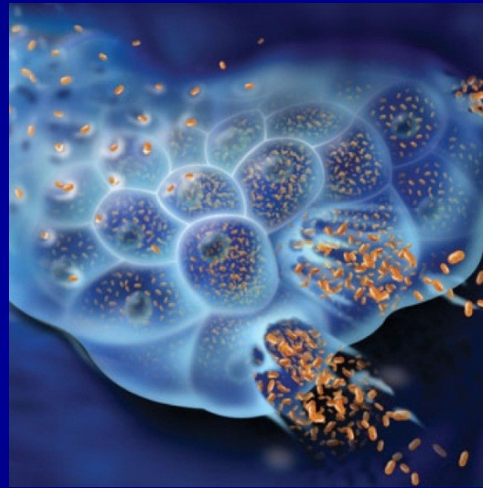


Virové hepatitidy



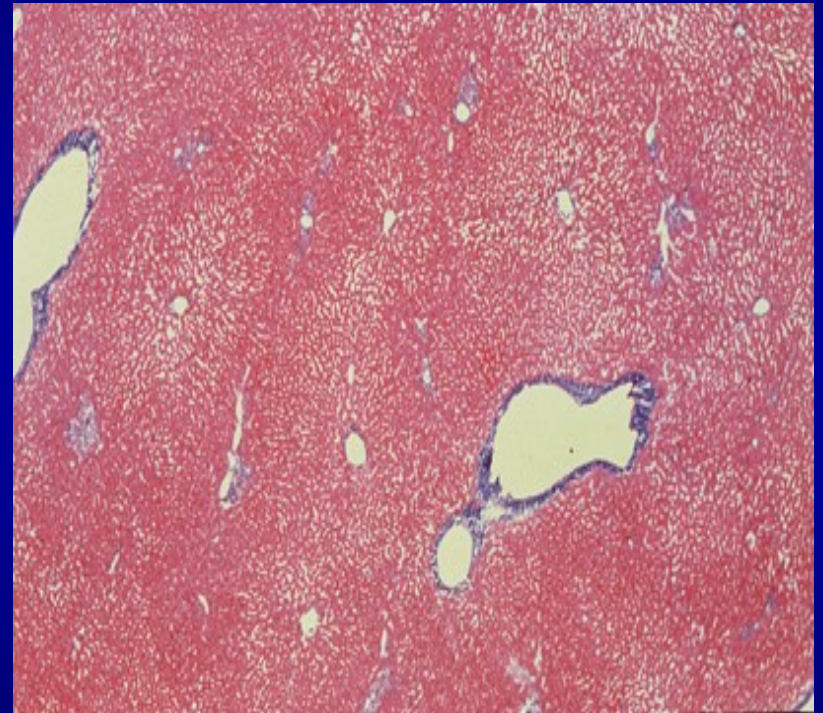
Prof. MUDr. Petr Husa, CSc.

Klinika infekčních chorob, LF MU a FN Brno

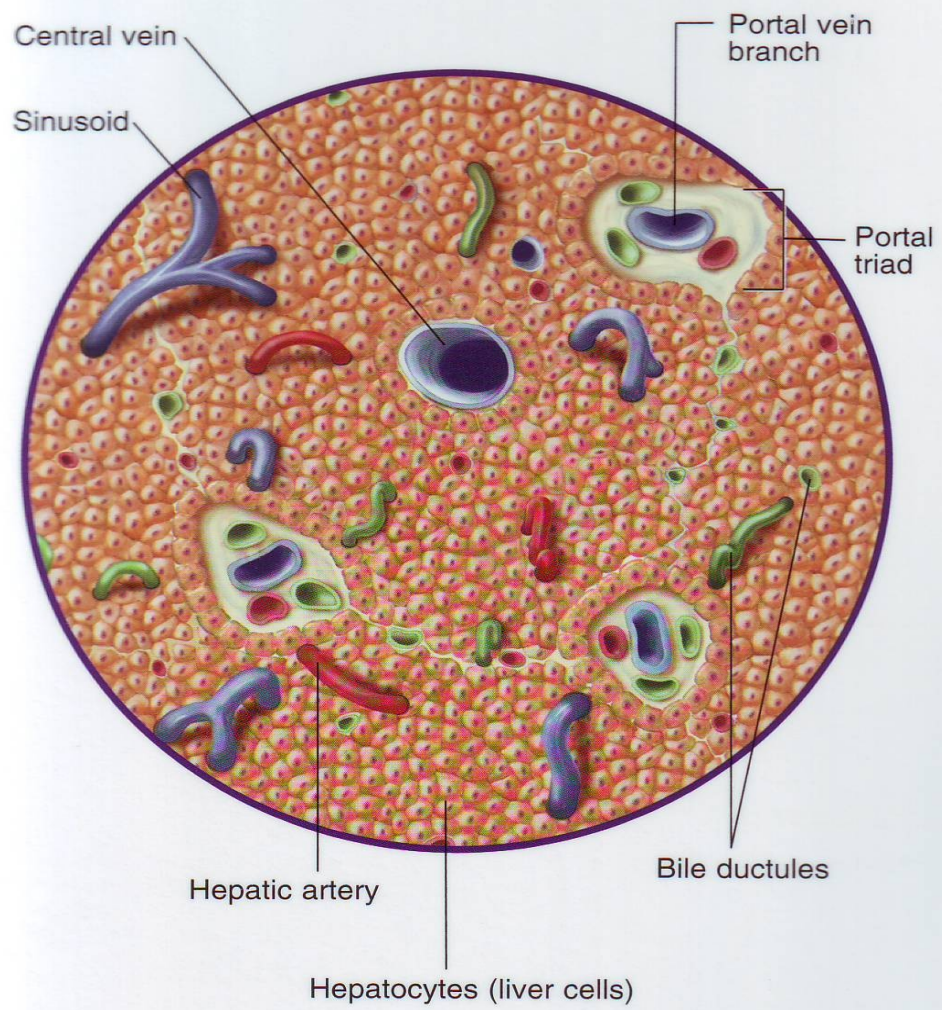
Rozdělení virových hepatitid

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

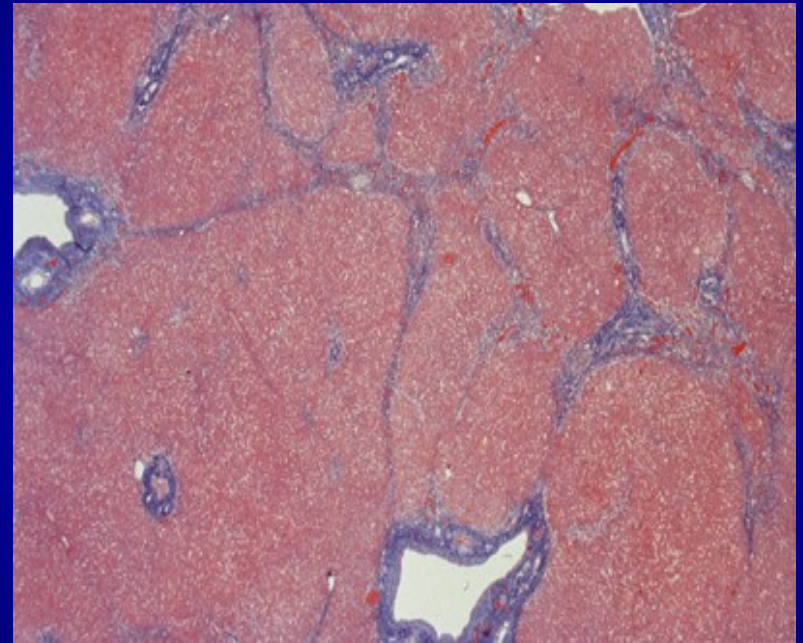
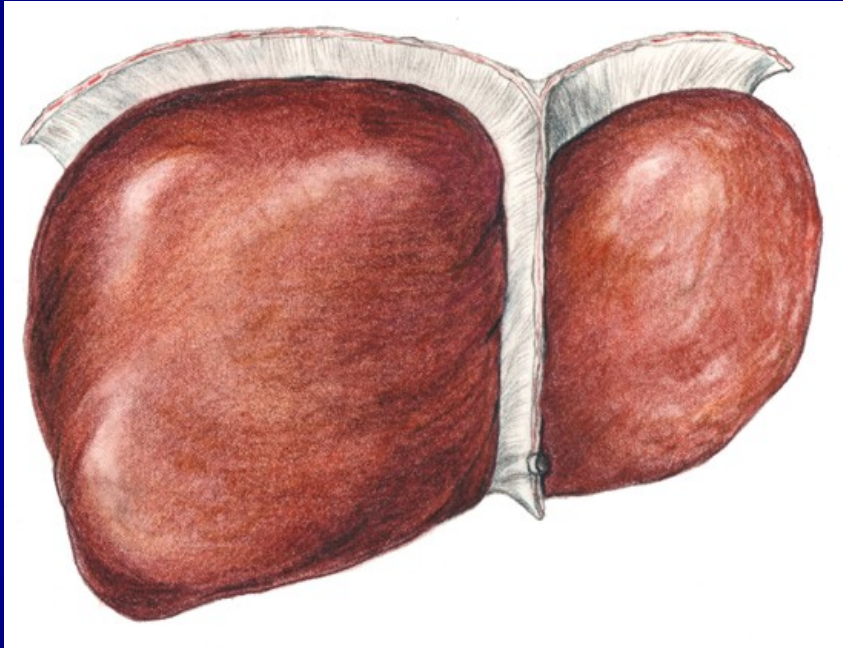
Zdravá játra



Normal Biopsy



Jaterní fibróza



Mild Fibrosis

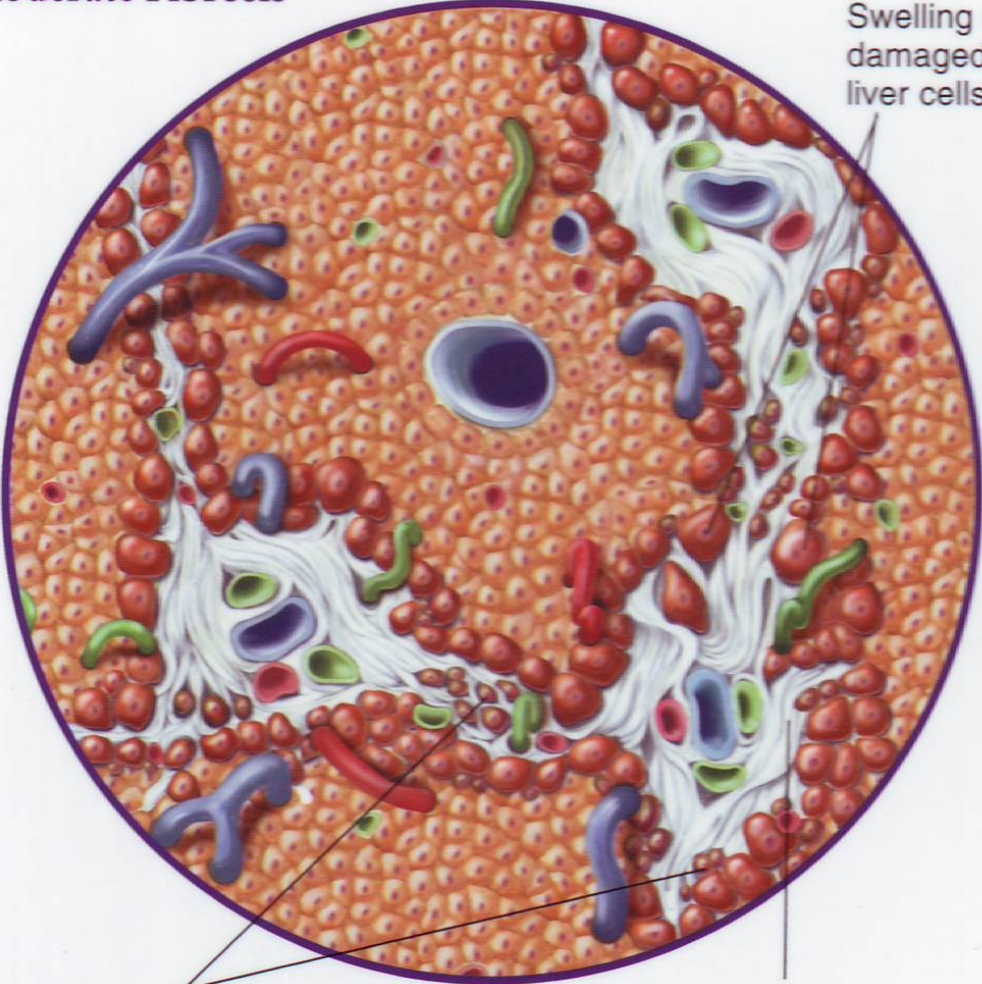
Mild swelling and inflammation of
damaged liver cells around portal areas

Development of
scar tissue (fibrosis)



Normal hepatocytes
(liver cells)

Moderate Fibrosis

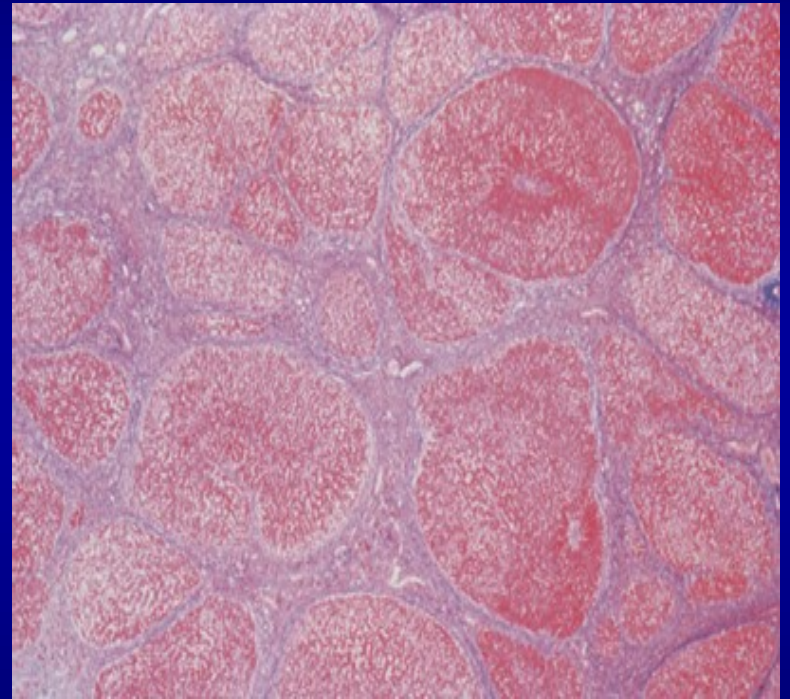
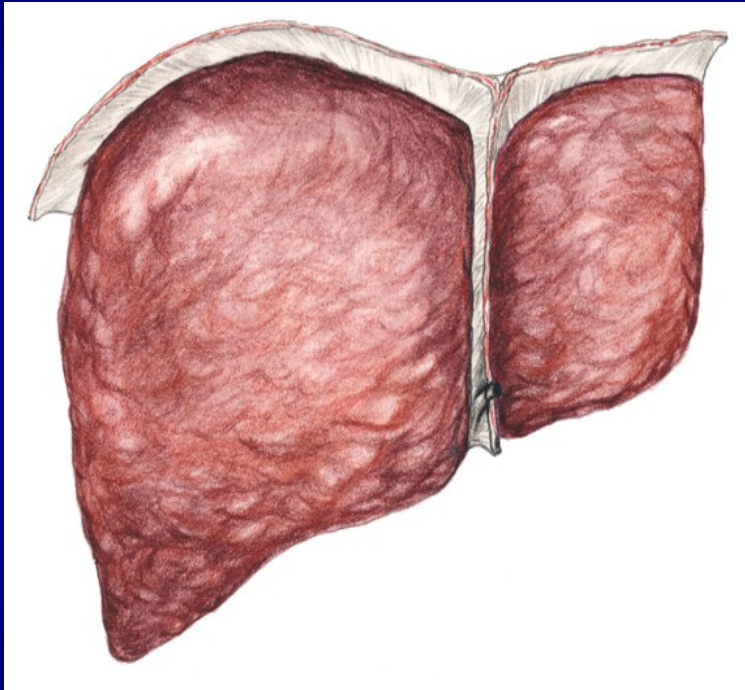


