

PREVALENCA PROTITELES PROTI VIRUSU HEPATITISA A MED KRVODAJALCI IN MED BOLNIKI V UKC MARIBOR

SEROPREVALENCE OF ANTIBODIES TO HEPATITIS A VIRUS IN BLOOD DONORS AND PATIENTS IN UNIVERSITY CLINICAL CENTER MARIBOR

Božislava Majcen Vivod

Center za transfuzijsko medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

Izvleček

- Izhodišča** *Virus hepatitisa A (HAV) spada med picorna viruse. Okužba se širi fekalno-oralno bodisi z okuženo vodo ali hrano. Imunost lahko pridobimo z okužbo ali po cepljenju. Ugotoviti želimo prekuženost krvodajalcev in bolnikov pri nas, saj se vse pogosteje pojavljajo okužbe pri osebah, ki so bivale v endemičnih področjih. Ker je bolezen v starejšem obdobju lahko nevarnejša, je priporočljivo cepljenje oseb brez zaščitnih protiteles.*
- Metode** *Testirali smo 734 krvodajalcev (503 moške in 231 žensk) med 18. in 65. letom starosti. Celokupna protitelesa anti-HAV (IgG in IgM) smo določali z encimsko-immunskim testom (EIA) z reagenti HAVAB proizvajalca Abbott na napravi Axsym. Iz računalniškega programa Datec smo zbrali podatke še za bolnike, testirane na našem oddelku v letu 2004 in 2005. Vsi bolniki so bili testirani z isto metodo. Če so bila prisotna protitelesa anti-HAV so bili testirani še na protitelesa anti-HAV IgM z reagenti HAVAB–M, zaradi izključitve akutne okužbe.*
- Rezultati** *Ugotovili smo, da je 33,5 % krvodajalcev imelo protitelesa proti virusu hepatitisa A. Med moškimi je bilo pozitivnih 38,4 %, med ženskami pa 22,9 %. Prevalenca protiteles je bila nižja med mlajšo populacijo. Med bolniki, testiranimi v letu 2004–2005, ugotavljamo 57 % oseb s protitelesi in sicer 59 % med ženskami in 56 % med moškimi.*
- Zaključki** *Prevalenca prekuženosti z virusom hepatitisa A je v zadnjih desetletjih v Evropi kot tudi pri nas padla. Ugotovili smo 20-odstotno prekuženost med krvodajalci do 35 leta starosti in 15 % med bolniki. Cepljenje oseb, ki potujejo v predele s slabimi higienskimi razmerami, bi bilo priporočljivo, ker je okužba z virusom hepatitisa A v starejšem obdobju nevarnejša in se lahko konča celo s smrtjo.*

Ključne besede *zlatenica; hepatitis A; prevalenca; cepljenje*

Abstract

- Background** *Hepatitis A virus (HAV) is picornavirus, which is transmitted via the faecal oral route by contaminated food or water. Lifelong immunity is conferred by infection or vaccination. This study evaluated seroprevalence of hepatitis A (HAV) antibodies in blood donors in University Clinical Center Maribor. In Europe, this infection commonly affects those returning from endemic areas. Because the severity of illness increases with age, hepatitis A vaccine is recommended for persons who travel to the endemic areas.*
- Methods** *A total 734 subjects (503 men and 231 women), aged 18–65, were enrolled in the study. Anti-HAV antibodies (IgG) were determined with an automated enzyme immunoassay (Axsym, Abbott Diagnostics) The data from patients tested in 2004–05 were taken from our DATEC program. The patients were tested with same reagents.*
- Results** *The overall prevalence of anti HAV antibodies was 33.5 %. Among men prevalence of anti HAV antibodies was 38.4 % and among women prevalence of anti HAV antibodies was 22.9 %. The prevalence of antibodies was lower in younger population. The overall prevalence among patients was 57 %, in women 59 % and 56 % in men.*

Conclusions

Seroprevalence of anti-HAV antibodies declined in last decades in European countries. In our study 20 % blood donors had antibodies anti-HAV in the group younger than 35 years and among patient only 15 % of patients had antibodies in the same group. The use of a vaccine against hepatitis A virus has to be considered for the prevention of symptomatic hepatitis, especially in adults at risk for infection, such as those who travel to areas with poor sanitation. Furthermore, they should take into consideration the fact that the severity of the disease increases with age.

