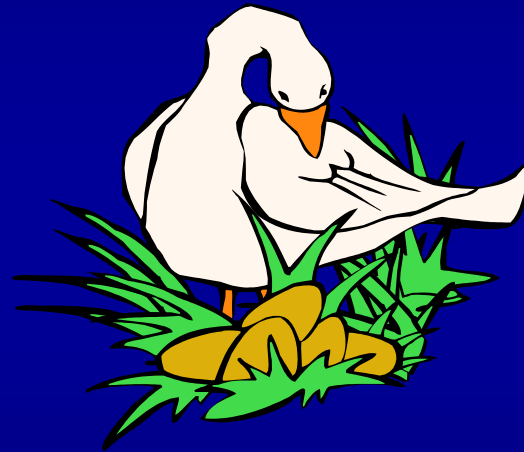


# Virové hepatitidy



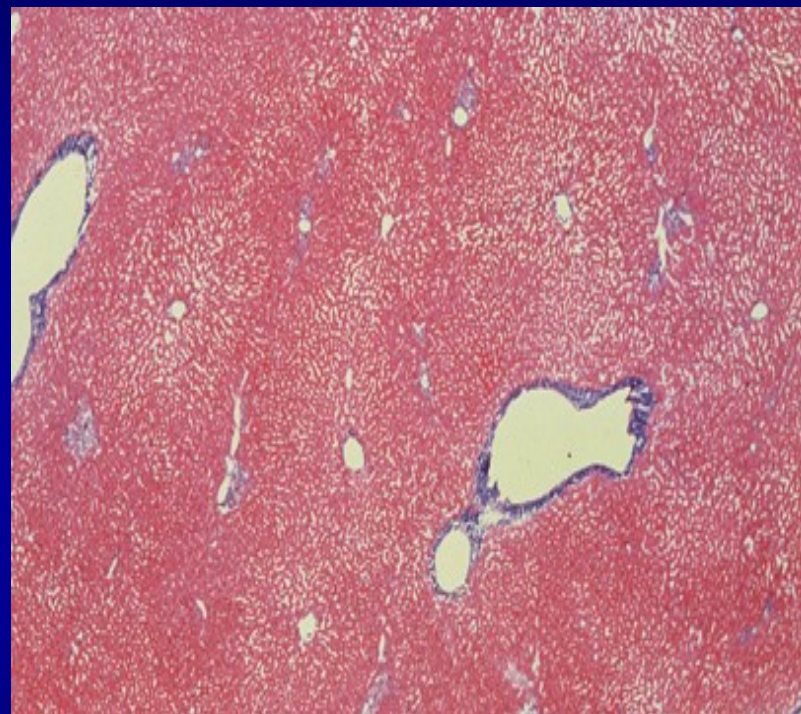
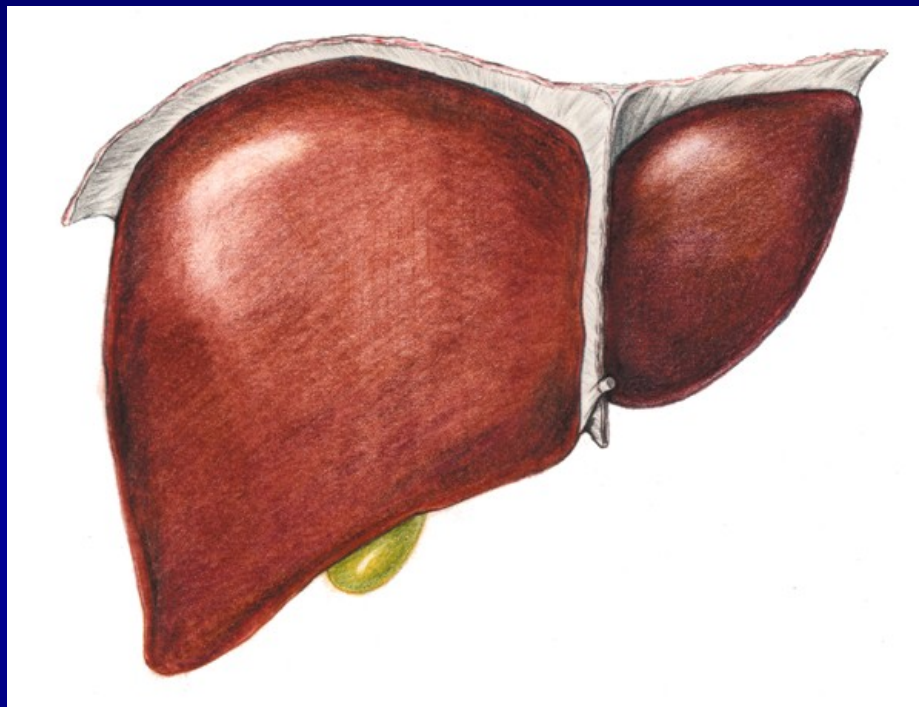
Prof. MUDr. Petr Husa, CSc.

Klinika infekčních chorob, LF MU a FN Brno

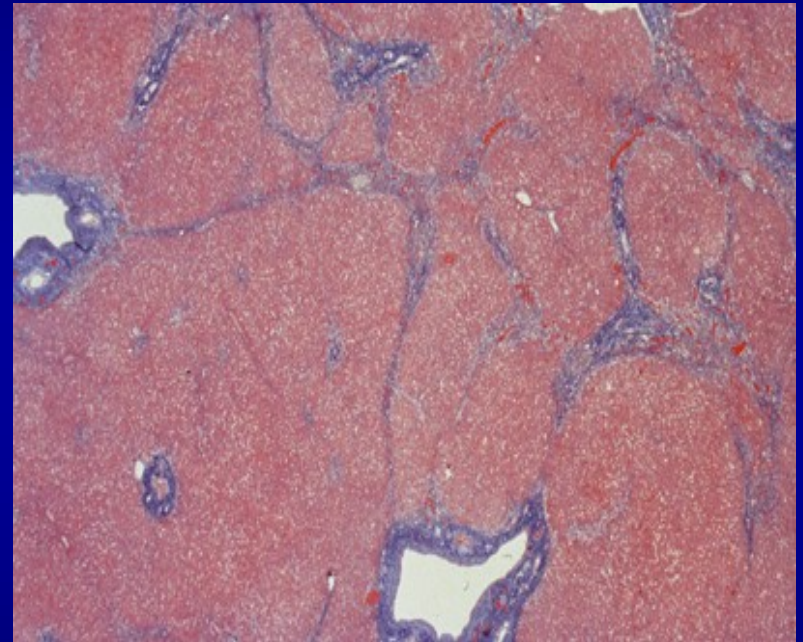
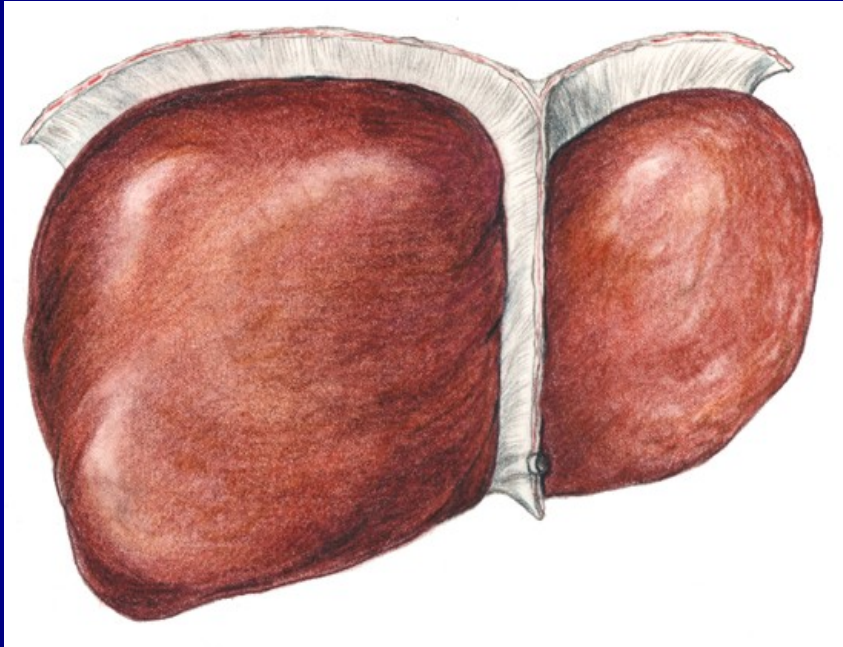
# Rozdělení virových hepatitid

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

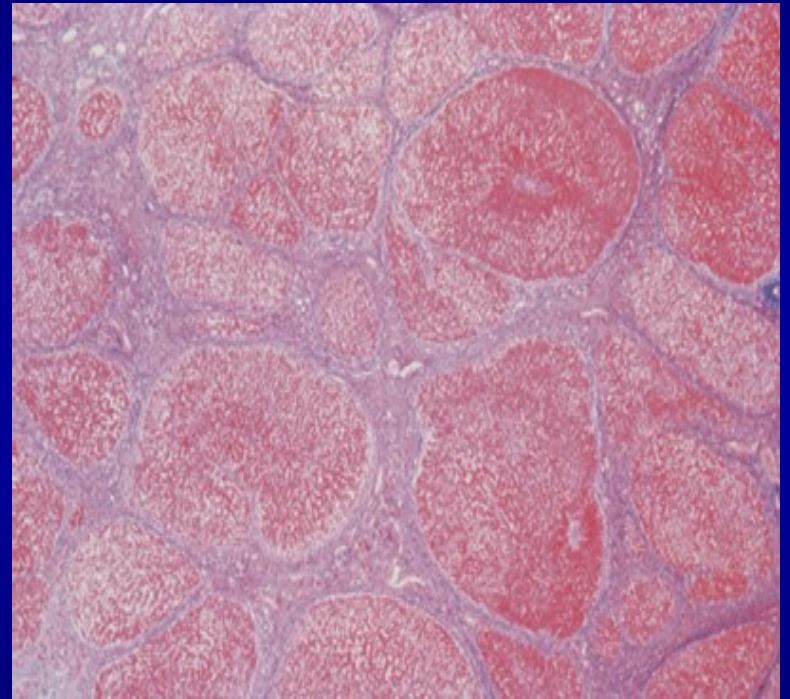
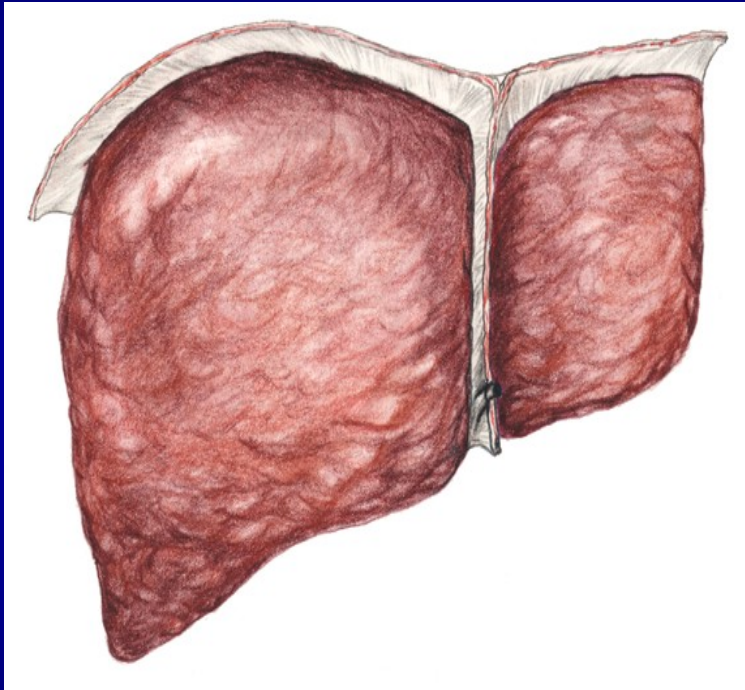
# Zdravá játra



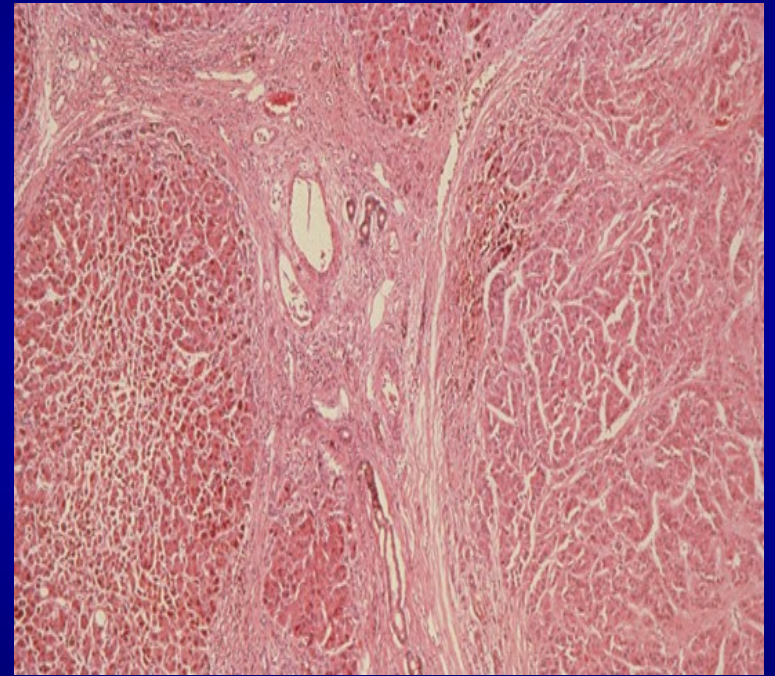
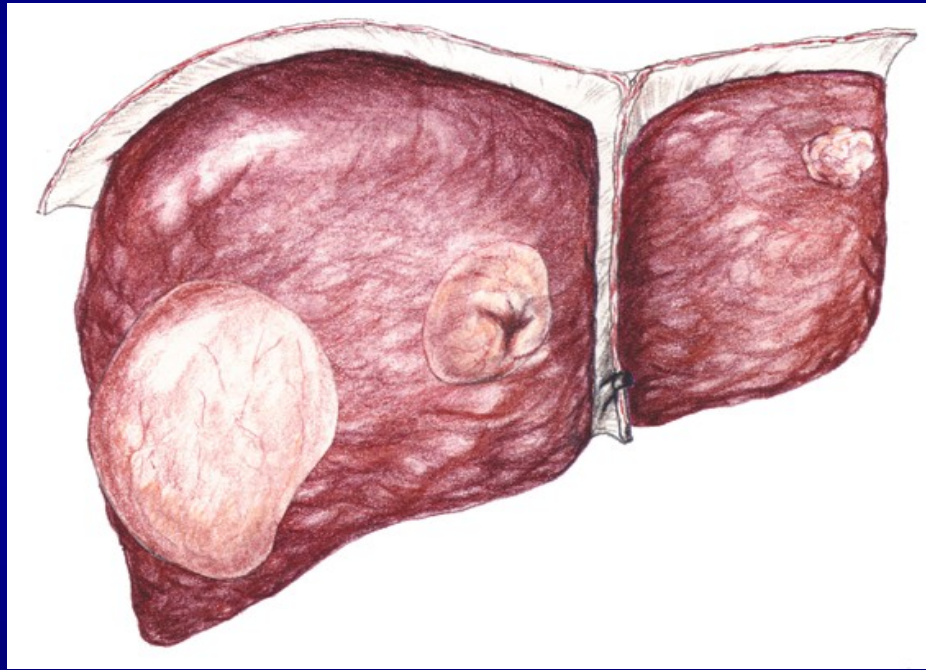
# Jaterní fibróza



