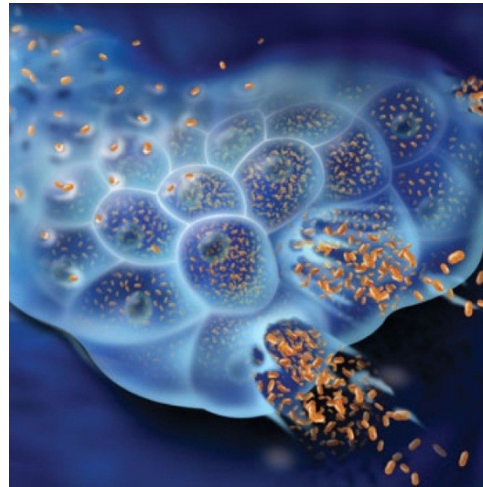


Virové hepatitidy



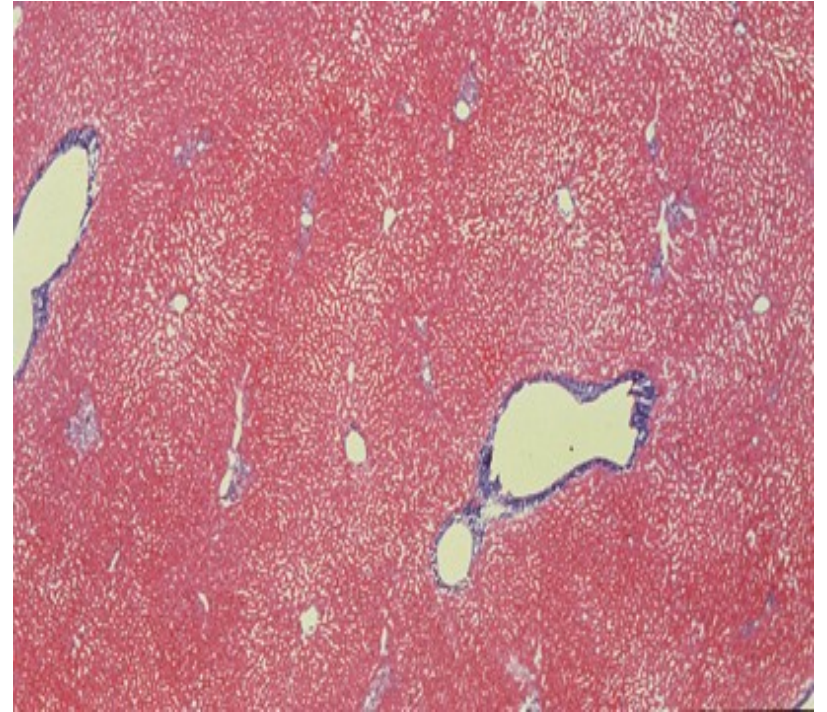
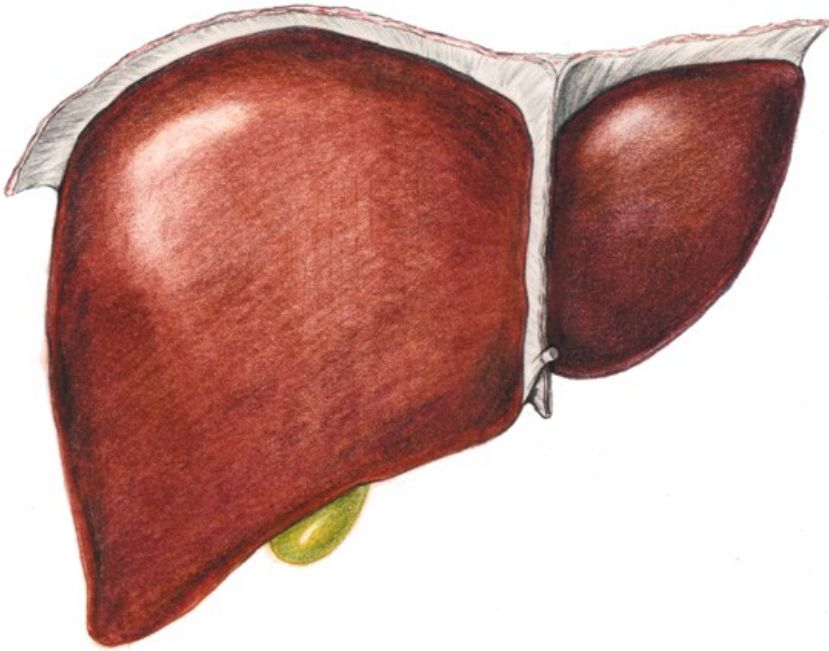
Prof. MUDr. Petr Husa, CSc.

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

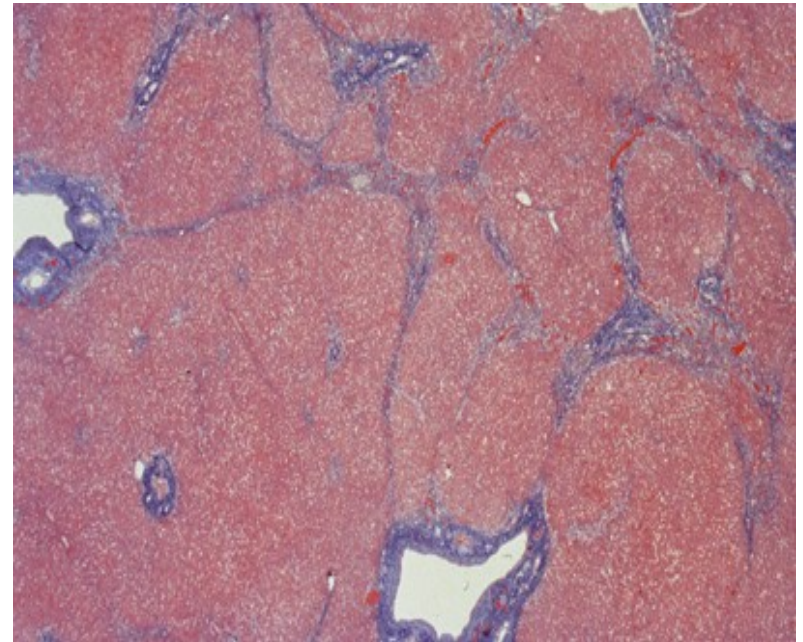
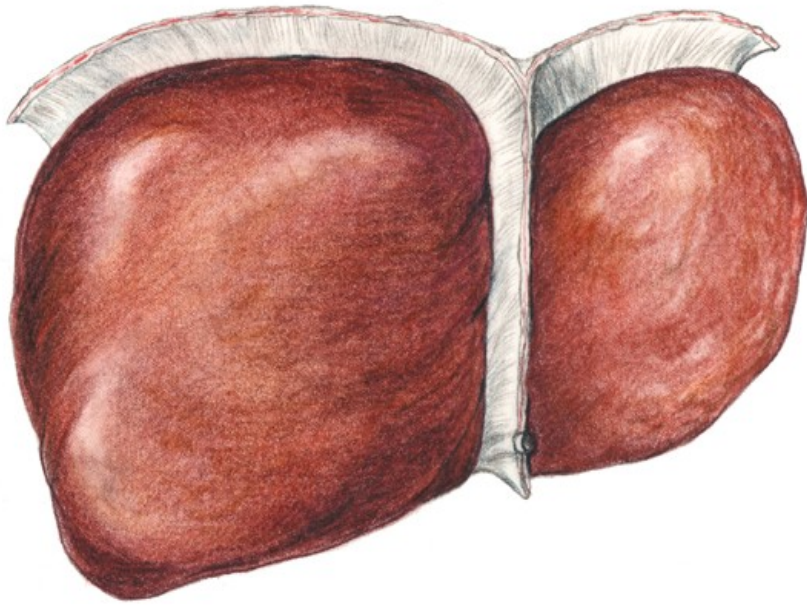
Zdravá játra



Normal Biopsy



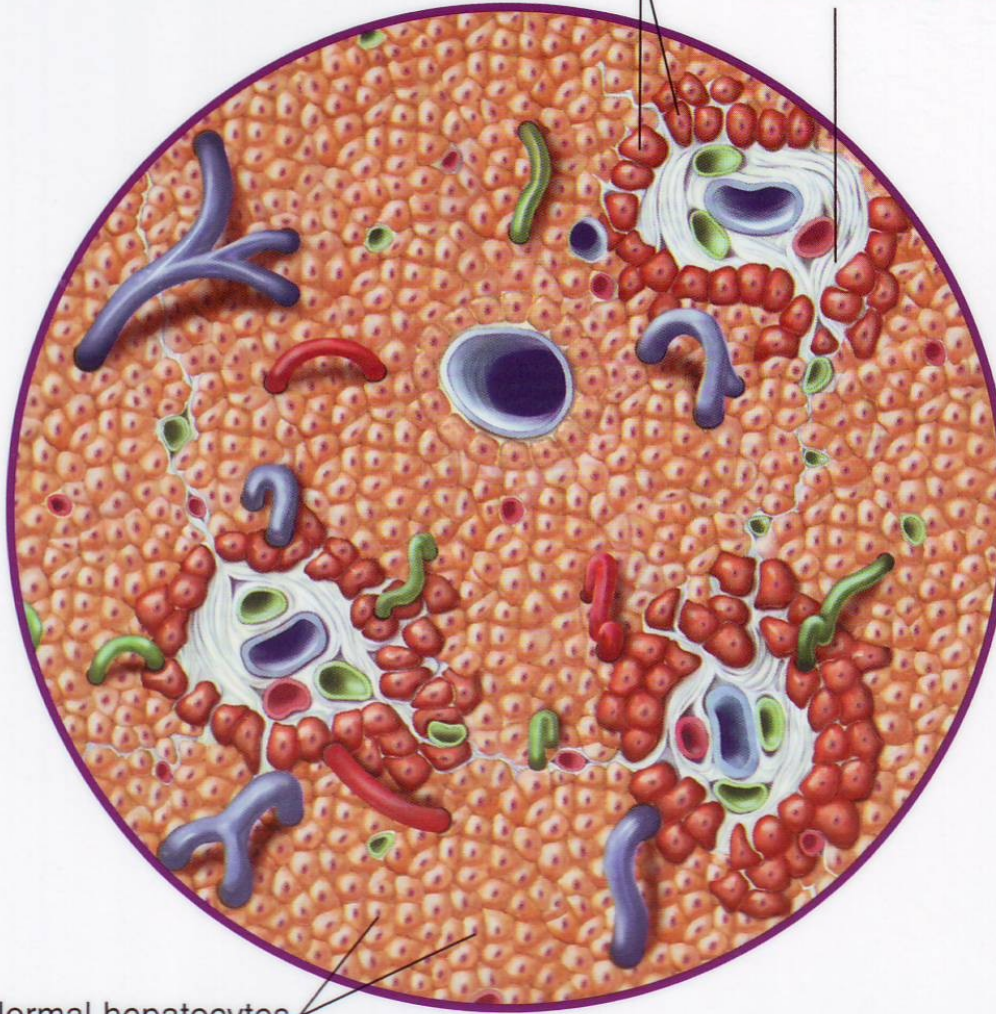
Jaterní fibróza



Mild Fibrosis

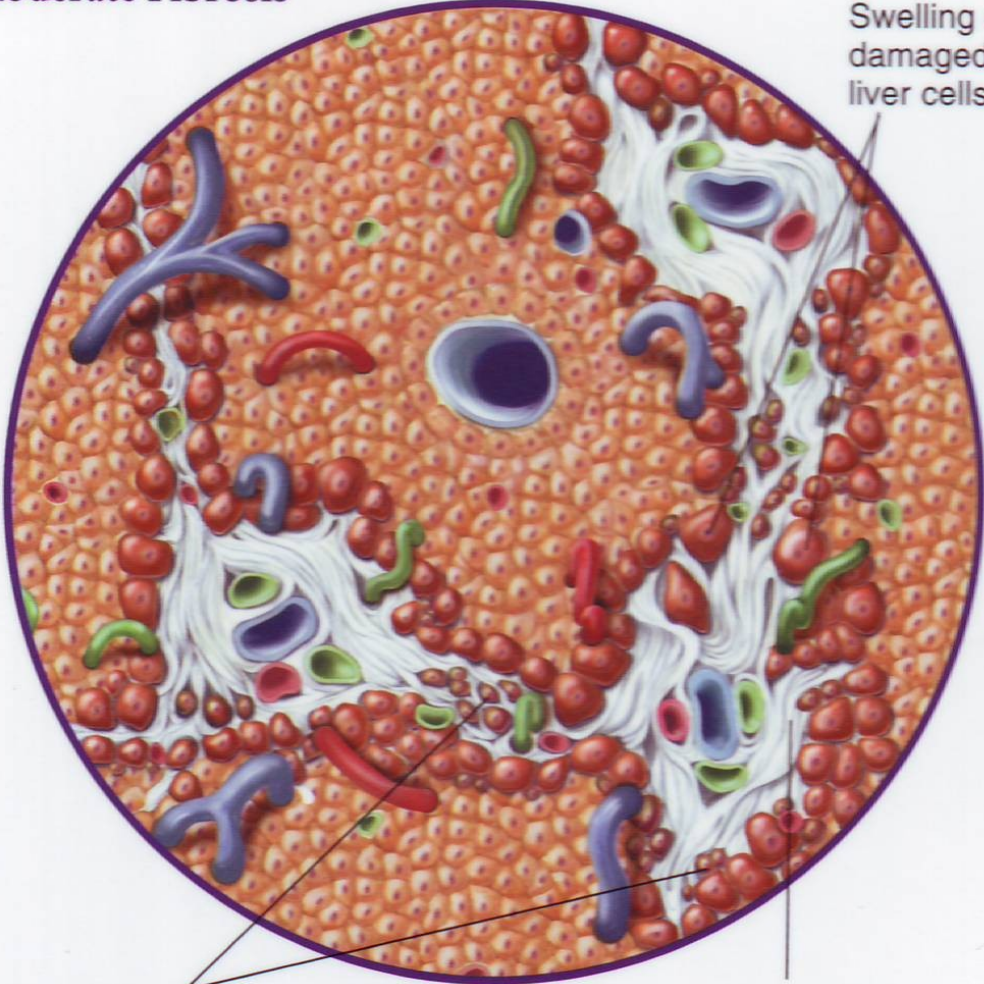
Mild swelling and inflammation of
damaged liver cells around portal areas

Development of
scar tissue (fibrosis)



Normal hepatocytes
(liver cells)

Moderate Fibrosis

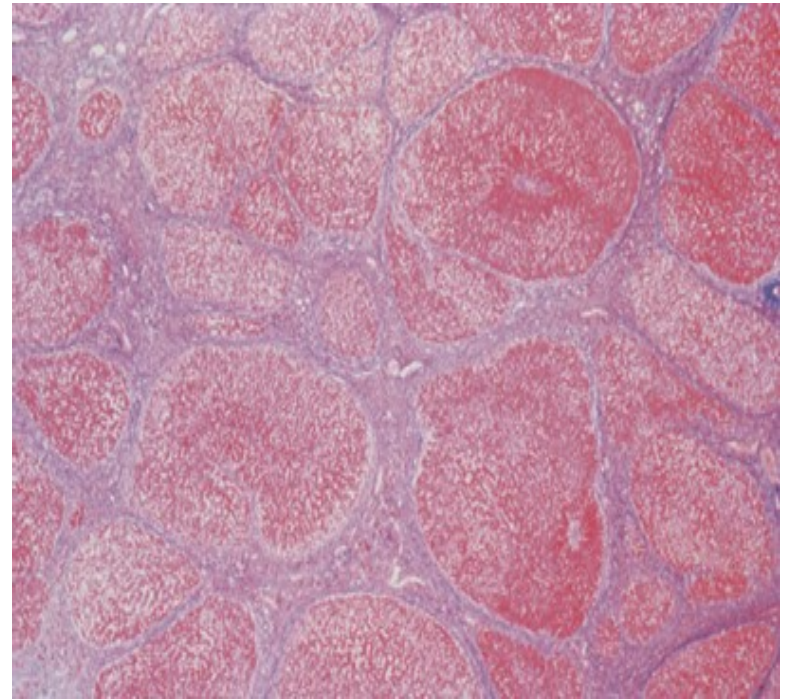
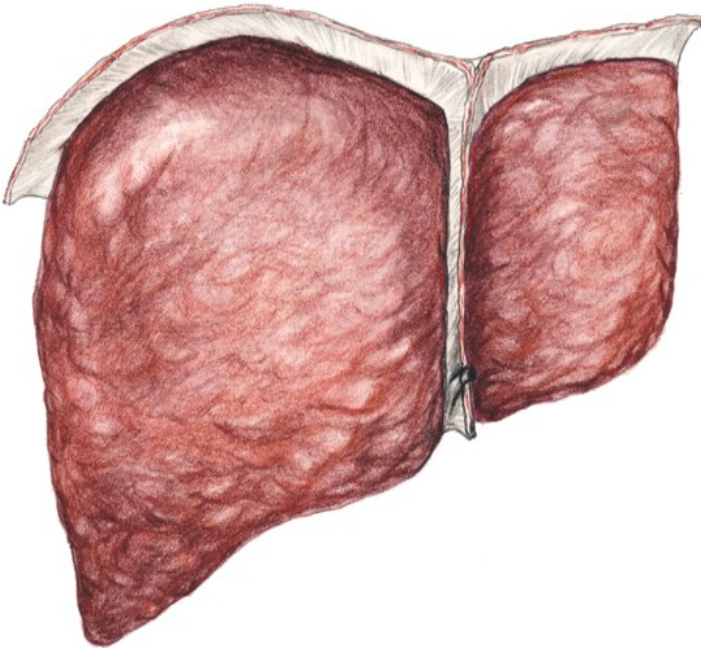


