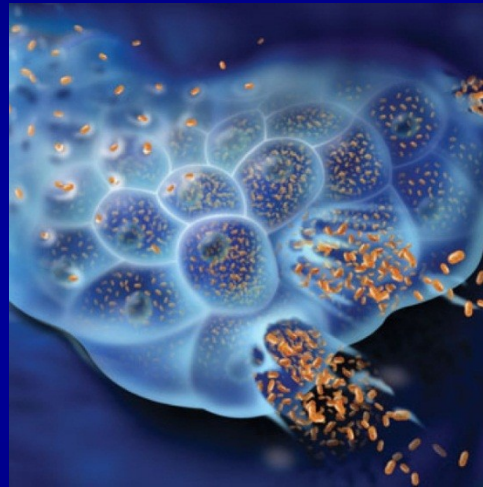


# Virové hepatitidy



Prof. MUDr. Petr Husa, CSc.

Klinika infekčních chorob, LF MU a FN Brno

# Rozdělení virových hepatitid

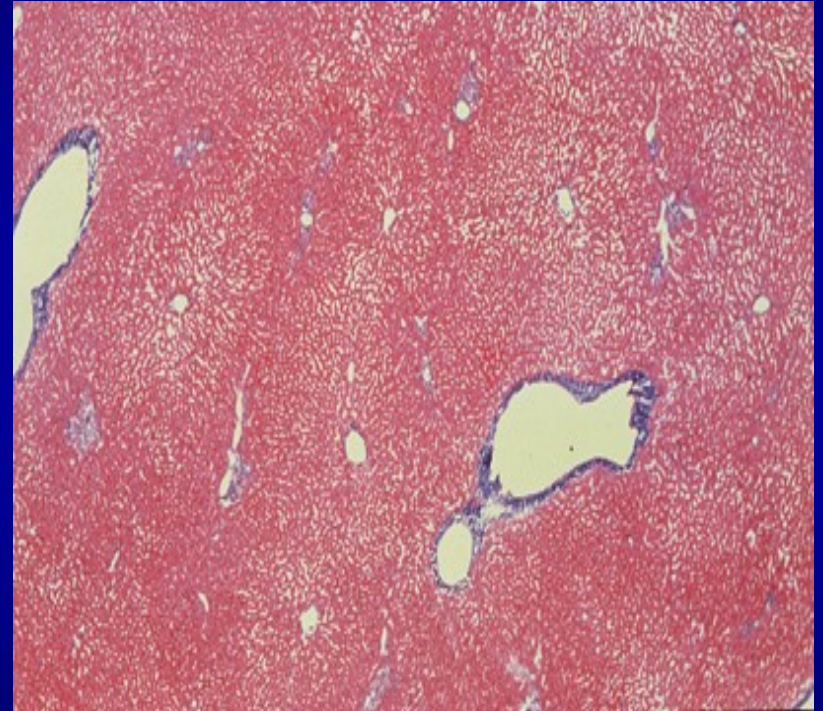
## 1. Enterálně přenosné

- VH A – nikdy nepřechází do chronicity
- VH E – do chronicity jen u IS

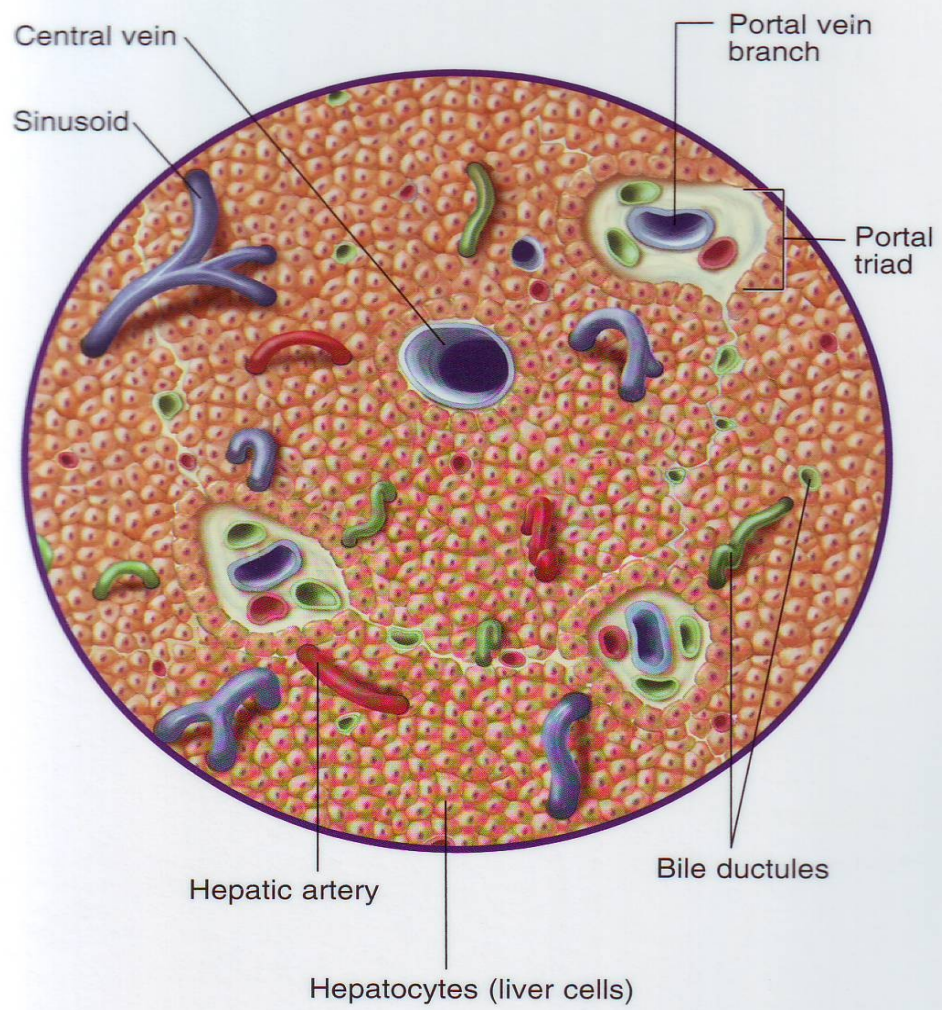
## 2. Parenterálně přenosné

- VH B
- VH C
- VH D
- přechází do chronicity

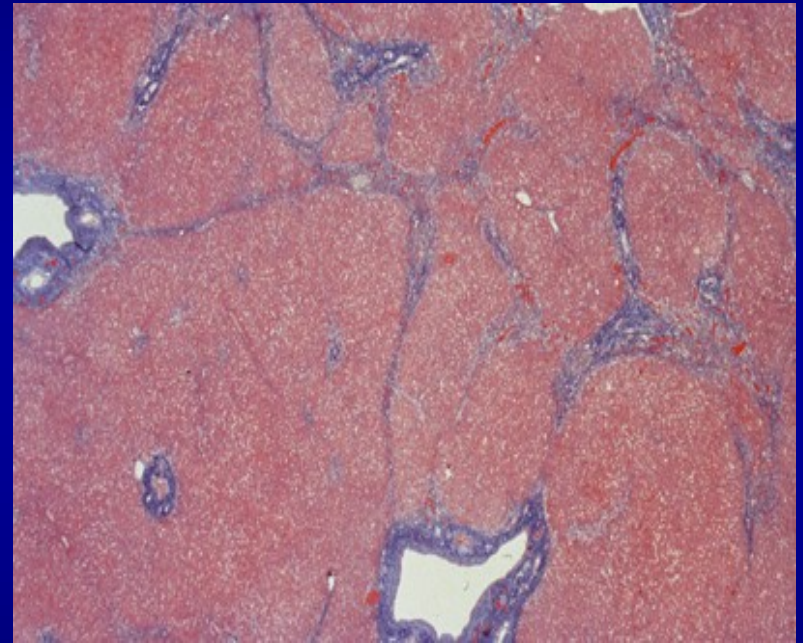
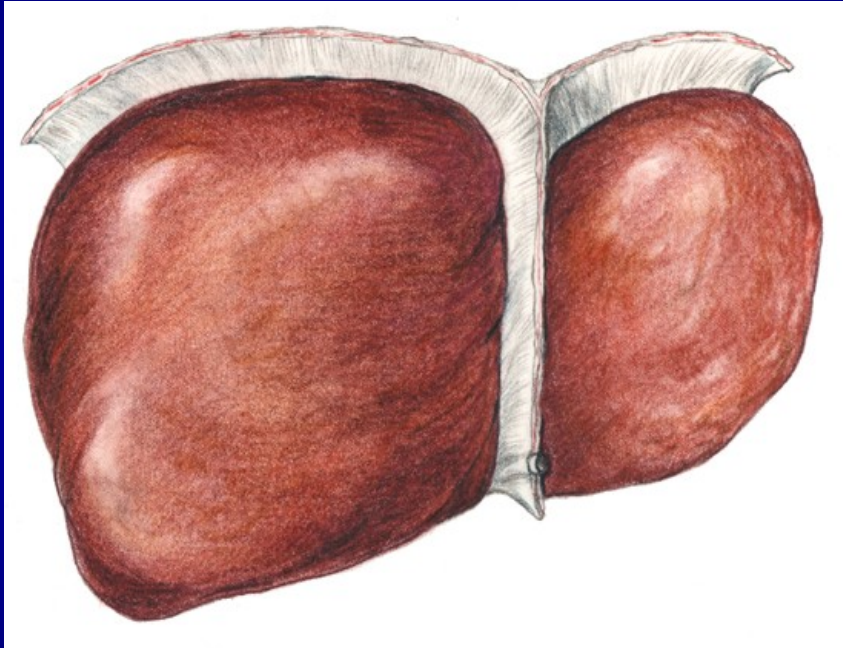
# Zdravá játra



# Normal Biopsy



# Jaterní fibróza



## Mild Fibrosis

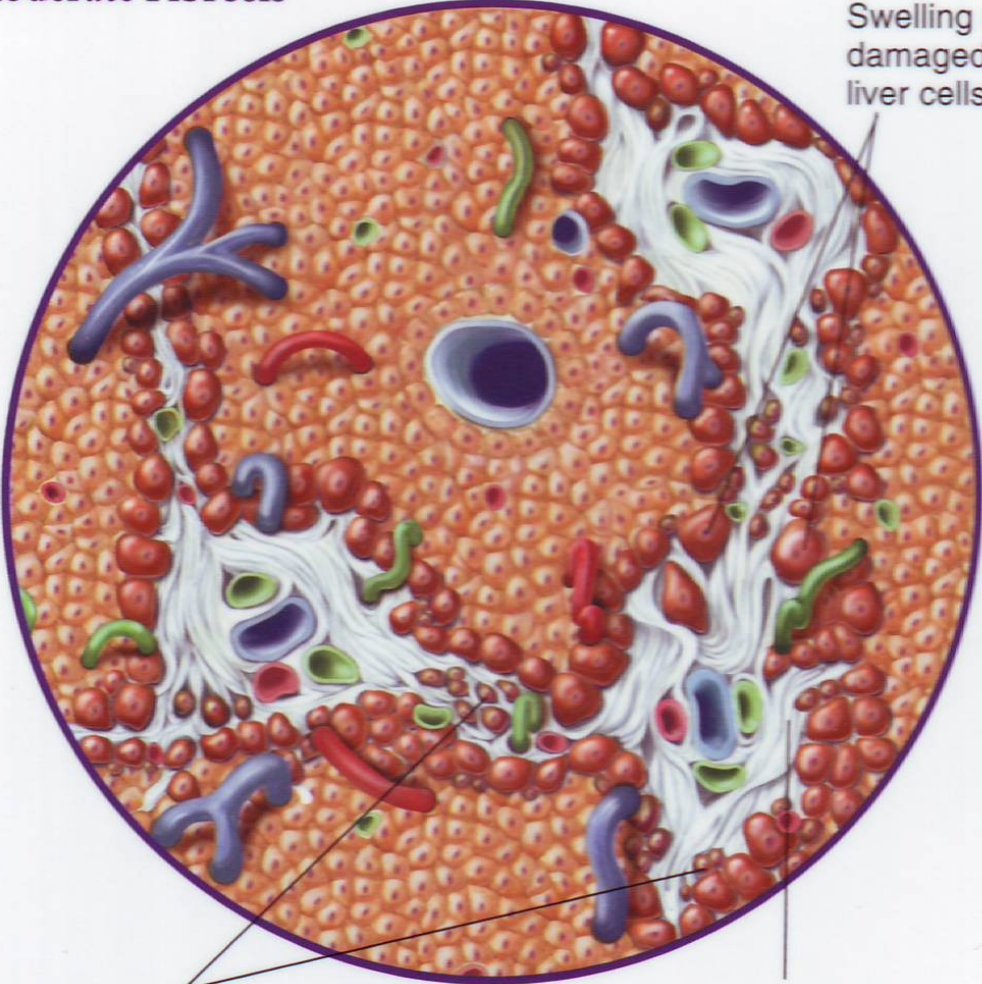
Mild swelling and inflammation of  
damaged liver cells around portal areas

Development of  
scar tissue (fibrosis)



Normal hepatocytes  
(liver cells)

Moderate Fibrosis

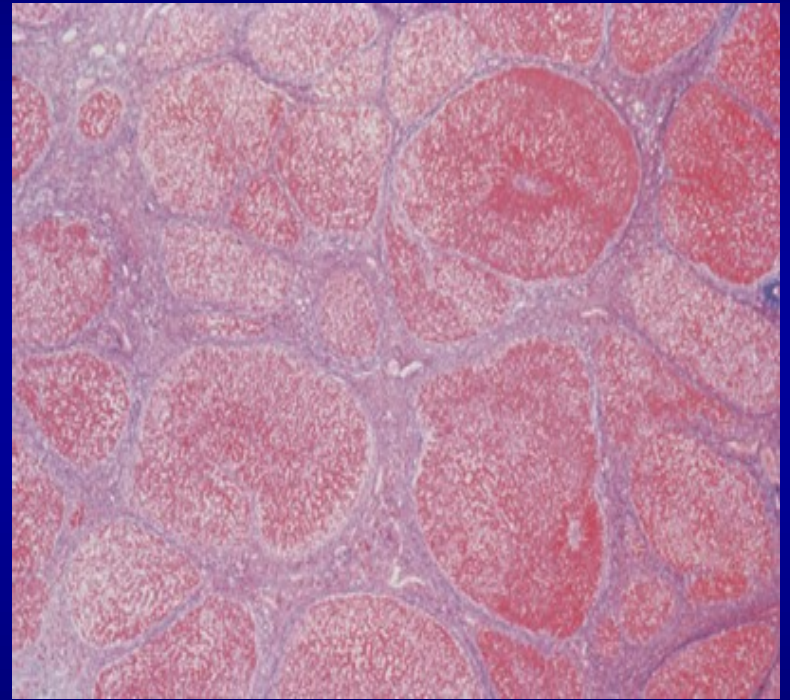
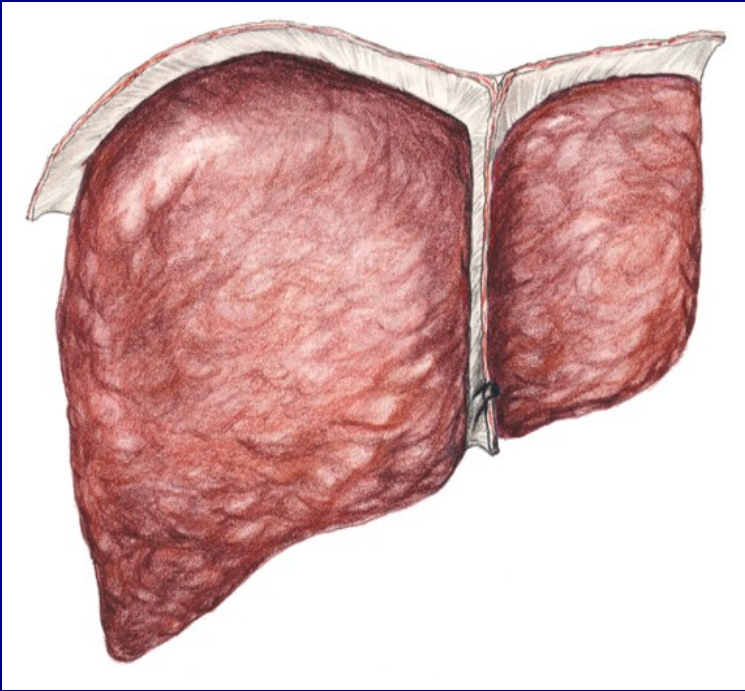


