

# 6. Hepatitidy

**Václav Chmelík**

# Definice

---

Zánětlivá onemocnění jater (*hepar = játra, -itis = zánět*)

vyvolávaná viry

baktériemi

prvky

kvasinkami

červy

Nejčastějšími a nejdůležitějšími vyvolavateli jsou viry hepatitid

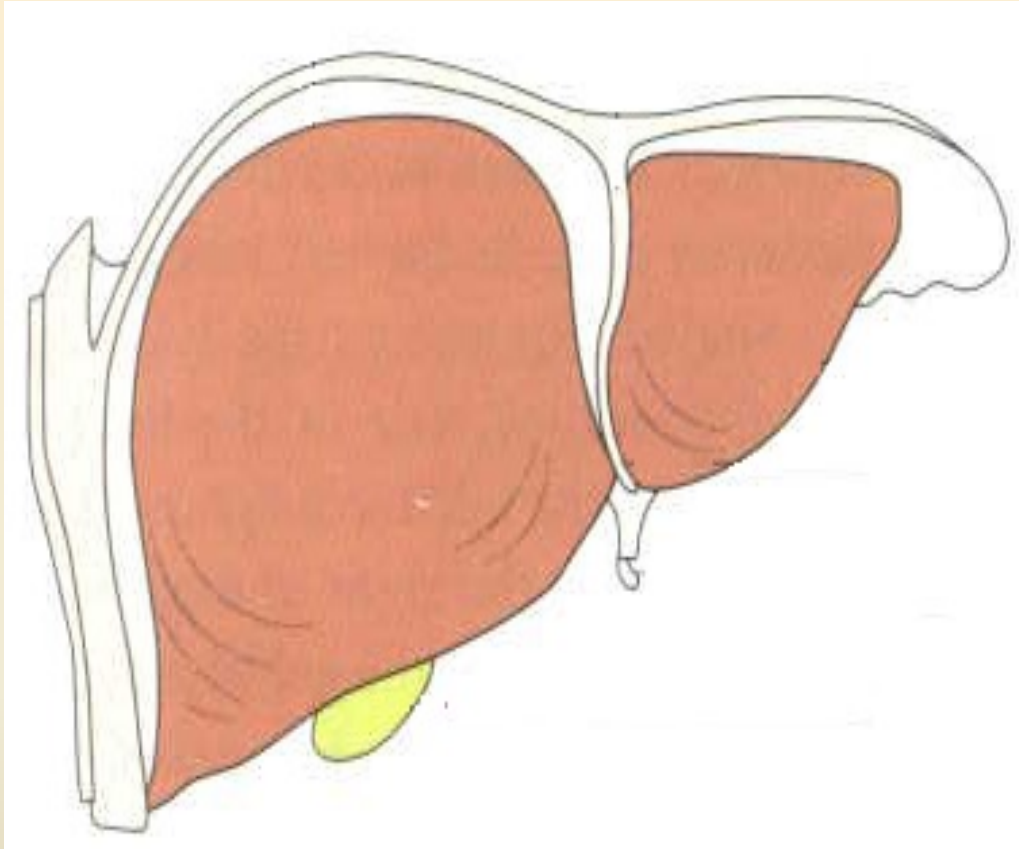
jde o nehomogénní skupina virů- liší se: biologicky  
způsobem přenosu

Stejný virus vyvolává širokou škálu průběhů

Různé příčiny zánětu se mohou manifestovat nápadně podobnými projevy

# Játra

---



arteria hepatica, vena portae (vrátnice)  
jaterní žíly, v. cava inferior (dolní dutá žíla)

Největší žláza organismu  
váha 1300 - 1500g

Metabolismus:  
močovinový cyklus  
cyklus kys. citronové  
metabolické chodníky

Proteosyntéza  
plasmatické bílkoviny

Energetika (glykogen)

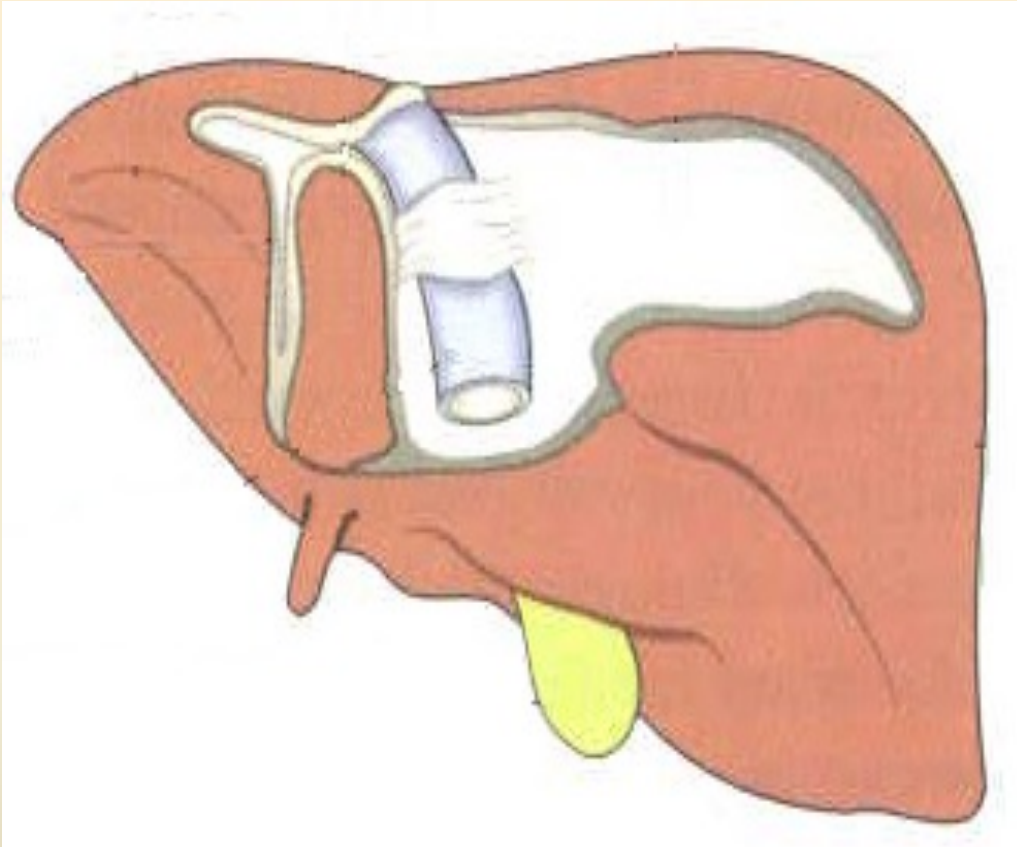
Detoxikace metabolických  
zplodin a látek z potravy

Orgán imunity

Osa střevo - játra

# Játra

---



arteria hepatica, vena portae (vrátnice)  
jaterní žíly, v. cava inferior (dolní dutá žíla)

Největší žláza organismu  
váha 1300 - 1500g

Metabolismus:  
močovinový cyklus  
cyklus kys. citronové  
metabolické chodníky

Proteosyntéza  
plasmatické bílkoviny

Energetika (glykogen)

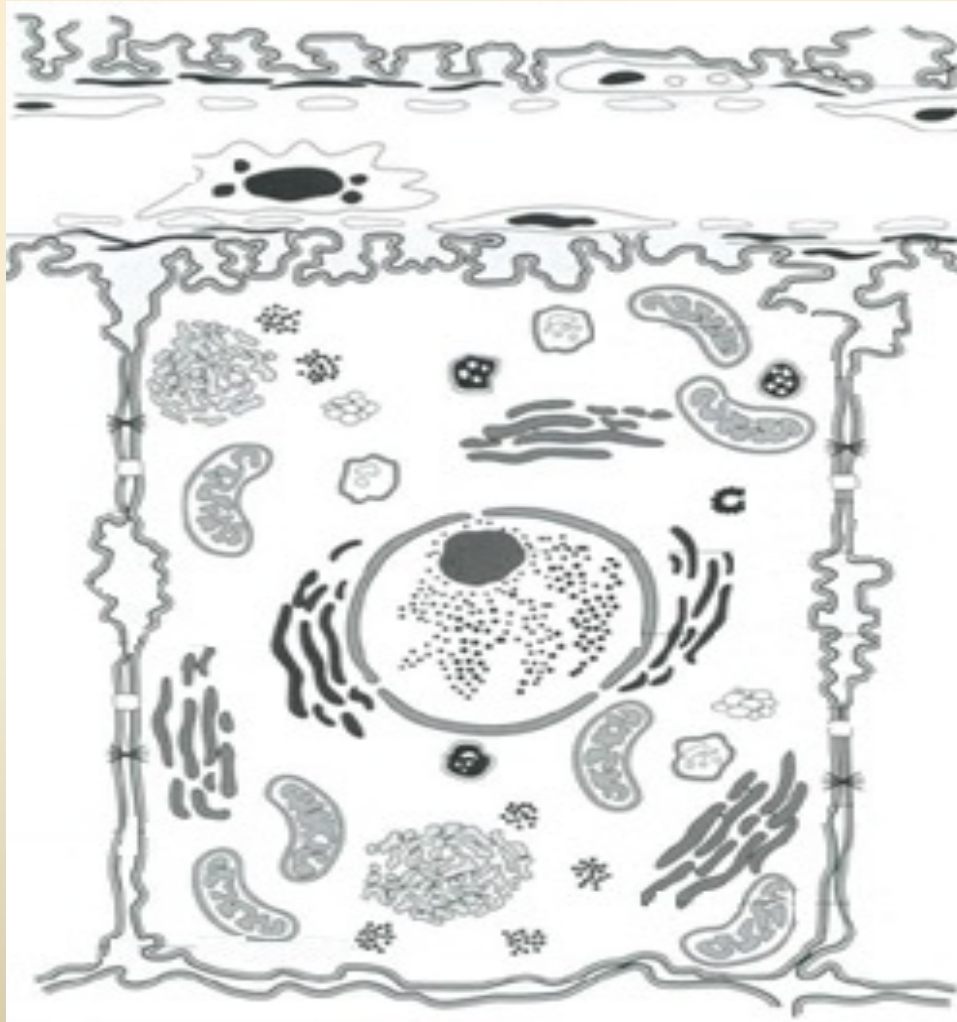
Detoxikace metabolických  
zplodin a látek z potravy

