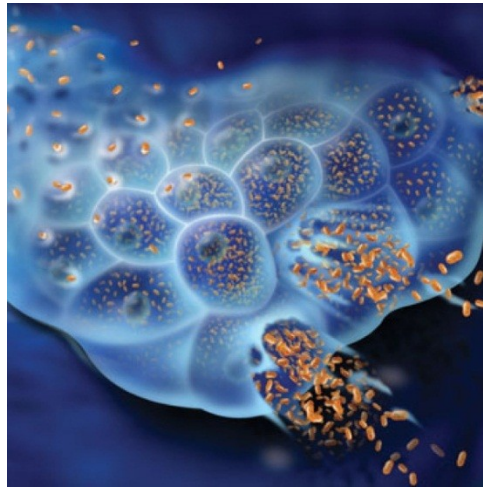


Virové hepatitidy



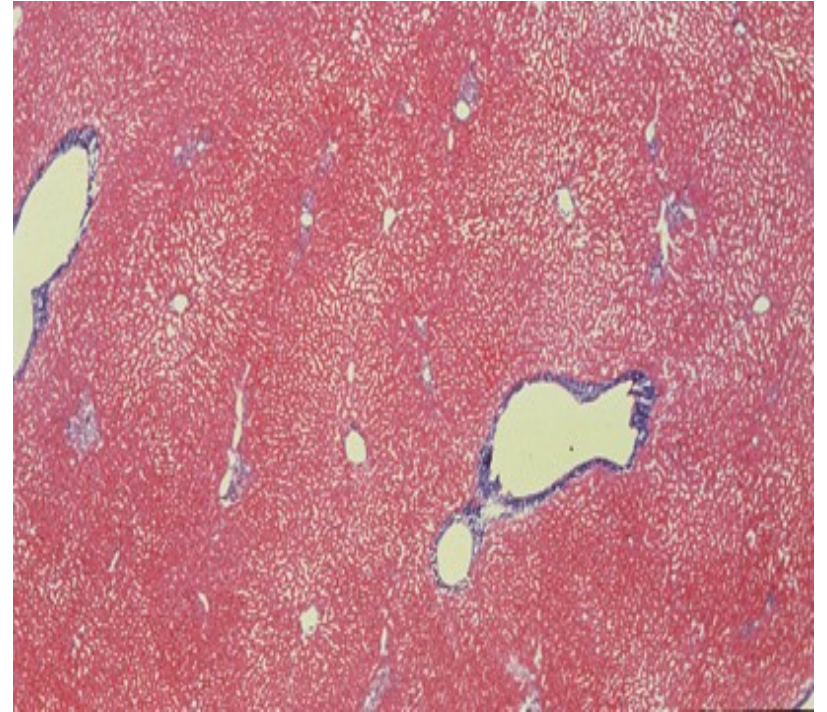
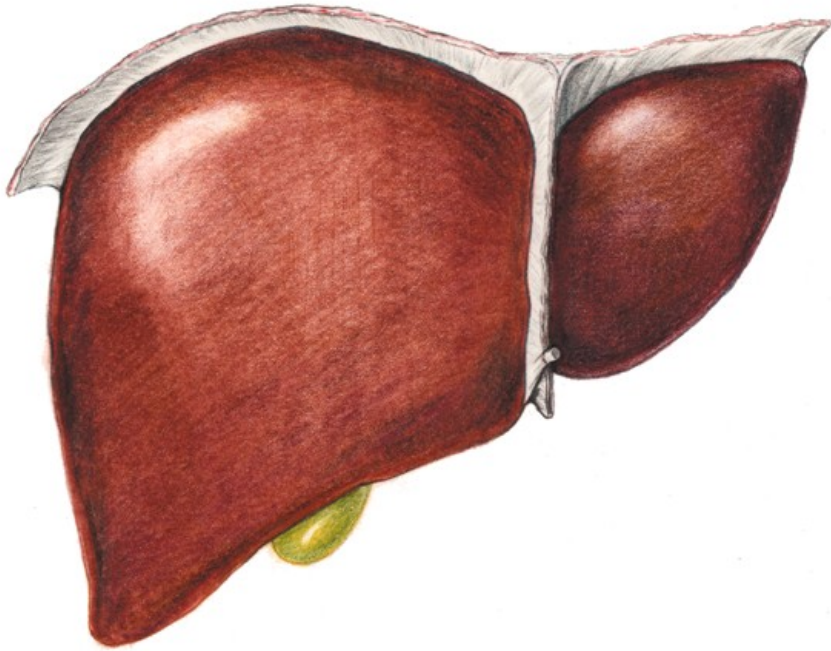
Prof. MUDr. Petr Husa, CSc.

Klinika infekčních chorob, LF MU a FN Brno

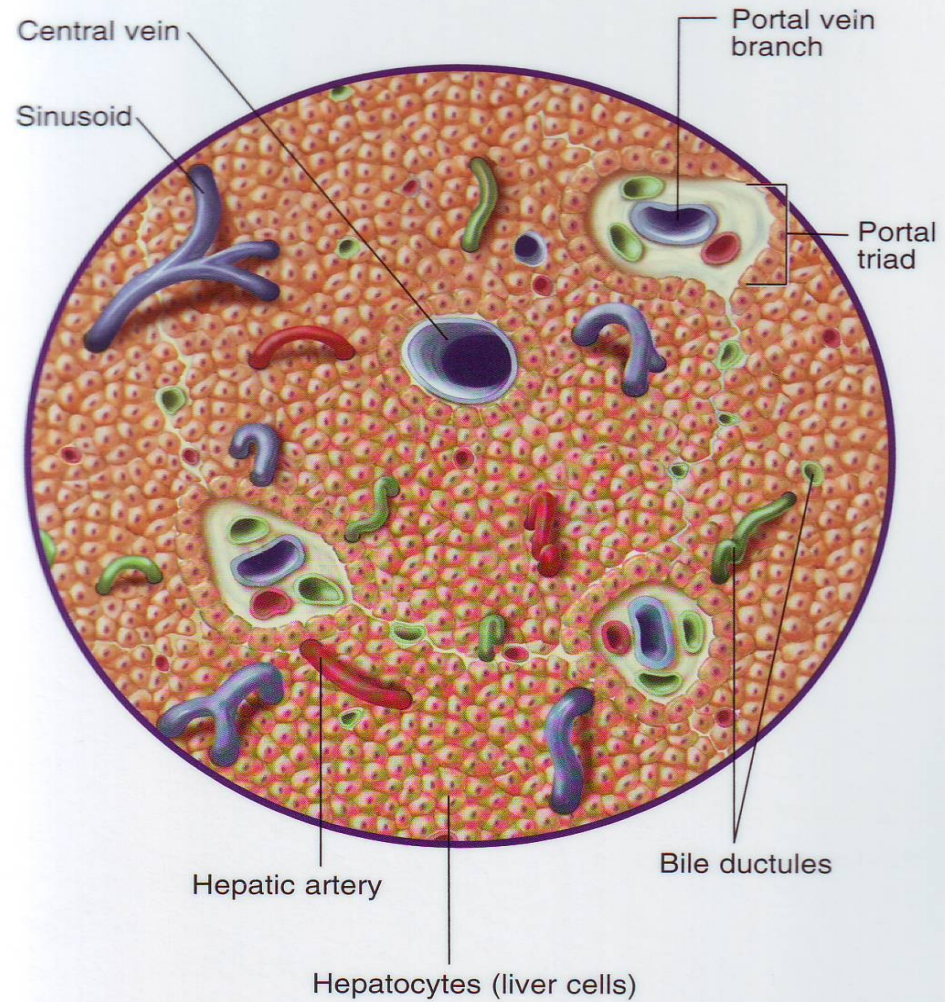
Virové hepatitidy

- 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

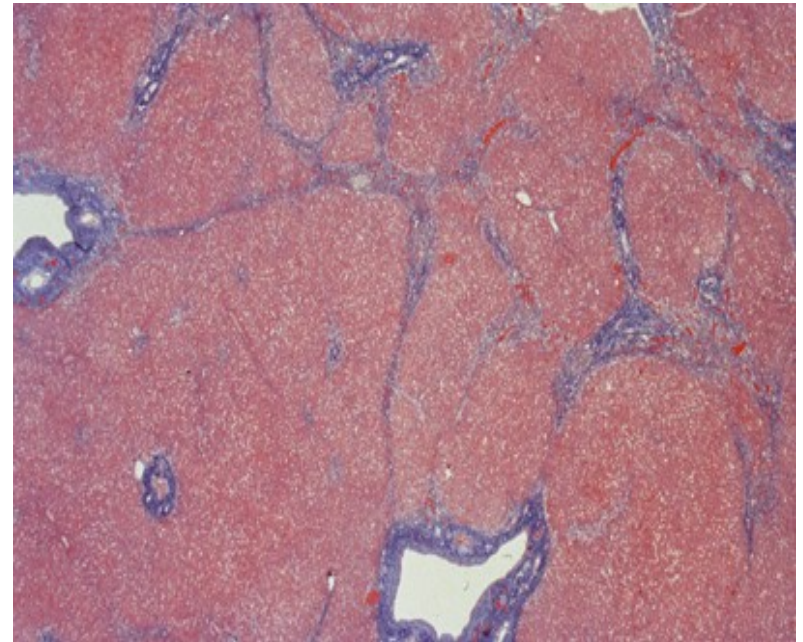
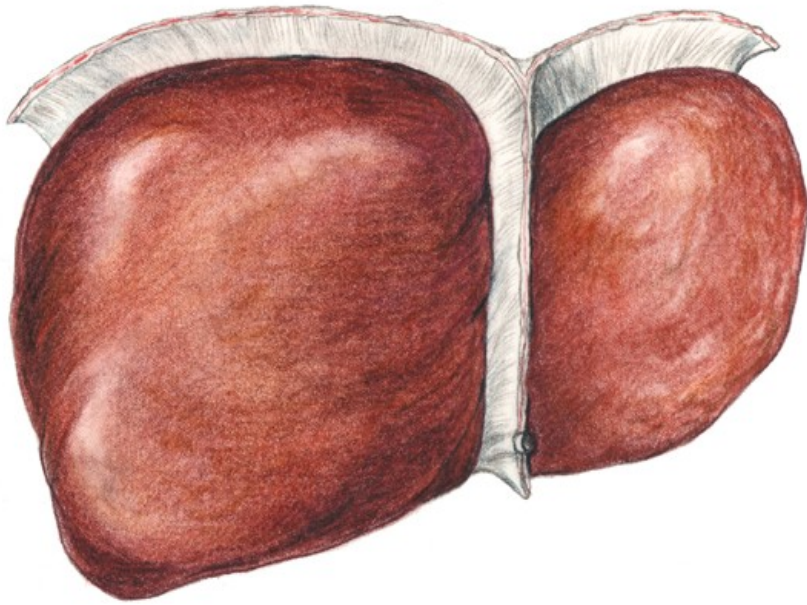
Zdravá játra



Normal Biopsy



Jaterní fibróza



Mild Fibrosis

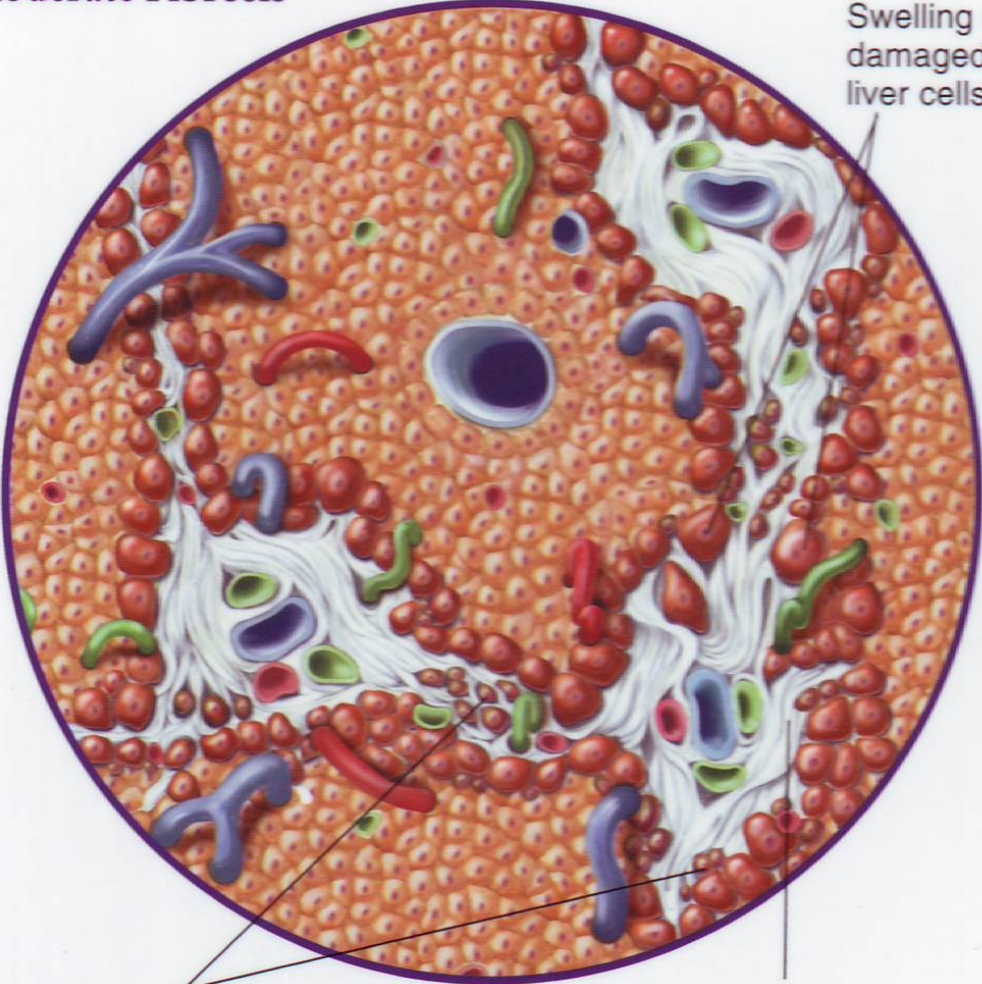
Mild swelling and inflammation of
damaged liver cells around portal areas

Development of
scar tissue (fibrosis)



Normal hepatocytes
(liver cells)

Moderate Fibrosis

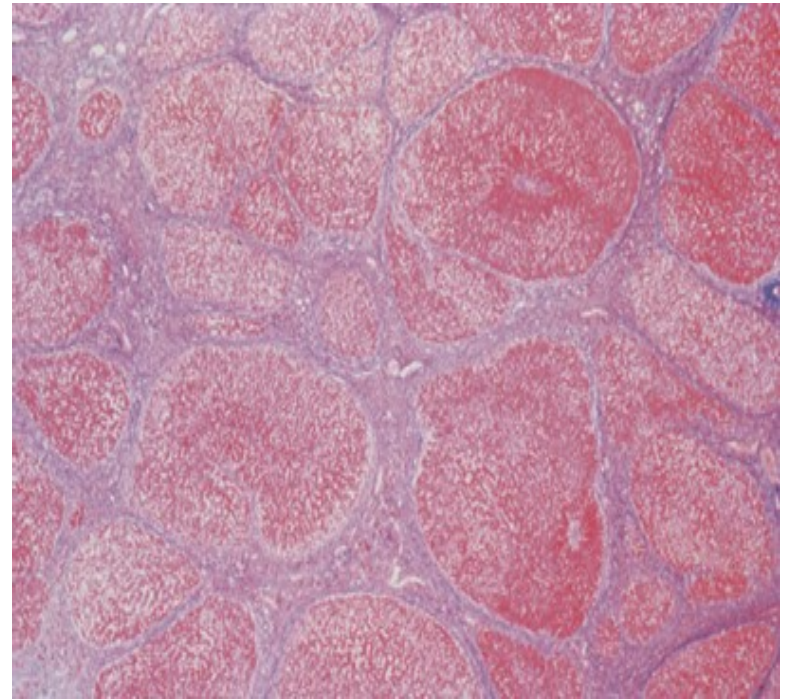
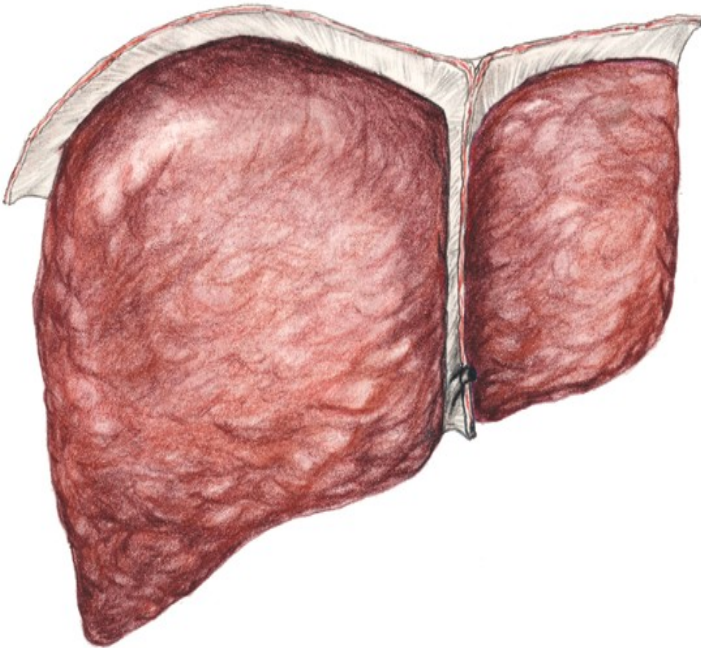