Swelling of  
damaged  
liver cells

Necrosis of liver cells

Fibrosis extending  
between portal areas

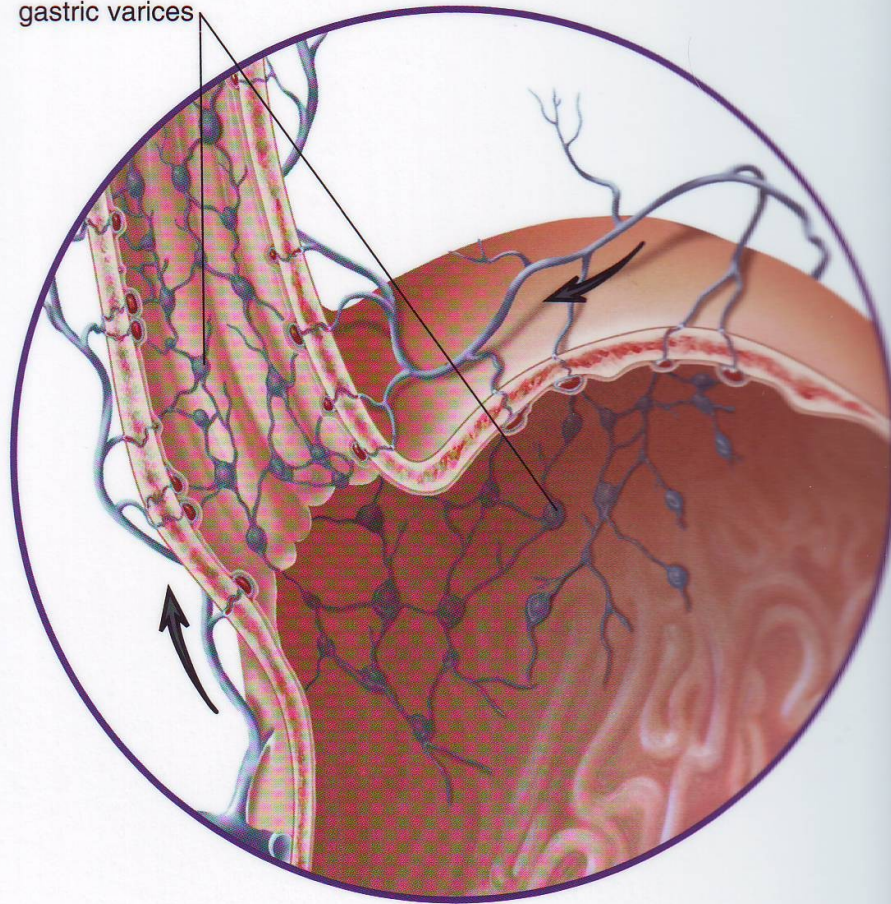
# Jaterní cirhóza

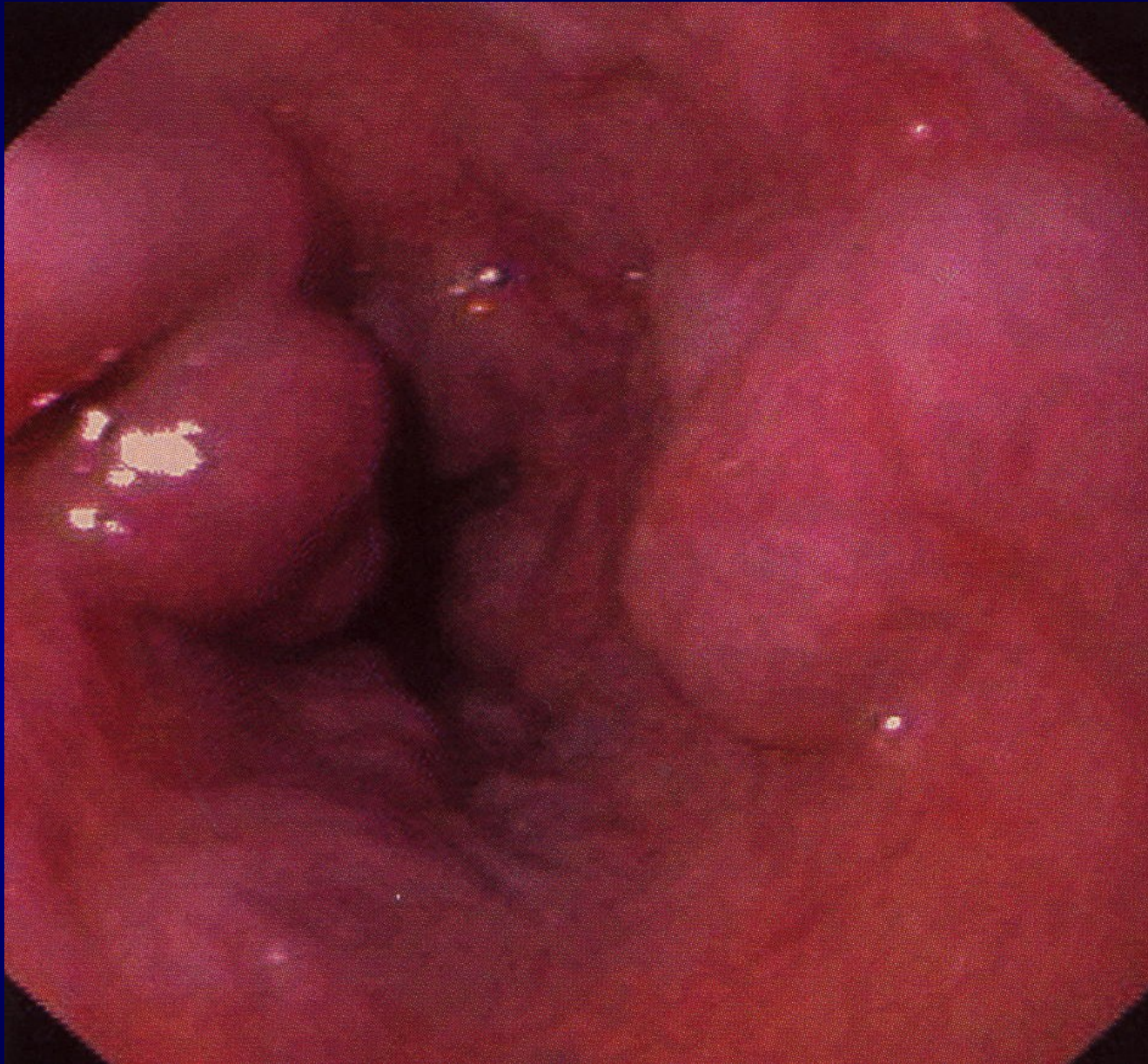


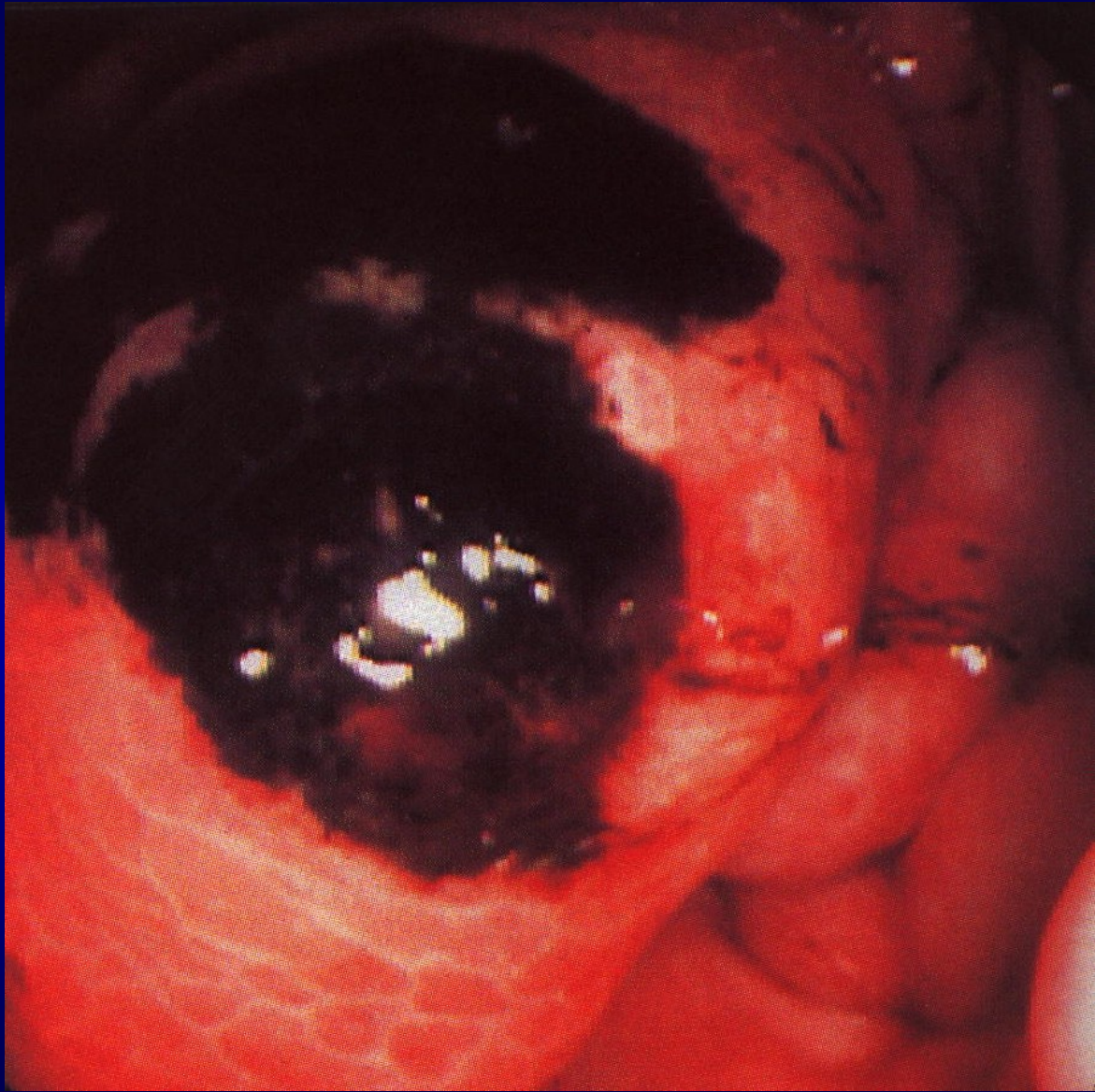


## Development of Varices

Esophageal and gastric varices





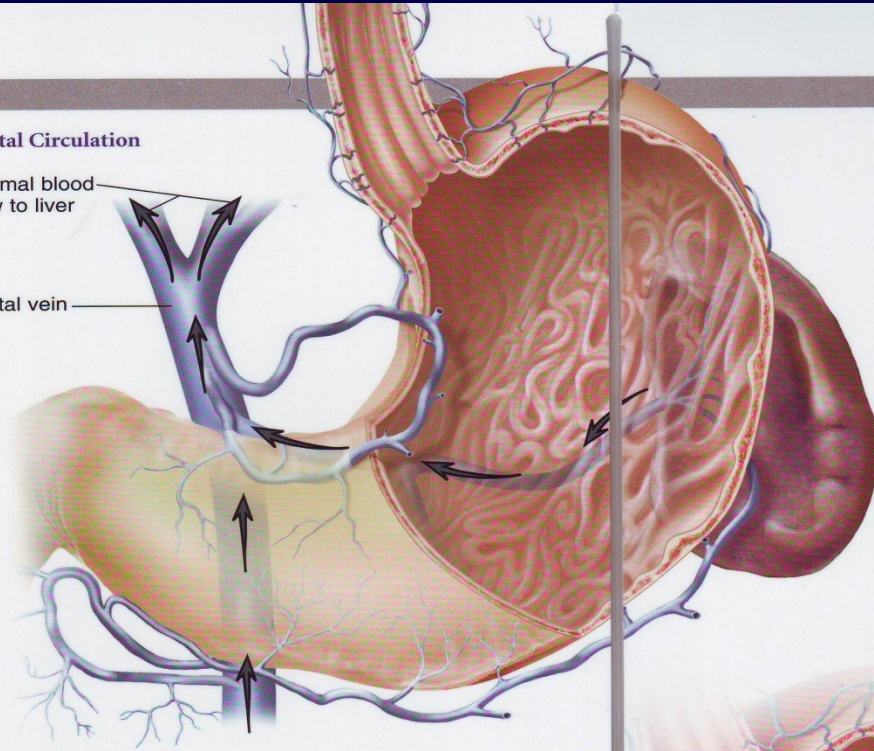




**Portal Circulation**

Normal blood flow to liver

Portal vein

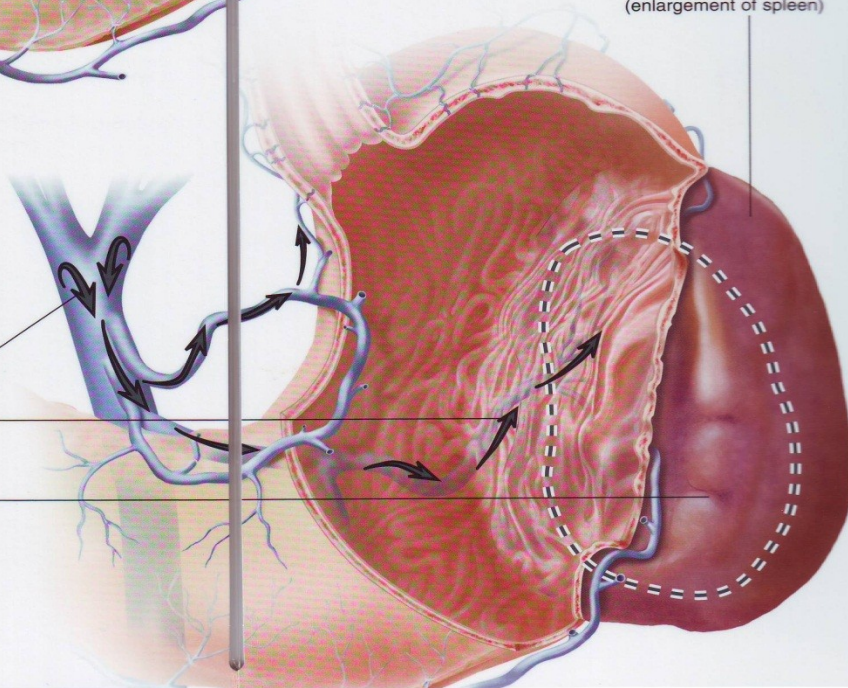


Splenomegaly  
(enlargement of spleen)

**Portal Hypertension**

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

Size of normal spleen



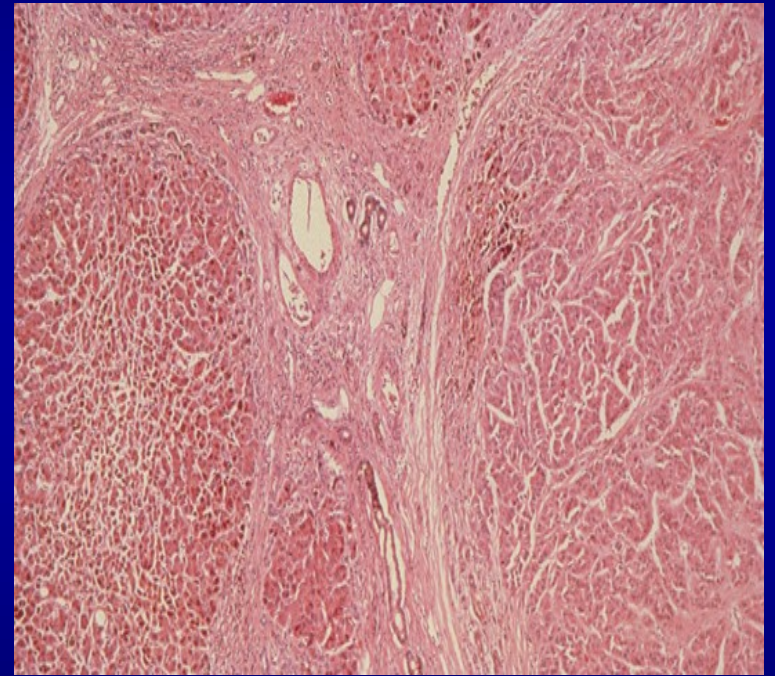
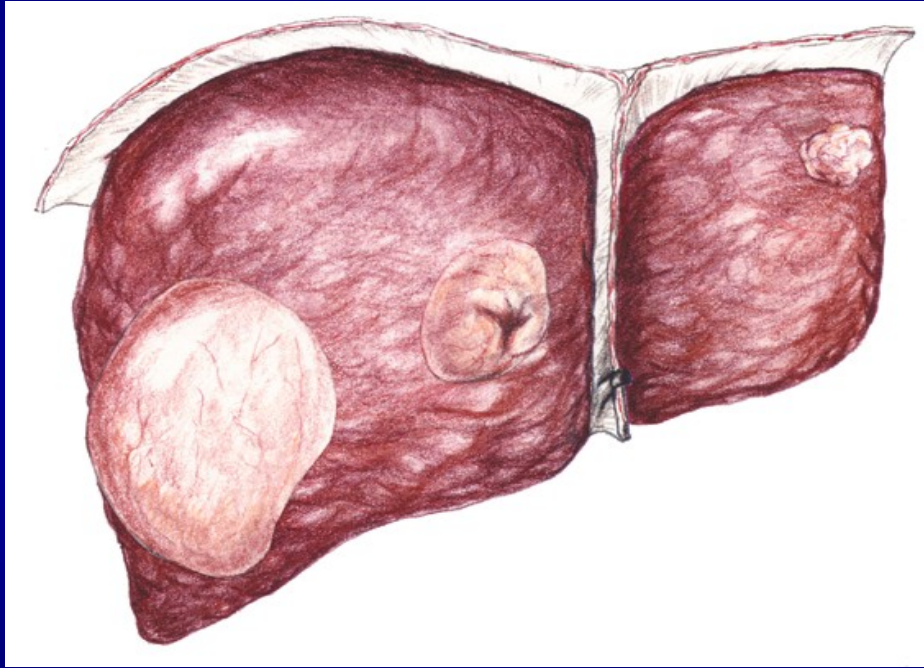