Key words

jaundice; hepatitis A; seroprevalence; vaccination

Uvod

Epidemije zlatenice so opisali že stari Babilonci, toda infekcijsko naravo bolezni in prizadetost jeter so opisali šele v 20. stoletju. Z raziskavami v 60. letih so odkrili, da gre za različne vrste prenosljivih hepatitisov, ki se prenašajo s kontaminirano hrano in vodo (infekcijska zlatenica) ali s krvjo ali krvnimi zdravili (serumska zlatenica).¹⁻⁴

Mc Callum je razdelil zlatenico v tip A in tip B.⁵ S tem je postavil klasifikacijsko shemo, katera obstaja še danes. Moderna era virologije hepatitisa A se je začela z dokazovanjem virusa v vzorcih blata.

Drugi virusi, ki povzročajo vnetje jeter so virus hepatitisa B (HBV), virus hepatitisa D (HDV), virus hepatitisa C (HCV), virus hepatitisa G (HGV) in virus hepatitisa E (HEV). Jetra in tudi ostale organe pa lahko prizadenejo še herpes simpleks virus, citomegalovirus, Epstein Barr virus, virus rdečk, virus Coxsackie, virus rumske mrzlice ...^{2,3,6}

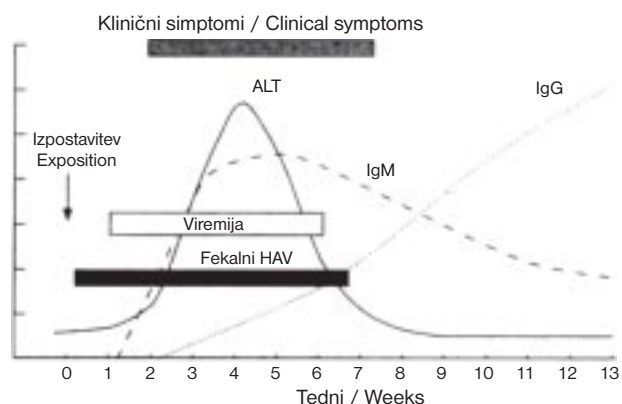
Virus hepatitisa A (HAV) je RNK virus z enojno vijajnico. Prenos virusa je fekalno-oralen.^{3,4} Najdemo ga v blatu. Ker nima lipidne ovojnice, se v žolču ne onesposobi in za razliko od drugih virusov z izločki prehaja v okolico. Pri ljudeh ne povzroča trajne okužbe in ne vodi do kroničnega hepatitisa ali hepatocelularnega karcinoma. Ker nima lipidne ovojnice, ga ne moremo onesposobiti z detergenti, kar uporabljamo v pridelavi zdravil iz krvi npr. albuminov, imunoglobulinov, faktorjev VIII in IX. Učinkovito onesposobitev virusa hepatitisa A med toplotno obdelavo faktorja VIII in IX so dosegli pri 80 stopinjah Celzija v 72 urah, medtem ko 10 urna pasterizacija pri 60 stopinjah C ni učinkovita.⁷

Potek bolezni razdelimo v inkubacijsko dobo, predzlatenično obdobje, zlatenično obdobje in obdobje okrevanja. Inkubacijska doba znaša 4 tedne.⁴

Večina odraslih se slabo počuti že v obdobju pred zlatenico. Pojavljajo se gripi podobni simptomi: glavobol, slabost, izguba teka, utrujenost in povišana telesna temperatura.