Swelling of
damaged
liver cells

Necrosis of liver cells

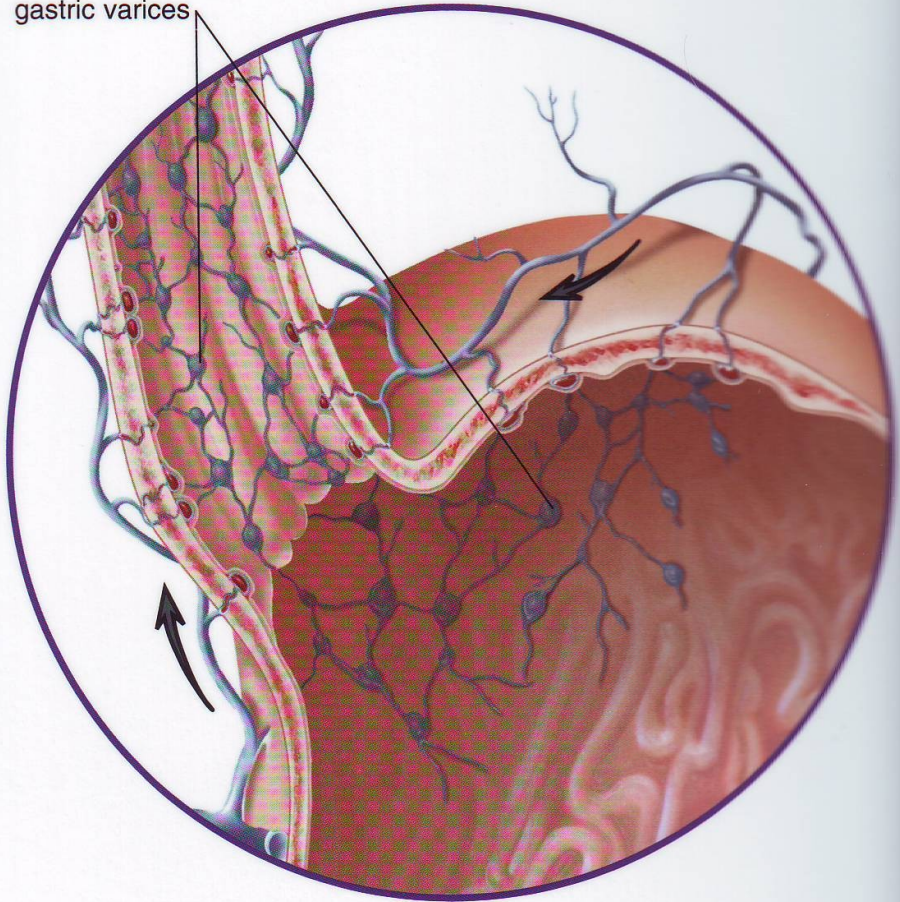
Fibrosis extending
between portal areas

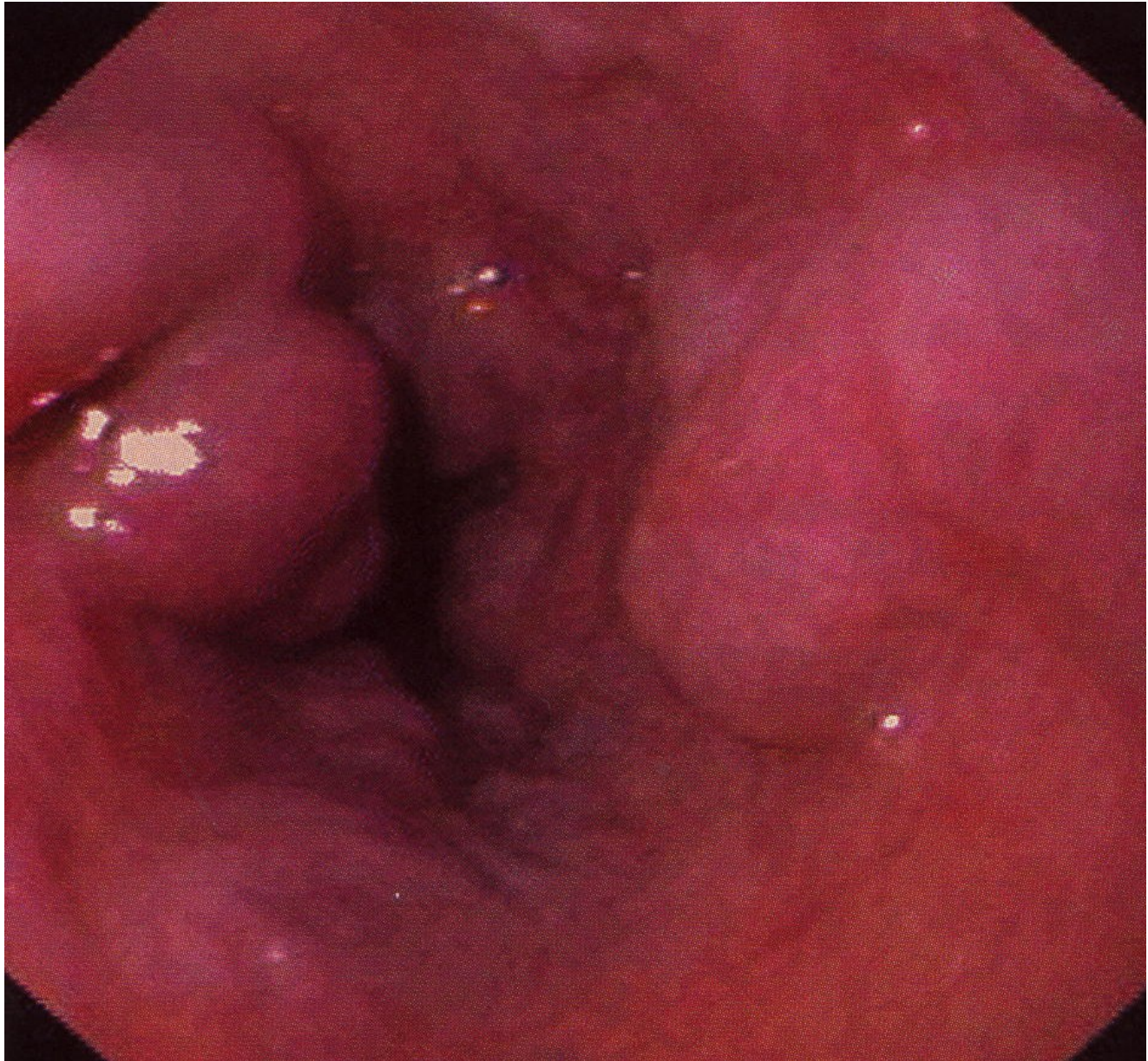
Jaterní cirhóza

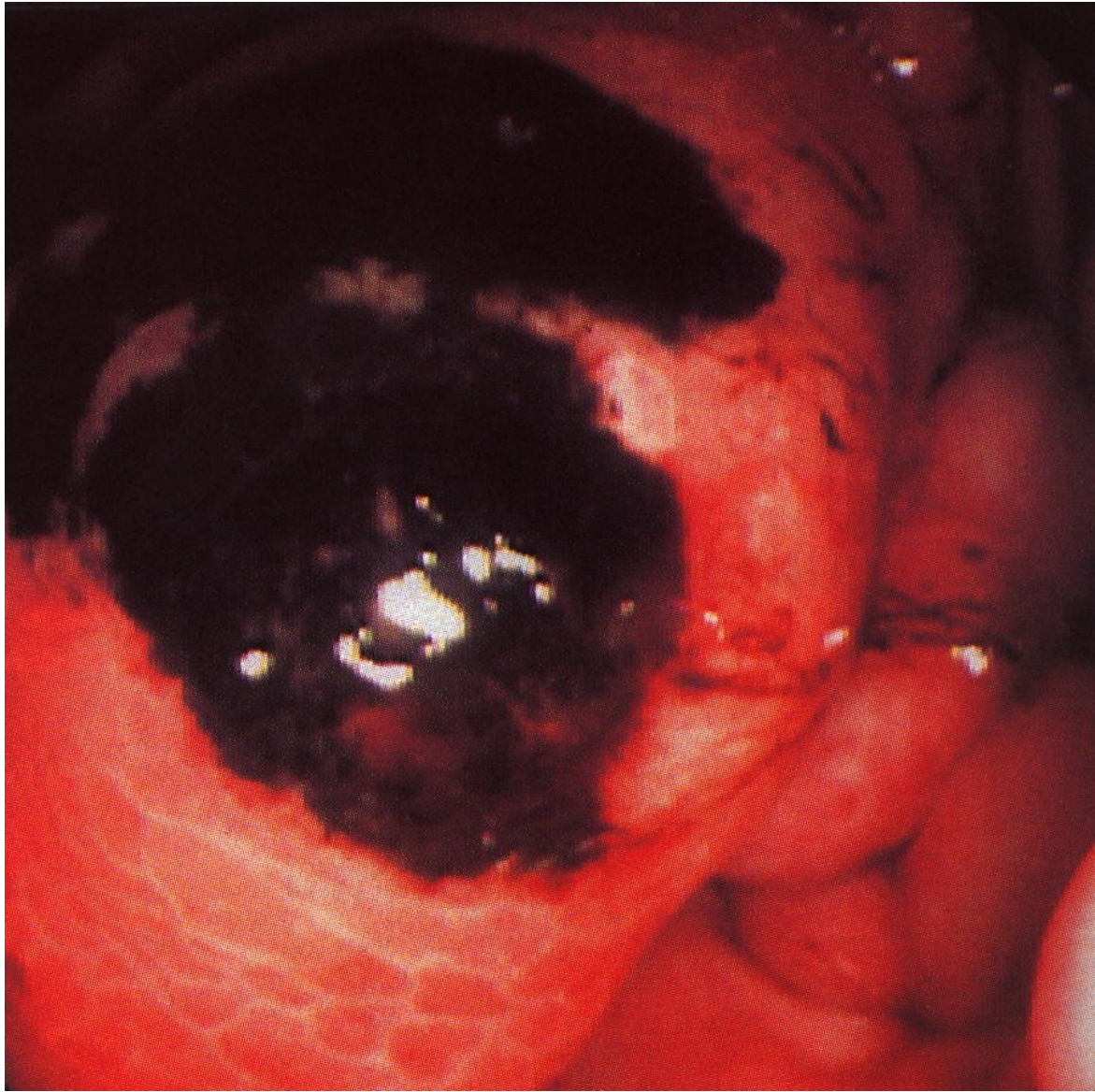


Development of Varices

Esophageal and gastric varices





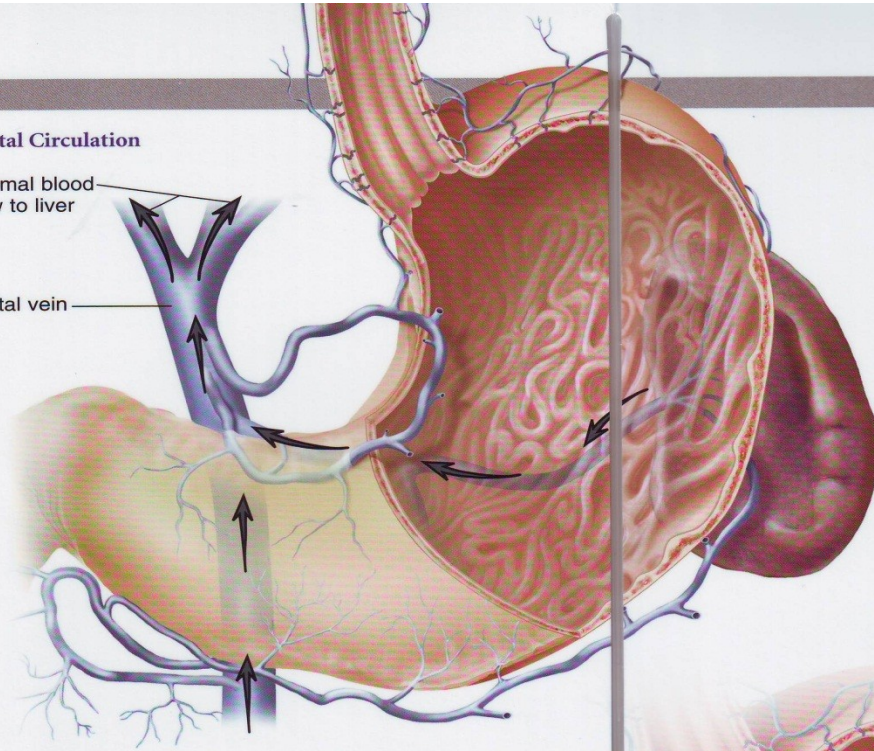




Portal Circulation

Normal blood flow to liver

Portal vein

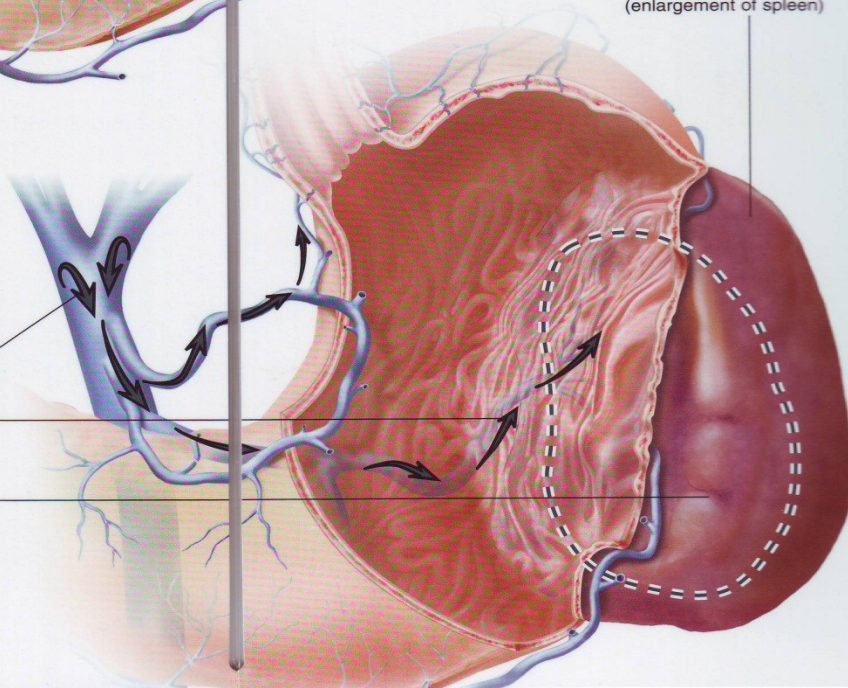


Splenomegaly
(enlargement of spleen)

Portal Hypertension

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

Size of normal spleen

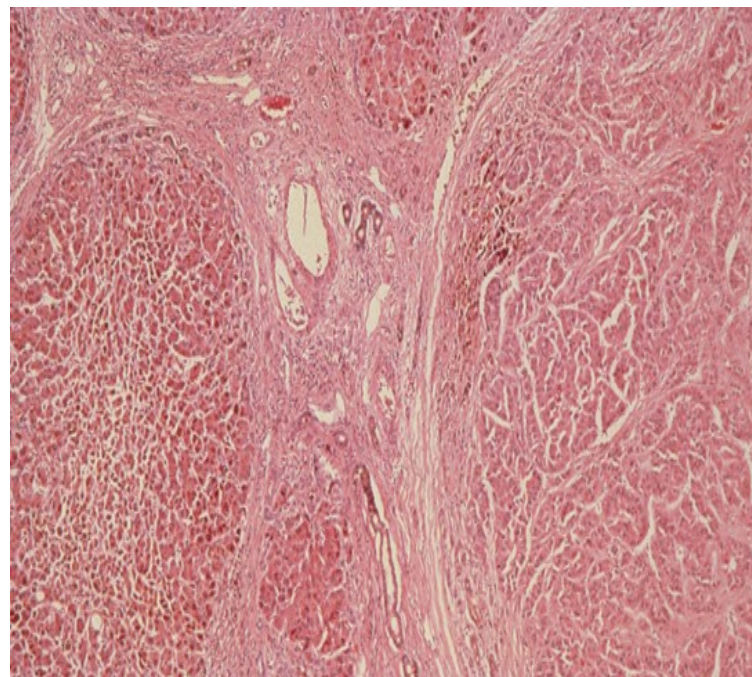
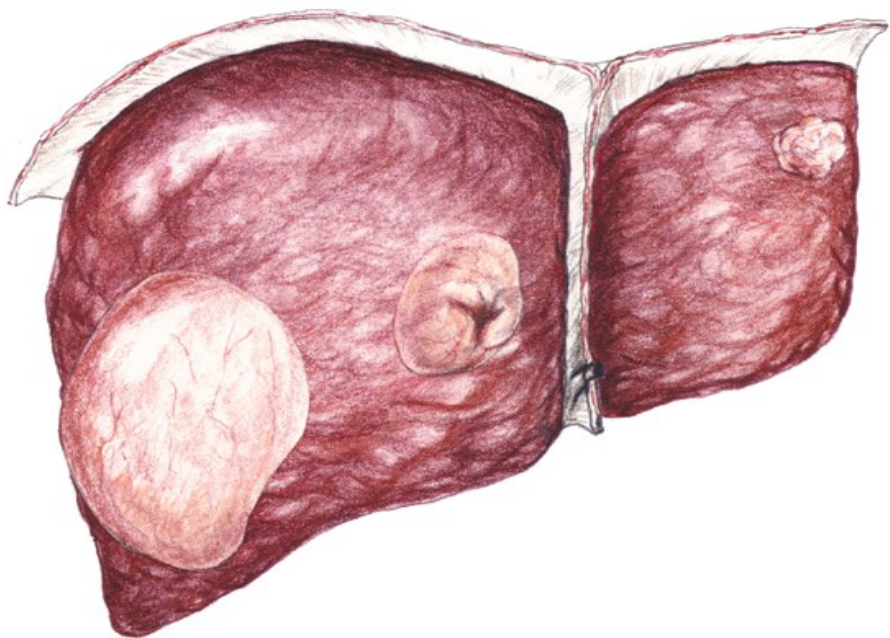








Hepatocelulární karcinom

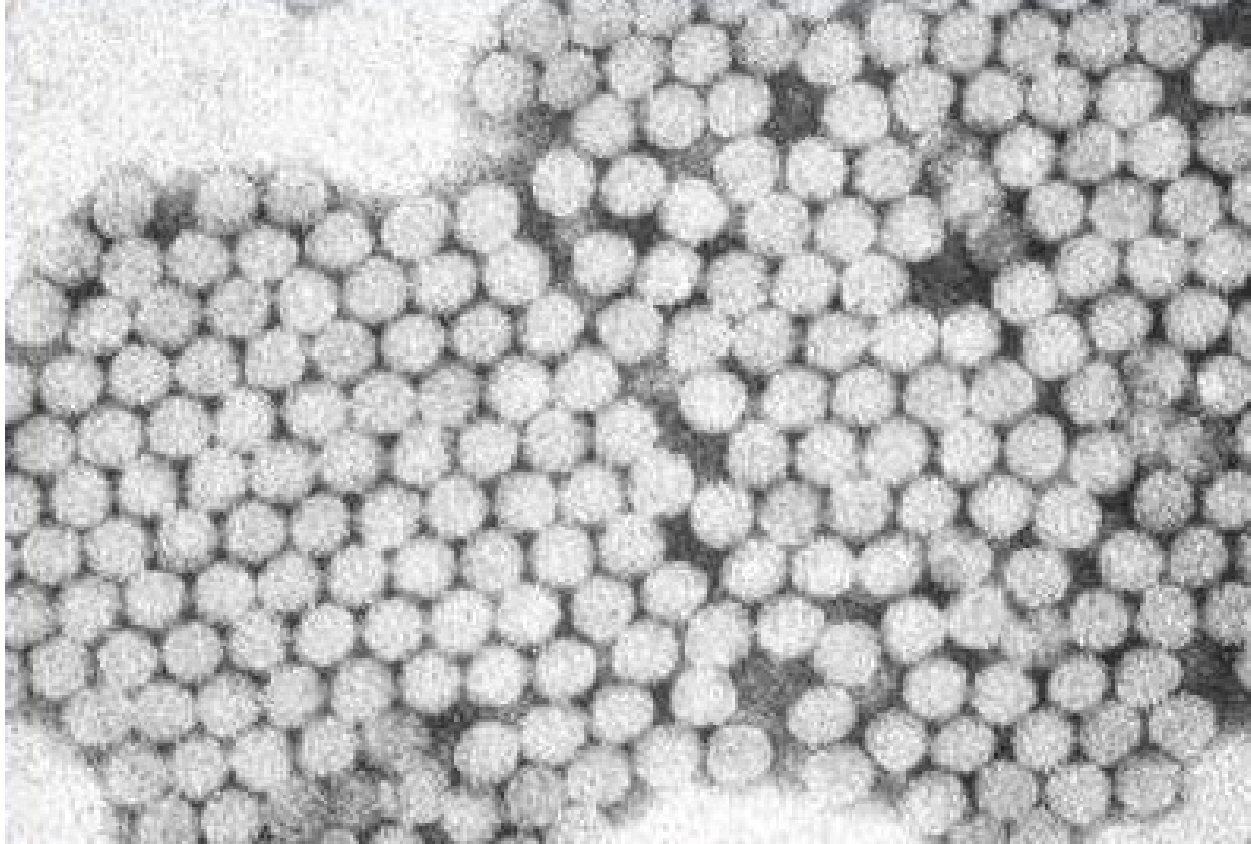




Virové hepatitidy v ČR 2011-2020

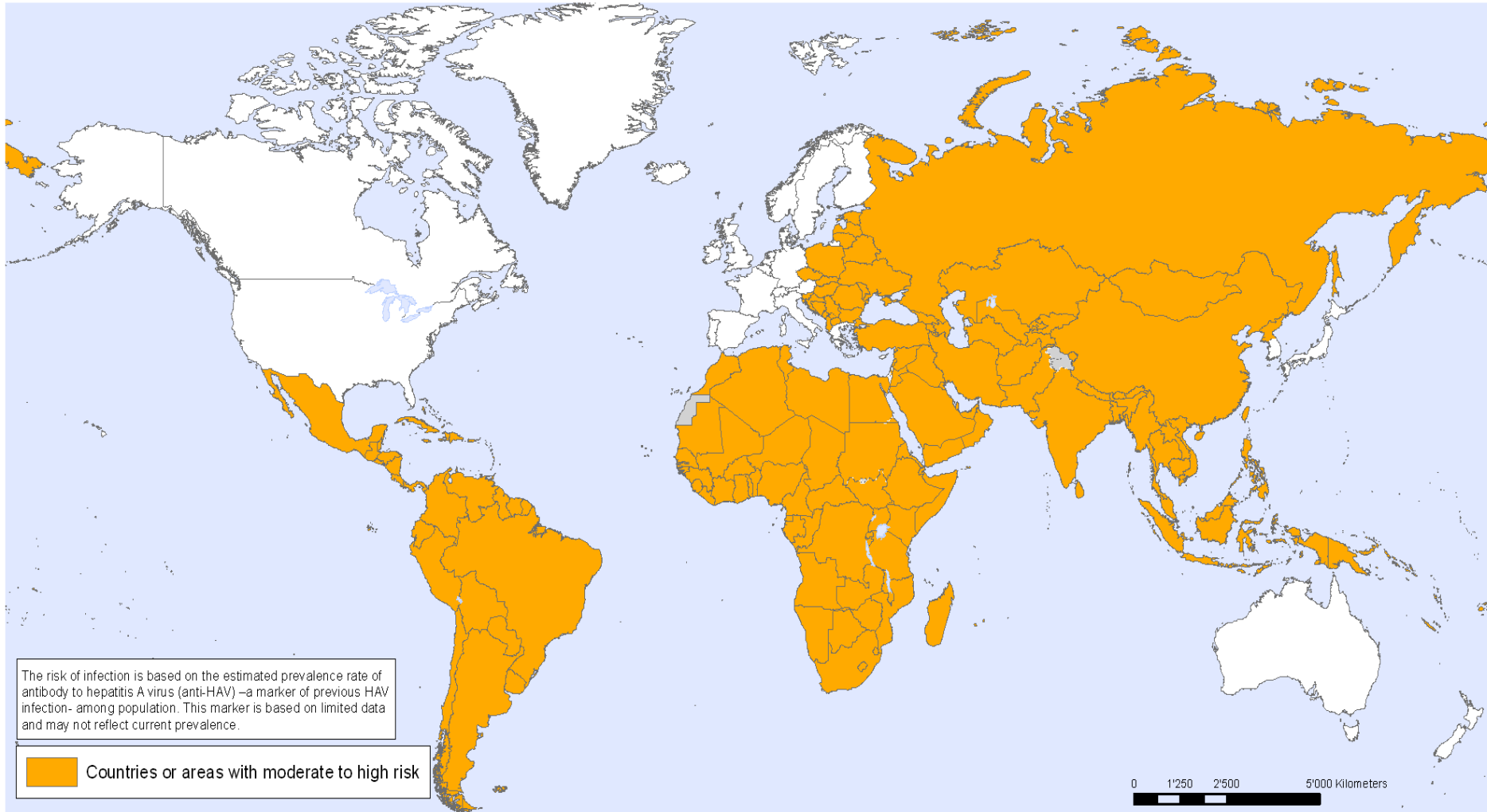
	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
VH A	264	284	348	673	723	930	772	211	240	183
akutní VH B	192	154	133	105	90	73	85	54	41	27
chronická á VH B	162	147	147	193	193	208	248	269	276	142
VH C	812	794	873	867	945	1103	992	1050	1138	771
VH E	163	258	218	299	409	339	344	272	268	223

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.

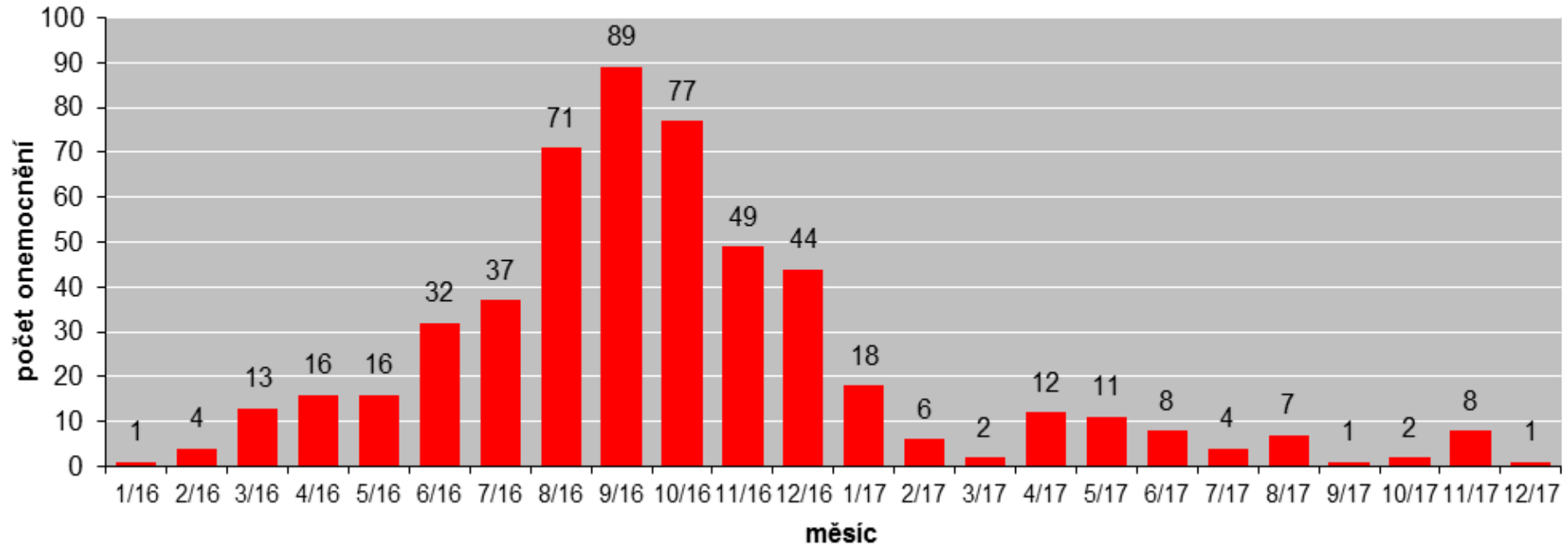
Data Source: World Health Organization. Jacobsen KH, Wiersma ST. Hepatitis A virus seroprevalence by age and world region, 1990 and 2005. *Vaccine* 2010 Sep;28(41):6653-7
Map Production: Public Health Information and Geographic Information Systems (GIS) World Health Organization



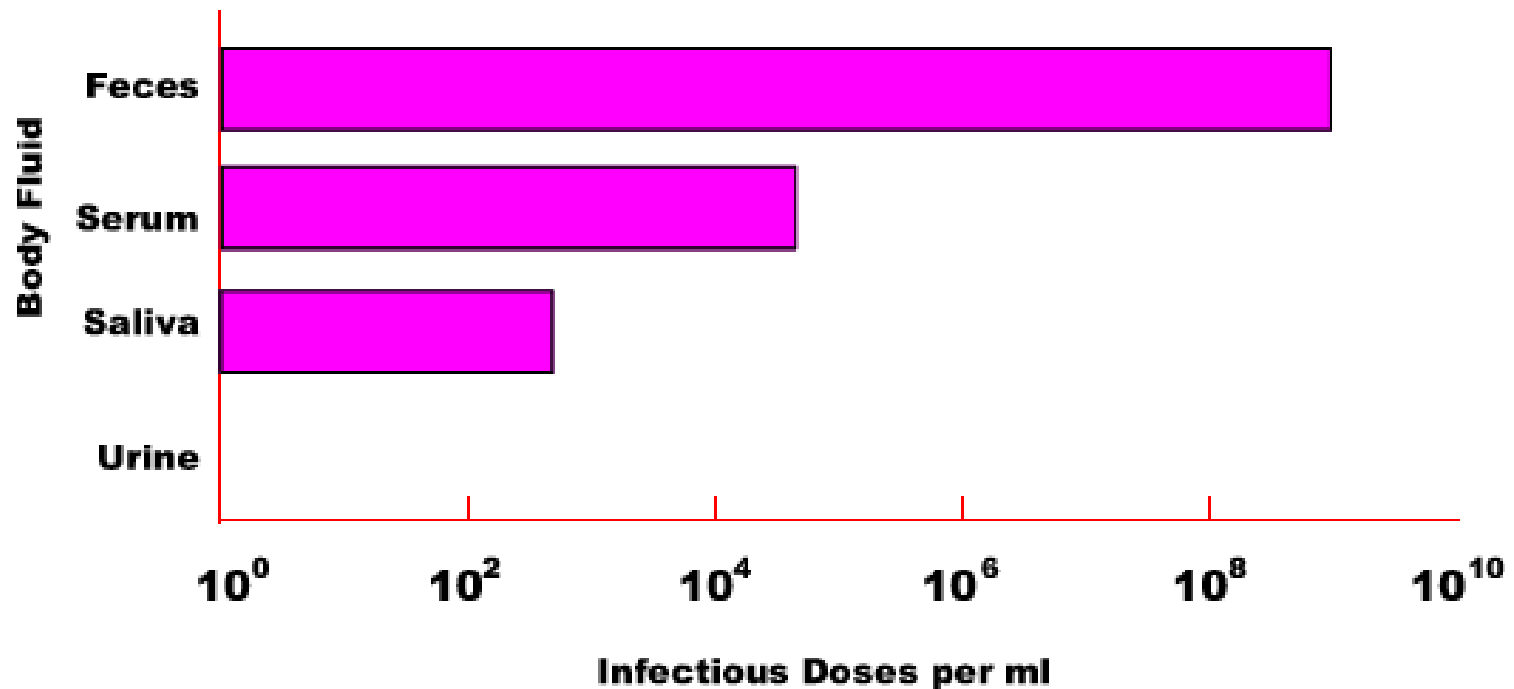
© WHO 2012. All rights reserved.