# Jaterní cirhóza



# Karcinom jater





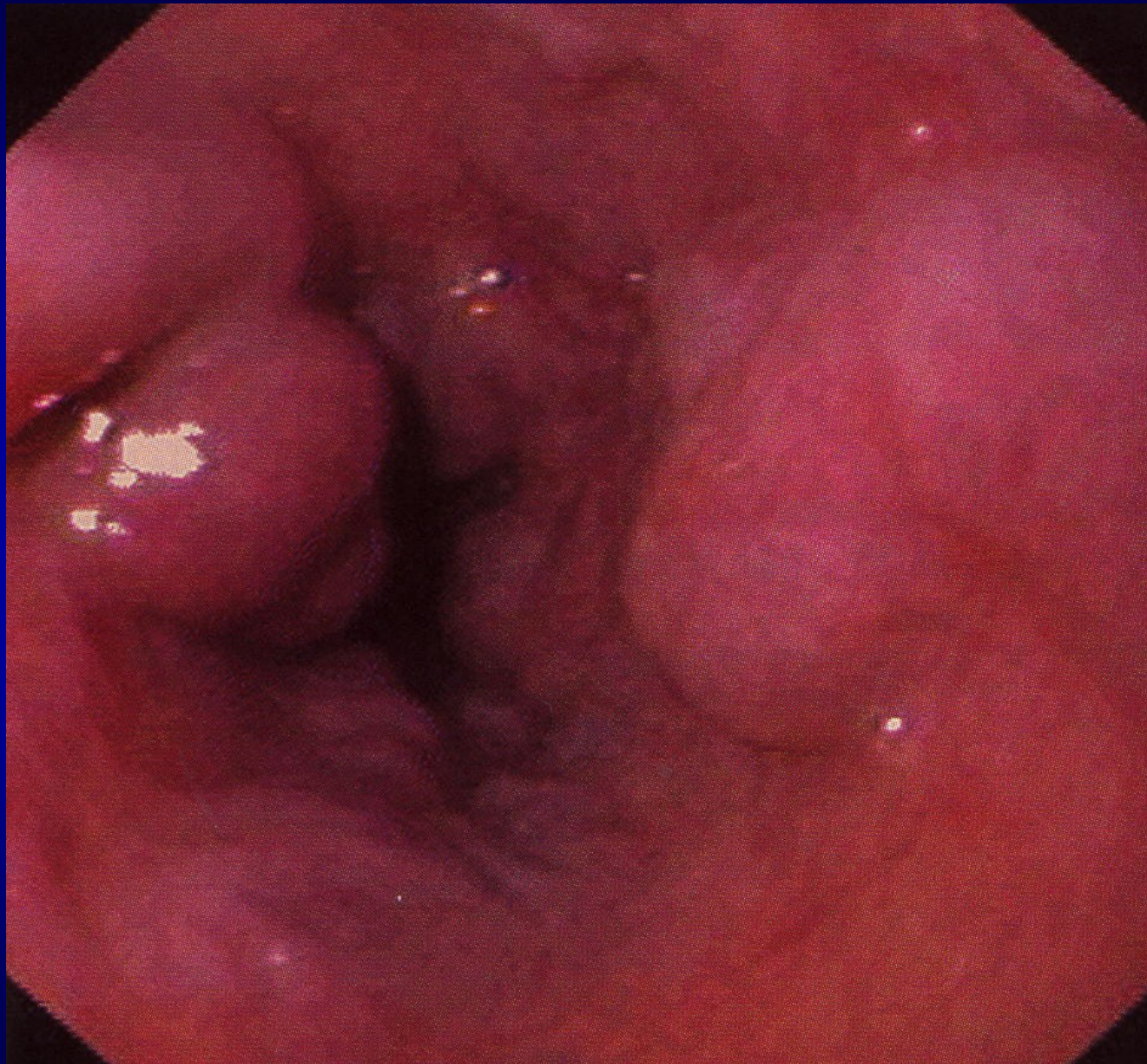


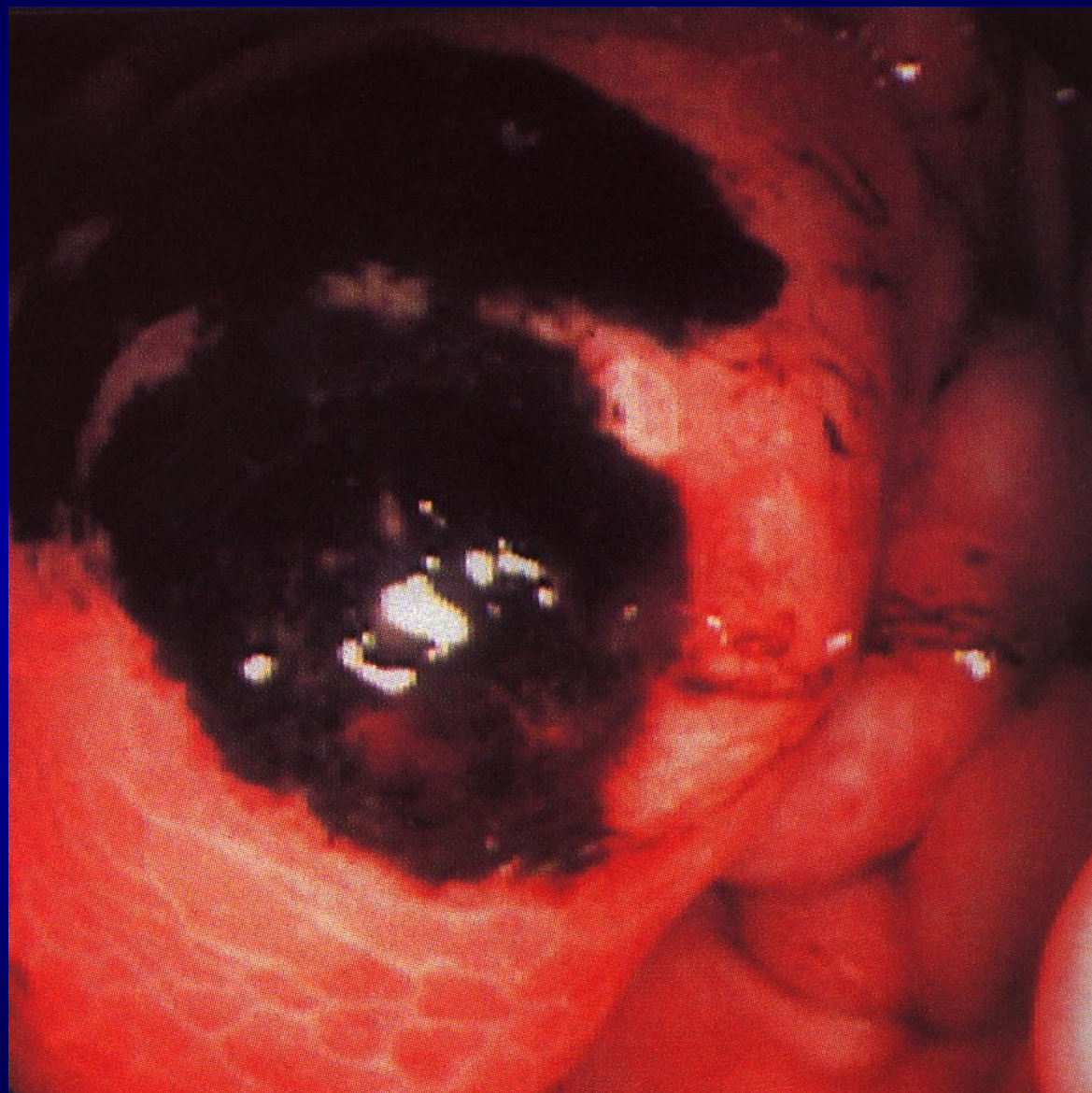












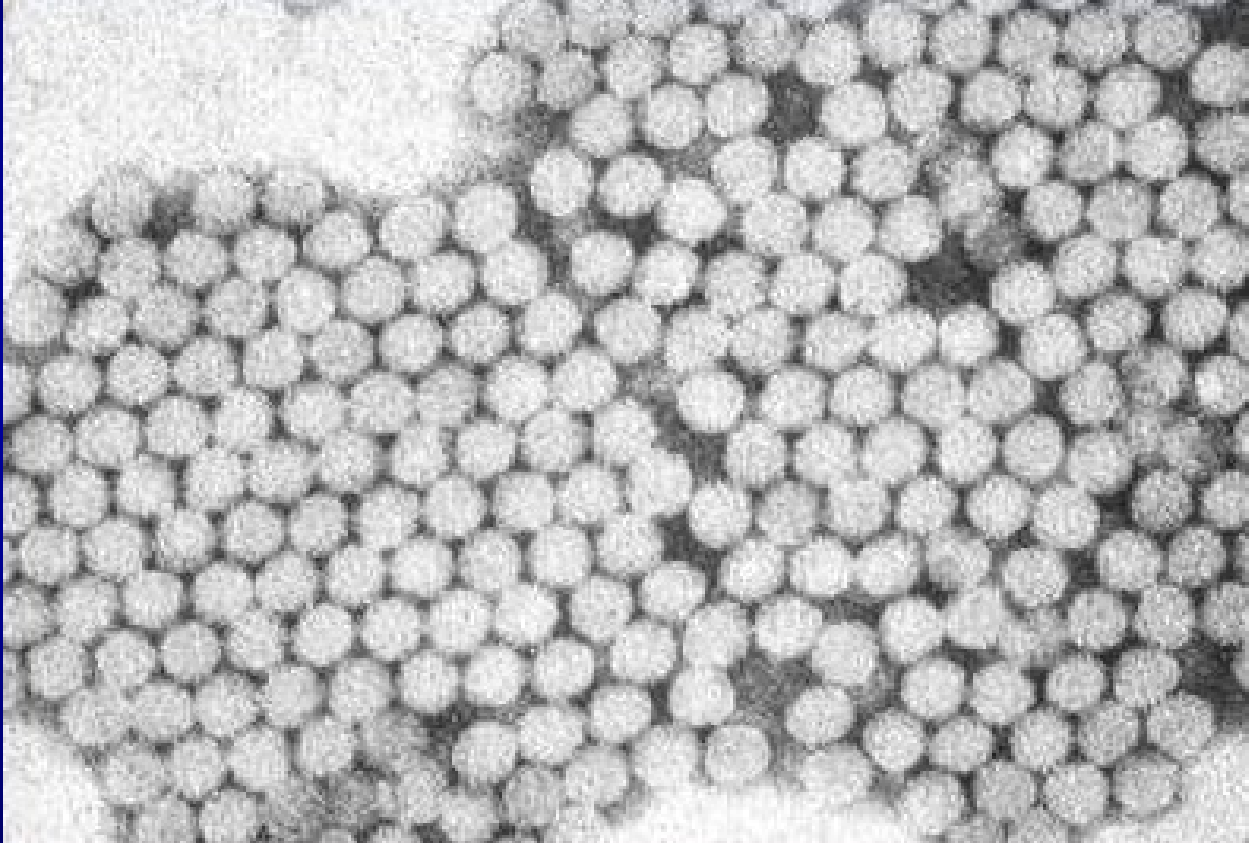


# Virové hepatitidy v ČR 2001-2010

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
<b>VHA</b>	325	127	114	70	322	132	128	1648	1104	862
<b>VHB</b>	457	413	370	392	361	307	307	306	247	244
<b>VHC</b>	798	858	846	868	844	1022	980	974	836	708
<b>VHE</b>	13	12	21	36	37	35	43	65	99	72

	<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

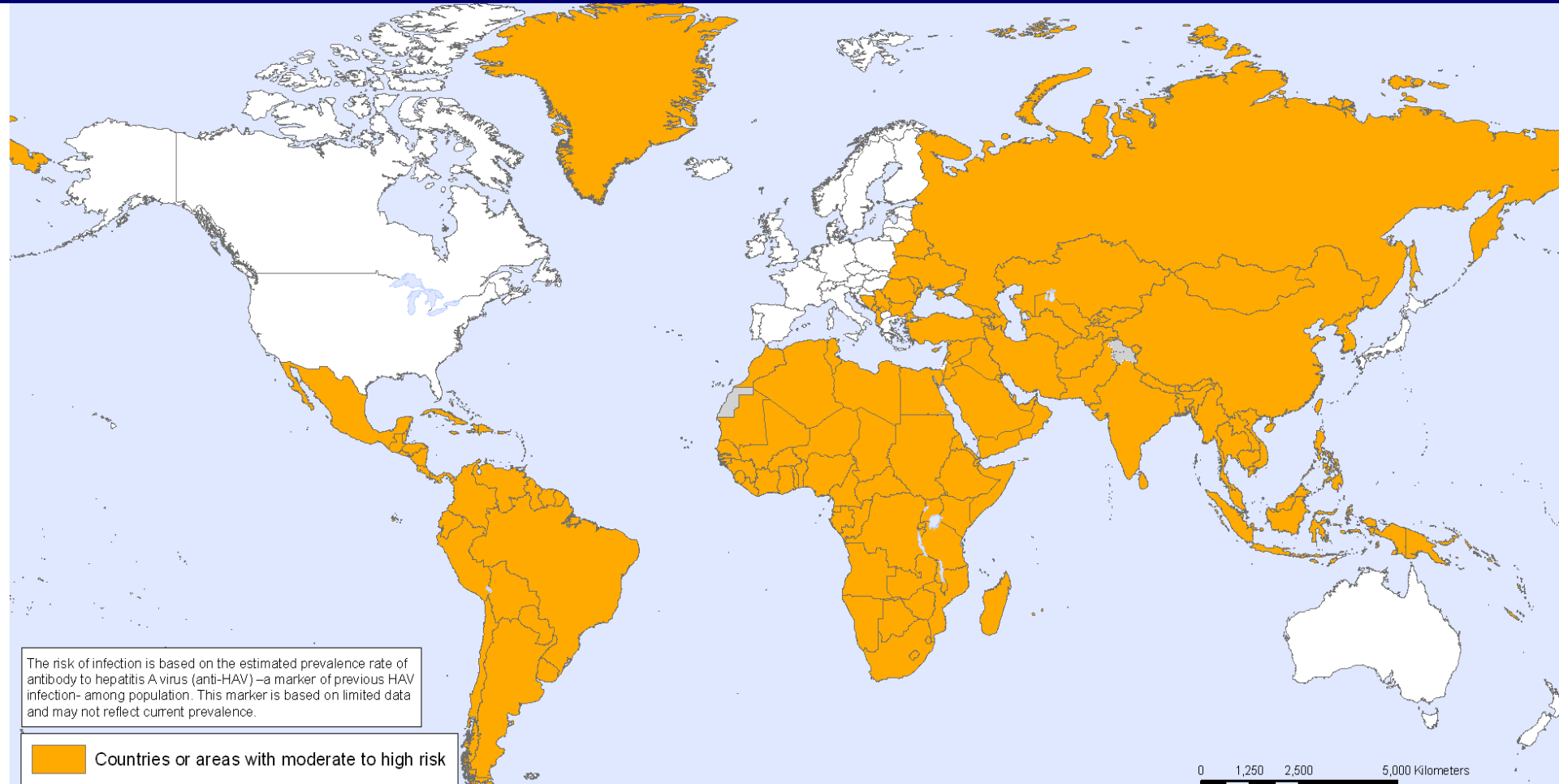
# Virus hepatitidy A



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

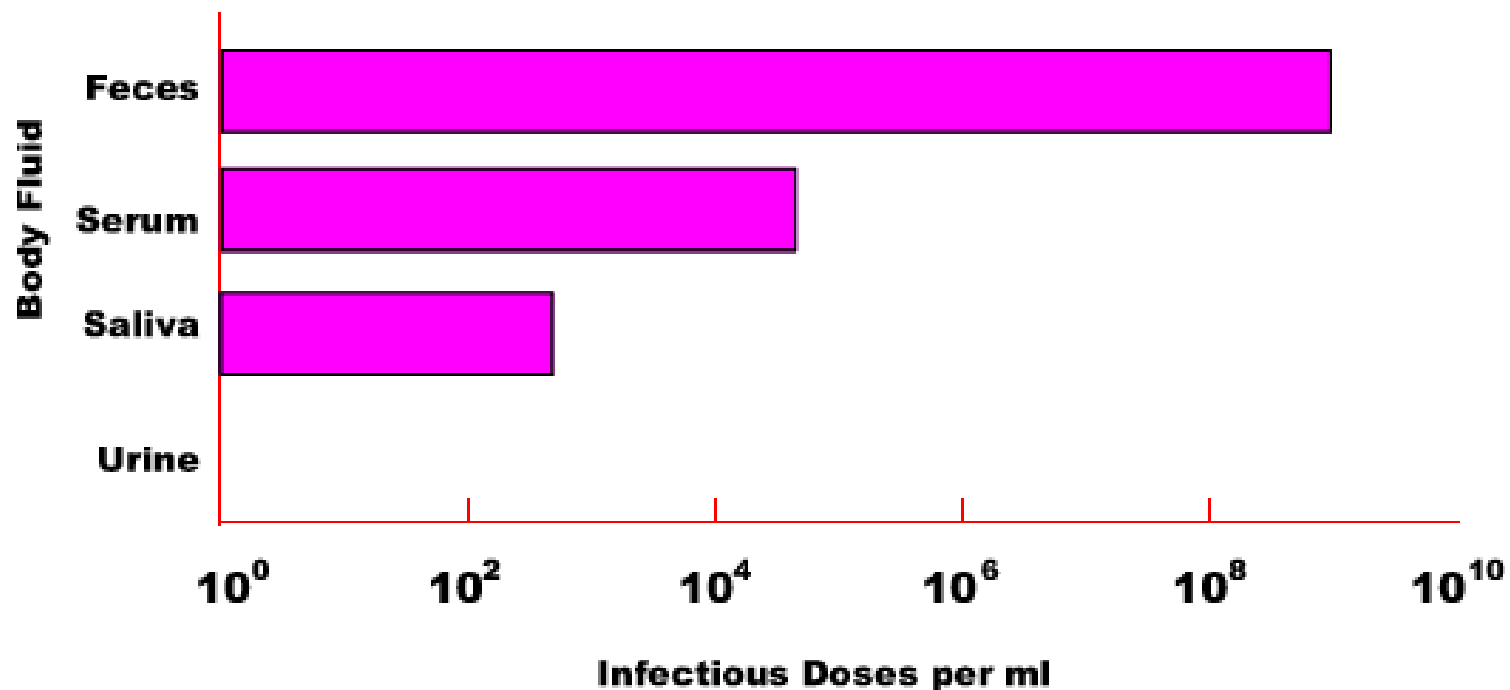


# Globální výskyt hepatitidy A

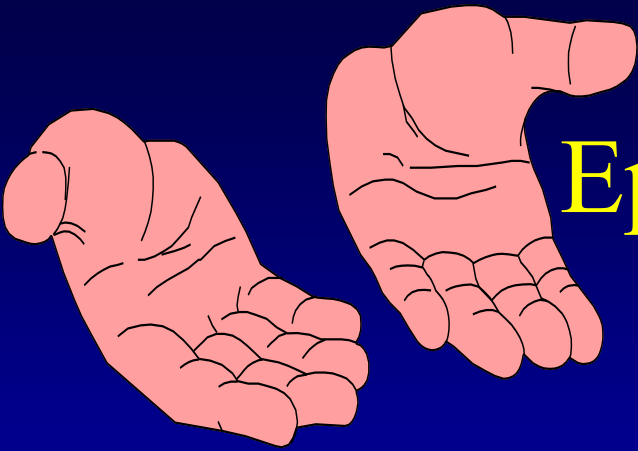


Zdroj: WHO 2008

# 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

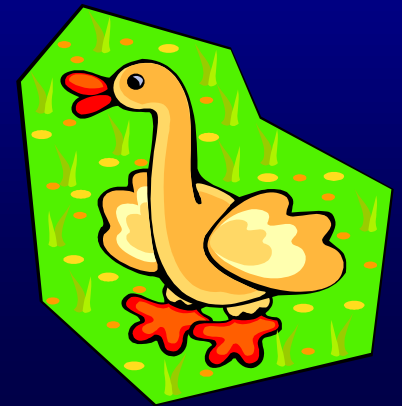
- fekálně-orální cesta přenosu je rozhodující
  - ✓ znečištěné ruce nebo předměty denní potřeby
  - ✓ kontaminovaná pitná voda
  - ✓ kontaminované potraviny
  - ✓ parenterální nebo sexuální přenos je výjimečný
- možnost vakcinace

