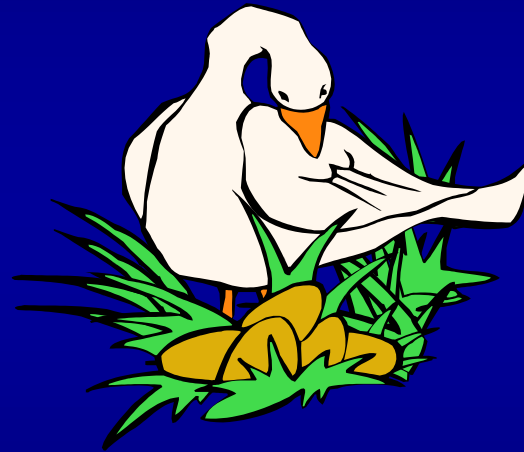


# Virové hepatitidy



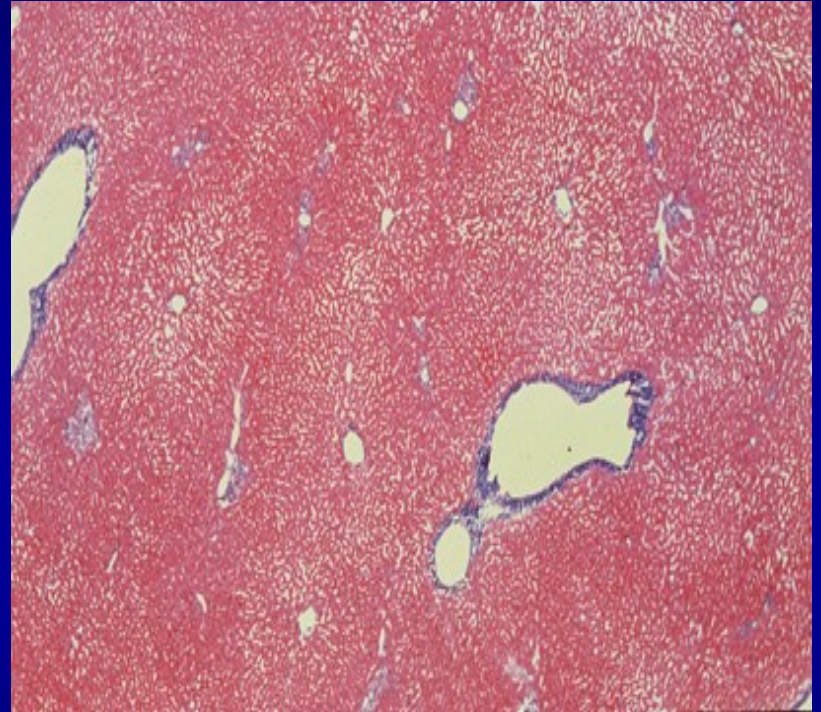
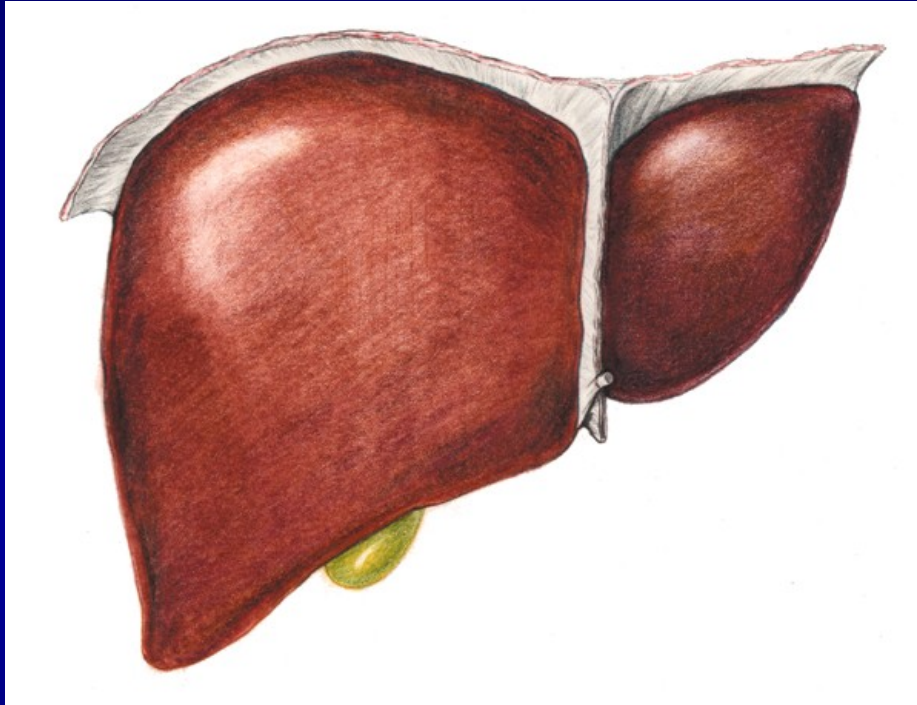
Prof. MUDr. Petr Husa, CSc.

Klinika infekčních chorob, LF MU a FN Brno

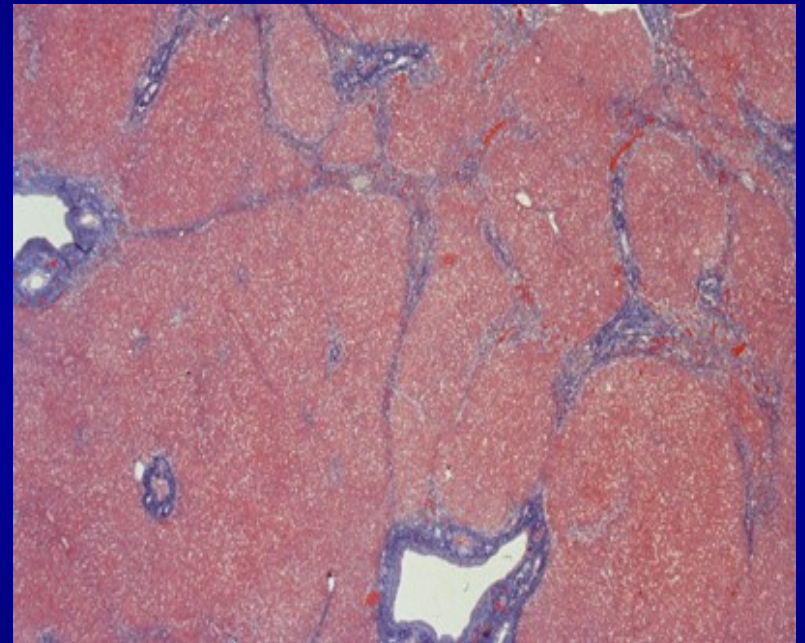
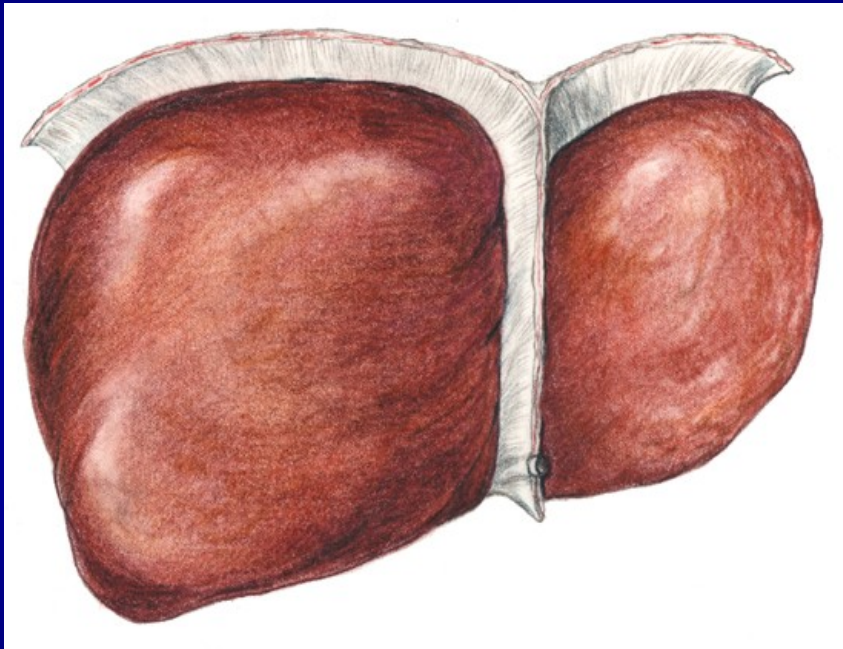
# Rozdělení virových hepatitid

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

# Zdravá játra

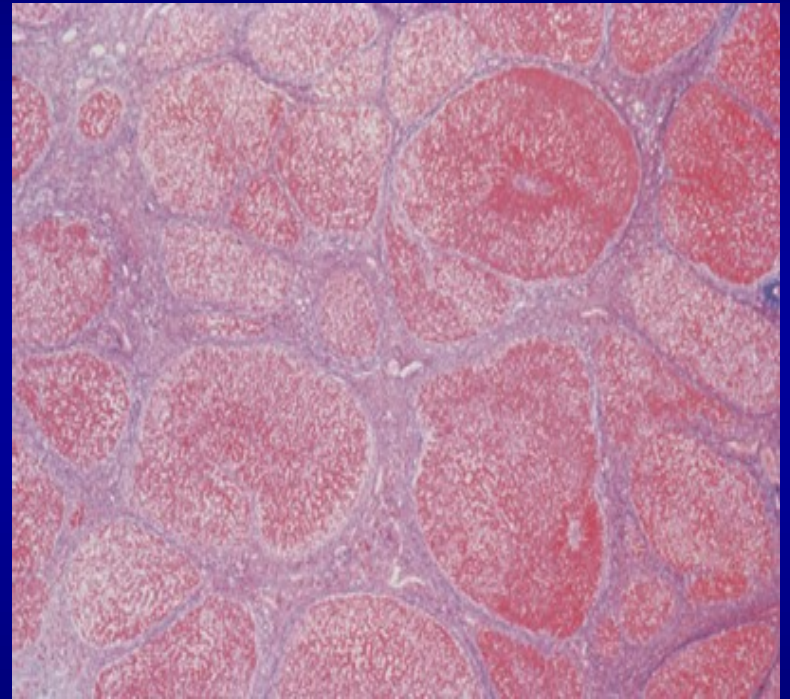
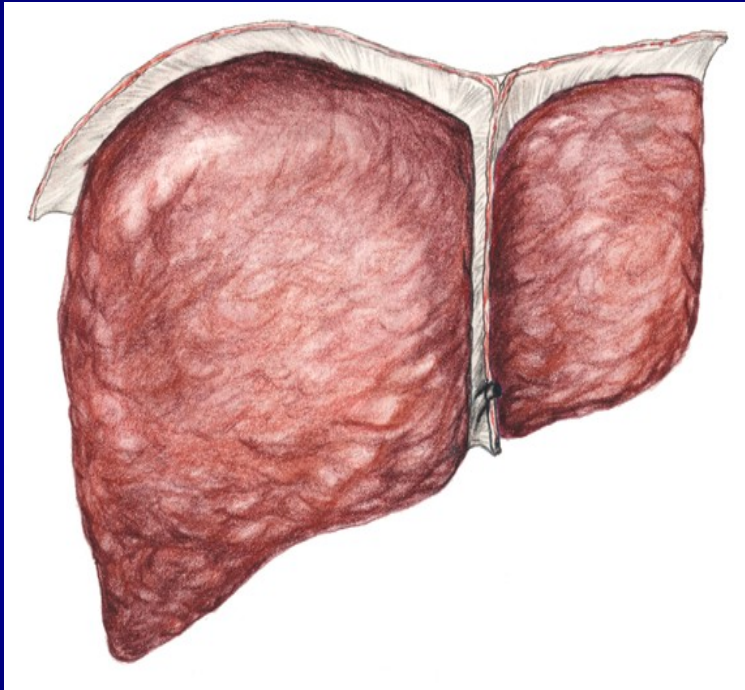


# Jaterní fibróza

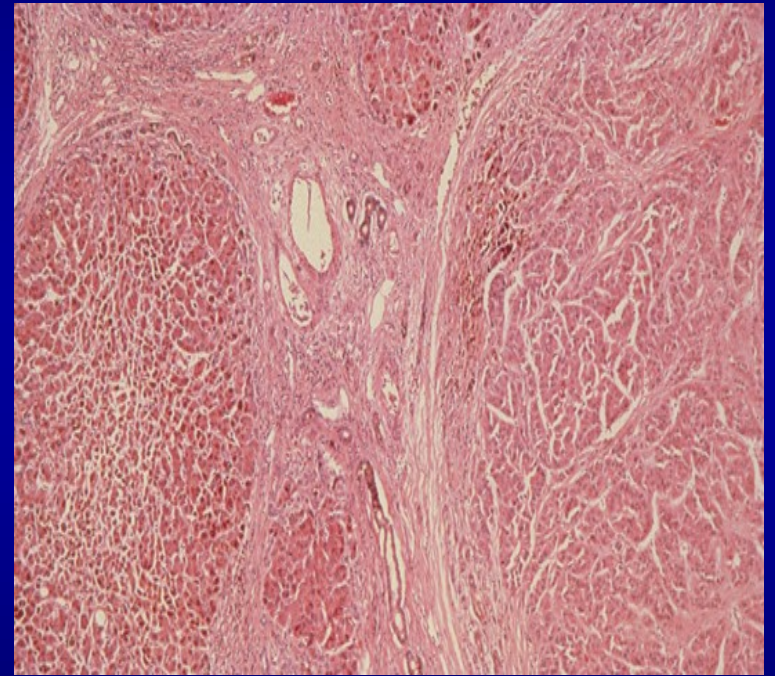
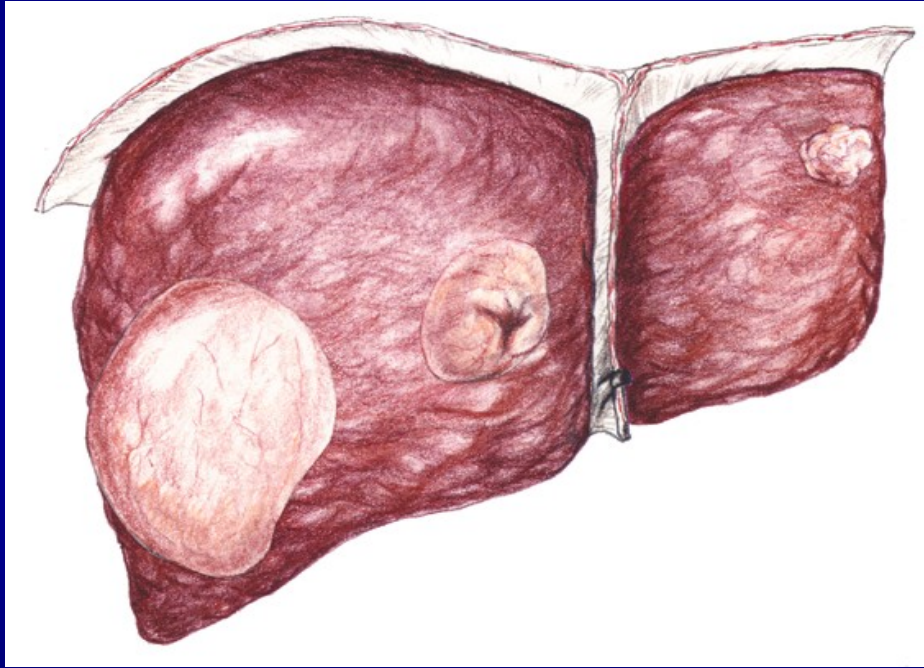