Orgán imunity

Osa střevo - játra

# Jaterní buňka- hepatocyt

---



Jaterní buňka

dva póly:      krevní  
                         žlučový

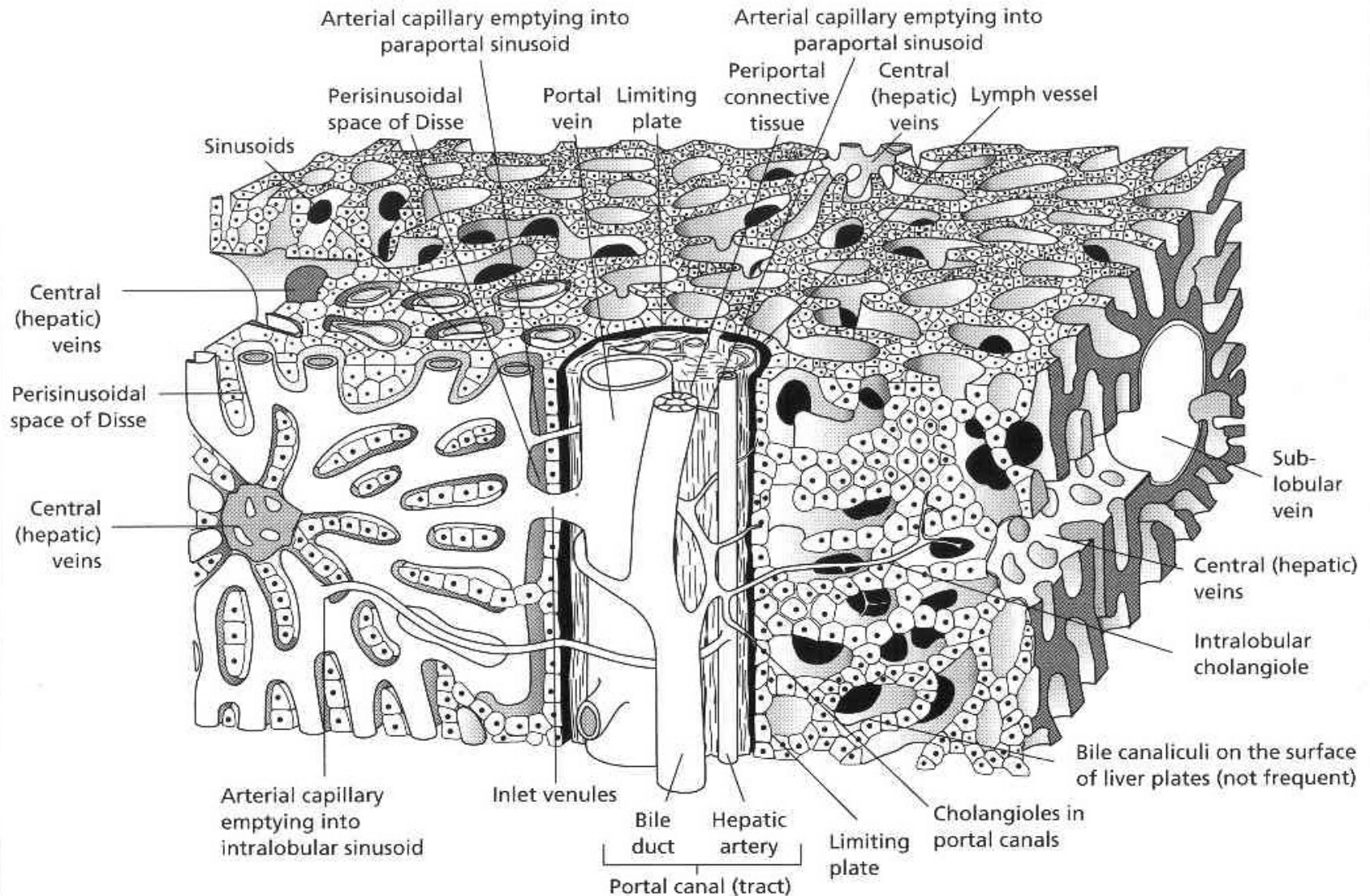
Trámec

Jaterní acinus

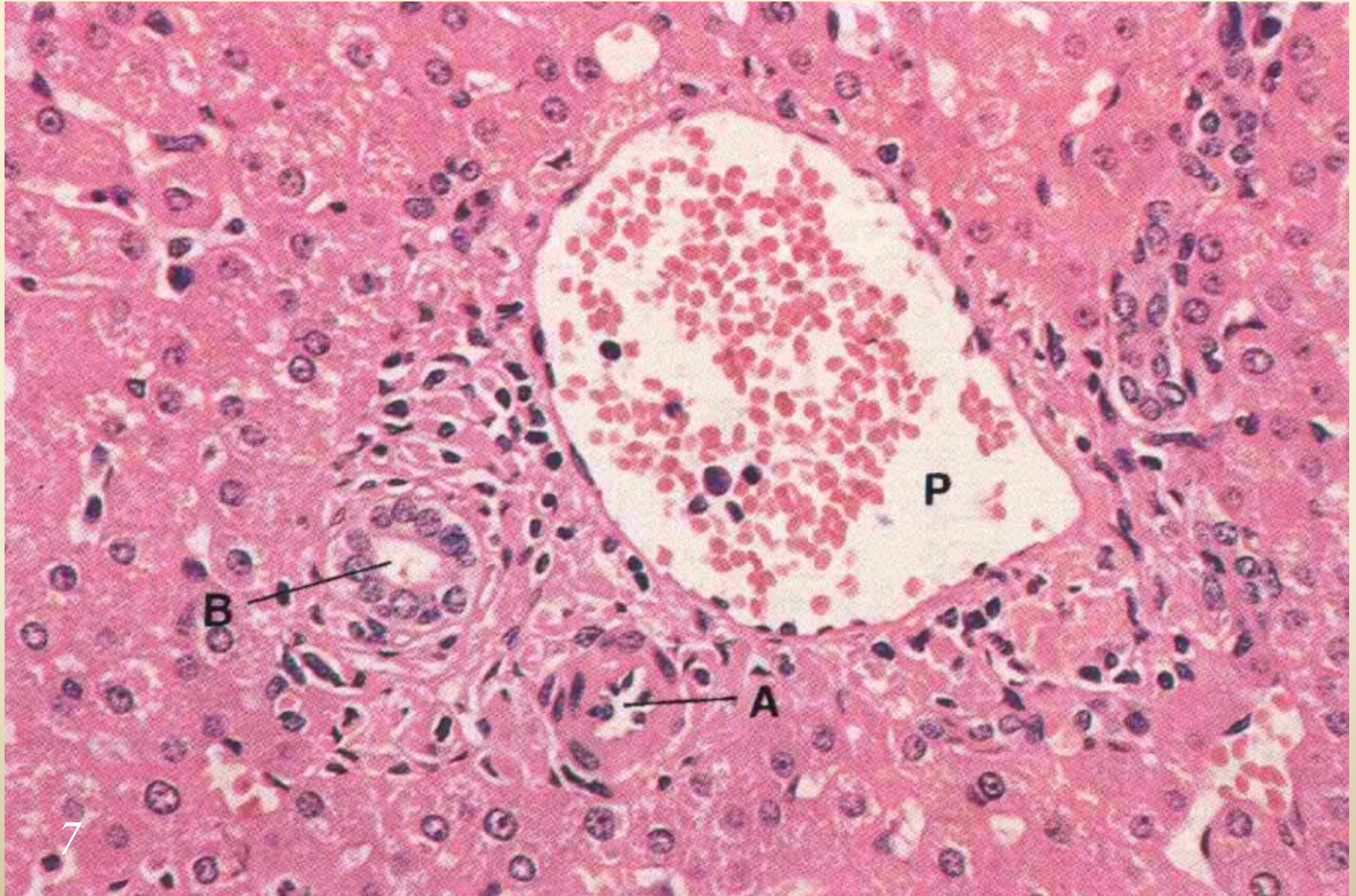
portální prostor  
v. portae  
jaterní tepna  
žlučovod