# VH A – význam, klinika

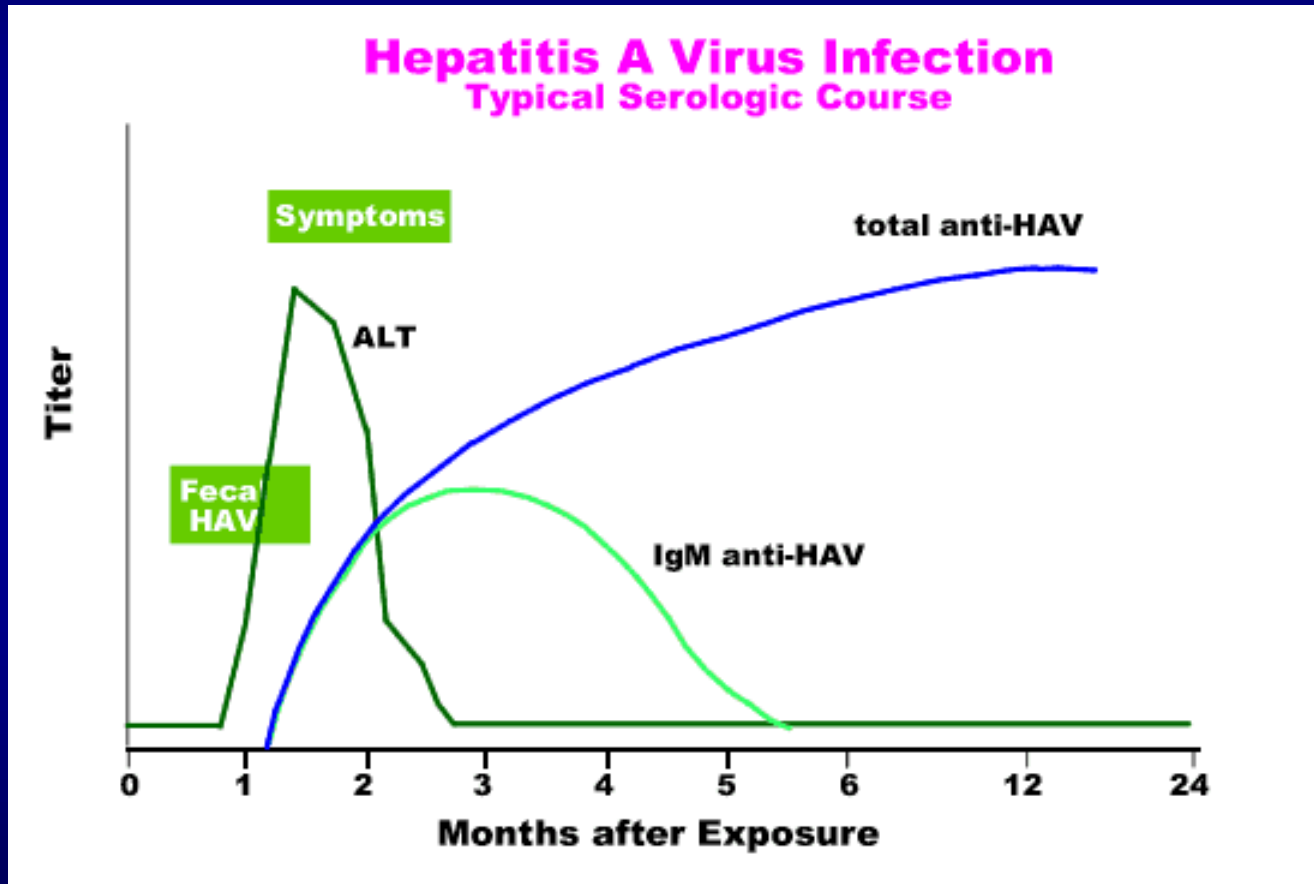
- **epidemie VH A** pronásledují člověka od nepaměti, zejména v souvislosti s válečnými konflikty nebo přírodními katastrofami
- **největší známá epidemie** – Šanghaj (1988) - více než 310 tisíc osob (konzumace sladkovodních měkkýšů)
- ročně je **celosvětově** hlášeno asi 1,5 milionu klinicky manifestních 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

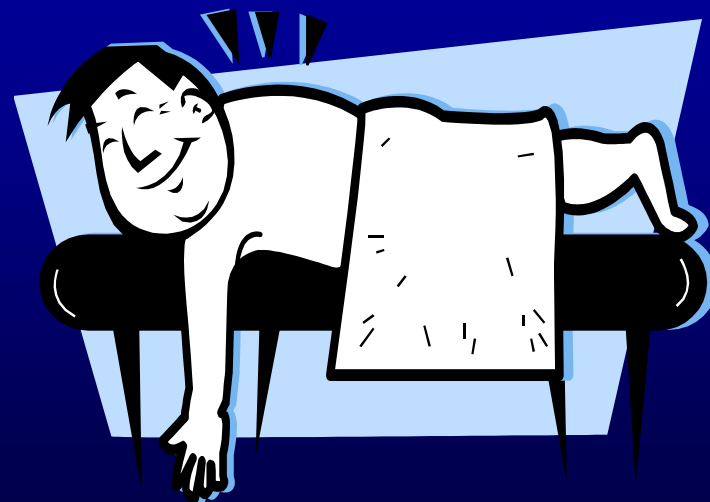


# Sérologické nálezy u VH A

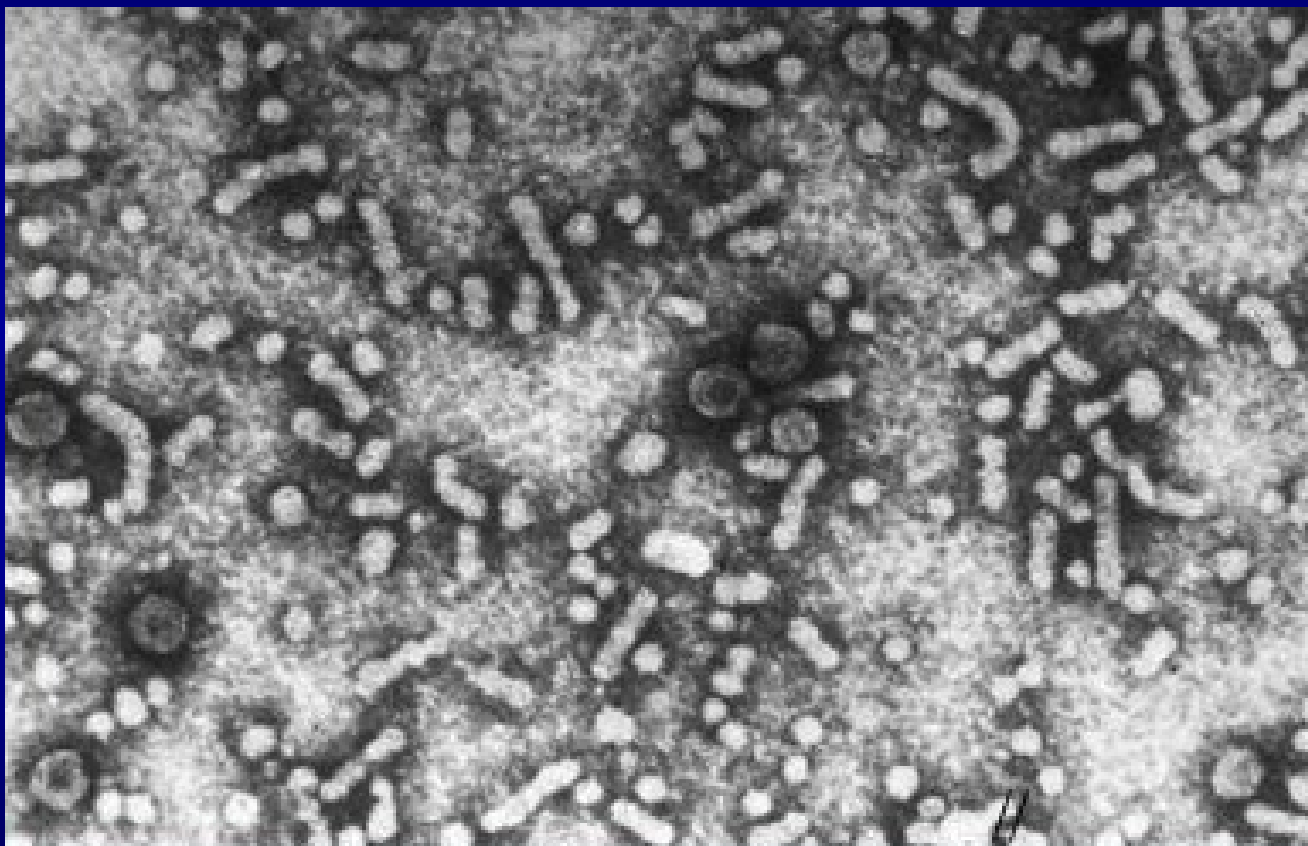


# Léčba akutních virových hepatitid

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



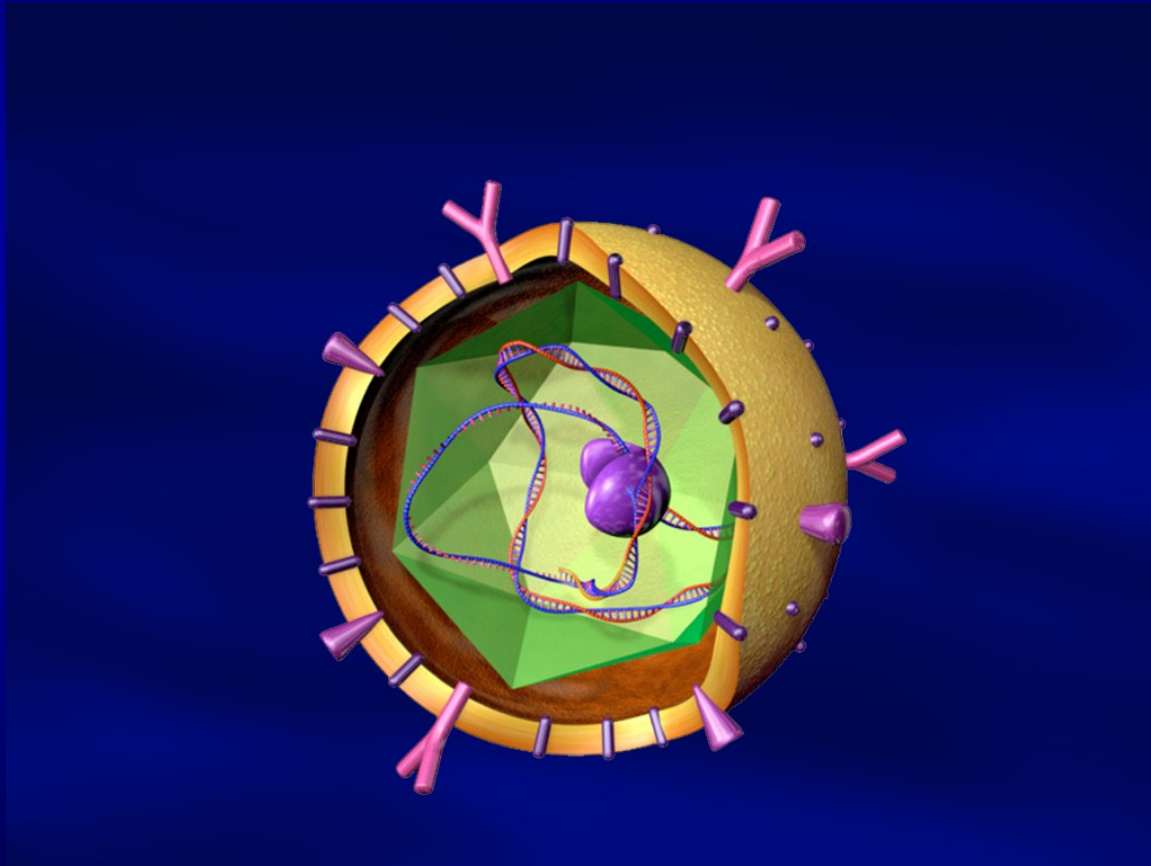
# Virus hepatitidy B



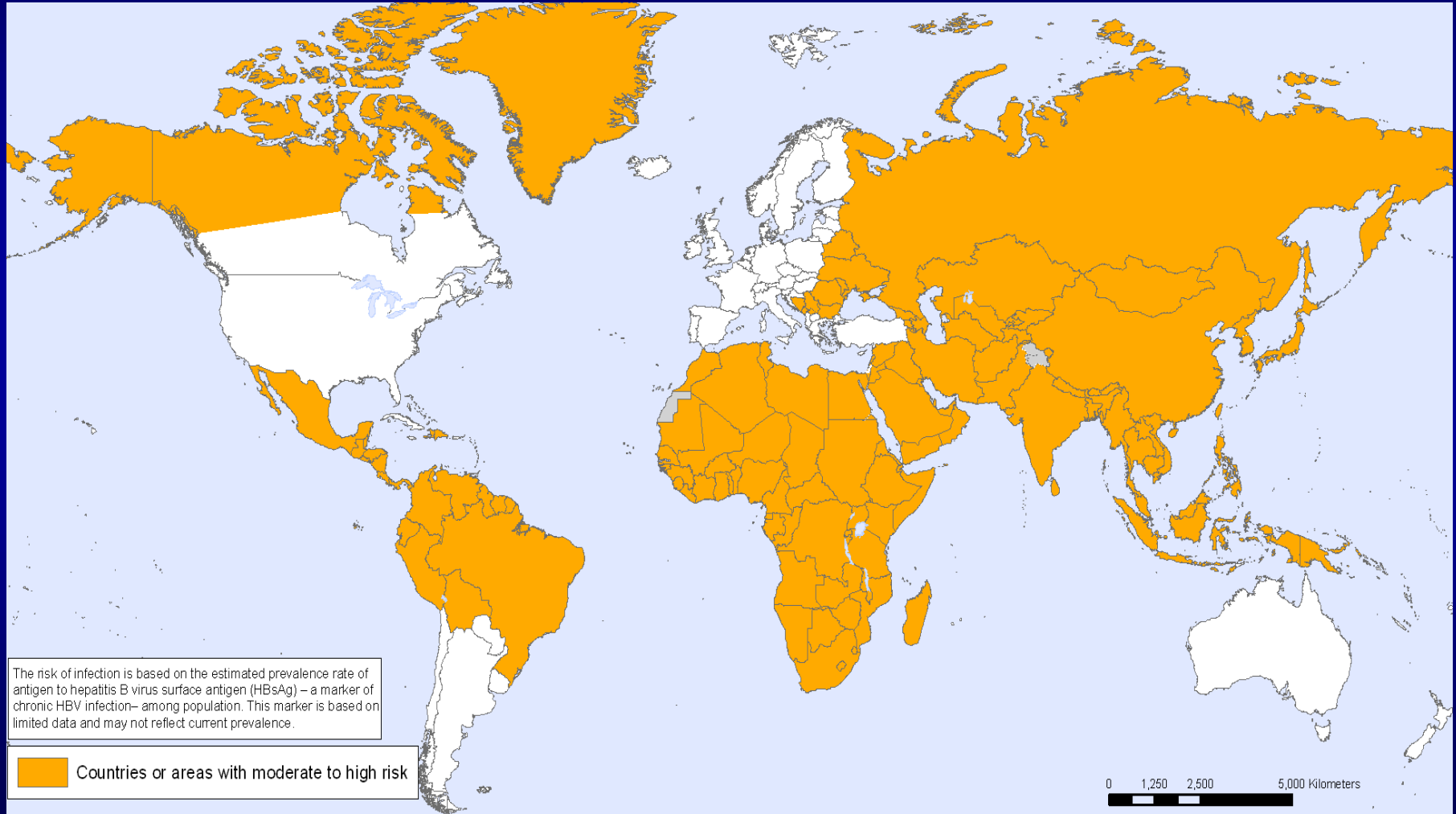
čeleď *Hepadnaviridae*, obalený DNA, 42 nm



# Virus hepatitis B



# Globální výskyt chronické infekce HBV

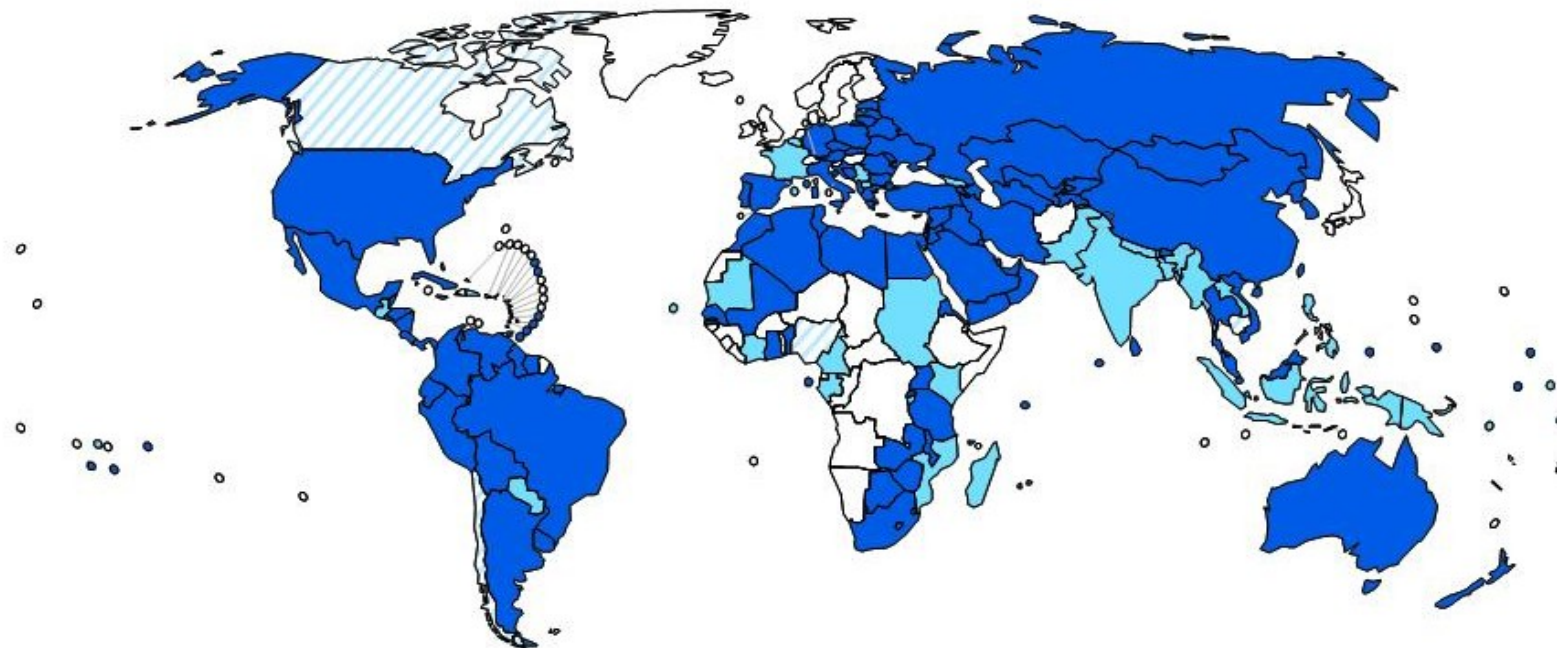


# Virová hepatitida B ve světě

- 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 –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.