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

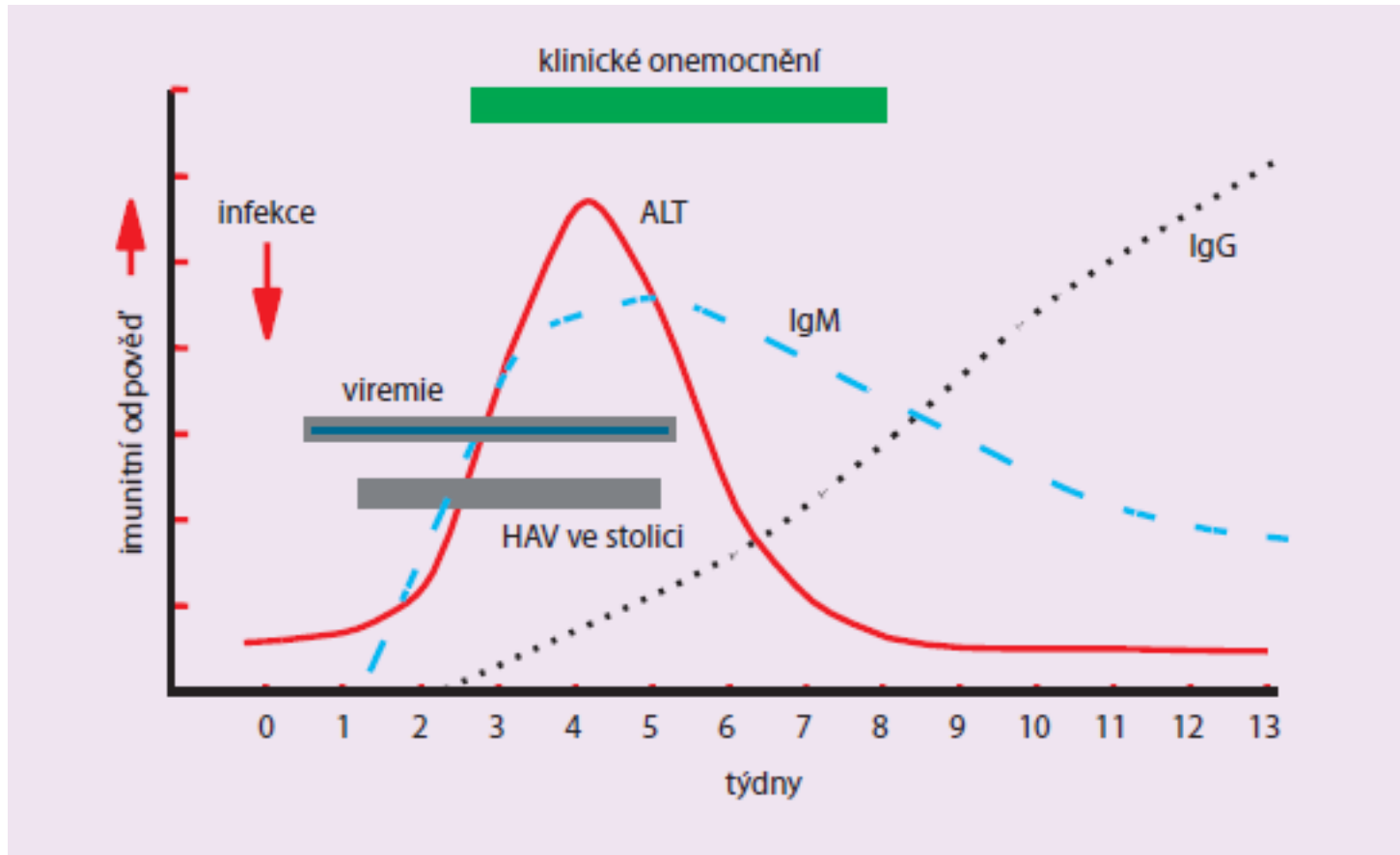
Prevence a profylaxe VH A

- 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

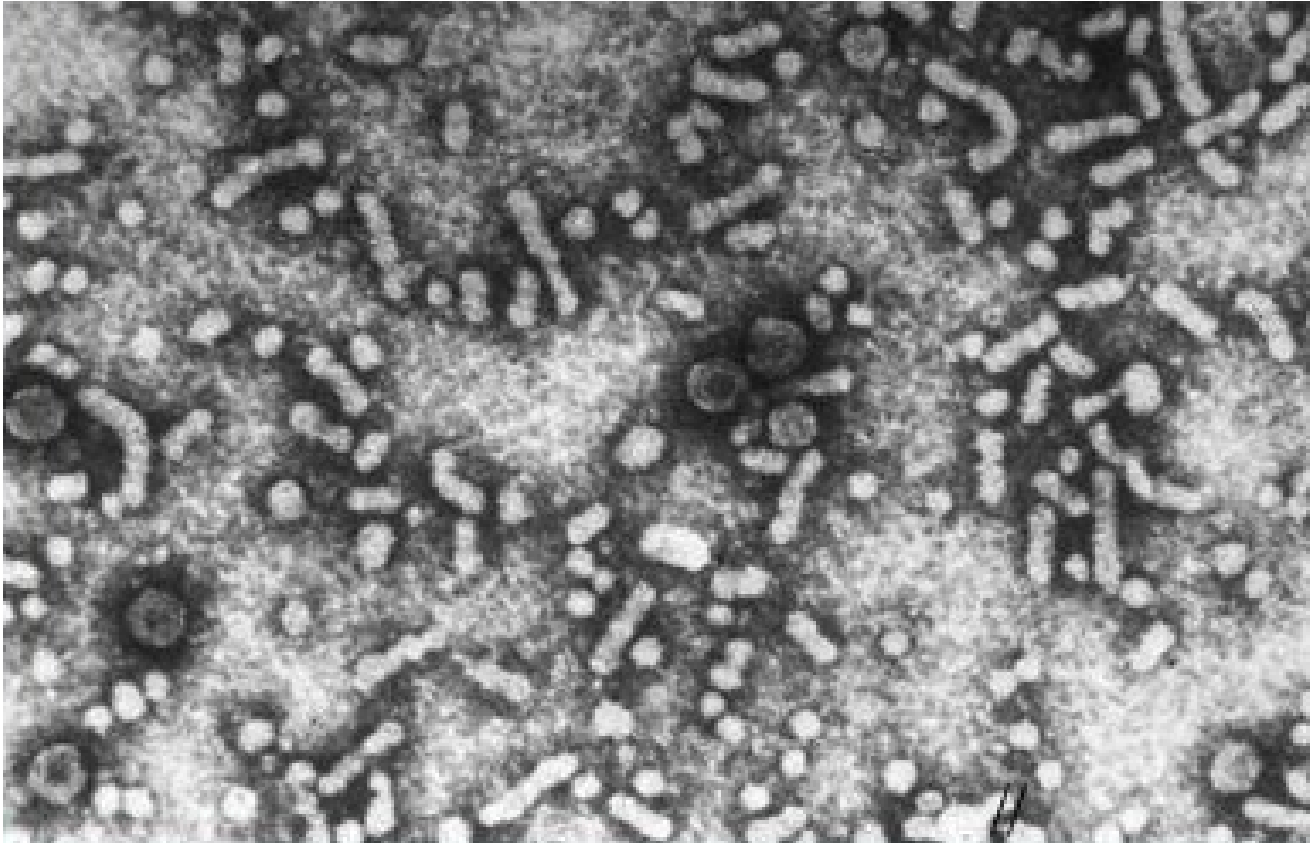
Sérologické nálezy u VH A



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

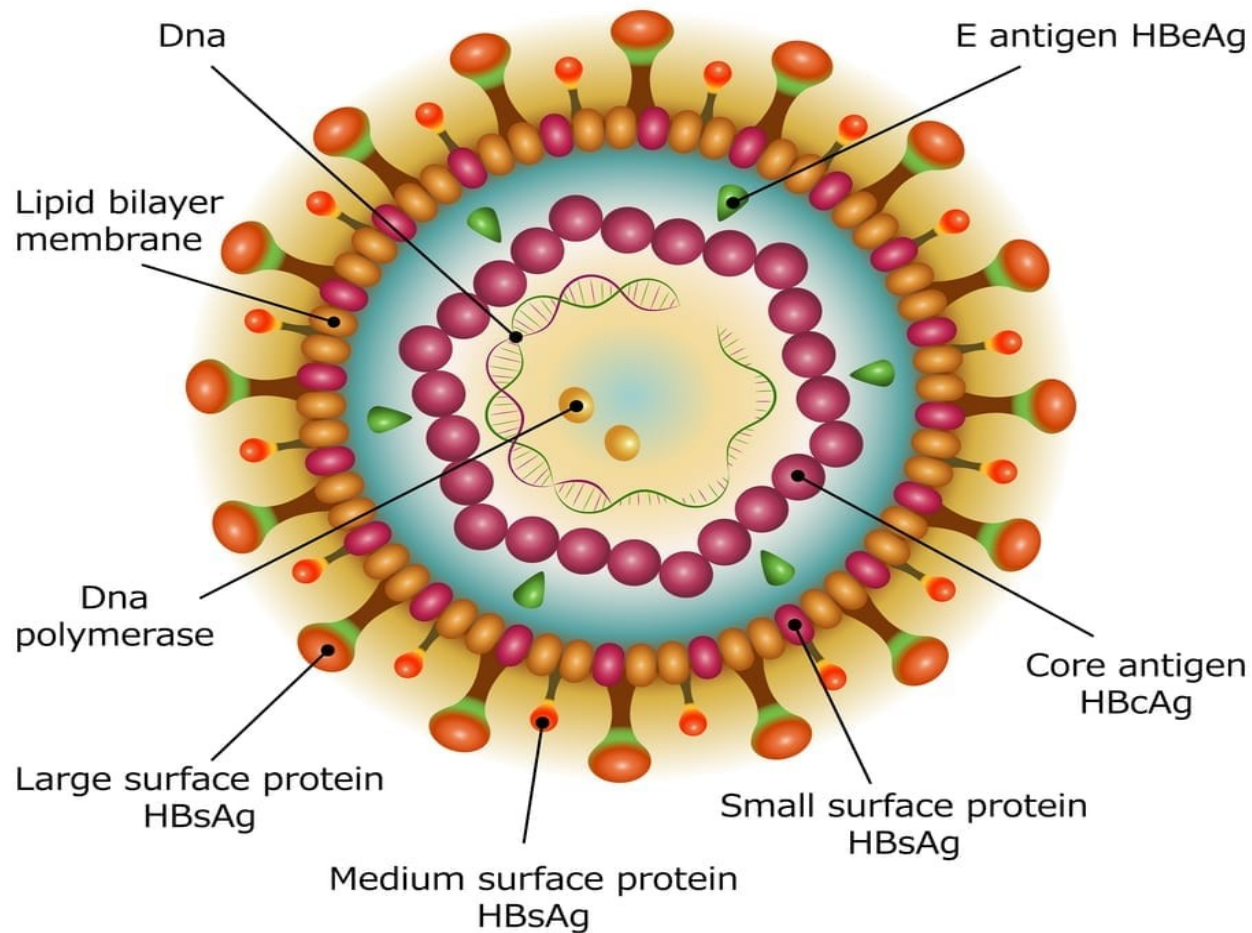


čeleď Hepadnaviridae, rod *Orthohepadnavirus*, obalený DNA, 42 nm,
9 genotypů (A-I), Evropa A,D, Asie B,C, několik subtypů

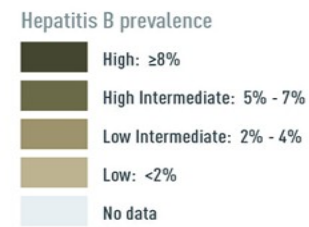
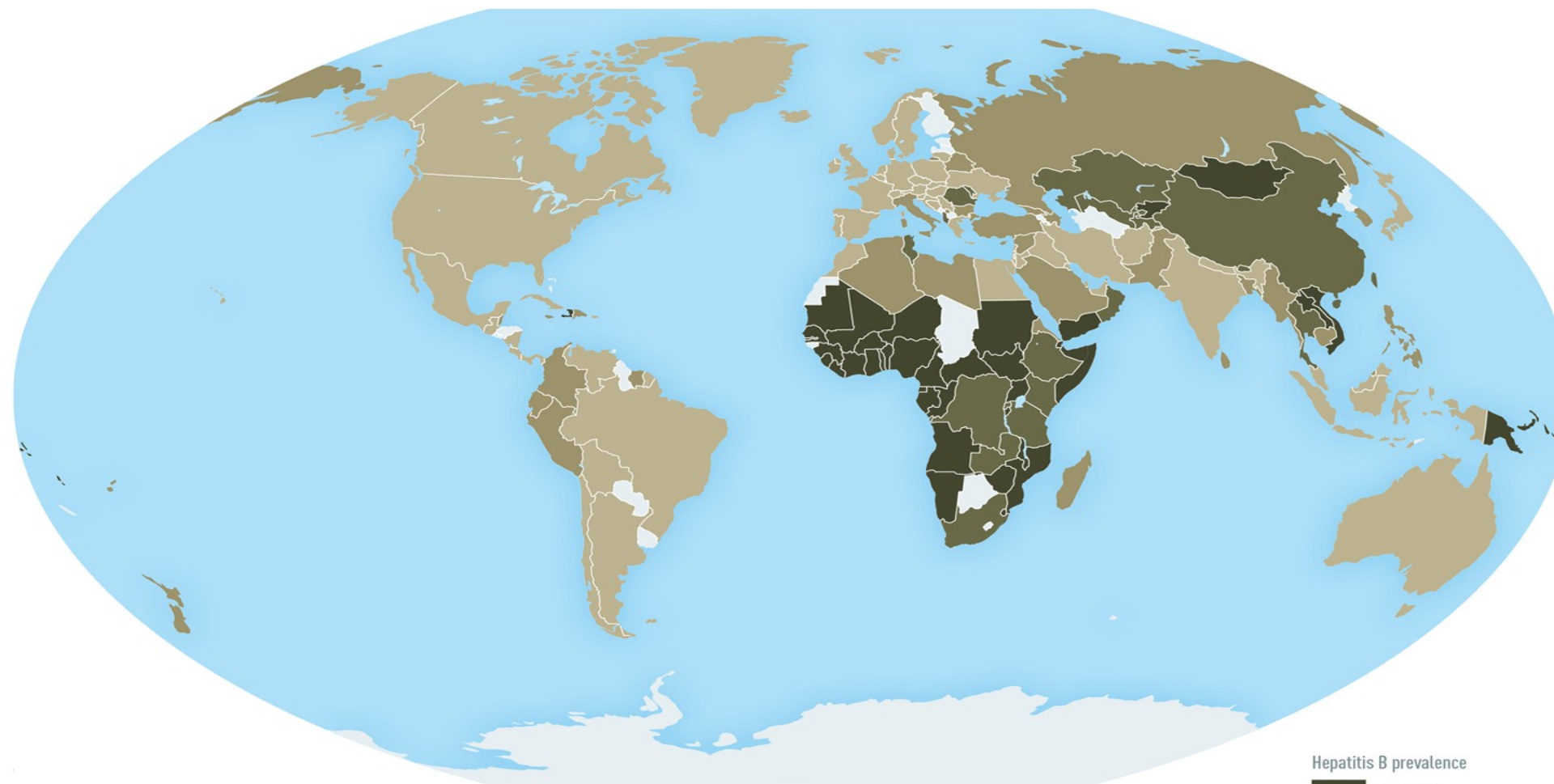
Struktura HBV

Hepatitis B Virus

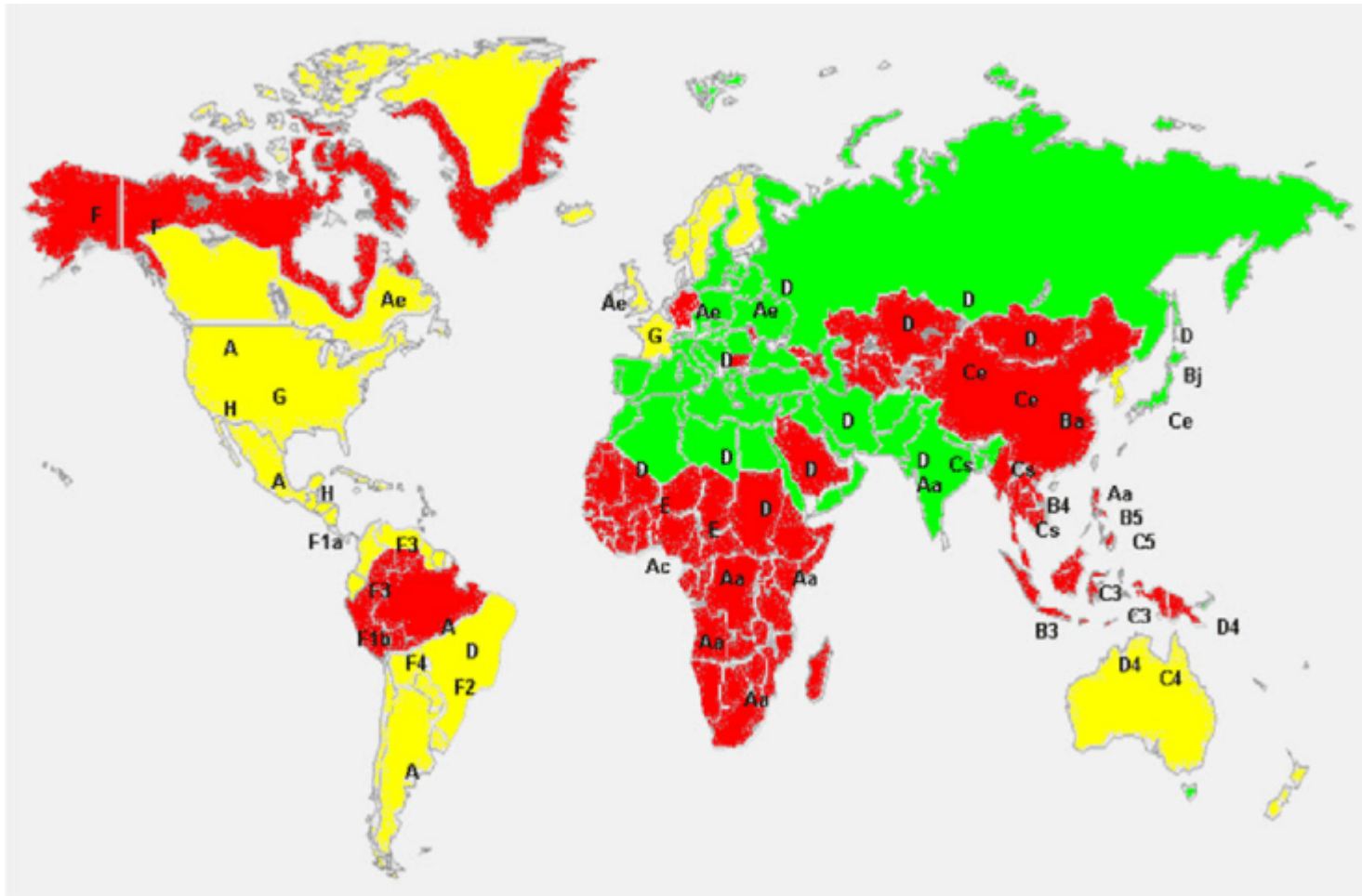
Baltimore Group VII (dsDNA-RT)



Globální výskyt chronické infekce HBV (CDC 2020)



Genotypy HBV



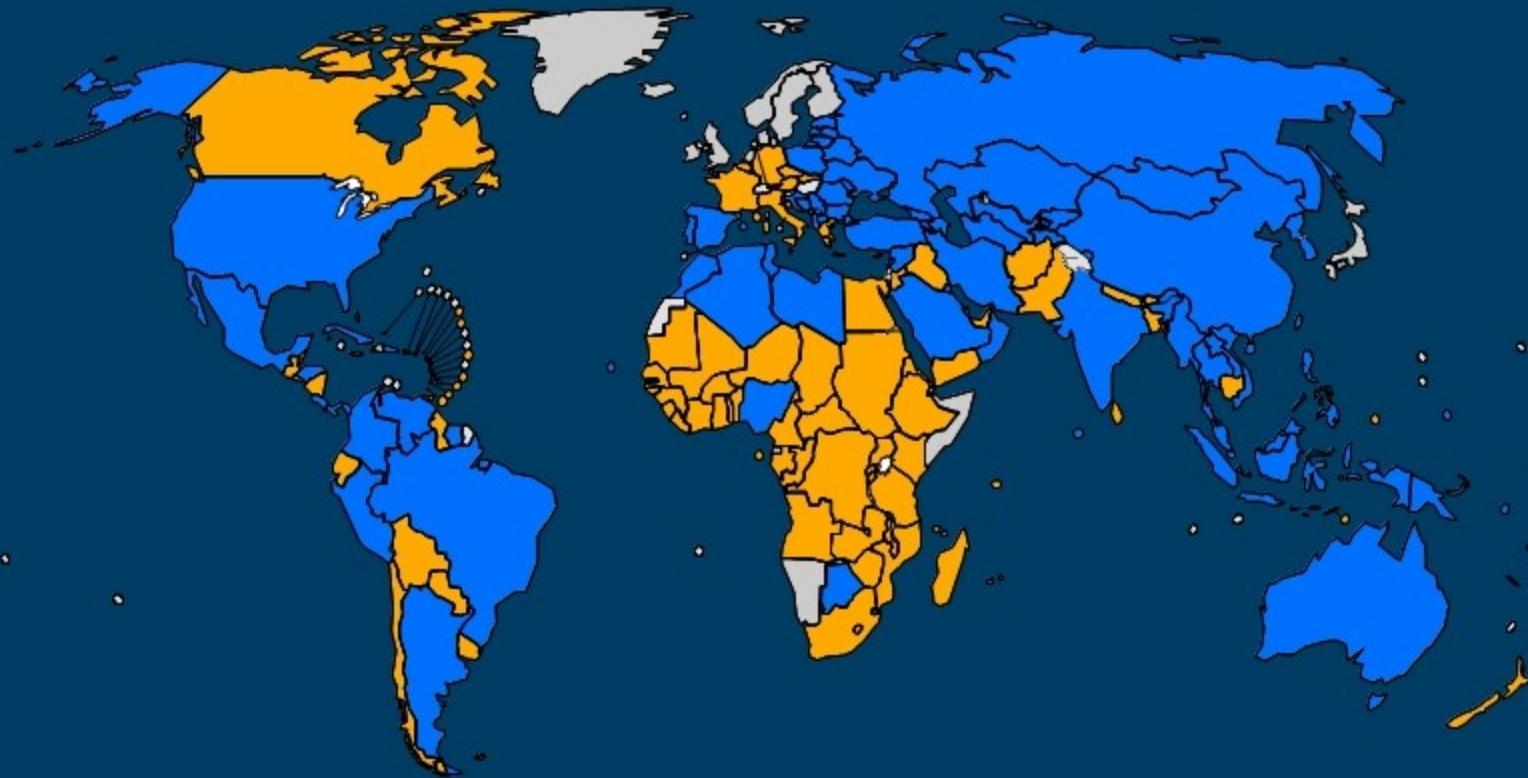
Virová hepatitida B ve světě

- 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

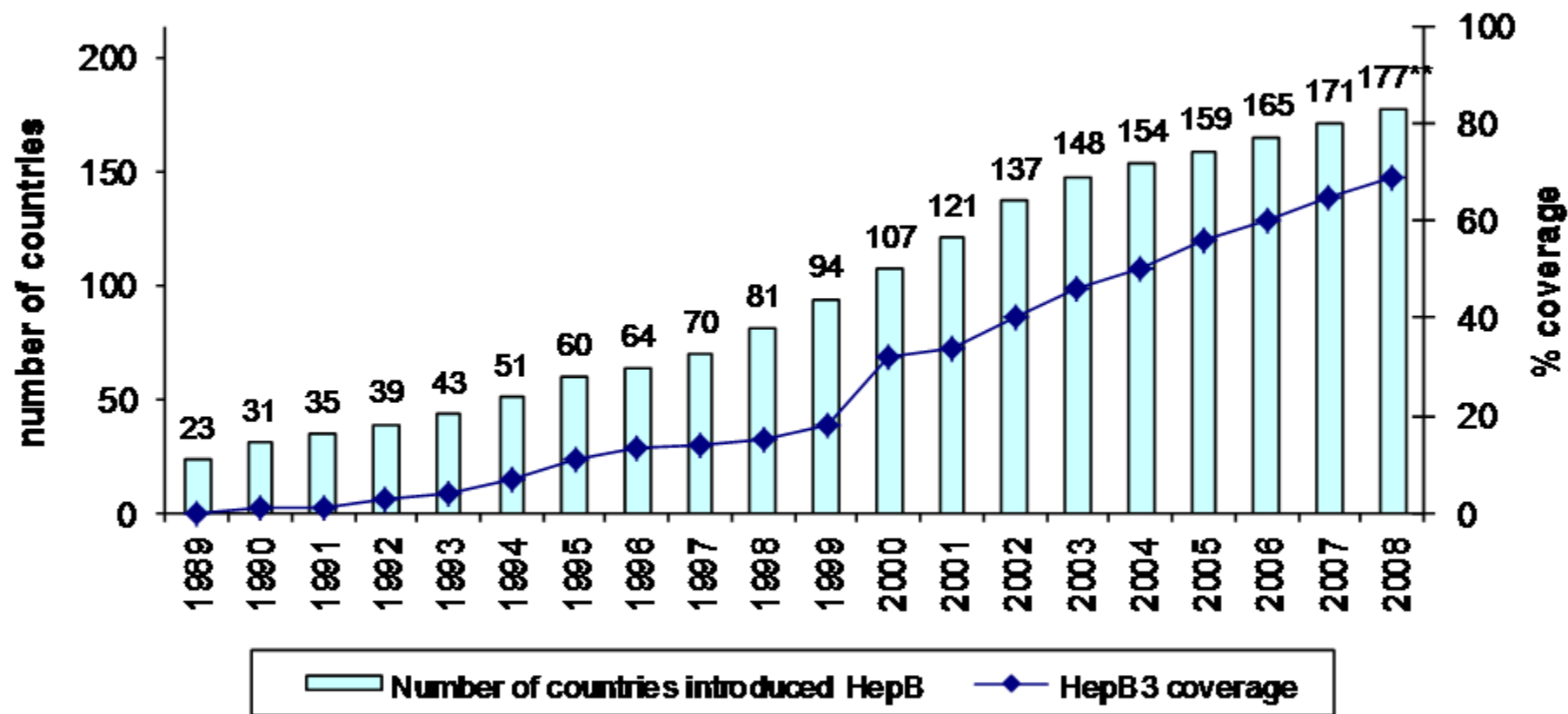
-  No HepB (16 countries¹ or 8%)
-  HepB no Birth Dose (92 countries² or 48%)
-  HepB with Birth Dose (85 countries³ or 44%)

