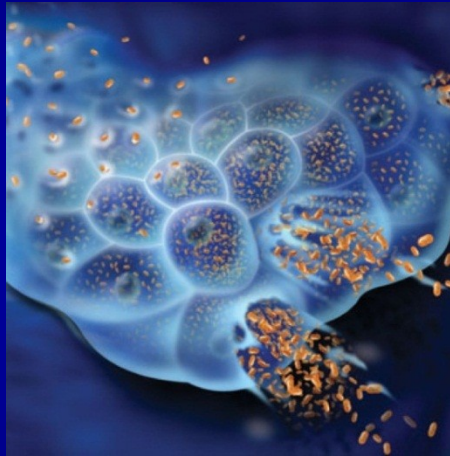


Virové hepatitidy

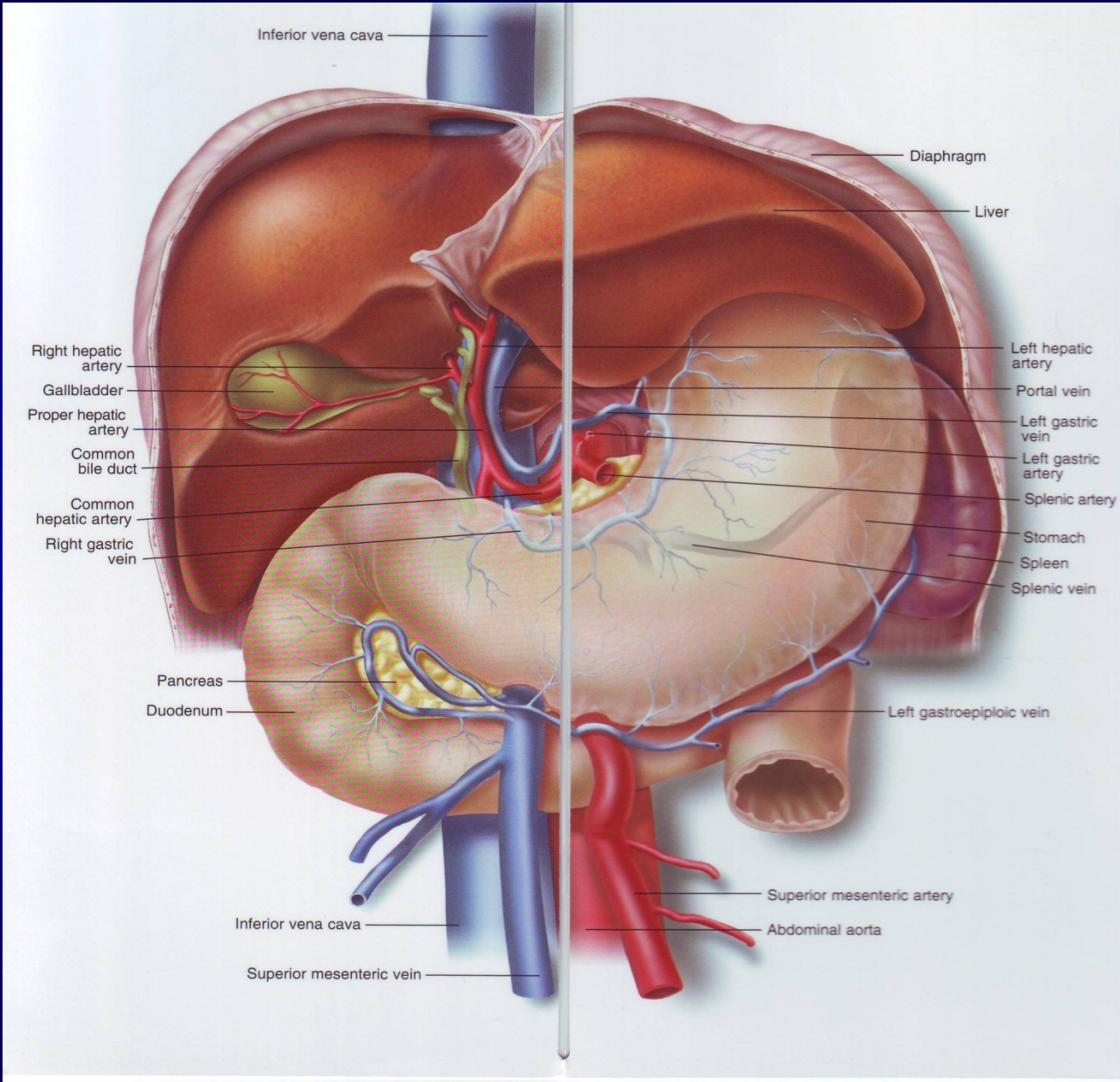


Prof. MUDr. Petr Husa, CSc.

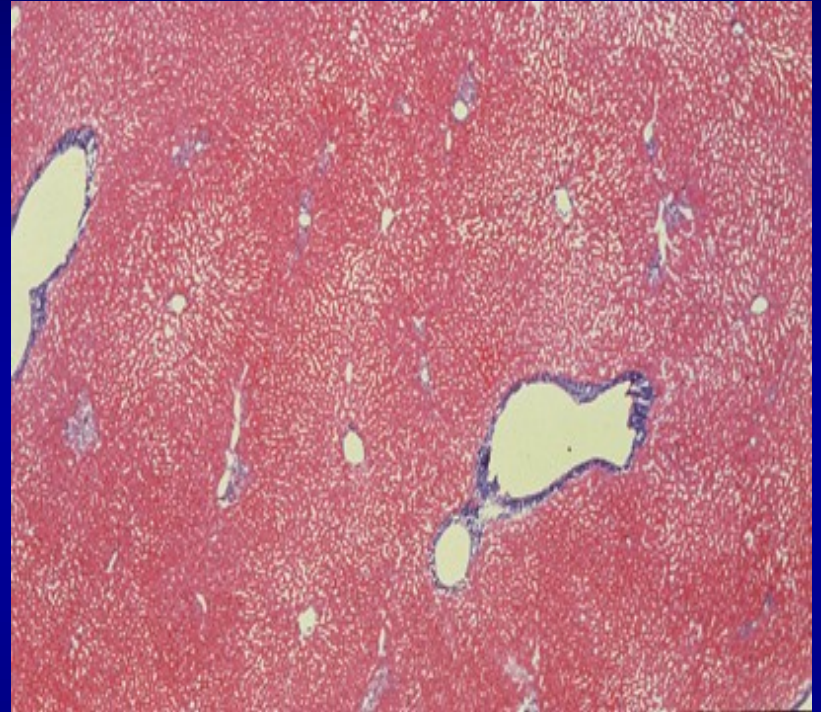
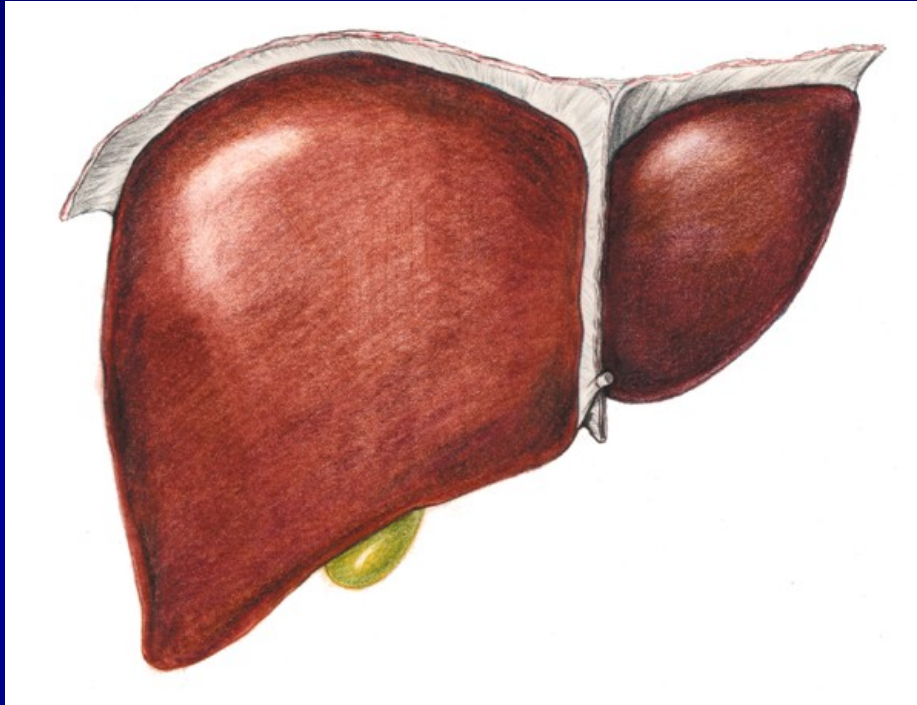
Klinika infekčních chorob, LF MU a FN Brno

Rozdělení virových hepatitid

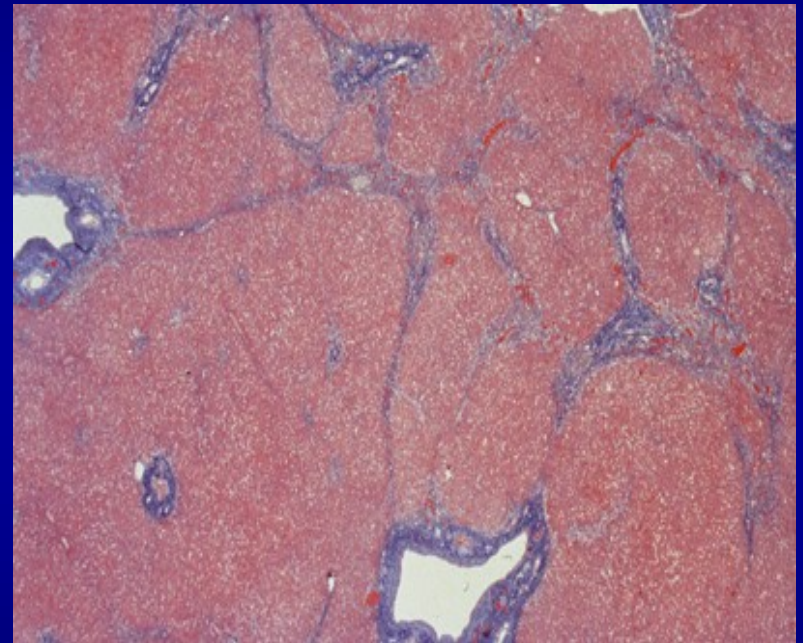
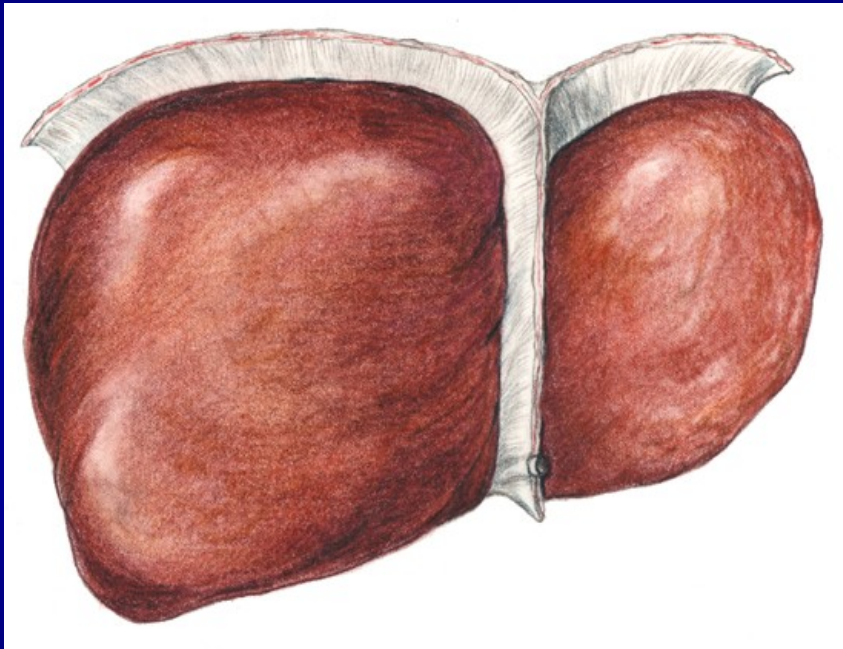
1. Enterálně přenosné, nepřecházejí do chronicity
 - VH A
 - VH E – vzácně do chronicity
2. Parenterálně přenosné, přecházejí do chronicity
 - VH B
 - VH C
 - VH D



Zdravá játra



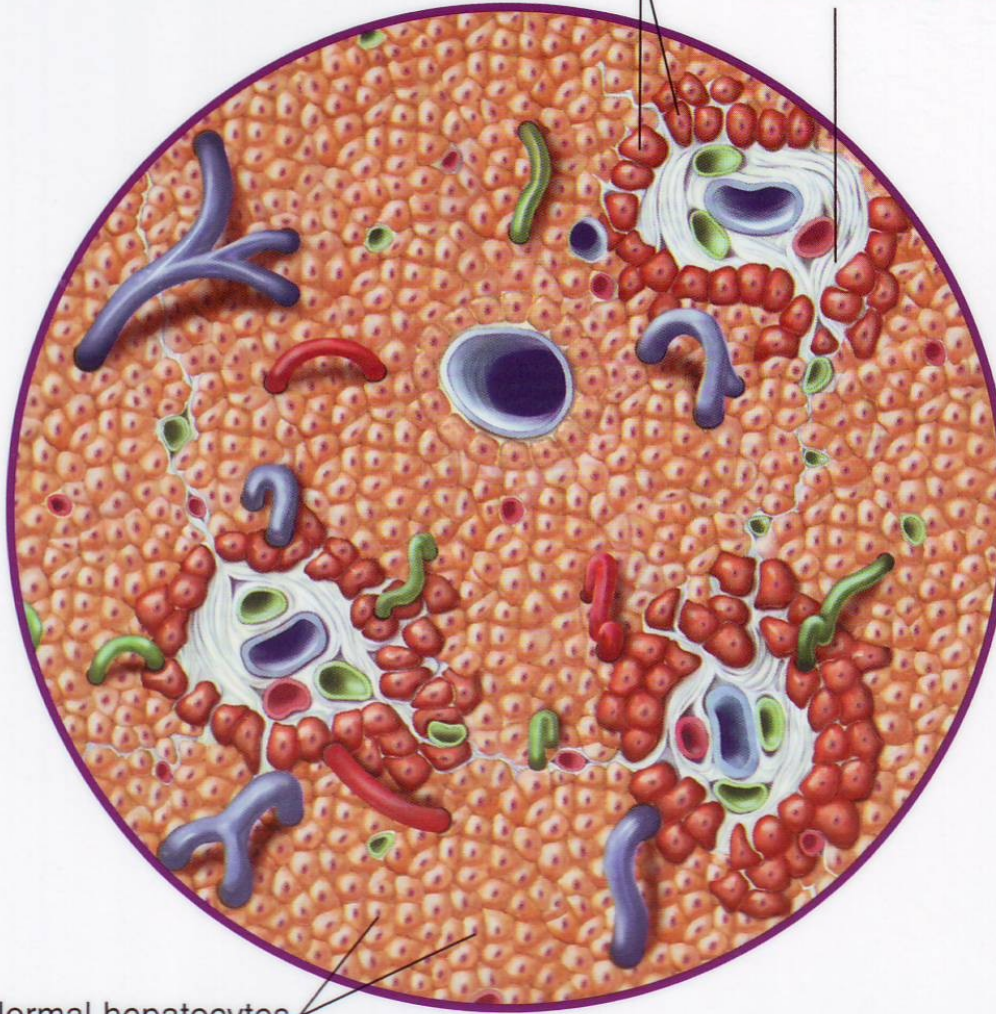
Jaterní fibróza



Mild Fibrosis

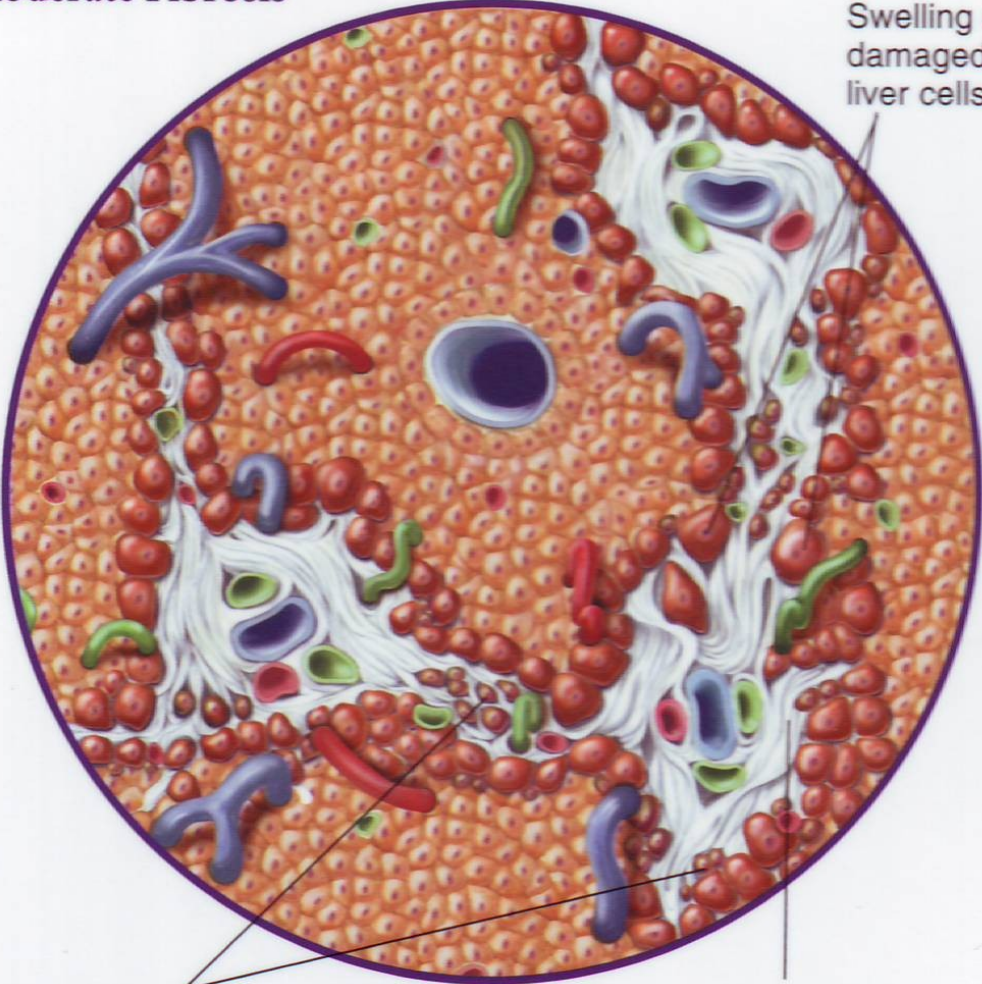
Mild swelling and inflammation of
damaged liver cells around portal areas