# Jaterní cirhóza



# Karcinom jater











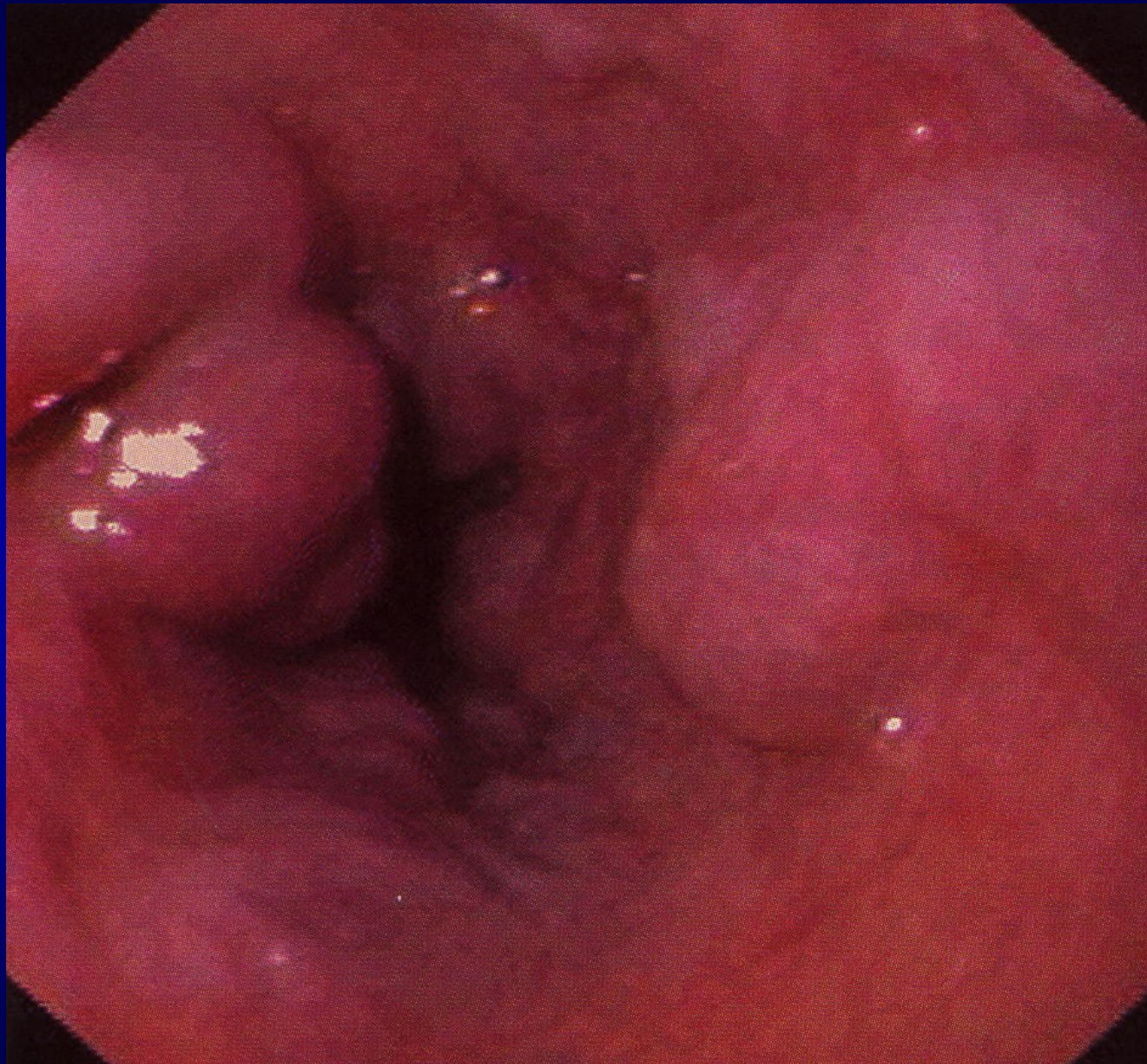




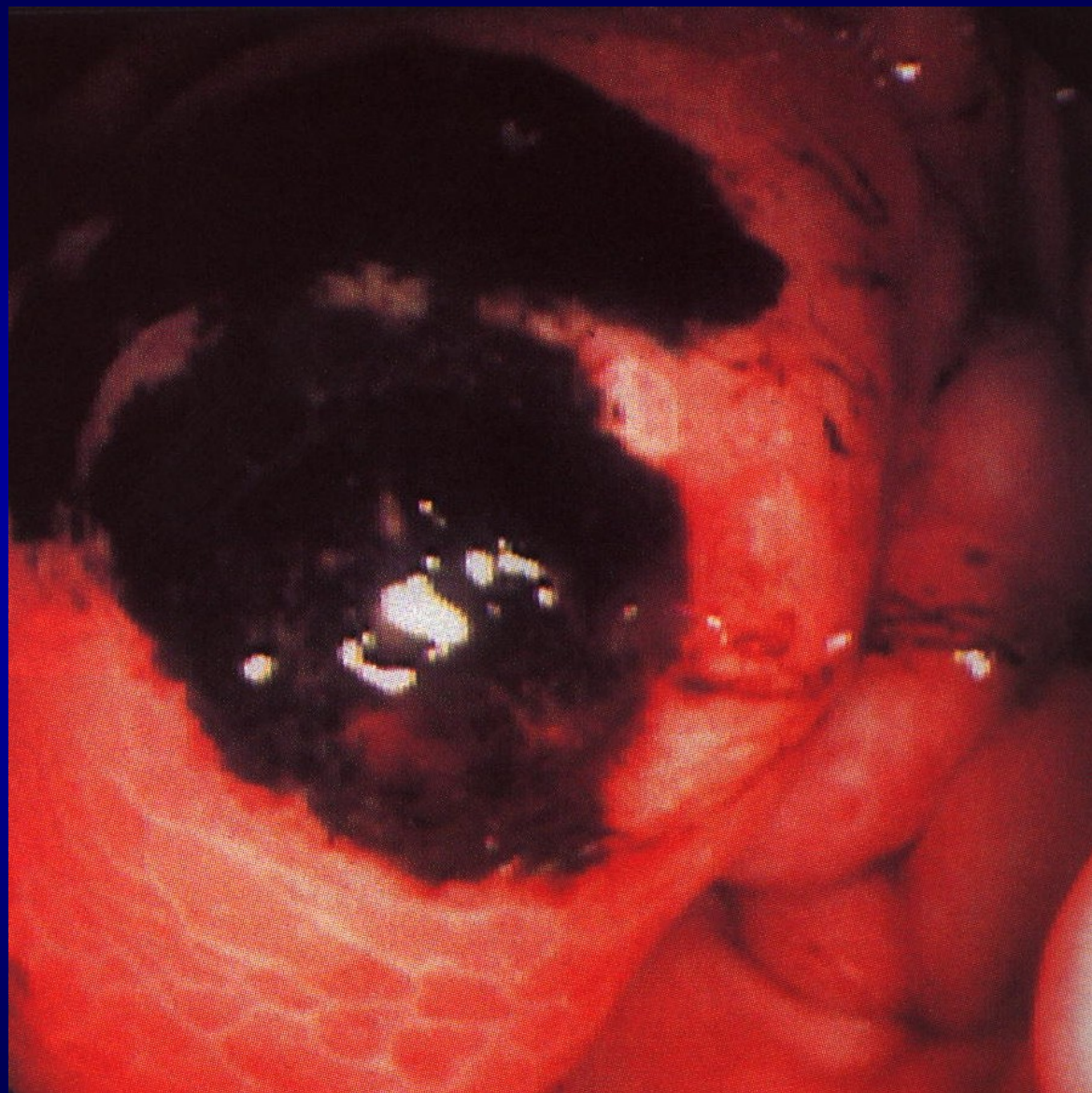












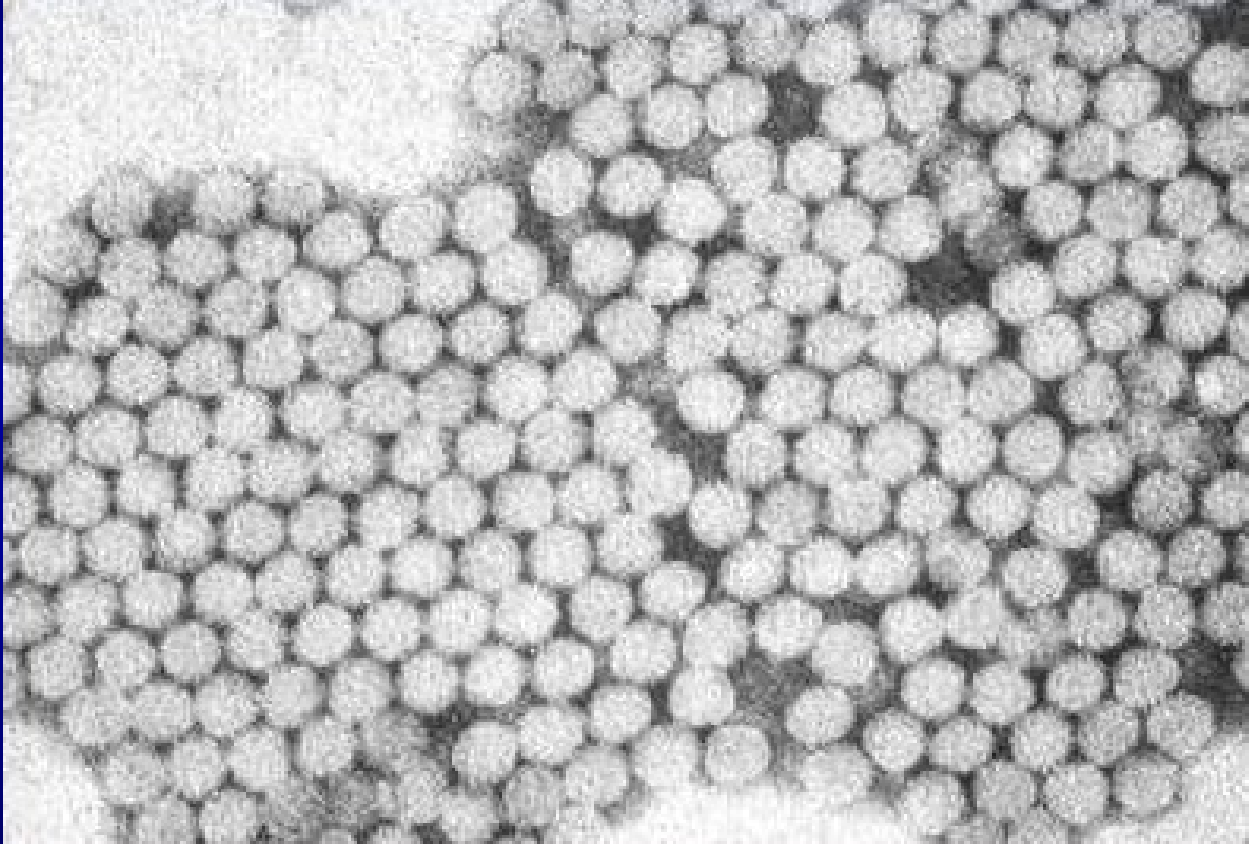


# Virové hepatitidy v ČR 2002-2011

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
<b>VHA</b>	127	114	70	322	132	128	1648	1104	862	264
<b>VHB</b>	413	370	392	361	307	307	306	247	244	192
<b>VHC</b>	858	846	868	844	1022	980	974	836	709	812
<b>VHE</b>	12	21	36	37	35	43	65	99	72	163

	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D</b>	<b>E</b>
<b>genom</b>	RNA	<b>DNA</b>	RNA	RNA	RNA
<b>ID</b>	15-50	30-180	15-180	30-180	15-60
<b>enterálně</b>	<b>ano</b>	ne	ne	ne	<b>ano</b>
<b>krví</b>	vzácně	<b>ano</b>	<b>ano</b>	<b>ano</b>	ne
<b>sexuálně</b>	vzácně	<b>ano</b>	vzácně	ano	vzácně
<b>vertikálně</b>	ne	<b>ano</b>	vzácně	ano	ano
<b>chronicita</b>	ne	<b>ano</b>	<b>ano</b>	<b>ano</b>	vzácně (IS)
<b>vakcinace</b>	<b>ano</b>	<b>ano</b>	ne	VH B	ne
<b>imunoglob.</b>	ano	<b>ano</b>	ne	VH B	ne

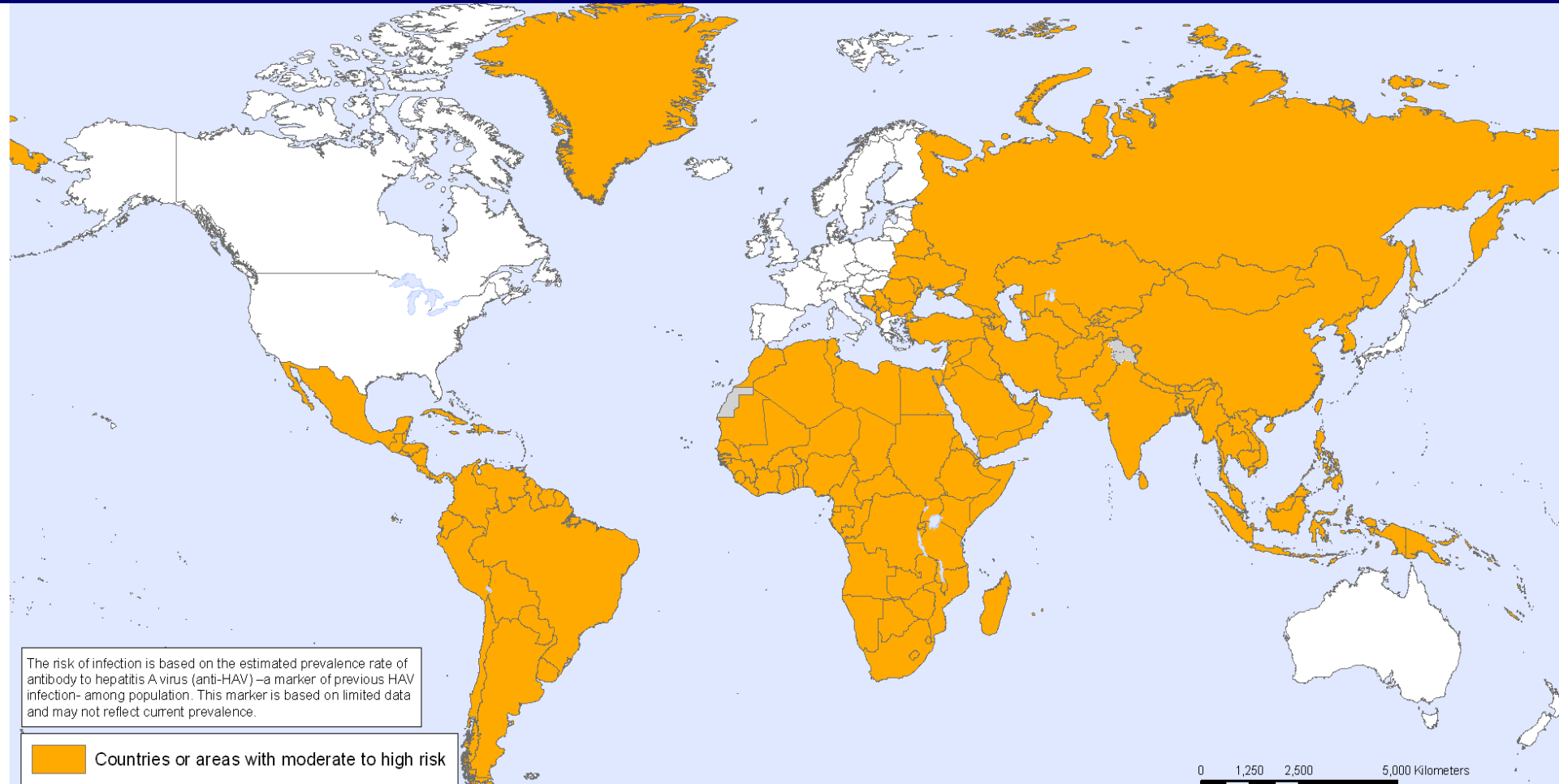
# Virus hepatitidy A



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

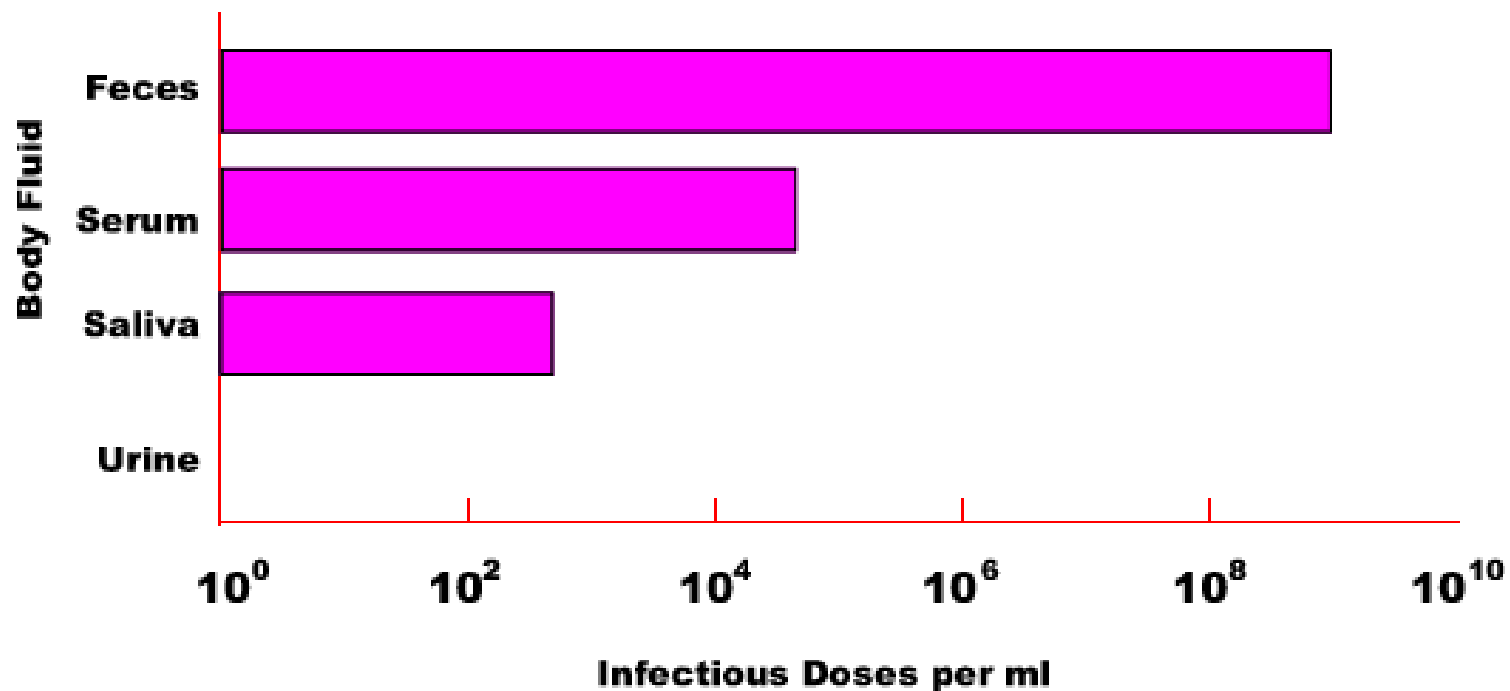


# Globální výskyt hepatitidy A

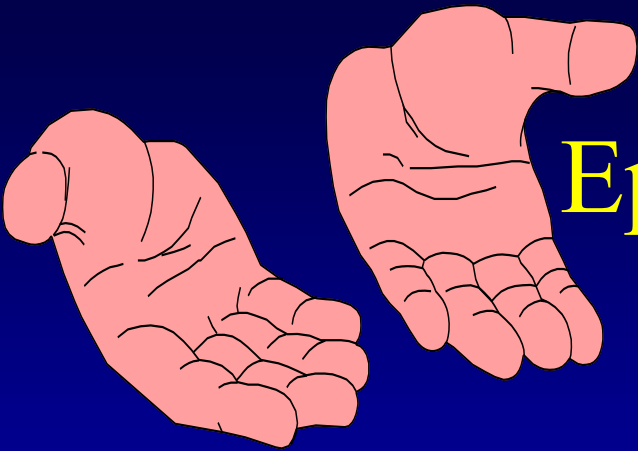


Zdroj: WHO 2008

# Koncentrace HAV v různých tělesných tekutinách



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



# Epidemiologie hepatitidy A

- fekálně-orální cesta přenosu je rozhodující
  - ✓ znečištěné ruce nebo předměty denní potřeby
  - ✓ kontaminovaná pitná voda
  - ✓ kontaminované potraviny
  - ✓ parenterální nebo sexuální přenos je výjimečný
- možnost vakcinace

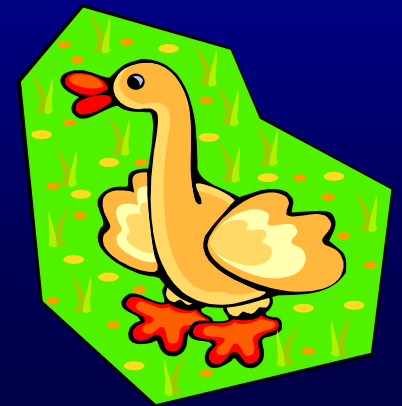
# VH A – význam, klinika

- **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)
- ročně je **celosvětově** hlášeno asi 1,5 milionu klinicky manifestních hepatitid A, asymptomatických nebo nepoznaných infekcí je nesrovnatelně více
- **závažnost** klinického průběhu závisí na věku (lehký průběh v dětství, těžší v dospělosti) - **ikterická forma** převažuje v dospělosti, anikterická v dětství
- **chronicita** nebyla dosud popsána – protrahované a relabující formy jsou relativně časté