# Karcinom jater

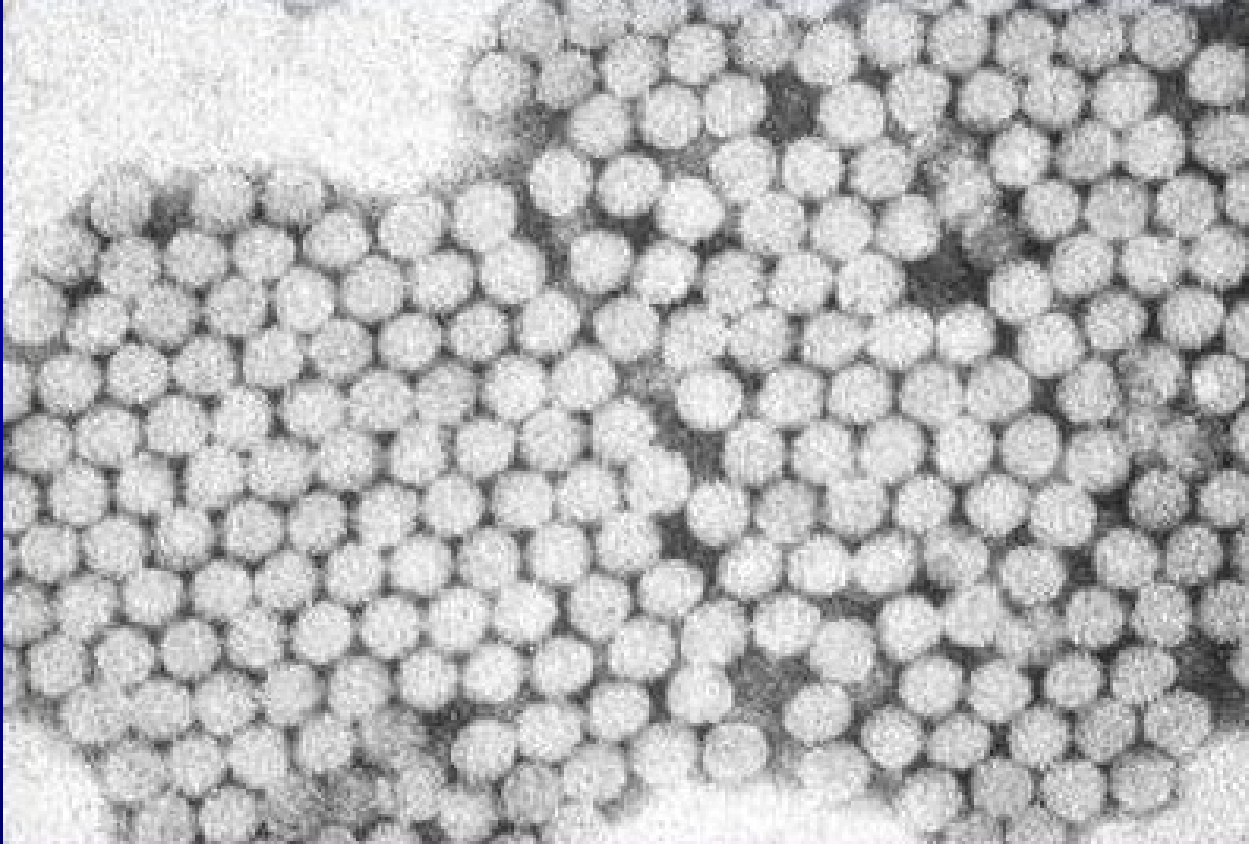




# Virové hepatitidy v ČR 2007-2016

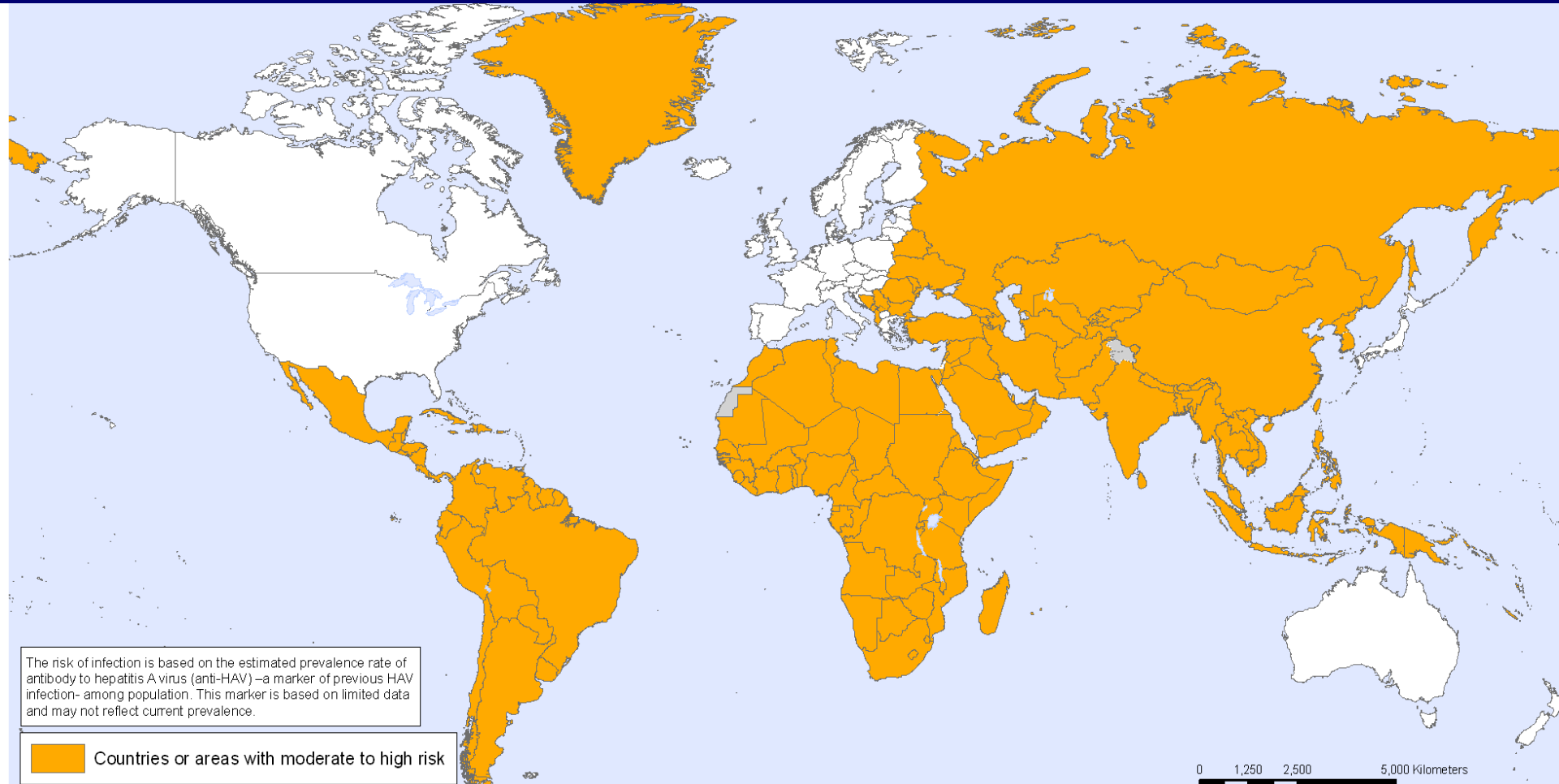
	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
<b>VH A</b>	128	1648	1104	862	264	284	348	673	723	930
<b>VH B</b>	307	306	247	244	192	154	133	105	90	73
<b>VH C</b>	980	974	836	709	812	794	873	867	945	1103
<b>VH E</b>	43	65	99	72	163	258	218	299	409	339

# Virus hepatitidy A



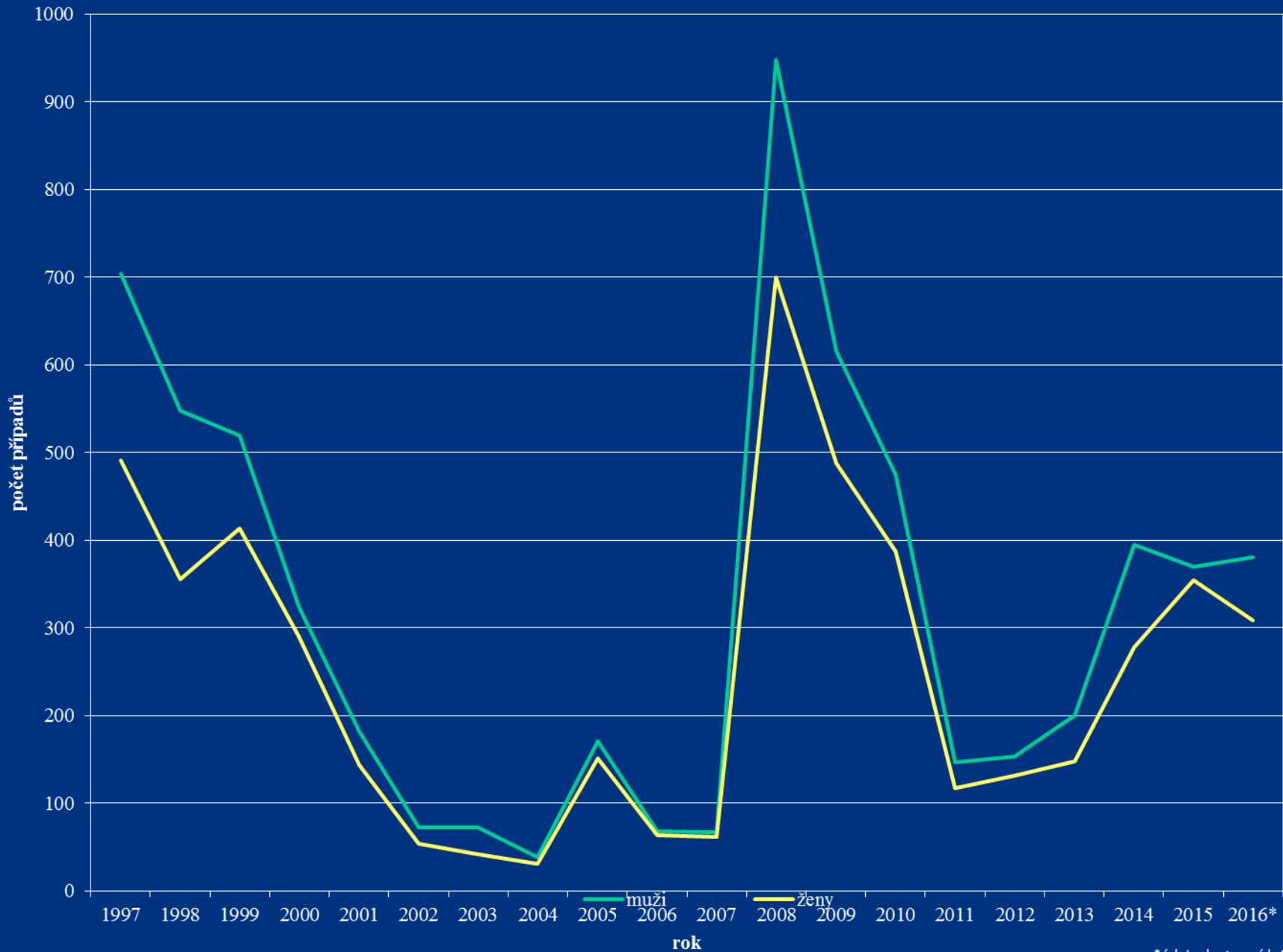
čeled' *Picornaviridae*, rod Hepatovirus – neobalený RNA, 27 nm

# Globální výskyt hepatitidy A



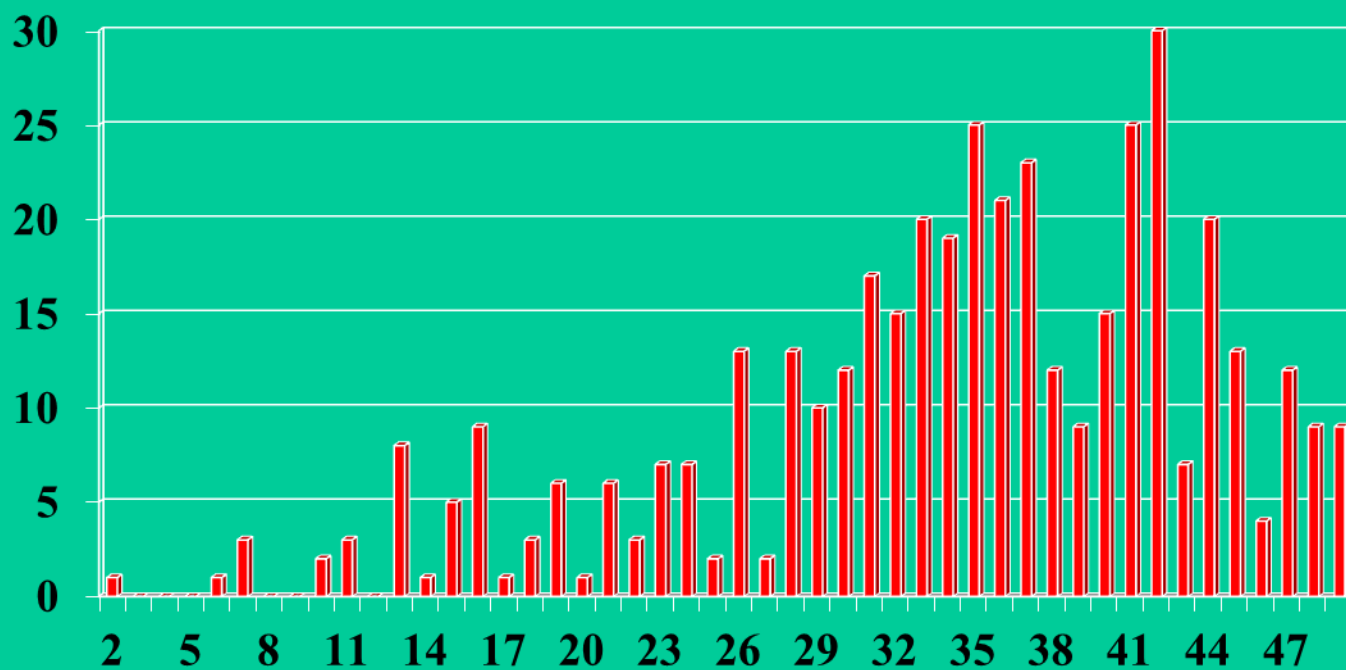
Zdroj: WHO 2008

# Počet případů hepatitidy A (DG B15) podle pohlaví v letech 1997-2016\* (zdroj EpiDat)

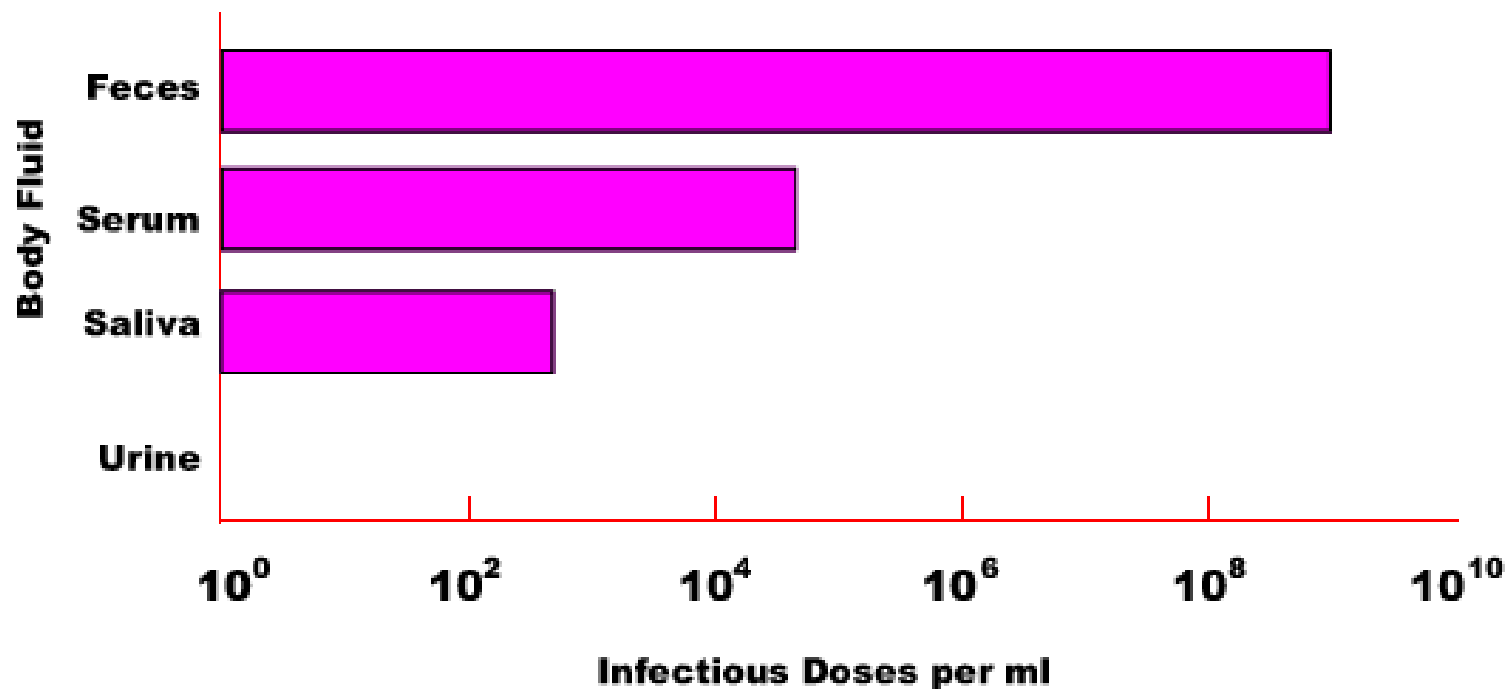


\*údaje dostupné k 41. týdnu 2016

# Epidemie VH A v JmK 2016



# 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



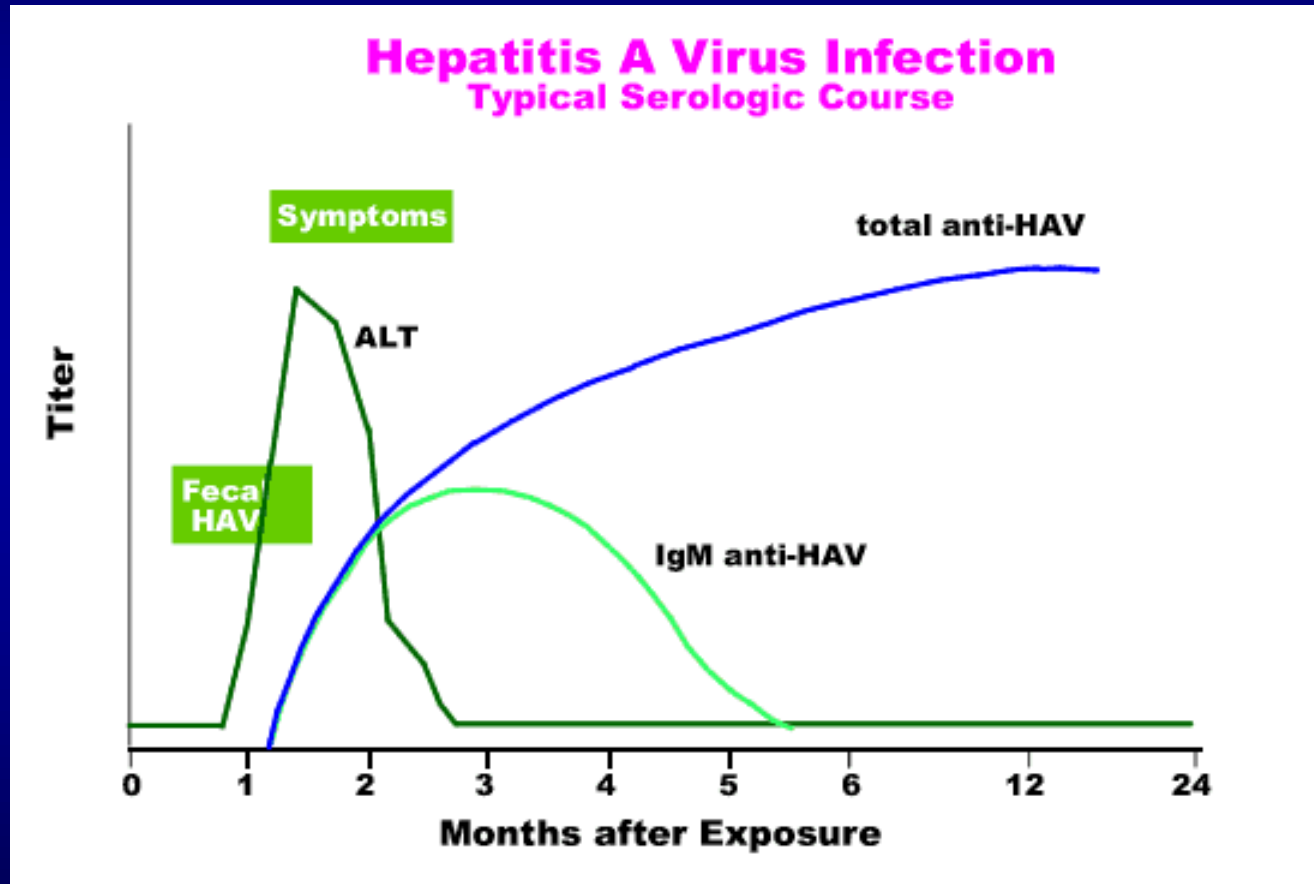
# Prevence a profylace VH A

- **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

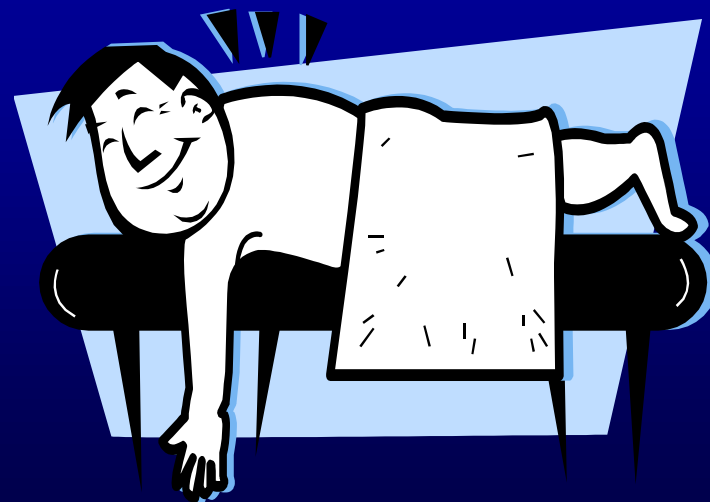
- **ID** - 15–50 dní
- **prodromy** – hlavně horečka a GI symptomatologie
- **závažnost** klinického průběhu závisí na věku (lehký průběh v dětství, těžší v dospělosti)
- **ikterická forma** převažuje v dospělosti, anikterická v dětství
- **chronicita** není možná

