomu.

Vertikální přenos hepatitidy C

Infekce zásadním způsobem neovlivňuje průběh těhotenství. U ženy s aktivní virémií je riziko přenosu na plod a novorozence do 10 %, v případě koinfekce s HIV stoupá 4 až 5 -násobně. Zatím není známá účinná prevence vertikálního přenosu HCV (není k dispozici vakcína ani specifický imunoglobulin), proto se screening u těhotných žen rutinně neprovádí. I když je možný přenos na novorozence v průběhu porodu, není dle současných poznatků infekce HCV kontraindikací spontánního vaginálního porodu. Některé studie poukazují na vyšší riziko přenosu při prolongované ruptuře porodních obalů a invazivním fetálním monitoringem. Infikovaný novorozenec je zpravidla asymptomatický, v průběhu prvních dvou dekad života u něj dochází pouze k intermitentní elevaci transamináz. Není přesně známo, u jakého procenta dětí následně dochází k rozvoji chronického jaterního postižení, ev. hepatocelulárního karcinomu. Terapie HCV infekce v dětském věku není předmětem tohoto sdělení.

D. Pasivní a aktivní imunizace novorozence HBsAg pozitivní matky

Prevencí vzniku akutní hepatitidy u novorozence HBsAg pozitivní matky je časná pasivní a aktivní imunizace. Ta snižuje riziko přenosu infekce až o 95 %. Vzhledem k tomu, že pozitivní matka zůstává pro své dítě možným zdrojem infekce i postnatálně, jedná se o před-expoziční i post-expoziční vakcinaci. U žen, které nebyly vyšetřeny prenatalně, bychom měli usilovat o zajištění rychlého odběru k určení ev. HBsAg positivity. Pokud nelze zaručit výsledek do 24 hodin po narození, je nutné u novorozence provést pasivní i aktivní imunizaci (viz dále).

Pasivní imunizace

Pasivní imunizace spočívá v dodání specifických faktorů imunity v případě, kdy pacient nestíhá nebo nemůže vytvořit imunitu vlastní. HBIg (hyperimunní globulin proti hepatitidě B) je homologní typ protilátek proti HBsAg, podává se typicky post-expozičně. Podle vyhlášky č.355/2017 sb. platné od 1.1.2018 (§15 o podmínkách provedení pasivní imunizace) se novorozencům HBsAg pozitivních matek podá HBIg po bezprostřední poporodní adaptaci a stabilizaci, ideálně do 12 (nejpozději do 24) hodin po porodu. V ČR dostupný preparát NeoHepatect se podává v dávce 30-100 IU/kg pomalu intravenózně (pomalým bolusem). Imunoglobulin lze podávat opakovaně v případě kontraindikace aktivní imunizace vakcínou proti HBV (viz dále).

Aktivní imunizace

Aktivní imunizací rozumíme cílenou expozici antigenem k vytvoření vlastní specifické imunity. Na rozdíl od pasivní imunizace se většinou používá před-expozičně, výjimkou jsou nemoci s relativně dlouhou inkubační dobou. U neživých vakcín je nutné podat více dávek, následně se s odstupem podává „booster“, který slouží k oživení a zesílení imunitní odpovědi. Aktivní vakcína proti HBV je k dispozici od roku 1982 a od r. 2001 probíhá v ČR plošné povinné očkování všech dětí proti HBV v prvních měsících života. Od r. 2006 probíhá pravidelné očkování dětí starších 9. týdnů hexavakcínou. Jedná se o polyvalentní vakcínu proti difterii, tetanu, pertussi, *H. influenzae* B, hepatitidě B a viru dětské poliomyelitidy.

Vakcinace novorozenců HBsAg pozitivních matek se v současnosti řídí novelou vyhlášky o očkování proti infekčním nemocem č.355/2017 sb. (§4 odst. 7) ze dne 17. října 2017 platnou od 1.1.2018. Očkování se provede jednou dávkou očkovačím látky (monovakcína) proti HBV do 12 (nejpozději do 24) hodin po narození. Aplikuje se intramuskulárně, do anterolaterální části stehna. U donošených novorozenců se dále v očkování pokračuje od šestého týdne po narození hexavalentní vakcínou ve schématu 2+1, celkem se tedy aplikují 4 dávky (viz algoritmus). Očkování se zaznamenává do zdravotnické dokumentace a očkovacího průkazu novorozence. V ČR je pro novorozence a děti do 15 let dostupná monovakcína Engerix-B 10 μ g (tj. dávka 0.5ml, obsah 10 μ g HBsAg) a hexavakcíny Infanrix hexa a Hexacima.