Development of
scar tissue (fibrosis)



Normal hepatocytes
(liver cells)

Moderate Fibrosis

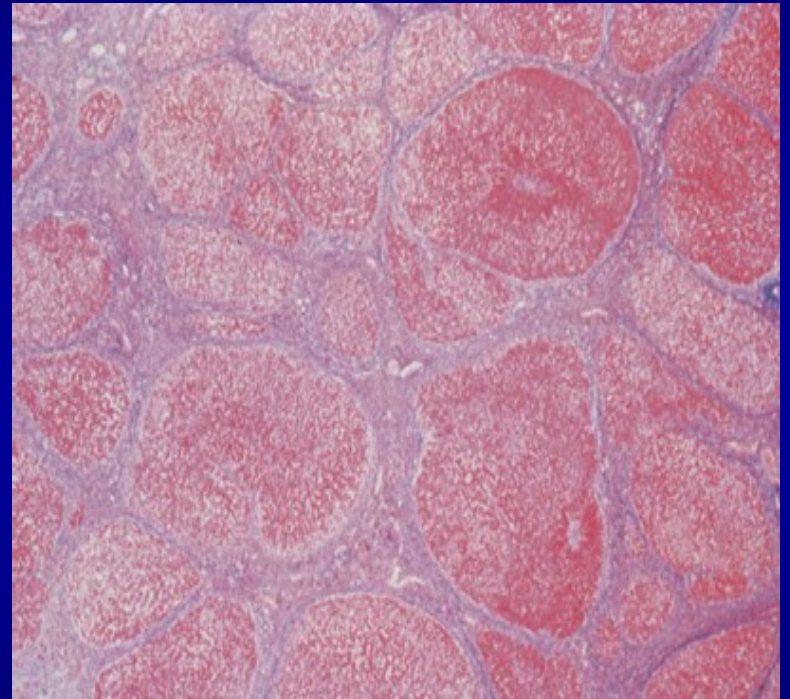
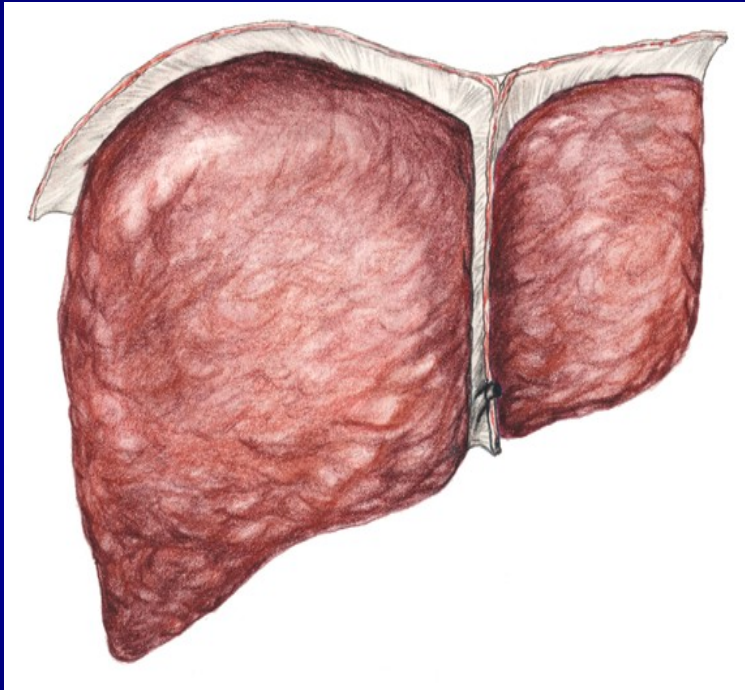


Swelling of
damaged
liver cells

Necrosis of liver cells

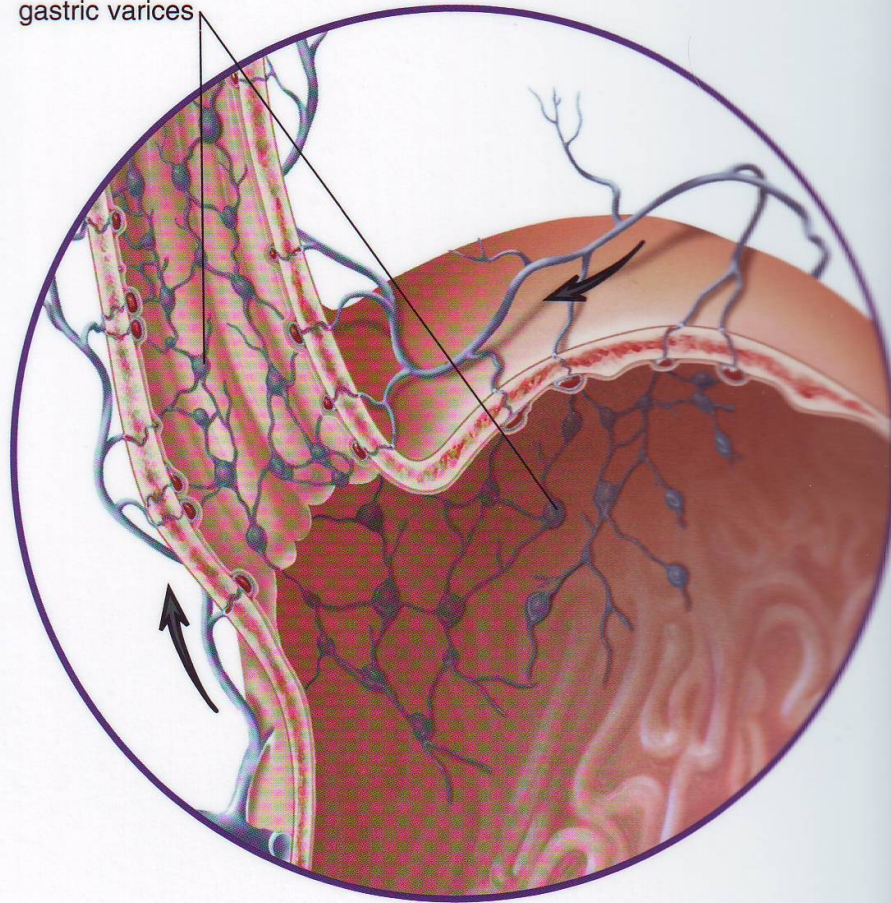
Fibrosis extending
between
portal areas

Jaterní cirhóza

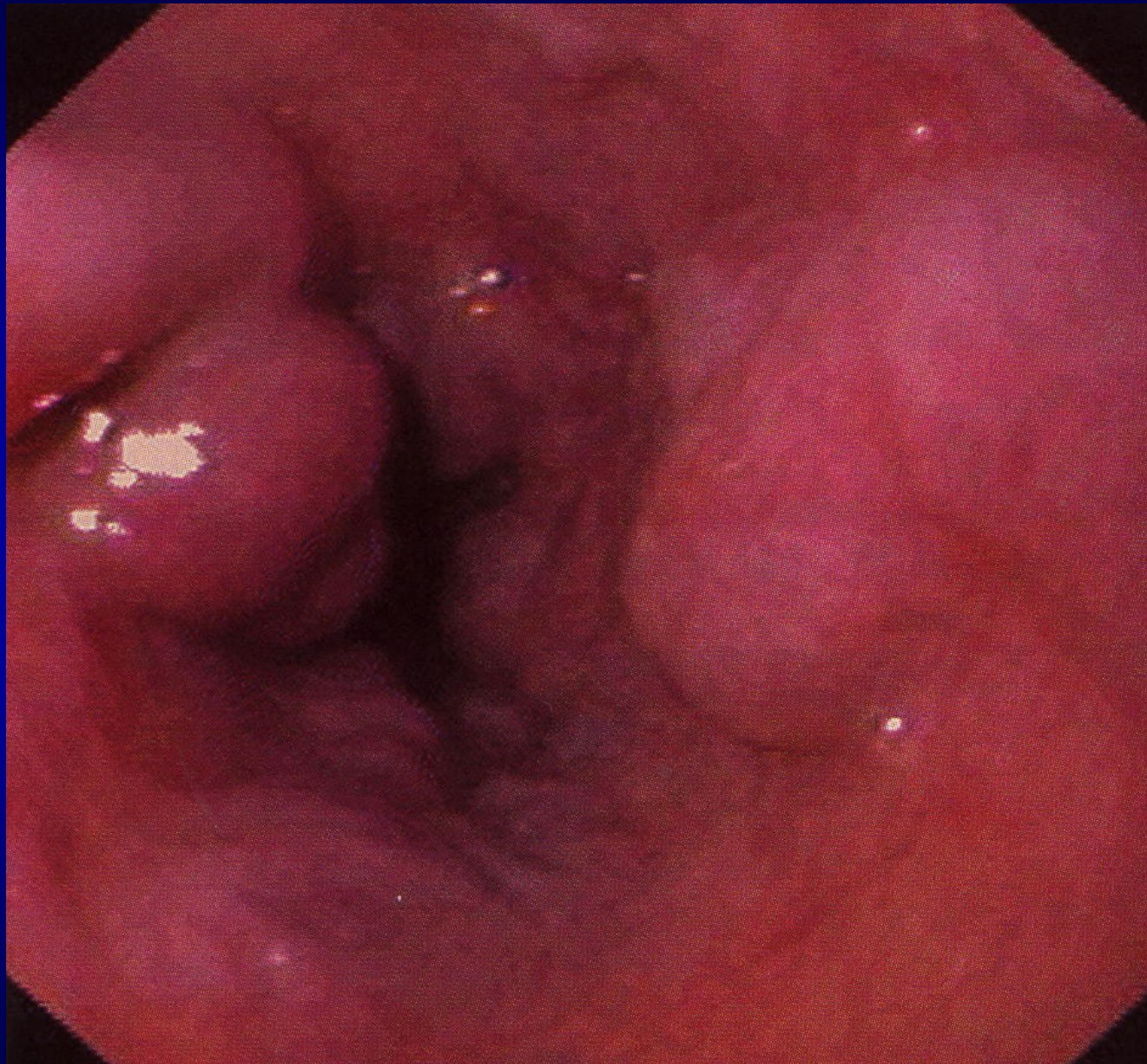


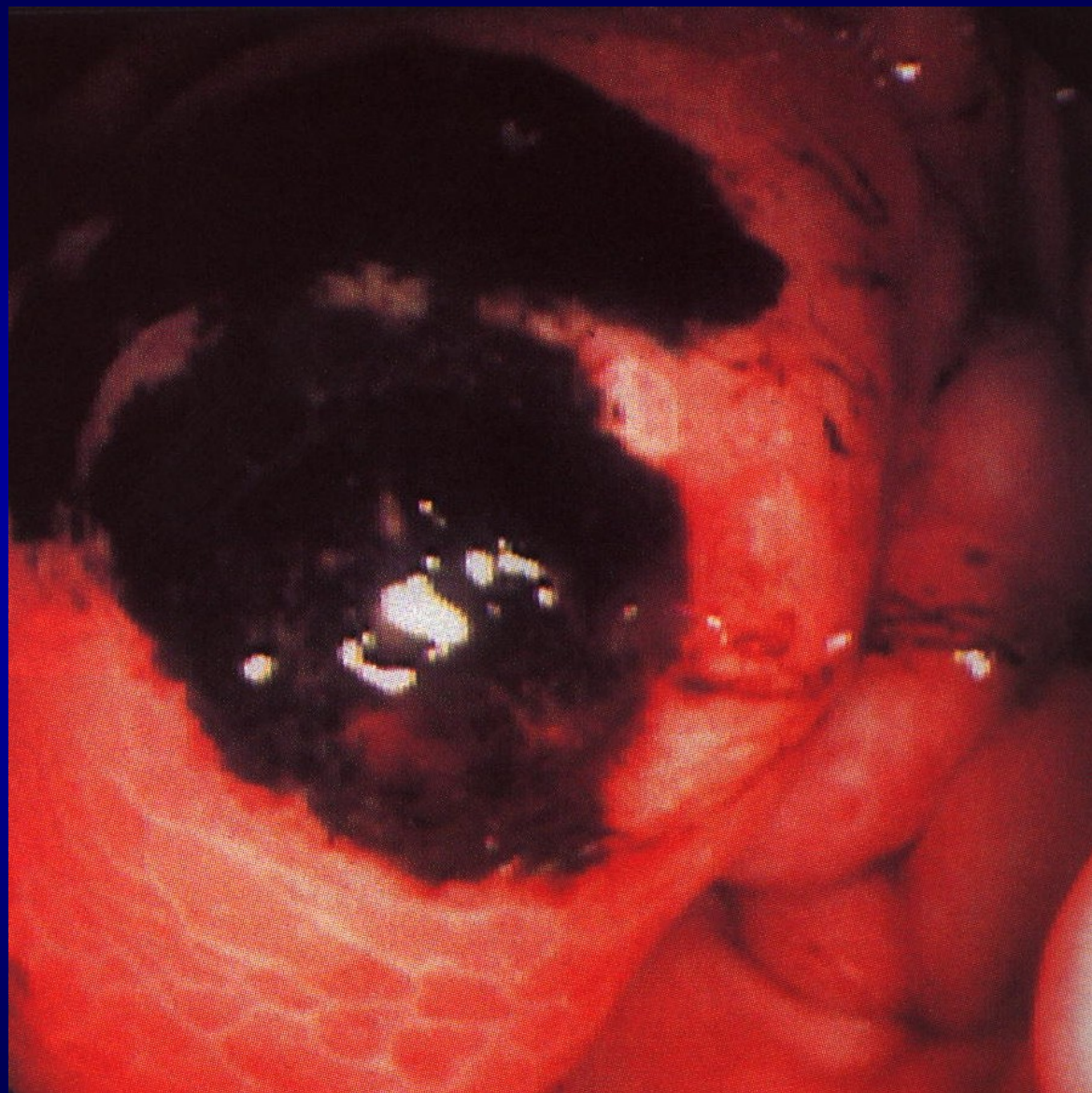
Development of Varices

Esophageal and
gastric varices





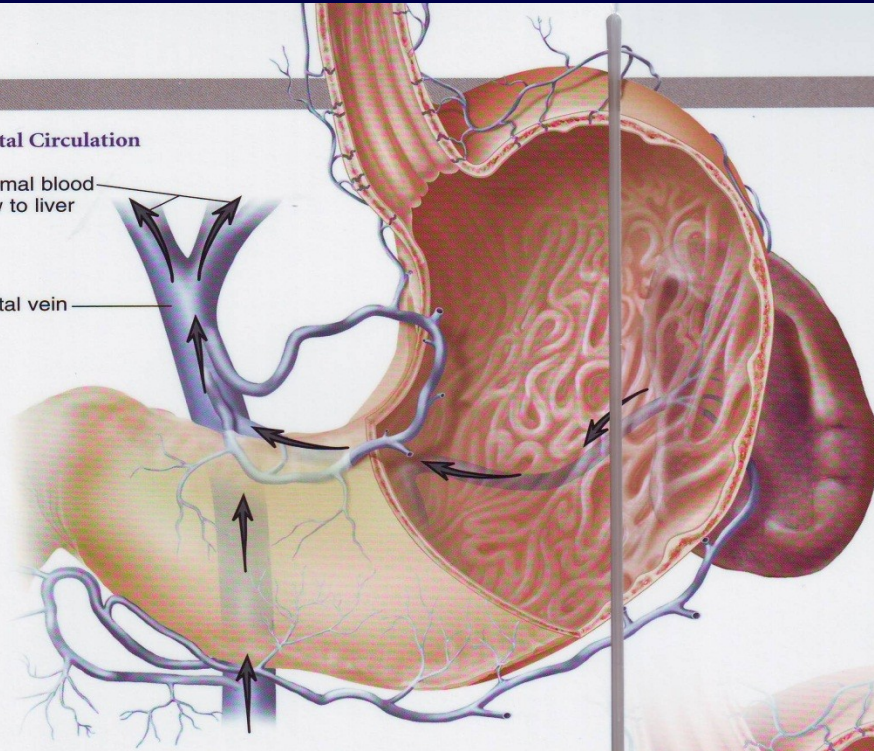




Portal Circulation

Normal blood flow to liver

Portal vein

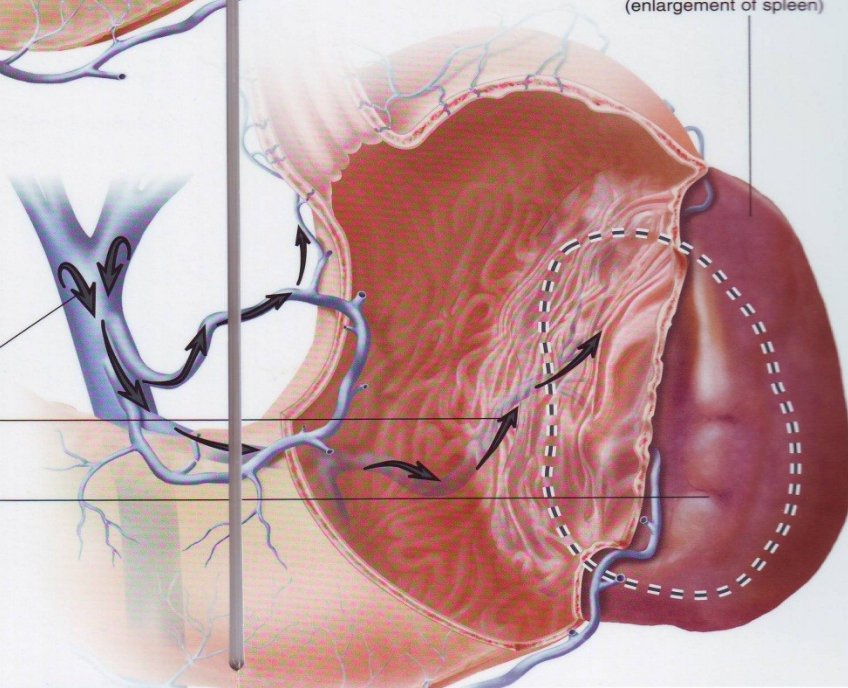


Splenomegaly
(enlargement of spleen)

