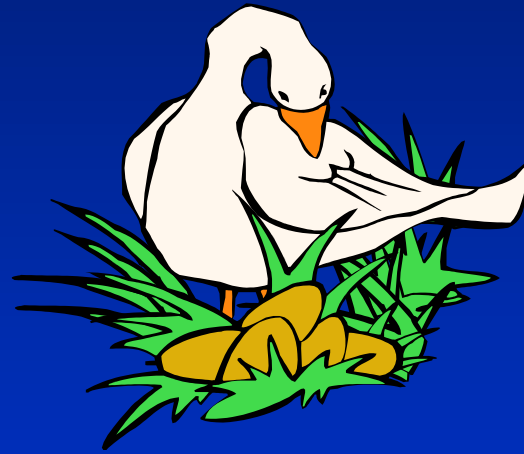


Virové hepatitidy



Prof. MUDr. Petr Husa, CSc.

Klinika infekčních chorob, LF MU a FN Brno

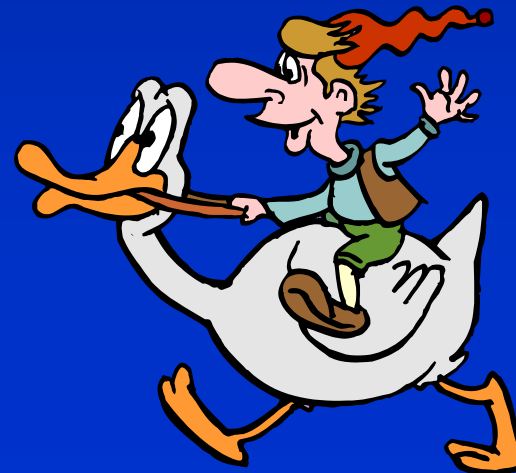
Rozdělení virových hepatitid

1. Enterálně přenosné, nepřecházejí do chronicity

- VH A
- VH E

2. Parenterálně přenosné, přecházejí do chronicity

- VH B
- VH C
- VH D



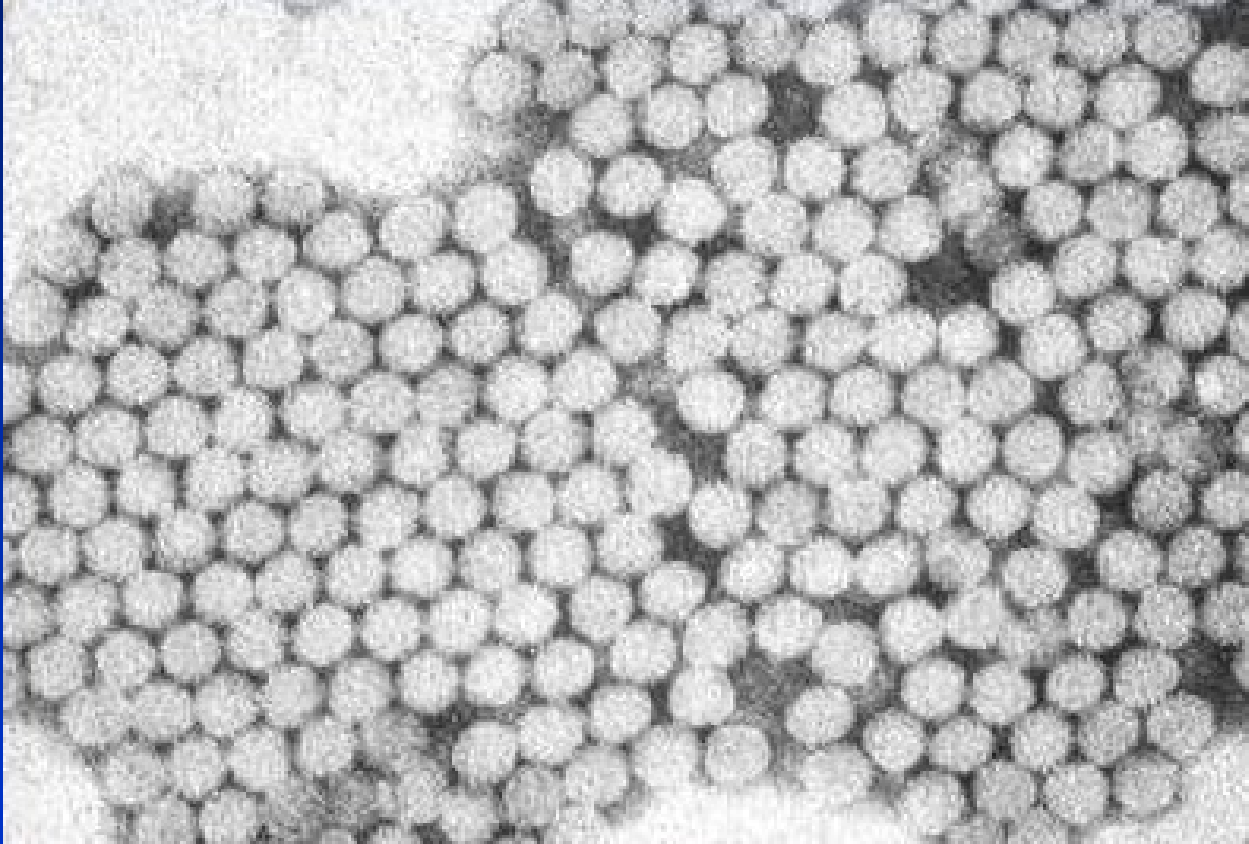


Virové hepatitidy v ČR 1999-2009

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
VH A	933	614	325	127	114	70	322	132	128	1648	1106
VH B	636	604	457	413	370	392	361	304	307	306	247
VH C	634	637	798	858	846	868	844	1022	980	980	843
VH E	5	12	13	12	21	36	37	35	43	62	99

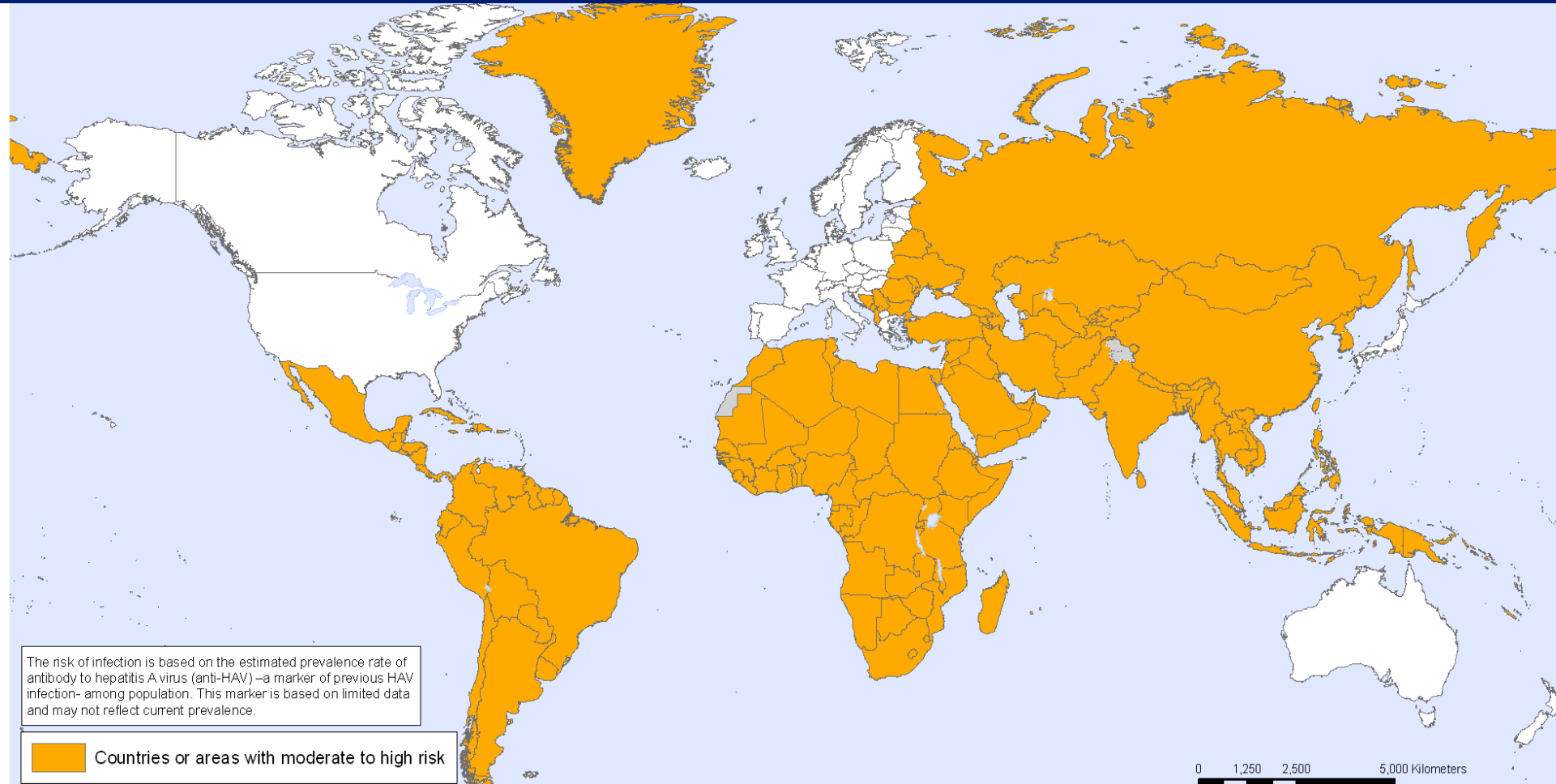
	A	B	C	D	E
genom	RNA	DNA	RNA	RNA	RNA
ID	15-50	30-180	15-180	30-180	15-60
enterálně	ano	ne	ne	ne	ano
krví	vzácně	ano	ano	ano	ne
sexuálně	vzácně	ano	vzácně	ano	vzácně
vertikálně	ne	ano	vzácně	ano	ano
chronicita	ne	ano	ano	ano	vzácně (IS)
vakcinace	ano	ano	ne	VH B	ne
imunoglob.	ano	ano	ne	VH B	ne

Virus hepatitidy A



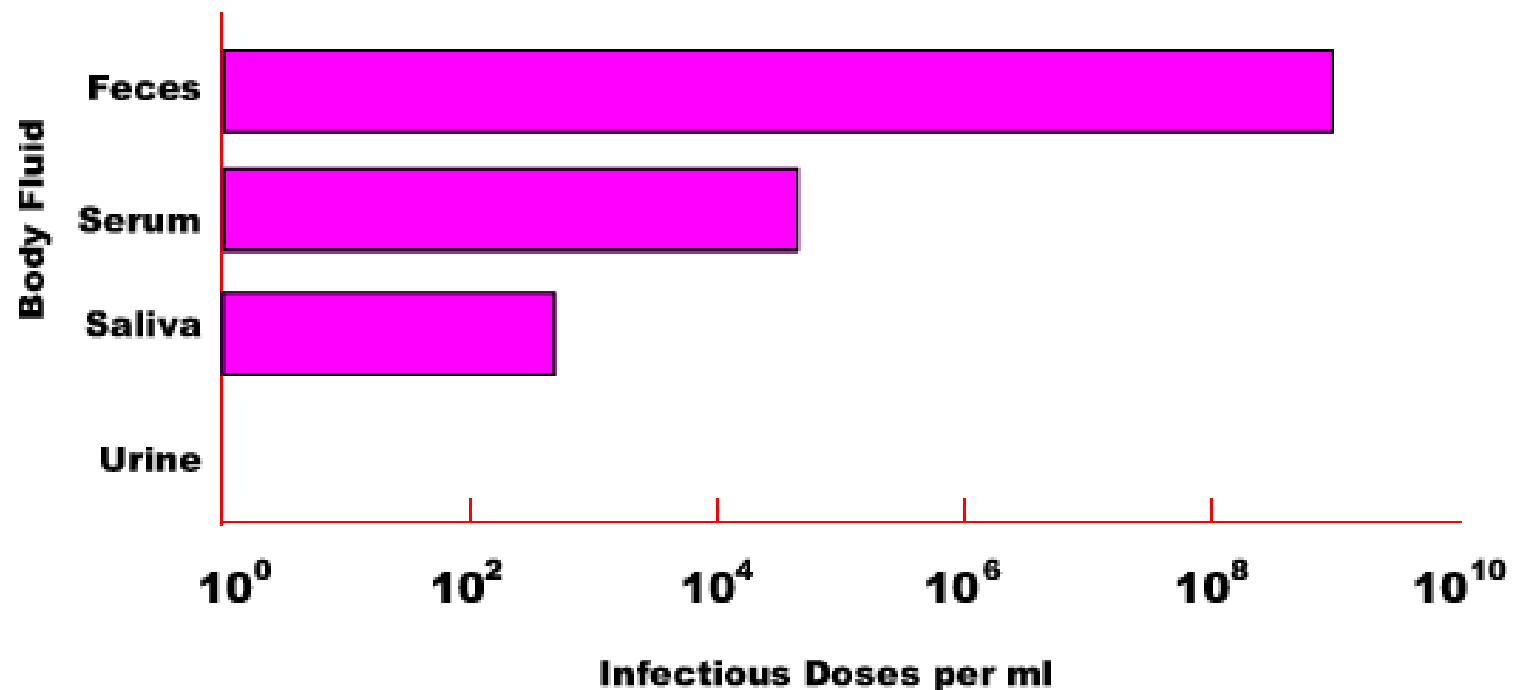
čeled' *Picornaviridae*, rod Hepatovirus – neobalený RNA, 27 nm