centrální žíla

# Jaterní acinus

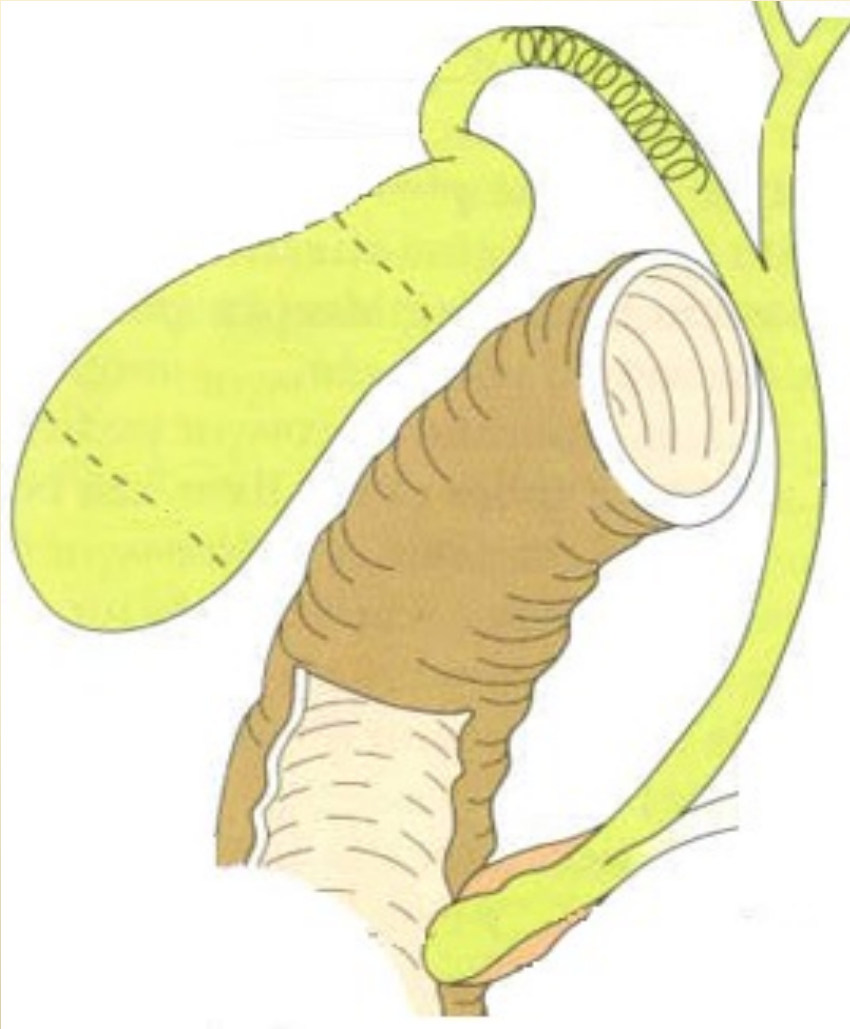


# Portální prostor



# Žlučový strom

---



Žlučové kyseliny, bilirubin,  
zplodiny vyloučeny jaterními  
buňkami

Žlučové kapiláry

Žlučovody

Žlučník

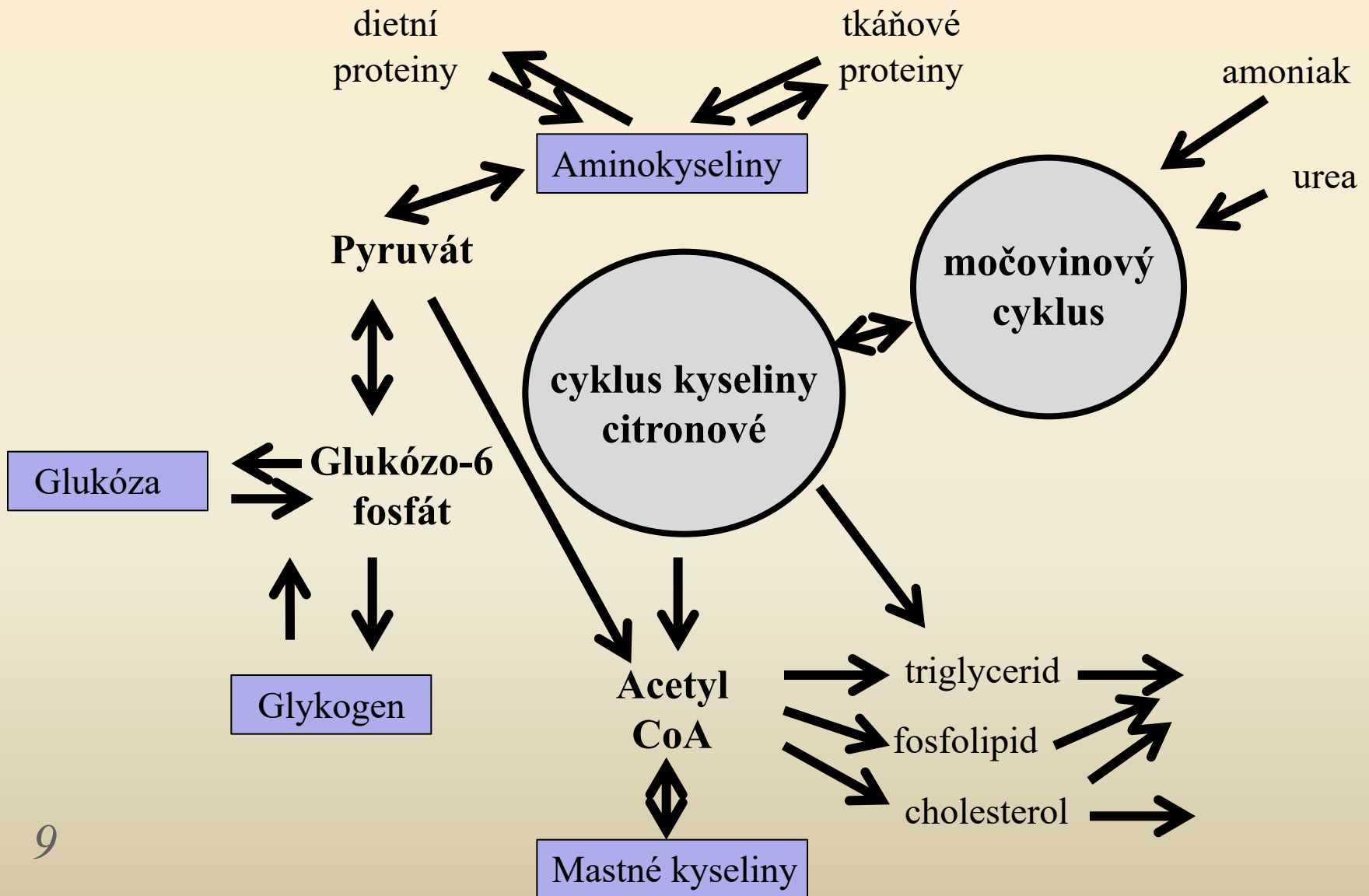
Společný žlučovod

Vaterská papila

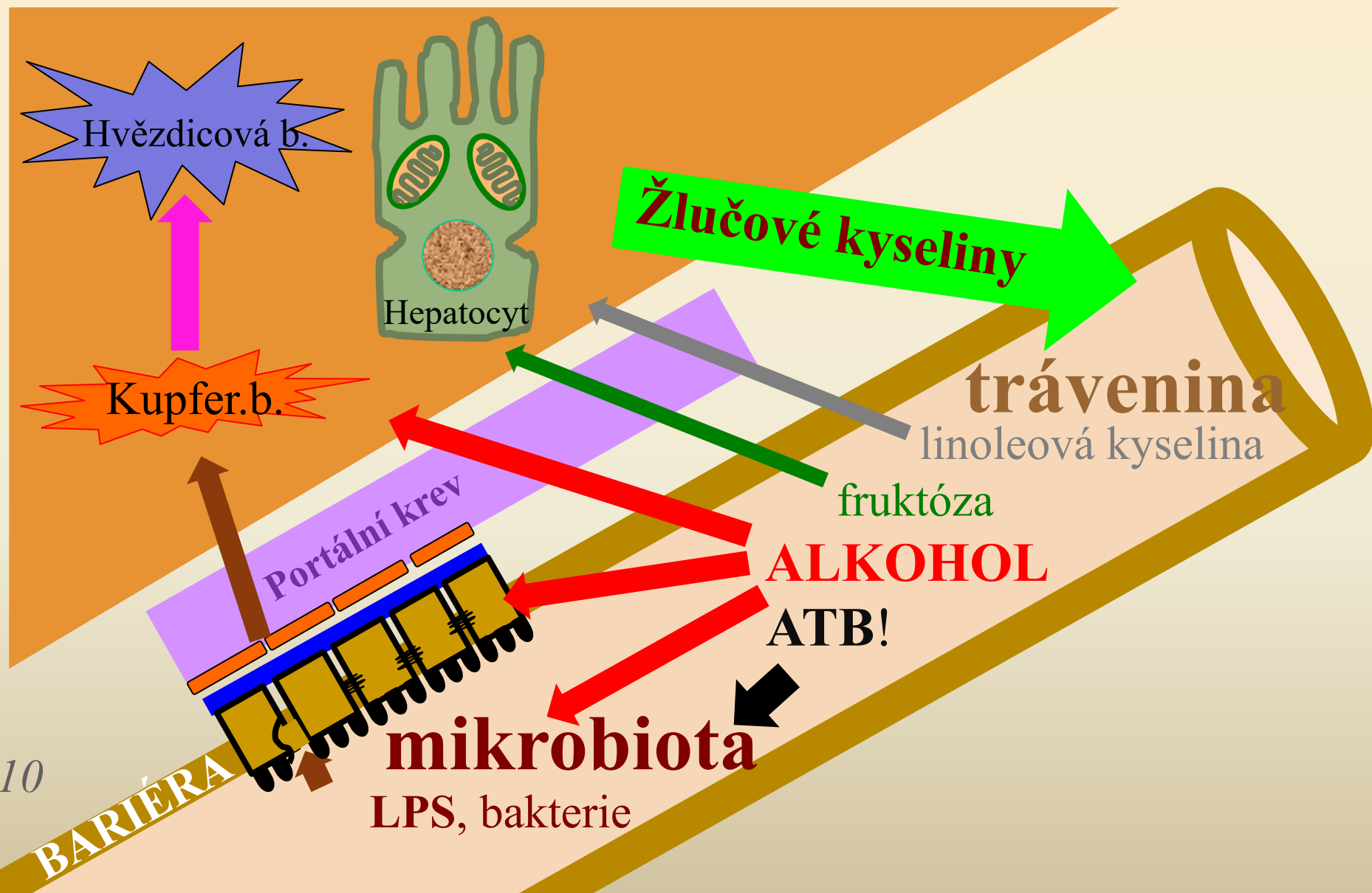
Dvanáctník



# Metabolické chodníky jater:



# Osa střevo – játra



# Imunitní buňky v normálních játrech

---

## *Iniciální obrana jater*

### *proti patogenům ze střeva*

Imunitní buňky se vyskytují ve zdravé jaterní tkáni

Tvoří cca **10%** ze všech jaterních buněk:

**Kupferovy buňky cca 50%** - lumina sinů

Lymfocyty: NK buňky 31%

NKT buňky 26% - Dissův prostor

T lymfocyty: receptor gamma – delta - cca 20%

CD8+ buňky jednotlivě v sinusech

Dendritické buňky nečetné v portální oblasti

**Hvězdicovité bb** v perisinusoidálním prostoru



# Heroes of Liverland



*Fresser von Kupffer*



*M<sup>lle</sup> Stella de Tissu*



*Jeshita Hepato*

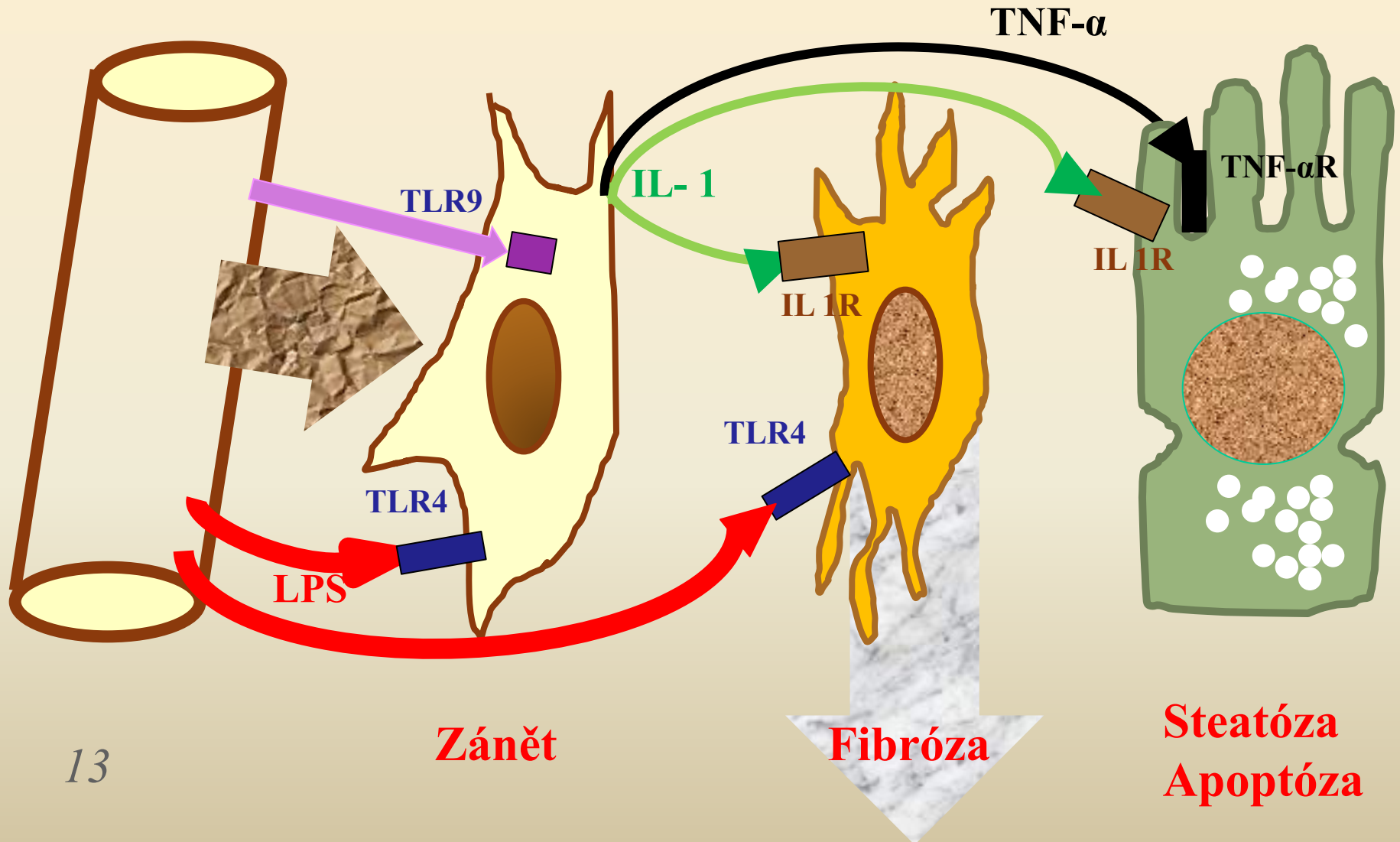
# Střevo - játra- steatohepatitis

Střevo

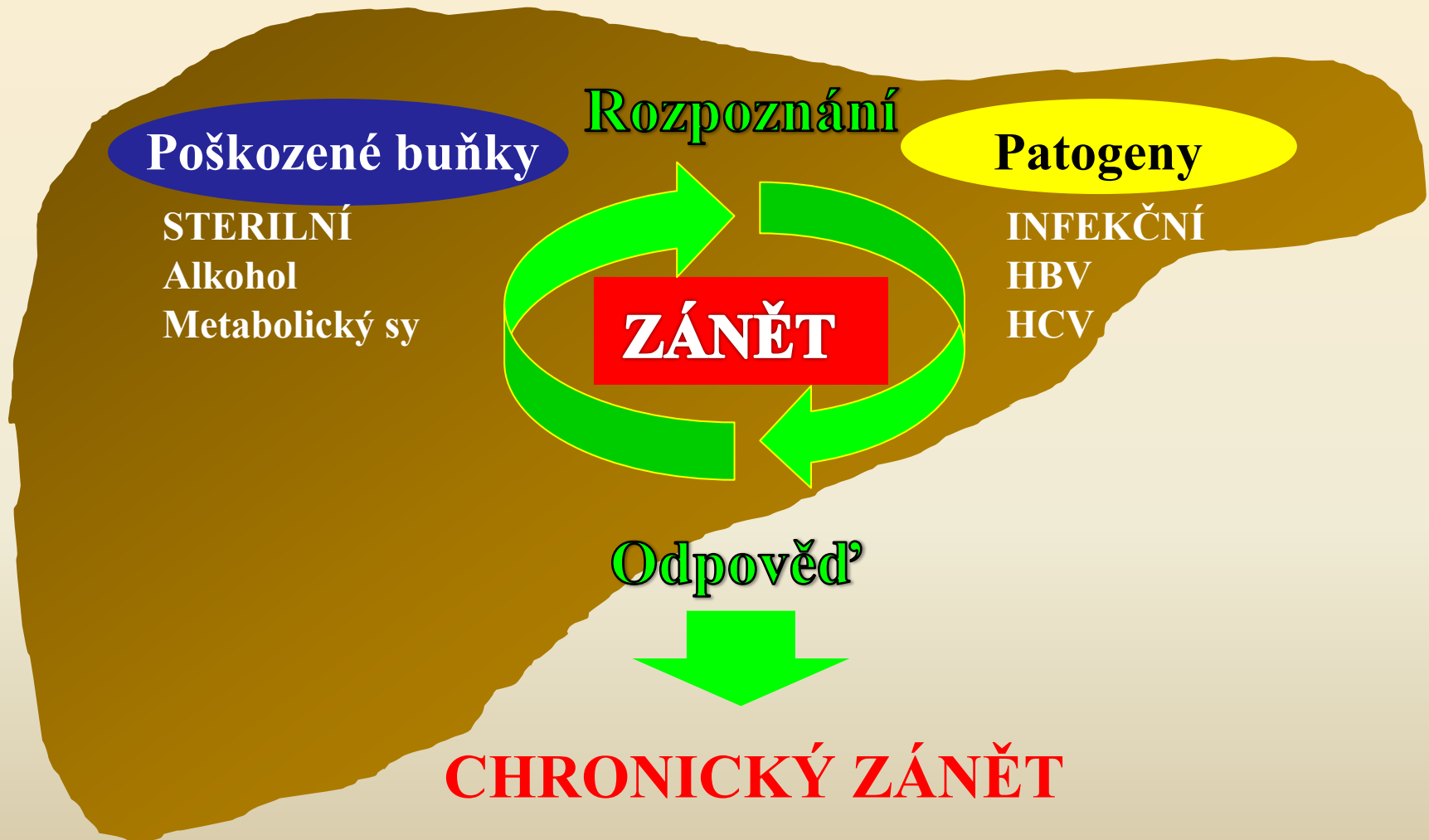
Kupfferova b.

Hvězdicová bb.

Hepatocyt

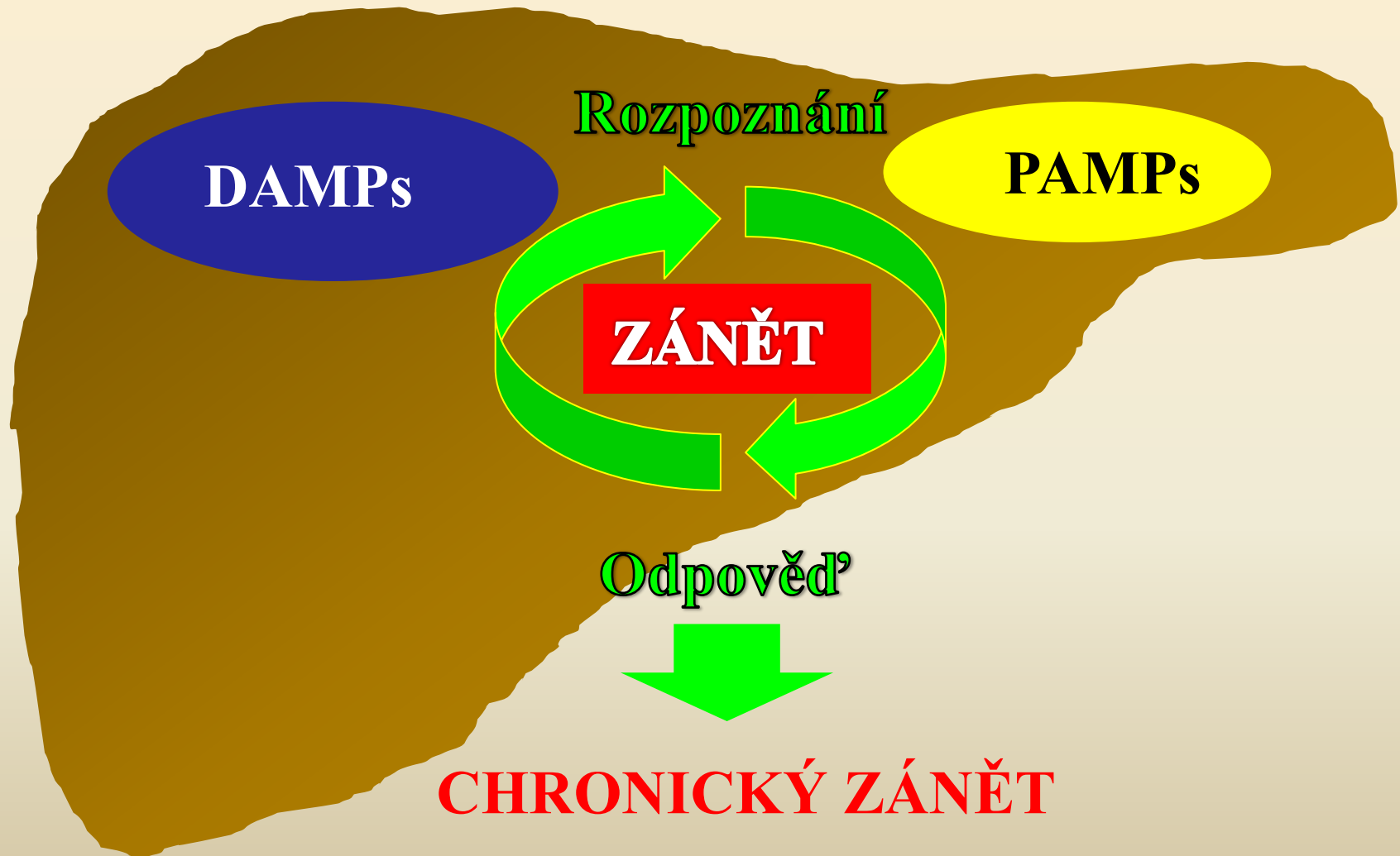


# Zánět je univerzální odpověď jater na patogeny i na signály nebezpečí z vlastního poškození



# Zánět je univerzální odpověď jater na patogeny i na signály nebezpečí z vlastního poškození

---



# Smrt hepatocytu a fibróza jater

## Virová indukce apoptózy:

Smrt infikované buňky je nutná k udržení normálního vývoje buněk, cyklu zrání a normální funkce.

## Spuštění apoptózy virem:

Vazba na receptor

Aktivace proteinové kinázy R

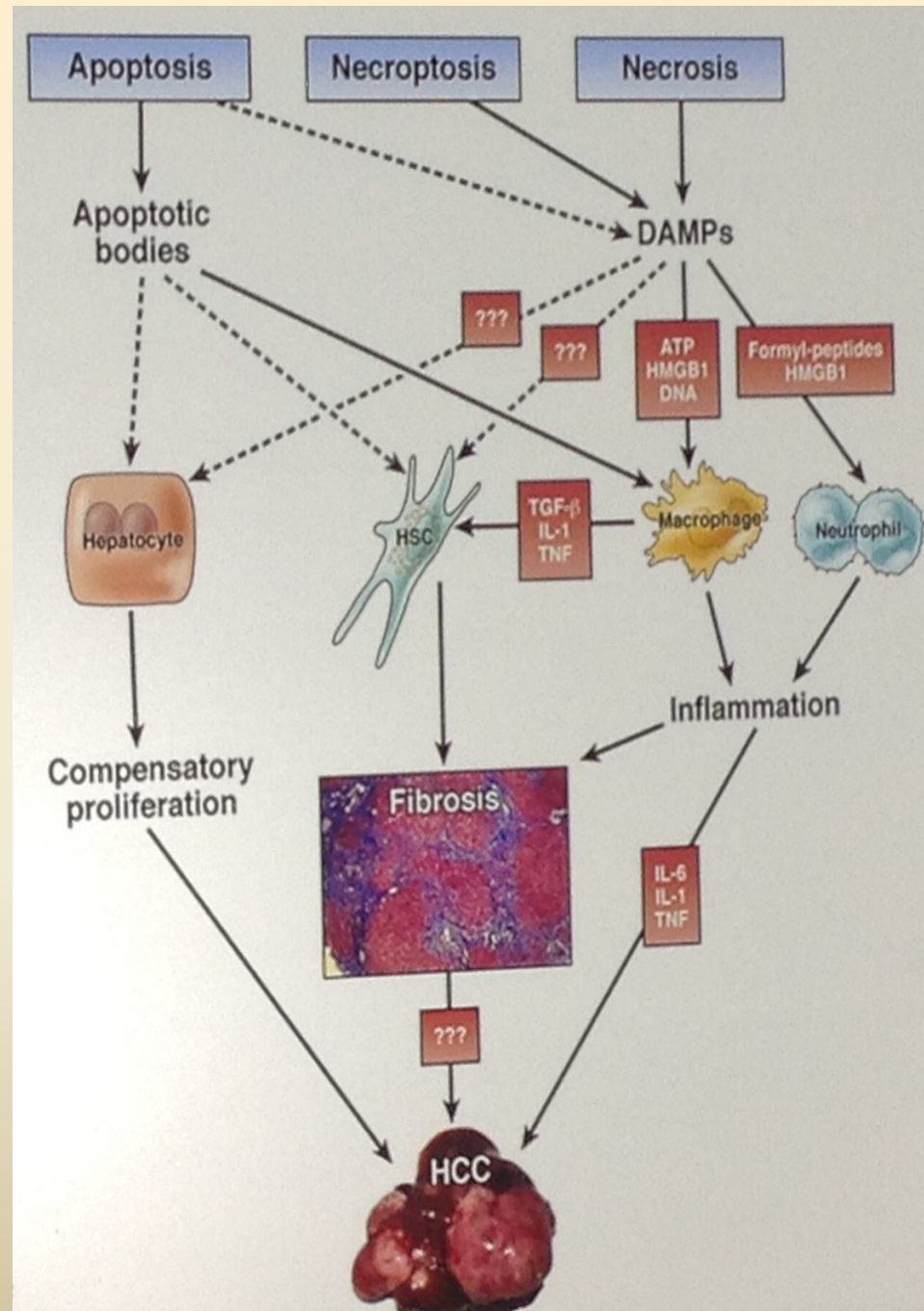
Interakce s p53- HBx Ag (VHB)

