

# Nová evropská a česká doporučení pro léčbu hepatitidy B

prof. MUDr. Petr Husa, CSc.

Klinika infekčních chorob LF MU a FN Brno

Infekce virem hepatitidy B (HBV) je stále celosvětově zdravotním problémem s měnící se epidemiologií v závislosti na řadě faktorů, především na vakcinační politice a migraci. Chronická infekce HBV je označení pro infekci trvající déle než 6 měsíců. Jde o dynamický proces, který odráží interakce mezi virovou replikací a hostitelskou imunitní odpovědí. Ne všichni pacienti chronicky infikovaní HBV mají chronickou hepatitidu B. Všechny osoby chronicky infikované HBV jsou ve zvýšeném riziku progresu do jaterní cirhózy a hepatocelulárního karcinomu. Dlouhodobé podávání účinných nukleosidových nebo nukleotidových inhibitorů virové DNA polymerázy – reverzní transkriptázy s vysokou genetickou bariérou proti vzniku rezistence (tenofovir, entekavir) představuje v současnosti nejúčinnější léčbu chronické hepatitidy B. U pacientů s mírně až středně pokročilou HBV lze použít k léčbě i pegylovaný interferon alfa.

**Klíčová slova:** chronická hepatitida B, tenofovir, entekavir, pegylovaný interferon alfa.

## New European and Czech guidelines for hepatitis B therapy

Hepatitis B virus (HBV) infection remains a global public health problem with changing epidemiology due to several factors predominantly vaccination policy and migration. Chronic hepatitis B means the duration of HBV infection for more than 6 months. It is a dynamic process reflecting the interaction between HBV replication and the host immune response and not all patients with chronic HBV infection have chronic hepatitis B. All patients with chronic HBV infection are in increased risk of progression to liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The long-term administration of potent nucleos(t)ide analogue with high barrier of resistance (tenofovir, entecavir) represents the treatment of choice. Pegylated interferon-alpha can also be considered in mild to moderate chronic hepatitis B patients.

**Key words:** chronic hepatitis B, tenofovir, entecavir, pegylated interferon-alpha.

## Úvod

V současnosti platná doporučení pro diagnostiku a terapii infekce virem hepatitidy B (HBV) byla vytvořena členy pracovních skupin pro virové hepatitidy České hepatologické společnosti (ČHS) České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně (ČLS JEP) a Společnosti infekčního lékařství (SIL) ČLS JEP v září 2017 (1, 2). Nová doporučení odrážejí nárůst poznatků, které byly publikovány od vydání předchozího doporučeného postupu ČHS a SIL v září 2014 (3, 4). Základem pro napsání tohoto doporučeného postupu byla doporučení Evropské asociace pro studium jater (EASL) z roku 2017 (5).

## Proč léčit chronickou infekci virem hepatitidy B?

Podle kvalifikovaných odhadů je celosvětově chronicky infikováno HBV 240 milionů lidí. Regionálně jsou obrovské rozdíly v prevalenci infekce HBV – Česká republika patří mezi státy s nízkou prevalencí infekce HBV. Podle posledních celostátních sérologických přehledů z roku 2001 bylo 0,56 % našich občanů chronicky infikováno HBV (6). Recentnější výsledky z celé České republiky nejsou k dispozici. V roce 2013 byla provedena obdobná studie jen ve dvou krajích České republiky a zjištěna prevalence

byla jen 0,064 % (7). V posledních letech je u nás hlášeno méně než 100 případů akutní hepatitidy B ročně, výkyvy jsou jen minimální a lze pozorovat trvalý trend k poklesu případů tohoto závažného onemocnění (8). Je to důsledek dlouhodobé vakcinace významné části naší populace proti HBV. V důsledku migrace obyvatelstva však může dojít k nárůstu výskytu infekce HBV v České republice, jak je to hlášeno z jiných evropských států, především z Německa a z Itálie. V rozvinutých zemích včetně České republiky se infekce HBV nejčastěji přenáší sexuálním stykem.