Swelling of
damaged
liver cells

Necrosis of liver cells

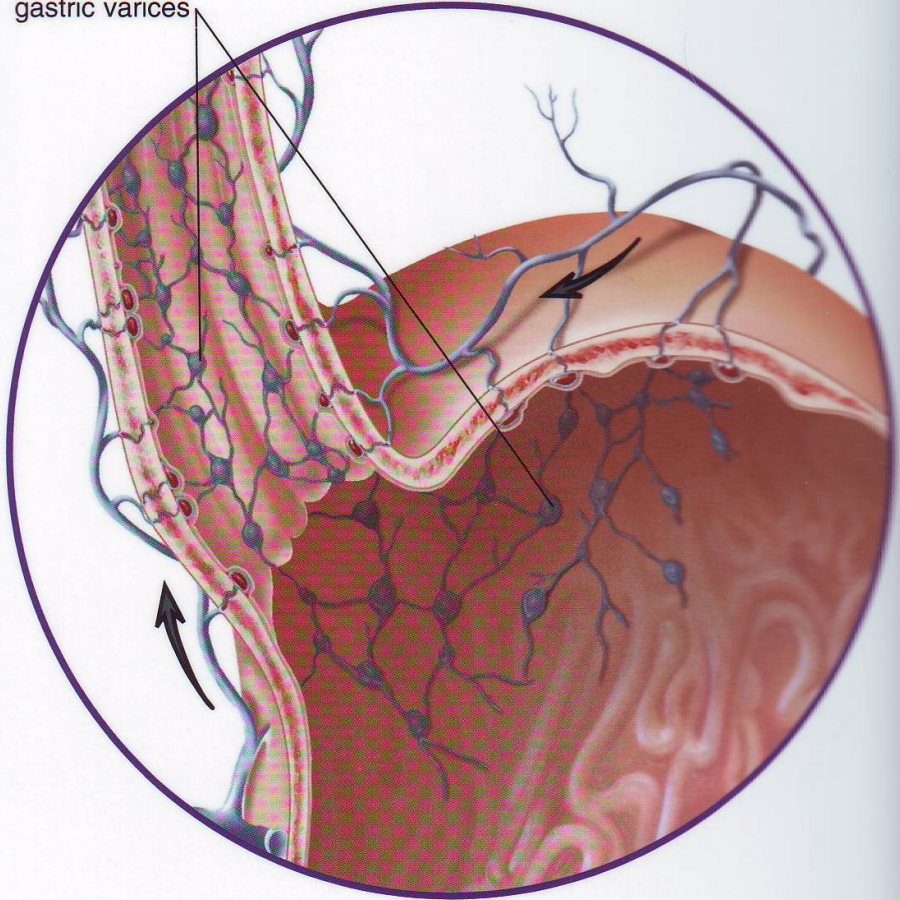
Fibrosis extending
between portal areas

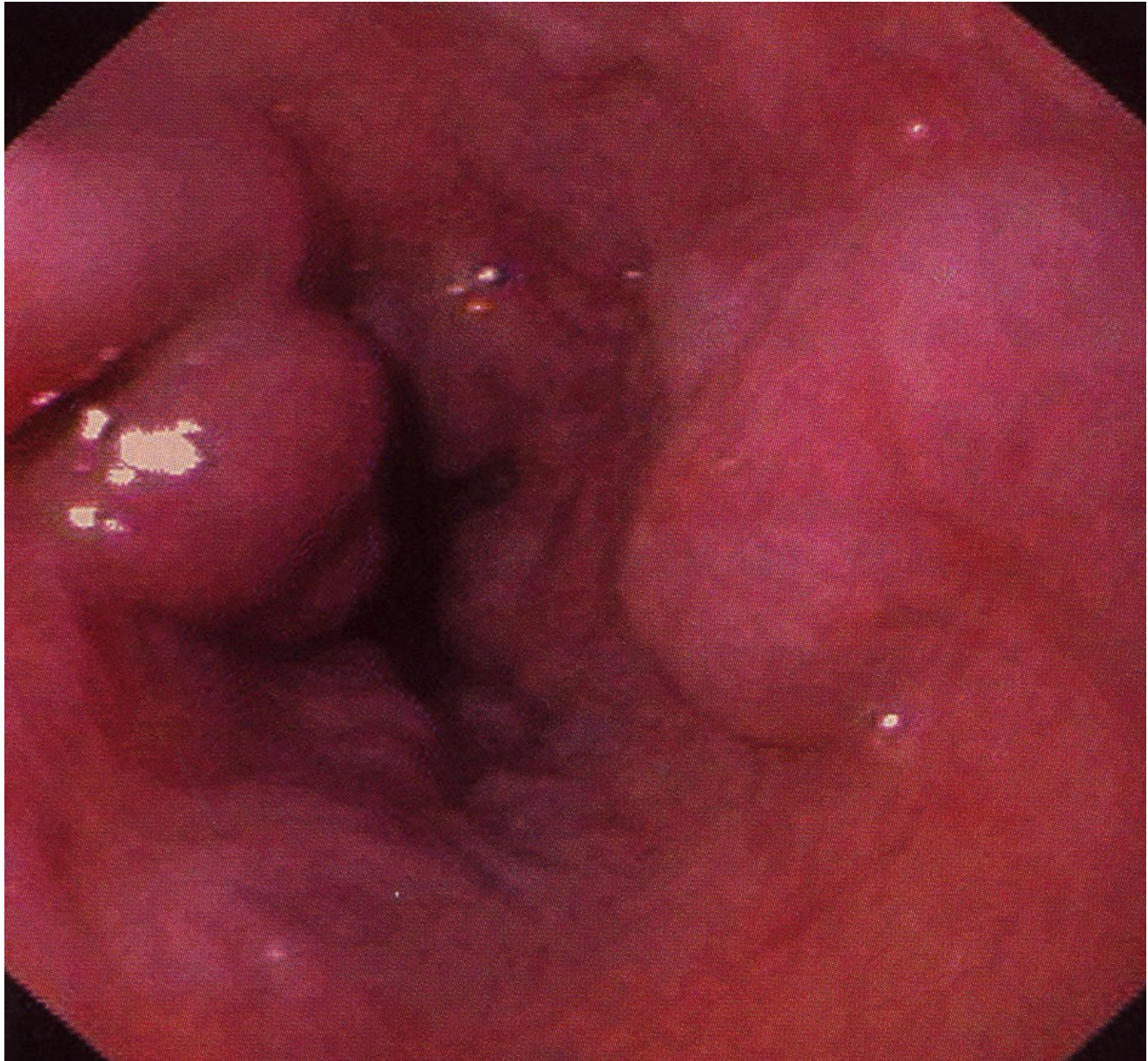
Jaterní cirhóza

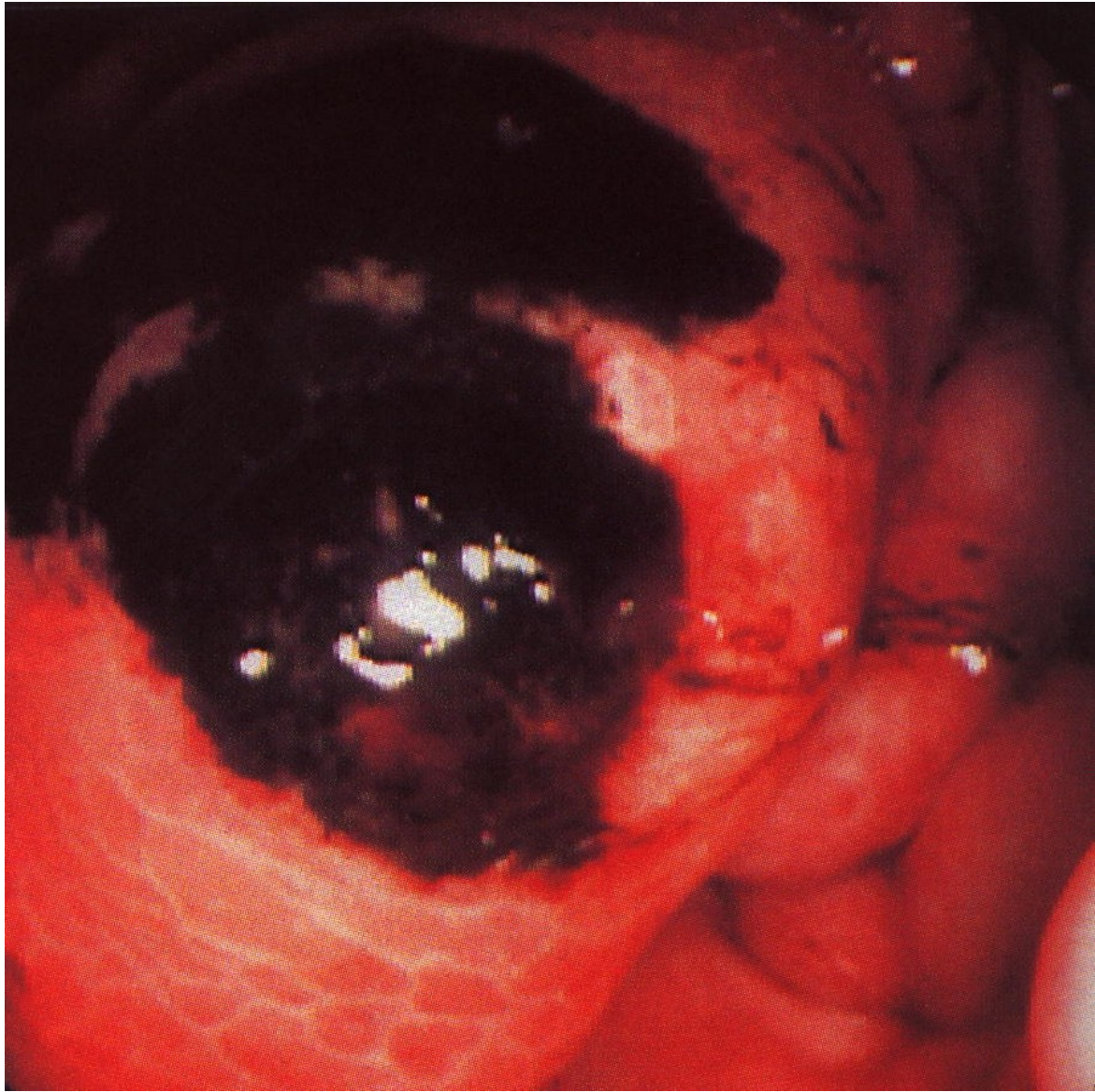


Development of Varices

Esophageal and gastric varices





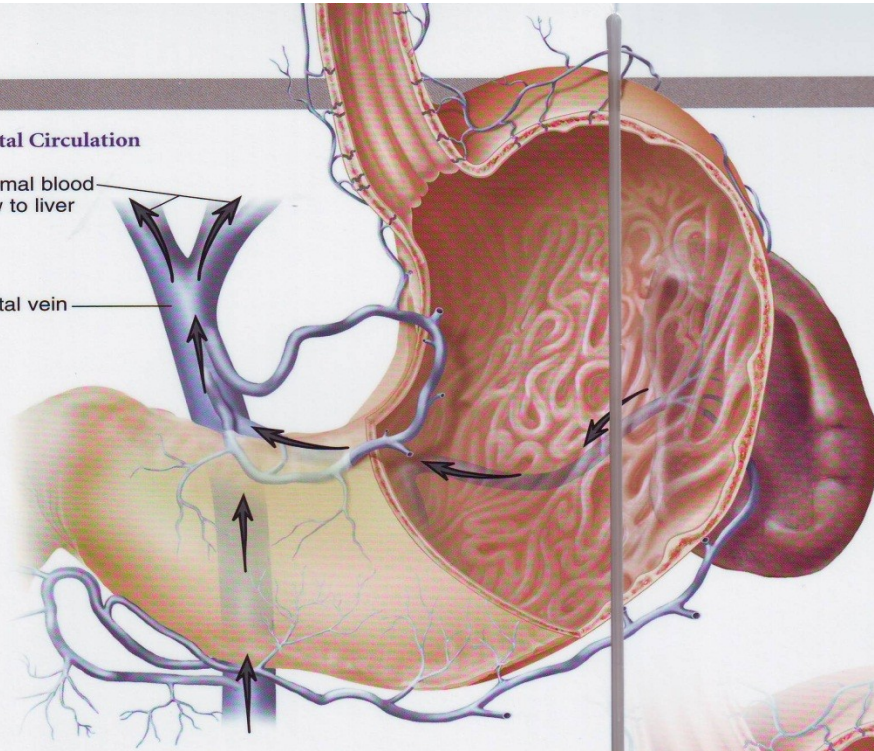




Portal Circulation

Normal blood flow to liver

Portal vein

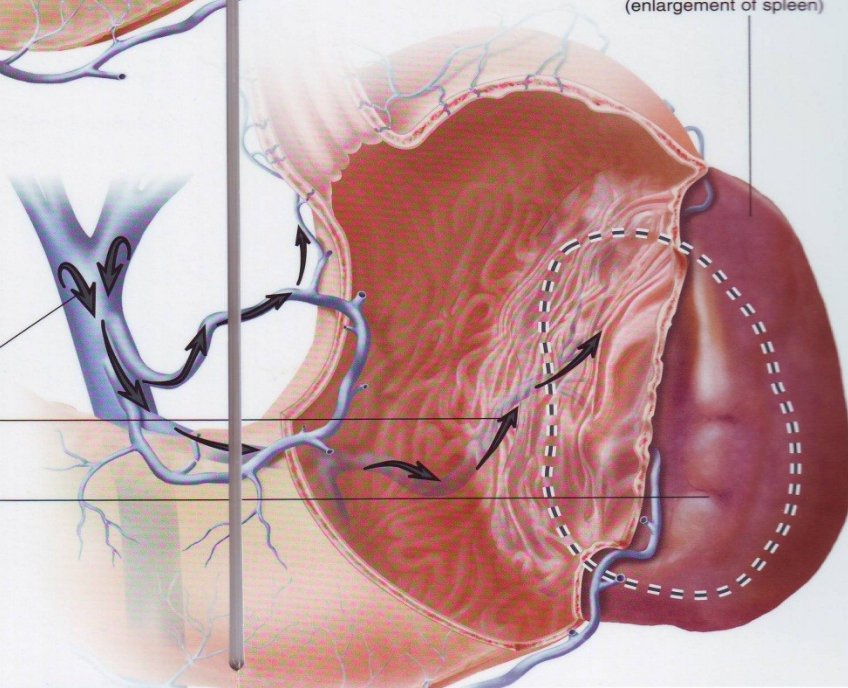


Splenomegaly
(enlargement of spleen)

Portal Hypertension

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

Size of normal spleen

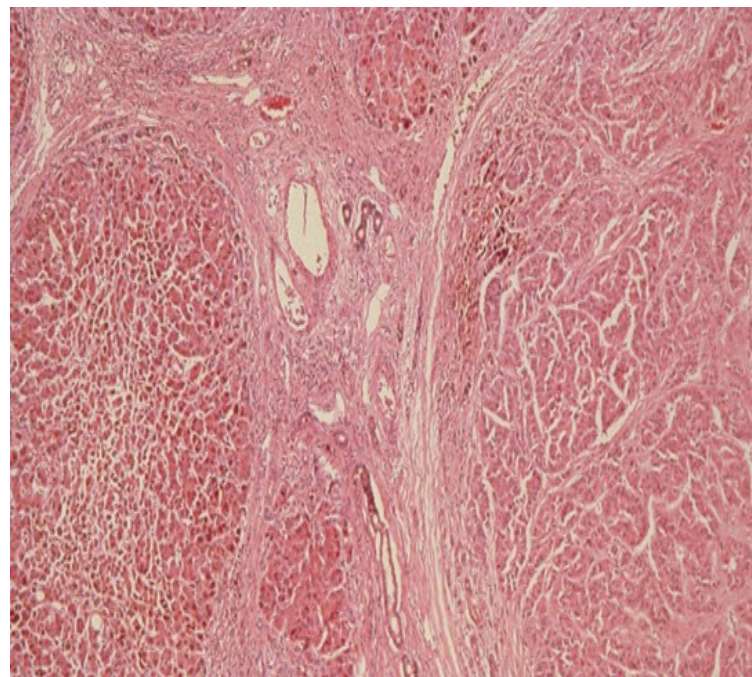
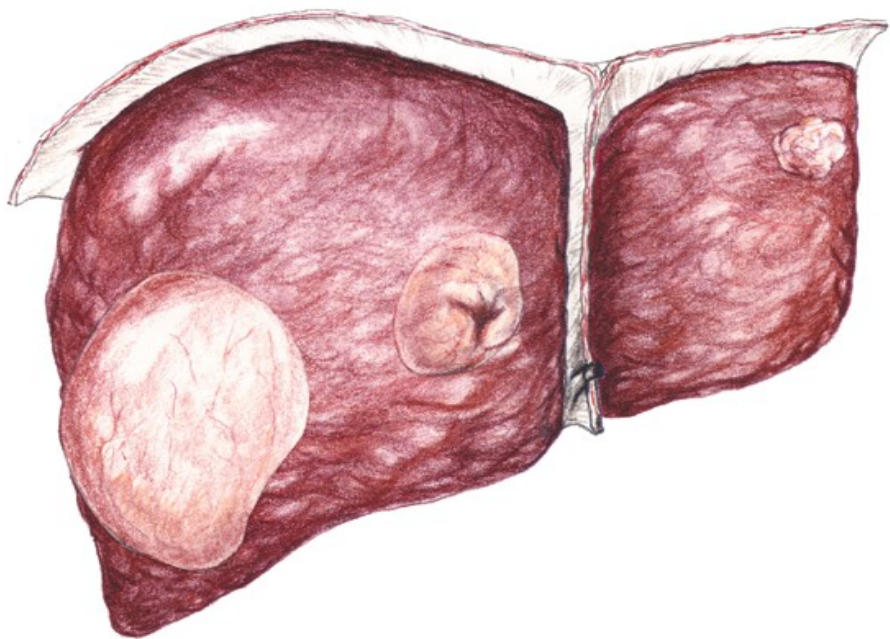








Hepatocelulární karcinom

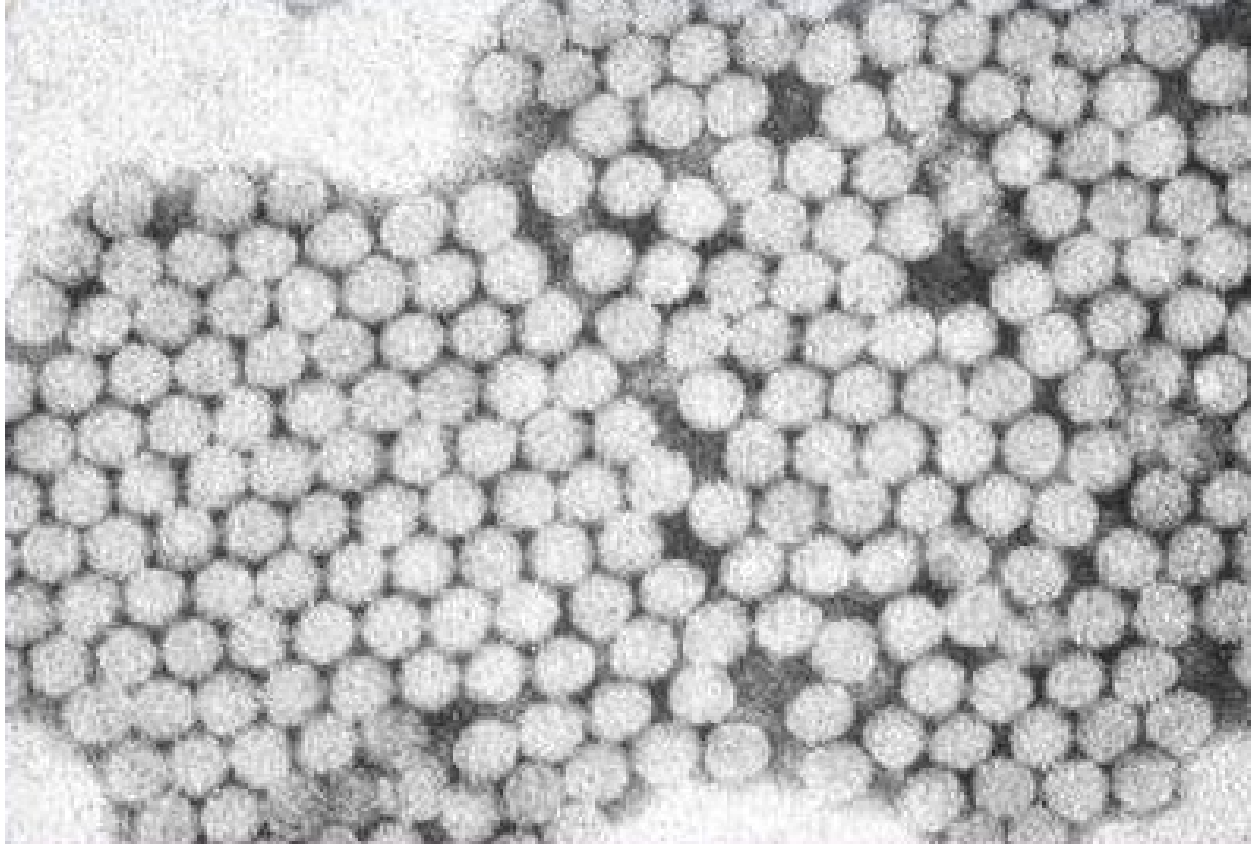




Virové hepatitidy v ČR 2008-2017

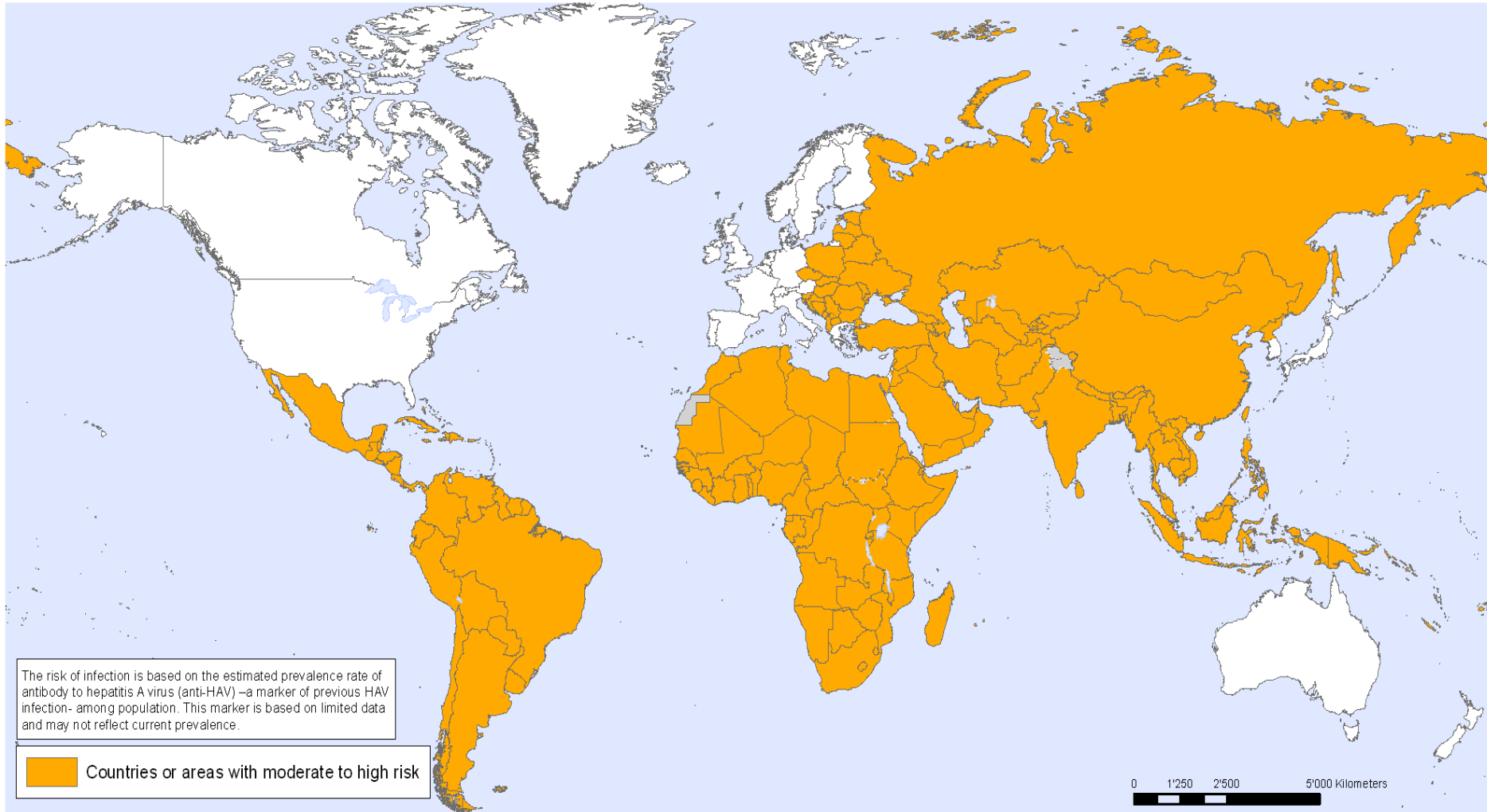
	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
VH A	1648	1104	862	264	284	348	673	723	930	772
VH B	306	247	244	192	154	133	105	90	73	85
VH C	974	836	709	812	794	873	867	945	1103	992
VH E	65	99	72	163	258	218	299	409	339	344

Virus hepatitidy A



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

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.