Portal Hypertension

As pressure in portal vein rises, blood backs up into spleen

Size of normal spleen

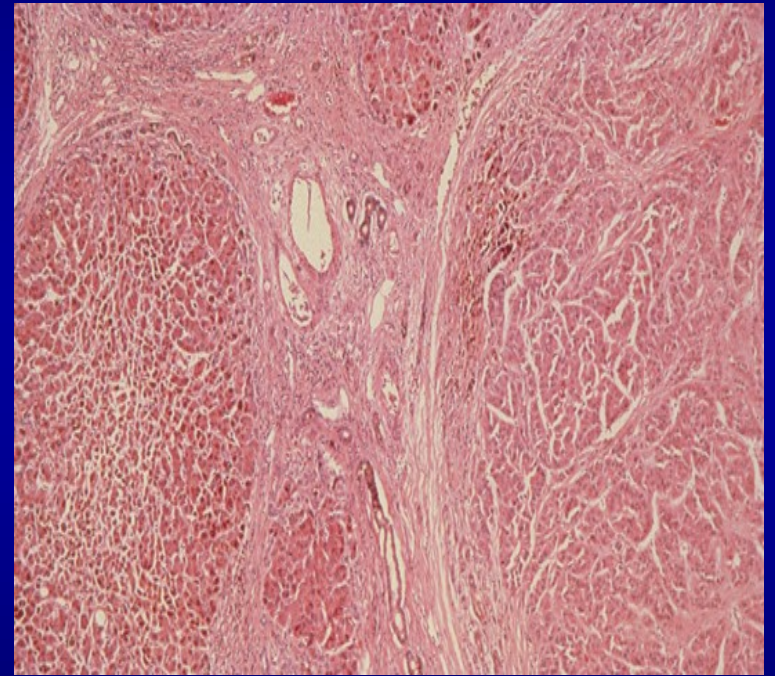
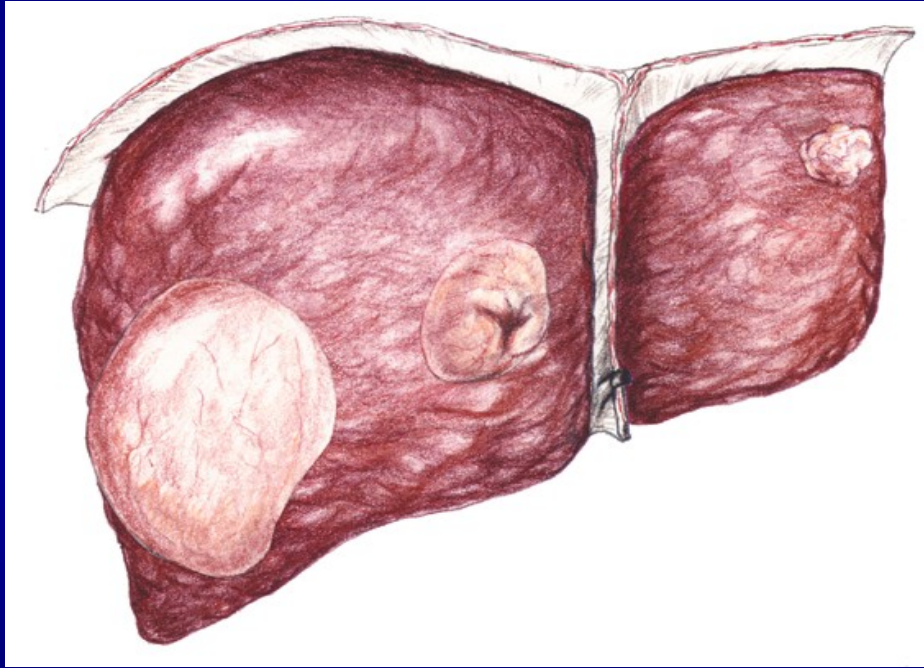








Karcinom jater

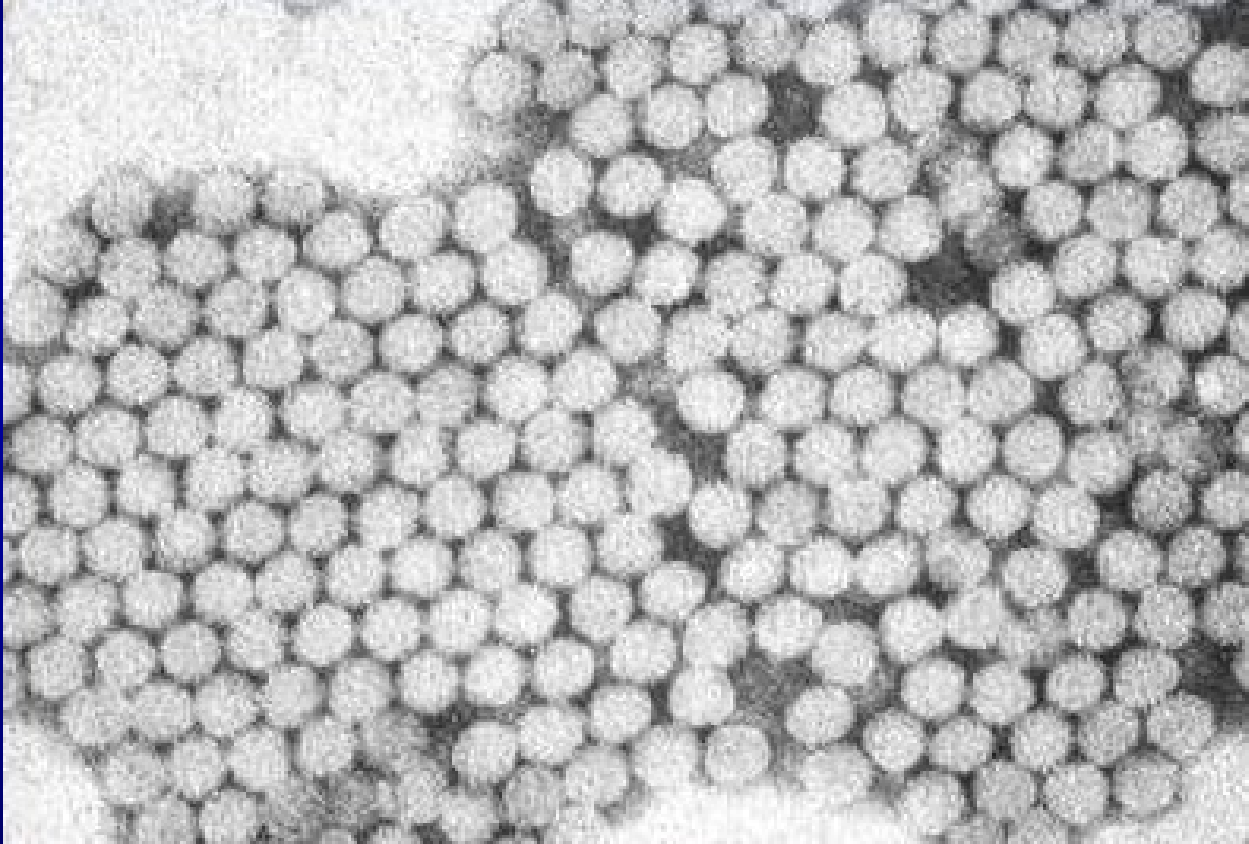




Virové hepatitidy v ČR 2005-2014

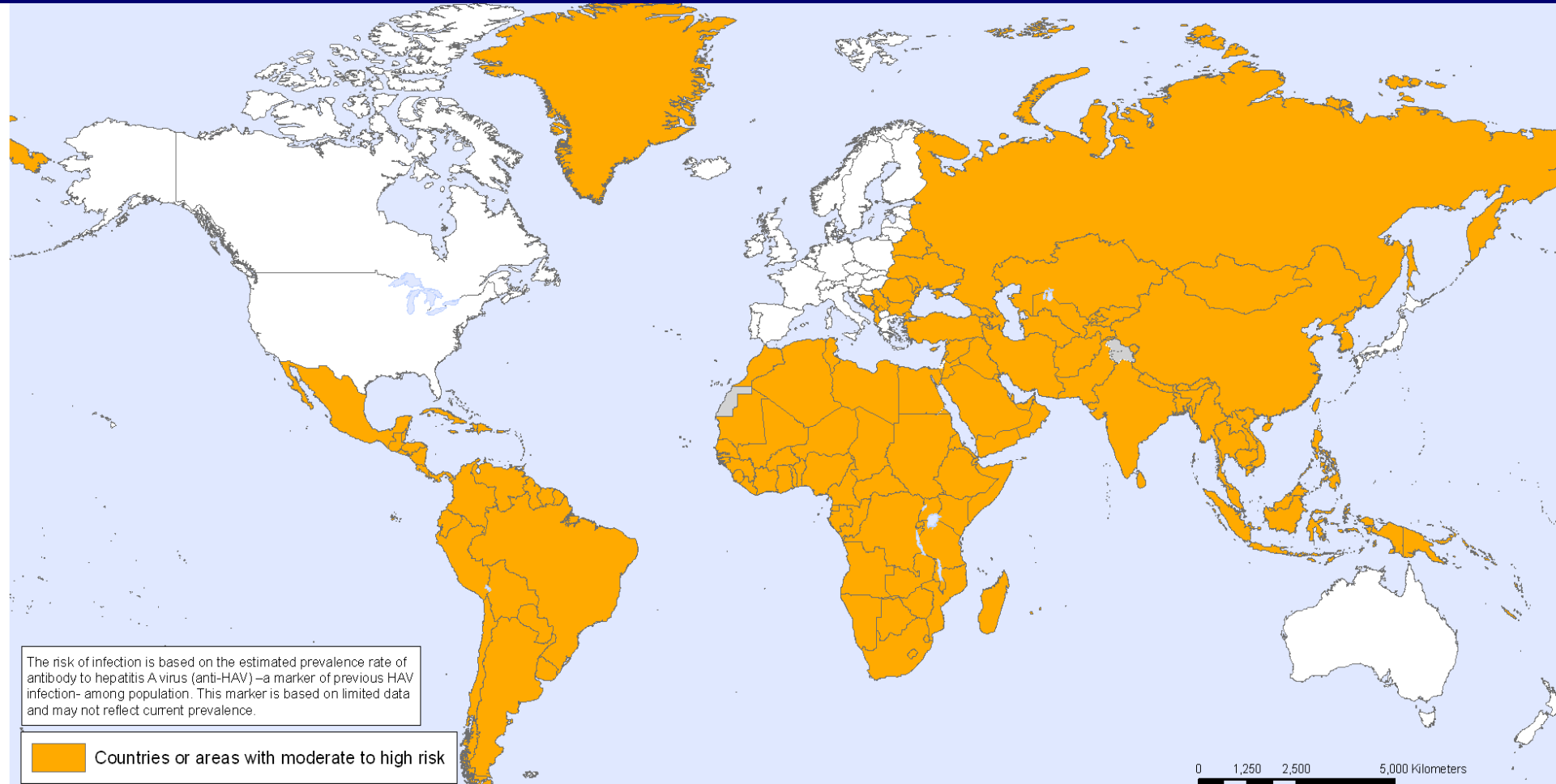
	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
VH A	322	132	128	1648	1104	862	264	284	348	673
VH B	361	307	307	306	247	244	192	154	133	105
VH C	844	1022	980	974	836	709	812	794	873	866
VH E	37	35	43	65	99	72	163	258	218	299

Virus hepatitidy A



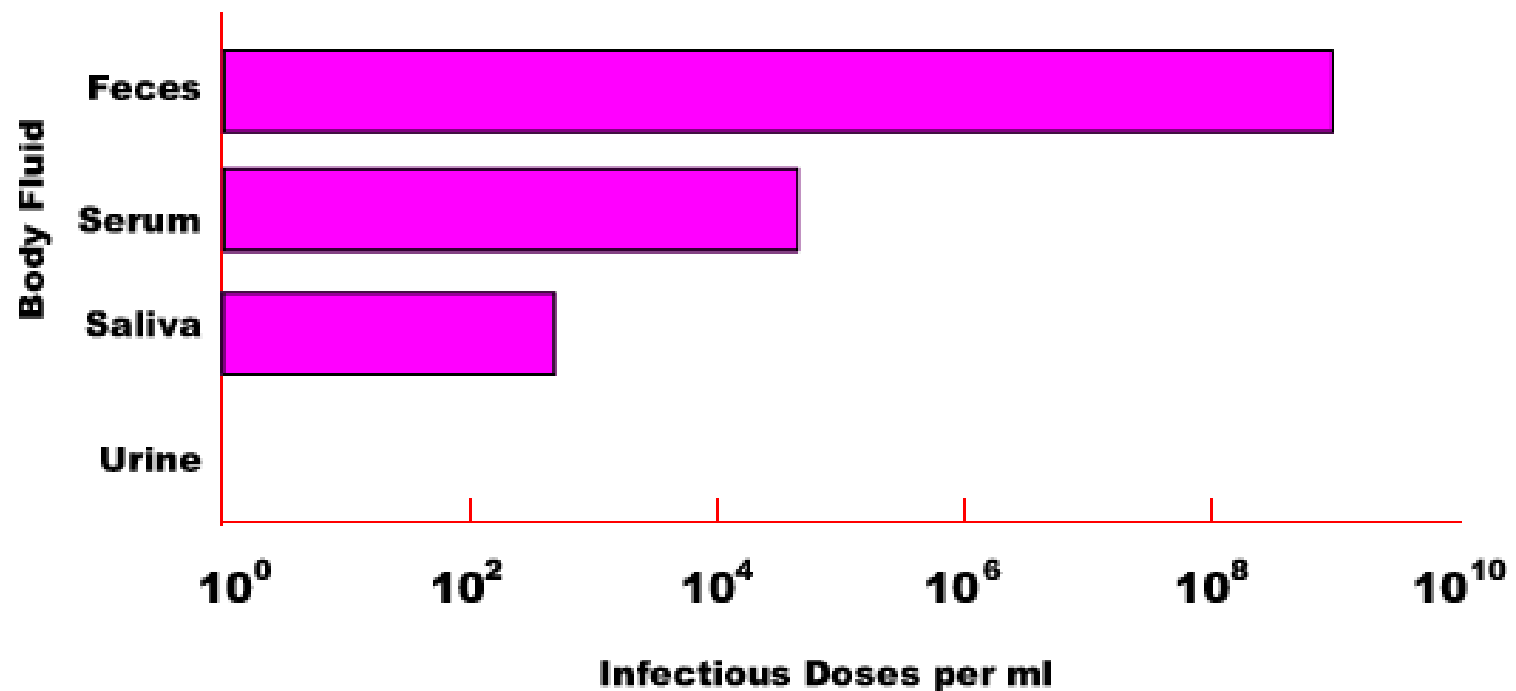
čeled' *Picornaviridae*, rod Hepatovirus – neobalený RNA, 27 nm

Globální výskyt hepatitidy A



Zdroj: WHO 2008

Koncentrace HAV v různých tělesných tekutinách



Source: Viral Hepatitis and Liver Disease 1984;9-2
J Infect Dis 1989; 160:887-890

VH A – epidemiologie

- **epidemie VH A** pronásledují člověka od nepaměti, zejména v souvislosti s válečnými konflikty nebo přírodními katastrofami
- **největší známá epidemie** – Šanghaj (1988) - více než 310 tisíc osob (konzumace sladkovodních měkkýšů)
- **v České republice** se v roce 1979 nakazilo ze zmrazených jahod (fekálně kontaminovaných) dovezených z Polska více než 40 tisíc lidí