Swelling of
damaged
liver cells

Necrosis of liver cells

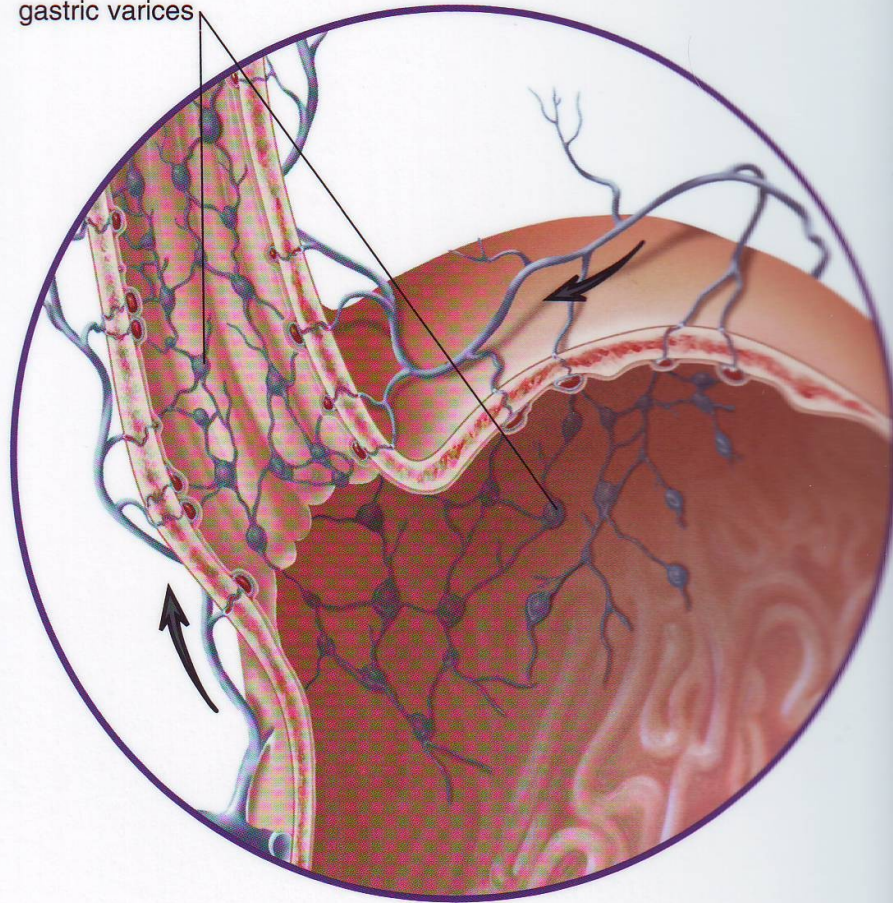
Fibrosis extending
between portal areas

Jaterní cirhóza

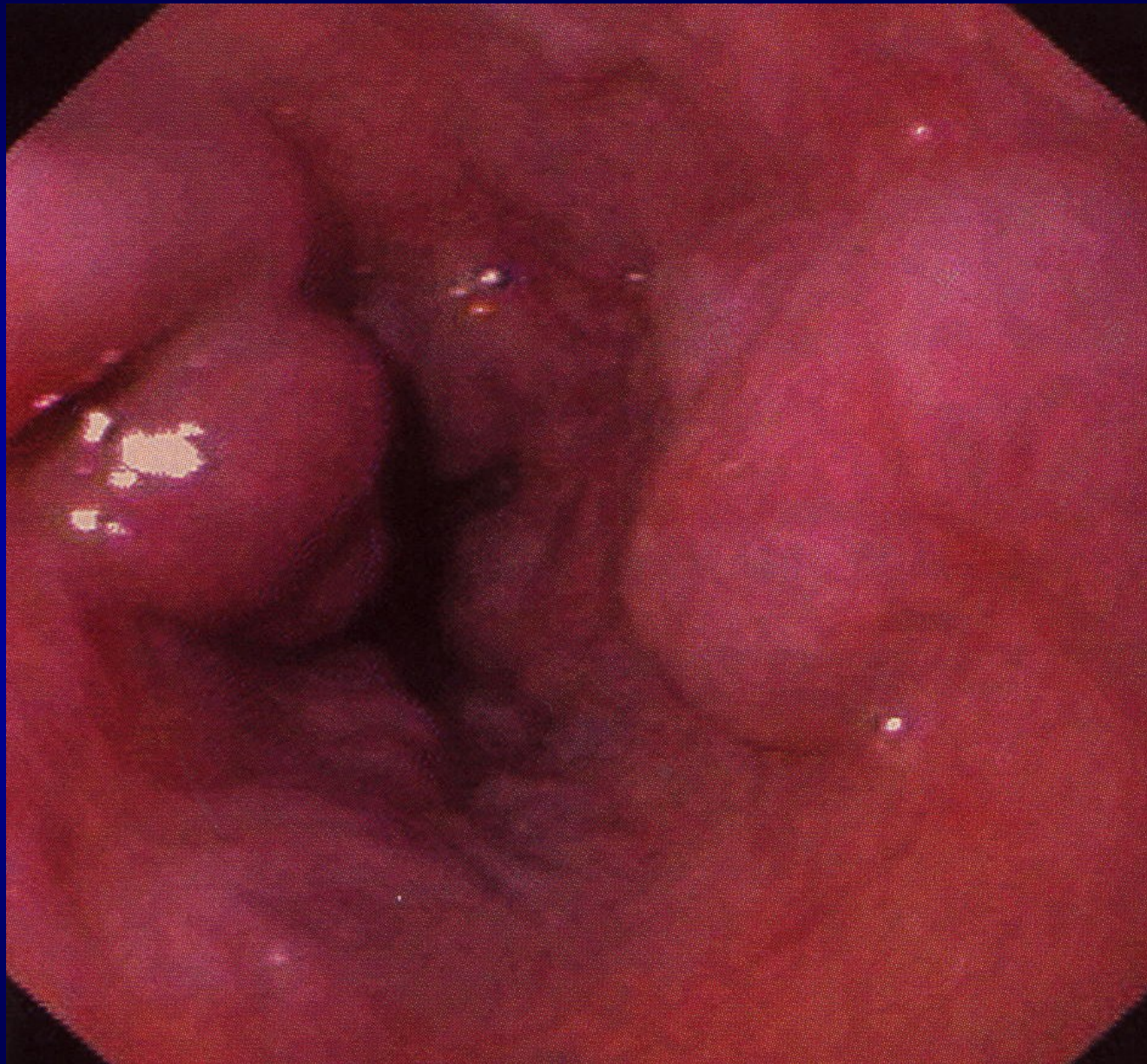


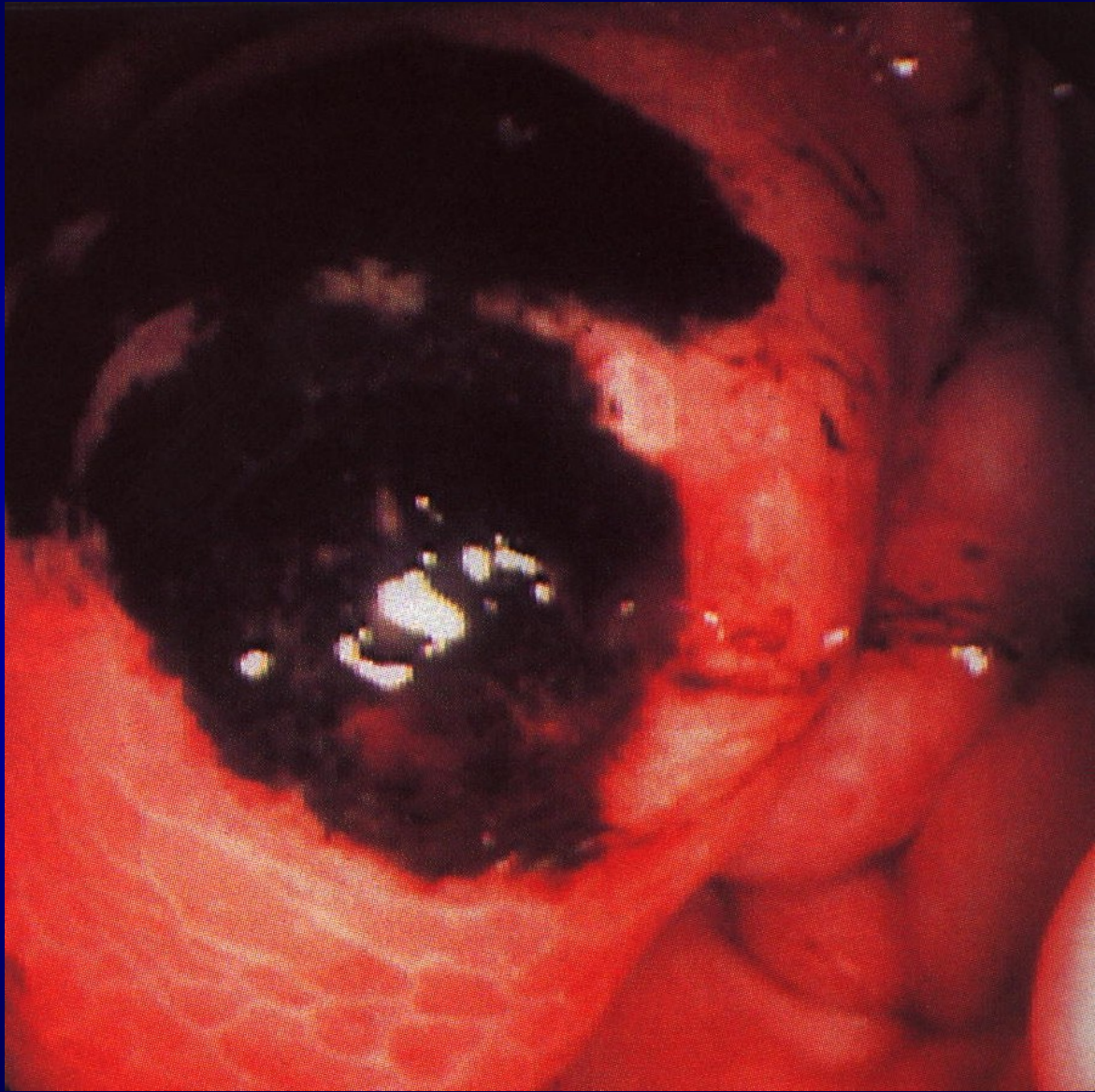
Development of Varices

Esophageal and
gastric varices





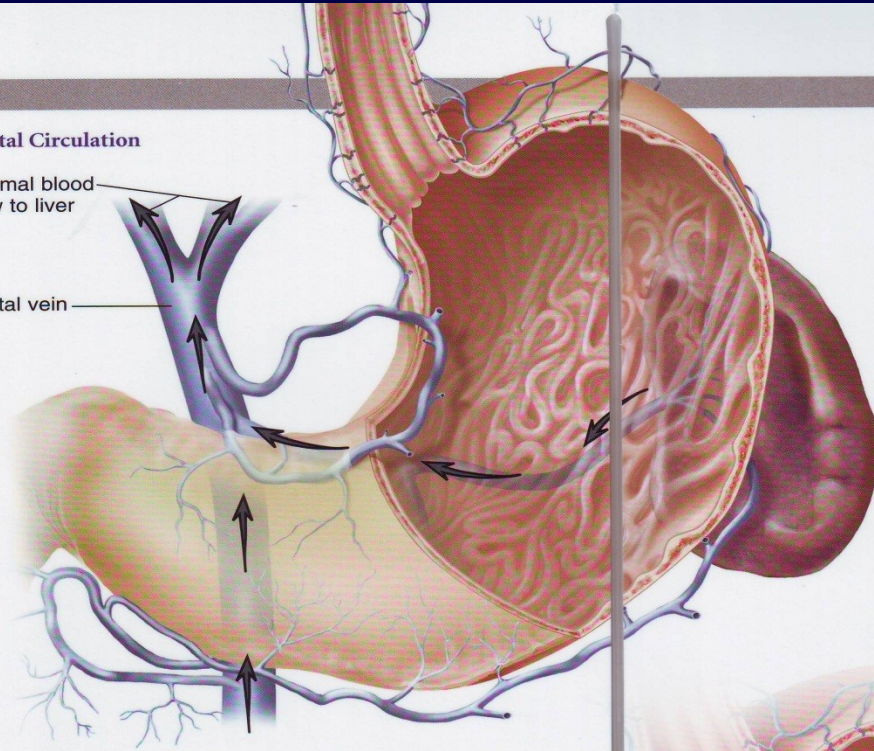




Portal Circulation

Normal blood flow to liver

Portal vein

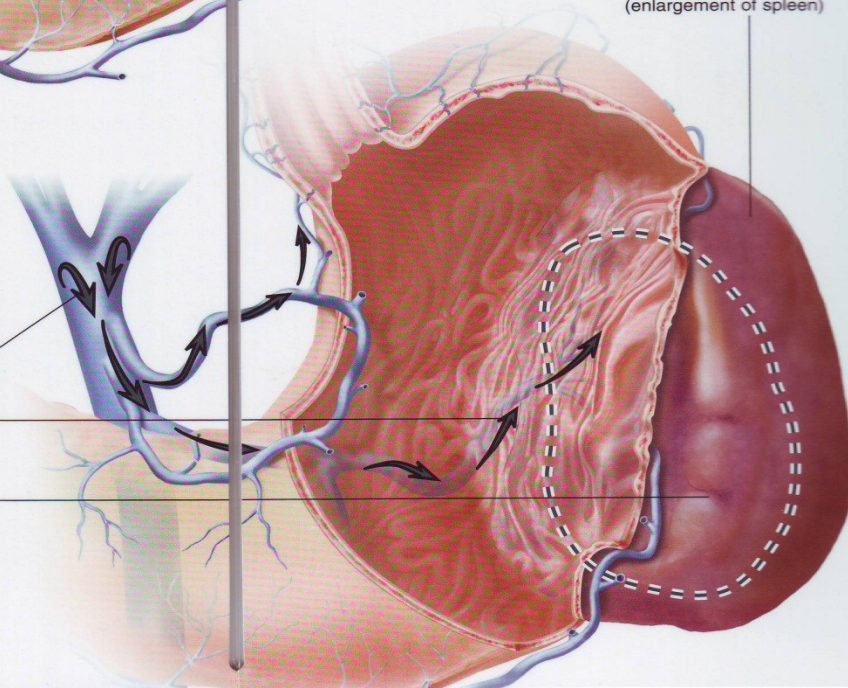


Splenomegaly
(enlargement of spleen)

Portal Hypertension

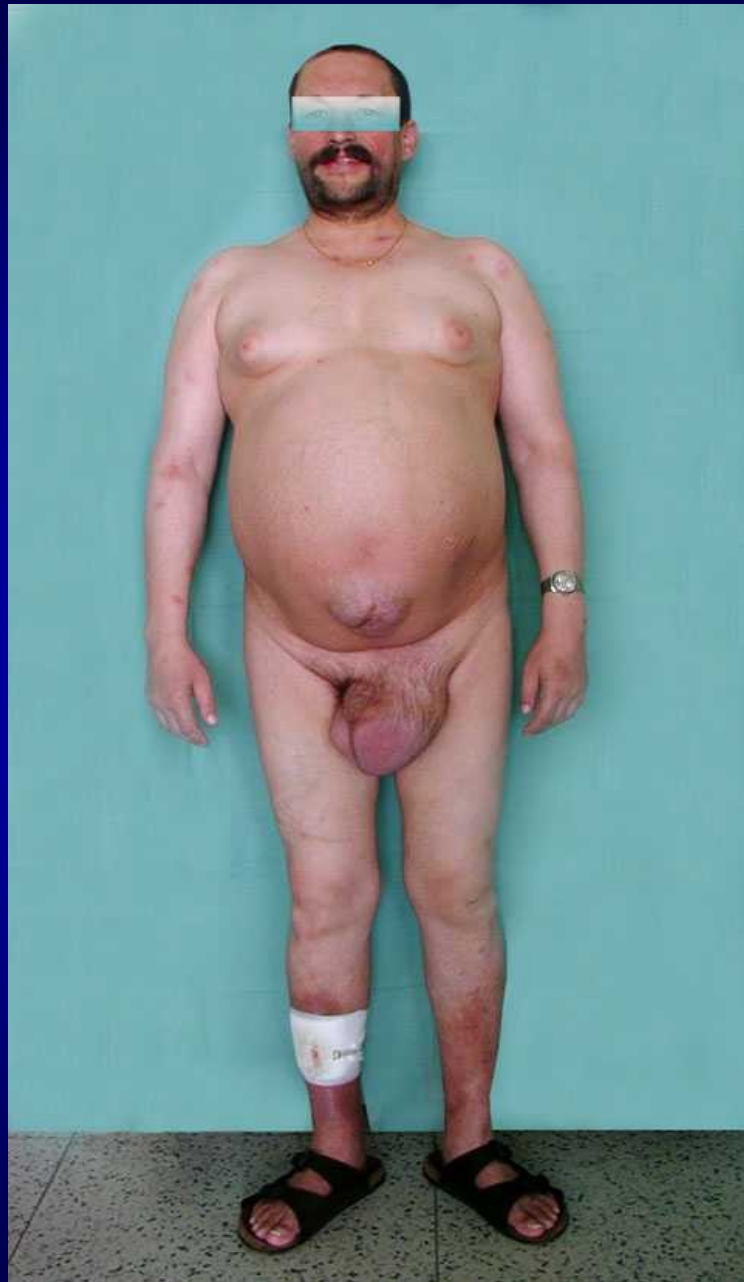
As pressure in portal vein rises, blood backs up into spleen

Size of normal spleen



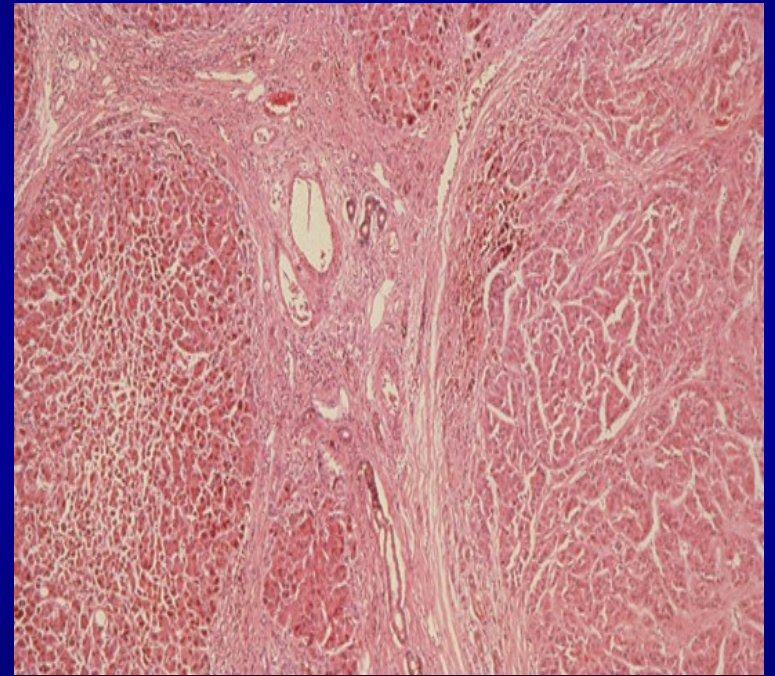
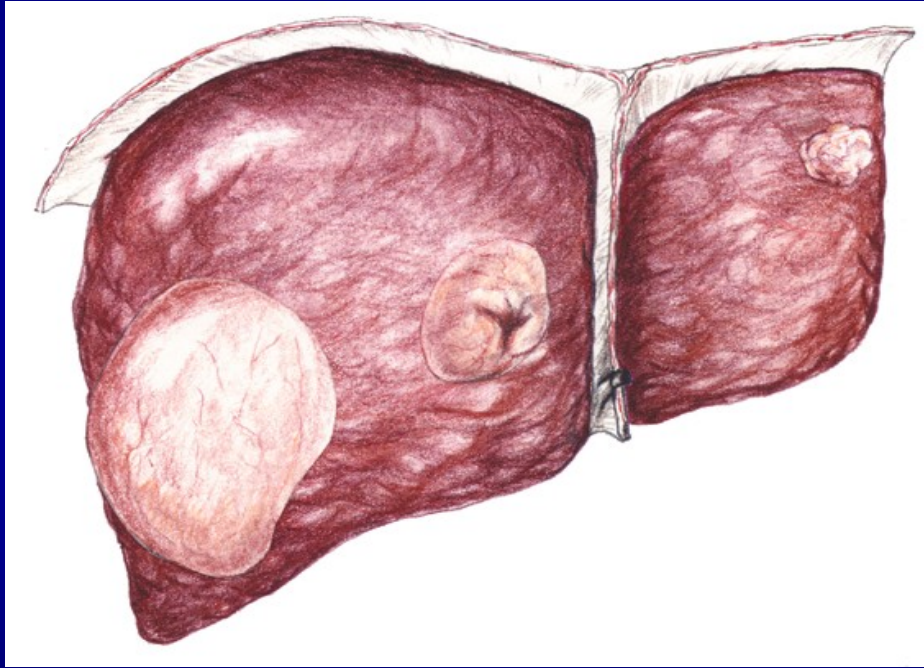