# 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

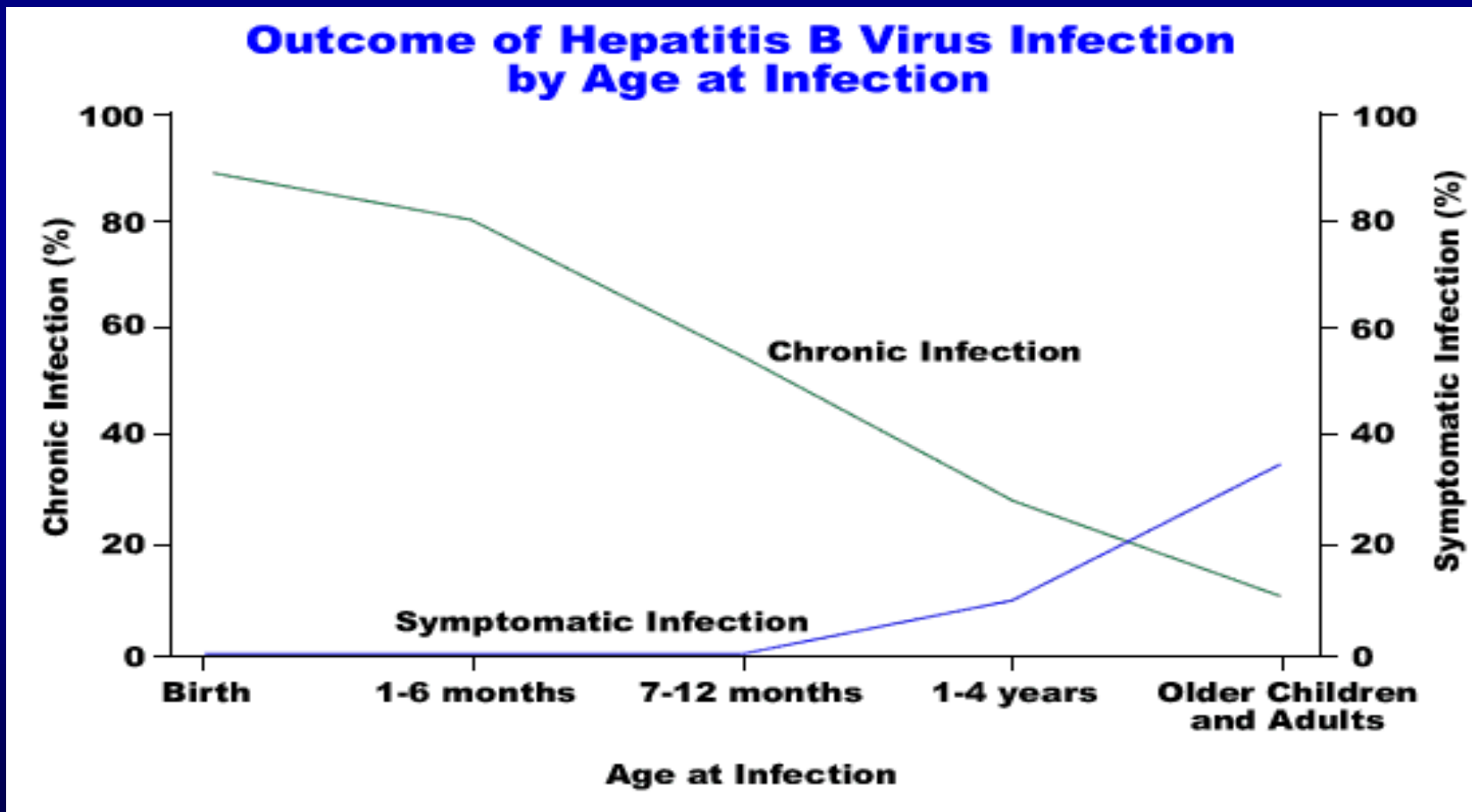


# Klinický obraz VH B

- **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



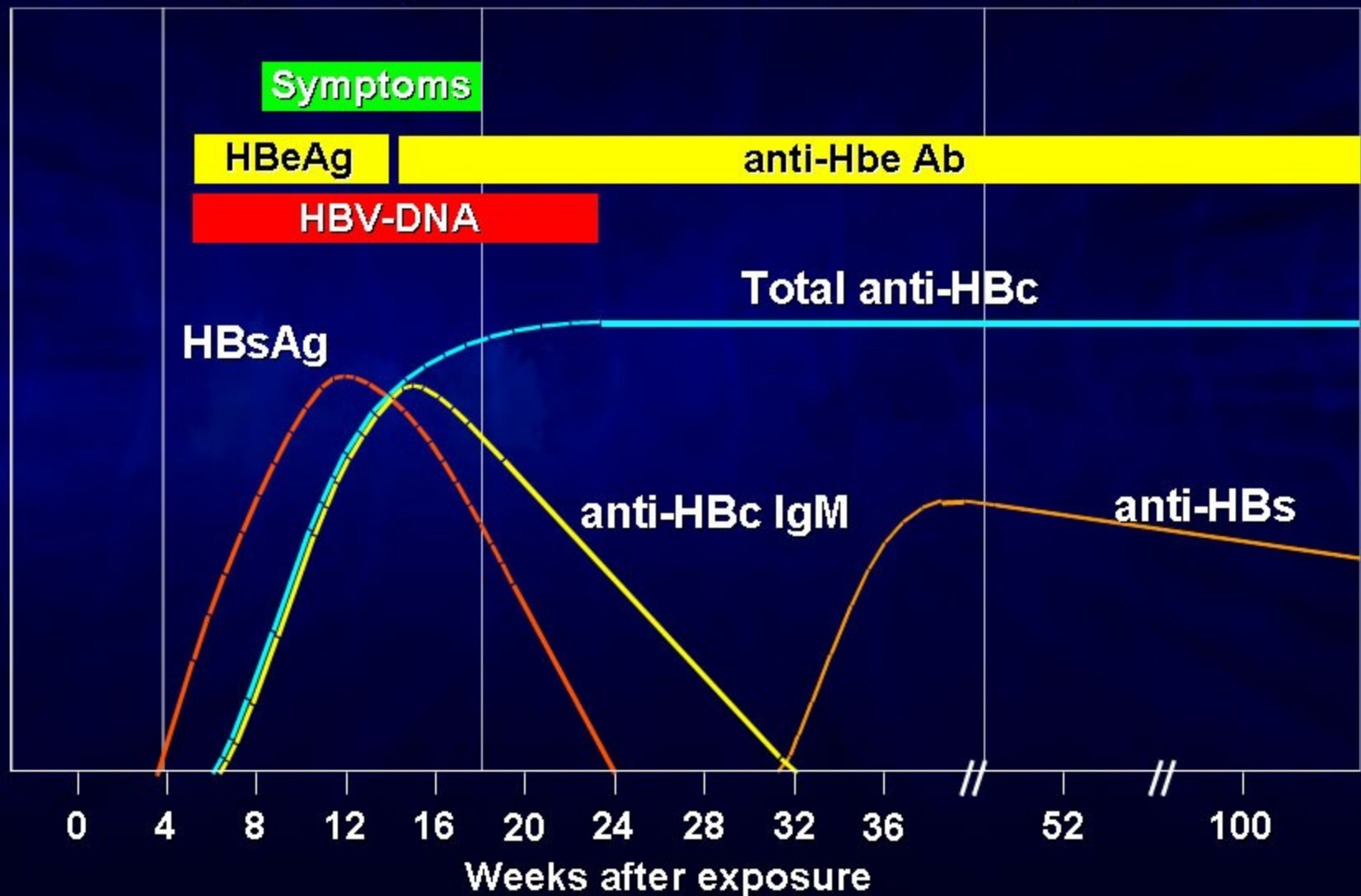
# Acute Hepatitis B

Incubation  
4-12 weeks

Acute infection  
(2-12 weeks)

Early recovery  
(12-24 weeks)

Recovery  
(24-48 weeks)



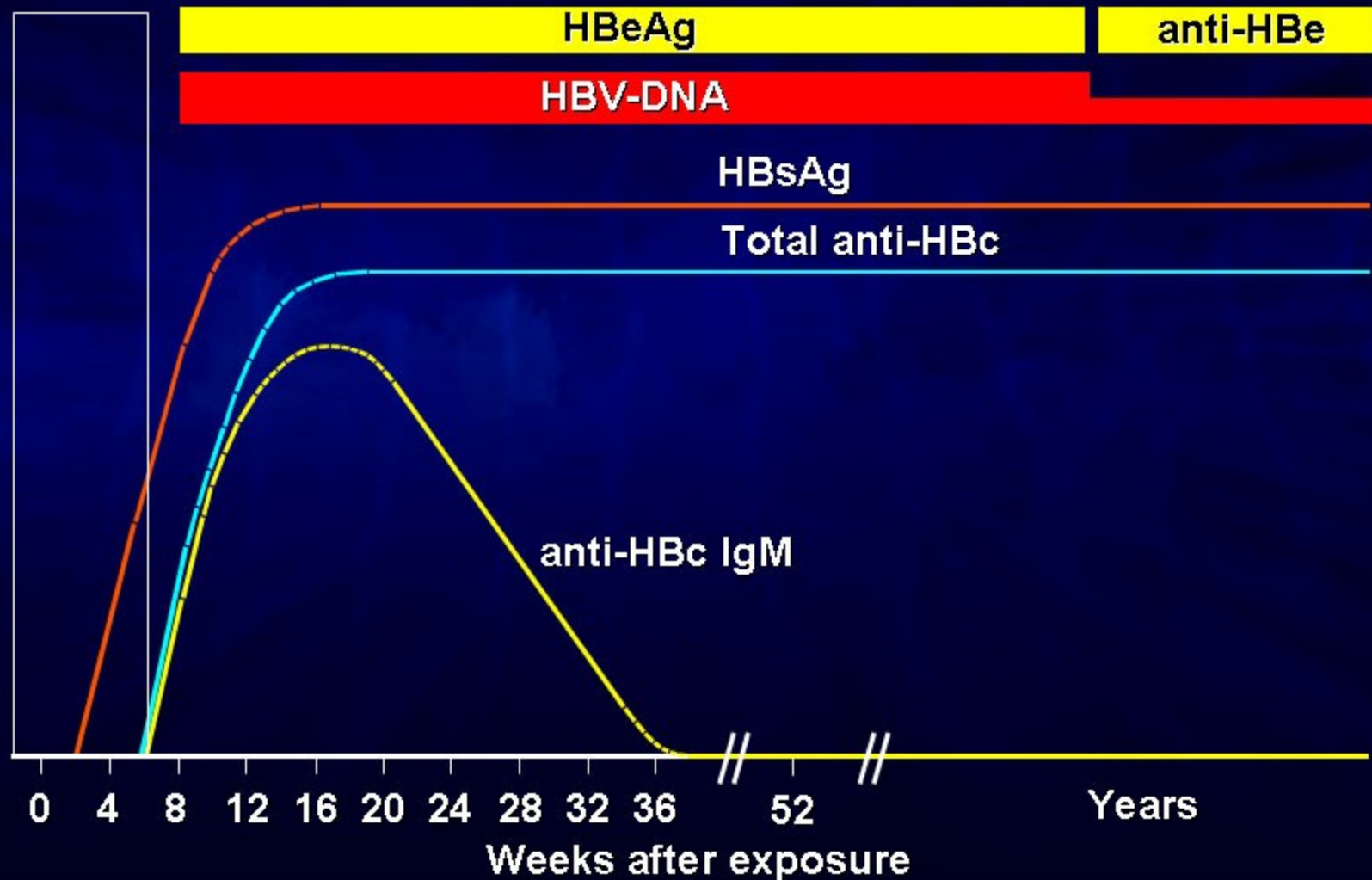


# Chronic Hepatitis B (HBeAg+)

Incubation  
(4-12 wk)

Acute  
(6 months)

Chronic  
(Years)