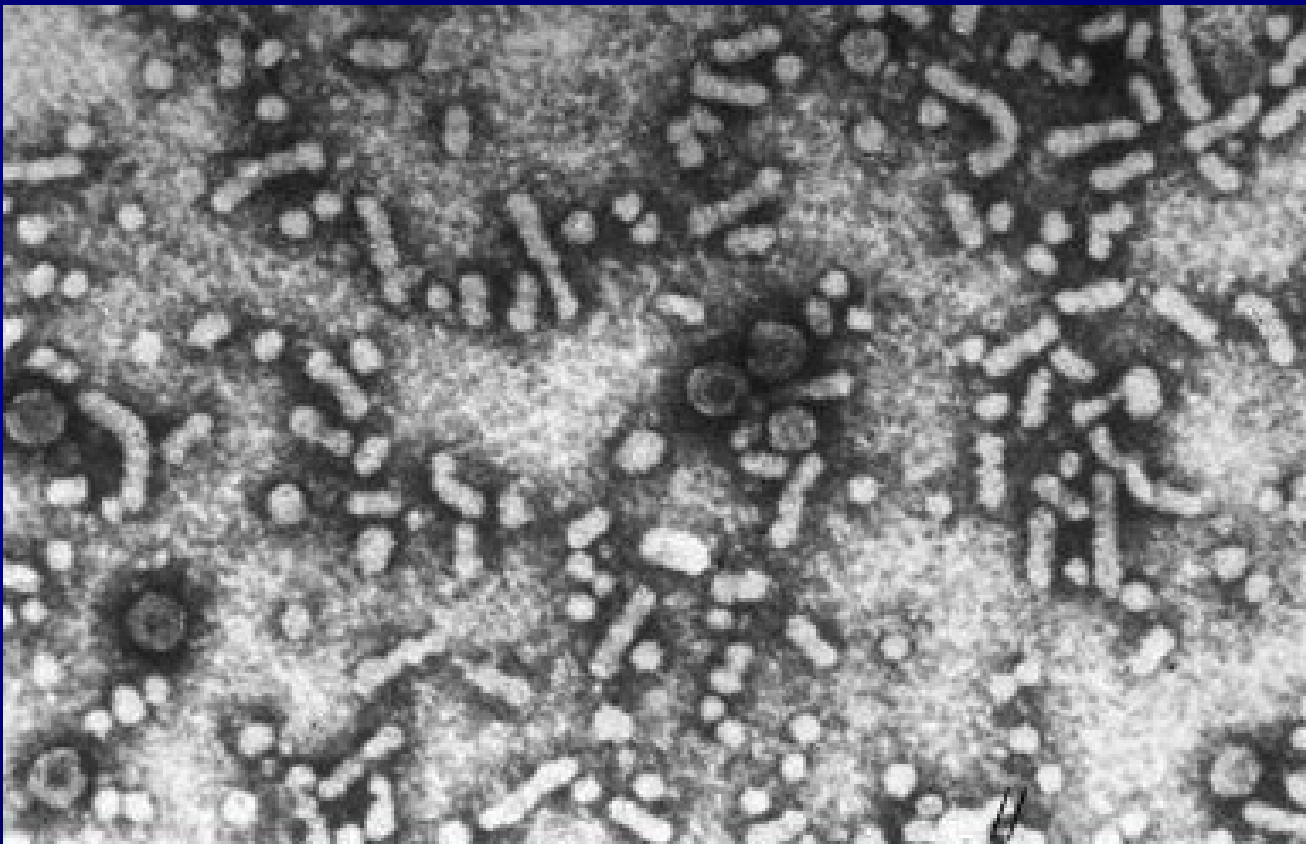
Prevence a profylaxe VH A

- **dobrá komunální a osobní hygiena**
- ✓ zajištění zásobování obyvatelstva nezávadnou pitnou vodou a potravinami a hygienické odstraňování splašků
- ✓ důkladné umývání rukou, zejména po použití sociálních zařízení
- řada turisticky atraktivních zemí představuje z hlediska virových hepatitid A a E velké riziko.
- ✓ **dodržovat doporučení : „cook it, peel it or forget it“**
- ✓ inaktivované vakcíny
- ✓ možná je současná vakcinace proti hepatitidě A a B pomocí kombinované vakcíny
- ✓ **k zajištění dlouhodobé imunity proti hepatitidě A jsou nutné dvě dávky vakcíny podané v intervalu 6-12 měsíců**

Klinický obraz VH A

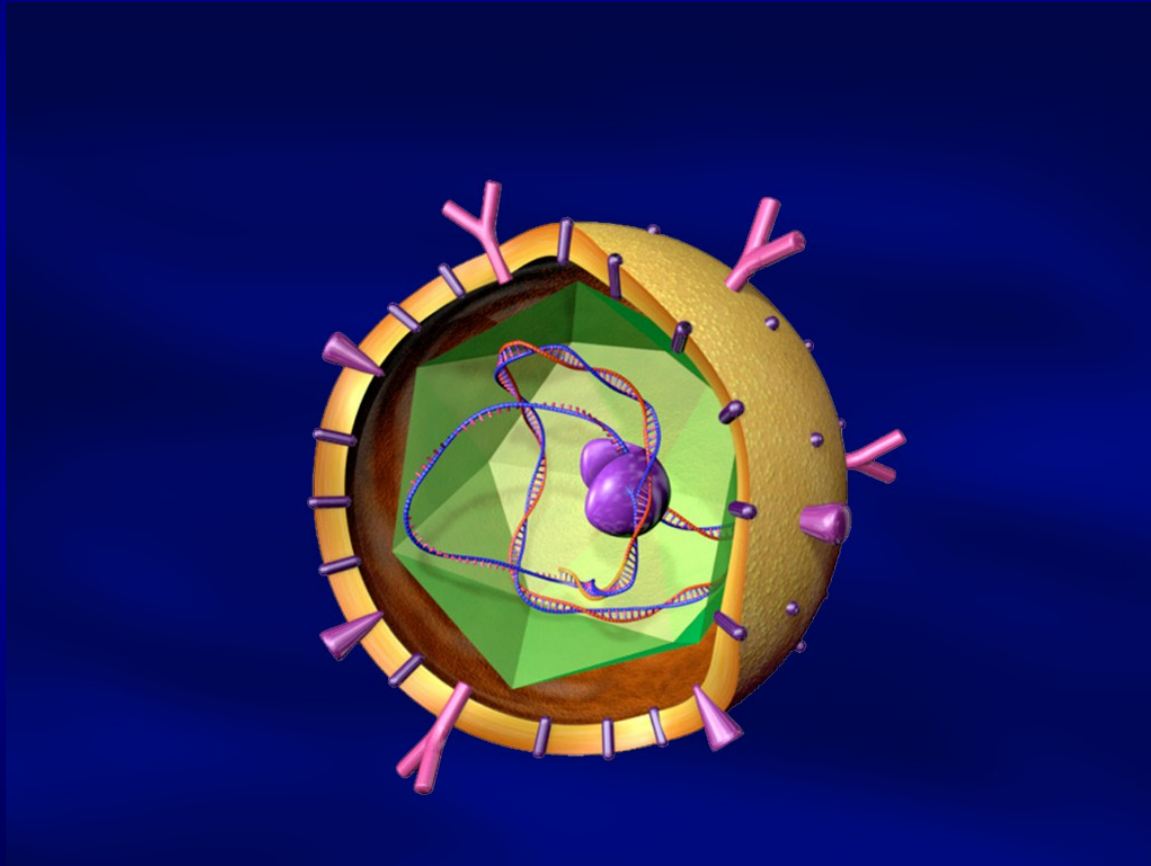
- ID 15 – 50 dní
- **prodromy** – hlavně horečka a GI symptomatologie
- **závažnost** klinického průběhu závisí na věku (lehký průběh v dětství, těžší v dospělosti)
- **ikterická forma** převažuje v dospělosti, anikterická v dětství
- **chronicita** není možná

Virus hepatitidy B

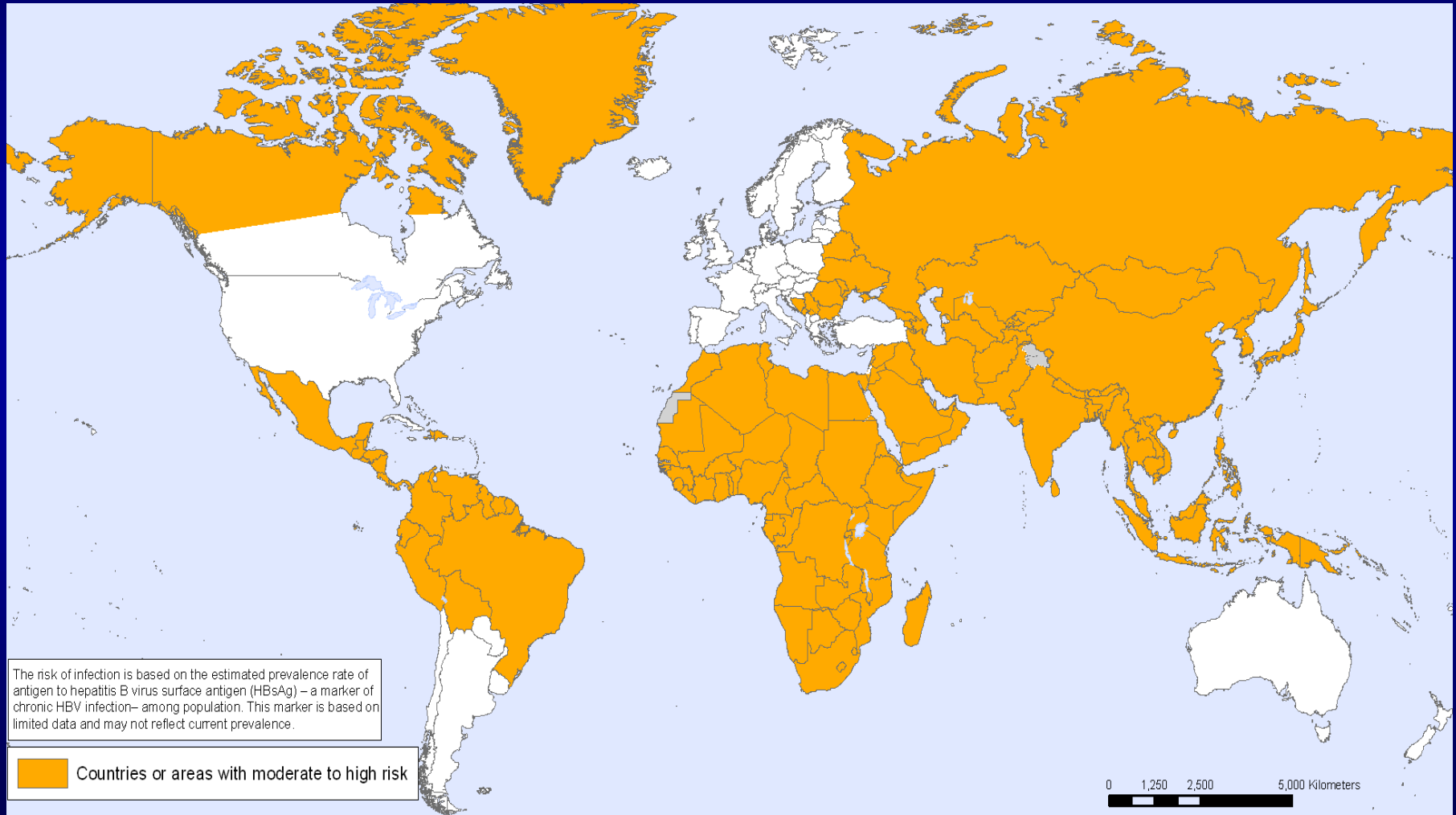


čeleď *Hepadnaviridae*, obalený DNA, 42 nm

Virus hepatitis B



Globální výskyt chronické infekce HBV

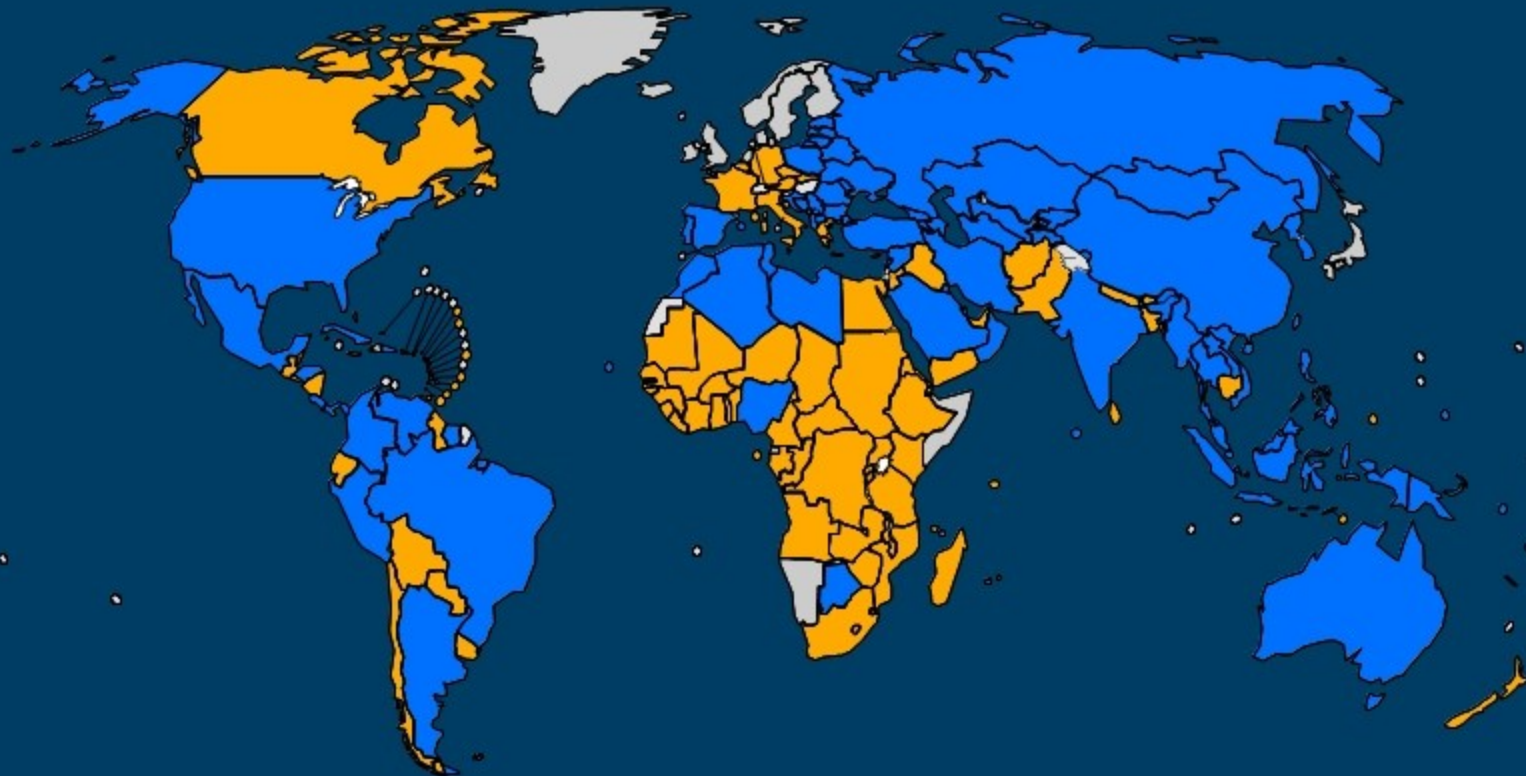


Virová hepatitida B ve světě




- jeden z největších globálních zdravotnických problémů současnosti
 - ✓ více než 2 miliardy infikovaných během života
 - ✓ 350-400 miliónů chronicky infikovaných osob - Čína (125 milionů), Brazílie (3,7 milionu), Korea (2,6 milionů), Japonsko (1,7 milionu), USA (více než 1 milion), Itálie (900 tisíc).
 - ✓ 25-40 % chroniků má CIH nebo HCC
 - ✓ 50 tisíc úmrtí ročně na fulminantní hepatitidu, 0,5-1,0 milion na CIH nebo HCC
 - ✓ plošná vakcinace – 177 zemí světa (2008)



Countries using HepB in national immunization schedule, 2008



Source: WHO/IVB database, 193 WHO Member States.
Data as of August 2009
Date of slide: 24 November 2009