Exprese virových proteinů s MHC I a rozpoznání „cizího“: NK a Tc

Aktivace zevního chodníku apoptózy

Kaspáza: proteolýza, scvrknutí s zaokrouhlení bb, fragmentace játra,

Odstranění zbytků buněk: fagocytóza, Councilmanova tělíska





# Vyšetření jater:

---

Vyšetření - poměrně složitá záležitost (omezený počet základních příznaků)

Diagnóza jaterního onemocnění :

příčina – etiologie poškození/zánětu:

infekční - viry a další původci

autoimunita

metabolické onem. (m. Wilson)

toxické (paracetamol, alkohol, jiné)

projevy poškození:

rozpad buněk

ztukovatění

fibróza

městnání žluči

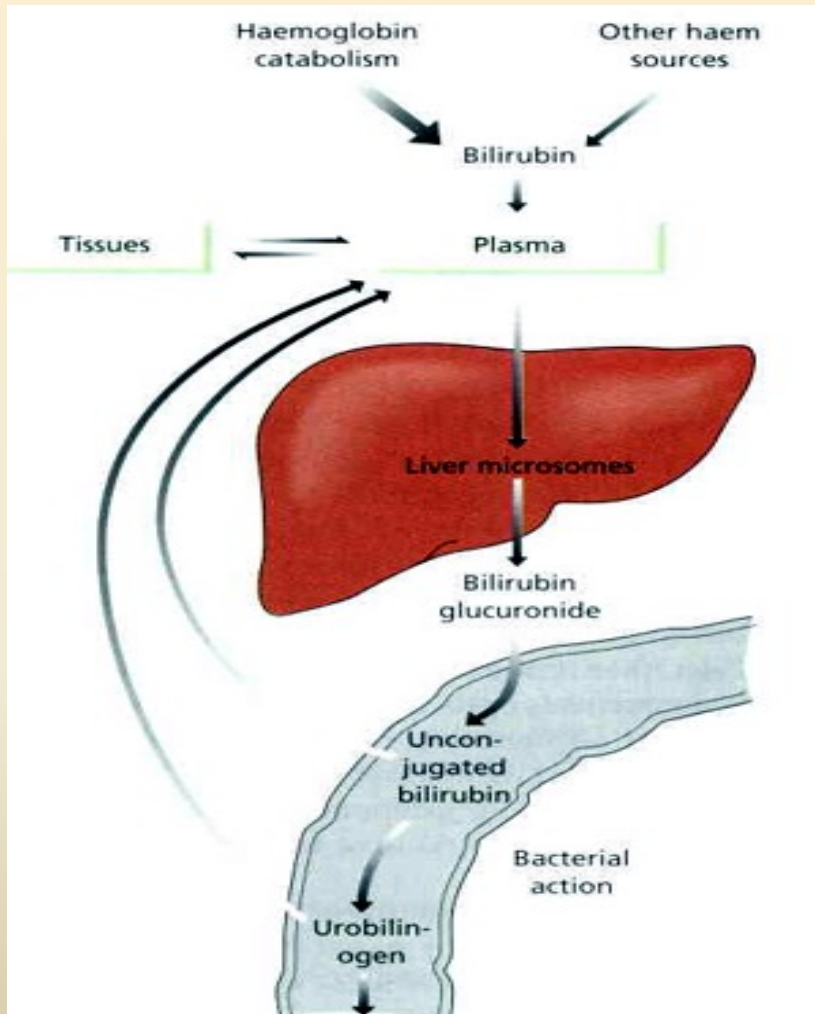
rozsah

vývoj poškození v čase

Celkový obraz se skládá z množství informací a jejich vývoje v čase

*„skládání mozaiky“*

# Biochemické vyšetření séra



## Bilirubin - degradace hemu

Ikterus: nadměrná nabídka  
porucha hepatocytu  
obstrukce žl.cest

## Enzymy cytolýzy

transamináza ALT a AST  
(enzymy cytolýzy)

## Enzymy cholestatické

ALP, GGT

## Proteosyntéza:

bílkoviny plasmy, koagulace  
CHE (cholinesteráza)

# Ultrazvukové vyšetření

---



Odraz UZ vln

Velikost jater

Změna echogenity

přestavba

absces

metastáza

ztukovatění

Rozšíření žlučovodů

Kaménky

Moderní ultrazvukové přístroje jsou vybaveny i možností elastografie

# Elastografie:

---



## Elastografie

Přístroj vydává svou sondou mechanický nebo ultrazvukový impuls, který vyvolá ve tkáni vlnu, jež se šíří určitou rychlostí do okolní tkáně.

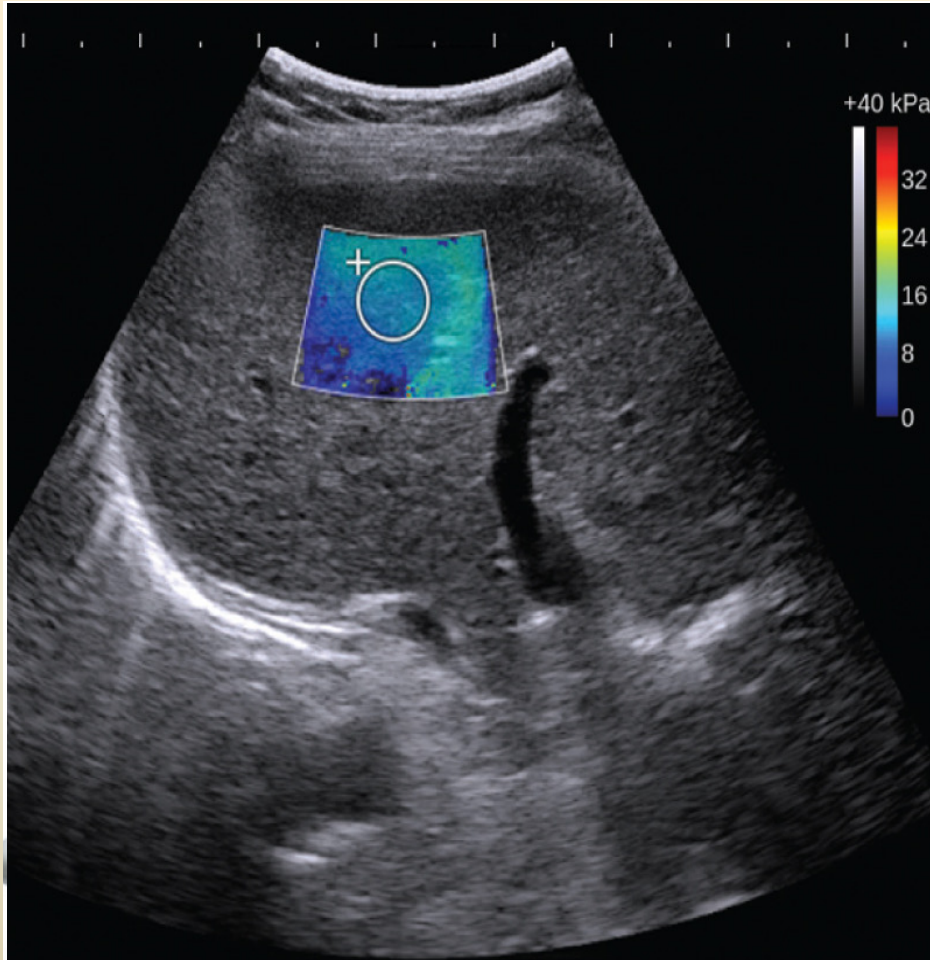
Rychlost tohoto šíření odpovídá kvalitě tkáně, hlavně množství vaziva.

Měření rychlosti této vlny měří sonda (ultrazvuk).

Číslo v kPa tak koreluje s množstvím vaziva v jaterní tkáni

METAVIR stupnice **F0-F4**  
F0- normální jaterní tkáň až  
F4-cirhóza

# Elastografie:



## Elastografie

Přístroj vydává svou sondou mechanický nebo ultrazvukový impuls, který vyvolá ve tkáni vlnu, jež se šíří určitou rychlostí do okolní tkáně.

Rychlost tohoto šíření odpovídá kvalitě tkáně, hlavně množství vaziva.

Měření rychlosti této vlny měří sonda (ultrazvuk).

Číslo v kPa tak koreluje s množstvím vaziva v jaterní tkáni

METAVIR stupnice **F0-F4**

F0- normální jaterní tkáň až

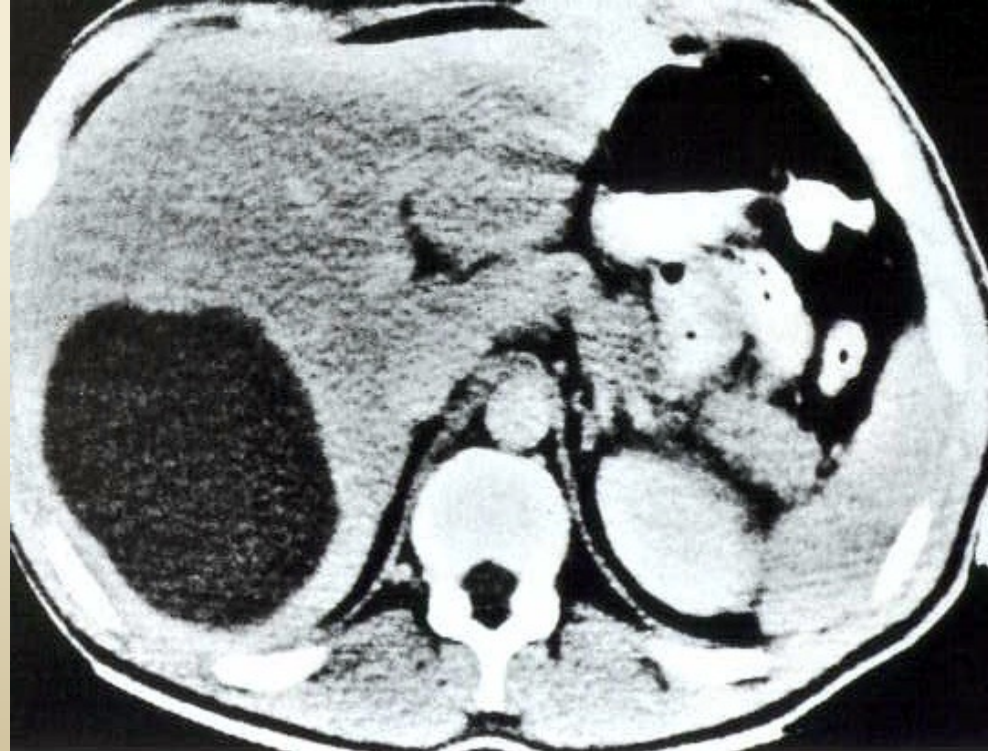
F4-cirhóza

# CT jater

---

Výpočet obrazu z řezu rtg paprskem

Rozlišení a užití jsou odlišné od UZ



# Cholangiografie

---

Kontrastní zobrazení žlučových cest pod rtg: kaménky, ucpání, rozšíření, zúžení

**Klasická cholangiografie** kontrastní látkou podanou do žíly- starší vyšetření

**ERCP** kontrastní látka je podána při fibroskopii dvanáctníku, nasondování ústí žlučovodu na Vaterské papile cévkou přímo do společného žlučovodu.

na rtg vidíme:

nitkovité zúžení při vnějším tlaku na žlučovod (nádor?)



náplň žlučovodu náhle končí (kamének?)



