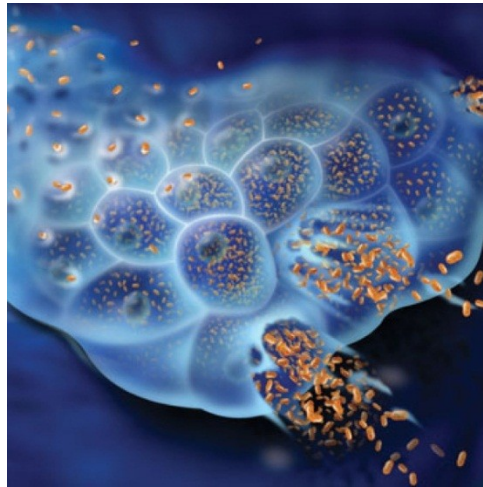


# Virové hepatitidy



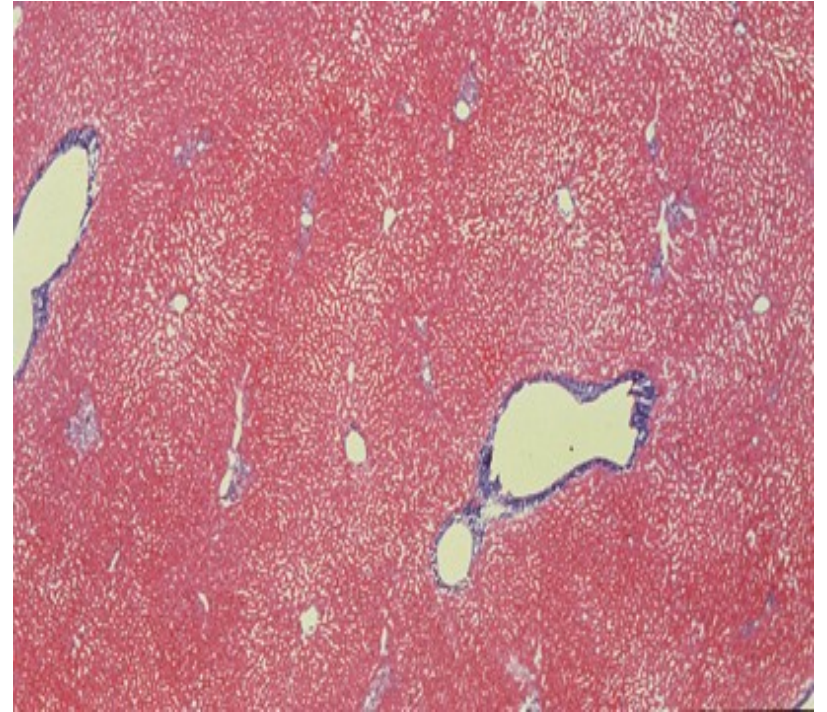
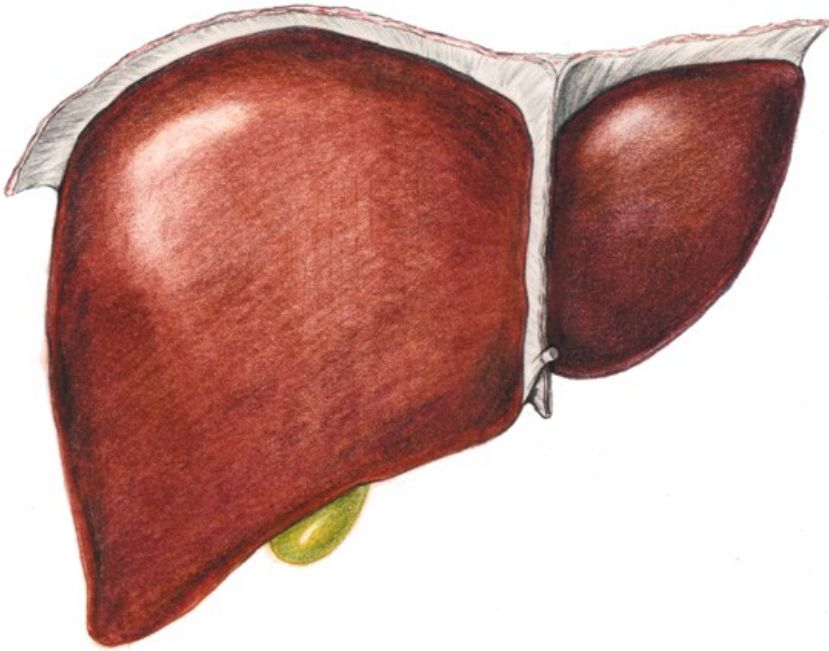
Prof. MUDr. Petr Husa, CSc.

Klinika infekčních chorob, LF MU a FN Brno

# Virové hepatitidy

- Difúzní zánětlivě nekrotické jaterní procesy
- Rozdíl oproti bakteriálním infekcím jater, které vedou ke tvorbě jaterních abscesů
- Rozdělení VH
  1. Enterálně přenosné
    - VH A – nikdy nepřechází do chronicity
    - VH E – do chronicity u IS
  2. Parenterálně přenosné
    - VH B
    - VH C
    - VH D

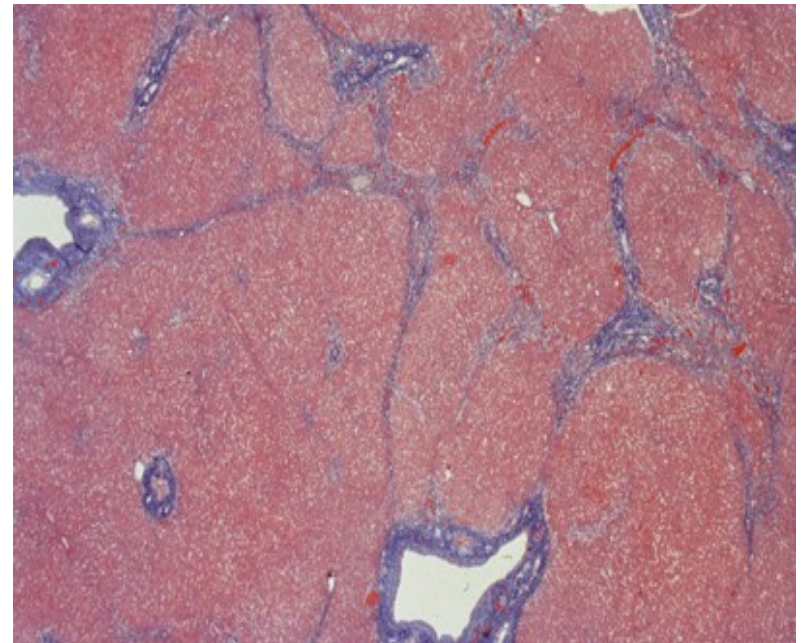
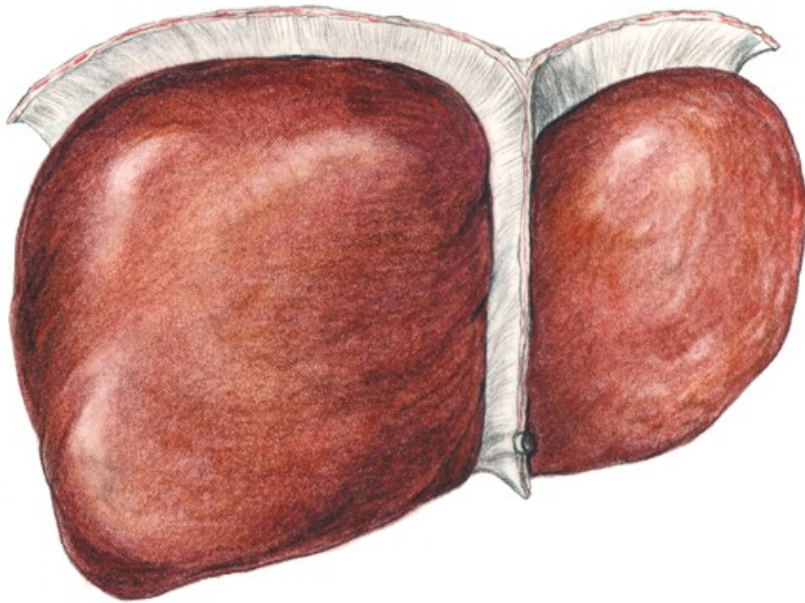
# Zdravá játra



## Normal Biopsy



# Jaterní fibróza



## Mild Fibrosis

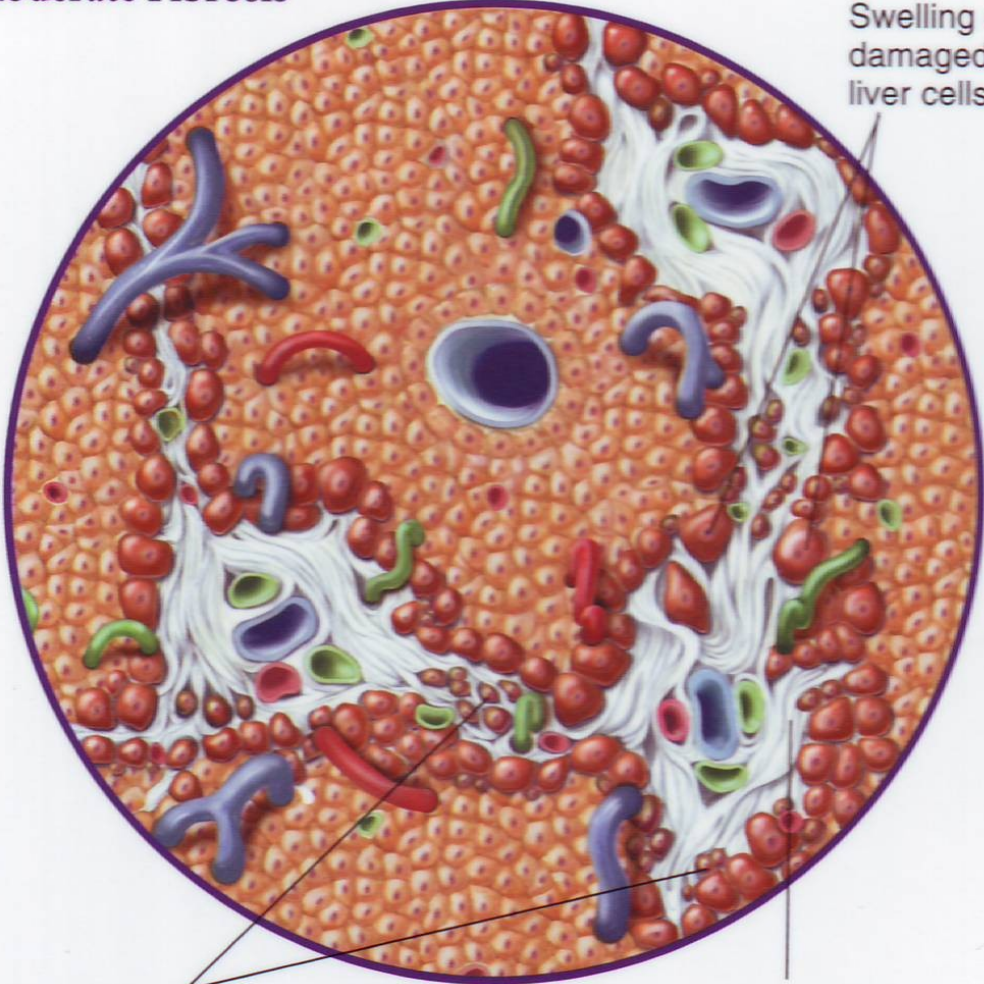
Mild swelling and inflammation of  
damaged liver cells around portal areas

Development of  
scar tissue (fibrosis)



Normal hepatocytes  
(liver cells)

# Moderate Fibrosis

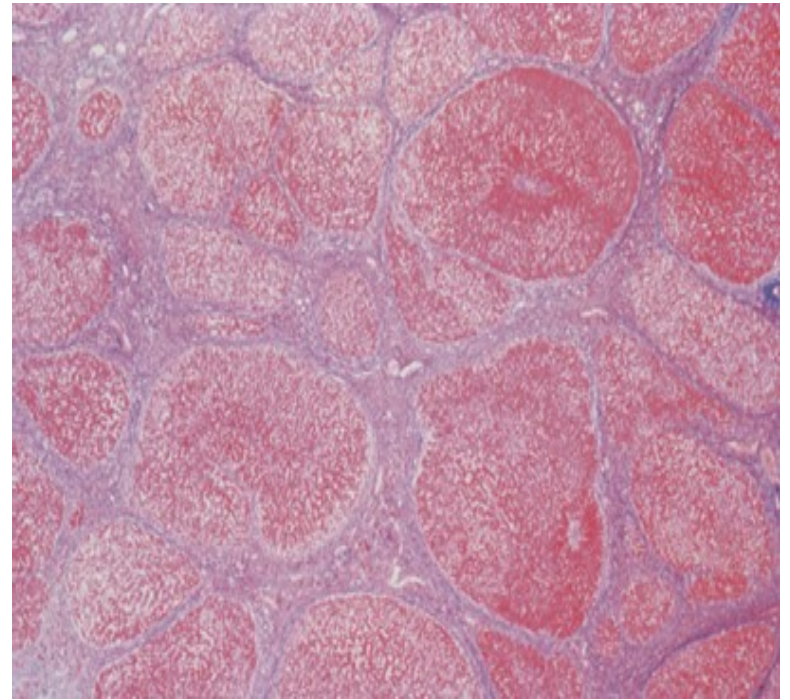
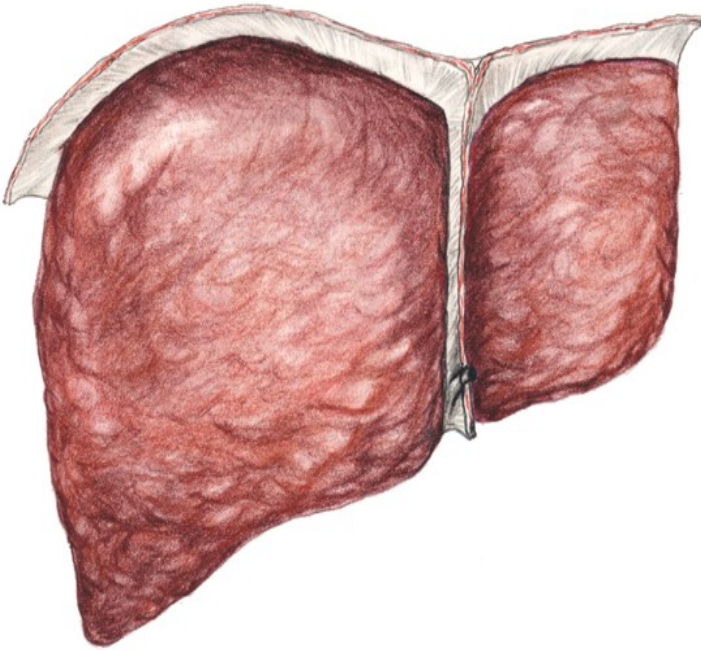


Swelling of damaged liver cells

Necrosis of liver cells

Fibrosis extending between portal areas

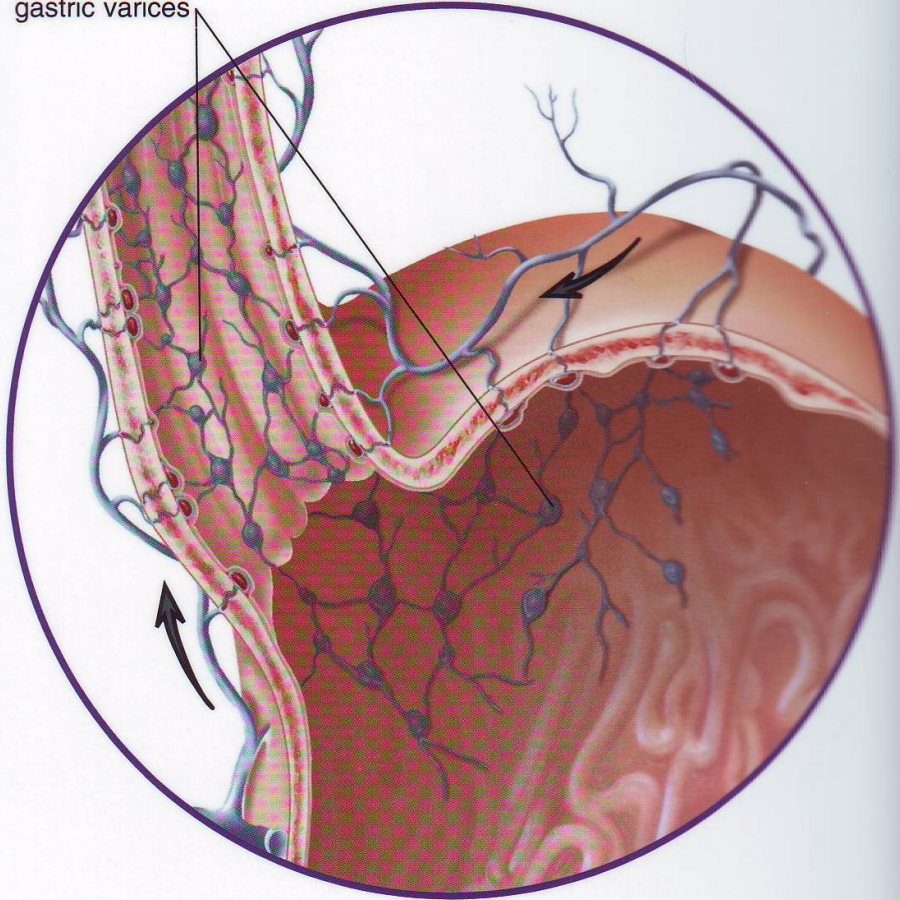
# Jaterní cirhóza

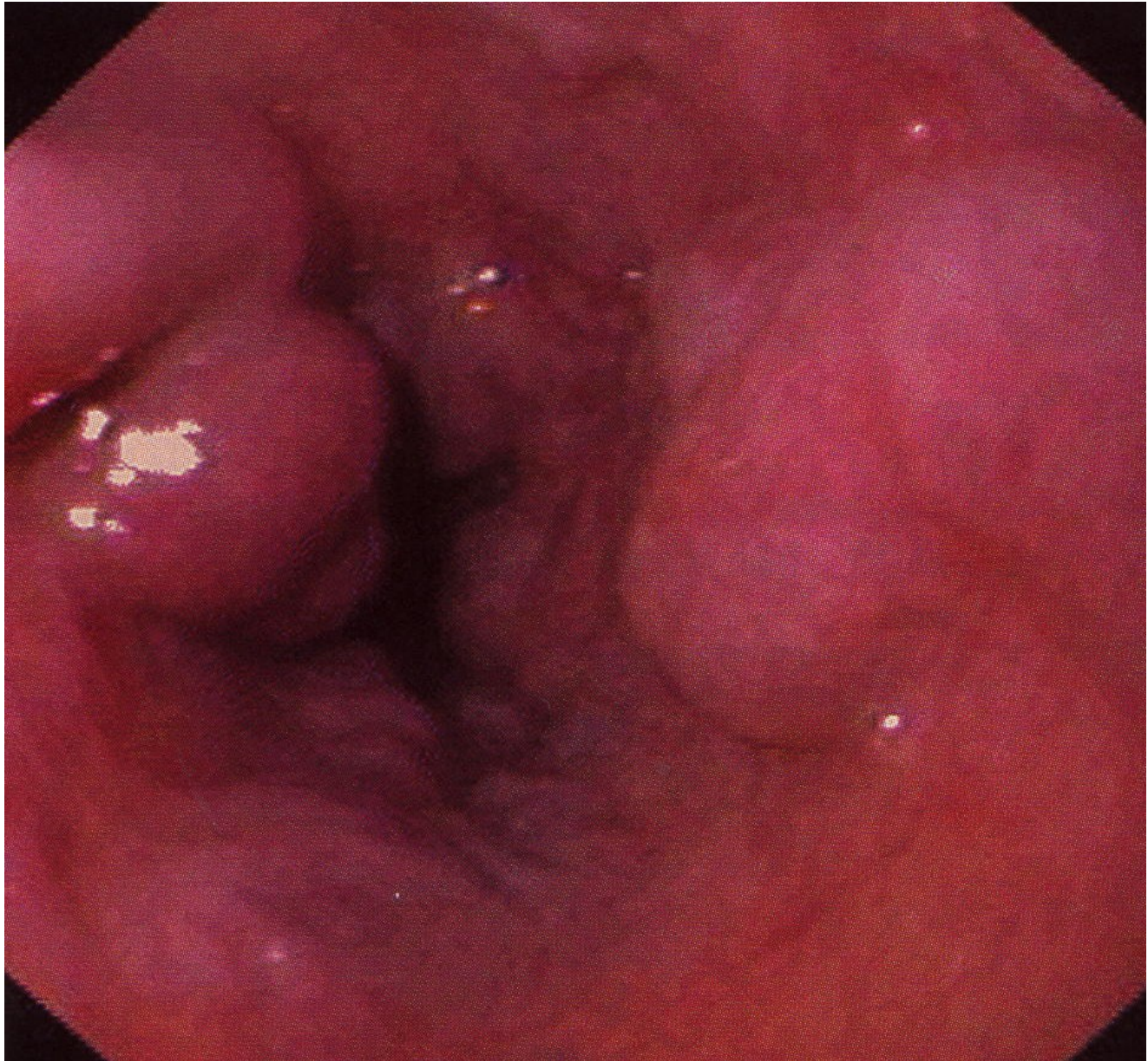


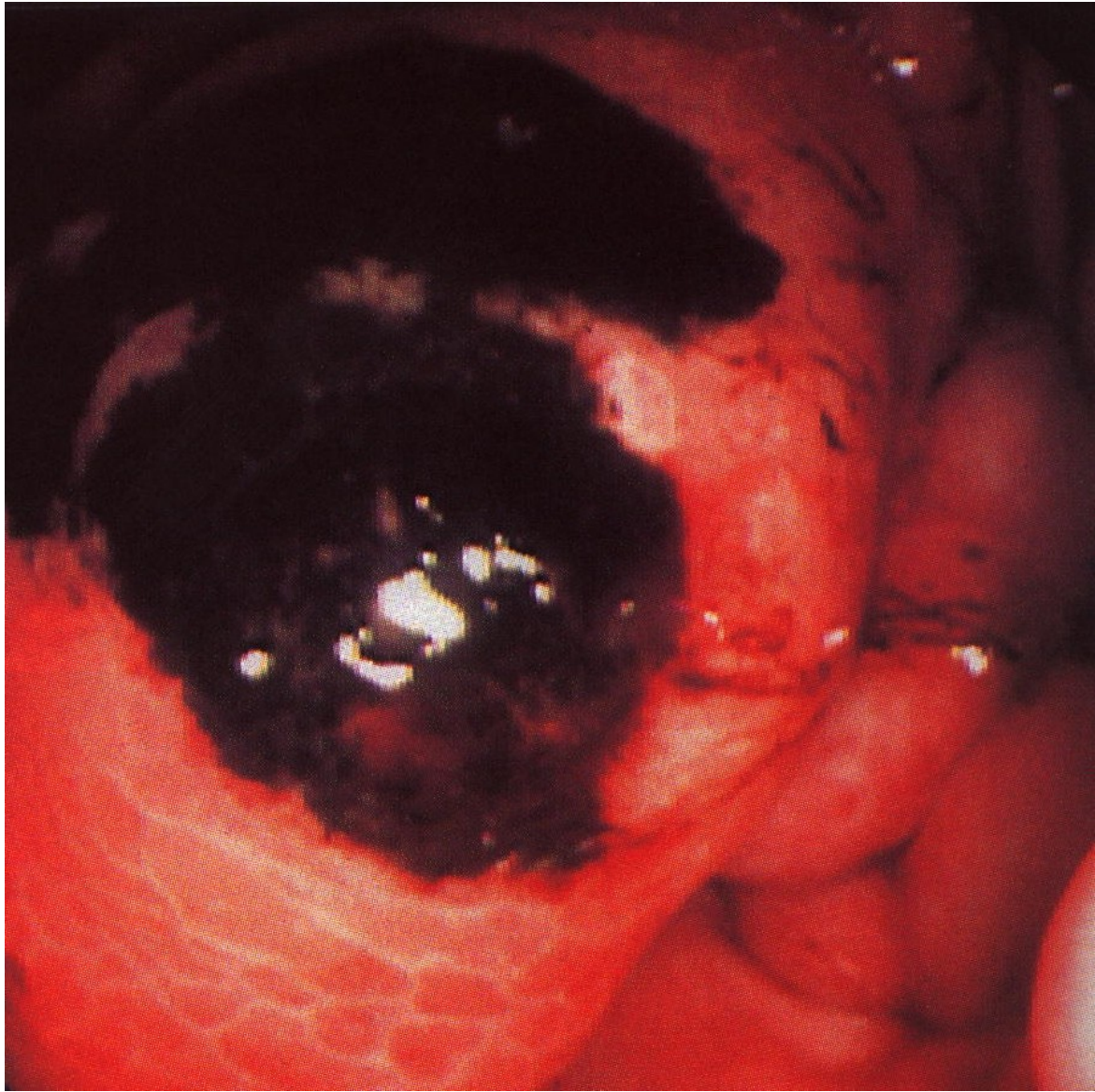


# Development of Varices

Esophageal and gastric varices





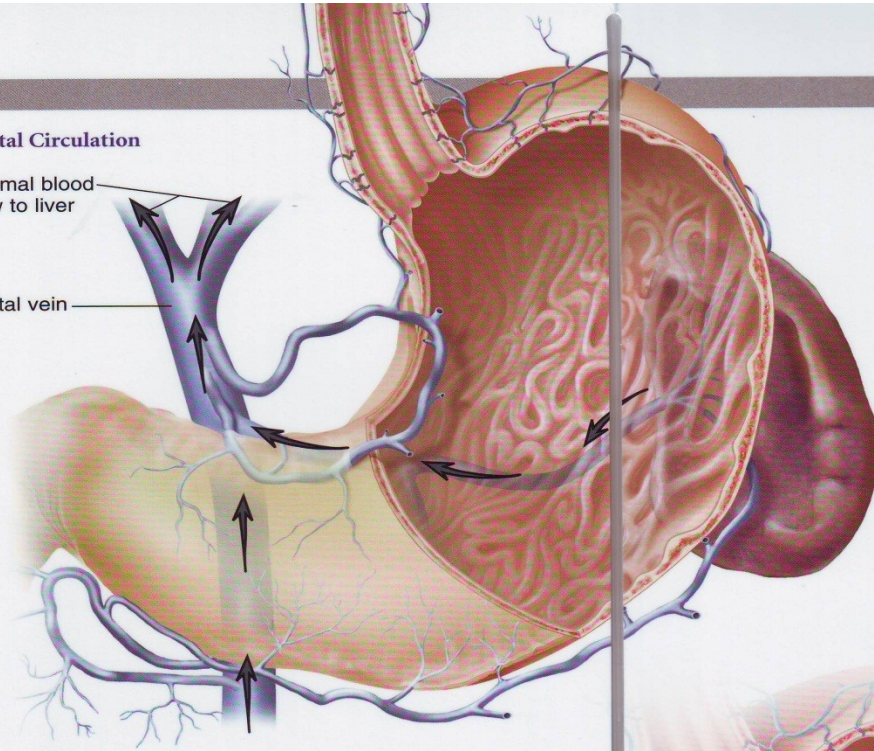




**Portal Circulation**

Normal blood flow to liver

Portal vein

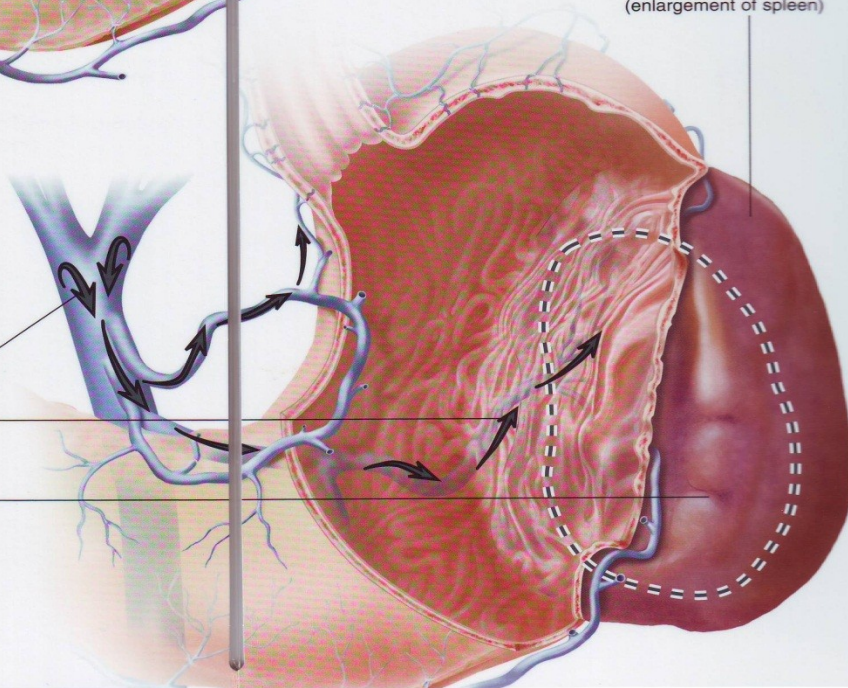


Splenomegaly  
(enlargement of spleen)