Obdobje zlatenice traja 1 do 3 tedne. Pojavita se rumenica kože, povečana in otrdela jetra. Pri 0,5 % bolnikov se lahko razvije fulminantni hepatitis oz. akutna nekroza jeter, ki se lahko konča s smrtjo.⁴

Diagnozo hepatitisa A postavimo na osnovi simptomov, dviga encimske aktivnosti ALT (alanin aminotransferaza), epidemioloških podatkov in seroloških testov (Sl. 1). Potrdimo jo z dokazom protiteles razreda IgM proti virusu. Protitelesa IgM so skoraj vedno prisotna že ob začetku simptomov in ostanejo še 6



Sl. 1. Prisotnost seroloških označevalcev pri okužbi z virusom HAV (po Topley).⁴

HAV – virus hepatitisa A, ALT – alanin aminotransferaza.

Figure 1. Presence of serological markers of HAV (hepatitis A virus) infection (adapted after Topley).⁴
HAV – hepatitis A virus, ALT – Alanine aminotransferase.

mesecev po okužbi. Ta protitelesa določamo z encimsko-immunskimi testi (EIA).^{3,4}

Na začetku bolezni se po prvih simptomih, kot posledica humoralnega imunskega odgovora, pojavijo na virus specifična protitelesa razredov IgM, IgG in IgA. IgM (imunoglobulin M) je tako prisoten že ob pojavu kliničnih simptomov, pa tudi IgG (imunoglobulin G) je prisoten med akutno fazo okužbe.^{3,4} Protitelesa razredov IgM in IgG so sposobna nevtralizirati virus.⁴ Odgovor s protitelesi razreda IgG je trajnejši in zagotavlja dolgotrajno zaščito pred ponovno okužbo. Vendar lahko protitelesa razreda IgG padejo na nizko, nezaznavno raven po več desetletjih, zlasti če so osebe zbolele zelo zgodaj v otroštvu. Če so ponovno izpostavljene virusu, lahko pri teh osebah dokažemo porast protiteles razreda IgG brez dokazljivih protiteles razreda IgM.⁸

Prenos virusa je fekalno-oralen. Do okužbe lahko pride s hrano in vodo, predvsem z neprekuhano ali slabo prekuhano hrano. Školjke iz onesnažene vode so sposobne koncentrirati virus in so pogost vzrok okužbe. Virus se lahko prenese zaradi tesnega stika z bolnikom ter zaradi neustreznih higienskih navad (dom, vrtec, šola, zaprti kolektivi). Ker je največ virusa v blatu okužene osebe, še preden se pojavijo značilni znaki bolezni, je redno umivanje rok zelo pomembno za preprečevanje širjenja okužbe.

Vsi ti dejavniki predstavljajo tudi tveganje za potnike, ki potujejo v endemična področja. Obstoji pa seveda tudi možnost parenteralnega prenosa virusa, kadar je bil odvzem krvi pri krvodajalcu opravljen v obdobju viremije.^{1,3,4} Parenteralno povzročeni prenos je opisan pri hemofilikih, ki so dobili visoko prečiščen faktor VIII, obdelan z metodo topilo in detergent.^{1,3,7} Opisan je tudi med rakavimi bolniki, zdravljenimi z interlevkinom 2 (IL2).³

Intravenski narkomani se lahko okužijo z izmenjavno igel.

V Afriki, Aziji in Centralni Ameriki se okužbe pojavljajo zgodaj v otroštvu. Protitelesa so prisotna že v starosti 5–10 let. V ZDA in zahodni Evropi se okužbe pojavljajo v kasnejšem obdobju.⁴

Preventivo predstavlja osebna higiena, umivanje rok in uporaba neoporečne vode. Možna je tudi aktivna imunizacija s cepivom proti virusu hepatitis A in pasivna zaščita s polispecifičnimi humanimi imunoglobulini (Ig).

Metode

Testirali smo 734 krvodajalcev in sicer 503 moške in 231 žensk v starosti 18–65 let.

Protitelesa proti hepatitis A virusu (anti-HAV protitelesa razreda (IgG in IGM) smo določali z encimsko-immunskim testom (EIA) z reagenti HAVAB-G na napravi AxSYM proizvajalca Abbott.