## Izotopová vyšetření jater

---

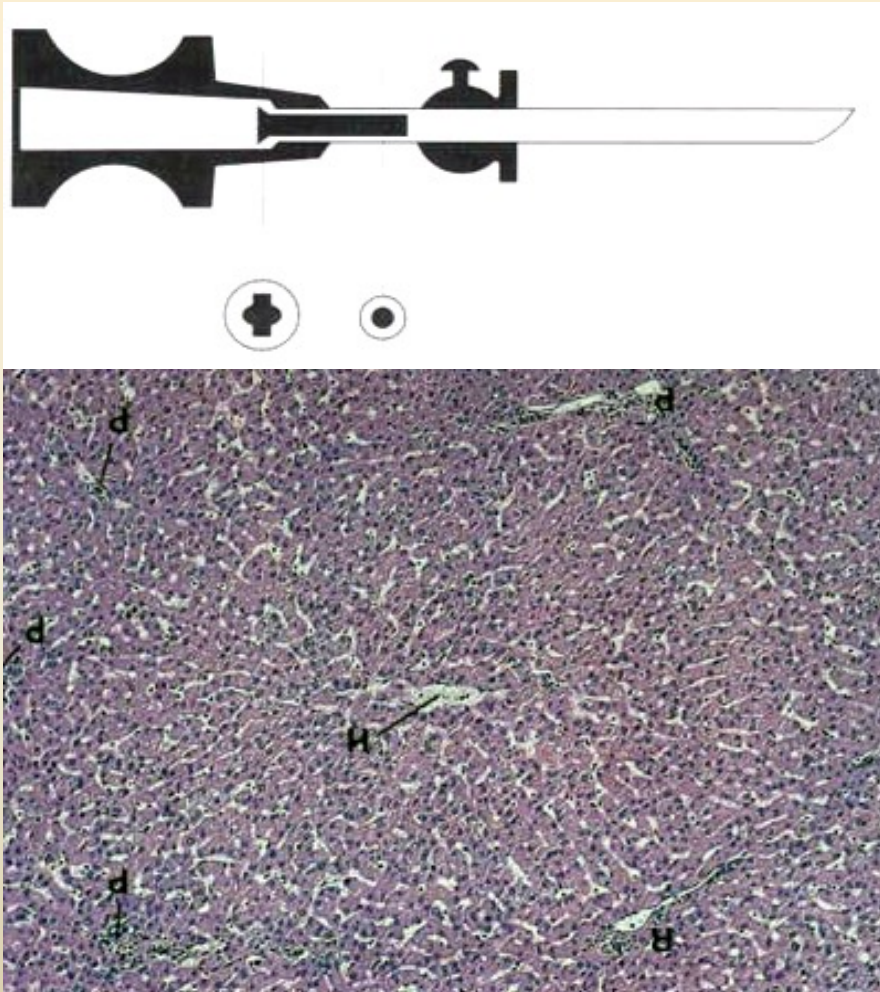
Schopnost vychytávat izotop jaterní tkání

Statické zobrazení

Funkce jater a žlučových cest

# Jaterní biopsie:

---



Punkce po zaměření ultrazvukem  
lokální znecitlivění  
váleček tkáně cca 2-4 cm

Zpracování časově náročnější  
fixace  
zalití do vosku  
krájení  
barvení (imunohistochemie)

Odečtení patologem:

uspořádání, vzhled, ztukovatění,  
rozpad buněk, zánětlivé buňky,  
vazivo, nádorové buňky



# Průkaz původce:

---

## V séru prokazujeme:

Antigeny (přímý průkaz původce)

Protilátky proti původci (nepřímý průkaz)

**Rychlé testy:** cena x spolehlivost - je to jen screening!

## Průkaz nukleové kyseliny viru:

umožňuje stanovit virovou nálož

závažnost množení viru v organismu

hepatitida B, C, E. EBV, CMV ...

Hybridizace

Multiplikační metody (PCR)

Detekce

# Etiologie hepatitid

---

Viry hepatitid - nehomogénní skupina  
*A, B, C, D, E*

Viry další: *CMV, EBV*  
*Virus žluté zimnice*

Baktérie : *Leptospiry* (Weilova nemoc)

Houby

Prvoci : *Toxoplasma, Amoeby*

Červi: *Schistosoma, Motolice jaterní*



# Virové hepatitidy- přenos:

---

Enterální přenos :            *virus hepatitidy A (HAV)*  
   *virus hepatitidy E (HEV)*

Parenterální přenos :        *virus hepatitidy B (HBV)*  
   *virus hepatitidy C (HCV)*  
   *virus hepatitidy D (HDV)*

Sexuální přenos :            *virus hepatitidy B (HBV)*  
   *virus hepatitidy C (HCV)*  
   *virus hepatitidy D (HDV)*

Vertikální přenos :         *virus hepatitidy B (HBV)*  
   *virus hepatitidy C (HCV)*  
   *virus hepatitidy D (HDV)*

# Dělení dle průběhu

---

Inaparentní: chybí subj., obj. i laboratorní známky nemoci, virus se replikuje, vylučuje.

Abortivní : neurčité příznaky, “chřipka”

Anikterická : únava, nechutenství, „chřipka”, zvýšení transamináz

Ikterická : klin. i labor. zn. postižení fce, transaminázy, bilirubin

Fulminantní: rychlá progrese, selhání jater

Chronická: „perzistující“ x „aktivní“

Možný následek chronického zánětu: hepatocelulární karcinom

# VHA

---

## Virus hepatitidy A

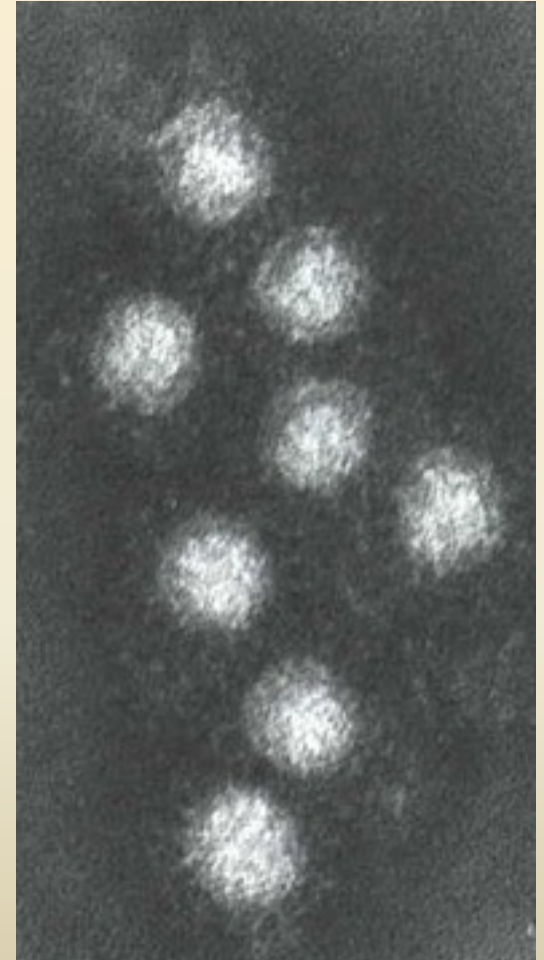
malý RNA virus dříve Enterovirus 21  
nyní HepaRNAvirus

Zdroj: infikovaný člověk  
vylučování stolicí a močí  
bezpříznakové batole

### Období nakažlivosti:

ve stolici je 1-2 týdny před začátkem příznaků, po  
vzestupu protilátek rychle klesá

Celosvětově odhad WHO: 1,4 mil.případů/rok



# VHA - epidemiologie

**Výskyt:** celosvětový  
sporadicky a v epidemiích

Rozvojové země: špatná sanitace, vysoký přenos  
90% dětí (do 10 let) - asymptomatická  
infekce  
epidemie a klinická onemocnění zřídka

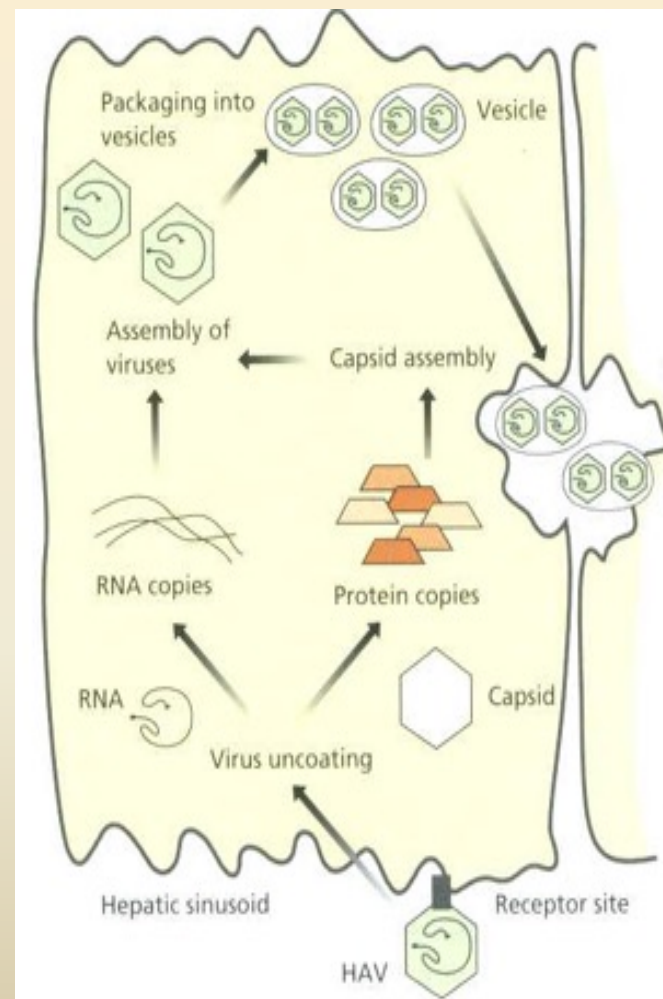
Rozvinuté země: nízká promořenost  
vnímaví jedinci ve vyšším věku  
herd immunity nízká- možnost epidemie  
cestovatelé a rizikové skupiny