# Sérologické nálezy u VH A

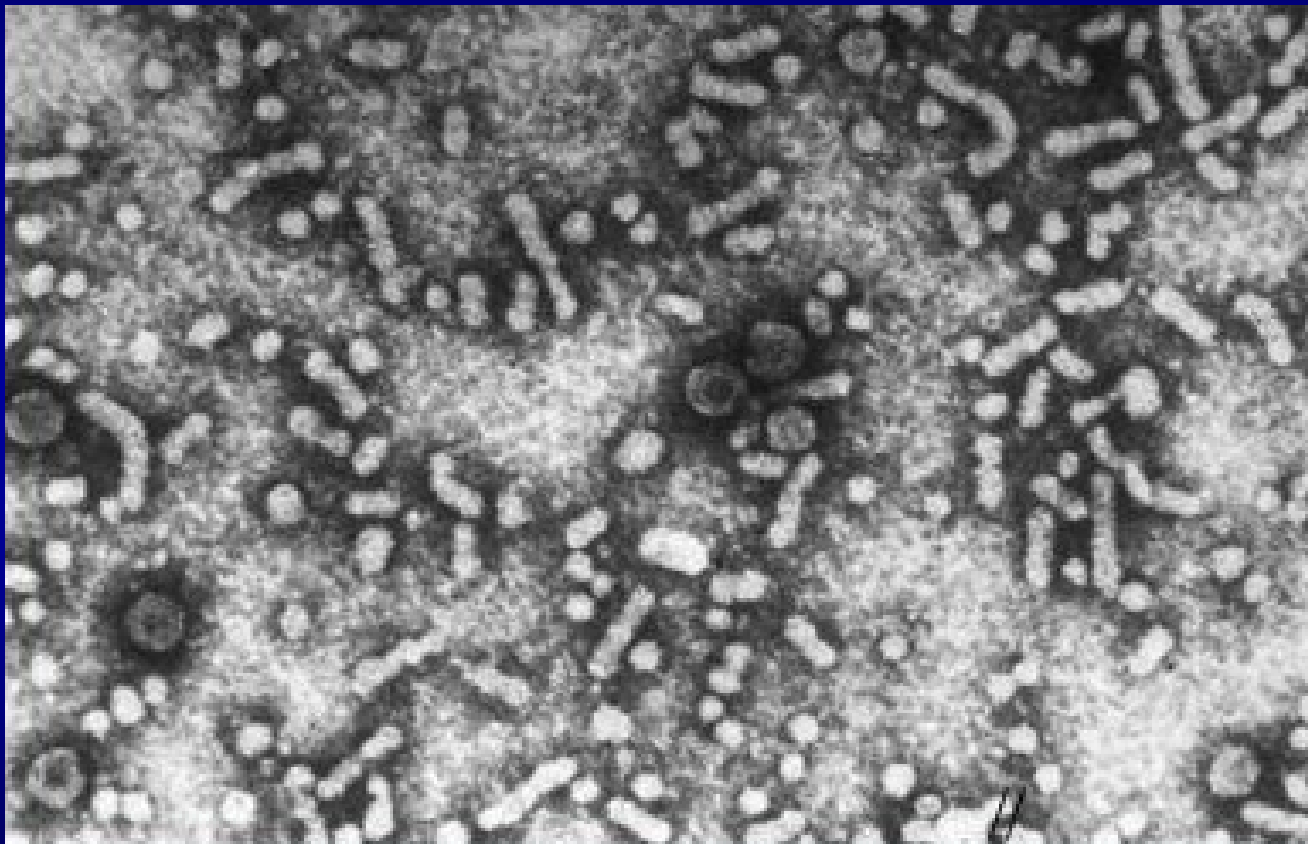


# Léčba akutních virových hepatitid

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

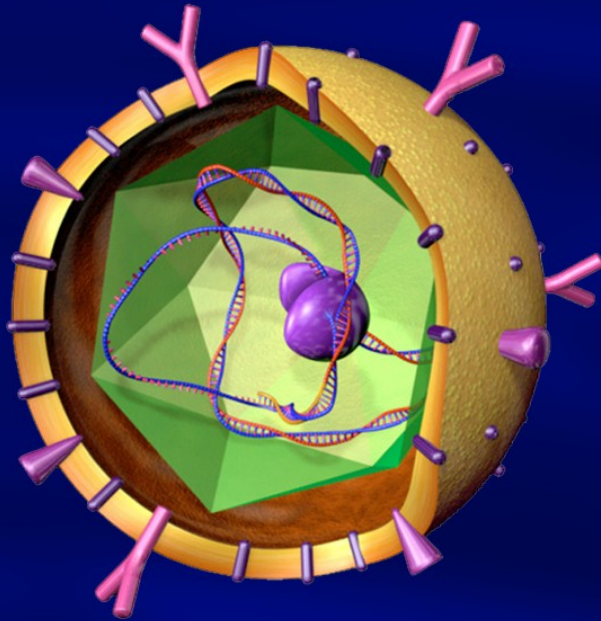


# Virus hepatitidy B

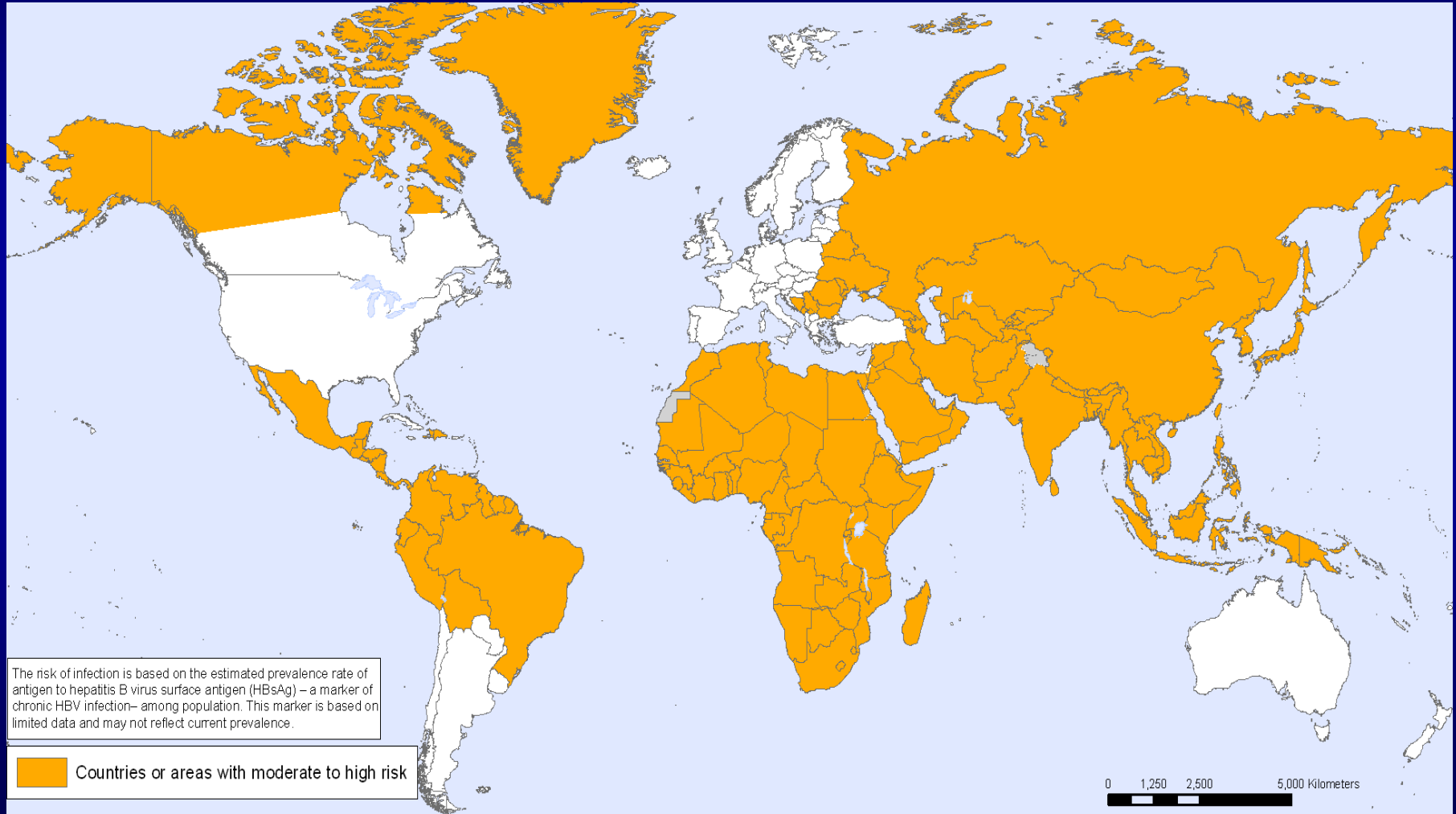


čeleď *Hepadnaviridae*, obalený DNA, 42 nm

# 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).
  - ✓ 50 tisíc úmrtí ročně na fulminantní hepatitidu, 0,5-1,0 milion na CIH nebo HCC
  - ✓ plošná vakcinace – 177 zemí světa (2008)

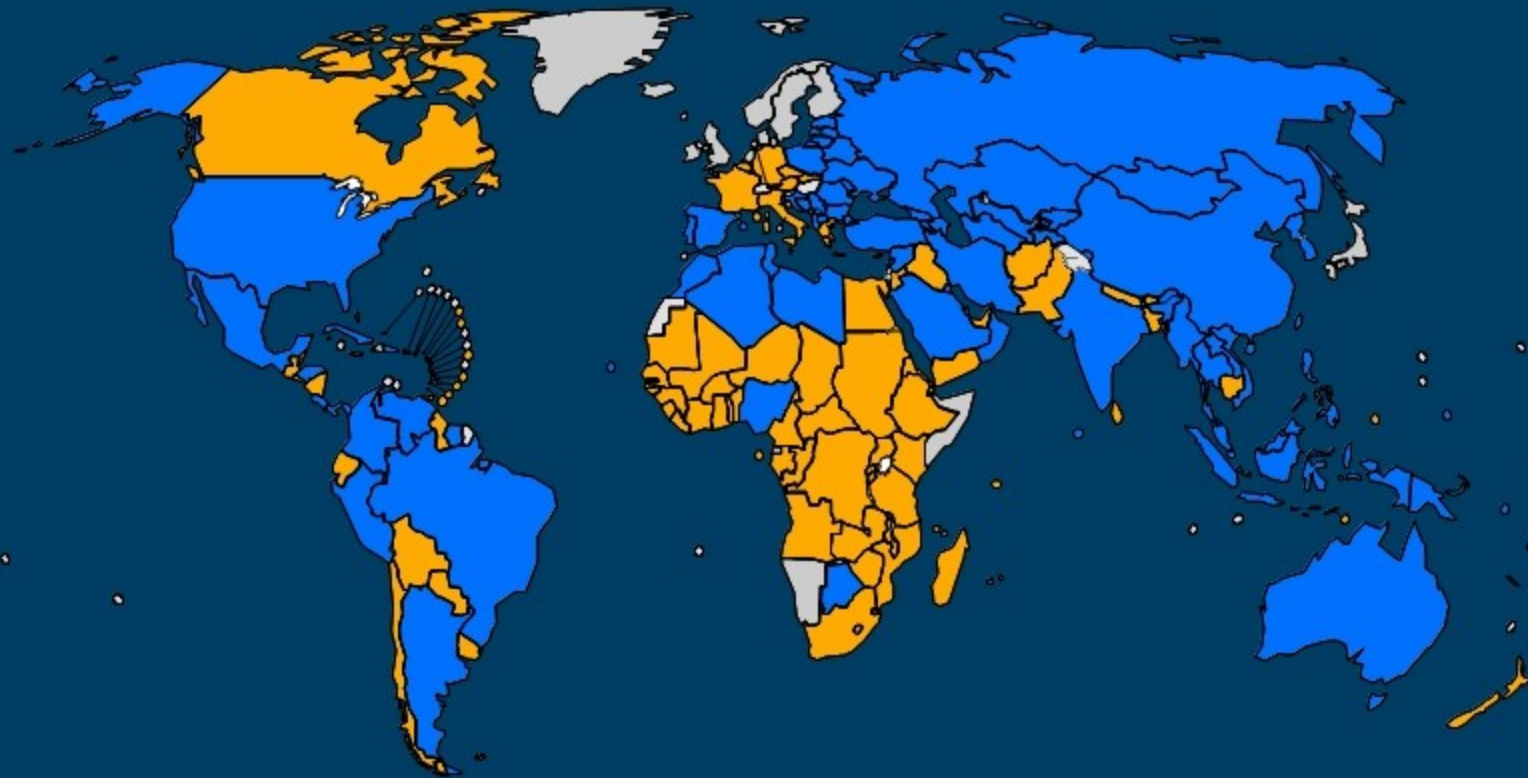







# HBV v ČR

- Prevalence 2001 – 0,56 %
- **Sérologické přehledy 2013**
  - 3112 osob, z toho 1617 dětí
  - HBsAg+ 0,064 % (pouze 2 osoby)
  - anti-HBc+ 3,2 % (25-64 let)
  - Anti-HBs+ 70,3%
- ✓ 1-23 let věku 88 % (od roku 2010 žádná akutní HBV ve věku 15-19 let)
- ✓ > 23 let věku 21 % ( $\geq 25$  let věku > 85% není chráněno proti HBV)

# 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

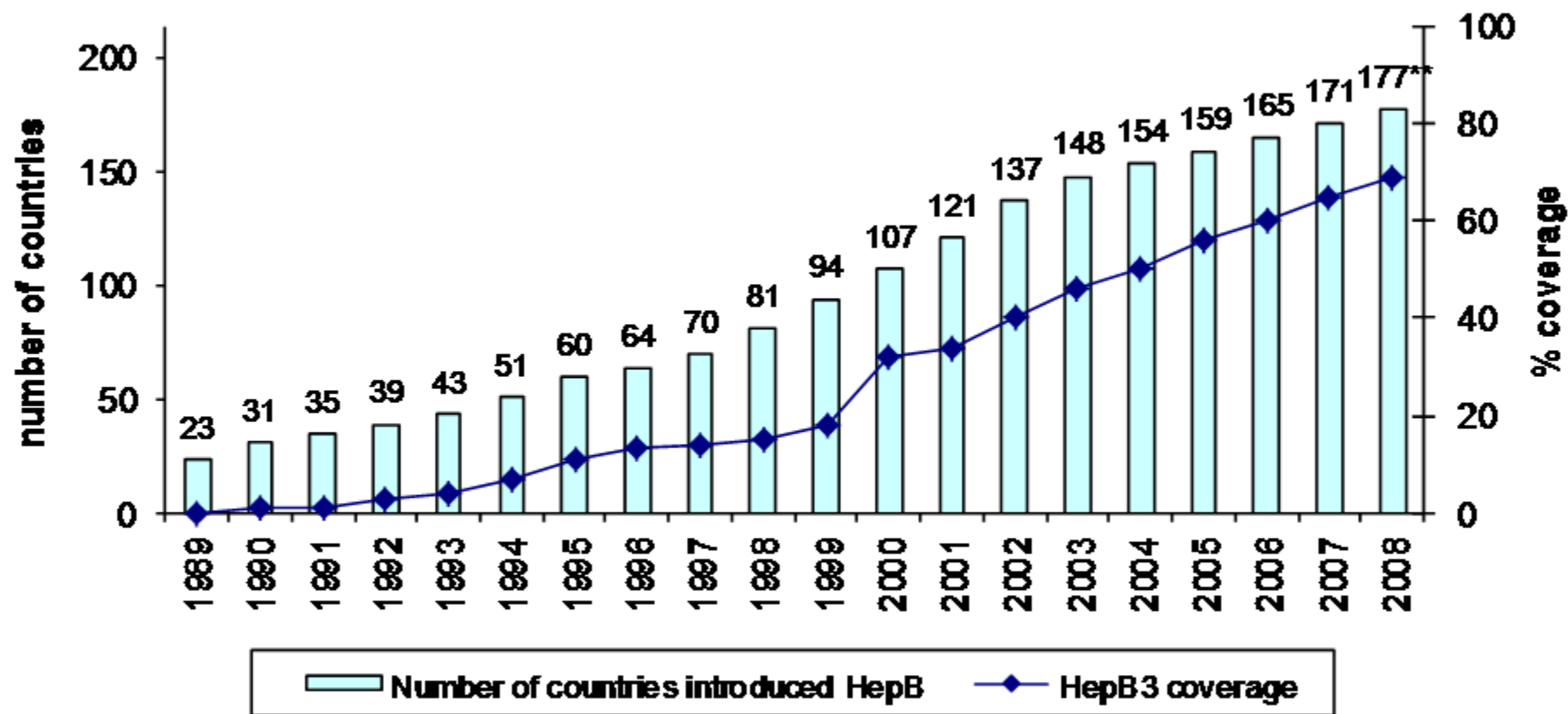
-  No HepB (16 countries<sup>1</sup> or 8%)
-  HepB no Birth Dose (92 countries<sup>2</sup> or 48%)
-  HepB with Birth Dose (85 countries<sup>3</sup> or 44%)

<sup>1</sup>includes three countries with adolescent immunization  
<sup>2</sup>includes 21 countries with partial introduction  
<sup>3</sup>includes India with partial introduction

The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its boundaries, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet 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