Globální výskyt hepatitidy A



Zdroj: *CDC*

Koncentrace HAV v různých tělesných tekutinách



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

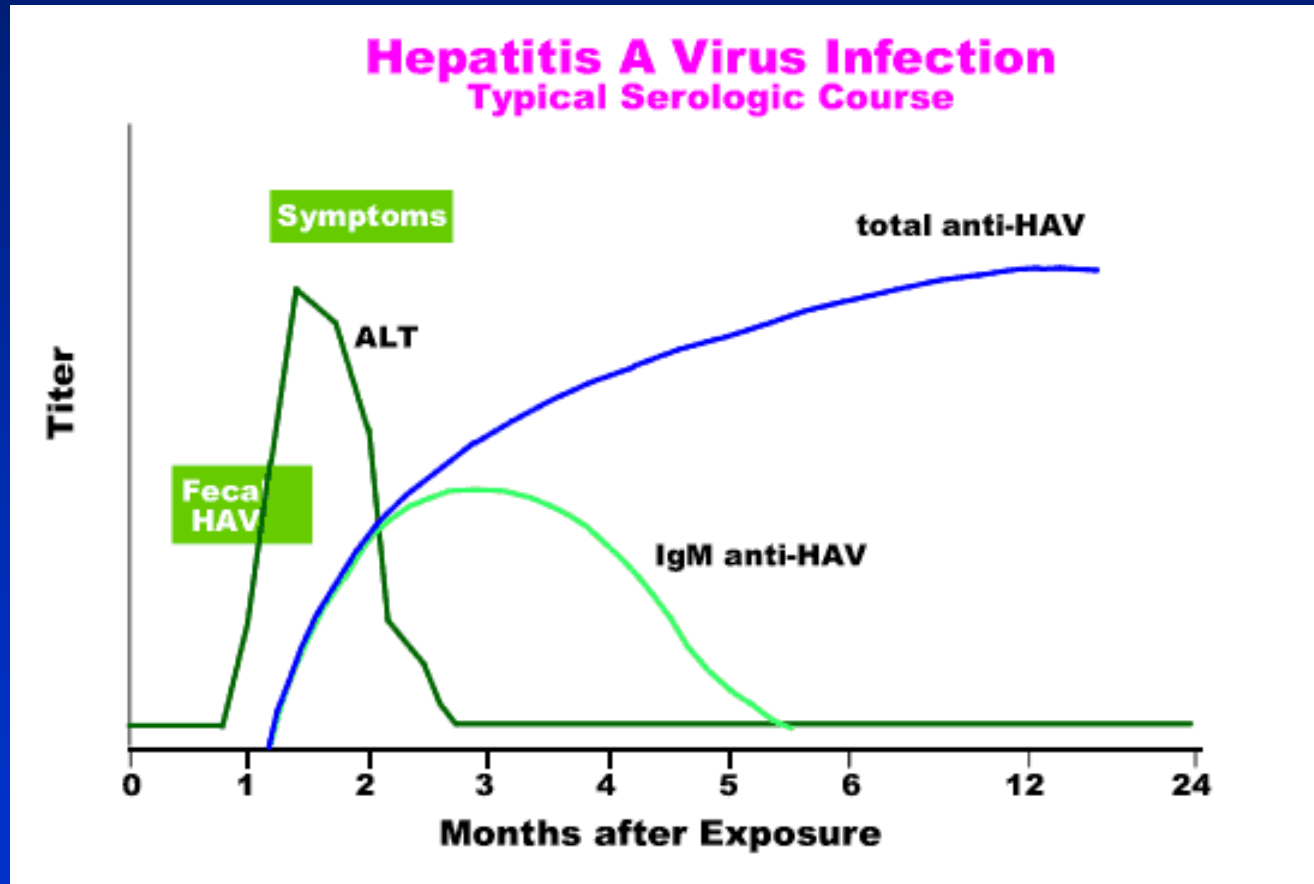
Epidemiologie hepatitidy A

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

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

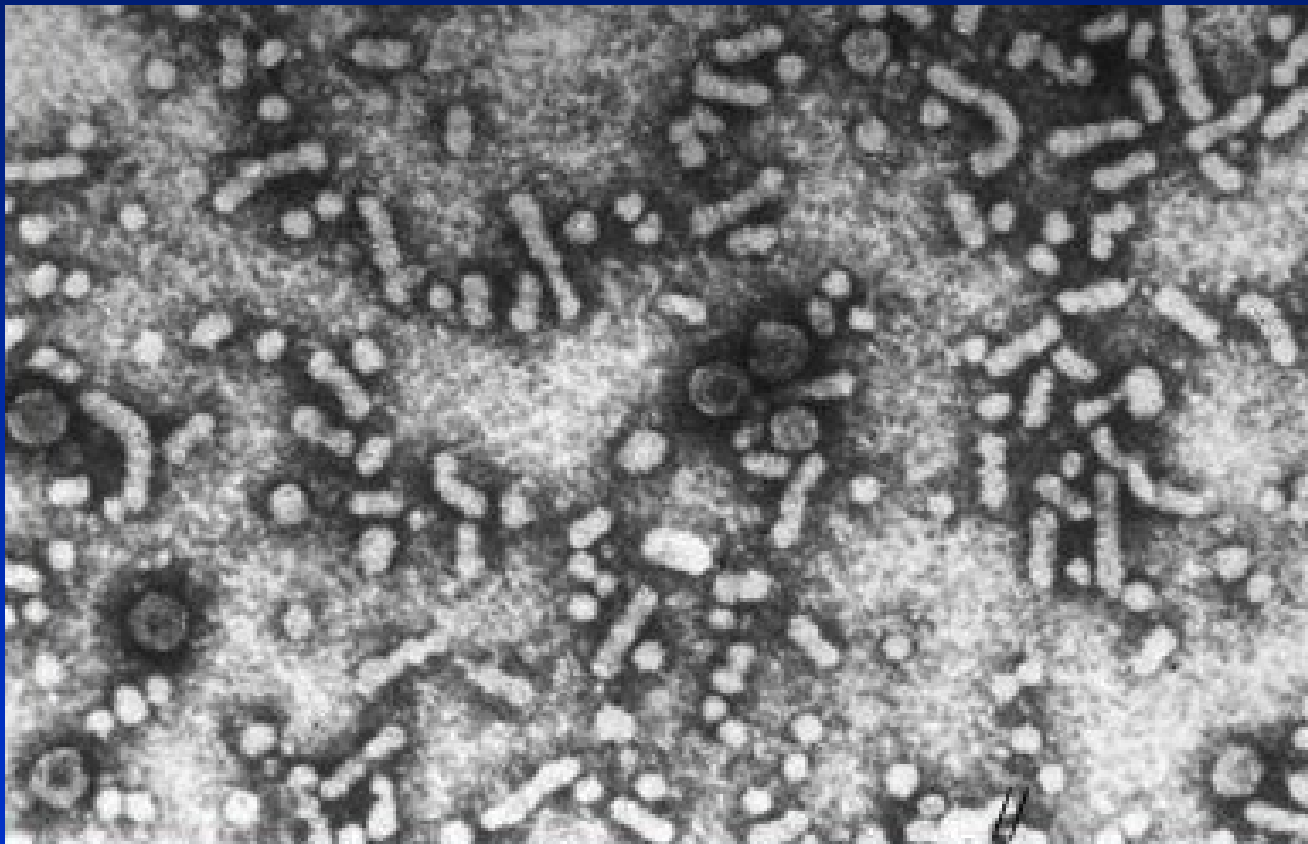
Sérologické nálezy u VH A



Léčba akutních virových hepatitid

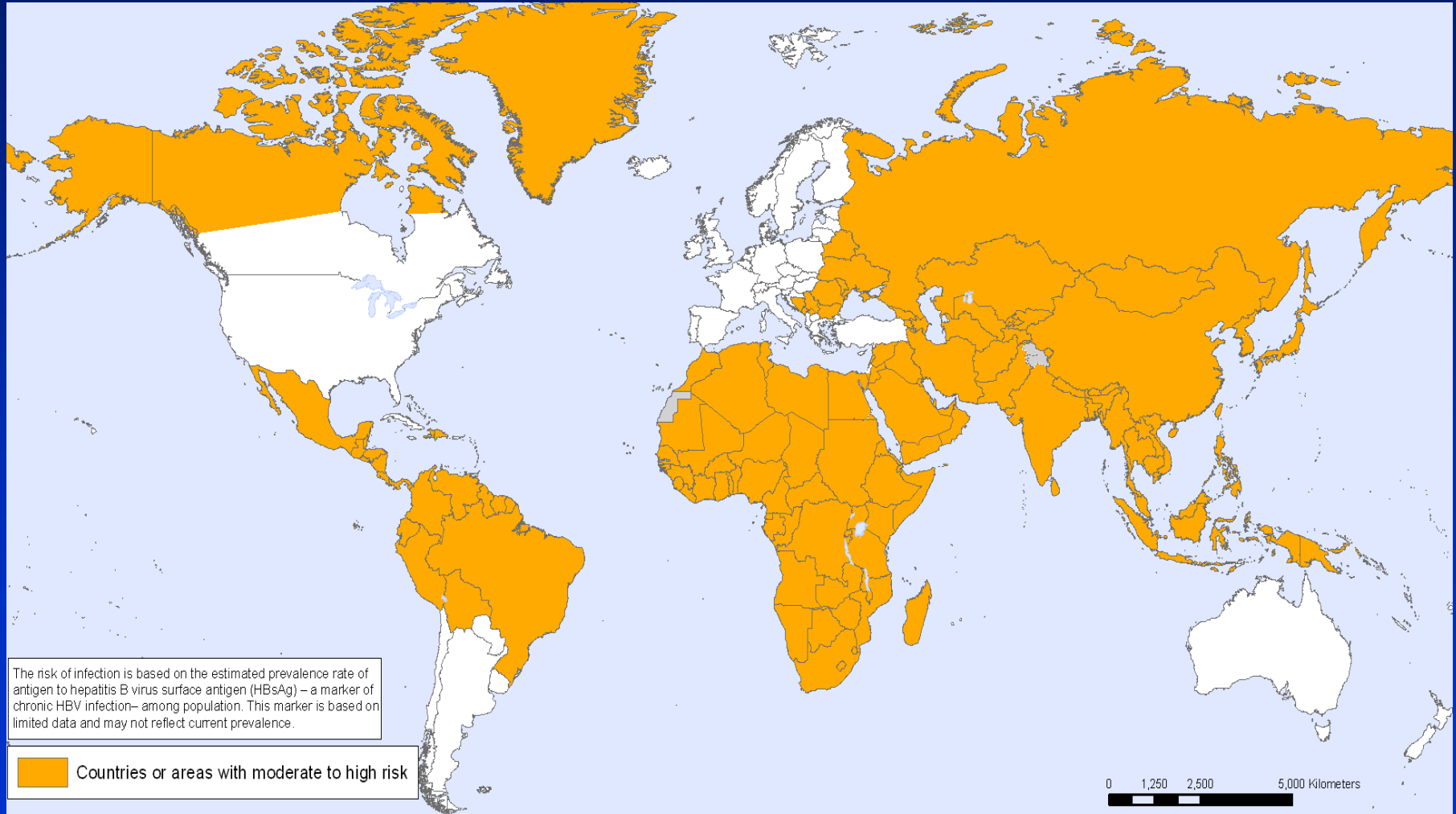
- symptomatická
 - ✓ tělesný a duševní klid
 - ✓ dieta
 - ✓ zákaz alkoholu a hepatotoxických léků
 - ✓ podpůrná terapie

Virus hepatitidy B



čeleď *Hepadnaviridae*, obalený DNA, 42 nm

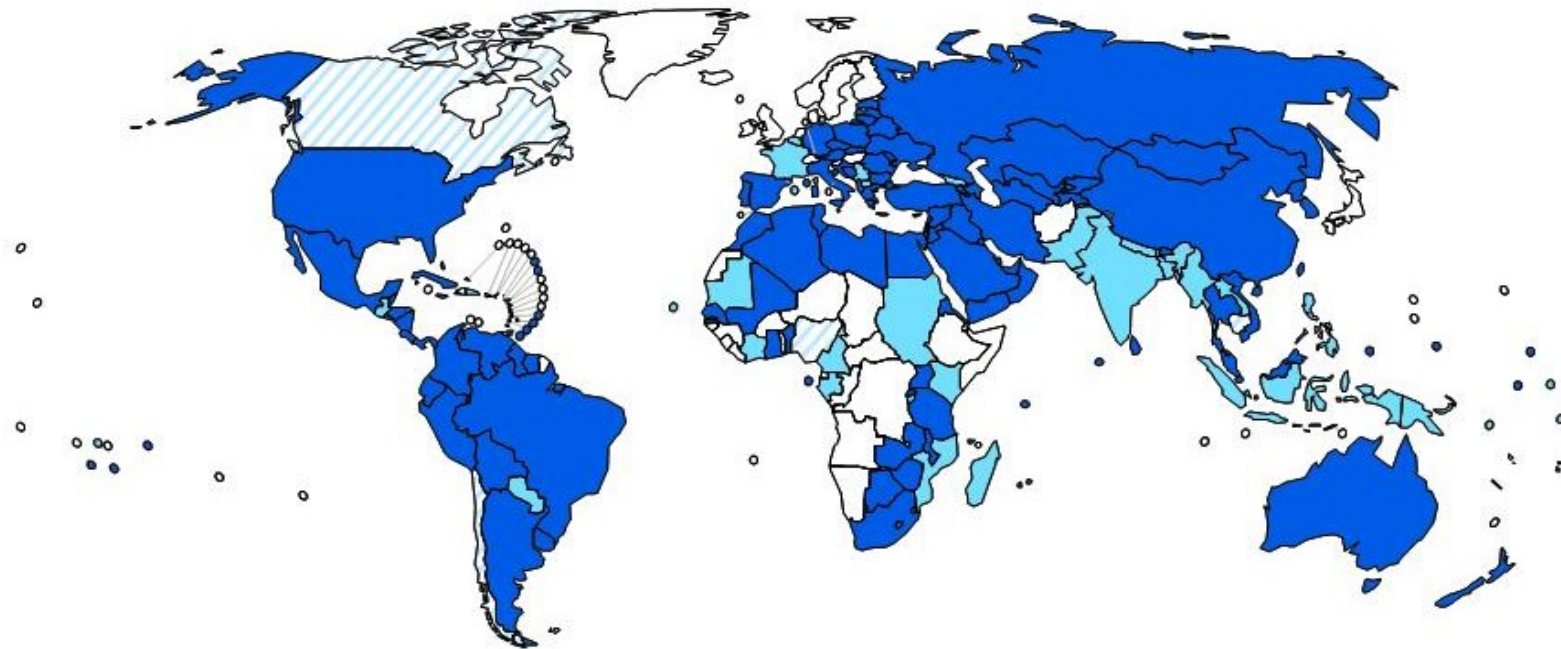
Globální výskyt chronické infekce HBV



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 –více než 160 zemí světa

Plošná vakcinace proti HBV -2005



158 countries introduced in national infant immunization schedule

■ HepB3 \geq 80% (119 countries or 62%)

■ HepB3 < 80% (36 countries or 19%)

▨ HepB vaccine introduced but no coverage data reported (3 countries or 1%)

□ HepB* vaccine not introduced (34 countries or 18%)

* 4 countries introduced HepB in adolescent immunization schedule

Source: WHO/UNICEF coverage estimates 1980-2005, August 2006

Date of slide: 5 September 2006

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 lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.
© WHO 2006. All rights reserved.