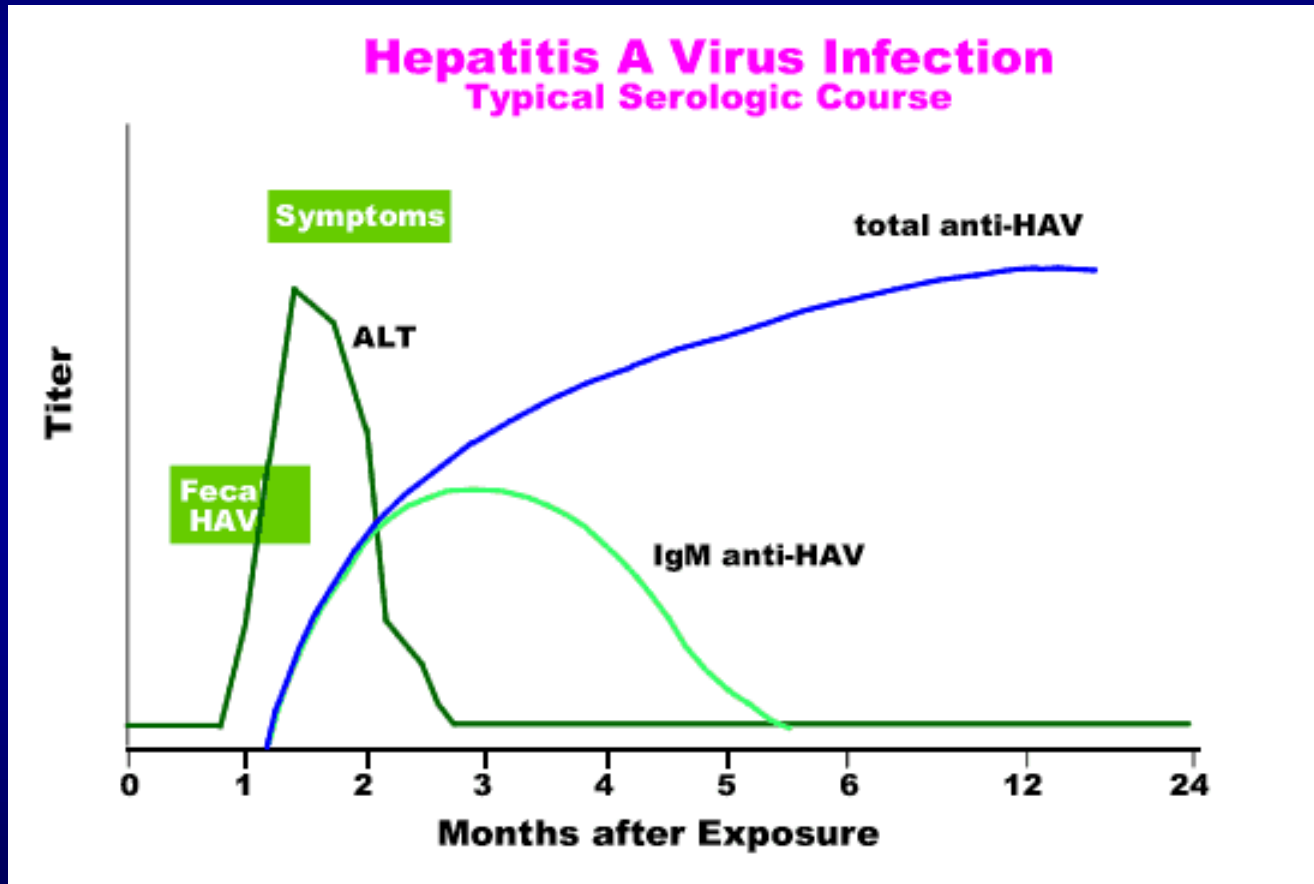


# Klinický obraz VH A

- 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

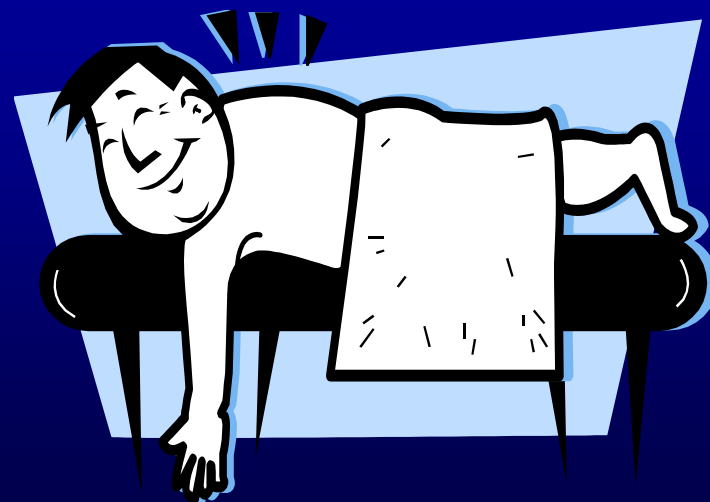


# Sérologické nálezy u VH A

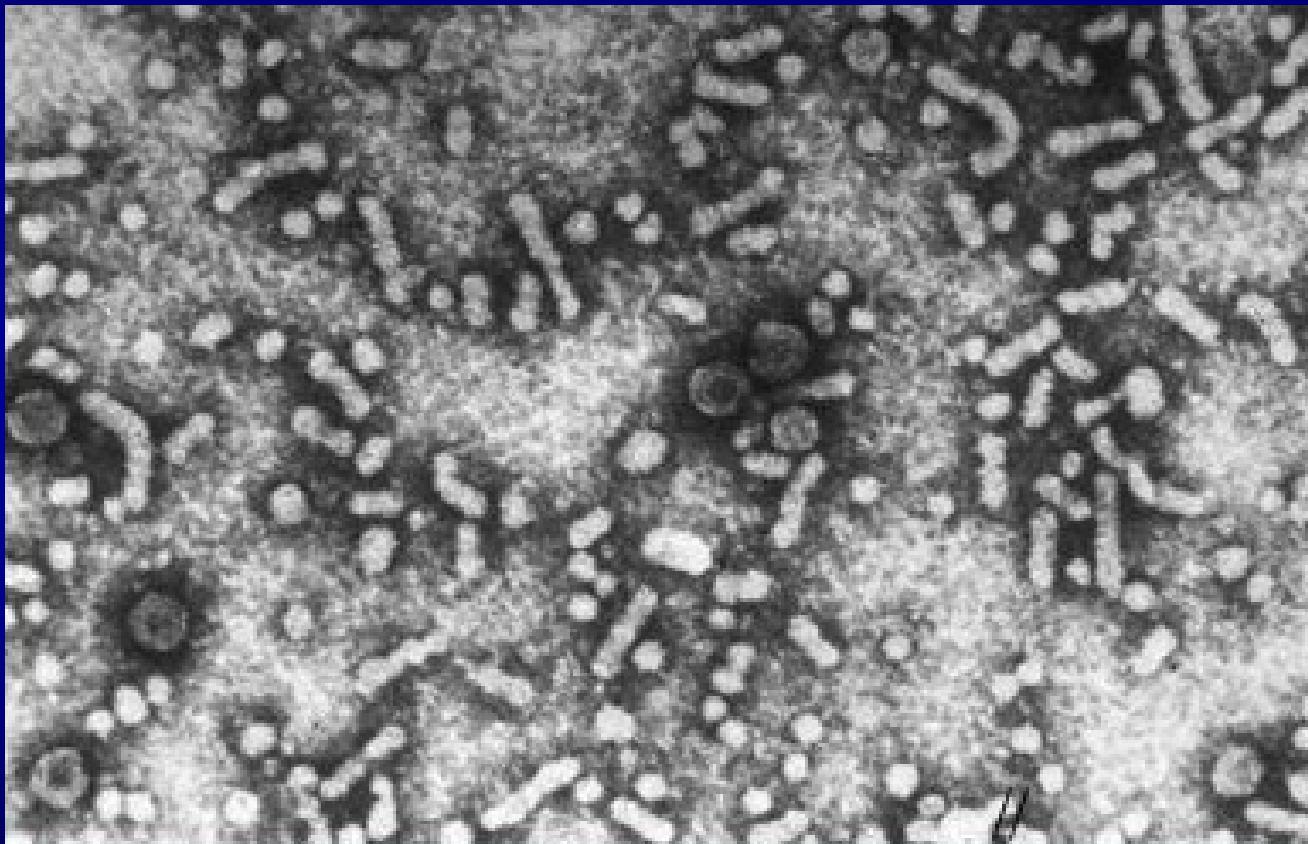


# Léčba akutních virových hepatitid

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

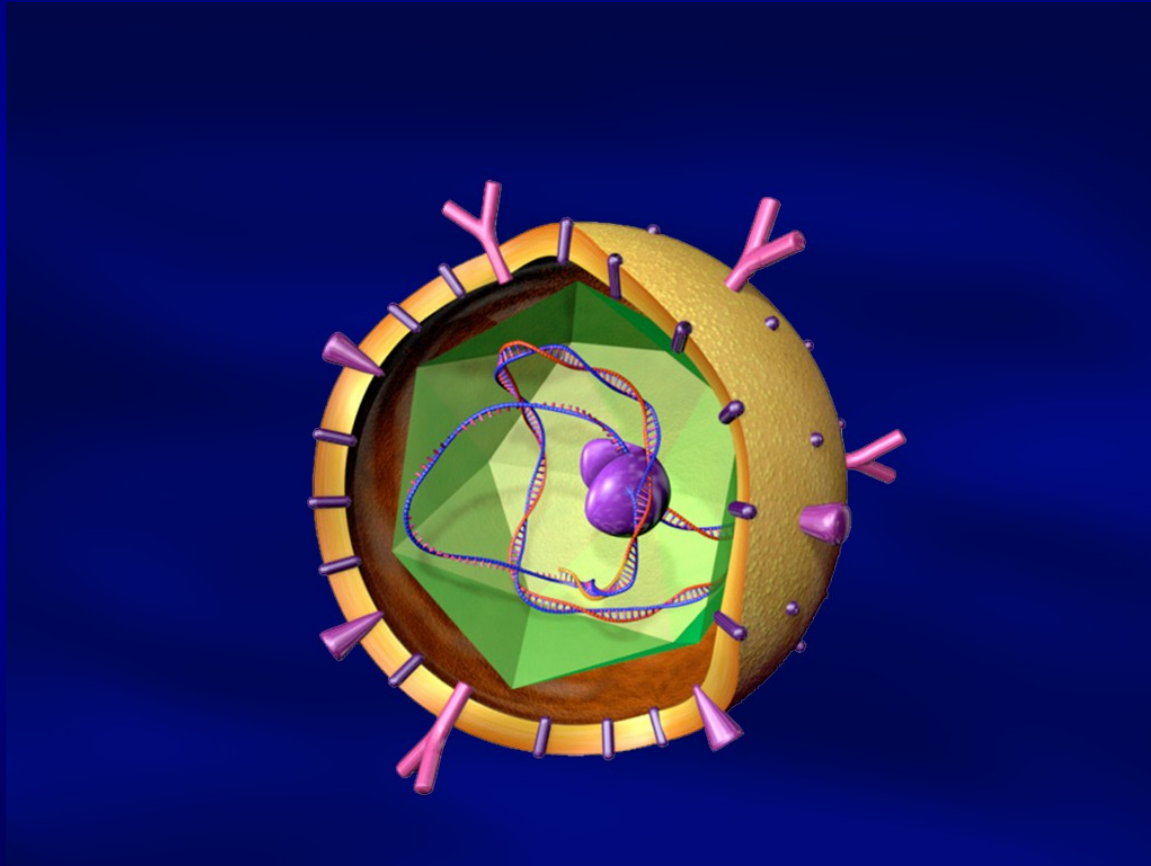


# Virus hepatitidy B



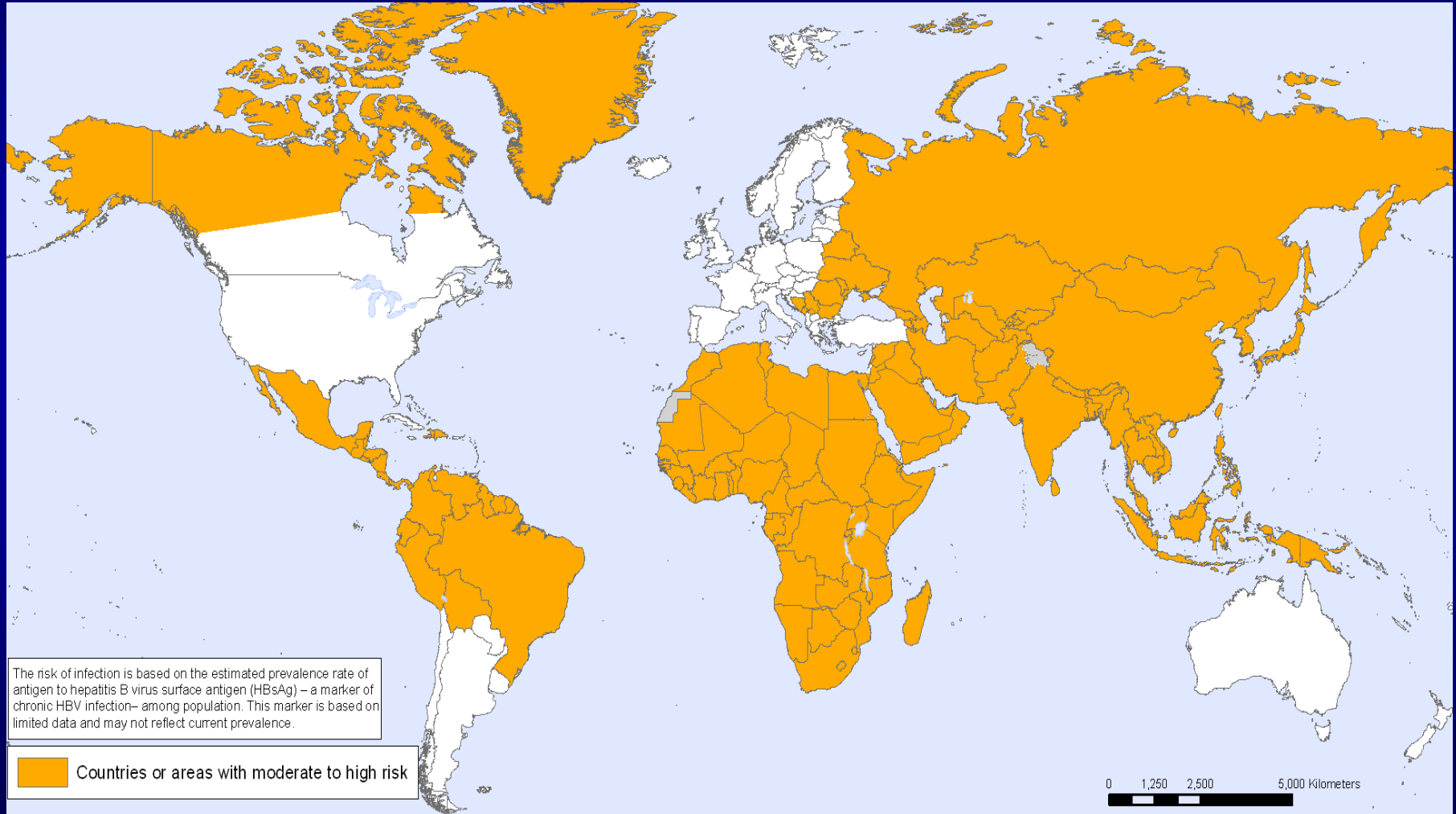
čeleď *Hepadnaviridae*, obalený DNA, 42 nm

# Virus hepatitis B





# Globální výskyt chronické infekce HBV

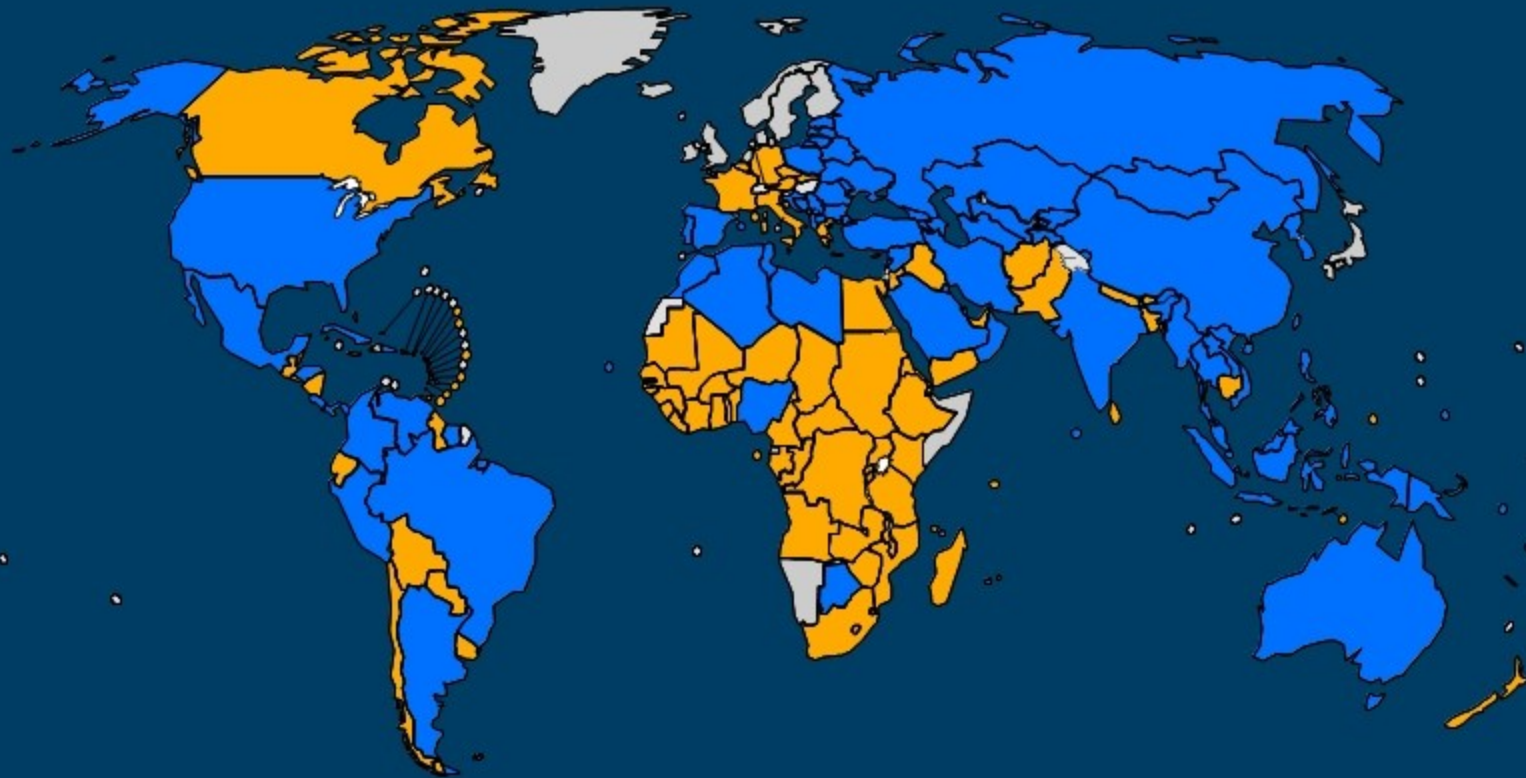


# Virová hepatitida B ve světě




- 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).
  - ✓ 25-40 % chroniků má CIH nebo HCC
  - ✓ 50 tisíc úmrtí ročně na fulminantní hepatitidu, 0,5-1,0 milion na CIH nebo HCC
  - ✓ plošná vakcinace – 177 zemí světa (2008)



# Countries using HepB in national immunization schedule, 2008



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

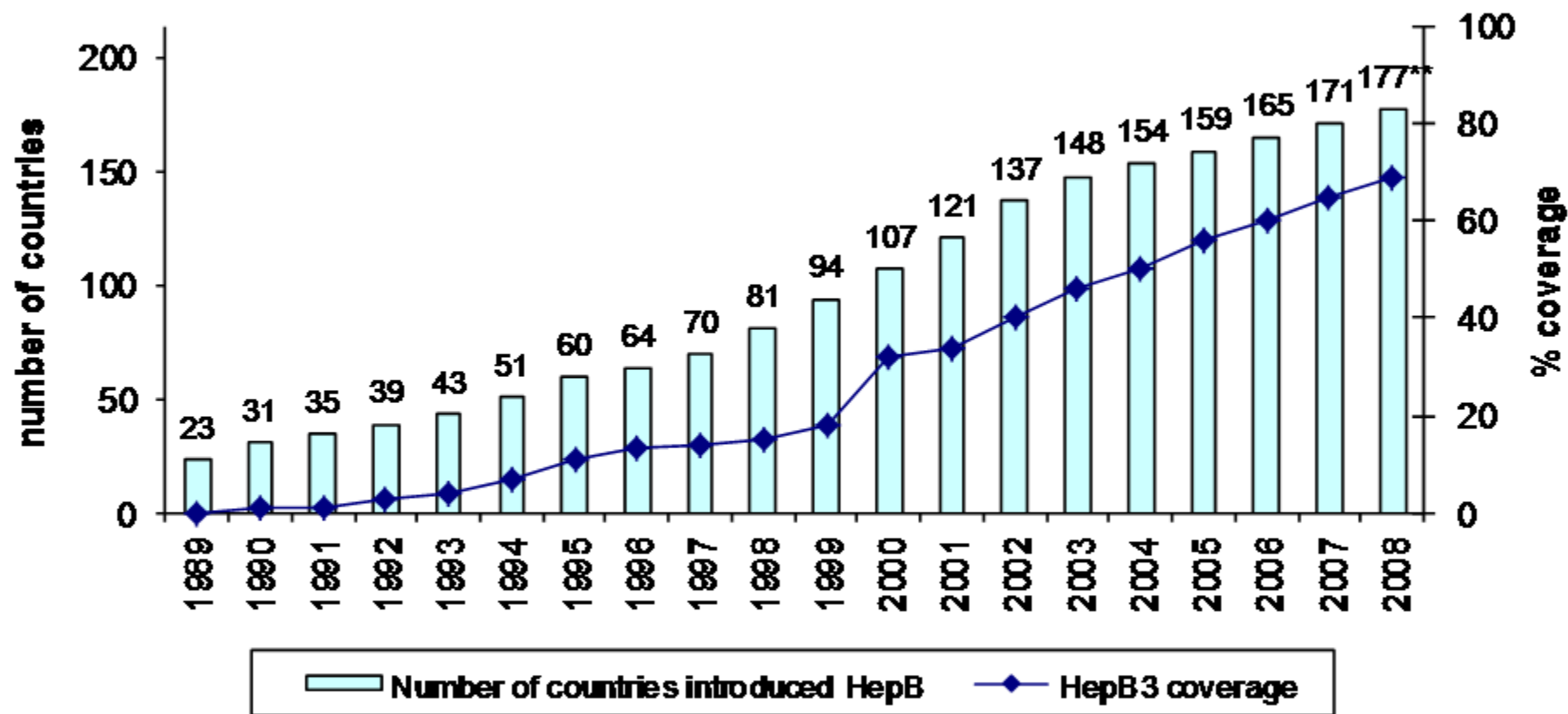
-  No HepB (16 countries<sup>1</sup> or 8%)
-  HepB no Birth Dose (92 countries<sup>2</sup> or 48%)
-  HepB with Birth Dose (85 countries<sup>3</sup> or 44%)

