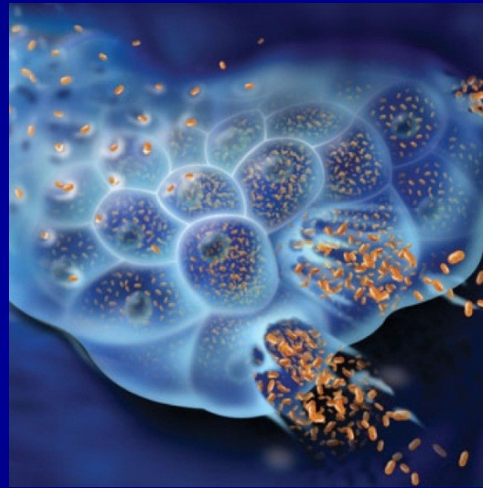


Virové hepatitidy



Prof. MUDr. Petr Husa, CSc.

Klinika infekčních chorob, LF MU a FN Brno

Rozdělení virových hepatitid

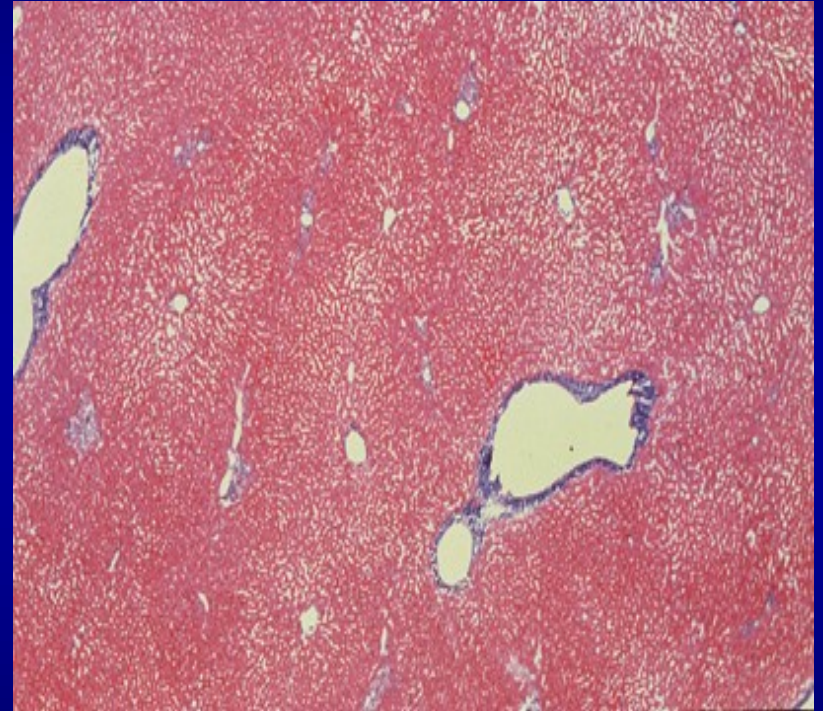
1. Enterálně přenosné

- VH A – nikdy nepřechází do chronicity
- VH E – do chronicity u IS

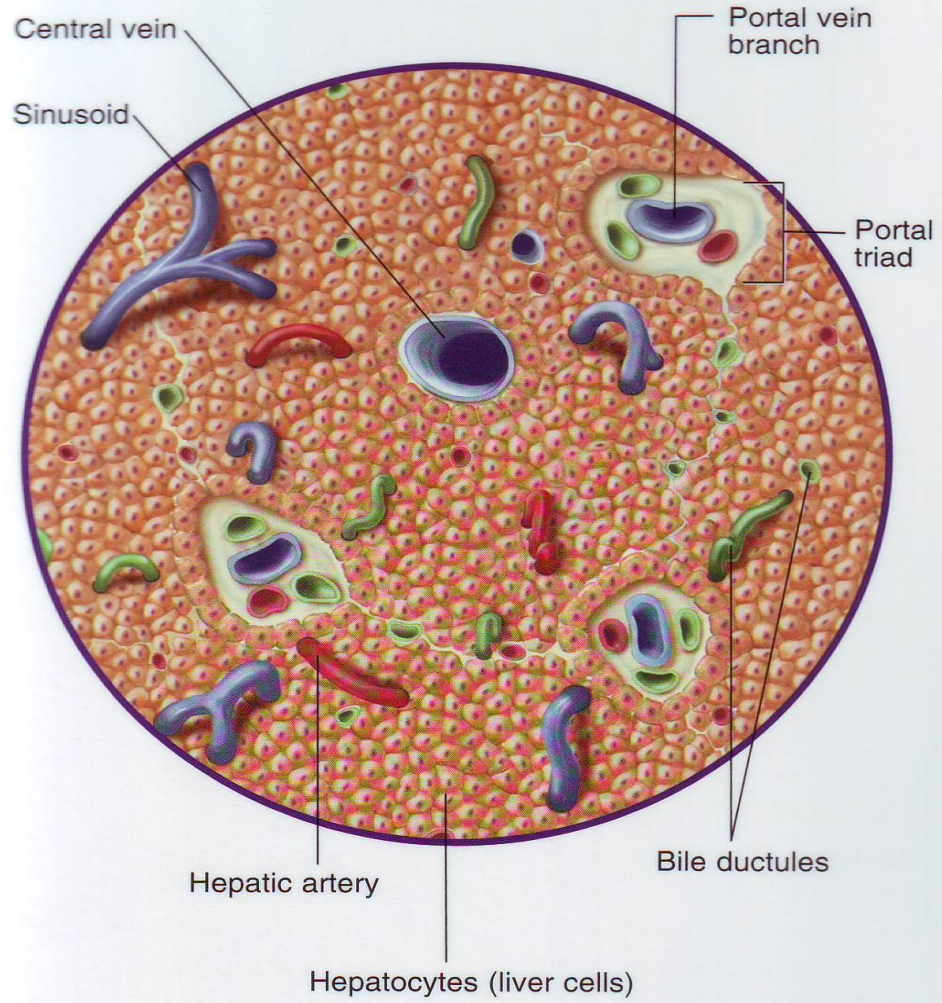
2. Parenterálně přenosné

- VH B
- VH C
- VH D
- přechází do chronicity

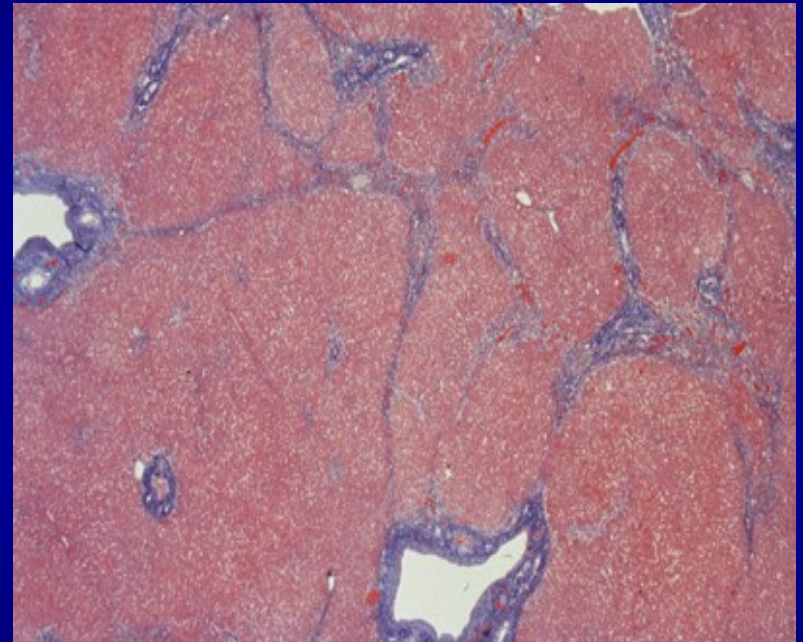
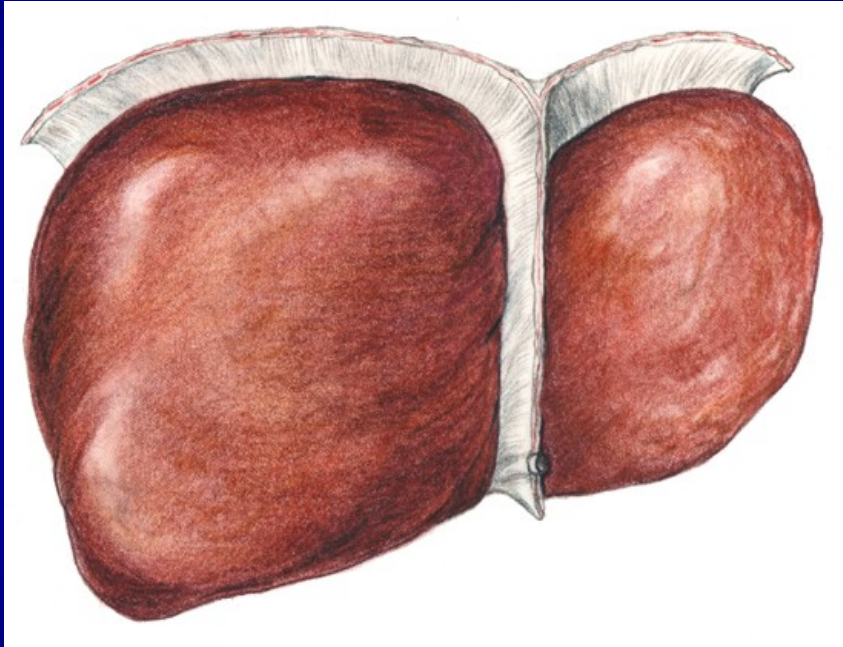
Zdravá játra



Normal Biopsy



Jaterní fibróza



Mild Fibrosis

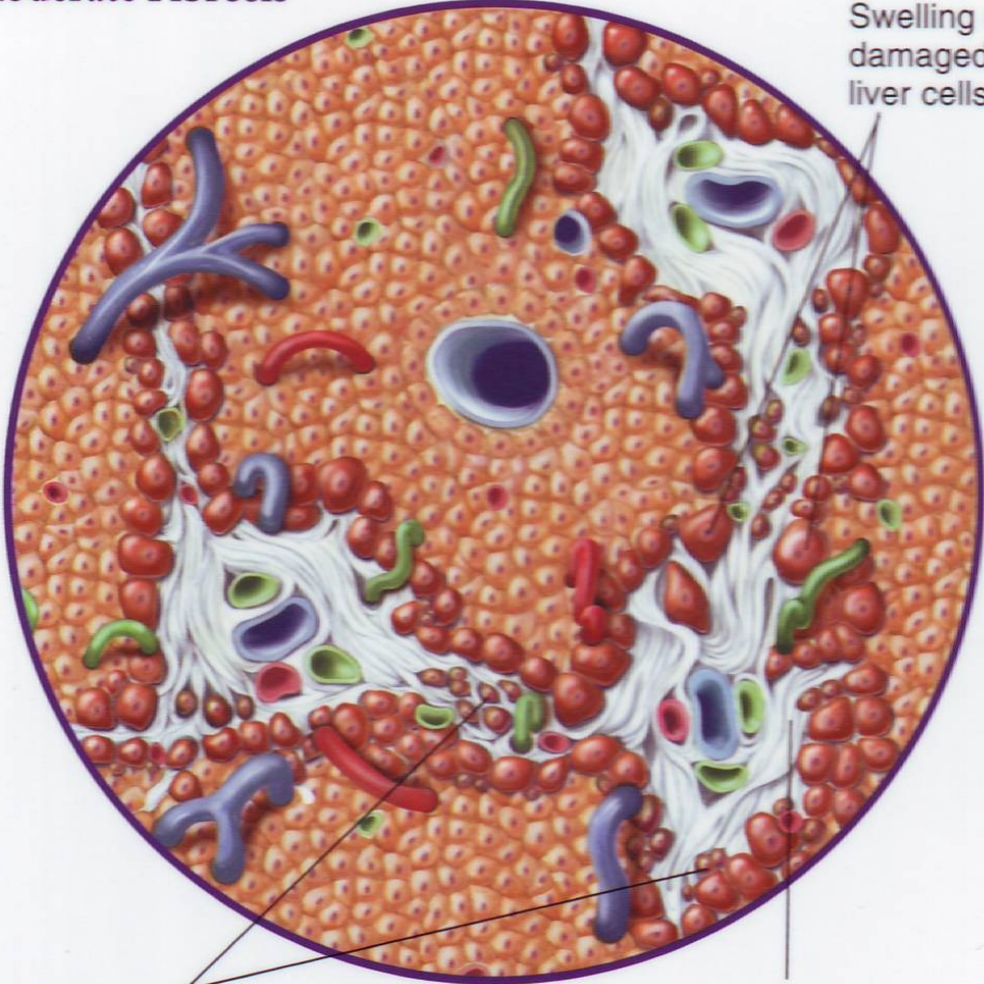
Mild swelling and inflammation of
damaged liver cells around portal areas

Development of
scar tissue (fibrosis)



Normal hepatocytes
(liver cells)

Moderate Fibrosis

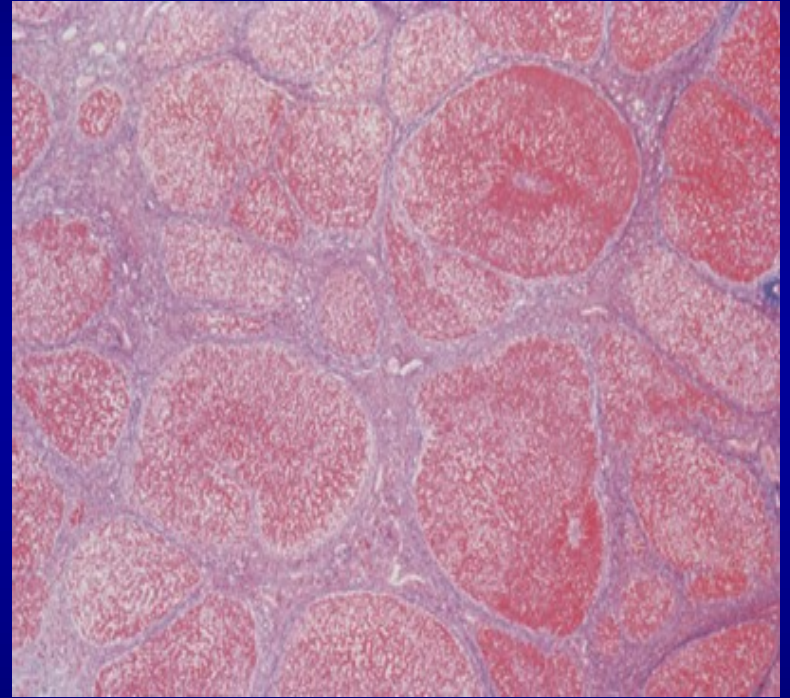
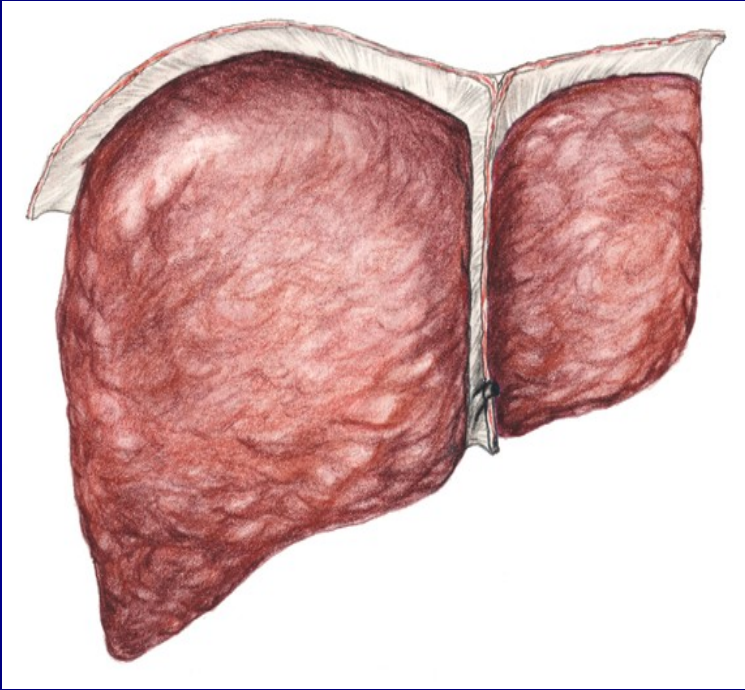