**Portal Hypertension**

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

Size of normal spleen



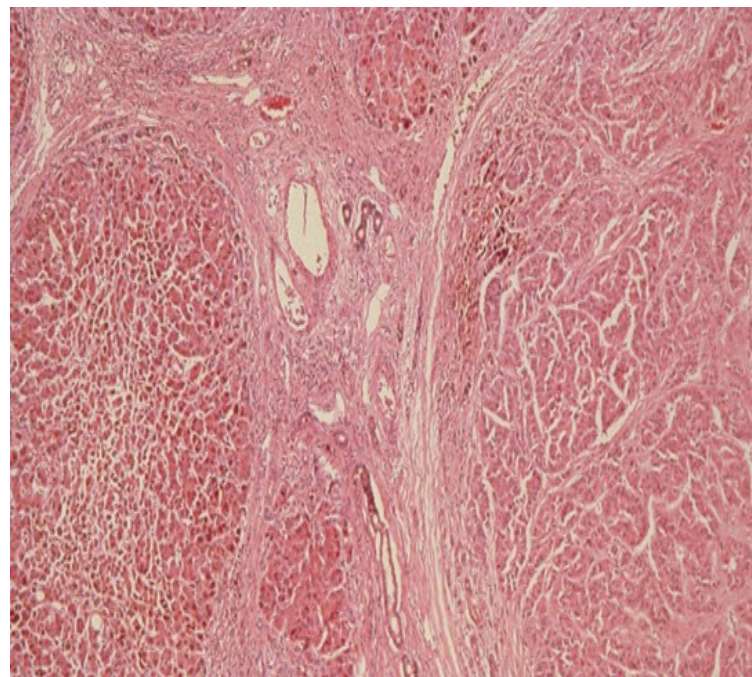
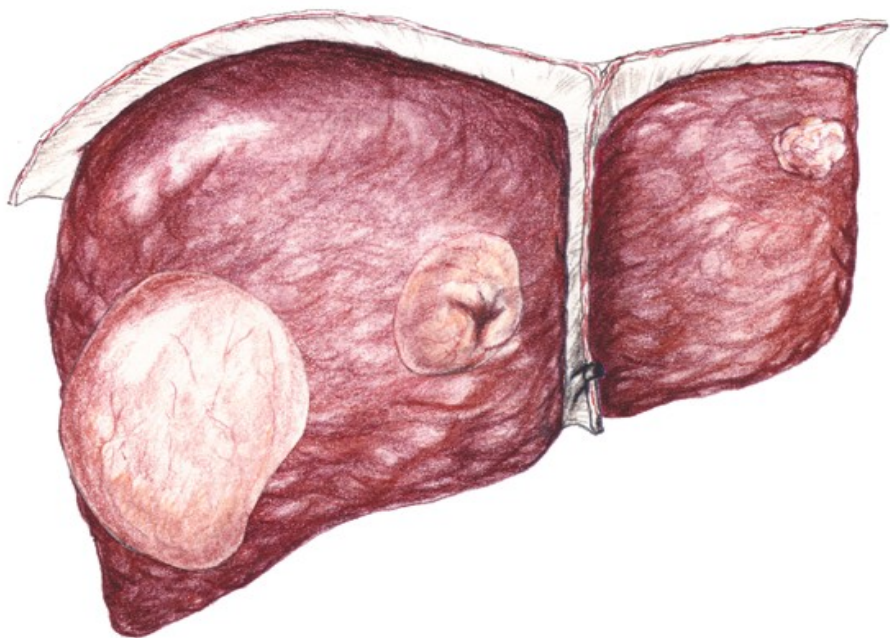








# Hepatocelulární karcinom

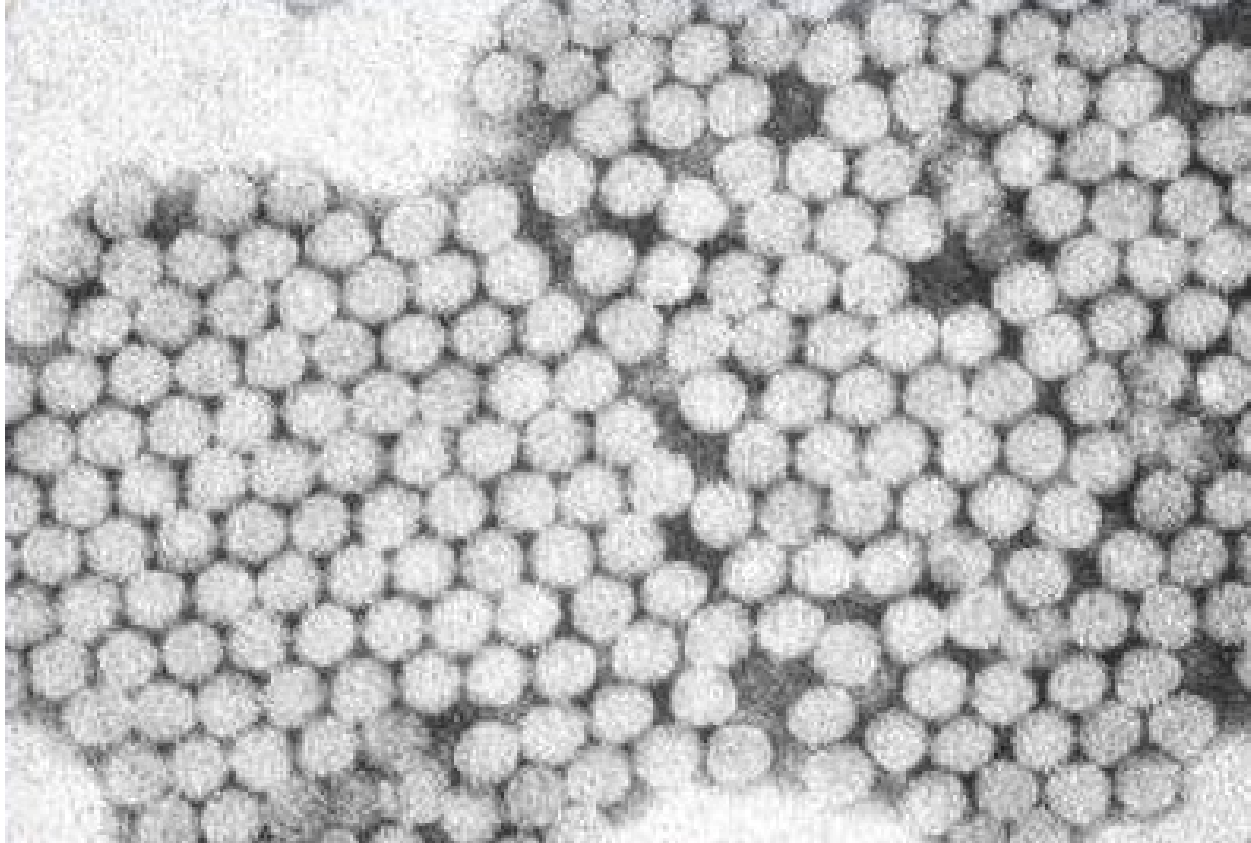




# Virové hepatitidy v ČR 2011-2020

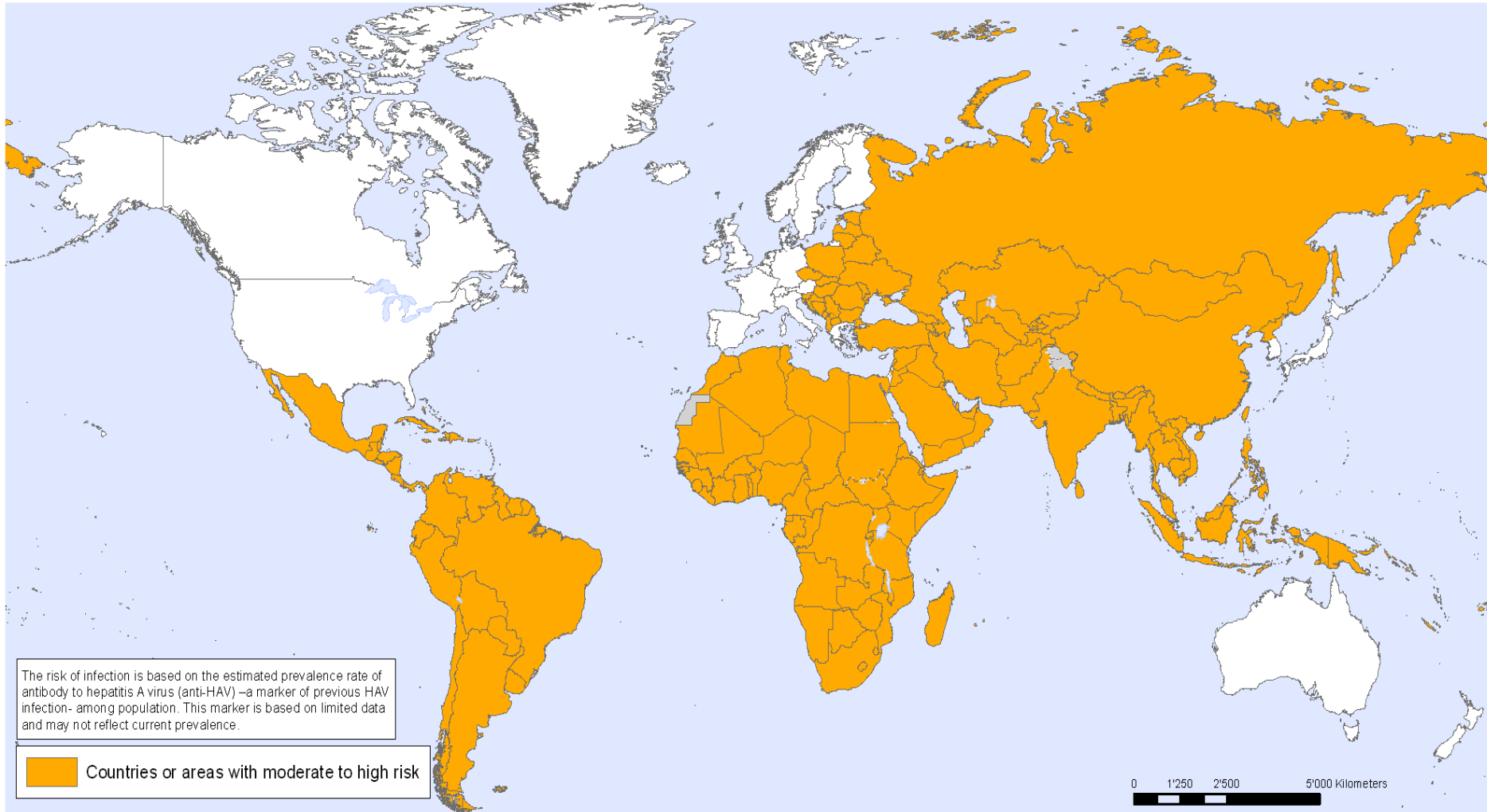
	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
<b>VH A</b>	264	284	348	673	723	930	772	211	240	183
<b>akutní VH B</b>	192	154	133	105	90	73	85	54	41	27
<b>chronická á VH B</b>	162	147	147	193	193	208	248	269	276	142
<b>VH C</b>	812	794	873	867	945	1103	992	1050	1138	771
<b>VH E</b>	163	258	218	299	409	339	344	272	268	223

# Virus hepatitidy A



čeleď Picornaviridae, rod *Hepatovirus* – neobalený RNA, 27-32 nm  
3 lidské genotypy (I-III), celosvětově převažuje I, subtypy A a B, 3 výhradně opičí genotypy (IV-VI),  
pouze 1 sérotyp

## Hepatitis A, countries or areas at risk



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 authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

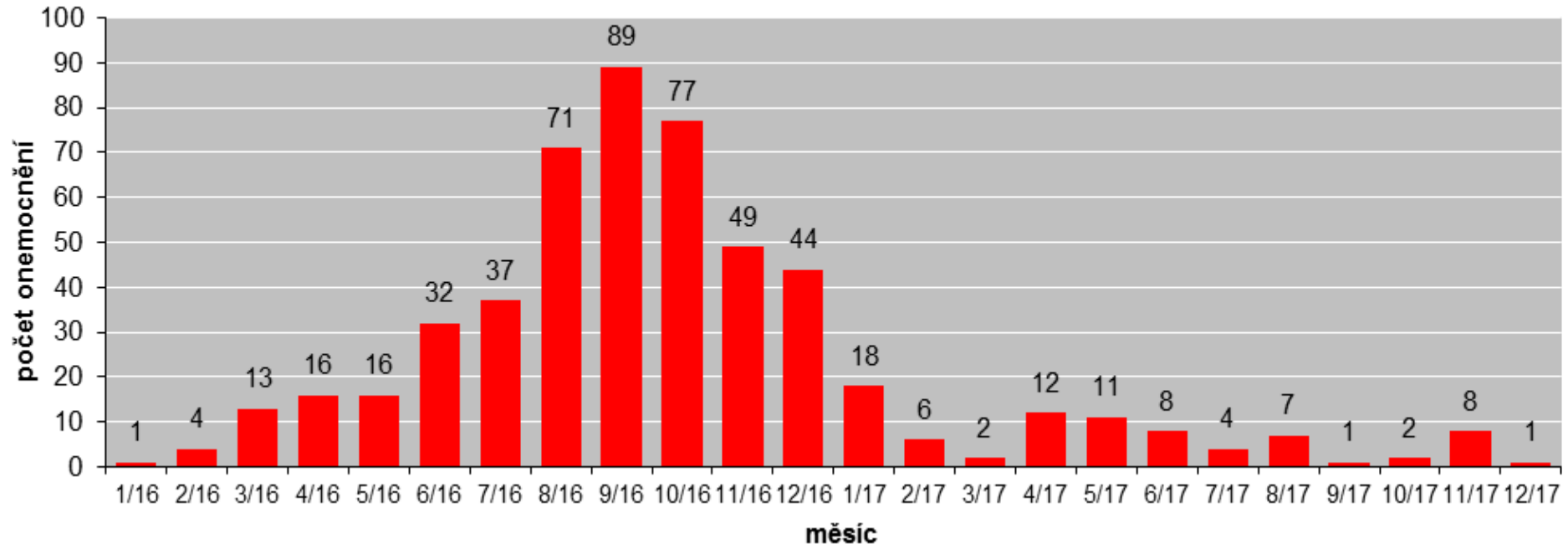
Data Source: World Health Organization. Jacobsen KH, Wiersma ST. Hepatitis A virus seroprevalence by age and world region, 1990 and 2005. *Vaccine* 2010 Sep;28(41):6653-7  
Map Production: Public Health Information and Geographic Information Systems (GIS) World Health Organization



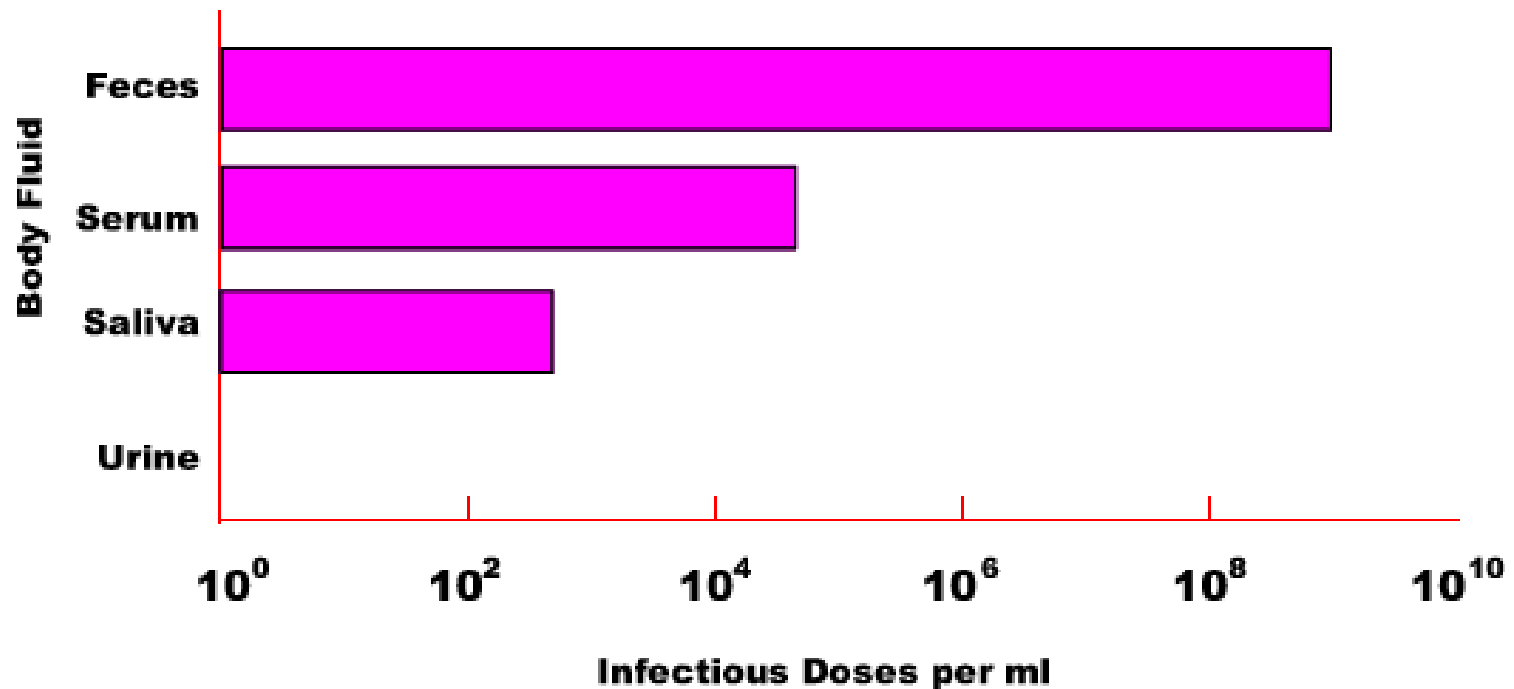
© WHO 2012. All rights reserved.

# Epidemie VH A v JmK 2016-2017

Počet onemocnění B15 v JmK v letech 2016-2017



# 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

# Vakcinace proti VH A

- **inaktivované vakcíny** - Havrix, Vaqta, Avaxim (950–1150 Kč)
- možná je současná vakcinace proti hepatitidě A a B pomocí kombinované vakcíny - Twinrix (1500 Kč)
- ochrana po 1 dávce vakcíny proti HAV trvá v řádu let
- k zajištění dlouhodobé imunity proti hepatitidě A jsou nutné dvě dávky vakcíny podané v intervalu 6-12 měsíců
- ✓ delší ochrana a vyšší účinnost
- ✓ 95-100% dosažení sérokonverze
- ✓ účinek nastupuje za 7-14 dní
- ✓ IgM přechodně u 8-20 % očkovaných



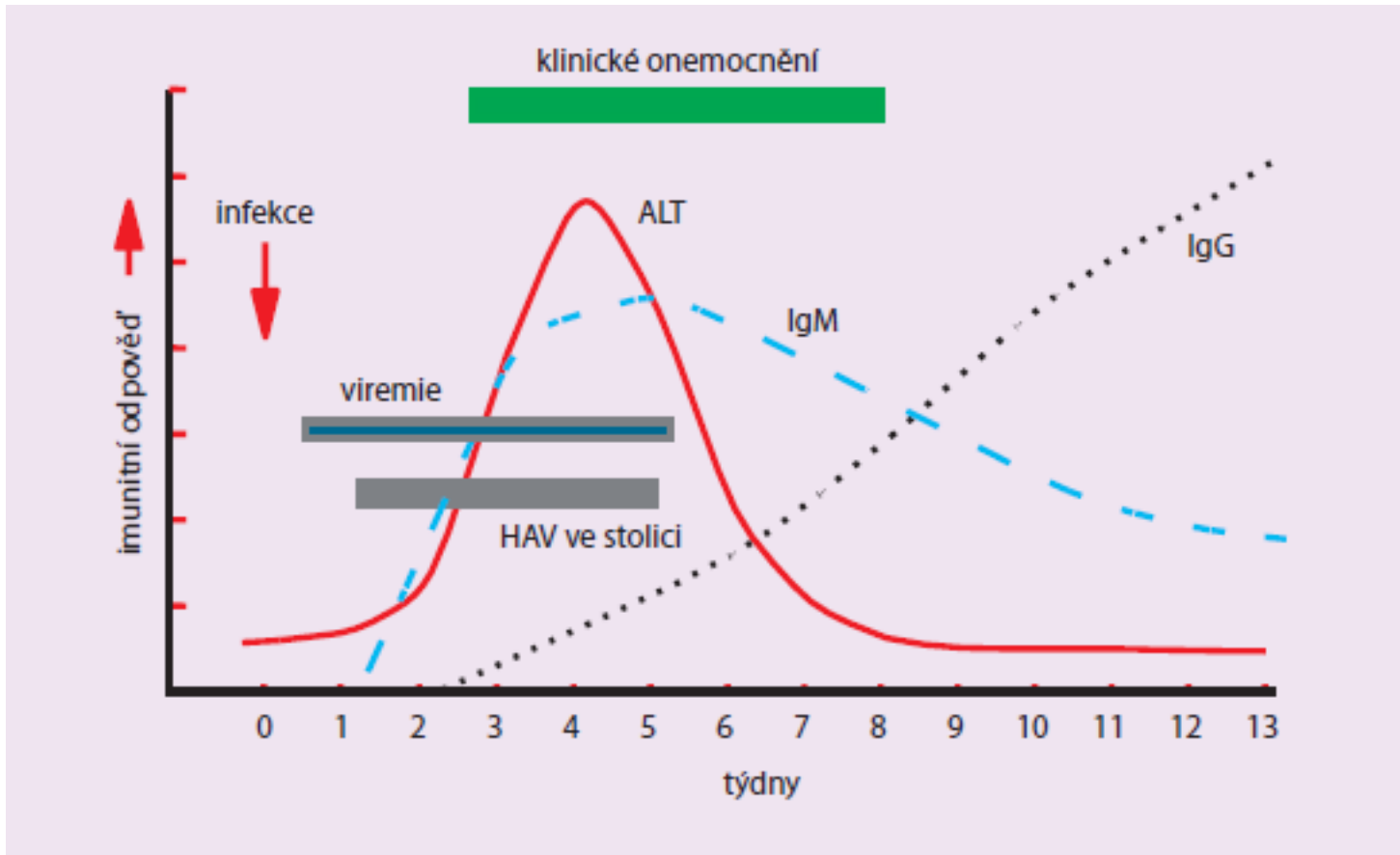
# Prevence a profylaxe VH A

- 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“

# Klinický obraz VH A

- ID - 15–50 dní (v průměru 4 týdny)
- dle současných poznatků není HAV přímo cytopatický - nekrotický zánět jater je způsoben imunitní reakcí na virus
- 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