**Obr. 1.** Přirozený vývoj a diagnostika chronické infekce HBV (5)

HBV	Jaterní nemoc
HBsAg HBeAg HBV DNA	Biochemické parametry: ALT Ukazatele fibrózy: neinvazivní markery fibrózy (elastografie nebo biomarkery), ve vybraných případech jaterní biopsie

HBeAg pozitivní			HBeAg negativní	
	Chronická infekce	Chronická hepatitida	Chronická infekce	Chronická hepatitida
Hladina HBsAg	vysoká	vysoká/střední	nízká	střední
HBeAg	pozitivní	pozitivní	negativní	negativní
HBV DNA	> 10 <sup>7</sup> IU/ml	10 <sup>4</sup> – 10 <sup>7</sup> IU/ml	< 2 000 IU/ml*	> 2 000 IU/ml
Aktivita ALT	normální	zvýšená	normální	zvýšená**
Jaterní nemoc	žádná/minimální	střední/závažná	žádná	střední/závažná
Stará terminologie	imunitolerantní fáze	imunoreaktivní fáze HBeAg pozitivní	inaktivní nosičství	HBeAg negativní chronická hepatitida

Legenda: \*HBV DNA mezi 2000 a 2000 IU/ml u některých pacientů bez známek hepatitidy, \*\*trvale nebo intermitentně

**Tab. 1.** Výsledky léčby HBeAg pozitivních pacientů (u PEG-IFN 6 měsíců po 48 nebo 52 týdnech léčby, u NA po 48 nebo 52 týdnech dosud probíhající léčby) (5)

	PEG-IFN-2a	PEG-IFN-2b	LAM	TBV	ETV	ADV	TDF	TAF
Dávka	180 µg	100 µg	100 mg	600 mg	0,5 mg	10 mg	245 mg	25 mg
Anti-HBe sérokonverze (%)	32	29	16–18	22	21	12–18	21	10
HBV DNA < 60–80 IU/ml (%)	14	7	36–44	60	67	13–21	76	64
ALT normalizace (%)	41	32	41–72	77	68	48–54	68	72
Ztráta HBsAg (%)	3	7	0–1	0,5	2	0	3	1

Legenda: Nejde o data z head-to-head studií, ale o souhrn v současnosti dostupných dat. Vysvětlení zkratk v textu.

Do chronického stadia přejde méně než 5 % akutních hepatitid B u dospělých imunokompetentních pacientů. Imunokompromitovaní nemocní (pacienti v pravidelném dialyzačním programu, pacienti podstupující protinádorovou či imunosupresivní léčbu, koinfikovaní virem lidského imunodeficitu – HIV) mají sníženou schopnost dosáhnout imunitní kontroly infekce HBV, a proto u nich přechází infekce HBV do chronicity ve více než 50 %. Pravděpodobnost chronicity u novorozenců infikovaných HBV vertikálně od matky je vyšší než 90 %, při infikování dětí mladších 5 let je pravděpodobnost vzniku chronické infekce HBV 25–50 %. Infekce novorozenců a malých dětí jsou v současné době v České republice naprosto výjimečné díky screeningu všech těhotných žen na přítomnost HBsAg (povrchového antigenu HBV, který se často označuje jako australský antigen) a následné pasivní a aktivní imunizaci novorozenců HBsAg pozitivních matek. Navíc od roku 2001 je v naší republice prováděna plošná vakcinace dětí proti HBV – nyní od 9. týdne věku a 12letých dětí, pokud nebyly očkované již v kojeneckém věku proti HBV.

Infekce HBV může vyvolat závažná, život ohrožující poškození jater – fulminantní hepatitidu, jaterní cirhózu a prokázáný je i příčinný

vztah mezi HBV infekcí a hepatocelulárním karcinomem (HCC) – primárním karcinomem jater. Akutní jaterní selhání, jaterní cirhóza nebo HCC vyvolané infekcí HBV patří mezi obecně uznávané indikace pro provedení transplantace jater. V celosvětovém měřítku vzrostl počet úmrtí na dekompenzovanou jaterní cirhózu a HCC v souvislosti s chronickou infekcí mezi roky 1990 a 2013 o 33 %, v roce 2013 odhadem zemřelo na tato onemocnění více než 686 000 osob. Tato konečná stadia infekce HBV reprezentují indikaci pro 5–10 % transplantací jater.