Karcinom jater

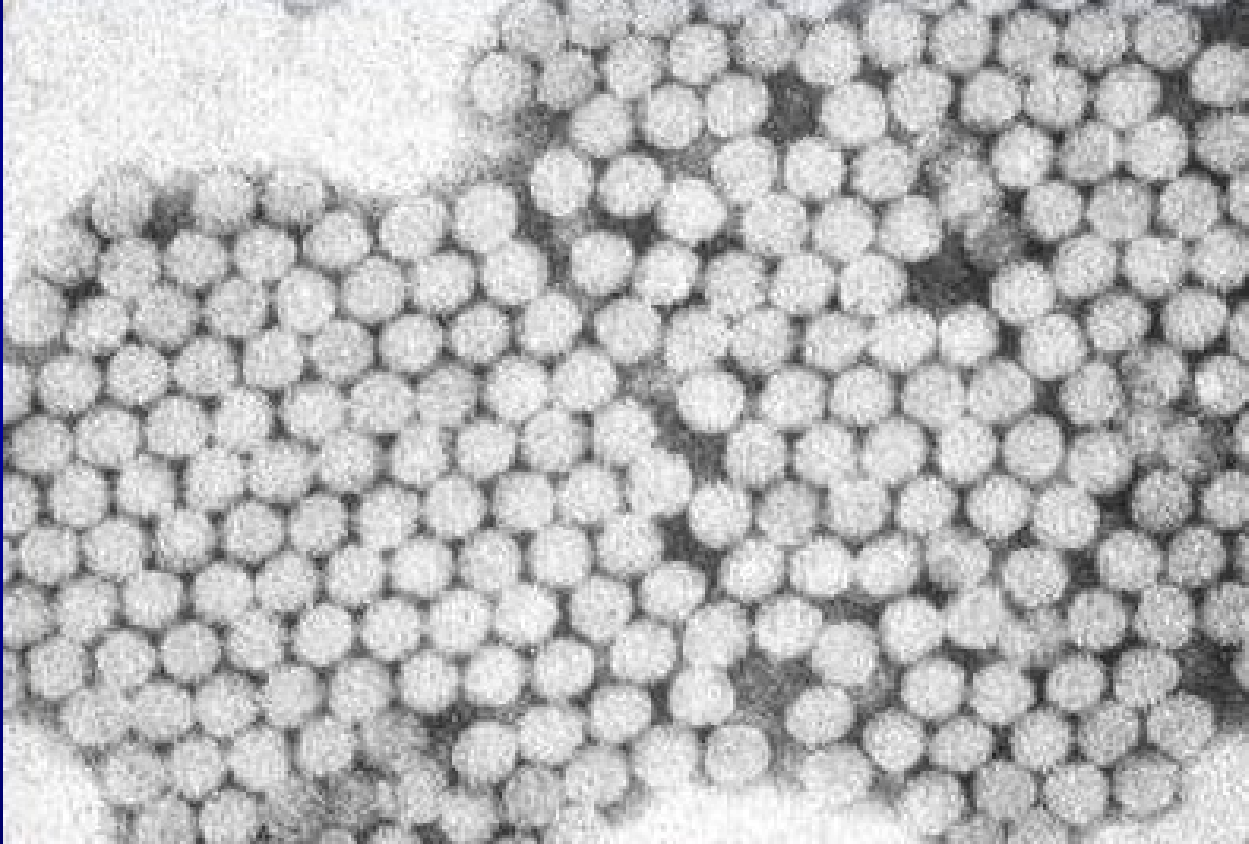




Virové hepatitidy v ČR 2006-2015

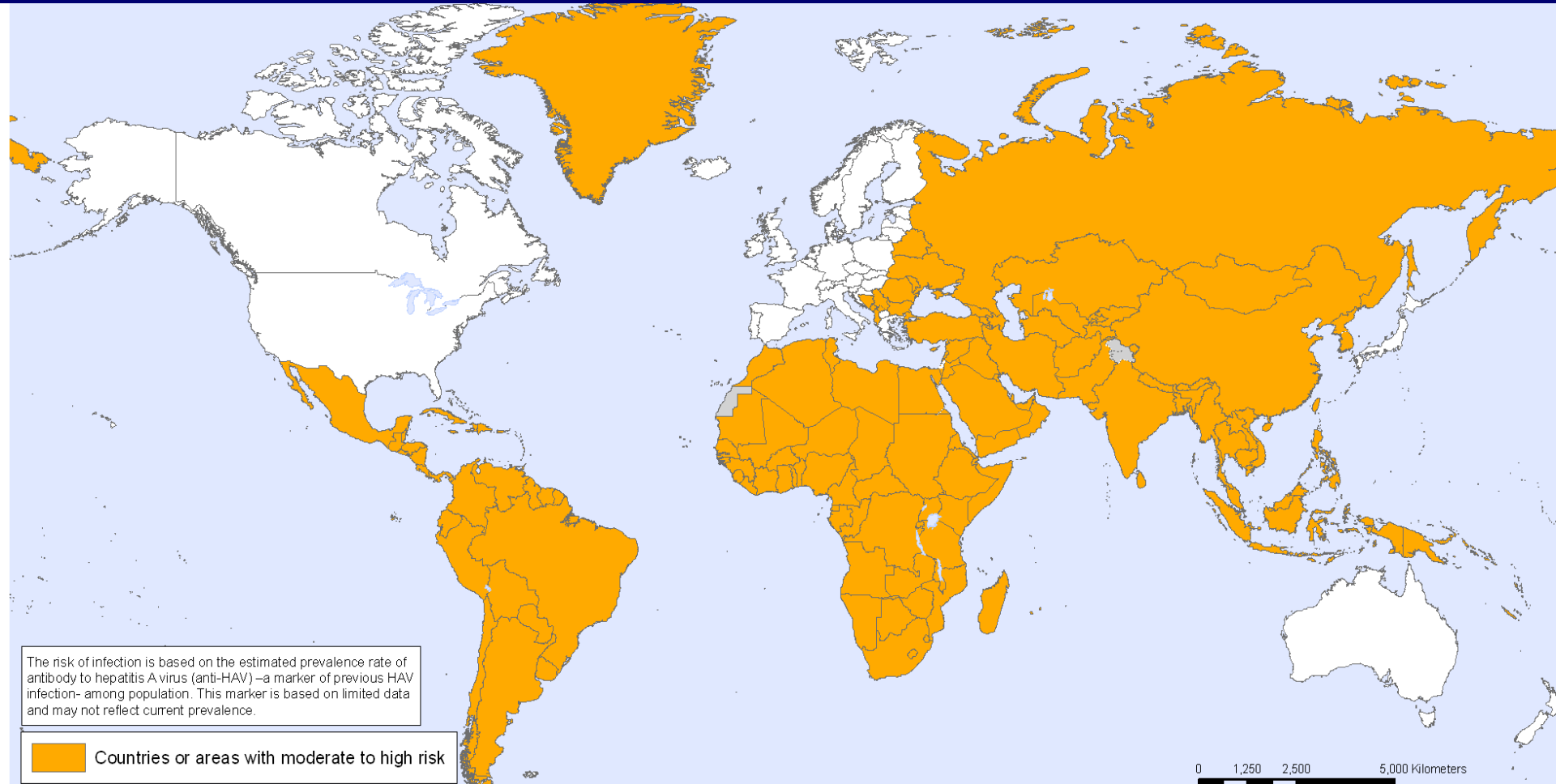
	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
VH A	132	128	1648	1104	862	264	284	348	673	723
VH B	307	307	306	247	244	192	154	133	105	90
VH C	1022	980	974	836	709	812	794	873	867	945
VH E	35	43	65	99	72	163	258	218	299	409

Virus hepatitidy A



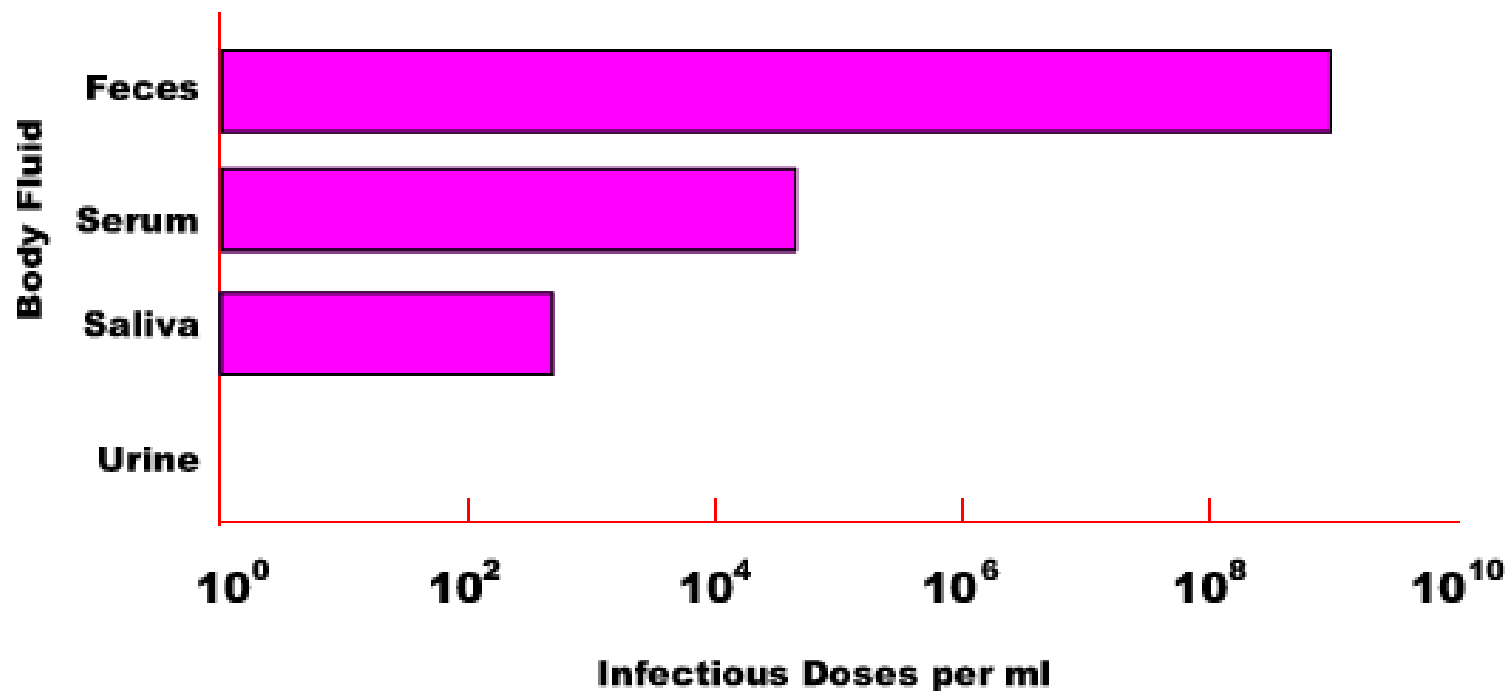
čeled' *Picornaviridae*, rod Hepatovirus – neobalený RNA, 27 nm

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

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

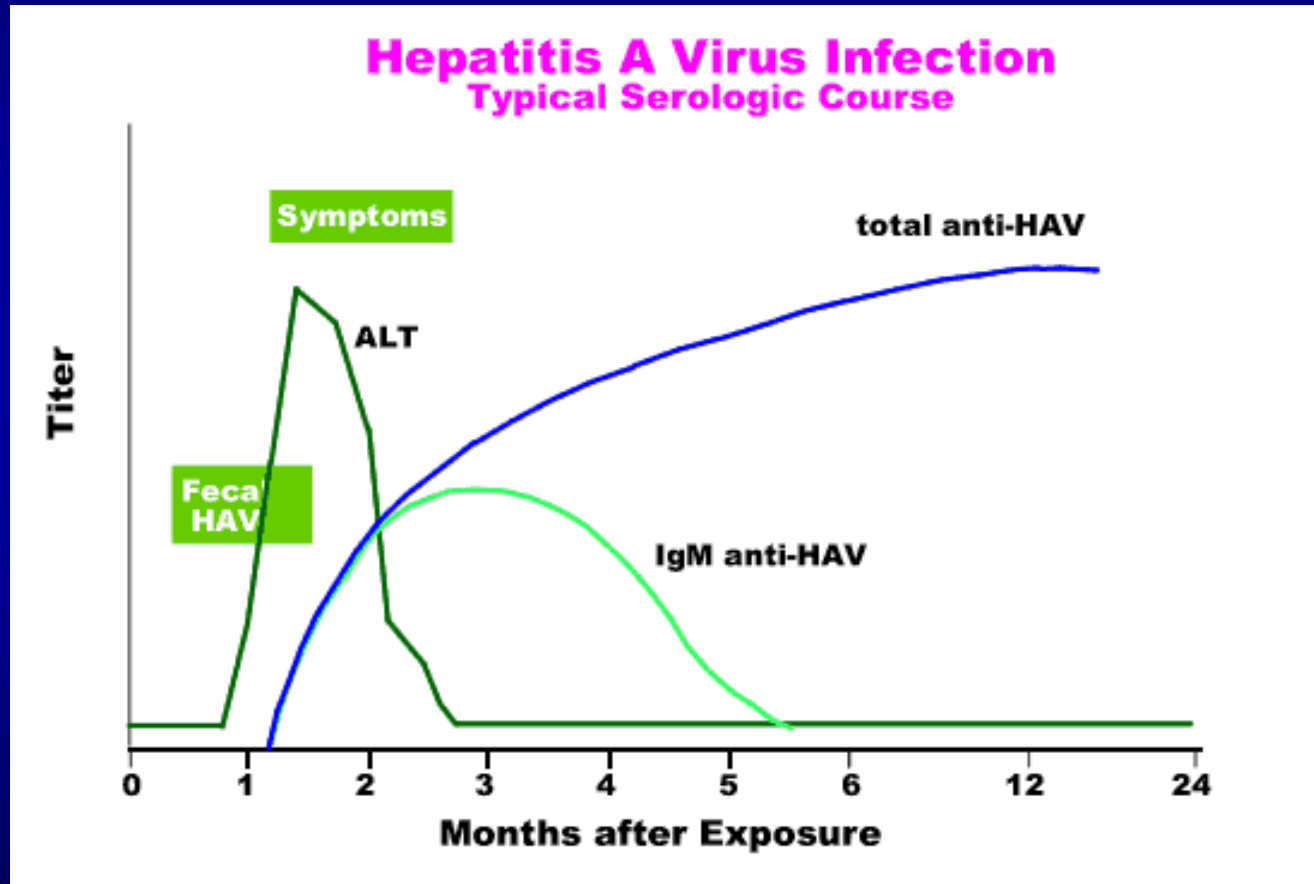
Prevence a profylaxe VH A

- **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“**
- ✓ inaktivované vakcíny
- ✓ možná je současná vakcinace proti hepatitidě A a B pomocí kombinované vakcíny
- ✓ **k zajištění dlouhodobé imunity proti hepatitidě A jsou nutné dvě dávky vakcíny podané v intervalu 6-12 měsíců**

Klinický obraz VH A

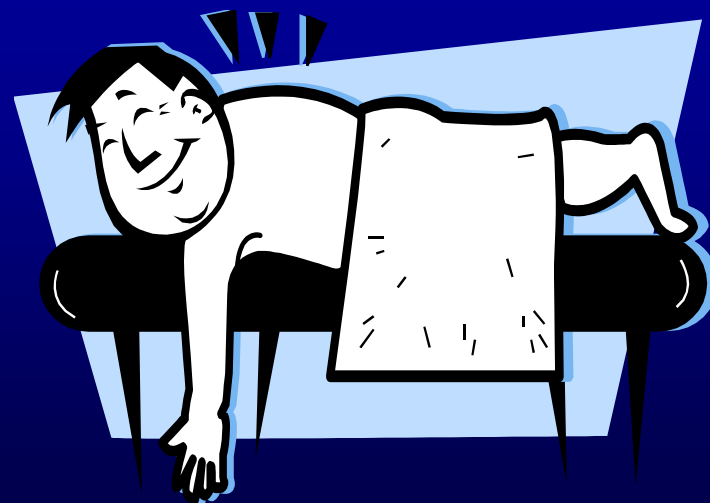
- ID 15 – 50 dní
- **prodromy** – hlavně horečka a GI symptomatologie
- **závažnost** klinického průběhu závisí na věku (lehký průběh v dětství, těžší v dospělosti)
- **ikterická forma** převažuje v dospělosti, anikterická v dětství
- **chronicita** není možná