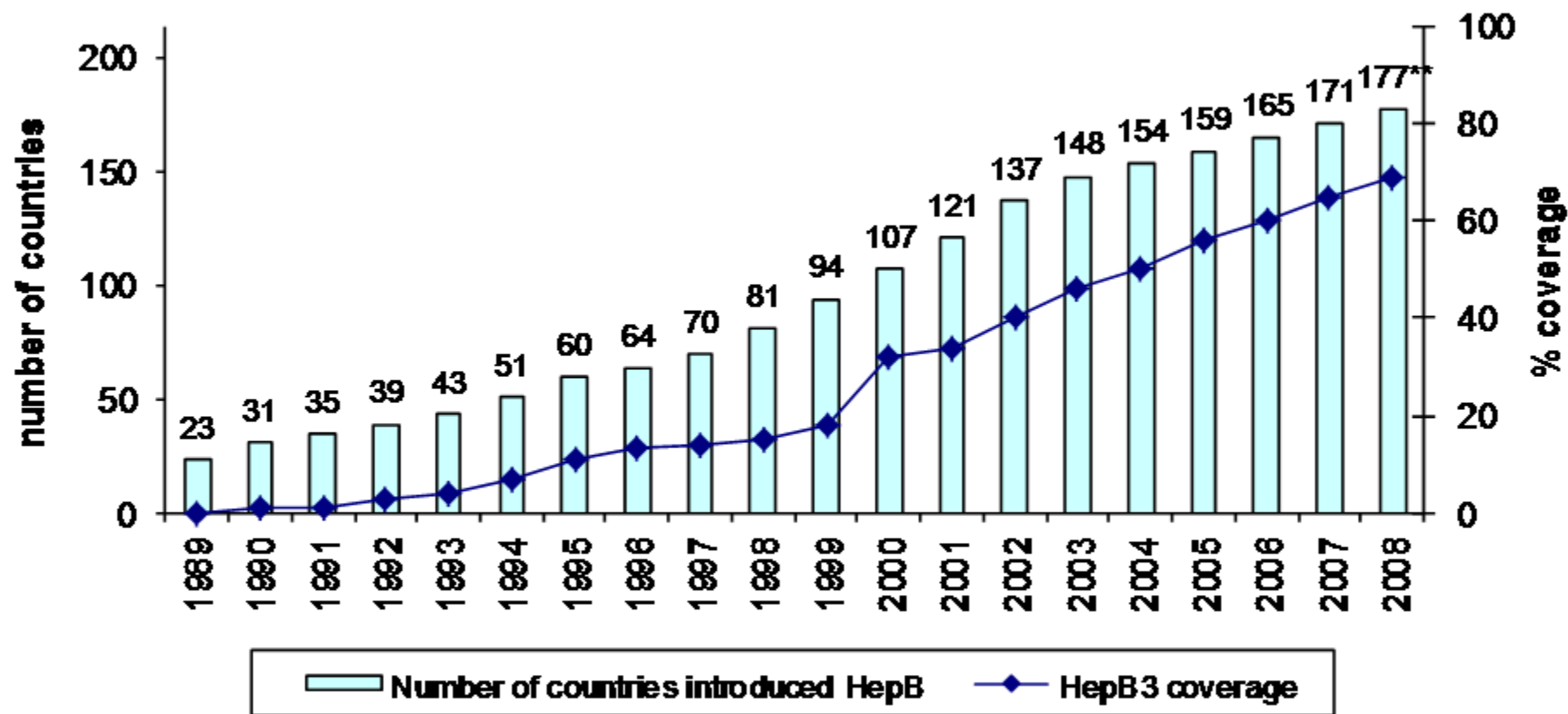
-  No HepB (16 countries¹ or 8%)
-  HepB no Birth Dose (92 countries² or 48%)
-  HepB with Birth Dose (85 countries³ or 44%)

¹includes three countries with adolescent immunization
²includes 21 countries with partial introduction
³includes India with partial introduction

The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the endorsement of any specific viewpoint or the position of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not be full agreement.
© WHO 2009. All rights reserved.



Number of countries having introduced HepB vaccine* and global infant coverage, 1989-2008



* Year of introduction can be the year of partial introduction

** Includes India and Sudan with partial introduction excluding 3 countries where HepB administered for adolescence

Source: WHO/UNICEF coverage estimates 1980-2008, August 2009, 193 WHO Member States. Date of slide: August 2009





Virová hepatitida B u nás

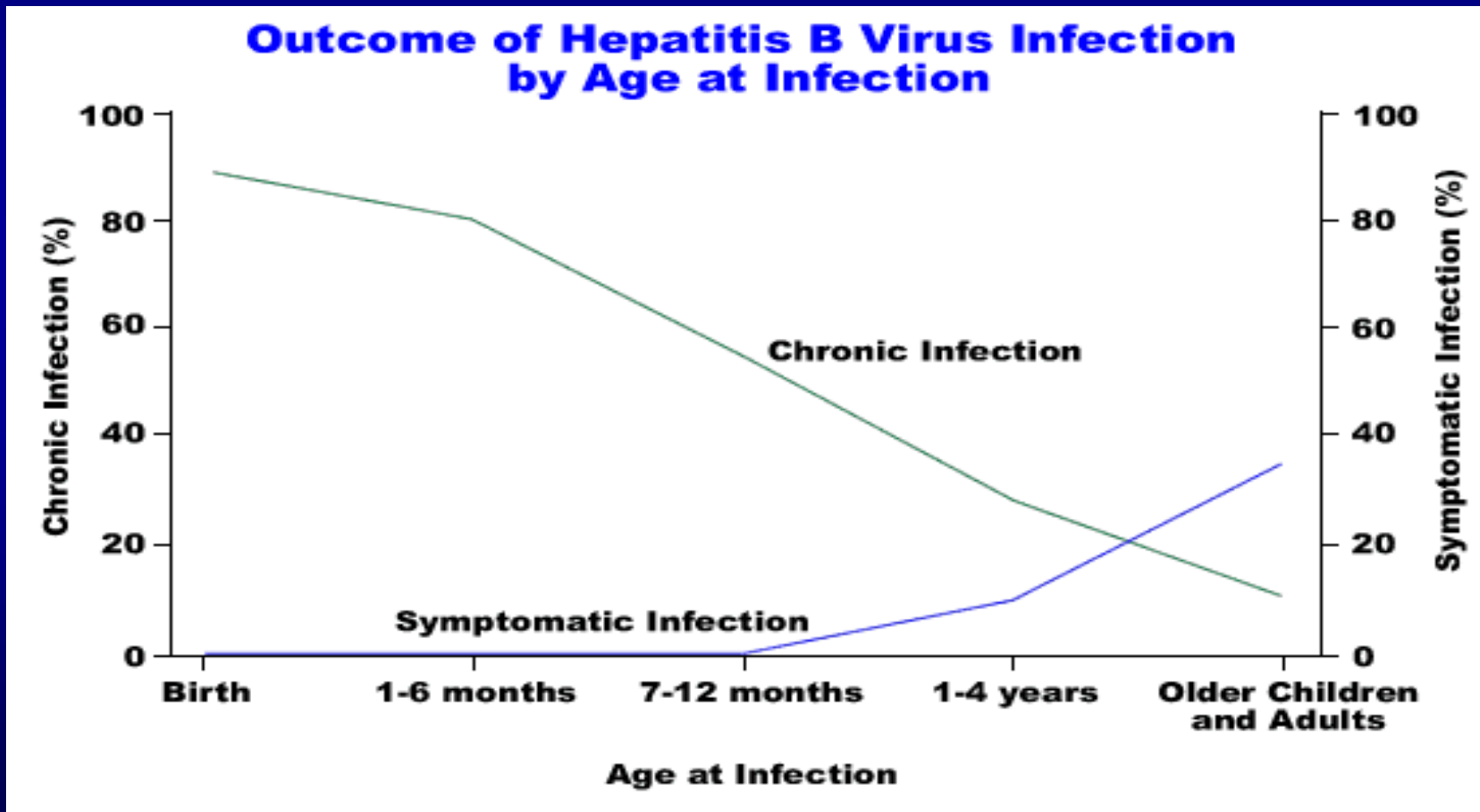
- stále významná infekce, i když incidence i prevalence klesá
- ✓ prevalence chronicky infikovaných osob 0,56% (2001), pokles oproti roku 1996 (0,66%)
- ✓ prevalence anamnestických protilátek 5,59% (2001) pokles oproti roku 1996 (6,95%)
- ✓ dlouhodobá vakcinace rizikových skupin obyvatelstva (zdravotníci, novorozenci HBsAg pozitivních matek, HD...)
- ✓ od roku 2001 plošná vakcinace všech novorozenců a dětí ve věku 12 let

Epidemiologie VH B

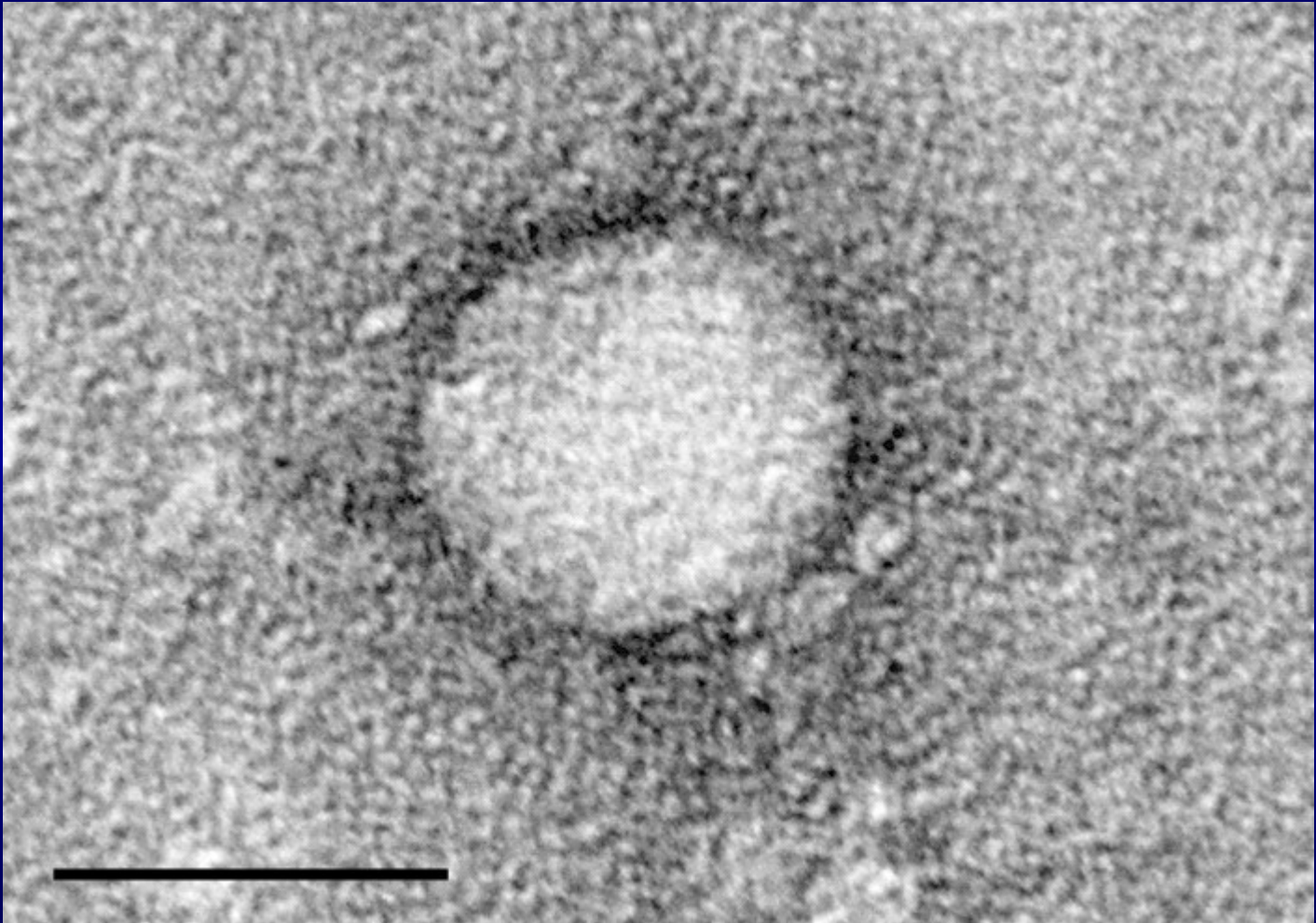
- Přenos infekce v rozvinutých zemích
 - ✓ sexuálním stykem
 - ✓ kontaminovanými jehlami a stříkačkami
 - ✓ orgánovými a tkáňovými transplantáty
 - ✓ krví a krevními produkty
 - ✓ vertikálně
- Kdo je především v riziku infekce v rozvinutých zemích?
 - ✓ promiskuitní osoby
 - ✓ injekční uživatelé drog



Tíže onemocnění a pravděpodobnost přechodu do chronicity dle věku

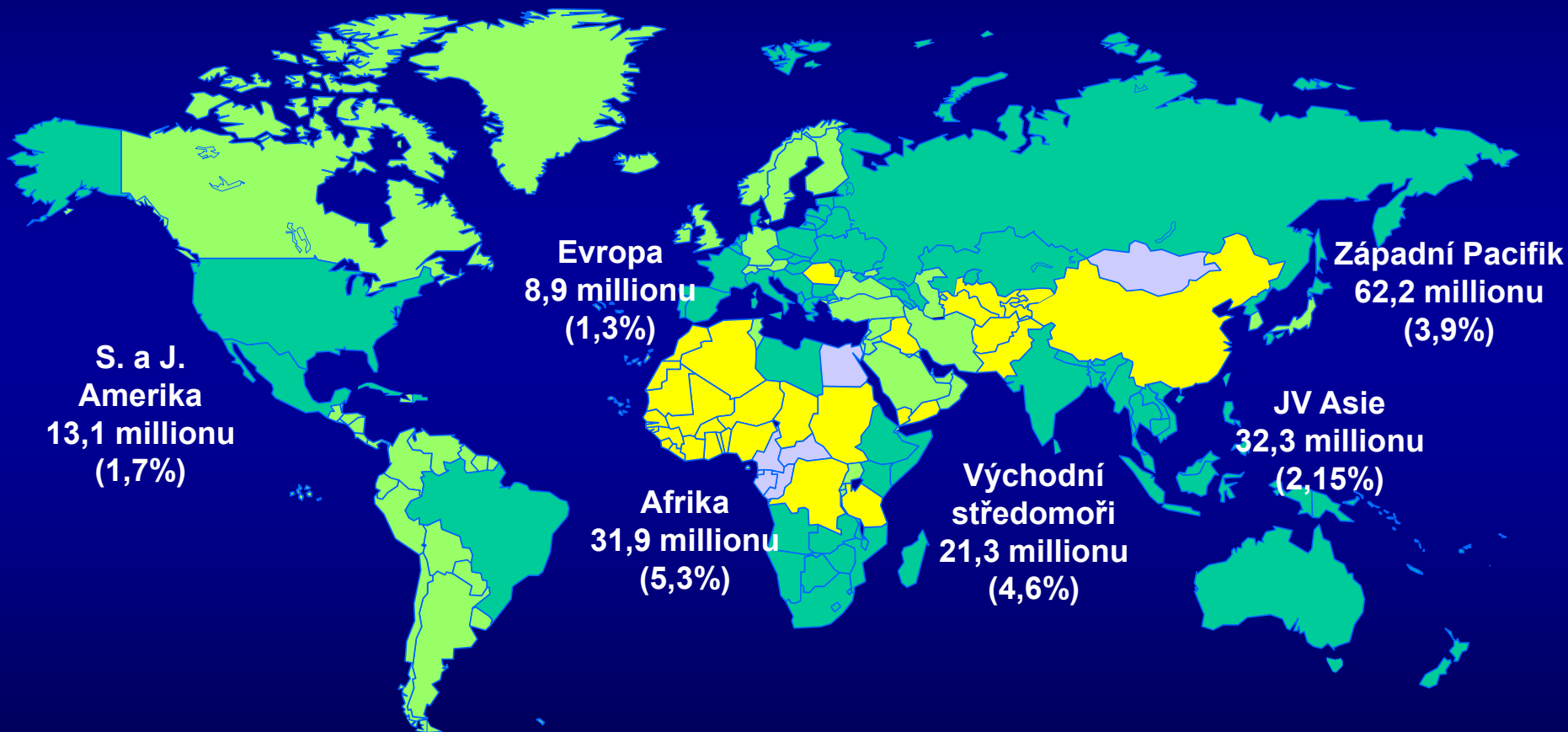


Virus hepatitidy C



Čeďed' *Flaviviridae*, rod Hepacivirus, obalený RNA virus 60 nm

Odhadem 170 milionů infikovaných HCV

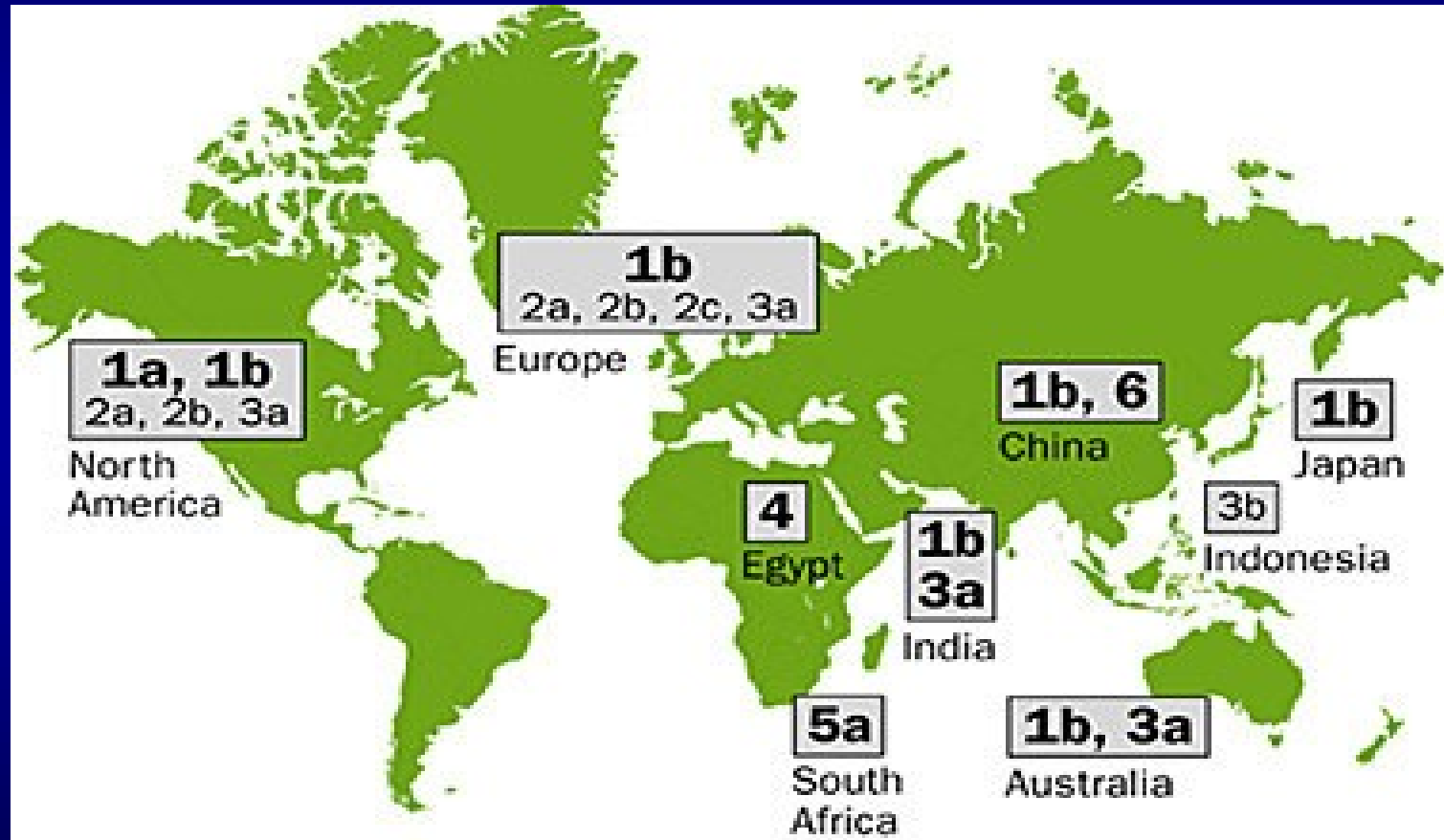


World Health Organization. Wkly Epid Rec .1999;74:425-427. World Health Organization. Hepatitis C: Global Prevalence: Update. 2003. Farci P, et al. Semin Liver Dis. 2000;20:103-126. Wasley A, et al. Semin Liver Dis. 2000;20:1-16.