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 endorsement of any specific jurisdiction 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 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



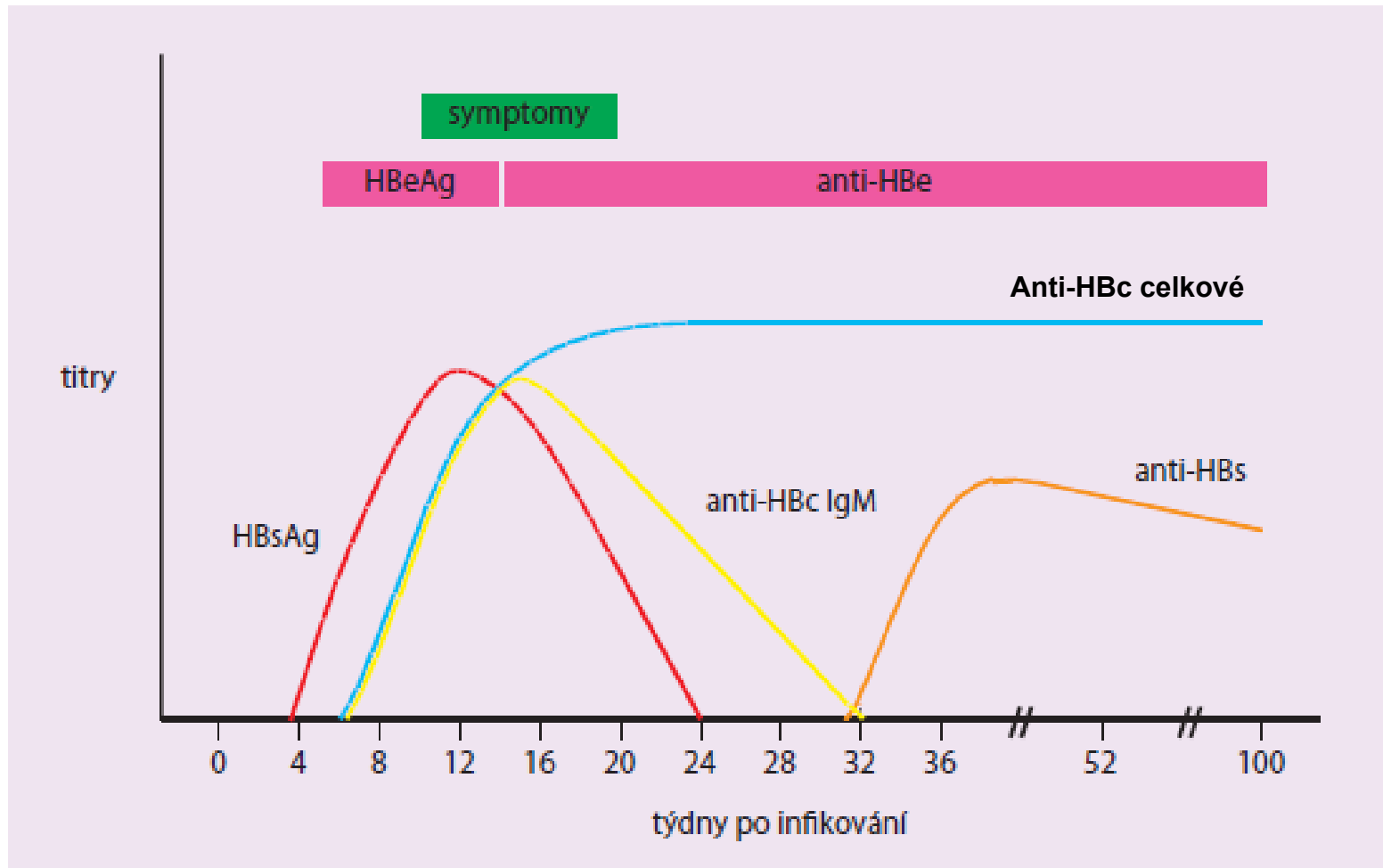
Epidemiologie HBV

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

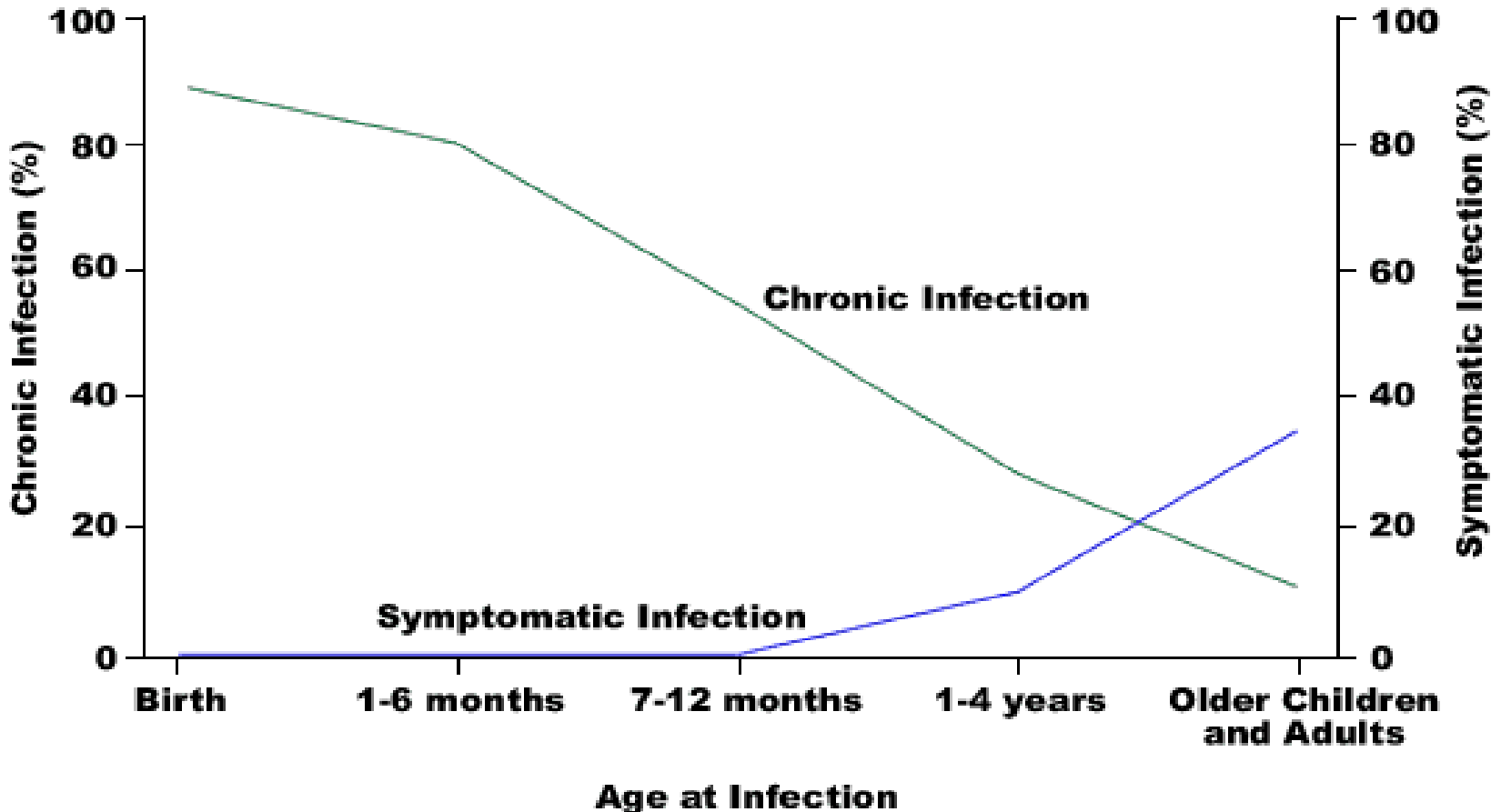
Klinický obraz VH B

- 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%

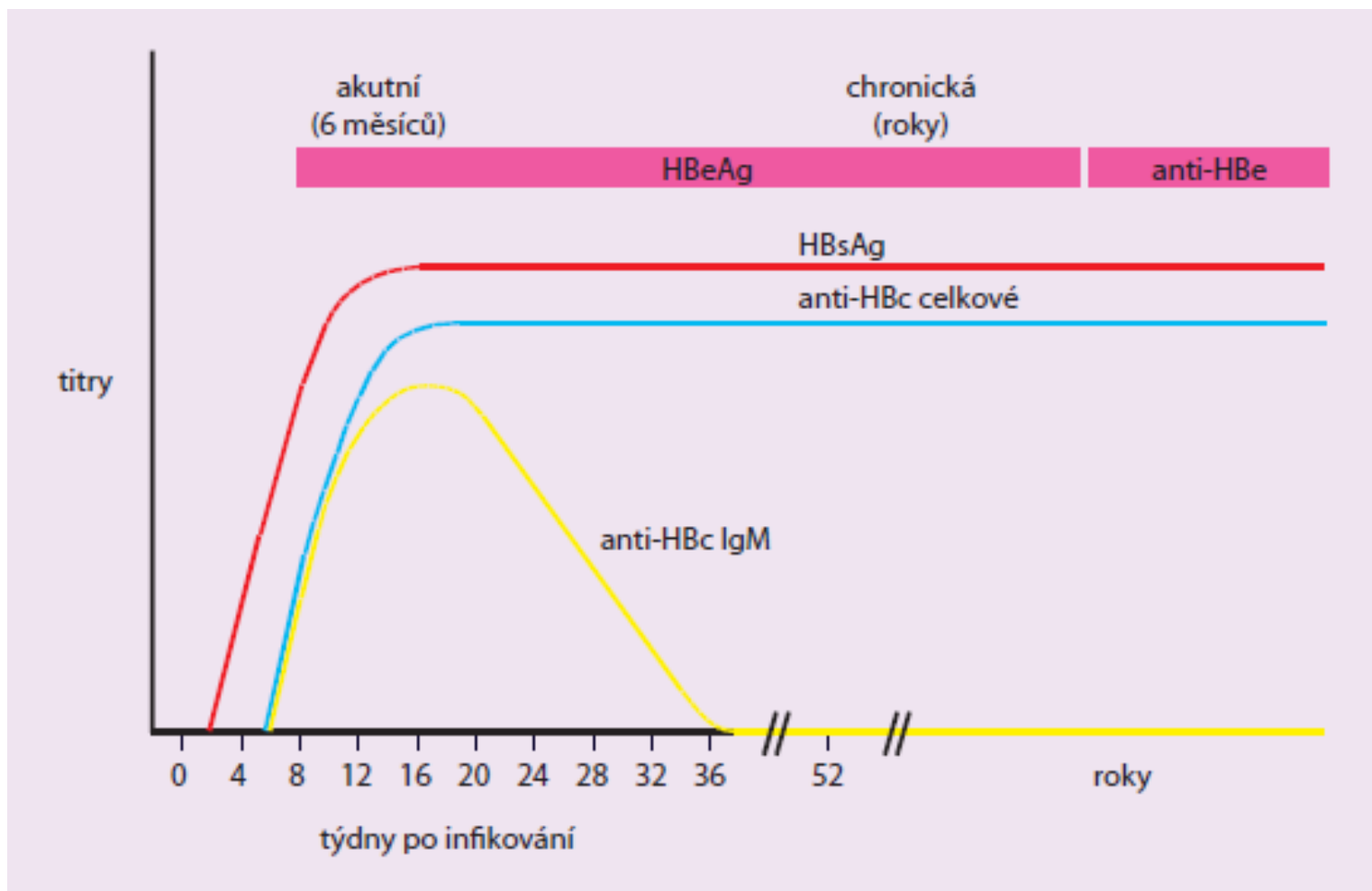
Akutní hepatitida B bez přechodu do chronicity



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!

Zlepšení jaterní histologie

Pokles sérové HBV DNA

Prevence
vzniku CIH,
HCC a smrti

Pro většinu pacientů je
nutná celoživotní léčba k
dosáhnutí těchto cílů

Sérokonverze

(HBeAg/anti-HBe, HBsAg/anti-HBs)

Normalizace ALT

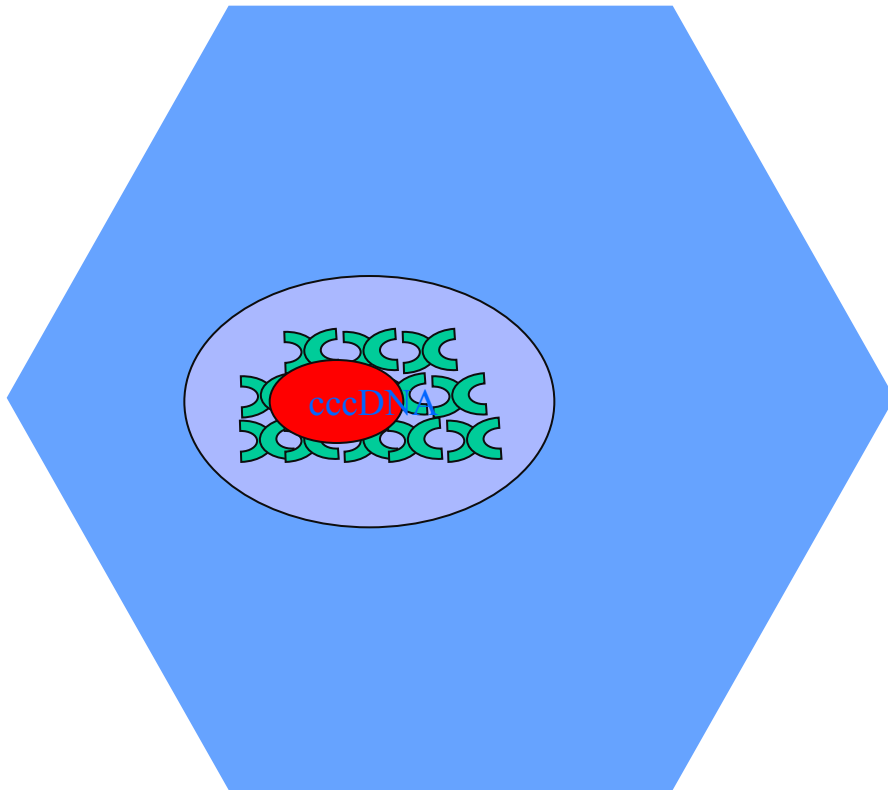
Současné možnosti léčby chronické hepatitidy B

- 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)

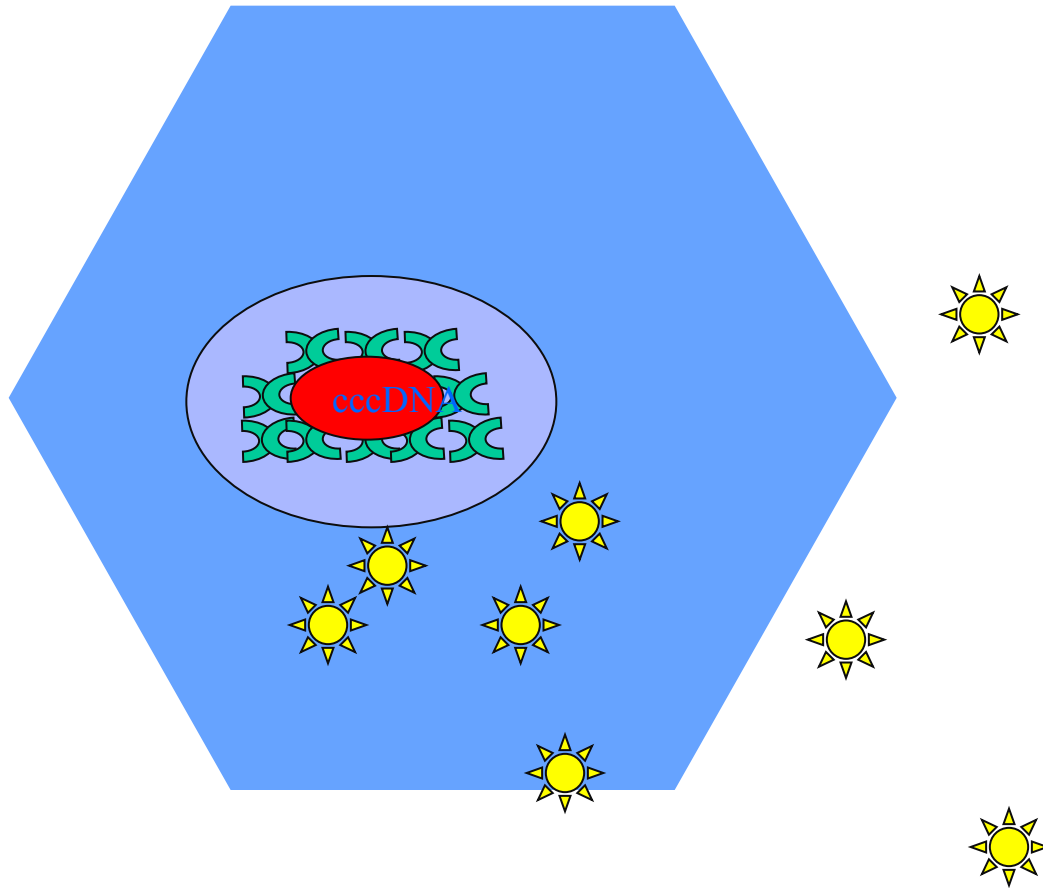
- ✓ virová nukleová kyselina perzistuje trvale v hepatocytech ve formě tzv. cccDNA, a to i u pacientů, kteří se stali HBsAg negativními
- ✓ k úplné eliminaci HBV nikdy nedojde (ani spontánně, ani léčbou)
- ✓ stav dříve nazývaný eliminací viru je jen účinnou imunitní kontrolou replikace s poklesem virémie 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 !

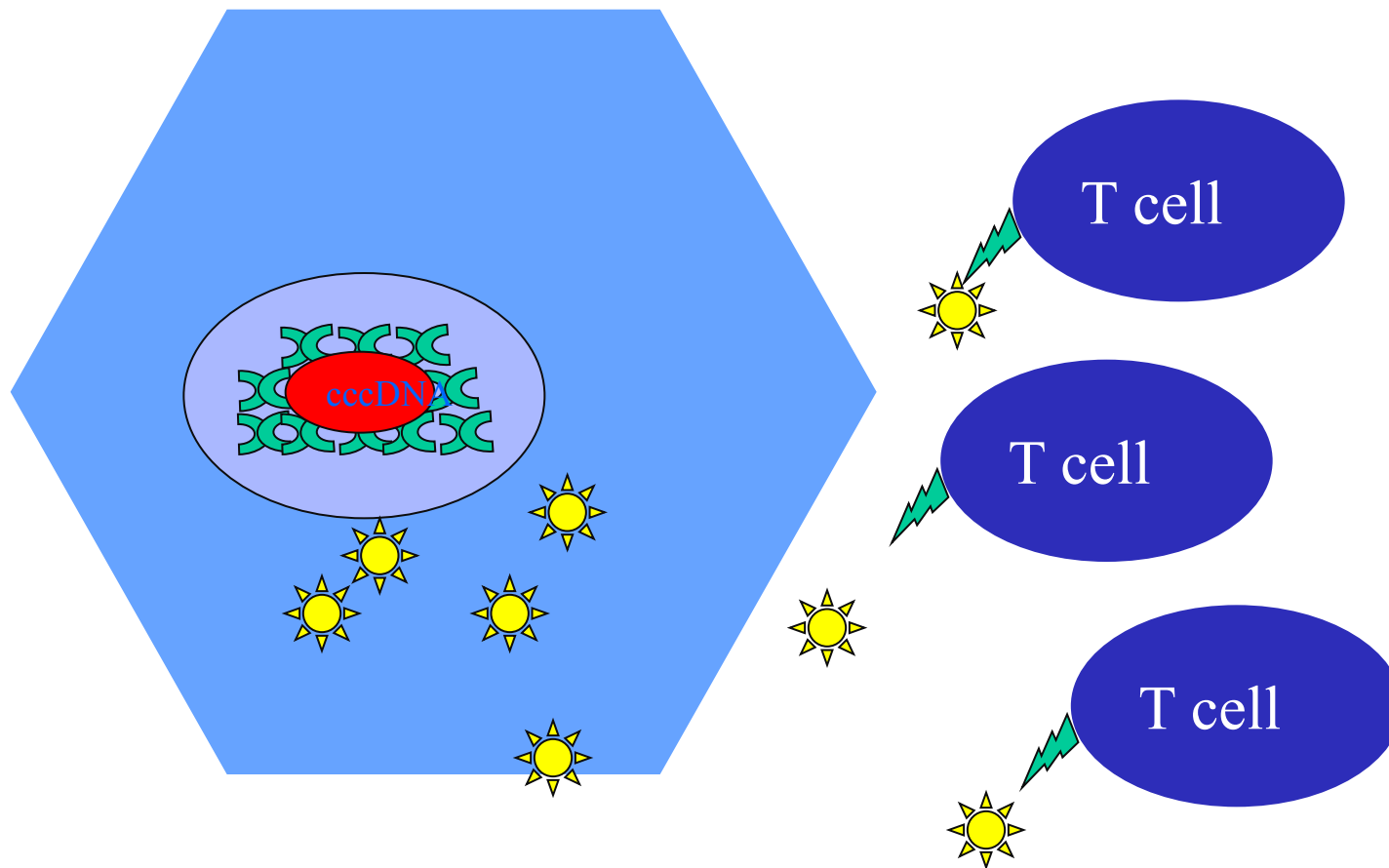


- Stav imunitní kontroly, nikoliv trvalé vyléčení
- Přetrvávání cccDNA v jádrech infikovaných hepatocytů

Z infekce HBV se nelze zcela vyléčit !