Sérologické nálezy u VH A

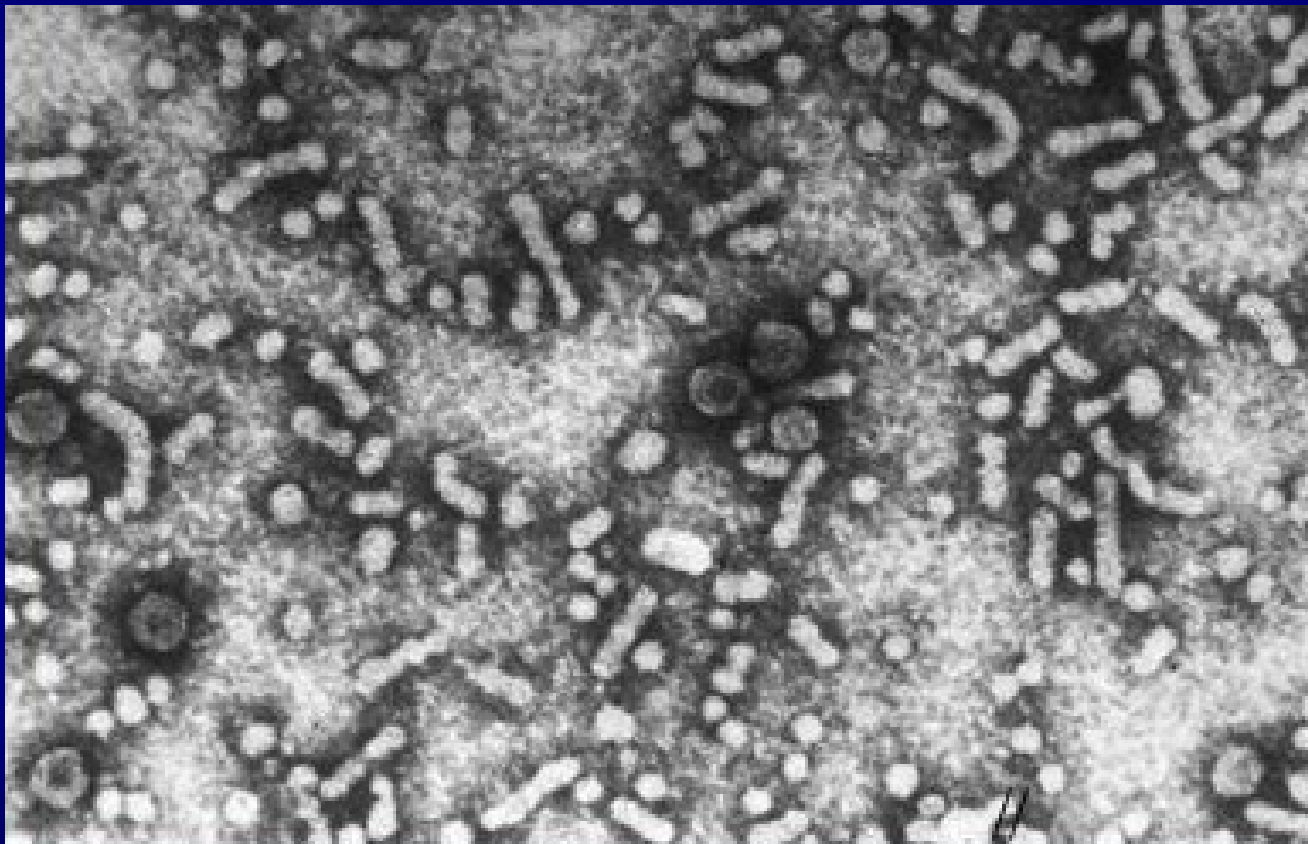


Léčba akutních virových hepatitid

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

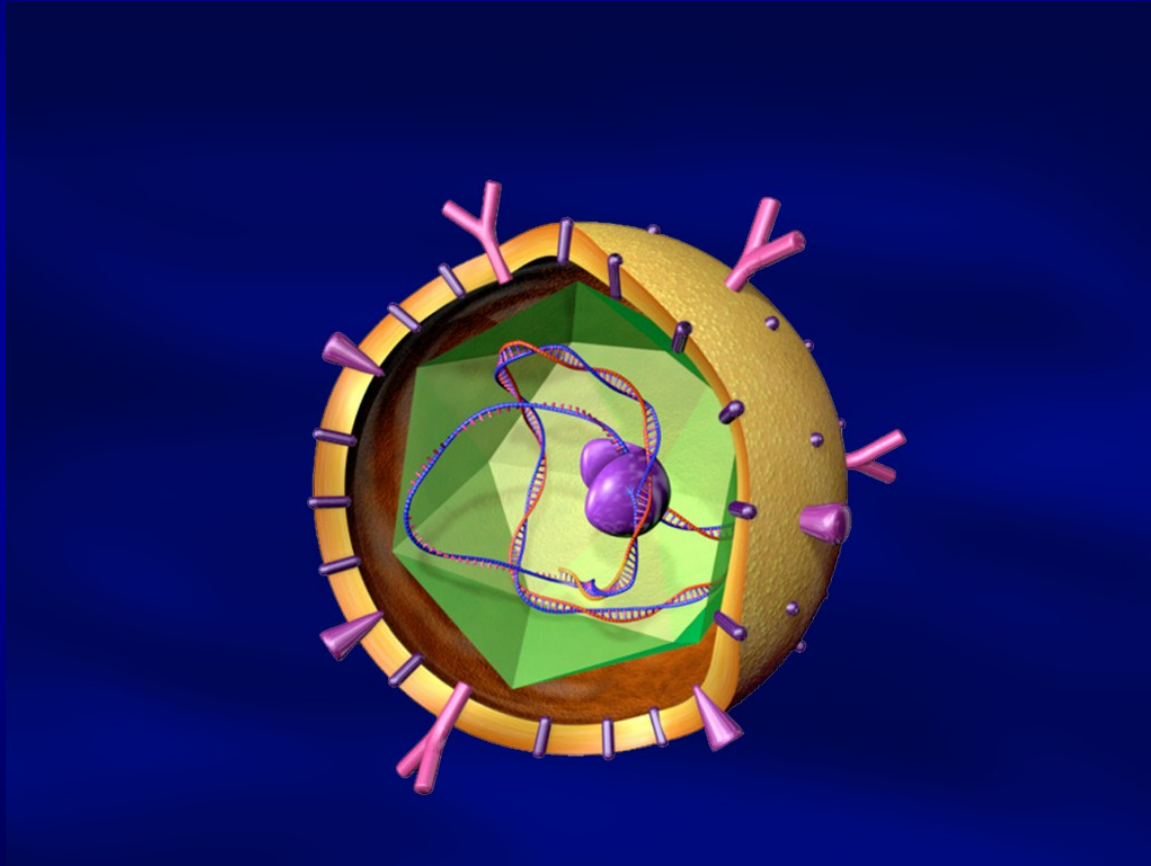


Virus hepatitidy B

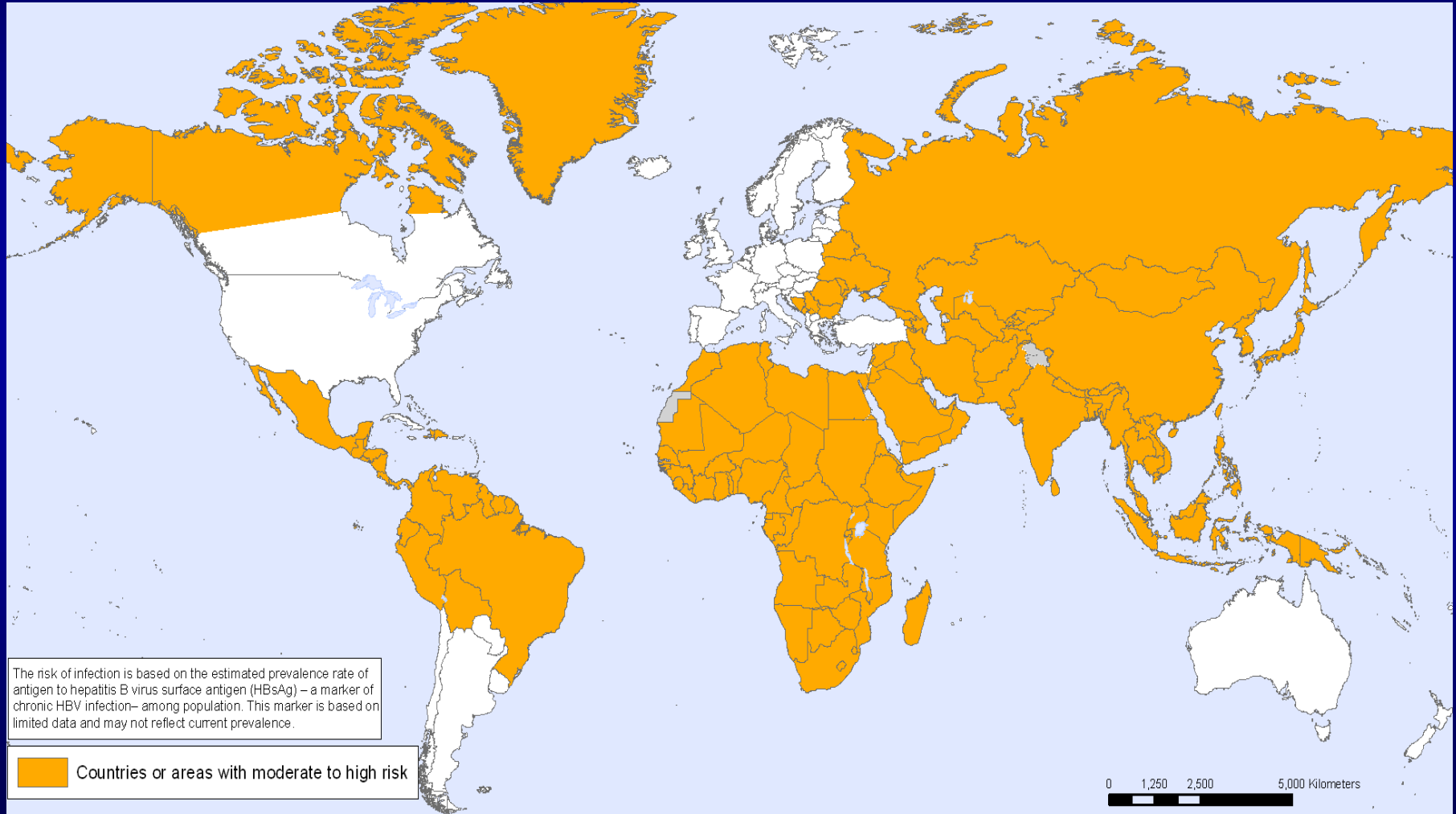


čeleď *Hepadnaviridae*, obalený DNA, 42 nm

Virus hepatitis B



Globální výskyt chronické infekce HBV



Virová hepatitida B ve světě

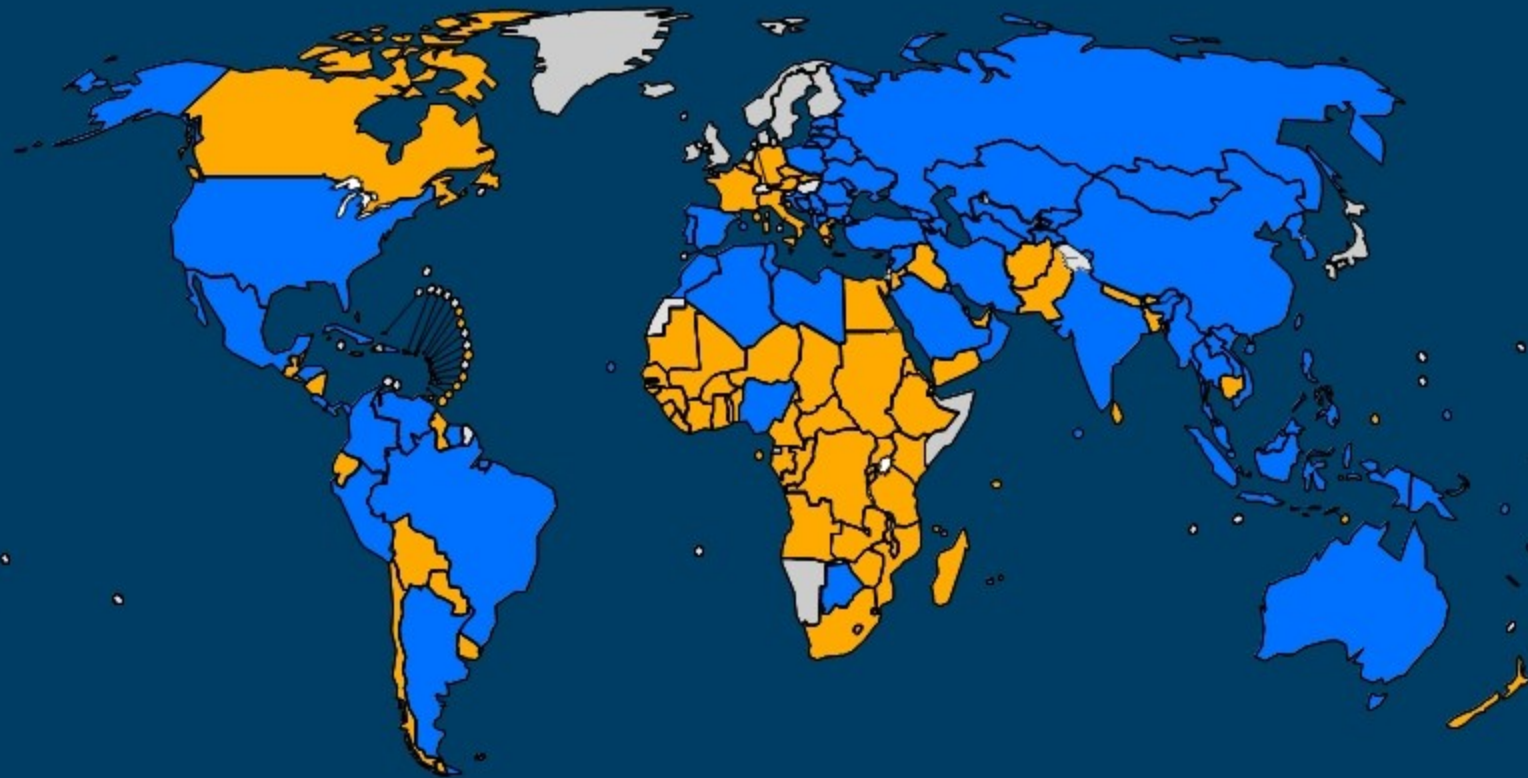
- jeden z největších globálních zdravotnických problémů současnosti
 - ✓ více než 2 miliardy infikovaných během života
 - ✓ 350-400 miliónů chronicky infikovaných osob - Čína (125 milionů), Brazílie (3,7 milionu), Korea (2,6 milionů) , Japonsko (1,7 milionu), USA (více než 1 milion), Itálie (900 tisíc).
 - ✓ 50 tisíc úmrtí ročně na fulminantní hepatitidu, 0,5-1,0 milion na CIH nebo HCC
 - ✓ plošná vakcinace – 177 zemí světa (2008)






HBV v ČR

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

Countries using HepB in national immunization schedule, 2008



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

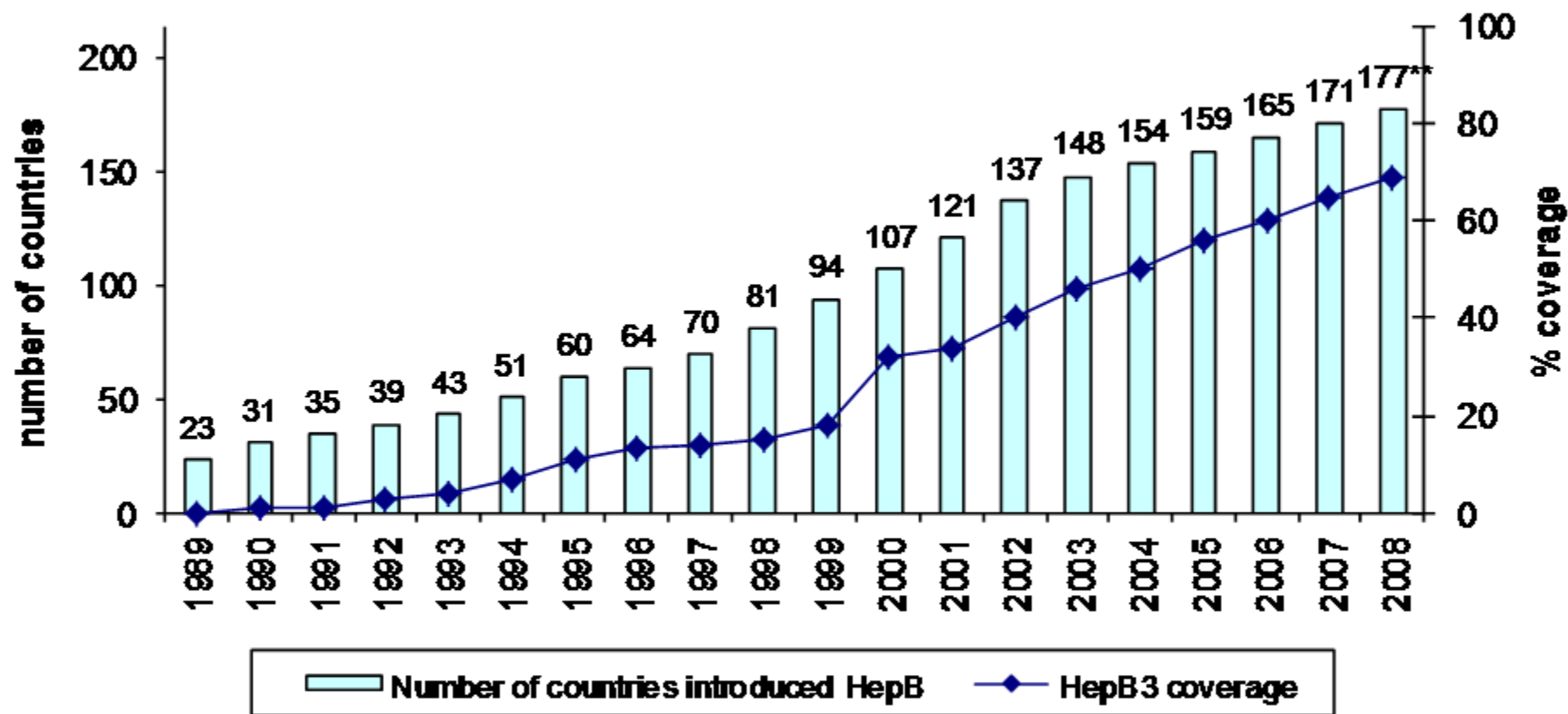
-  No HepB (16 countries¹ or 8%)
-  HepB no Birth Dose (92 countries² or 48%)
-  HepB with Birth Dose (85 countries³ or 44%)

¹Includes three countries with adolescent immunization
²Includes 21 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 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 VH B

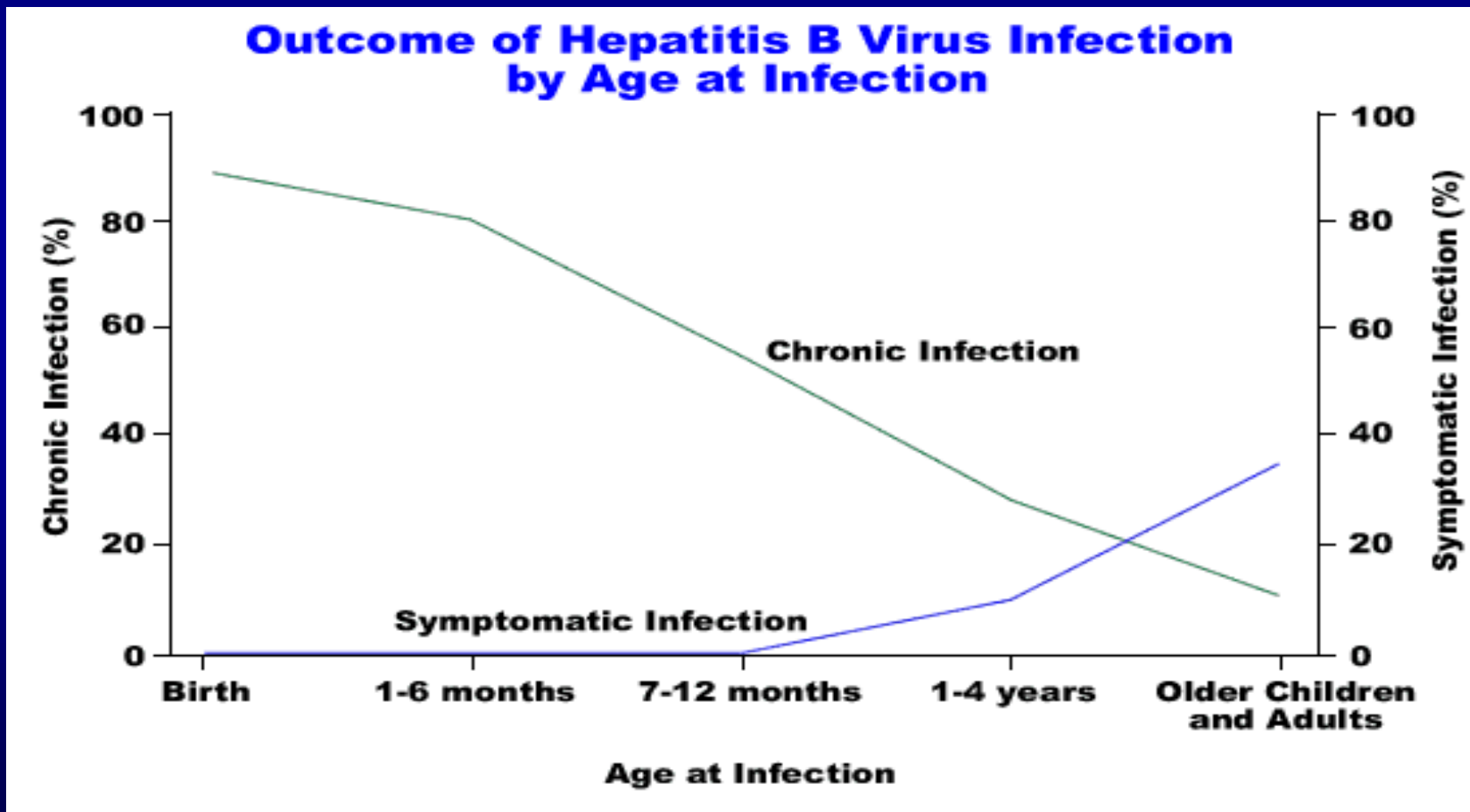
- Přenos infekce v rozvinutých zemích
 - ✓ sexuálním stykem
 - ✓ kontaminovanými jehlami a stříkačkami
 - ✓ orgánovými a tkáňovými transplantáty
 - ✓ krví a krevními produkty
 - ✓ vertikálně
- Kdo je především v riziku infekce v rozvinutých zemích?
 - ✓ promiskuitní osoby
 - ✓ injekční uživatelé drog