<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

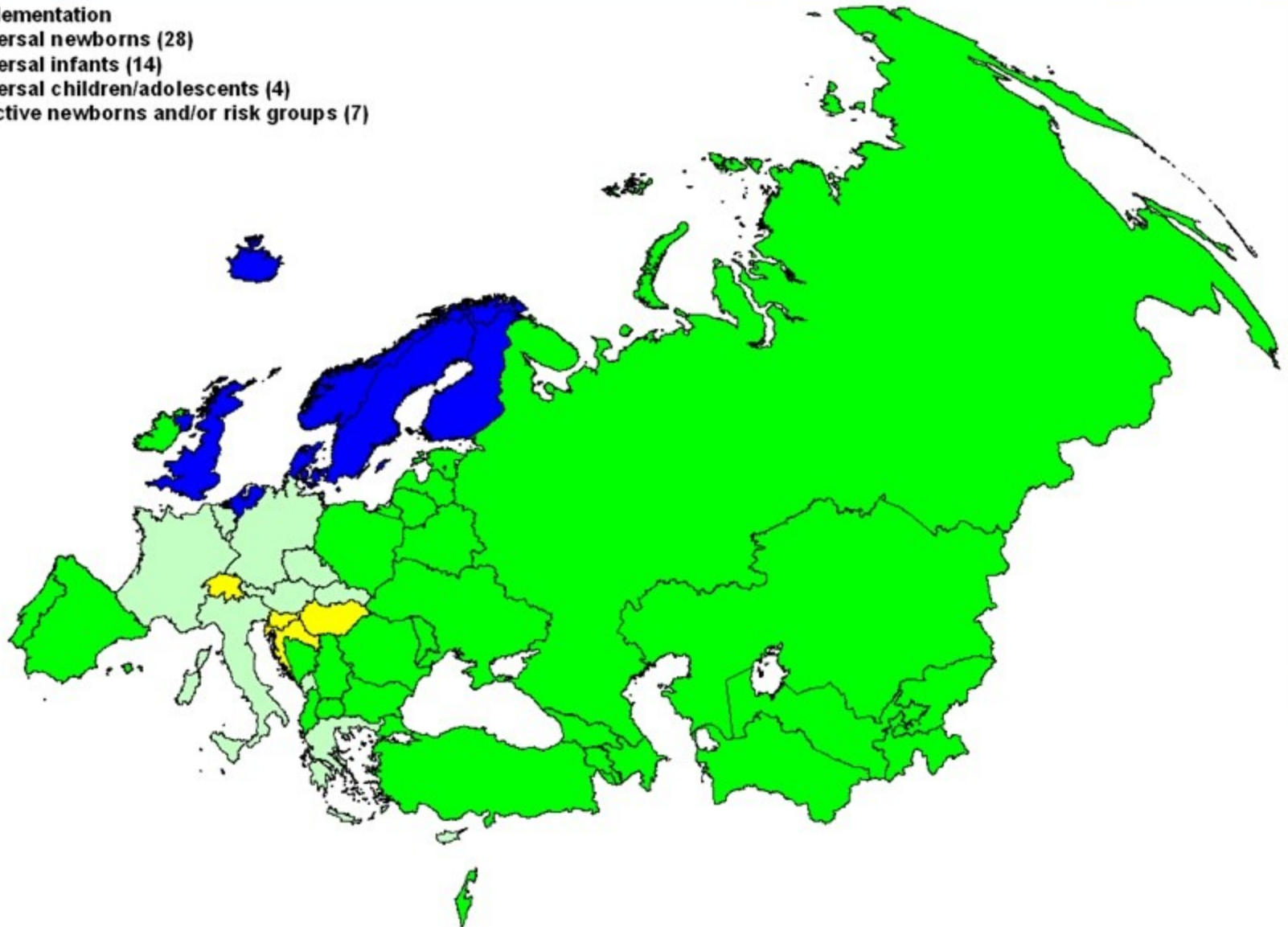
Source: WHO/UNICEF coverage estimates 1980-2008, August 2009, 193 WHO Member States. Date of slide: August 2009



# Hep B vaccine immunization policy WHO European Region, 2009

## HepB Implementation

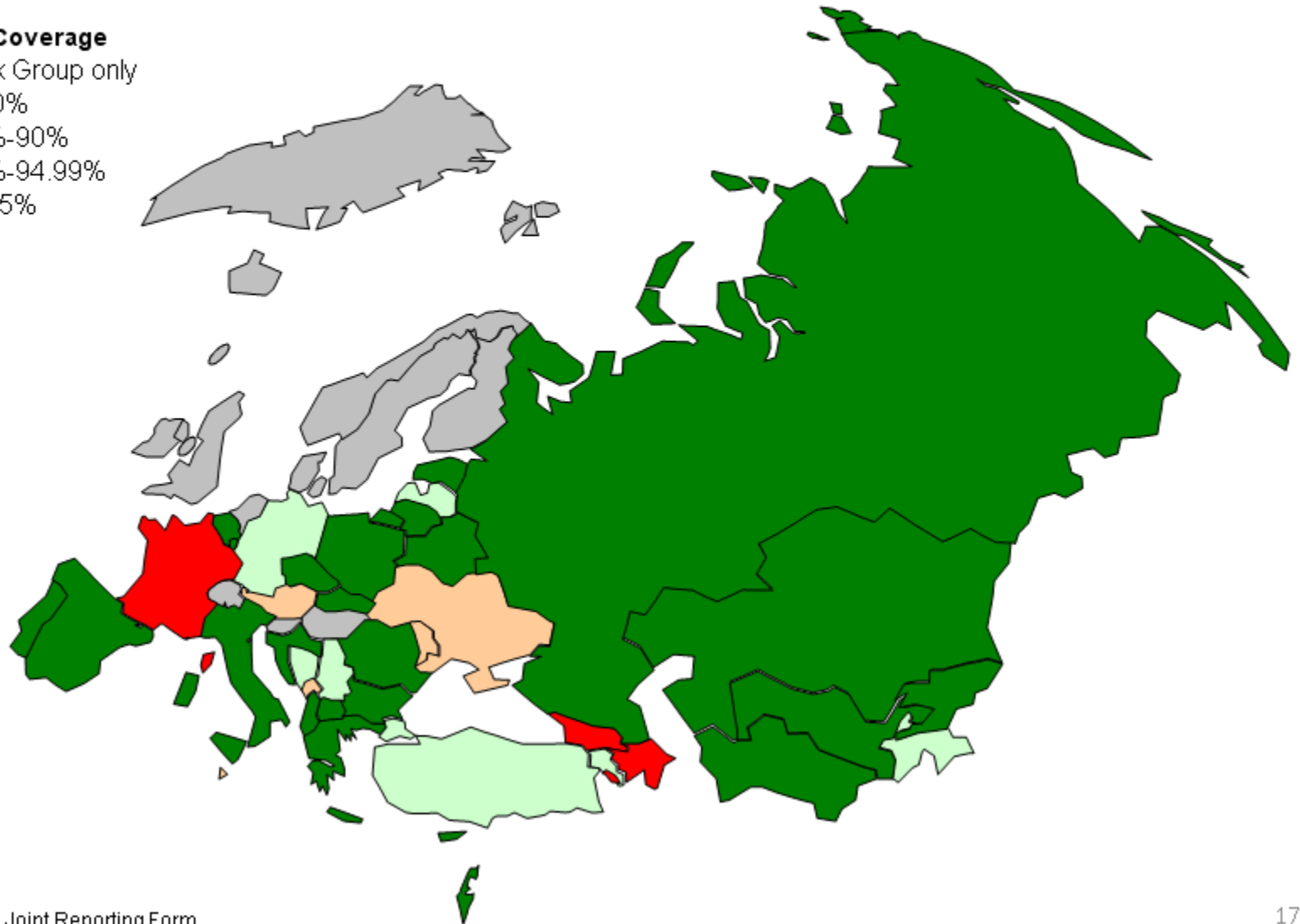
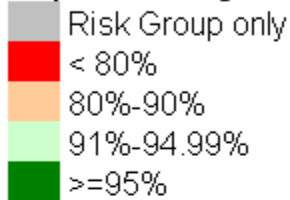
- Universal newborns (28)
- Universal infants (14)
- Universal children/adolescents (4)
- Selective newborns and/or risk groups (7)





# HepB 3 Coverage, WHO European Region, 2009

## HepB3 Coverage



# 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

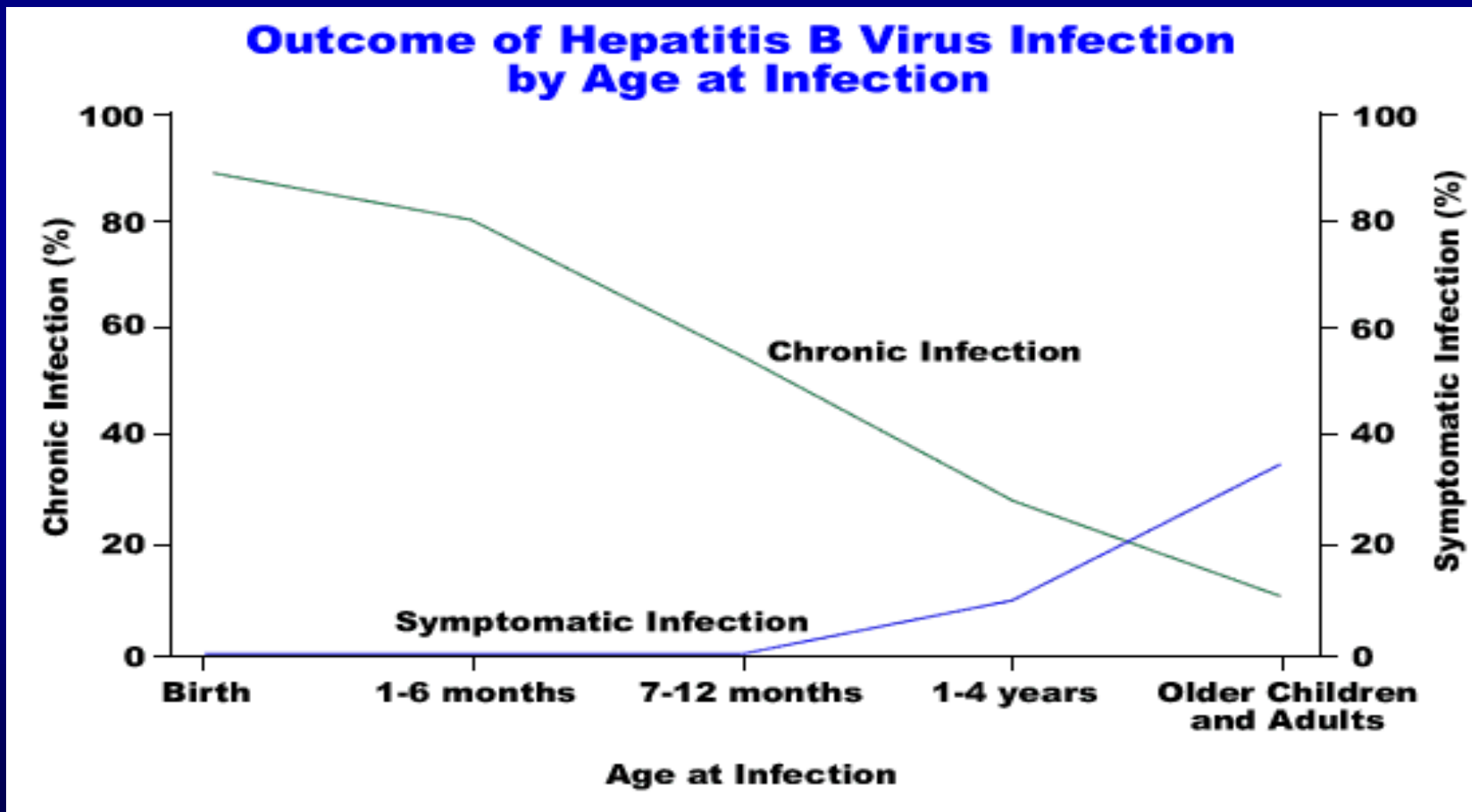


# Klinický obraz VH B

- **ID** 30 – 180 dní (většinou 2 – 3 měsíce)
- **prodromy** – hlavně chřipkové příznaky
- **ikterická forma**: < 5 let < 10%, > 5 let (30–50%)
- **chronicita**: novorozenci > 90%, děti 30-40%, dospělí 1-5%
- **fulminantní hepatitida**: < 1%
- **mortalita na chronickou VH B**: 15 – 25%



# Tíže onemocnění a pravděpodobnost přechodu do chronicity dle věku



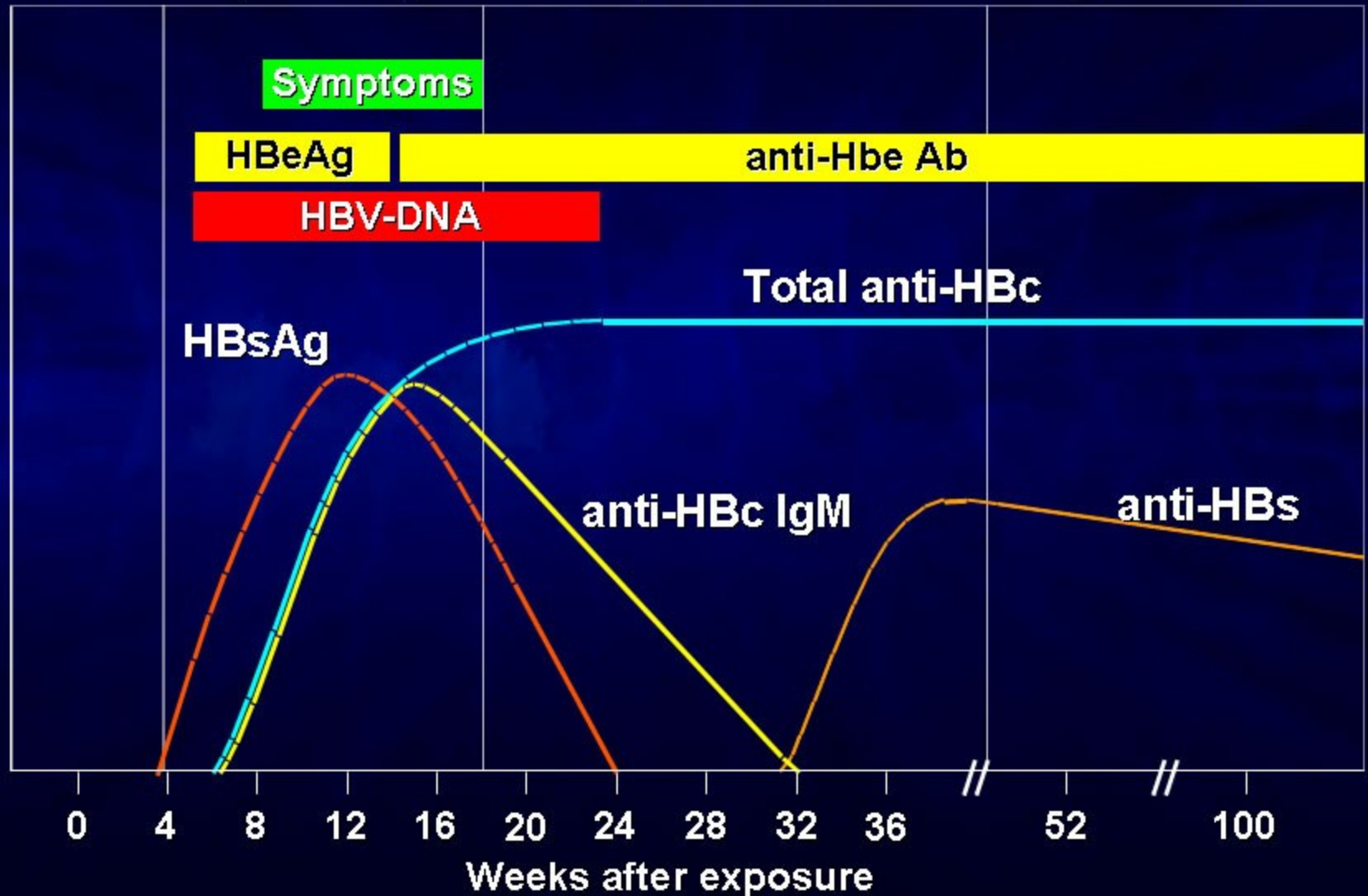
# Acute Hepatitis B

Incubation  
4-12 weeks

Acute infection  
(2-12 weeks)

Early recovery  
(12-24 weeks)

Recovery  
(24-48 weeks)



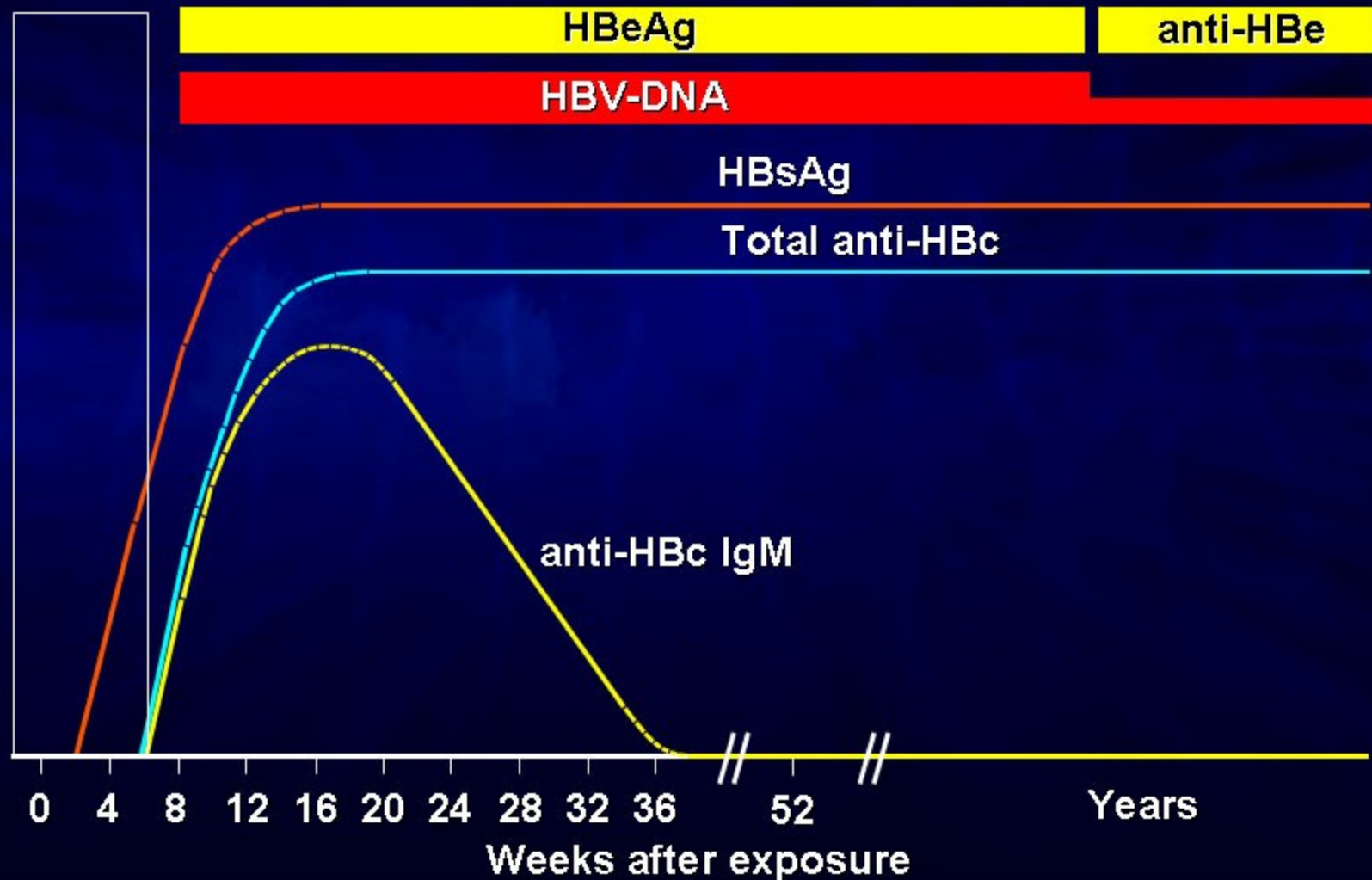


# Chronic Hepatitis B (HBeAg+)

Incubation  
(4-12 wk)