V současnosti dostupné terapeutické možnosti mají jak krátkodobý, tak dlouhodobý přínos. Léčba jednoznačně zvyšuje kvalitu života a je „cost effective“, tj. při splnění indikačních kritérií a při použití standardních postupů je terapie levnější než léčba komplikací pokročilé jaterní cirhózy.

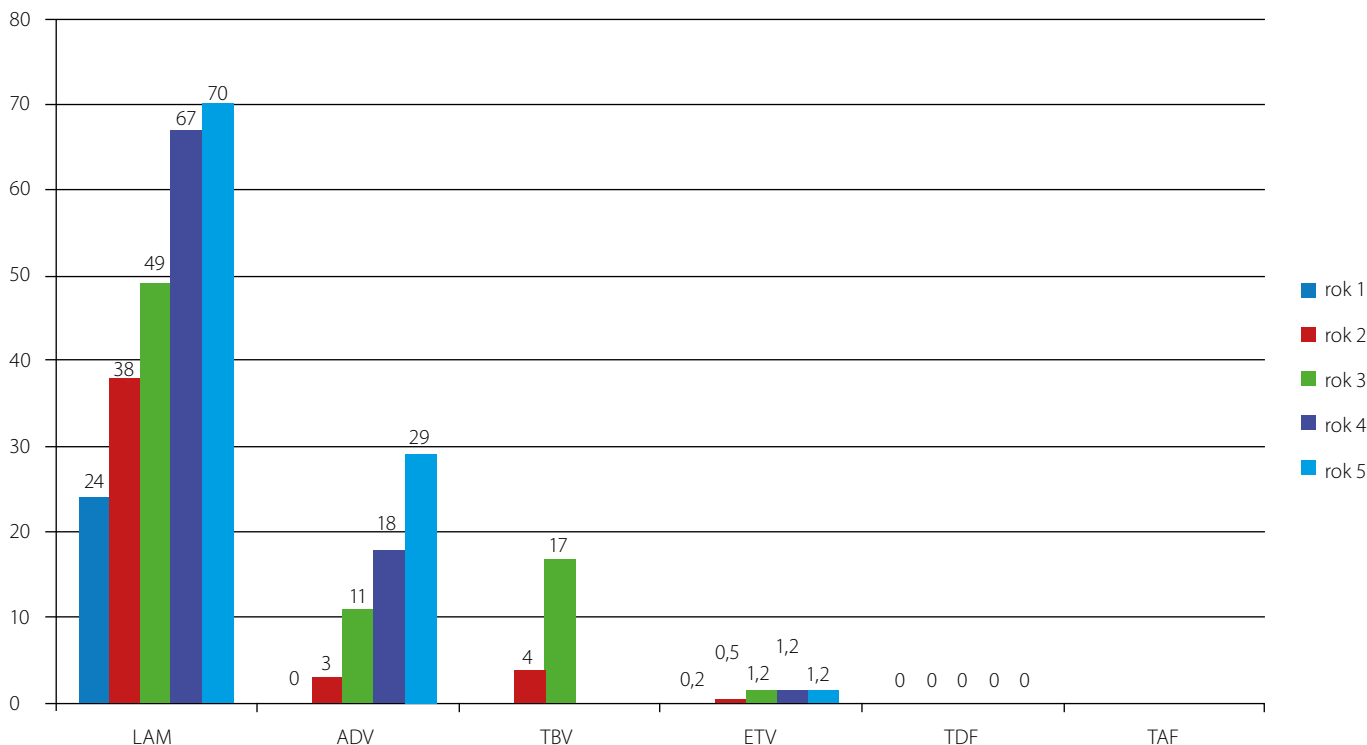
## Přirozený průběh a klinický obraz HBV infekce

Infekce HBV je spojena s velmi heterogenním spektrem jaterních onemocnění. **Akutní hepatitida B** je převážně benigní onemocnění končící ve většině případů spontánním uzdravením, v 0,1–1 % případů probíhá onemocnění fulminantně s vysokou mortalitou.