# Epidemiologie VH B

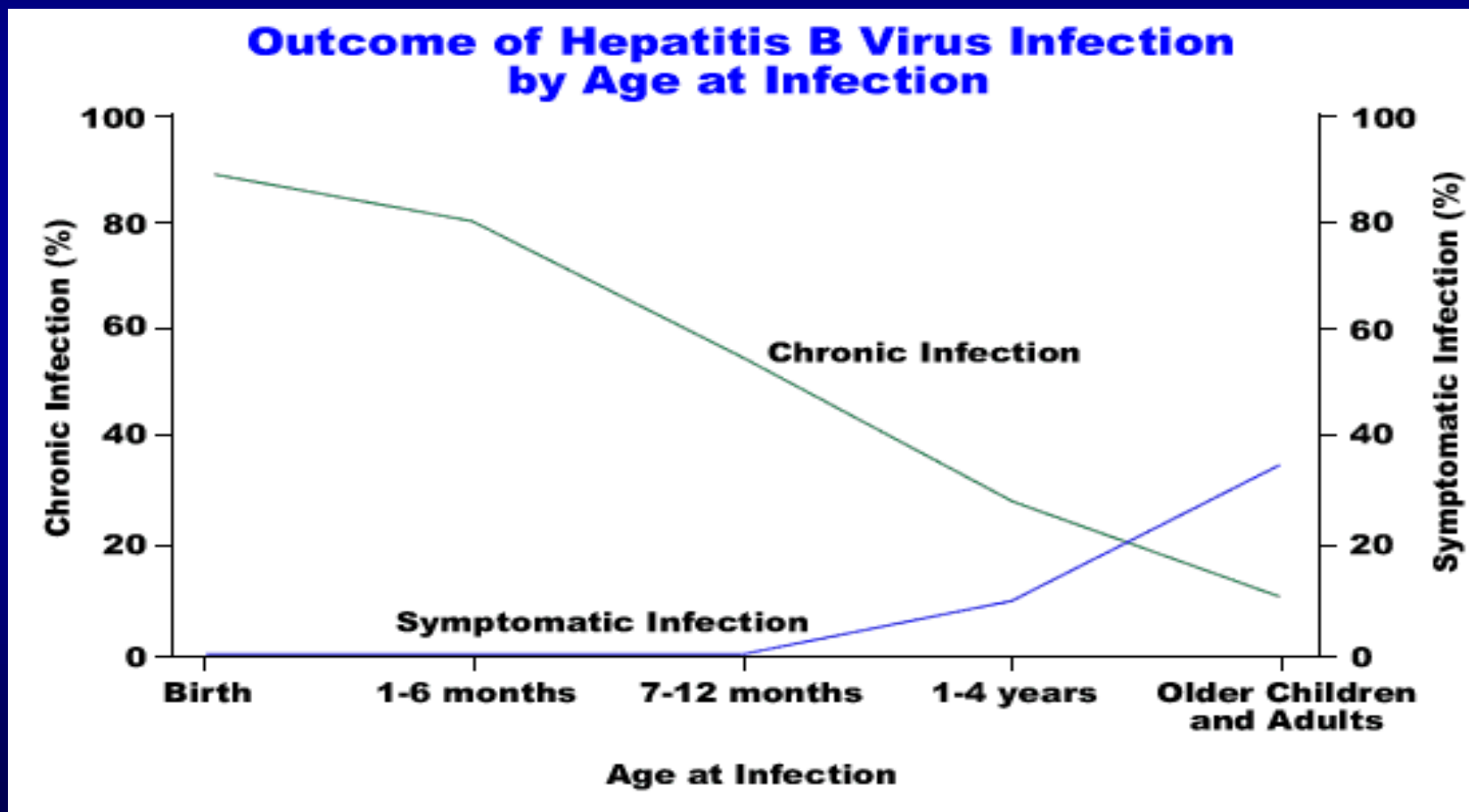
- Přenos infekce v rozvinutých zemích
  - ✓ sexuálním stykem
  - ✓ kontaminovanými jehlami a stříkačkami
  - ✓ orgánovými a tkáňovými transplantáty
  - ✓ krví a krevními produkty
  - ✓ vertikálně
- Kdo je především v riziku infekce v rozvinutých zemích?
  - ✓ promiskuitní osoby
  - ✓ injekční uživatelé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



# Klinický obraz VH B

- ID - 30–180 dní (většinou 2–3 měsíce)
- prodromy – hlavně chřipkové příznaky
- fulminantní hepatitida: < 1%
- mortalita na chronickou VH B: 15–25%

# Tíže onemocnění a pravděpodobnost přechodu do chronicity dle věku



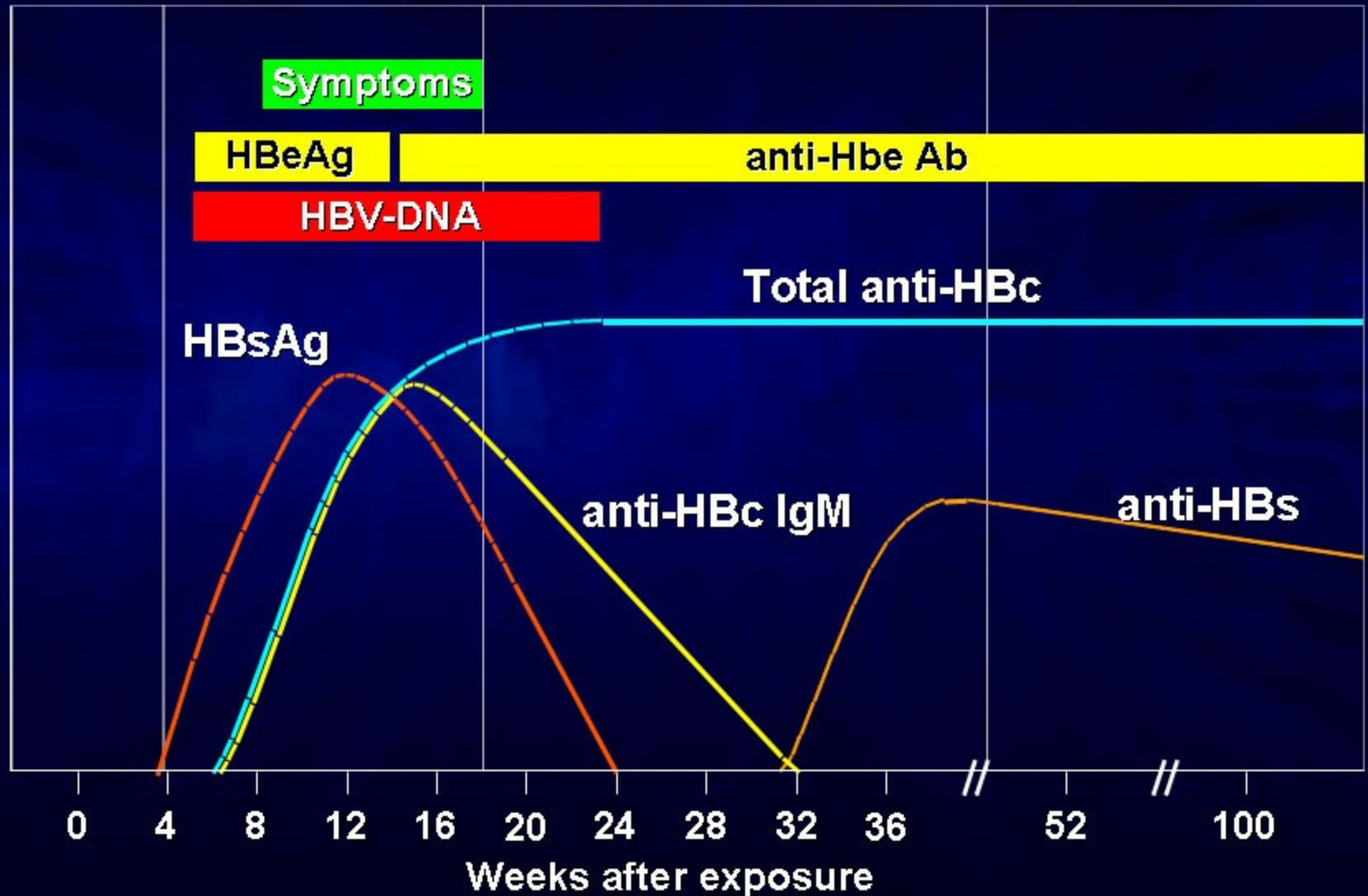
# Acute Hepatitis B

Incubation  
4-12 weeks

Acute infection  
(2-12 weeks)

Early recovery  
(12-24 weeks)

Recovery  
(24-48 weeks)

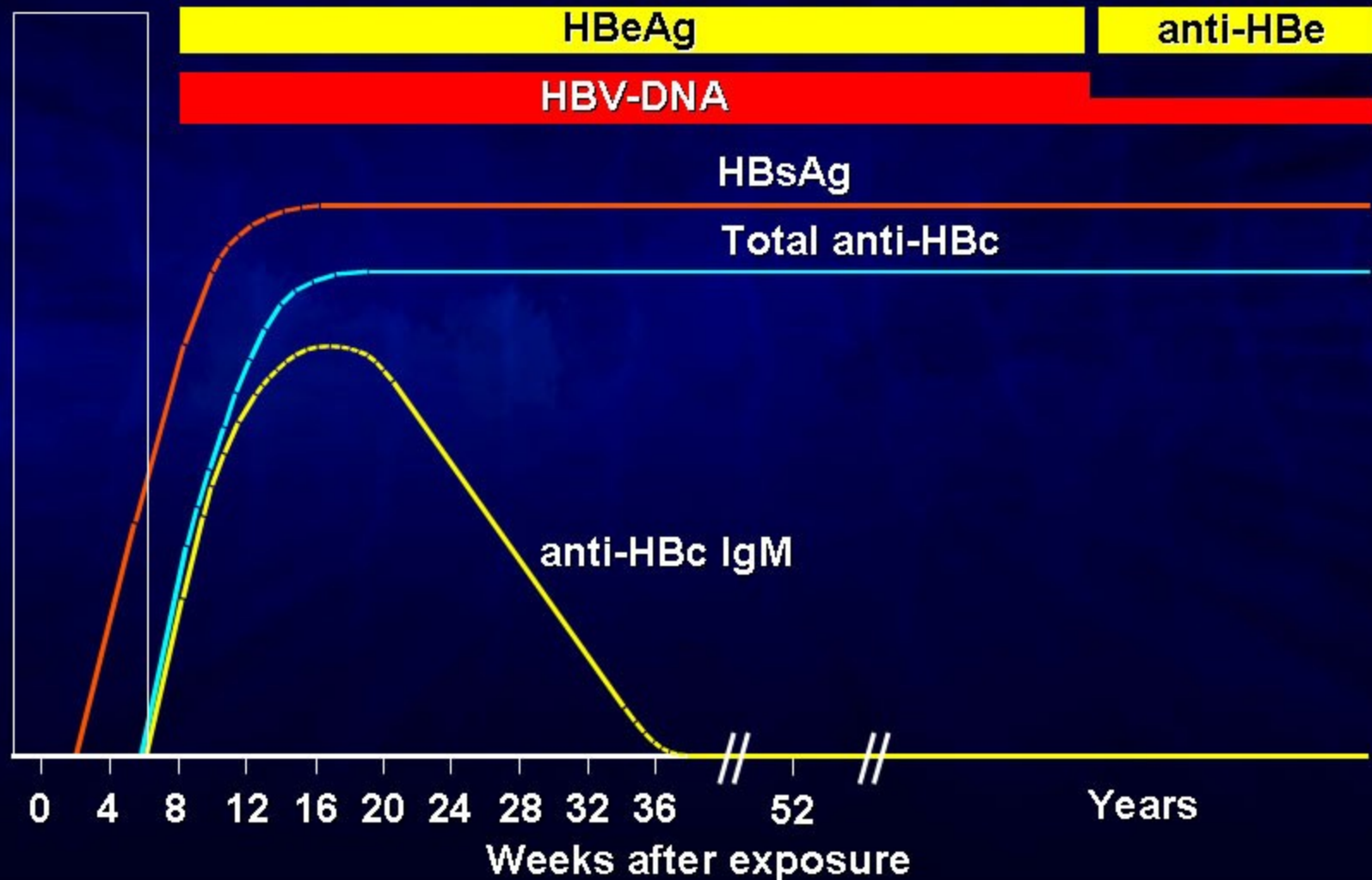


# Chronic Hepatitis B (HBeAg+)

Incubation  
(4-12 wk)

Acute  
(6 months)

Chronic  
(Years)



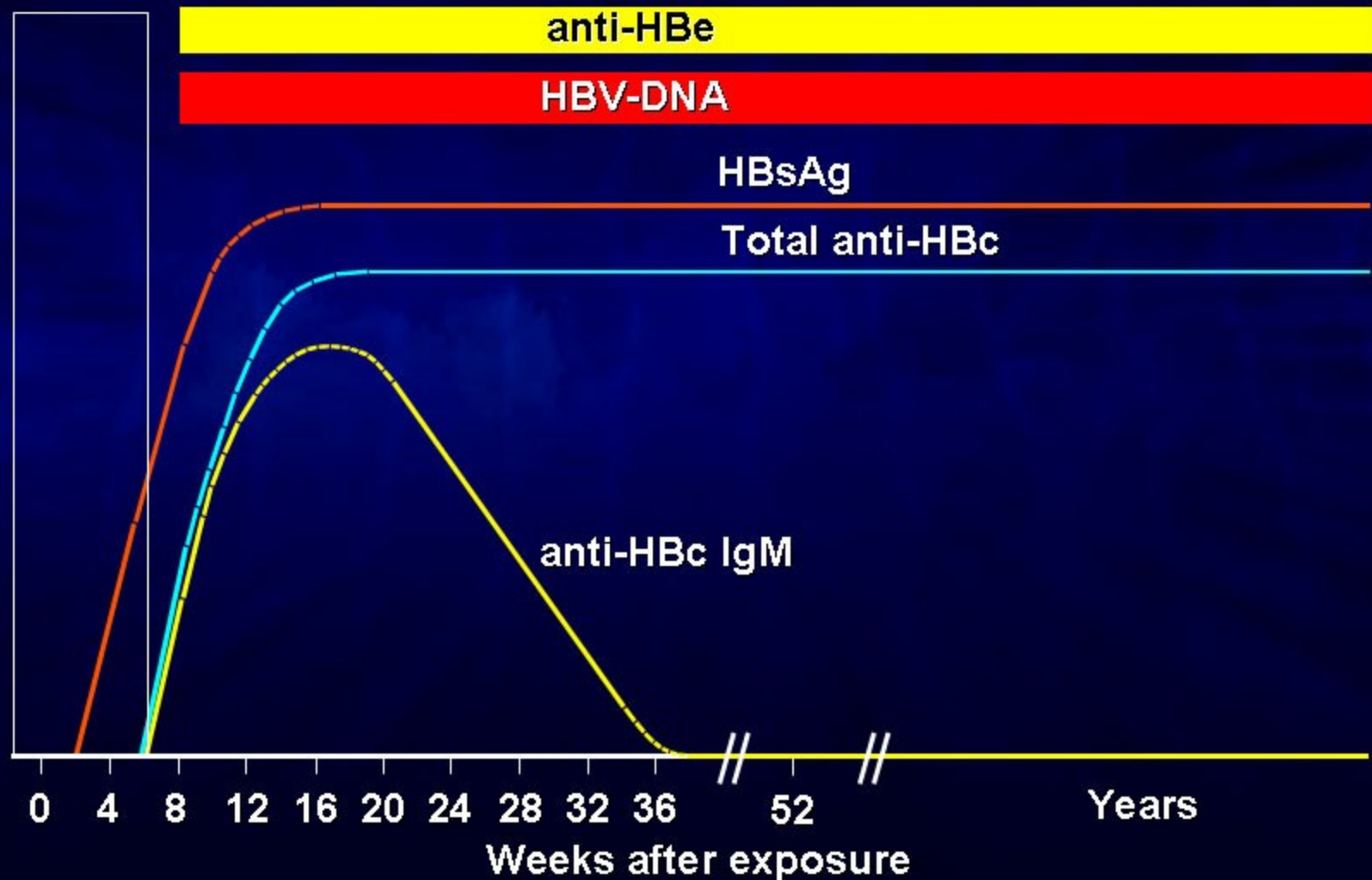


# Chronic Hepatitis B (HBeAg-)

Incubation  
(4-12 wk)

Acute  
(6 months)

Chronic  
(Years)



# 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

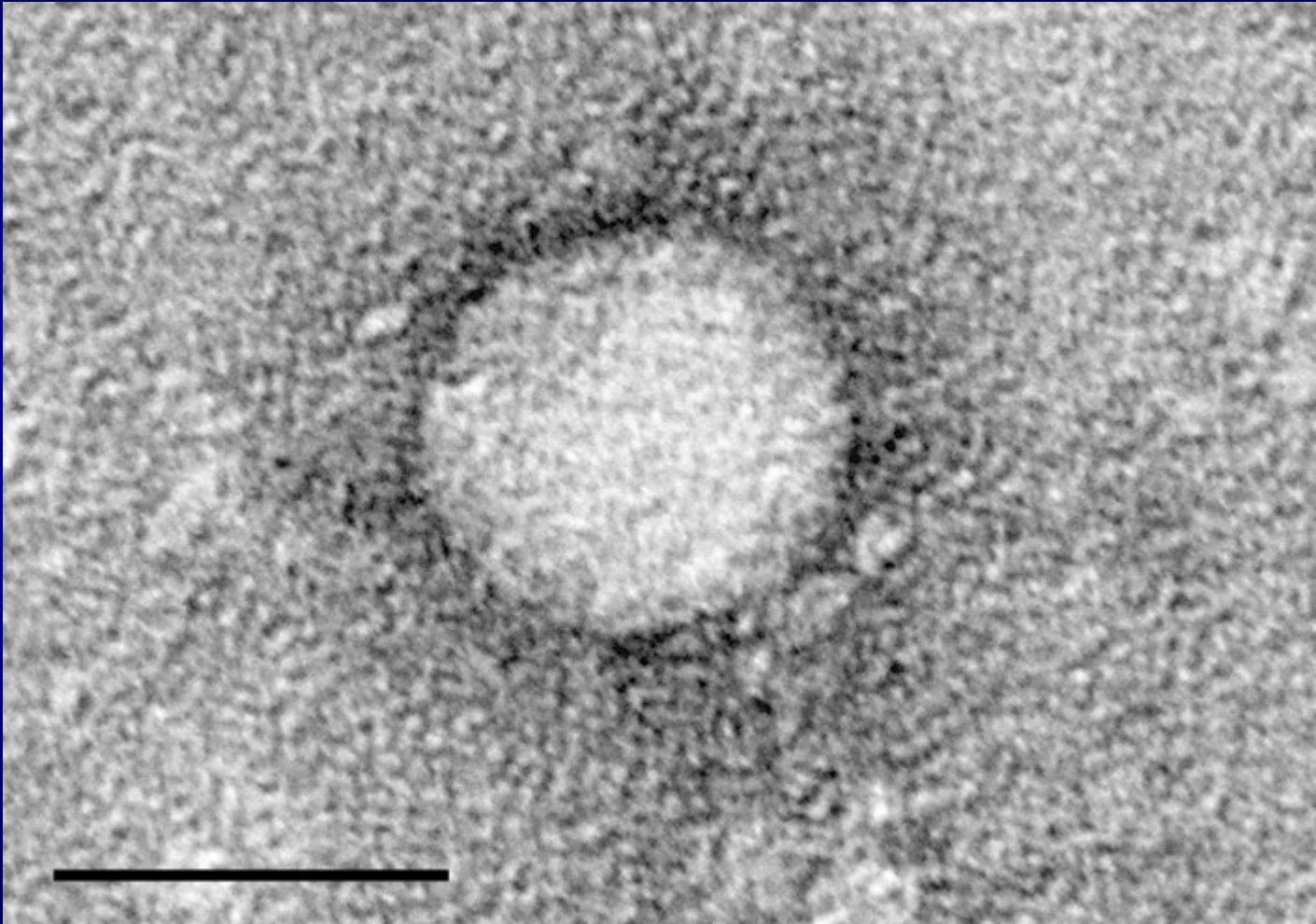
- **prodloužit délku života a zlepšit jeho kvalitu** prostřednictvím prevence progresu do jaterní cirhózy, vzniku dekompenzace cirhózy a HCC
- předpokladem pro dosažení tohoto cíle je trvalá suprese virové replikace spojená s redukcí histologické aktivity, což zmenšuje riziko vzniku cirhózy a HCC
- **infekce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