Swelling of
damaged
liver cells

Necrosis of liver cells

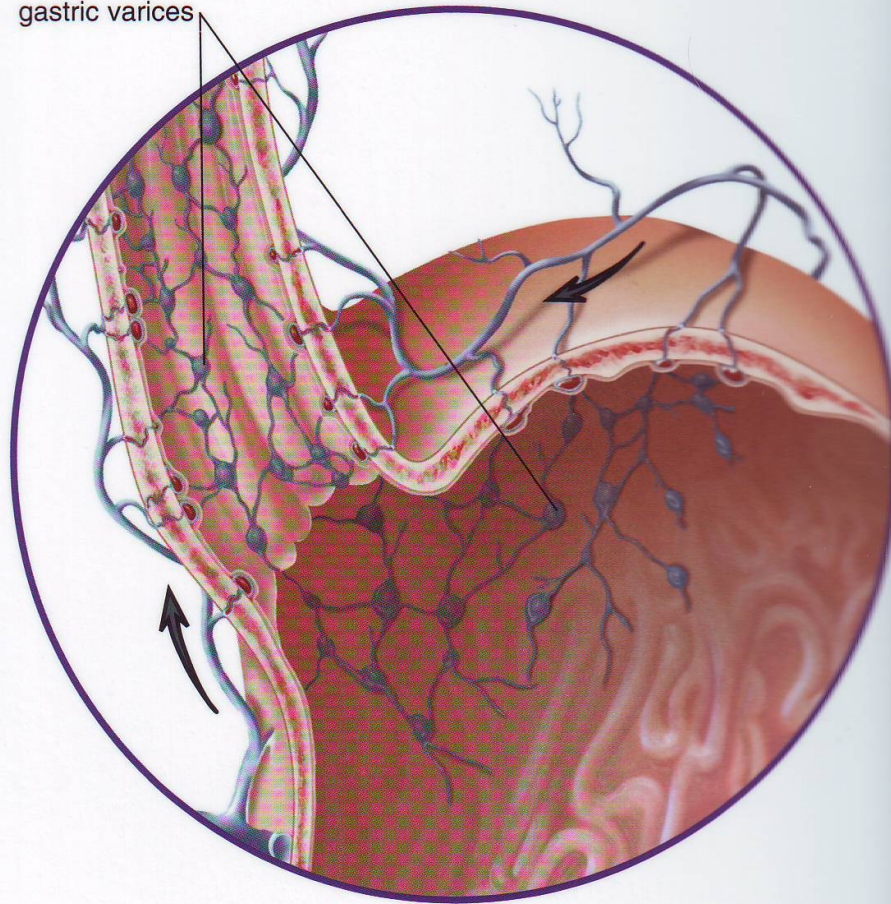
Fibrosis extending
between
portal areas

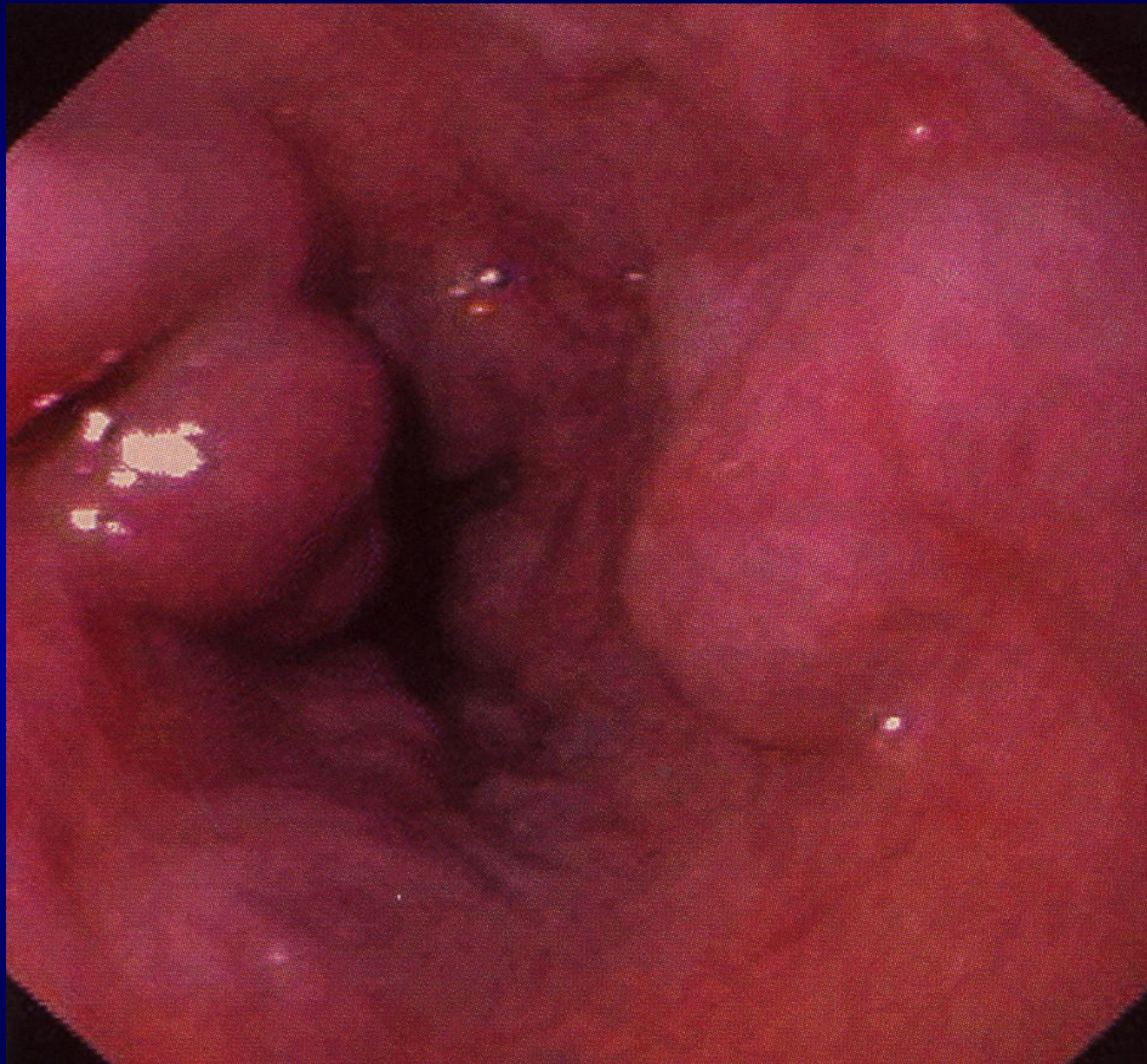
Jaterní cirhóza

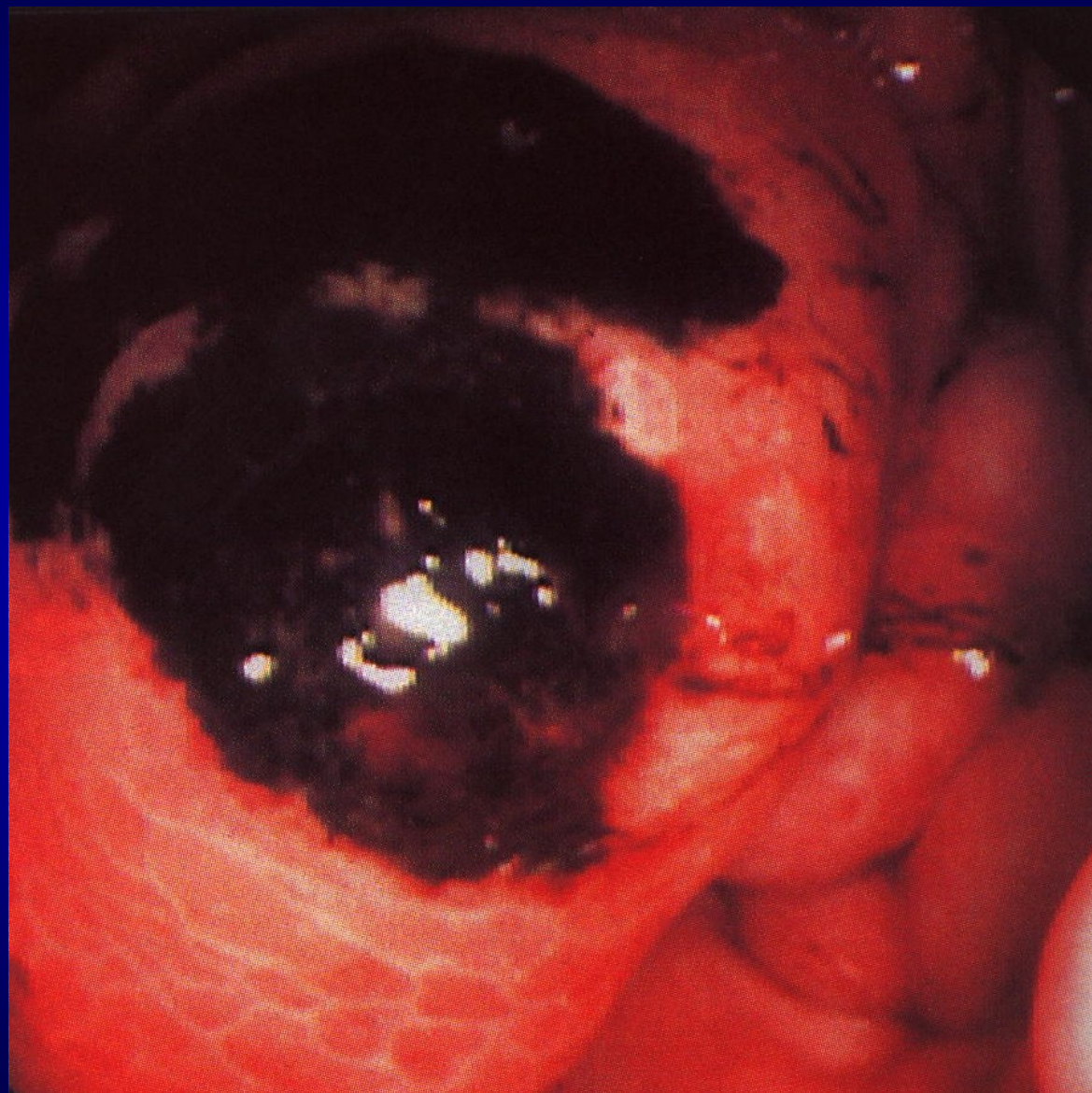


Development of Varices

Esophageal and
gastric varices





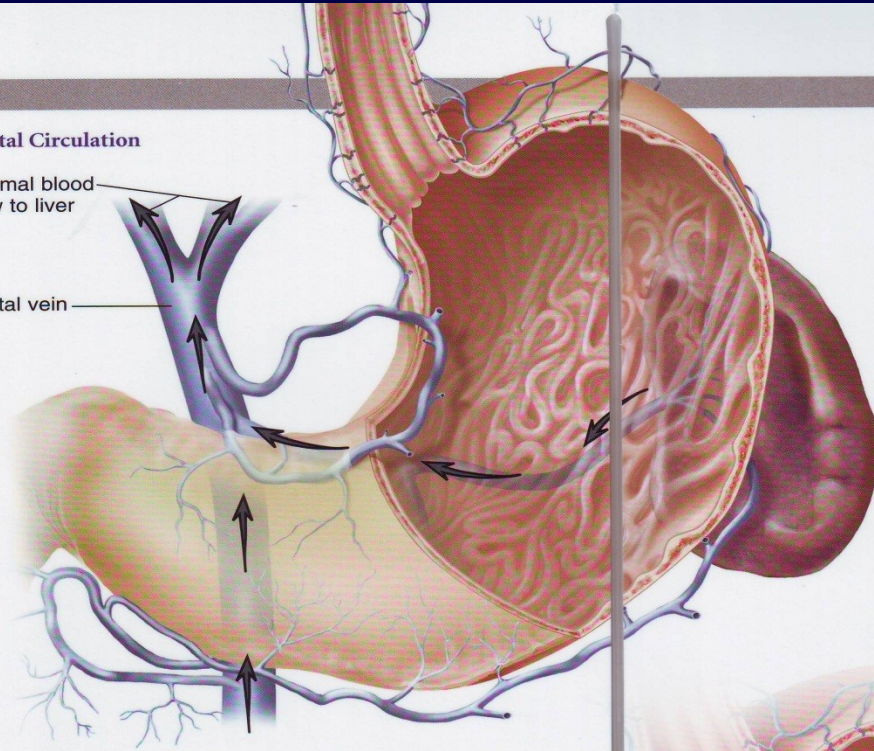




Portal Circulation

Normal blood flow to liver

Portal vein

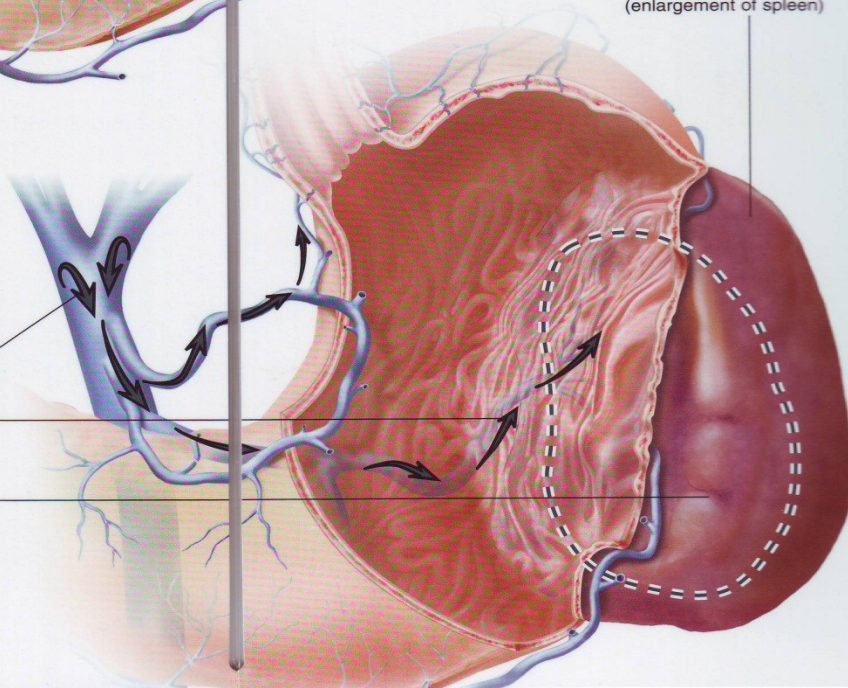


Splenomegaly
(enlargement of spleen)

Portal Hypertension

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

Size of normal spleen

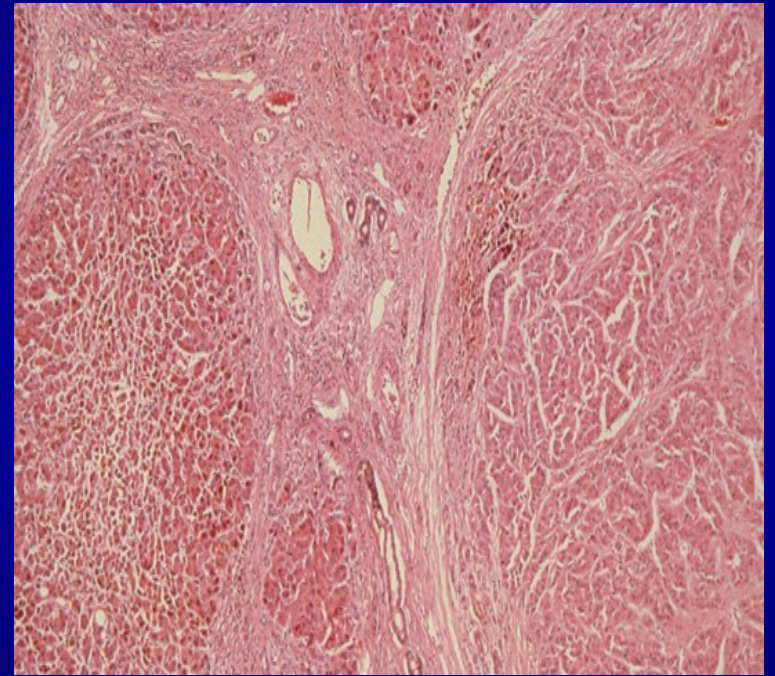
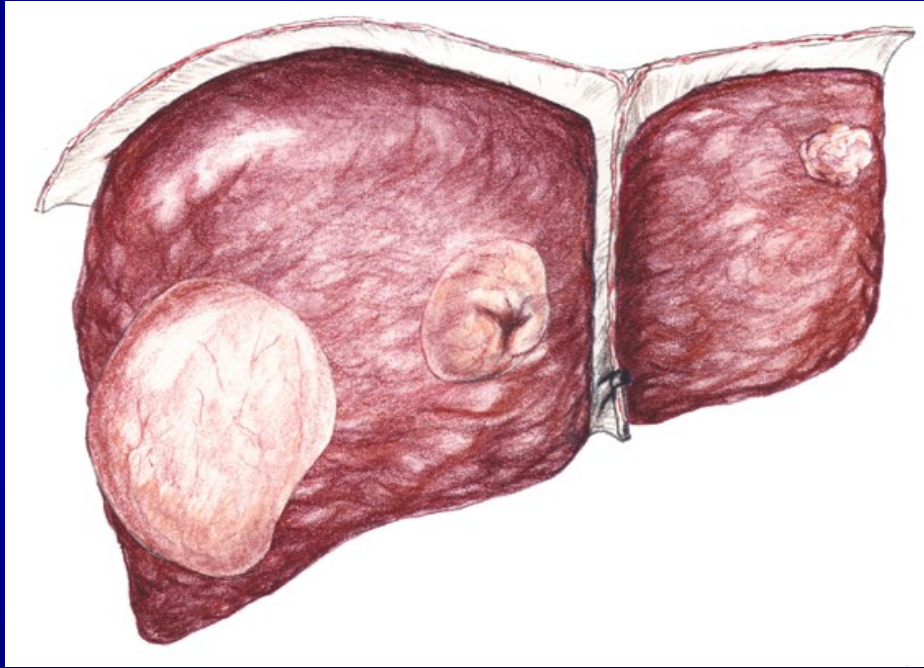








Hepatocelulární karcinom

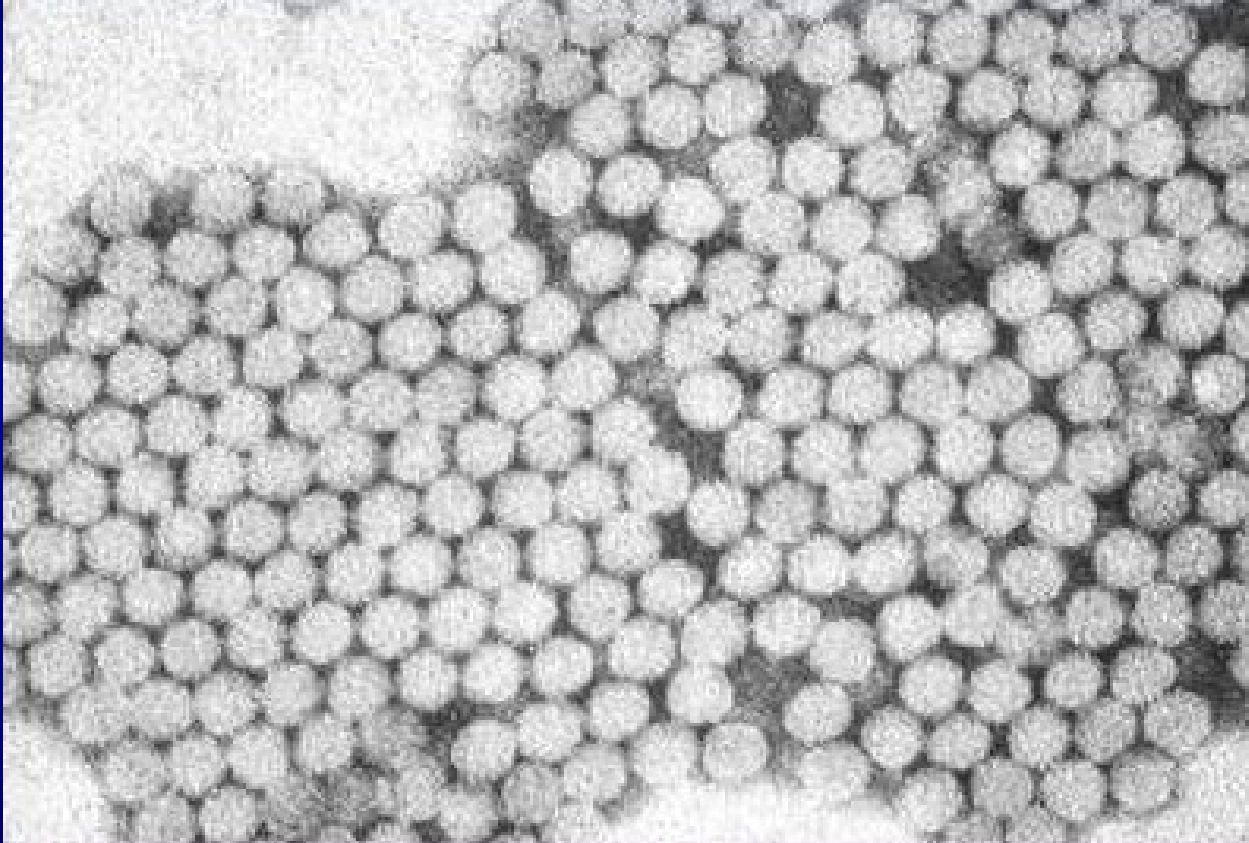




Virové hepatitidy v ČR 2008-2017

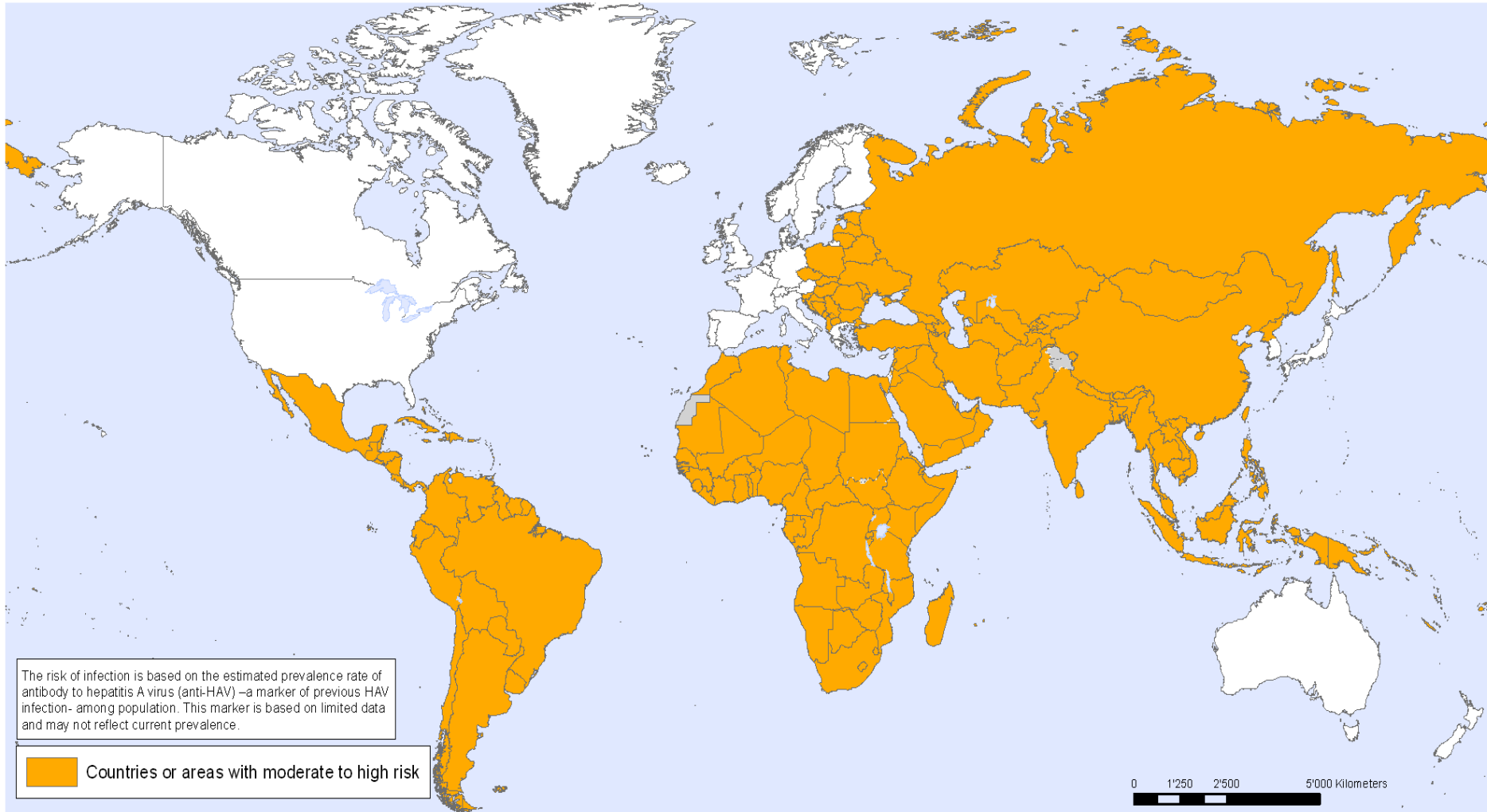
	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
VH A	1648	1104	862	264	284	348	673	723	930	772
VH B	306	247	244	192	154	133	105	90	73	85
VH C	974	836	709	812	794	873	867	945	1103	992
VH E	65	99	72	163	258	218	299	409	339	344

Virus hepatitidy A



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

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.