Virová hepatitida B u nás

- stále významná infekce, i když incidence i prevalence klesá
- ✓ prevalence chronicky infikovaných osob 0,56% (2001), pokles oproti roku 1996 (0,66%)
- ✓ prevalence anamnestických protilátek 5,59% (2001) pokles oproti roku 1996 (6,95%)
- ✓ dlouhodobá vakcinace rizikových skupin obyvatelstva (zdravotníci, novorozenci HBsAg pozitivních matek, HD...)
- ✓ od roku 2001 plošná vakcinace všech novorozenců a dětí ve věku 12 let

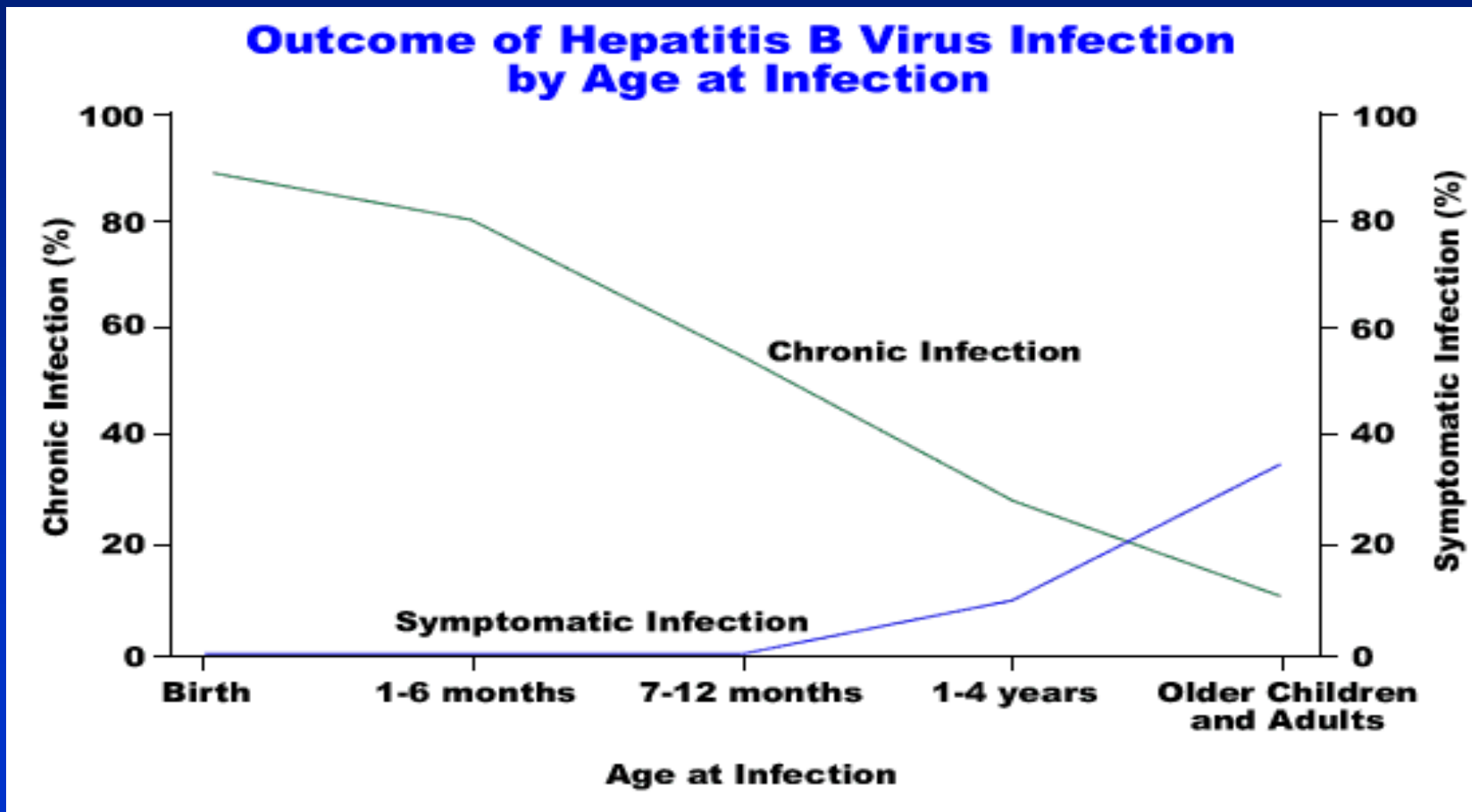
Epidemiologie VH B

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

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



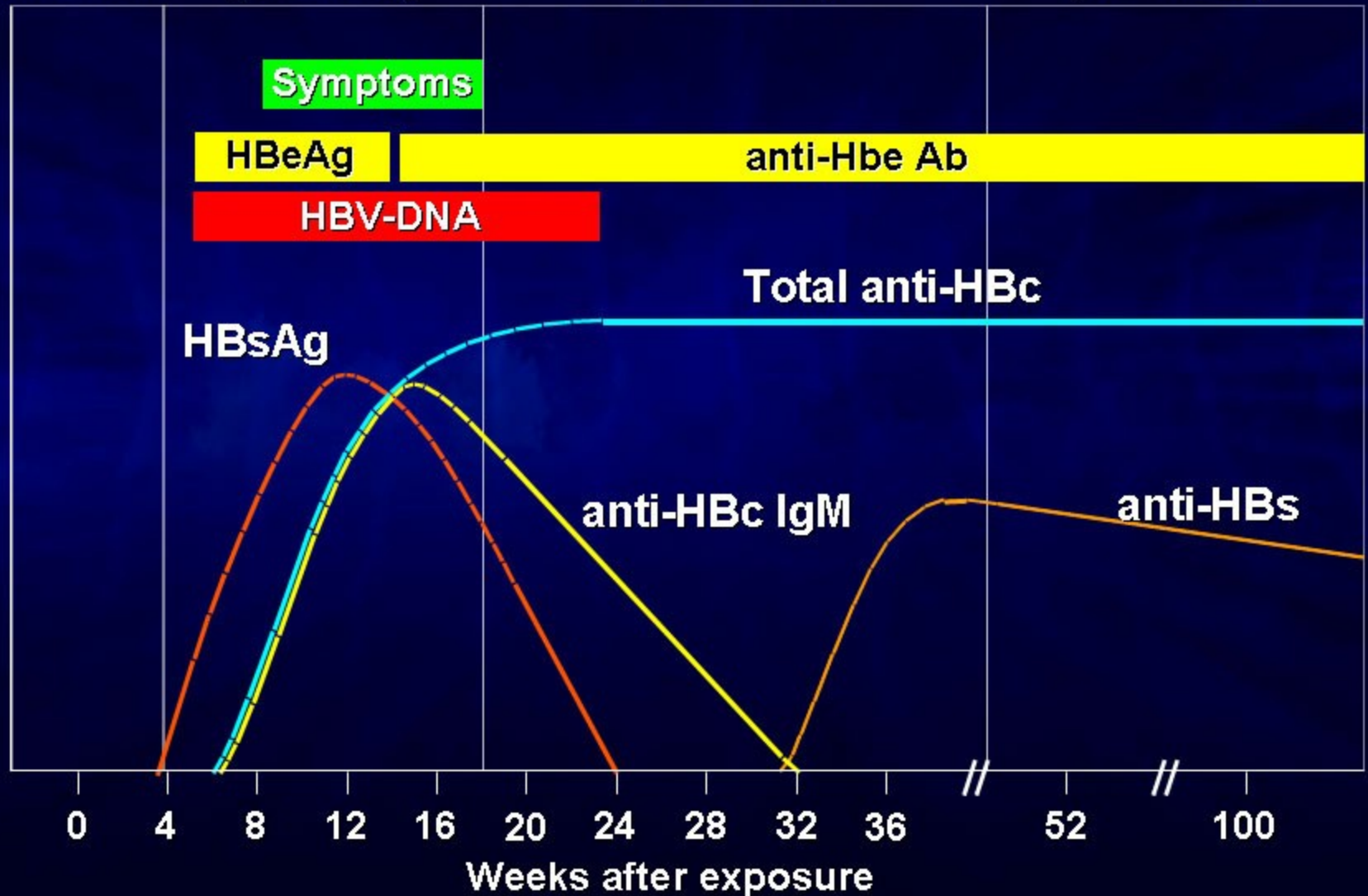
Acute Hepatitis B

Incubation
4-12 weeks

Acute infection
(2-12 weeks)

Early recovery
(12-24 weeks)

Recovery
(24-48 weeks)

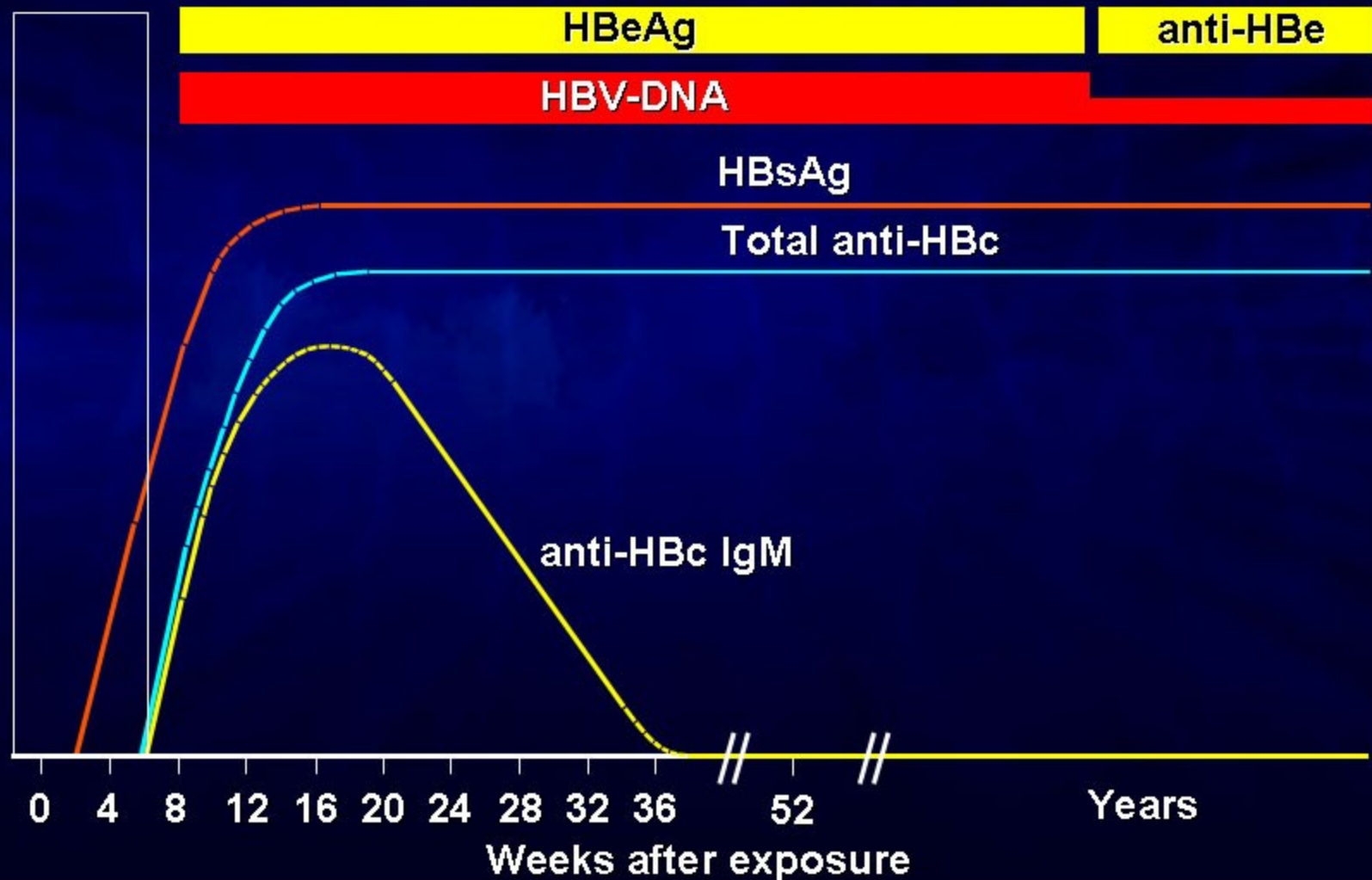


Chronic Hepatitis B (HBeAg+)

Incubation
(4-12 wk)

Acute
(6 months)

Chronic
(Years)

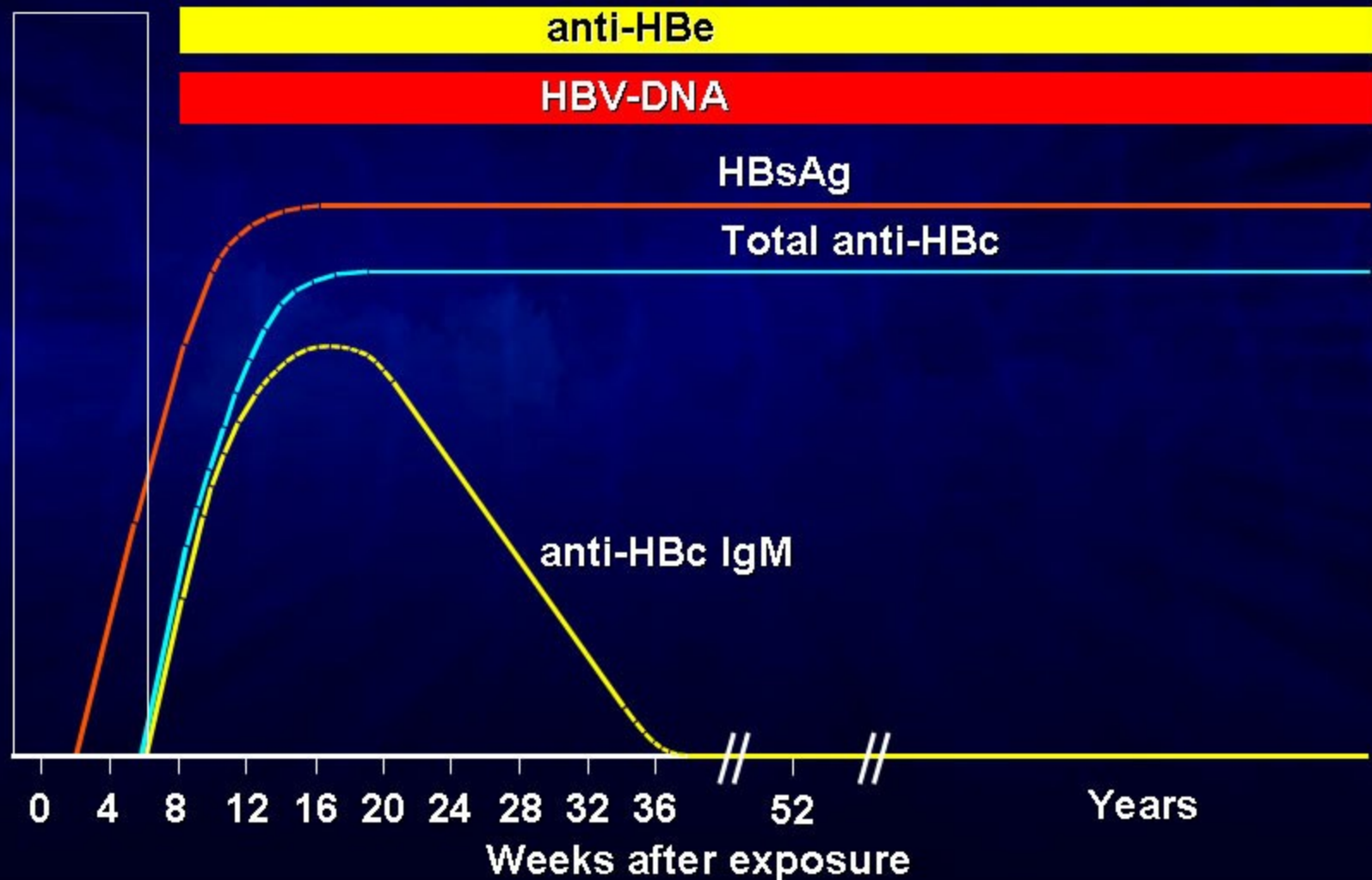


Chronic Hepatitis B (HBeAg-)