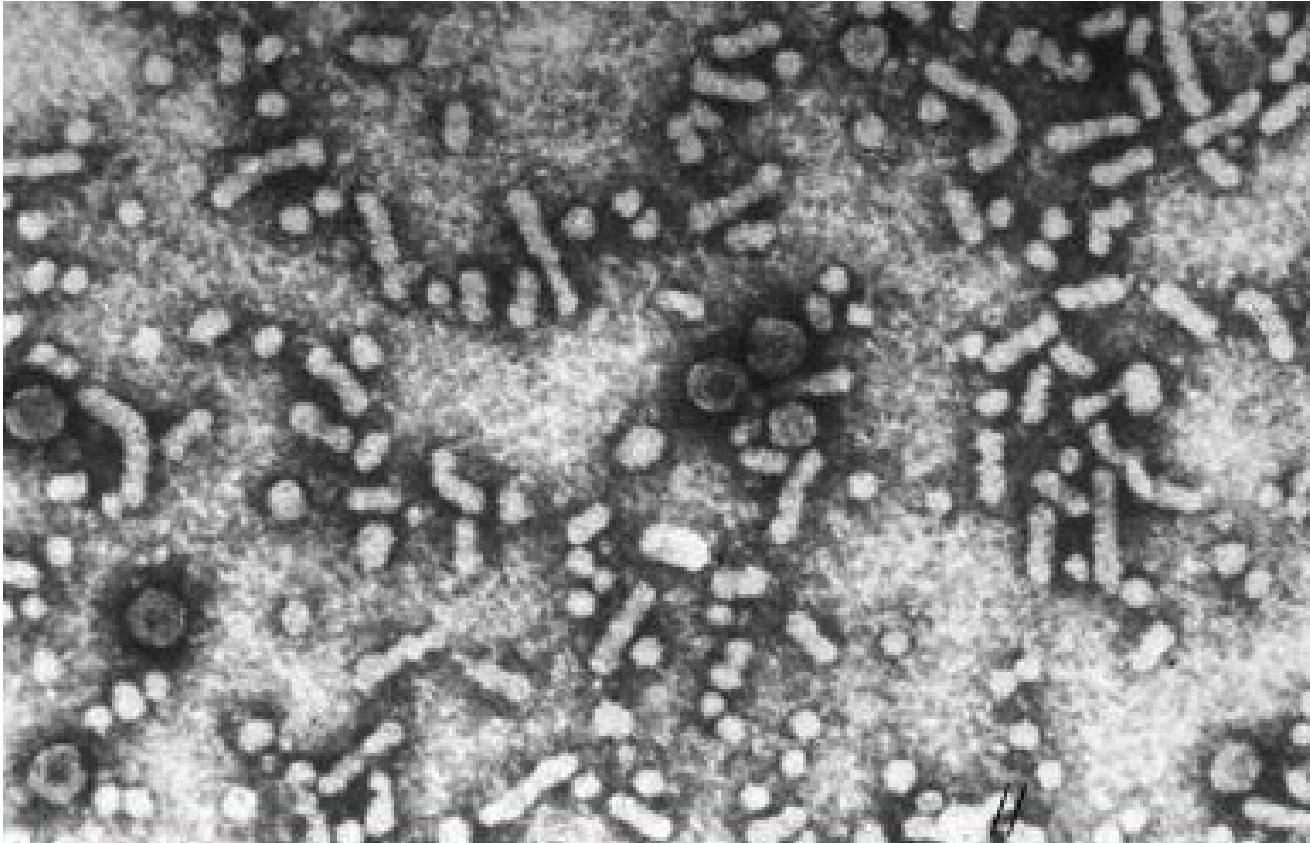
# Sérologické nálezy u VH A



# Léčba akutních virových hepatitid

- symptomatická
- ✓ tělesný a duševní klid
- ✓ zákaz alkoholu a hepatotoxických léků
- ✓ dieta (?)
- ✓ podpůrná terapie (?)
- ✓ antivirová léčba u těžkých průběhů akutní hepatitidy B a E

# Virus hepatitidy B

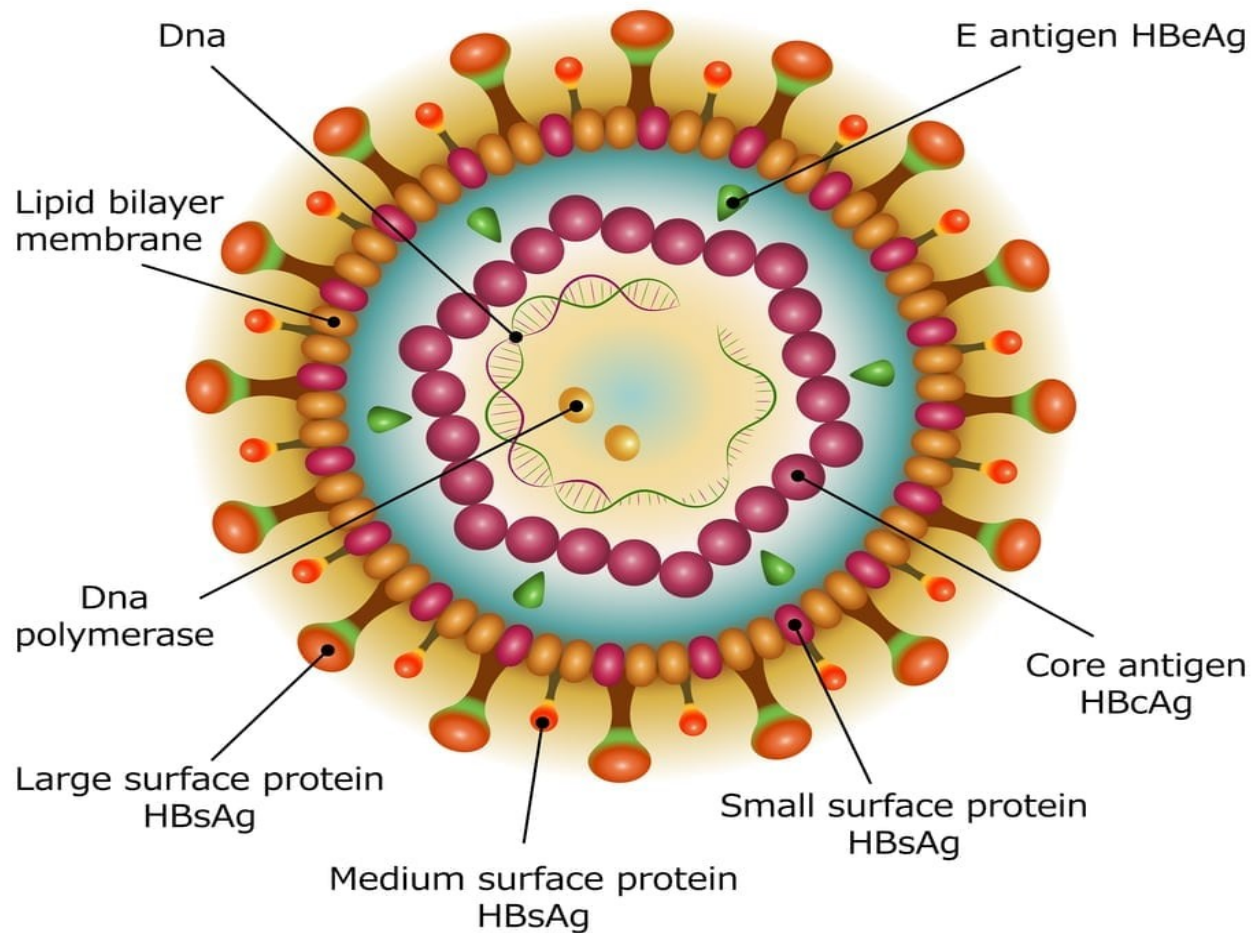


čeleď Hepadnaviridae, rod *Orthohepadnavirus*, obalený DNA, 42 nm,  
9 genotypů (A-I), Evropa A,D, Asie B,C, několik subtypů

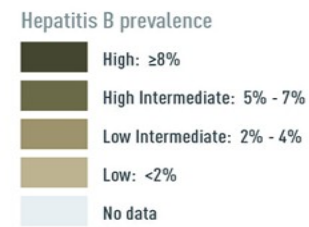
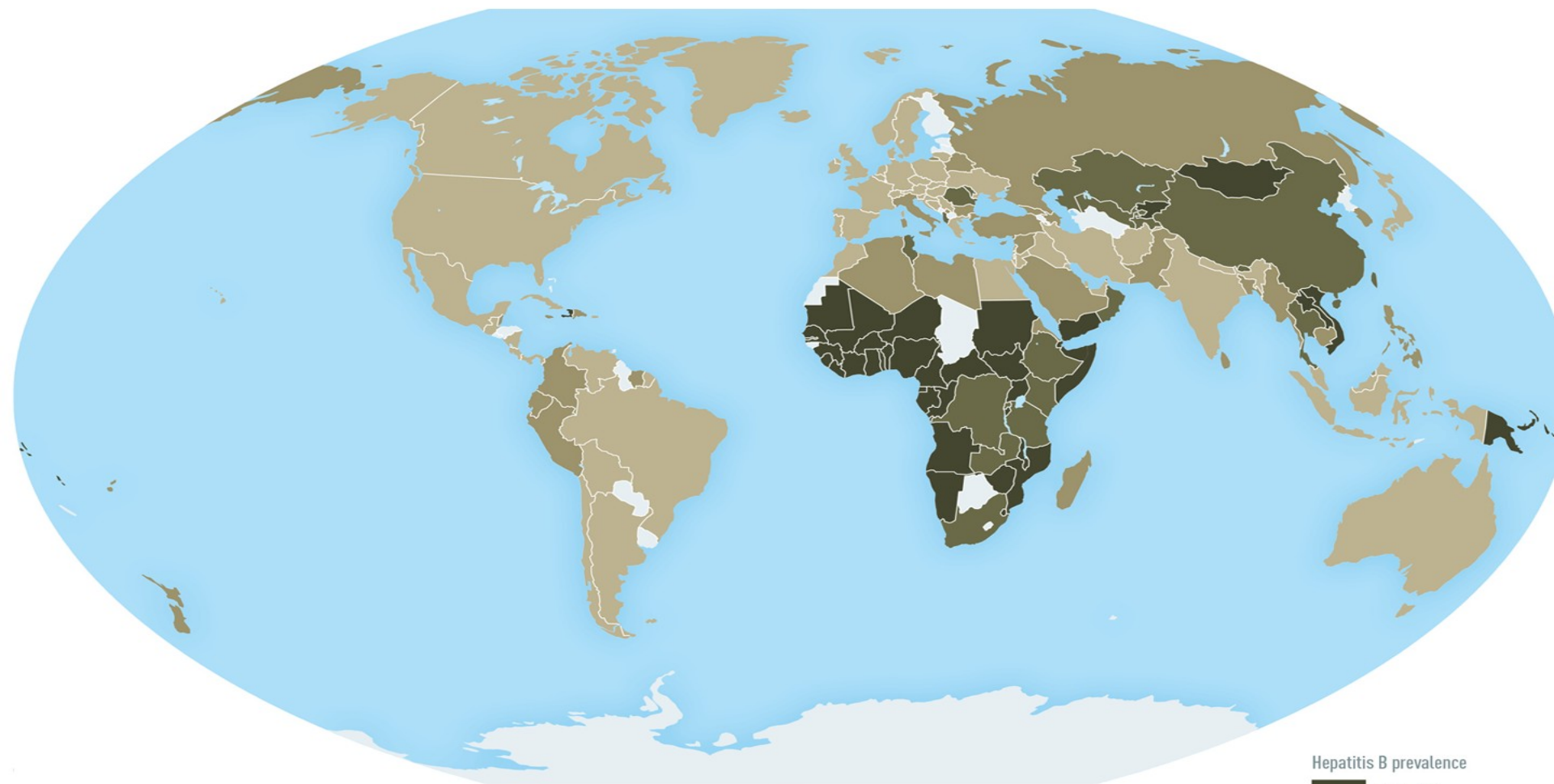
# Struktura HBV

## Hepatitis B Virus

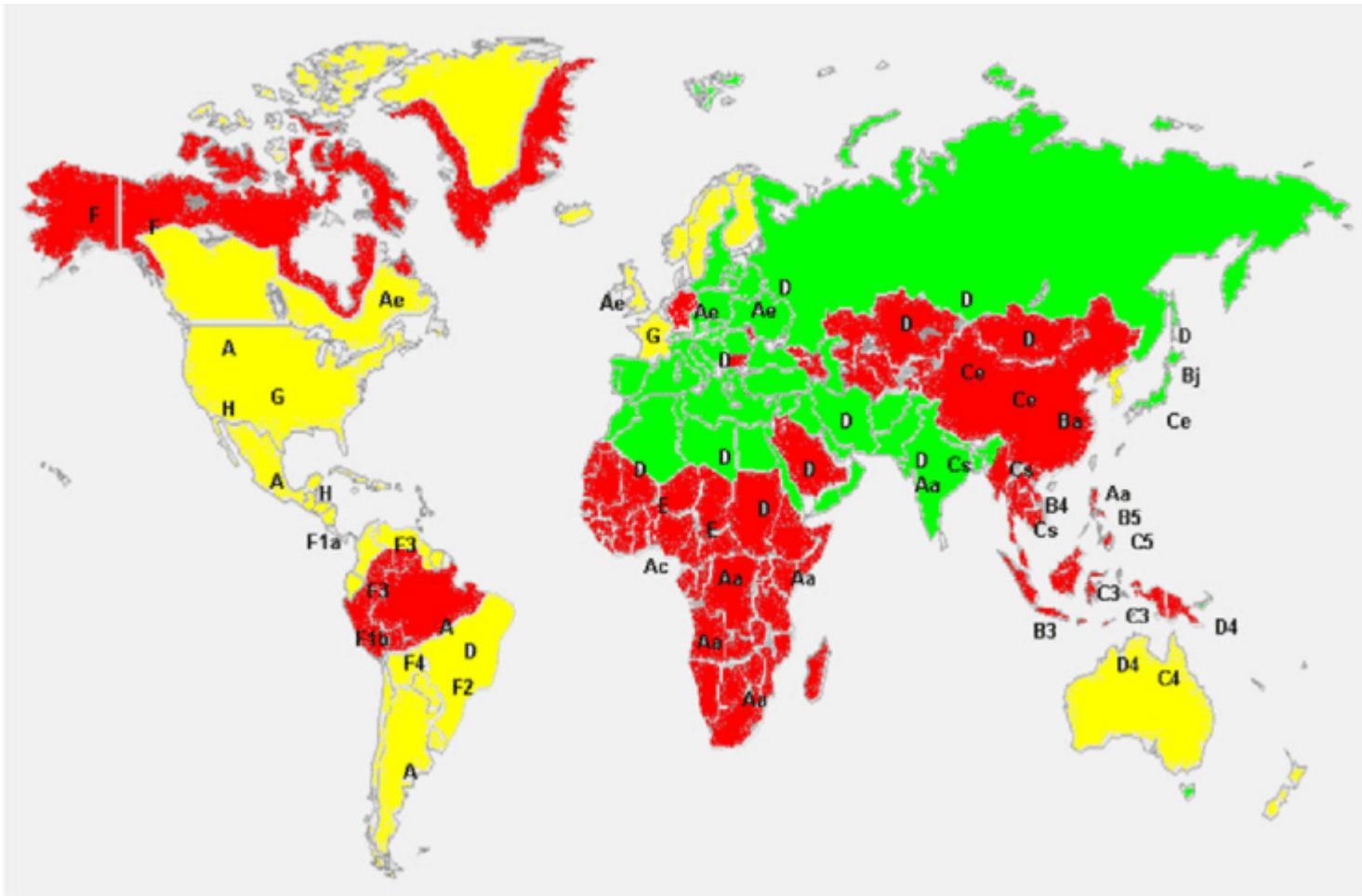
Baltimore Group VII (dsDNA-RT)



# Globální výskyt chronické infekce HBV (CDC 2020)



# Genotypy HBV





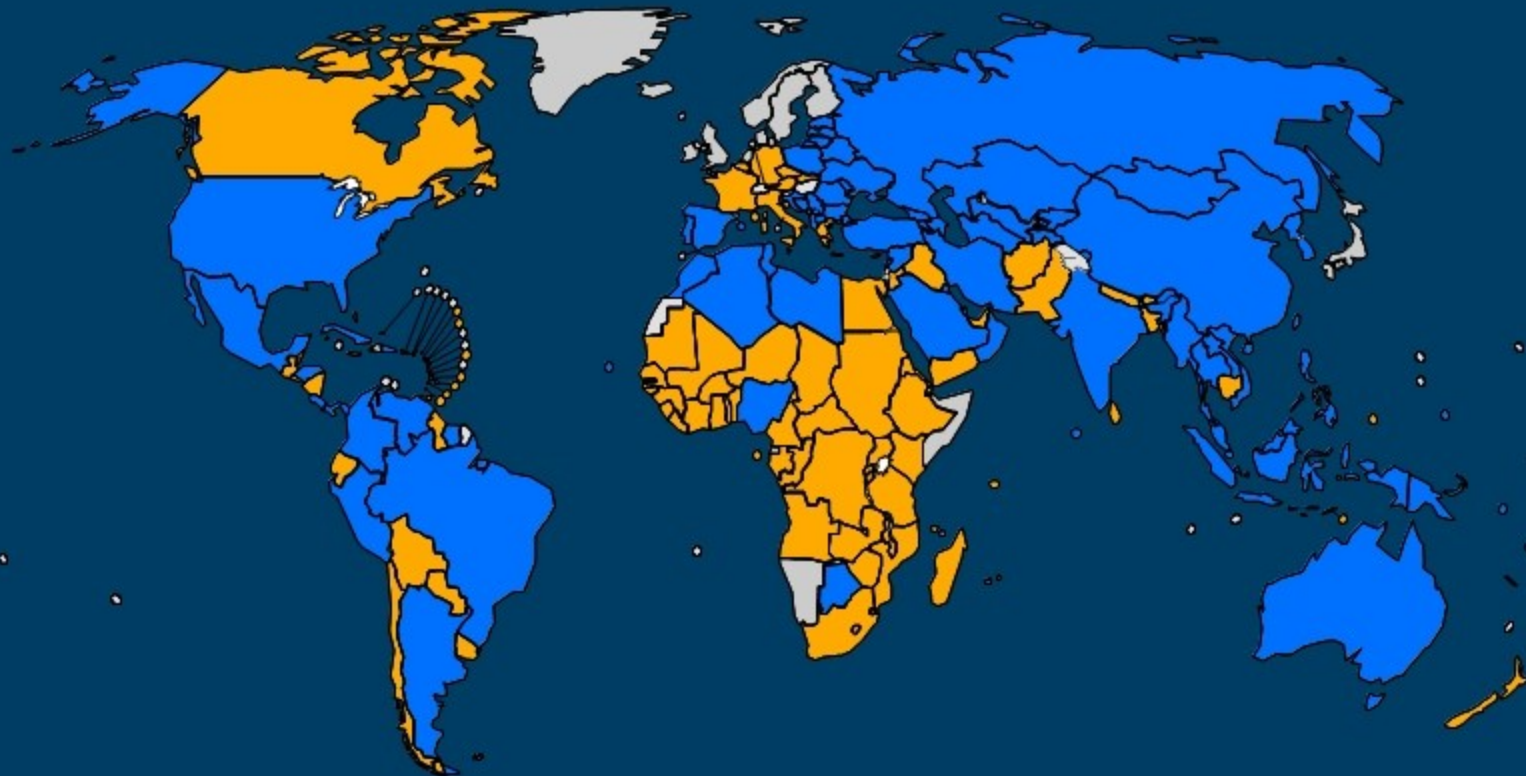
# Virová hepatitida B ve světě

- jeden z největších globálních zdravotnických problémů současnosti
- ✓ více než 2 miliardy infikovaných během života
- ✓ asi 240 miliónů chronicky infikovaných osob
- ✓ indikace pro 5-10 % transplantací jater celosvětově
- ✓ plošná vakcinace – 184 zemí světa




# Hepatitida B v ČR

- Prevalence 2001 – 0,56 % (celá ČR)
- Sérologické přehledy 2013 (jen Moravskoslezský a Ústecký kraj) - 0,064 %
- **Plošná vakcinace proti HBV v ČR od roku 2001** – do roku 2013 v rámci hexavakcíny + 12leté děti, od roku 2013 ve 12 letech jen dosud nevakcinované děti
- Pokračuje i očkování rizikových skupin obyvatelstva (včetně zdravotníků, novorozenců HBsAg pozitivních matek, před zahájením HD)
- **Rekombinantní vakcíny (Engerix B)** – měsíc 0, 1, 6
- **Hyperimunní imunoglobulin proti HBV** – novorozencům HBsAg pozitivních matek, po transplantaci jater u osob s infekcí 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

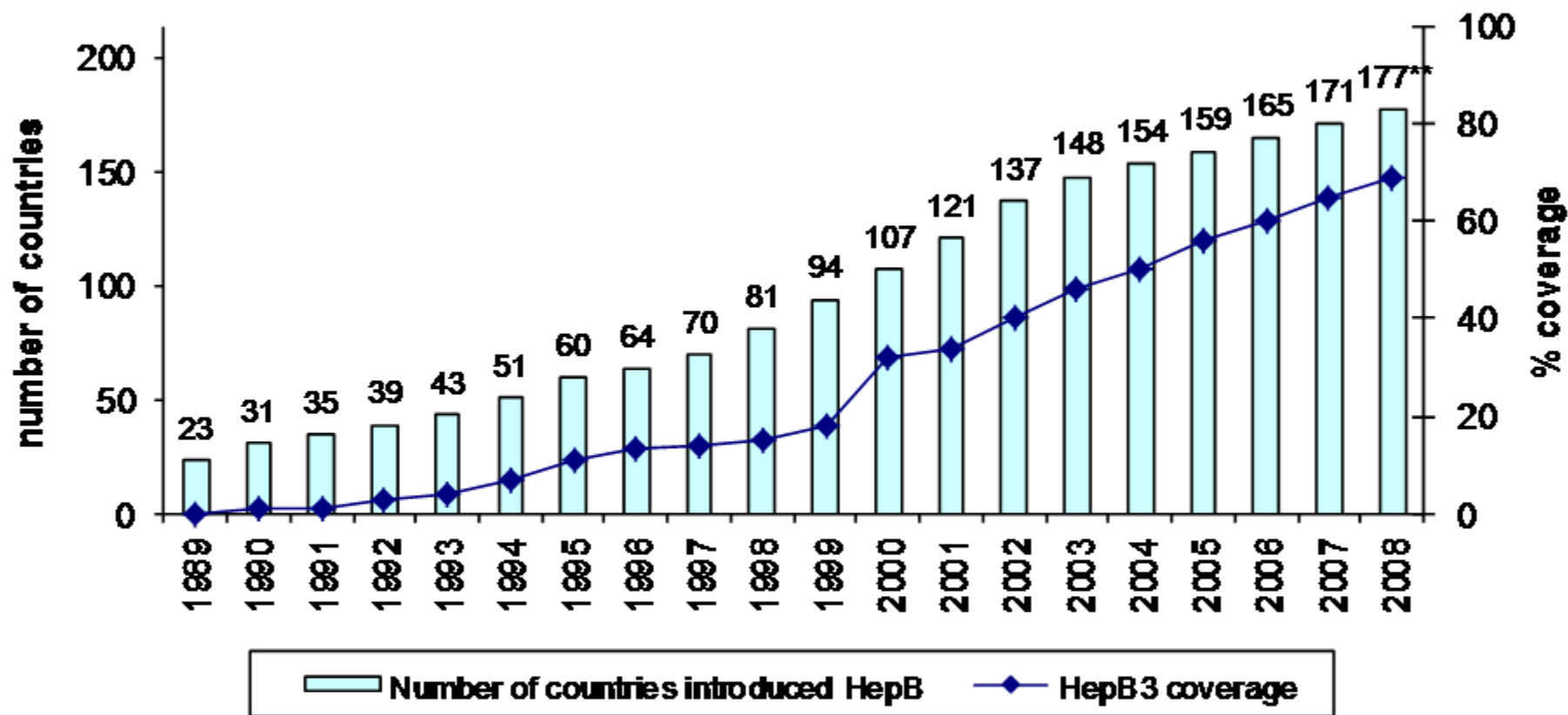
-  No HepB (16 countries<sup>1</sup> or 8%)
-  HepB no Birth Dose (92 countries<sup>2</sup> or 48%)
-  HepB with Birth Dose (85 countries<sup>3</sup> or 44%)

<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 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



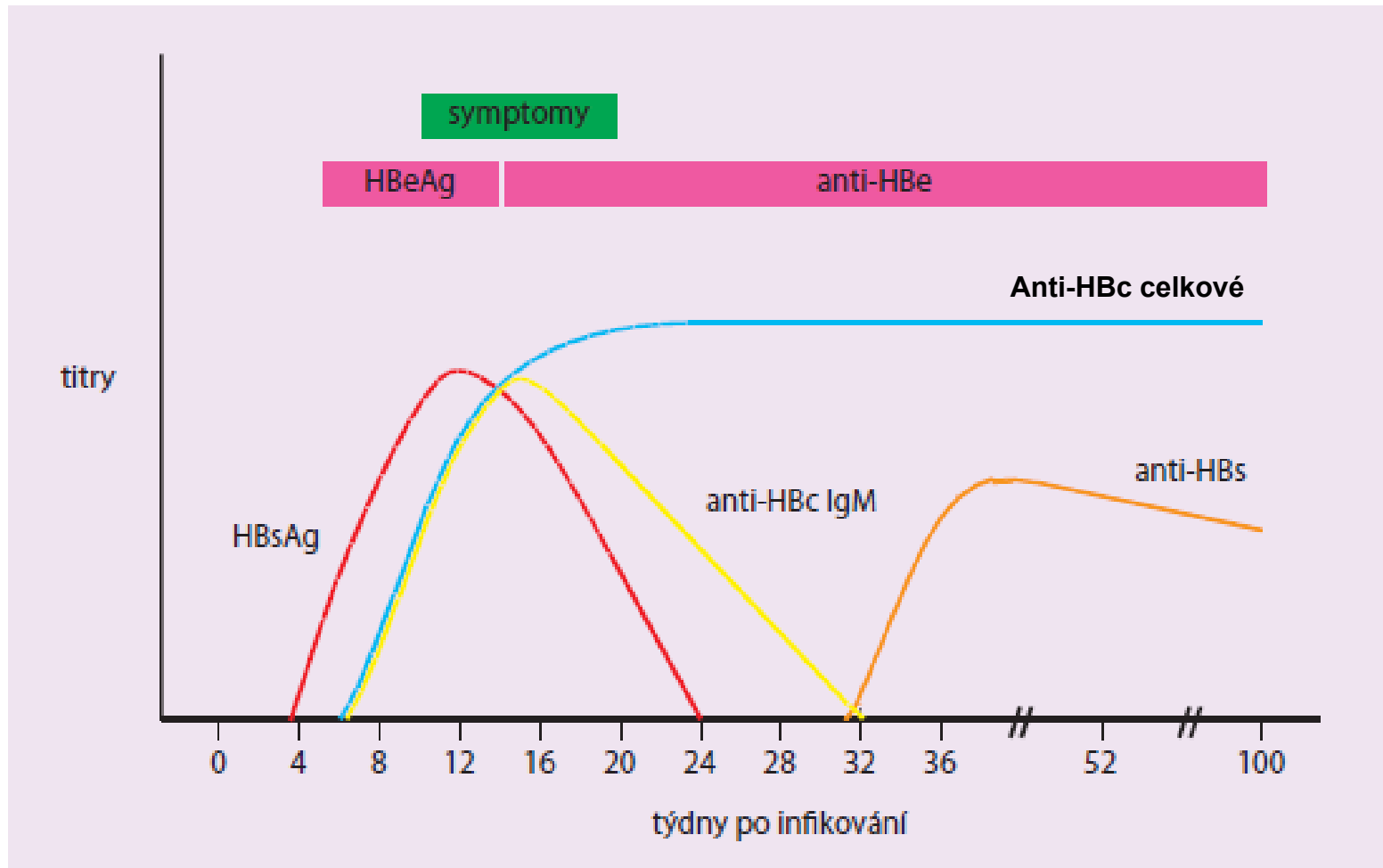
# Epidemiologie HBV

- Přenos infekce
  - ✓ **sexuálním stykem**
  - ✓ vertikálně
  - ✓ krví a krevními produkty
  - ✓ kontaminovanými jehlami a stříkačkami (IUD)
  - ✓ orgánovými a tkáňovými transplantáty