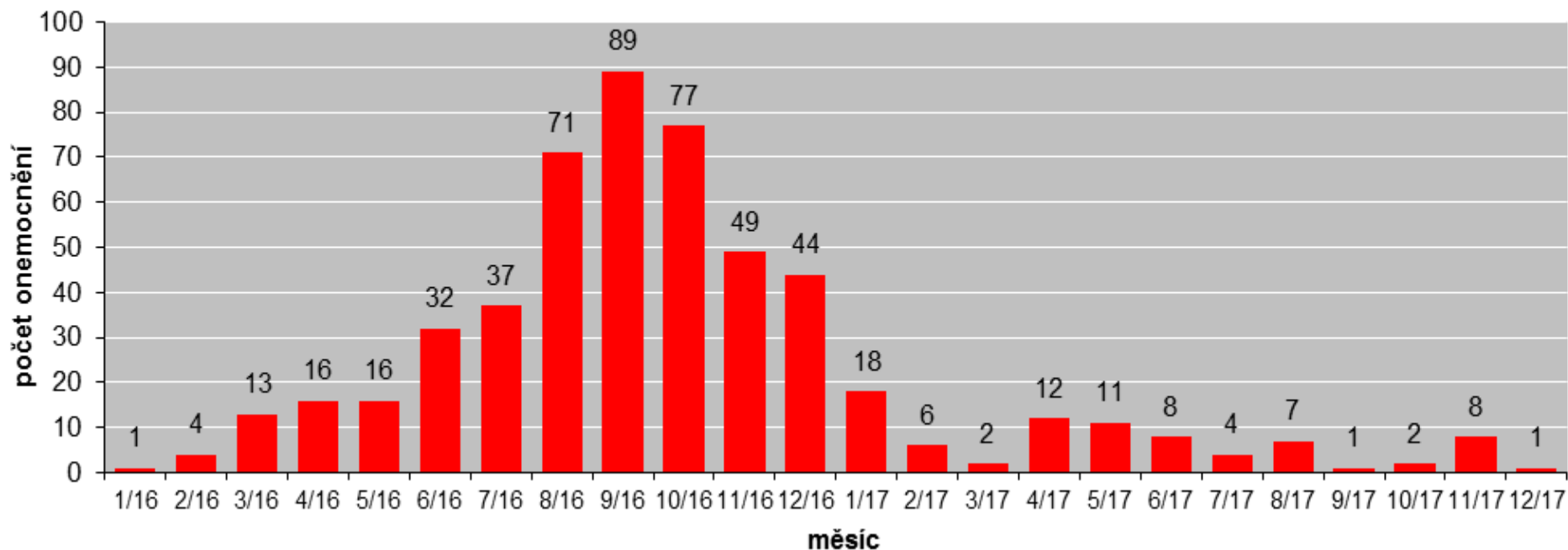
Data Source: World Health Organization. Jacobsen KH, Wiersma ST. Hepatitis A virus seroprevalence by age and world region, 1990 and 2005. *Vaccine* 2010 Sep;28(41):6653-7
Map Production: Public Health Information and Geographic Information Systems (GIS) World Health Organization



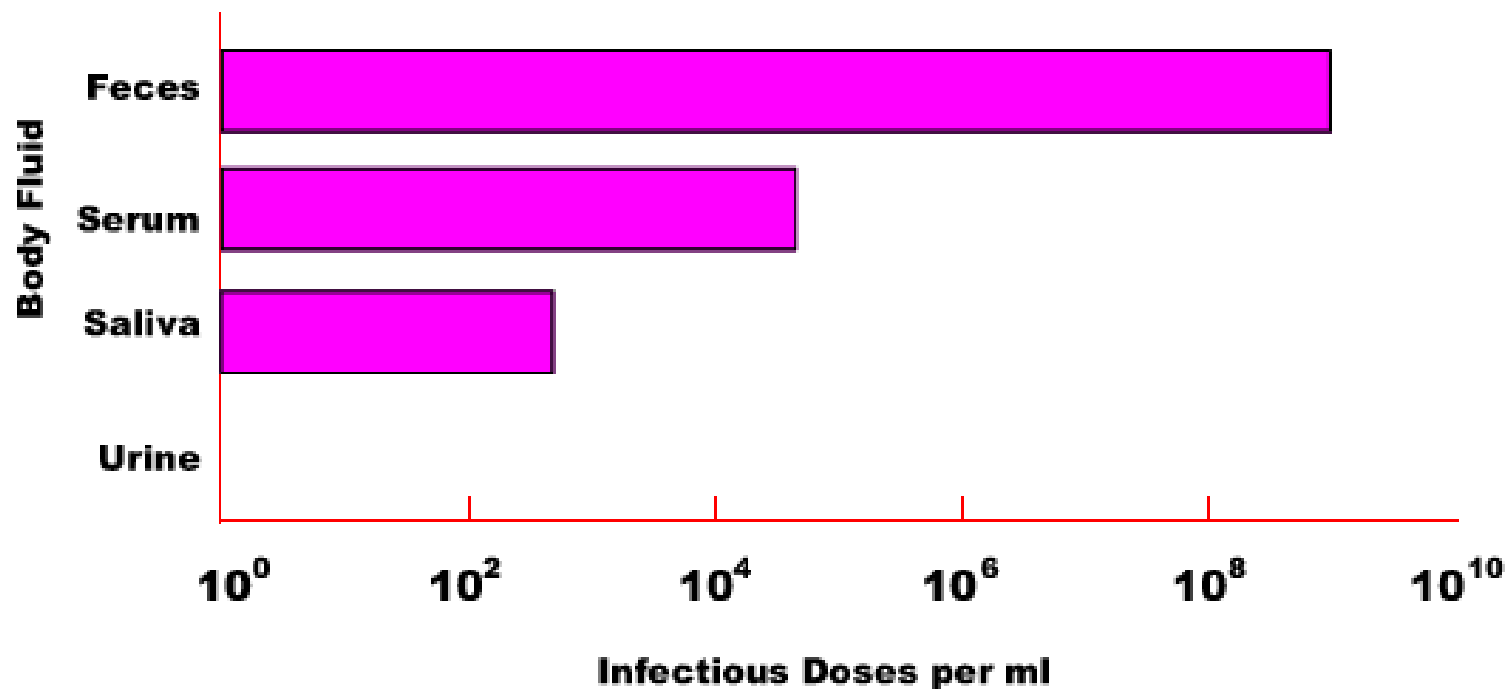
© WHO 2012. All rights reserved.

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

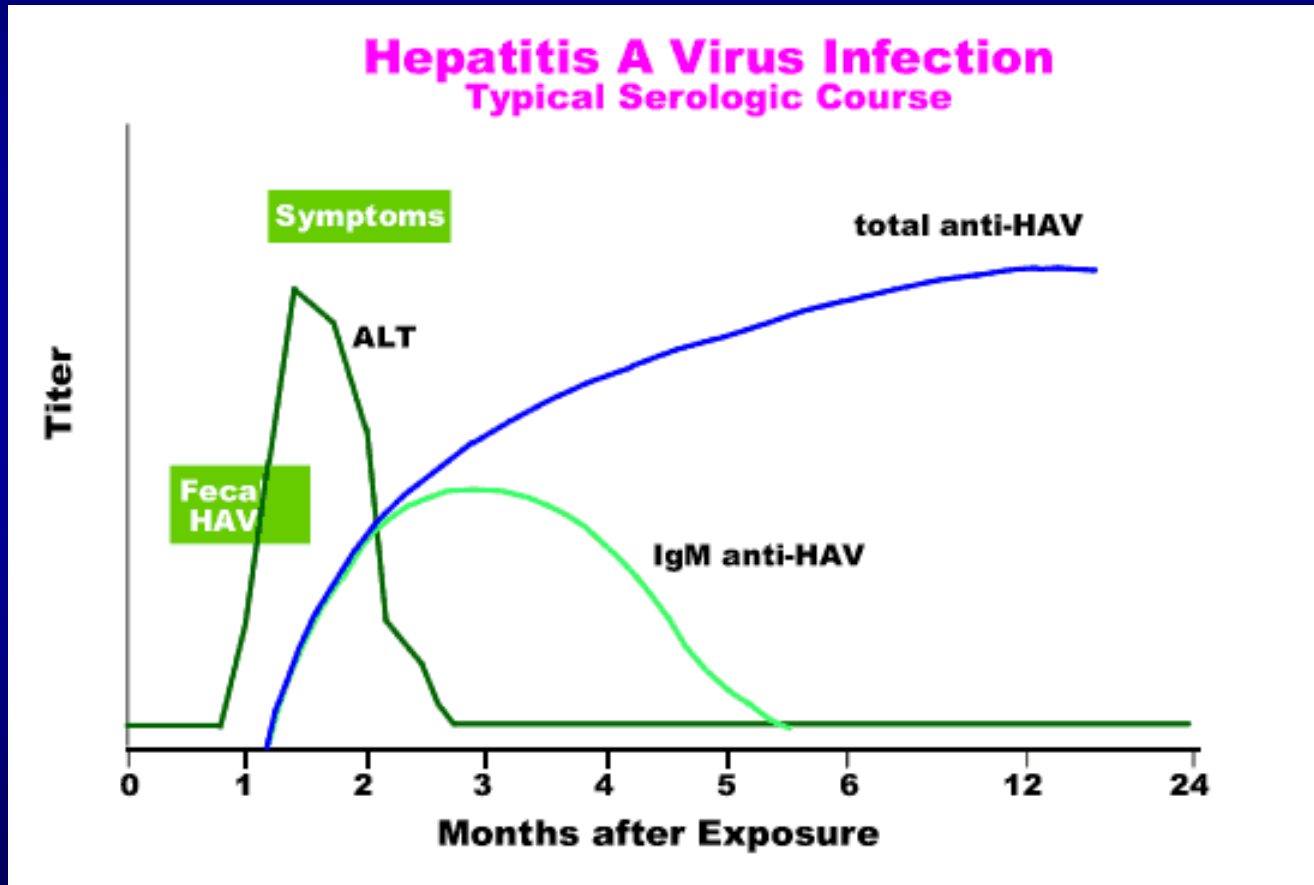
Prevence a profylaxe VH A

- **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“**
- ✓ 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

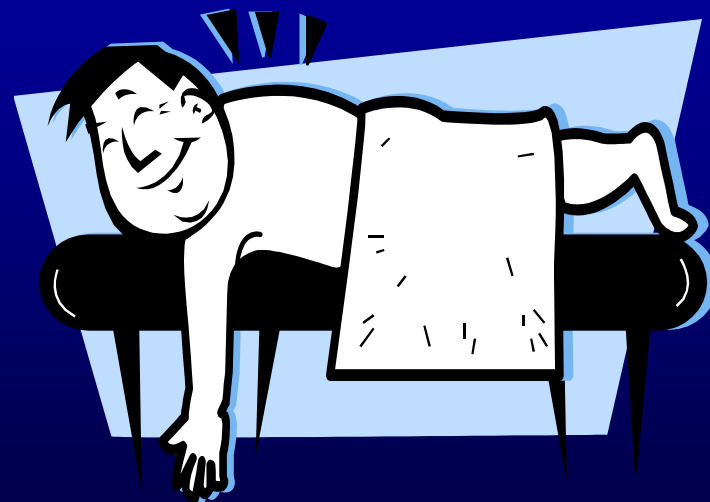
- **ID** - 15–50 dní
- **prodromy** – hlavně horečka a GI symptomatologie
- **závažnost** klinického průběhu závisí na věku (lehký průběh v dětství, těžší v dospělosti)
- **ikterická forma** převažuje v dospělosti, anikterická v dětství
- **chronicita** není možná