Acute  
(6 months)

Chronic  
(Years)

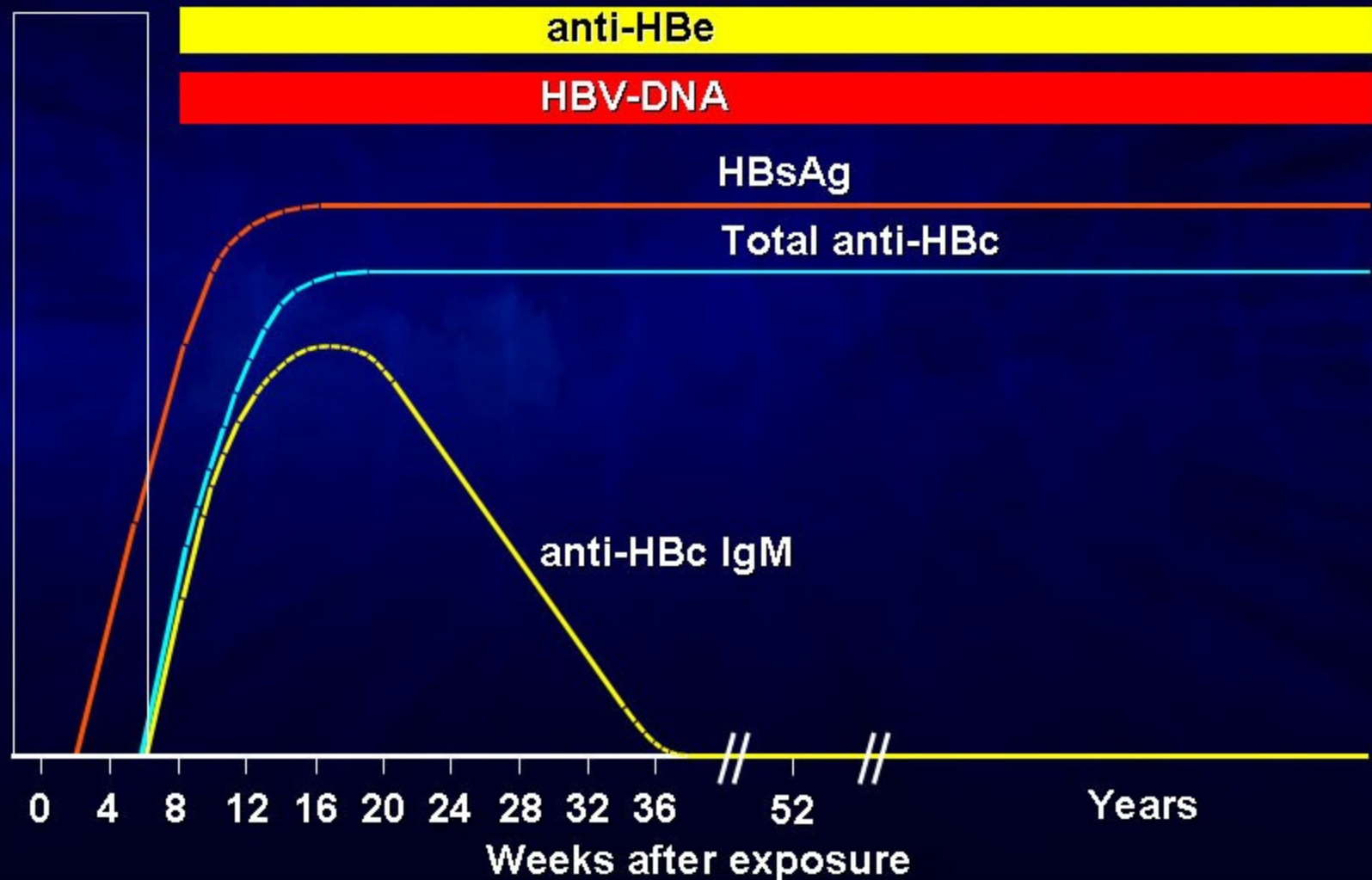


# Chronic Hepatitis B (HBeAg-)

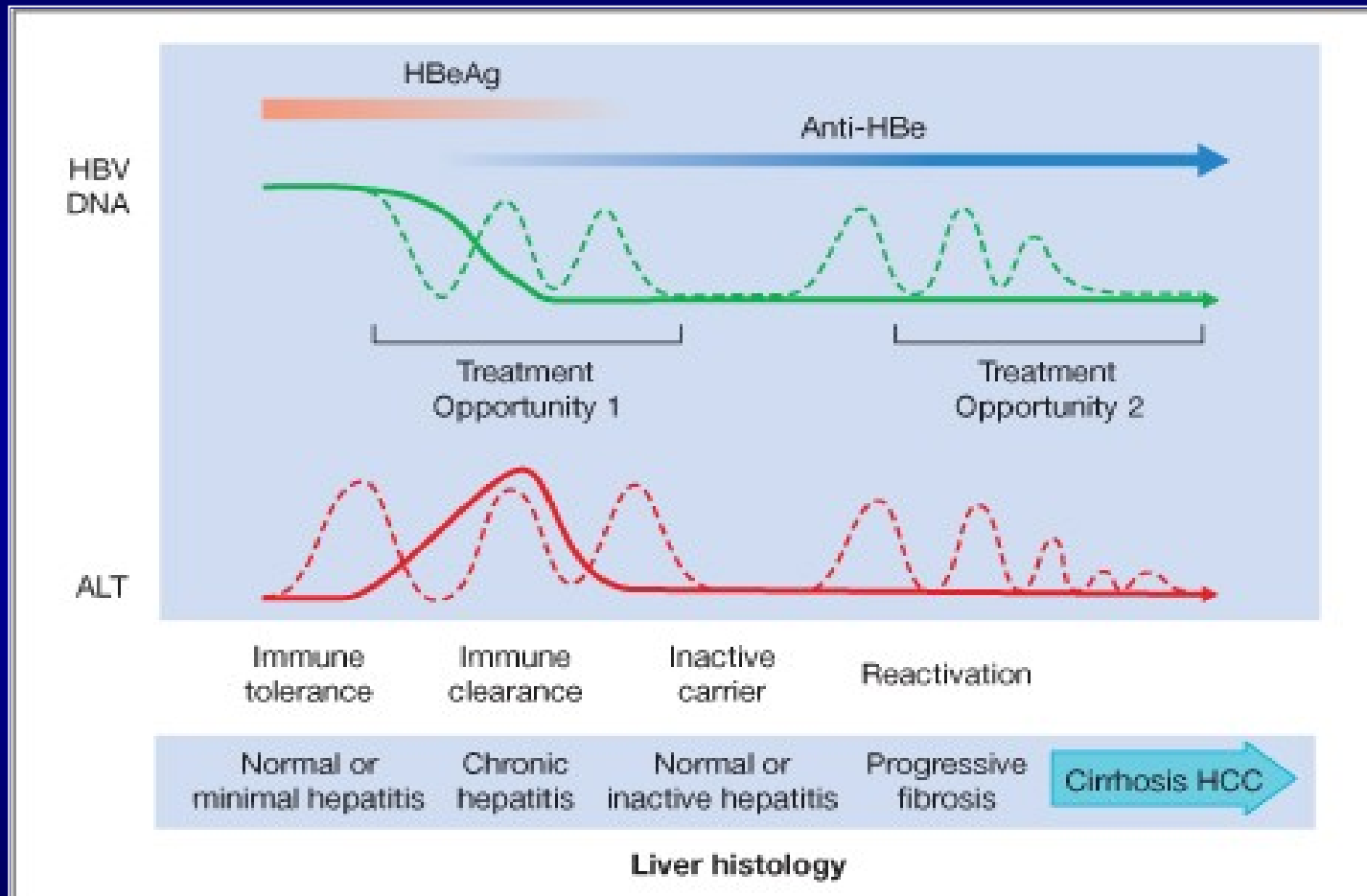
Incubation  
(4-12 wk)

Acute  
(6 months)

Chronic  
(Years)



# Přirozený vývoj chronické infekce HBV



# Léčba hepatitidy B

# Těžká protražovaná nebo fulminantní akutní VH B

- Antivirová léčba není většinou nutná
- > 95% dospělých imunokompetentních pacientů se spontánně uzdraví
- Několik malých studií ukázalo, že lamivudin zlepšuje přežití u pacientů s těžkou nebo fulminantní hepatidou – většinou srovnání s historickými daty
- Hlavní cíl léčby: zábrana vzniku jaterního selhání a nutnosti transplantace jater
- Problém: nejednotná definice těžké nebo fulminantní hepatitidy B

Kondili LA, et al. *J Viral Hepatitis* 2004;11:427-431  
Tillmann HL, et al. *J Viral Hepatitis* 2006;13:256-263



# Hlavní cíl léčby chronické hepatitidy B

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



# Současné možnosti léčby chronické hepatitidy B



## Časově omezená léčba

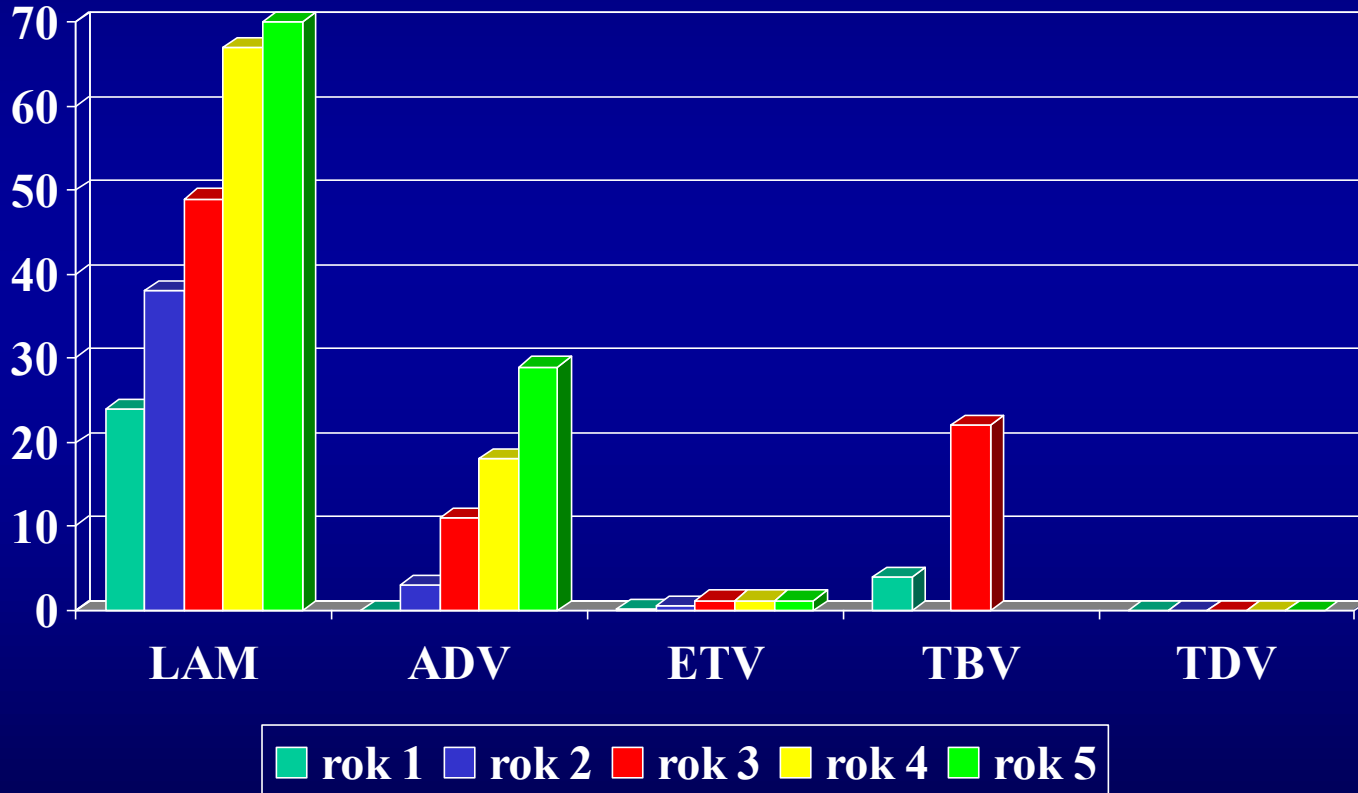
- pegylovaný interferon alfa-2a (Pegasys<sup>®</sup>) - 180  $\mu$ g 1 týdně, 48 týdnů
- konvenční interferon alfa-2a nebo alfa-2b (5MU denně, 10 MU 3 týdně, 6 měsíců)
  - málo vhodných pacientů
  - menší účinnost u HBeAg negativních
  - nevhodný u vysoké virémie a genotypů C a D
  - řada kontraindikací a nežádoucích účinků
  - cena

# Současné možnosti léčby chronické hepatitidy B

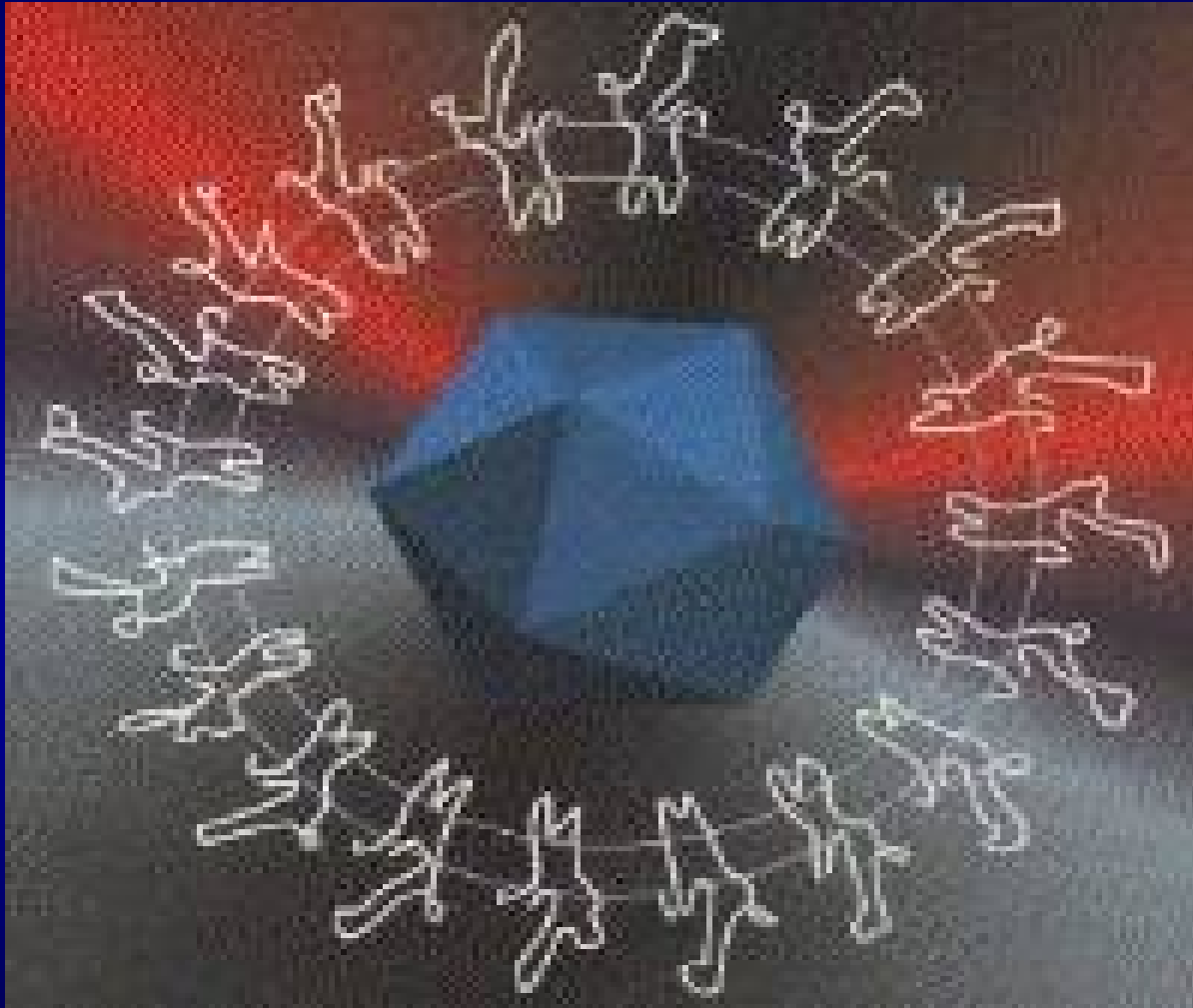
Časově neomezená léčba, většinou trvalá

- ✓ u HBeAg pozitivních 6-12 měsíců po sérokonverzi HBeAg/anti-HBe
- ✓ u HBeAg negativních 6-12 měsíců po sérokonverzi HBsAg/anti-HBs
- entecavir (Baraclude<sup>®</sup>) - 0,5 mg denně naivní, 1 mg denně rezistentní na LAM
- tenofovir (Viread<sup>®</sup>) - 245 mg denně u naivních i LAM-rezistentních
- lamivudin (Zeffix<sup>®</sup>) - 100 mg denně – jen akutní VH B, zábrana rekurence, reaktivace HBV
- adefovir dipivoxil (Hepsera<sup>®</sup>) - 10 mg denně – v kombinaci s LAM u LAM-rezistentních, méně účinný než tenofovir, postupně tenofovirem nahrazován
- telbivudin (Sebivo<sup>®</sup>, Tyzeka<sup>®</sup>) - 600 mg denně – jen o málo lepší než LAM (rezistence, účinnost), v ČR nepoužíván, nepoměr mezi cenou a účinností