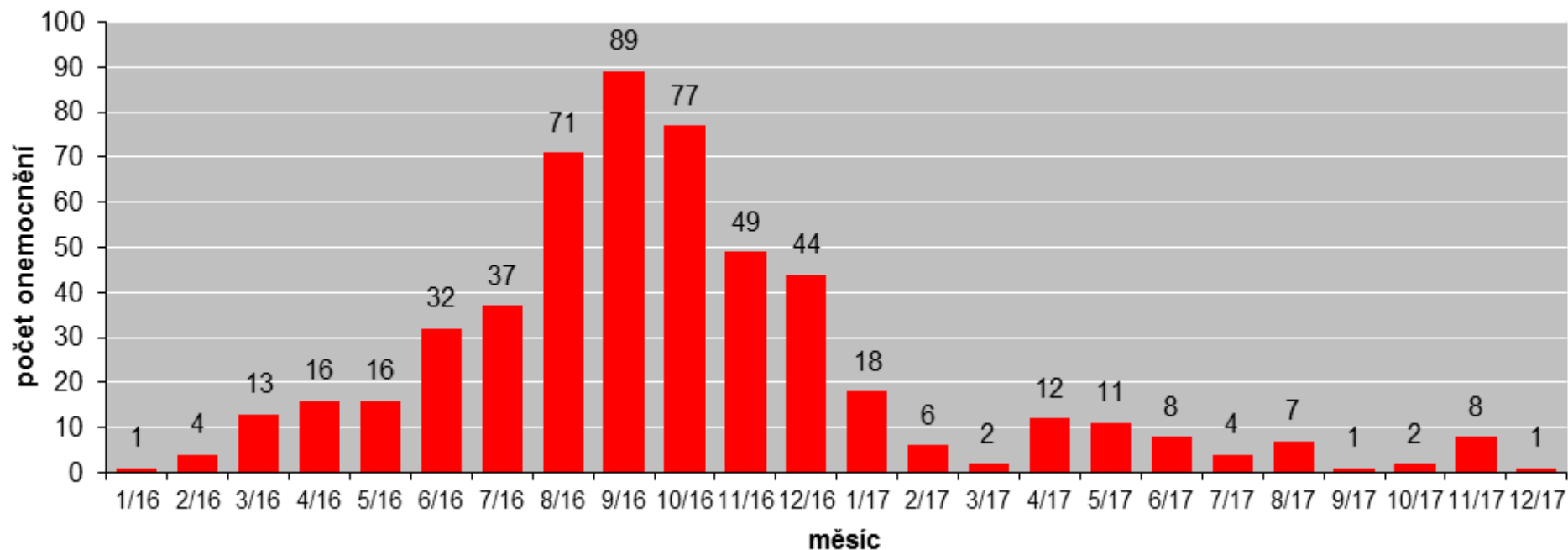
Data Source: World Health Organization. Jacobsen KH, Wiersma ST. Hepatitis A virus seroprevalence by age and world region, 1990 and 2005. *Vaccine* 2010 Sep;28(41):6653-7
Map Production: Public Health Information and Geographic Information Systems (GIS) World Health Organization



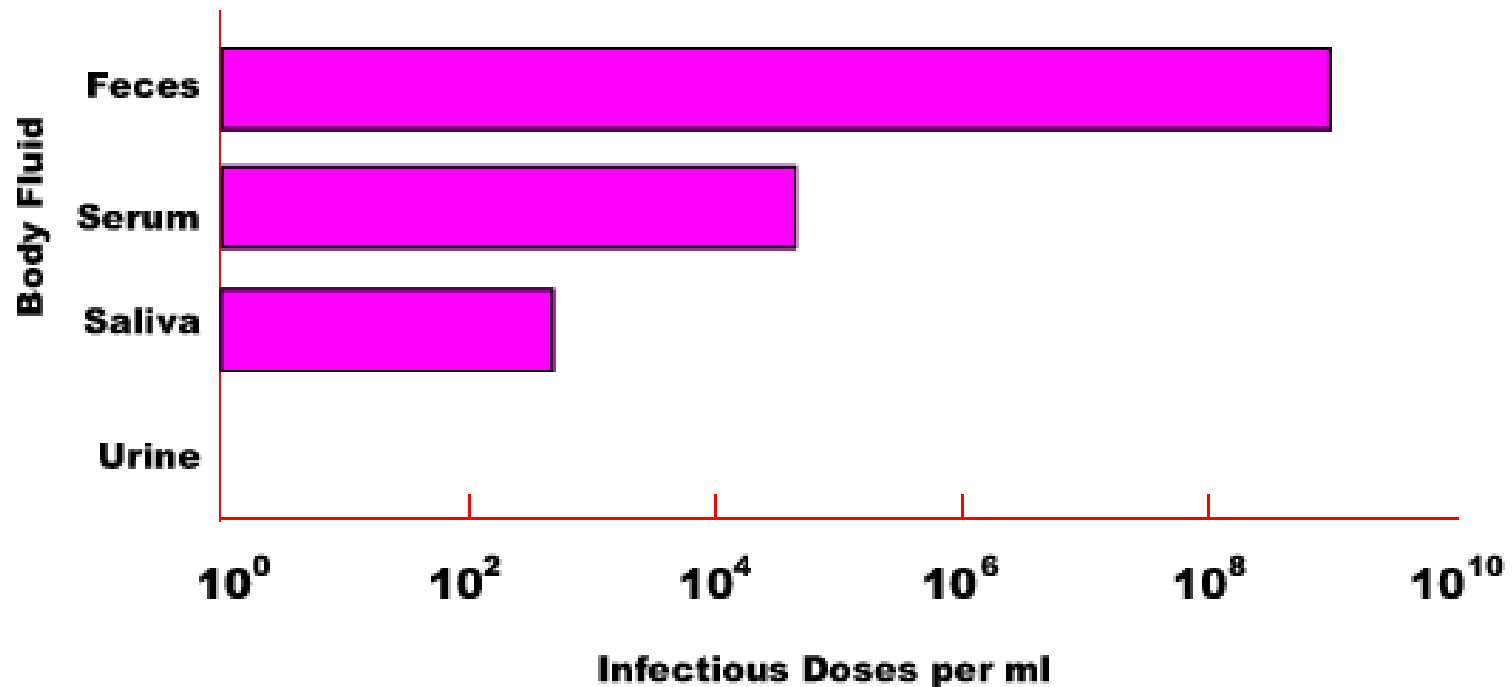
© WHO 2012. All rights reserved.

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

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**“

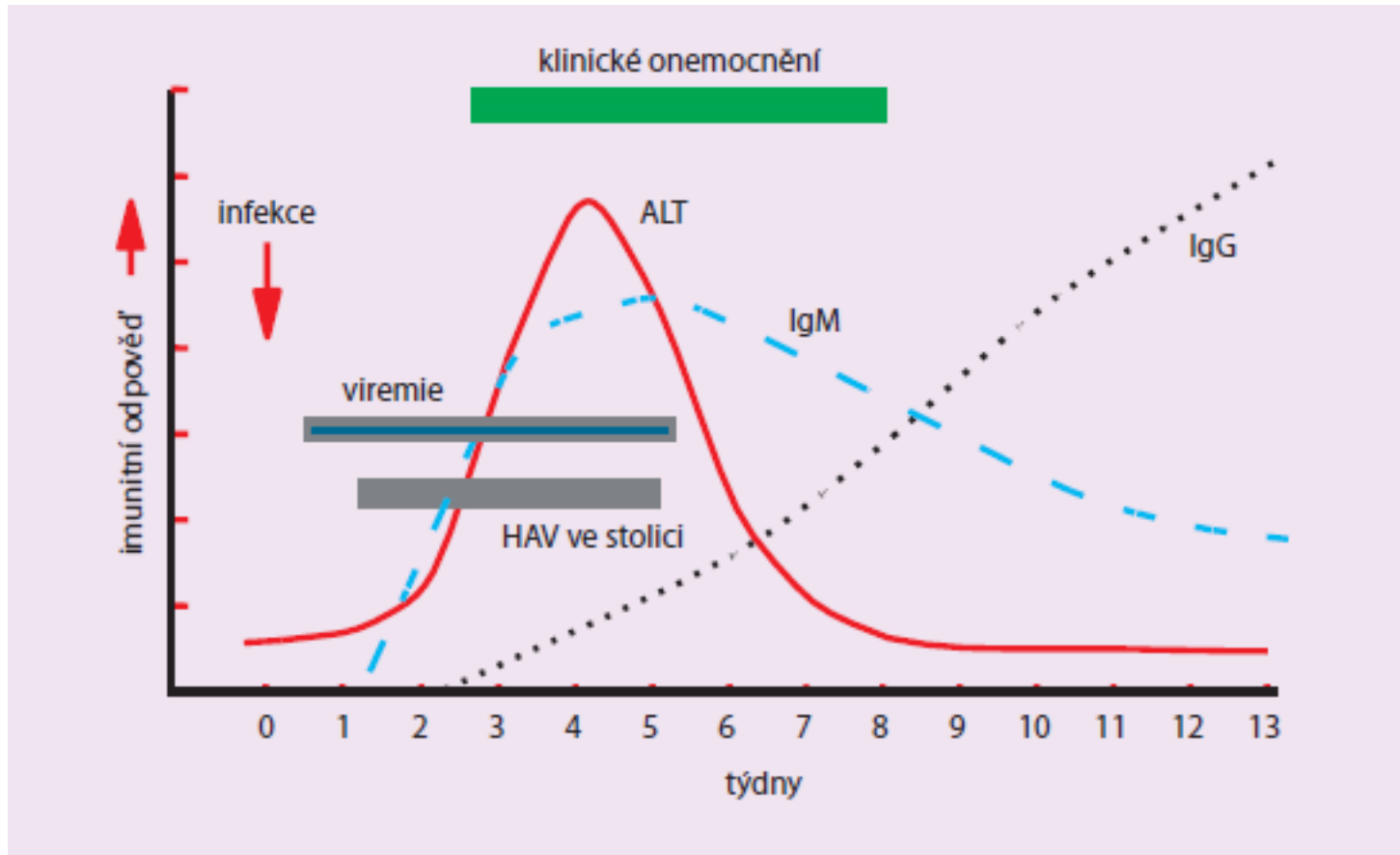
Vakcinace proti VH A

- **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

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

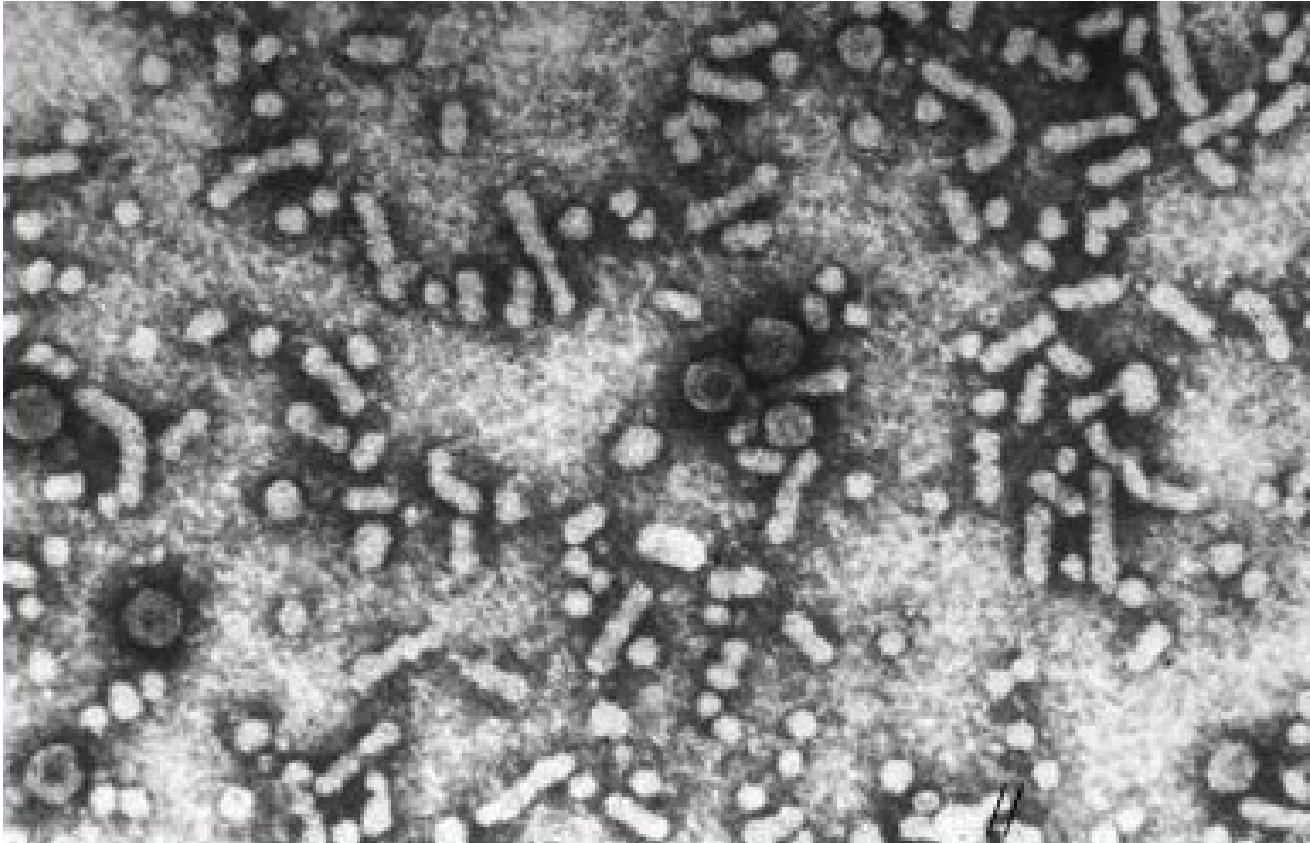
Sérologické nálezy u VH A



Léčba akutních virových hepatitid

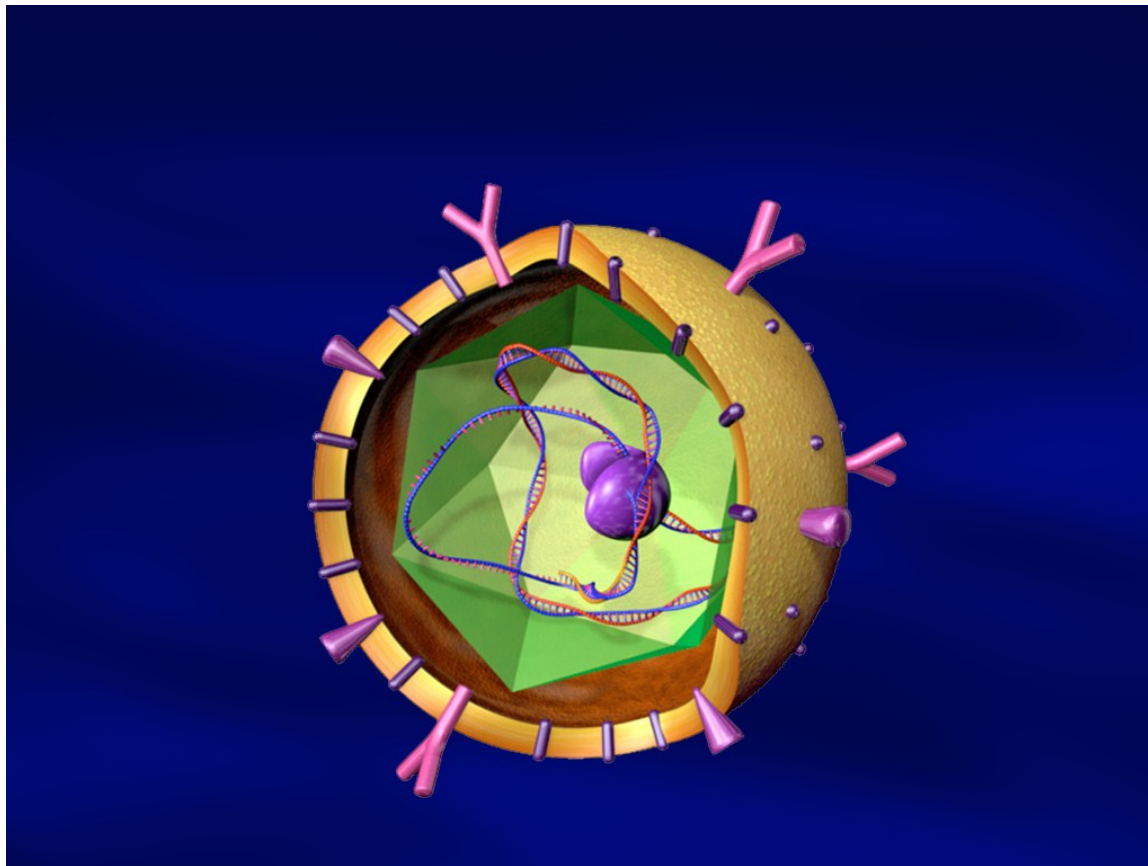
- symptomatická
- ✓ tělesný a duševní klid
- ✓ zákaz alkoholu a hepatotoxických léků
- ✓ dieta (?)
- ✓ podpůrná terapie (?)

Virus hepatitidy B

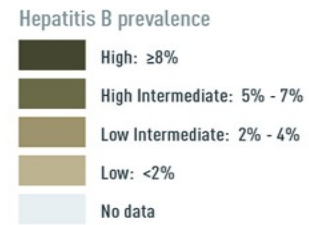
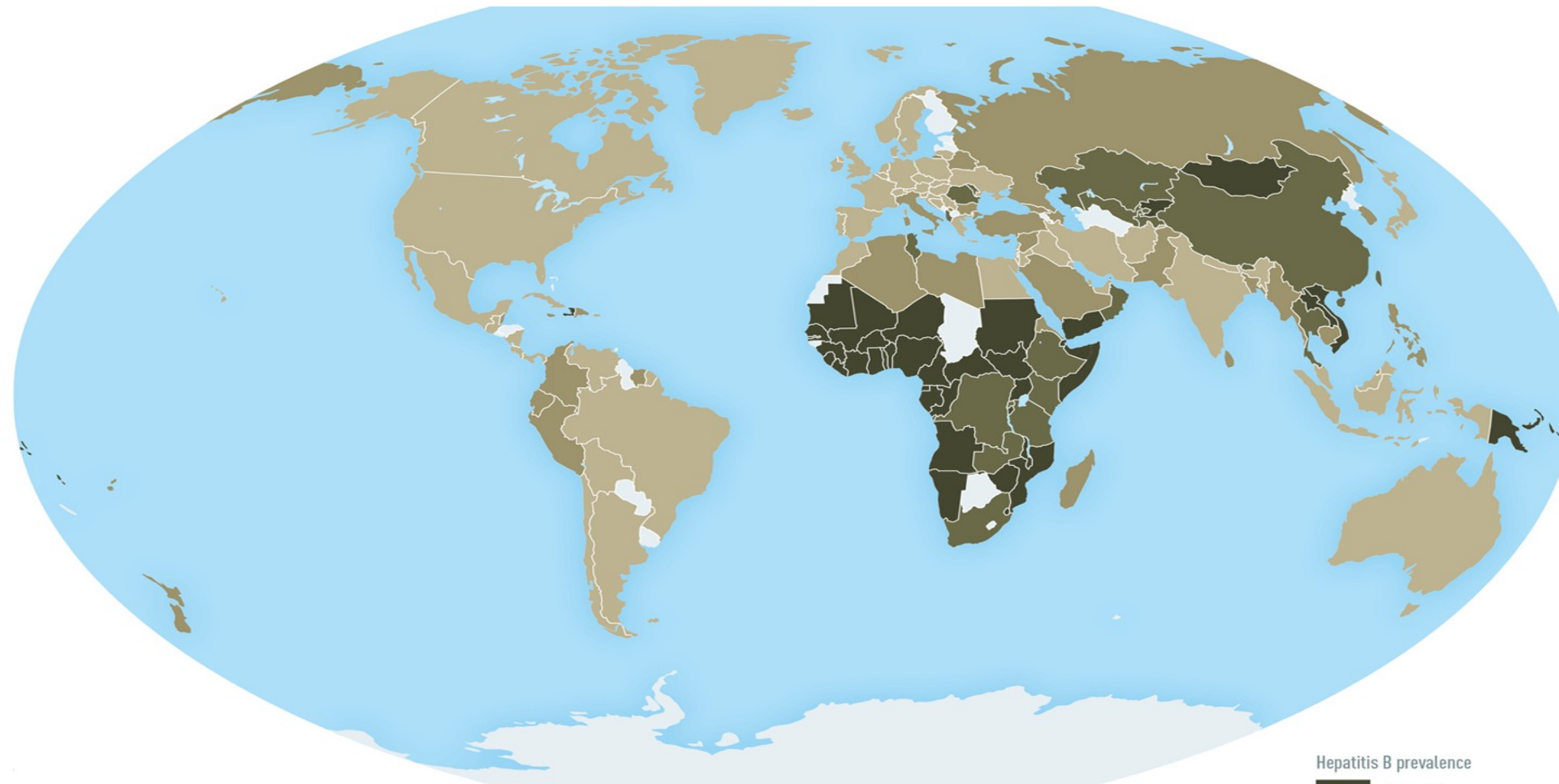


čeleď Hepadnaviridae, rod *Orthohepadnavirus*, obalený DNA, 42 nm,
9 genotypů (A-I), Evropa A,D, Asie B,C, několik subtypů

Virus hepatitis B



Globální výskyt chronické infekce HBV (CDC 2017)



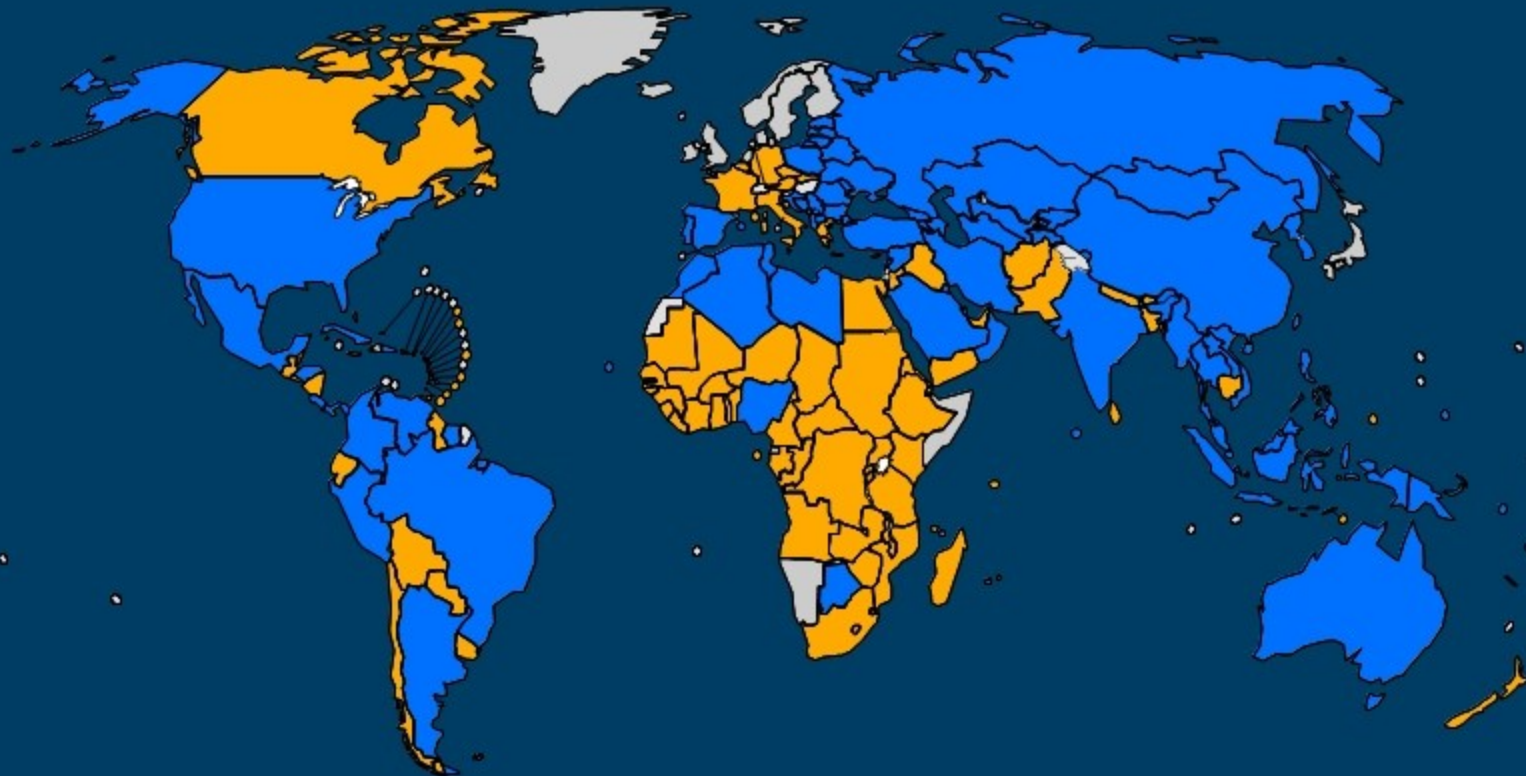
Virová hepatitida B ve světě

- jeden z největších globálních zdravotnických problémů současnosti
- ✓ více než 2 miliardy infikovaných během života
- ✓ asi 240 miliónů chronicky infikovaných osob
- ✓ 50 tisíc úmrtí ročně na fulminantní hepatitidu
- ✓ 686 000 úmrtí/1 rok na CIH nebo HCC (2013, nárůst o třetinu od roku 1990)
- ✓ indikace pro 5-10 % transplantací jater celosvětově
- ✓ plošná vakcinace – 177 zemí světa