Sérologické nálezy u VH A

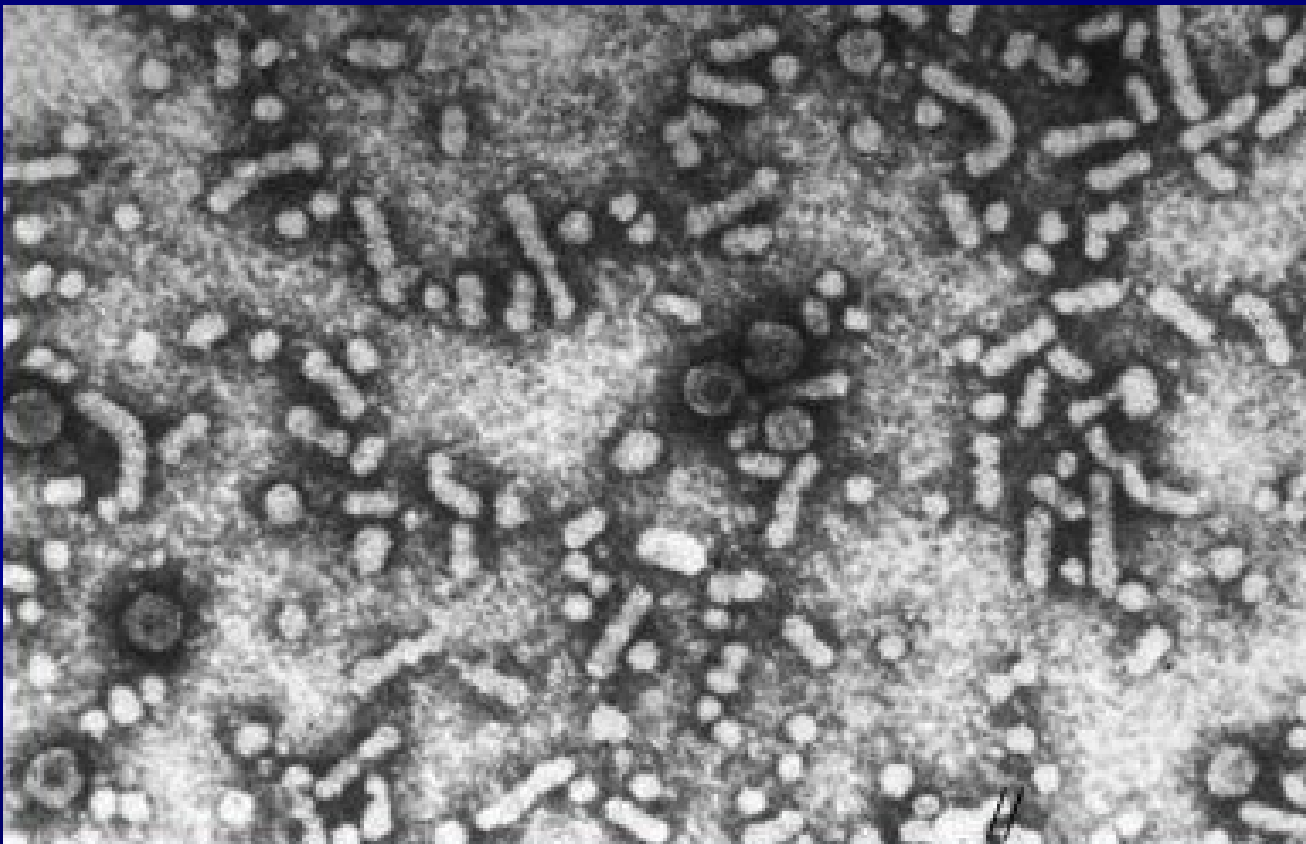


Léčba akutních virových hepatitid

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

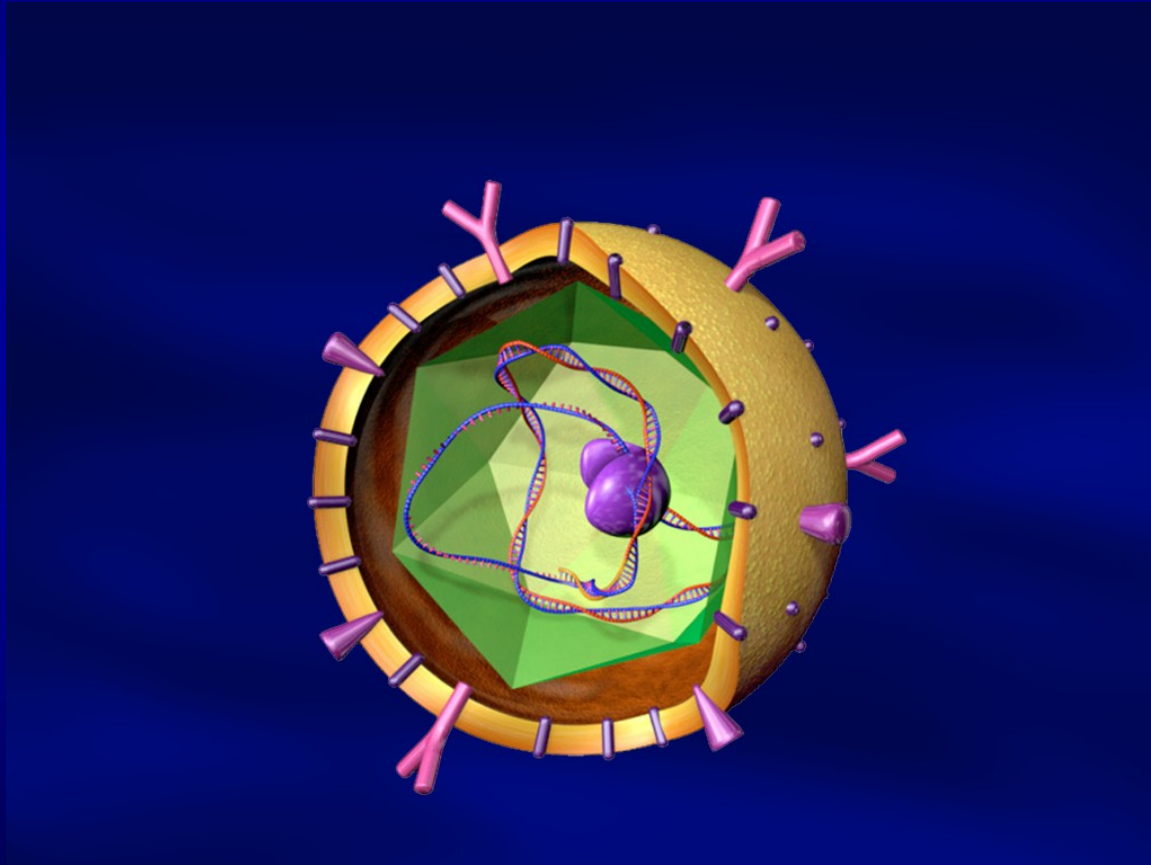


Virus hepatitidy B

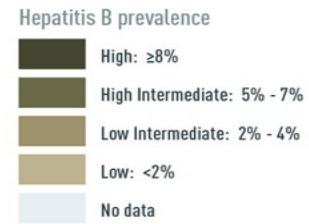
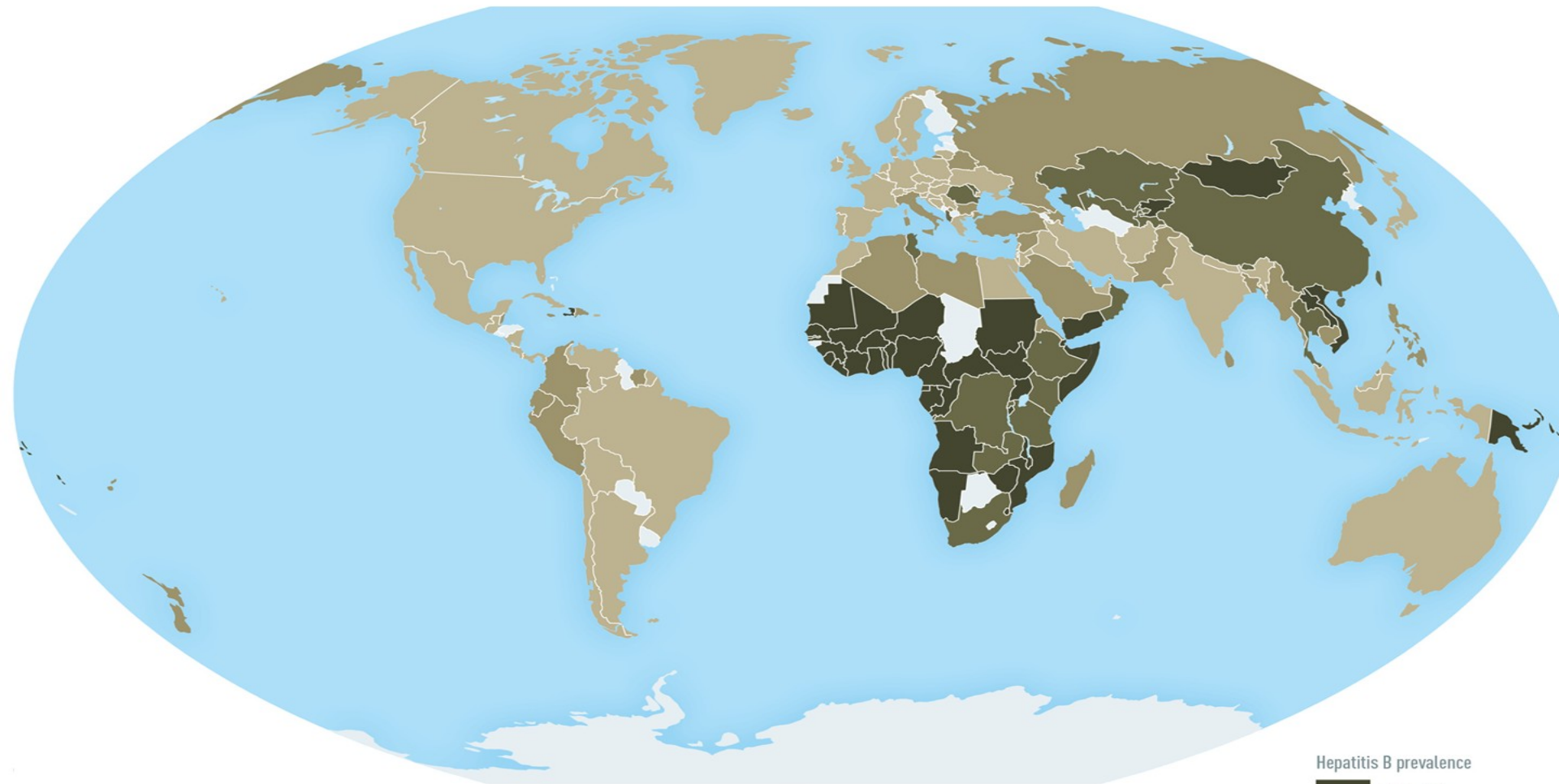


čeleď *Hepadnaviridae*, obalený DNA, 42 nm

Virus hepatitis B



Globální výskyt chronické infekce HBV (CDC 2017)



Virová hepatitida B ve světě

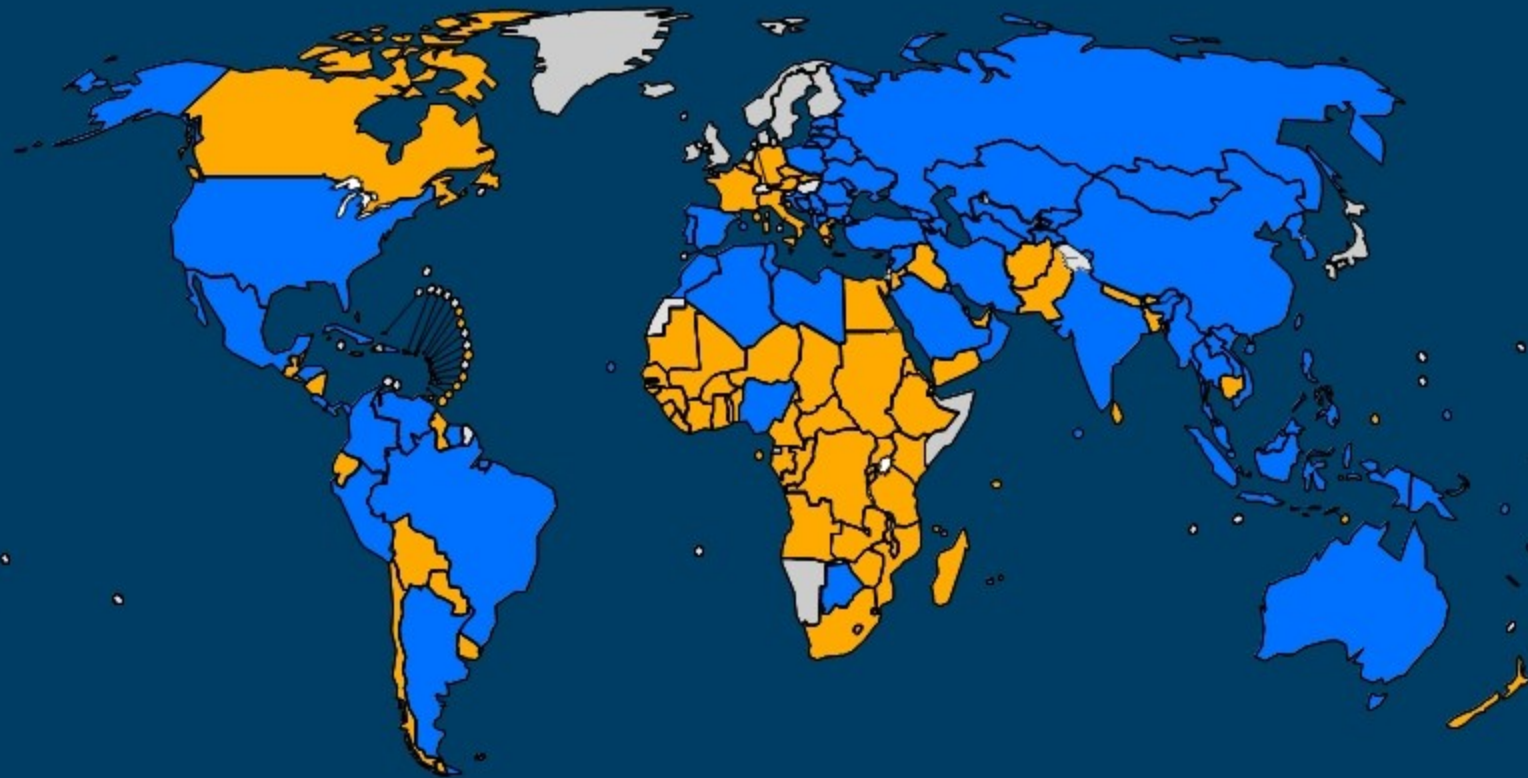
- jeden z největších globálních zdravotnických problémů současnosti
 - ✓ více než 2 miliardy infikovaných během života
 - ✓ asi 240 miliónů chronicky infikovaných osob
 - ✓ 50 tisíc úmrtí ročně na fulminantní hepatitidu, 686 000 úmrtí/1 rok na CIH nebo HCC (2013, nárůst o třetinu od roku 1990)
 - ✓ indikace pro 5-10 % transplantací jater celosvětově
 - ✓ plošná vakcinace – 177 zemí světa (2008)






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)
 - 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

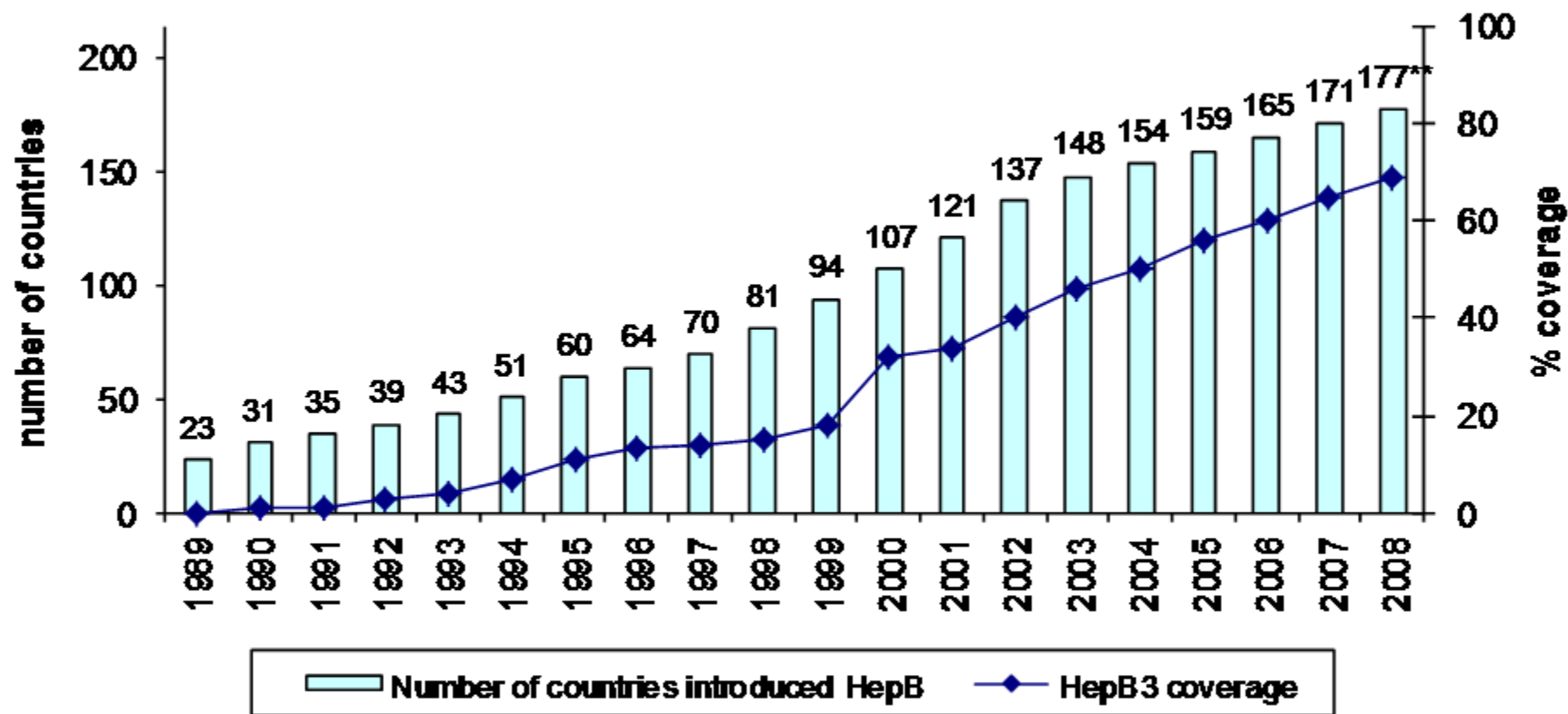
-  No HepB (16 countries¹ or 8%)
-  HepB no Birth Dose (92 countries² or 48%)
-  HepB with Birth Dose (85 countries³ or 44%)

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 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 VH B

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



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%

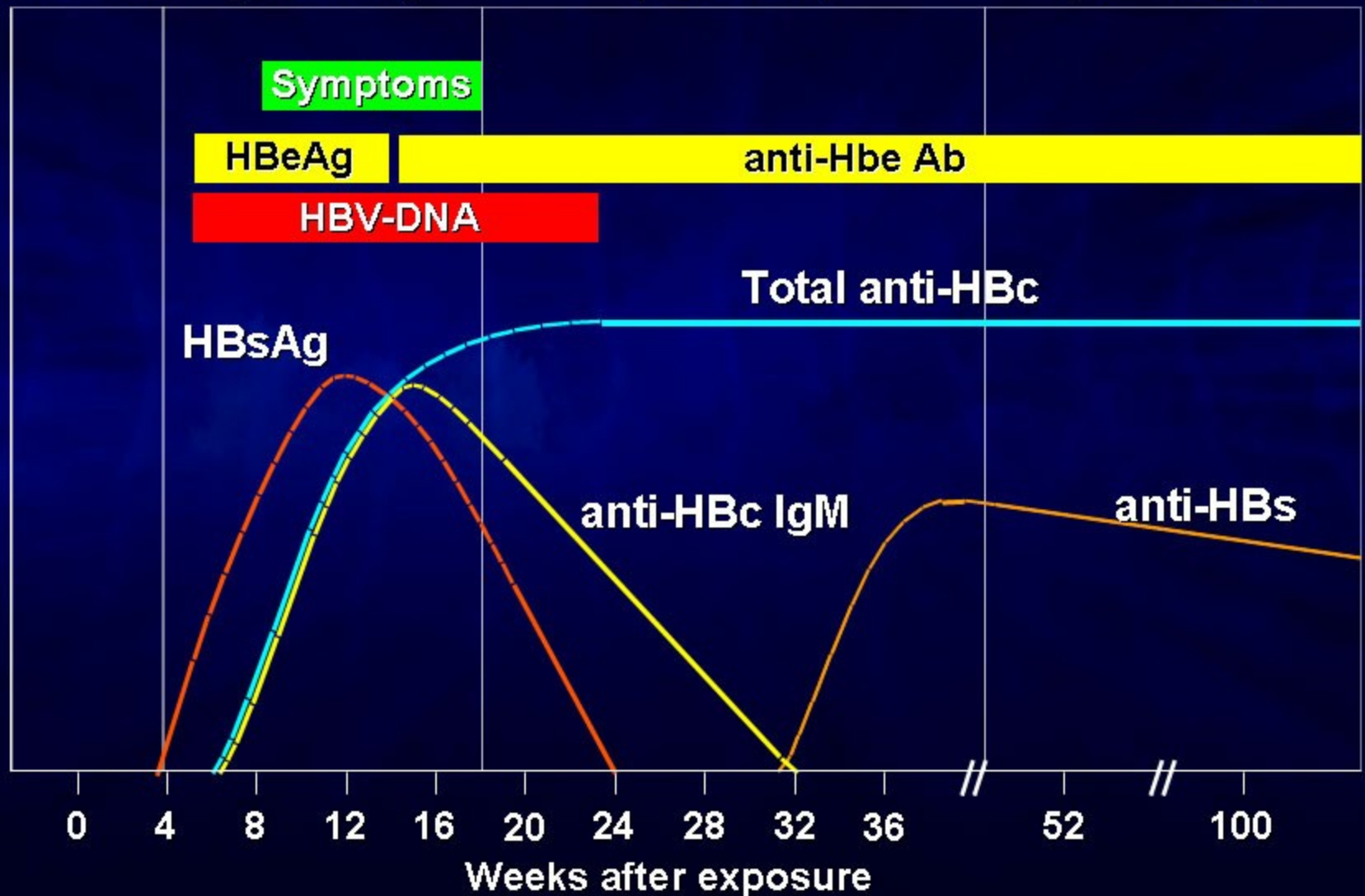
Acute Hepatitis B

Incubation
4-12 weeks

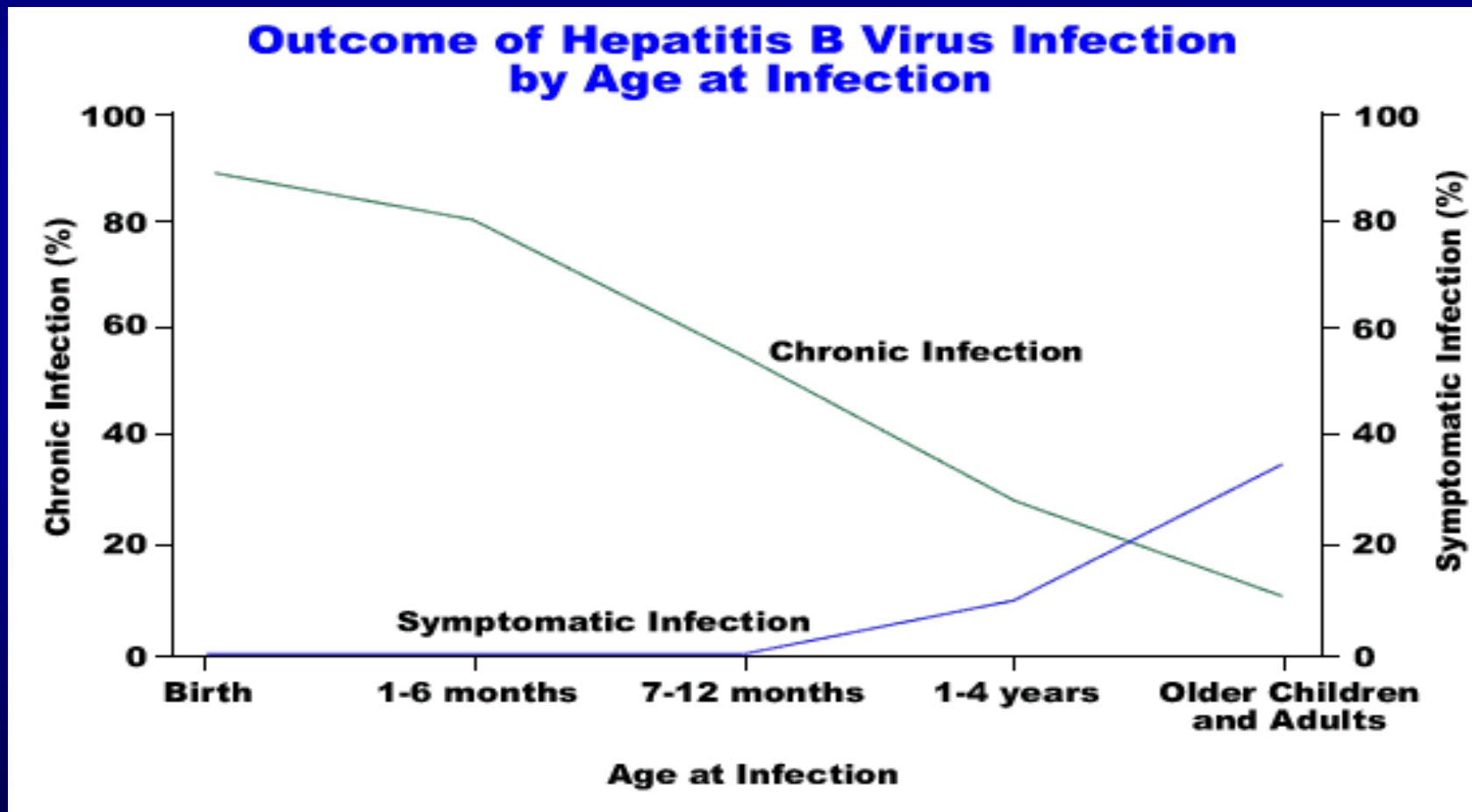
Acute infection
(2-12 weeks)

Early recovery
(12-24 weeks)

Recovery
(24-48 weeks)