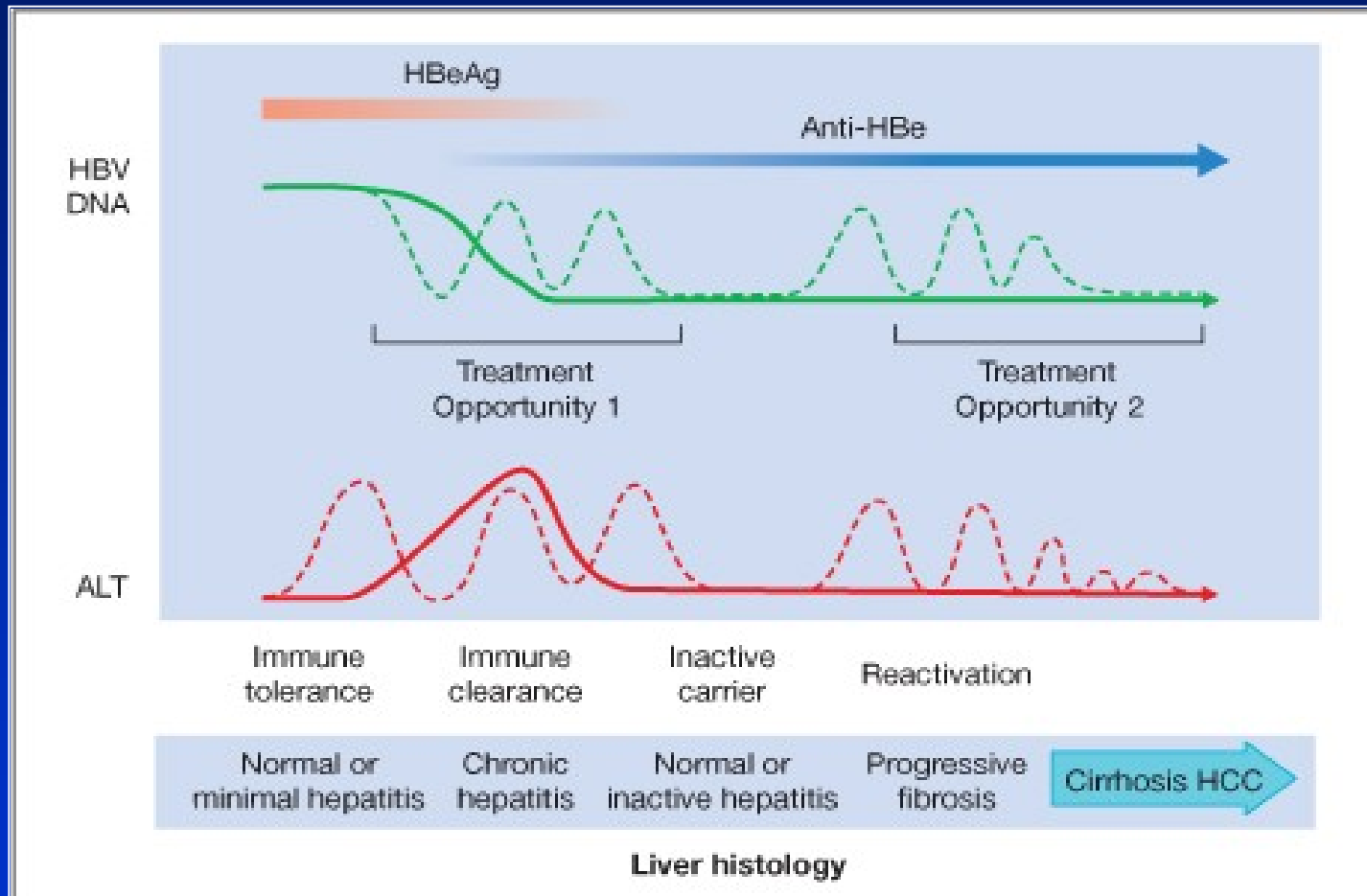
Incubation
(4-12 wk)

Acute
(6 months)

Chronic
(Years)



Přirozený vývoj chronické infekce HBV



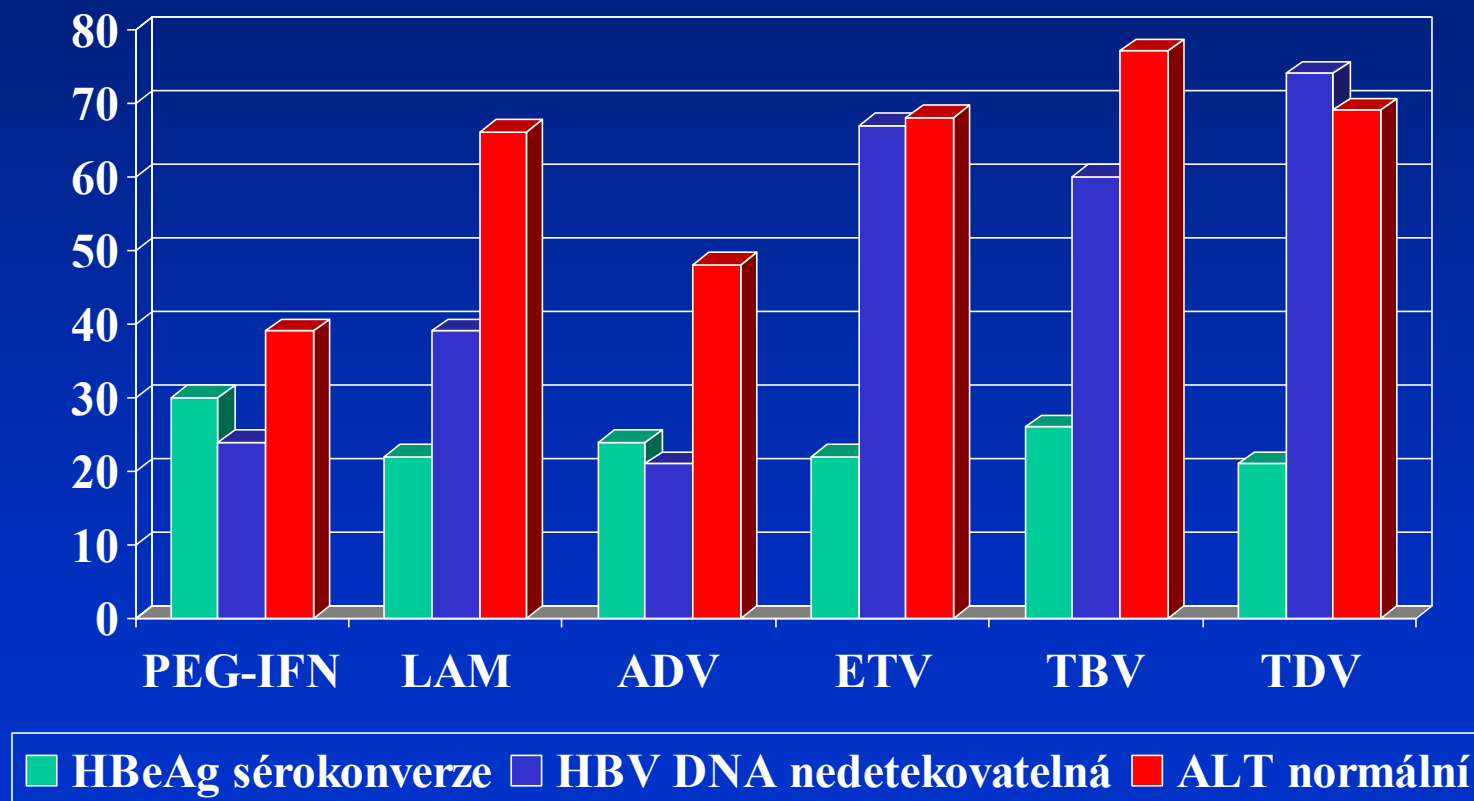
Léčba akutní VH B- léčí se pouze těžká protrahovaná nebo fulminantní VH

- lamivudin
- do vymizení HBsAg, v případě transplantace jater doživotně

Současné možnosti léčby chronické hepatitidy B

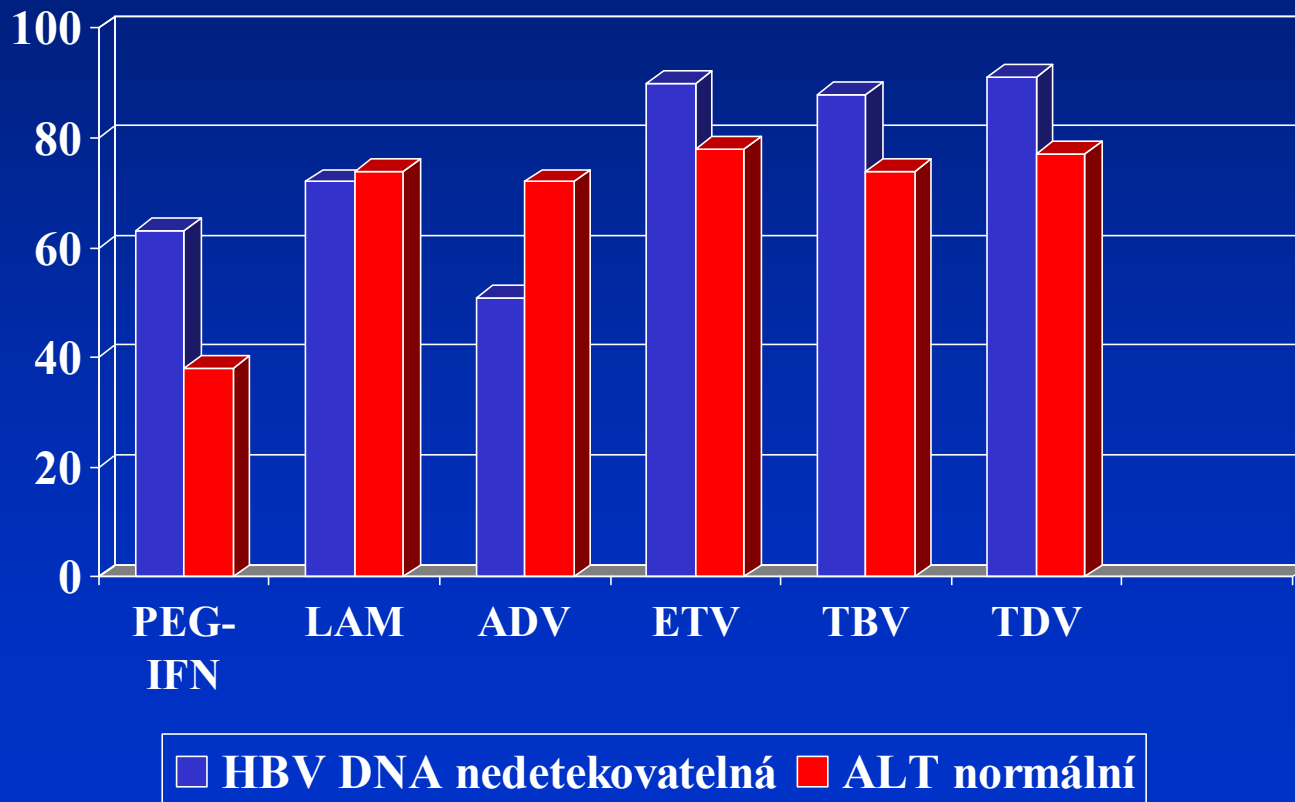
- pegylovaný interferon alfa-2a (180 μ g 1 týdně)
- konvenční interferon alfa-2a nebo alfa-2b (5MU denně, 10 MU 3 týdně)
- lamivudin (100 mg denně)
- adefovir dipivoxil (10 mg denně)
- entecavir (0,5 mg denně naivní, 1 mg denně rezistentní na LAM)
- tenofovir (245 mg denně)
- telbivudin (600 mg denně)

Srovnání úspěšnosti léčby po 1 roce – HBeAg pozitivní (EASL 2009)



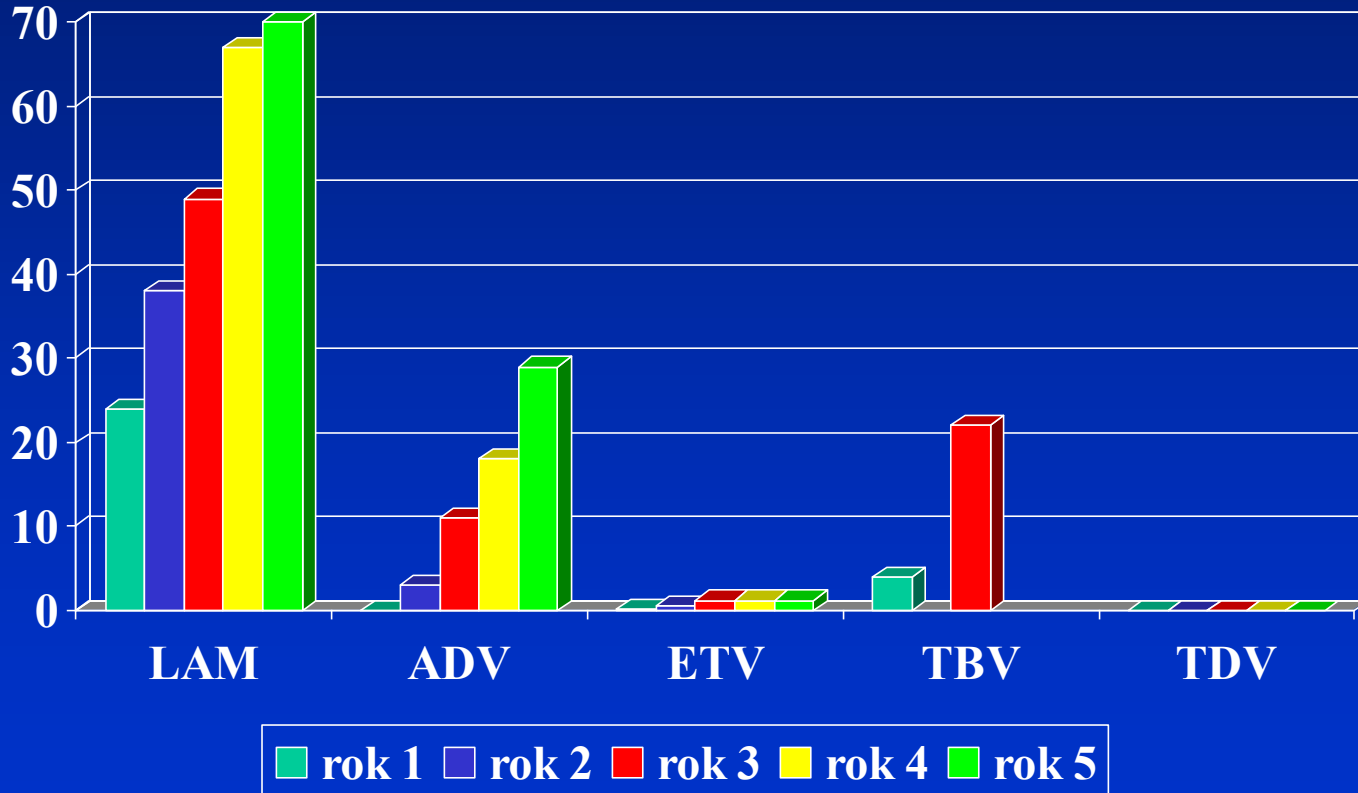
Nejde o výsledky head-to-head studie, ale srovnání výsledků různých studií s různým designem a citlivostí esejí pro detekci HBV DNA

Srovnání úspěšnosti léčby po 1 roce – HBeAg negativní (EASL 2009)



Nejde o výsledky head-to-head studie, ale srovnání výsledků různých studií s různým designem a citlivostí esejí pro detekci HBV DNA