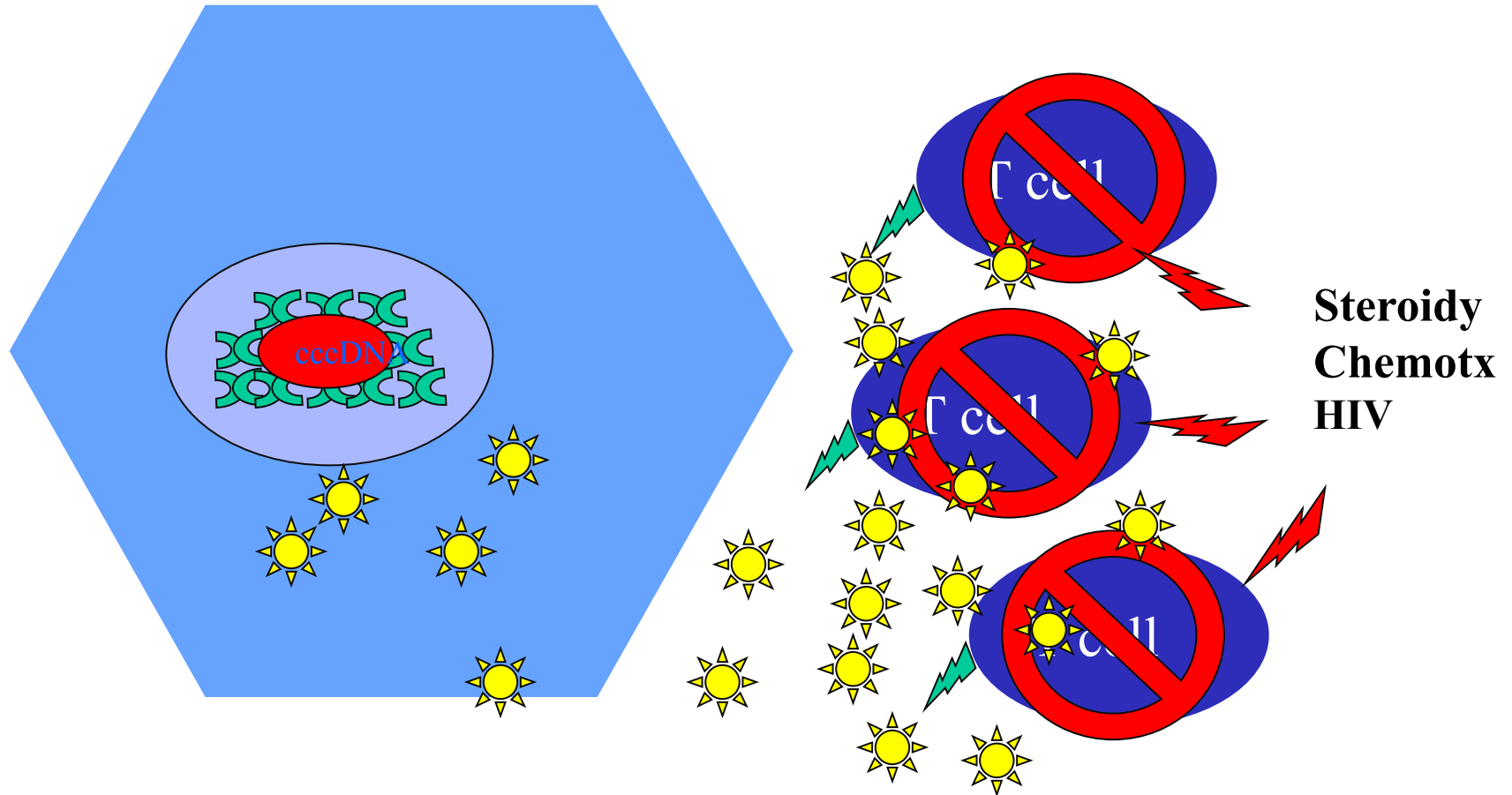


Z infekce HBV se nelze zcela vyléčit !

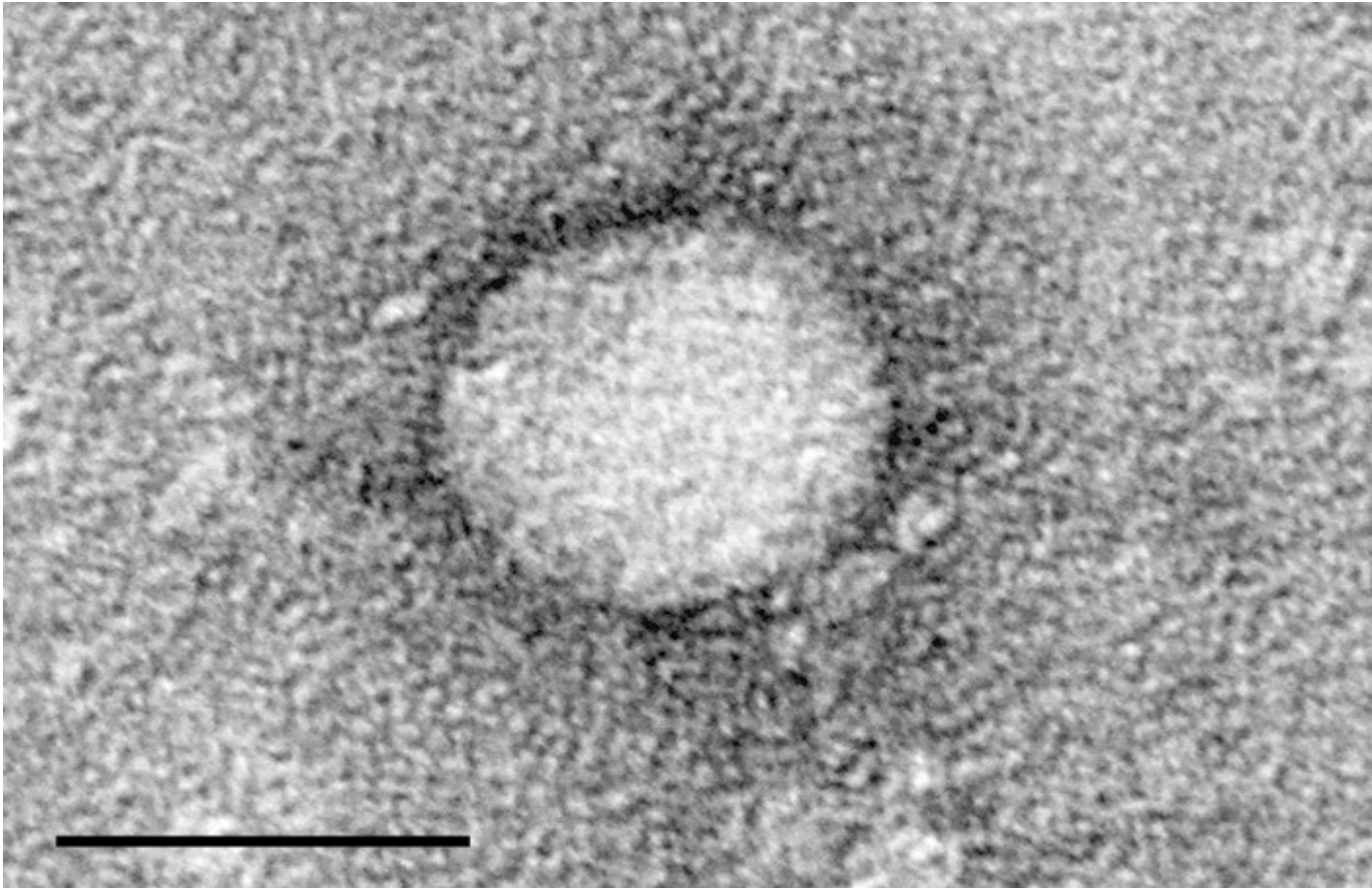


Vliv imununosuprese

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

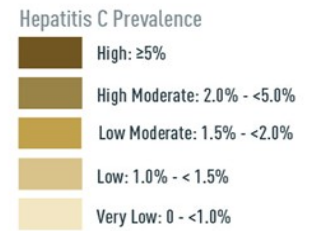
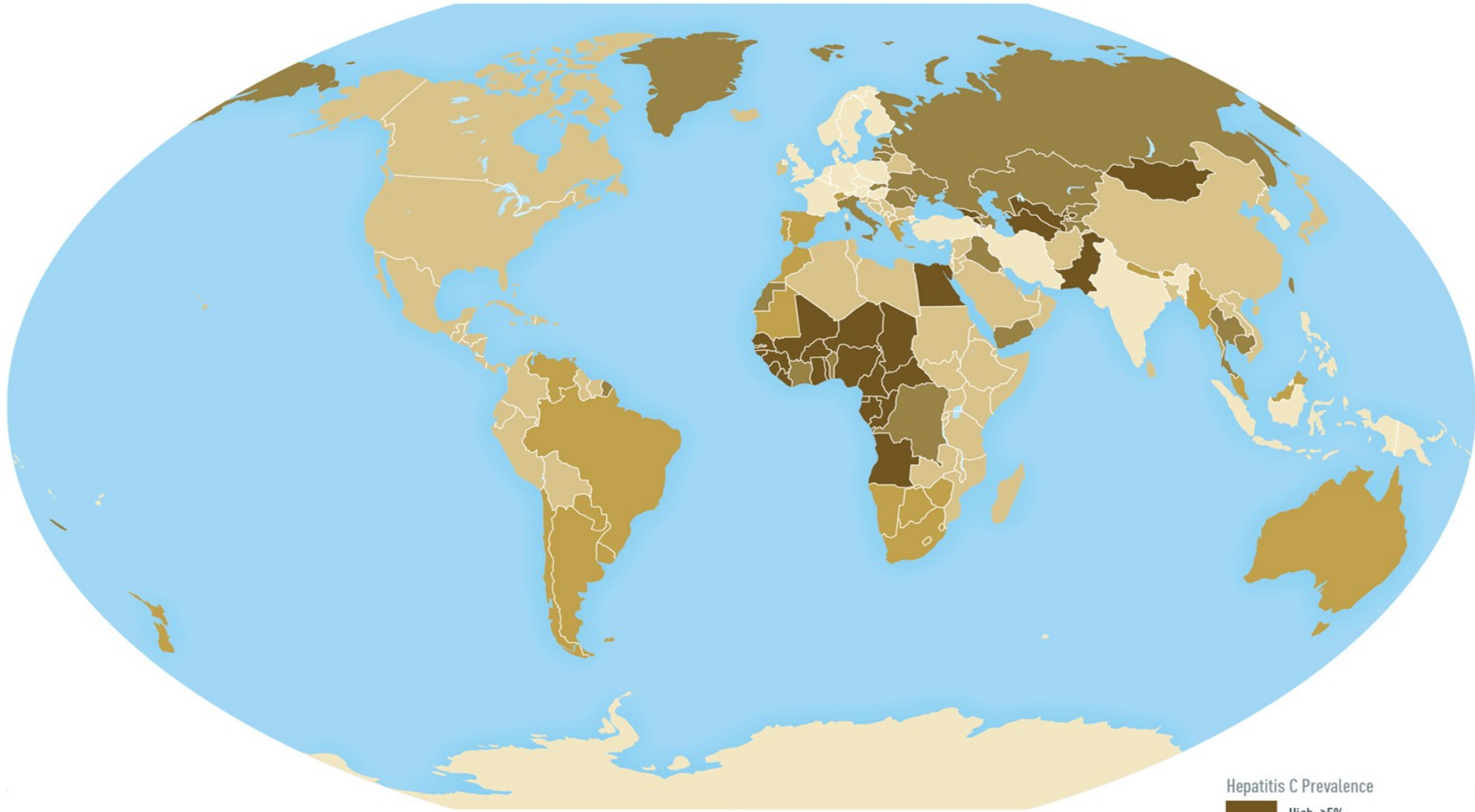


Virus hepatitidy C



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

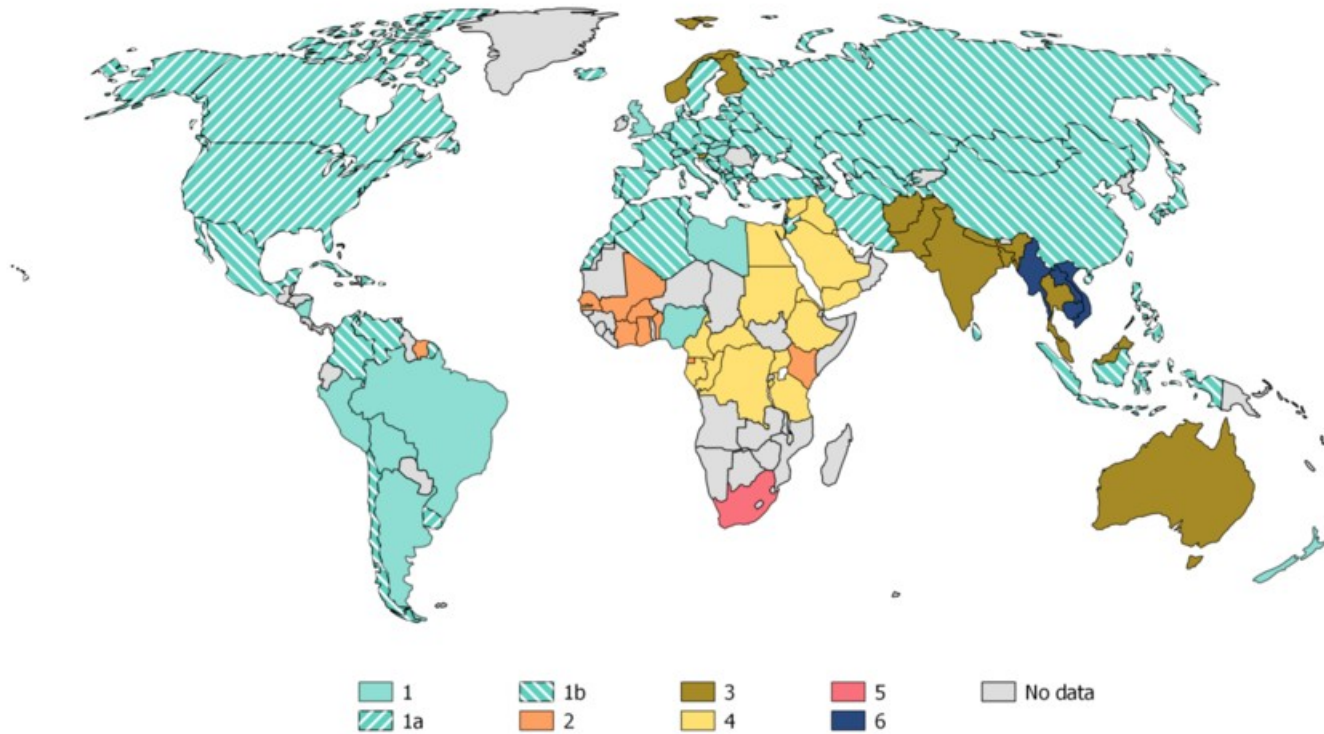
Globální distribuce HCV (CDC 2020)



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)

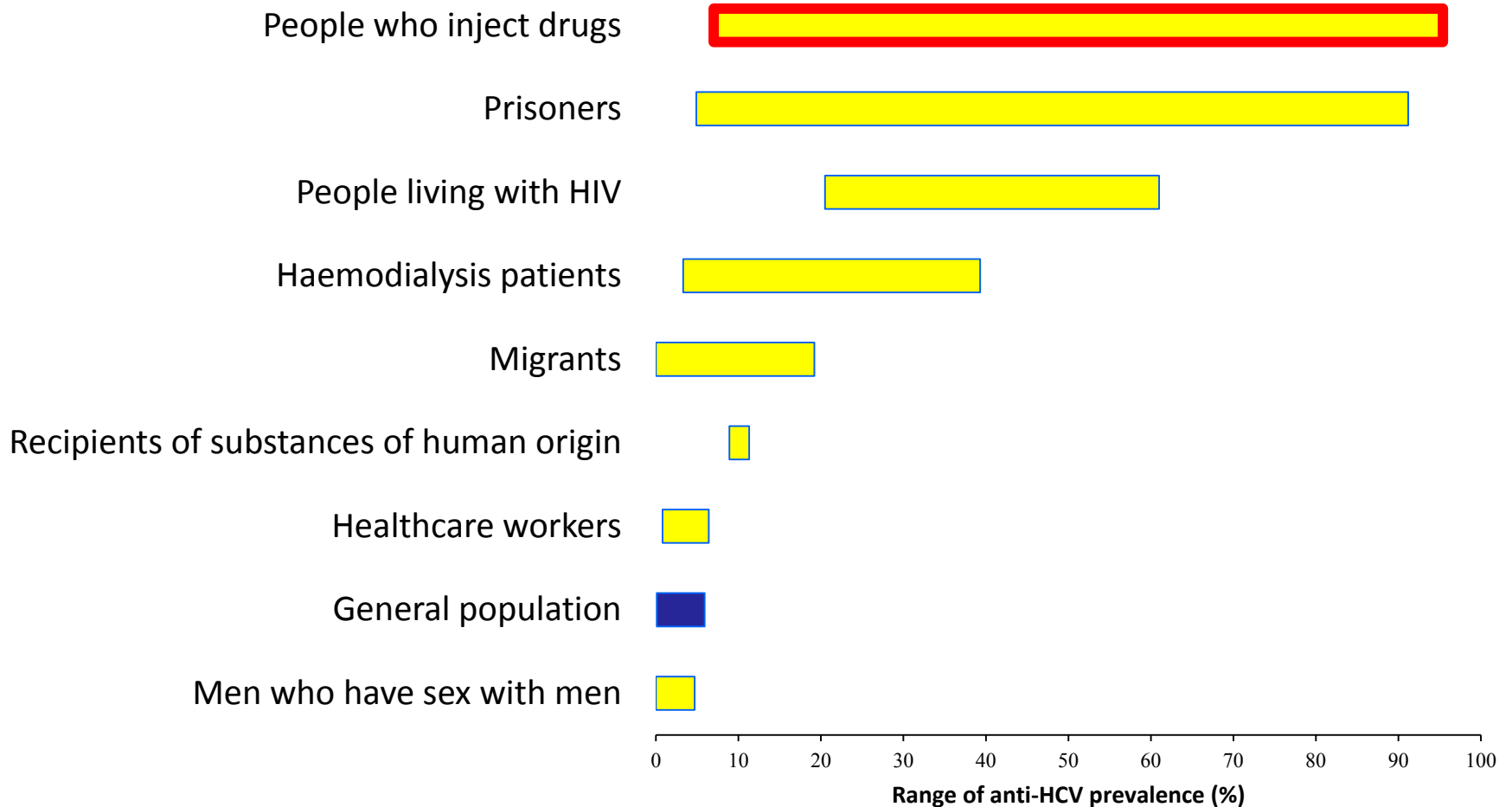
Dvě hlavní rizikové skupiny

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, endokrinologické, cévní choroby a řada dalších)

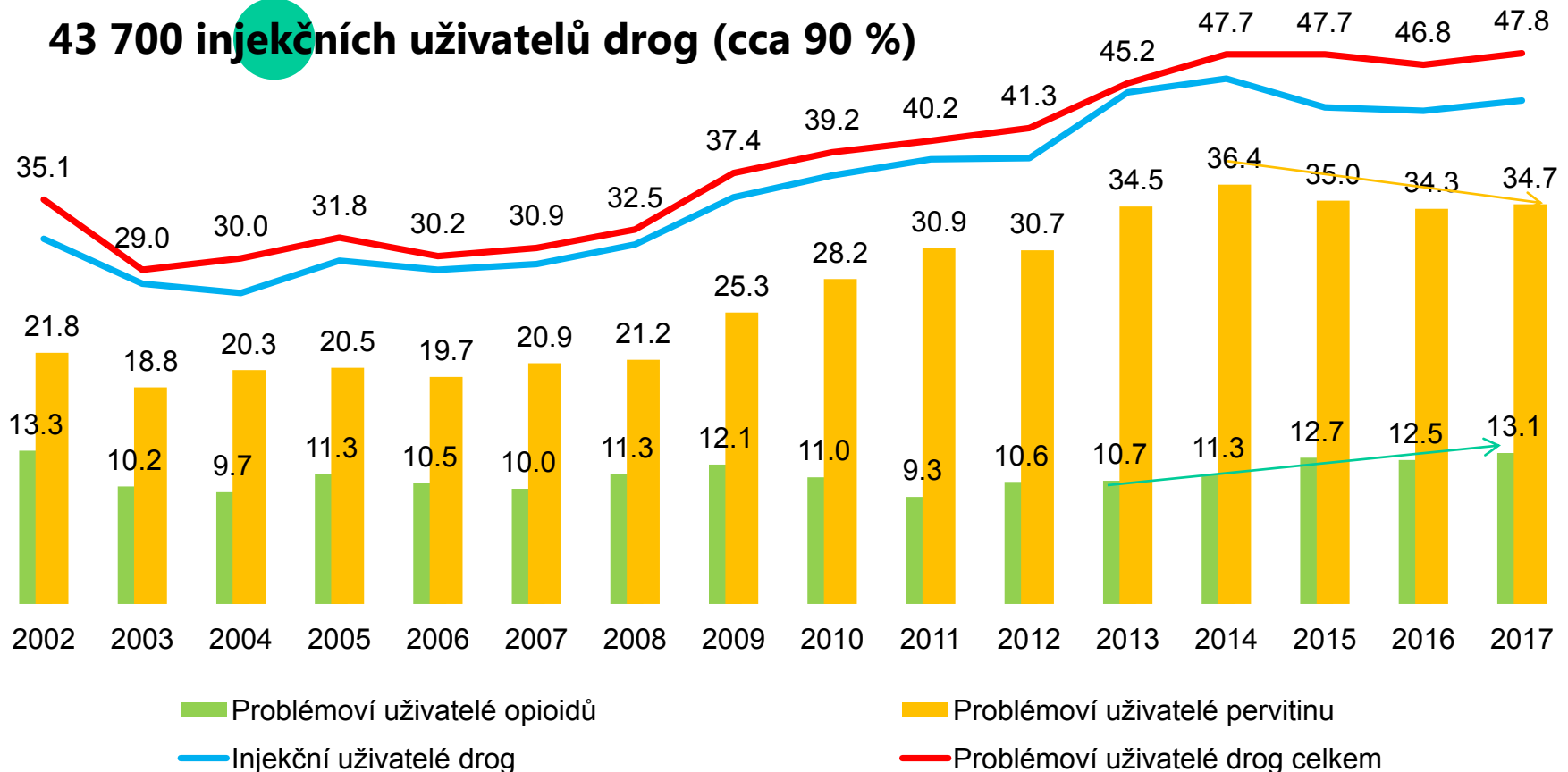
Prevalence HCV v rizikových skupinách obyvatelstva v zemích EU/EEA



Problémové užívání drog: trendy v ČR

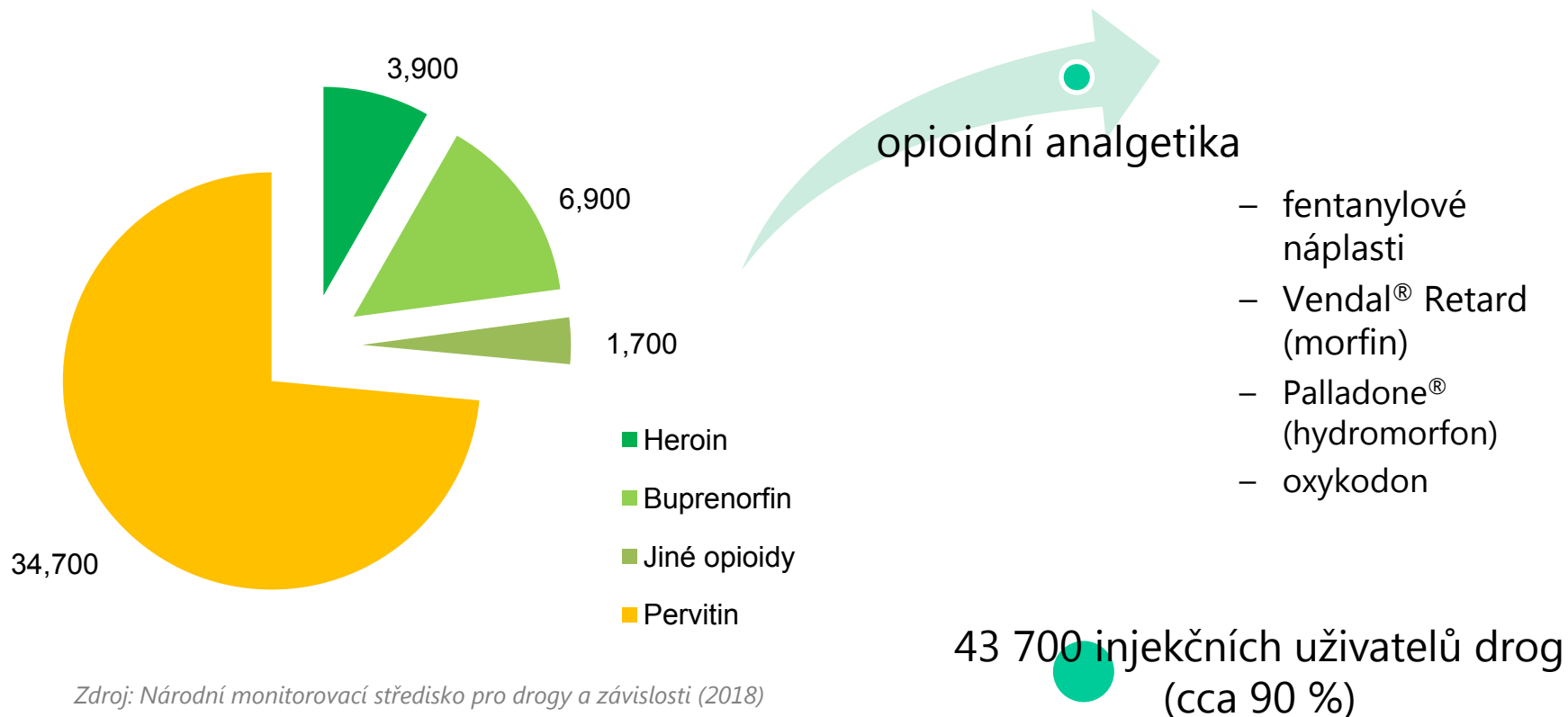
stabilní počet asi 48 000 narkomanů

43 700 injekčních uživatelů drog (cca 90 %)