Hepatitida B v ČR

- Prevalence 2001 – 0,56 % (celá ČR)
- Sérologické přehledy 2013 (jen Moravskoslezský a Ústecký kraj)
 - 3112 osob, z toho 1617 dětí
 - HBsAg+ 0,064 % (pouze 2 osoby)
- 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

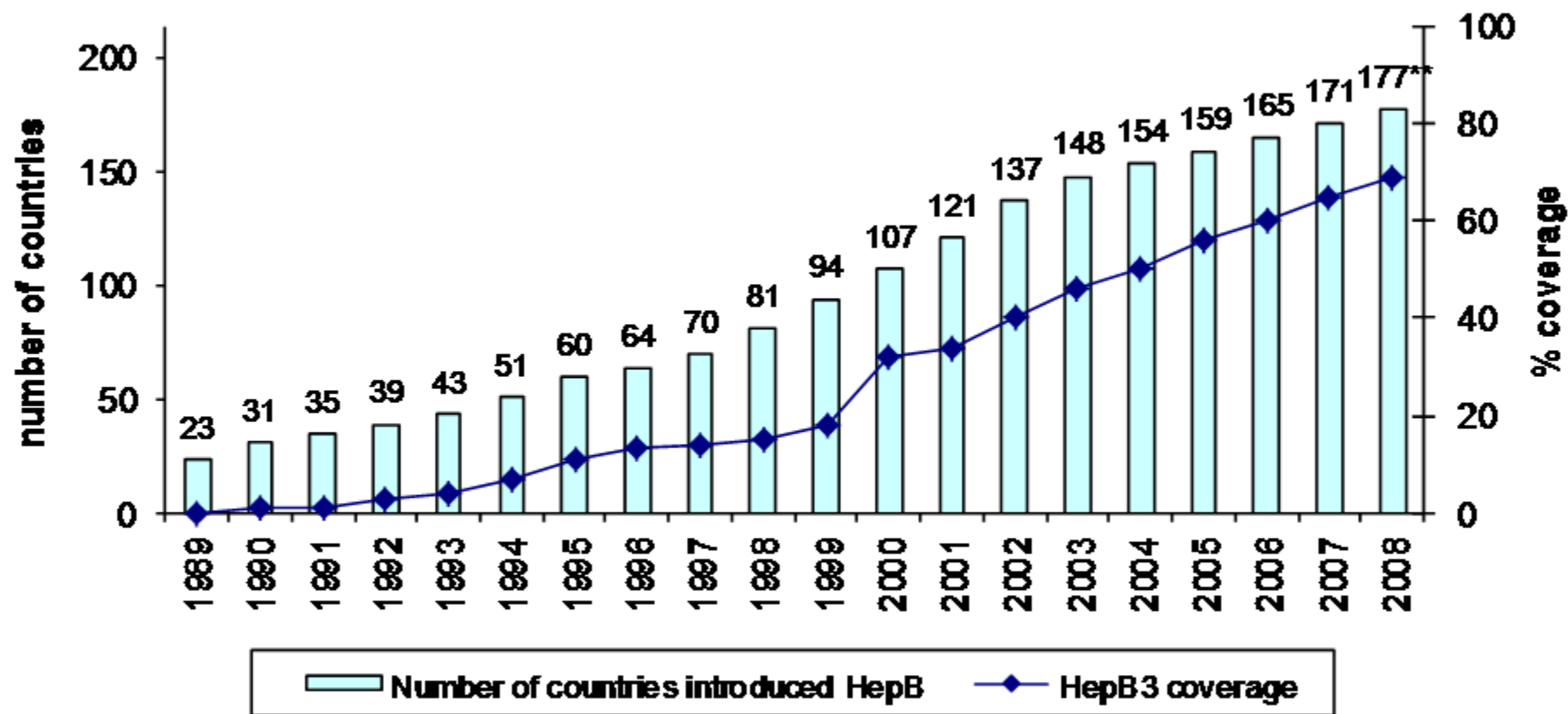
-  No HepB (16 countries¹ or 8%)
-  HepB no Birth Dose (92 countries² or 48%)
-  HepB with Birth Dose (85 countries³ or 44%)

¹includes three countries with adolescent immunization
²includes 81 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 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



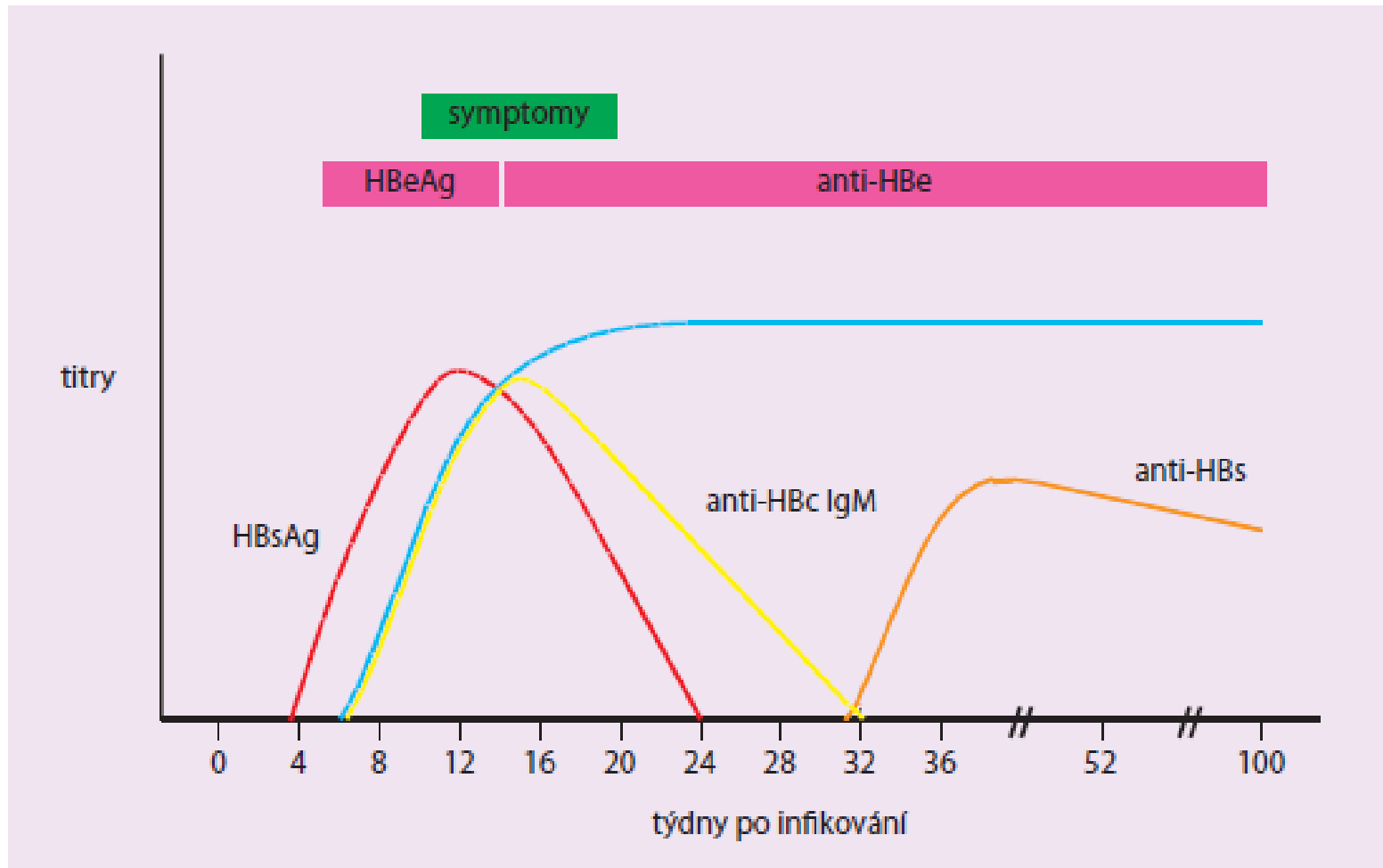
Epidemiologie HBV

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

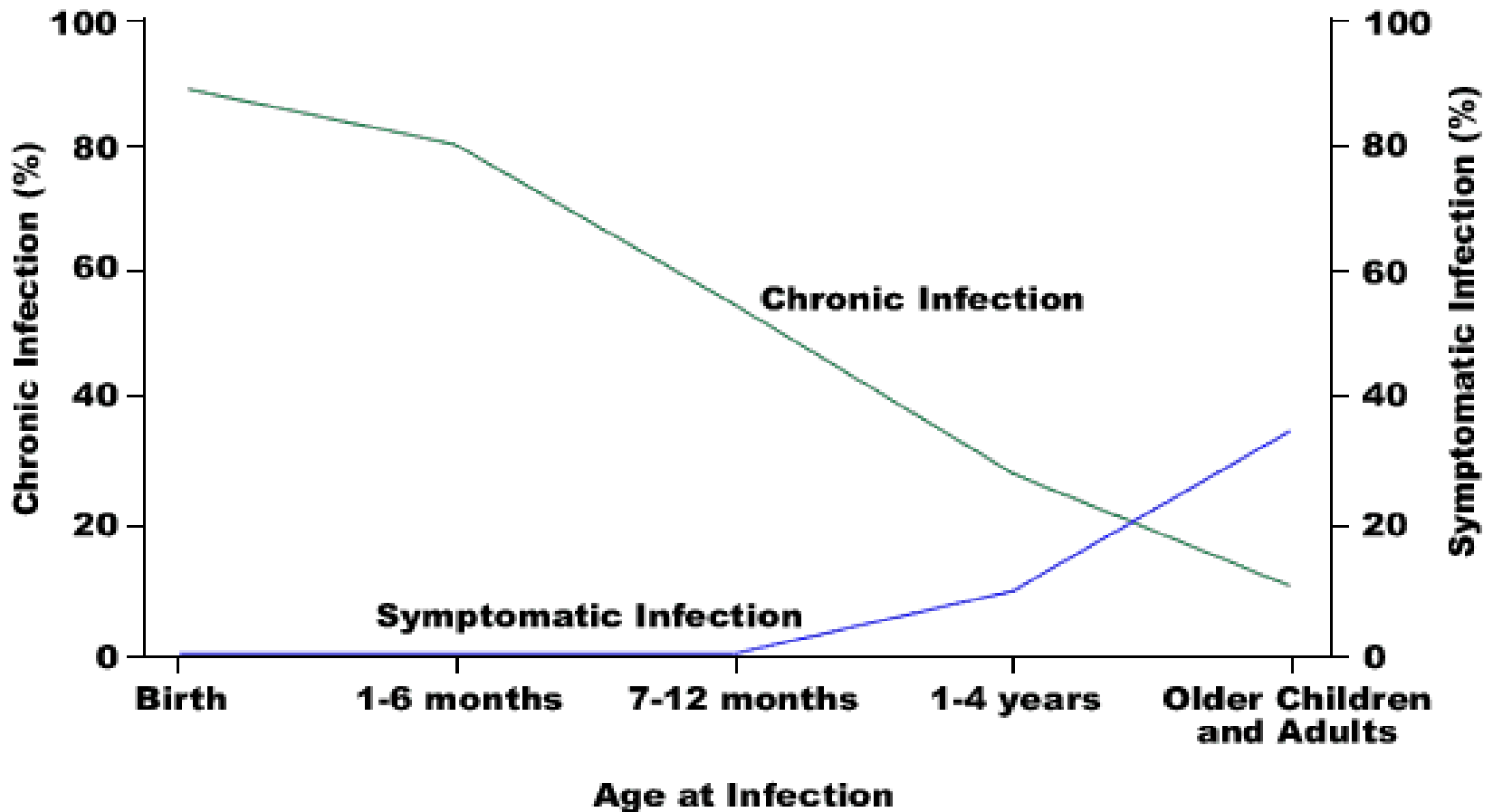
Klinický obraz VH B

- 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%

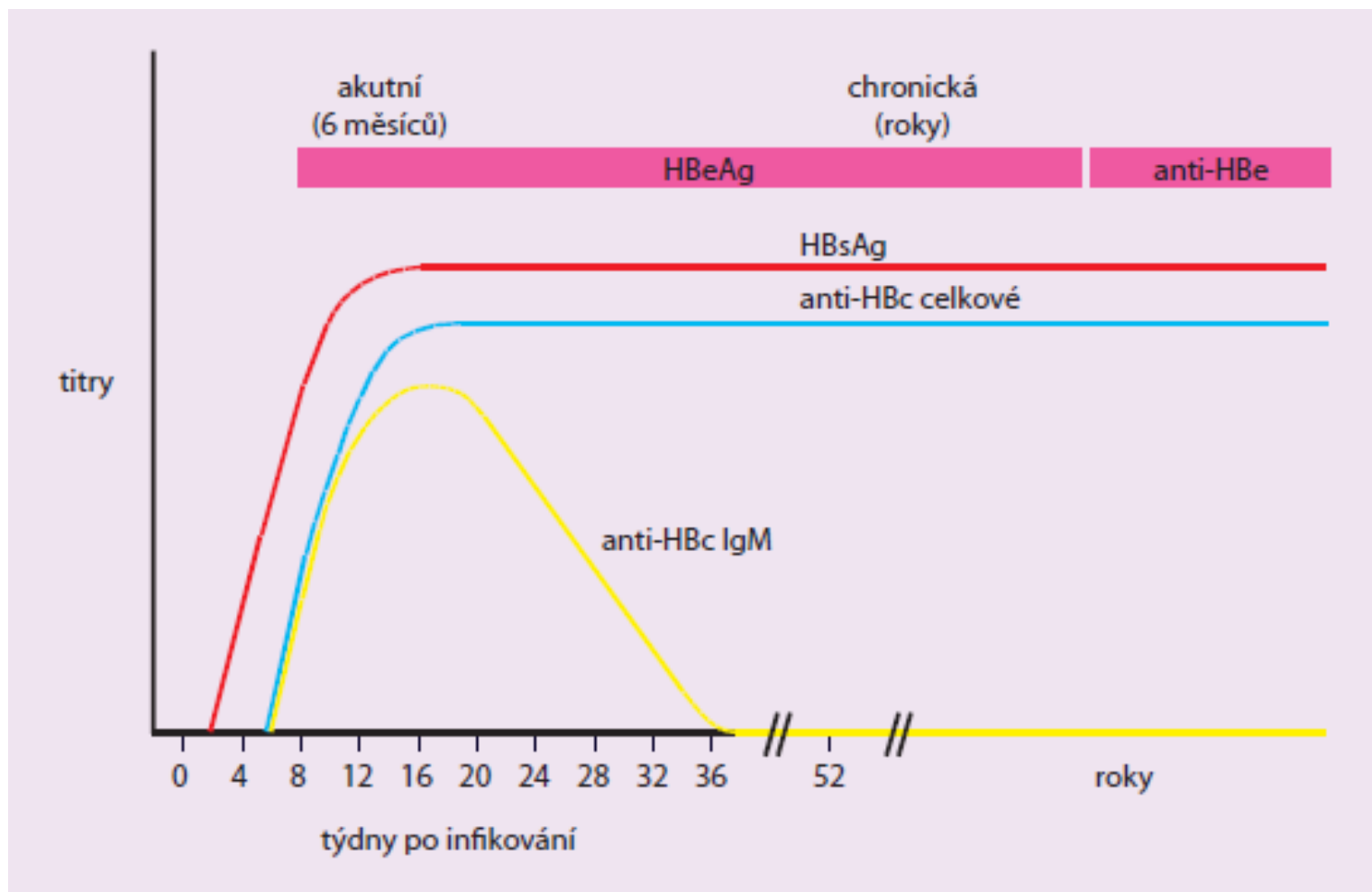
Akutní hepatitida B bez přechodu do chronicity



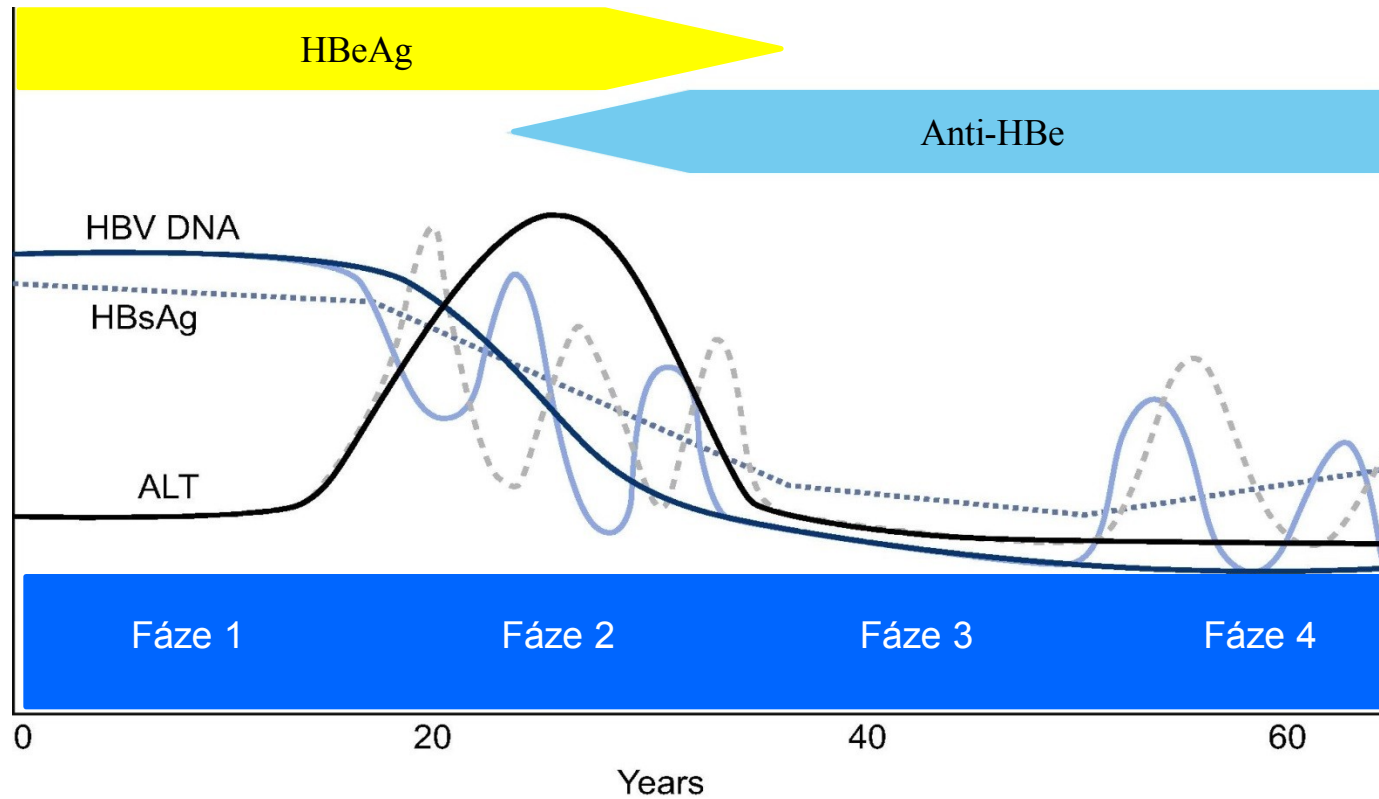
Tíže onemocnění a pravděpodobnost přechodu do chronicity dle věku



Progrese hepatitidy B do chronicity



Fáze chronické infekce HBV



Nomenklatura	HBsAg+	HBsAg+	HBsAg-	HBsAg-
	chronická infekce HBV	chronická hepatitida B	chronická infekce HBV	chronická hepatitida B



léčit



léčit

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
 - ✓ entecavir
 - ✓ tenofovir alafenamid (?)
 - ✓ lamivudin
- Interferon alfa (konvenční i pegylovaný) je absolutně kontraindikovaný – hrozí selhání jater!