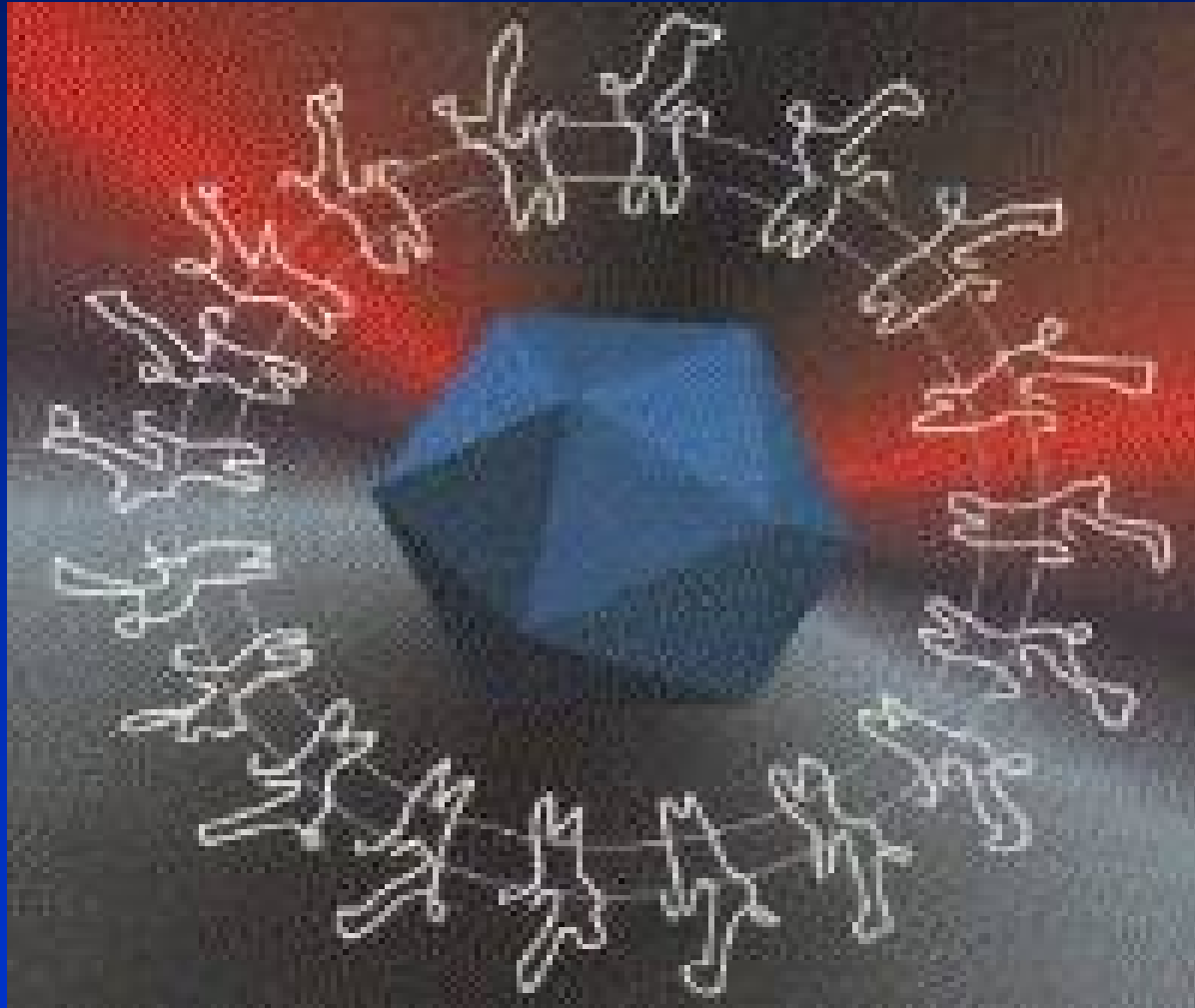
Nárůst rezistence během léčby NA



Studie měly různý design a různé cíle léčby

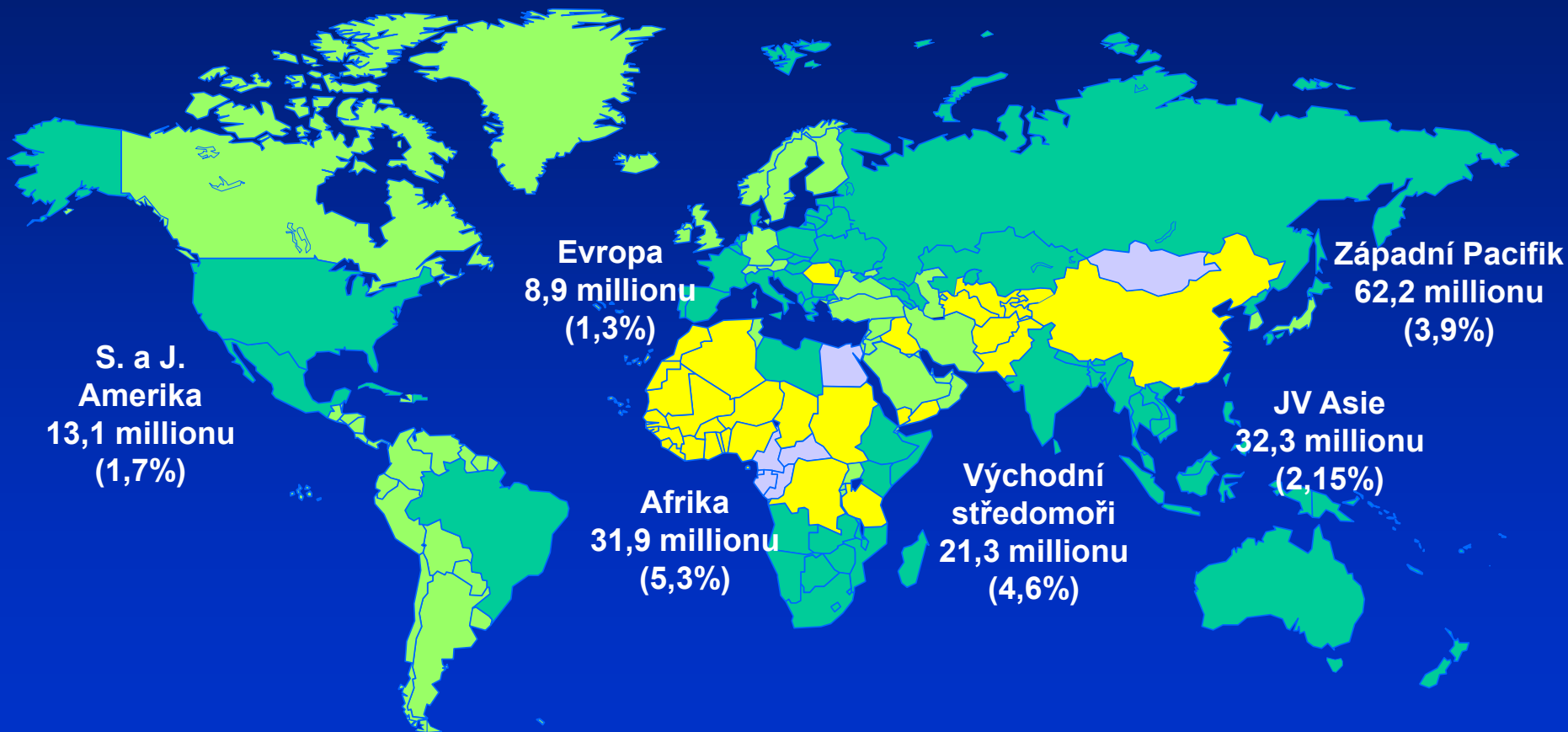
EASL 2009, ČHS/SIL 2009

Virus hepatitidy C



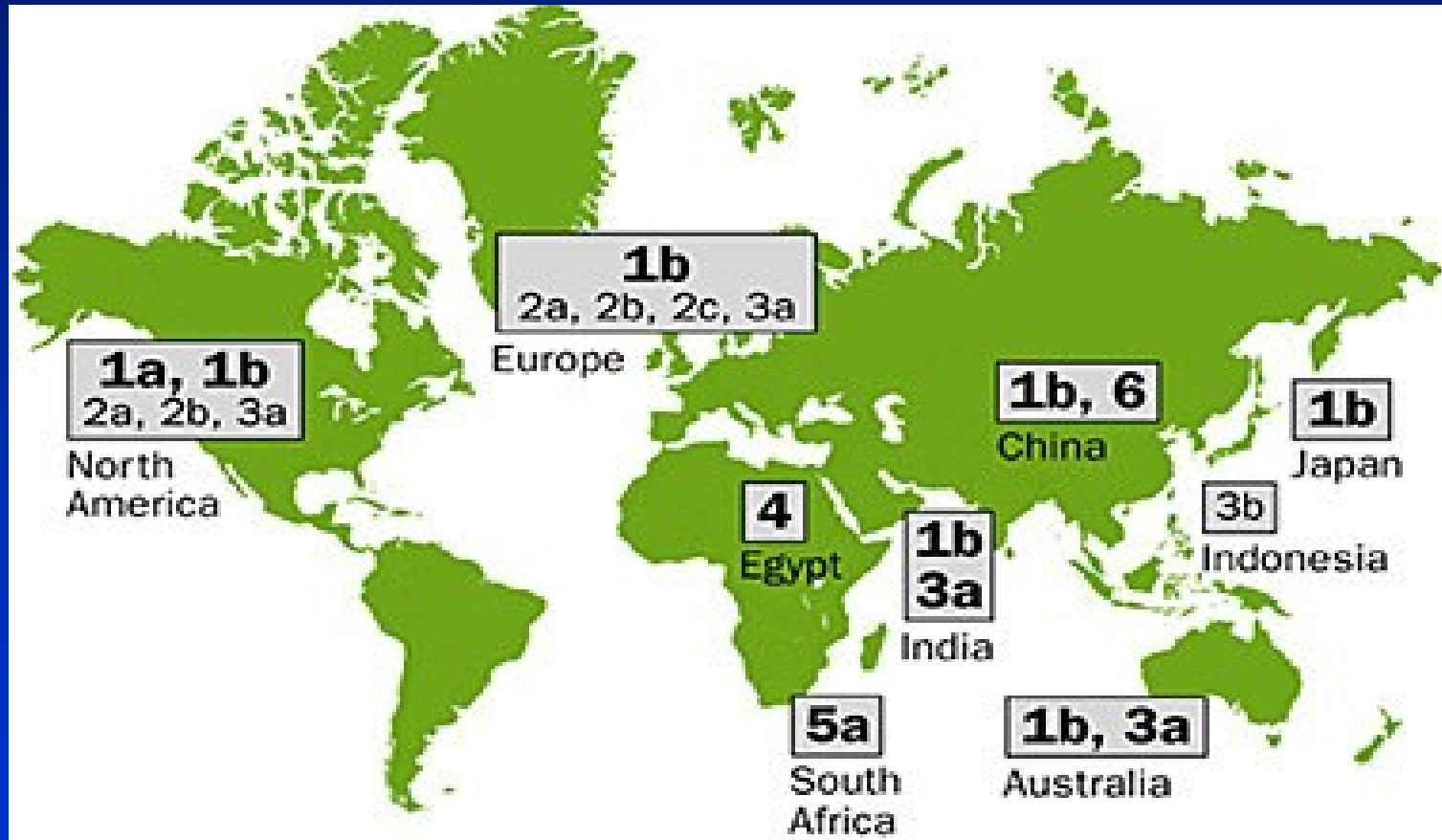
Čeľeď *Flaviviridae*, rod *Hepacivirus*, obalený RNA virus 60 nm