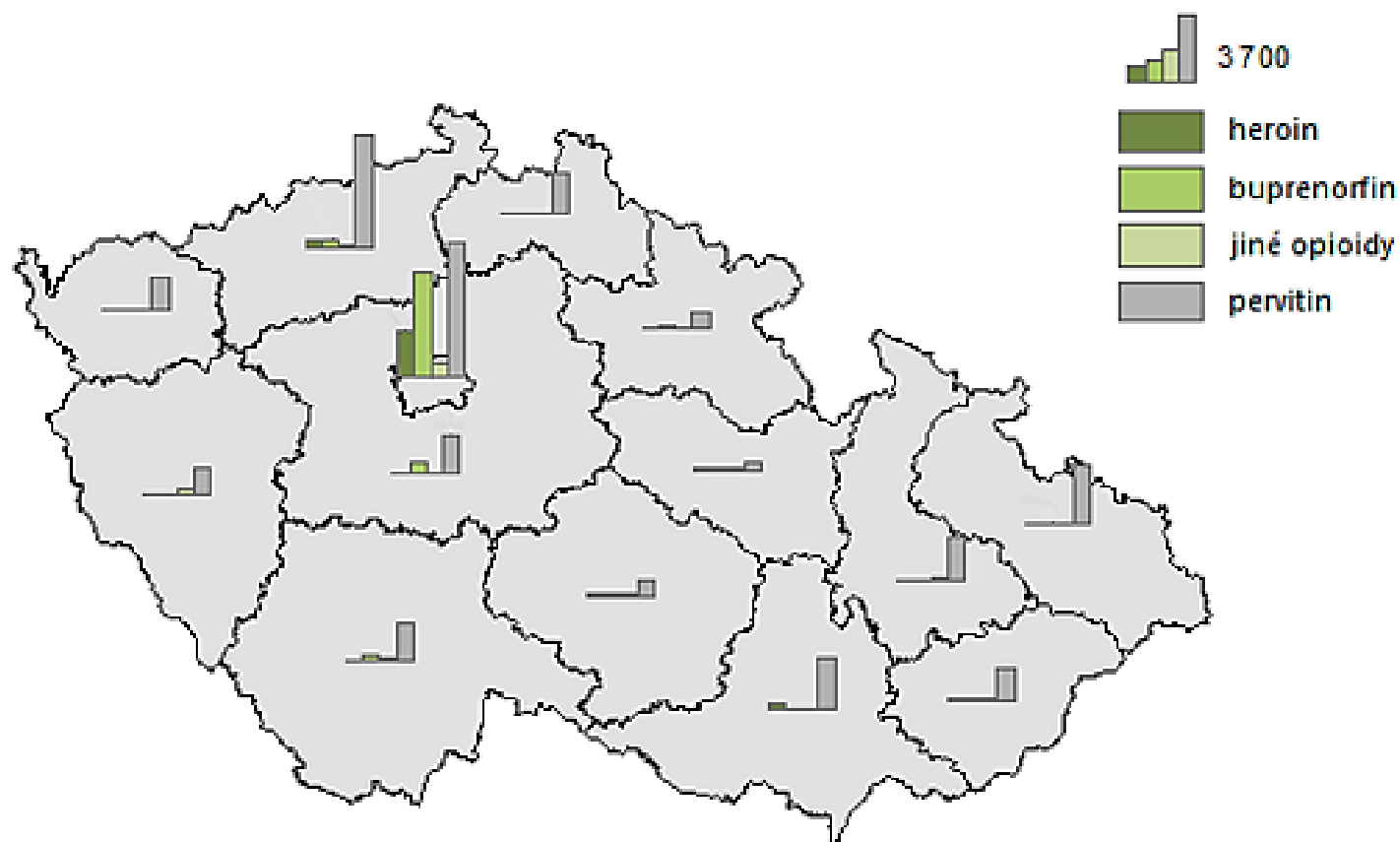


Problémové užívání drog (2017)

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

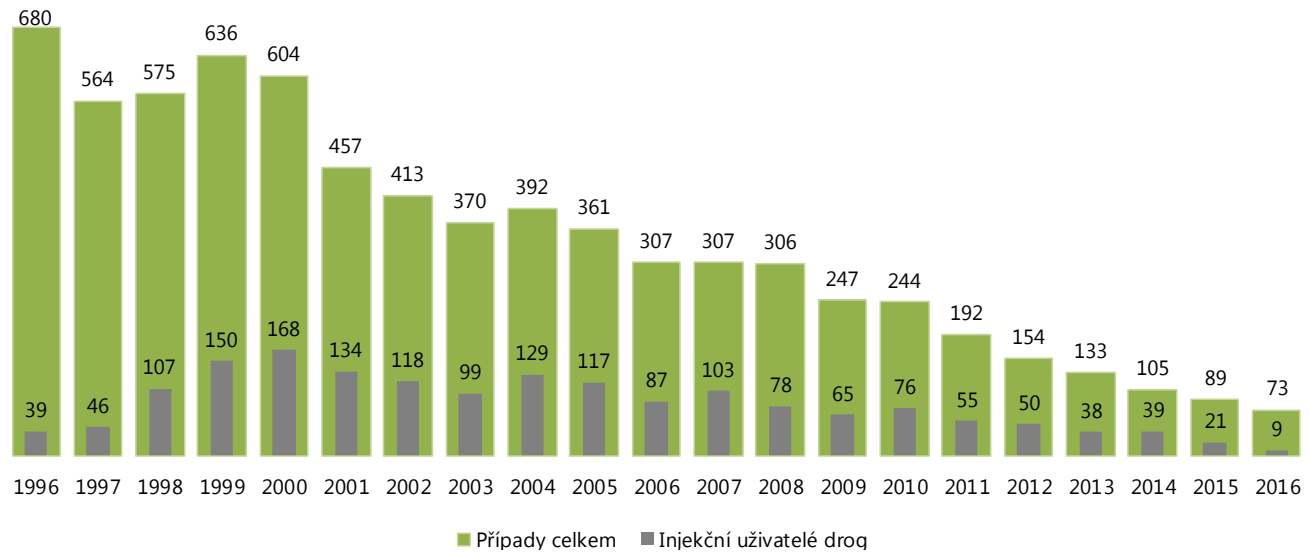


Problémové užívání opiátů a pervitinu

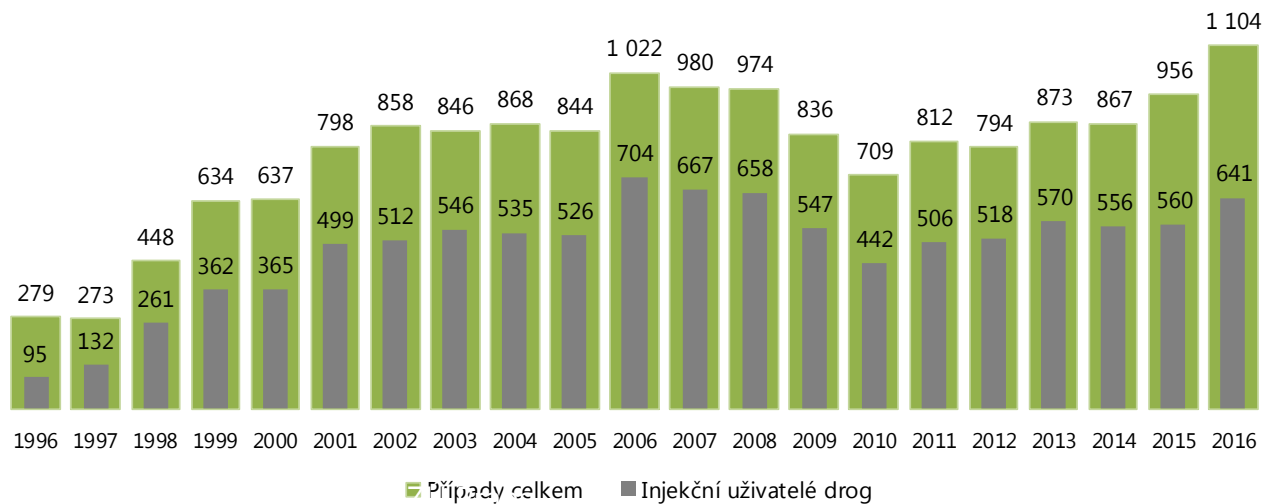


Infekční nemoci spojené s užíváním drog – nově diagnostikované případy

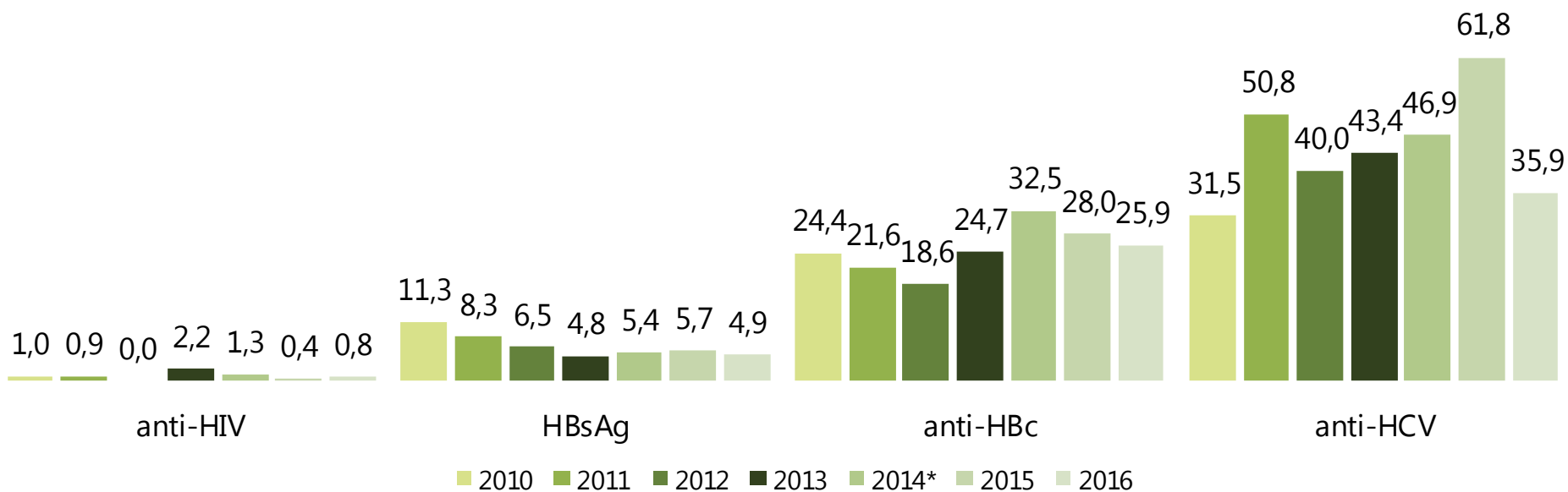
Akutní VHB



Akutní a chronická VHC



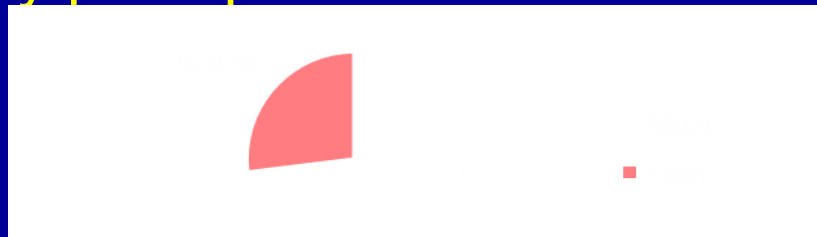
Infekční nemoci spojené s užíváním drog: promořenost



Zdroj: GŘ VS

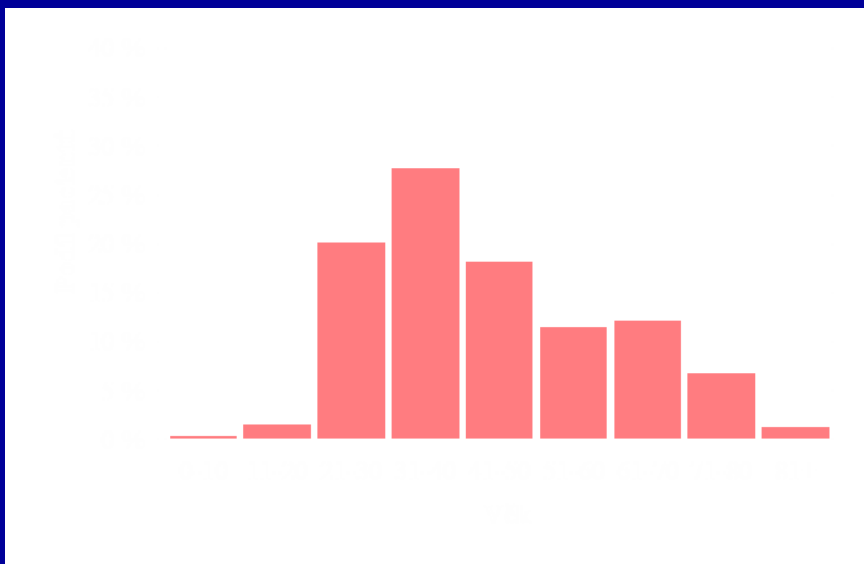
Demografický profil pacientů s HCV v roce 2018

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)

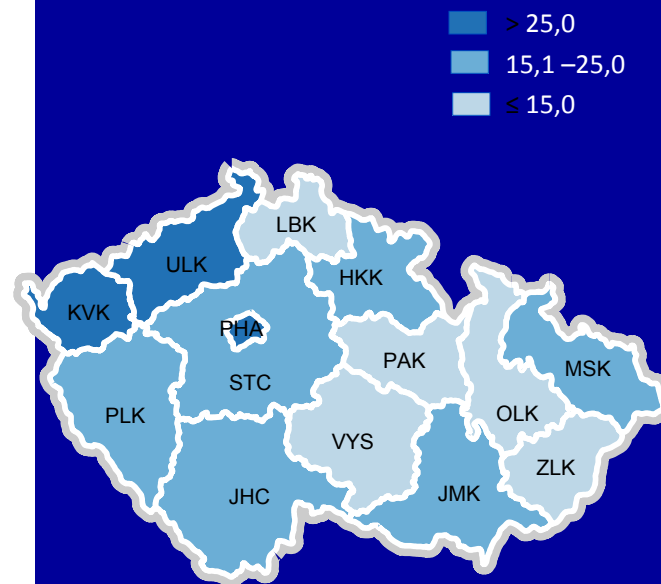
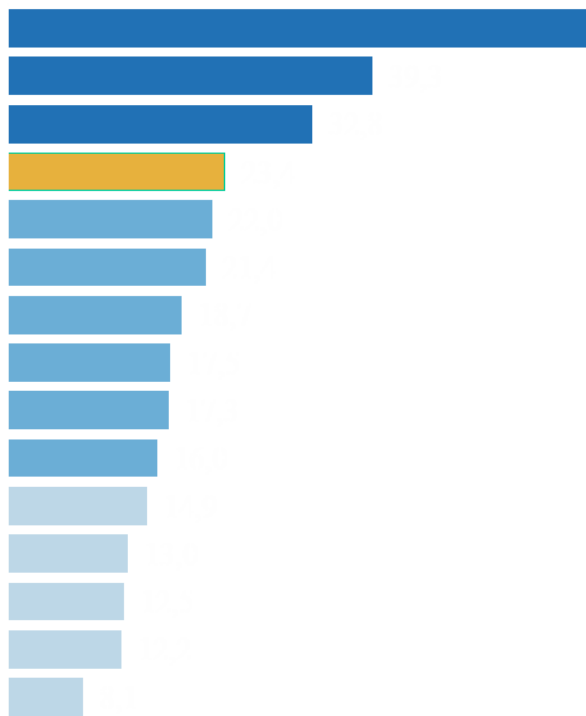


Průměrný věk činí 39,3 (+/-11,8) let u mužů a 44,2 (+/-16,0) u žen; medián je 38 (24; 63) let a 41 (23; 73) let u žen

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

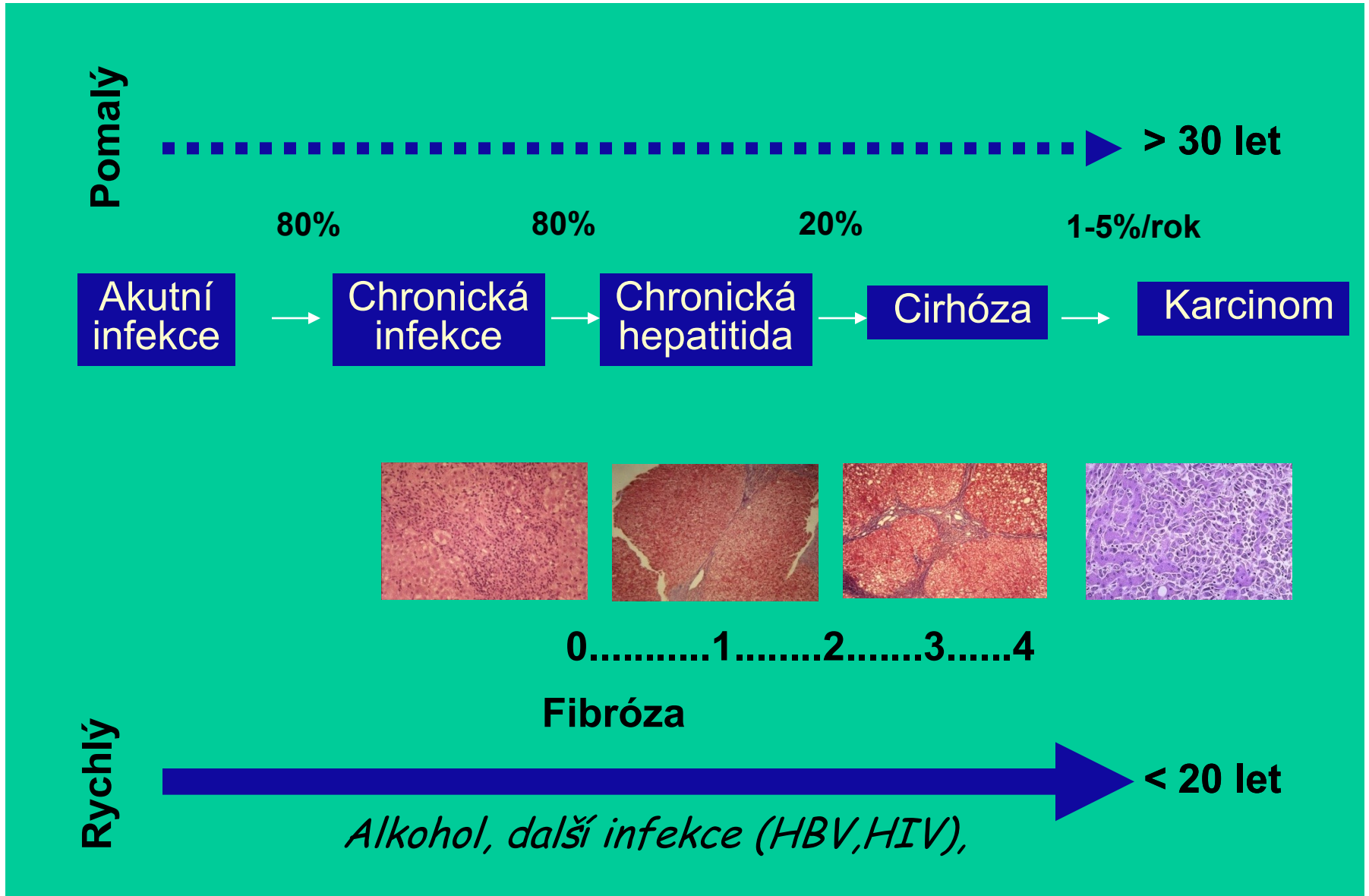


Rozdíly mezi regiony ČR v prevalenci onemocnění (rozsah od 8 do 63 pacientů / 100 tis. obyvatel) jsou podstatné a statisticky významné.