Epidemiologie HCV

- Celosvětově
 - ✓ asi 160 milionů infikovaných
 - ✓ Prevalence 2,35%
- EU
 - ✓ 7-9 milionů infikovaných
 - ✓ prevalence 0,4-3,5%
 - ✓ velké geografické rozdíly
 - ✓ vyšší výskyt na jihu a východě Evropy
- ČR
 - ✓ 2001 – prevalence 0,2%, každý 500. občan infikovaný

Distribuce genotypů HCV



Epidemiologie hepatitidy C

- přenos:
 - ✓ krví a krevními produkty
 - ✓ kontaminovanými jehlami a stříkačkami
 - ✓ sexuálně (vzácně)
 - ✓ vertikálně (vzácně)
- Kdo je především v současnosti ohrožen VH C?
 - ✓ injekční uživatelé drog
- onemocnění je většinou diagnostikováno až v chronickém stadiu



Pacienti se zvýšeným rizikem hepatitidy C

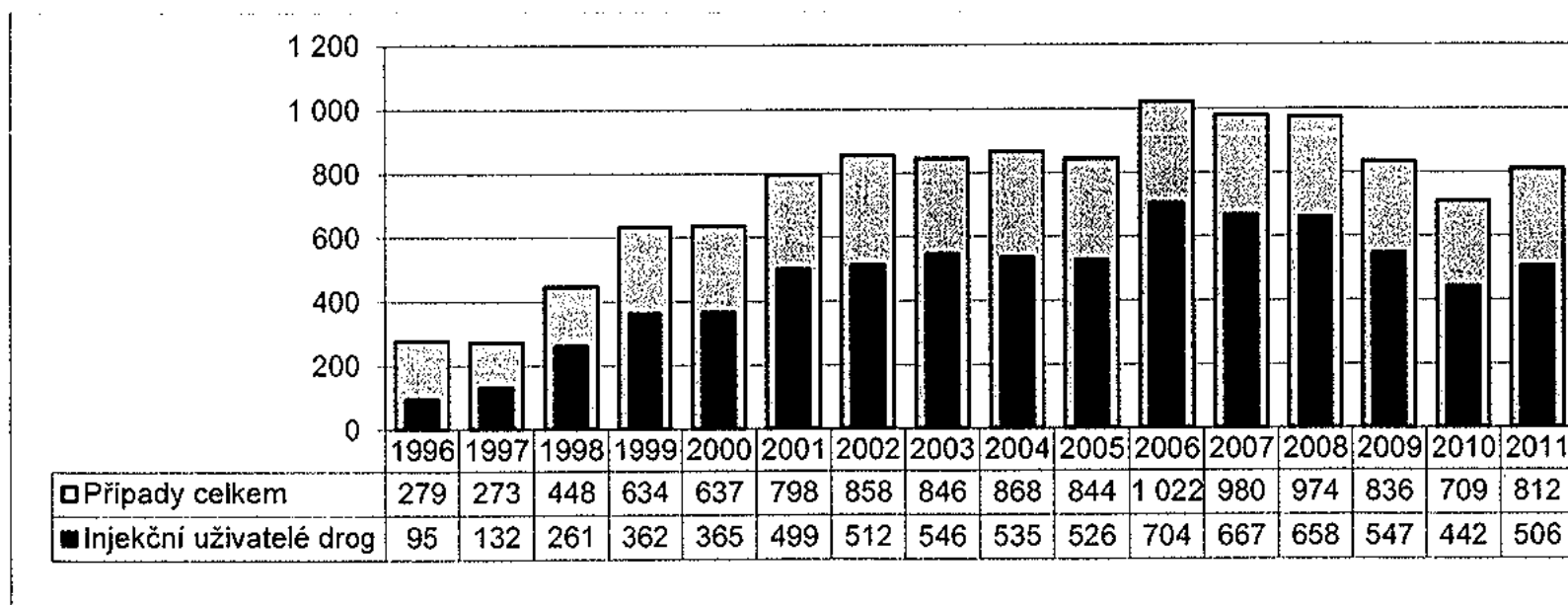
- ✓ narkomani s parenterální aplikací drog (i když udávají třeba jen jednorázové experimentování s drogami)
- ✓ příjemci krevních transfuzí a transplantátů před rokem 1992 (zejména hemofilici)
- ✓ hemodialýzovaní pacienti
- ✓ osoby operované před rokem 1992 - často dostaly krevní transfuzi a neví o tom (totéž platí i pro ženy, které rodily před tímto datem)
- ✓ tetování (zejména v amatérských podmínkách - na vojně, ve vězení), nebo s piercingem
- ✓ po výkonu trestu odnětí svobody
- ✓ zdravotníci provádějící invazivní zákroky spojené s rizikem poranění a infikování od pacienta
- ✓ osoby, které se poranily o pohozené injekční jehly nebo jiné nebezpečné nástroje s možnou kontaminací krví

Infekce HCV u IUD v ČR

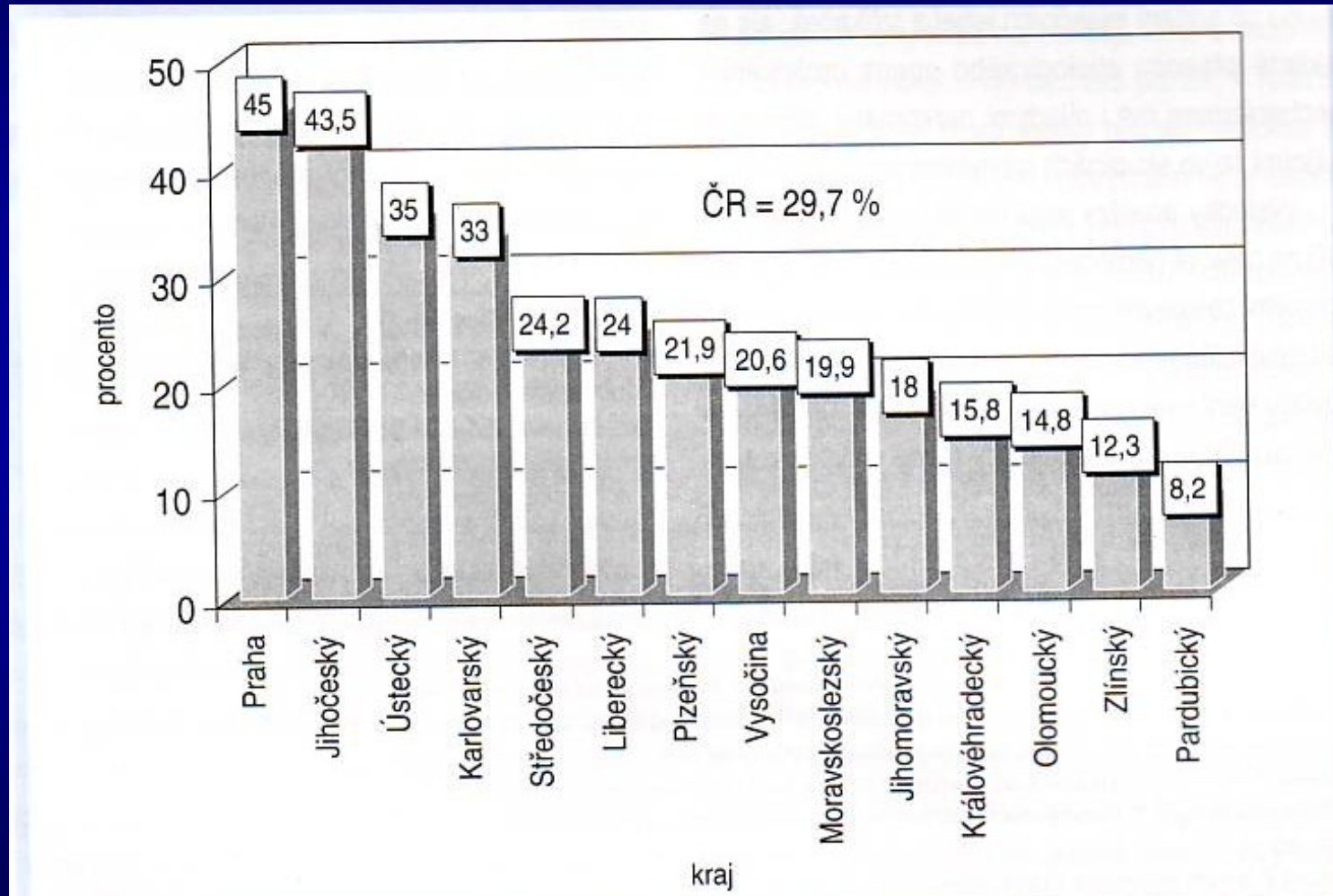
- 2011
 - ✓ odhad problémových uživatelů drog 40 200, z toho 38 600 injekčních
 - ✓ nárůst pervitinu (30 900), pokles opiátů (9 300)
 - ✓ nejvíce problémových uživatelů drog v Praze (8-10 000) a Ústeckém kraji (přes 6 000)

Incidence nově poznané infekce HCV mezi IUD v ČR

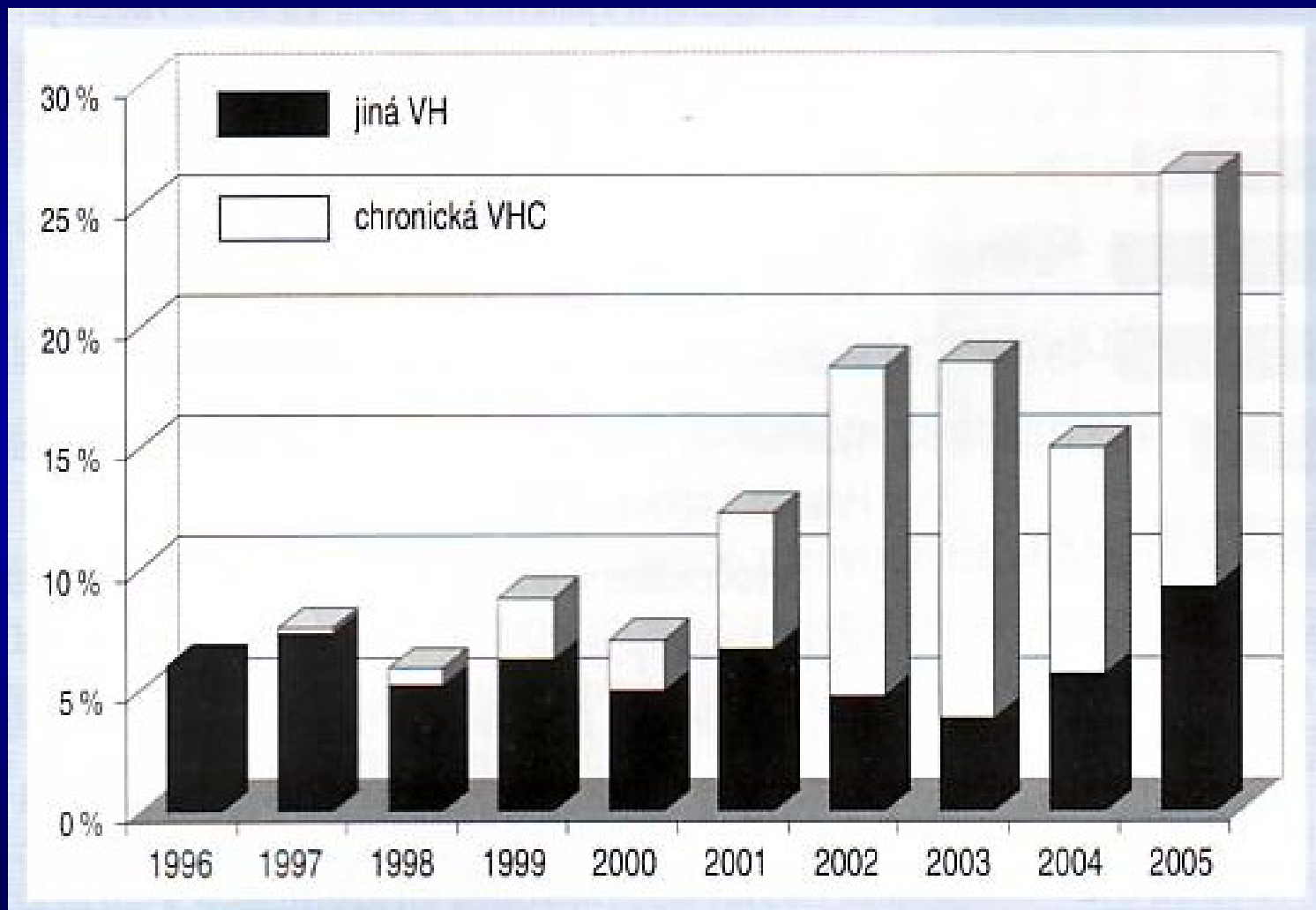
graf 3: Hlášená incidence akutní a chronické VHC celkem a u injekčních uživatelů drog v ČR v l. 1996–2011 (podle dat poskytnutých SZÚ Praha, 2012, nepublikováno)



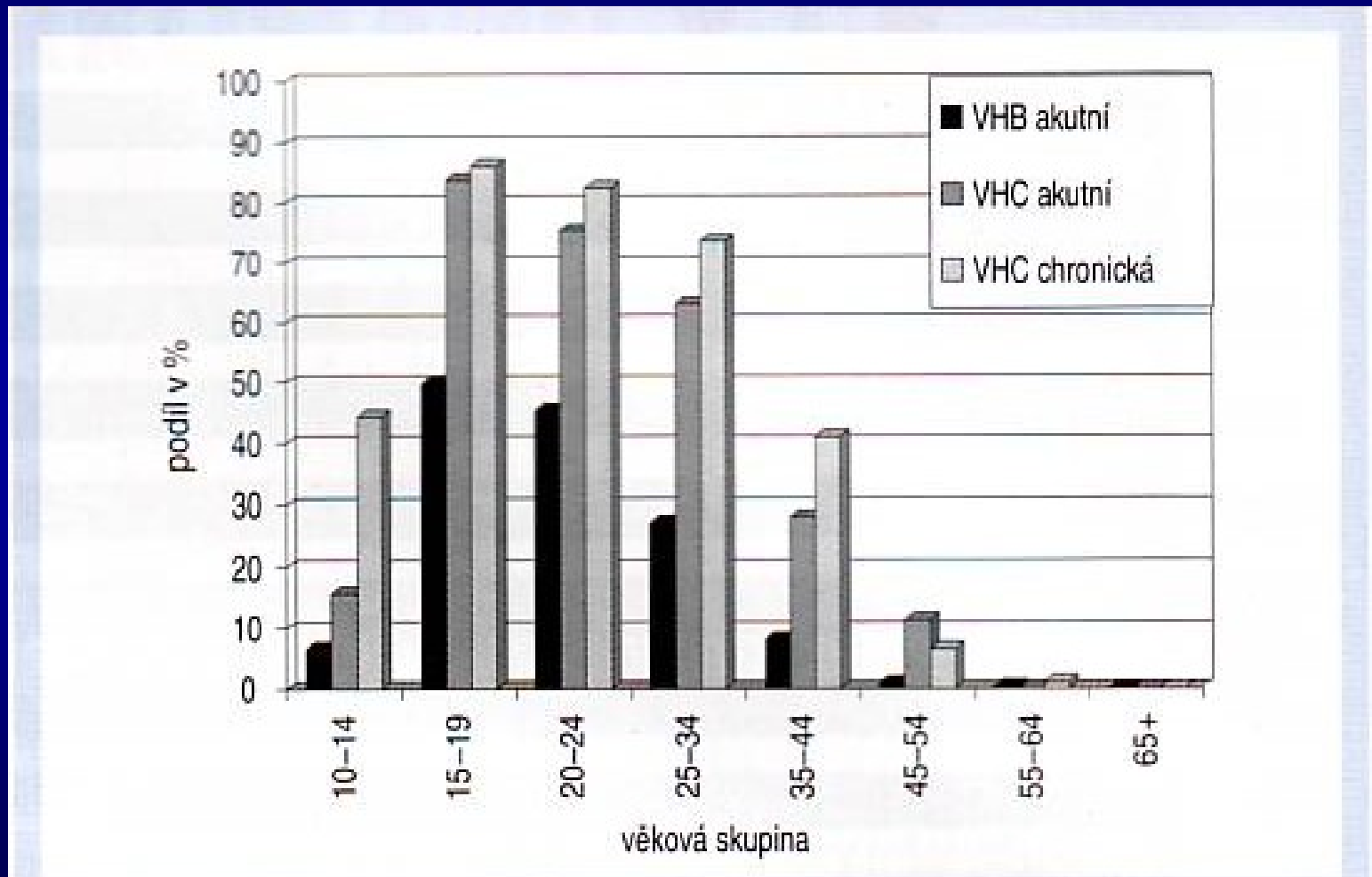
Podíl IUD na celkovém počtu hlášených VH v různých krajích – EPIDAT 1996-2005