Klinický obraz VH B

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

Tíže onemocnění a pravděpodobnost přechodu do chronicity dle věku



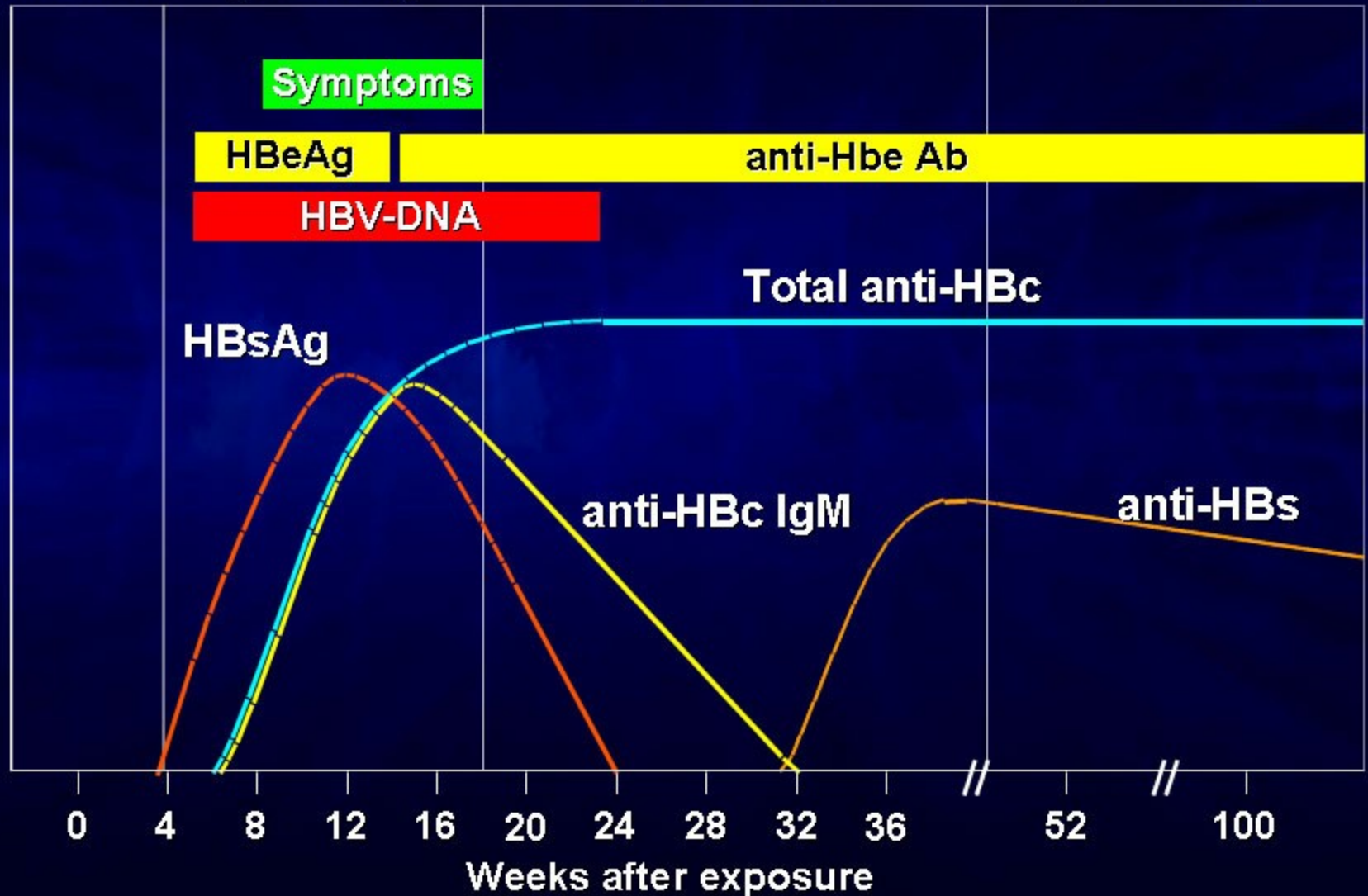
Acute Hepatitis B

Incubation
4-12 weeks

Acute infection
(2-12 weeks)

Early recovery
(12-24 weeks)

Recovery
(24-48 weeks)

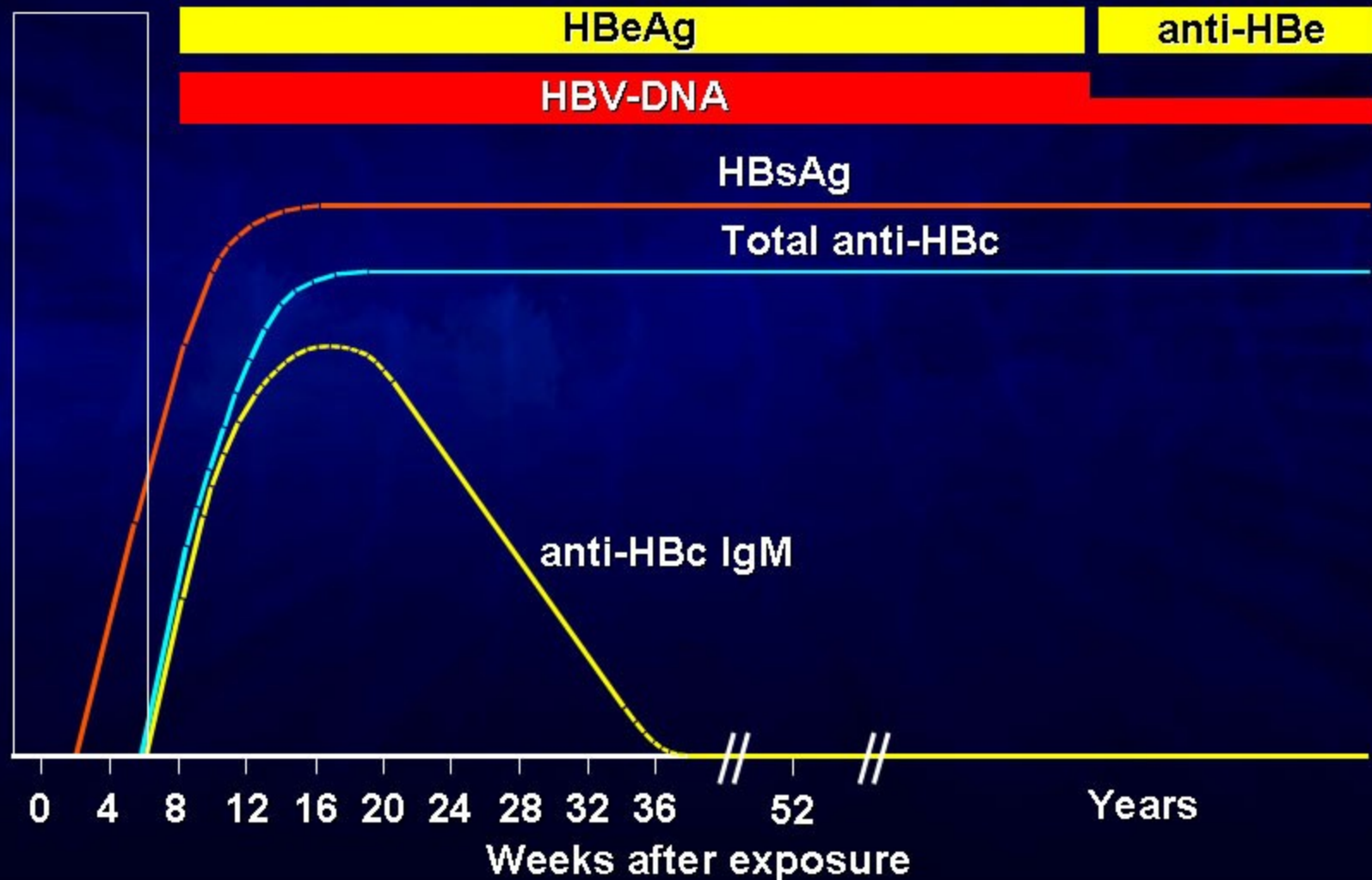


Chronic Hepatitis B (HBeAg+)

Incubation
(4-12 wk)

Acute
(6 months)

Chronic
(Years)

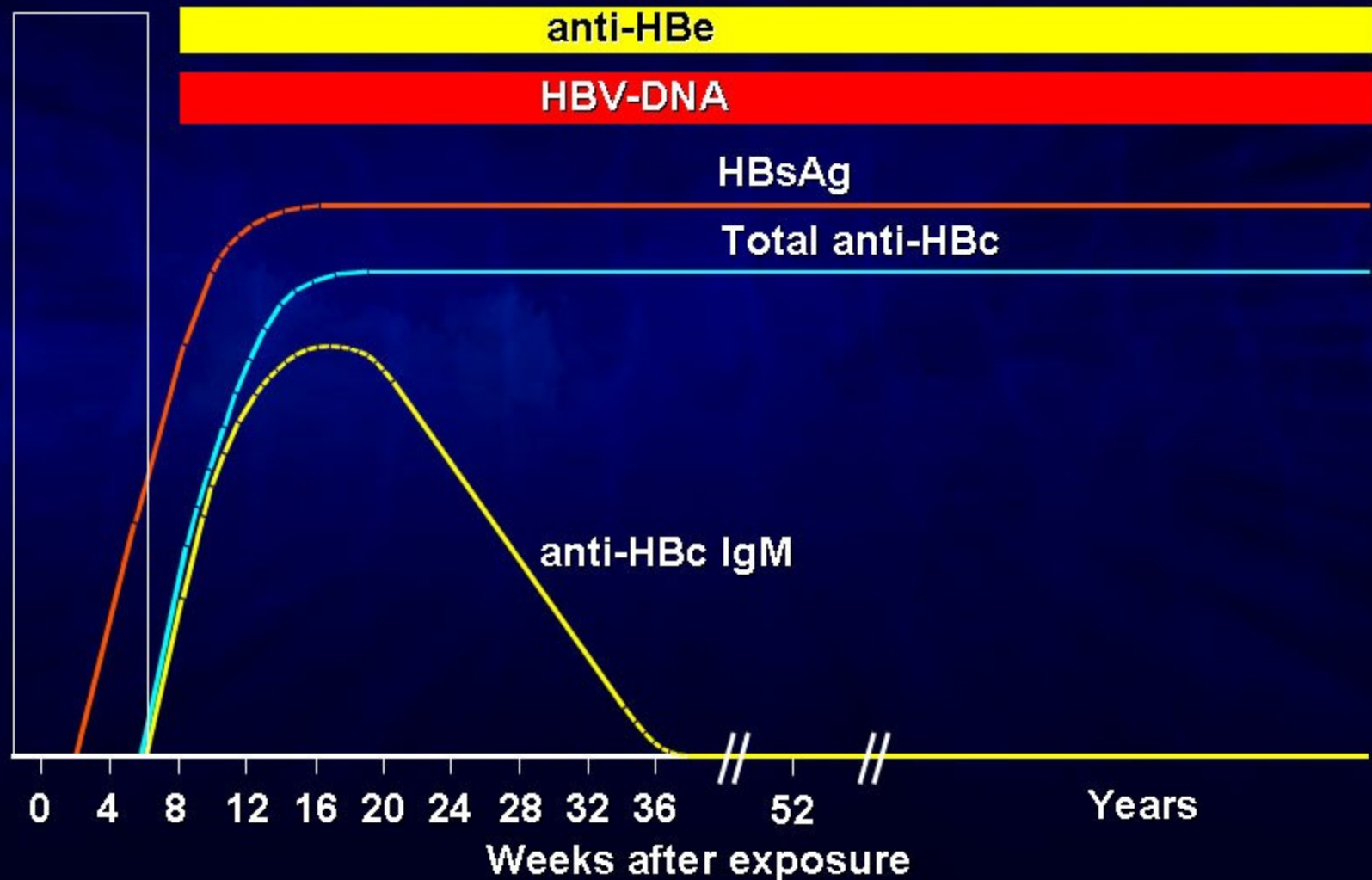


Chronic Hepatitis B (HBeAg-)

Incubation
(4-12 wk)

Acute
(6 months)

Chronic
(Years)



Léčba hepatitidy B

Těžká protražovaná nebo fulminantní akutní VH B

- > 95% dospělých imunokompetentních pacientů se spontánně uzdraví
- Antivirová léčba pouze v případě fulminantní hepatitidy B nebo protražovaného průběhu
 - ✓ lamivudin
 - ✓ tenofovir
 - ✓ entecavir

Hlavní cíl léčby chronické hepatitidy B

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



Současné možnosti léčby chronické hepatitidy B



Časově omezená léčba

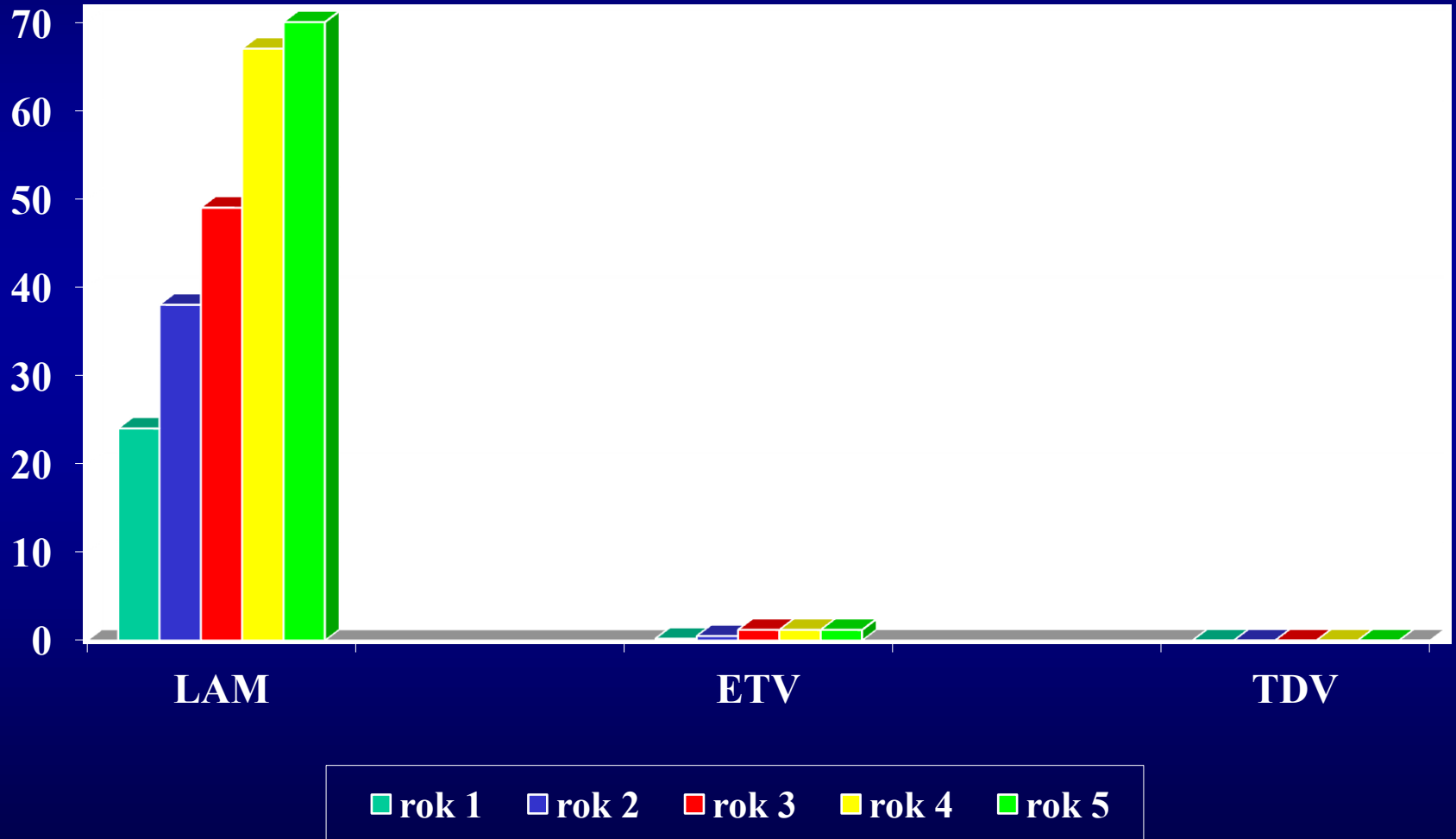
- **pegylovaný interferon alfa-2a - 48 týdnů**
- v současnosti málo používaný
- málo vhodných pacientů
- menší účinnost u HBeAg negativních
- řada kontraindikací a nežádoucích účinků

Současné možnosti léčby chronické hepatitidy B

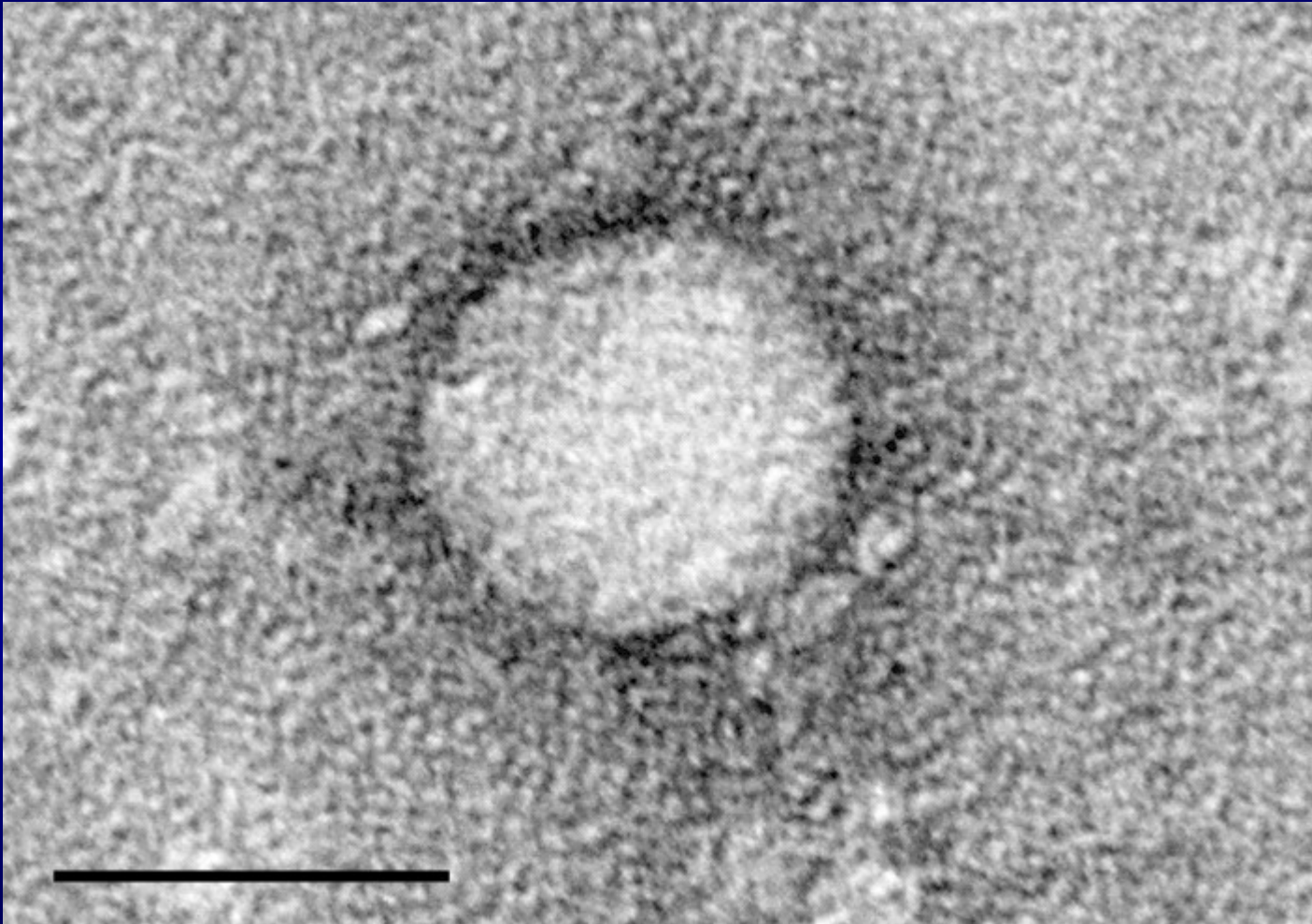
Časově neomezená léčba, většinou celoživotní

- entecavir (ETV)
- tenofovir (TDV)