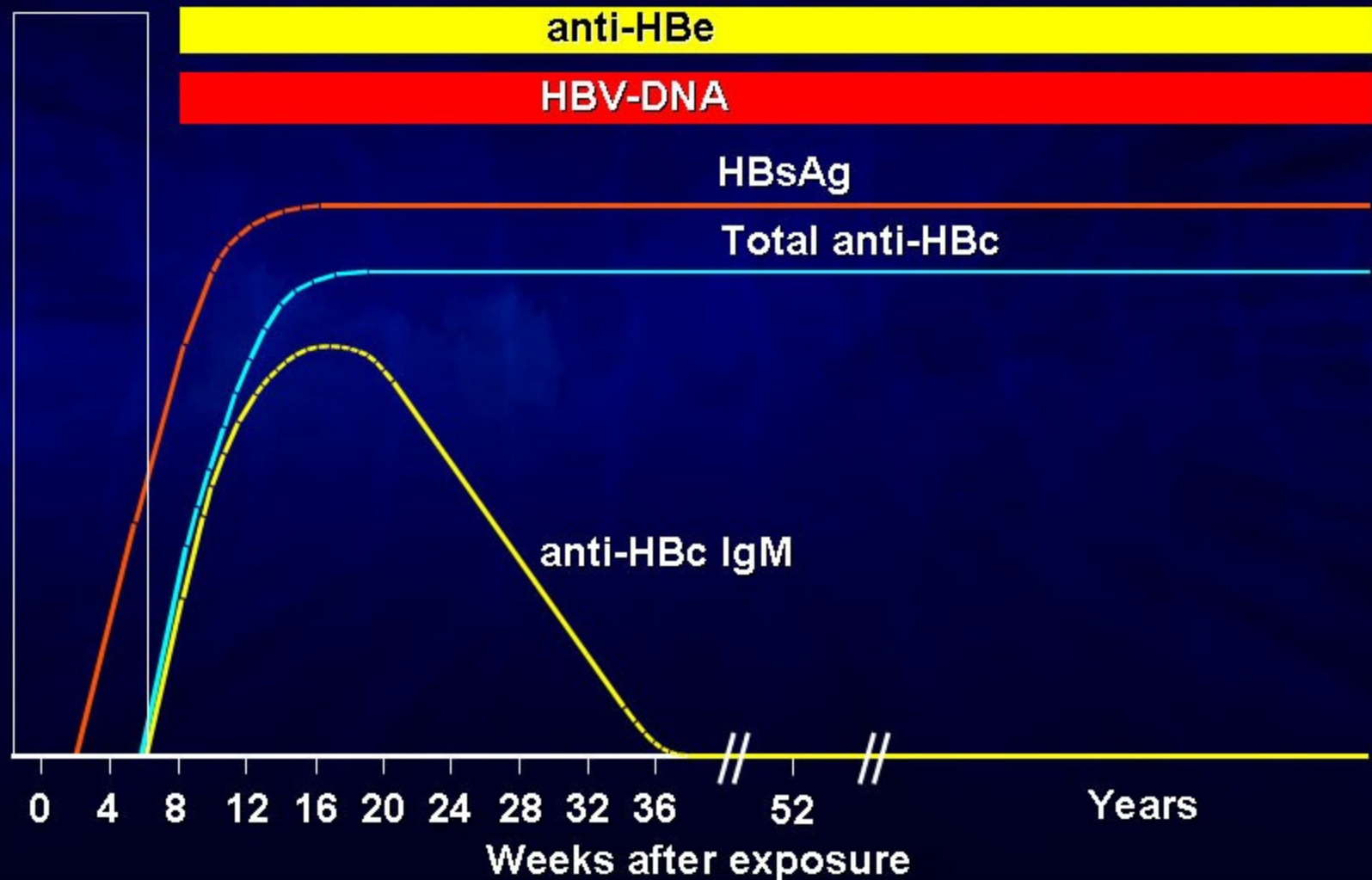


# Chronic Hepatitis B (HBeAg-)

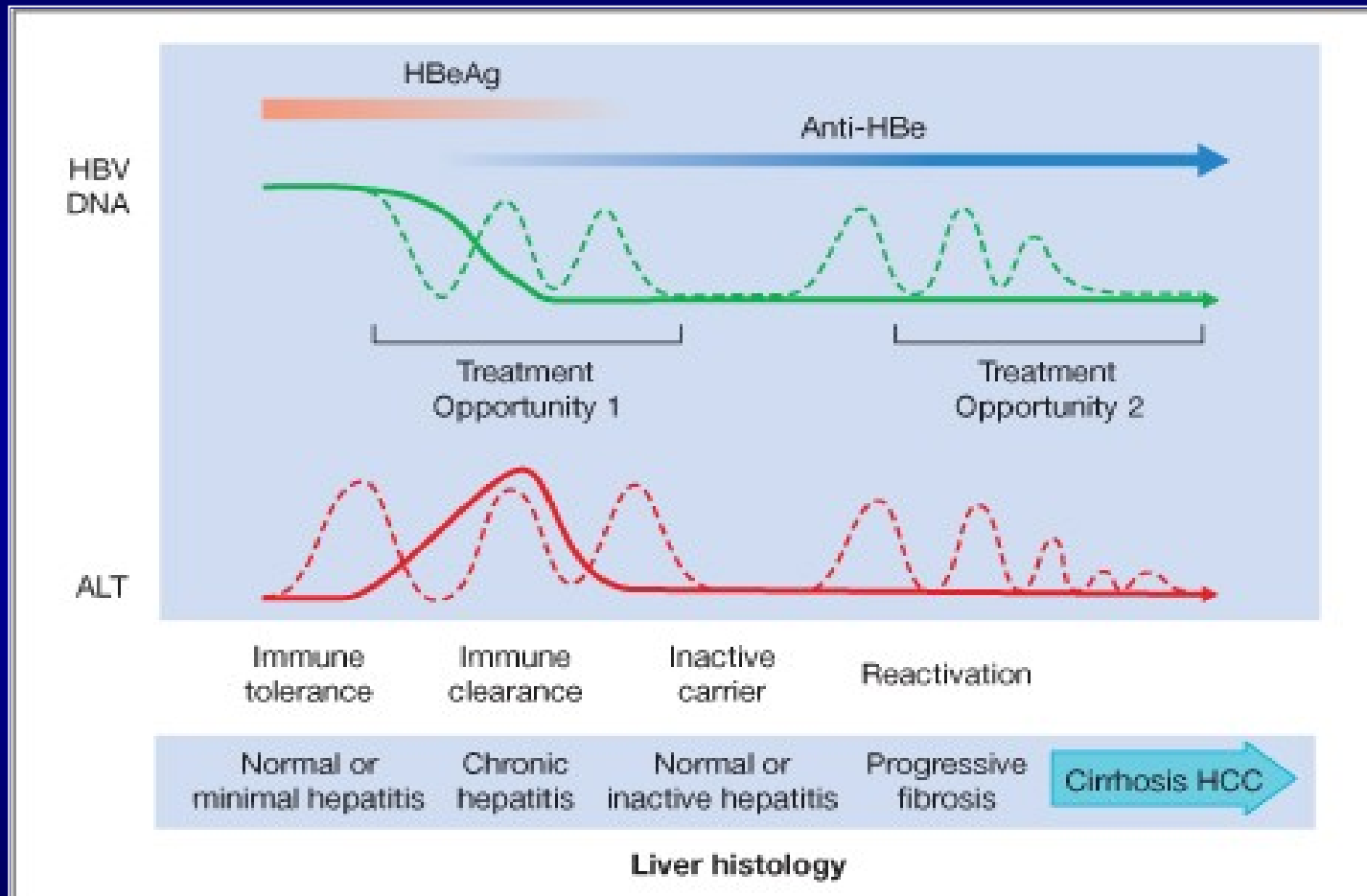
Incubation  
(4-12 wk)

Acute  
(6 months)

Chronic  
(Years)



# Přirozený vývoj chronické infekce HBV



# Léčba hepatitidy B

**Těžká protražovaná nebo fulminantní akutní  
VH B**

Hlavní cíl: zábrana vzniku jaterního selhání a  
nutnosti transplantace jater

# Těžká protrahovaná 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 hepatitidou – většinou srovnání s historickými daty
- 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

## **Chronická hepatitida B**

Hlavní cíl: prodloužit délku života a zlepšit jeho kvalitu prostřednictvím prevence progresu do jaterní cirhózy, vzniku dekompenzace cirhózy a HCC



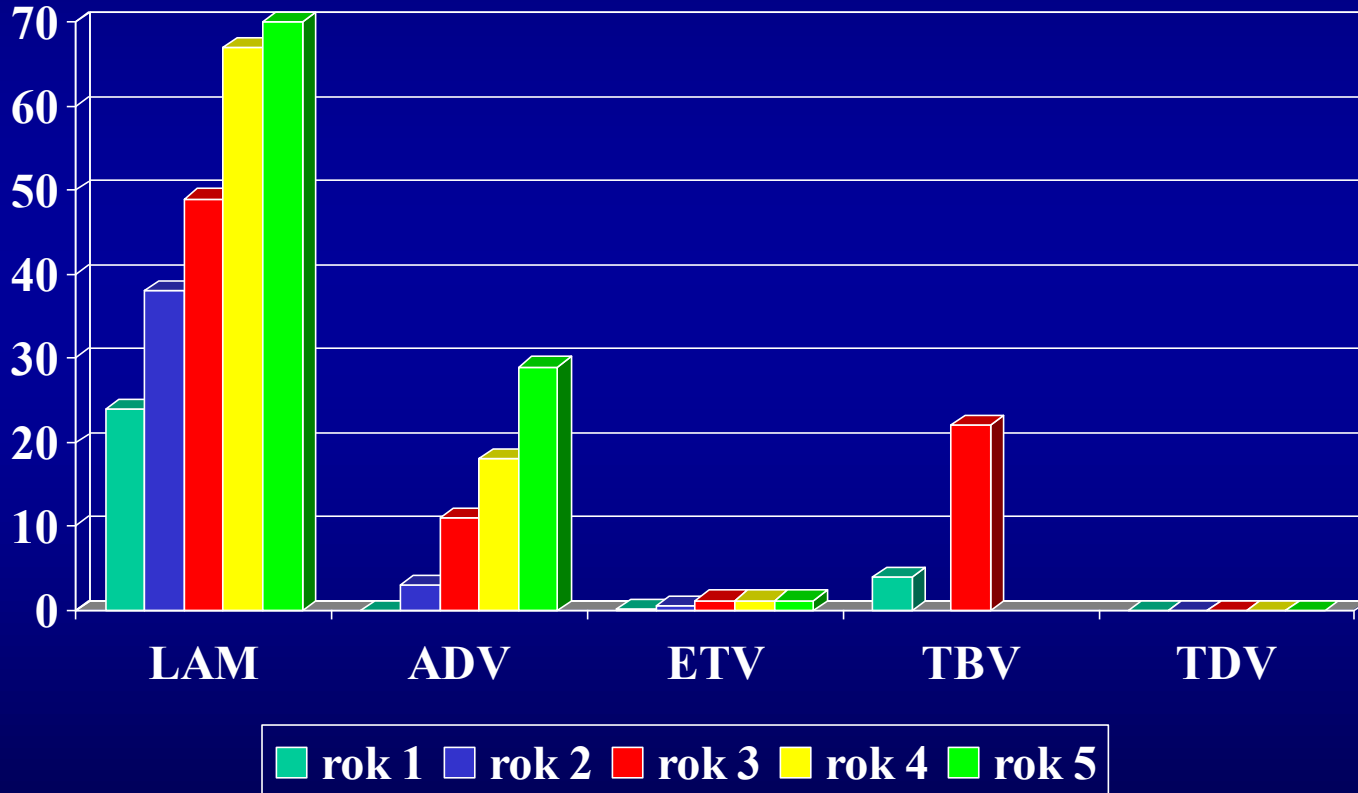
## Současné možnosti léčby chronické hepatitidy B



- pegylovaný interferon alfa-2a (180  $\mu$ 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)



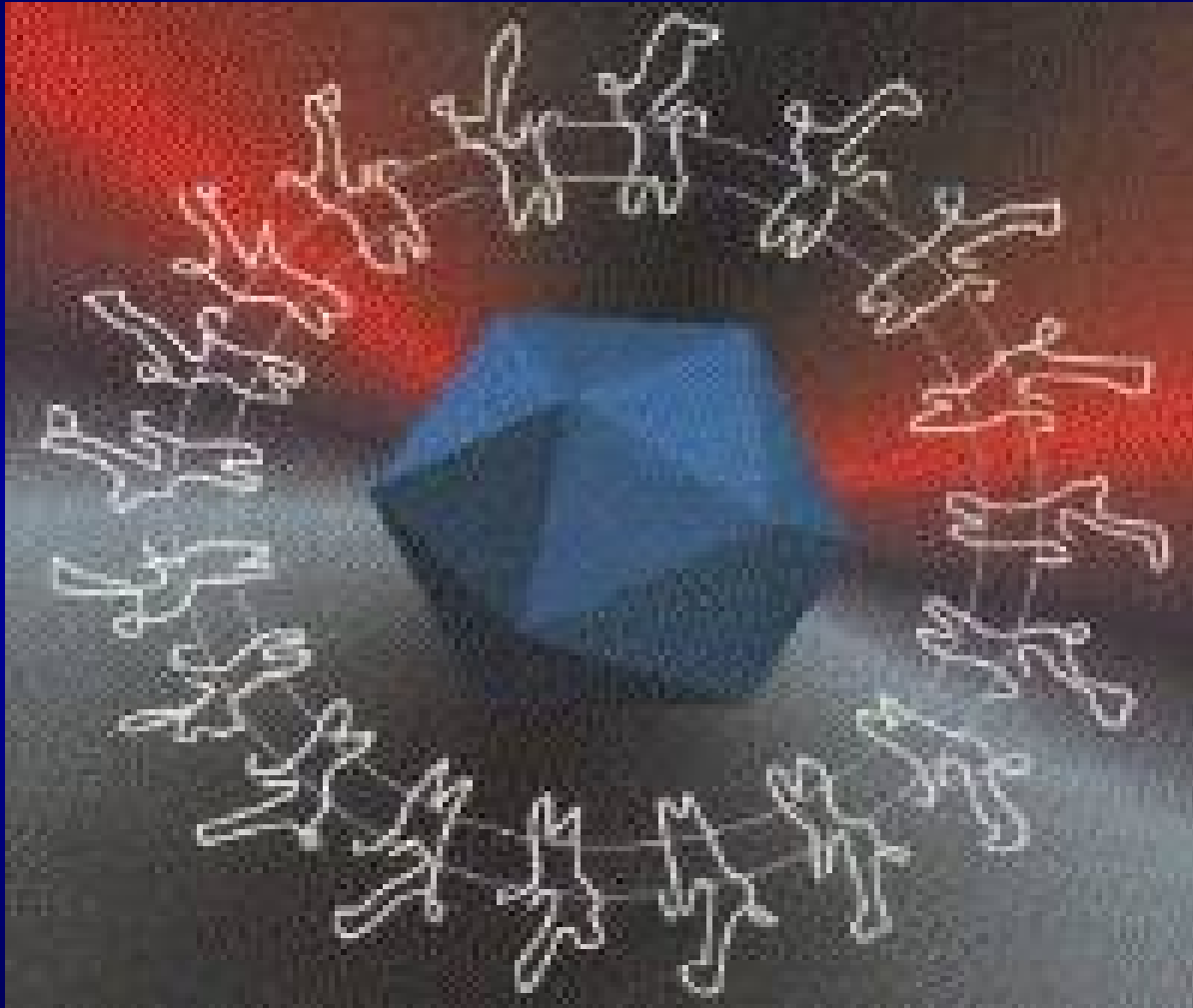
# Nárůst rezistence během léčby NA



Studie měly různý design a různé cíle léčby

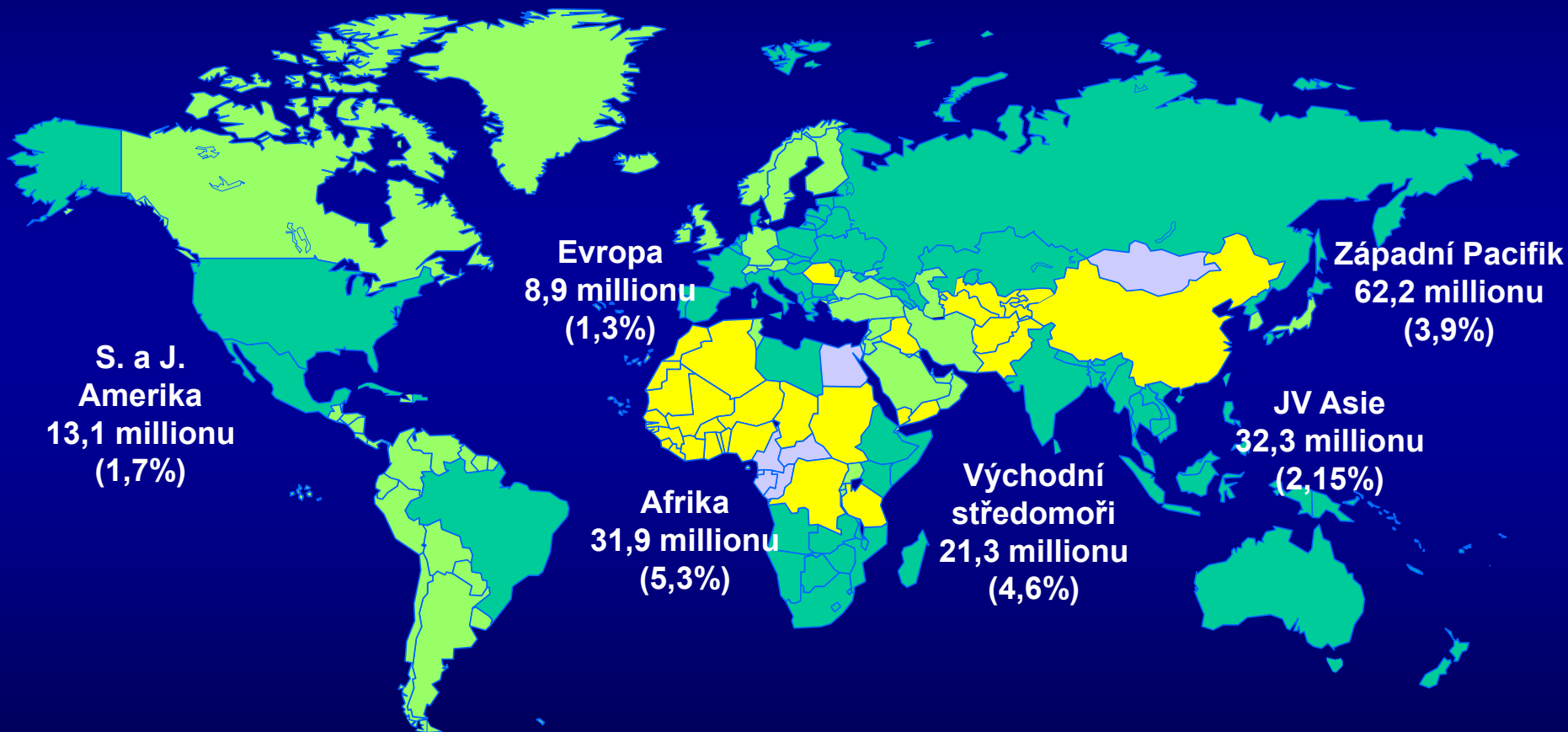
*EASL 2009, ČHS/SIL 2009*

# Virus hepatitidy C



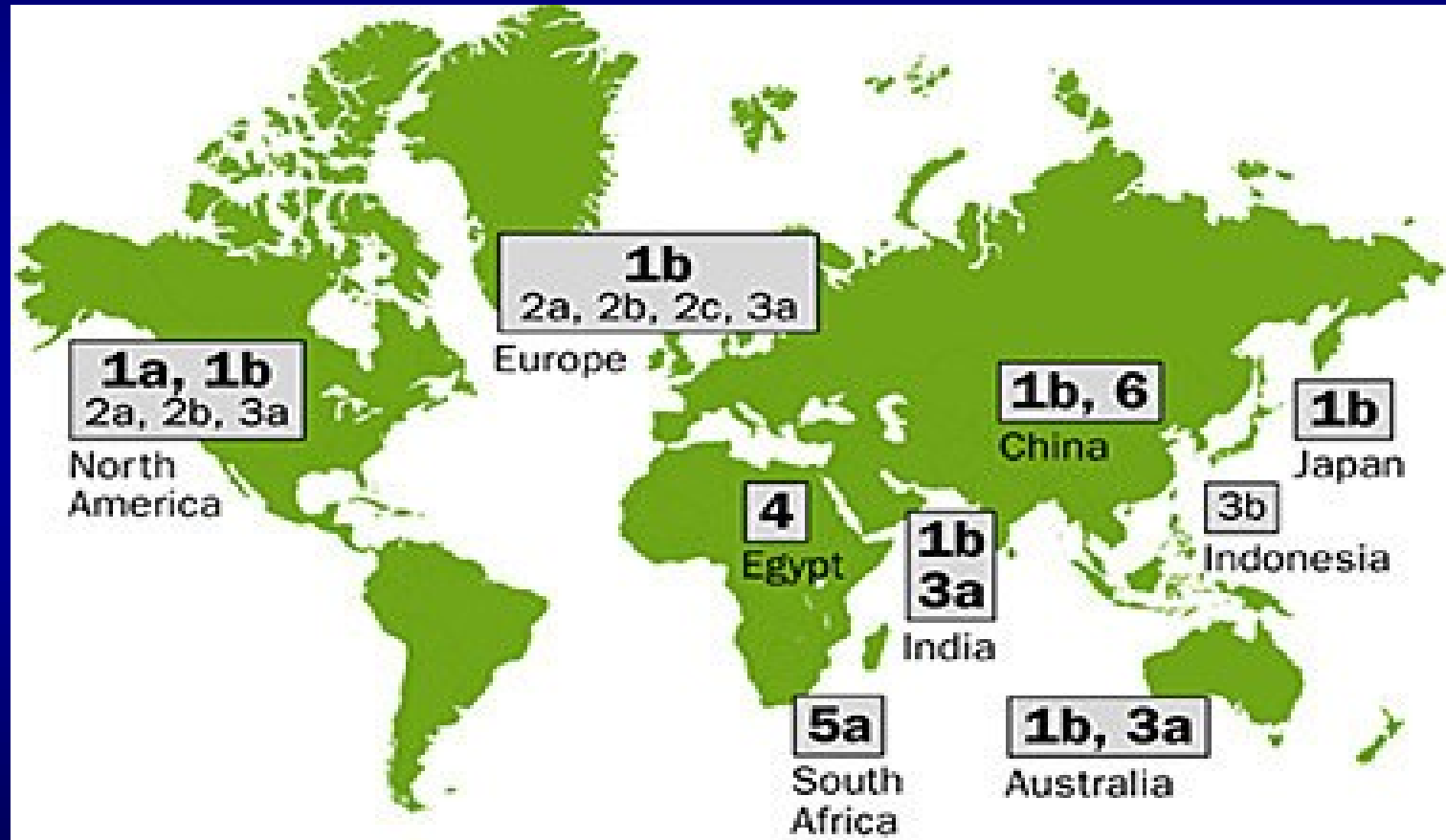
Čeľeď *Flaviviridae*, rod *Hepacivirus*, obalený RNA virus 60 nm