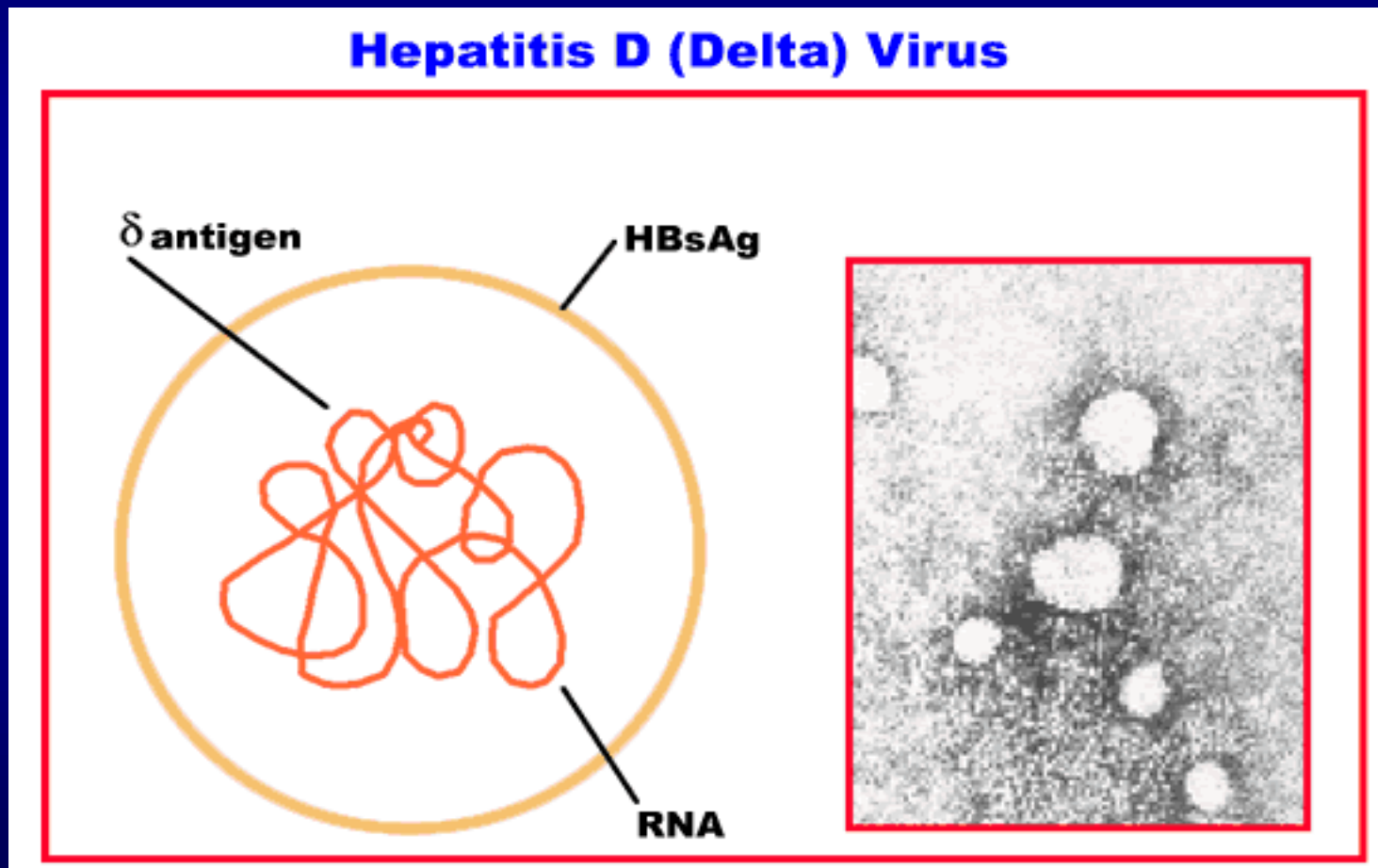
Podíl osob ve výkonu trestu na celkovém počtu VH u IUD – EPIDAT 1996-2005



Podíl IUD na celkovém počtu hlášených VH dle věku a dg – EPIDAT 1996-2005



Virus hepatitidy D



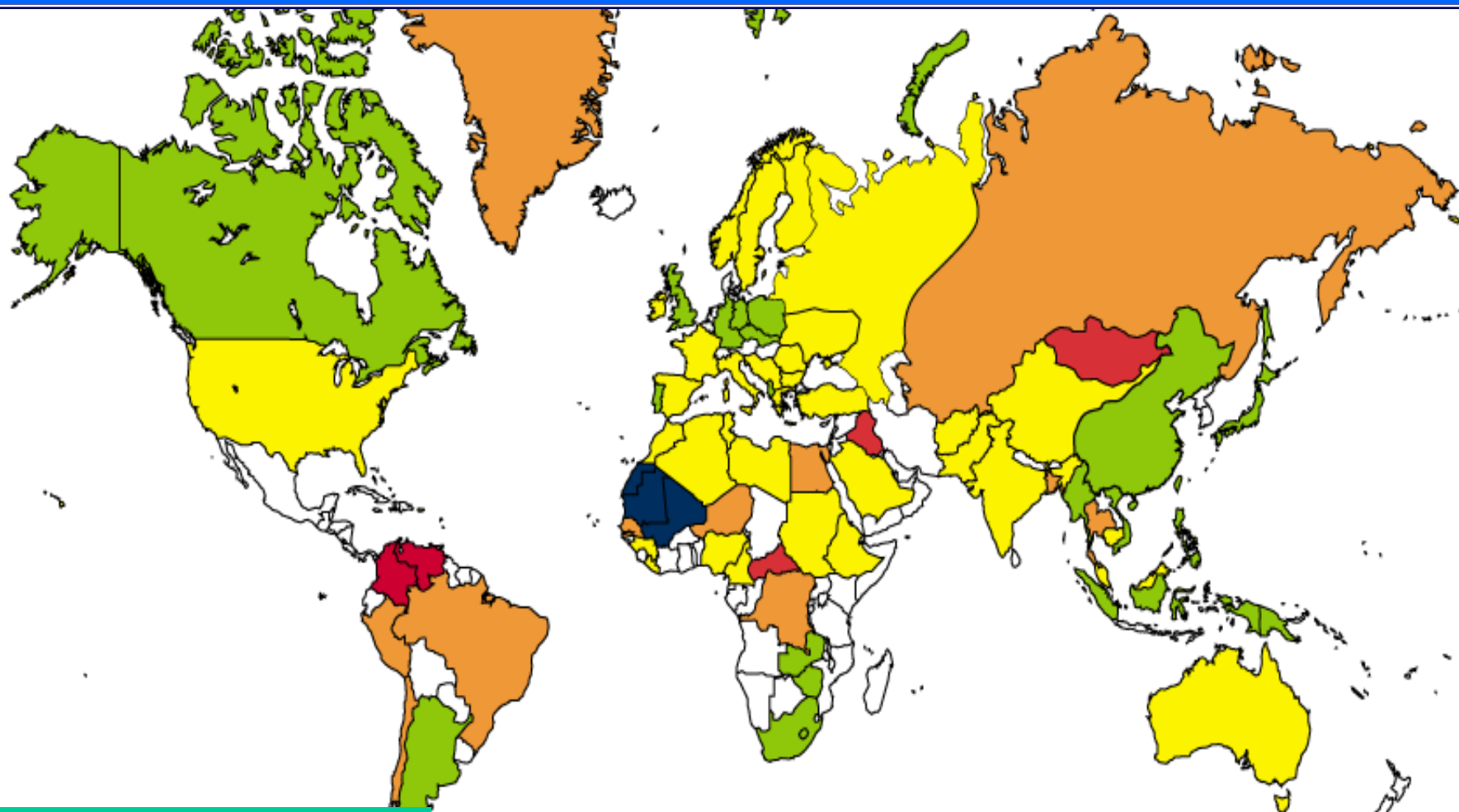
Satelitní virus, čeleď *Deltaviridae*, obalený RNA, 40 nm



Virová hepatitida D

- **satelitní RNA virus** schopný replikace jen při současné infekci virem hepatitidy B (HBV) – asi 5% osob s VH B má i VH D
- 8 genotypů – I-III (převažuje I)
- **endemicky** v Jižní Americe, Středozeří, Rumunsku, jižní a střední Africe – migrace do Evropy
- **v ČR se vyskytuje málo**, zejména u cizinců je na ni potřeba myslet
- možnost **koinfekce** HBV a HDV (lehčí průběh) nebo **superinfekce** HDV na chronickou VH B (těžší průběh)

Anti-HDV prevalence u HBsAg pozitivních osob (odhadem 15 000 000 osob s VH D)