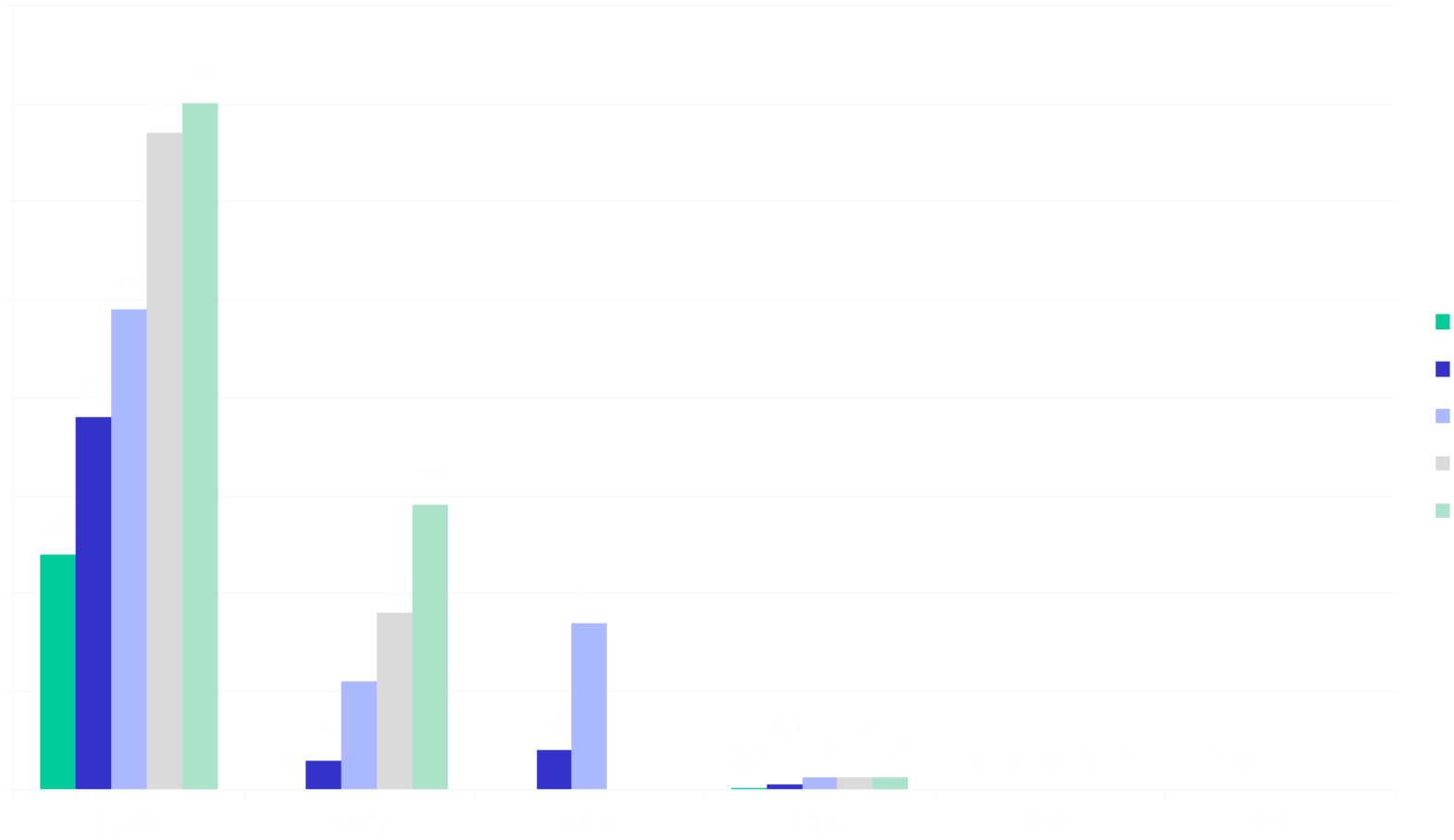
Cíle léčby chronické hepatitidy B

- **Hlavní cíl: prodloužit délku života a zlepšit jeho kvalitu** prostřednictvím prevence progresu do jaterní cirhózy, vzniku dekompenzace cirhózy a HCC
- Další cíle: prevence vertikálního přenosu infekce z matky na novorozence, zábrana reaktivace infekce HBV, léčba extrahepatálních manifestací HBV, regrese fibrózy a CIH
- předpokladem pro dosažení těchto cílů 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**

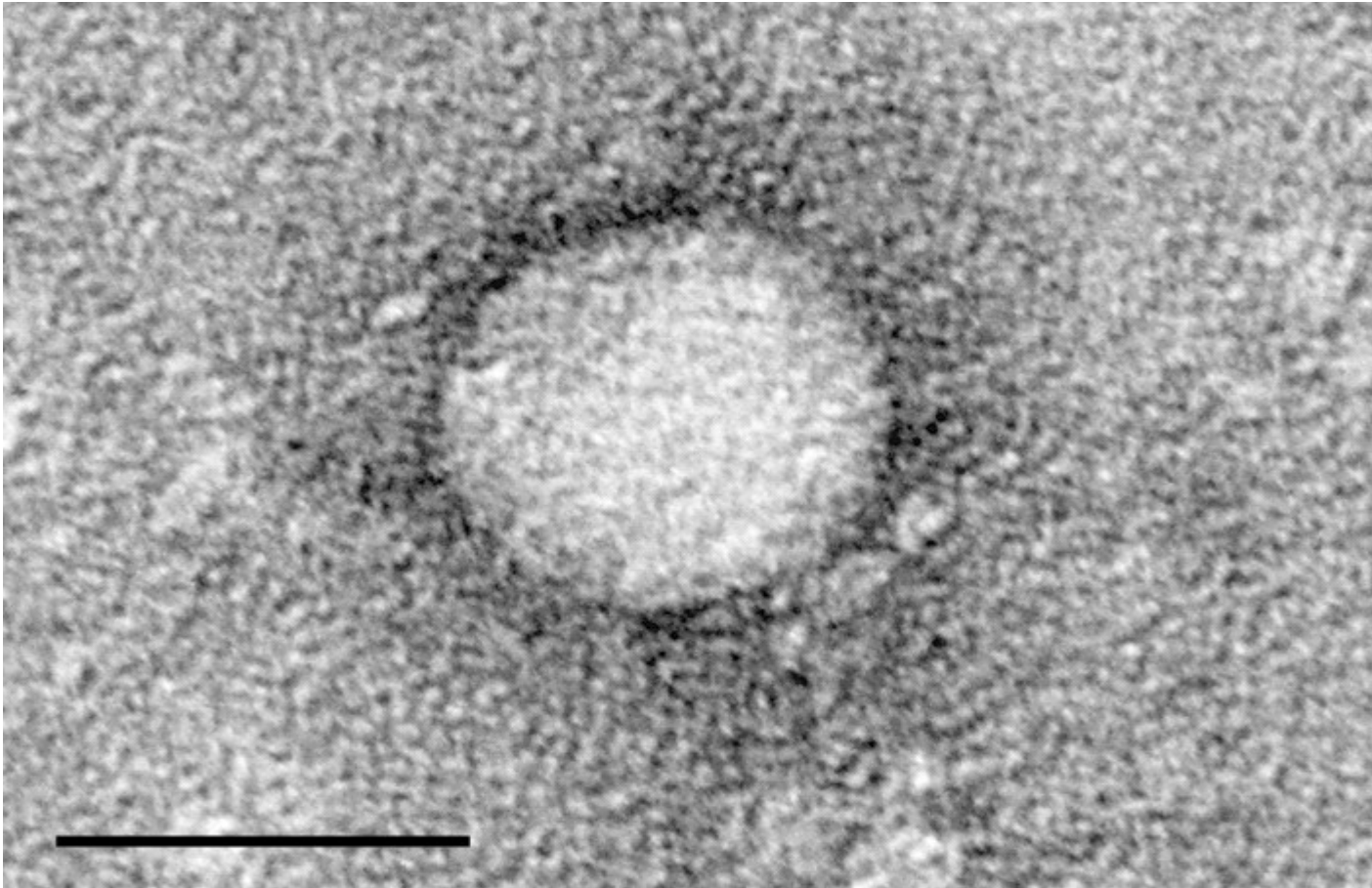
Současné možnosti léčby chronické hepatitidy B

- Časově neomezená, většinou celoživotní, perorální léčba - užívat jen virostatika s vysokou genetickou bariérou proti vzniku rezistence
 - ✓ tenofovir disoproxil
 - ✓ entecavir
 - ✓ tenofovir alafenamid
- Pegylovaný interferon jen výjimečně – nedostatek vhodných pacientů, kontraindikace, nežádoucí účinky

Kumulativní incidence vzniku rezistence k NA

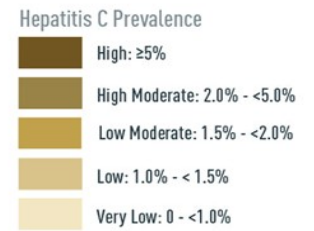
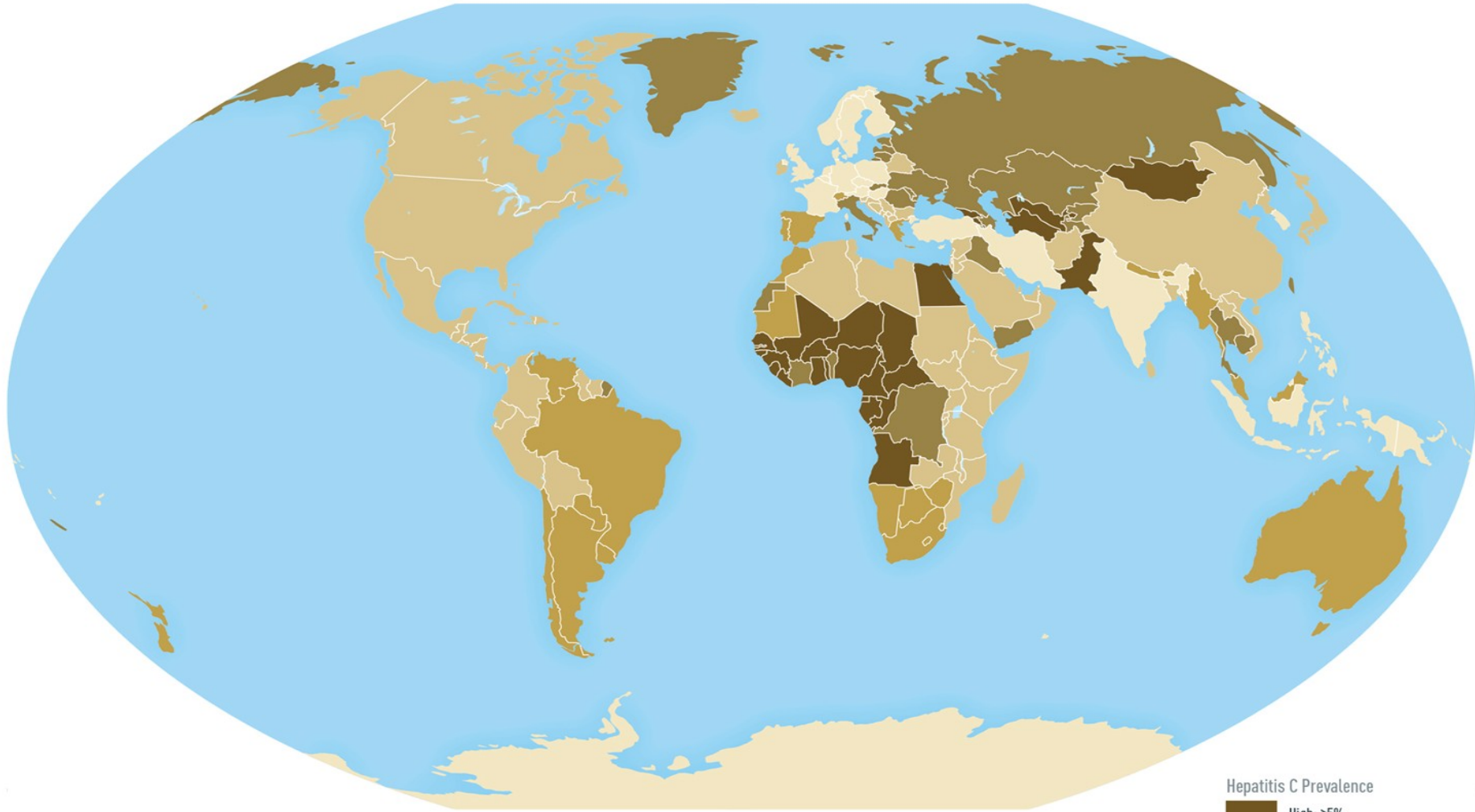


Virus hepatitidy C



Čeľeď Flaviviridae, rod *Hepacivirus*, obalený RNA virus 60 nm,
6 genotypů (1-6), více než 50 subtypů (a...)

Globální distribuce HCV (CDC 2017)



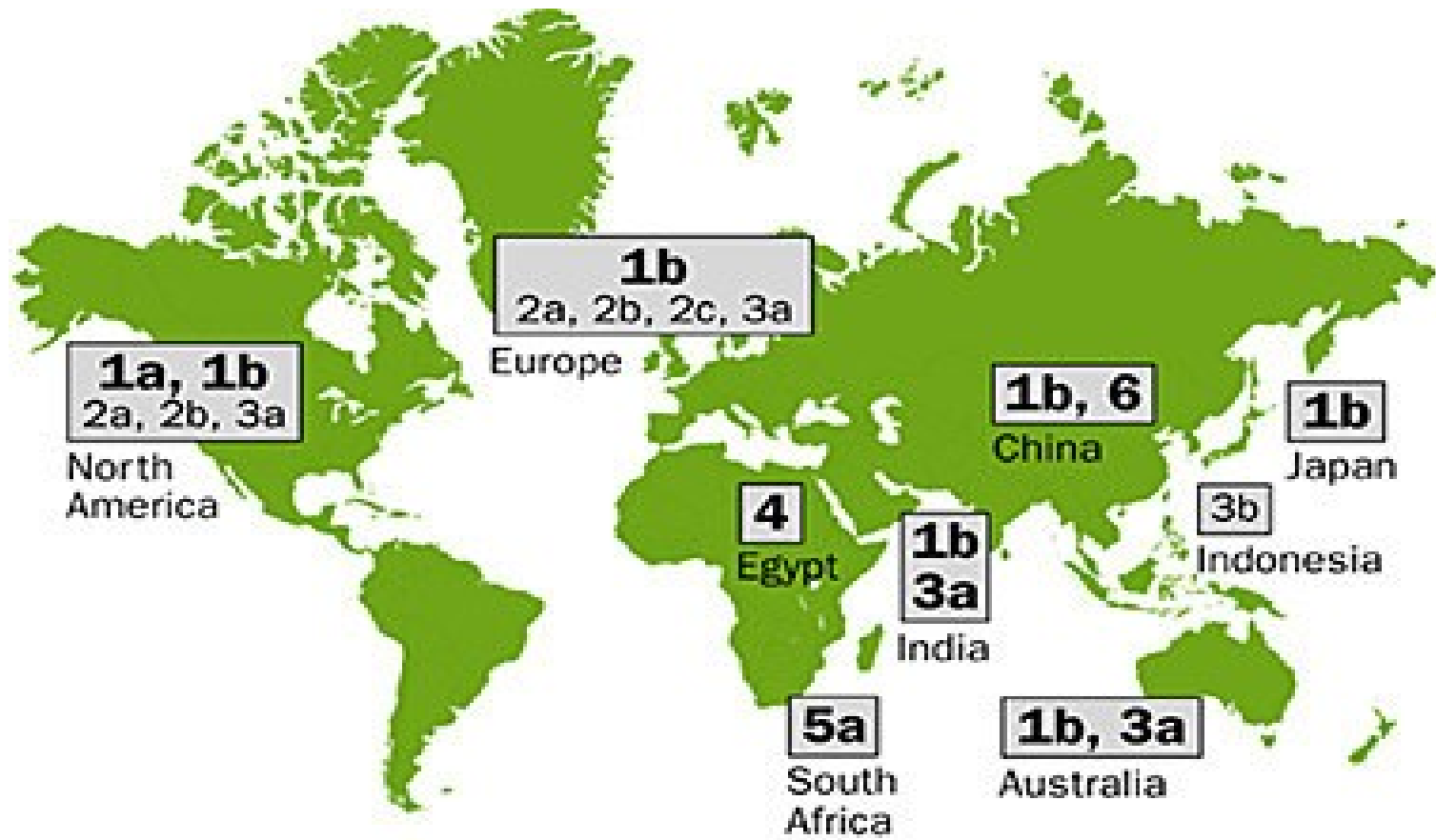
Význam hepatitidy C

- 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

Nárůst ročních úmrtí na infekci HCV (Světová zdravotnická organizace 2018)

- Odhad počtu úmrtí ve vztahu k infekci HCV (jaterní cirhóza + rakovina jater)
 - ✓ 1990 – 333 000 úmrtí
 - ✓ 2010 – 500 000
 - ✓ 2013 – 700 000
 - ✓ pravděpodobný nárůst ročního počtu úmrtí ještě několik dekád
- Vysvětlení
 - ✓ nárůst výskytu akutní infekce HCV v druhé polovině 20. století (transfuze, operace, injekční užívání drog) – tehdy infikovaní umírají po 30-60 letech na komplikace chronické infekce HCV

Distribuce genotypů HCV



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

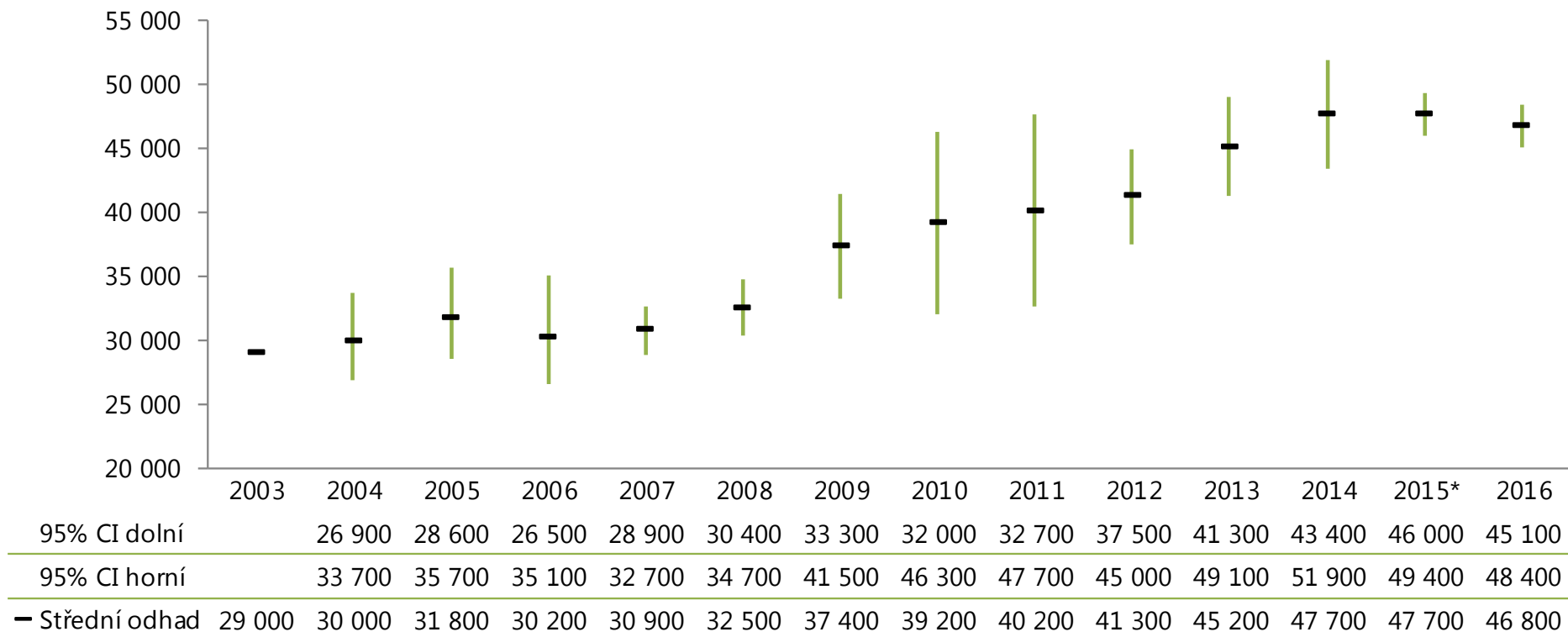
Dvě hlavní rizikové skupiny

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)