**Chronická infekce HBV** je označení pro infekci trvající déle než 6 měsíců. Jde o dynamický proces, který odráží interakce mezi virovou replikací a hostitelskou imunitní odpovědí. Ne všichni pacienti chronicky infikovaní HBV mají chronickou hepatitidu B. Přirozený vývoj chronické infekce HBV se schematicky dělí do 5 fází, a to podle přítomnosti HBeAg („e“ antigenu HBV), výše HBV DNA (nukleové kyseliny HBV), aktivity ALT (alaninaminotransferázy) a event. i přítomnosti či absence jaterního zánětu (Obrázek 1). Současná nomenklatura je založena na popisu dvou základních charakteristik chronicity – infekce versus hepatitida.

**Fáze 1 – HBeAg pozitivní chronická HBV infekce** (dříve označovaná jako imunitolerantní fáze). Tato fáze je časným stadiem infekce HBV. Je častá zejména u nemocných infikovaných vertikálně od matky, u kterých bývá protrahovaná (většinou 20 až 30 let). Pacienti v této fázi jsou charakterizováni pozitivitou HBeAg, vysokou úrovní replikace HBV, jejímž odrazem je vysoká koncentrace HBV DNA v séru, normální nebo nízkou aktivitou ALT, mírnou nebo žádnou zánětlivě-nekrotickou aktivitou a žádnou nebo pomalou progresí jaterní fibrózy. Již v této časně fázi infekce HBV jsou přítomny známky svědčící pro probíhající hepatokarcinogenezi. Během to-

**Obr. 2.** Kumulativní incidence vzniku rezistence k NA (5)



hoto období je pravděpodobnost vzniku HBeAg/anti-HBe sérokonverze velmi nízká. Vzhledem k vysoké virémii jsou pacienti vysoce kontagiózní.

**Fáze 2 – HBeAg pozitivní chronická hepatitida B** (dříve imunoreaktivní HBeAg pozitivní fáze). Zpravidla se vyvine po několika letech trvání fáze 1. Je častější a/nebo rychleji vzniká při infekcích akvizovaných v dospělosti. Jde o HBeAg pozitivní pacienty s vysokou virémií a zvýšenou aktivitou ALT. V játrech jsou prokazatelné středně nebo vysoce závažné zánětlivě-nekrotické změny a akcelerovala progresse fibrózy. Výsledek této fáze je variabilní. Většina pacientů dosáhne sérokonverze HBeAg/anti-HBe a suprese HBV DNA a přejde do fáze HBeAg negativní infekce. U ostatních pacientů nedojde ke kontrole HBV a vyvine se HBeAg negativní chronická hepatitida B, která může trvat mnoho let.

**Fáze 3 – HBeAg negativní chronická infekce HBV** (dříve označovaná jako inaktivní nosičství HBV). HBsAg pozitivní, HBeAg negativní, anti-HBe pozitivní pacienti s velmi nízkou (< 2000 IU/ml) nebo nedetekovatelnou hladinou HBV DNA v séru a s normální aktivitou ALT. Pacienti ve fázi 3 mají nízké riziko vzniku jaterní cirhózy nebo HCC. Na druhé straně možnost progresse do chronické hepatitidy B, obvykle HBeAg negativní, stále existuje. Ke ztrátě HBsAg a/nebo sérokonverzi HBsAg/anti-HBs dochází spontánně u 1–3 % případů ročně.

**Tab. 2.** Výsledky léčby HBeAg pozitivních pacientů (u PEG-IFN 6 měsíců po 48 nebo 52 týdnech léčby, u NA po 48 nebo 52 týdnech dosud probíhající léčby) (5)

	PEG-IFN-2a	LAM	TBV	ETV	ADV	TDF	TAF
Dávka	180 µg	100 mg	600 mg	0,5 mg	10 mg	245 mg	25 mg
HBV DNA < 60–80 IU/ml (%)	19	72–73	88	90	51–63	93	94
ALT normální (%)	59	71–79	74	78	72–77	76	83
	4	0	0	0	0	0	0

Legenda: Nejde o data z head-to-head studií, ale o souhrn v současnosti dostupných dat. Vysvětlení zkratk v textu.

**Fáze 4 – HBeAg negativní chronická hepatitida B.** Tato fáze může následovat po HBeAg/anti-HBe sérokonverzi, ke které došlo během fáze 2. Jedná se o HBsAg pozitivní, HBeAg negativní, obvykle anti-HBe pozitivní pacienty, s perzistující nebo fluktuující střední až vysokou hladinou HBV DNA v séru a přechodně nebo trvale zvýšenou aktivitou ALT. V jaterní histologii jsou prokazatelné zánětlivě-nekrotické změny a fibróza. Tato fáze je spojena s nízkou pravděpodobností vzniku spontánní remise nemoci.