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



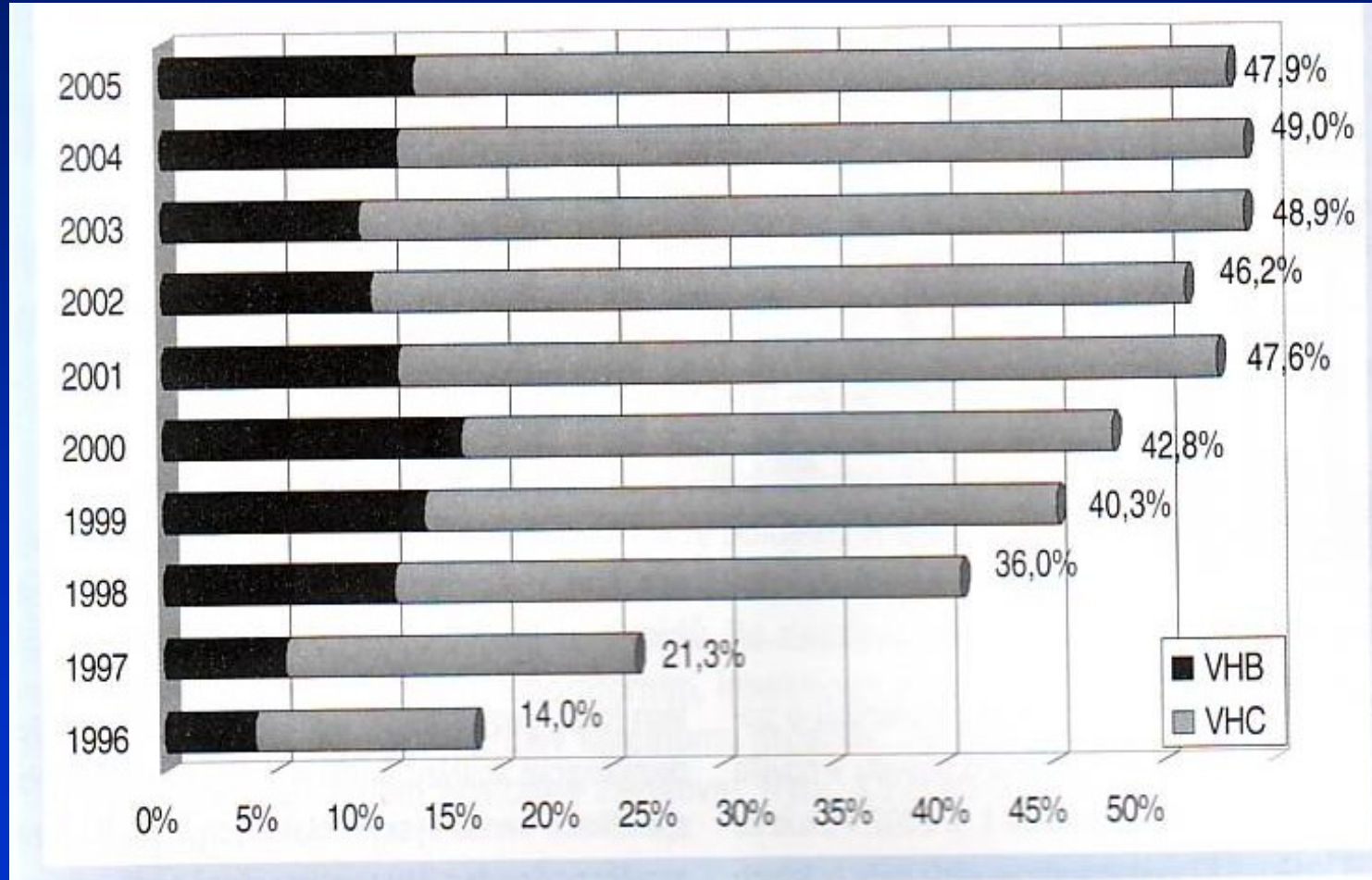
Virová hepatitida C

- **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**

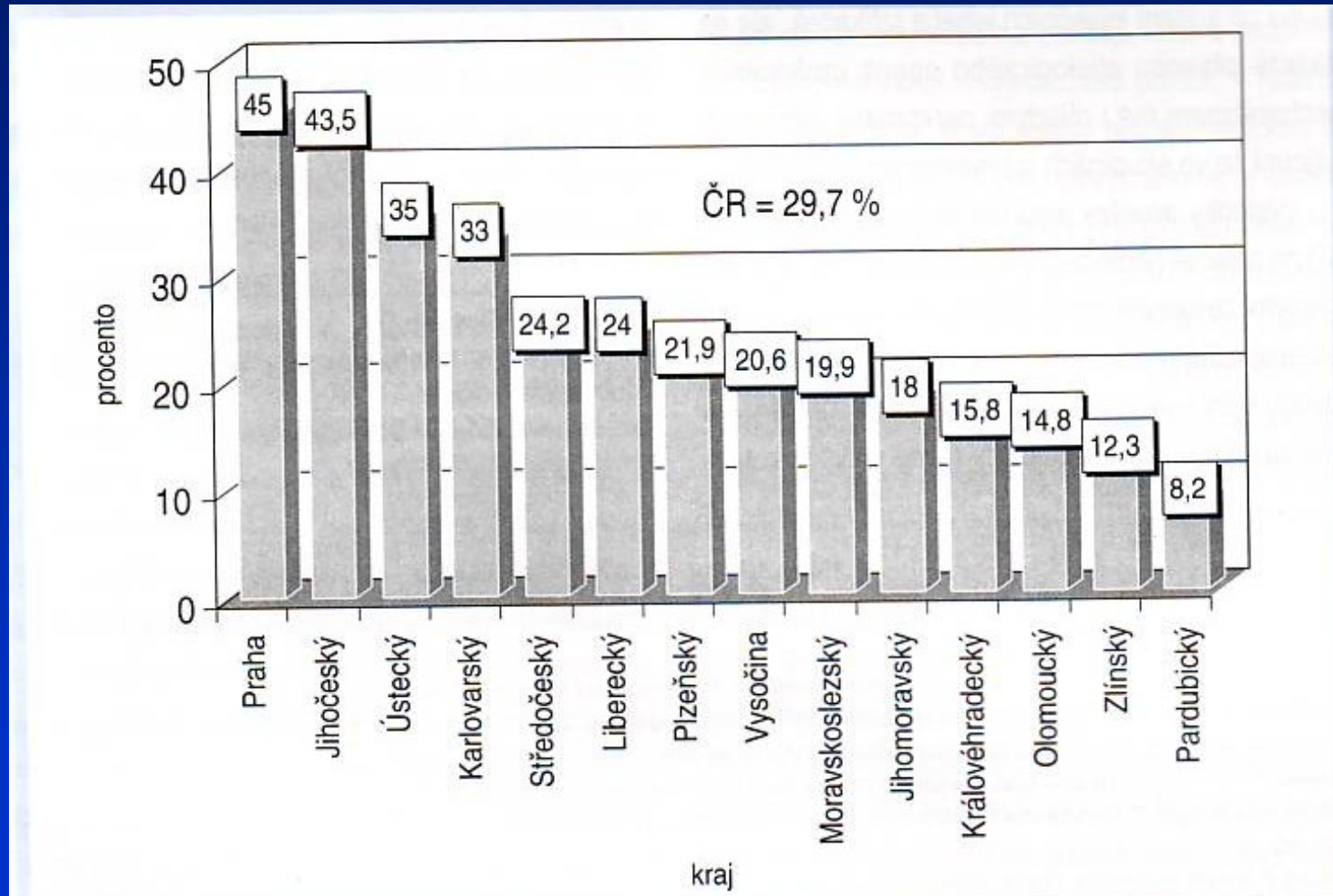
Epidemiologie hepatitidy C

- 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

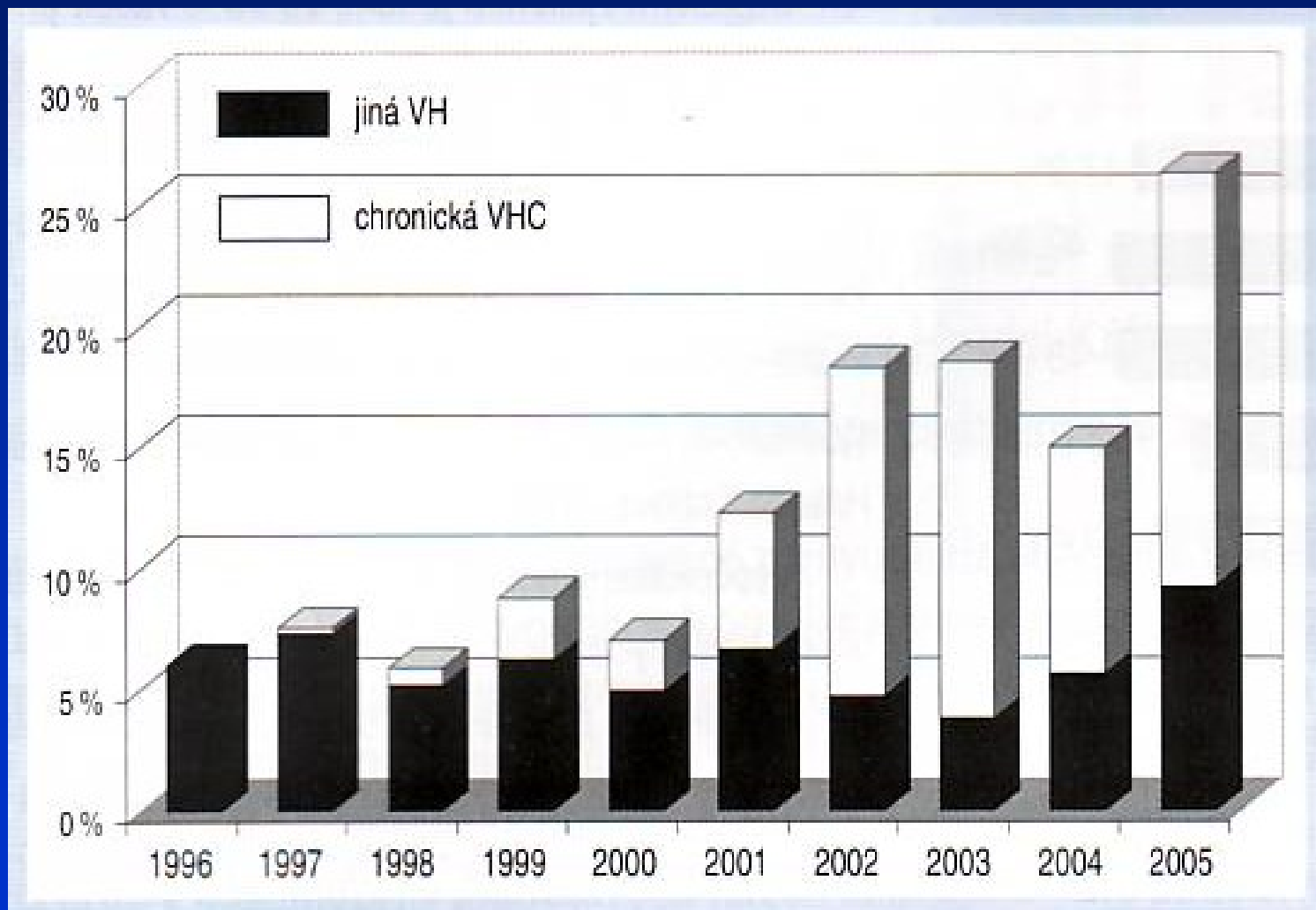
Podíl IUD na celkovém počtu hlášených VH B a C – EPIDAT 1996-2005



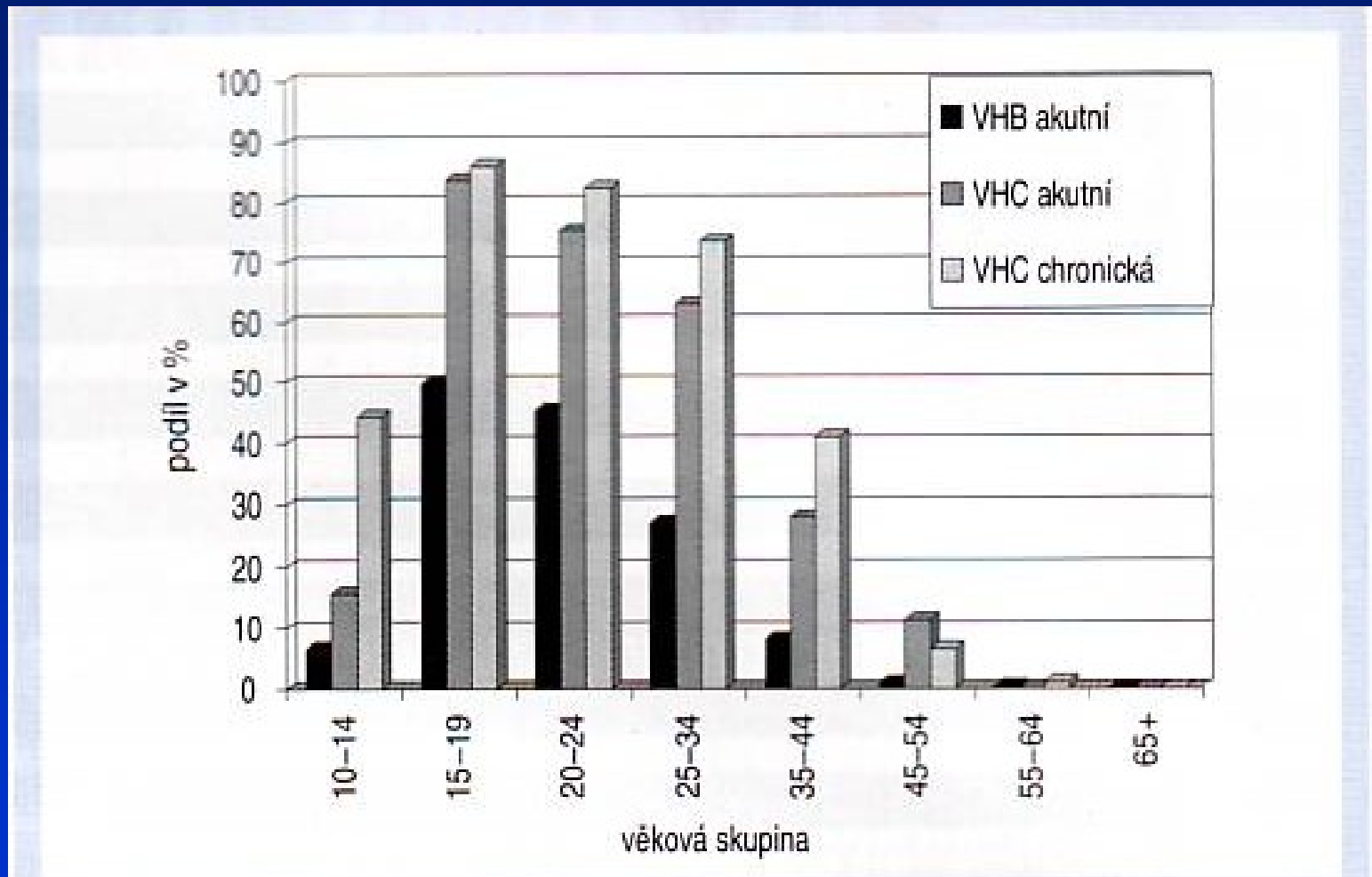
Podíl IUD na celkovém počtu hlášených VH v různých krajích – EPIDAT 1996-2005



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%).

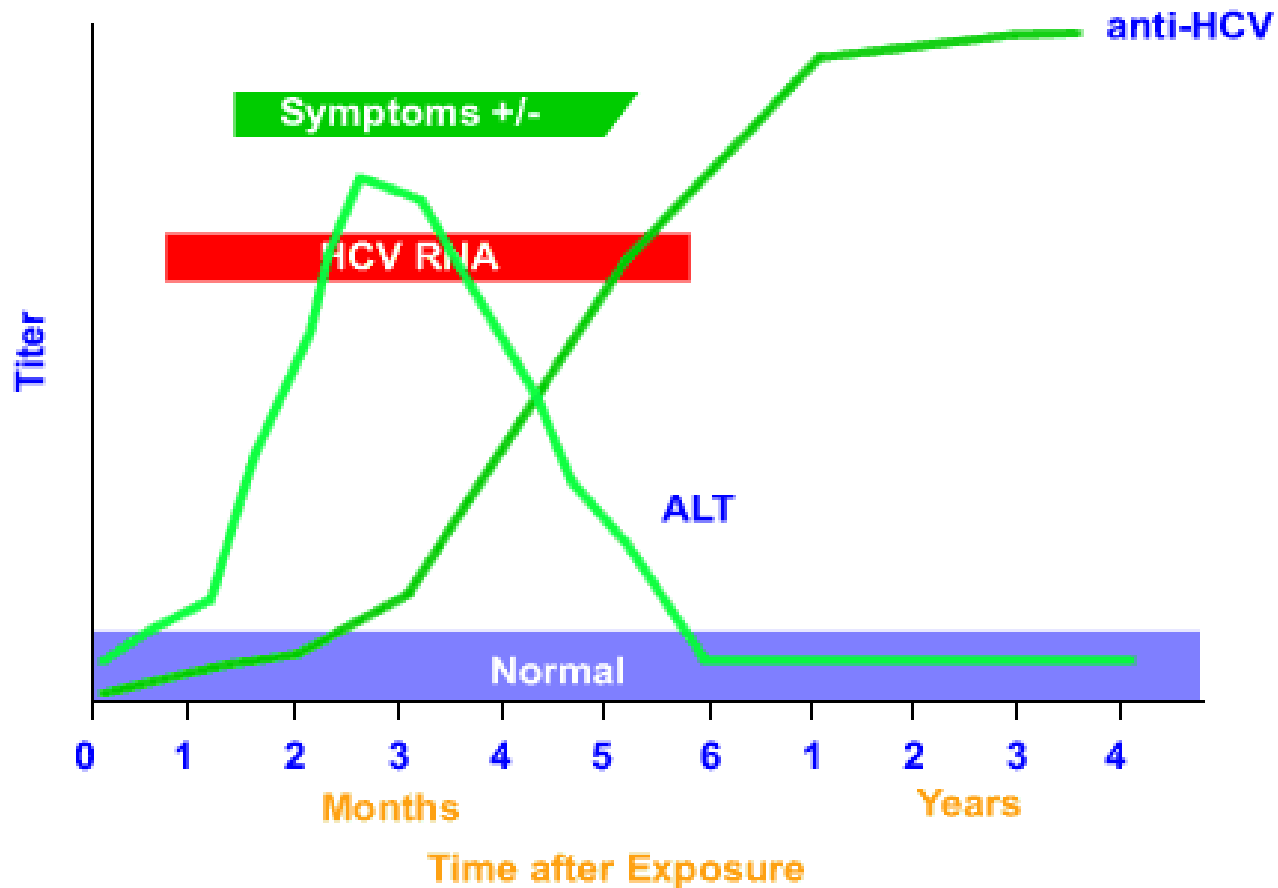
Vyšší pravděpodobnost chronicity:

- ⇒ vyšší věk
- ⇒ větší infekční dávka (transfuze versus injekční stříkačky)
- ⇒ současná infekce HBV, HIV
- ⇒ abusus alkohol
- ⇒ imunodeficity
- ⇒ asymptomatický, anikterický průběh akutní VH C, nízká maximální aktivita ALT, kolísání ALT.