Problémové užívání drog – opioidů a pervitinu: celkový trend

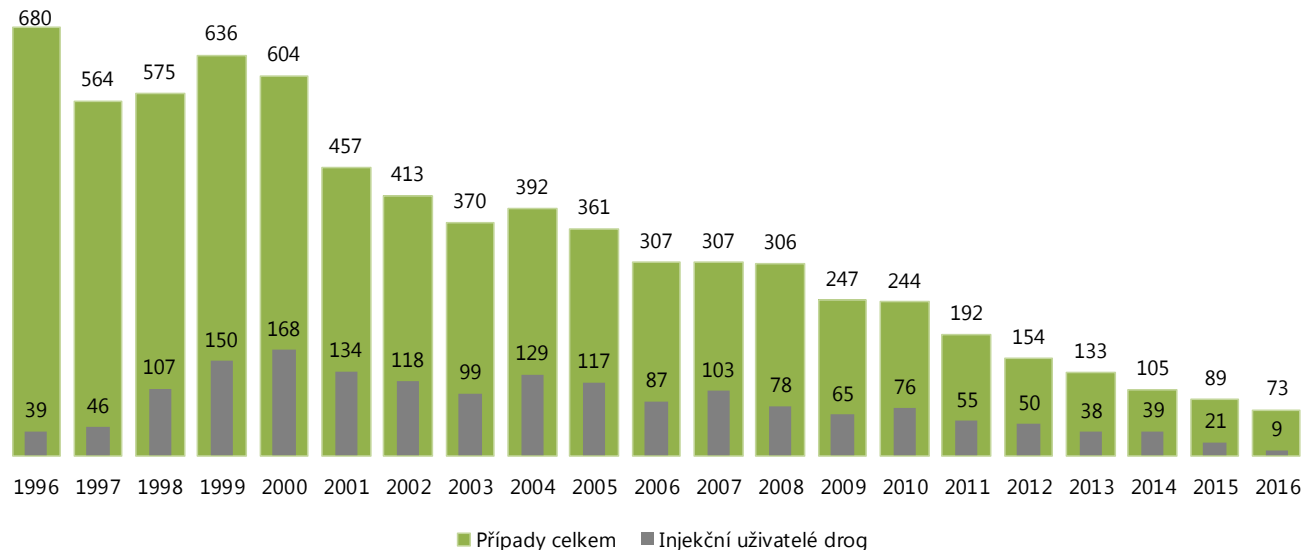


Problémové užívání opiátů a pervitinu

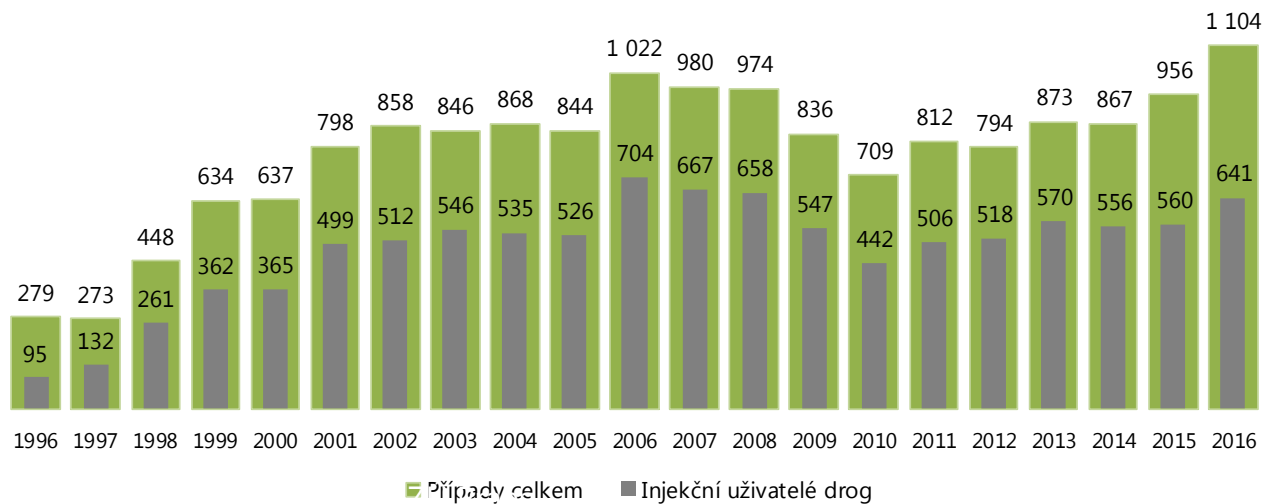


Infekční nemoci spojené s užíváním drog – nově diagnostikované případy

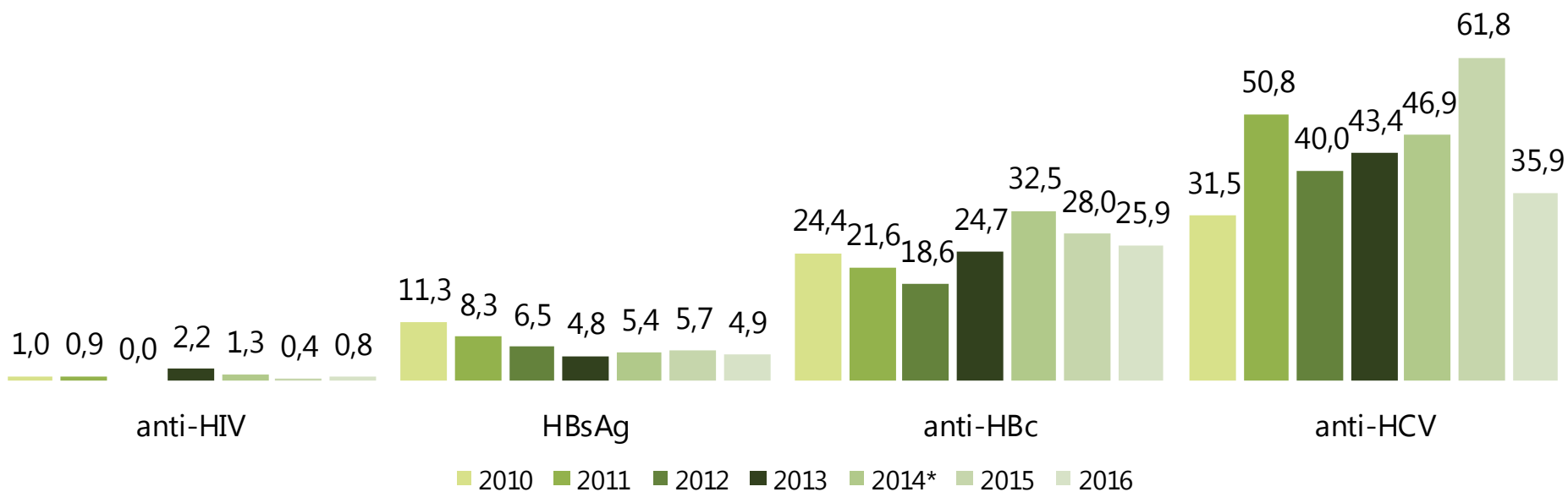
Akutní VHB



Akutní a chronická VHC



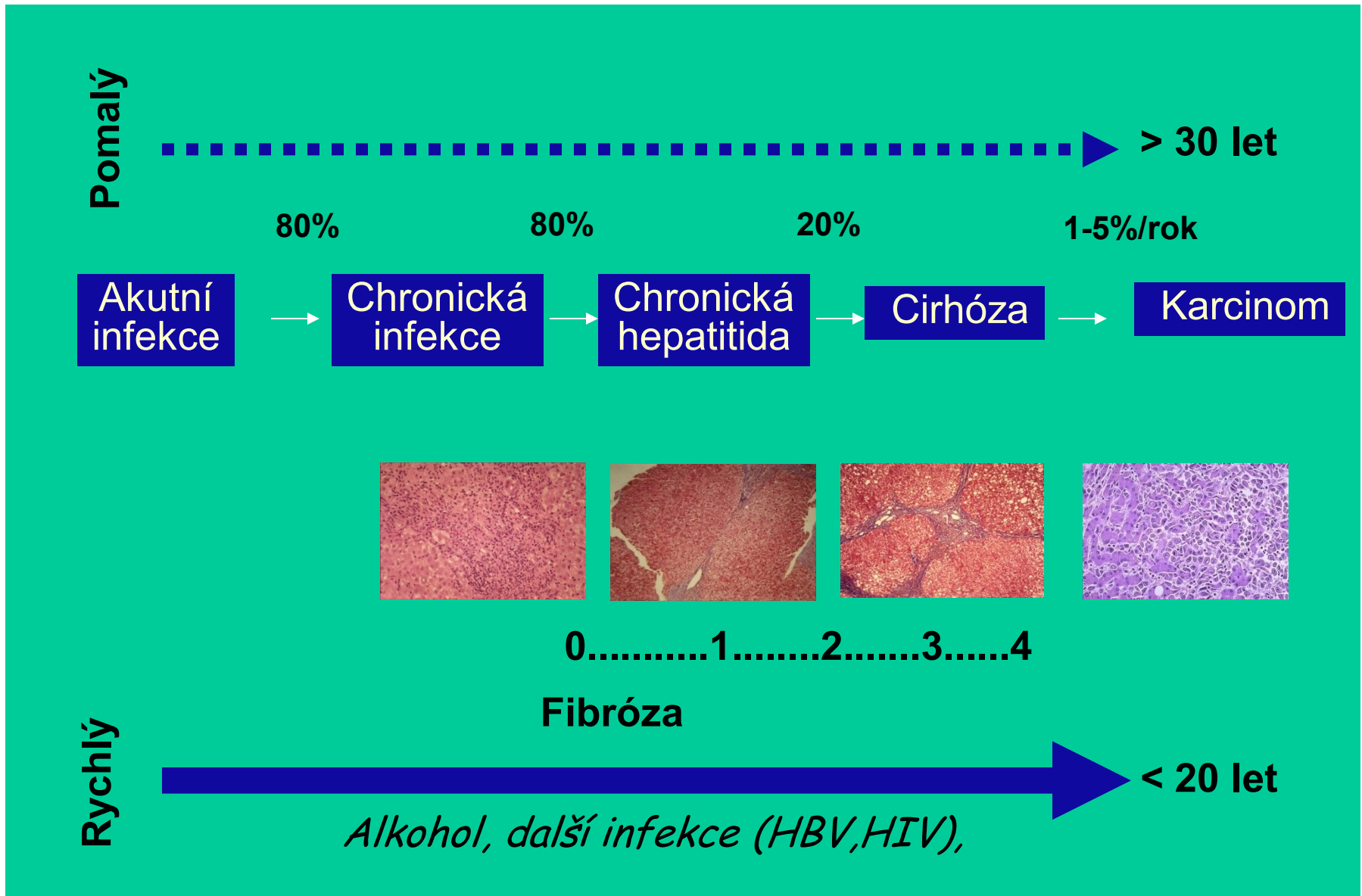
Infekční nemoci spojené s užíváním drog: promořenost



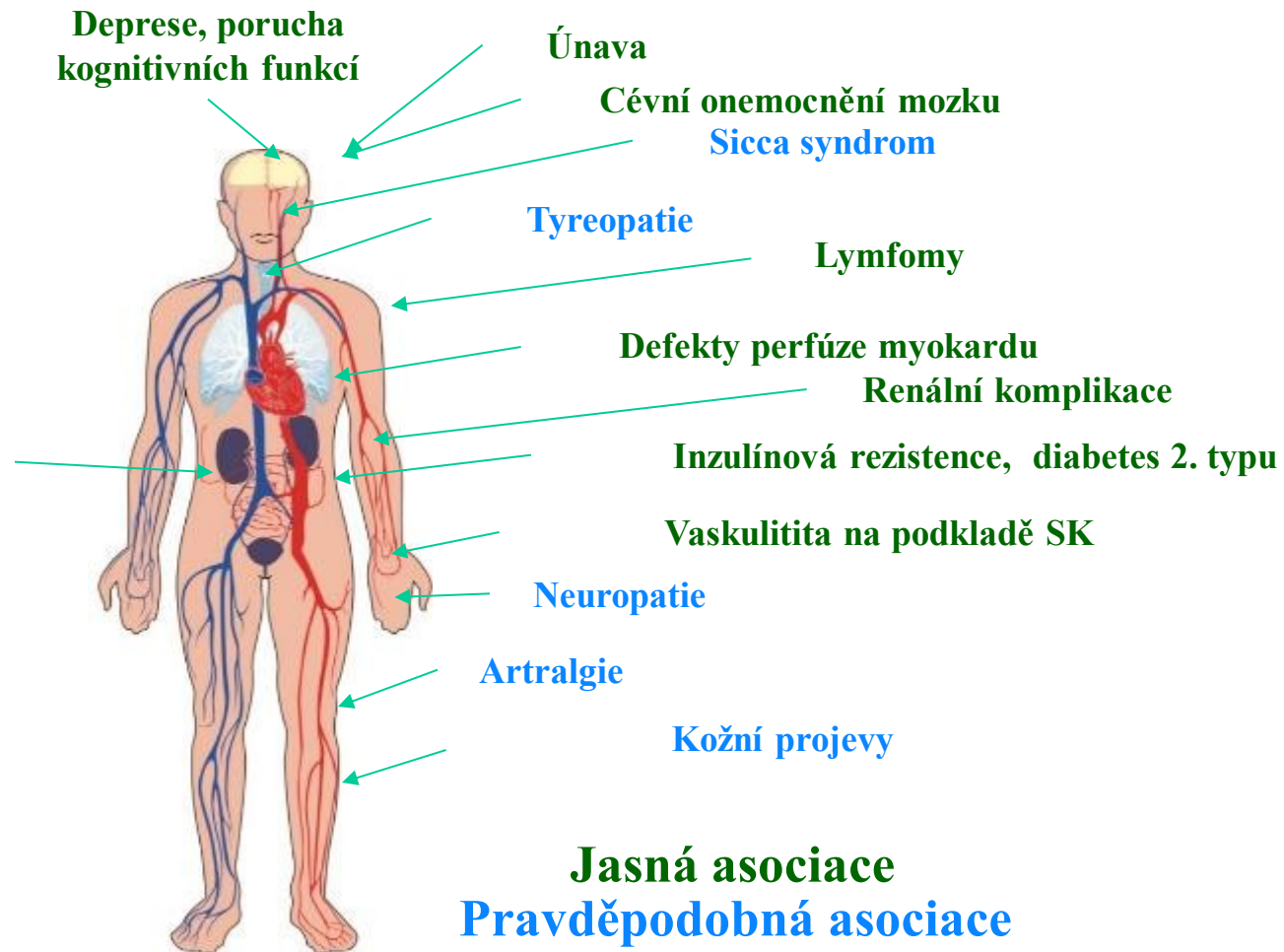
Klinický obraz VH C

- 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

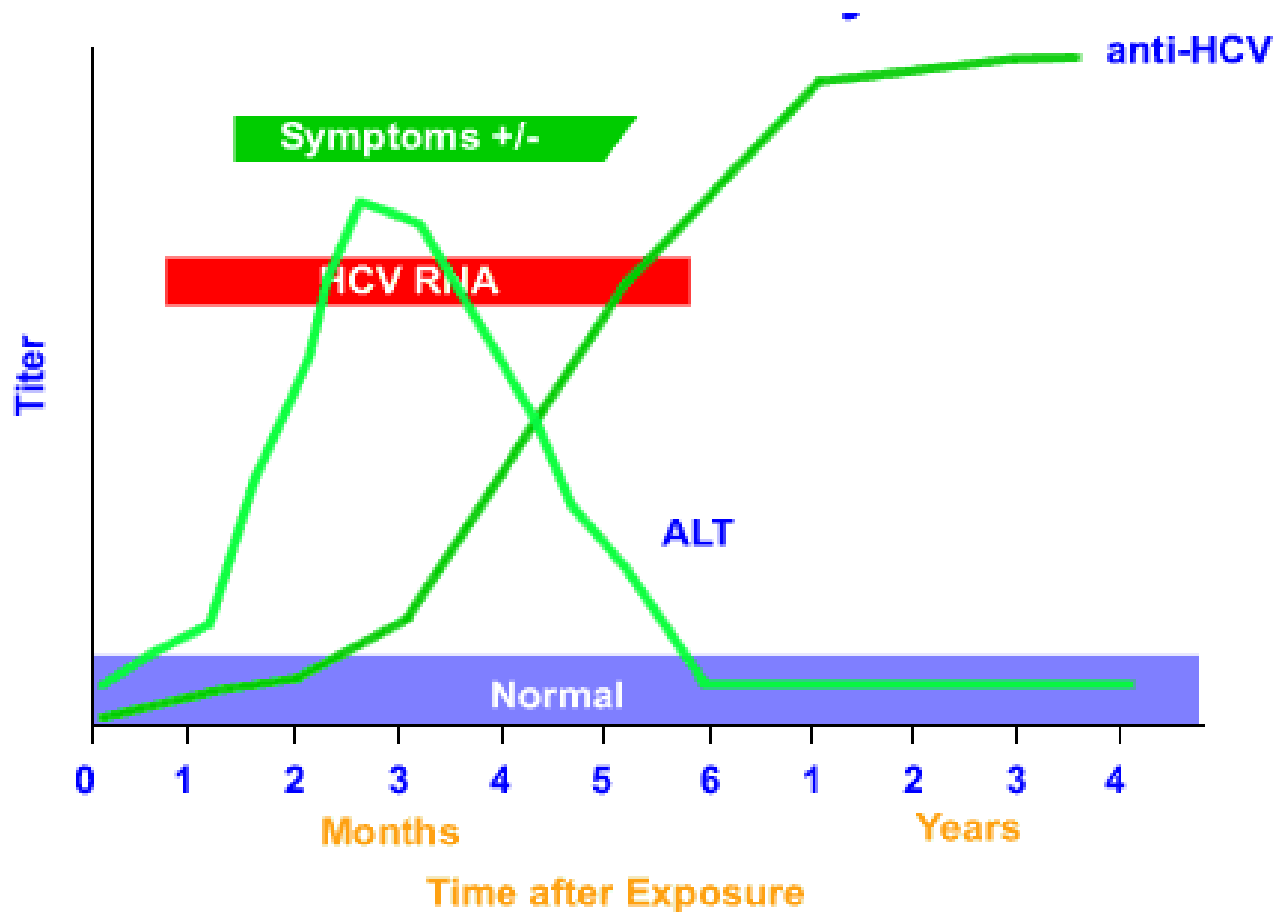
Průběh jaterní choroby při HCV infekci



Extrahepatální manifestace HCV



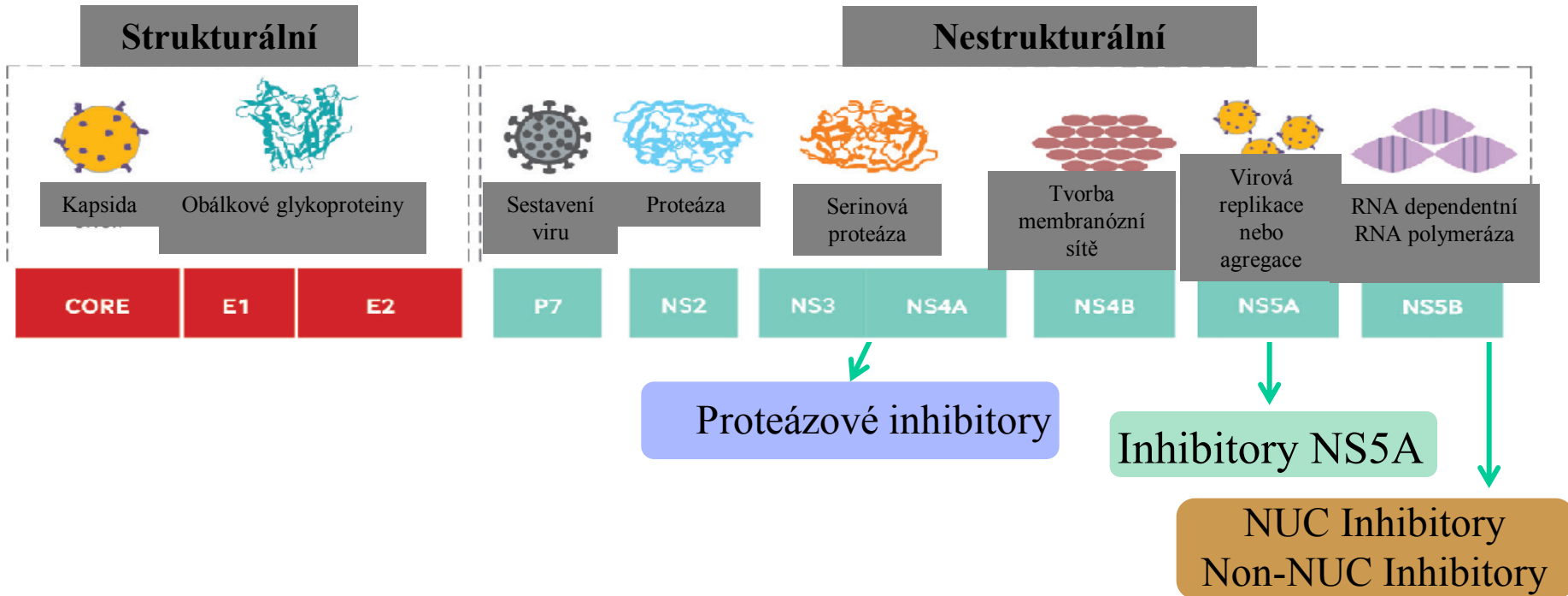
Sérologické nálezy u hepatitidy C



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 95 % 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

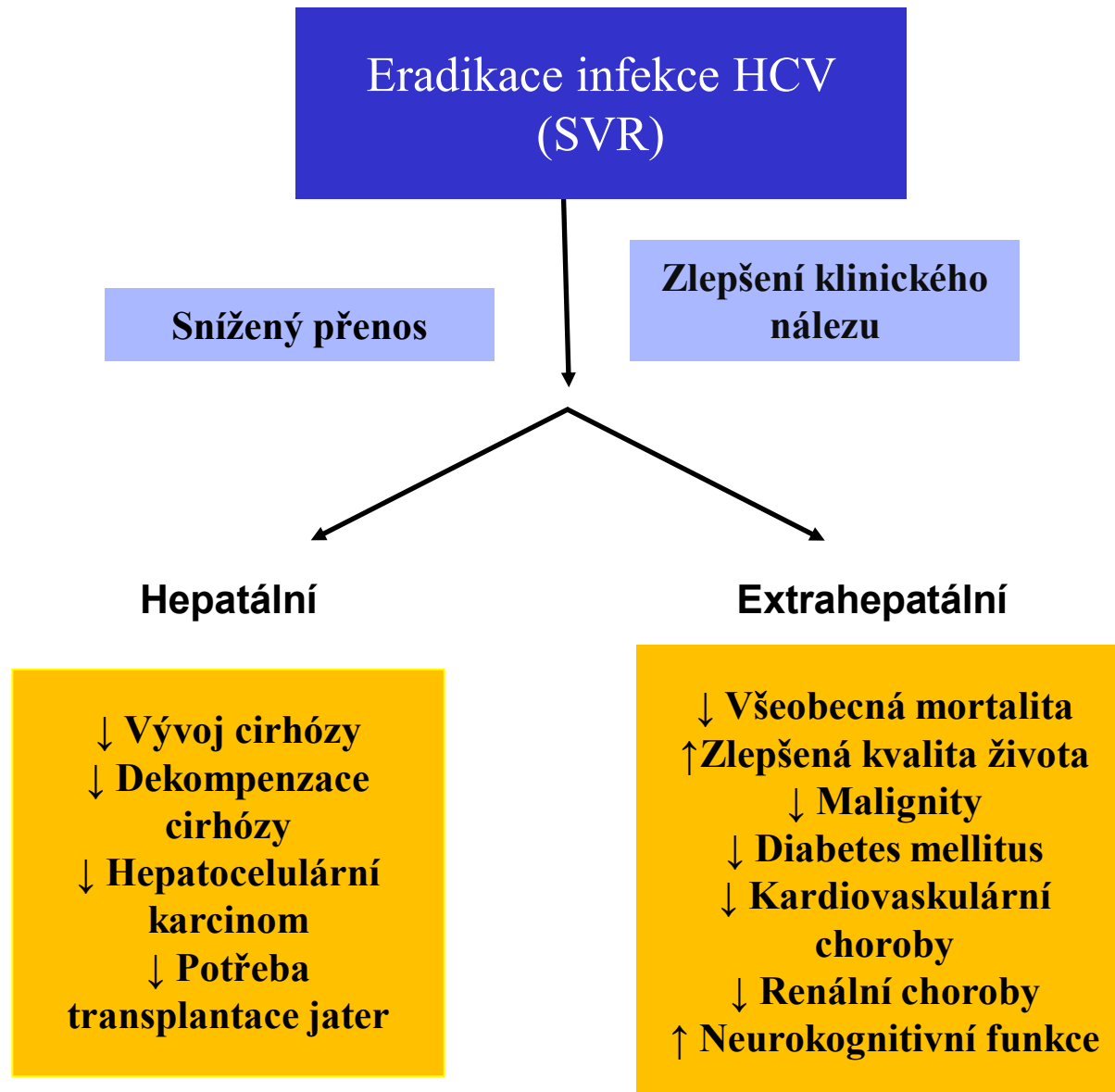
V současnosti jsou dostupná vysoce účinná DAA zaměřená na jednotlivé etapy životního cyklu HCV