Tíže onemocnění a pravděpodobnost přechodu do chronicity dle věku

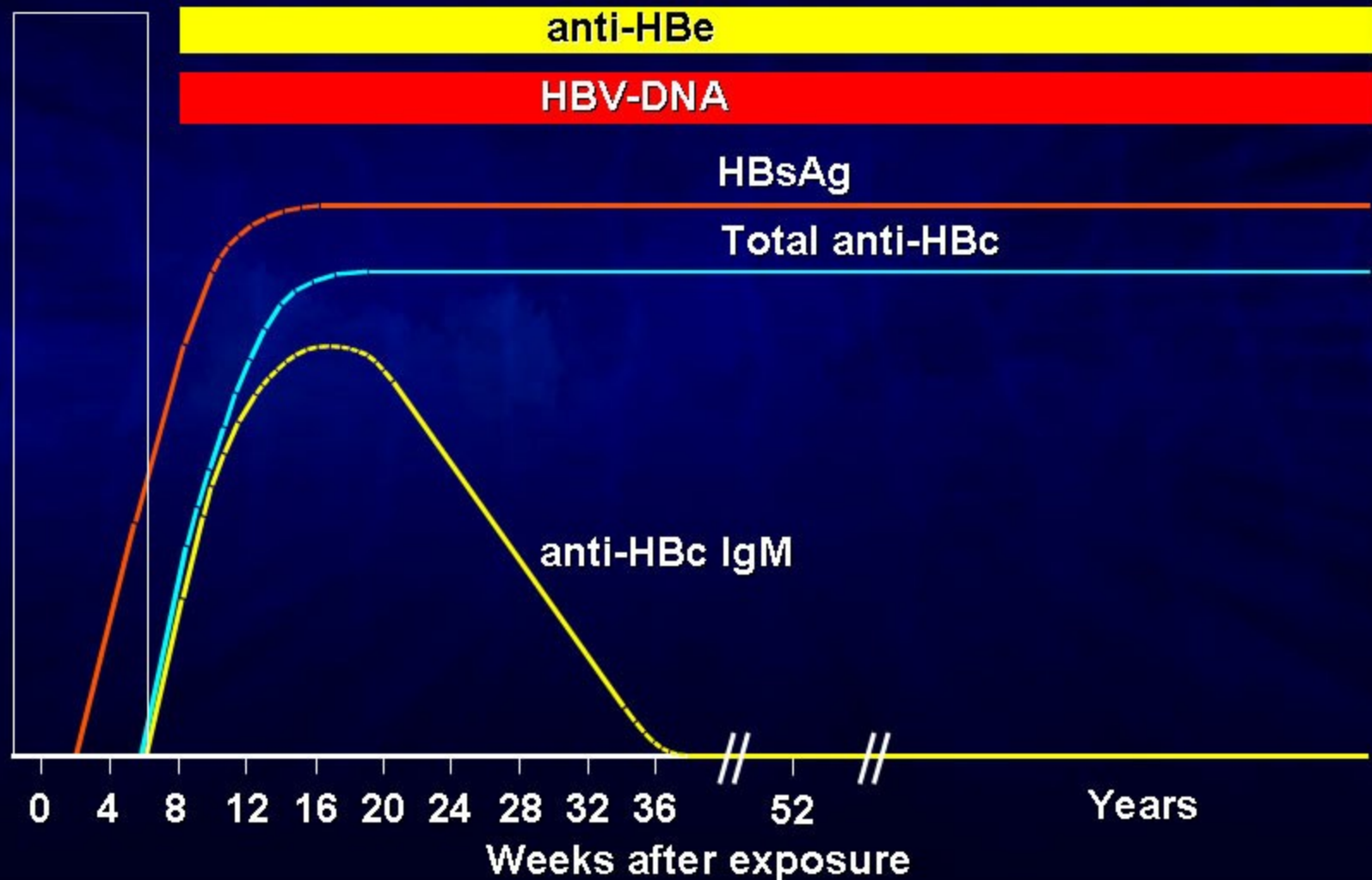


Chronic Hepatitis B (HBeAg-)

Incubation
(4-12 wk)

Acute
(6 months)

Chronic
(Years)

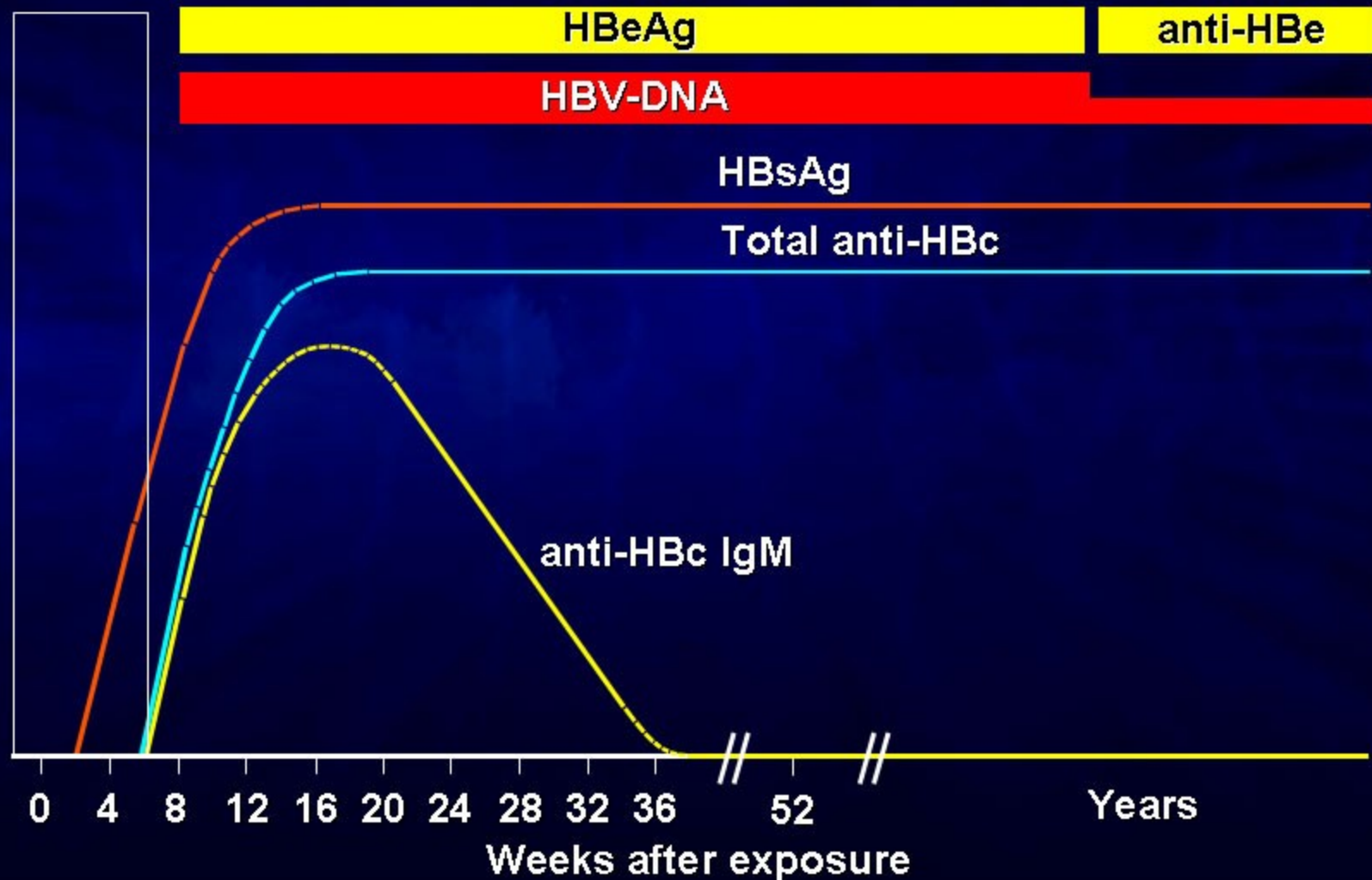


Chronic Hepatitis B (HBeAg+)

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 těžkého (INR > 1,5) nebo protražovaného (zřetelný ikterus > 4 týdny) průběhu hepatitidy B
 - ✓ tenofovir disoproxil
 - ✓ entecavir
 - ✓ tenofovir alafenamid (?)
 - ✓ lamivudin

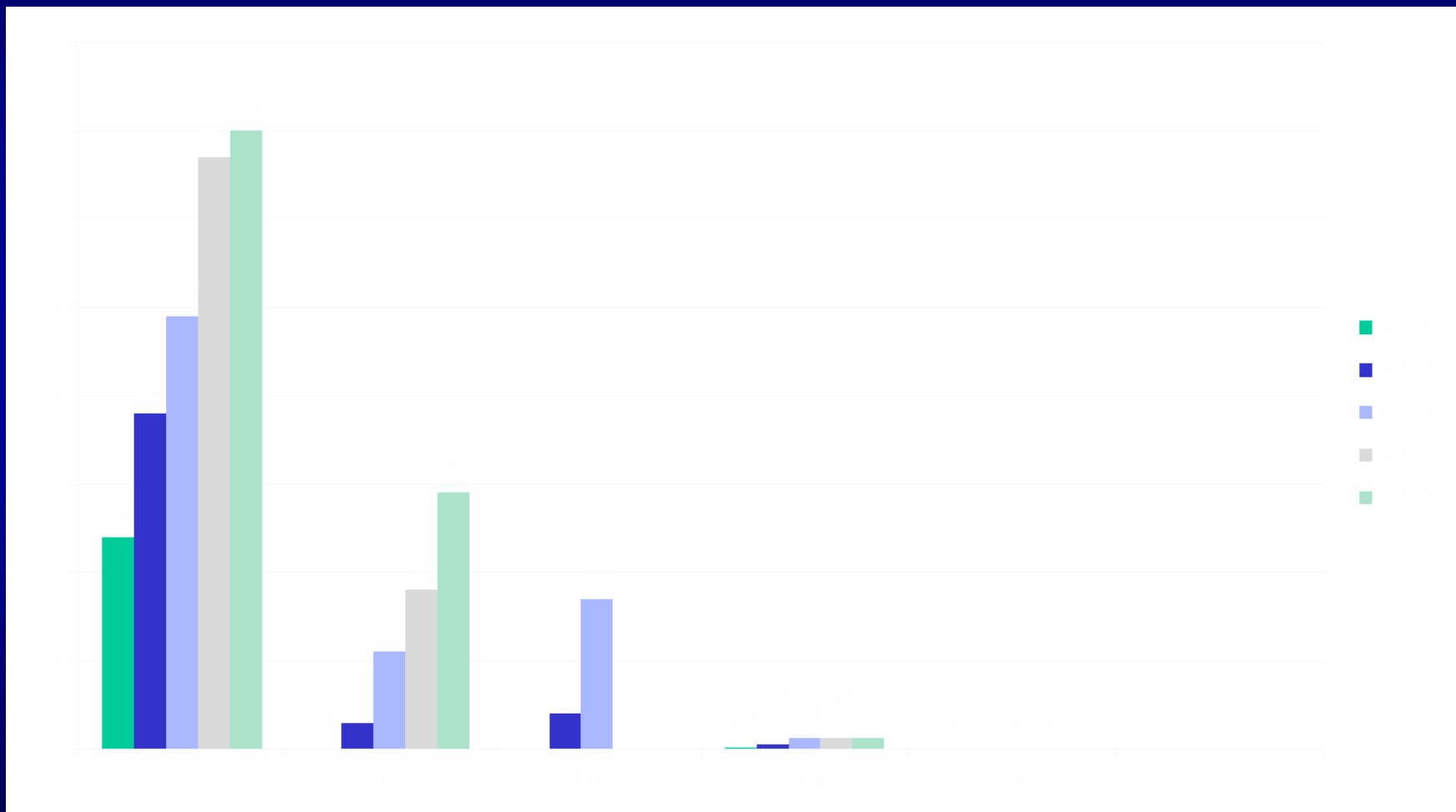
Cíle léčby chronické hepatitidy B

- **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

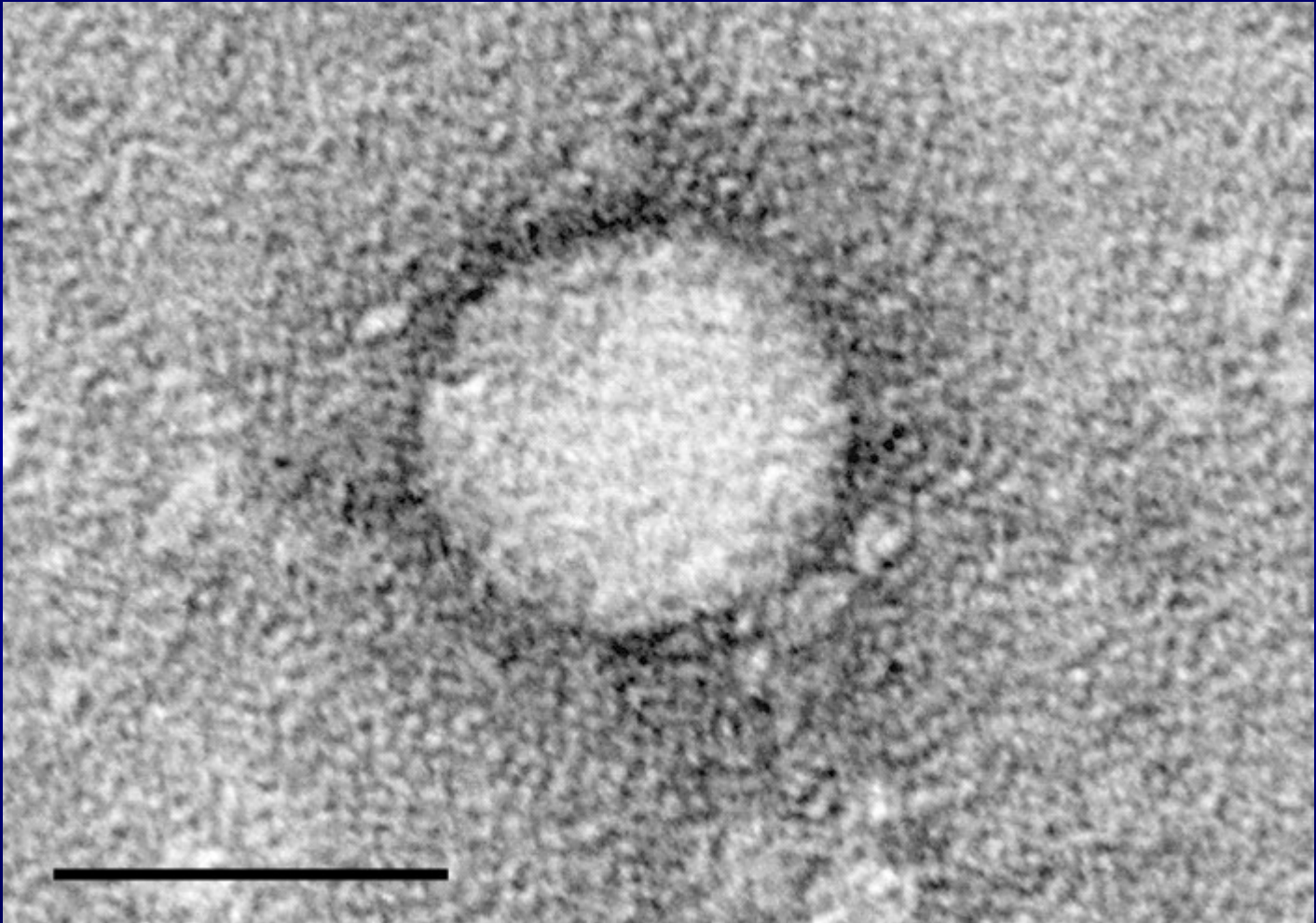
- Časově neomezená, většinou celoživotní, perorální léčba - užívat jen léky s vysokou genetickou bariérou proti vzniku rezistence)
 - ✓ tenofovir disoproxil
 - ✓ entecavir
 - ✓ tenofovir alafenamid
- PEG-IFN se v současnosti používá v ČR i v celé Evropě minimálně – nedostatek vhodných pacientů

Kumulativní incidence vzniku rezistence k NA



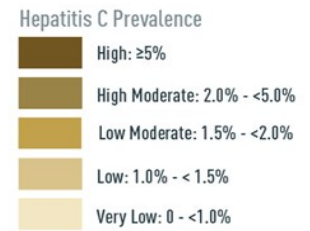
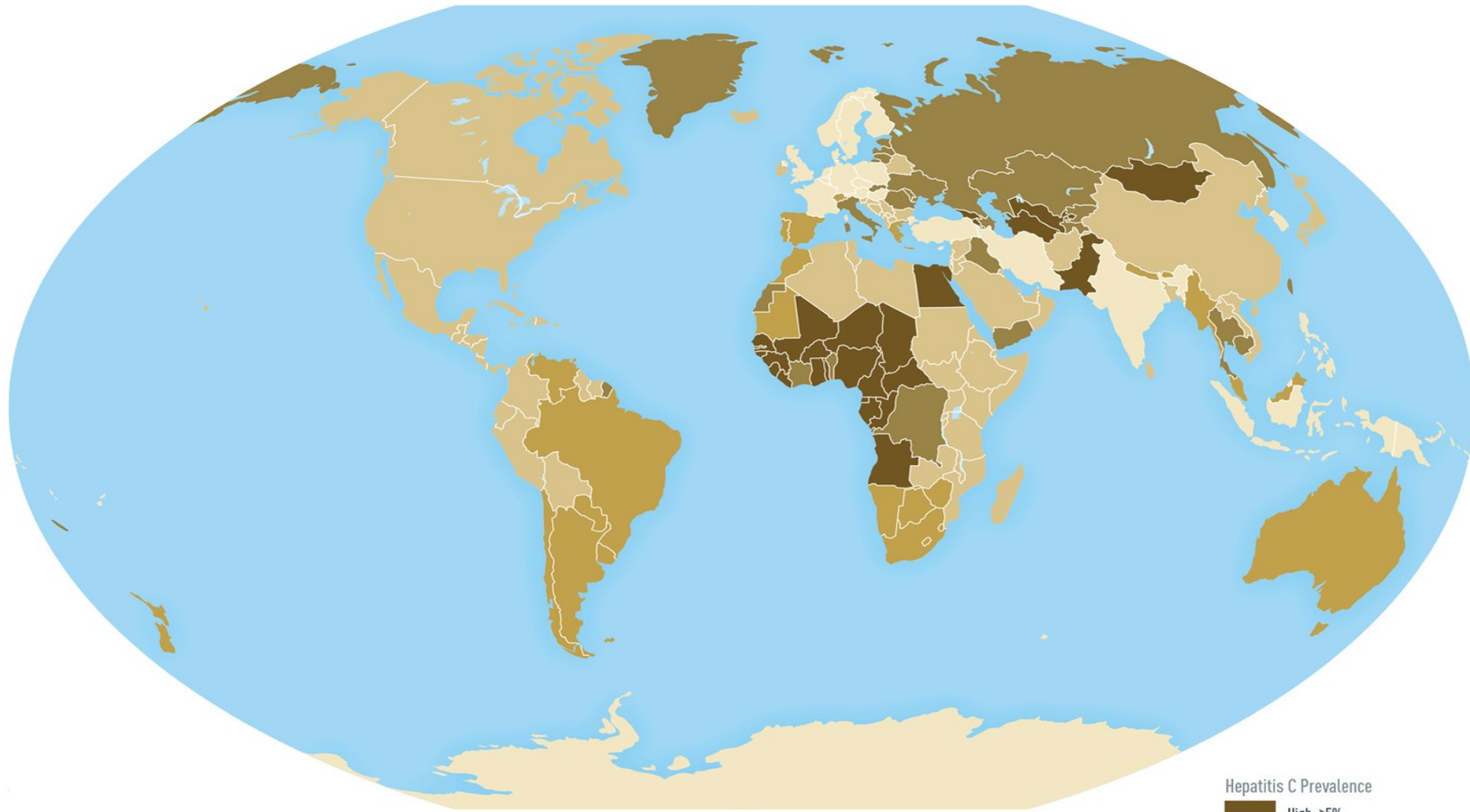
Legenda: Nejde o data z head-to-head studií, ale o souhrn v současnosti dostupných dat. Rezistence nebyla prokázána ani po 8 letech léčby TDF. Vysvětlení zkratk v textu