# 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

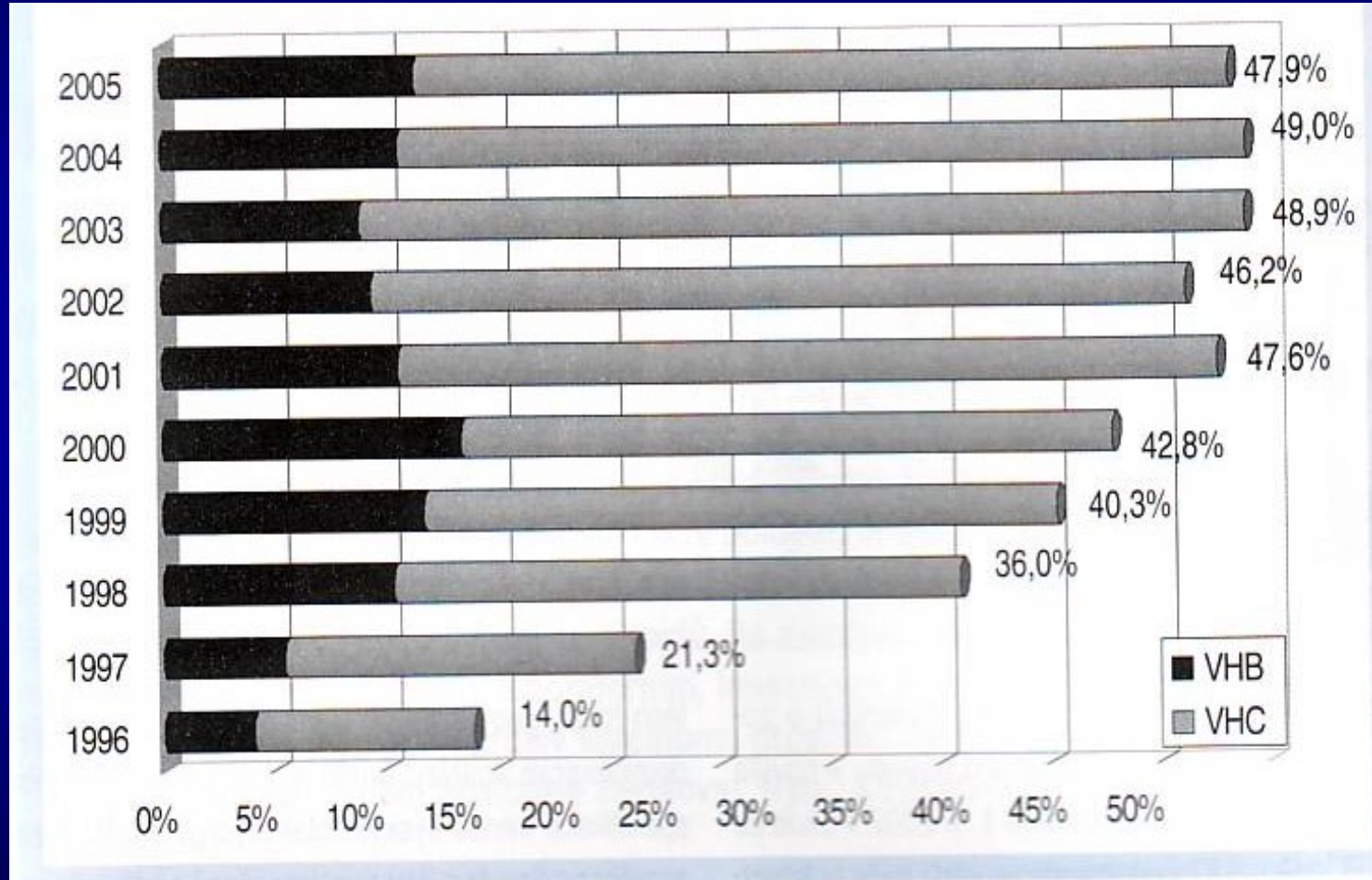
- **velký globální zdravotnický problém**
- ✓ asi 3% světové populace chronicky infikována
- ✓ v rozvinutých zemích tvoří asi 20 % všech akutních VH, 70 % chronických VH, 40 % cirhóz, 60 % karcinomů jater a indikace k 30 % transplantací jater
- **v České republice**
- ✓ prevalence podle výsledků sérologických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

# Epidemiologie hepatitidy C

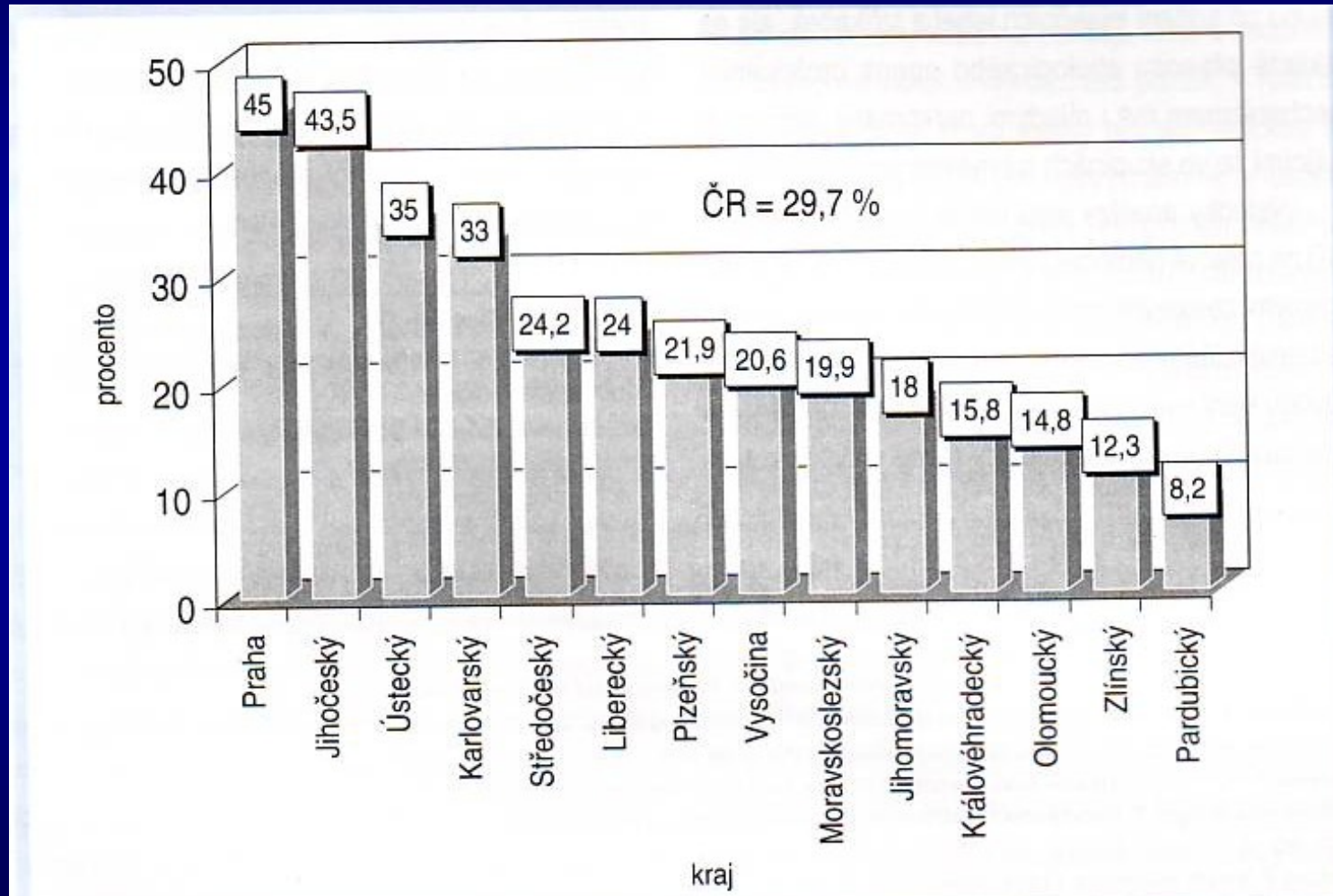
- přenos:
  - ✓ krví a krevními produkty
  - ✓ kontaminovanými jehlami a stříkačkami
  - ✓ sexuálně (vzácně)
  - ✓ vertikálně (vzácně)
- Kdo je především v současnosti ohrožen VH C?
  - ✓ injekční uživatelé drog
- onemocnění je většinou diagnostikováno až v chronickém stadiu



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

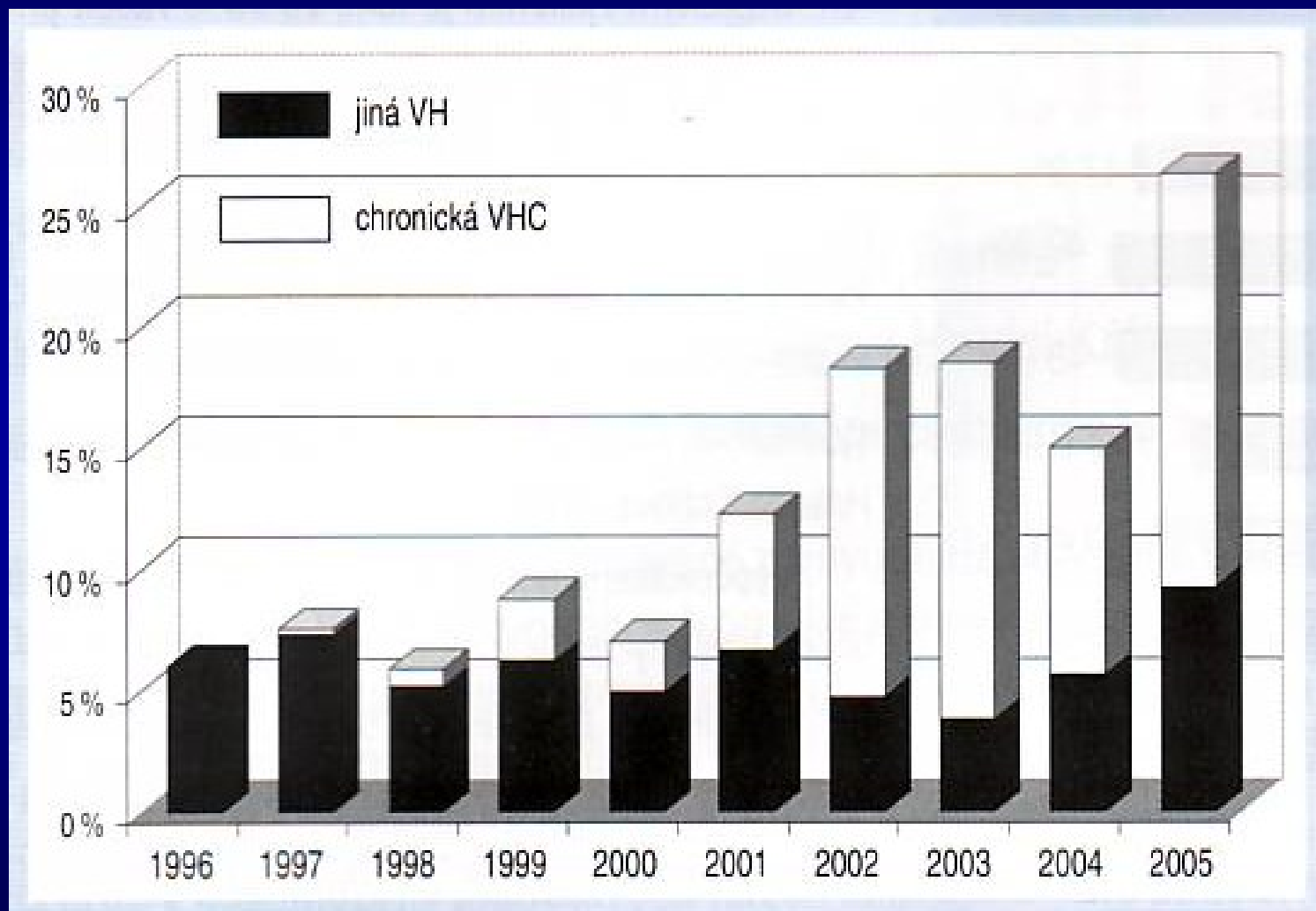


# Podíl IUD na celkovém počtu hlášených VH v různých krajích – EPIDAT 1996-2005

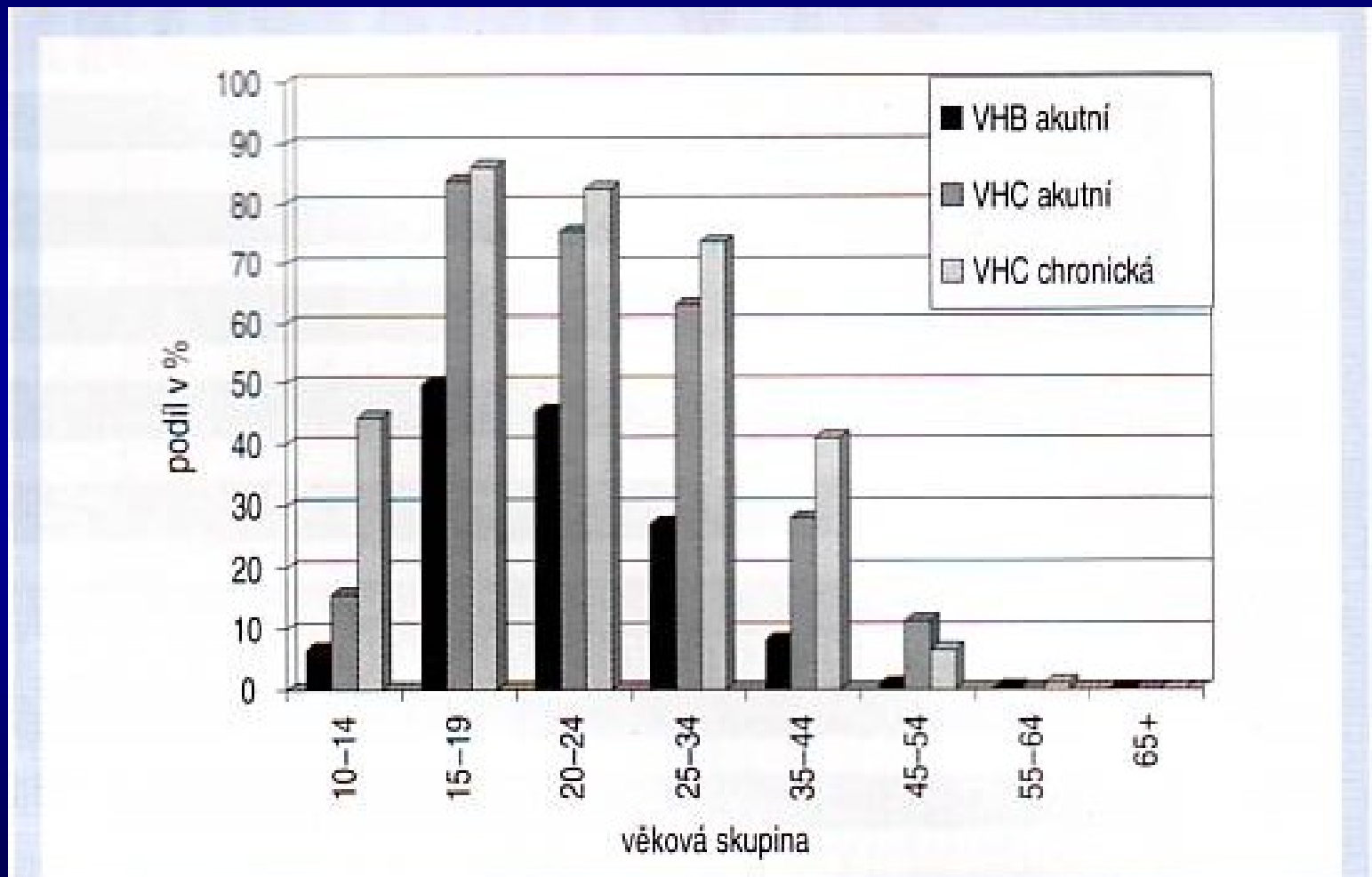




# Podíl osob ve výkonu trestu na celkovém počtu VH u IUD – EPIDAT 1996-2005



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



# Průběh virové hepatitidy C

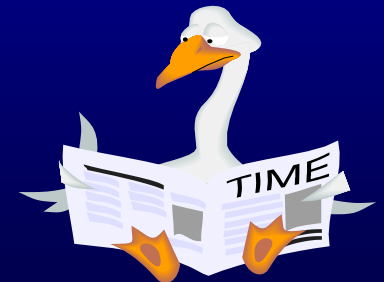
- Akutní hepatitida většinou asymptomatická - uniká pozornosti.
- Pravděpodobnost přechodu do chronicity vysoká (40-50% až 90-100%).