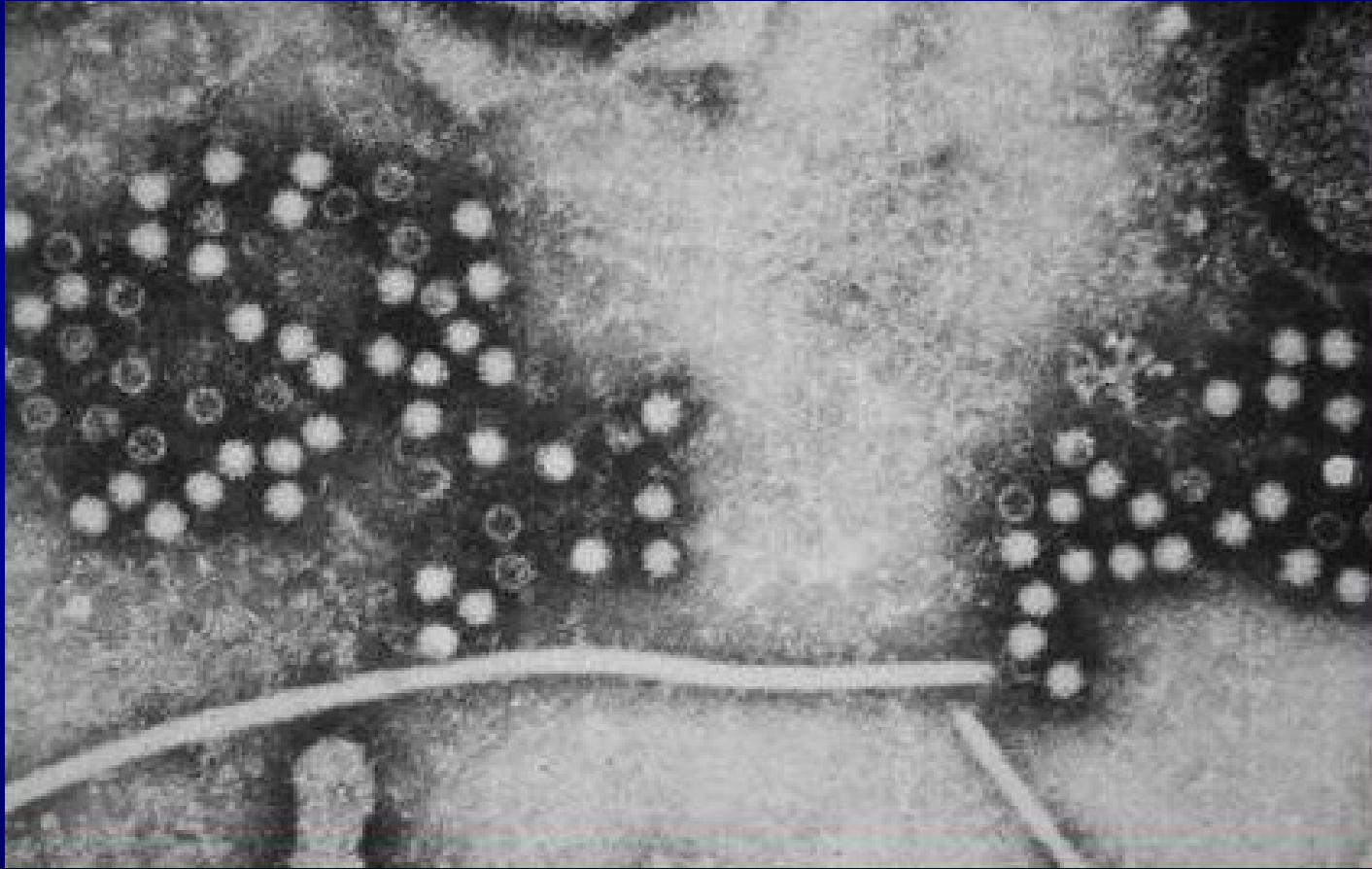


HDV

Anti-HD(HBsAg (+)) ? 0-5% 6-20% 21-60% >60%

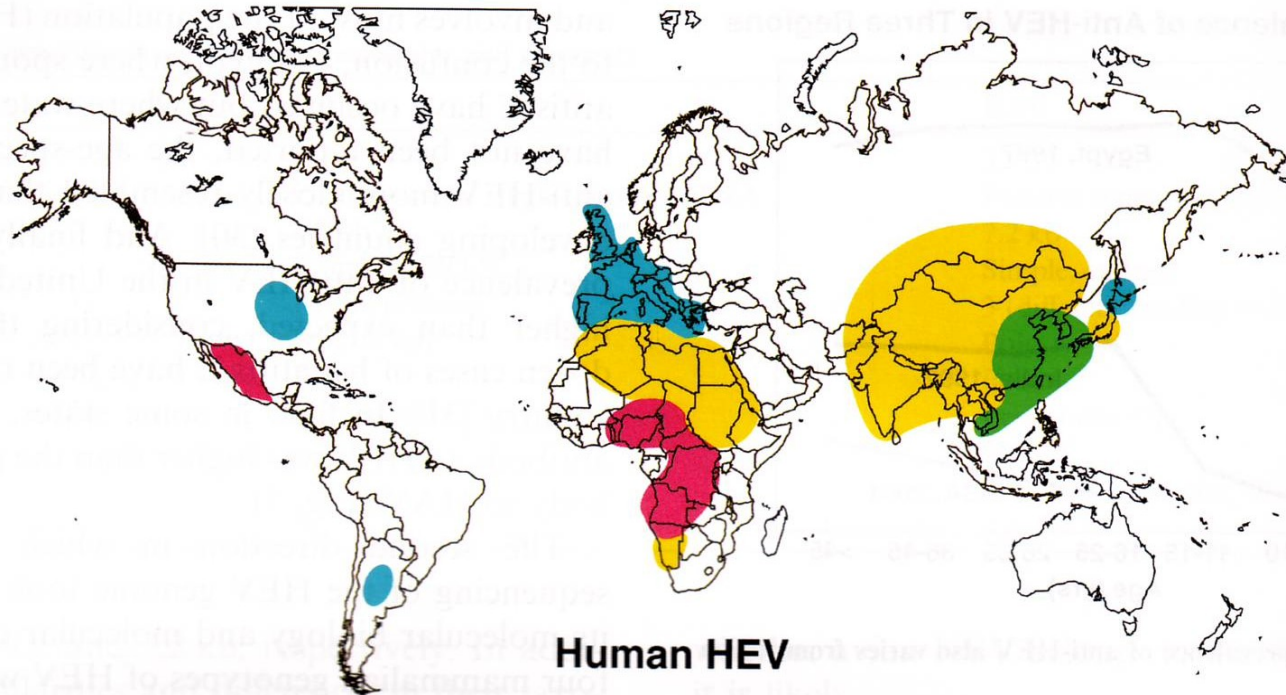
Rizzetto M. *EASL 2009*

Virus hepatitidy E



Nezařazený (podobný kalicivirům), neobalený RNA virus, 27-34 nm

Genotypy HEV

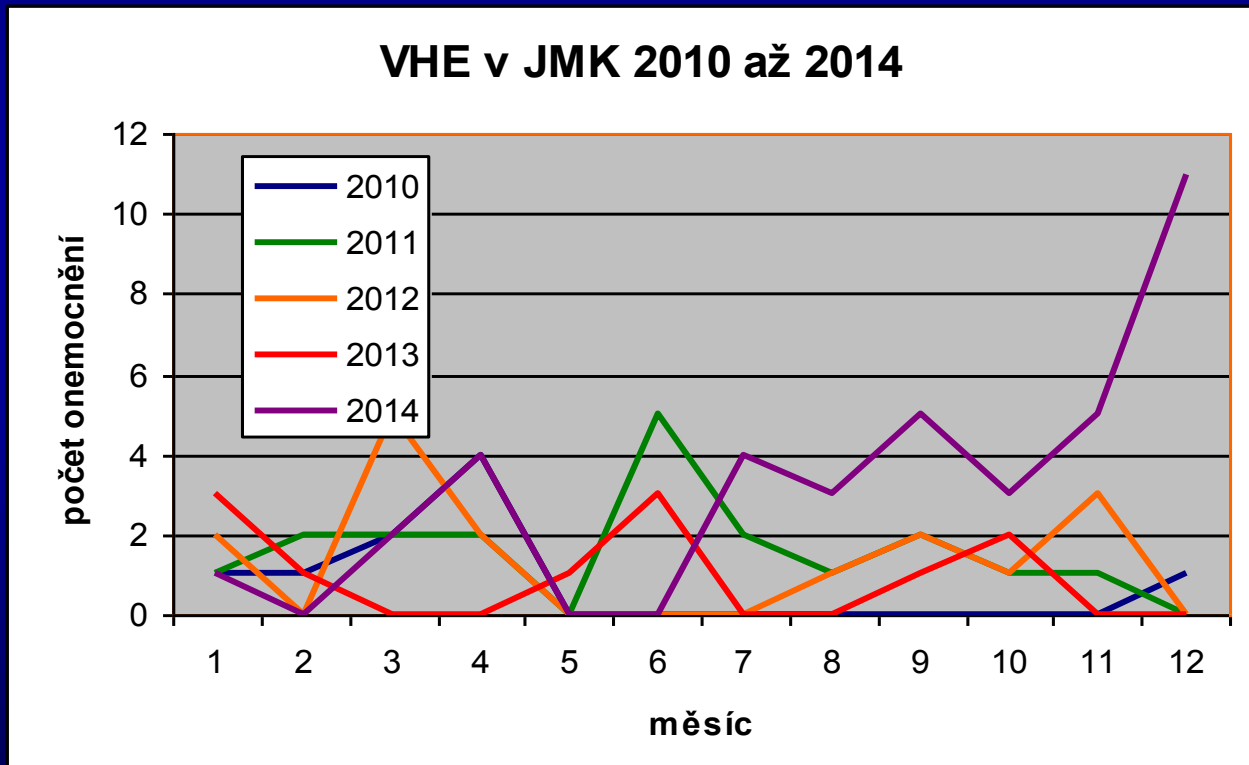


Geographic Distribution of Genotypes

Genotype: ■ 1 ■ 2 ■ 3 ■ 4

Fig. 4. Each of the four genotypes of HEV that infect humans has a distinct, and in some cases, overlapping geographic distribution.

Hepatitida E v Jihomoravské kraji

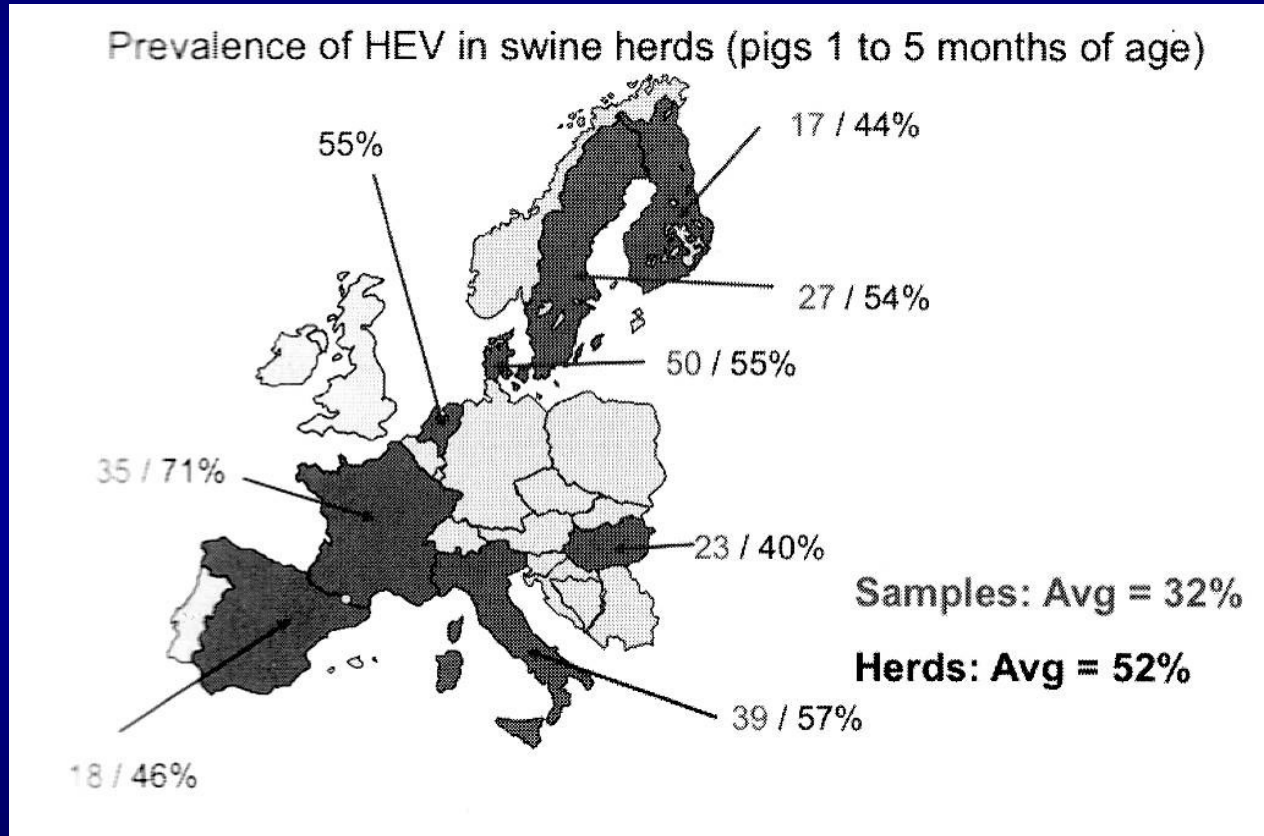


Epidemiologie VH E

- genotypy 1 a 2 jsou striktně lidské
- ✓ jsou virulentnější než ostatní genotypy HEV
- ✓ Přenos zejména fekálně kontaminovanou pitnou vodou

- genotypy 3 a 4 jsou lidské i zvířecí
- ✓ rezervoárem infekce jsou především prasata, domácí i divoká, ale i jiná zvířata, například jeleni
- ✓ infekce těmito genotypy viru probíhá u zvířat většinou asymptomaticky a klinický průběh onemocnění u lidí je zpravidla mírnější, než je tomu u infekcí genotypy 1 a 2
- ✓ přenos kontaminovanou pitnou vodou nebo potravinami (zejména vepřové maso a zvěřina)

Promoření chovů prasat HEV



Rezistence HEV na teplo



Teplota	Čas	Úprava masa	Výsledek
56 °C	30'-60'	medium rare	rezistence HEV
60 °C	60'	medium	reziduální živý HEV
66 °C	10'-60'	medium well-cooked	inaktivace HEV
70-71 °C	10'-60'	well done	inaktivace HEV

Virová hepatitida E

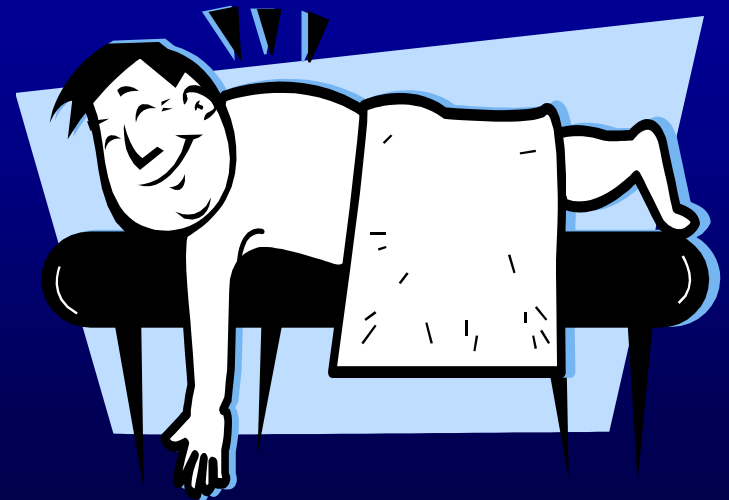
- HEV se může přenášet i vertikálně z matky na dítě, a to již intrauterinně
- pravděpodobně se jedná o přenos ascendentní (ze stolice, přes porodní cesty na plod) a pravděpodobnost potratu, porodu mrtvého plodu či narození dítěte s vrozenou hepatitidou E je vysoká
- **velmi těžký průběh v těhotenství** (mortalita matky nad 15-25 %) **a u osob s těžkým chronickým jaterním onemocněním** (hlavně u alkoholiků - mortalita 60-70 %)
- zda existuje po prodělané VH E doživotní imunita není zatím známo
- u imunosuprimovaných osob je **možnost i chronické infekce** (po transplantacích solidních orgánů, u onkohematologických pacientů při chemoterapii a HIV-pozitivních)
- vakcinace ani pasivní imunizace nejsou zatím možné

Figatellu – klobása se syrovými játry



Léčba akutních virových hepatitid

- **symptomatická**
 - ✓ tělesný a duševní klid
 - ✓ dieta (?)
 - ✓ zákaz alkoholu a hepatotoxických léků
 - ✓ podpůrná terapie (?)



Léčba hepatitidy B

Těžká protražovaná nebo fulminantní akutní VH B

- > 95% dospělých imunokompetentních pacientů se spontánně uzdraví
- Antivirová léčba pouze v případě fulminantní hepatitidy B nebo protražovaného průběhu
 - ✓ lamivudin
 - ✓ tenofovir
 - ✓ entecavir

Hlavní cíl léčby chronické hepatitidy B

- **prodloužit délku života a zlepšit jeho kvalitu** prostřednictvím prevence progresu do jaterní cirhózy, vzniku dekompenzace cirhózy a HCC
- předpokladem pro dosažení tohoto cíle je trvalá suprese virové replikace spojená s redukcí histologické aktivity, což zmenšuje riziko vzniku cirhózy a HCC
- **infekce HBV nemůže být trvale eradikována** vzhledem k persistenci cccDNA v jádrech infikovaných hepatocytů



Současné možnosti léčby chronické hepatitidy B



Časově omezená léčba

- **pegylovaný interferon alfa-2a - 48 týdnů**
- v současnosti málo používaný
- málo vhodných pacientů
- menší účinnost u HBeAg negativních
- řada kontraindikací a nežádoucích účinků

Současné možnosti léčby chronické hepatitidy B

Časově neomezená léčba, většinou celoživotní

- entecavir (ETV)
- tenofovir (TDV)

Léčba hepatitidy C

Léky pro léčbu infekce HCV

- ✓ PEG-IFN alfa-2a, -2b
- ✓ Ribavirin
- ✓ Boceprevir (BOC) – proteázový inhibitor 1. generace
- ✓ Telaprevir (TVR) – proteázový inhibitor 1. generace

- ✓ Sofosbuvir (SOF) – od ledna 2014 – nukleotidový inhibitor NS5B polymerázy
- ✓ Simeprevir (SMV) – od května 2014 – NS3/4A proteázový inhibitor – nová vlna 1. generace PI
- ✓ Daclatasvir (DCV) - od srpna 2014 – NS5A inhibitor
- ✓ Ledipasvir (LDV) – od listopadu 2014 - NS5A inhibitor – fixní kombinace se SOF
- ✓ **3D kombinace** – od ledna 2015 - paritaprevir/ritonavir – PI, ombitasvir - NS5A, dasabuvir – nenukleosidový polymerázový inhibitor

Současné možnosti léčby infekce HCV v ČR (únor 2015)

- ✓ naivní pacienti – PEG +RBV
- ✓ naivní i neúspěšně léčení pacienti – BOC nebo TVR + PEG + RBV

IFN-free režimy

- Patří jim s velkou pravděpodobností budoucnost v léčbě chronické infekce HCV
- Kombinace perorálních léků
- Vysoká účinnost
- Nízký výskyt nežádoucích účinků, a to zejména závažných
- Krátká doba léčby (12-24 týdnů)

Léčba hepatitidy D

- PEG-IFN – 1 × týdně podkožně
- délka léčby pravděpodobně déle než 1 rok
- Většinou jen přechodný efekt
- LAM, ETV, TDV - neúčinné

Léčba chronické infekce HEV

- Není známa
- Zkoušen ribavirin v různých dávkovacích schématech
- Možné přístupy v budoucnosti – neutralizující protilátky (lidské či šimpanzí) proti HEV

Klinický obraz virových hepatitid

- prodromální stadium
- stadium vlastního onemocnění
- rekonvalescence

Prodromy virových hepatitid

- **chřipkové projevy** - zvýšená teplota, bolesti hlavy, svalů, kloubů, únava, malátnost -hlavně VH B
- **gastrointestinální projevy** - nechutenství, nauzea, zvracení, průjem, dyspeptické potíže, bolest v nadbřišku - typické pro VH A
- **kloubní projevy** - bolest, výjimečně i otok a zarudnutí především drobných kloubů rukou a nohou - hlavně VH B
- **kožní projevy** - vzácně kopřivkový exantém, někdy i purpura, syndrom Gianotti- Crostiho - kombinace kopřivky a zduření mízních uzlin, které lze vzácně pozorovat u dětí s VH B
- **nervové projevy** - jsou nejméně časté (bolest hlavy, neuritida, polyneuritida)

Klinické formy virových hepatitid

- asymptomatická forma
- anikterická forma
- ikterická forma
- cholestatická hepatitida
- fulminantní hepatitida

Laboratorní diagnostika virových hepatitid

Biochemická vyšetření

➤ vyšetření krve

- ↑↑↑ ALT a AST (stokrát i vícekrát nad horní hranici normy)
- ↑ ALP a GMT (většinou jen v několika násobcích normy) –výrazněji u cholestatických hepatitid
- ↑ - ↑↑↑ bilirubin (konjugovaný i nekonjugovaný)
- ↓ albumin, cholinesteráza a alfa 2-globulin (x ↑ gama-globuliny)

➤ vyšetření moče

- přítomnost bilirubinu a urobilinogenu

Laboratorní diagnostika virových hepatitid

Hematologická vyšetření

- červená složka krevního obrazu je zpravidla normální
- počet leukocytů je většinou normální, nebo jen lehce snížený
- trombocyty poklesávají jen u těžkých, především fulminantních forem onemocnění (současně prodloužený protrombinový čas)

Sérologická a virologická vyšetření

- průkaz virových antigenů nebo protilátek
- průkaz nukleových kyselin virů polymerázovou řetězovou reakcí

Diferenciální diagnostika virových hepatitid vůči jiným chorobám

v prodromálním stadiu a u anikterických forem

- chřipka a jiné virové infekce, gastroenteritidy a cholecystopatie

u ikterických forem

- **obstrukční ikterus** - při uzávěru žlučových cest kamenem, nádorem či strikturou, u novorozenců a kojenců i vrozené anomálie žlučových cest
- **hemolytický ikterus** - zvýšení nekonjugovaného bilirubinu v séru a absence bilirubinu v moči
- **toxické poškození jater** - chronické alkoholické hepatopatie (steatóza, fibróza, cirhóza), akutní alkoholická hepatitida, postižení jater po léčích (antibiotika, antimykotika, antituberkulóza, psychofarmaka, hormonální preparáty), otrava houbami (především muchomůrkou zelenou a bílou) a průmyslovými jedy (tetrachlórmetan).
- **chronická onemocnění jater jiné etiologie** – AIH, PBC, PSC, M. Wilson
- **infekce jinými hepatotropními agens** - leptospiróza, infekční mononukleóza, sepse, žlutá zimnice, malárie a další
- **hypoxická hepatitida** - při srdeční dekompenzaci nebo při šoku

Diferenciální diagnostika ikteru

	svědění	moč	stolice	s-bilirubin		v moči	
				přímý	nepřímý	ubg	bilirubin
prehepatální	ne	norma	tmavá	norma	vyšší	+	-
hepatální	ne (ano)	tmavá	světlá	vyšší	vyšší	+	+
posthepatální	ano	tmavá	acholická	vyšší	norma	-	+

Komplikace virových hepatitid

Hepatální komplikace

- cholestatická hepatitida, protrahovaný a relabující průběh, fulminantní hepatitida

Extrahepatální komplikace

- akutní pankreatitida
- cholecystitida
- myokarditida a perikarditida
- meningitida, encefalitida, neuritida
- panmyelocytopatie
- zhoršení sacharidové tolerance
- psychické projevy (zejména deprese)

Následky virových hepatitid

- úprava ad integrum – jednoznačně nejčastější
- chronická hepatitida (VH B, C, D, G)
- jaterní cirhóza
- hepatocelulární karcinom
- posthepatitický syndrom - je soubor funkčních potíží
- posthepatitická hyperbilirubinémie (?) - většinou M. Gilbert, který byl odhalen až v souvislosti s VH



Těším se na spolupráci

phusa@fnbrno.cz