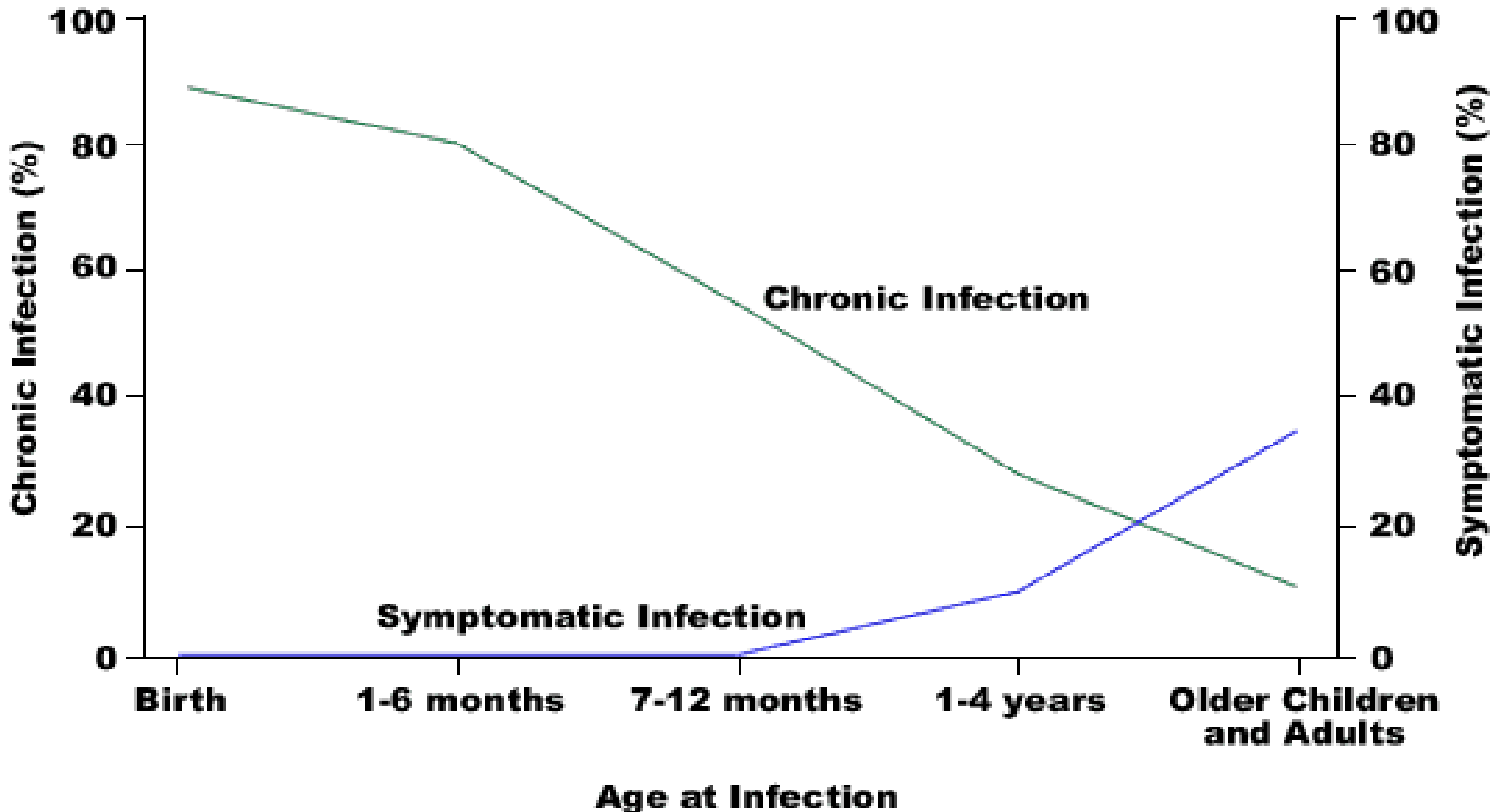
# Klinický obraz VH B

- ID - 30–180 dní (většinou 2–3 měsíce)
- dle současných poznatků není HBV přímo cytopatický - nekrotický zánět jater je způsoben imunitní reakcí na virus
- prodromy – hlavně chřipkové příznaky
- akutní hepatitida B – většinou benigní onemocnění, fulminantní hepatitida vzácná (< 1%)
- **chronická hepatitida B – délka infekce delší než 6 měsíců**
- mortalita na chronickou infekci HBV (dekompenzovaná CIH, HCC): 15–25%

# Akutní hepatitida B bez přechodu do chronicity

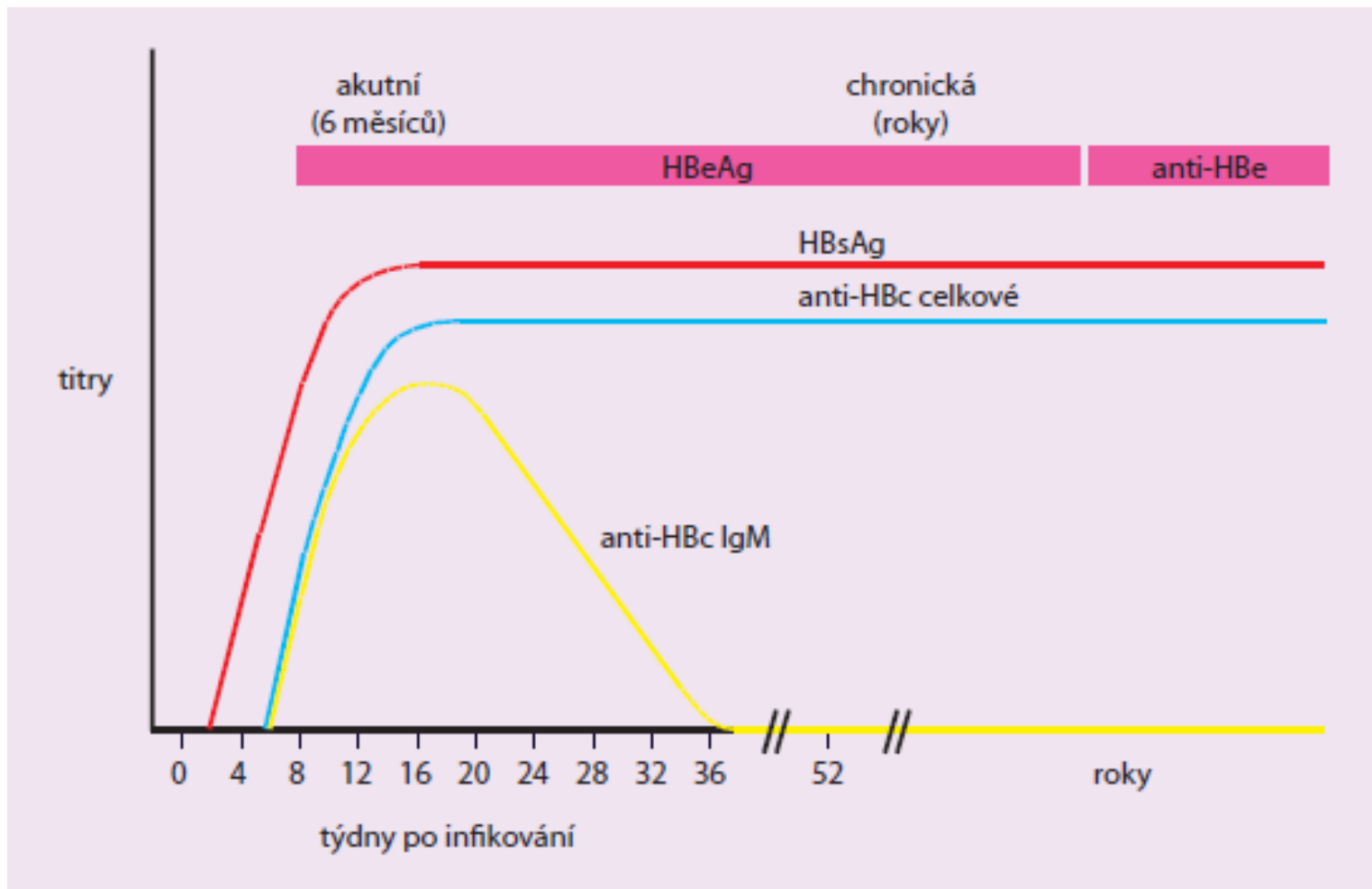


# Tíže onemocnění a pravděpodobnost přechodu do chronicity dle věku





# Progrese hepatitidy B do chronicity

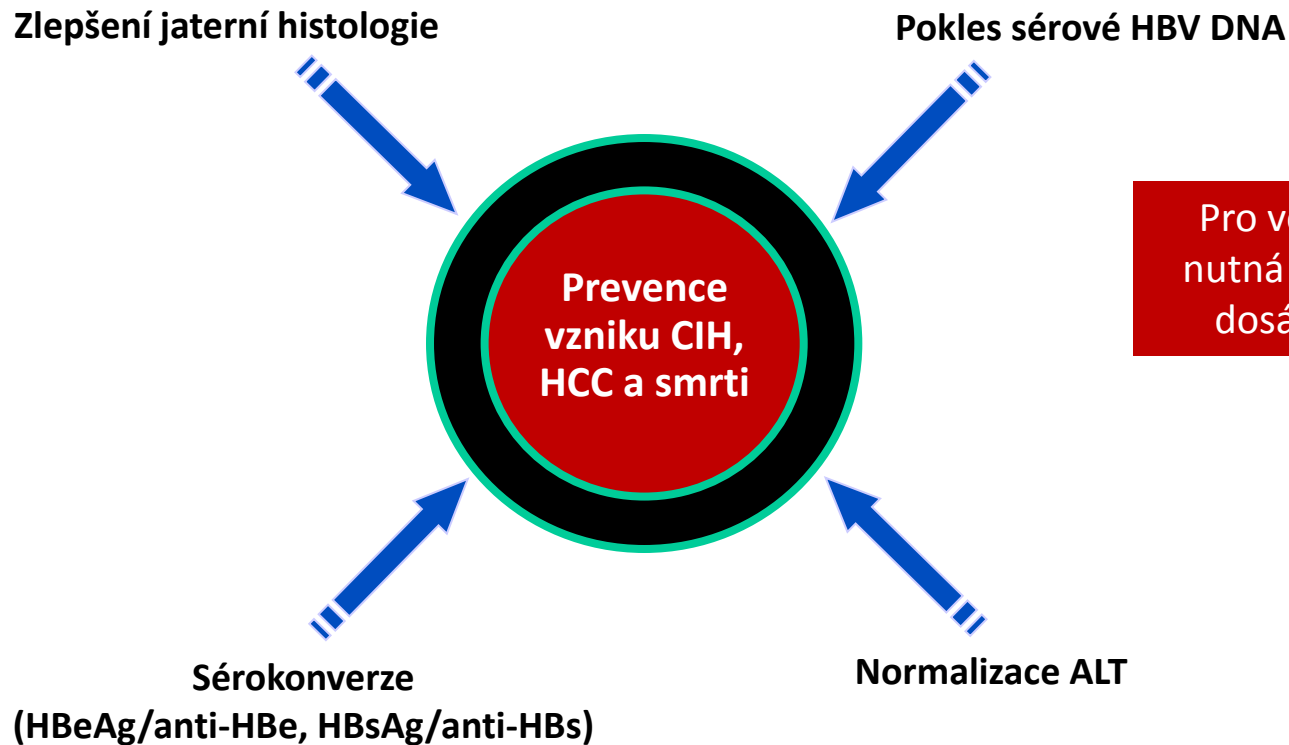


# Léčba akutní hepatitidy B

- > 95% dospělých imunokompetentních pacientů se spontánně uzdraví
- **Antivirová léčba pouze v případě těžkého (INR > 1,5) nebo protrahovaného (zřetelný ikterus > 4 týdny) průběhu akutní hepatitidy B**
- **Léčí se pouze perorálními virostatiky (NA)**
  - ✓ tenofovir disoproxil fumarát
  - ✓ entekavir

# Cíle léčby chronické hepatitidy B

Infekce HBV nemůže být trvale eradikována vzhledem k persistenci cccDNA v jádrech infikovaných hepatocytů!



Pro většinu pacientů je nutná celoživotní léčba k dosažení těchto cílů

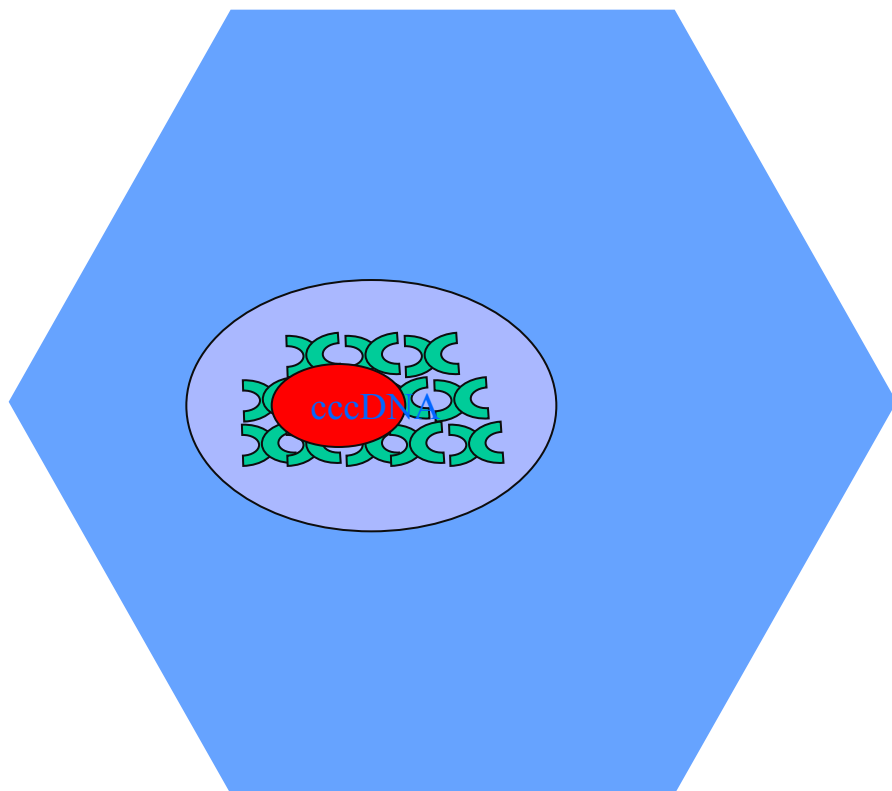
# Současné možnosti léčby chronické hepatitidy B

- Časově neomezená, většinou celoživotní, perorální léčba - užívat jen virostatika s vysokou genetickou bariérou proti vzniku rezistence
  - ✓ tenofovir disoproxil fumarát
  - ✓ entekavir
  - ✓ tenofovir alafenamid

# Infekce virem hepatitidy B (HBV)

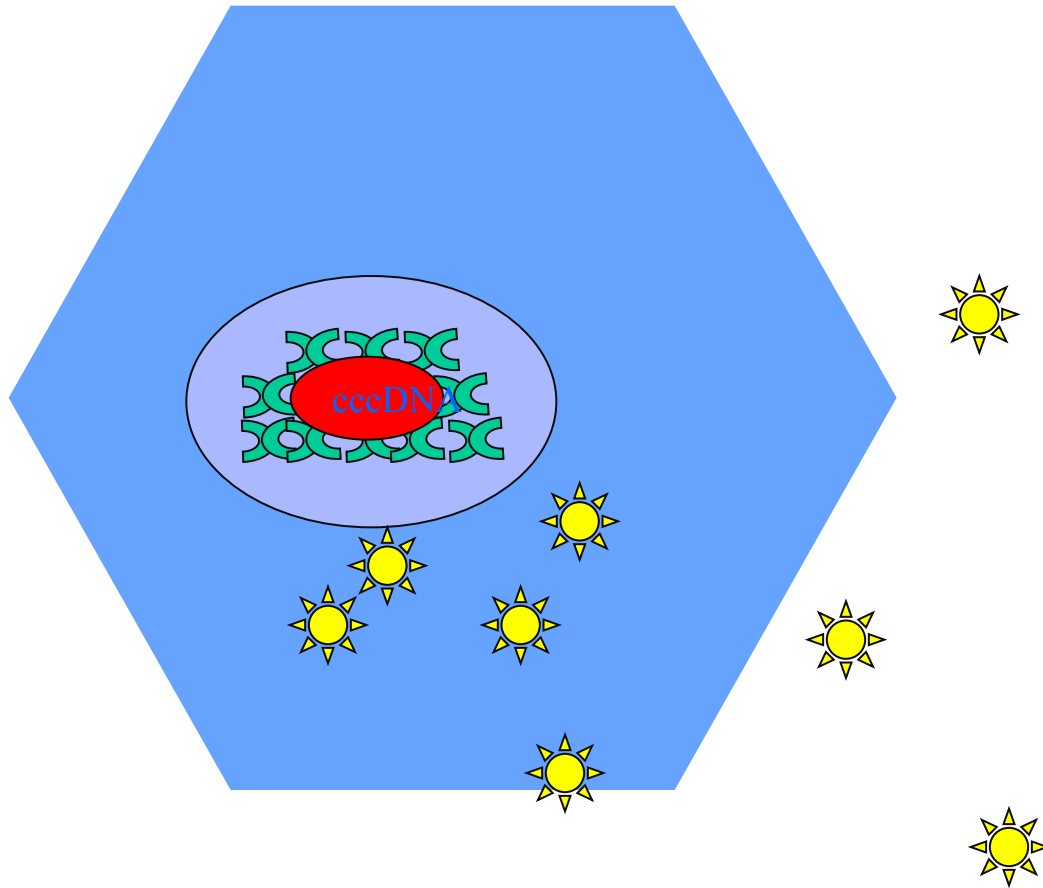
- ✓ virová nukleová kyselina perzistuje trvale v hepatocytech ve formě tzv. cccDNA, a to i u pacientů, kteří se stali HBsAg negativními
- ✓ k úplné eliminaci HBV nikdy nedojde (ani spontánně, ani léčbou)
- ✓ stav dříve nazývaný eliminací viru je jen účinnou imunitní kontrolou replikace s poklesem virémie pod hranici detekovatelnosti
- **Reaktivace chronické hepatitidy B**
- imunosupresivní léčba vede k výraznému nárůstu replikace HBV a vzplanutí hepatitidy u dosud inaktivního nosiče HBsAg
- **Rekurence**
- stav, kdy se pacient, který prodělal hepatitidu B a vymizel u něj HBsAg ze séra, stane znovu HBsAg pozitivním a replikace HBV rychle roste

## Z infekce HBV se nelze zcela vyléčit !

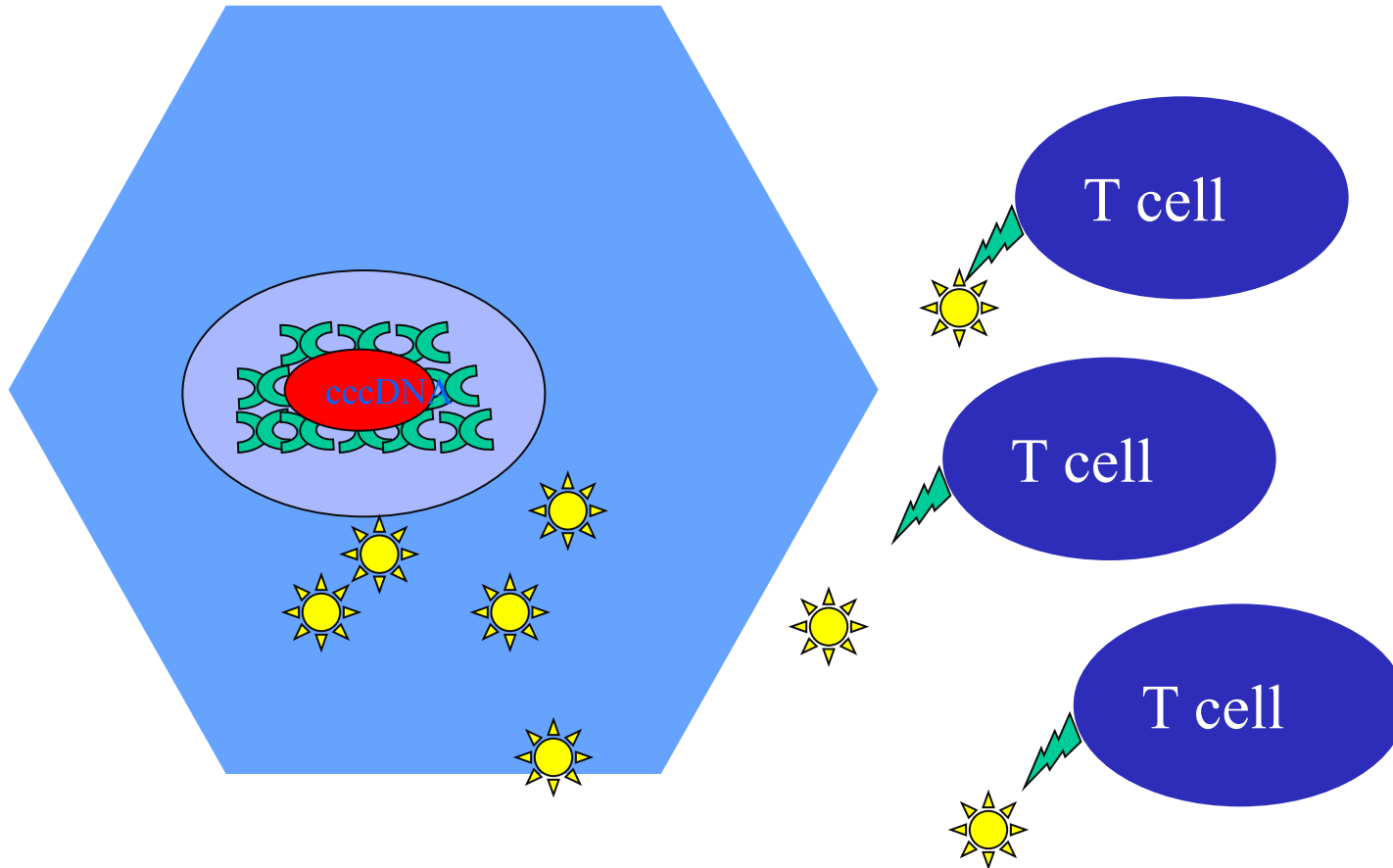


- Stav imunitní kontroly, nikoliv trvalé vyléčení
- Přetrvávání cccDNA v jádrech infikovaných hepatocytů

Z infekce HBV se nelze zcela vyléčit !