V roce 2018 došlo ke změně v očkování nedonošených novorozenců. Podle doporučení odborných společností ČLS JEP se nedonošení novorozenci narození po 32. ukončeném týdnu gravidity (ev. s porodní hmotností nad 1500 g, pokud délku gravidity nelze přesně určit) očkují podle stejného schématu jako děti donošené, tj. dle jejich chronologického věku. Důvodem je vysoké riziko morbidit i mortality způsobené vakcinací preventabilními infekcemi. U dětí

narozených před ukončeným 32. týdnem se k očkování přistupuje individuálně. Pokud jsou v dobrém zdravotním stavu, není důvod očkování odkládat, o odkladu očkování rozhoduje praktický lékař pro děti a dorost ve spolupráci s odborníky, kteří sledují jejich postnatální vývoj.

U velmi nedonošených dětí HBsAg pozitivních matek (narozených před 32. týdnem těhotenství) se očkování provede jednou dávkou monovalentní vakcíny proti HBV do 12 (24) hodin po narození dítěte. Následně se od šestého týdne podají 3 dávky hexavakcíny s odstupem nejméně jednoho měsíce mezi dávkami s přeočkováním nejméně 6 měsíců po poslední dávce (ve schématu 3+1), celkem se tedy aplikuje 5 dávek (viz algoritmus). Pokud zdravotní stav neumožňuje aplikaci hexavalentní vakcíny, pokračuje se v očkování monovakcínou. Pokud je vakcinace kontraindikována, je nutno podat HBIg opakovaně, v šesti a třinácti týdnech věku.

E. Kojení matek s hepatitidou B a/nebo hepatitidou C

V mateřském mléku lze detekovat HBsAg, HBeAg i DNA HBV, nicméně kojení není při adekvátně provedené pasivní a aktivní imunizaci novorozence kontraindikováno. Dárcovské mateřské mléko by mělo být pasterizováno. Přítomnost HCV v mateřském mléku rovněž není kontraindikací kojení. Je vhodná opatrnost při viditelném poranění a ragádách u matky. V případě koinfekce s HIV se kojení v České republice nedoporučuje.

F. Dispenzarizace novorozence matky s hepatitidou B a/nebo hepatitidou C

Novorozenec matky s hepatitidou B a/nebo hepatitidou C by měl být dispenzarizován v hepatologické ambulanci infekční kliniky / oddělení, onemocnění podléhá povinnému hlášení. Testování na přítomnost HBsAg a anti-HBsAg se provádí až po ukončení očkování, nejméně 4 týdny po poslední vakcíně. V případě nepřítomnosti HBsAg a pozitivě anti-HBsAg se dítě považuje za zdravé a chráněné před infekcí. Vyšetření anti-HCV protilátek a následně detekce RNA viru pomocí PCR se definitivně provádí až po 18 měsíci života vzhledem k možné přítomnosti přenesených protilátek od matky v prvních měsících.

G. Souhrn doporučení

Novorozenec HBsAg pozitivní matky (ev. matky s neznámým HBsAg statutem)

1. Pasivní + aktivní imunizace do 12(24) hodin po porodu

- a) HBIg – např. NeoHepatect v dávce 30-100 IU/kg pomalu i.v. (pomalý bolus)
- b) monovakcína proti HBV – např. Engerix-B 10 μ g (0.5ml, obsah 10 μ g HBsAg) i.m.

Poznámka: Před aplikací i.v. i i.m. léků je vhodné dítě vykoupat, ev. alespoň důkladně umýt a vydezinfikovat širší okolí místa vpichu

2. Aktivní imunizace od 6. týdne života hexavalentní vakcínou (Infanrix hexa, Hexacima)

- a) Novorozenec narozený po ukončeném 32. týdnu
 - ve schématu 2+1 (viz algoritmus)
- b) nedonošený novorozenec narozený před ukončeným 32. týdnem
 - ve schématu 3+1 (viz algoritmus)

Poznámka: Pokud zdravotní stav neumožňuje aplikaci hexavakcíny, pokračujeme v očkování monovakcínou proti HBV. Při kontraindikaci aktivní imunizace opakujeme podávání HBIg v 6. a 13. týdnu věku.