# Nárůst rezistence během léčby NA



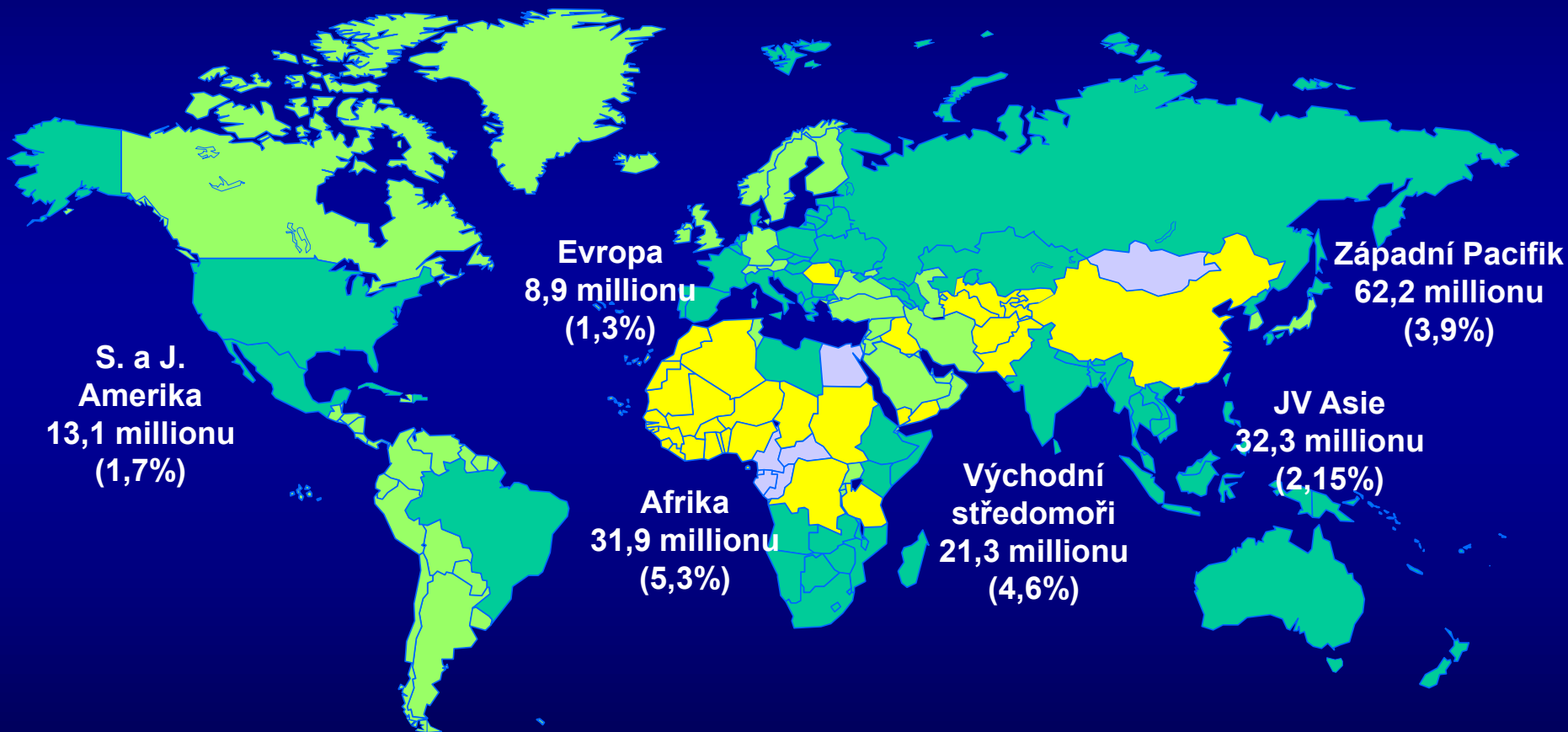
# Virus hepatitidy C



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

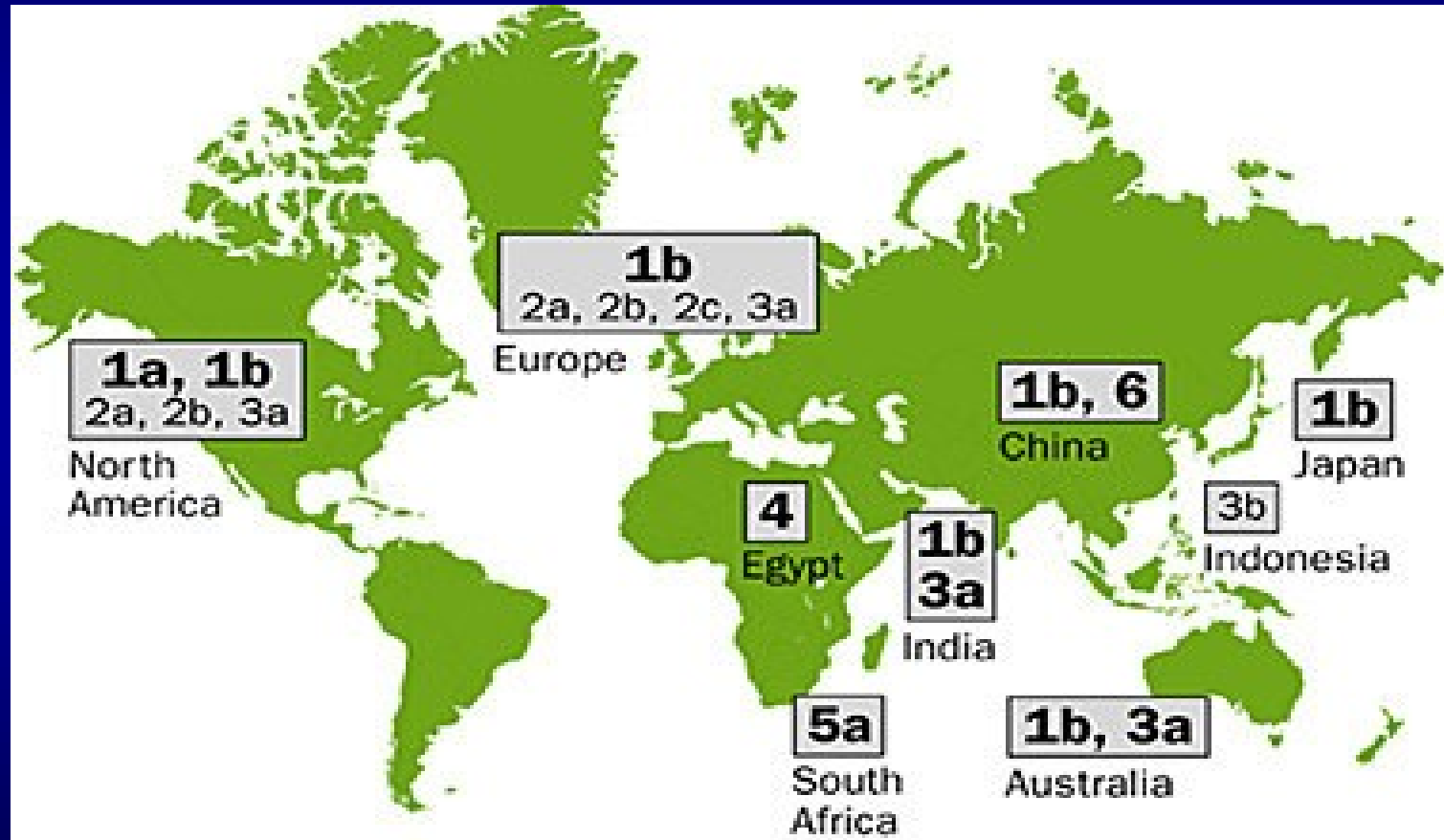


# Odhadem 170 milionů infikovaných HCV



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

# Distribuce genotypů HCV





# Virová hepatitida C

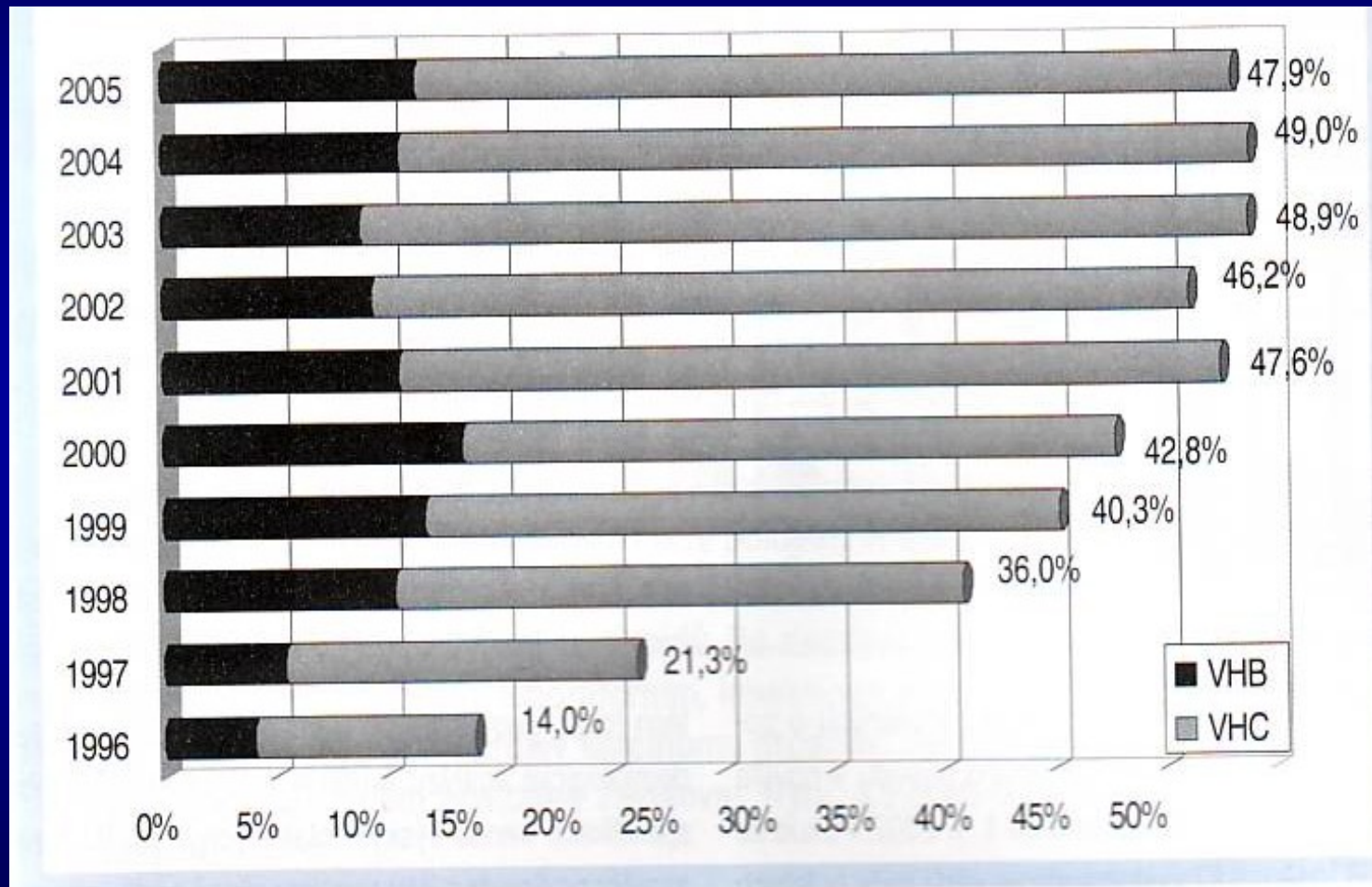
- **velký globální zdravotnický problém**
- ✓ asi 3% světové populace chronicky infikována
- ✓ v rozvinutých zemích tvoří asi 20 % všech akutních VH, 70 % chronických VH, 40 % cirhóz, 60 % karcinomů jater a indikace k 30 % transplantací jater
- **v České republice**
- ✓ prevalence podle výsledků sérologických přehledů byla v roce 2001 0,2 %
- **není možnost ani aktivní, ani pasivní imunizace**

# 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

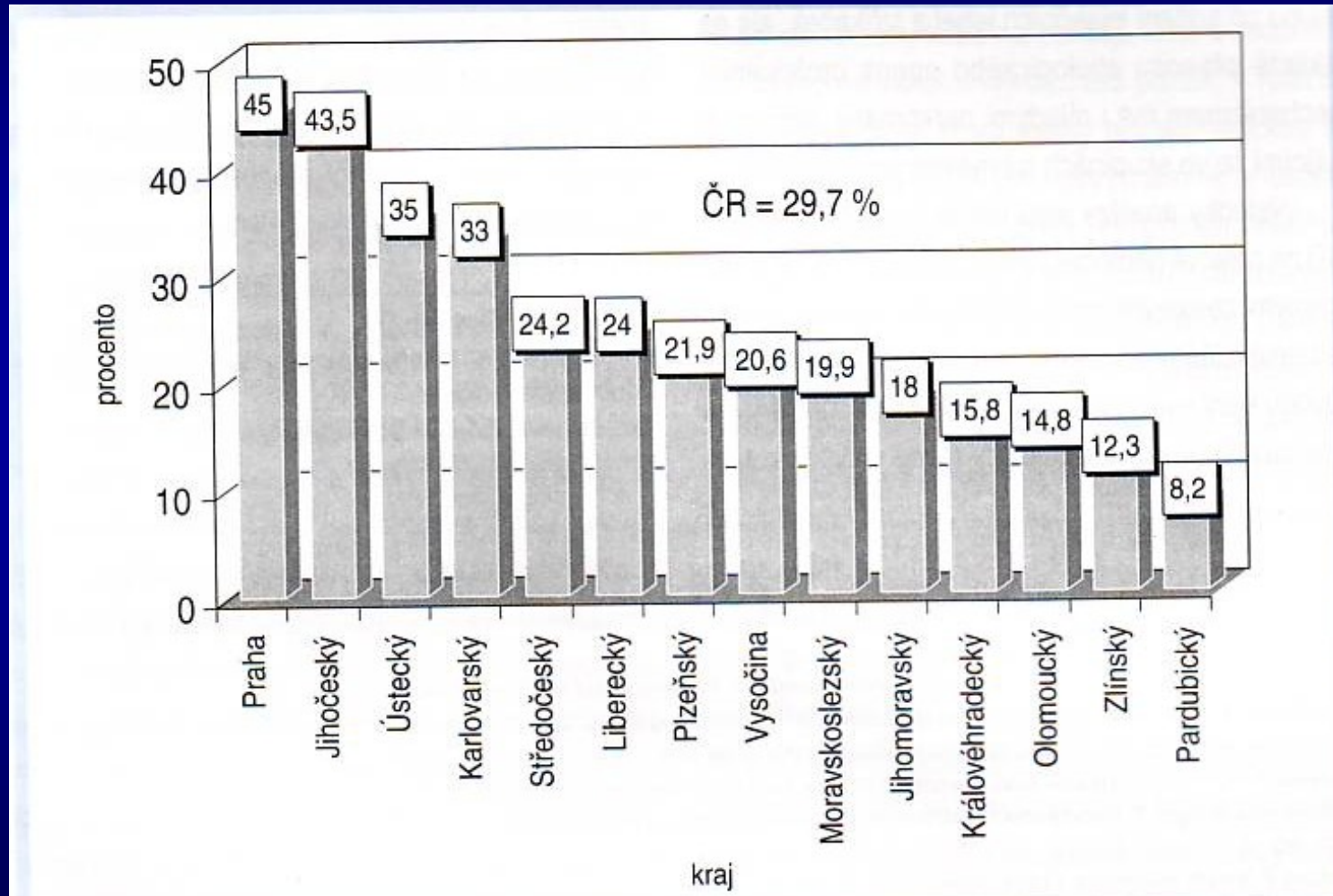


# Podíl IUD na celkovém počtu hlášených VH B a C – EPIDAT 1996-2005

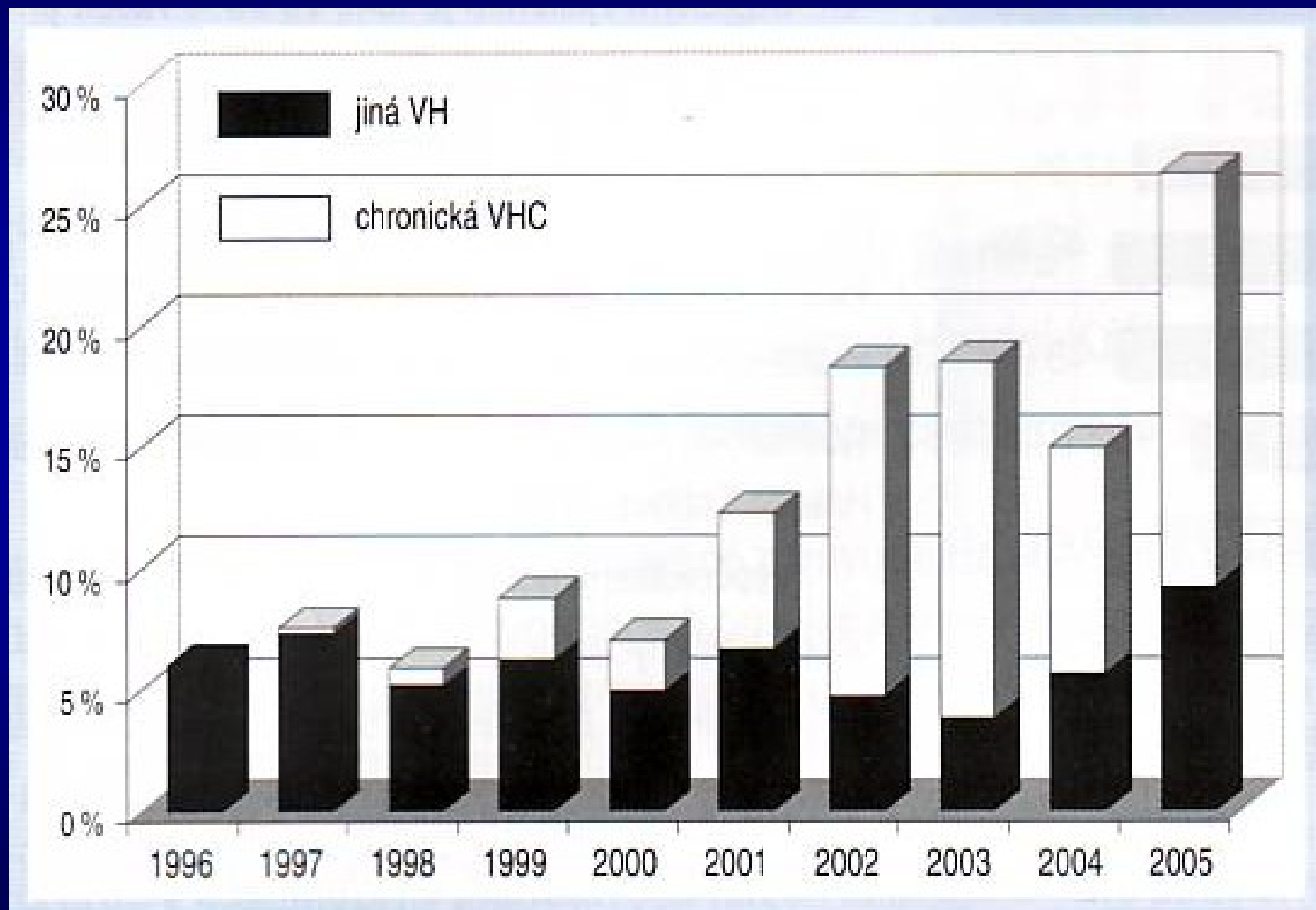




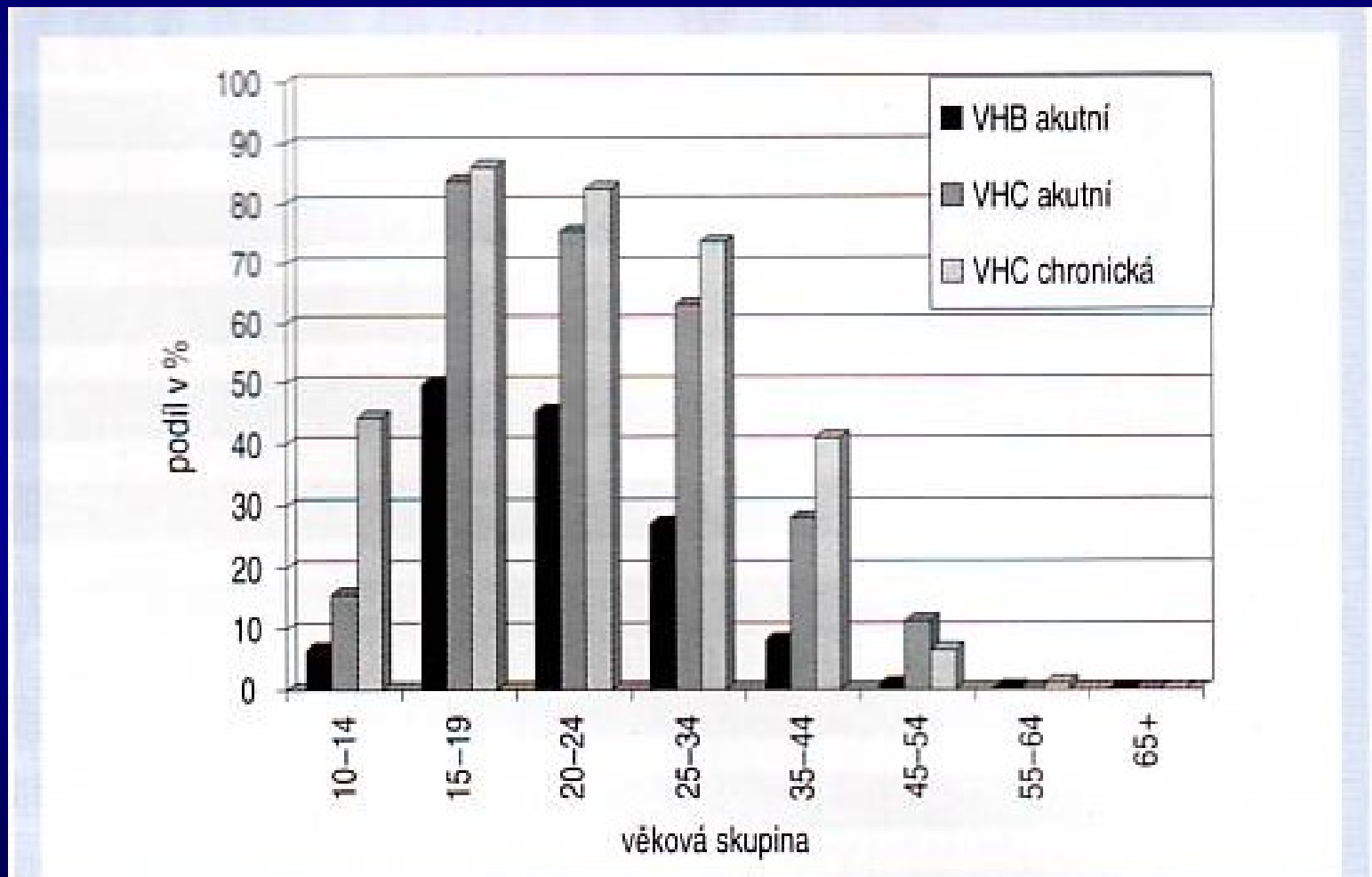
# Podíl IUD na celkovém počtu hlášených VH v různých krajích – EPIDAT 1996-2005