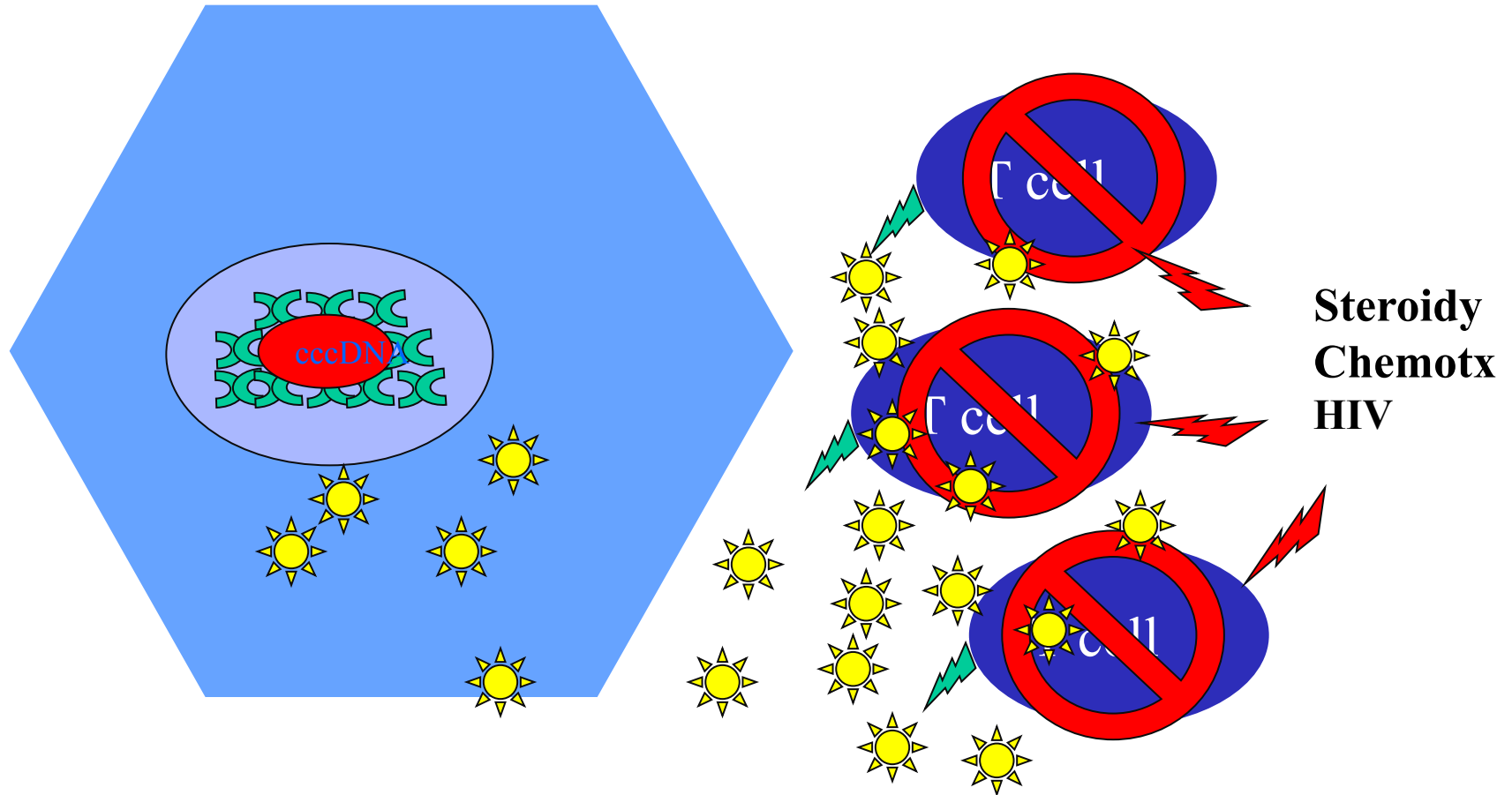
# Z infekce HBV se nelze zcela vyléčit !



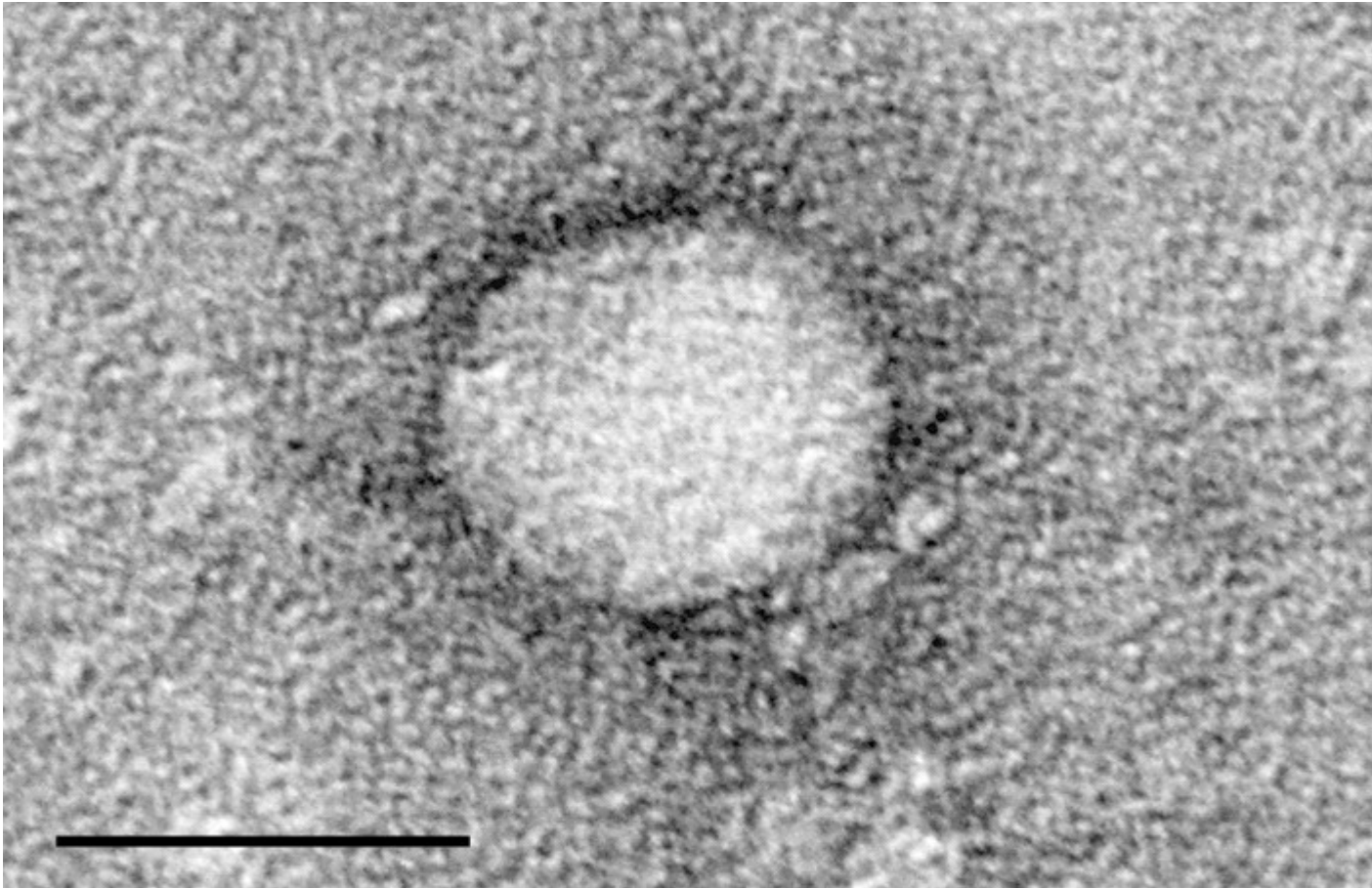


# Vliv imununosuprese

- Imunitní kontrola odstraněna – nárůst virémie
- Obnovení imunitní kontroly - imunologicky podmíněné jaterní poškození – nárůst aktivity hepatitidy

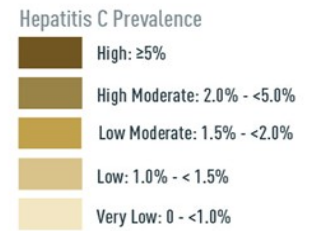
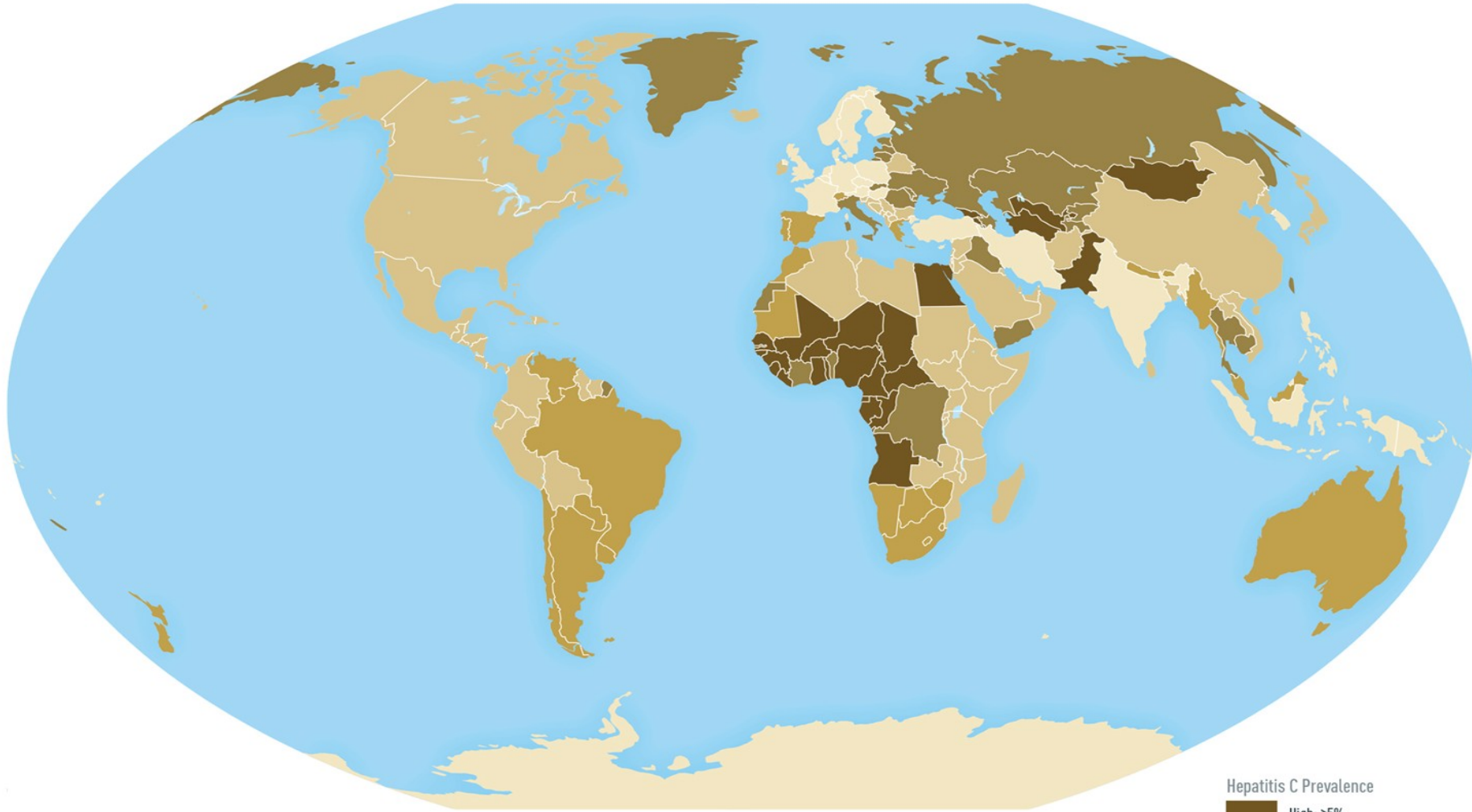


# Virus hepatitidy C



Čeľeď Flaviviridae, rod *Hepacivirus*, obalený RNA virus 60 nm,  
8 genotypů (1-8), desítky subtypů (a...)

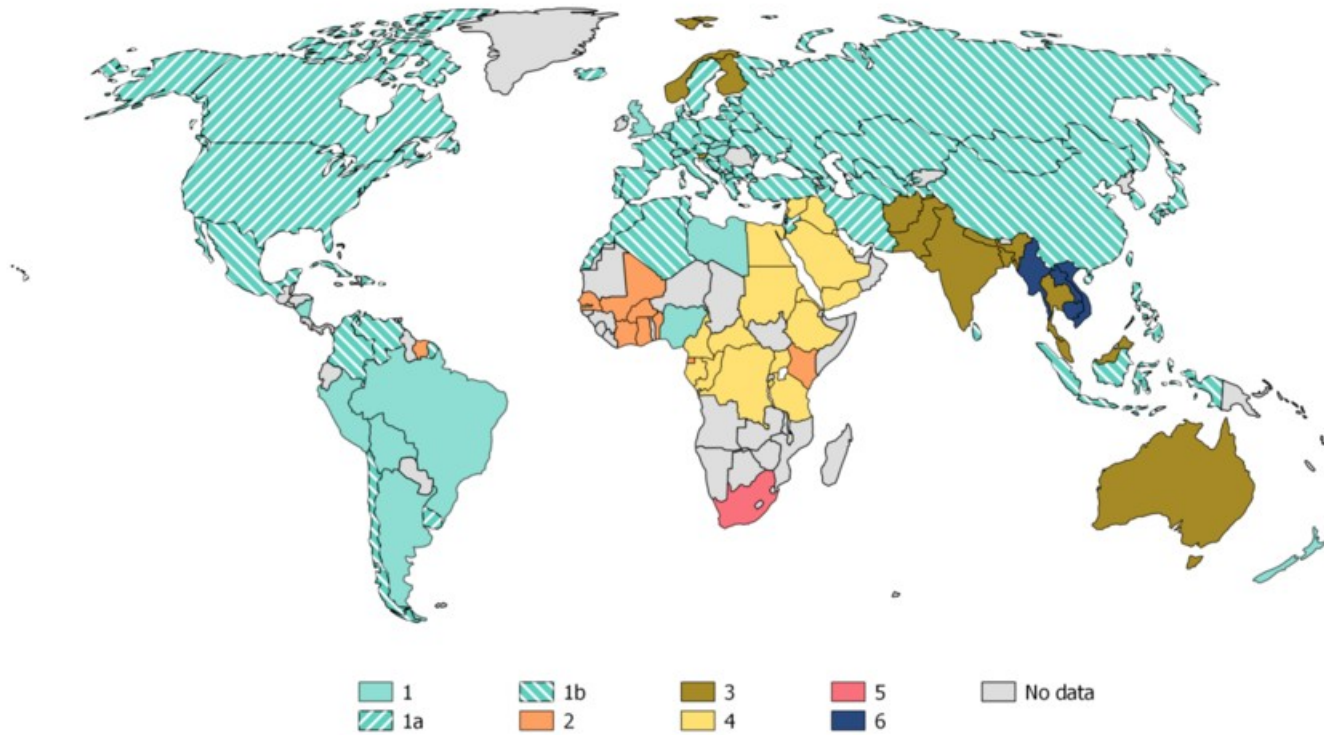
# Globální distribuce HCV (CDC 2020)



# Význam hepatitidy C

- Odhady výskytu infekce virem hepatitidy C (HCV)
- Světová zdravotnická organizace (2016): 80 milionů osob s infekcí HCV celosvětově
- Evropská asociace pro studium jater (2018): asi 71 milionů chronicky infikovaných celosvětově
- Experti v České republice (2018)
  - ✓ 0,4-0,5 % obyvatel chronicky infikovaných HCV
  - ✓ ročně je však infekce HCV (většinou chronická) diagnostikována jen asi u 1 tisíce občanů ČR – ostatní zůstávají nediodagnostikovaní, šíří infekci, nemoc u nich progreduje do jaterní cirhózy a rakoviny jater

# Distribuce genotypů HCV



# Pacienti se zvýšeným rizikem infekce HCV (ČR i jiné rozvinuté státy světa)

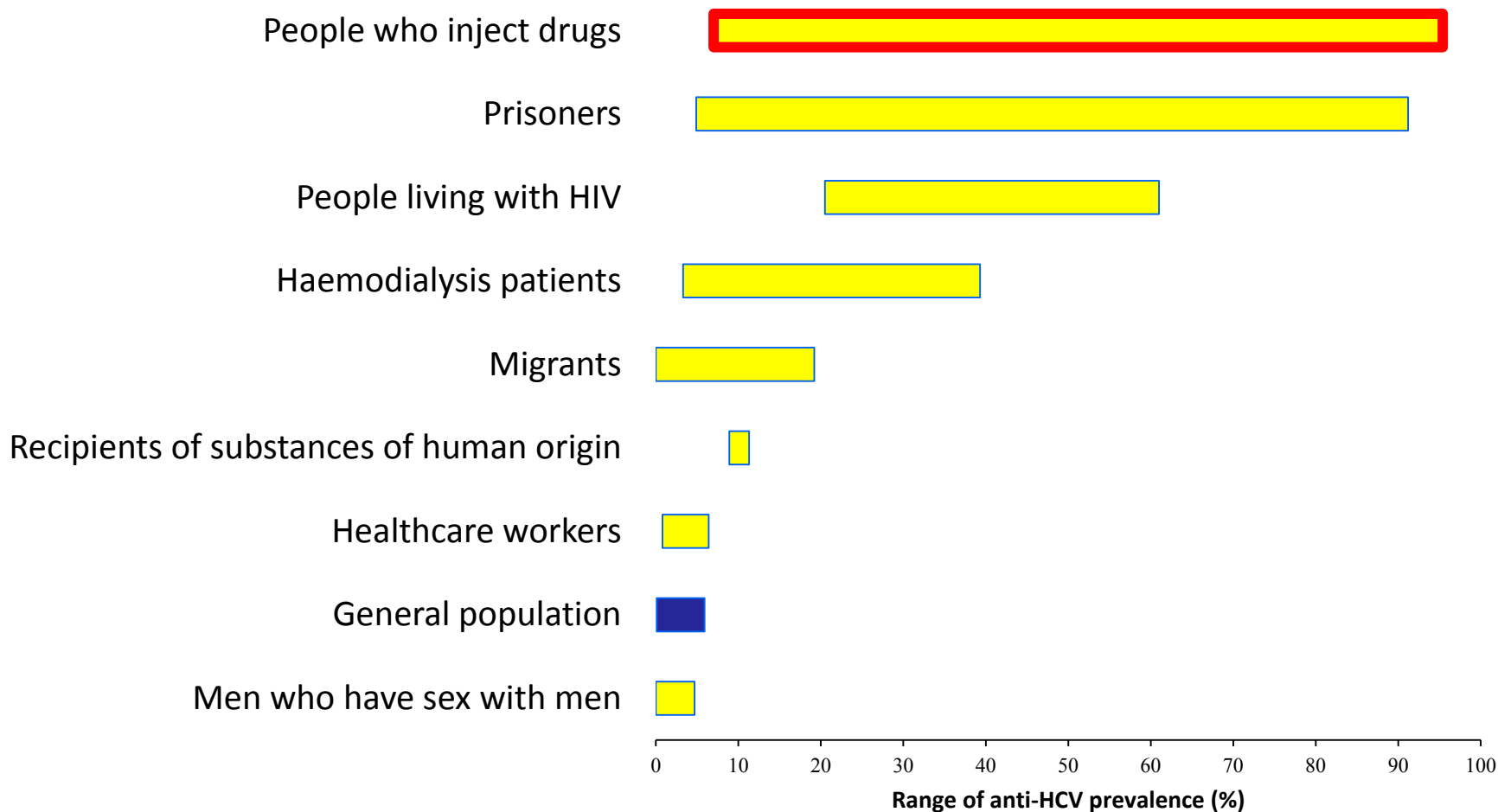
## Dvě hlavní rizikové skupiny

1. narkomani s parenterální aplikací drog (i když udávají třeba jen jednorázové experimentování s drogami)
2. příjemci krevních transfuzí a transplantátů před rokem 1992

## Další rizikové skupiny

- ✓ 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
- ✓ ve/po výkonu trestu odnětí svobody
- ✓ osoby s mimojaterními projevy infekce HCV (nemoci ledvin, kůže, diabetes, poruchy kognitivních funkcí, deprese, lymfomy, revmatické, endokrinnologické, cévní choroby a řada dalších)

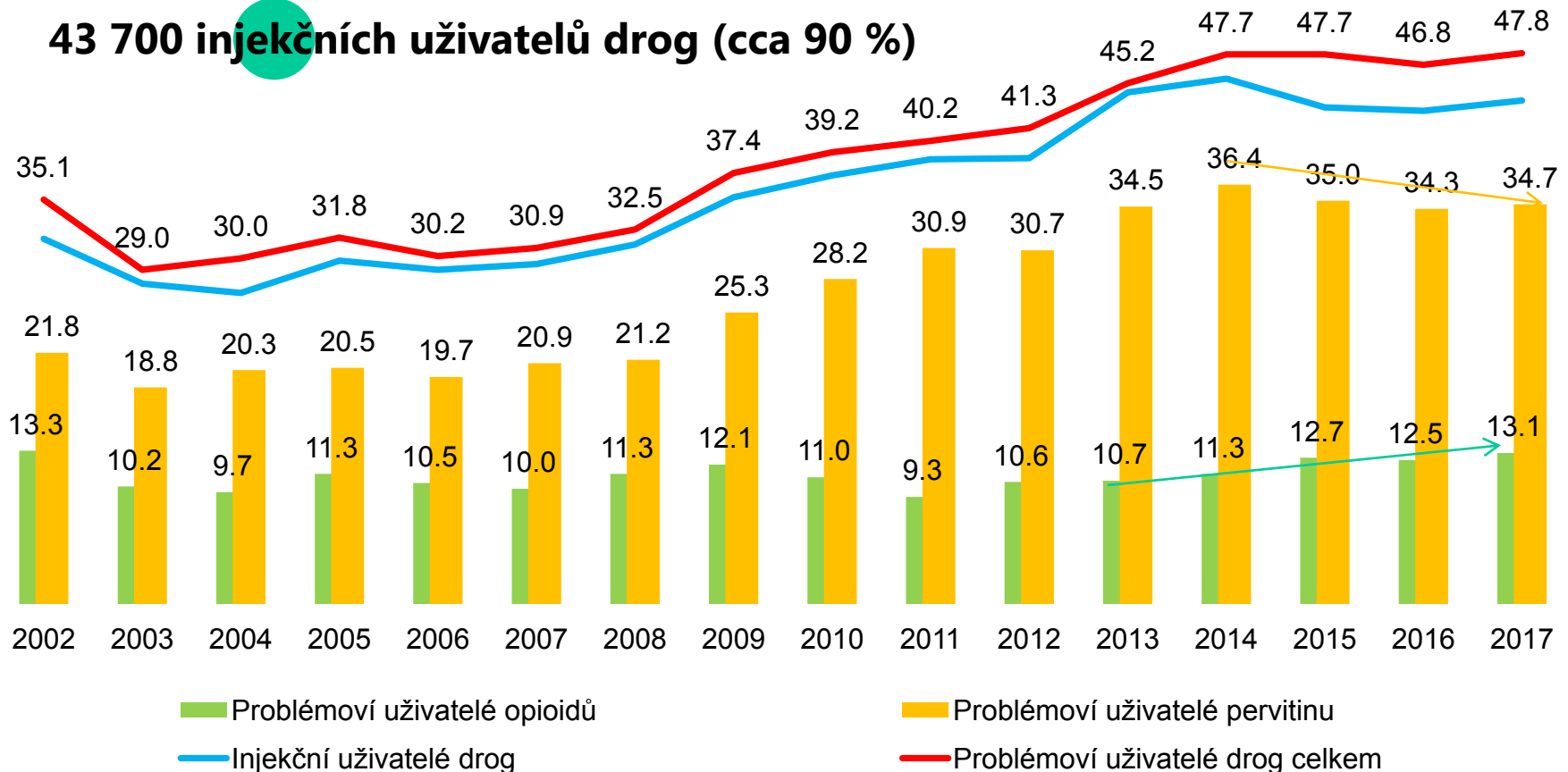
# Prevalence HCV v rizikových skupinách obyvatelstva v zemích EU/EEA



# Problémové užívání drog: trendy v ČR

stabilní počet asi 48 000 narkomanů

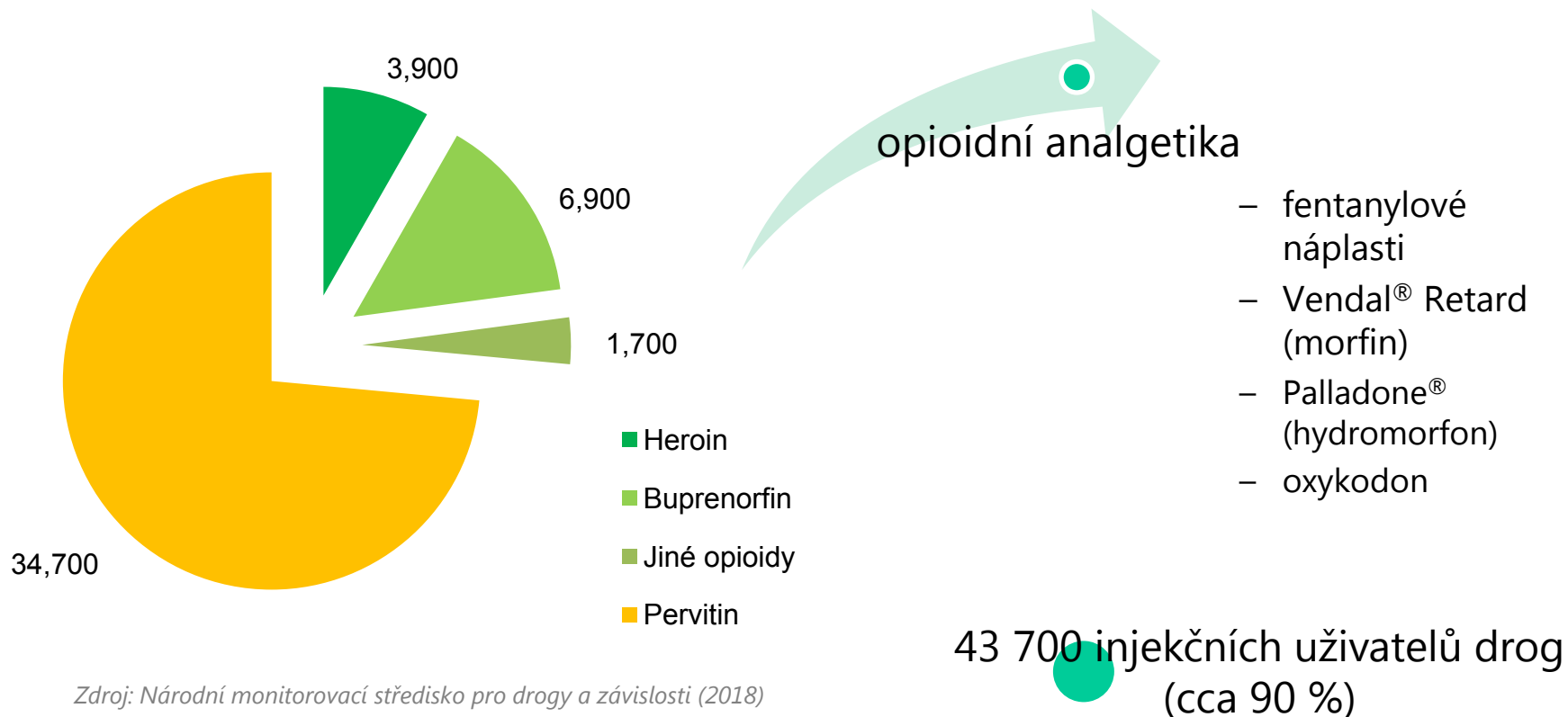
43 700 injekčních uživatelů drog (cca 90 %)