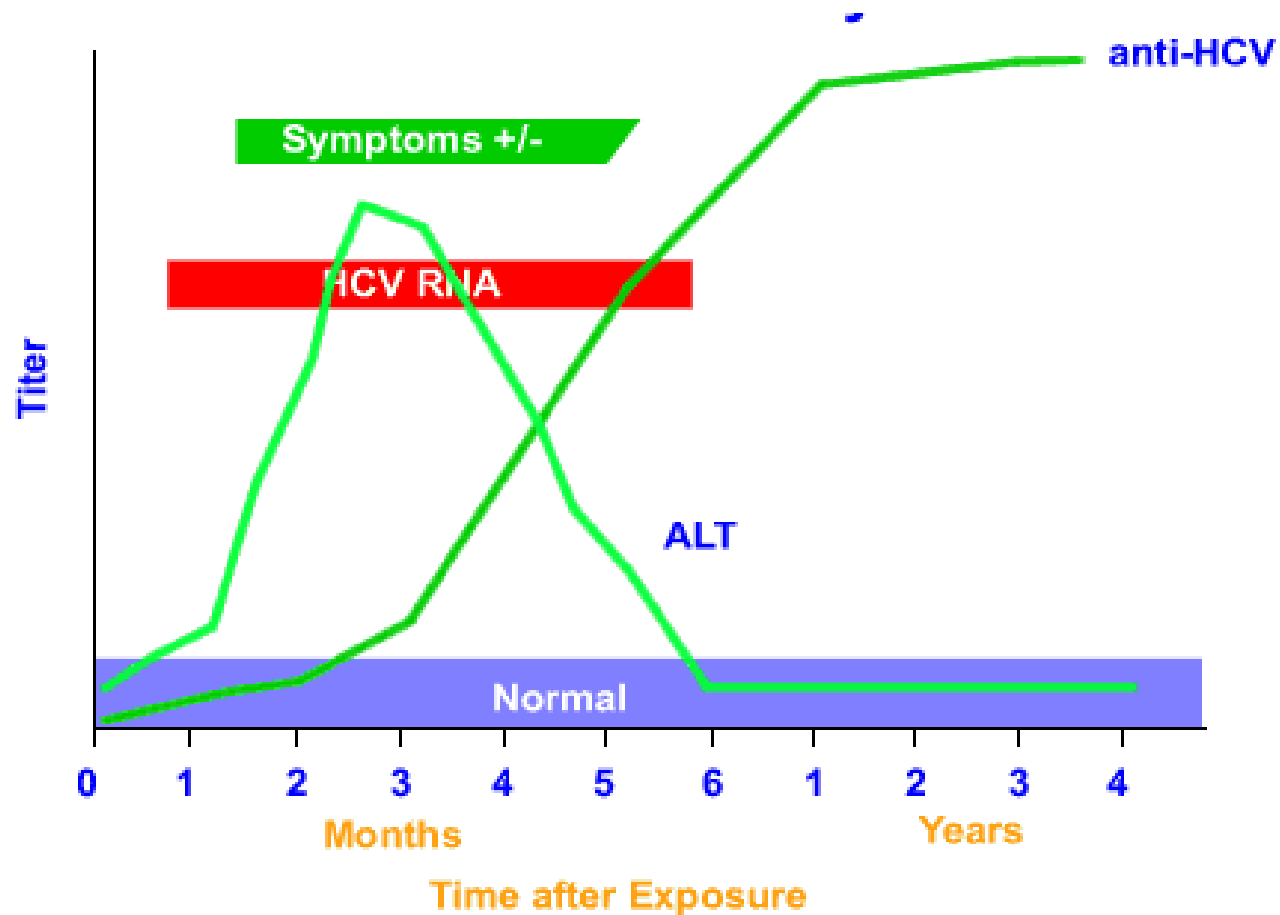
Klinický obraz VH C

- 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

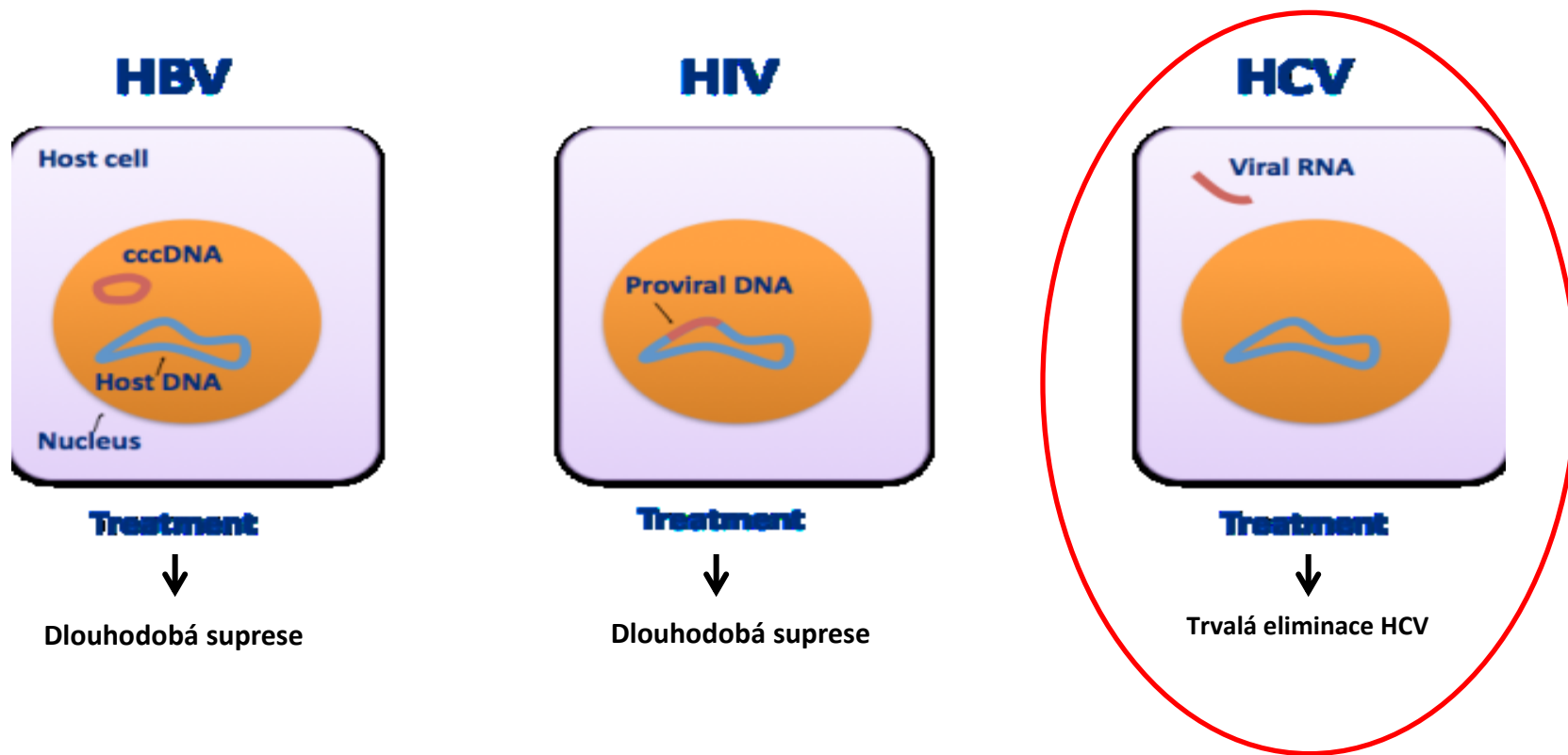


Léčba hepatitidy C

- 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

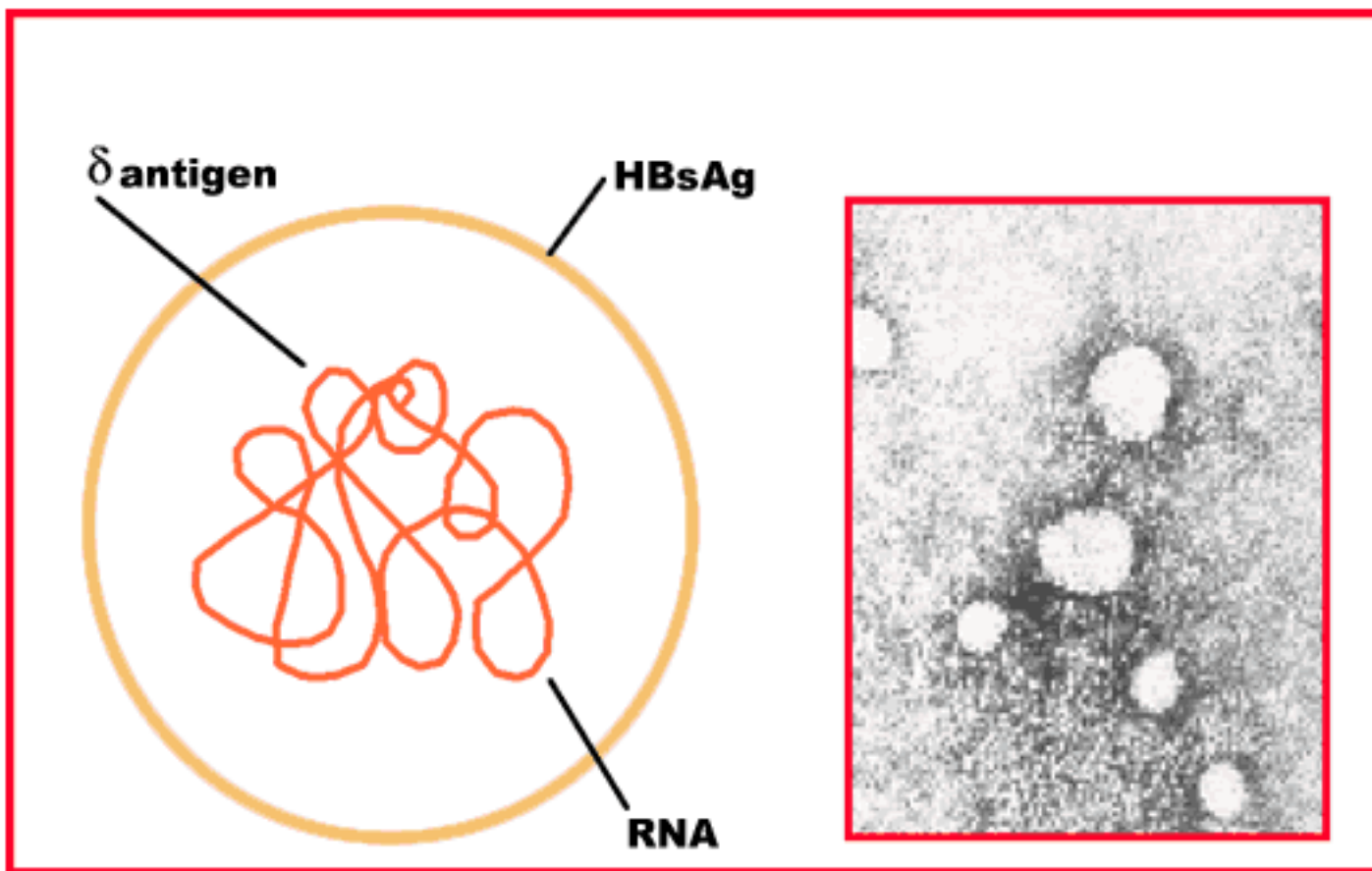
- Již nepoužívaná léčba založená na interferonu byla 24-48týdenní, úspěšnost 40-45 %, řada kontraindikací a závažných nežádoucích účinků

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

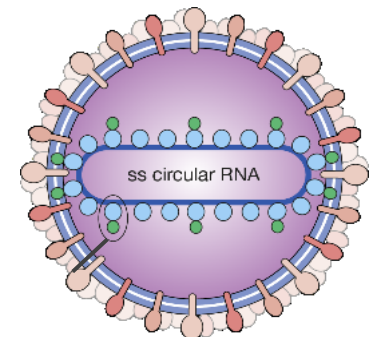
Zvýšené riziko CIH/HCC a
vyšší mortality než u
monoinfekce HBV

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

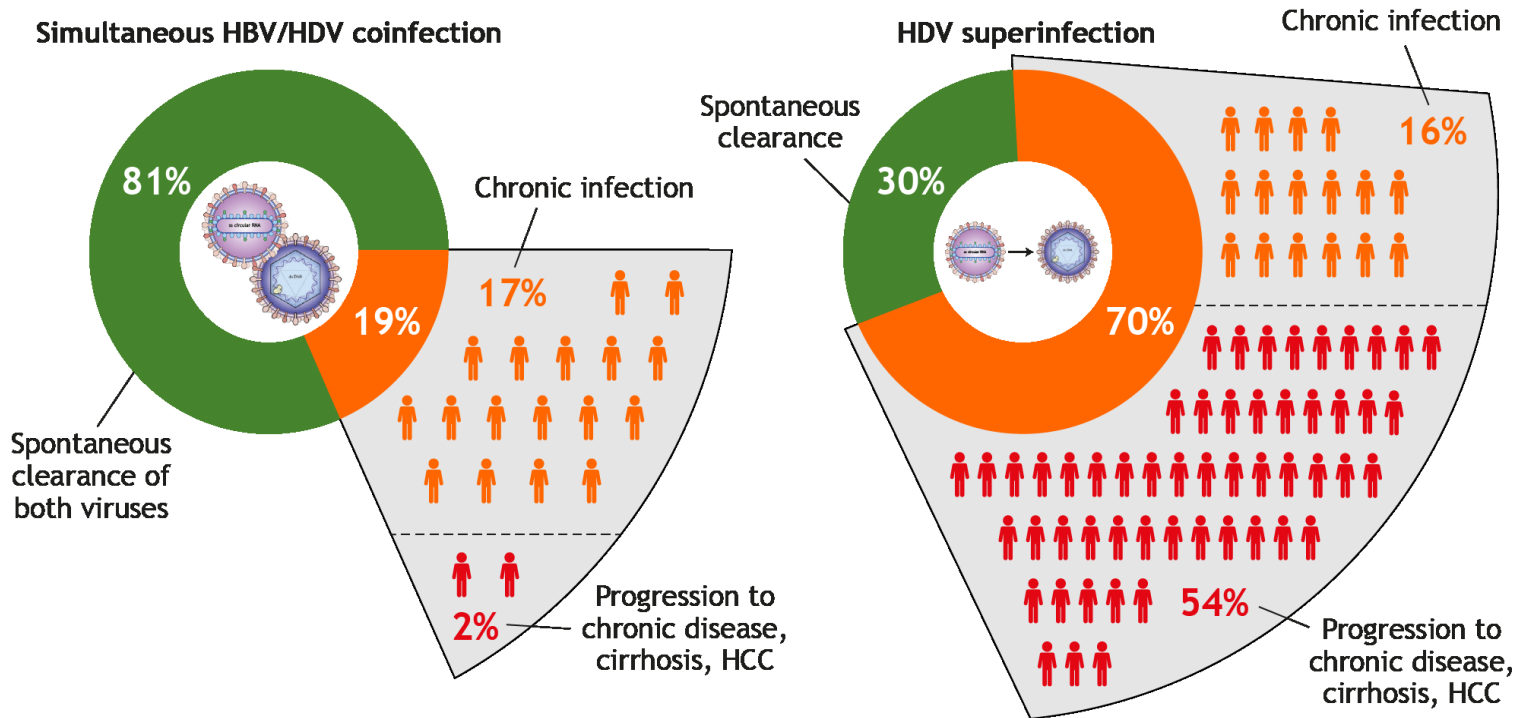


8 genotypů HDV

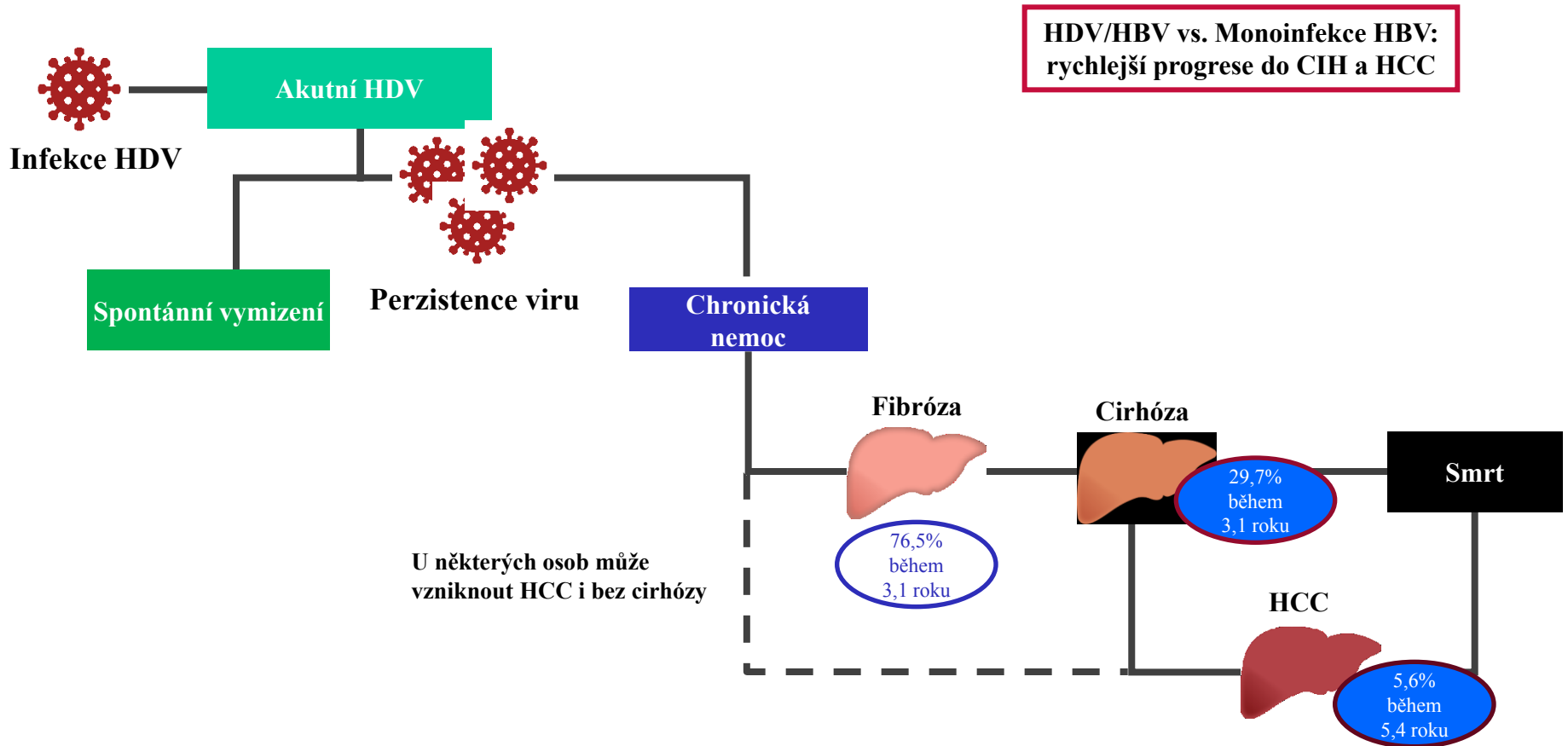
Dosud není schválena
žádná léčba HDV



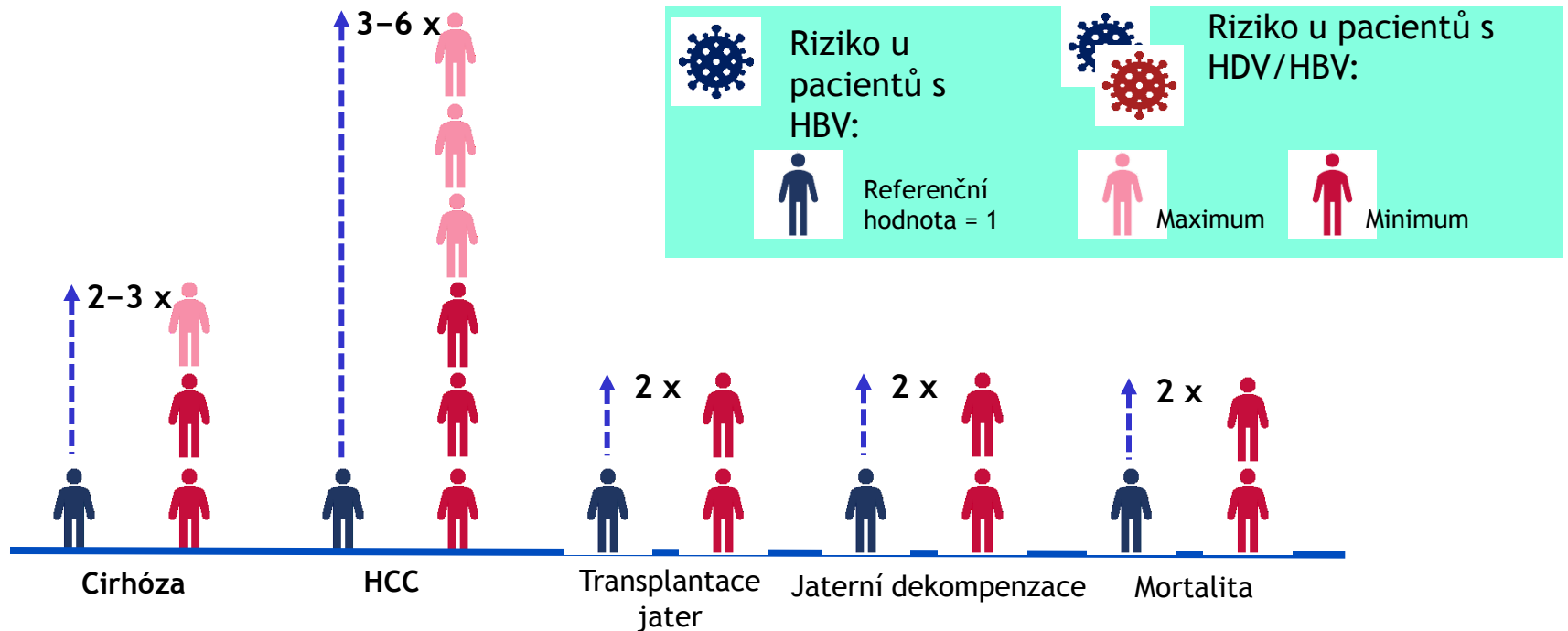
Koinfekce vs. superinfekce



Klinický průběh hepatitidy D



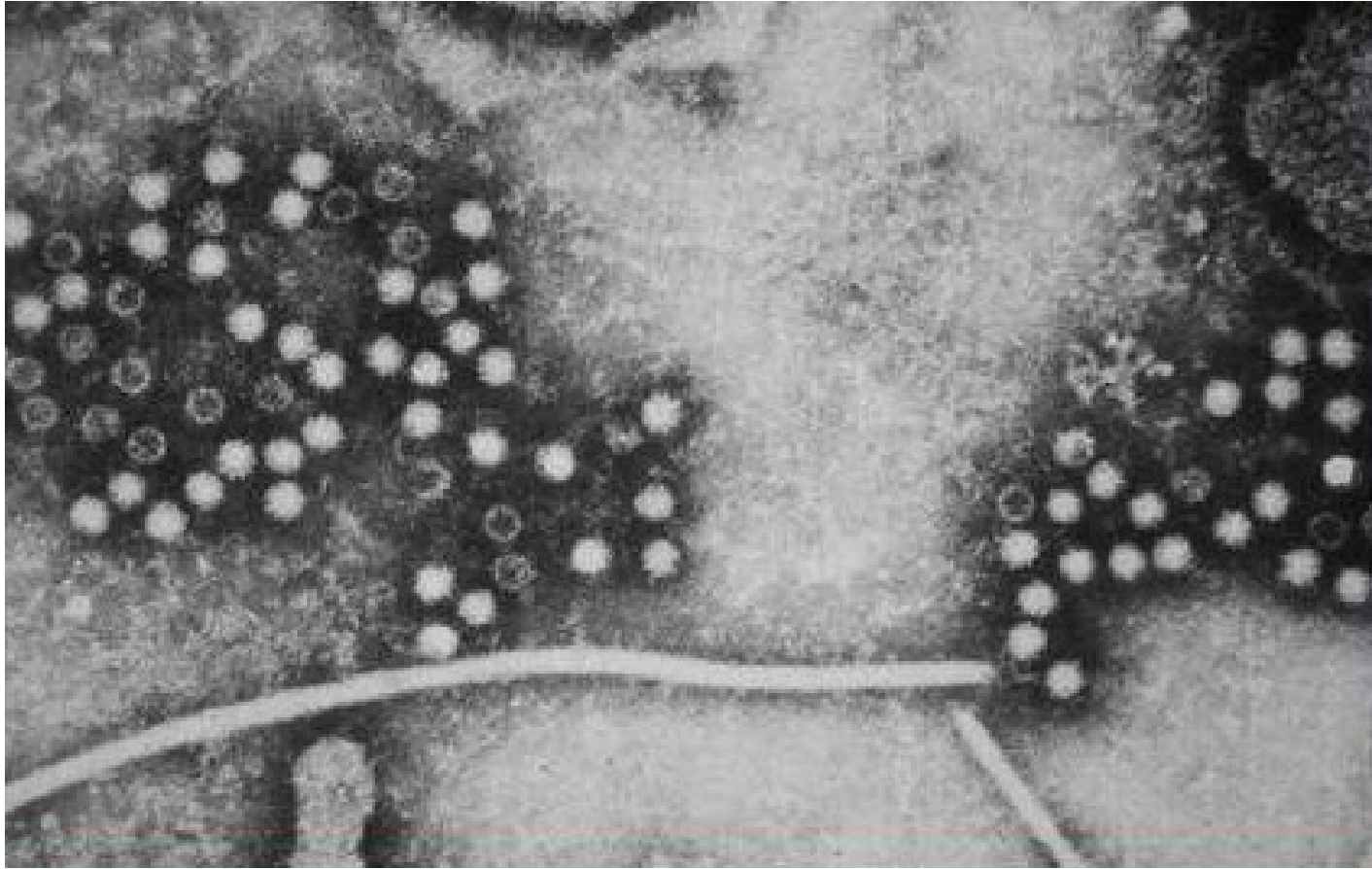
HDV podporuje progresi do konečných stadií choroby u pacientů infikovaných HBV