**Fáze 5 – HBsAg negativní fáze** (také označovaná jako okultní infekce HBV). Po ztrátě HBsAg může replikace HBV na nízké úrovni přetrvávat. HBsAg je negativní, celkové anti-HBc (proti dřeňovému, core, antigenu) protilátky jsou pozitivní, anti-HBs (proti HBsAg) protilátky mohou být detekovatelné, ale nemusí. Pacienti v této fázi mají normální aktivitu ALT, obvykle,

ale ne vždy, nedetekovatelnou HBV DNA v séru. I u nich však lze většinou prokázat HBV DNA v jaterní tkáni (ve formě cccDNA – covalently closed circular DNA). Ztráta HBsAg je spojena se snížením rizika vzniku jaterní cirhózy, její dekompenzace, vývoje HCC a delším přežíváním. Pokud dojde ke vzniku cirhózy ještě před ztrátou HBsAg, pacient zůstává v riziku HCC a je nutná celoživotní surveillance HCC. Imunosuprese může vést k reaktivaci infekce HBV.

## Iniciální vyšetření pacienta s chronickou infekcí HBV

Vstupní vyšetření pacienta s nově diagnostikovanou chronickou infekcí HBV musí zahrnovat kompletní anamnézu, fyzikální vyšetření, stanovení aktivity a pokročilosti jaterního onemocnění a markerů infekce HBV:

1. Posouzení závažnosti jaterního poškození je zásadní pro správnou indikaci léčby a surveillance

HCC. Základem je vyšetření fyzikální, biochemické – ALT, AST – aspartátaminotransferáza, GGT – gama-glutamyltranspeptidáza, ALP – alkalická fosfatáza, bilirubin, sérový albumin) a hematologické (krevní obraz a protrombinový čas). U všech pacientů je doporučeno provedení ultrazukového vyšetření břicha. Pokročilost jaterního onemocnění se v současnosti stanovuje neinvazivními metodami, které zahrnují měření tuhosti jater a sérových biomarkerů jaterní fibrózy. Transientní elastografie byla z těchto metod dosud nejvíce studována a je nej přesnější pro určení pokročilé fibrózy.

2. Průkaz HBeAg a anti-HBe je zásadní pro určení fáze chronické infekce HBV.

3. Stanovení hladiny HBV DNA v séru je nezbytné pro stanovení diagnózy, fáze chronické infekce HBV, rozhodnutí léčit a monitorování efektu léčby. K průkazu HBV DNA v séru se používá vysoce senzitivní polymerázová řetězová reakce (PCR) v reálném čase. Výsledky získané touto metodou jsou udávány v mezinárodních jednotkách na mililitr (IU/ml). Dolní detekční limit této metody je 10–15 IU/ml.

4. Komorbidity musí být systematicky potvrzeny či vyloučeny, včetně alkoholického, autoimunitního a metabolického poškození jater, hepatitidy C (HCV) a HIV. Na koinfekci HBV s virem hepatitidy D (HDV) musíme myslet především u cizinců – mezi endemické oblasti patří mezi jinými státy i Mongolsko a Vietnam.

## Cíle léčby chronické infekce virem hepatitidy B

Hlavním cílem léčby je prodloužit délku života a zlepšit jeho kvalitu zabráněním progresu chronické hepatitidy do jaterní cirhózy, dekompenzace cirhózy a vzniku HCC. Dalšími cíli léčby jsou prevence vertikálního přenosu infekce z matky na novorozence, zábrana reaktivace infekce HBV a léčba extrahepatálních manifestací (EHM) infekce HBV.

Pravděpodobnost, že výše uvedené cíle budou léčbou dosaženy, závisí na fázi přirozeného vývoje infekce HBV, pokročilosti jaterního procesu a věku pacienta v době zahájení léčby. U pacientů s pokročilou fibrózou nebo cirhózou je dalším cílem regrese fibrózy nebo cirhózy, i když tento efekt nebyl ještě klinicky plně objasněn.