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



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



# 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.

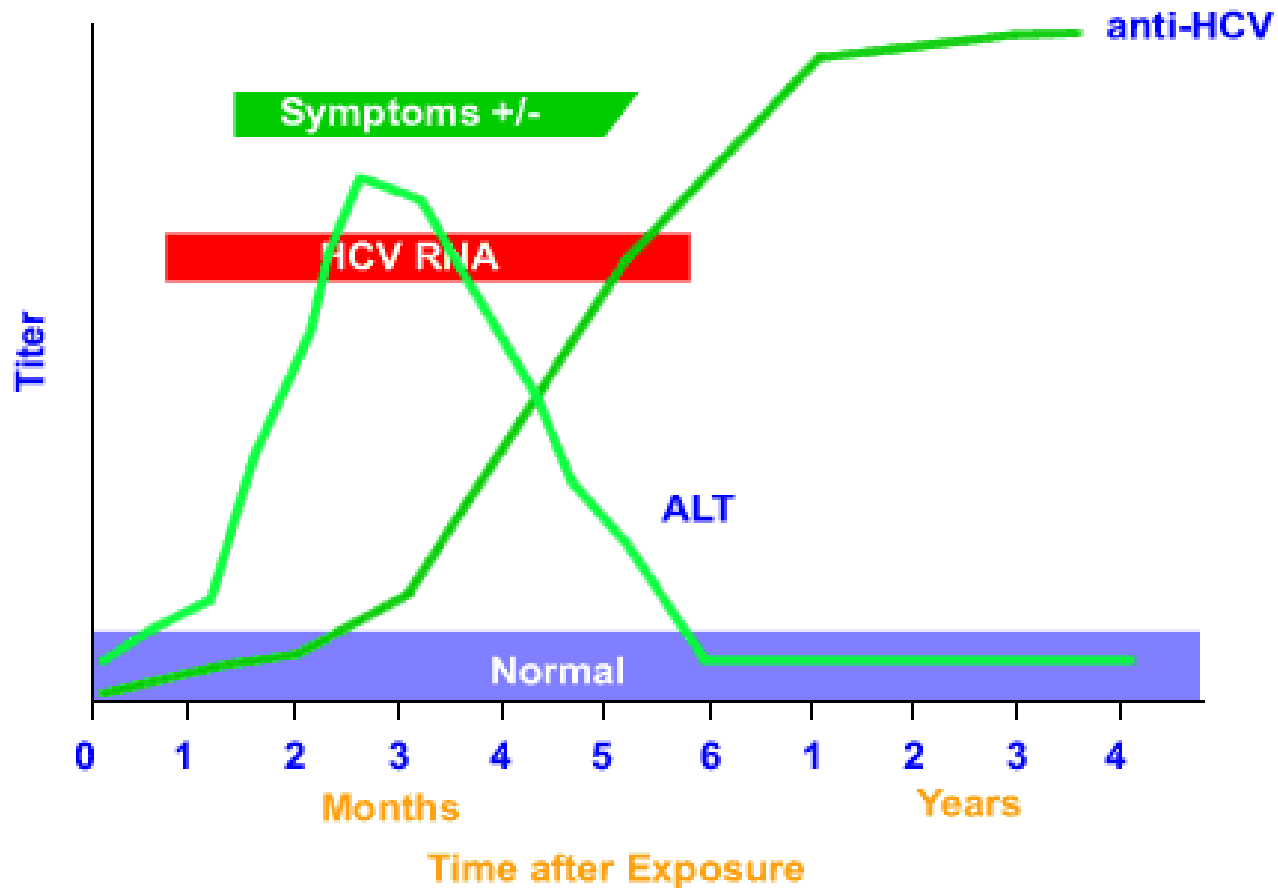
# Průběh virové hepatitidy C

- ⇒ u 5-25% pacientů s chronickou VH C se během 25-30 let vyvine cirhóza jaterní, u žen a infikovaných v dětství 1%-3% během 20-30 let
- ⇒ dekompenzace CIH v 30% během 10 let, HCC vzniká ročně u 1-3 % cirhotiků, HCC bez CIH velmi vzácný
- ⇒ vývoj do CIH závisí na řadě faktorů:
  - ✓ věk (rychlejší progresse při infikování starších lidí)
  - ✓ alkohol
  - ✓ obezita
  - ✓ imunosuprese včetně koinfekce s HIV
  - ✓ koinfekce s HBV

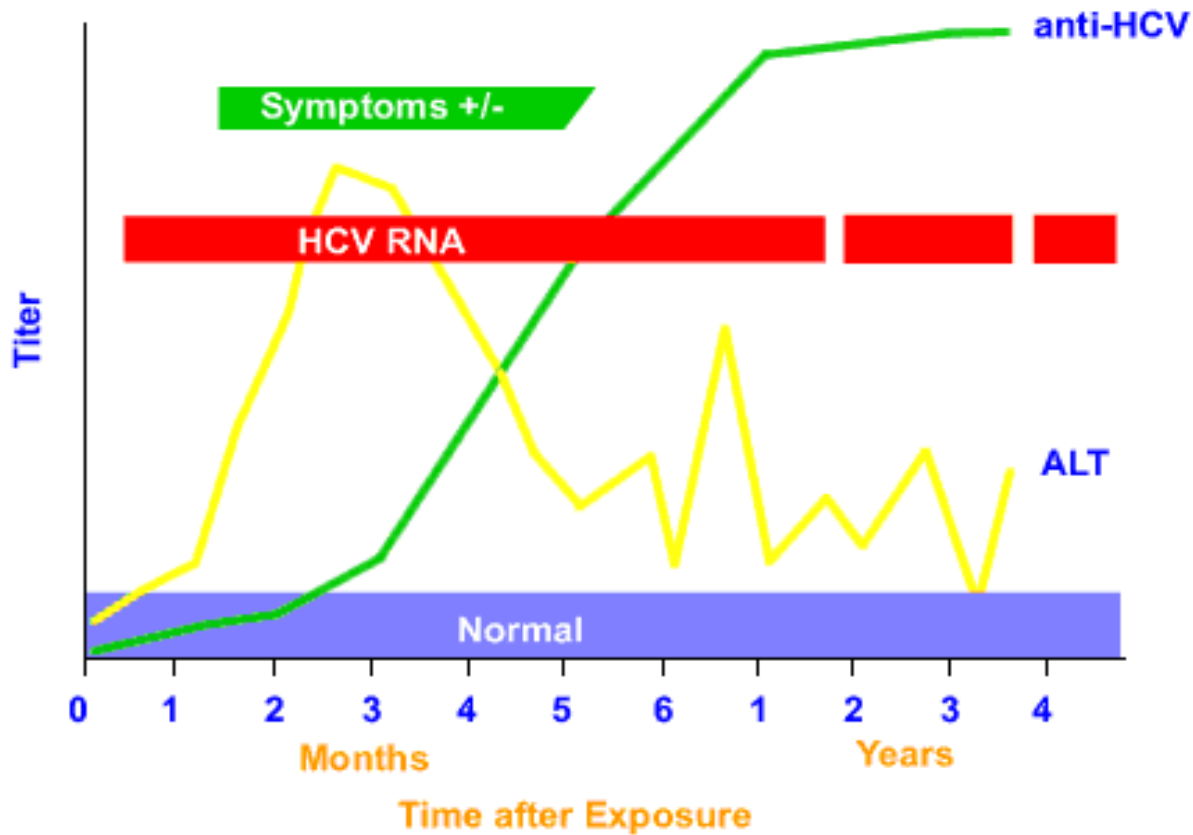




# Sérologické nálezy u akutní VH C



# Sérologické nálezy u chronické VH C



# Léčba hepatitidy C

# Standardní léčba chronické hepatitidy C

## genotypy 1,4

- ✓ PEG-IFN + RBV (1000-1200mg) - 48 týdnů
- ✓ PEG-IFN + RBV + DAA (boceprevir nebo telaprevir)  
– délka léčby podle odpovědi na léčbu – 24-48 týdnů

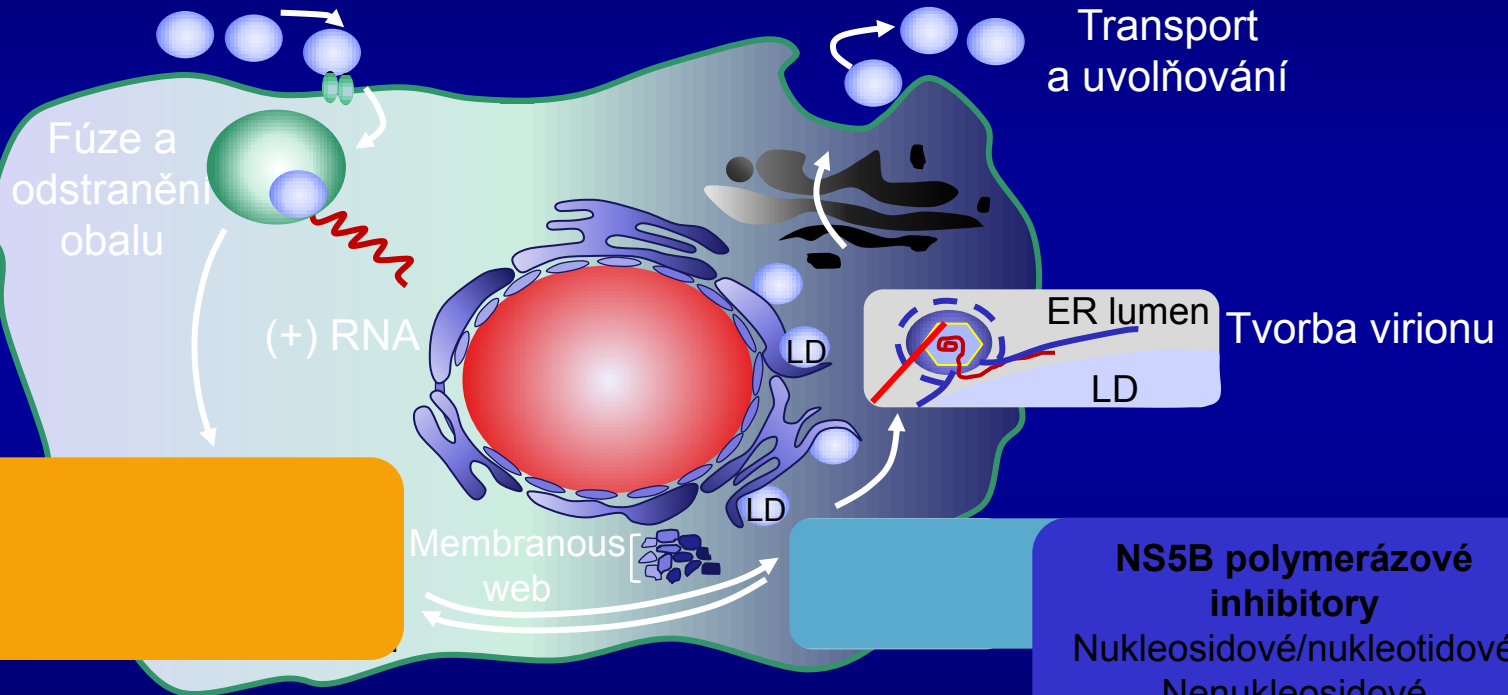
## genotypy 2-3

- ✓ PEG-IFN+RBV (800 mg) – 24 týdnů

# Životní cyklus HCV a cíle pro DAA

Vazba na receptor a endocytóza

Transport  
a uvolňování



**NS3/4  
proteázové  
inhibitory**

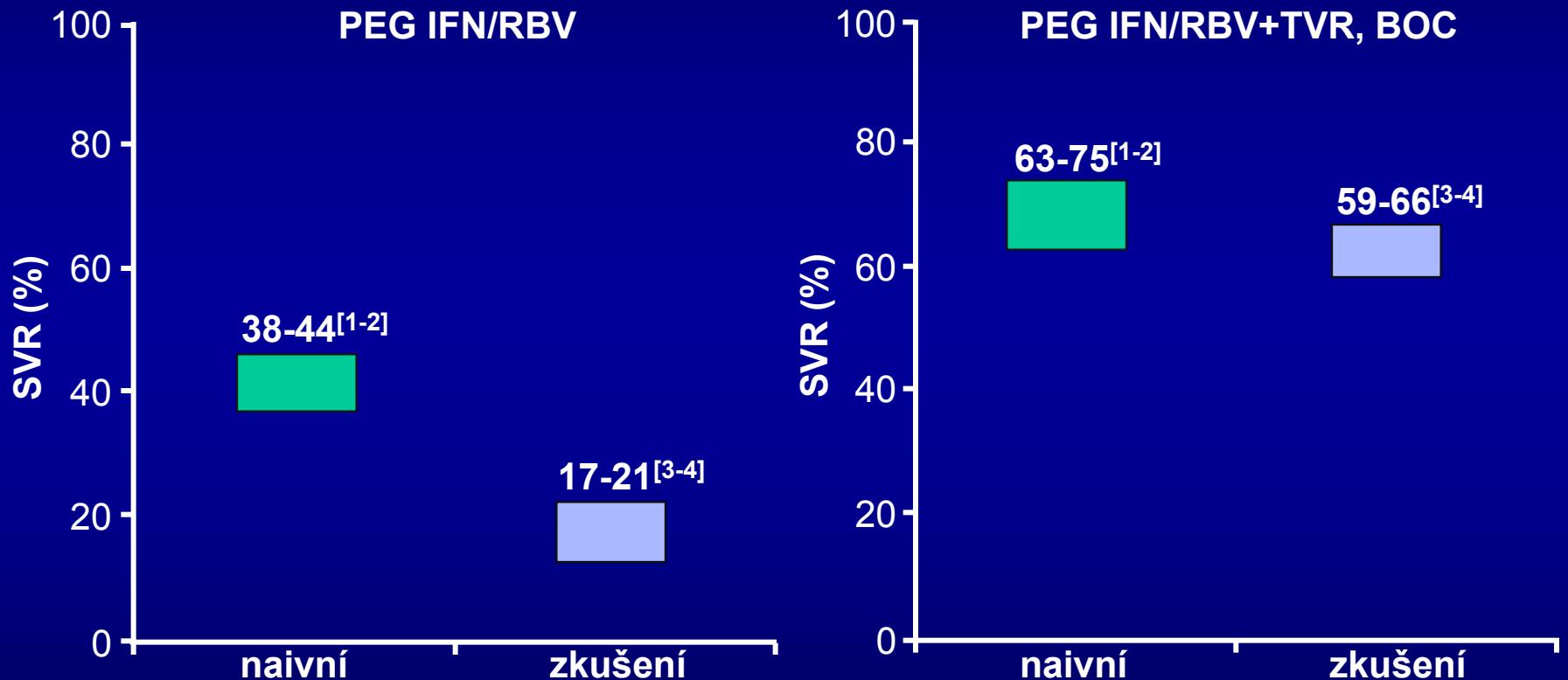
**NS5B polymerázové  
inhibitory**  
Nukleosidové/nukleotidové  
Nenukleosidové

Translace a tvorba  
polyproteinu

**NS5A\* inhibitory**

\*Role v životním cyklu HCV není zatím jasně známa

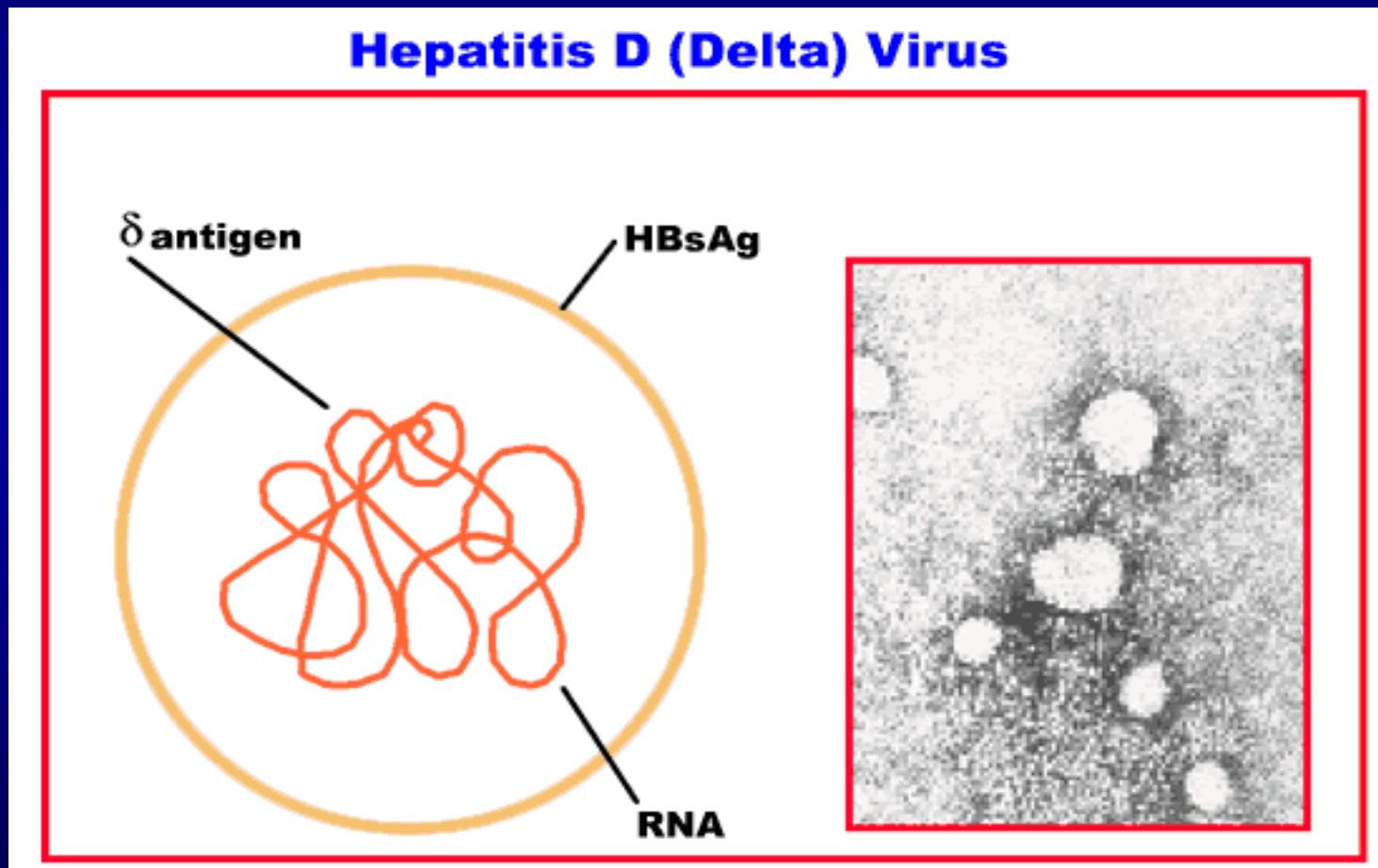
# SVR ve studiích s TVR a BOC u G-1 naivních a zkušených pacientů



1. Poordad F, et al. AASLD 2010. Abstract LB-4. 2. Jacobson IM, et al. AASLD 2010. Abstract 211. 3. Bacon BR, et al. AASLD 2010. Abstract 216. 4. Foster GR, et al. APASL 2011. Abstract 1529.