Nárůst rezistence HBV během léčby

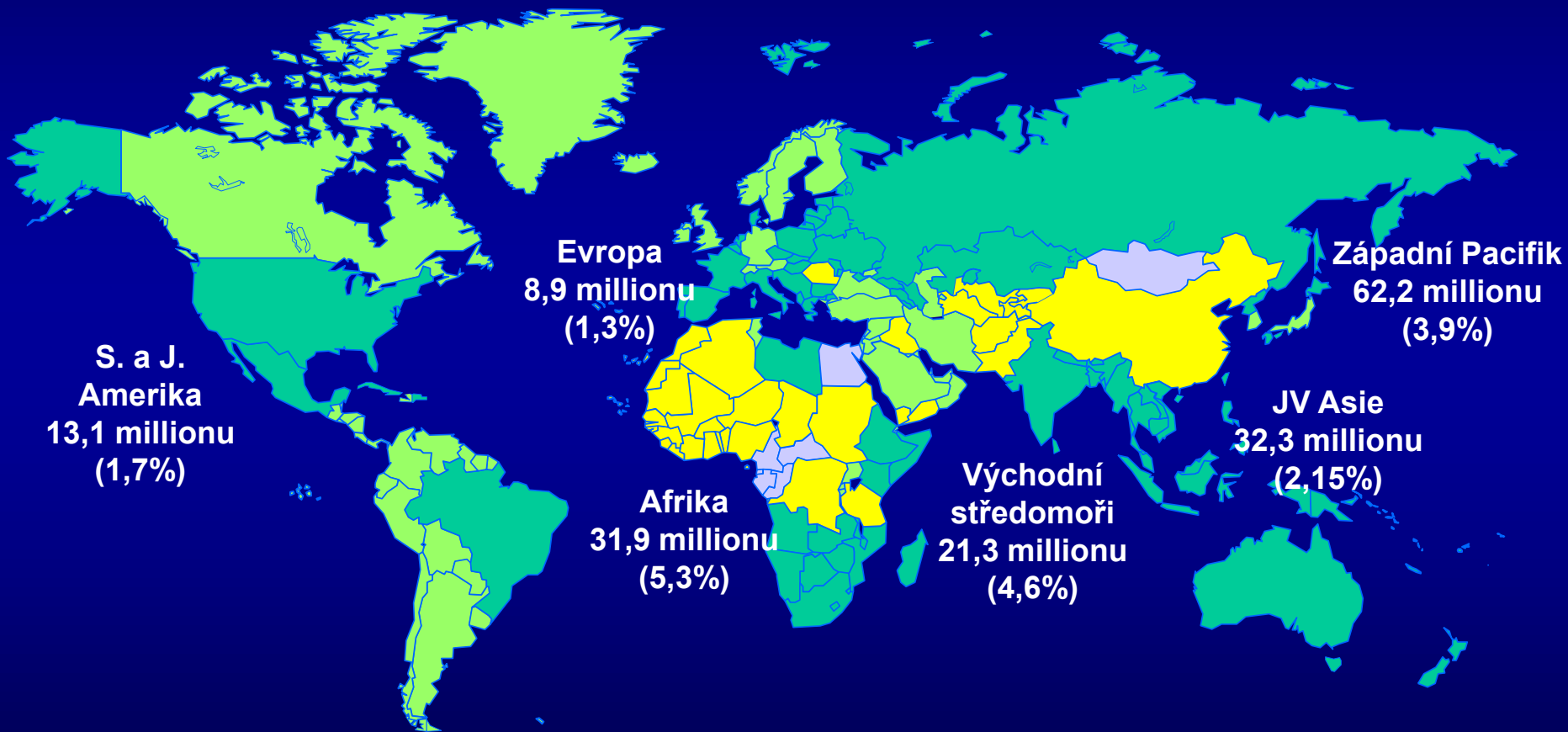


Virus hepatitidy C



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

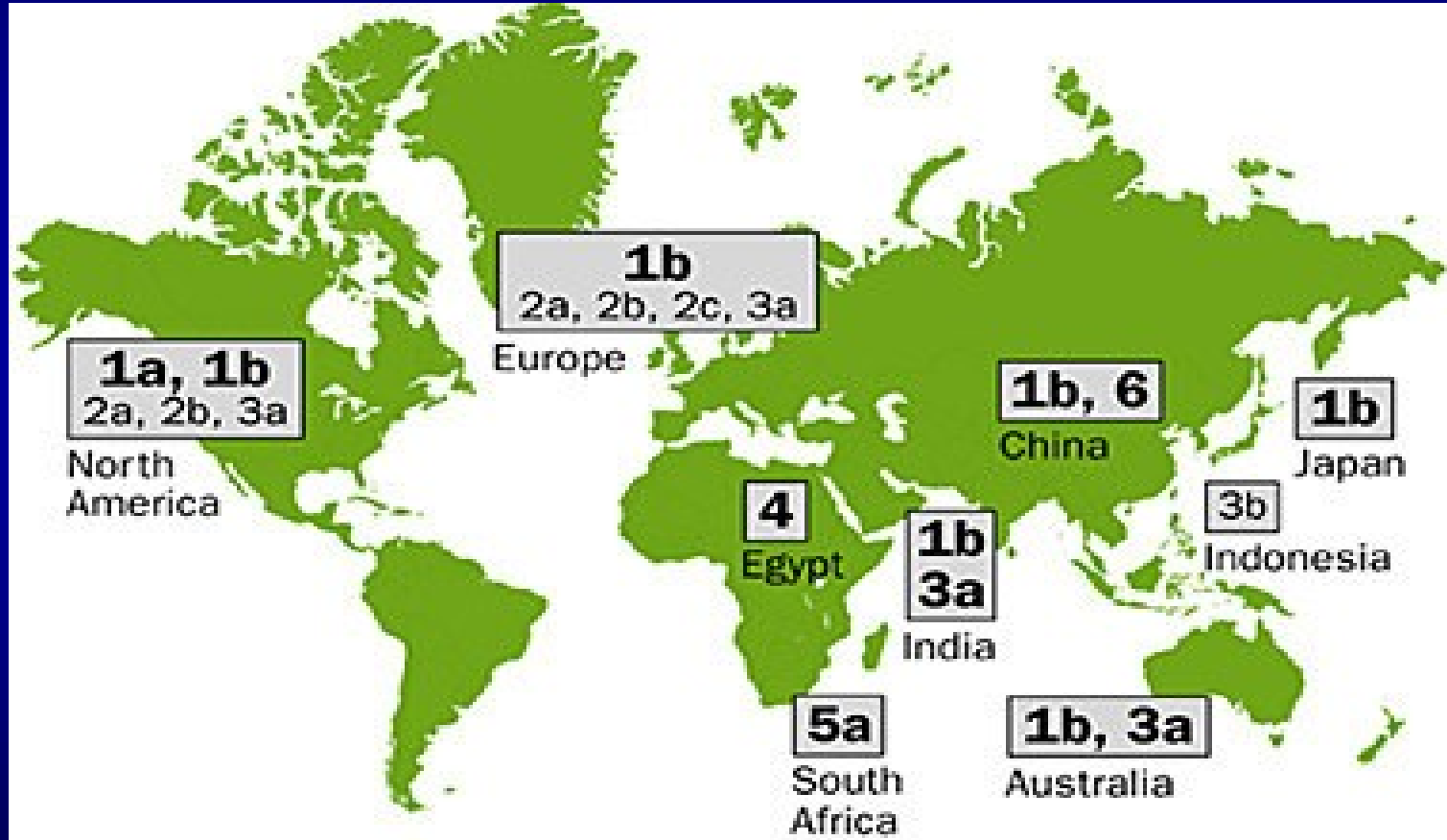
Odhadem 160 milionů infikovaných HCV



Epidemiologie HCV

- Celosvětově
 - ✓ asi 160 milionů infikovaných
 - ✓ Prevalence 2,35%
- EU
 - ✓ 7-9 milionů infikovaných
 - ✓ prevalence 0,4-3,5%
 - ✓ velké geografické rozdíly
 - ✓ vyšší výskyt na jihu a východě Evropy
- ČR
 - ✓ 2001 – prevalence 0,2%, každý 500. občan infikovaný

Distribuce genotypů HCV



Epidemiologie hepatitidy C

- přenos:
 - ✓ krví a krevními produkty
 - ✓ kontaminovanými jehlami a stříkačkami
 - ✓ sexuálně (vzácně)
 - ✓ vertikálně (vzácně)
- Kdo je především v současnosti ohrožen VH C?
 - ✓ injekční uživatelé drog
- onemocnění je většinou diagnostikováno až v chronickém stadiu



Pacienti se zvýšeným rizikem hepatitidy C

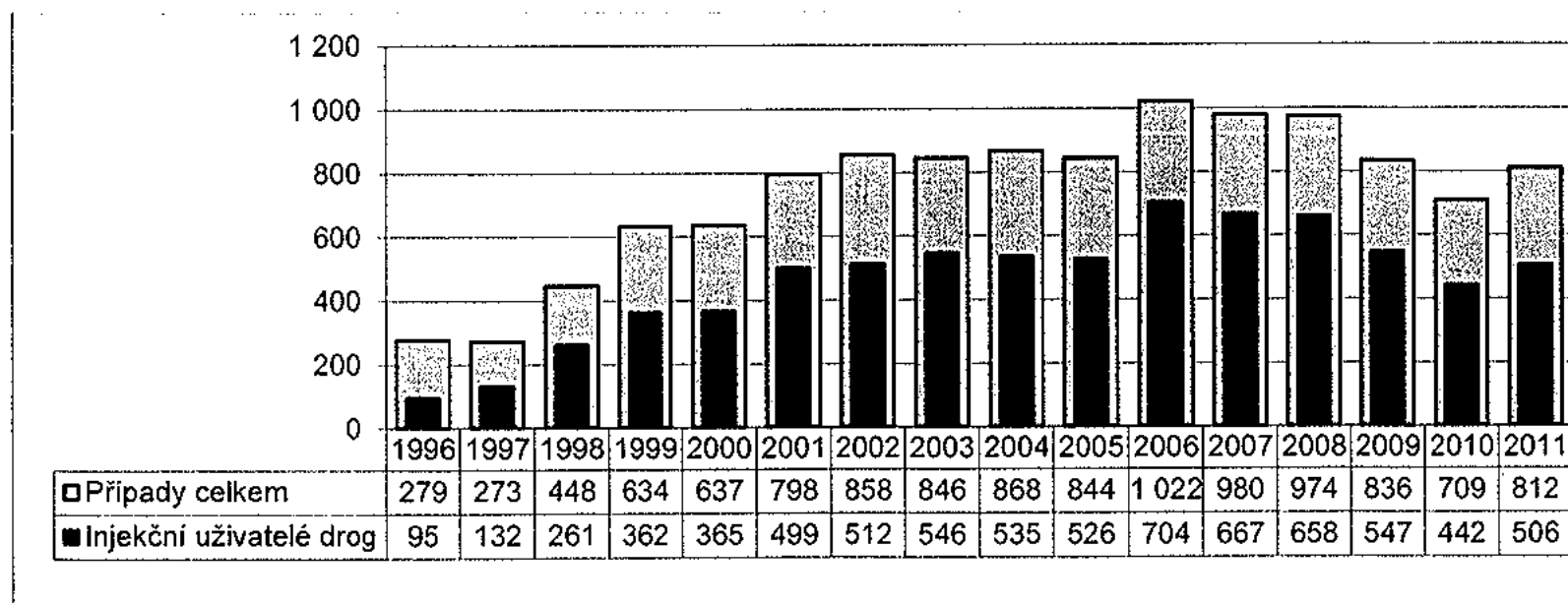
- ✓ narkomani s parenterální aplikací drog (i když udávají třeba jen jednorázové experimentování s drogami)
- ✓ příjemci krevních transfuzí a transplantátů před rokem 1992 (zejména hemofilici)
- ✓ hemodialyzovaní pacienti
- ✓ osoby operované před rokem 1992 - často dostaly krevní transfuzi a neví o tom (totéž platí i pro ženy, které rodily před tímto datem)
- ✓ tetování (zejména v amatérských podmínkách - na vojně, ve vězení), nebo s piercingem
- ✓ po výkonu trestu odnětí svobody
- ✓ zdravotníci provádějící invazivní zákroky spojené s rizikem poranění a infikování od pacienta
- ✓ osoby, které se poranily o pohozené injekční jehly nebo jiné nebezpečné nástroje s možnou kontaminací krví

Infekce HCV u IUD v ČR

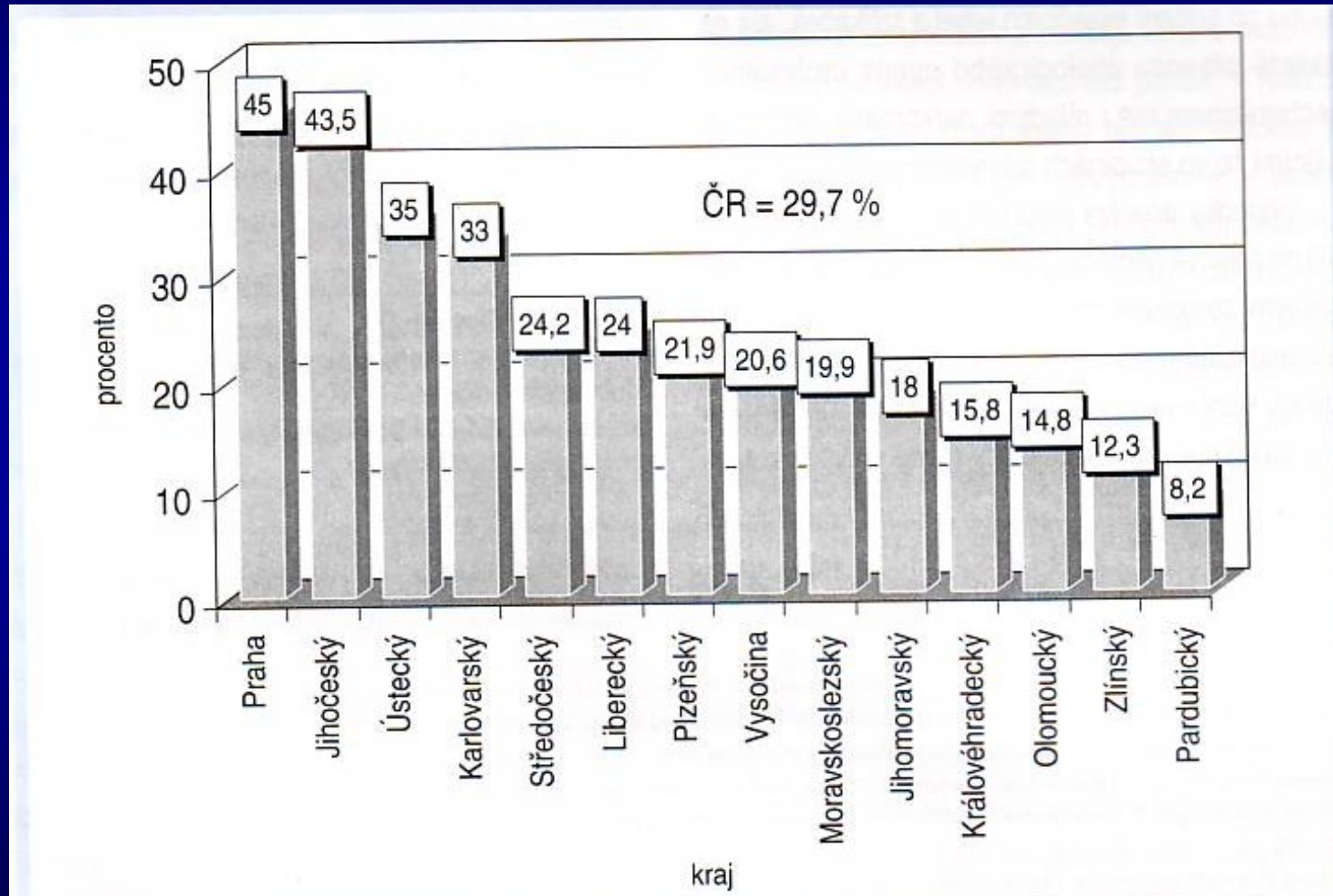
- 2011
 - ✓ odhad problémových uživatelů drog 40 200, z toho 38 600 injekčních
 - ✓ nárůst pervitinu (30 900), pokles opiátů (9 300)
 - ✓ nejvíce problémových uživatelů drog v Praze (8-10 000) a Ústeckém kraji (přes 6 000)

Incidence nově poznané infekce HCV mezi IUD v ČR

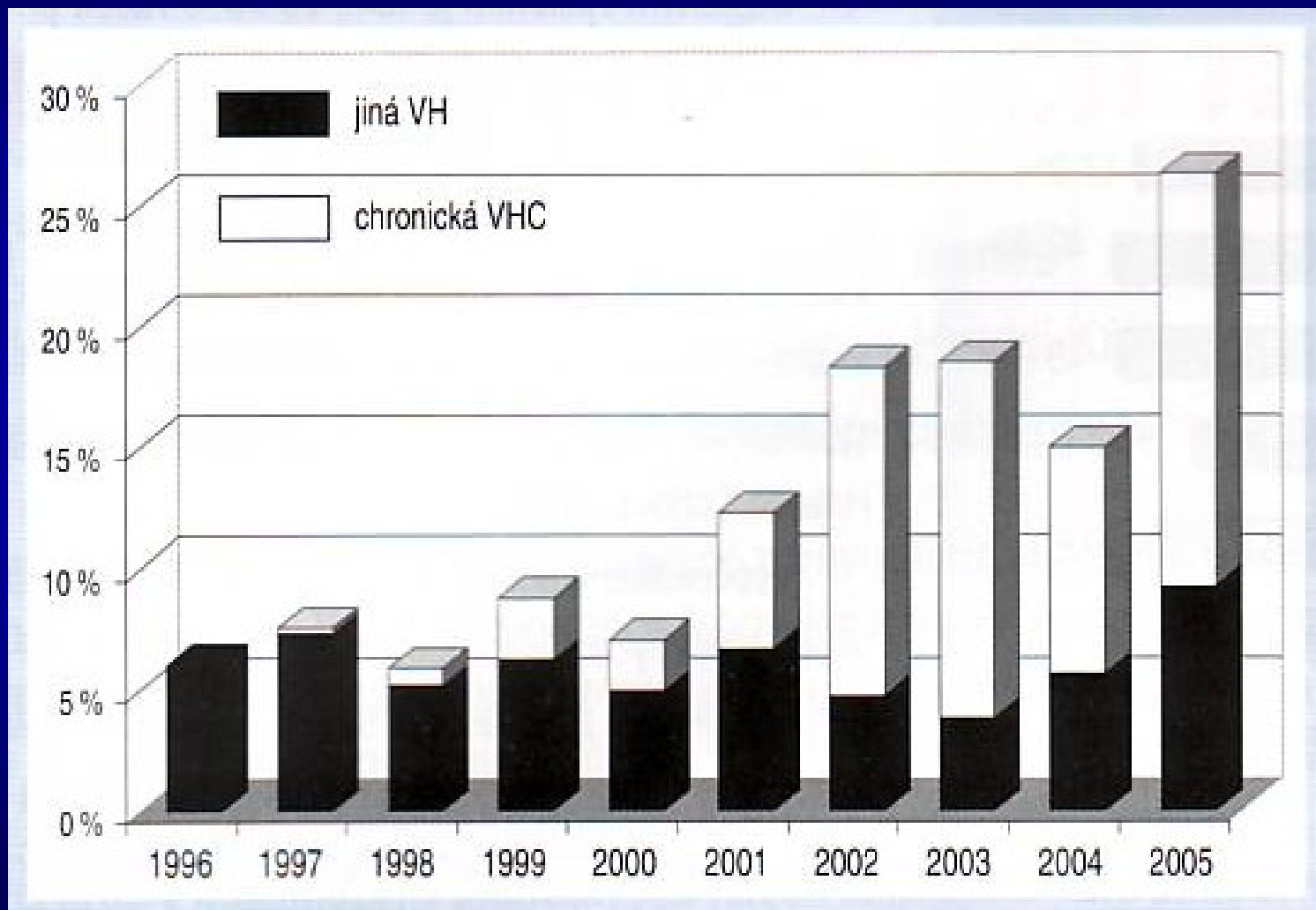
graf 3: Hlášená incidence akutní a chronické VHC celkem a u injekčních uživatelů drog v ČR v l. 1996–2011 (podle dat poskytnutých SZÚ Praha, 2012, nepublikováno)