## Vyšší pravděpodobnost chronicity:

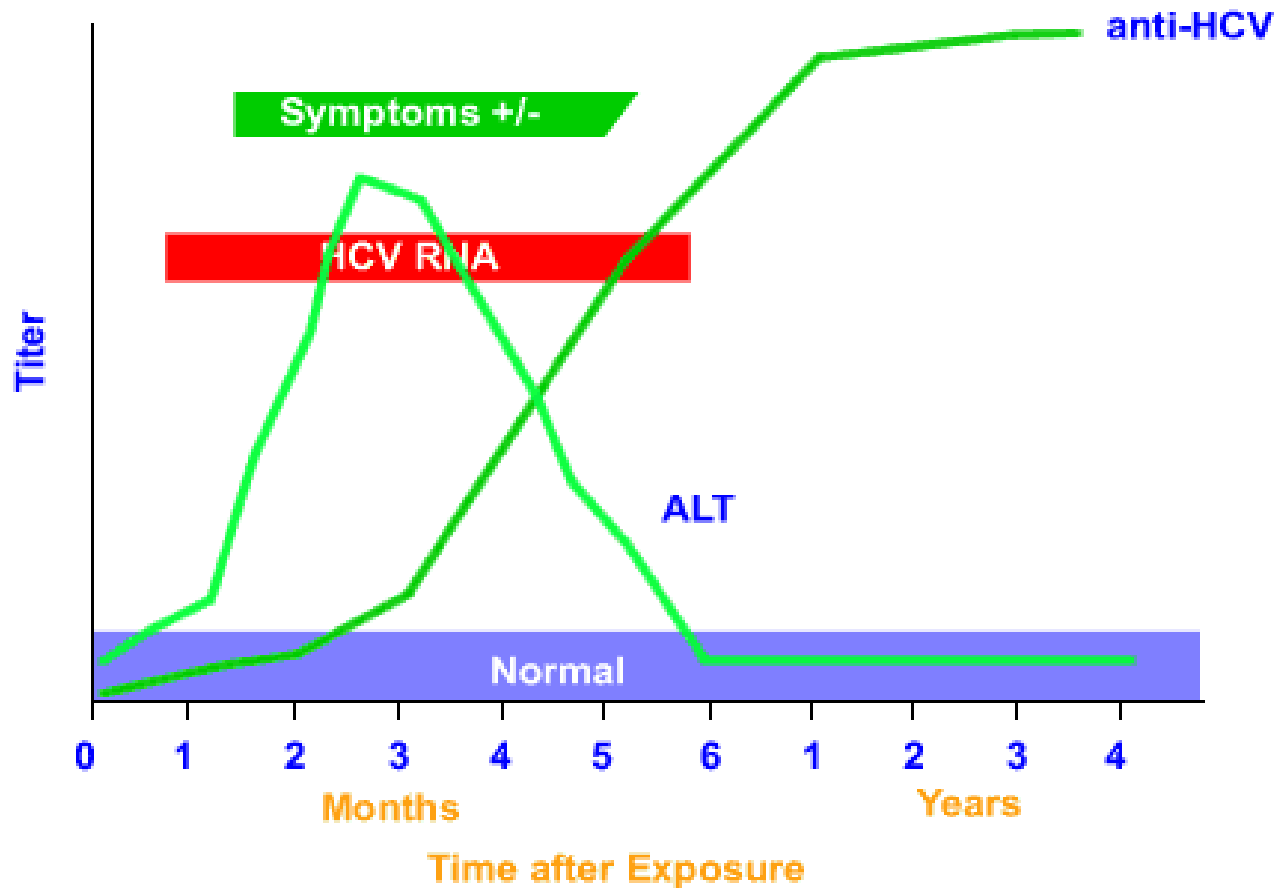
- ⇒ vyšší věk
- ⇒ větší infekční dávka (transfuze versus injekční stříkačky)
- ⇒ současná infekce HBV, HIV
- ⇒ abusus alkohol
- ⇒ imunodeficiency
- ⇒ asymptomatický, anikterický průběh akutní VH C, nízká maximální aktivita ALT, kolísání ALT.

# Průběh virové hepatitidy C

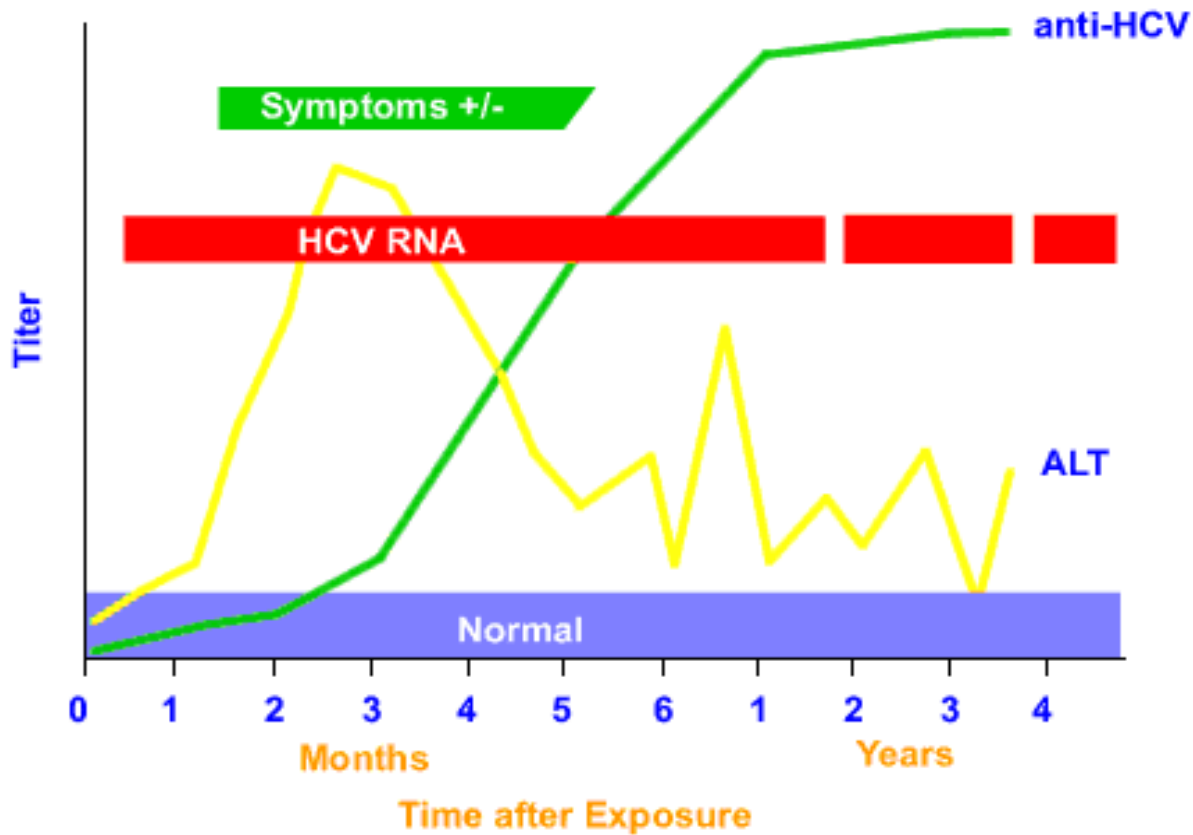
- ⇒ u 5-25% pacientů s chronickou VH C se během 25-30 let vyvine cirhóza jaterní, u žen a infikovaných v dětství 1%-3% během 20-30 let
- ⇒ dekompenzace CIH v 30% během 10 let, HCC vzniká ročně u 1-3 % cirhotiků, HCC bez CIH velmi vzácný
- ⇒ vývoj do CIH závisí na řadě faktorů:
  - ✓ věk (rychlejší progresse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



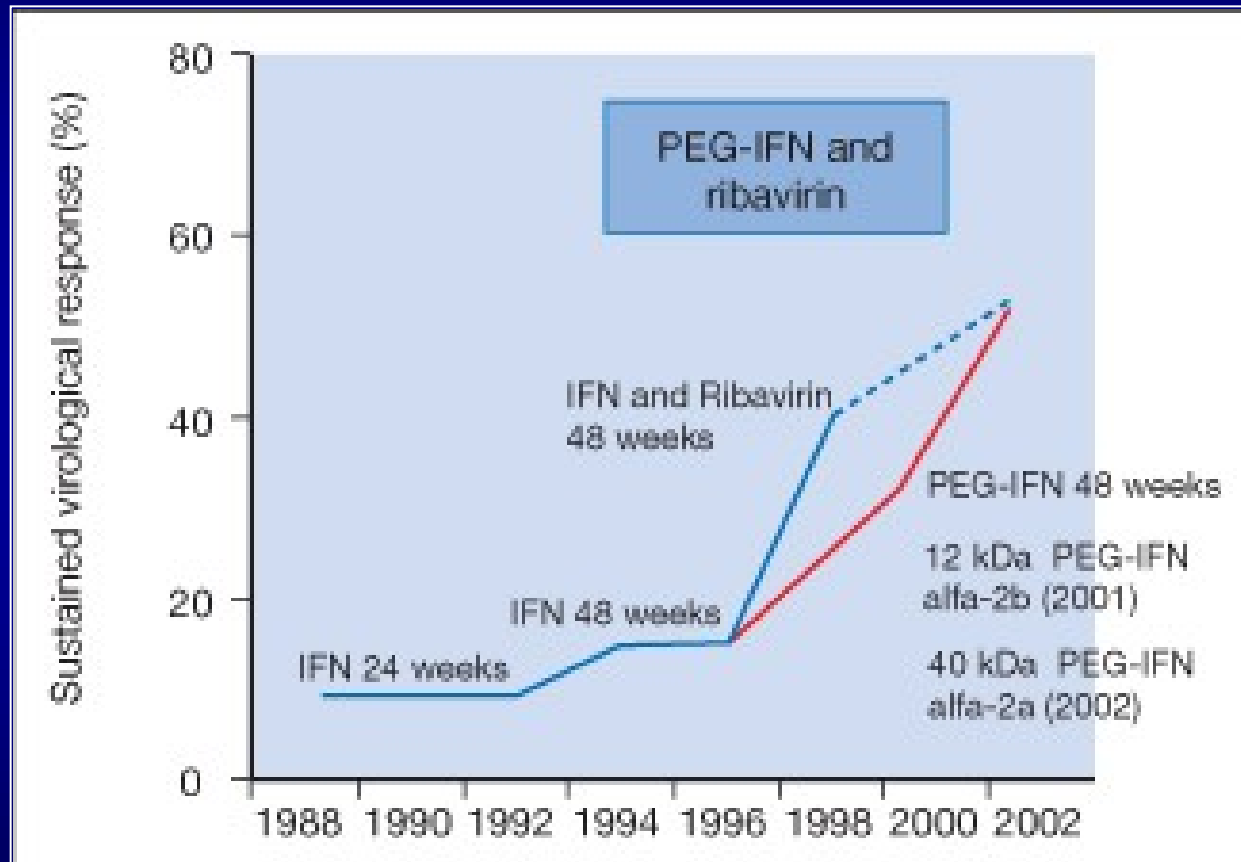
# Léčba hepatitidy C

# Doporučená léčba chronické hepatitidy C

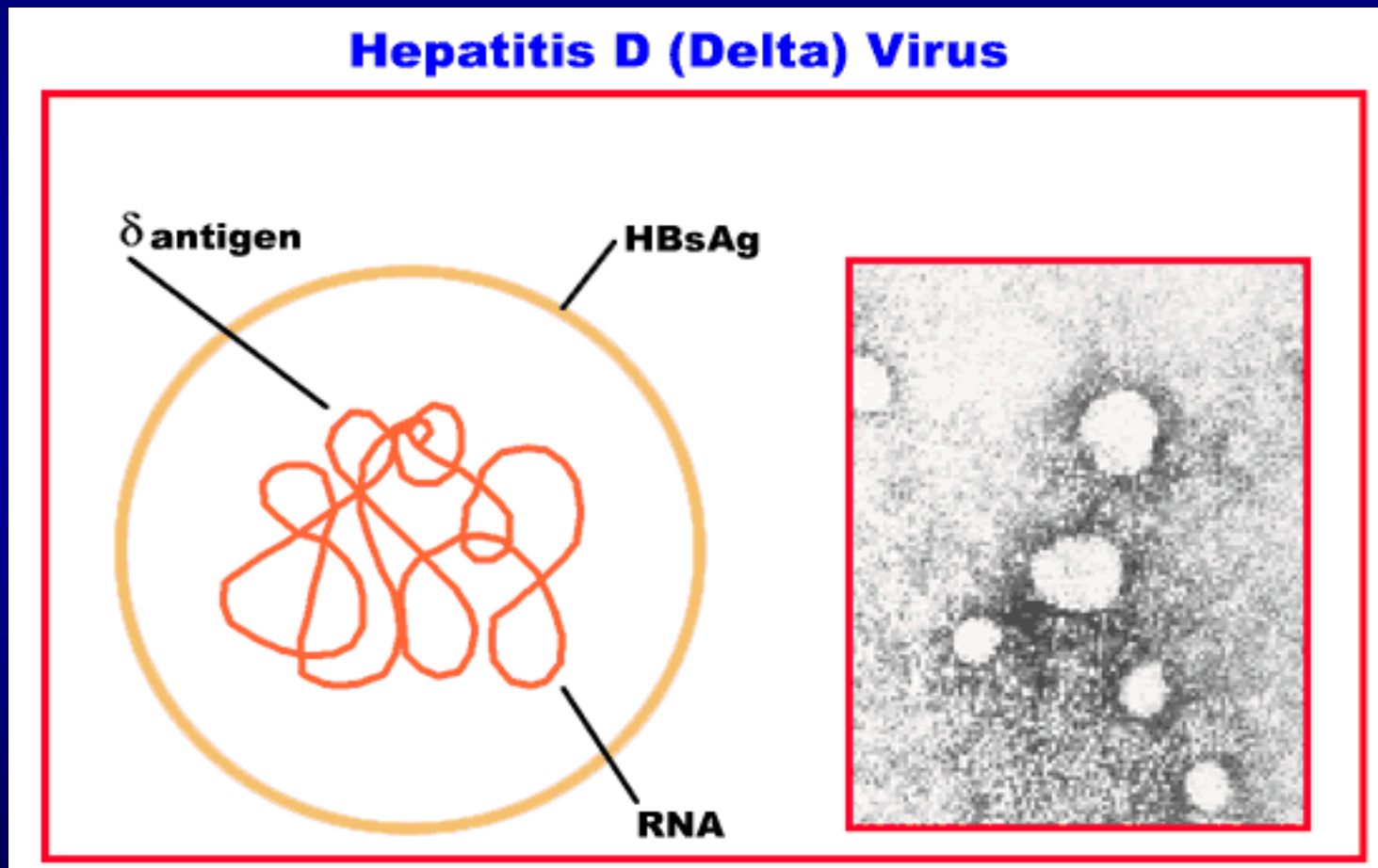
- Dosud neléčení pacienti
  - ✓ genotyp 1 – PEG-IFN + RBV (1000-1200mg)  
- 48 týdnů
  - ✓ genotypy 2-3 – PEG-IFN+RBV (800 mg) – 24  
týdnů