3. Kojení

V případě adekvátně provedené aktivní i pasivní imunizace není kojení kontraindikováno

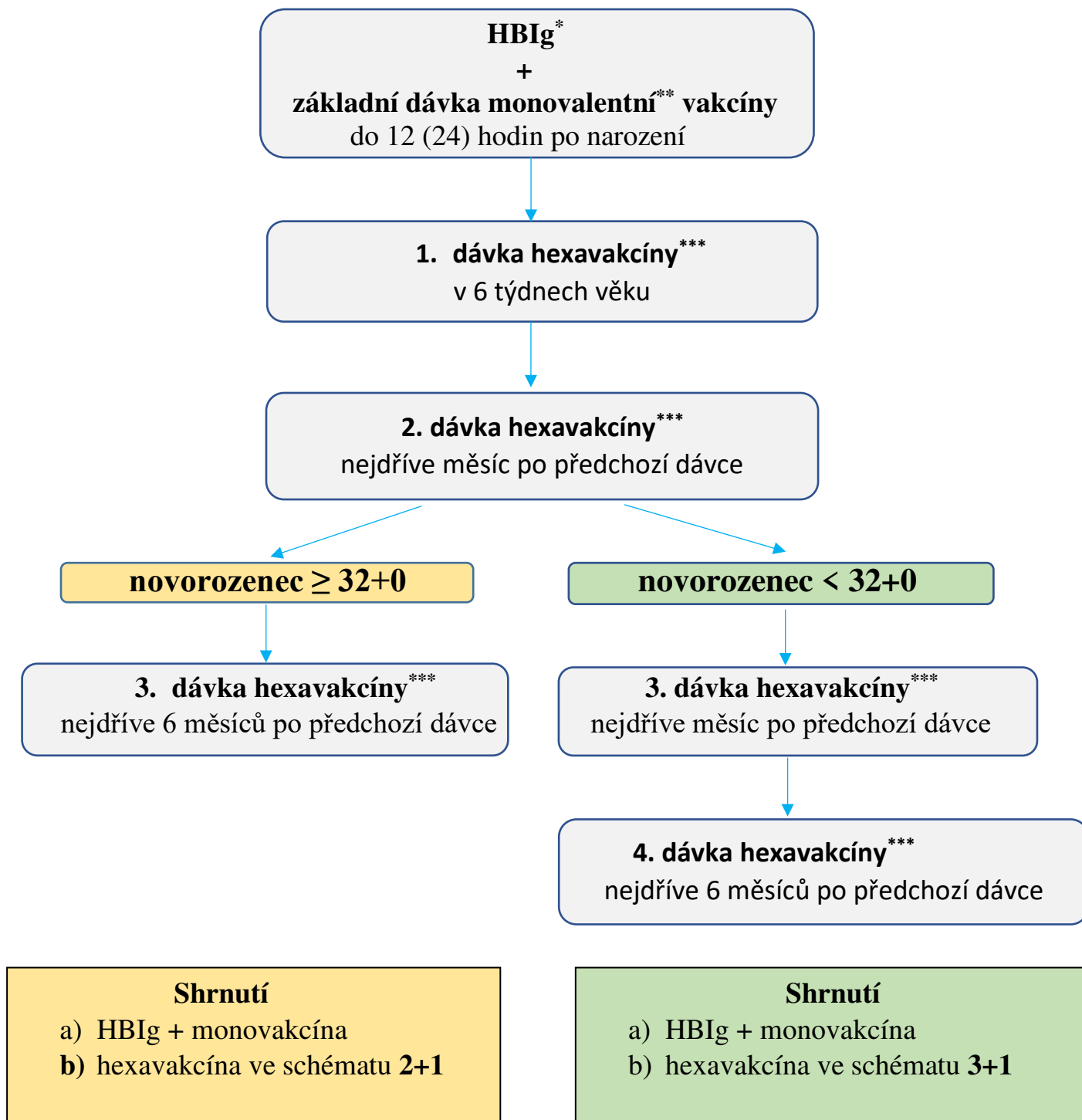
4. Následná dispenzarizace

Před propuštěním z porodnice předat novorozence do péče hepatologické ambulance infekční kliniky / oddělení, onemocnění podléhá povinnému hlášení

Novorozenec matky s hepatitidou C

1. dodržování základních hygienických pravidel
2. kojení není kontraindikováno (dop. zvýšená opatrnost v přítomnosti ragád)
3. nutná dispenzarizace, novorozence pře propuštěním předat do péče hepatologické ambulance infekční kliniky / oddělení, onemocnění podléhá povinnému hlášení

Základní algoritmus pasivní a aktivní imunizace novorozence HBsAg pozitivní matky



*HBIg NeoHepatect 30-100 IU/kg pomalu i.v.