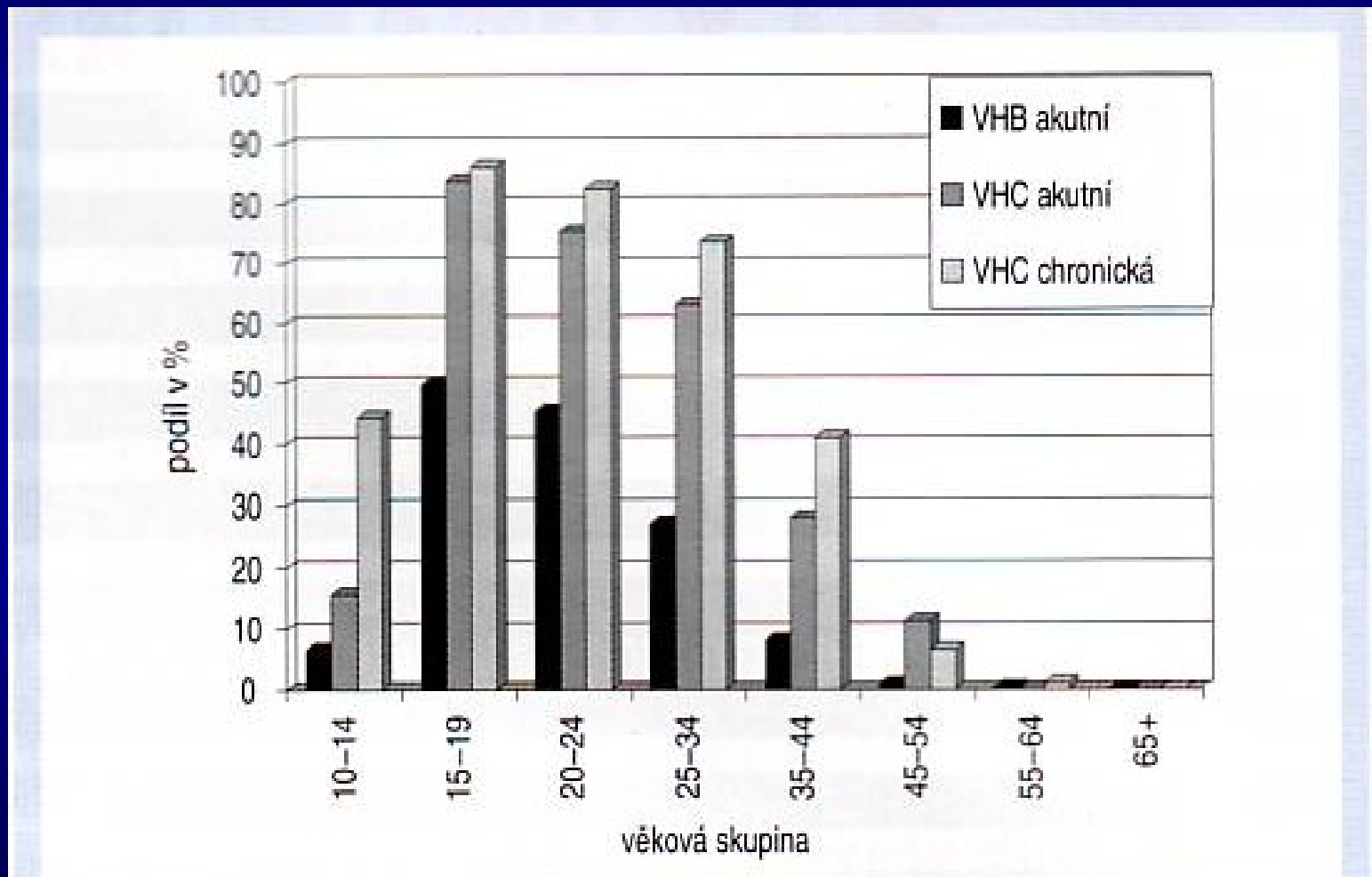
Podíl IUD na celkovém počtu hlášených VH v různých krajích – EPIDAT 1996-2005



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
- ⇒ imunodeficity
- ⇒ asymptomatický, anikterický průběh akutní VH C, nízká maximální aktivita ALT, kolísání ALT.

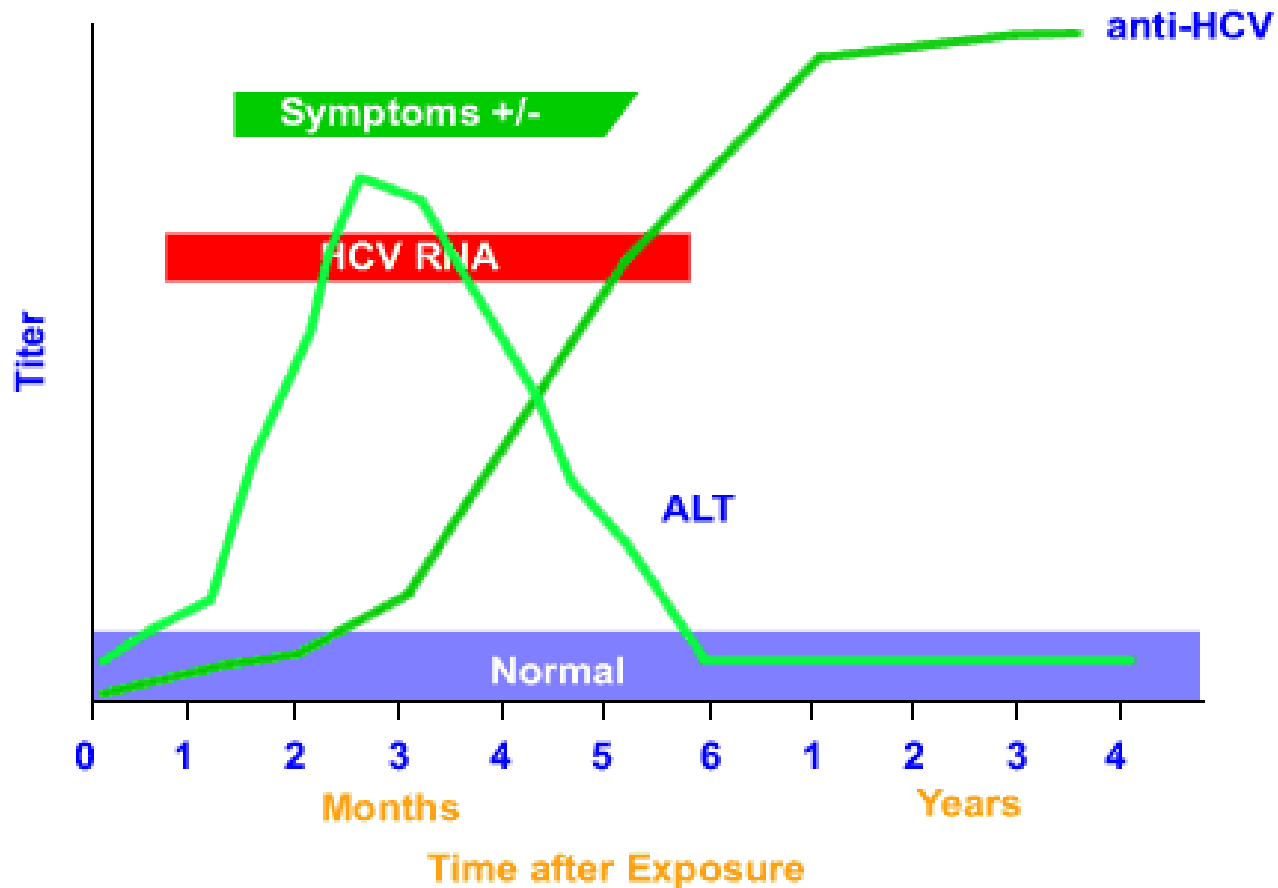
Průběh virové hepatitidy C

- ⇒ u 10-20% pacientů s chronickou VH C se během 20-30 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 hepatitidy C

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



Léčba hepatitidy C

Léky pro léčbu infekce HCV

- ✓ PEG-IFN alfa-2a, -2b
- ✓ Ribavirin
- ✓ Boceprevir (BOC) – proteázový inhibitor 1. generace
- ✓ Telaprevir (TVR) – proteázový inhibitor 1. generace

- ✓ Sofosbuvir (SOF) – od ledna 2014 – nukleotidový inhibitor NS5B polymerázy
- ✓ Simeprevir (SMV) – od května 2014 – NS3/4A proteázový inhibitor – nová vlna 1. generace PI
- ✓ Daclatasvir (DCV) - od srpna 2014 – NS5A inhibitor
- ✓ Ledipasvir (LDV) – od listopadu 2014 - NS5A inhibitor – fixní kombinace se SOF
- ✓ **3D kombinace** – od ledna 2015 - paritaprevir/ritonavir – PI, ombitasvir - NS5A, dasabuvir – nenukleosidový polymerázový inhibitor

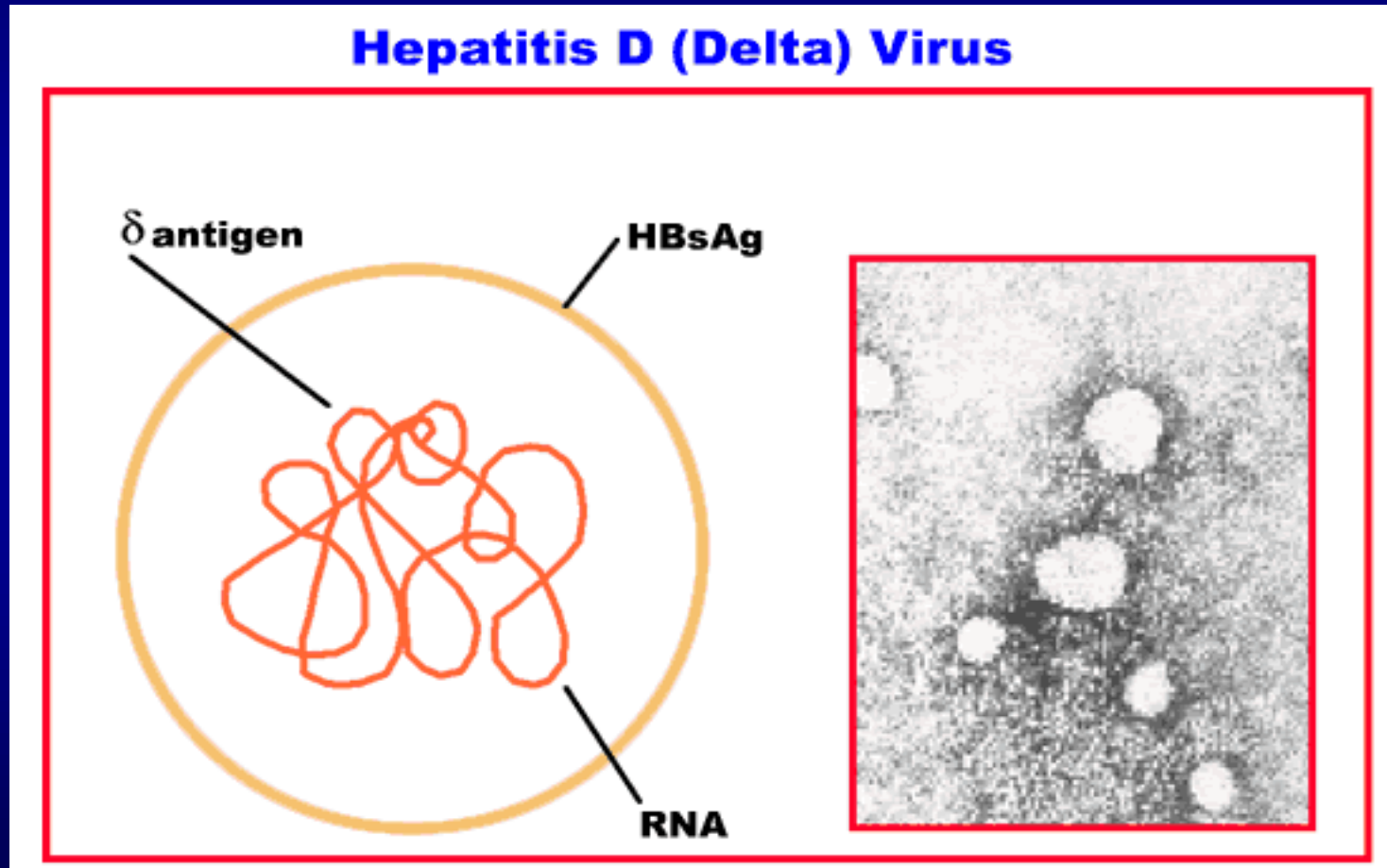
Současné možnosti léčby infekce HCV v ČR (únor 2015)

- ✓ naivní pacienti – PEG +RBV
- ✓ naivní i neúspěšně léčení pacienti – BOC nebo TVR + PEG + RBV

IFN-free režimy

- Patří jim s velkou pravděpodobností budoucnost v léčbě chronické infekce HCV
- Kombinace perorálních léků
- Vysoká účinnost
- Nízký výskyt nežádoucích účinků, a to zejména závažných
- Krátká doba léčby (12-24 týdnů)

Virus hepatitidy D

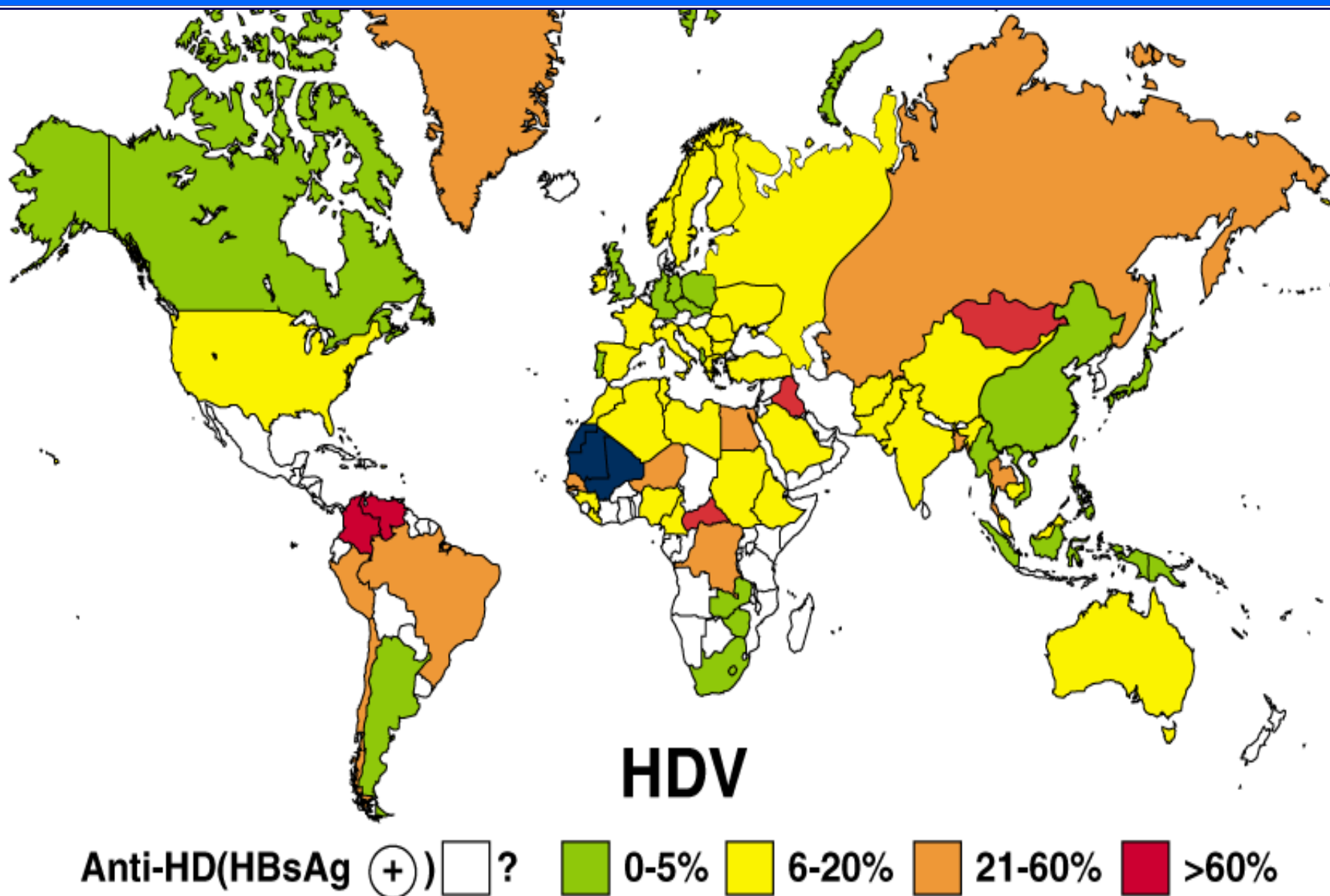


Satelitní virus, čeleď *Deltaviridae*, obalený RNA, 40 nm

Epidemiologie VH D

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

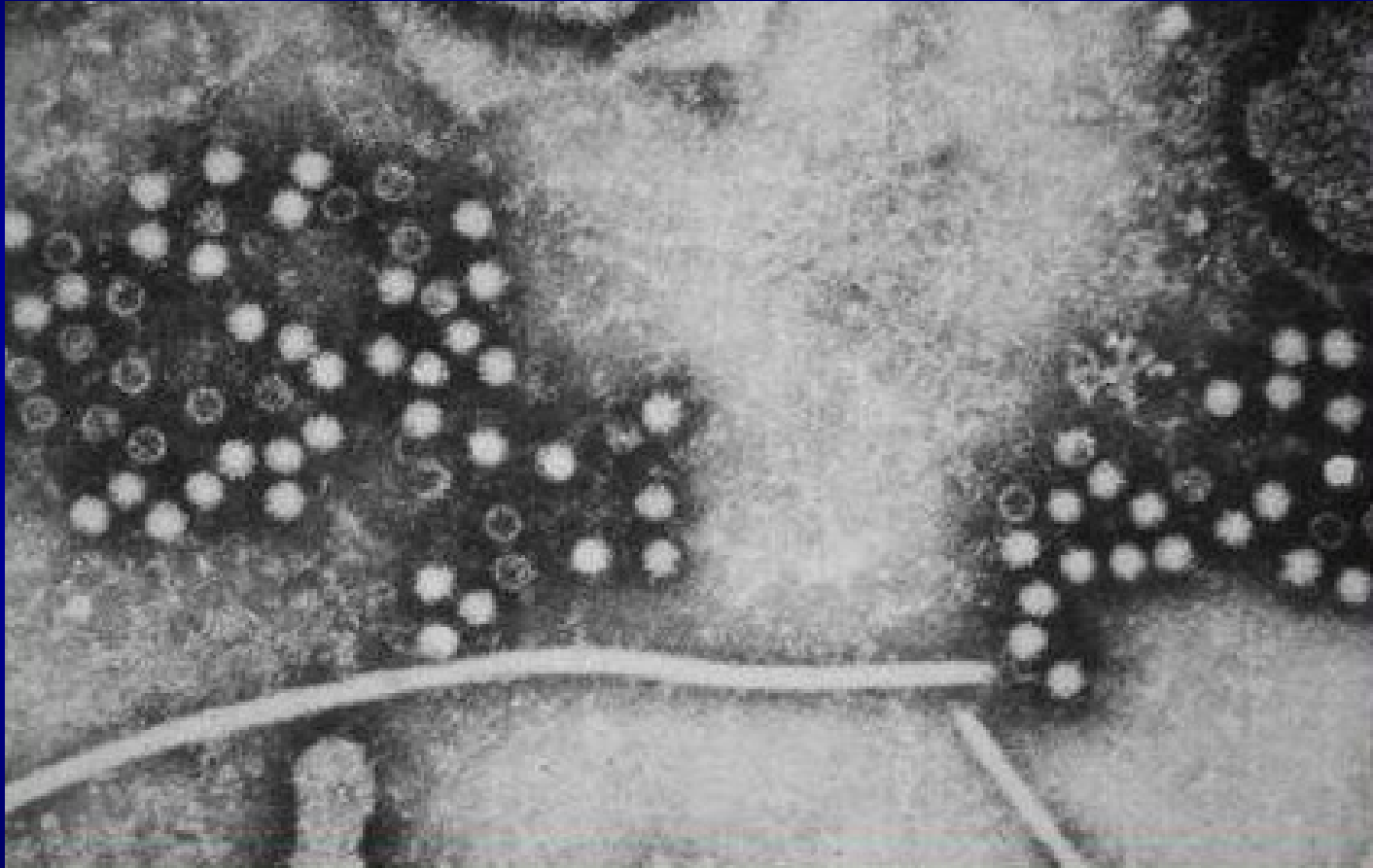
Anti-HDV prevalence u HBsAg pozitivních osob (odhadem 5%)