U pacientů s HCC na podkladě chronické infekce HBV je cílem léčby nukleosidovými nebo nukleotidovými analogy (NA) nejprve suprese vi-

rové replikace, která vede ke stabilizaci jaterního onemocnění, prevenci progresu jaterní choroby a sekundárně ke snížení rizika rekurence HCC po potenciálně kurativní léčbě HCC. Stabilizované jaterní onemocnění je rovněž důležité pro bezpečnou a efektivní léčbu HCC.

U pacientů s akutní hepatitidou B je hlavním cílem léčby prevence rizika akutního nebo subakutního jaterního selhání. Dalšími cíli jsou i zlepšení kvality života zkrácením manifestního jaterního onemocnění a snížení rizika přechodu infekce do chronicity.

## Obecné indikace k léčbě chronické hepatitidy B

Pro HBeAg pozitivní i HBeAg negativní formu chronické hepatitidy jsou obecně platná stejná terapeutická doporučení.

Všichni pacienti s HBeAg pozitivní i HBeAg negativní chronickou hepatitidou B, definovanou hladinou HBV DNA v séru > 2000 IU/ml, ALT > horní hranice normy (upper limit of normal – ULN) a/nebo minimálně středně těžkým zánětlivě-nekrotickým procesem nebo fibrózou, by měli být léčeni.

Pacienti s kompenzovanou i dekompenzovanou jaterní cirhózou potřebují léčbu, pokud lze u nich detekovat HBV DNA v séru (jakákoliv hladina), a to bez ohledu na aktivitu ALT.

**Pacienti s hladinou HBV DNA v séru > 20000 IU/ml a aktivitou ALT > 2 × ULN** (označovaní jako nemocní se zjevně aktivní hepatitidou B) by měli zahájit léčbu bez ohledu na stupeň fibrózy. Neinvazivní vyšetření jater je u nich vhodné k posouzení pokročilosti fibrózy a pro potvrzení nebo vyloučení jaterní cirhózy.

Pacienti s HBeAg pozitivní **chronickou infekcí HBV**, s trvale normální aktivitou ALT a vysokou hladinou HBV DNA v séru, by měli být léčeni, pokud jsou starší 30 let, a to bez ohledu na závažnost histologických změn v játrech.

Pacienti s HBeAg pozitivní nebo HBeAg negativní **chronickou infekcí HBV** a rodinným výskytem HCC, jaterní cirhózy nebo EHM mohou být léčeni, i když nejsou splněna obecná indikační kritéria.

## Strategie léčby chronické hepatitidy B

Obecně jsou možné 2 strategie léčby chronické hepatitidy B – léčba NA nebo pegylova-

ným interferonem (PEG-IFN) alfa. V Evropské unii je v současnosti schválena léčba následujícími NA: lamivudinem (LAM), adefovir dipivoxilem (ADV), entekavirem (ETV), telbivudinem (TBV), tenofovir disoproxil fumarátem (TDF) a tenofovir alafenamidem (TAF). TAF a TBV nejsou v České republice komerčně dostupné. Kumulativní incidence vzniku rezistence při léčbě NA je patrna z obrázku 2.

Hlavní výhodou léčby vysoce účinnými NA s vysokou genetickou bariérou pro vznik rezistence (ETV, TDF, TAF) je predikovatelně vysoká a dlouhodobá antivirová účinnost vedoucí k dosažení nedetekovatelné HBV DNA v séru u naprosté většiny adherentních pacientů a příznivý bezpečnostní profil těchto léků. Těmito NA může být léčen každý pacient s chronickou hepatitidou B a představují jedinou možnost léčby u pacientů s dekompenzovanou jaterní cirhózou, po transplantaci jater, s EHM, akutní hepatitidou B nebo závažnou exacerbací chronické hepatitidy B.

K prevenci vzniku reaktivace HBV při imunosupresi a prevenci přenosu HBV od pacientů s vysokou virémií, kteří nesplňují typická indikační kritéria pro léčbu, lze použít jen NA.

Logickým základem pro léčbu PEG-IFN je navození dlouhodobé imunologické kontroly časově omezenou léčbou. Hlavní nevýhodou této léčby je vysoká variabilita odpovědi na léčbu a nepříznivý bezpečnostní profil, který způsobuje, že významná část pacientů není pro tuto léčbu vhodná nebo ji odmítá.