# Současné možnosti léčby chronické hepatitidy B

Časově neomezená léčba, většinou celoživotní

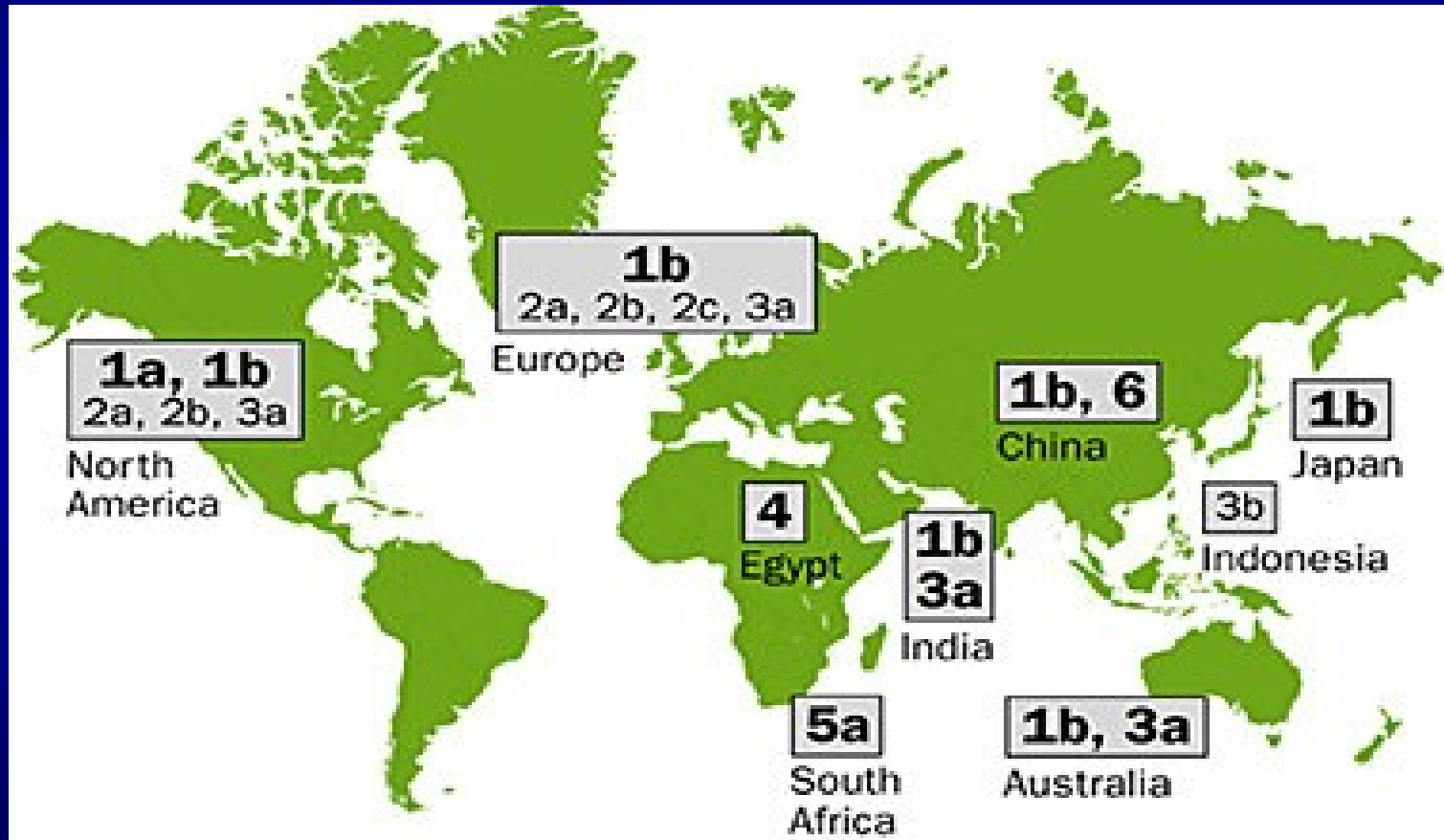
- tenofovir (TDV)
- entecavir (ETV)

# Virus hepatitidy C



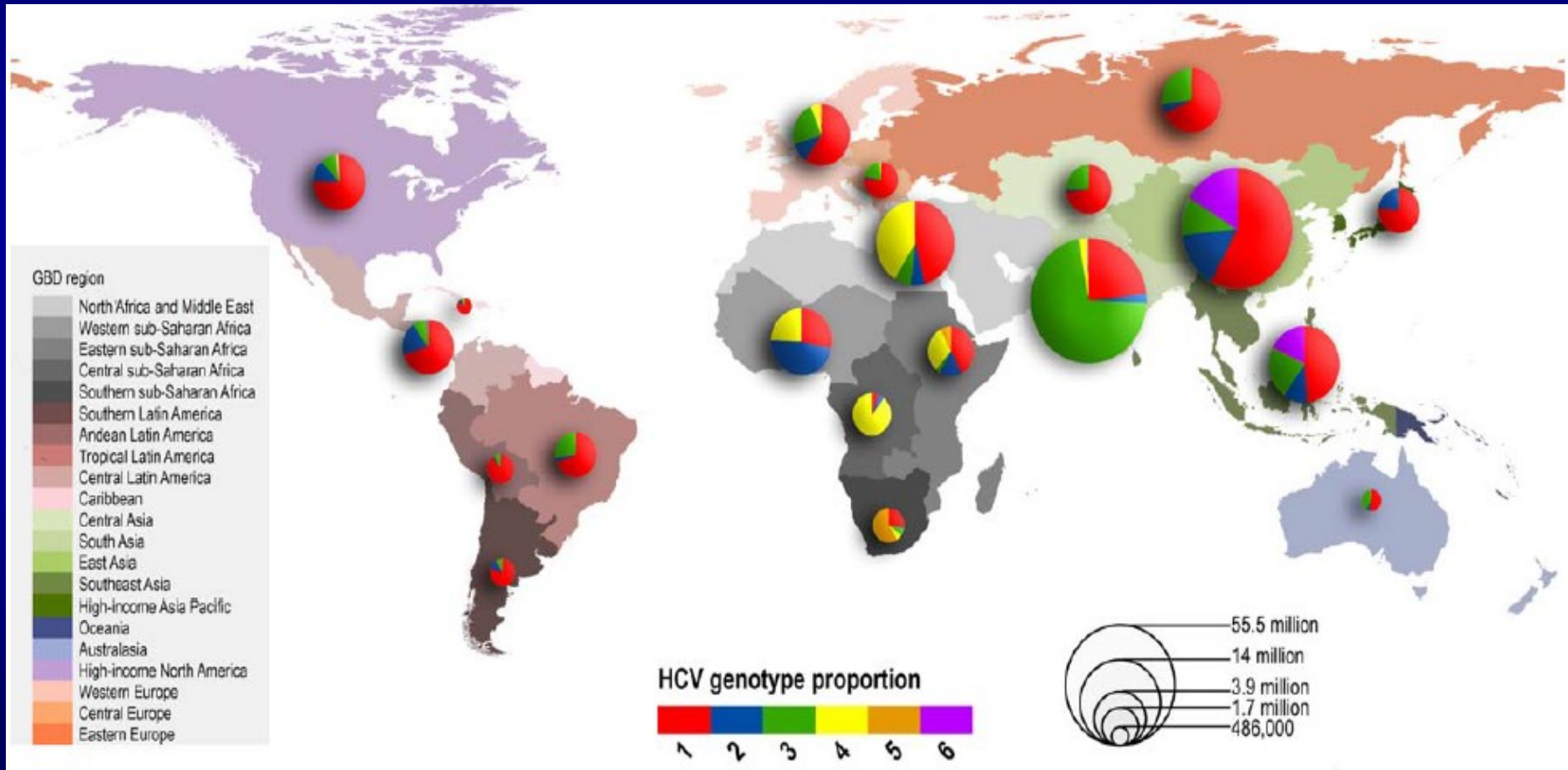
Čeľeď *Flaviviridae*, rod Hepacivirus, obalený RNA virus 60 nm

# Distribuce genotypů HCV



# Globální distribuce HCV

Odhad 2014: 115 milionů anti-HCV+, 80 milionů z nich HCV RNA+





# Séroprevalenční studie v ČR 2001-2015

- 2001: celostátní séroprevalenční studie – 0,2 % anti-HCV+
- 2014: tři centra (FVZ HK, ČB, Brno), 1872 dospělých osob, 18-87 let
  - ✓ 0,37 % anti-HCV+ a 0,11 % hraničních výsledků
- 2015: tři centra (HK, ČB, Brno), 3000 dospělých osob
  - ✓ Anti-HCV + 1,67 %
  - ✓ HCV RNA+ 0,93 %

*Němeček V et al. 2001, Zprávy CEM 2003*

*FVZ UO HK, Projekt rozvoje organizace 1011; Chlibek R. et al. Investigator Initiated Research*

# 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



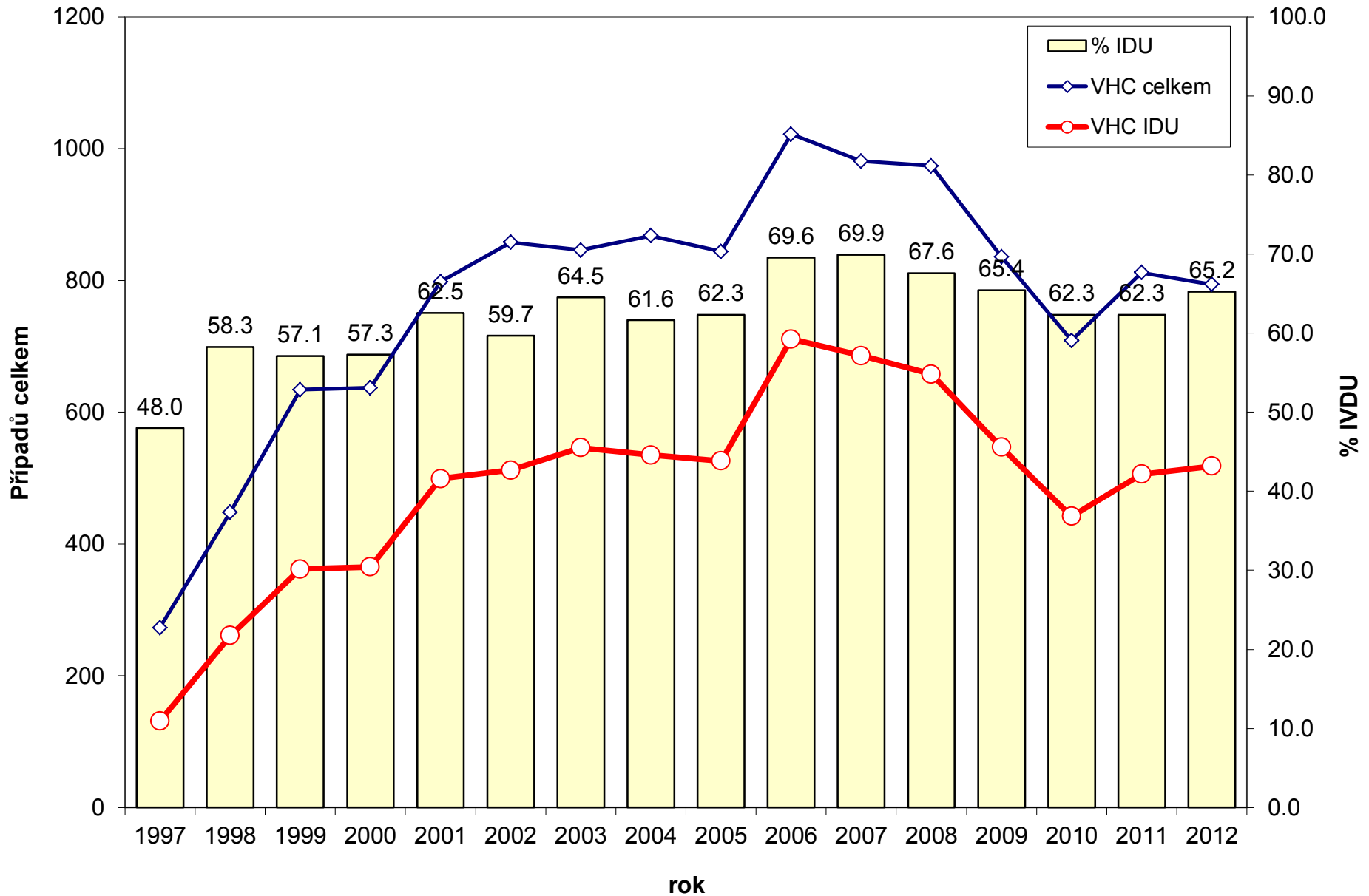
# Pacienti se zvýšeným rizikem hepatitidy C

- ✓ 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)

# ČR, počet hlášených případů HCV infekce 1997 - 2012: celkem, IVDU a procento IVDU – dle EPIDAT



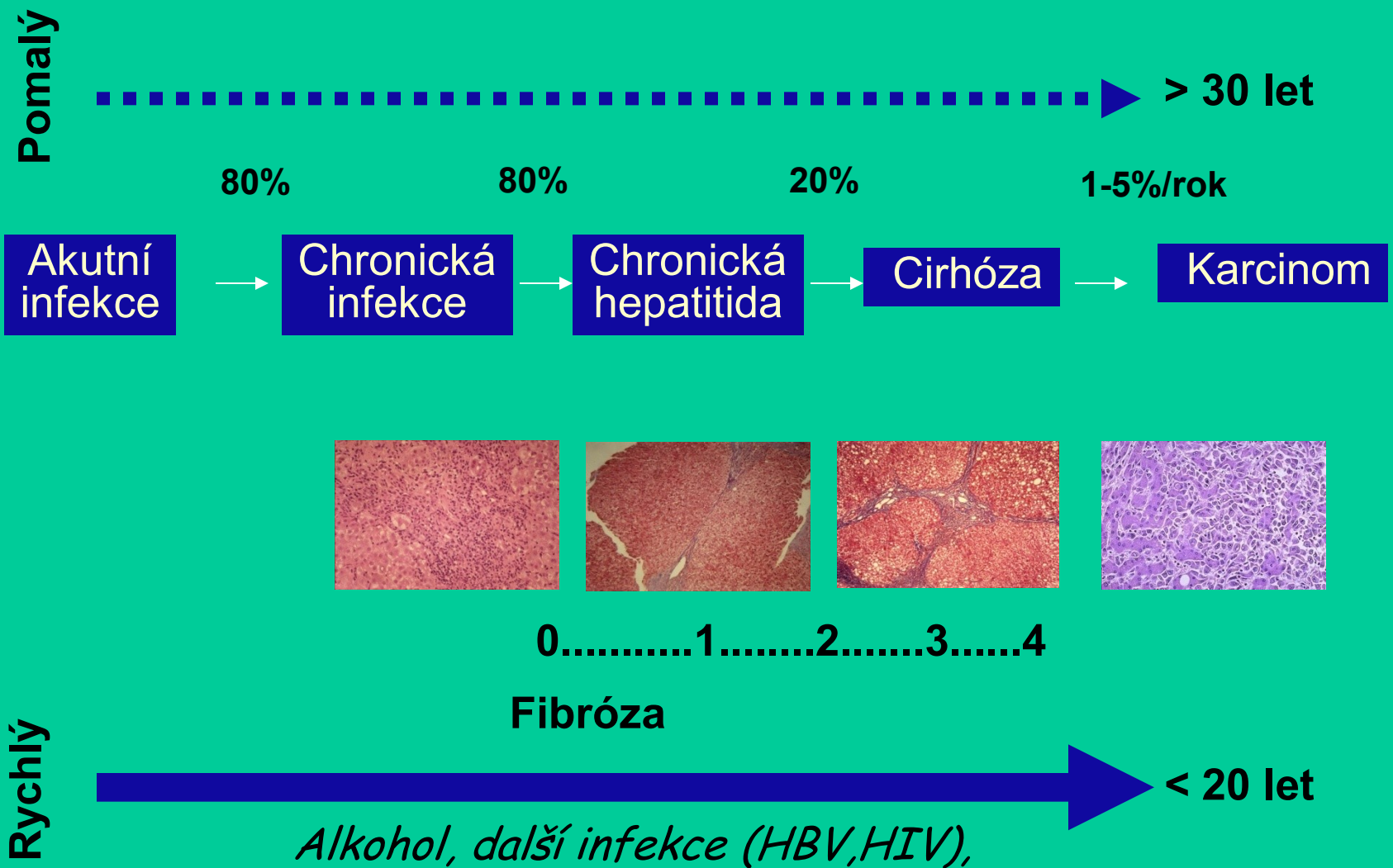
# Průběh virové hepatitidy C

- Akutní hepatitida většinou asymptomatická - uniká pozornosti.
- Pravděpodobnost přechodu do chronicity vysoká (40-50 % až 90-100 %).