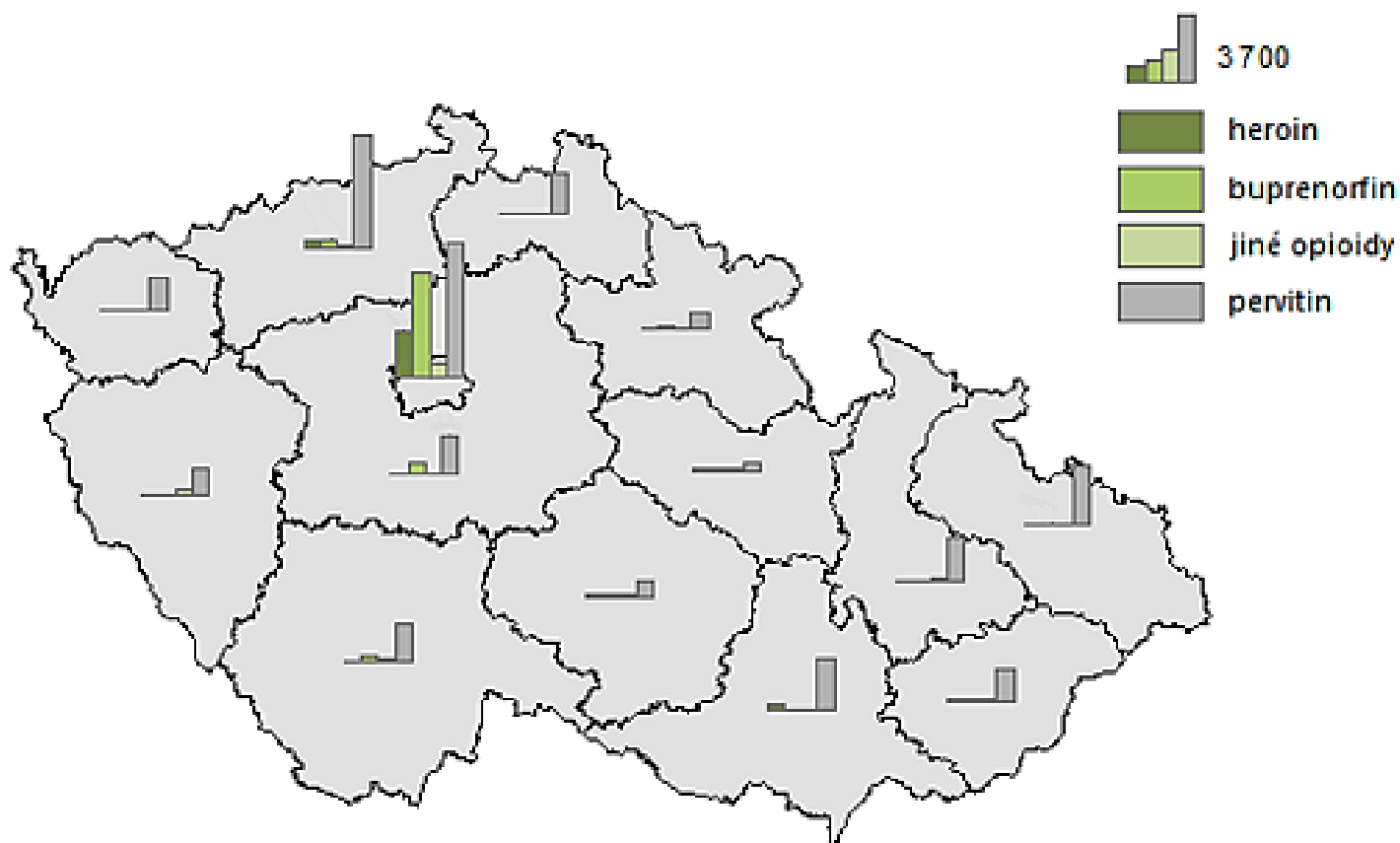


# Problémové užívání drog (2017)

v r. 2017 odhad celkem asi 48 tisíc problémových uživatelů drog  
= dlouhodobé a/nebo pravidelné a/nebo injekční užívání  
drog opiátového a/nebo amfetaminového typu

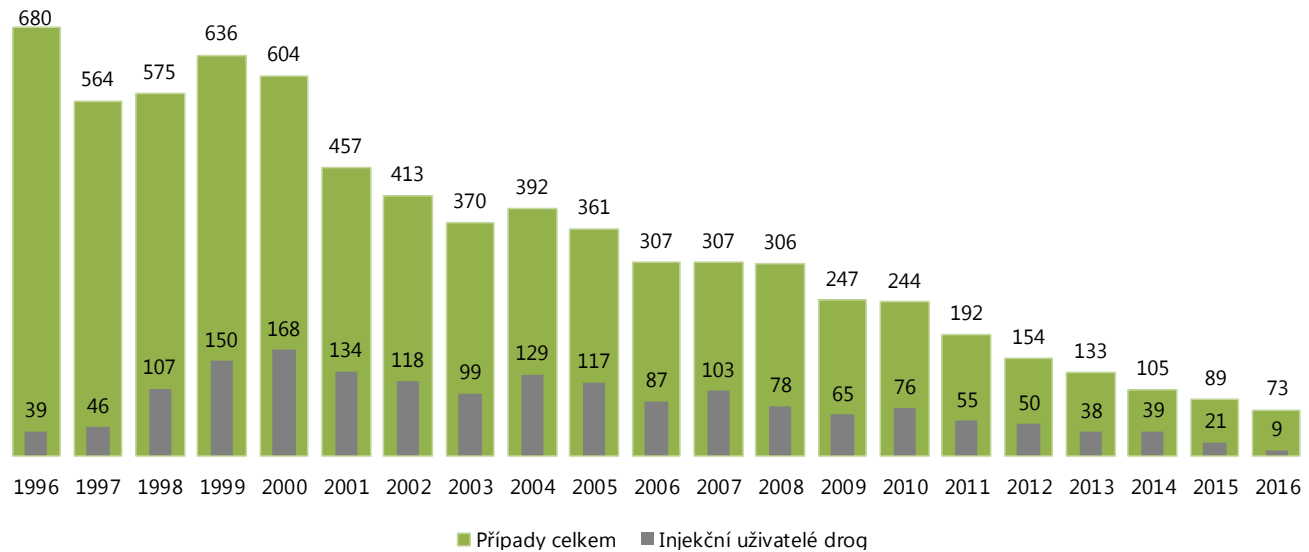


# Problémové užívání opiátů a pervitinu

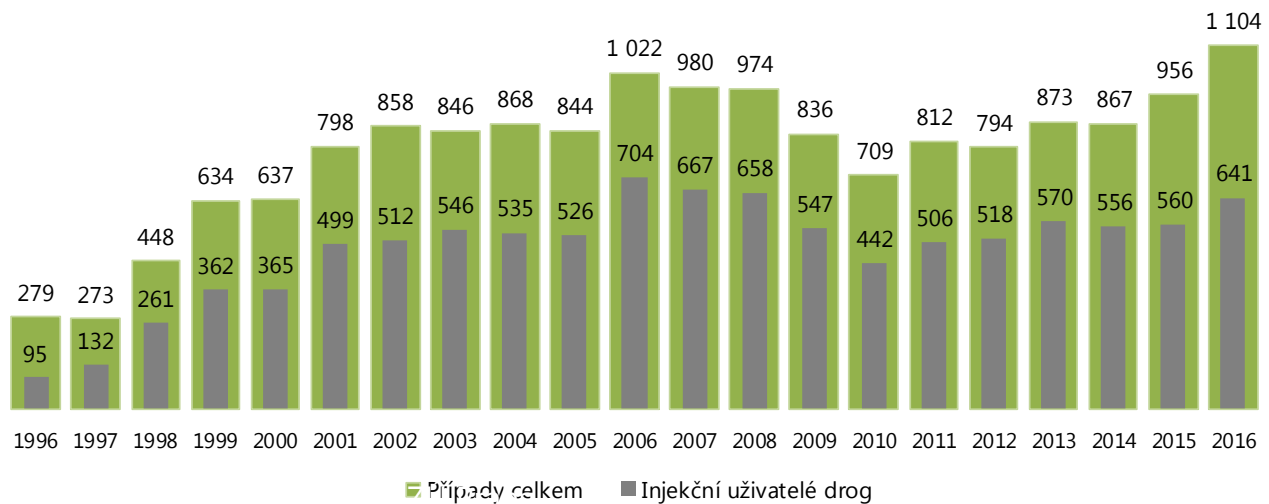


# Infekční nemoci spojené s užíváním drog – nově diagnostikované případy

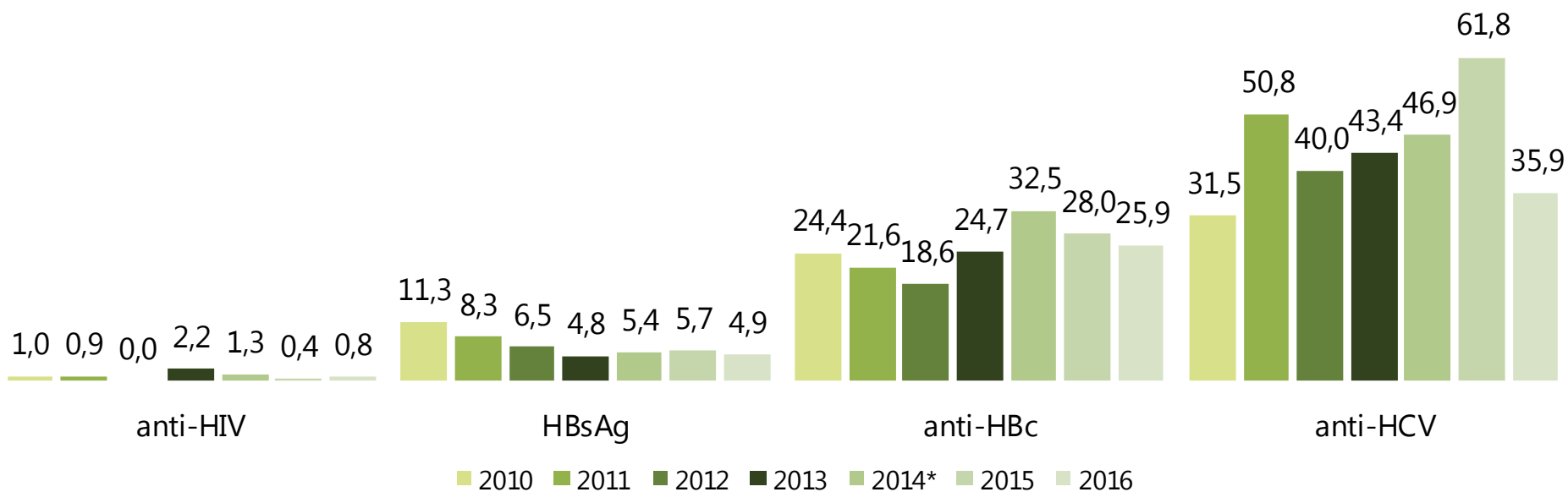
*Akutní VHB*



*Akutní a chronická VHC*



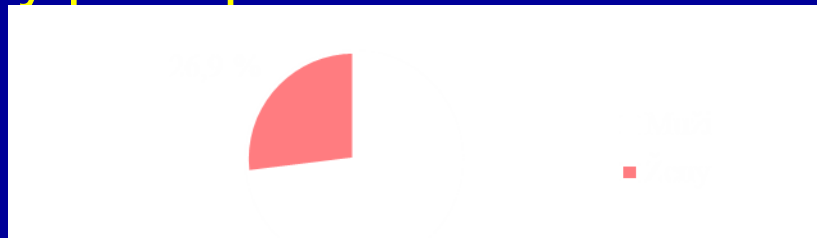
# Infekční nemoci spojené s užíváním drog: promořenost



Zdroj: GŘ VS

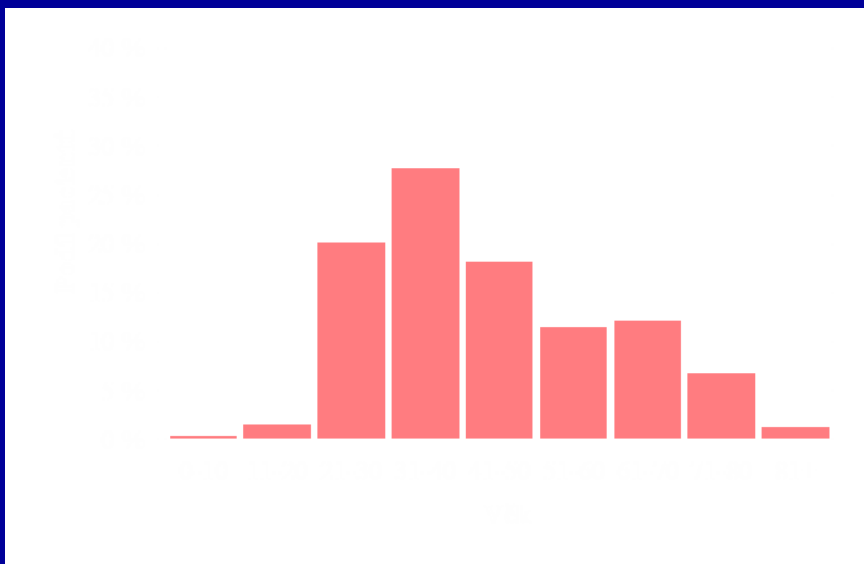
# Demografický profil pacientů s HCV v roce 2018

N = 2 494 pacientů v roce 2018



Muži	N	Průměr (SD)	Medián (5.,95.percentil)
Věk	1 822	39,3 (11,8)	38 (24; 63)

Ženy	N	Průměr (SD)	Medián (5.,95.percentil)
Věk	672	44,2 (16,0)	41 (23; 73)

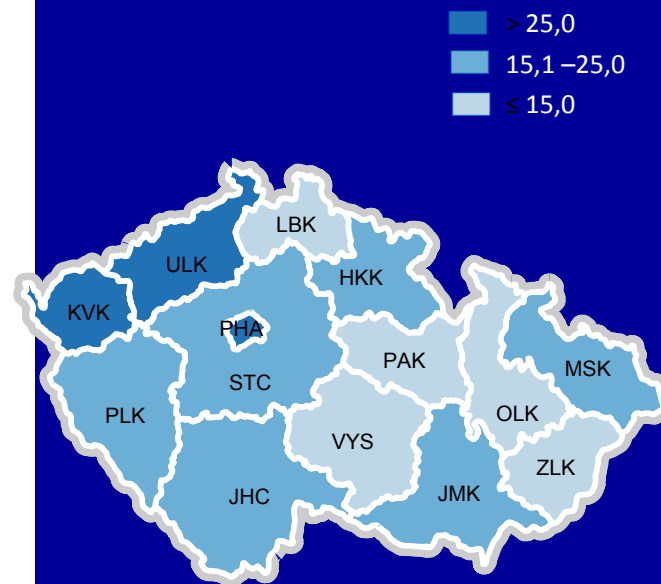
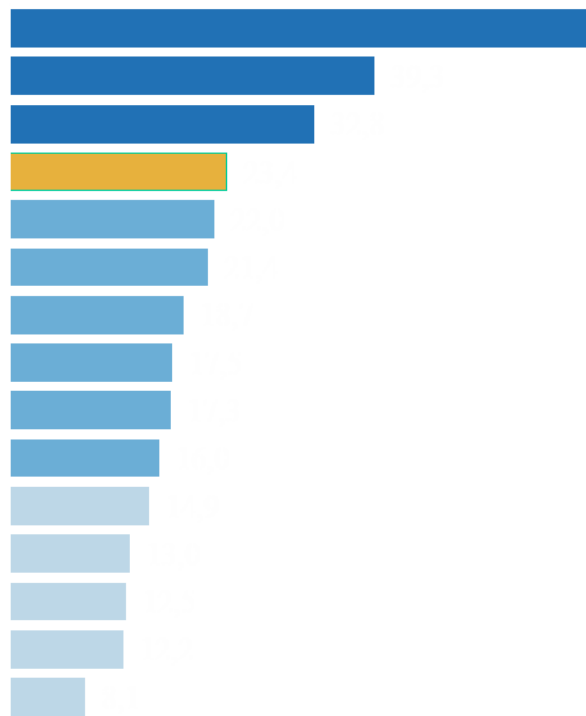


Průměrný věk činí 39,3 (+/-11,8) let u mužů a 44,2 (+/-16,0) u žen; medián je 38 (24; 63) let a 41 (23; 73) let u žen

# Prevalence HCV v roce 2018 ve vztahu k velikosti populace

N = 2 494 pacientů v roce 2018 (bydliště neuvedeno u 1,6 % pacientů).

Počet pacientů v roce 2018 na 100 000  
obyvatel daného kraje

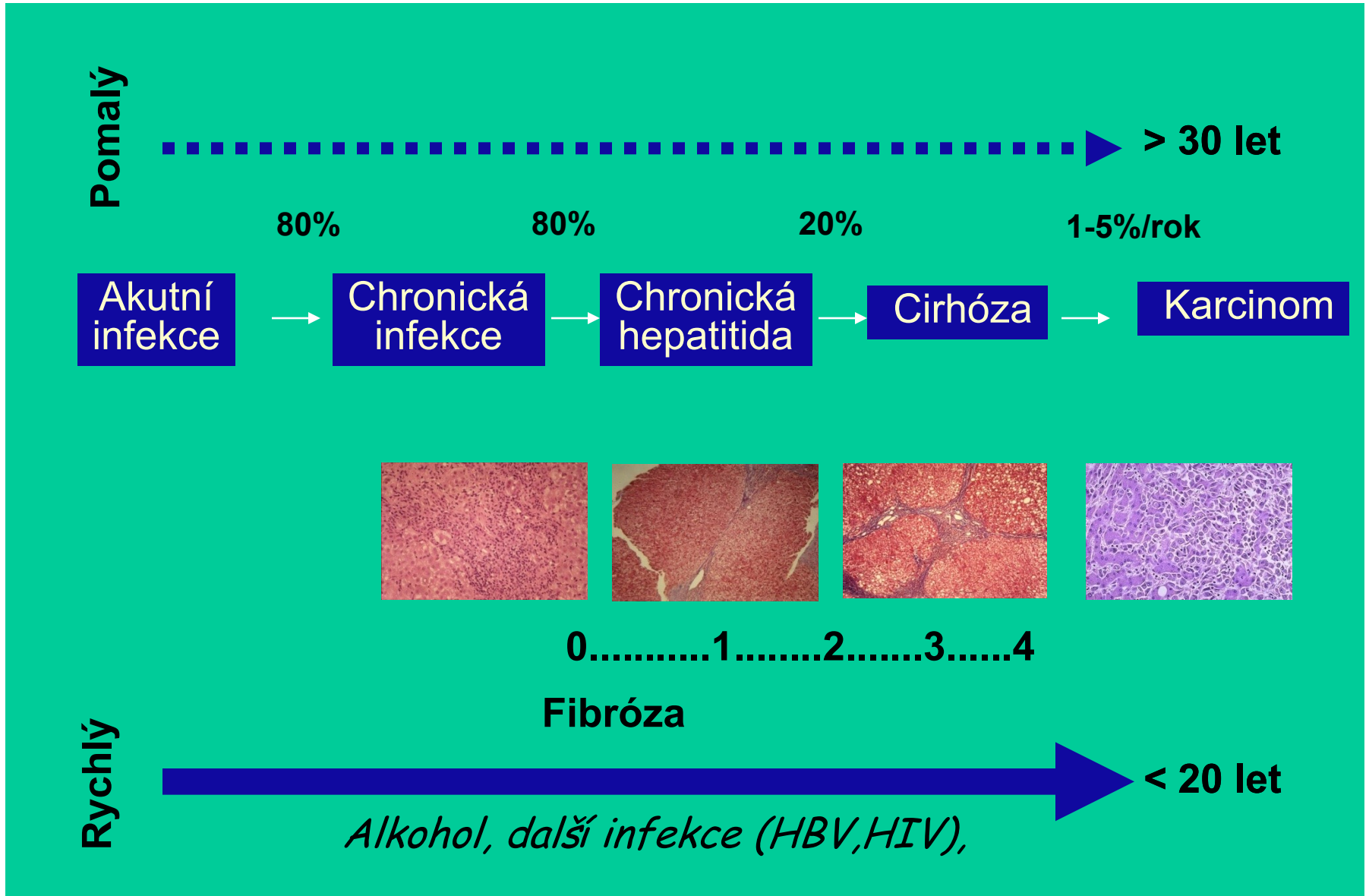


Rozdíly mezi regiony ČR v prevalenci onemocnění (rozsah od 8 do 63 pacientů / 100 tis. obyvatel) jsou podstatné a statisticky významné.

# Klinický obraz VH C

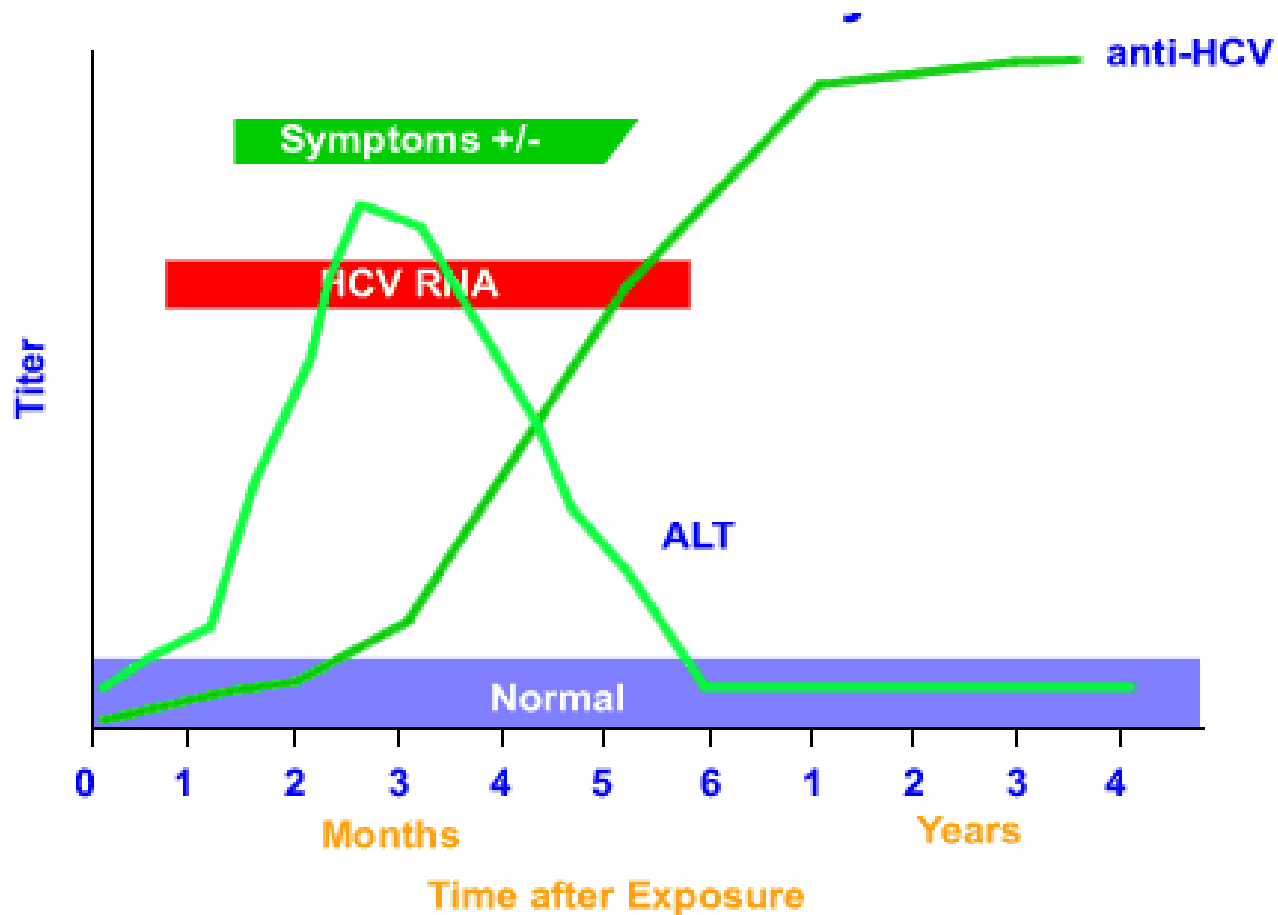
- ID - 15–180 dní (většinou 5–12 týdnů)
- Dle současných poznatků není HCV přímo cytopatický - nekrotický zánět jater je způsoben imunitní reakcí na virus
- Akutní hepatitida C – většinou anikterická, často asymptomatická
- **Chronická hepatitida C – délka infekce delší než 6 měsíců**
- Pravděpodobnost přechodu do chronicity závisí především
  - ✓ na věku, ve kterém se člověk infikuje
  - ✓ na velikosti infekční dávky