Virus hepatitidy C



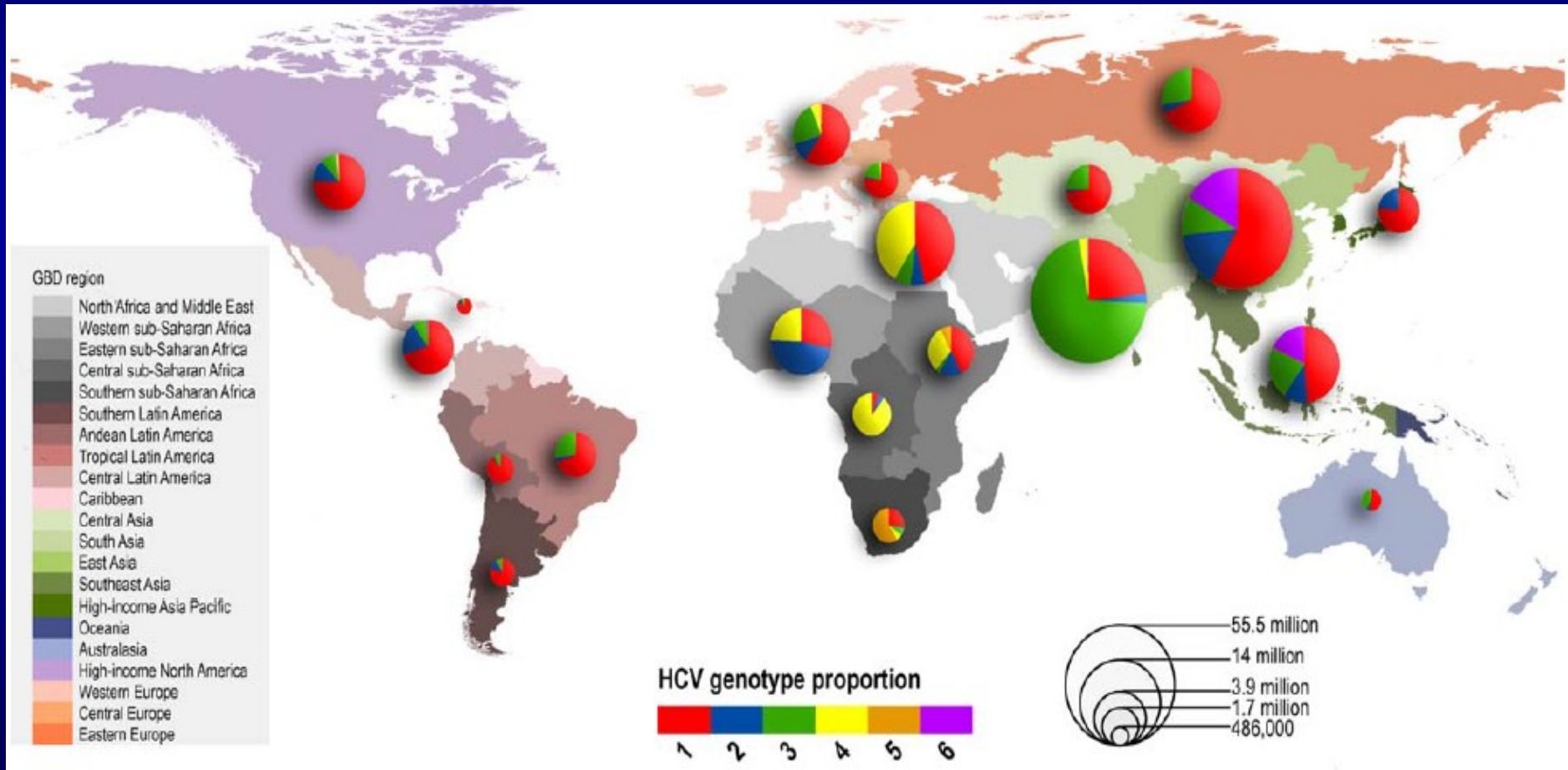
Čeľeď *Flaviviridae*, rod Hepacivirus, obalený RNA virus 60 nm

Globální distribuce HCV (CDC 2017)

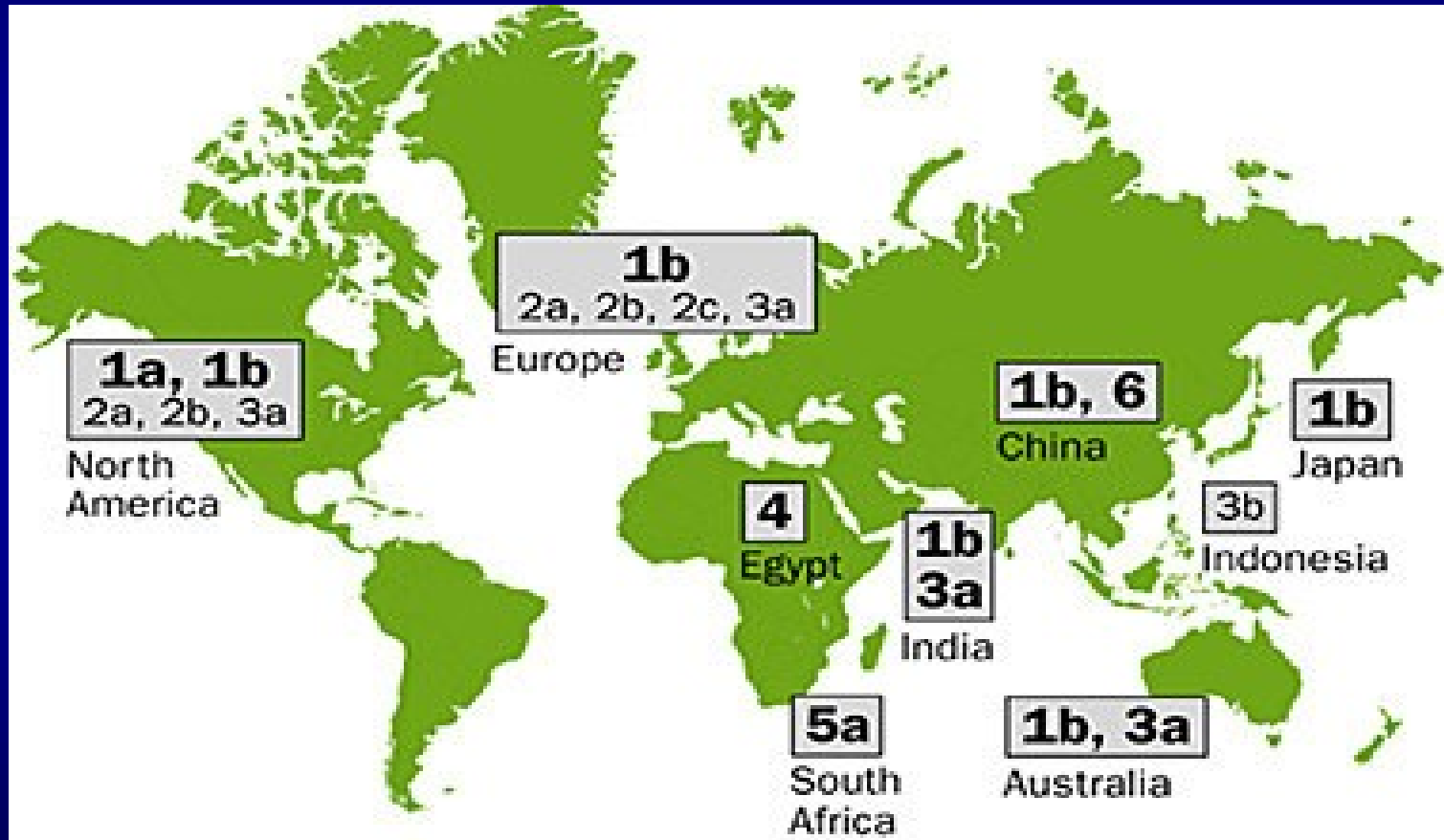


Globální distribuce HCV

Odhad 2014: 115 milionů anti-HCV+, 80 milionů z nich HCV RNA+



Distribuce genotypů HCV



Séroprevalenční studie v ČR 2001-2015

- 2001: celostátní séroprevalenční studie – 0,2 % anti-HCV+
- 2014: tři centra (FVZ HK, ČB, Brno), 1872 dospělých osob, 18-87 let
 - ✓ 0,37 % anti-HCV+ a 0,11 % hraničních výsledků
- 2015: tři centra (HK, ČB, Brno), 3000 dospělých osob
 - ✓ Anti-HCV + 1,67 %
 - ✓ HCV RNA+ 0,93 %

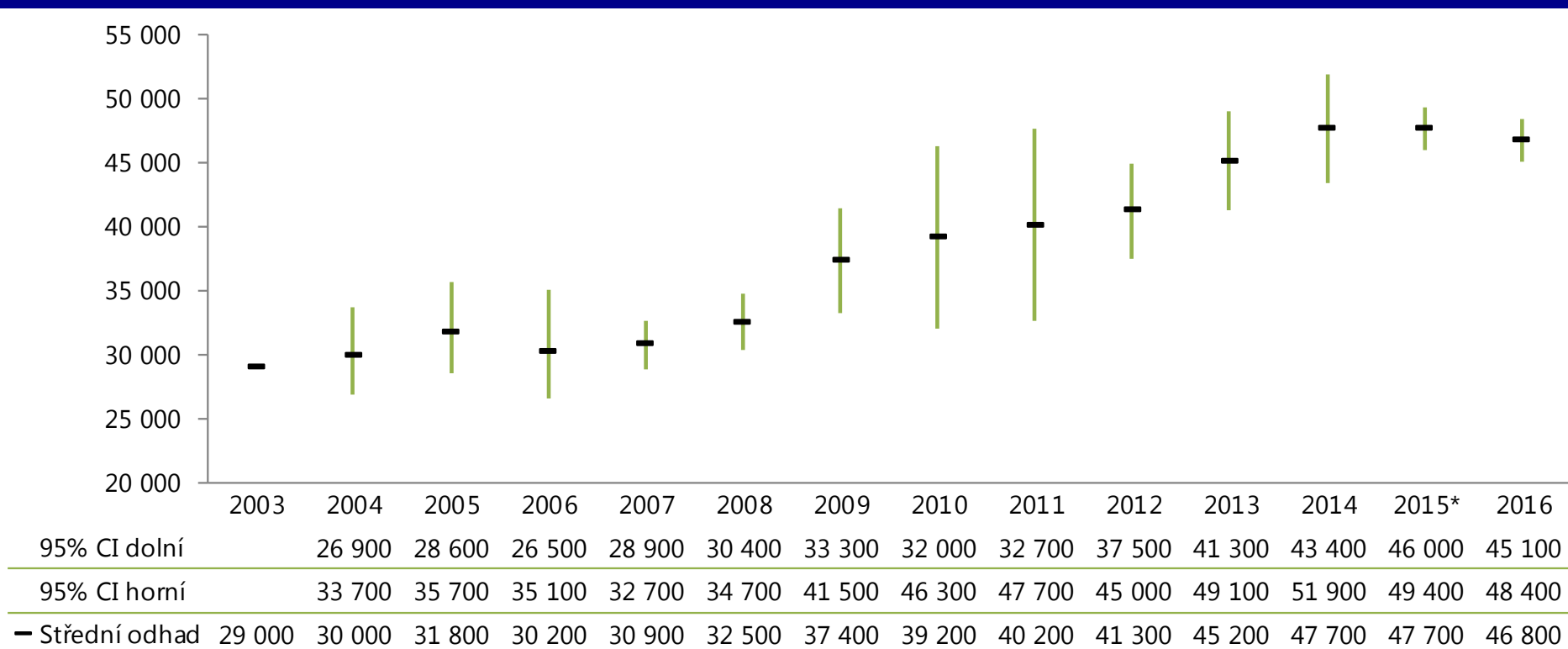
Epidemiologie hepatitidy C

- 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



Problémové užívání drog – opioidů a pervitinu: celkový trend

Střední hodnoty a 95% interval spolehlivosti odhadů počtu problémových uživatelů pervitinu a opioidů



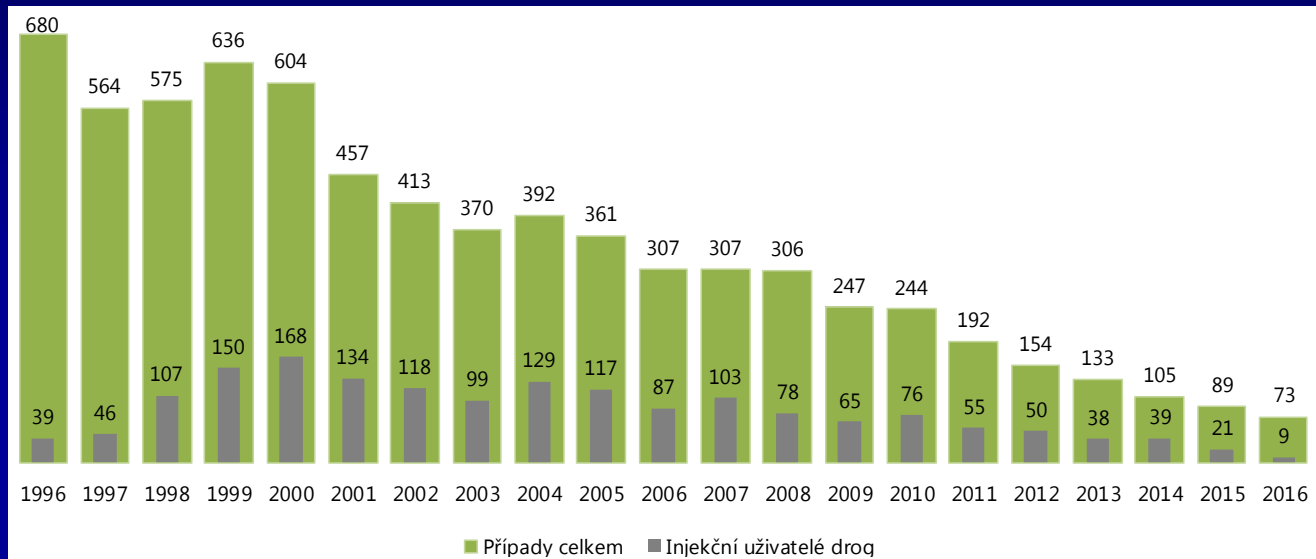
Problémové užívání opiátů a pervitinu

Odhadovaný počet problémových uživatelů drog na 1000 obyvatel ve věku 15–64 let v ČR v r. 2016 podle krajů

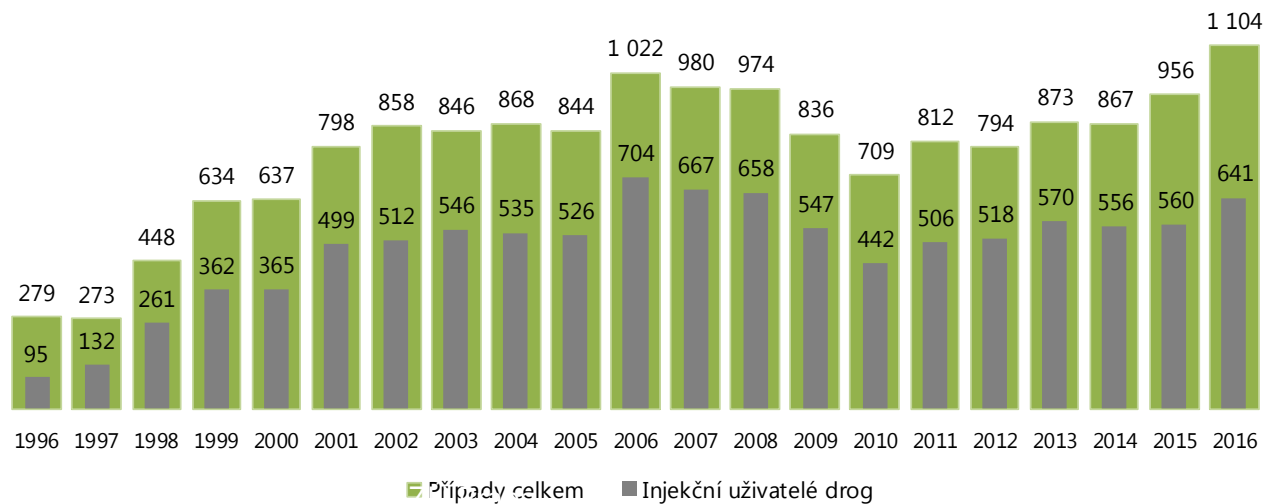


Infekční nemoci spojené s užíváním drog – nově diagnostikované případy

Akutní VHB

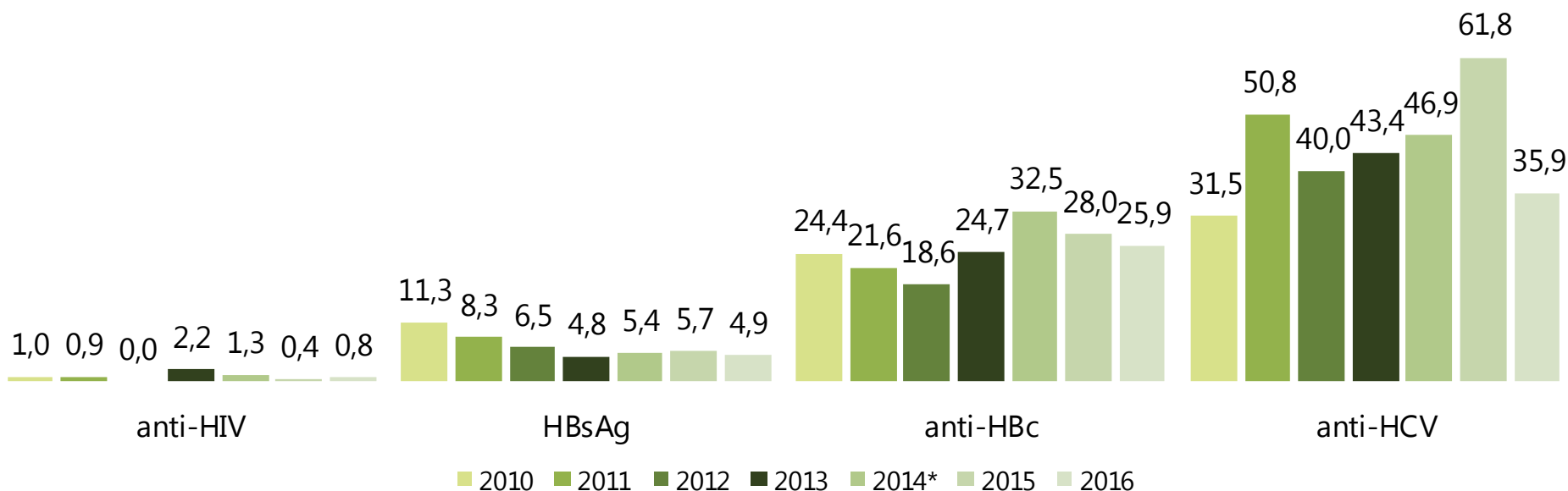


Akutní a chronická VHC



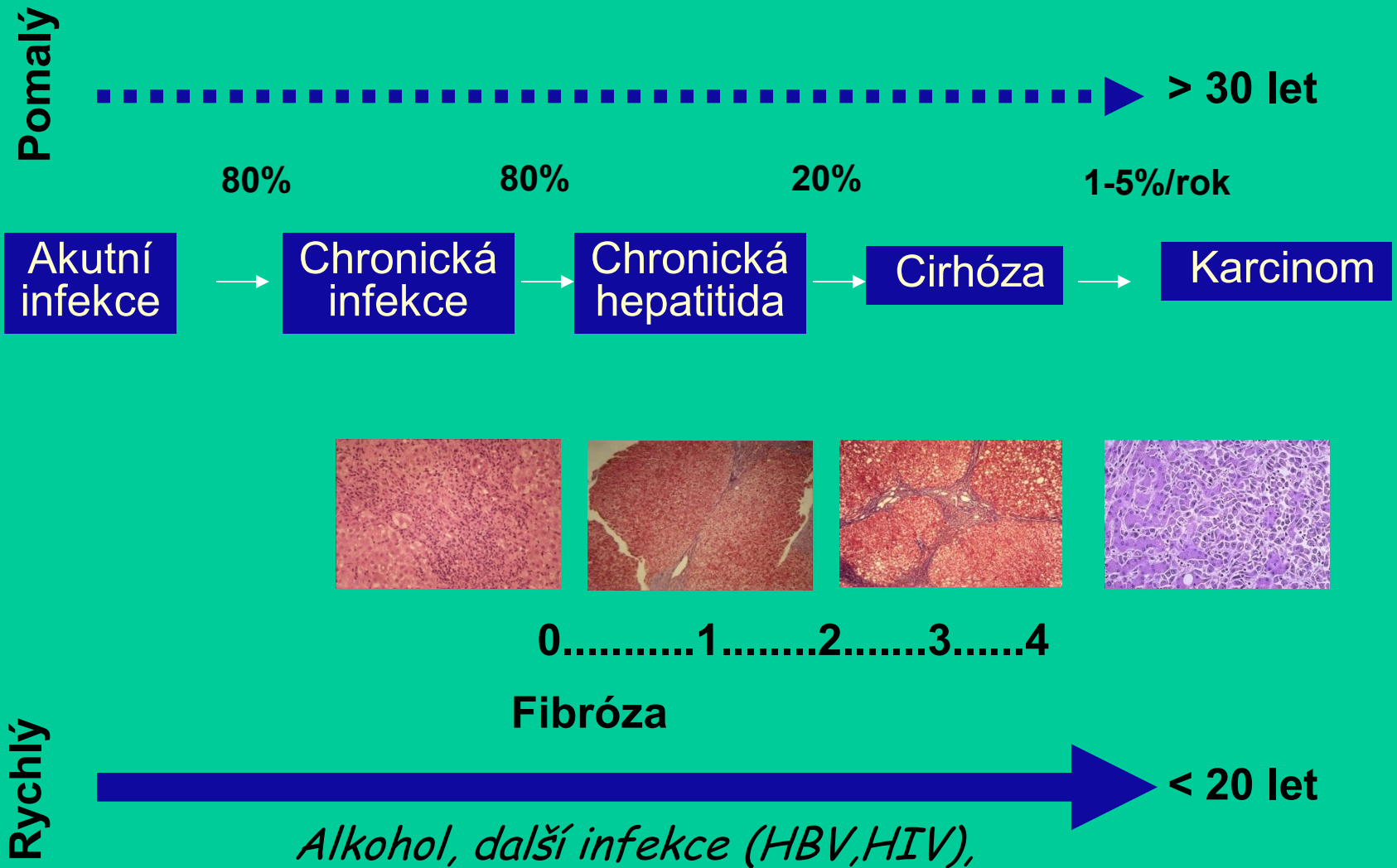
Infekční nemoci spojené s užíváním drog: promořenost