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

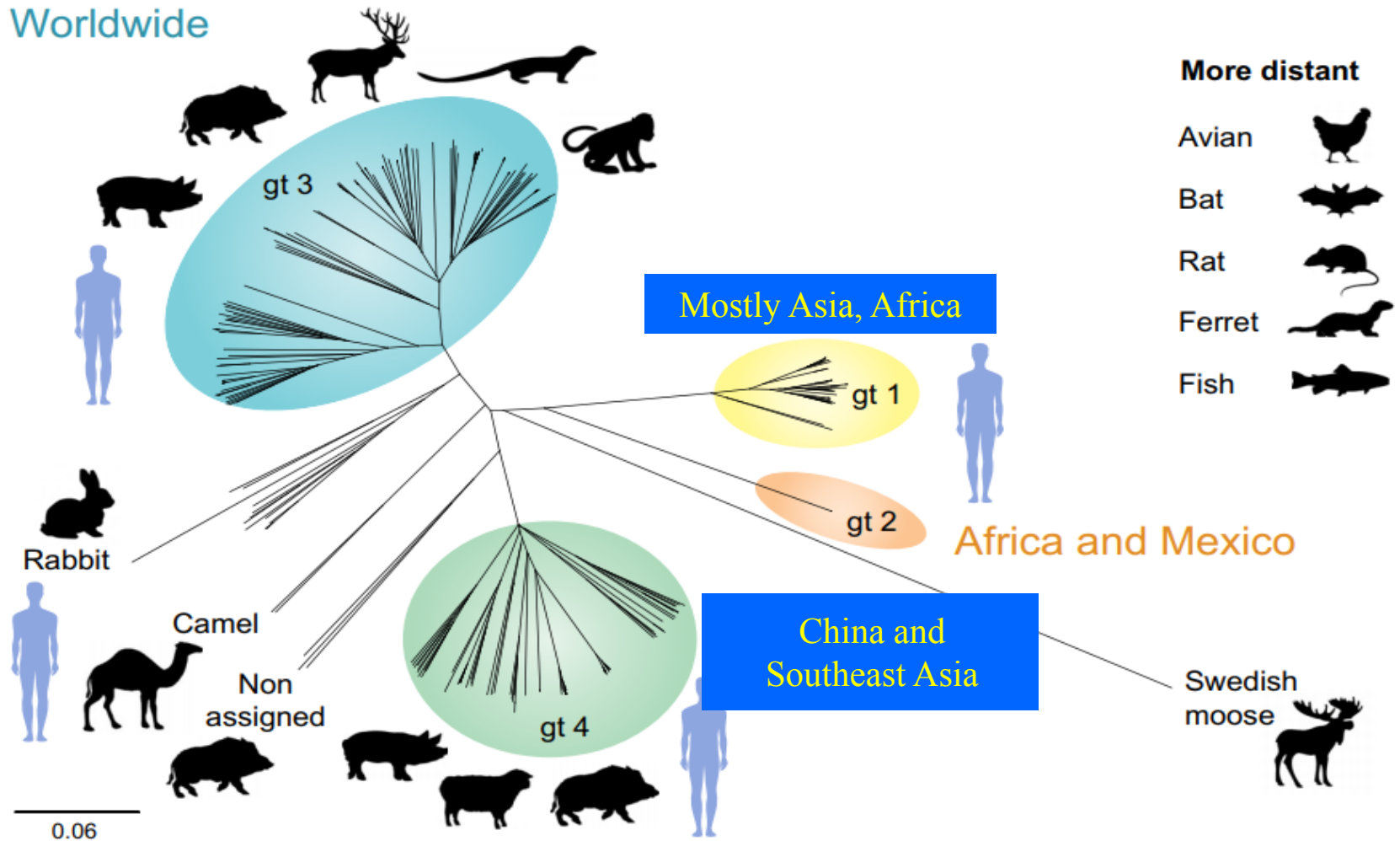
Virus hepatitidy E



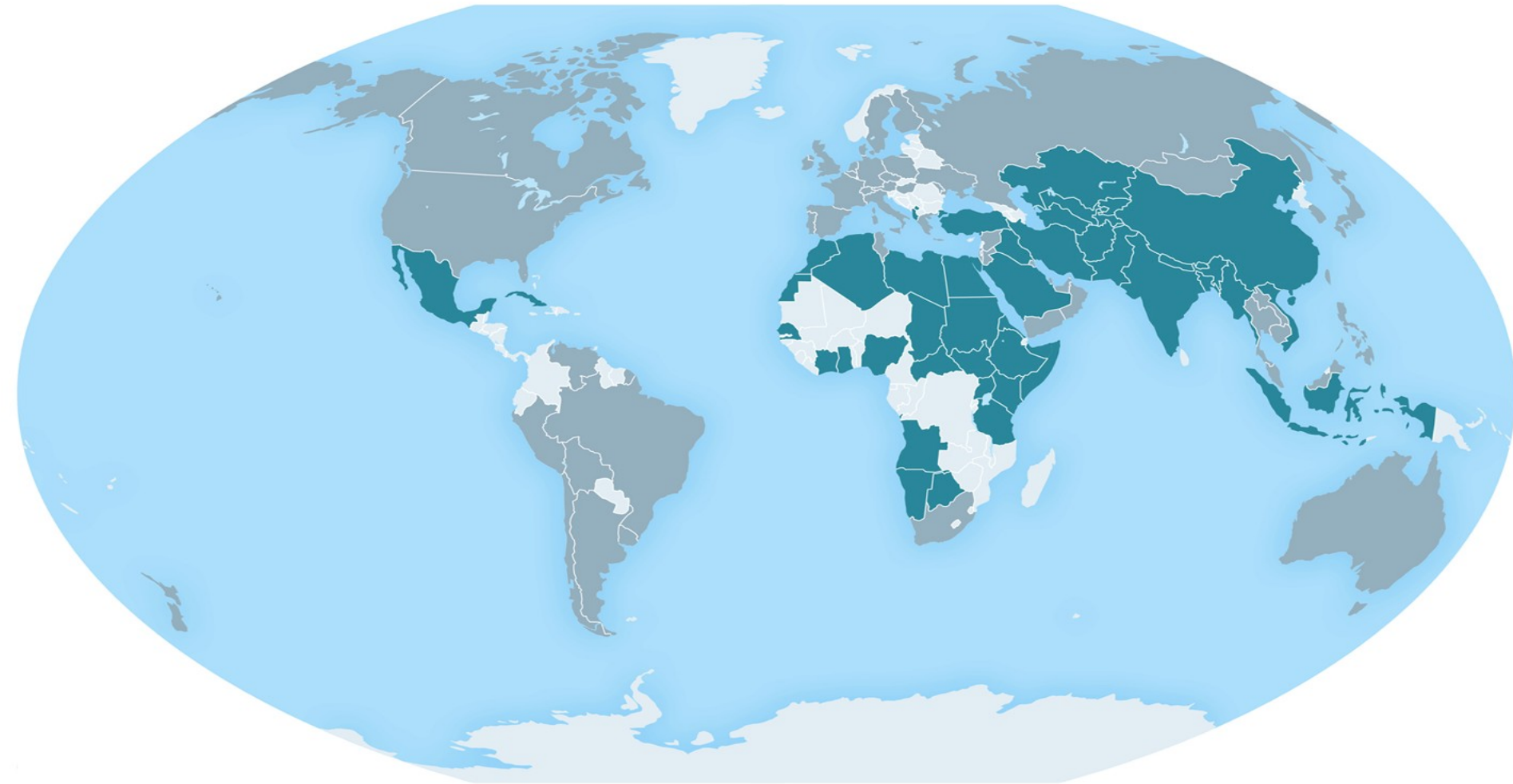
Neobalený RNA virus, čeleď Hepeviridae, rod *Orthohepevirus*, 27-34 nm, 8 genotypů (1-8), infekce u člověka 1-4,7. 1 sérotyp

Fylogenetická příbuznost hepevirů identifikovaných u různých hostitelů

Worldwide



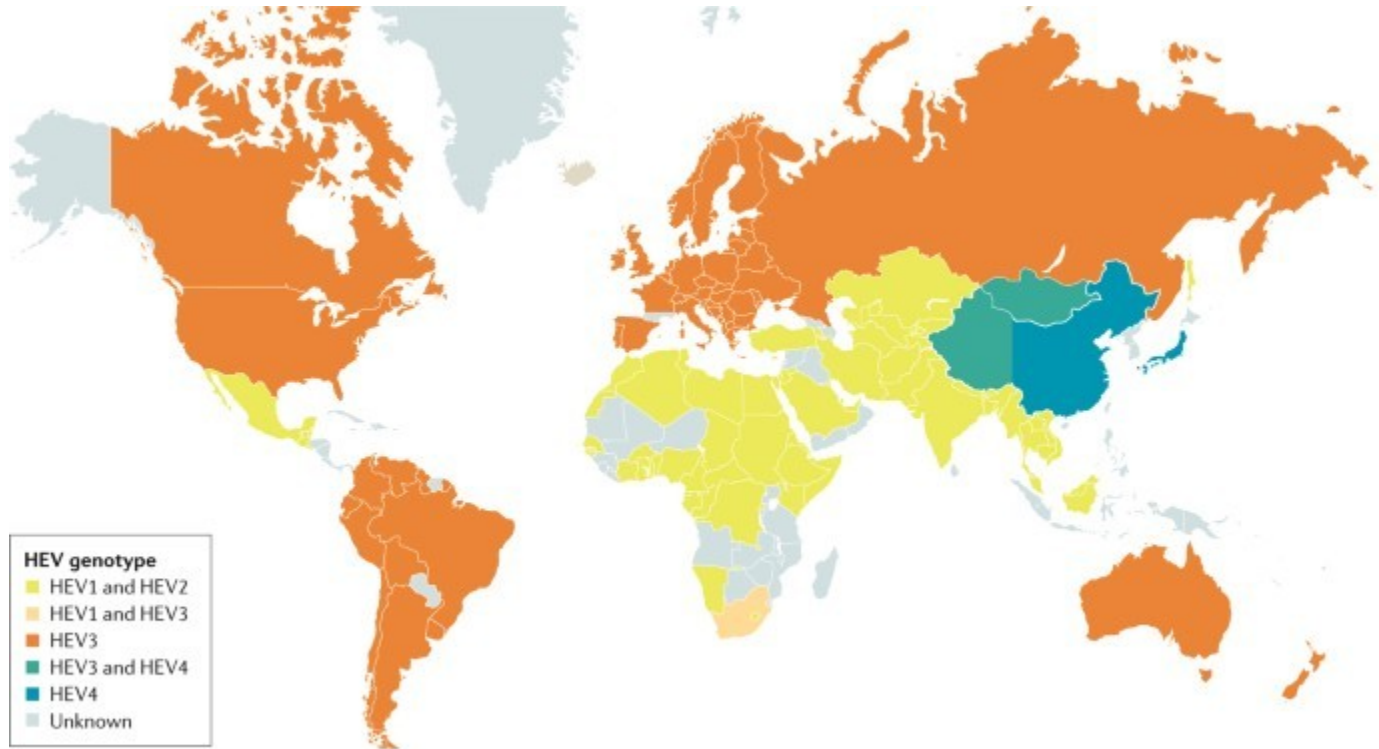
Globální výskyt infekce HEV (CDC 2020)



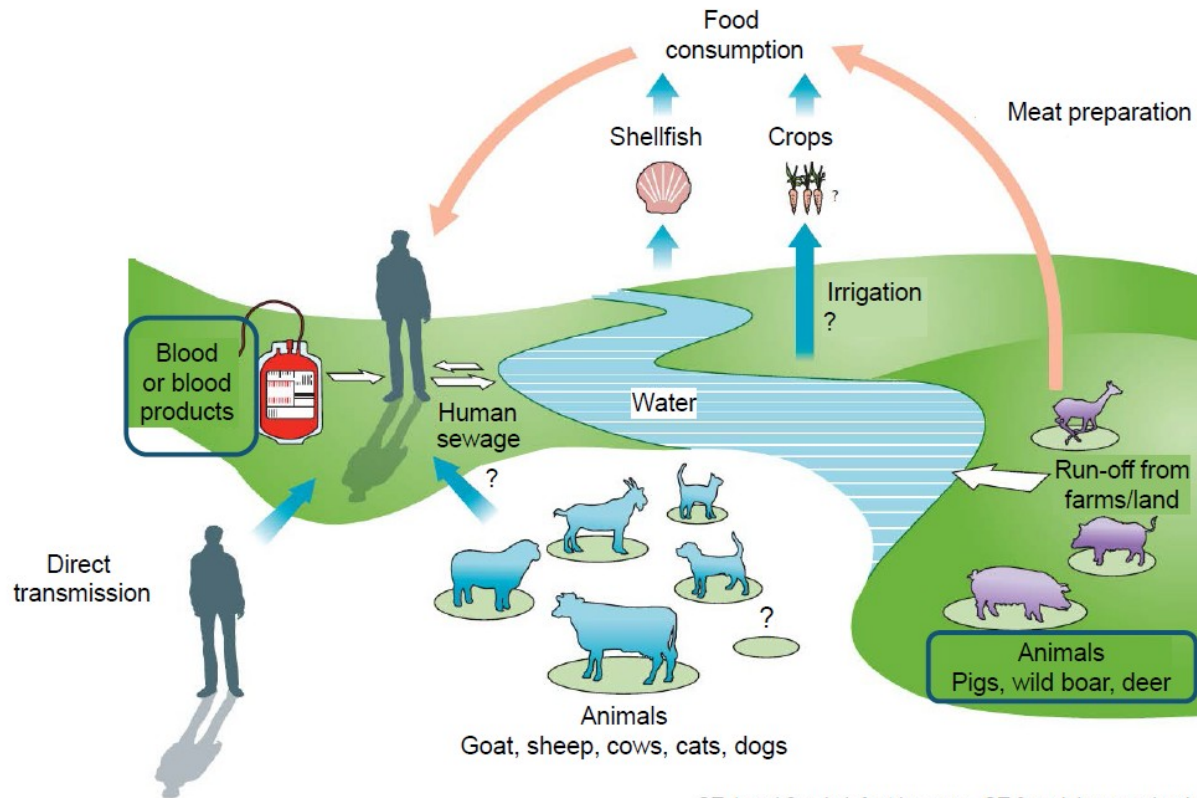
Hepatitis E endemicity

- Highly Endemic²
- Endemic³
- Not Endemic or Endemicity Unknown

Genotypy HEV

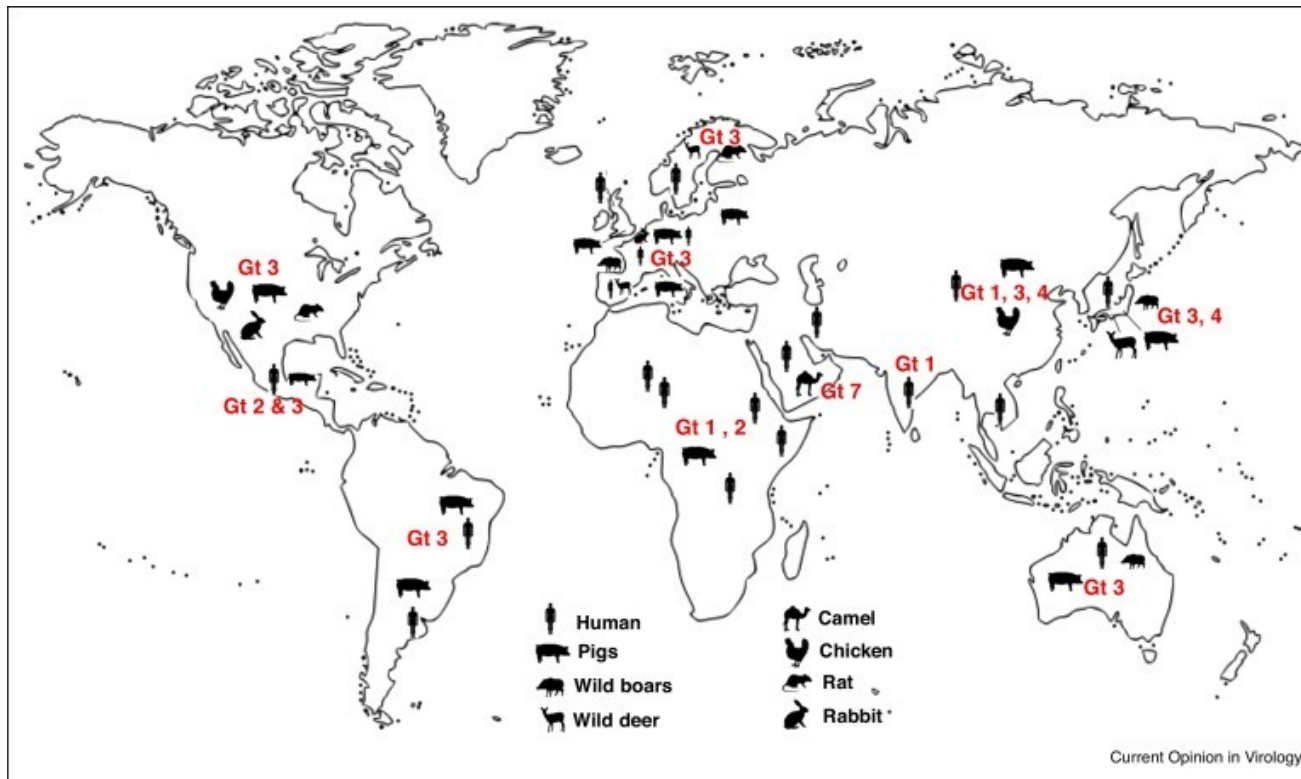


Transmission of HEV

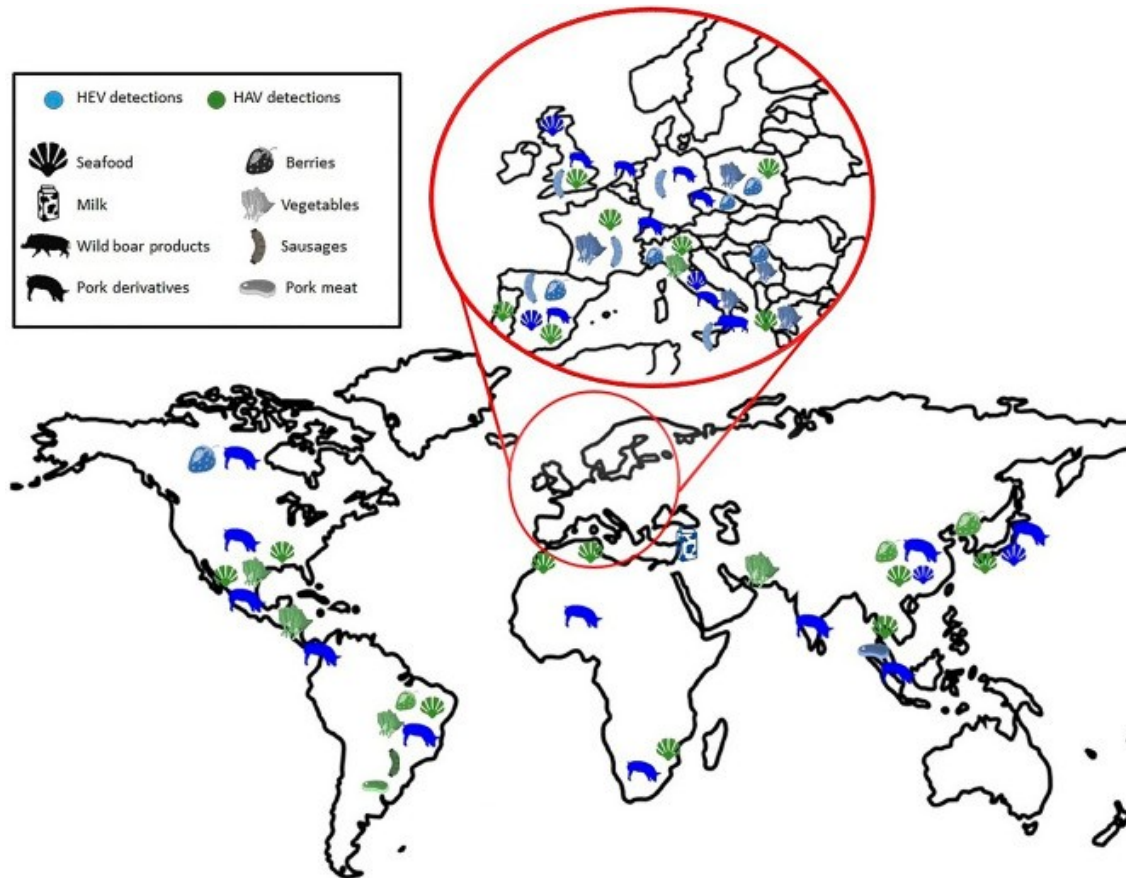


GT 1 and 2 only infect humans. GT 3 and 4 are endemic in animal species such as pigs and wild boar, causing zoonotic infections in humans via consumption of contaminated meat, direct contact or other probable routes.

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

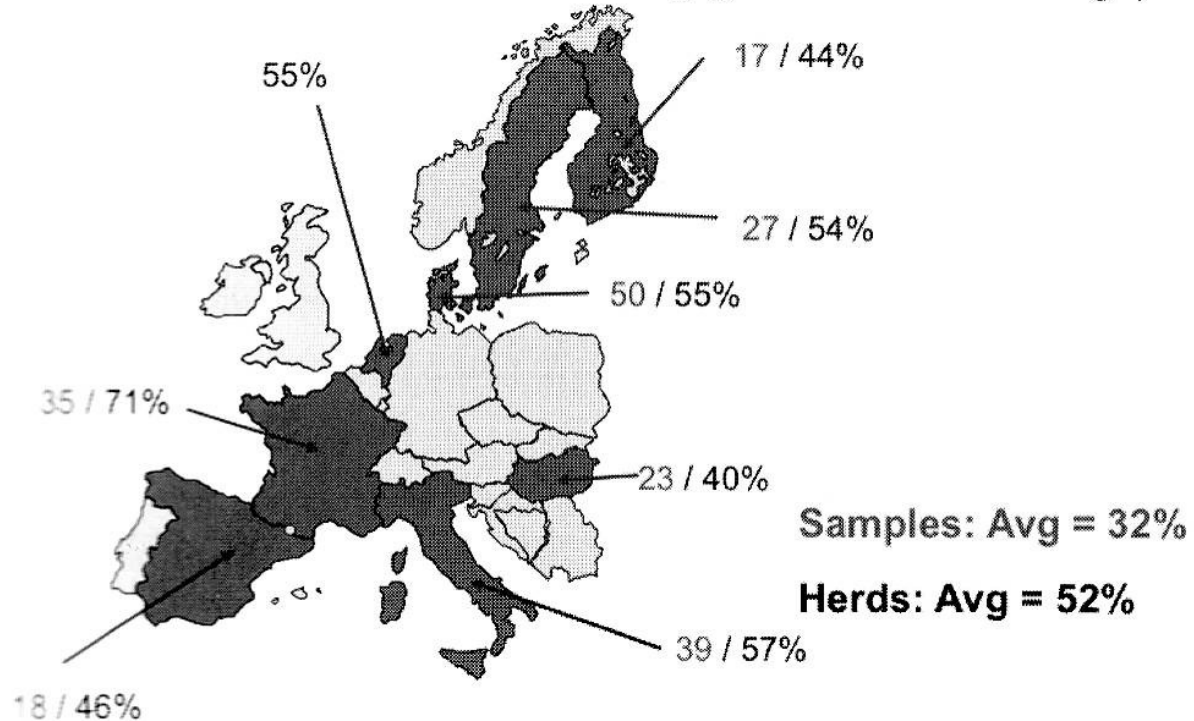
- Pouze humánní infekce
- Většinou Asie, Afrika
- Velmi těžký průběh infekce v těhotenství (mortalita matky až 25 %)
- Nikdy nepřechází do chronicity
- Možnost acute-on-chronic liver failure

Infekce G-3,4 HEV

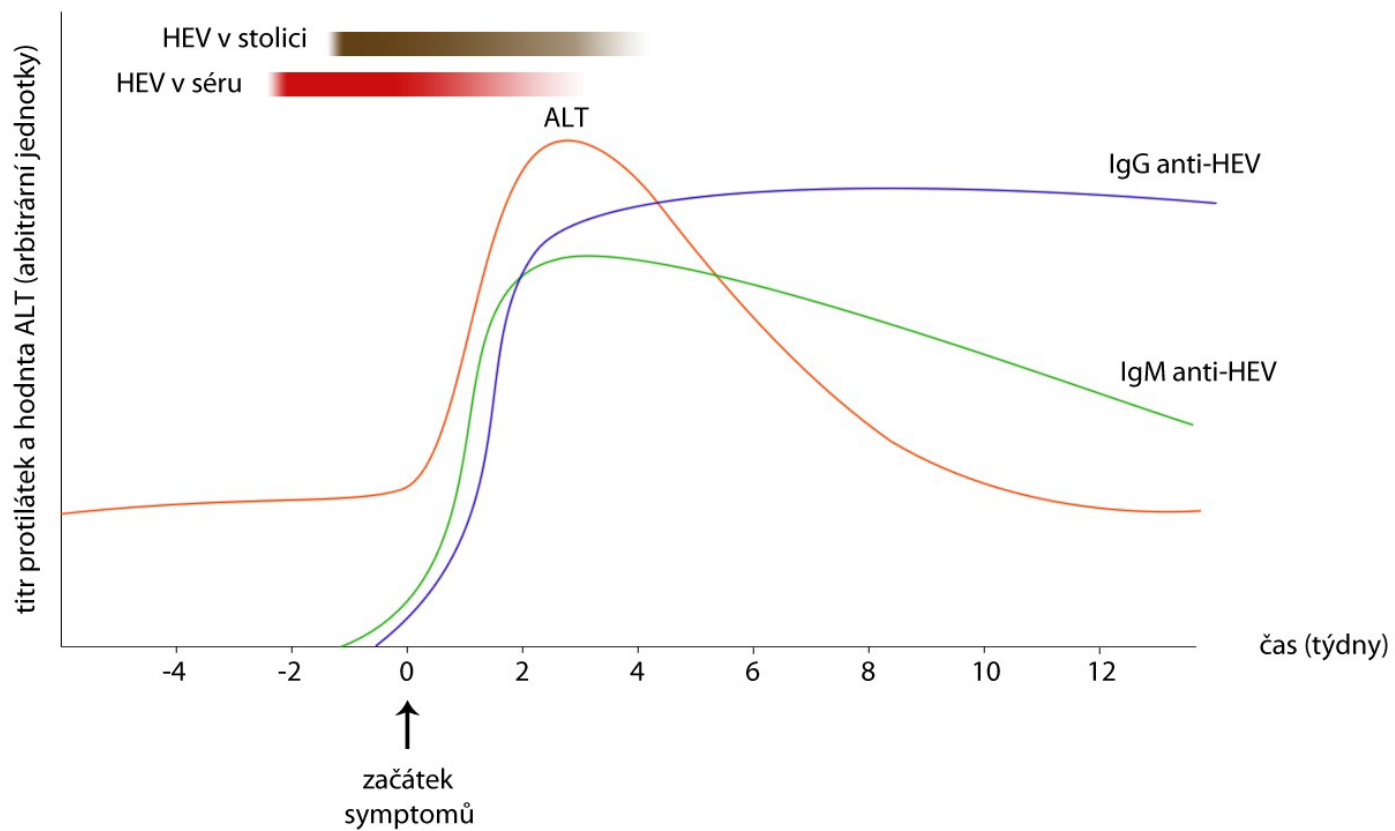
- Infekce zvířat i lidí (zoonóza), nejvýznamnějším rezervoárem jsou prasata
- G-3 celosvětově, G-4 – Čína a jihovýchodní Asie
- ≥ 2 miliony autochtonních infekcí v Evropě (G-3), většinou asymptomatických (nejméně 95 %), častěji starší muži
- U imunosuprimovaných osob je možnost chronické infekce (po 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