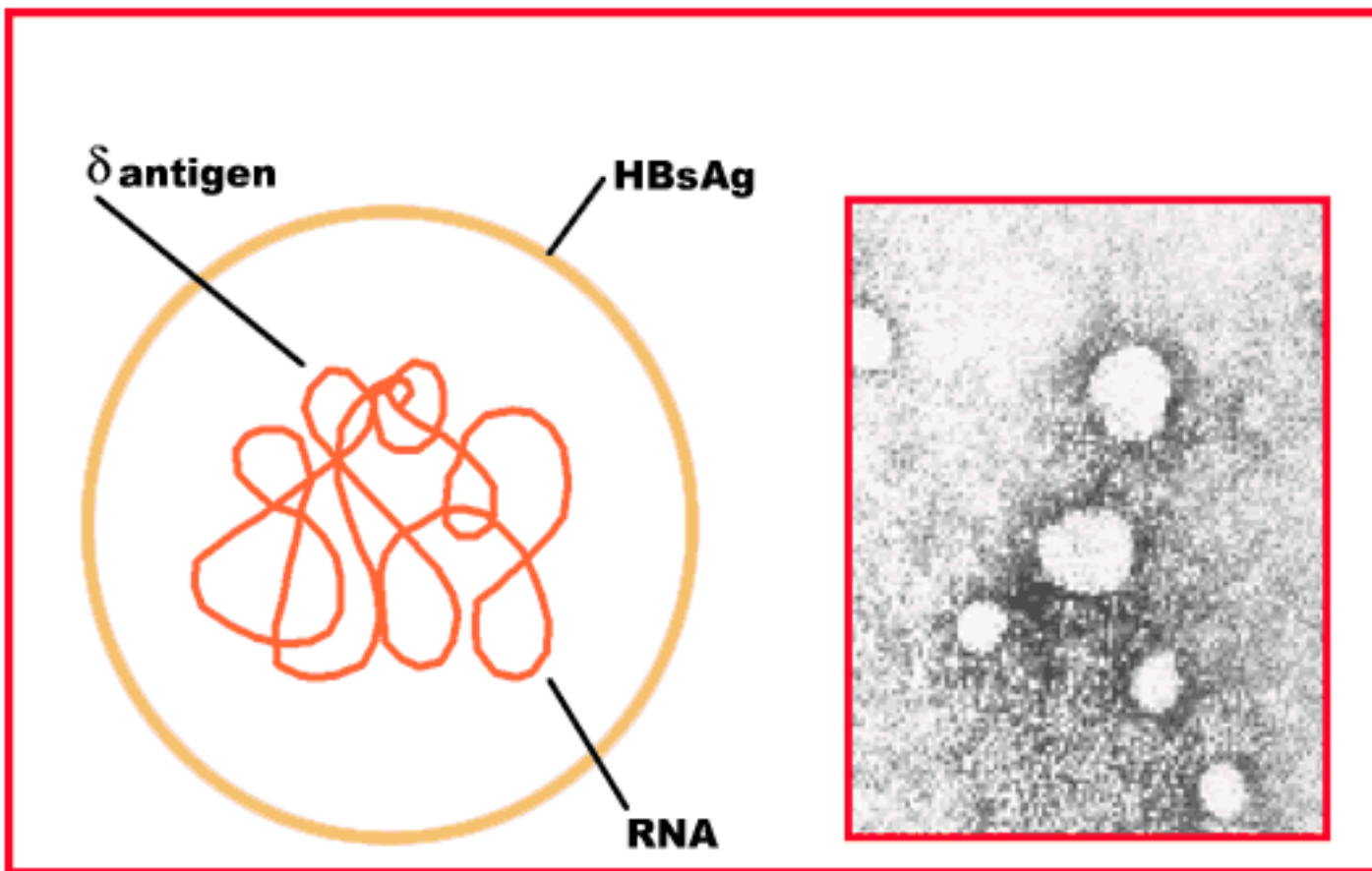
Přímo působící antivirotika proti HCV

Lék	zkratka	třída
Glecaprevir	GLE	NS3/4A proteázový inhibitor
Pibrentasvir	PIP	NS5A inhibitor
Voxilaprevir	VOX	NS3/4A proteázový inhibitor
Daclatasvir	DCV	NS5A inhibitor
Dasabuvir	DSV	Nenukleosidový inhibitor NS5B polymerázy
Elbasvir	EBR	NS5A inhibitor
Grazoprevir	GZR	NS3/4A proteázový inhibitor
Ledipasvir	LDV	NS5A inhibitor
Ombitasvir	OBV	NS5A inhibitor
Paritaprevir	PTV	NS3/4A proteázový inhibitor
Sofosbuvir	SOF	Nukleotidový inhibitor NS5B polymerázy
Velpatasvir	VEL	NS5A inhibitor

Prospěch z dosažení setrvalé virologické odpovědi (SVR)



Virus hepatitidy D (delta)



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

Epidemiologie hepatitidy D

- Vakcinace proti HBV chrání i před infekcí HDV
- Dvě možnosti
- ✓ 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** (odhadem infikováno 15-20 milionů osob)
- **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

Signifikatní výskyt infekce HDV (od roku 2006)

PAKISTÁN¹

INDIE²

MONGOLSKO³

IRÁN⁴

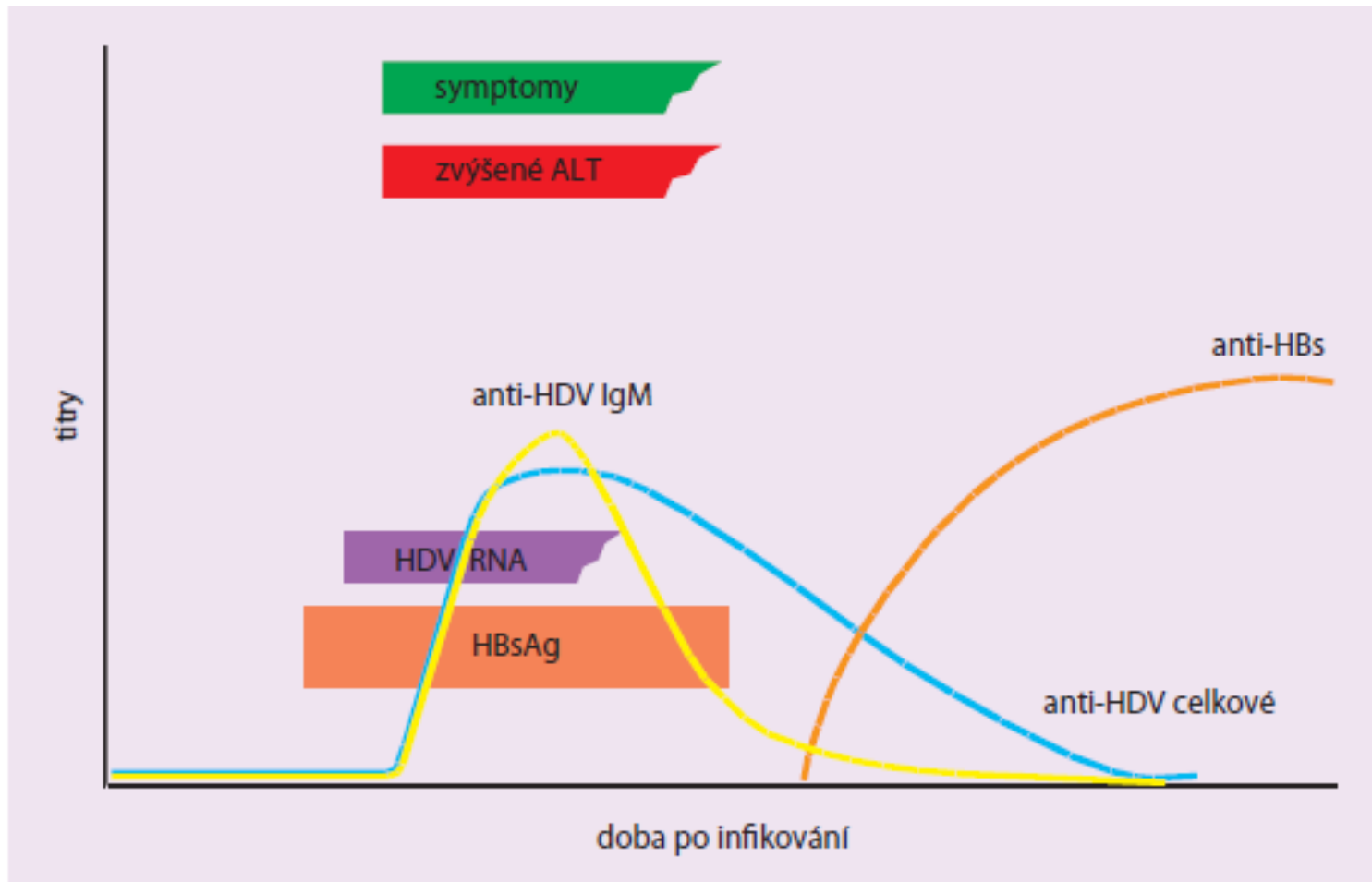
VIETNAM⁵

TAJIKISTÁN⁶

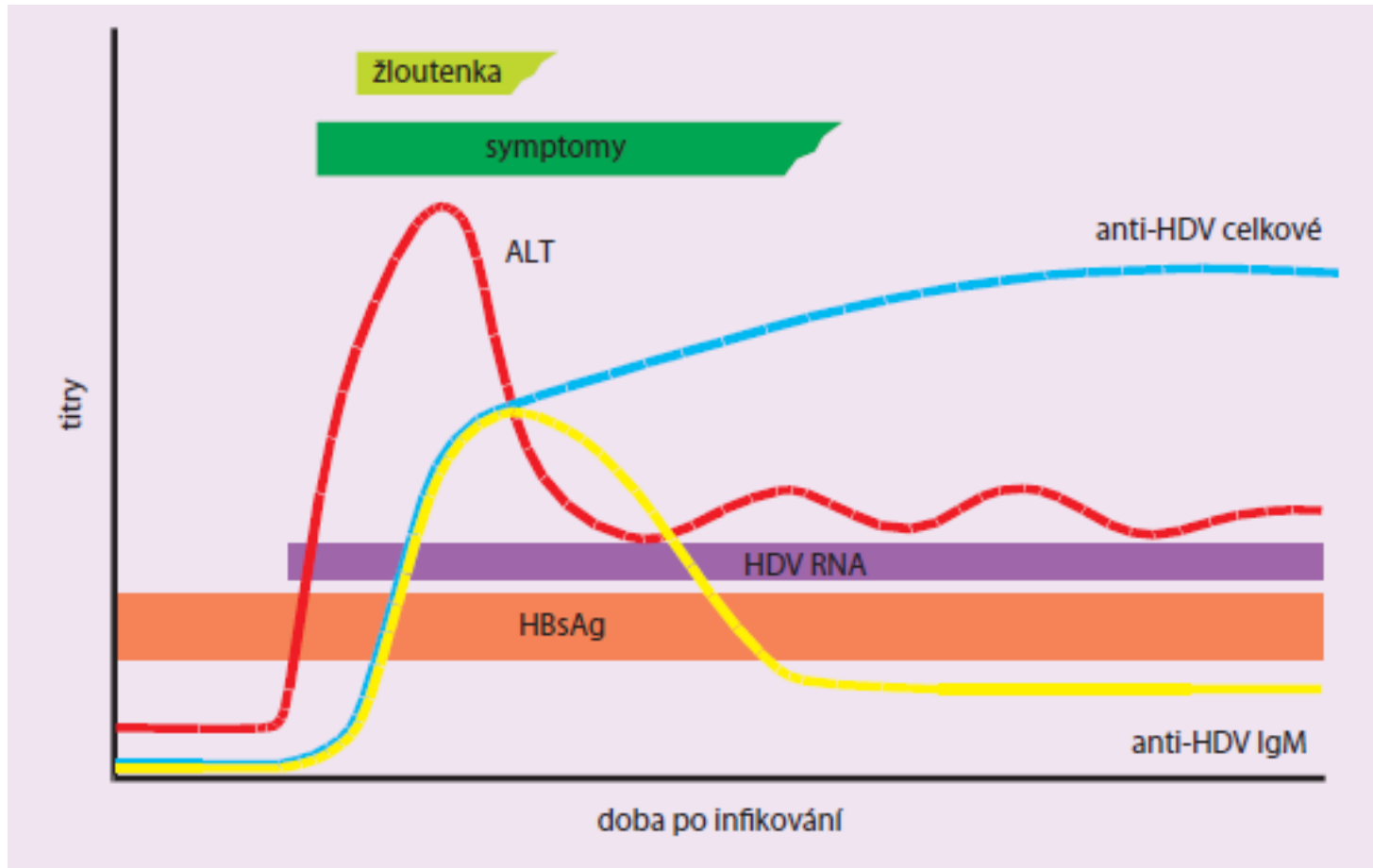
TUNISKO⁷

MAURETÁNIE⁸

Sérologické nálezy u koinfekce HDV/HBV



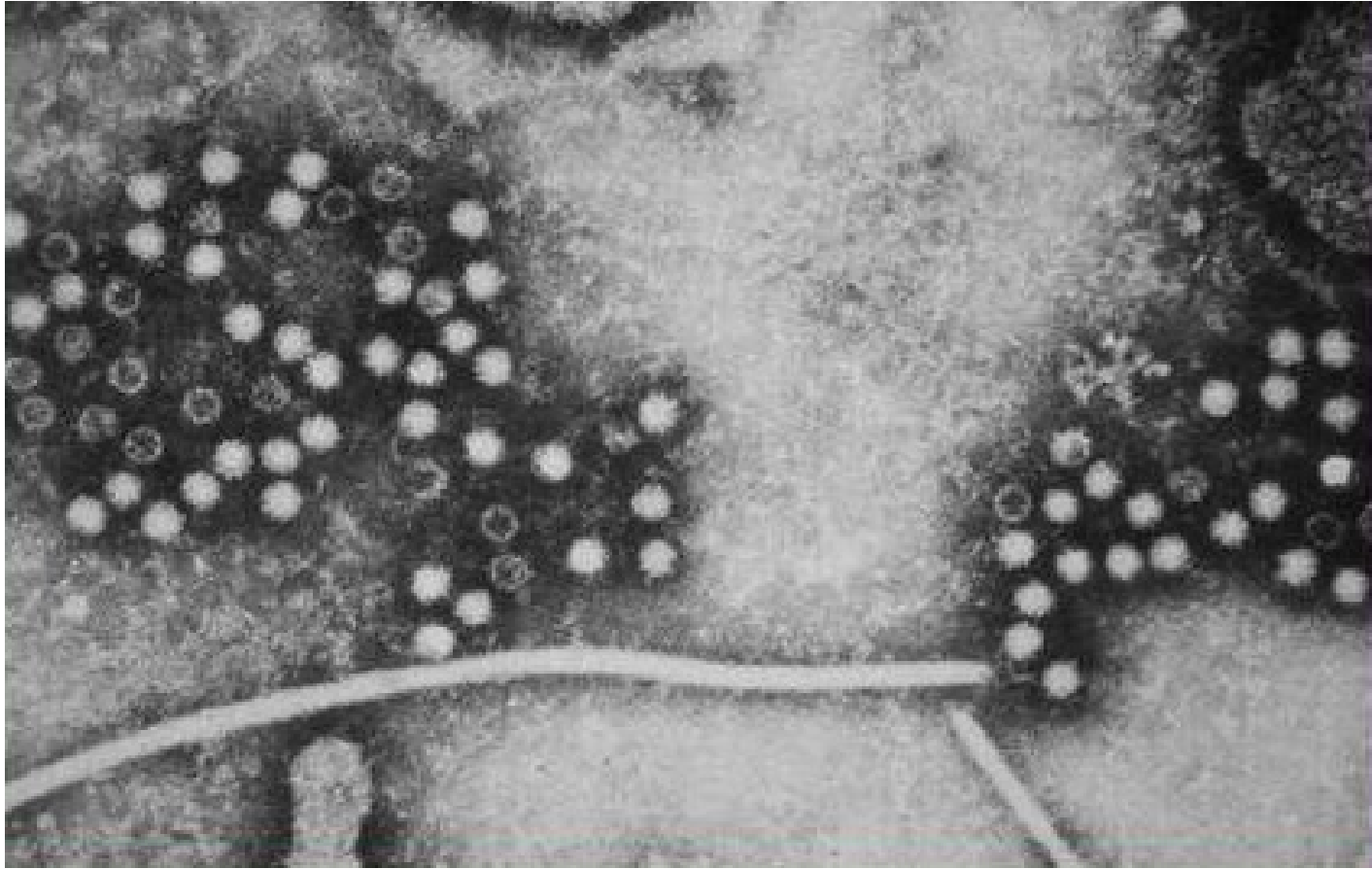
Sérologické nálezy u superinfekce HDV/HBV



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

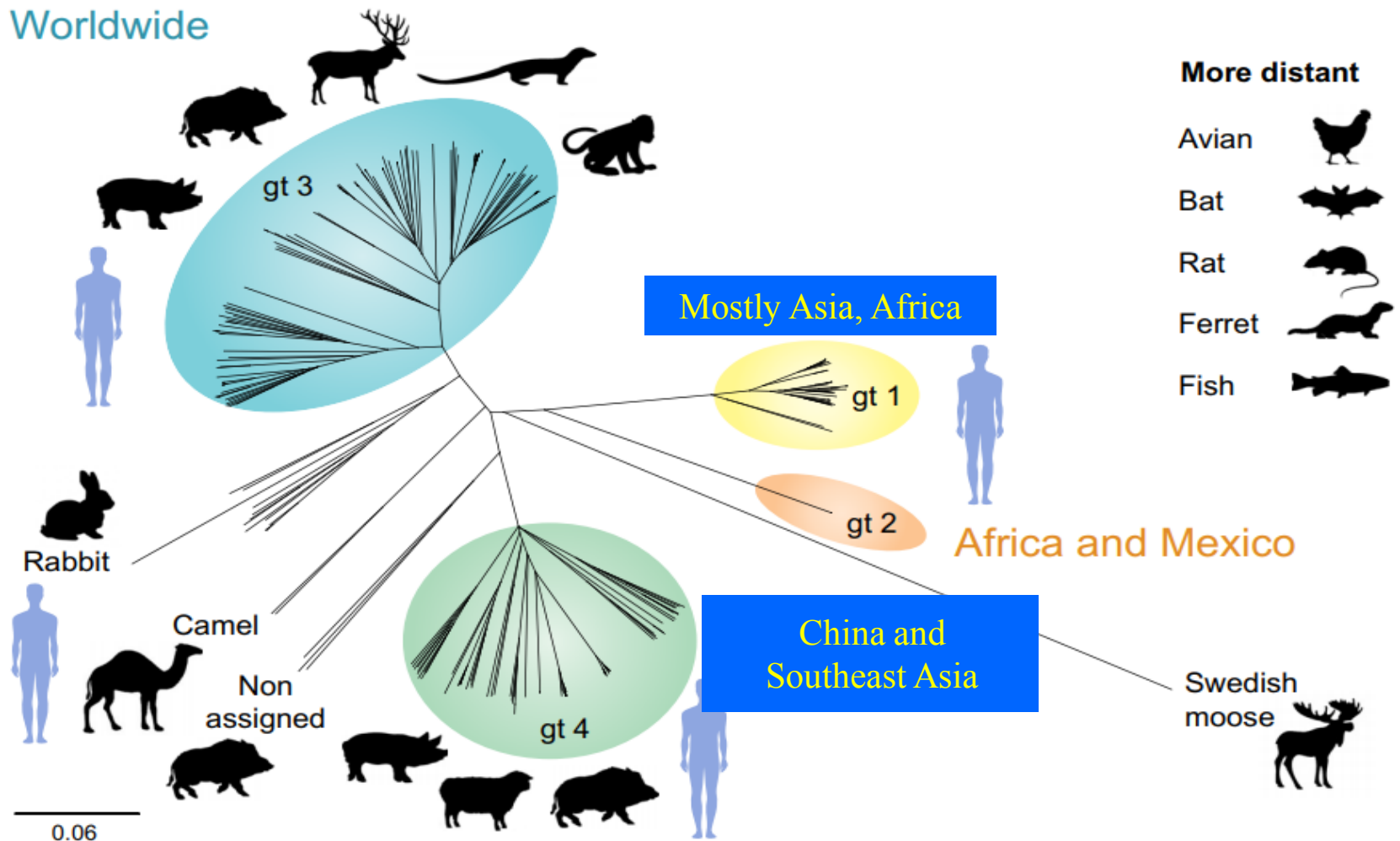
Virus hepatitidy E



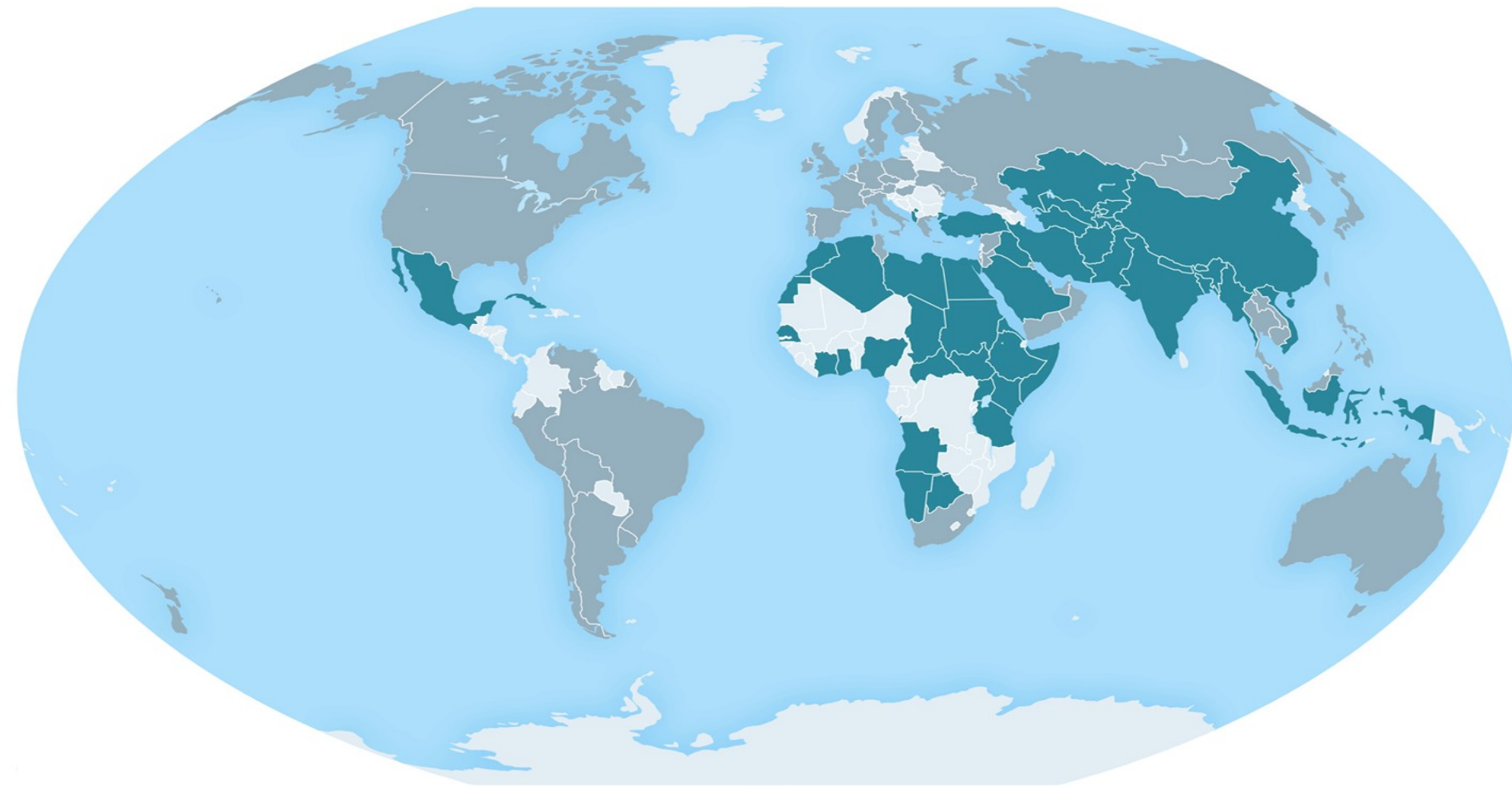
Neobalený RNA virus, čeleď Hepeviridae, rod *Orthohepevirus*, 27-34 nm,
8 genotypů (1-8), infekce u člověka 1-4