Trend výskytu vybraných sérologických ukazatelů HIV, VHB a VHC u testovaných vězňených injekčních uživatelů drog, v %



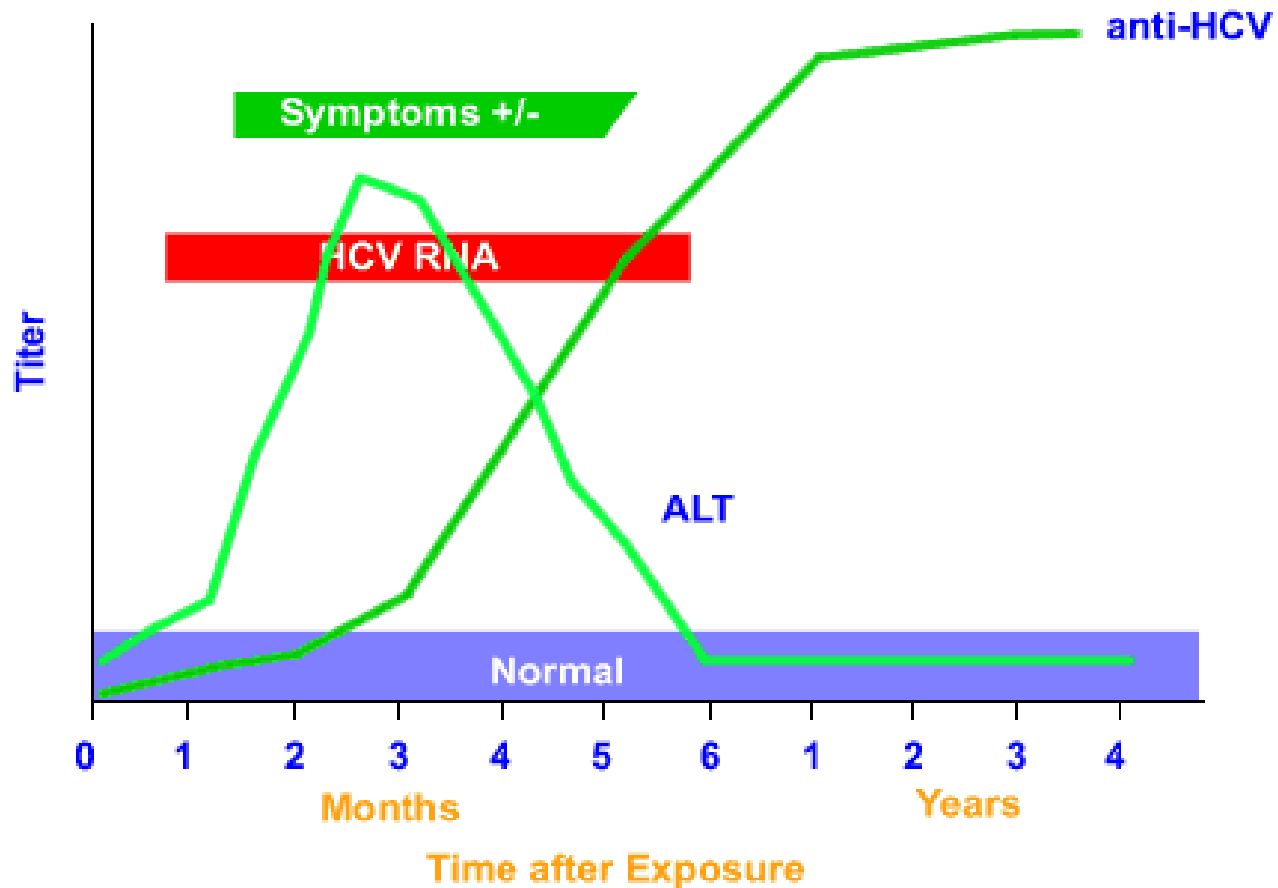
Zdroj: GŘ VS

Průběh jaterní choroby při HCV infekci



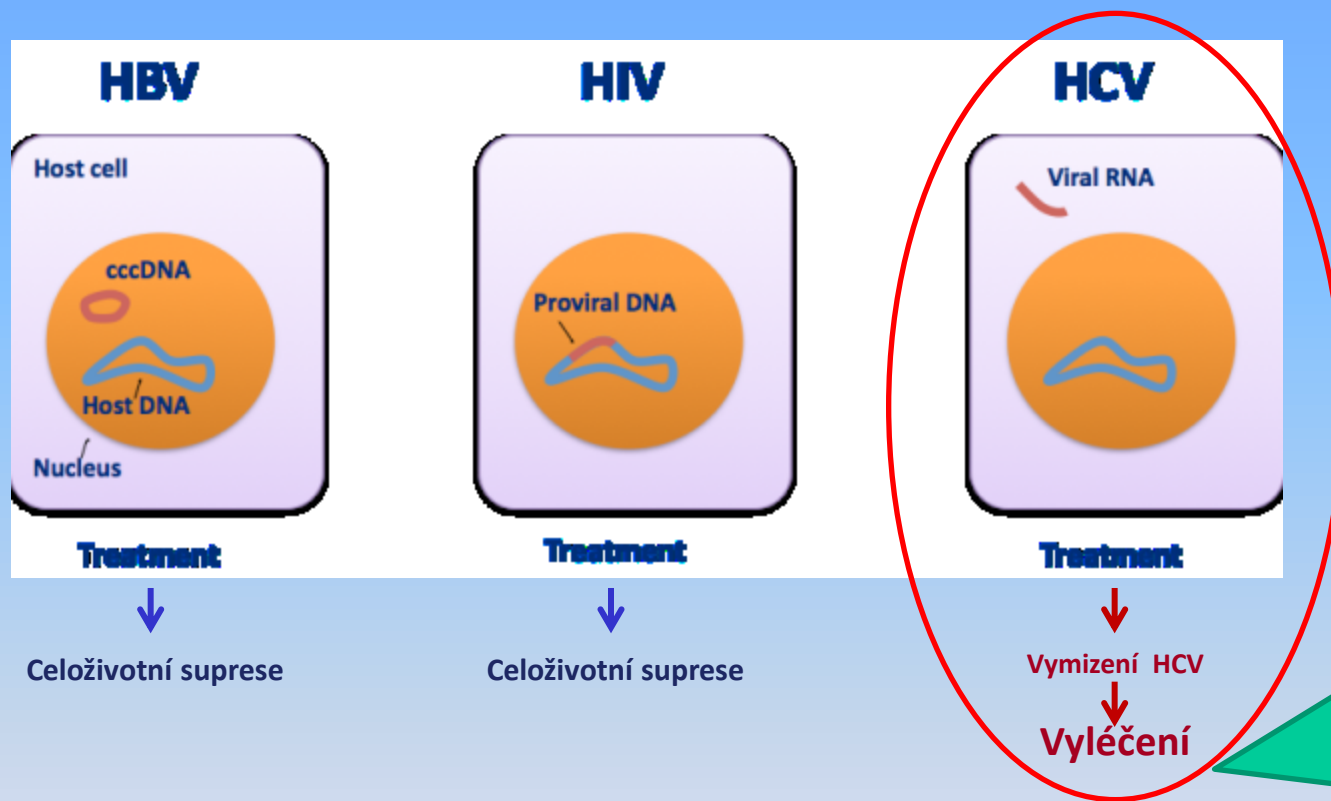
Sérologické nálezy u hepatitidy C

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



Léčba hepatitidy C

Na rozdíl od HIV a HBV je HCV vyléčitelná



“ Toto je první chronické virové onemocnění , které jsme schopni vyléčit”

Michael Houghton (spoluobjevitel HCV v r. 1989)

- SVR = je spojena s poklesem morbidity a mortality

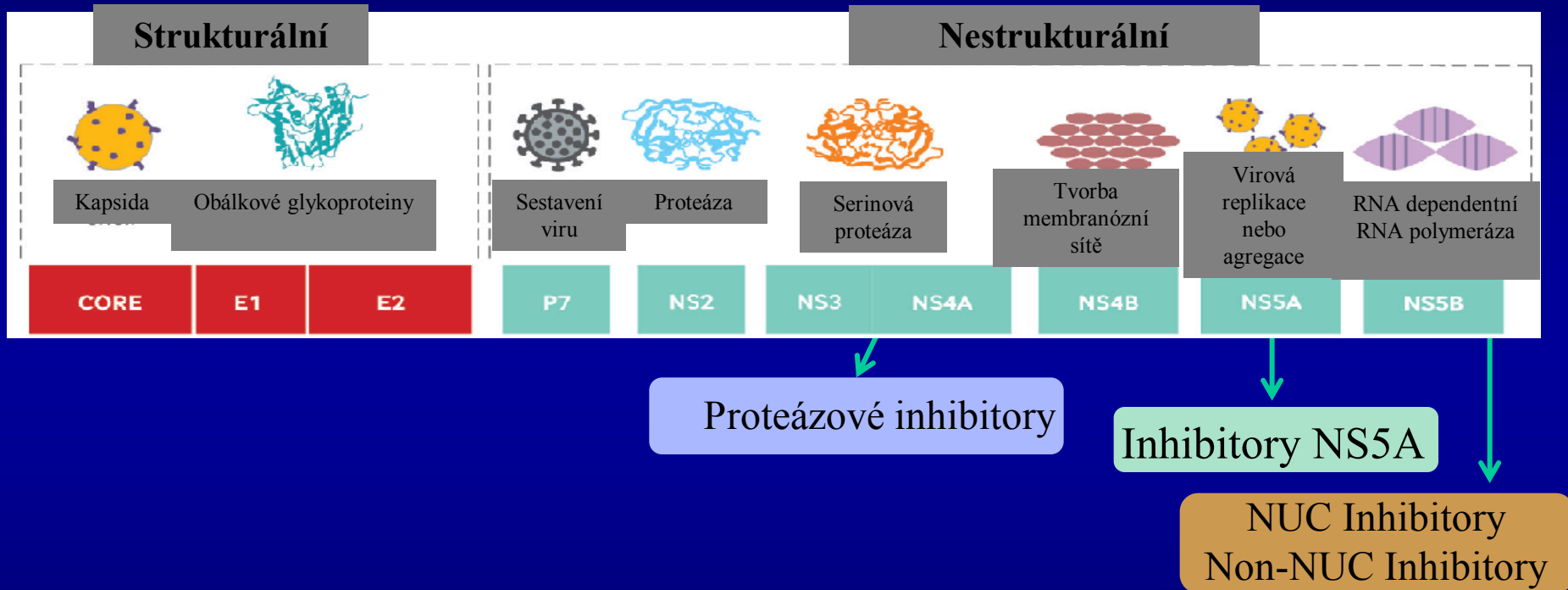
1. Pawlotsky JM. J Hepatol 2006;44:S10–3; 2. Siliciano JD, et al. J Antimicrob Chemother 2004;54:6–9; 3. Lucas GM. J Antimicrob Chemother 2005;55:413–6; 4. van der Meer AJ, et al. JAMA 2014;312:1927–8; 5. Burki T. Lancet Infect Dis 2014;14:452–3

cccDNA = kovalentně vázaná cirkulární DNA; SVR: trvalá virologická odpověď

Bezinterferonové režimy

- Současný standard v léčbě chronické infekce HCV
- Kombinace perorálních léků, DAA – Direct Acting Antivirals
- Vysoká účinnost – 95-100 %
- Nízký výskyt nežádoucích účinků, a to zejména závažných
- Krátká doba léčby (12 týdnů, někdy i 8 týdnů)

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

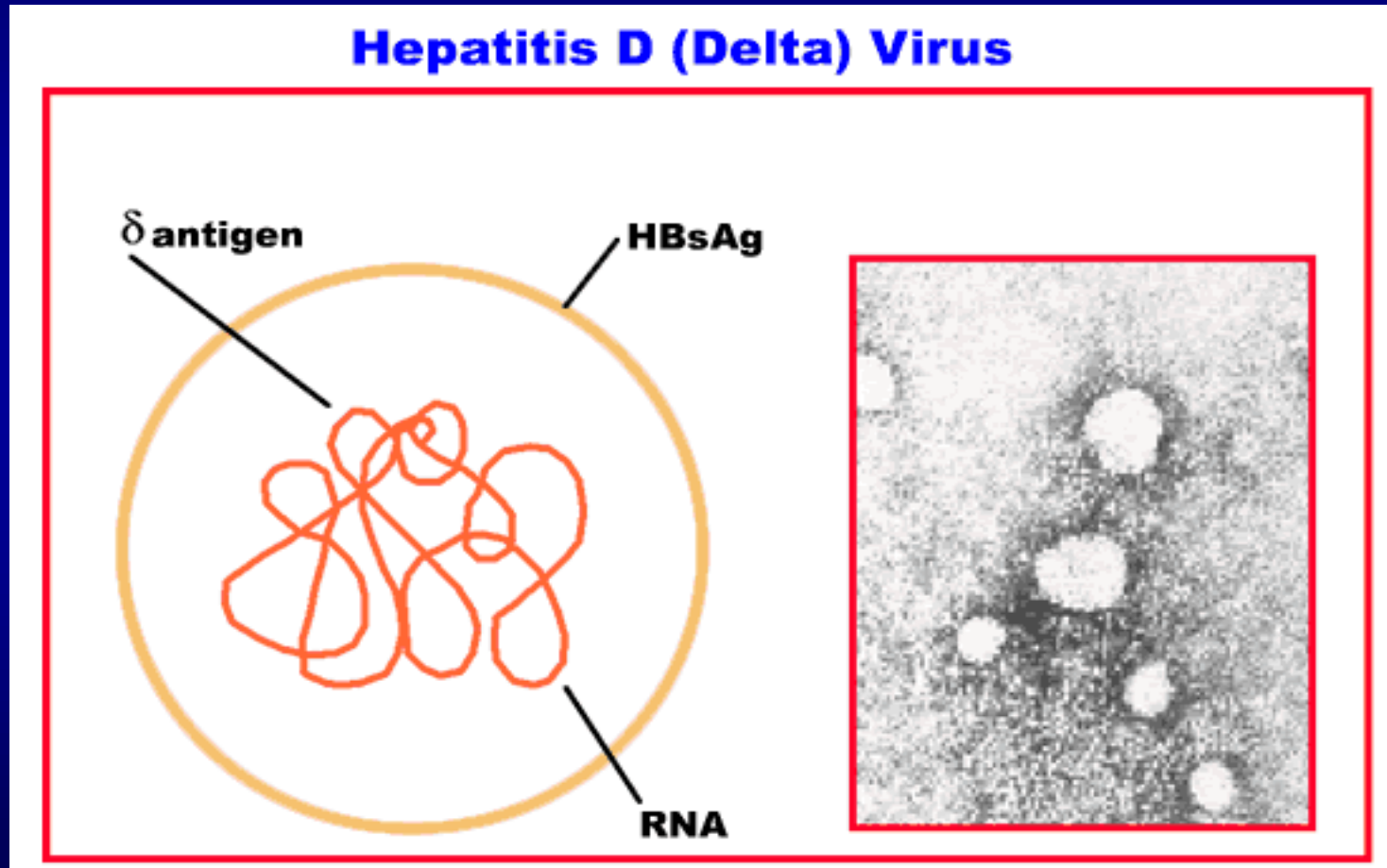


Přímo působící antivirotika proti HCV

Lék	zkratka	třída
Glecaprevir	GLE	NS3/4A proteázový inhibitor
Pibrentasvir	PIP	NS5A inhibitor
Voxilaprevir	VOX	NS3/4A proteázový inhibitor
Ruzasvir*	RZV	NS5A inhibitor
Uprifosbuvir*	UPR	Nukleotidový inhibitor NS5B polymerázy
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
Simeprevir	SMV	NS3/4A proteázový inhibitor
Sofosbuvir	SOF	Nukleotidový inhibitor NS5B polymerázy
Velpatasvir	VEL	NS5A inhibitor

* Před schválením ke komerčnímu použití

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

Signifikatní výskyt infekce HDV (od roku 2006)