# Virus hepatitidy D



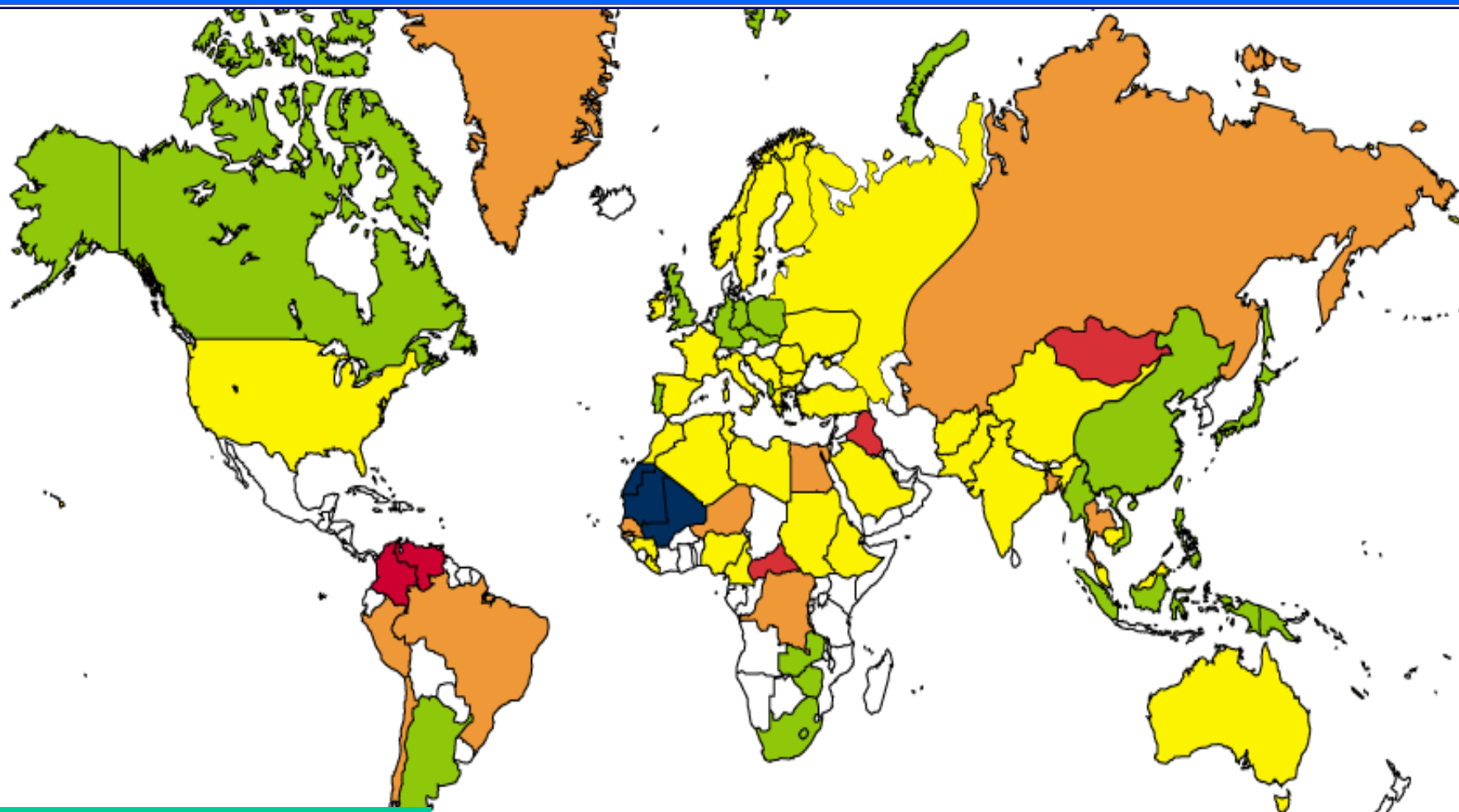
Satelitní virus, čeleď *Deltaviridae*, obalený RNA, 40 nm



# Virová hepatitida D

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

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



Rizzetto M. *EASL 2009*

## HDV

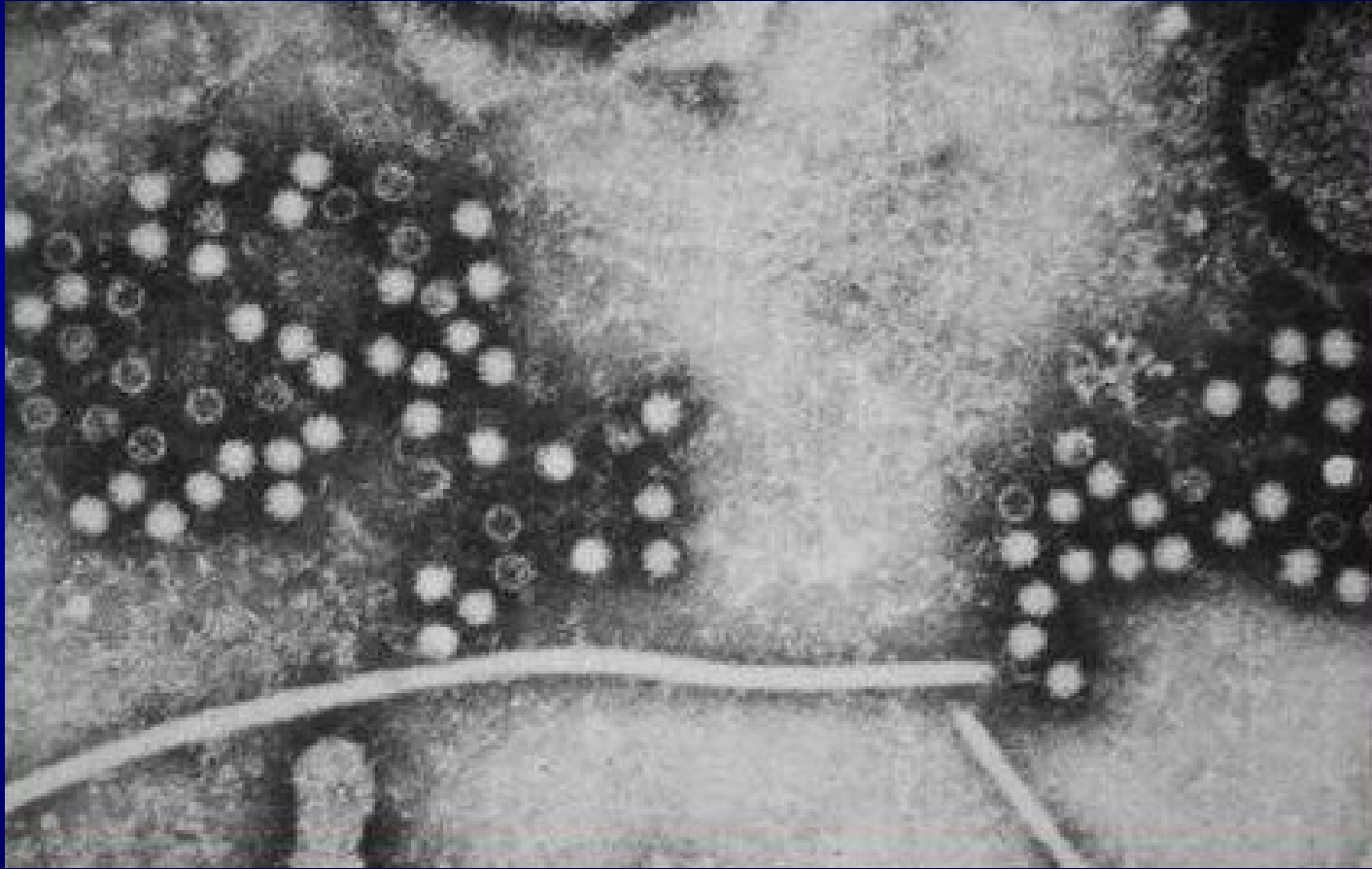
Anti-HD(HBsAg (+))  ?  0-5%  6-20%  21-60%  >60%

# Léčba hepatitidy D

- **PEG-IFN** nebo konveční IFN alfa, NA neúčinná
- délka léčby pravděpodobně déle než 1 rok
- kontrola účinnosti po 24 týdnech léčby kvantifikací HDV RNA
- úspěšnost léčby není přesně známa
- část pacientů se stane HDV RNA nebo dokonce HBsAg negativní a zlepší se jejich histologie

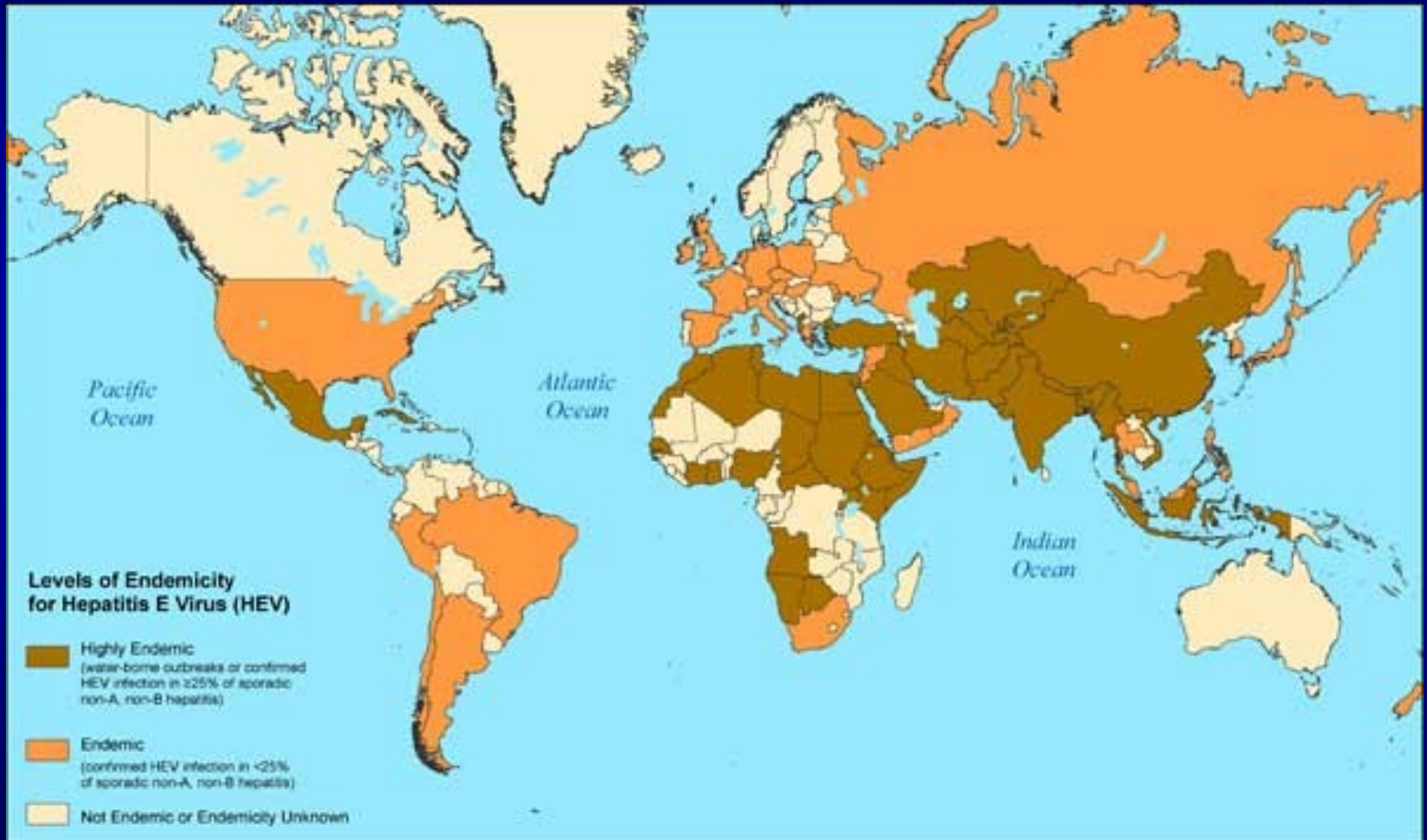
*AASLD Guidelines 2009, EASL Guidelines 2009,  
ČR Guidelines 2009*

# Virus hepatitidy E



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

# Rozšíření hepatitidy E



Zdroj: CDC



# Genotypy HEV

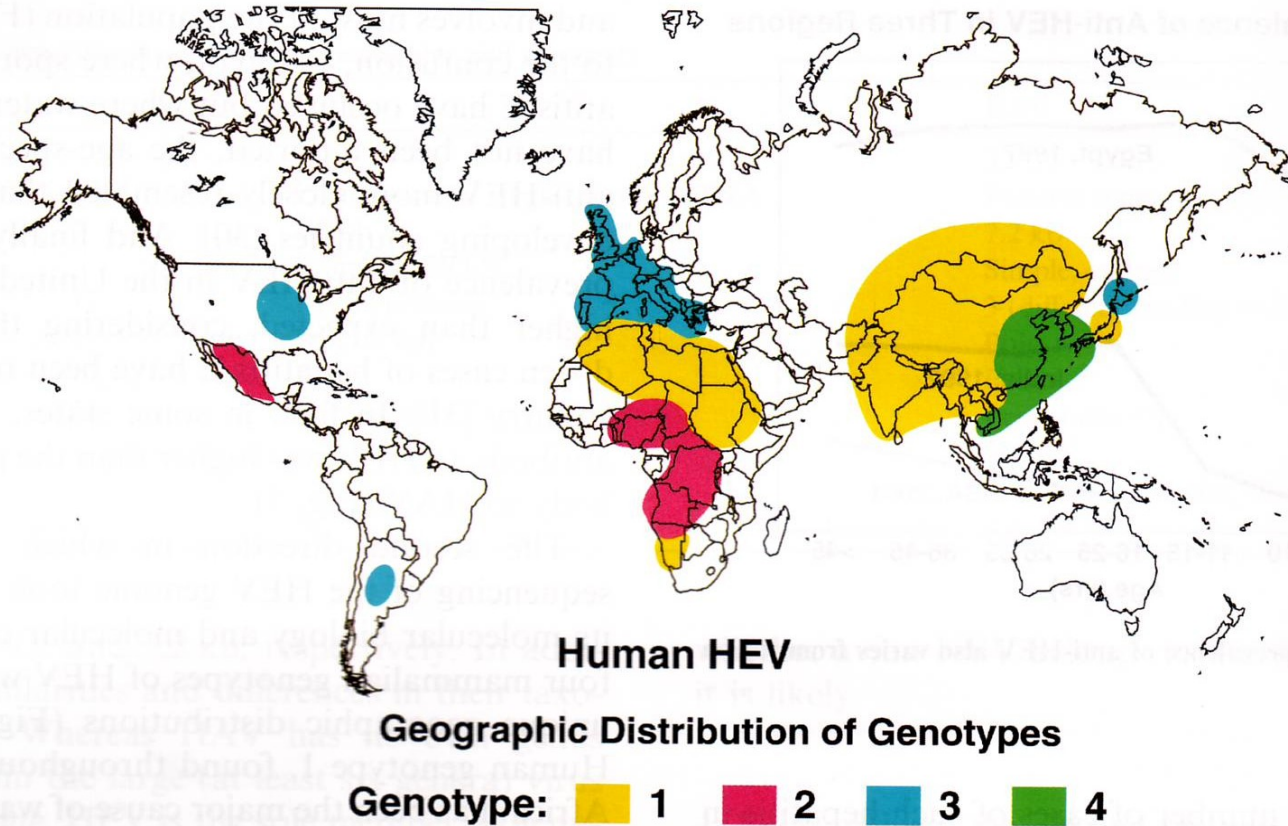
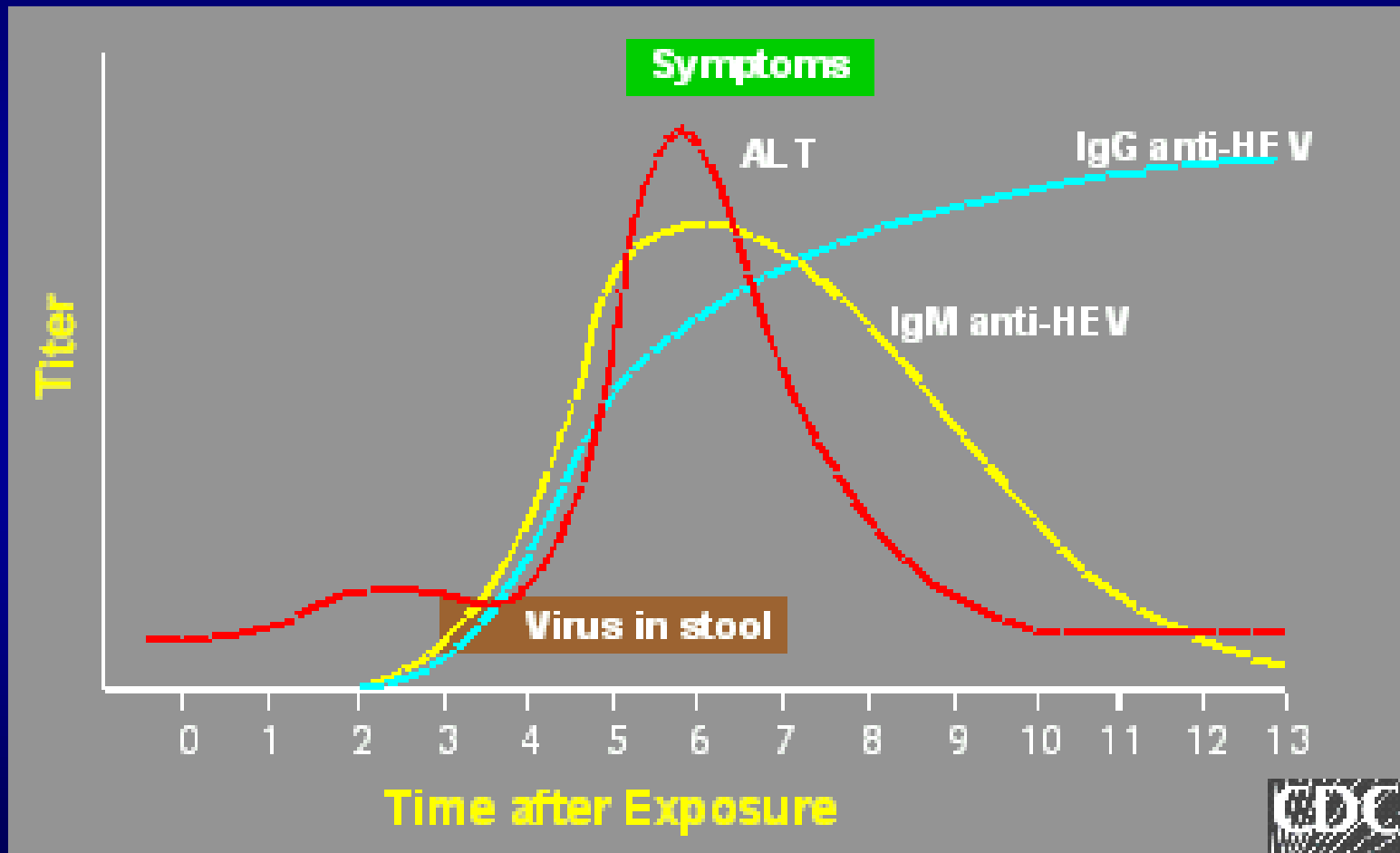


Fig. 4. Each of the four genotypes of HEV that infect humans has a distinct, and in some cases, overlapping geographic distribution.

# Virová hepatitida E

- přichází v ČR do úvahy jednak jako importovaná nákaza z rozvojových zemí, narůstá však i počet nálezů získaných v tuzemsku
- největší popsáná epidemie – Čína (1986-1988) - více než 120 tisíc lidí
- přenos kontaminovanou pitnou vodou nebo potravinami (zejména vepřové maso)
- velmi **těžký průběh v těhotenství** (mortalita matky nad 20 %)
- zda existuje po prodělané VH E doživotní imunita není zatím známo
- u imunosuprimovaných osob je možnost i chronické infekce (vzácné případy popsáné především po transplantacích)

# Sérologie V H E





**Děkuji za pozornost!**

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