Fylogenetická příbuznost hepevirů identifikovaných u různých hostitelů

Worldwide



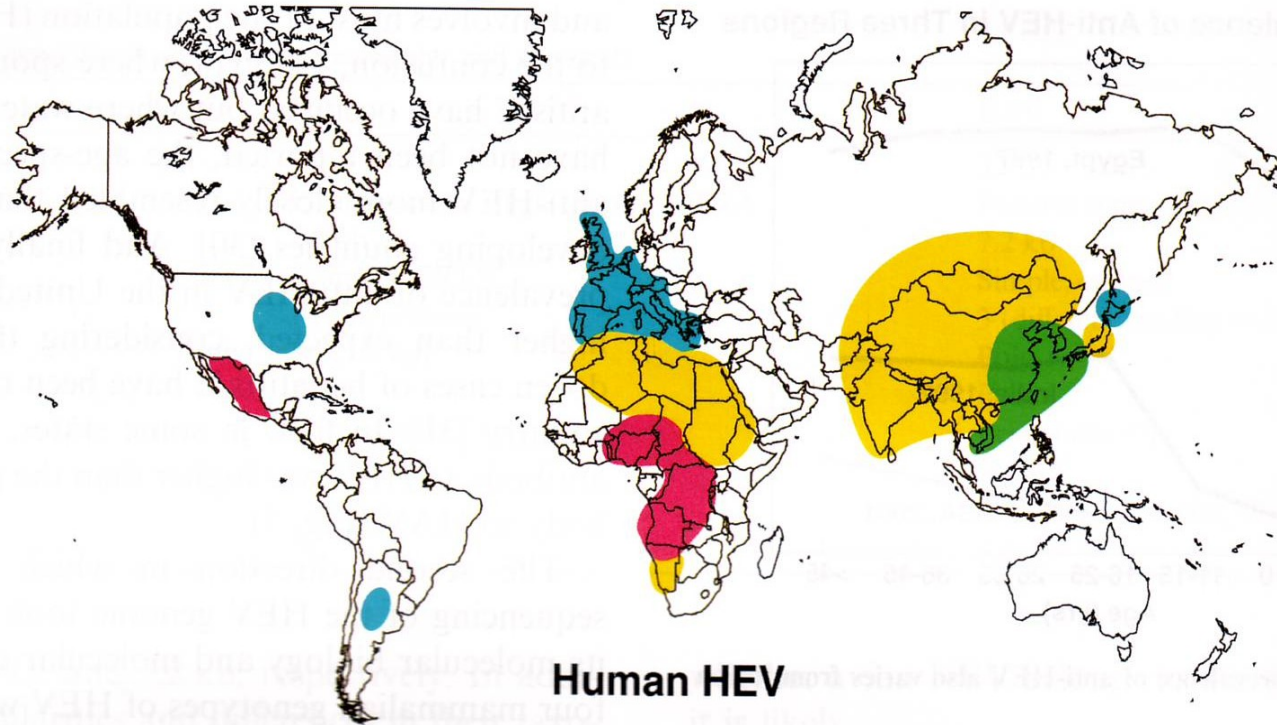
Globální výskyt infekce HEV (CDC 2017)



Hepatitis E endemicity

- Highly Endemic²
- Endemic³
- Not Endemic or Endemicity Unknown

Genotypy HEV

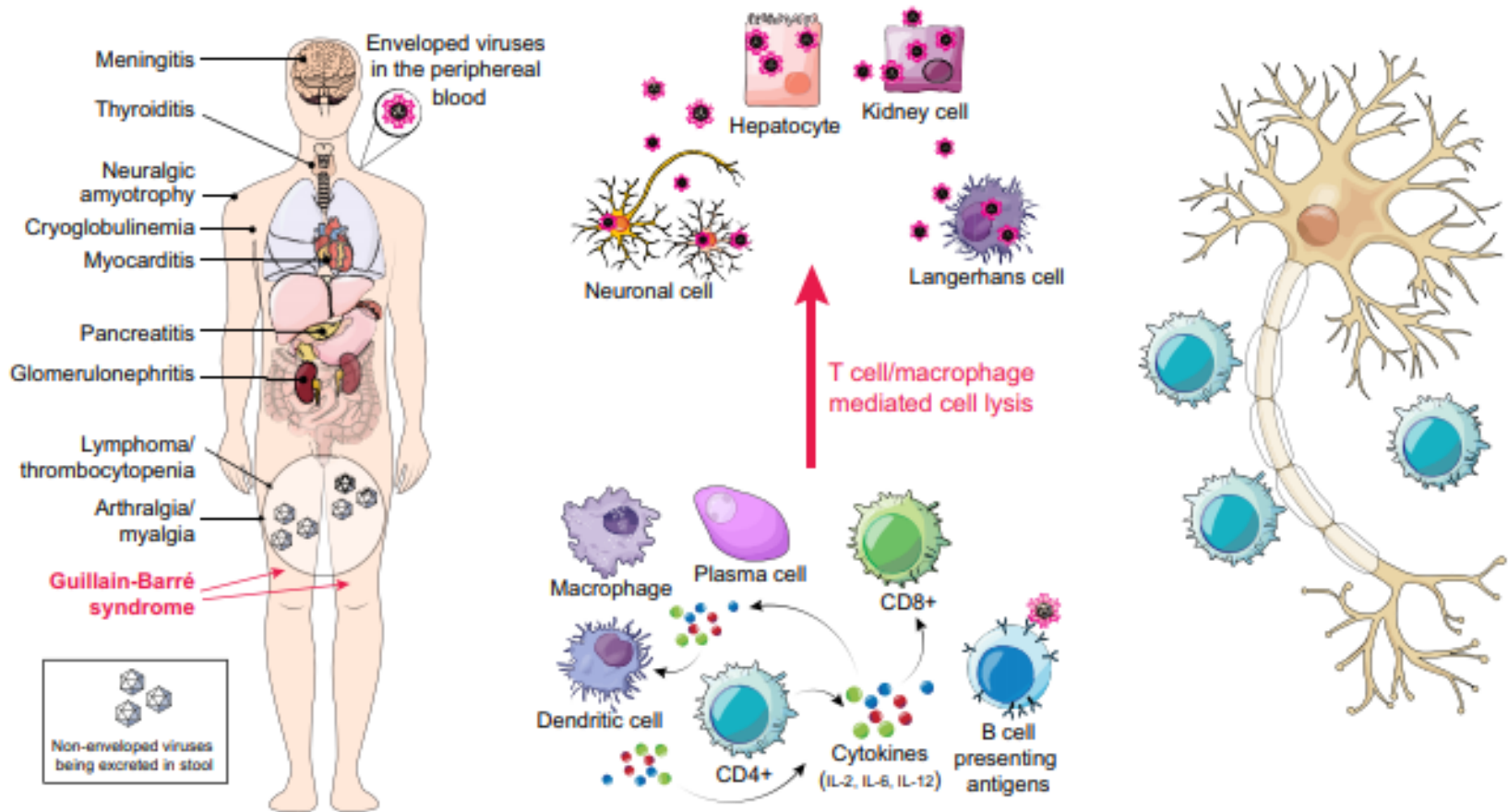


Human HEV
Geographic Distribution of Genotypes
Genotype: ■ 1 ■ 2 ■ 3 ■ 4

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
- Možnost extrahepatálních manifestací HEV (hlavně nervový systém)

Extrahepatální manifestace HEV



Infekce G-1,2 HEV

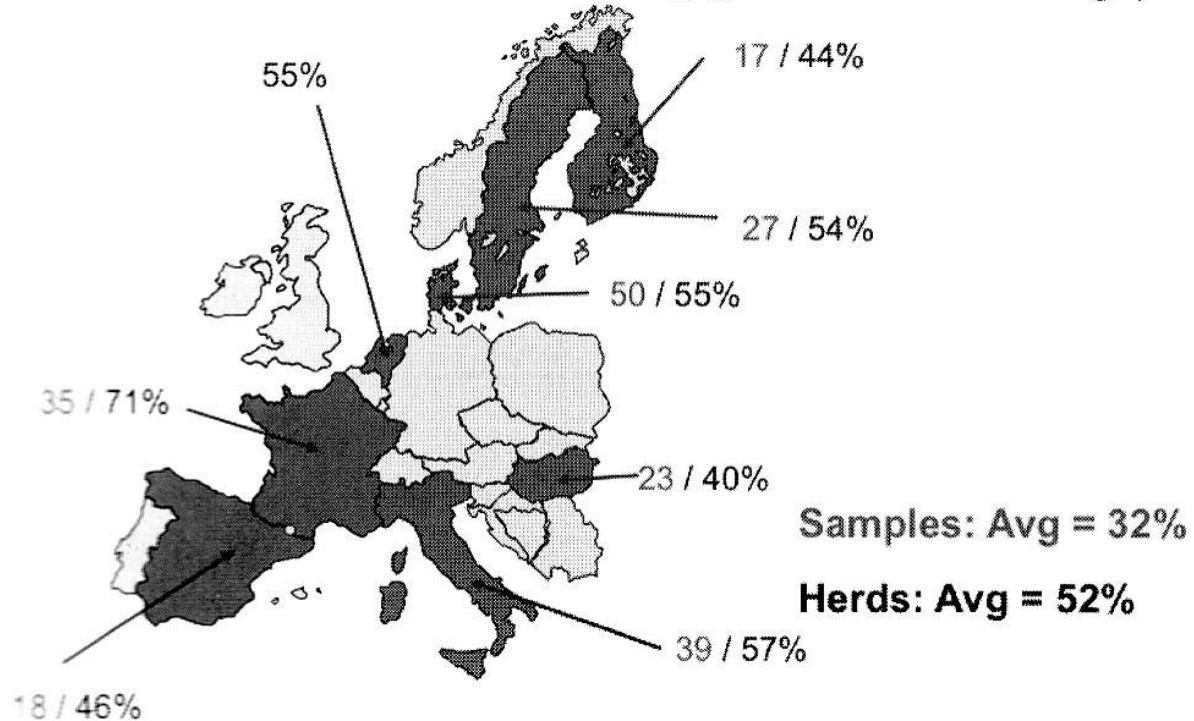
- Pouze humánní infekce
- Většinou Asie, Afrika
- Velmi těžký průběh infekce v těhotenství (mortalita matky až 25 %)
- Nikdy nepřechází do chronicity
- Možnost acute-on-chronic liver failure

Infekce G-3,4 HEV

- Infekce zvířat i lidí (zoonóza)
- Nejvýznamnějším rezervoárem jsou prasata
- G-3 celosvětově, G-4 – Čína a jihovýchodní Asie
- ≥ 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)



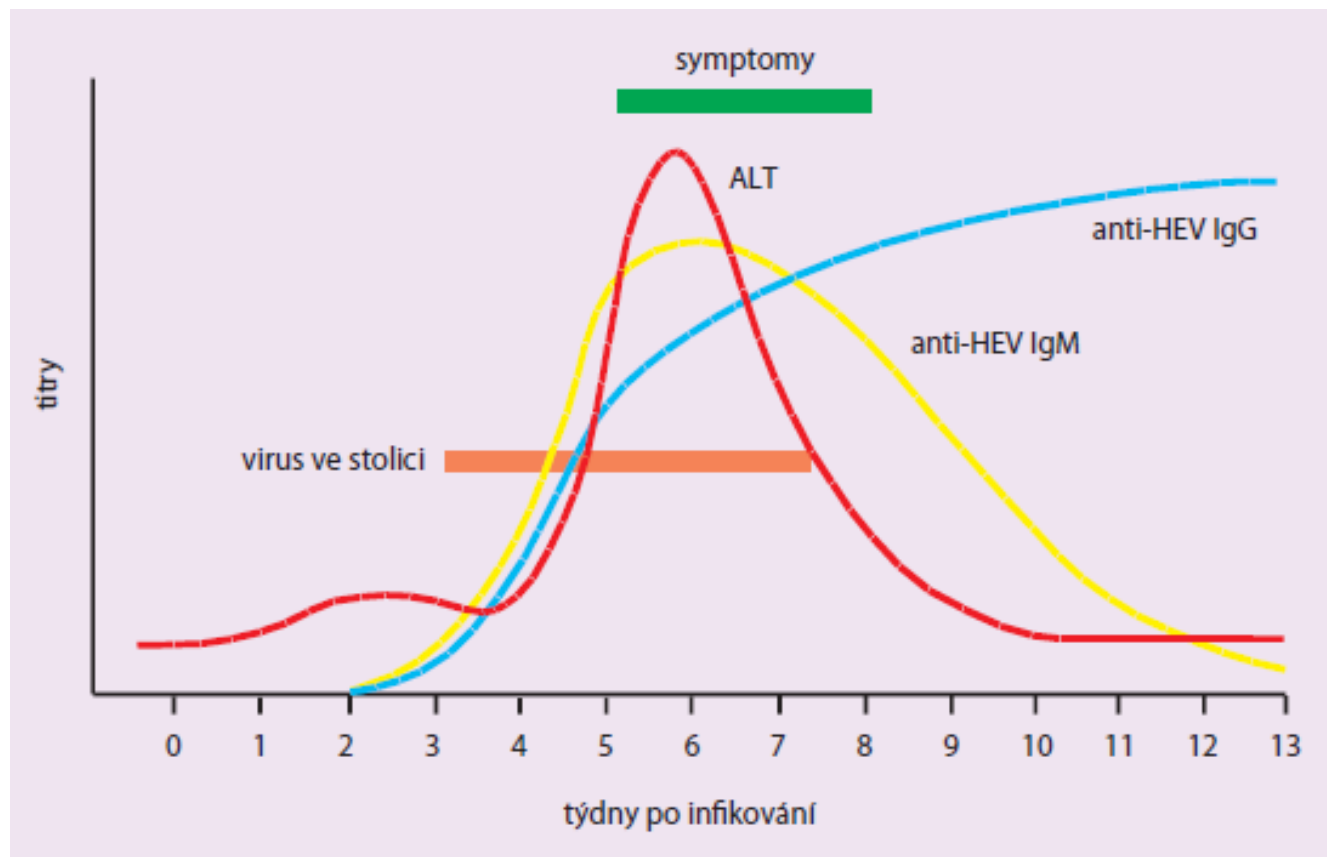
Figatellu – klobása se syrovými játry



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

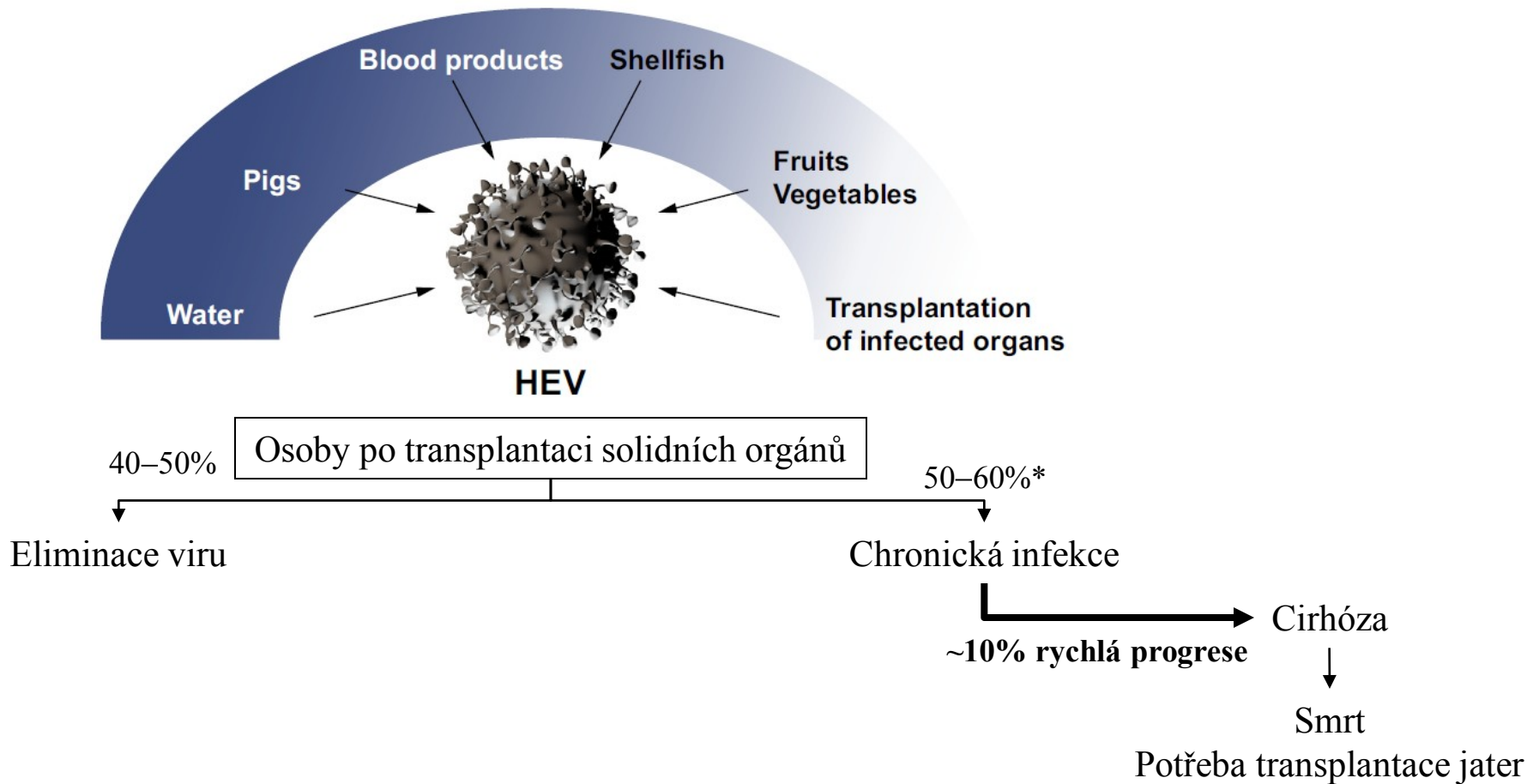
Sérologické nálezy při akutní hepatitidě E



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 progresse do CIH nebo dekompenzace již existující CIH

HEV u transplantovaných osob



*pravděpodobně zvýšená pravděpodobnost chronicity po transplantaci jater, pouze G-3

Rychlá progresa chronické hepatitidy E do CIH

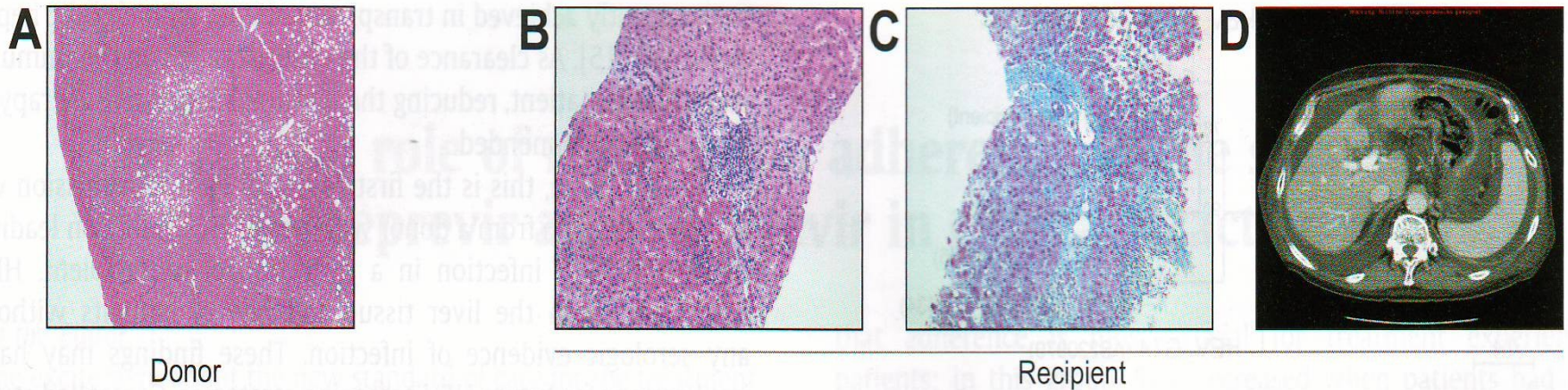


Fig. 1. Histologic assessment of the liver tissue before and after OLT and CT scan after OLT. (A) The liver tissue of the donor revealed absence of significant signs of chronic hepatitis but vesicular fatty liver disease was diagnosed. (B) Second biopsy. One hundred and fifty days after OLT, chronic 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 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