Podatke o bolnikih, testiranih v obdobju 2004–2005 smo dobili iz programa Datec, ki ga uporabljamo pri nas. Vsi bolniki so bili testirani z enakimi reagenti proizvajalca Abbott. Vsi bolniki s protitelesi so bili testirani še z reagentom HAVAB-M, ki vsebuje le protitelesa razreda IgM. Pozitiven rezultat te preiskave govori za prisotnost akutne okužbe z virusom hepatitis A.

Rezultati

Med krvodajalci smo ugotovili 33,5 % oseb s protitelesi proti hepatitisu. Med moškimi smo dokazali 38,4 % oseb s protitelesi in med ženskami smo ugotovili 22,9 % krvodajalk s protitelesi proti hepatitisu A (Razpr. 1). Prevalenca protiteles je bila nižja med mlajšo generacijo (Sl. 2).

Med bolniki smo ugotovili 57,7 % oseb s protitelesi in sicer 59 % med ženskami in 56 % med moškimi (Razpr. 2). Med bolniki s protitelesi je bilo 14 oseb (0,4 %) z akutno okužbo.

Razpr. 1. Krvodajalci s protitelesi proti virusu hepatitis A.

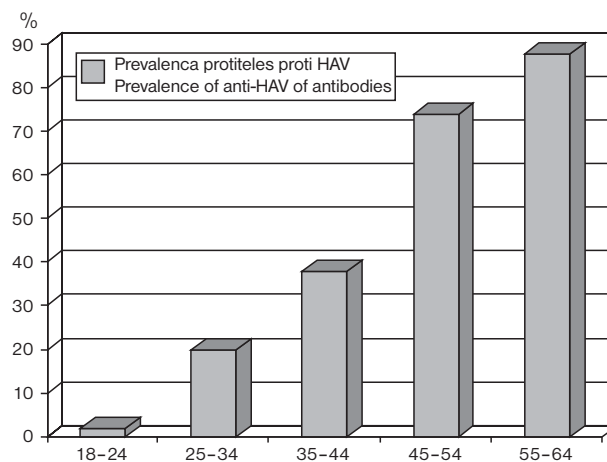
Table 1. Blood donors with antibodies against hepatitis A virus.

Starost Age	18-24	25-34	35-44	45-54	55-64	Skupaj Total
Delež moških s Pt anti-HAV (%) Males with antibodies against HAV virus (%)	3/105 (2,8 %)	20/112 (17,8 %)	58/147 (39,4 %)	77/98 (78,5 %)	35/41 (85,4 %)	193/503 (38,4 %)
Delež žensk s Pt anti-HAV (%) Females with antibodies against HAV virus (%)	1/112 (0,9 %)	9/32 (28,1 %)	14/44 (31,8 %)	22/36 (61,1 %)	7/7 (100 %)	53/231 (22,9 %)
Skupaj (%) Total (%)	4/217 (1,84 %)	29/144 (20,1 %)	72/191 (37,7 %)	99/134 (73,9 %)	42/48 (87,5 %)	246/734 (33,5 %)

Razpravljanje

Prevalenca protiteles proti hepatitisu A je v zadnjih desetletjih v Evropi padla.⁹

Pred 10 leti smo med krvodajalci ugotovili 44,3 % oseb s protitelesi proti hepatitisu A.¹⁰



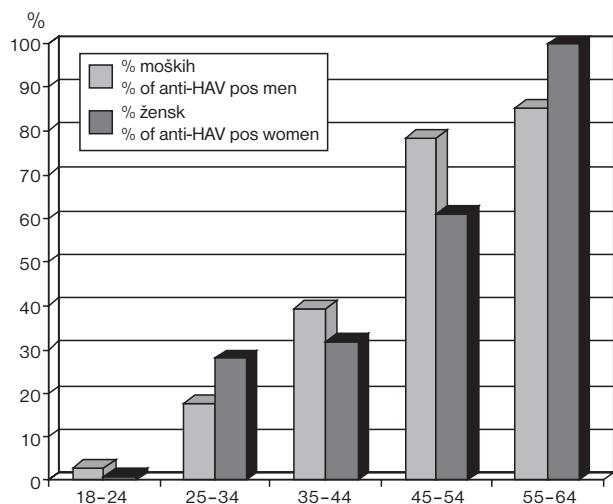
Sl. 2. Delež krvodajalcev s protitelesi proti virusu hepatitis A.