** Engerix-B 10µg i.m.

*** Hexacima, Infanrix hexa i.m.

Poznámka: Pokud nelze použít hexavakcínu, očkujeme monovakcínou. V případě kontraindikace očkování se podá opakovaně HBIg v 6. a 13. týdnu života

H. Použité zkratky

BCG – *bacillus Calmette-Guérin* (oslabený kmen *Mycobacterium bovis*, vakcína proti tuberkulóze), **DNA** – deoxyribonukleová kyselina, **HBV** – virus hepatitidy B, **HBsAg** – povrchový (surface, nebo australský) antigen viru hepatitidy B, **anti-HBsAg** – protilátky proti povrchovému antigenu viru hepatitidy B, **HBeAg** – (envelope) antigen, **HBIg** – hyperimunní globulin proti hepatitidě B, **HCV** – virus hepatitidy C, **HIV** – virus lidského imunodeficitu (*Human Immunodeficiency Virus*), **PCR** – polymerázová řetězová reakce, **RNA** – ribonukleová kyselina, **TDF** – antivirotikum, tenofovir disoproxil fumarate

I. Literatura

1. Jourdain G, Ngo-Giang-Huong N, Khamduang W. Current progress in the prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B and resulting clinical and programmatic implications. *Infect Drug Resist.* 2019; 12:977-987.
2. Whittaker E, Goldblatt D, McIntyre P, Levy O. Neonatal Immunization: Rationale, Current State, and Future Prospects. *Front Immunol.* 2018; 9:532.
3. Husa P, Šperl J, Urbánek P, et al. *Klin Mikrobiol Infekc Lek.* 2017;23(4):148-164.
4. Husa, P. Léčba infekce virem hepatitidy B (HBV) před plánovaným otěhotněním, v těhotenství a při kojení. *Solen,* 2016;18(1), 24-26.
5. Remington J S. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn.* 7th edition. Elsevier 2011.
6. Martin R J, Fanaroff A A, Fanaroff and Martins *Neonatal-Perinatal Medicine. Disease of the fetus and infants.* 9th edition. Elsevier 2011
7. Boucheron P, Lu Y, Yoshida K, et al. Accuracy of HBeAg to identify pregnant women at risk of transmitting hepatitis B virus to their neonates: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(1):85-96.
8. Hou J, Cui F, Ding Y, et al. Management Algorithm for Interrupting Mother-to-Child Transmission of Hepatitis B Virus. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(10):1929-1936.
9. Stevens CE, Toy P, Kamili S, et al. Eradicating hepatitis B virus: The critical role of preventing perinatal transmission. *Biologicals.* 2017; 50:3-19.

10. Eke AC, Eleje GU, Eke UA, Xia Y, Liu J. Hepatitis B immunoglobulin during pregnancy for prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus. Cochrane Database Syst Rev. 2017;2(2):CD008545.
11. Orlando R, Foggia M, Maraolo AE, et al. Prevention of hepatitis B virus infection: from the past to the future. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2015;34(6):1059-1070.
12. Noele P. Nelson. Prevention of Perinatal Hepatitis B Virus Transmission. J Pediatric Infect Dis Soc. 2014 Sep; 3(Suppl 1): S7-S12.
13. http://szu.cz/uploads/Epidemiologie/Ockovani/ockovaci_kalendar_pro_deti_2021_01_01.pdf
14. https://www.csaki.cz/dokumenty/stanovisko_nedonoseni.pdf
15. <https://www.cdc.gov/hepatitis/hbv/pdfs/correctedtable4.pdf>

Platné od: 06/2021

Základní údaje o platnosti doporučených postupů ČNeoS

- *Doporučení se stávají stanoviskem ČNeoS okamžikem zveřejnění na oficiálních internetových stránkách ČNeoS.*
- *Na stránkách ČNeoS je aktuálně platná verze doporučených postupů odborné společnosti.*
- *Doporučené postupy jsou revidovány každé 4 roky, poslední a následující revize viz údaj uvedený pro všechny doporučené postupy v úvodu doporučených postupů ČNeoS. Vyžádá-li si to situace, je neaktuální postup stažen, případně aktualizován okamžitě.*
- *Pokud při revizi není nutno doporučení aktualizovat, zůstává v platnosti dosavadní verze, pokud je nutná aktualizace/přepracování, je doporučení staženo a po aktualizaci/přepracování opět umístěno na stránky ČNeoS.*
- *Za revizi a aktualizaci odpovídá aktuálně zvolený výbor ČNeoS.*
- *Jedná se o doporučený postup odborné společnosti, nikoli o jediný možný přístup k dané problematice.*