# Vývoj úspěšnosti léčby chronické hepatitidy C



# Virus hepatitidy D



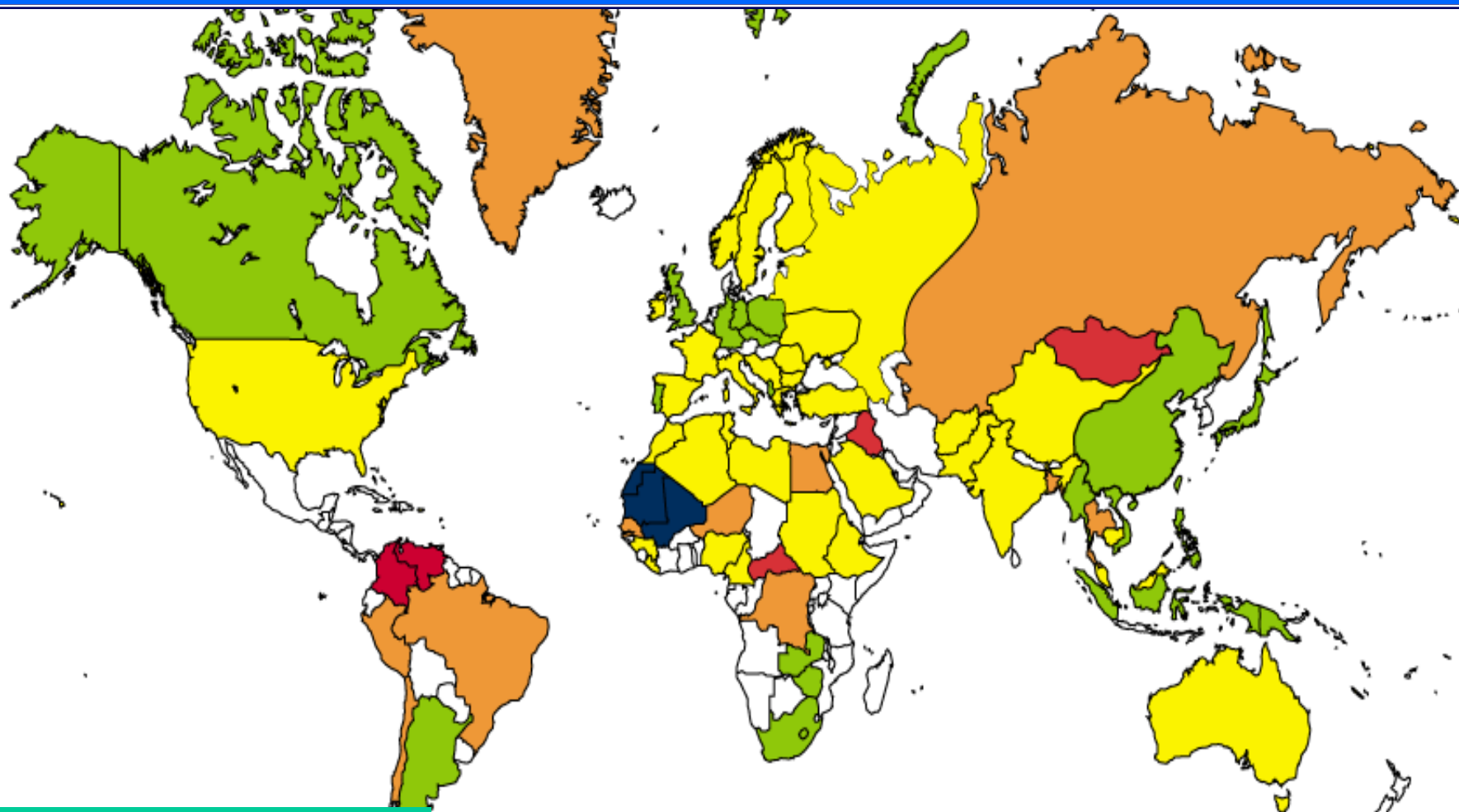
Satelitní virus, čeleď *Deltaviridae*, obalený RNA, 40 nm



# 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)



Rizzetto M. *EASL 2009*

## HDV

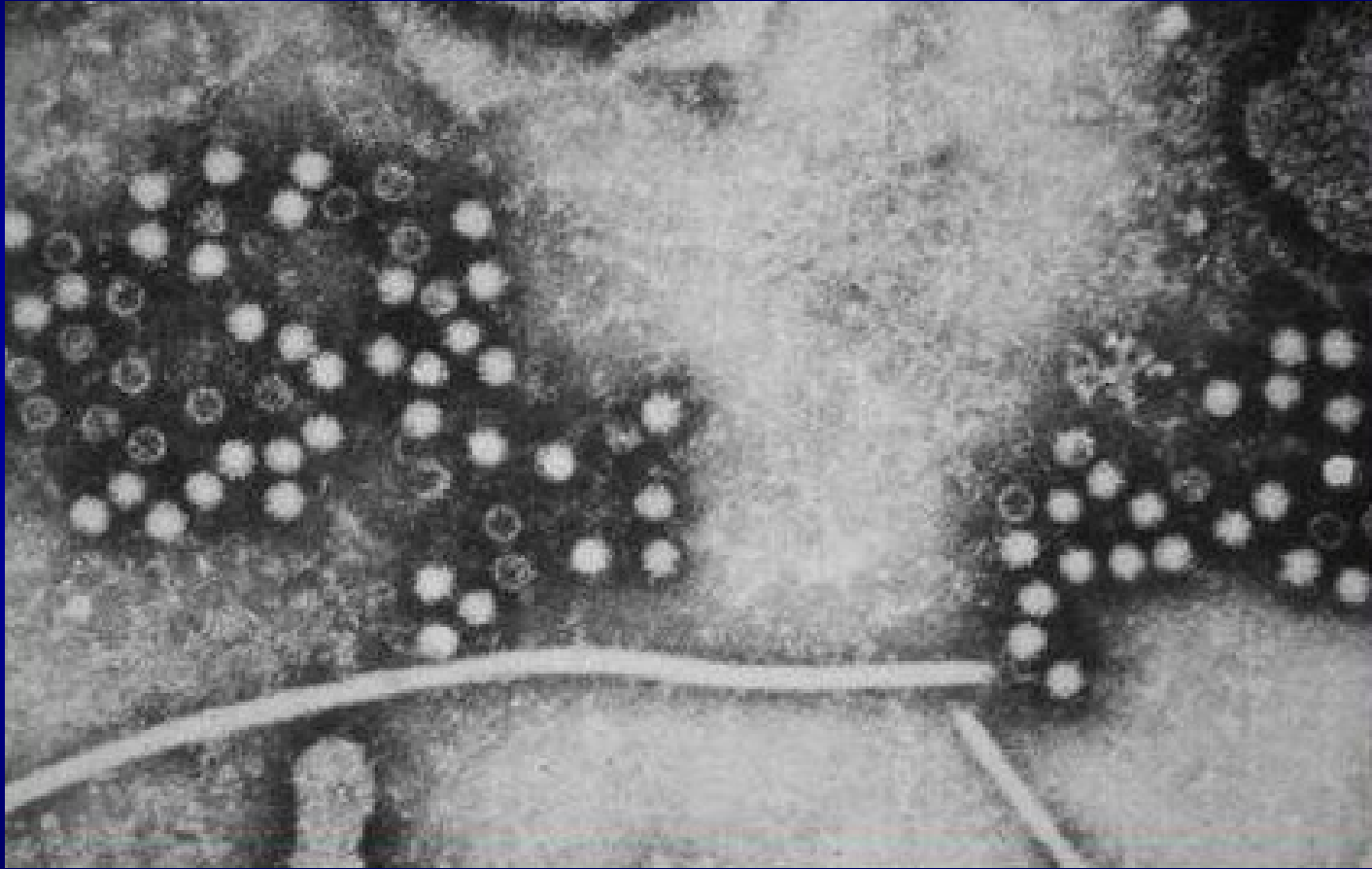
Anti-HD(HBsAg (+))  ?  0-5%  6-20%  21-60%  >60%

# 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

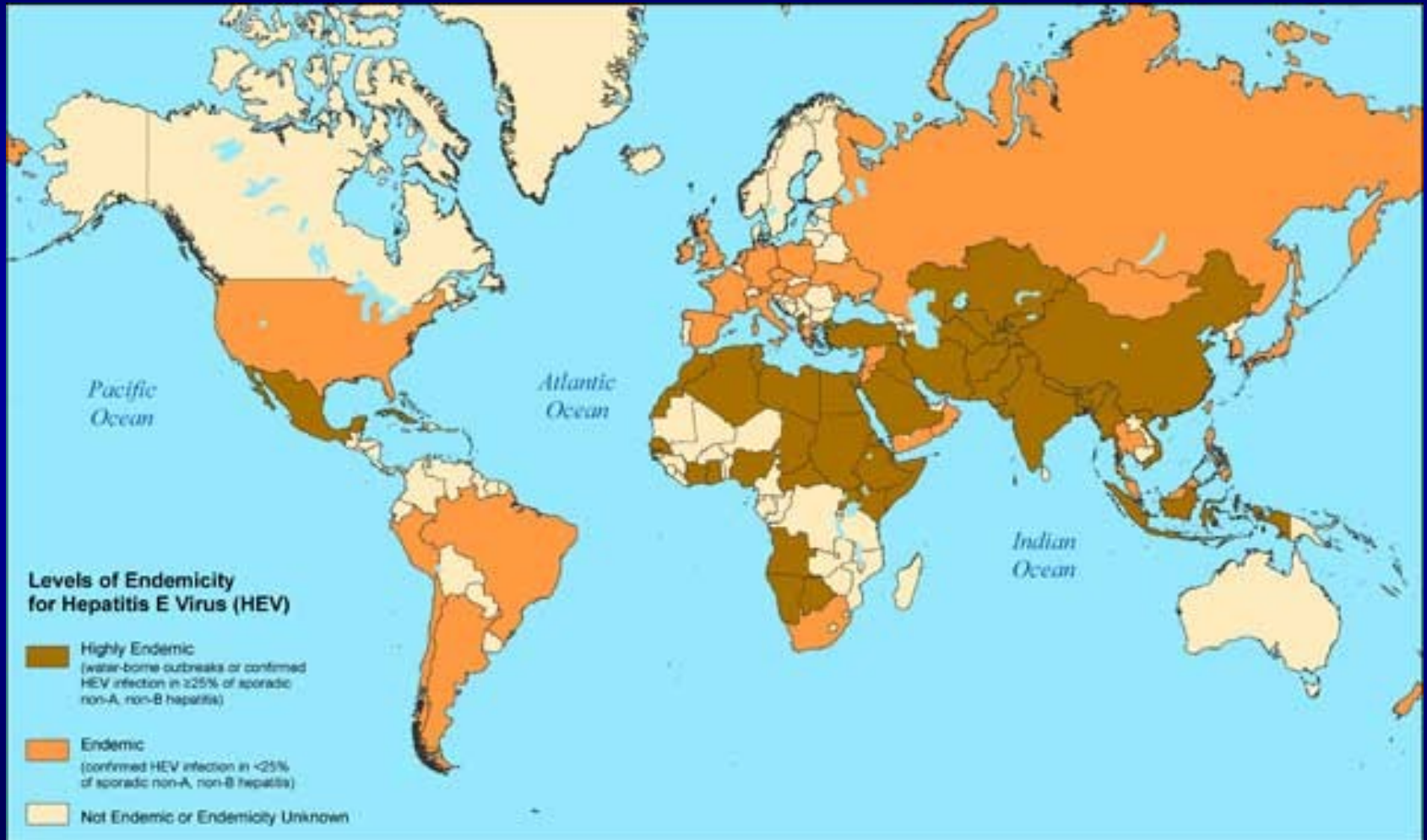
*AASLD Guidelines 2009, EASL Guidelines 2009,  
ČR Guidelines 2009*

# Virus hepatitidy E



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

# Rozšíření hepatitidy E



Zdroj: CDC

# Genotypy HEV

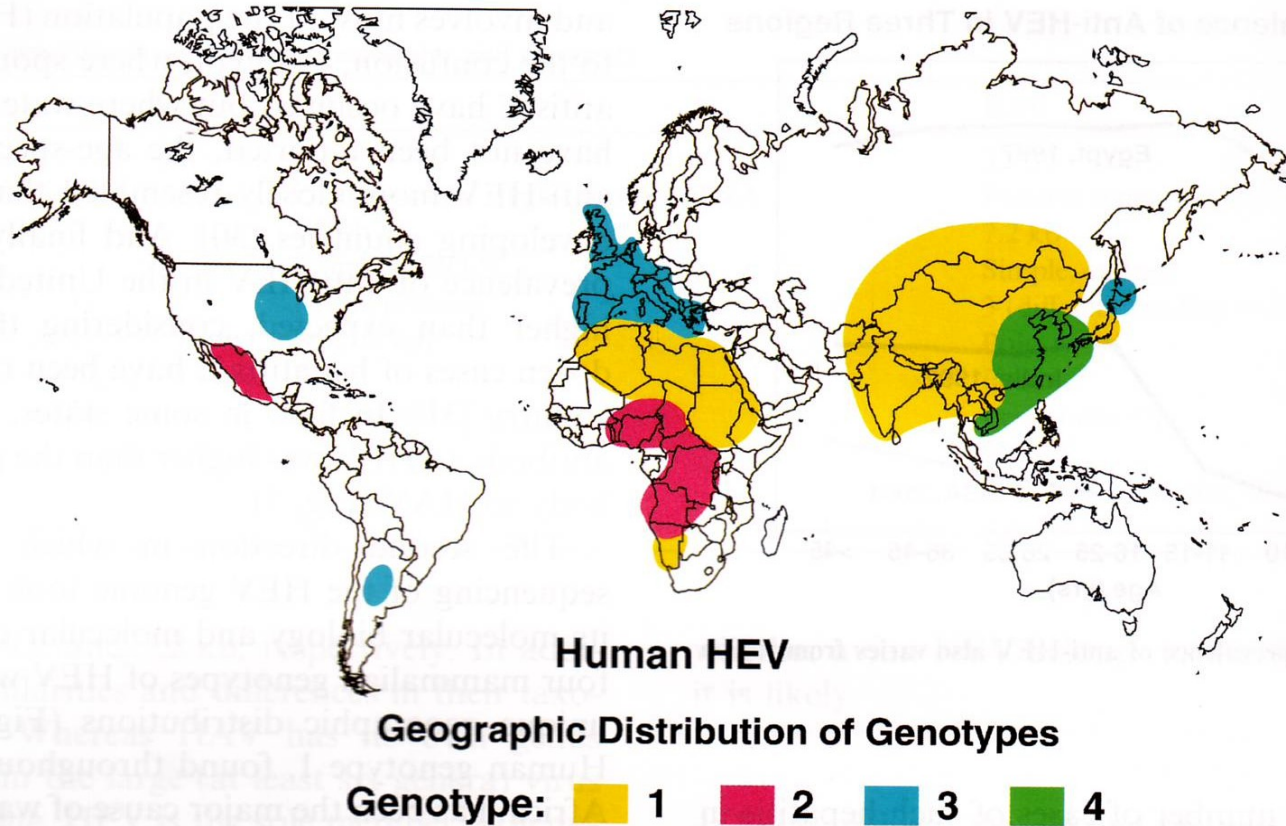


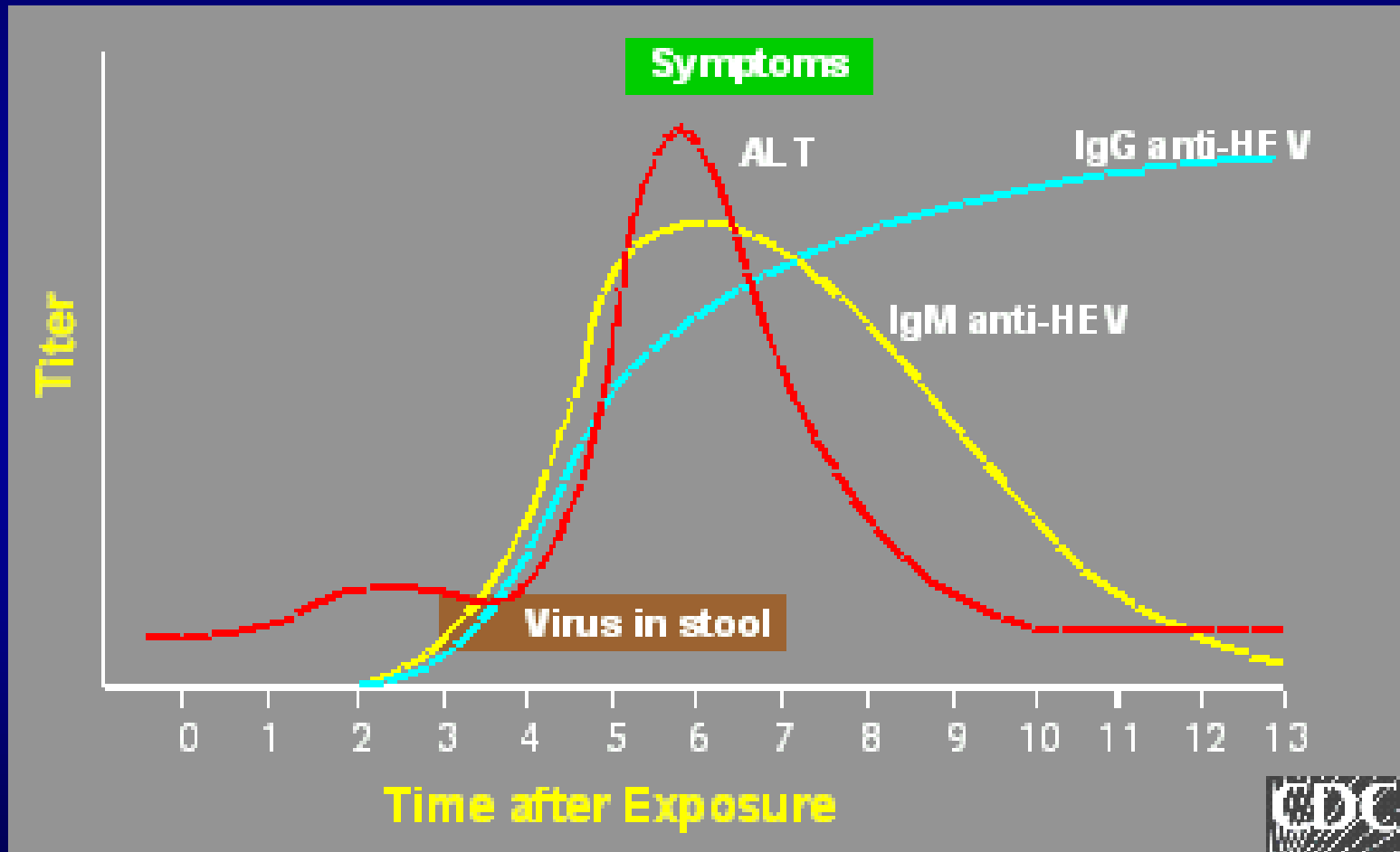
Fig. 4. Each of the four genotypes of HEV that infect humans has a distinct, and in some cases, overlapping geographic distribution.



# 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 VHE





**Těším se na spolupráci**

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