# Průběh jaterní choroby při HCV infekci





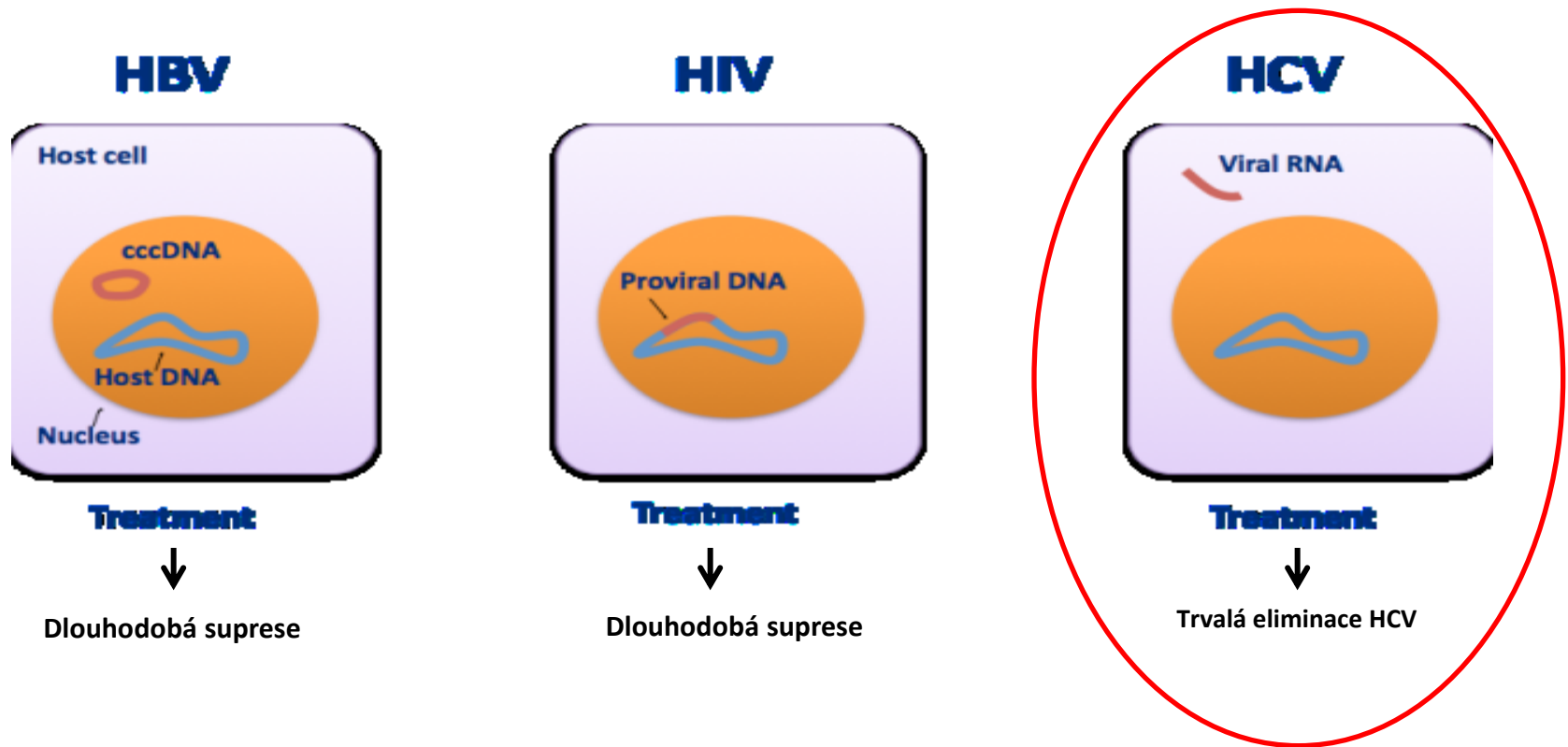
# Sérologické nálezy u hepatitidy C



# Léčba hepatitidy C

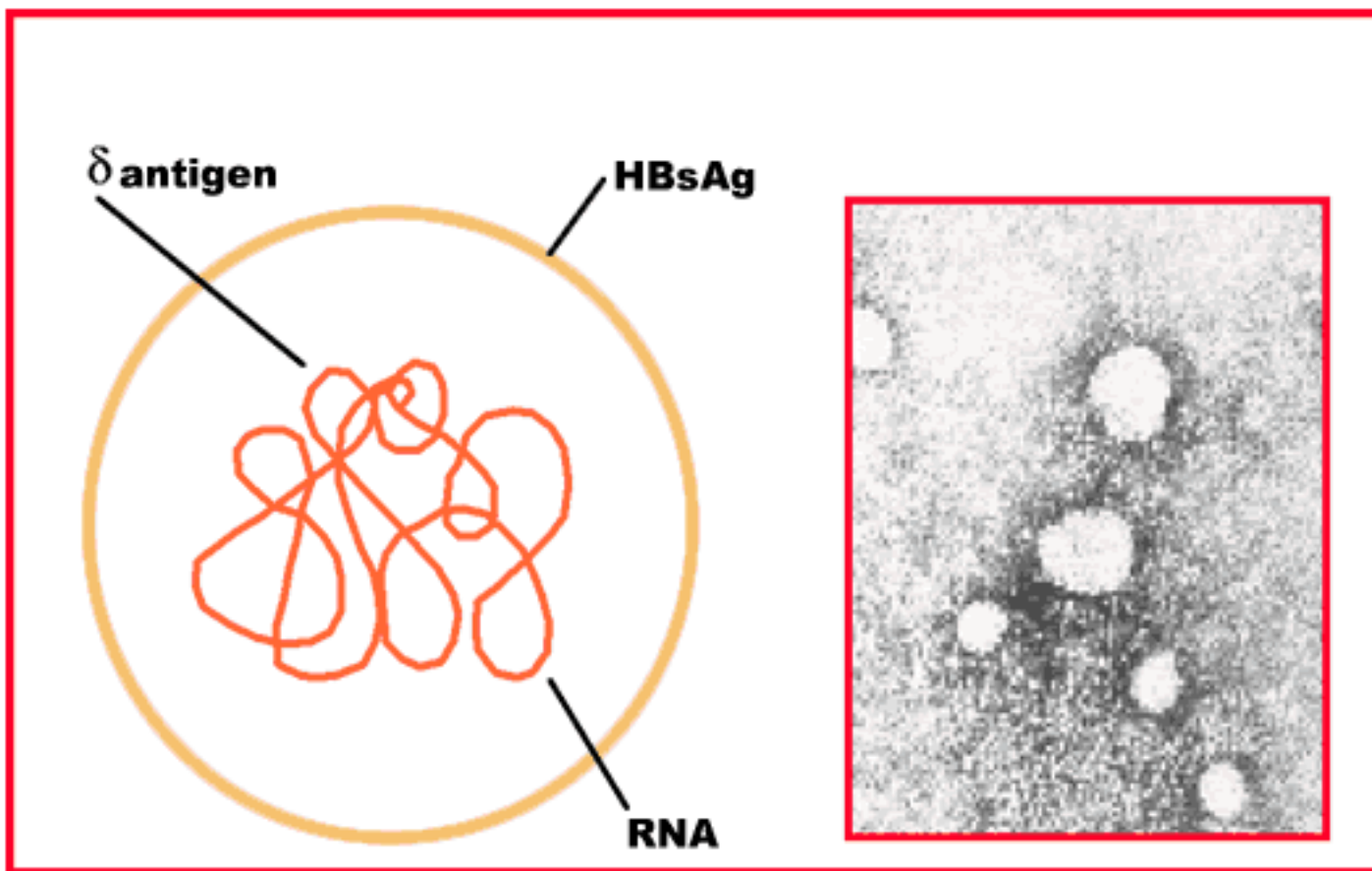
- Na rozdíl od infekce HIV a hepatitidy B je infekce HCV zcela vyléčitelná, a to i v chronickém stadiu – je to první chronické virové onemocnění, které lze zcela vyléčit
- Důkazem vyléčení je nepřítomnost viru (HCV RNA) v krvi 12 týdnů po skončení antivirové léčby
- Dosažení tohoto cíle svědčí pro eliminaci HCV z jater i celého organismu
- **Současná léčba hepatitidy C je pouze tabletami (bezinterferonová léčba), které obsahují kombinaci přímo působících virostatik (DAA)**
- ✓ léčba je vždy ambulantní a trvá 8-12 týdnů
- ✓ léčba je úspěšná minimálně v 99 % případů
- ✓ prakticky nejsou kontraindikace a nežádoucí účinky jsou minimální
  
- Již nepoužívaná léčba založená na interferonu byla 24-48týdenní, úspěšnost 40-45 %, řada kontraindikací a závažných nežádoucích účinků

# Infekce HCV je vyléčitelná u naprosté většiny osob



- SVR – trvalá virologická odpověď = HCV RNA v krvi negativní minimálně 12 týdnů po skončení léčby = trvalé vyléčení

# Virus hepatitidy D (delta)



Satelitní virus, čeleď Deltaviridae, rod *Deltavirus*, obalený RNA, 36 nm,  
8 genotypů (I-VIII), celosvětově nejčastější I

# HDV - fakta



Satelitní RNA virus  
vyžadující HBV pro  
replikaci a přenos

9-60 milionů  
infikovaných celosvětově

4,5-13% osob s infekcí  
HBV má i HDV



Závažnější forma  
hepatitidy

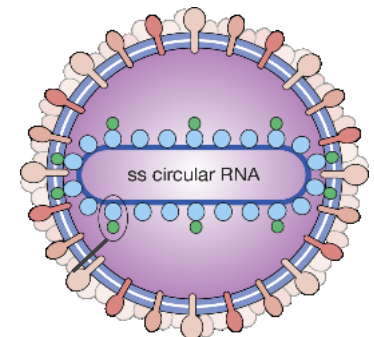
Zvýšené riziko CIH/HCC a  
vyšší mortality než u  
monoinfekce HBV

Možná progresse do CIH  
během 5 let a do HCC  
během 10 let

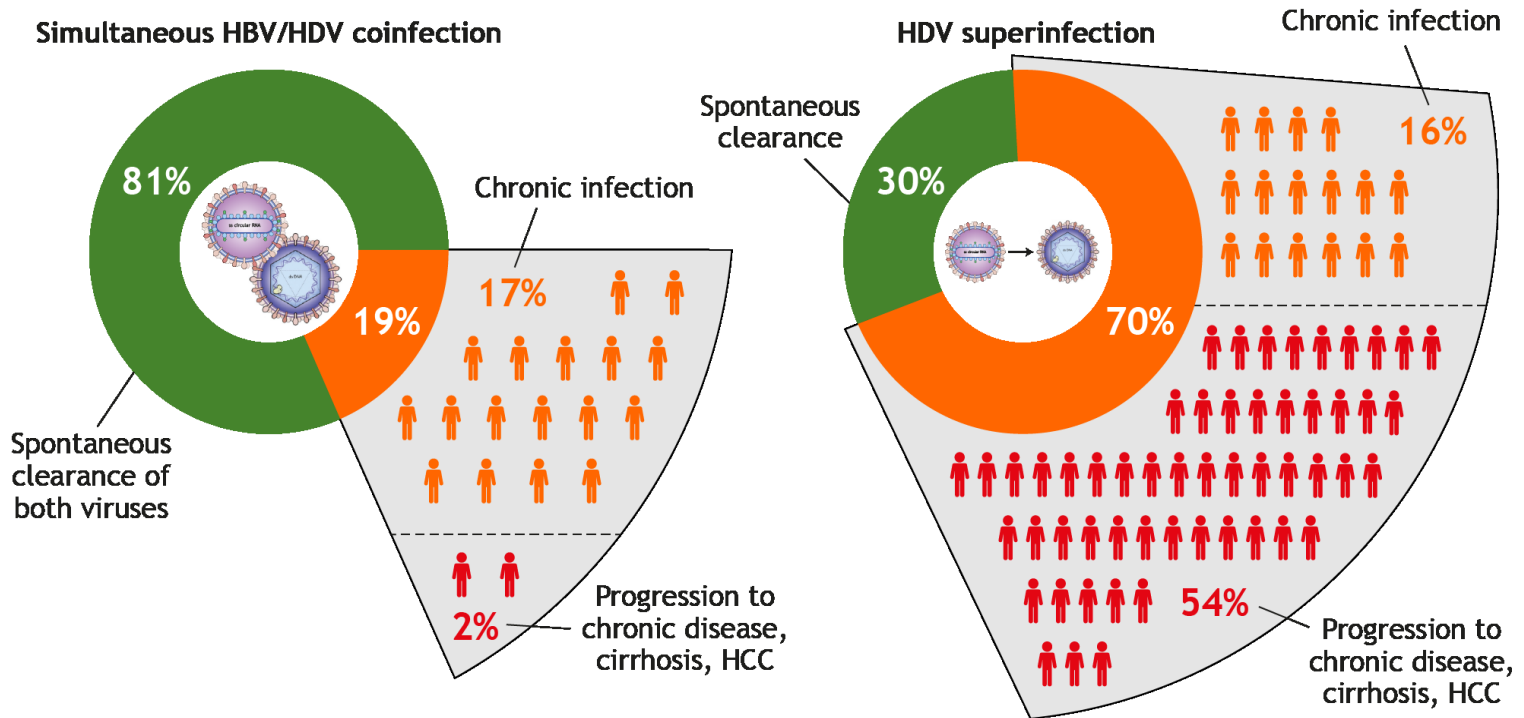


8 genotypů HDV

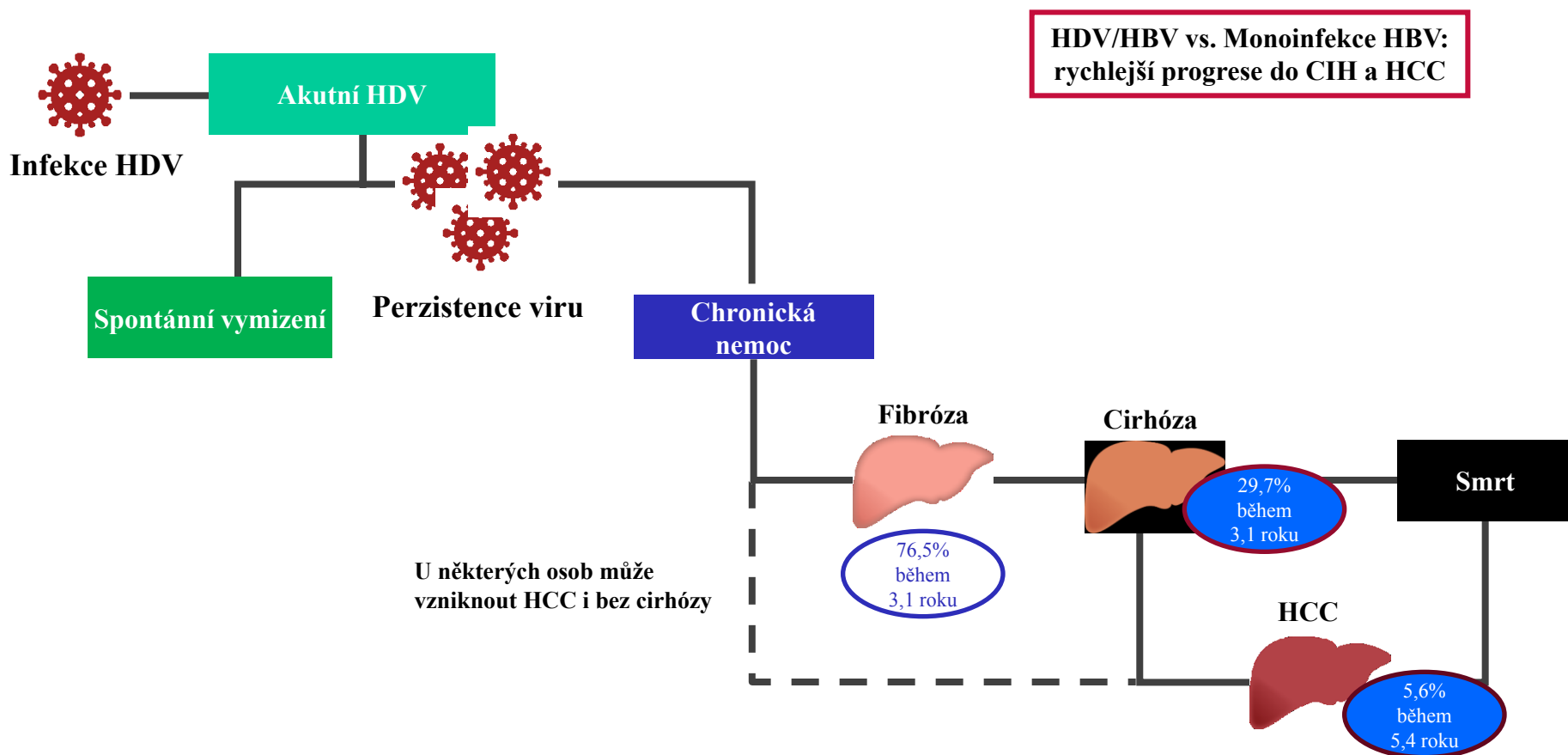
Dosud není schválena  
žádná léčba HDV



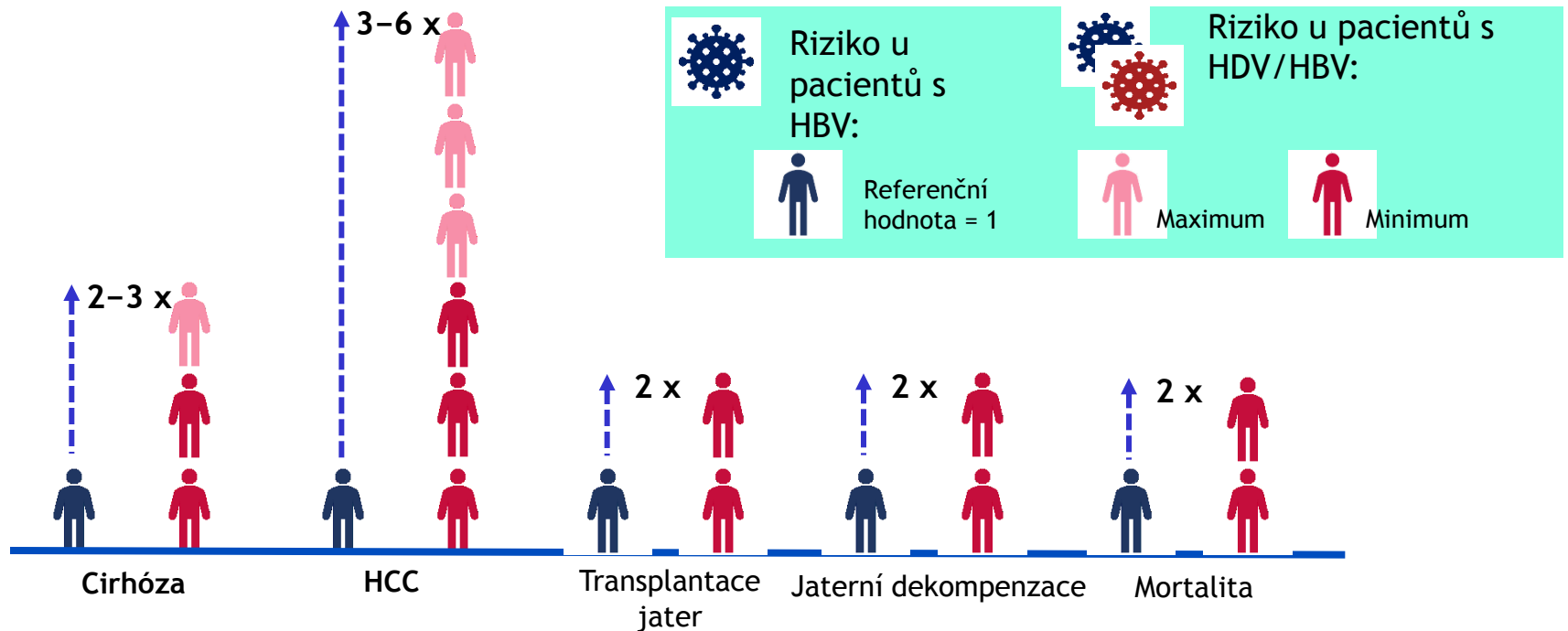
# Koinfekce vs. superinfekce



# Klinický průběh hepatitidy D



# HDV podporuje progresi do konečných stadií choroby u pacientů infikovaných HBV

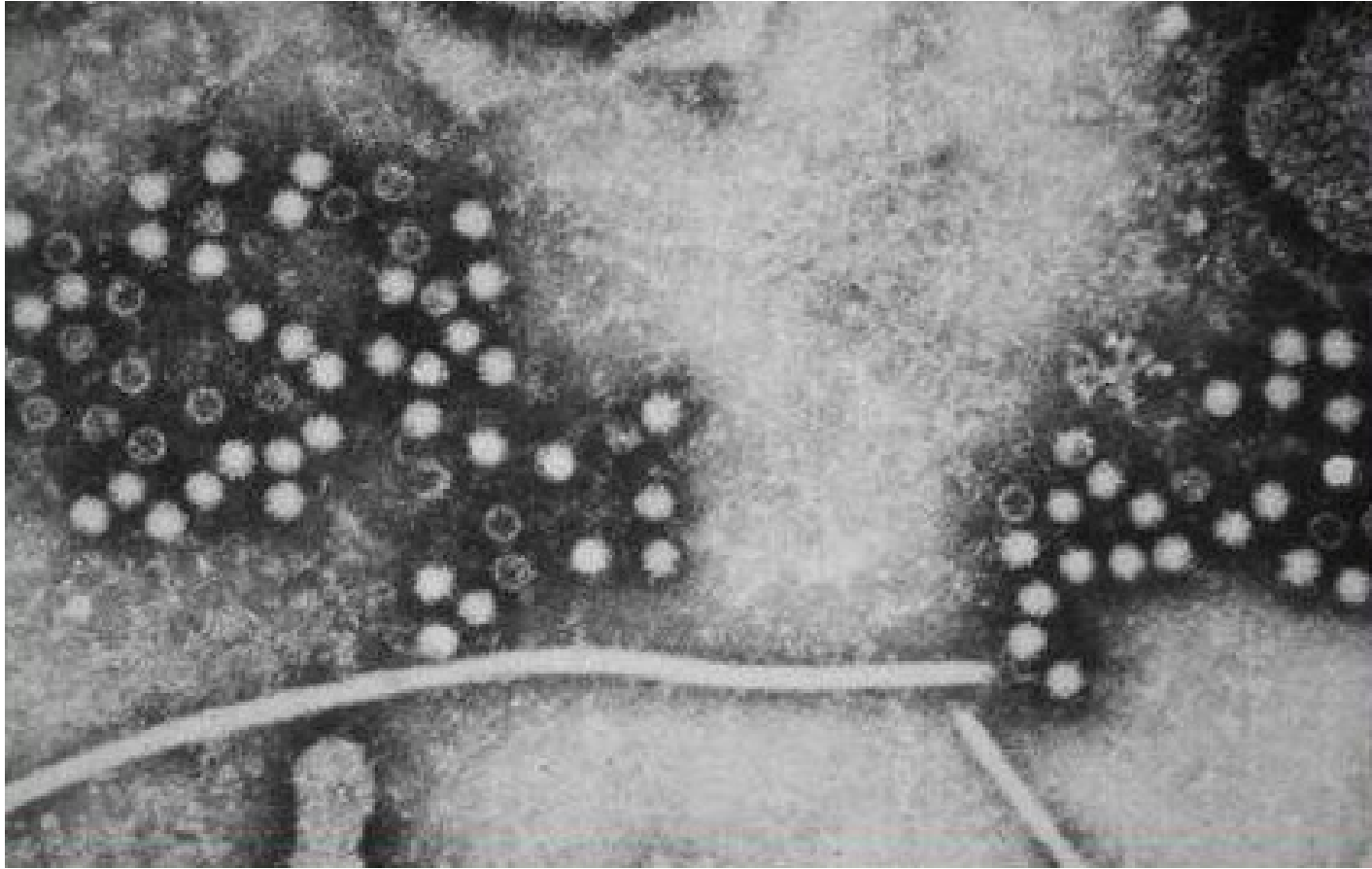




# Léčba hepatitidy D

- PEG-IFN – 1 × týdně podkožně
  - ✓ délka léčby nejméně 1 rok
  - ✓ většinou jen přechodný efekt
- LAM, ETV, TDF, TAF – neúčinné – HDV nemá cílový enzym pro tyto léky – reverzní transkriptázu
- **Bulevirtid** (blokátor vstupu HDV do buněk) s.c. 1× denně, délka léčby není jasně určena