Figure 2. Percentage of blood donors with antibodies against hepatitis A virus.

Razpr. 2. Bolniki s protitelesi proti virusu hepatitis A.

Table 2. Patients with antibodies against hepatitis A virus.

Starost Age	0-1	2-9	10-17	18-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65-74	> 75	Skupaj Total
Delež moških s Pt anti HAV (%) Male with antibodies against hepatitis A virus (%)	4/19 (21 %)	7/21 (33 %)	5/61 (8 %)	14/146 (9 %)	58/355 (16 %)	165/363 (45 %)	258/336 (76 %)	230/244 (94 %)	212/218 (97 %)	93/93 (100 %)	1046/ 1856 (56 %)
Delež žensk s Pt anti HAV (%) Female with antibodies against hepatitis A virus (%)	4/22 (18 %)	0/20 (0 %)	2/56 (3 %)	13/107 (12 %)	30/225 (13 %)	91/237 (38 %)	186/239 (77 %)	206/225 (91 %)	221/229 (96 %)	137/138 (99 %)	890/ 1498 (59 %)
Skupaj (%) Total (%)	8/41 (19 %)	7/41 (17 %)	7/117 (6 %)	27/253 (10 %)	88/580 (15 %)	256/600 (42 %)	444/575 (77 %)	436/469 (92 %)	433/447 (96 %)	230/231 (99,5 %)	1936/ 3354 (57,7 %)



Sl. 3. Delež krvodajalcev s protitelesi proti virusu hepatitisa A po spolu.

Figure 3. Percentage of blood donors with antibodies against hepatitis A virus by gender.

V raziskavi med bolniki v letih 1996 do 1998 v Mariboru je bila ugotovljena prevalenca protiteles 62%.¹¹ V tej raziskavi smo ugotovili nižjo prekuženost krvodajalcev in sicer le 33,5%.

Med bolniki delež oseb s protitelesi še vedno znaša 57,7%.

Različni rezultati prekuženosti nastanejo zaradi dejstva, ker so krvodajalci le zdrave osebe med 18. in 65. letom starosti. Pri bolnikih imamo testirane tudi osebe, starejše od 65 let, pri katerih ugotavljamo 96-100% prekuženosti. V starostni skupini do 1 leta in tudi do 10 let ugotavljamo večji delež oseb s protitelesi. Razlogi za to so prisotnost pasivnih protiteles pri dojenčkih, ki se prenesejo iz matere na otroka še med nosečnostjo, ter protitelesa, ki jih dobijo bolni otroci z zdravili iz krvi (imunoglobulini ali plazma). Otroci so tudi v manjšem številu testirani, saj se testiranje ponadi izvaja pri hudo bolnih oziroma pri osebah z zlatenico.

Kasneje delež oseb s protitelesi ostaja nizek do 35. leta in znaša 20% pri krvodajalcih in samo 15% pri bolnikih.

Podobno prevalenco so že leta 1979 ugotavljali v raziskavi oseb, starih 20 do 30 let, v Avstriji. Ugotovili so 58% nosilcev protiteles proti hepatitsu A. Vendar je zadnja leta prevalenca padla na 7% med mlajšimi Avstriji v skupini do 30 let, čeprav znaša 87% v starostni skupini nad 50 let.¹²

Na Češkem so v študijah ugotovili 4% protiteles v starostni skupini do 20 let, 51% v skupini 40 do 49 let in več kot 85% v skupini nad 60 let.¹³

V seroepidemiološki študiji v Madridu je bila prekuženost s protitelesi proti hepatitsu A virusu 41,5%. Med mlajšimi od 35 let pa je imelo prisotna protitelesa 35,7%.¹⁴

Na osnovi naših podatkov med krvodajalci ugotavljamo, da je več kot 80% oseb, mlajših od 35 let, dovzetnih za okužbo s HAV.