**Vnímovost:** všeobecná  
v ČR vysoká v mladším věku

**Po prodělaném onemocnění**

30

**celoživotní imunita**



# VHA - epidemiologie

---

**Jak vypadá bioterorista ?** (*podle Rona Dagana*)



*Takhle?*

# VHA - epidemiologie

---

Jak vypadá bioterorista ? (*podle Rona Dagana*)

**! Wanted !**



**SWEET LITTLE  
BIOTERRORIST**



**\$ 10 000 \$**





# VHA - klinika:

---

**ID:** 14 – 28 (50) dnů

**Dg :** Klinika, transaminázy  
průkaz časných protilátek IgM anti HAV

**Průběh:** Příznaky kolísají od lehkých po velmi těžké  
teplota, únava, nechutenství, průjem, nevolnost, zvracení, tmavá moč,  
žloutenka.

asymptomatická – anikterická – ikterická – fulminantní  
trvání symptomů 2 týdny až měsíce

Děti pod 6 let: obvykle bezpříznakové, jen 10% ikterus

Dospělí příznakové onemocnění častěji, ikterus u 70% vyšší mortalita

# Riziko VHA při cestování

---

- 1 případ / 1000 / týden
  - Turistické trasy
  - Rekreační střediska, prvotřídní hotel
- 1 případ / 200 / týden
  - Mimo turistické trasy
  - Pěší turisté “baťůžkáři”

*Steffan, R.: JAMA, 1994, 272, 885-9*

# Očkování proti VHA

---

Téměř 100% lidí vytvoří protilátky měsíc po očkování

Vakcíny dobře snášené

Očkování: *jako součást očkovacího kalendáře pro děti?*

v epidemické situaci

pro cestovatele

chronicky nemocné s VHC, VHB

Monovalentní vakcíny

*Havrix, Vaqta, Avaxim,*

Kombinované vakcíny

(VHA + VHB, VHA + břišní tyfus) *Twinrix*

Současné podání dvou vakcín

(VHA + VHB, VHA + břišní tyfu)s

# Hepatitis E - HEV

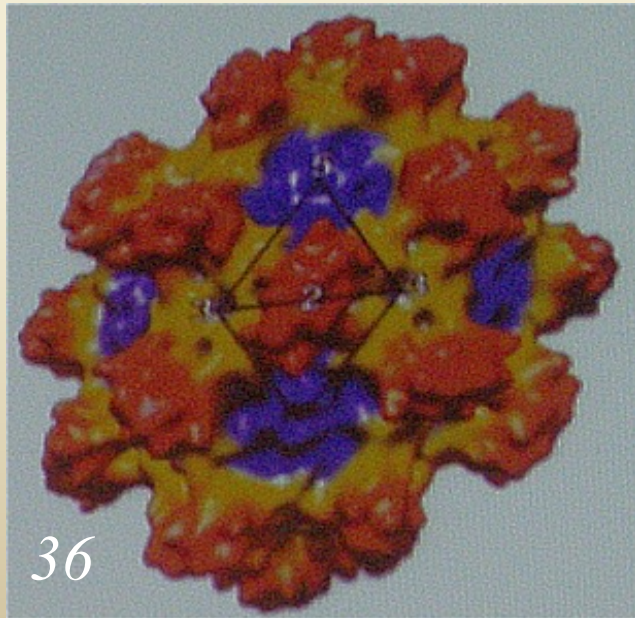
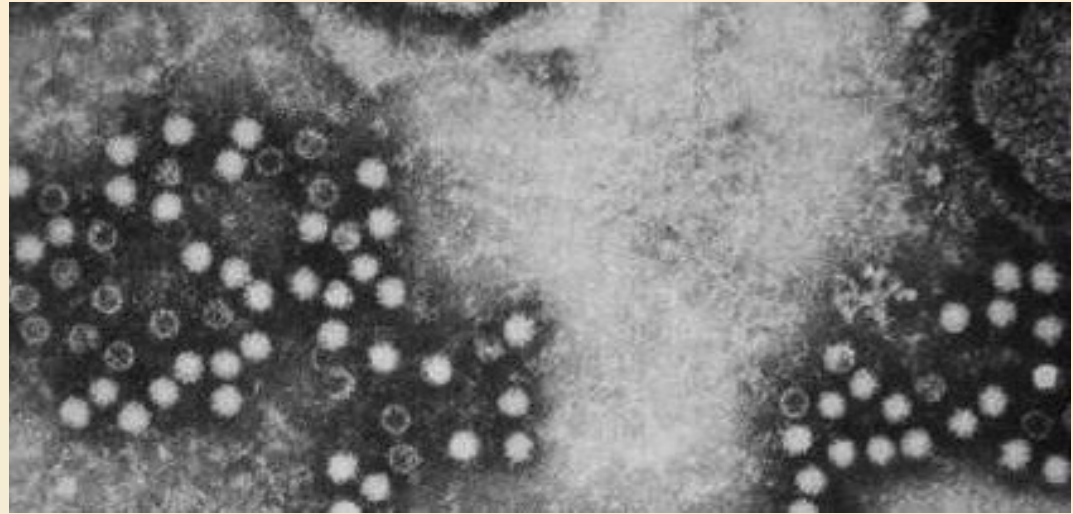
RNA virus *Hepevirus*, SS-RNA+  
Objeven počátkem 80. let

Genotyp 1 a 2:

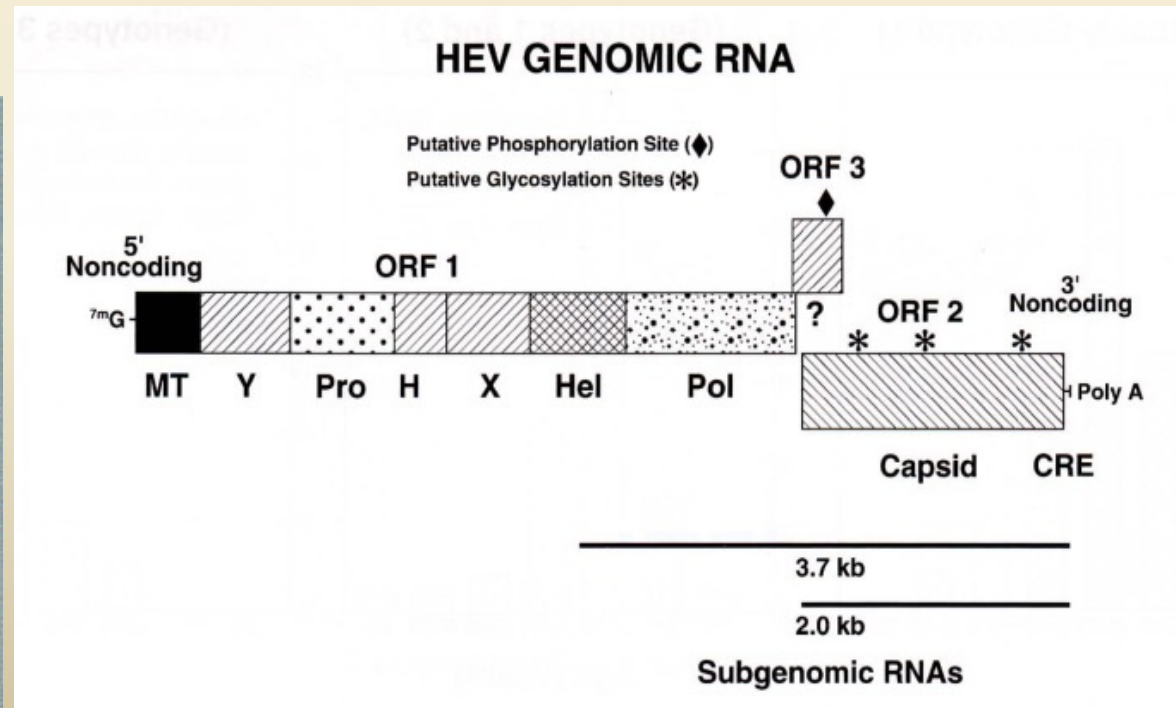
jen lidská onemocnění

Genotyp 3 (a 4):

lidská onemocnění  
a nálezy u zvířat



36



# VHE historie a výskyt v rozvojovém světě

Je to prastará lidská nemoc:

vznik 4 genotypů již v 18. století  
v 19. stol. byl HEV 1 v Evropě běžný

V dalším období se výskyt HEV 1 posunul: na východ do Asie  
na jih do Afriky

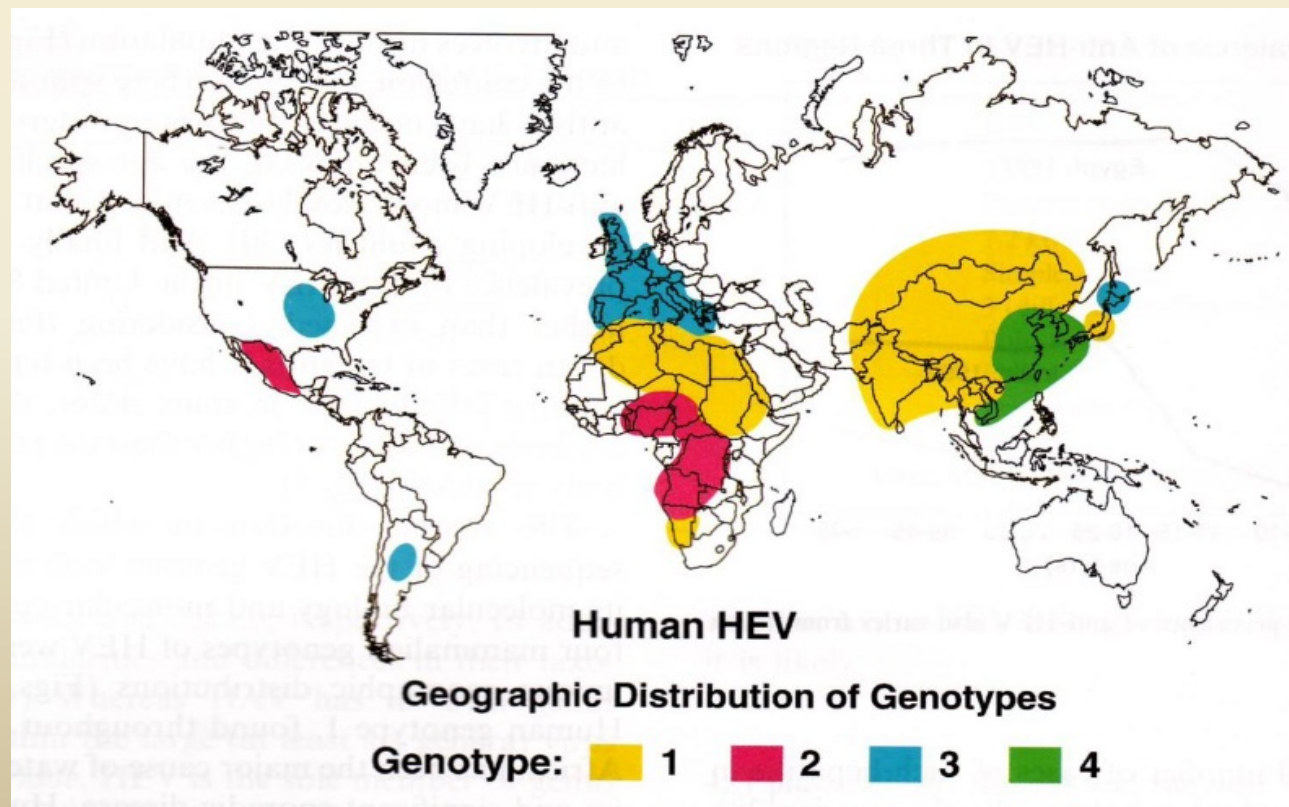
HEV 3 nově je rozpoznán výskyt u prasat a význam u lidí