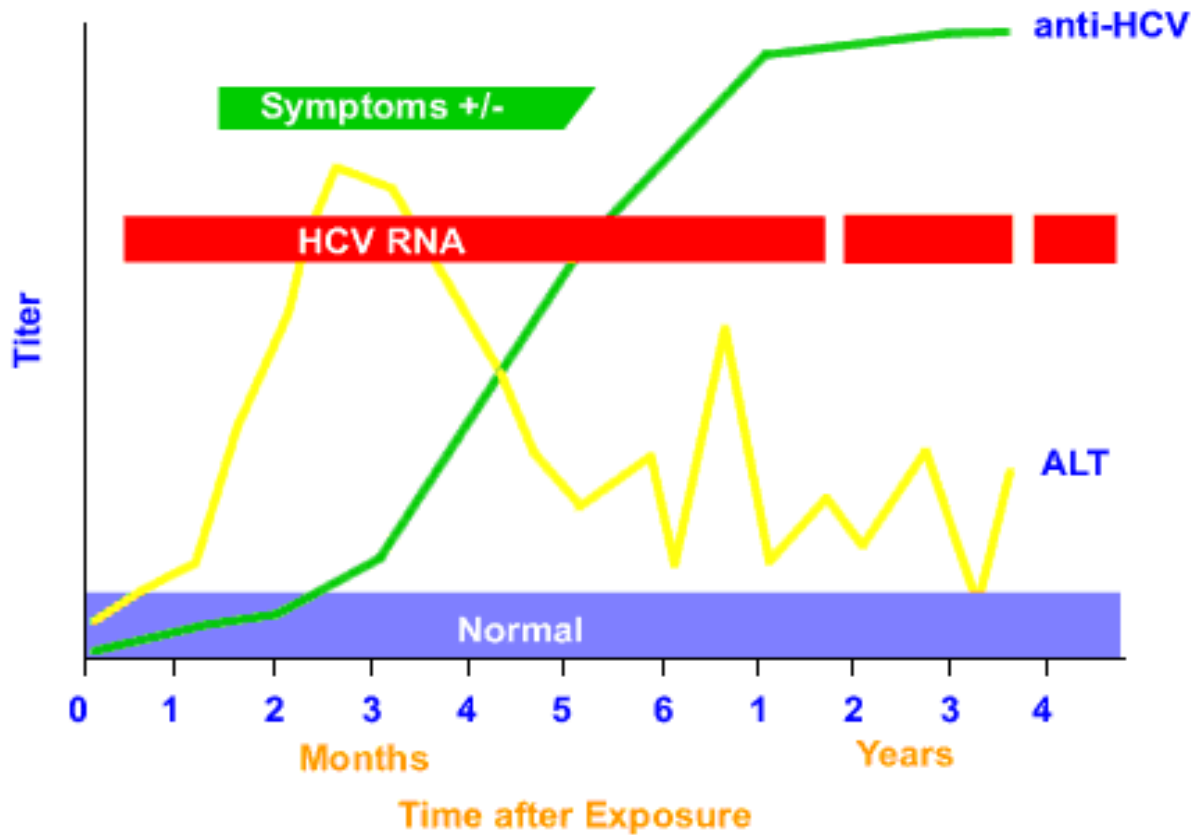
Průběh virové hepatitidy C

- ⇒ 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



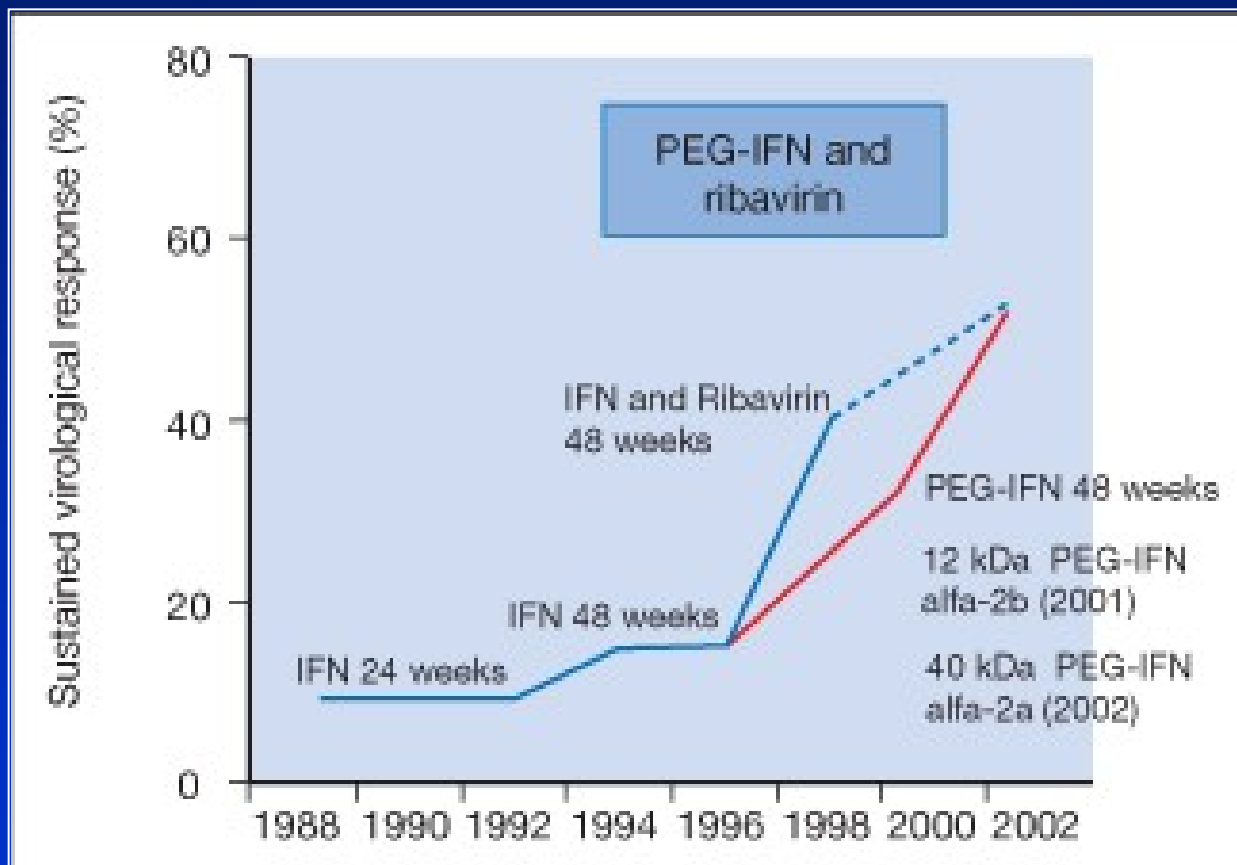
Sérologické nálezy u chronické VH C



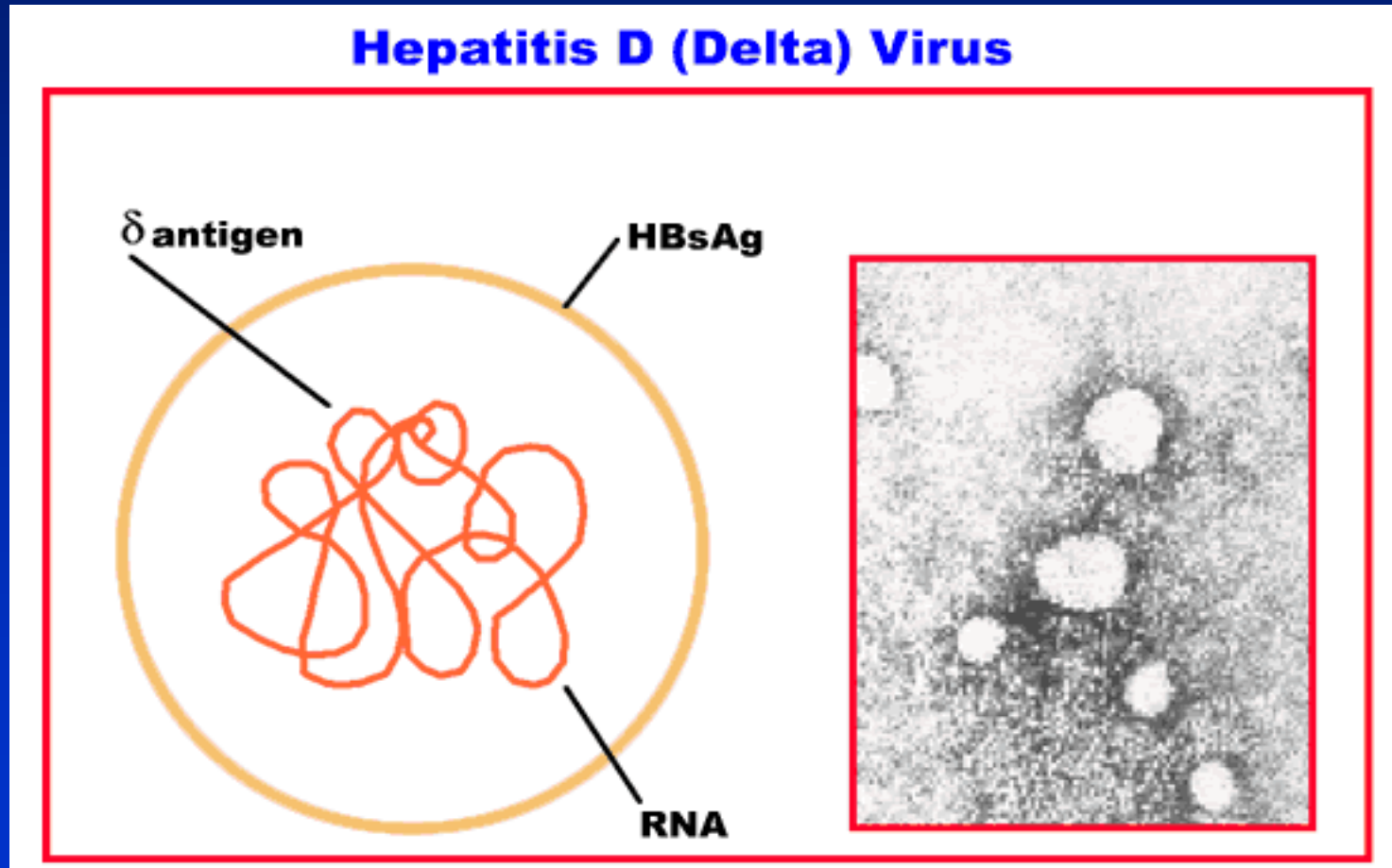
Doporučená léčba chronické hepatitidy C

- Dosud neléčení pacienti
 - ✓ genotyp 1 – PEG-IFN + RBV (1000-1200mg)
- 48 týdnů
 - ✓ genotypy 2-3 – PEG-IFN+RBV (800 mg) – 24
týdnů

Vývoj úspěšnosti léčby chronické hepatitidy C



Virus hepatitidy D

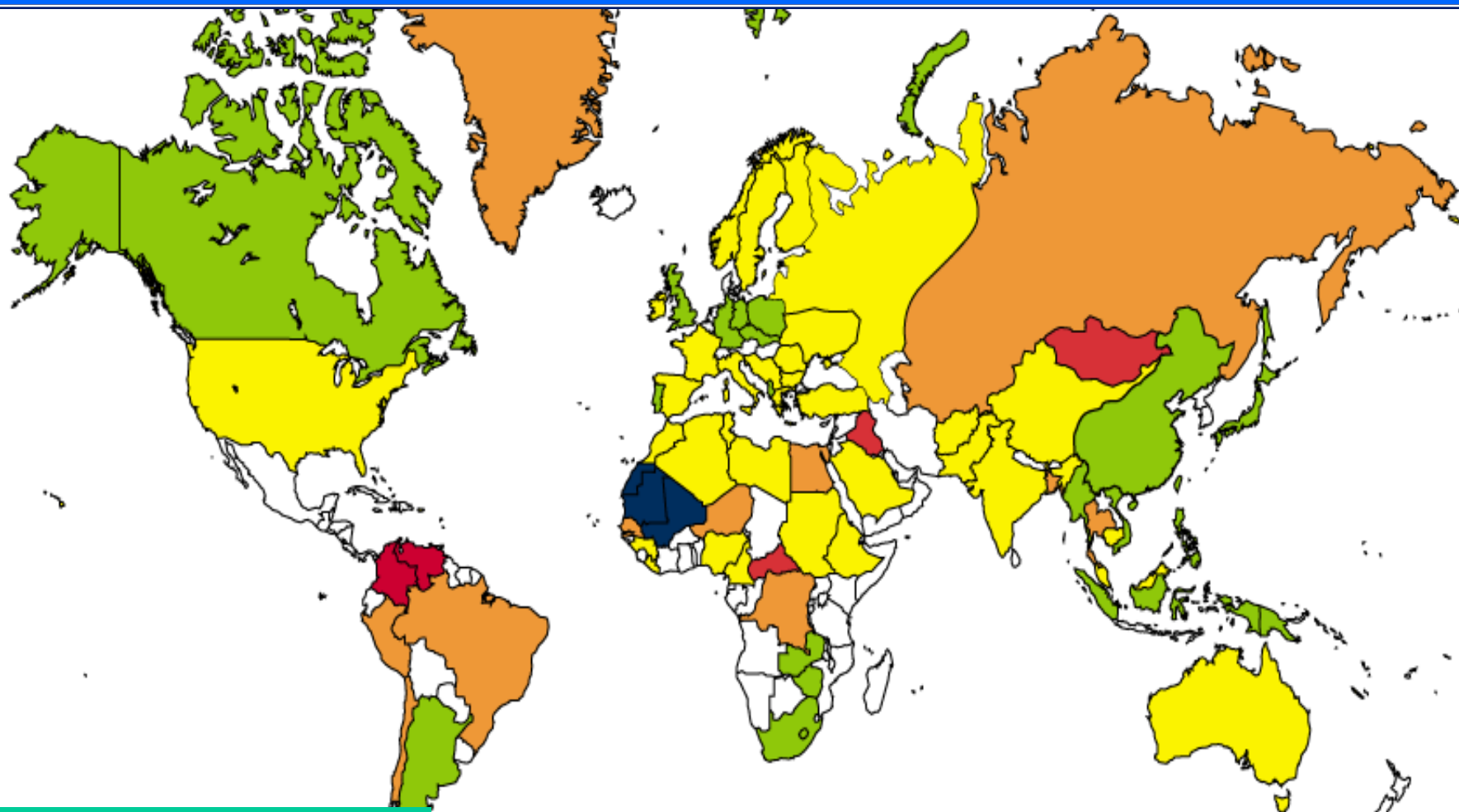


Satelitní virus, čeleď *Deltaviridae*, obalený RNA, 40 nm

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)