Leta 2004 se je pojavil hepatitis A med evropskimi turisti po vrnitvi iz Egipta

V letih 2001-2003 je 40% hepatitisa A bilo zaradi potovanj v tujino.¹⁵ Tudi leta 2007 je izbruh okužbe z virusom hepatitisa A zabeležen v Srbiji. Ker bolezenska simptomatika z leti narašča, je pred potovanji v tujino priporočljivo opraviti cepljenje.¹⁵

Zaključki

Prevalenca protiteles proti hepatitsu A je v Evropi padla v zadnjem desetletju. Ker se okužbe pojavljajo pri osebah, ki potujejo, je priporočljivo opraviti cepljenje oseb, ki nimajo prisotnih protiteles.

Ker je klinični potek okužbe v starejšem obdobju hujši, je cepljenje priporočljivo zlasti pri starejših osebah.

Literatura

1. Evarus H. Clinical importance of blood safety. In: Barbara JAJ, Sultsman MK, Rossi U. Proceedings of THE ESTM residential course. Parnu 1998; 117-24.
2. Walker RH, ed. Tecnicnal manual of american assotiation of blood banks. 12th ed. Bethesda: American Assotiation of Blood Banks, 1996; 563-69.
3. Mollison PL, Engelfriet CP, Contreras M. Blood transfusion in clinical medicine. 10th ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1978; 8: 173-8.
4. Robertson HB, Lemon SM. Hepatitis A. In: Collier L, Balows A, Sussman M. Topley and Wilson s microbiology and microbial infections. 9th ed. Vol 1 Virology. Avon: Bath Press; 1998. p. 693-716.
5. Mc Callum FO, Bradley WH. Transmission of infective hepatitis to human volunteers, Lancet 1944; 2: 228.
6. Barbara JA. Prevention of infections transmissible by blood derivatives. Transfus Sci 1998; 19: 3-7.
7. Mannucci PM, Gdovin S, Gringeri A, Colombo M, Mele S, Schinia N, et al. Transmission of hepatitis A to patients with haemophilia by factor VIII concentrate treated with organic solvent and detergent to inactivate viruses. Ann Intern Med 1994; 120: 1-7.
8. Villarejos VM, Serra CJ. Hepatitis A infection in households. Am J Epidemiol 1982; 115: 577-86.
9. Jacobsen KH, Koopman JS. Declining hepatitis A seroprevalence: a global review and analysis. Epidemiol Infect 2004; 132: 1005-22.
10. Levičnik Stezinar S, Glonar L. Preprečevanje prenosa hepatitisa s krvjo in krvnimi pripravki za transfuzijo. Zdrav Var 1995; 34: 342-5.
11. Majcen Vivod B, Urlep Šalinovič V. Prevalence of hepatitis A and B among blood donors with history of jaundice. Zdrav Vestn 2004; 73: 227-304.
12. Prodingler WM, Larcher C, Solder BM, Geissler D, Dierich MP. Hepatitis A in Western Austria - the epidemiological situation before the introduction of active immunisation. Infection 1994; 22: 53-522.
13. Beran J, Douda P, Rychly R. Seroprevalence of viral hepatitis A in the Czech Republic. Eur J Epidemiol 1999; 15: 805-8.
14. Junquera S, Mateos M, Chacon J, Baquero F. Seroepidemiologic study of hepatitis A in the community of Madrid during the year 2002. Enfer Infect Microbiol Clin 2002; 22: 448-51.
15. Ward M, Borgen K, Mazick A, Muehlen M. Hepatitis A vaccination policy for travellers to Egypt in eight European countries, 2004. Euro Surveill 2006; 20: 1.