U teoreticky výhodné kombinace NA s antivirovým efektem a PEG-IFN s imunomodulačním účinkem nebyla dosud prokázána superiorita proti monoterapii. Navíc zůstává řada nevyřešených otázek týkajících se výběru pacientů, načasování začátku léčby a její délky.

## Úspěšnost léčby

Úspěšnost léčby NA byla posuzována v řadě randomizovaných klinických studií fáze III. Strategie léčby NA je stejná u pacientů s jaterní cirhózou i bez ní vzhledem k podobné účinnosti a bezpečnosti dlouhodobé léčby obou skupin pacientů. Dlouhodobé podávání účinných NA s vysokou genetickou bariérou proti vzniku rezistence je léčbou volby bez ohledu na pokročilost jaterního onemocnění. Preferovanými režimy jsou monoterapie ETV, TDF nebo TAF. LAM, ADV a TBV nejsou doporučeny pro léčbu chronické hepatitidy B.

PEG-IFN může být použit k iniciální terapii pacientů s mírnou nebo středně pokročilou hepatitidou B, a to HBeAg pozitivní i HBeAg negativní. Standardní délka léčby PEG-IFN je 48 týdnů. Prodloužení délky léčby PEG-IFN může být prospěšné u některých pacientů s HBeAg negativní chronickou hepatitidou B.

Souhrn účinnosti NA a PEG-IFN je uveden v tabulkách 1 a 2. Nejde o výsledky head-to-head

studií, ale o souhrn dat z různých klinických studií, které se navzájem lišily definicí normalizace aktivity ALT a dolním limitem kvantifikace použitých HBV DNA esejí. U pacientů léčených TAF jsou zatím k dispozici data maximálně po 96 týdnech léčby

## Závěr

Jedinou spolehlivou ochranu proti virovým hepatitidám představuje aktivní imuni-

zace – vakcinace. V současné době je možné očkovat jen proti virovým hepatitidám A a B. Očkování proti hepatitidě B však chrání i proti hepatitidě D, která může vzniknout jen při současné infekci virem hepatitidy B. Vzhledem k tomu, že po infekci HBV nedochází nikdy k úplné eliminaci HBV, a to ani při negativizaci HBsAg, je význam vakcinace proti HBV o to větší.

## LITERATURA

1. Husa P, Šperl J, Urbánek P, Fraňková S, Plíšek S, Kümpel P, Rožnovský L. Doporučený postup diagnostiky a léčby infekce virem hepatitidy B. *Gastroent Hepatol* 2017; 71(5): 419–437.
2. Husa P, Šperl J, Urbánek P, Fraňková S, Plíšek S, Kümpel P, Rožnovský L. Doporučený postup diagnostiky a léčby infekce virem hepatitidy B. Datum vydání doporučení: září 2017. *Klin mikrobiol inf lek* 2017; 23(4): 148–164.
3. Husa P, Šperl J, Urbánek P, Plíšek S, Kümpel P, Rožnovský L. Doporučený postup diagnostiky a léčby chronické hepatiti-

- dy B. *Gastroent Hepatol* 2014; 68(6): 14–526.
4. Husa P, Šperl J, Urbánek P, Plíšek S, Kümpel P, Rožnovský L. Doporučený postup diagnostiky a léčby chronické hepatitidy B. *Klin mikrobiol inf lek* 2014; 20(4): 121–132.
5. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017, <http://dx.doi.org/10.1016/j.hep.2017.03.021>.
6. Němeček V, Částková J, Fritz P, et al. The 2001 serological

- survey in the Czech Republic-viral hepatitis. *Cent Eur J Public Health* 2003; 47(Suppl.1): S54-61.
7. Bílková Fránková H, Kloudová A, Zelená H, et al. Víceúčelový sérologický přehled (spalničky, příušnice, pertusse, virová hepatitida B) SP 2013, ČR: Závěrečná zpráva. *Zprávy CEM SZÚ* 2014;23(Příloha 1):1–152.
8. EPIDAT. Epidemiologická databáze Státního zdravotního ústavu Praha. Dostupné na: <http://www.szu.cz/publikace/data/infekce-v-cr>.