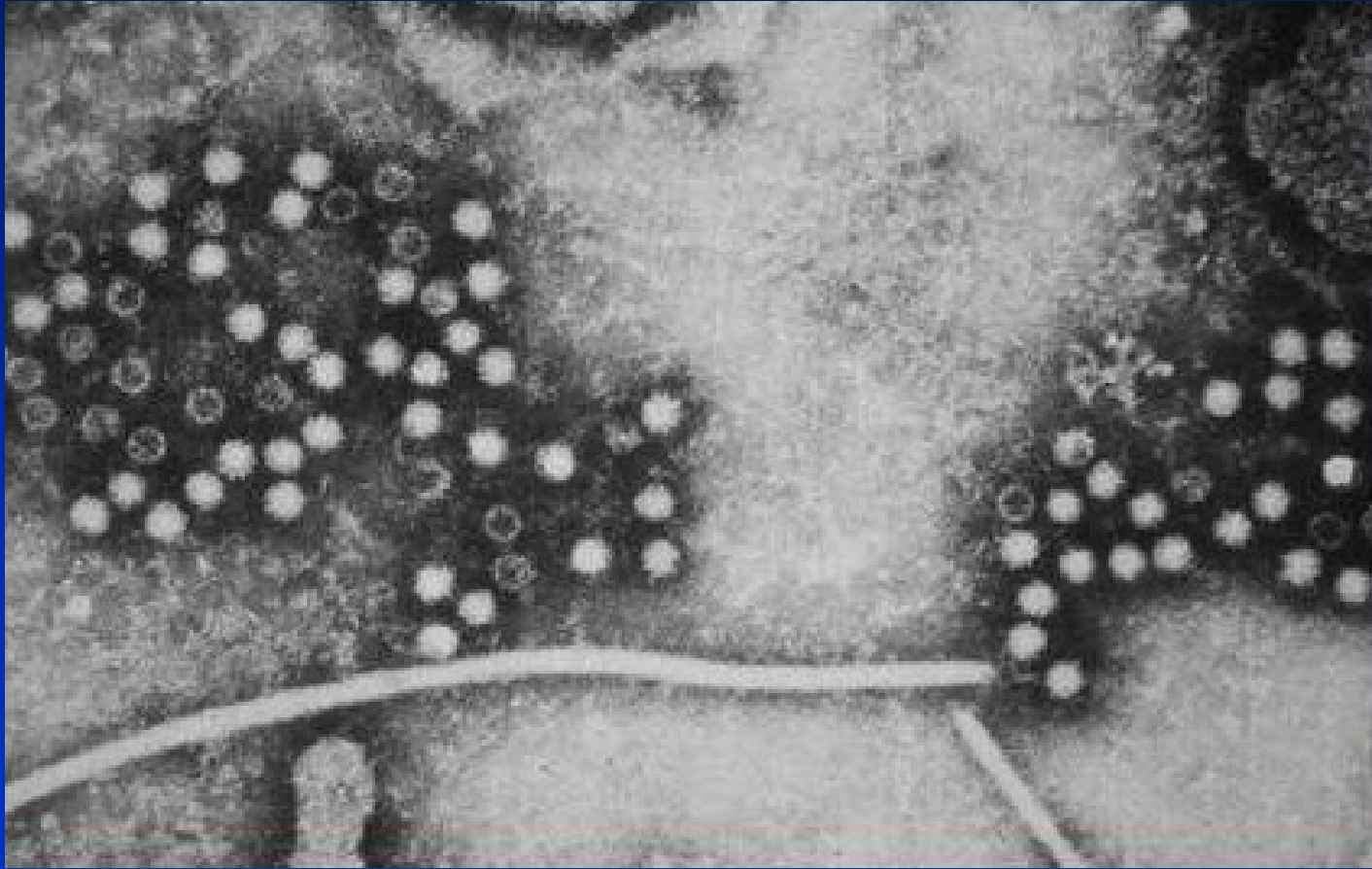


HDV

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

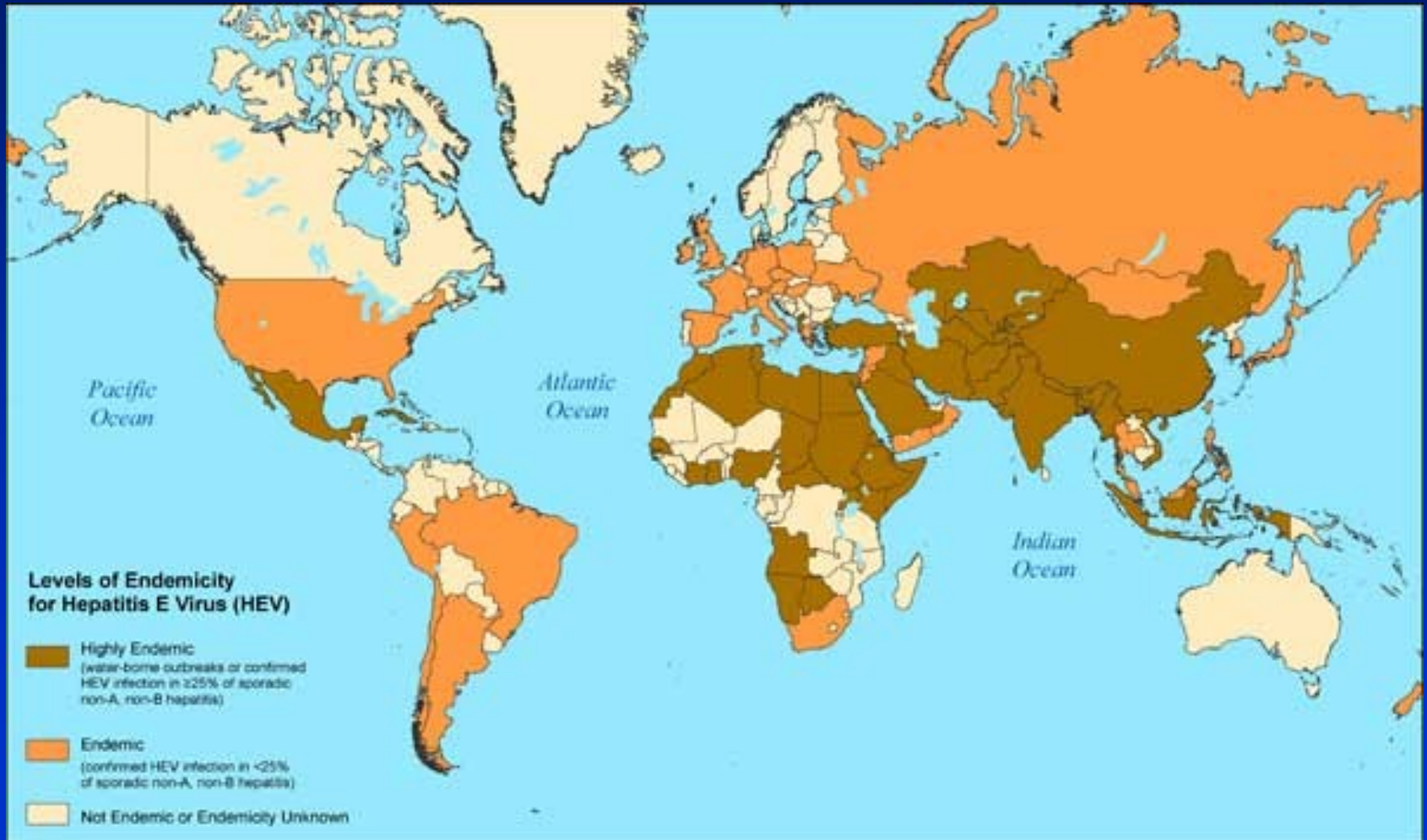
Rizzetto M. *EASL 2009*

Virus hepatitidy E



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

Rozšíření hepatitidy E



Zdroj: CDC

Genotypy HEV

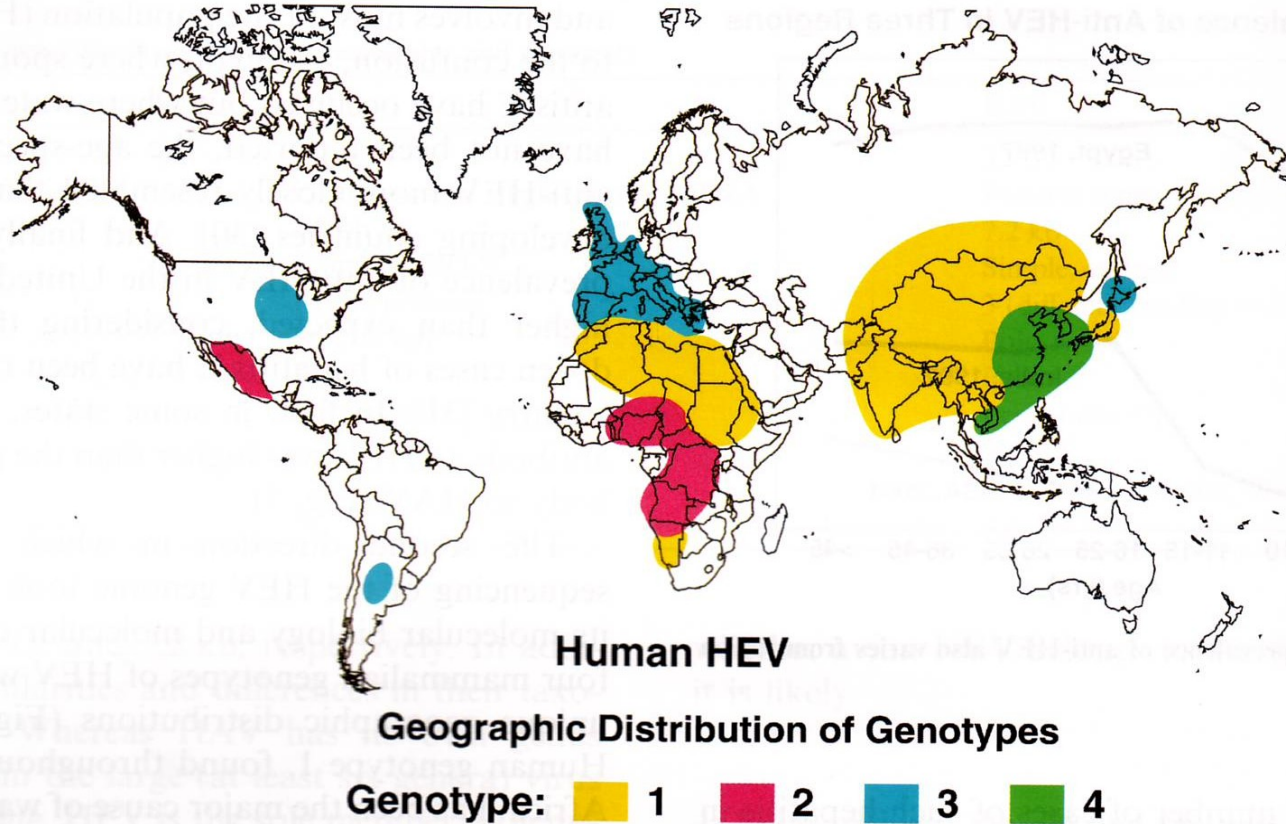


Fig. 4. Each of the four genotypes of HEV that infect humans has a distinct, and in some cases, overlapping geographic distribution.

Genotypy prasečí HEV

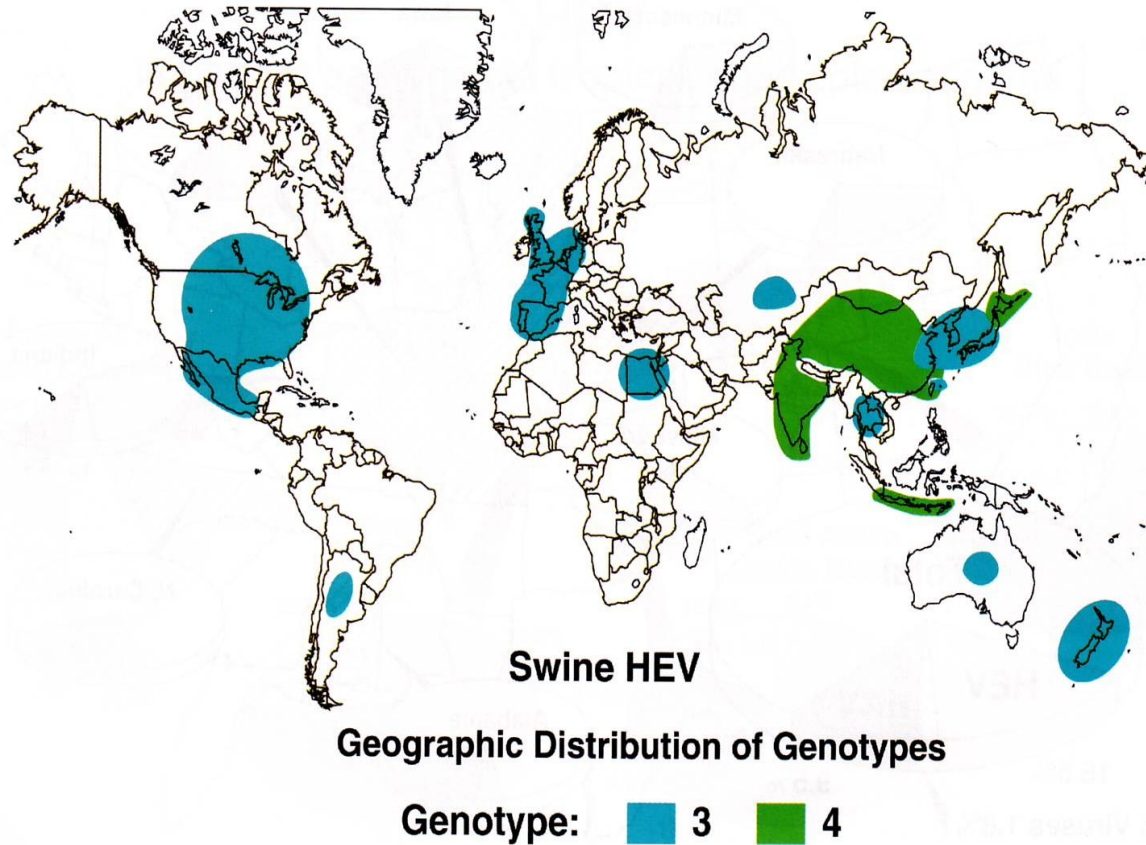


Fig. 5. HEV genotypes 3 and 4, which infect both humans and swine, have been recovered from pigs in regions that roughly parallel the distribution of these viruses in human infections. However, there are exceptions.

Virová hepatitida E

- přichází v ČR do úvahy jednak jako importovaná nákaza z rozvojových zemí, narůstá však i počet nálezů získaných v tuzemsku
- přenos kontaminovanou pitnou vodou nebo potravinami (zejména vepřové maso)
- velmi **těžký průběh v těhotenství** (mortalita nad 20 %)
- zda existuje po prodělané VH E doživotní imunita není zatím známo
- u imunosuprimovaných osob je možnost i chronické infekce (vzácně)

Sérologie V H E