PAKISTÁN¹

INDIE²

MONGOLSKO³

IRÁN⁴

VIETNAM⁵

TAJIKISTÁN⁶

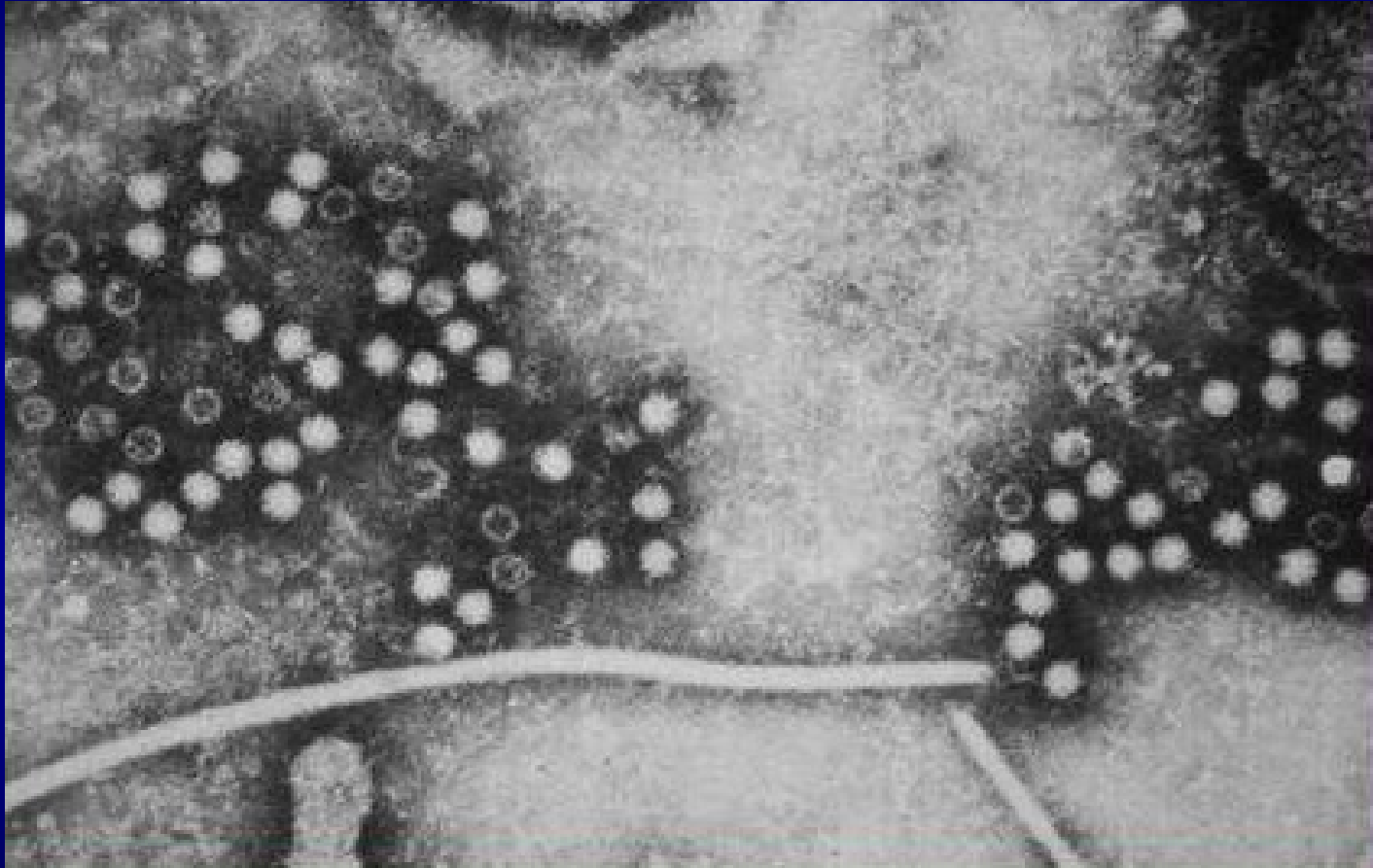
TUNISKO⁷

MAURETÁNIE⁸

Léčba hepatitidy D

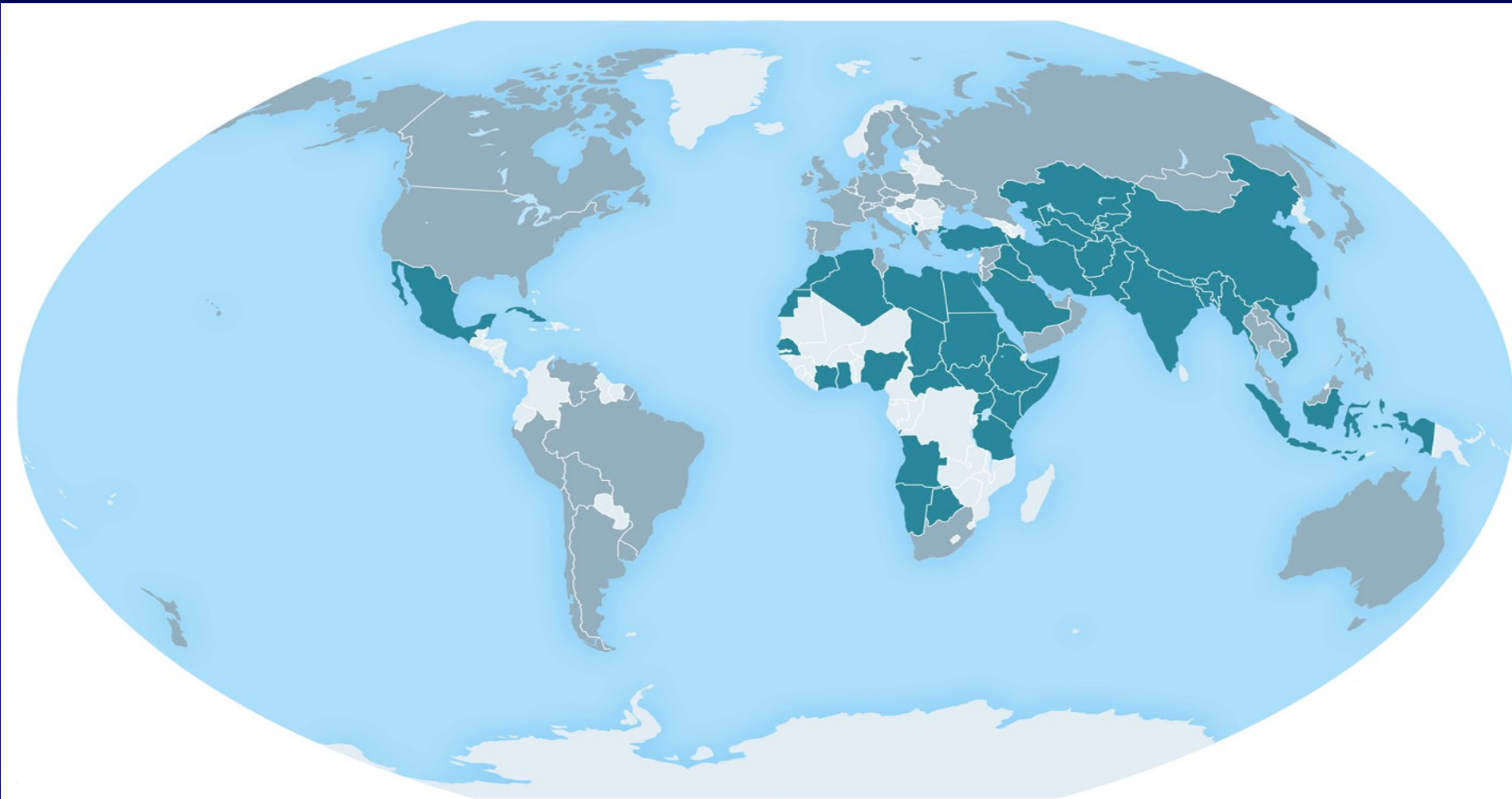
- PEG-IFN – 1 × týdně podkožně
- délka léčby nejméně 1 rok
- většinou jen přechodný efekt
- LAM, ETV, TDF, TAF – neúčinné – HDV nemá cílový enzym pro tyto léky – reverzní transkriptázu

Virus hepatitidy E



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

Globální výskyt infekce HEV (CDC 2017)



Hepatitis E endemicity

- Highly Endemic²
- Endemic³
- Not Endemic or Endemicity Unknown

Genotypy HEV

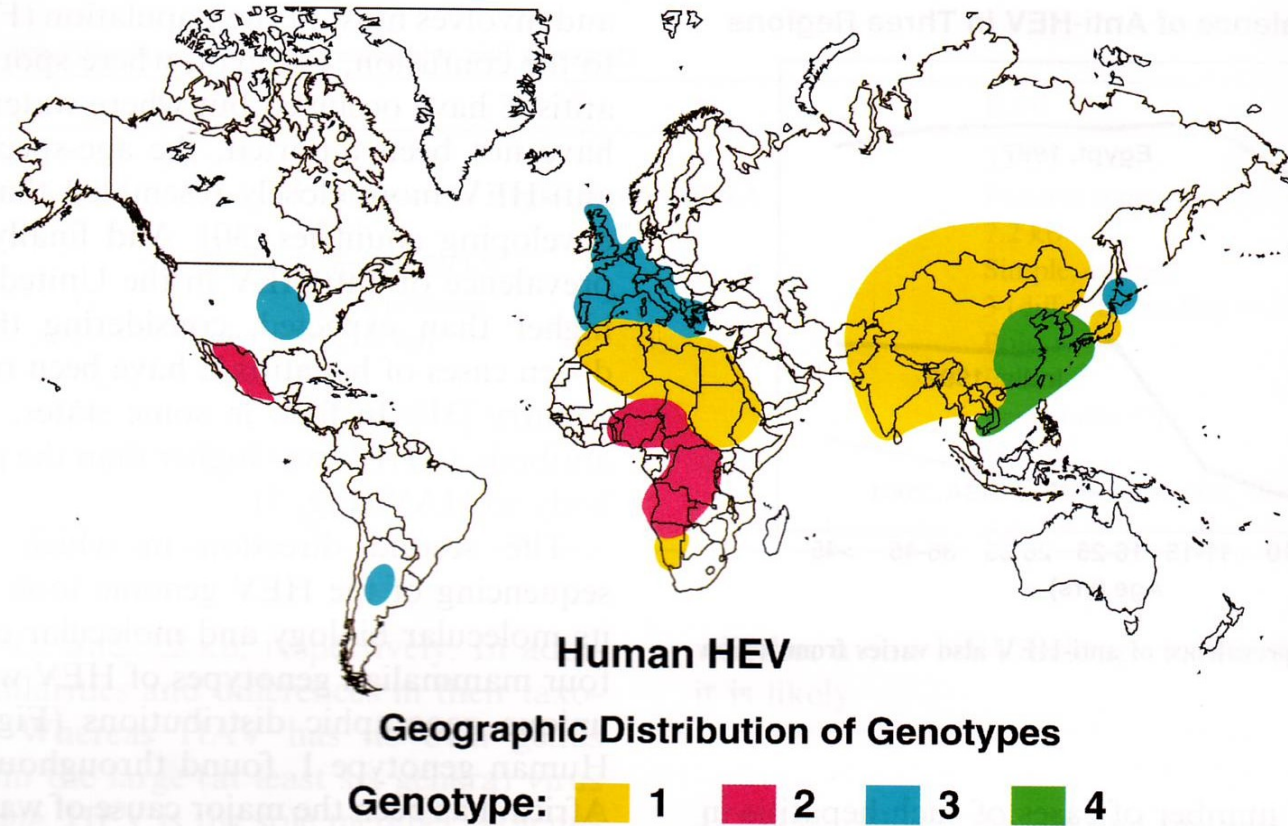
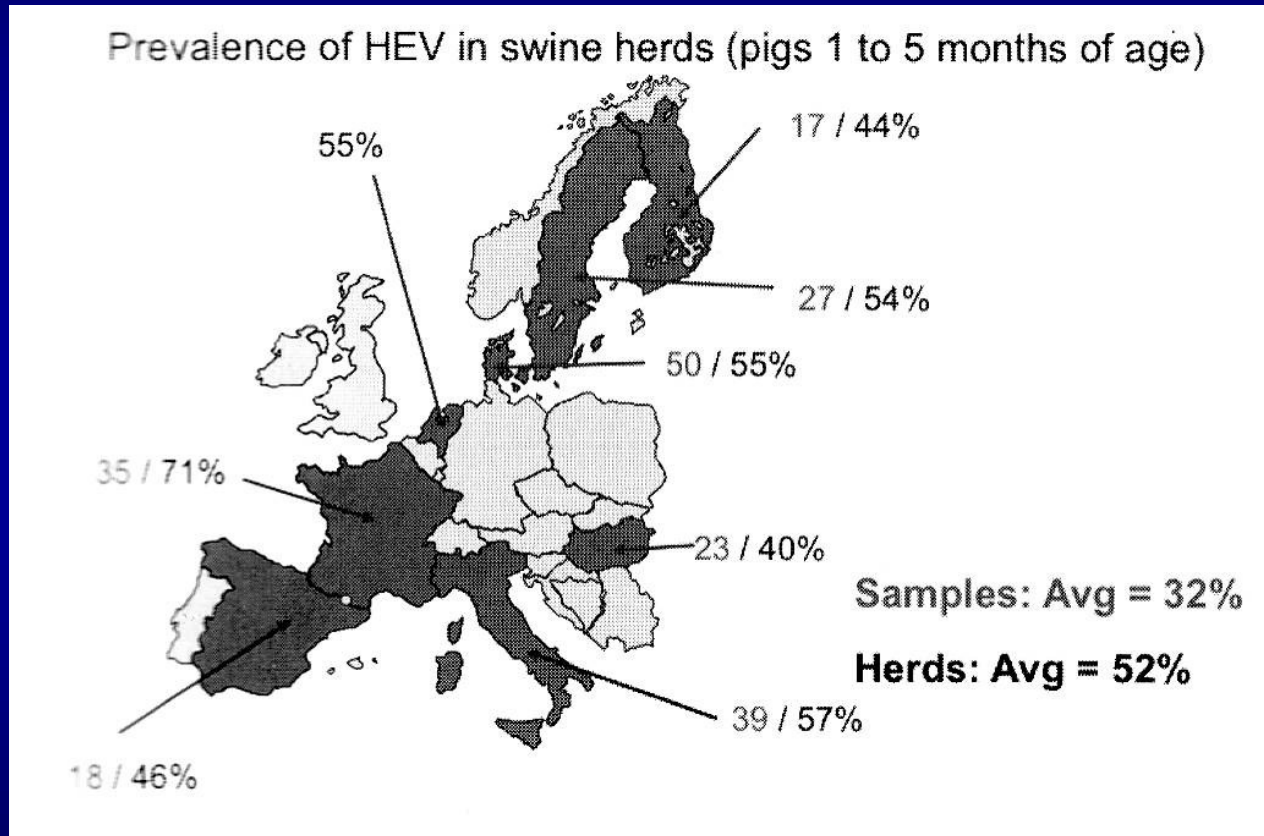


Fig. 4. Each of the four genotypes of HEV that infect humans has a distinct, and in some cases, overlapping geographic distribution.

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

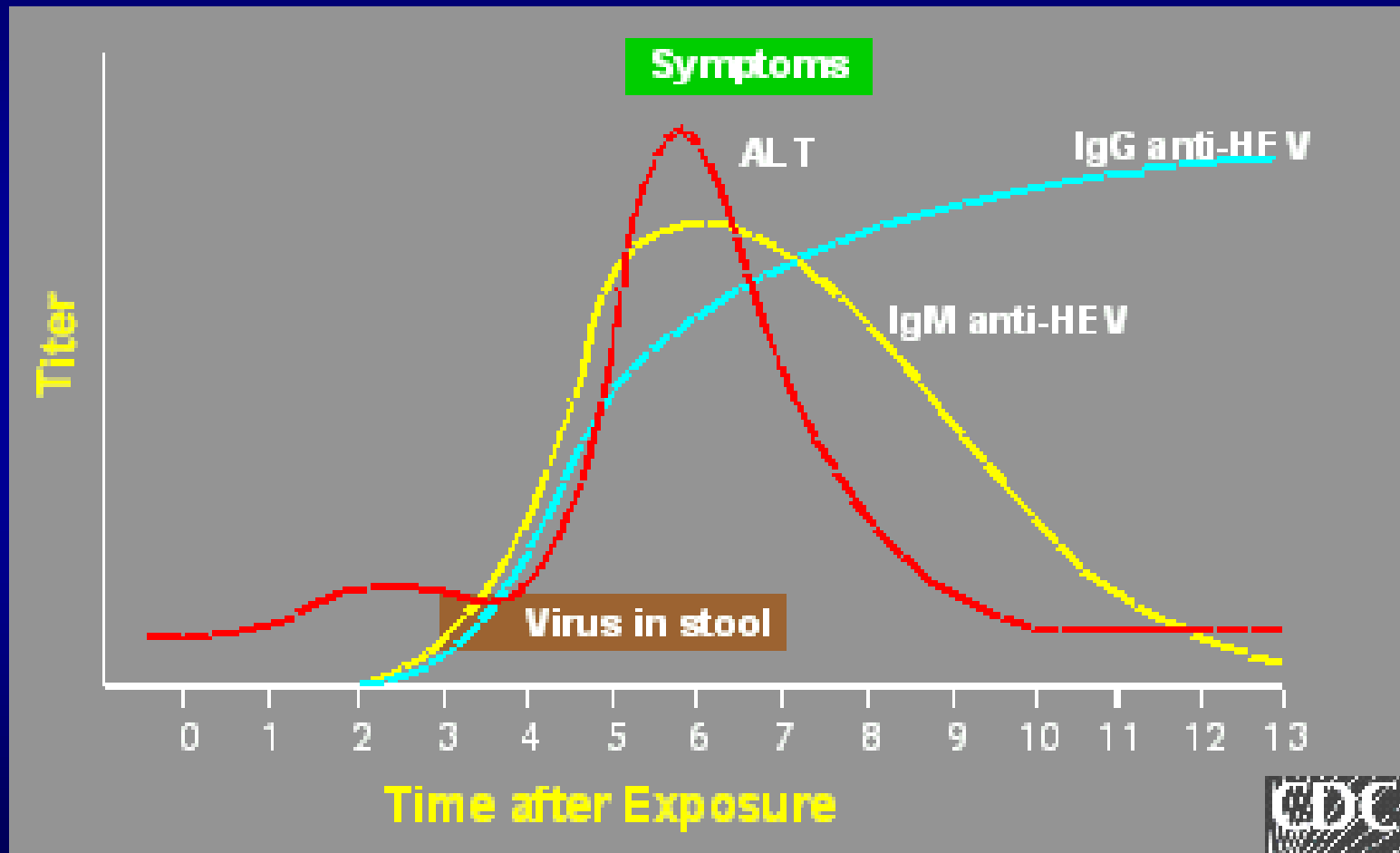
Virová hepatitida E

- 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 progrese chronické hepatitidy E do CIH

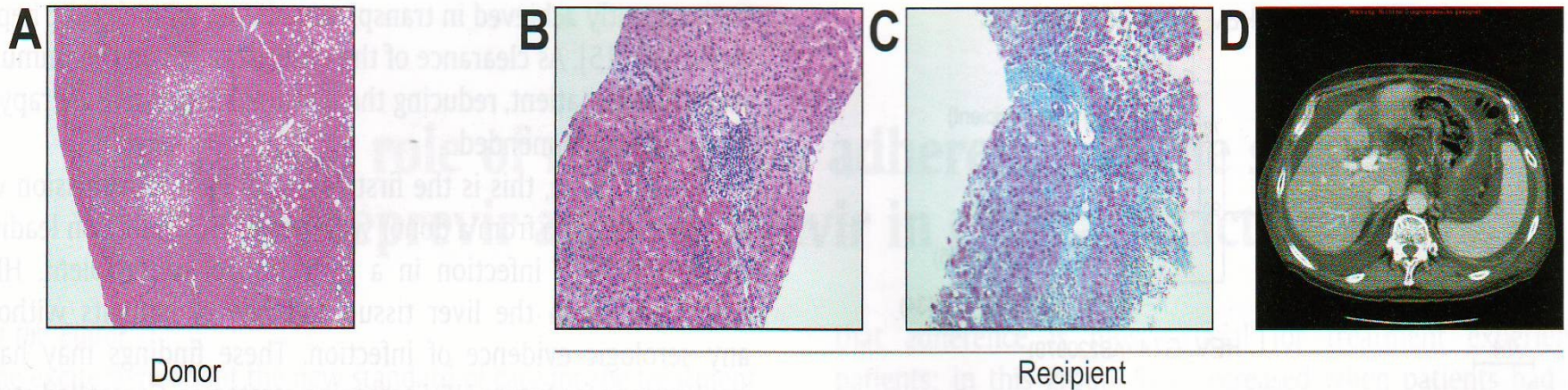


Fig. 1. Histologic assessment of the liver tissue before and after OLT and CT scan after OLT. (A) The liver tissue of the donor revealed absence of significant signs of chronic hepatitis but vesicular fatty liver disease was diagnosed. (B) Second biopsy. One hundred and fifty days after OLT, chronic 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 schemech
- Možné přístupy v budoucnosti – neutralizující protilátky (lidské či šimpanzí) proti HEV



Děkuji za pozornost!

phusa@fnbrno.cz