Vyšší pravděpodobnost chronicity:

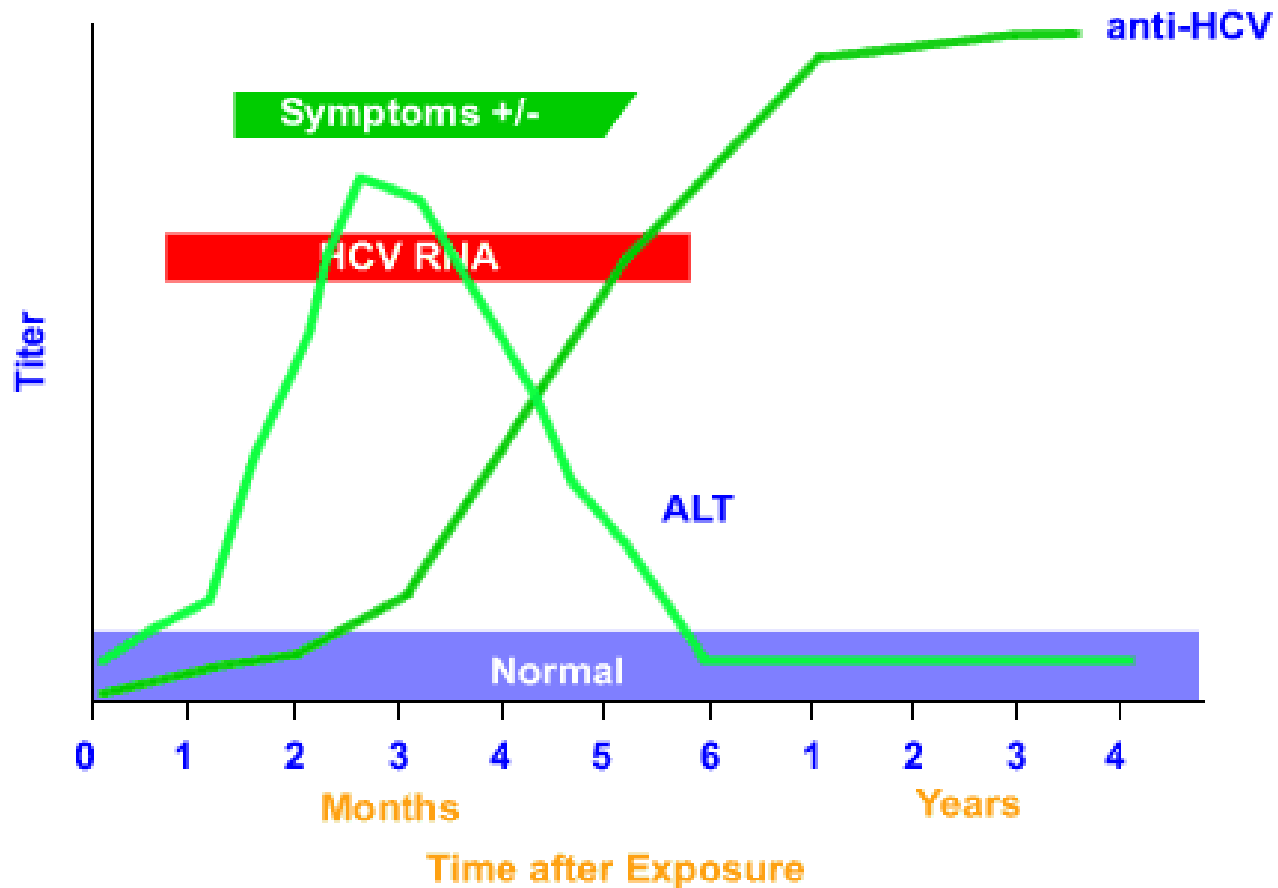
- ⇒ vyšší věk
- ⇒ větší infekční dávka (transfuze versus injekční stříkačky)
- ⇒ současná infekce HBV, HIV
- ⇒ abusus alkohol
- ⇒ imunodeficiency
- ⇒ asymptomatický, anikterický průběh akutní VH C, nízká maximální aktivita ALT, kolísání ALT.

# Průběh jaterní choroby při HCV infekci



# Sérologické nálezy u hepatitidy C

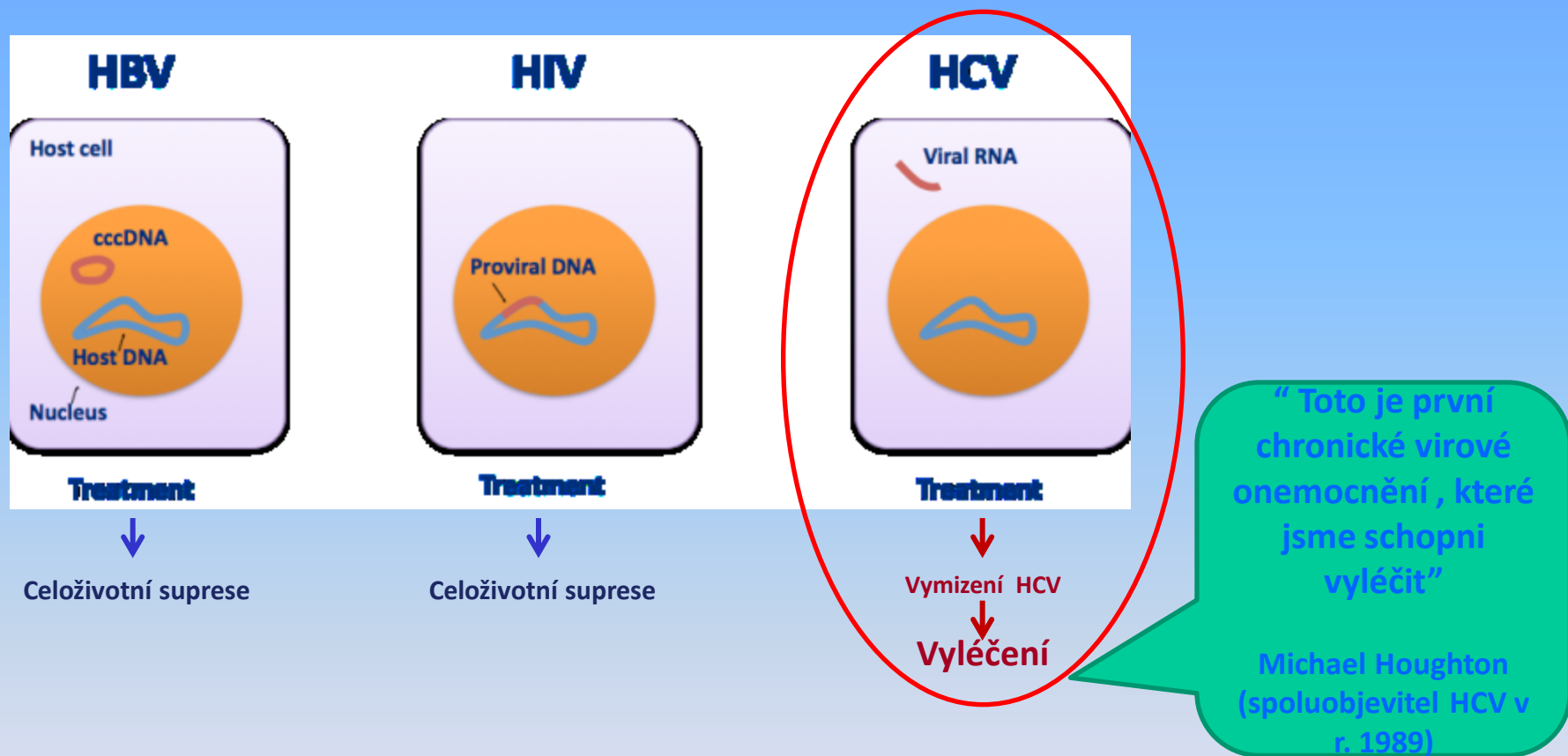
Anti-HCV = celkové protilátky proti HCV, nedělí se na IgM a IgG !





# Léčba hepatitidy C

# Na rozdíl od HIV a HBV je HCV vyléčitelná

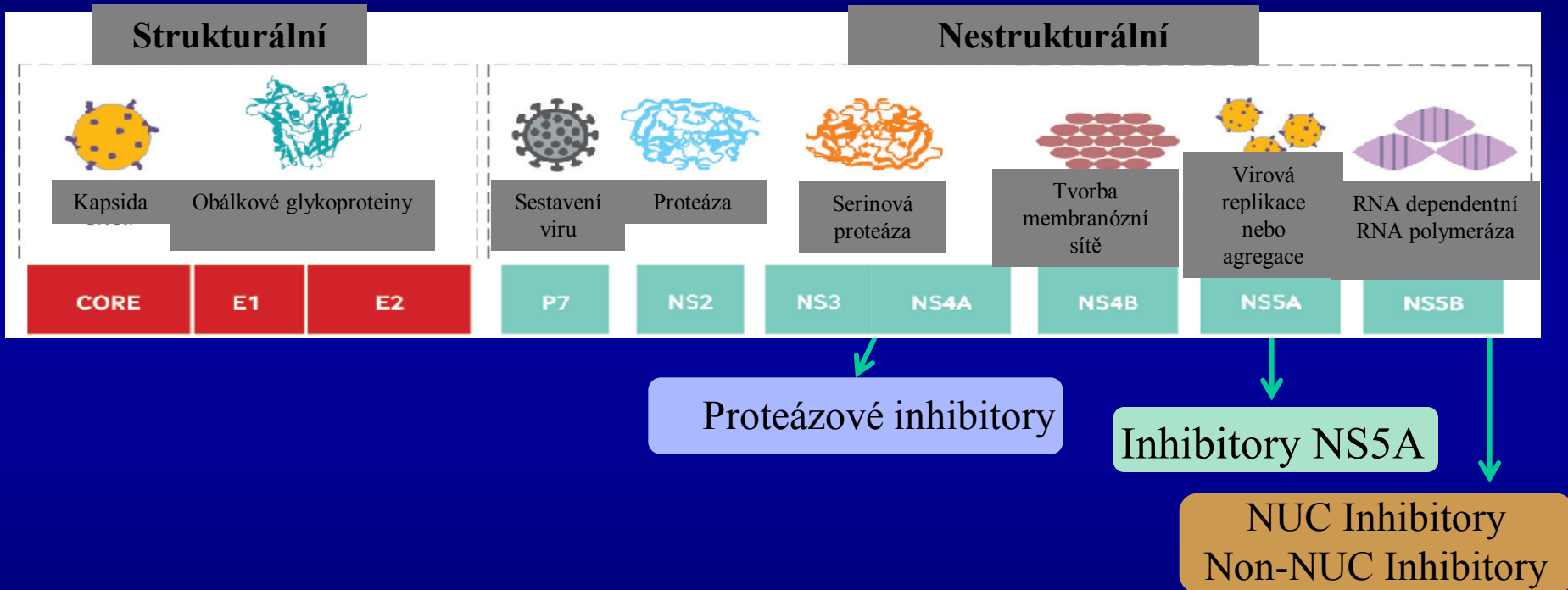


- SVR = je spojena s poklesem morbidity a mortality

# Bezinterferonové režimy

- Současný standard v léčbě chronické infekce HCV
- Kombinace perorálních léků, DAA – Direct Acting Antivirals)
- Vysoká účinnost – 95-100 %
- Nízký výskyt nežádoucích účinků, a to zejména závažných
- Krátká doba léčby (12 týdnů, někdy i 8 týdnů)

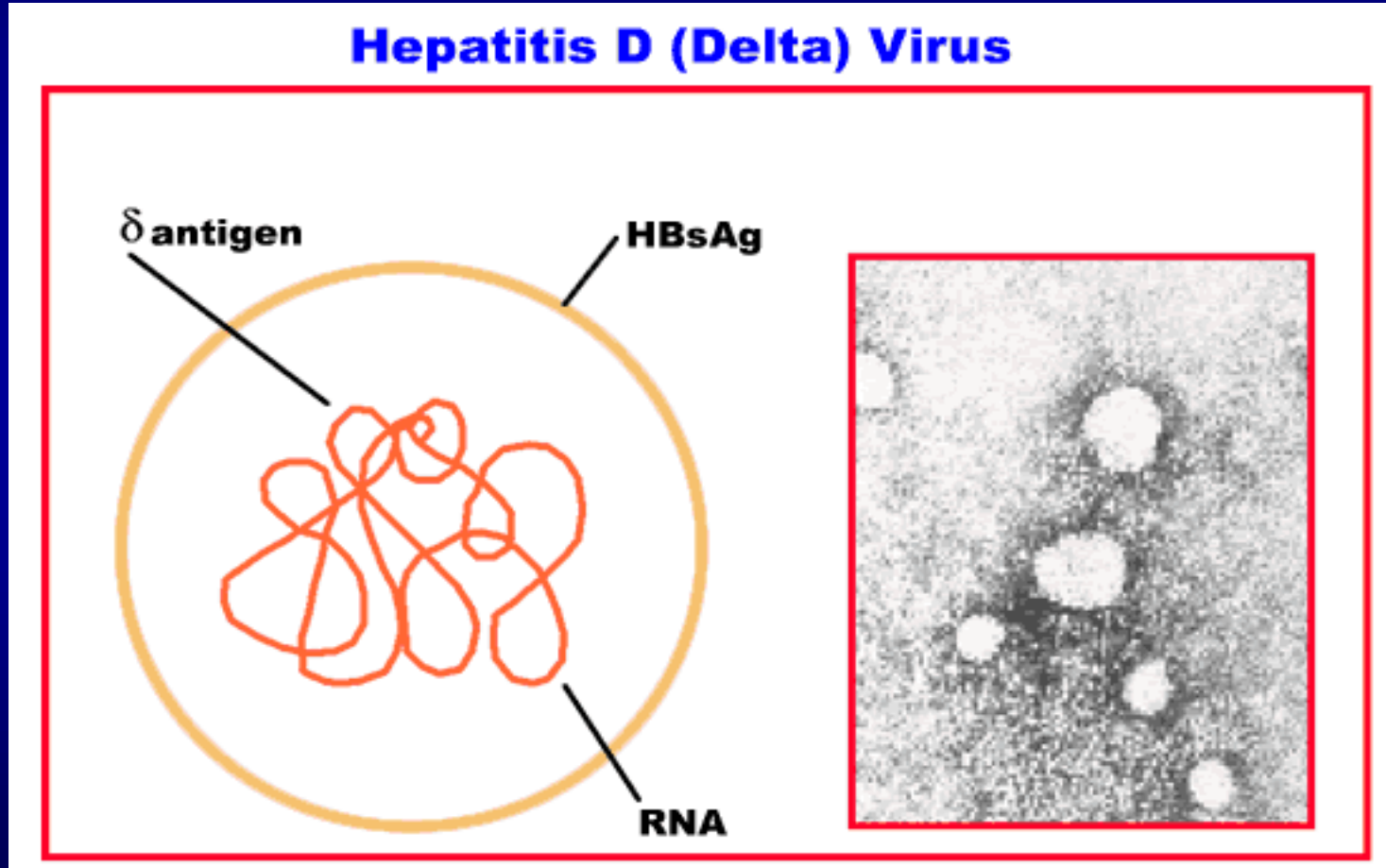
# V současnosti jsou dostupná vysoce účinná DAA zaměřená na jednotlivé etapy životního cyklu HCV



# Přímo působící antivirotika v klinické praxi a blízko do jejího uvedení

Lék	zkratka	třída
Glecaprevir (ABT-493)	-	NS3/4A protease inhibitor
Pibrentasvir (ABT-530)	-	NS5A inhibitor
Daclatasvir	DCV	NS5A inhibitor
Dasabuvir	DSV	NS5B nonnucleoside polymerase inhibitor
Elbasvir	EBR	NS5A inhibitor
Grazoprevir	GZR	NS3/4A protease inhibitor
GS-9857	-	NS3/4A protease inhibitor
Ledipasvir	LDV	NS5A inhibitor
Ombitasvir	OBV	NS5A inhibitor
Paritaprevir	PTV	NS3/4A protease inhibitor
Simeprevir	SMV	NS3/4A protease inhibitor
Sofosbuvir	SOF	NS5B nucleotide polymerase inhibitor
Velpatasvir	VEL	NS5A inhibitor

# Virus hepatitidy D

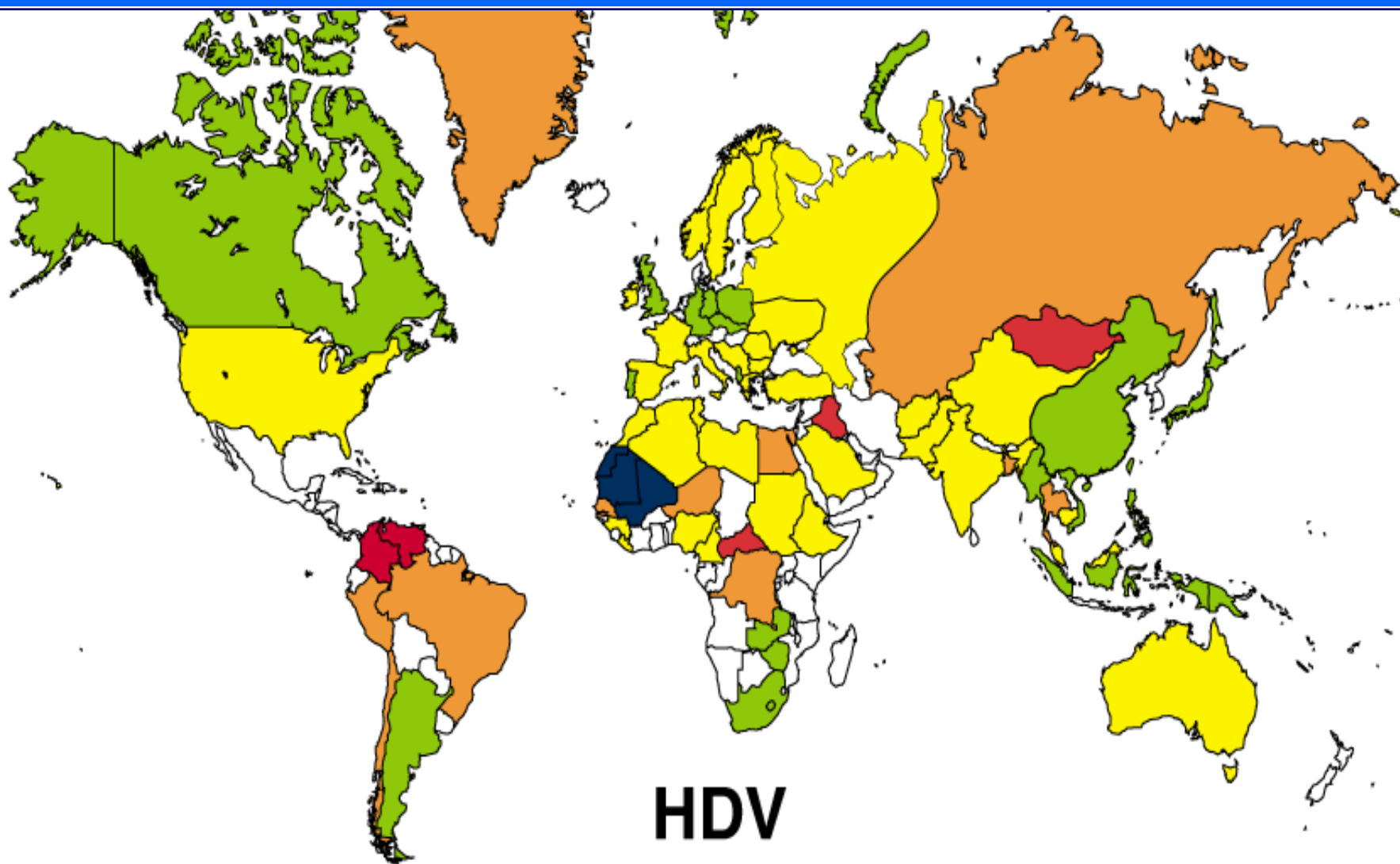


Satelitní virus, čeleď *Deltaviridae*, obalený RNA, 40 nm

# Epidemiologie VH D

- samostatná virová hepatitida D neexistuje, vždy je nutná současná infekce HBV - **vakcinace proti HBV chrání i před infekcí HDV**
- současná infekce je většinou závažnější než jen infekce HBV
- ✓ **koinfekce HBV a HDV** – lepší prognóza
- ✓ **superinfekce HDV na chronickou infekci HBV** – horší prognóza
- vzhledem k rutinnímu vyšetřování dárců krve na infekci HBV a stále se rozšiřujícímu počtu osob vakcinovaných proti HBV je **infekce HDV celosvětově na ústupu**
- **infekce HDV v České republice vyskytuje jen výjimečně**, ale je nutné na ni myslet u cizinců nebo našich občanů, kteří dlouhodobě pobývali v rizikových oblastech, zejména pokud tam dostali transfuze krve nebo podstoupili zákroky s rizikem přenosu HBV a/nebo HDV