Léčba hepatitidy D

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

Virus hepatitidy E



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

Genotypy HEV

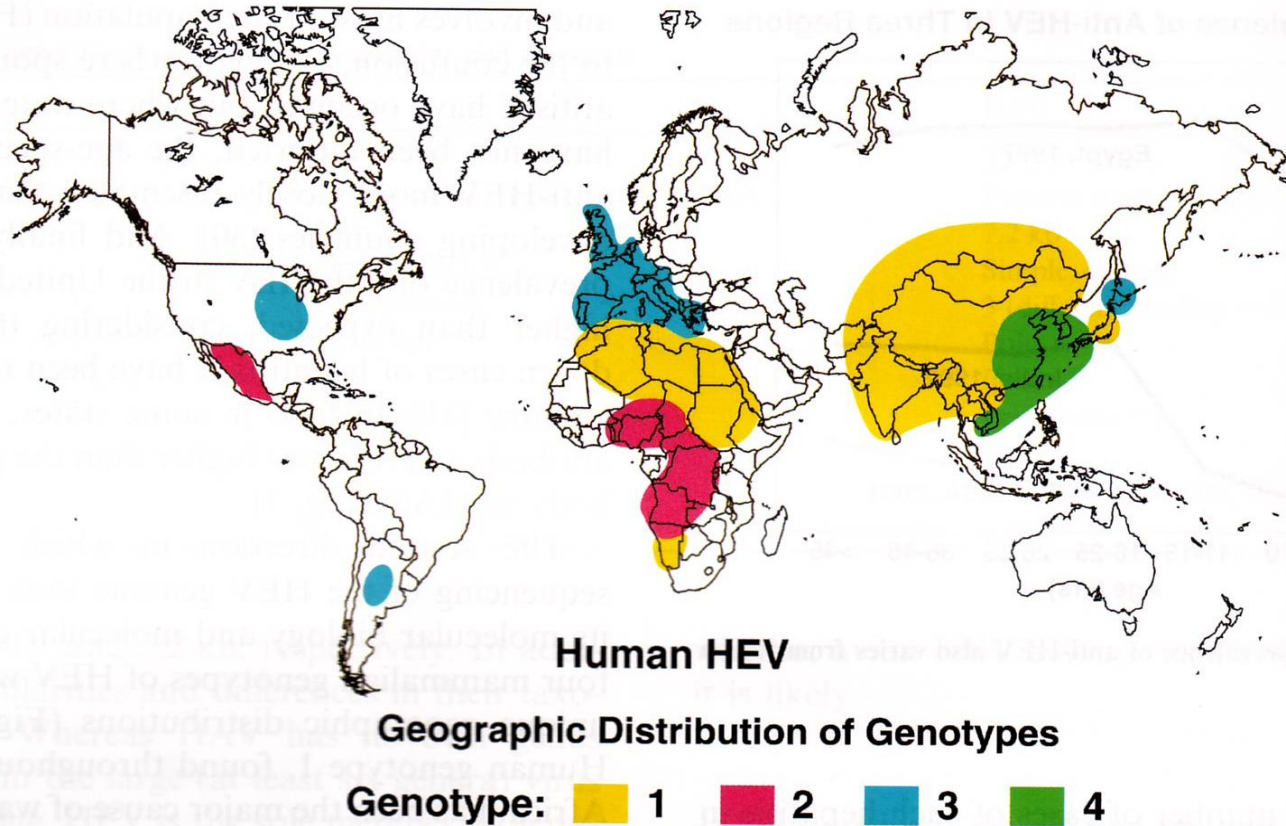
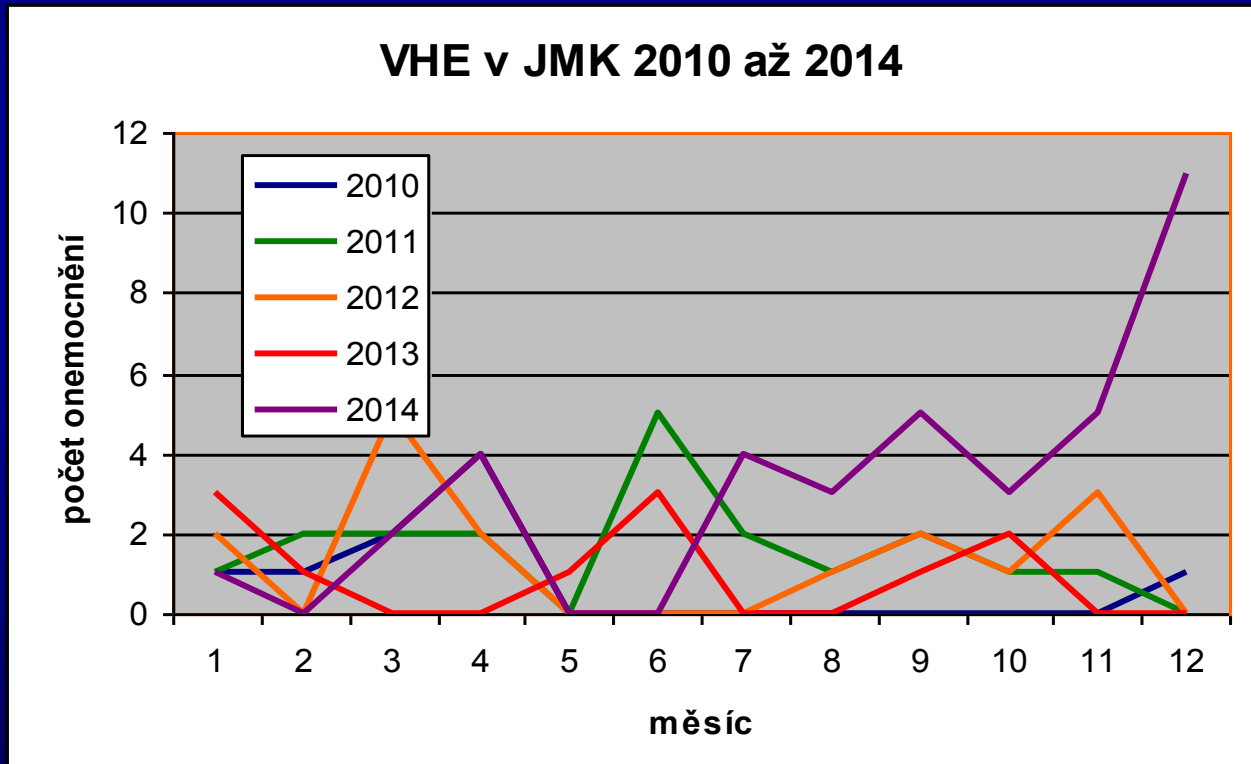


Fig. 4. Each of the four genotypes of HEV that infect humans has a distinct, and in some cases, overlapping geographic distribution.

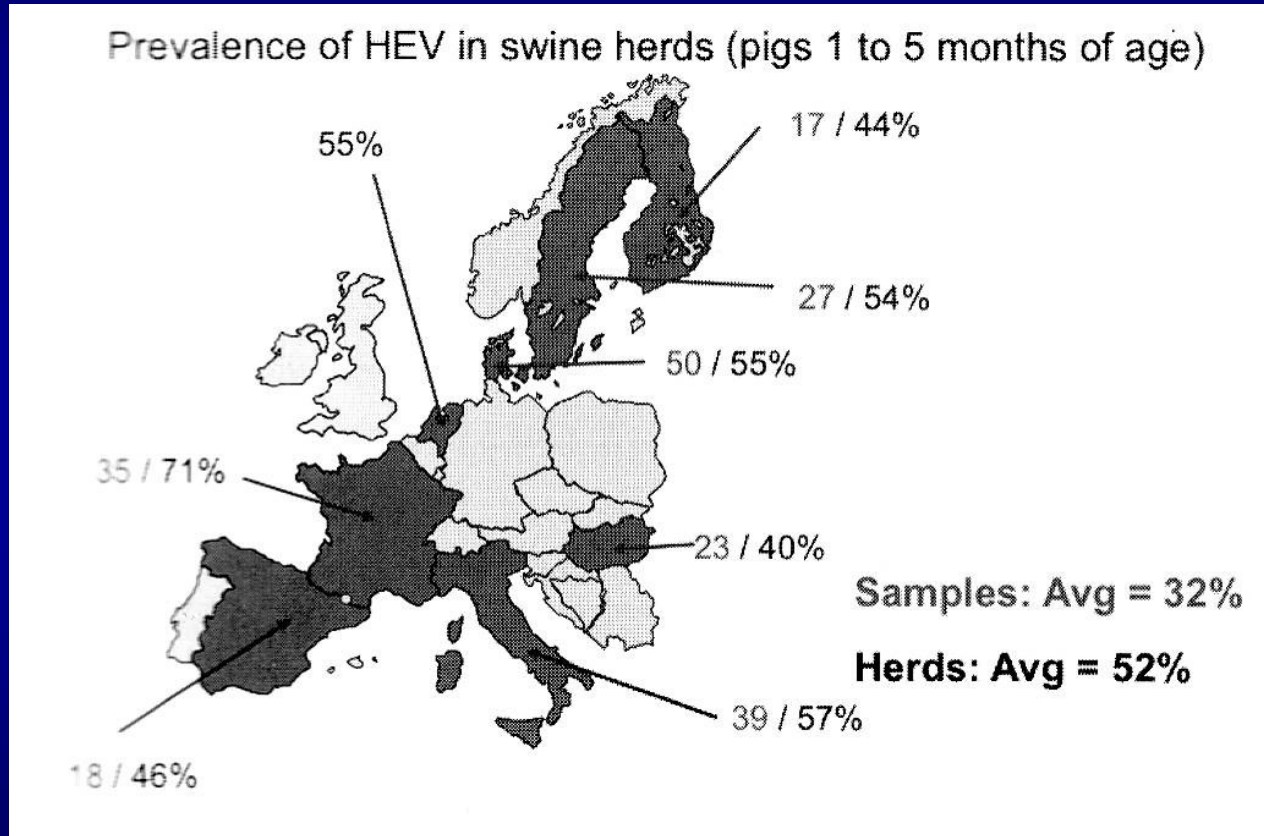
Hepatitida E v Jihomoravské kraji



Epidemiologie VH E

- genotypy 1 a 2 jsou striktně lidské
 - ✓ jsou virulentnější než ostatní genotypy HEV
 - ✓ Přenos zejména fekálně kontaminovanou pitnou vodou
- genotypy 3 a 4 jsou lidské i zvířecí
 - ✓ rezervoárem infekce jsou především prasata, domácí i divoká, ale i jiná zvířata, například jeleni
 - ✓ infekce těmito genotypy viru probíhá u zvířat většinou asymptomaticky a klinický průběh onemocnění u lidí je zpravidla mírnější, než je tomu u infekcí genotypy 1 a 2
 - ✓ přenos kontaminovanou pitnou vodou nebo potravinami (zejména vepřové maso a zvěřina)

Promoření chovů prasat HEV



Rezistence HEV na teplo



Teplota	Čas	Úprava masa	Výsledek
56 °C	30'-60'	medium rare	rezistence HEV
60 °C	60'	medium	reziduální živý HEV
66 °C	10'-60'	medium well-cooked	inaktivace HEV
70-71 °C	10'-60'	well done	inaktivace HEV

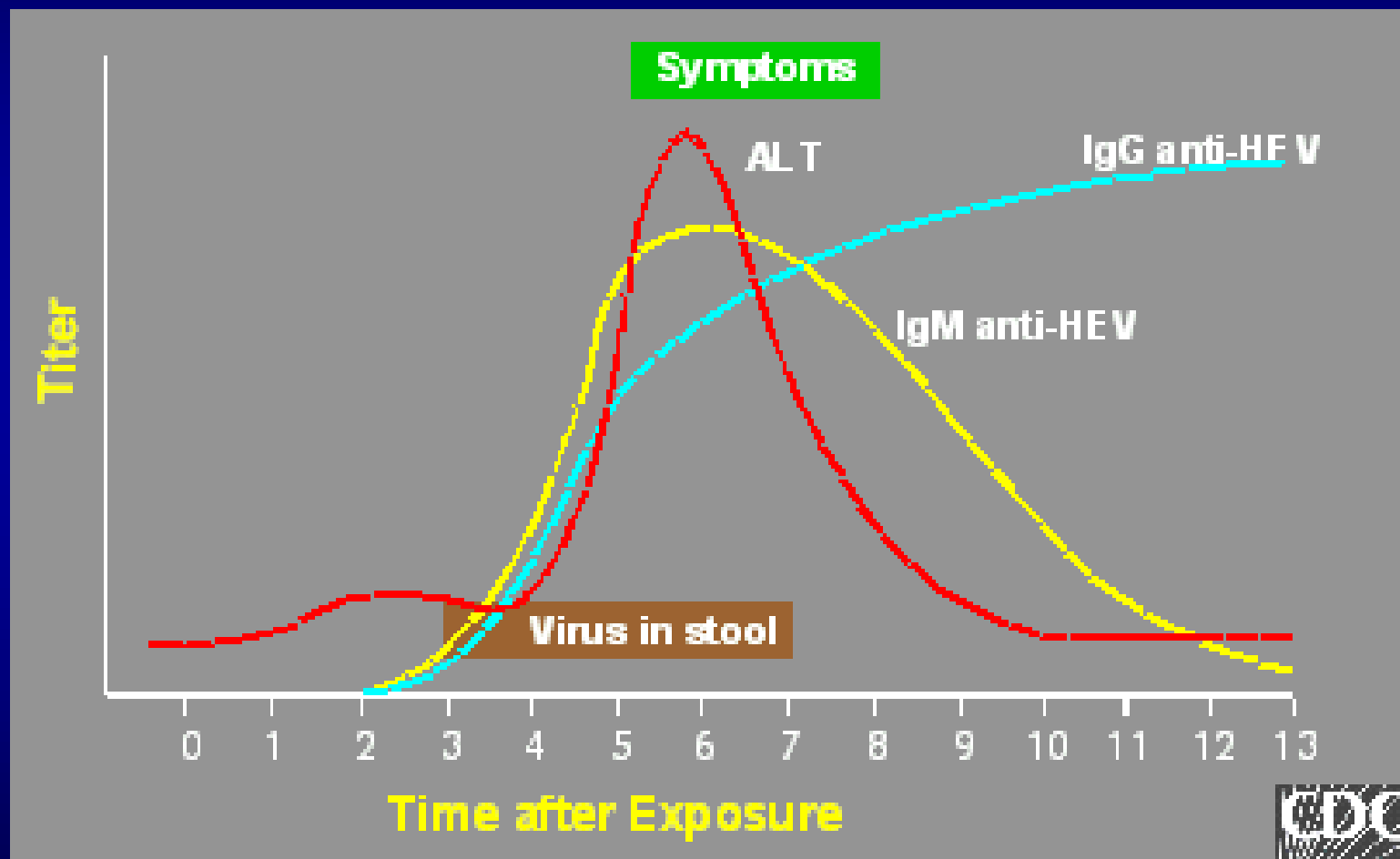
Virová hepatitida E

- HEV se může přenášet i vertikálně z matky na dítě, a to již intrauterinně
- pravděpodobně se jedná o přenos ascendentní (ze stolice, přes porodní cesty na plod) a pravděpodobnost potratu, porodu mrtvého plodu či narození dítěte s vrozenou hepatitidou E je vysoká
- **velmi těžký průběh v těhotenství** (mortalita matky nad 15-25 %) **a u osob s těžkým chronickým jaterním onemocněním** (hlavně u alkoholiků - mortalita 60-70 %)
- zda existuje po prodělané VH E doživotní imunita není zatím známo
- u imunosuprimovaných osob je **možnost i chronické infekce** (po transplantacích solidních orgánů, u onkohematologických pacientů při chemoterapii a HIV-pozitivních)
- vakcinace ani pasivní imunizace nejsou zatím možné

Figatellu – klobása se syrovými játry



Sérologie VHE



Chronická infekce HEV

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

Rychlá progresa chronické hepatitidy E do CIH

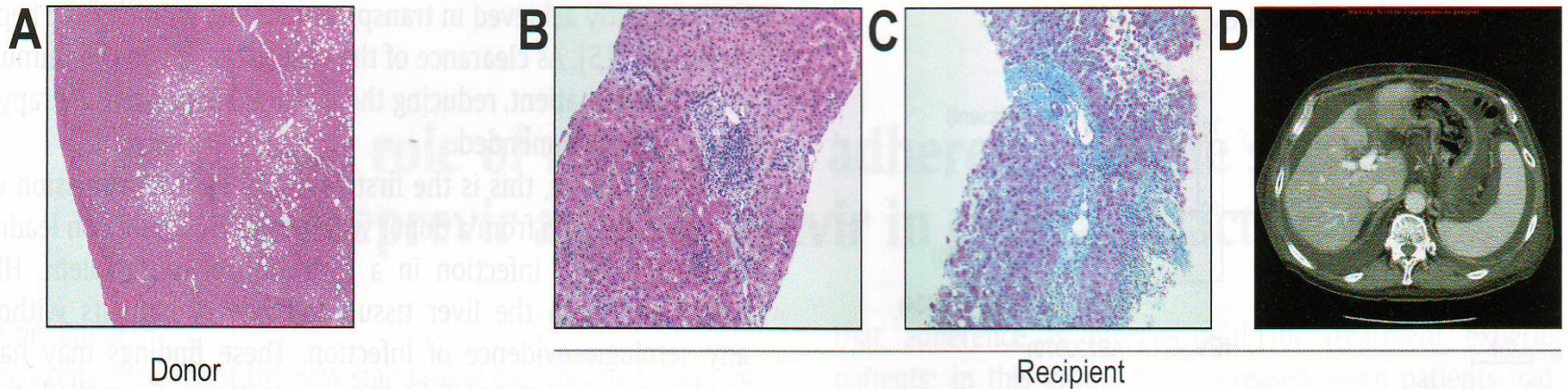


Fig. 1. Histologic assessment of the liver tissue before and after OLT and CT scan after OLT. (A) The liver tissue of the donor revealed absence of significant signs of chronic hepatitis but vesicular fatty liver disease was diagnosed. (B) Second biopsy. One hundred and fifty days after OLT, chronic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

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



Děkuji za pozornost!

phusa@fnbrno.cz