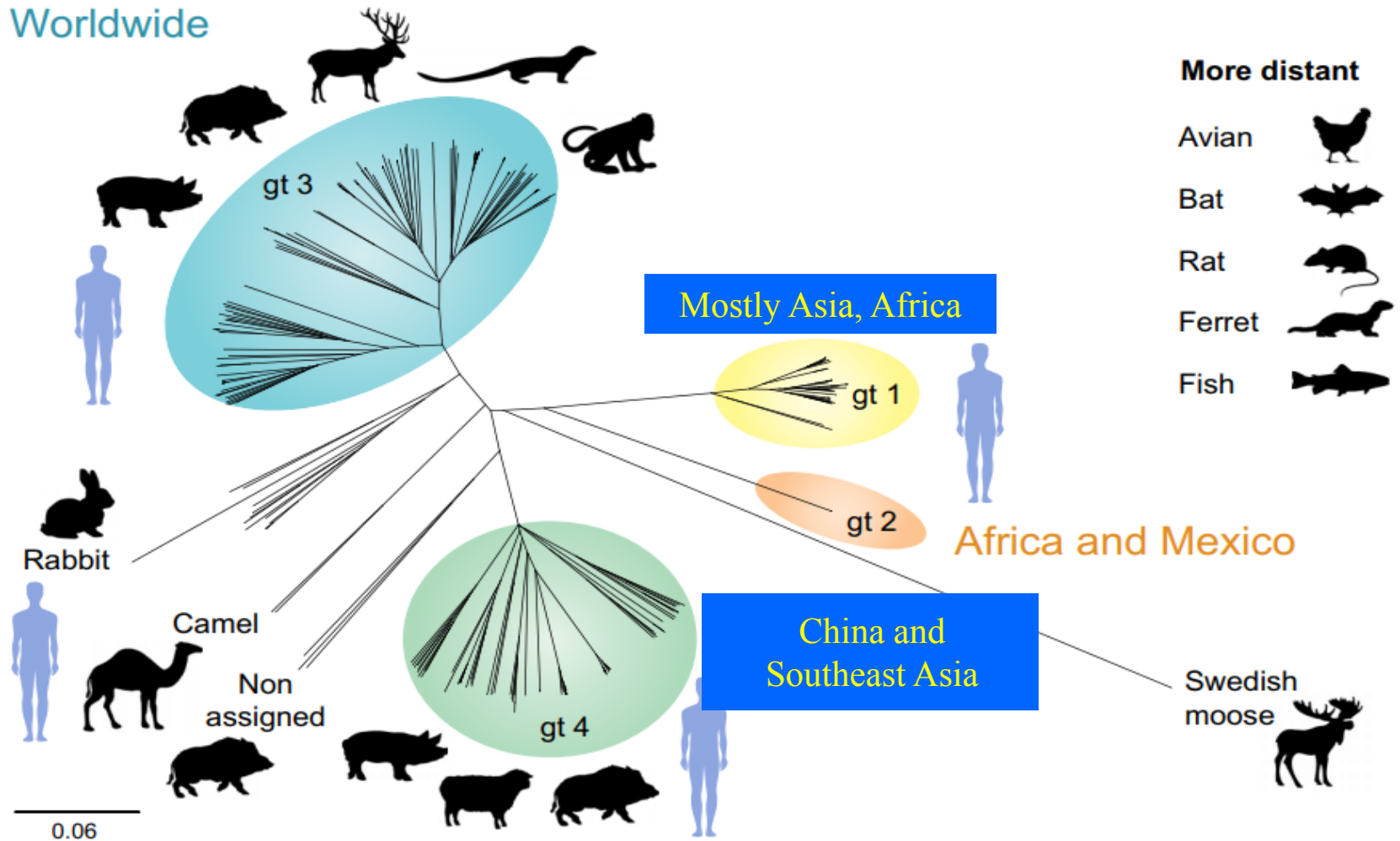
# Virus hepatitidy E



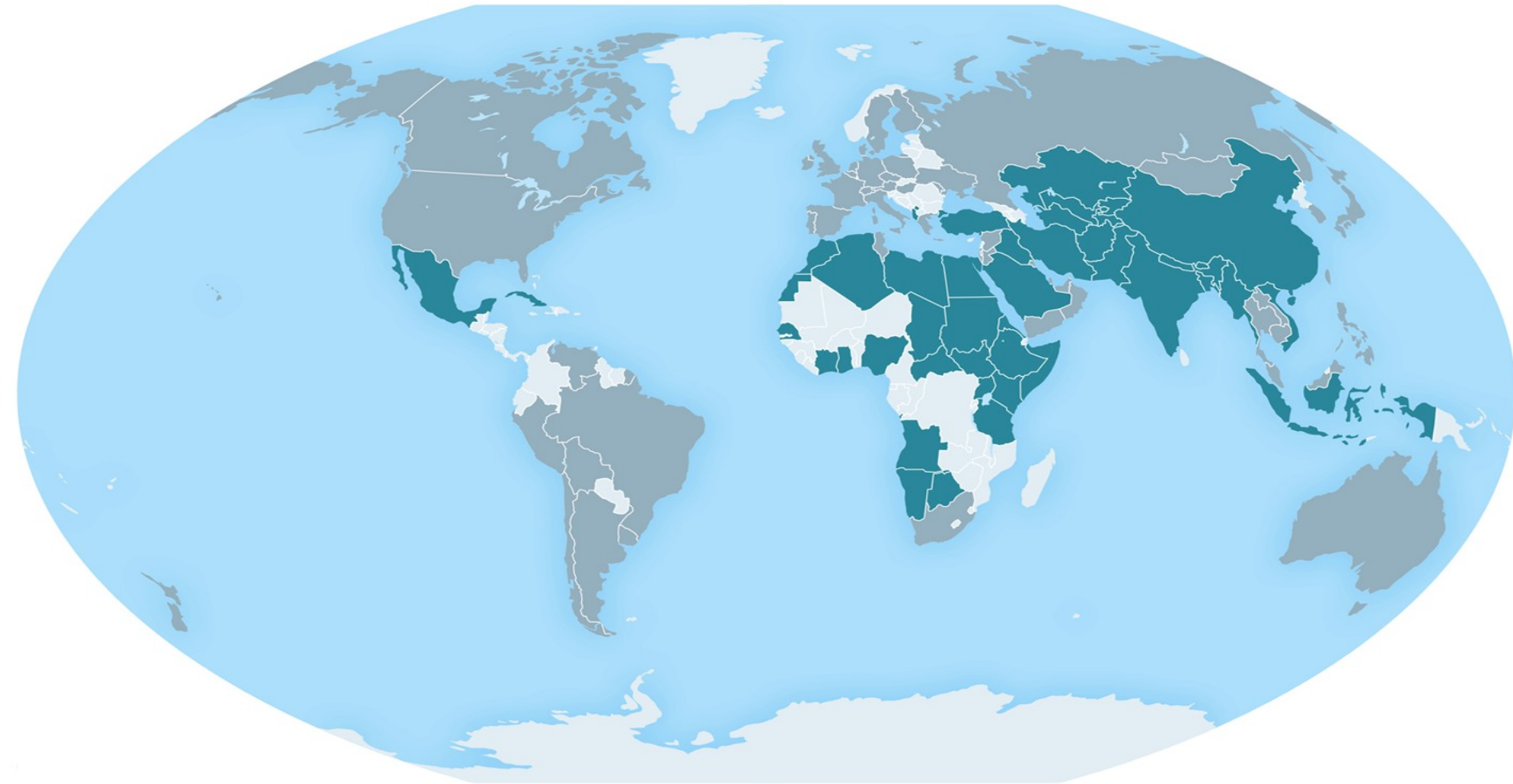
Neobalený RNA virus, čeleď Hepeviridae, rod *Orthohepevirus*, 27-34 nm, 8 genotypů (1-8), infekce u člověka 1-4,7. 1 sérotyp

# Fylogenetická příbuznost hepevirů identifikovaných u různých hostitelů

Worldwide



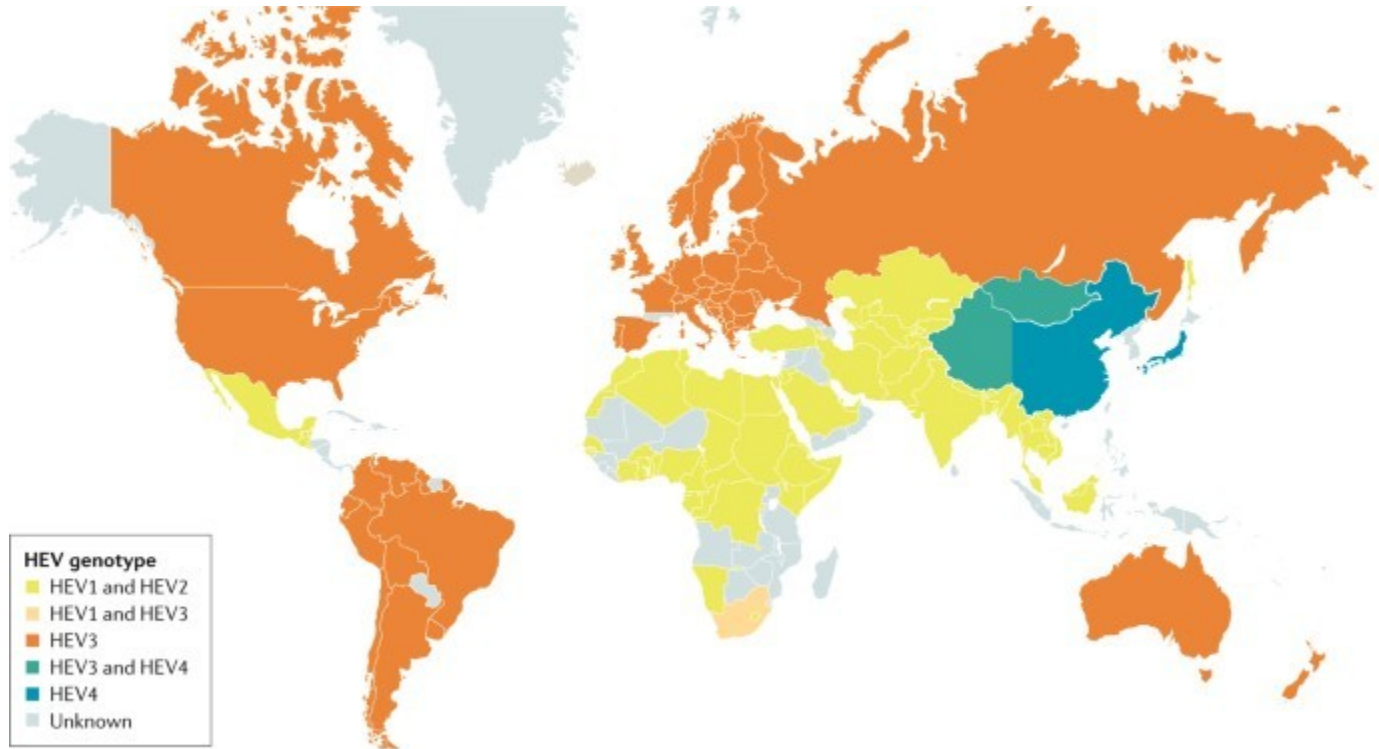
# Globální výskyt infekce HEV (CDC 2020)



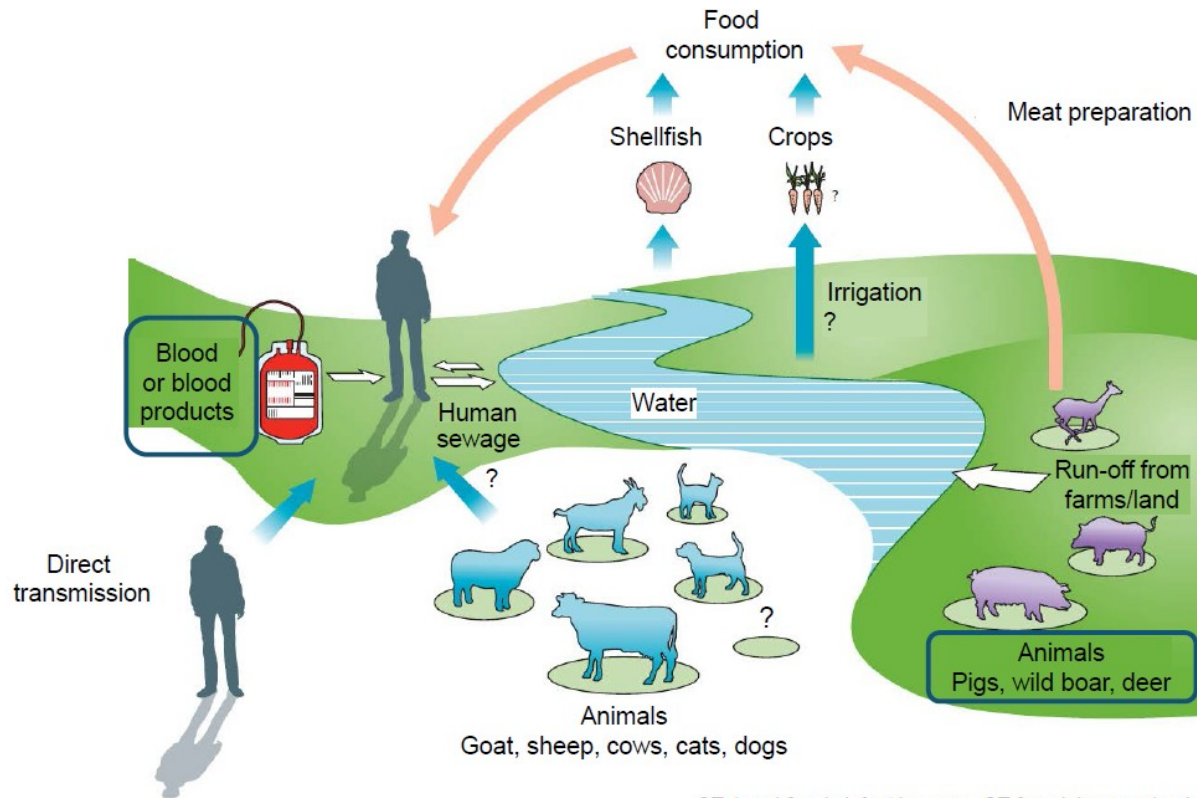
Hepatitis E endemicity

- Highly Endemic<sup>2</sup>
- Endemic<sup>3</sup>
- Not Endemic or Endemicity Unknown

# Genotypy HEV

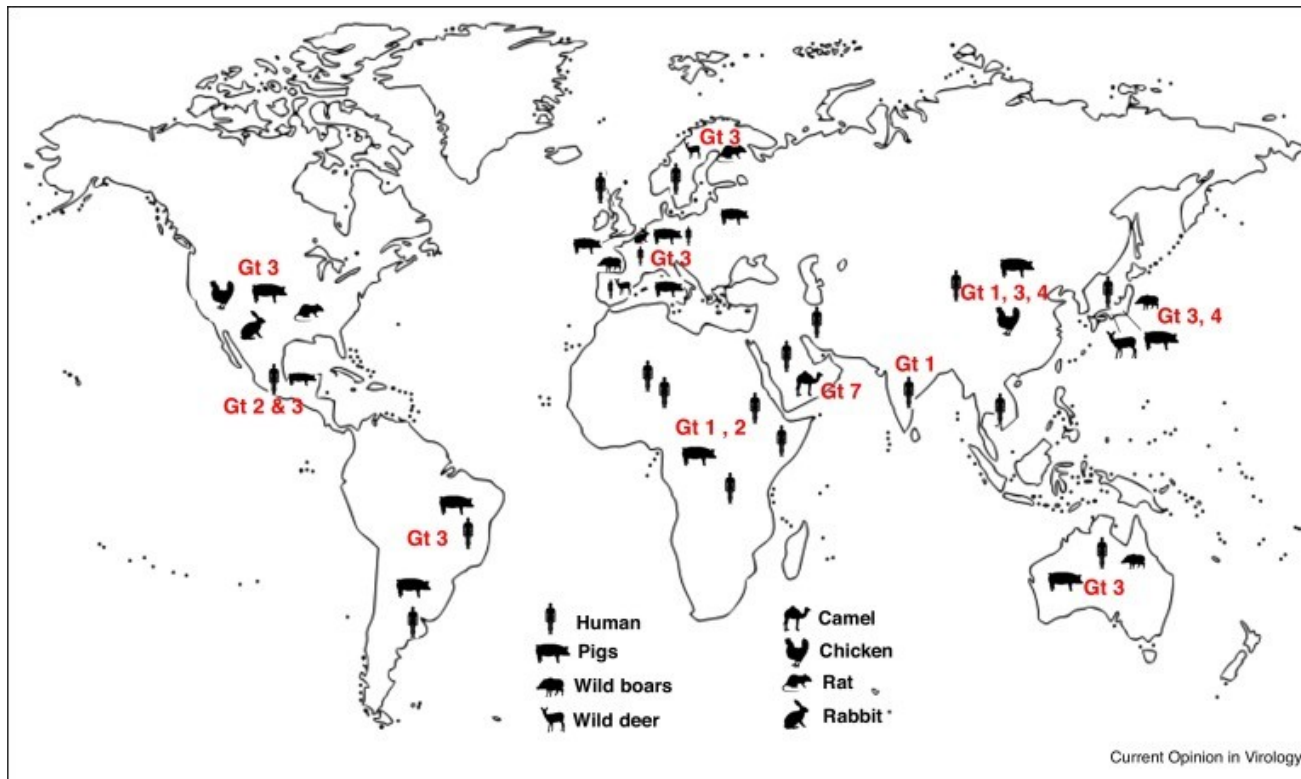


# Transmission of HEV

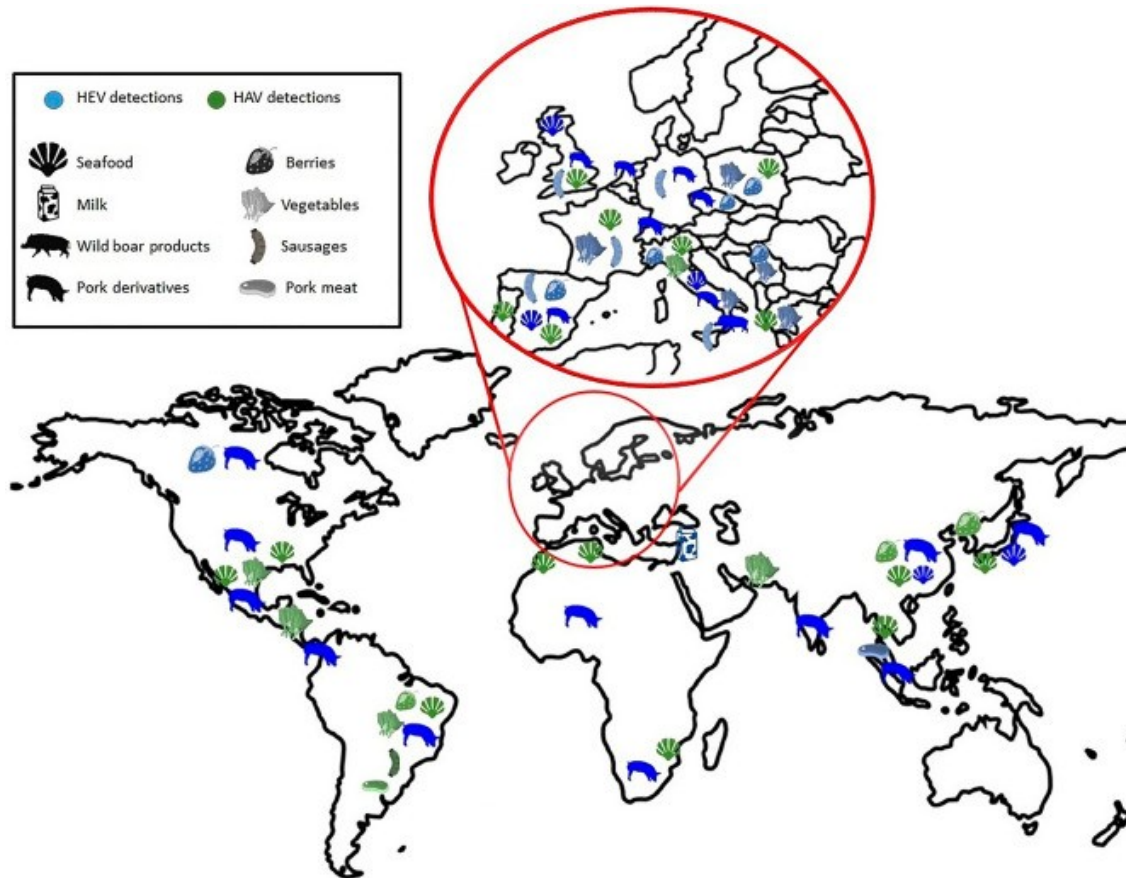


GT 1 and 2 only infect humans. GT 3 and 4 are endemic in animal species such as pigs and wild boar, causing zoonotic infections in humans via consumption of contaminated meat, direct contact or other probable routes.

# HEV – zdroj infekce



# Různá epidemiologie HAV a HEV





# Virová hepatitida E

- Odhady výskytu infekce HEV
  - ✓ 20 milionů infekcí celosvětově
  - ✓ 3 miliony symptomatických případů
  - ✓ 70 000 úmrtí/rok
- Vakcína zatím registrována jen v Číně (Hecolin)

# Infekce G-1,2 HEV

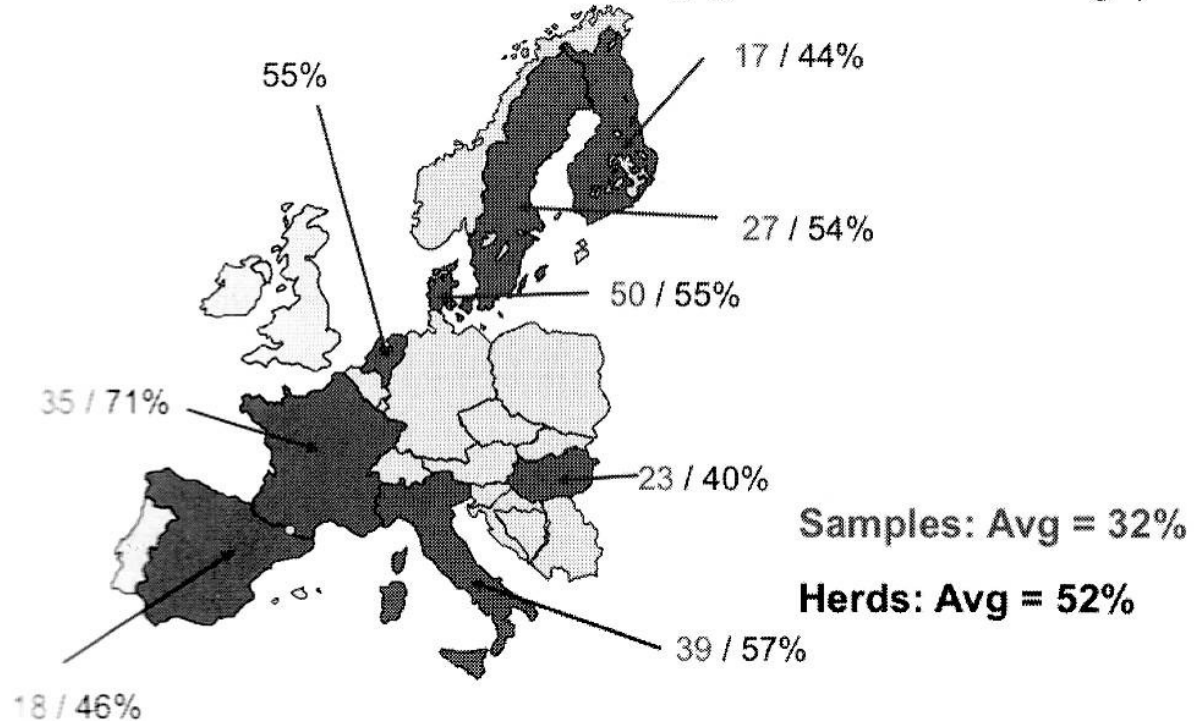
- Pouze humánní infekce
- Většinou Asie, Afrika
- Velmi těžký průběh infekce v těhotenství (mortalita matky až 25 %)
- Nikdy nepřechází do chronicity
- Možnost acute-on-chronic liver failure

# Infekce G-3,4 HEV

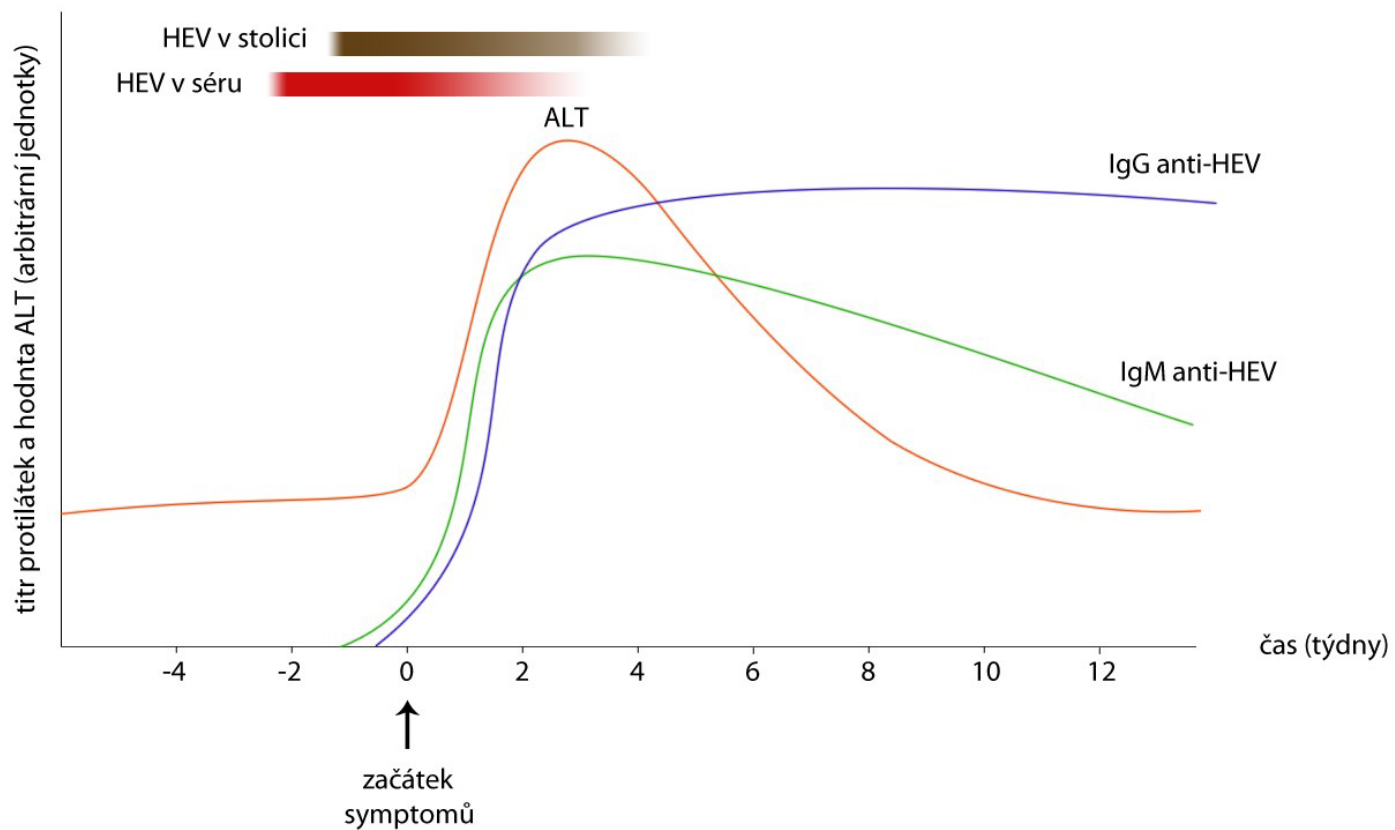
- Infekce zvířat i lidí (zoonóza), nejvýznamnějším rezervoárem jsou prasata
- G-3 celosvětově, G-4 – Čína a jihovýchodní Asie
- $\geq 2$  miliony autochtonních infekcí v Evropě (G-3), většinou asymptomatických (nejméně 95 %), častěji starší muži
- **U imunosuprimovaných osob je možnost chronické infekce (po transplantacích solidních orgánů – 50-66% pravděpodobnost chronicity, u onkohematologických pacientů při chemoterapii a HIV-pozitivních)**
- vysoká mortalita osob s těžkým chronickým jaterním onemocněním (hlavně u alkoholiků - 60-70 %)

# Promořenost chovů prasat HEV

Prevalence of HEV in swine herds (pigs 1 to 5 months of age)



# Sérologické nálezy při akutní hepatitidě E



# Léčba hepatitidy E

- Akutní hepatitida E
  - ✓ většinou spontánní eliminace infekce, léčbu nevyžaduje
  - ✓ fulminantní průběh – **ribavirin** – snižuje mortalitu
- Chronická hepatitida E
  - ✓ redukce imunosuprese – eliminace infekce asi u 30 % infikovaných
  - ✓ **ribavirin** po dobu 3-6 měsíců
  - ✓ PEG-IFN po dobu 3 měsíců – jen po TJ



**Děkuji za pozornost!**

**[Husa.petr@fnbrno.cz](mailto:Husa.petr@fnbrno.cz)**