# Anti-HDV prevalence u HBsAg pozitivních osob (odhadem 5%)



**HDV**

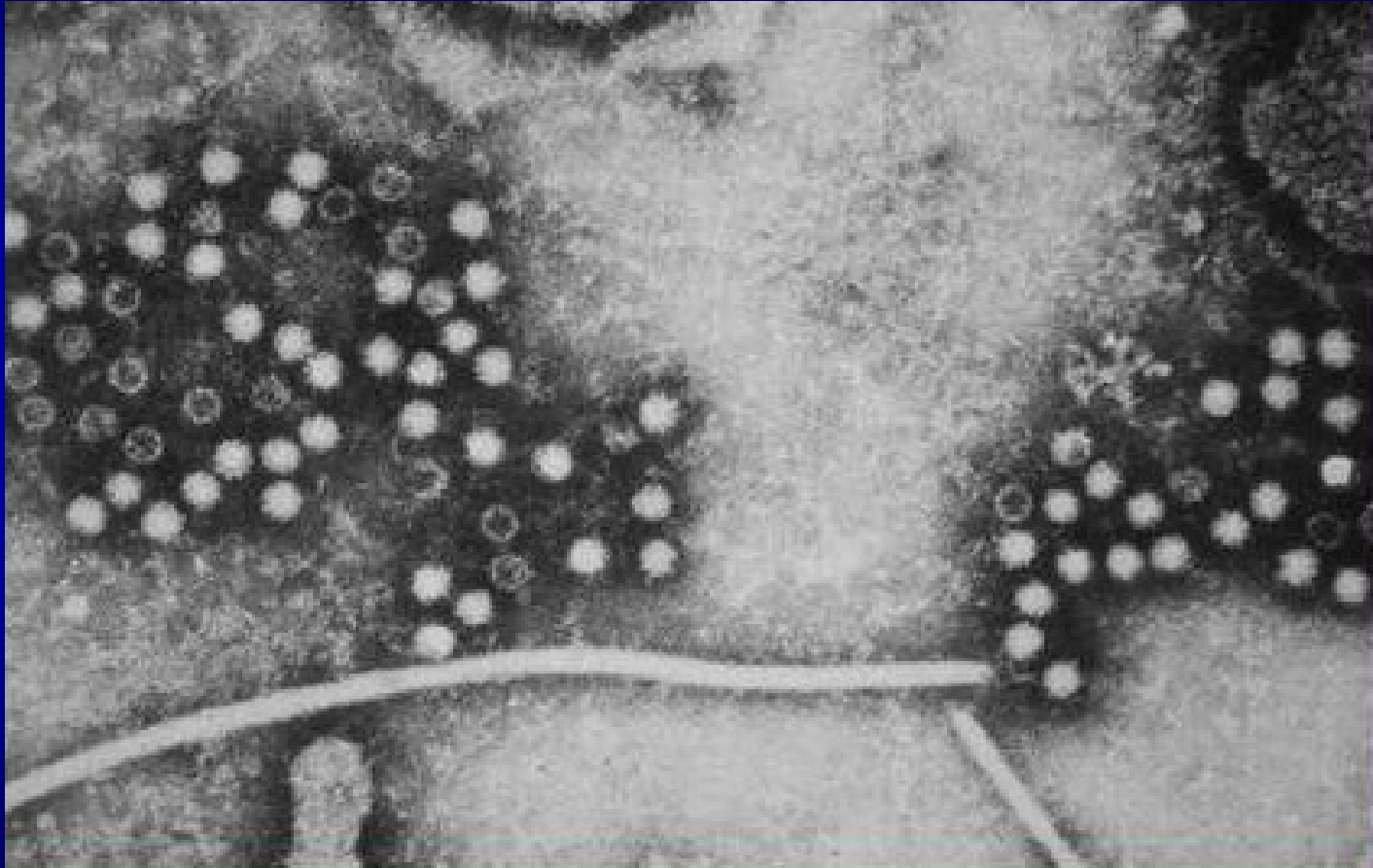
Anti-HD(HBsAg (+))  ?  0-5%  6-20%  21-60%  >60%



# Léčba hepatitidy D

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

# Virus hepatitidy E



Neobalený RNA virus, 27-34 nm, rod Hepevirus, čeleď *Hepeviridae*

# Genotypy HEV

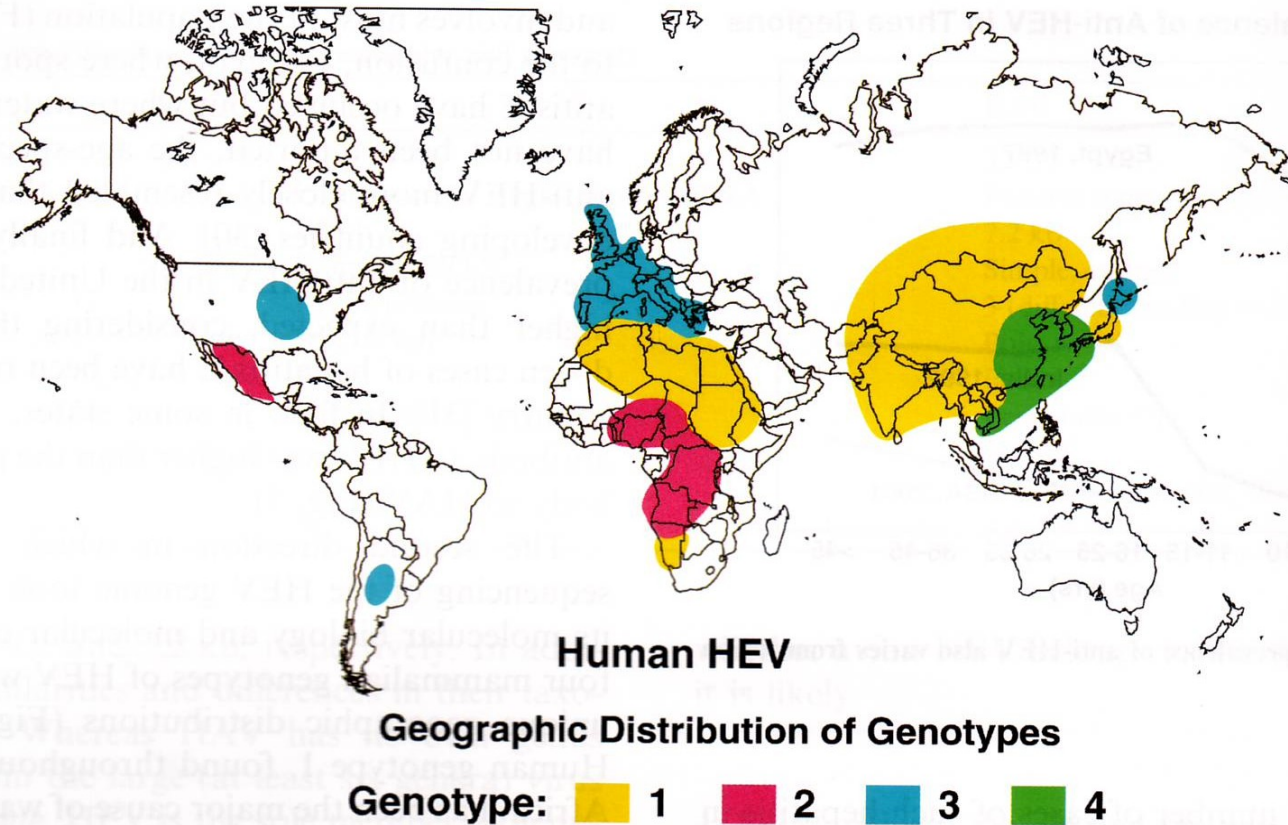
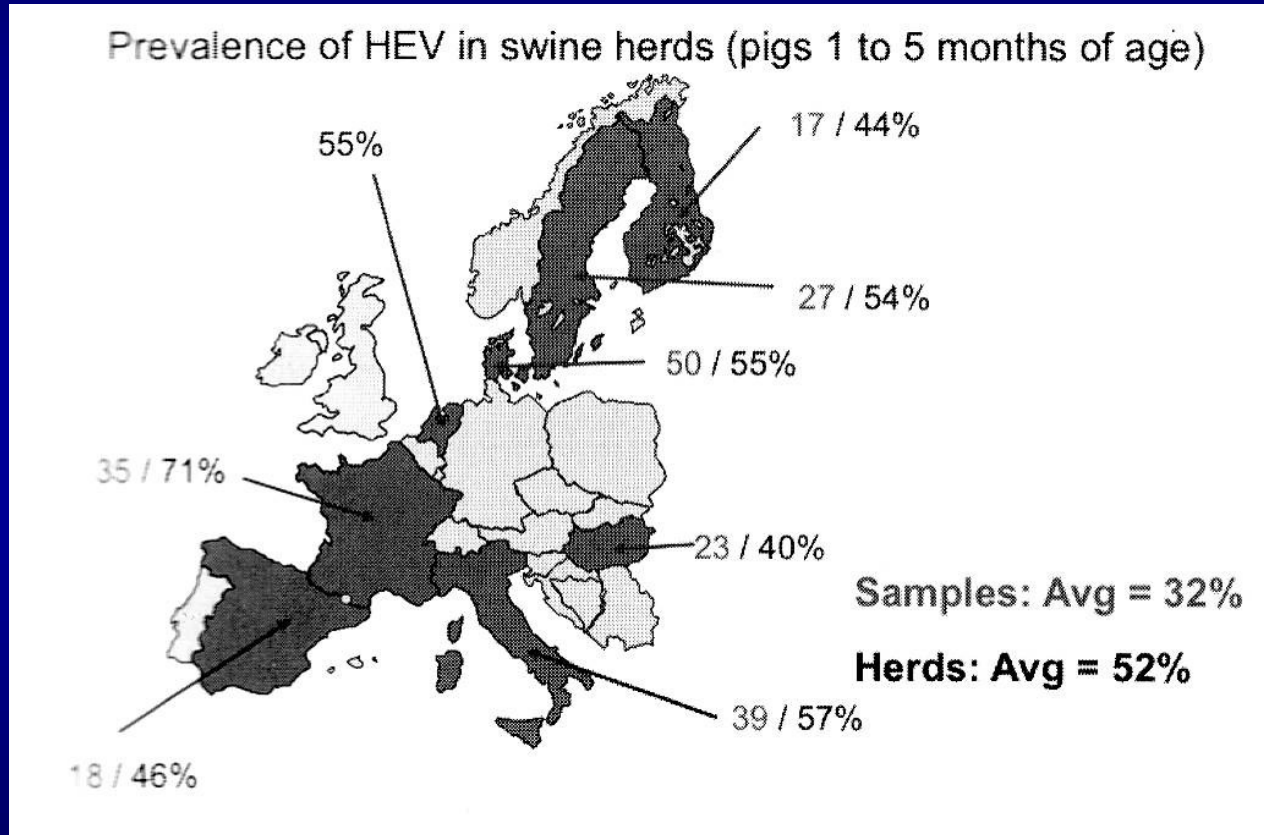


Fig. 4. Each of the four genotypes of HEV that infect humans has a distinct, and in some cases, overlapping geographic distribution.

# 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

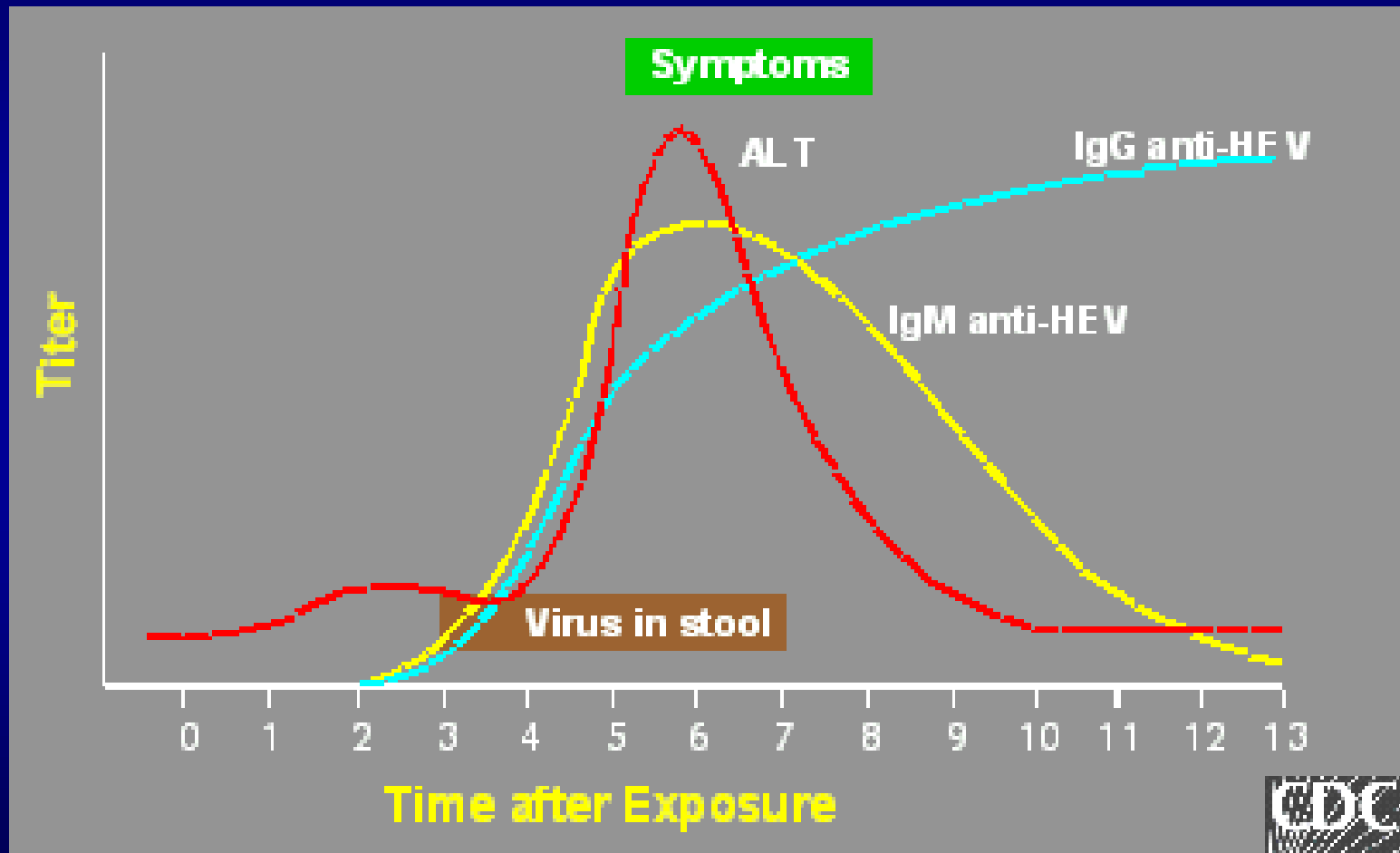
- HEV se může přenášet i vertikálně z matky na dítě, a to již intrauterinně
- pravděpodobně se jedná o přenos ascendentní (ze stolice, přes porodní cesty na plod) a pravděpodobnost potratu, porodu mrtvého plodu či narození dítěte s vrozenou hepatitidou E je vysoká
- **velmi těžký průběh v těhotenství** (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





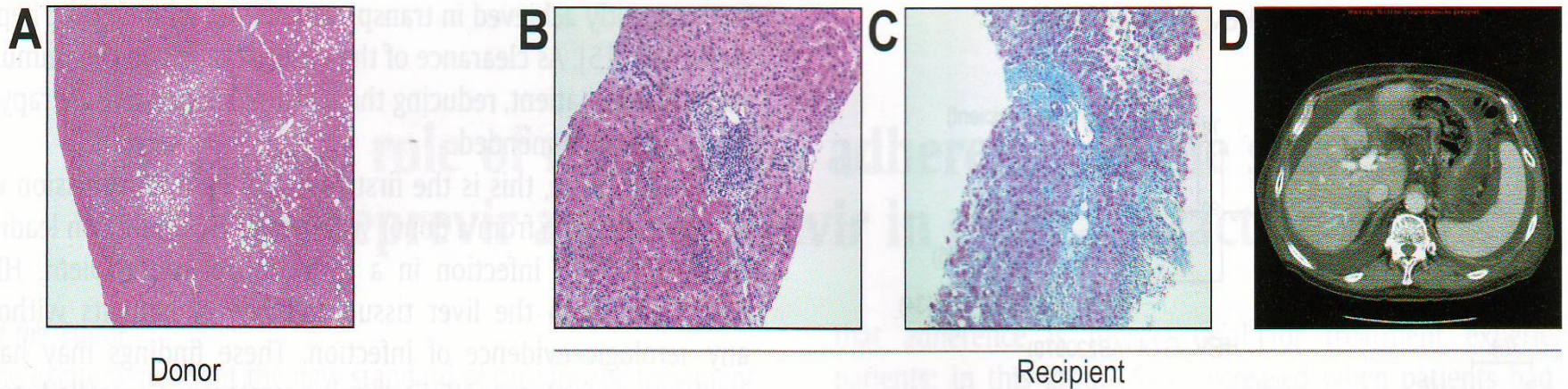
# Sérologie VH E



# Chronická infekce HEV

- Toulouse University Hospital – 2004
- ✓ přechod infekce HEV je po transplantacích solidních orgánů velmi častý – až 60 %
- ✓ infekce je vesměs asymptomatická, projevuje se jen vzestupem aktivity jaterních enzymů
- ✓ protilátky anti-HEV se objevují opožděně nebo vůbec ne, vždy je pozitivní HEV RNA v séru
- ✓ velké riziko rychlé progresy do CIH nebo dekompenzace již existující CIH

# Rychlá progrese chronické hepatitidy E do CIH



**Fig. 1. Histologic assessment of the liver tissue before and after OLT and CT scan after OLT.** (A) The liver tissue of the donor revealed absence of significant signs of chronic hepatitis but vesicular fatty liver disease was diagnosed. (B) Second biopsy. One hundred and fifty days after OLT, chronic inflammation with portal and interface hepatitis was described which was interpreted as an acute rejection. (C) Third biopsy. Three hundred and forty seven days after OLT, persistence of chronic hepatitis was associated with portal and septal bridging signs of fibrosis. (D) CT scan performed 1 year after liver transplantation revealed signs of portal hypertension including ascites, splenomegaly and gastric varices compatible with decompensated liver cirrhosis.

# Léčba chronické infekce HEV

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



**Děkuji za pozornost!**

**[phusa@fnbrno.cz](mailto:phusa@fnbrno.cz)**