## Rozvojový svět:

Zásadní problém  
– velké epidemie

Fekalorální přenos,  
infikovaná voda

Postižení mladí lidé  
**Těhotné 25% +**



# HEV v prostředí

---

**Nálezy:** na hnojištích vepřového dobytka  
ve vodotečích  
v odpadních vodách z lidských sídlišť

**Potravinový řetězec:** UK, Japonsko, Holandsko, Francie, USA  
vysoká virová nálož

**Genotyp 3 a 4:** lidská onemocnění  
asymptomatická infekce zvířat: prase, kanec, jelen,  
králík, divoká husa  
**prase:** výskyt celosvětově  
UK: 85% IgG+, 20% vylučuje

**Zoonóza:** těsná homologie u člověka a prasete  
vysoká seroprevalence u veterinářů

# Jaký steak si dáte, paní a pane?

---

*Hovězí nebo vepřový*



*Medium rare*

*Medium*

*Medium well cooked*

*Well done*



# Jaký steak si dáte, pane ?

---

**Termostabilita: virus (HEV) přežívá 56 ° C po dobu 1 hodiny**  
grilování, měkké klobásy, uzení, teplota při smažení

Teplota	Úprava masa	HEV
56 ° C	medium rare	aktivní
60 ° C	medium	reziduální živý
66 ° C	<b>medium well-cooked</b>	inaktivace
70-71 ° C	<b>well done</b>	inaktivace

Feagins AR et al. *Int J Food Microbiol* 2008;123:32-37



# Klinický obraz

---

**Asymptomatické infekce** jsou pravděpodobně velmi časté  
Imunitně normální jedinci mohou mít i ikterickou hepatitidu

**Rizikové faktory** hostitele jsou popisovány jako: mužské pohlaví, vysoká spotřeby alkoholu (> 22 j /týden), vyšší věk, diabetes?

**Komplikace:** Trombocytopenie, akutní pankreatitida, nefropatie, neurologické

**Lékové poškození jater** - DILI (drug induced liver injury) má podobný průběh :  
původně vysoké hladiny transamináz nápadně rychle klesají  
Proto tato diagnóza není jistá, když jsme nevyšetřili HEV!!

**Chronická HEV** infekce u transplantovaných: do chronicity 60-70 %  
rychlá progresse do cirhózy, vysoká incidence ve Francii  
Špatná prognóza u nemocných s chronickým onemocněním jater

**Incidence:** nejasná, asi častější než HAV, velké rozdíly seroprevalence  
UK 0,2% (130 000 /rok) *Dalton Int. J.Clin.Virol*  
USA: 0,7% *Faramwi Epid Infect 2011*

41 Toulouse: 3,2% *Legrand-Abravanel Emerg Inf Dis.2011*

# Terapie HEV

---

Symptomatická

Zlepšení imunitního stavu jedince

Virostatická léčba není běžně prováděna

V kritické situace byl zkoušen pegylovaný interferon a Ribavirin?

Nadějné výsledky kandidátních vakcín

GSK (na hmyzích bb. ): 95% serokonverze po 3 dávkách

(0-1-6 měs)

Čínská (HEV 239 na E.coli) 100% serokonverze po 3 dávkách

(0-1-6 měs)

# HBV - virus hepatitidy B

DNA virus z rodu *Hepadnaviridae*

Daneho částice 42 nm (*ale i pleiomorfní částice*)

obálka – z *membrány hostitele a antigenů viru*

nukleokapsida *dvacetistěn*

core 27 nm: DNA

DNA polymeráza *reverzní transkriptáza*

DNA se složitou stavbou (není plně dvouřetězový)

*dlouhý 3020-3320 krátký 1700-2800*

10 genotypů *A-J – geografická distribuce (epidemiol.)*

4 sérotypy dle epitopů obalu: *adr, adw, ayr, ayw*

---

HbsAg - tubulární 22 nm i sférický

HBcAg – Hbe *varianty*

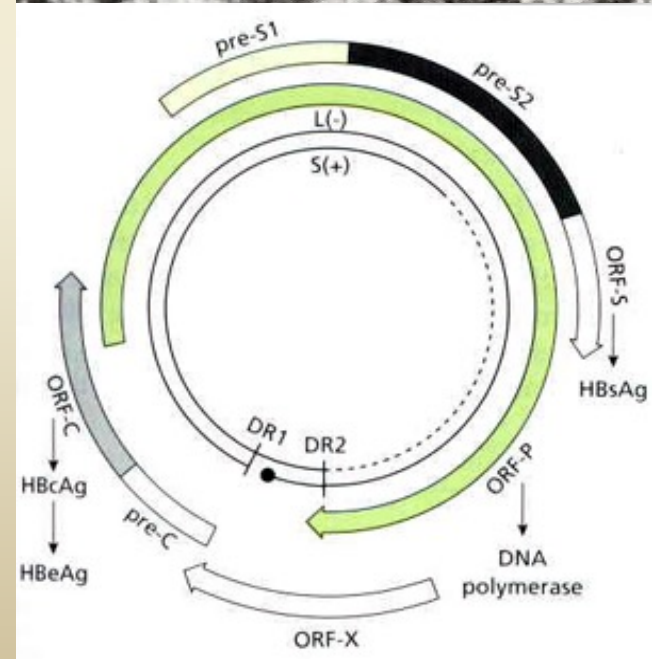
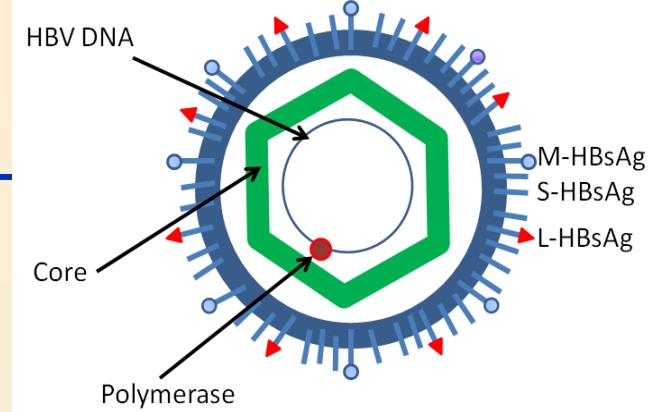
HBx

---

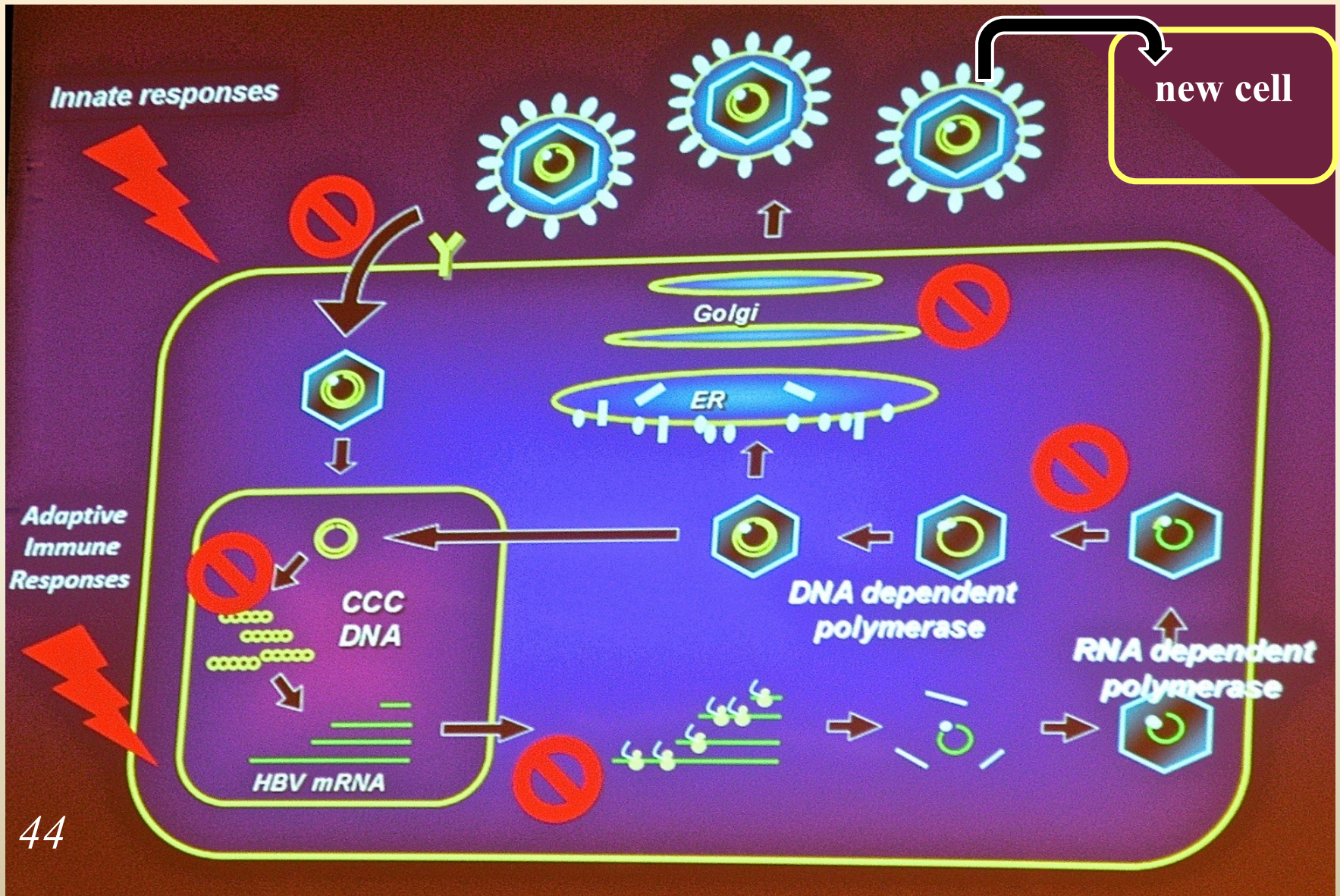
Anti Hbs - *vyhojení nemoci, po očkování*

Anti HBe

Anti HBc - *prodělaná infekce (přítomna ccc DNA)*



# Replikace viru hepatitidy B



# VHB - epidemiologie

---

**Zdroj** infikovaný člověk

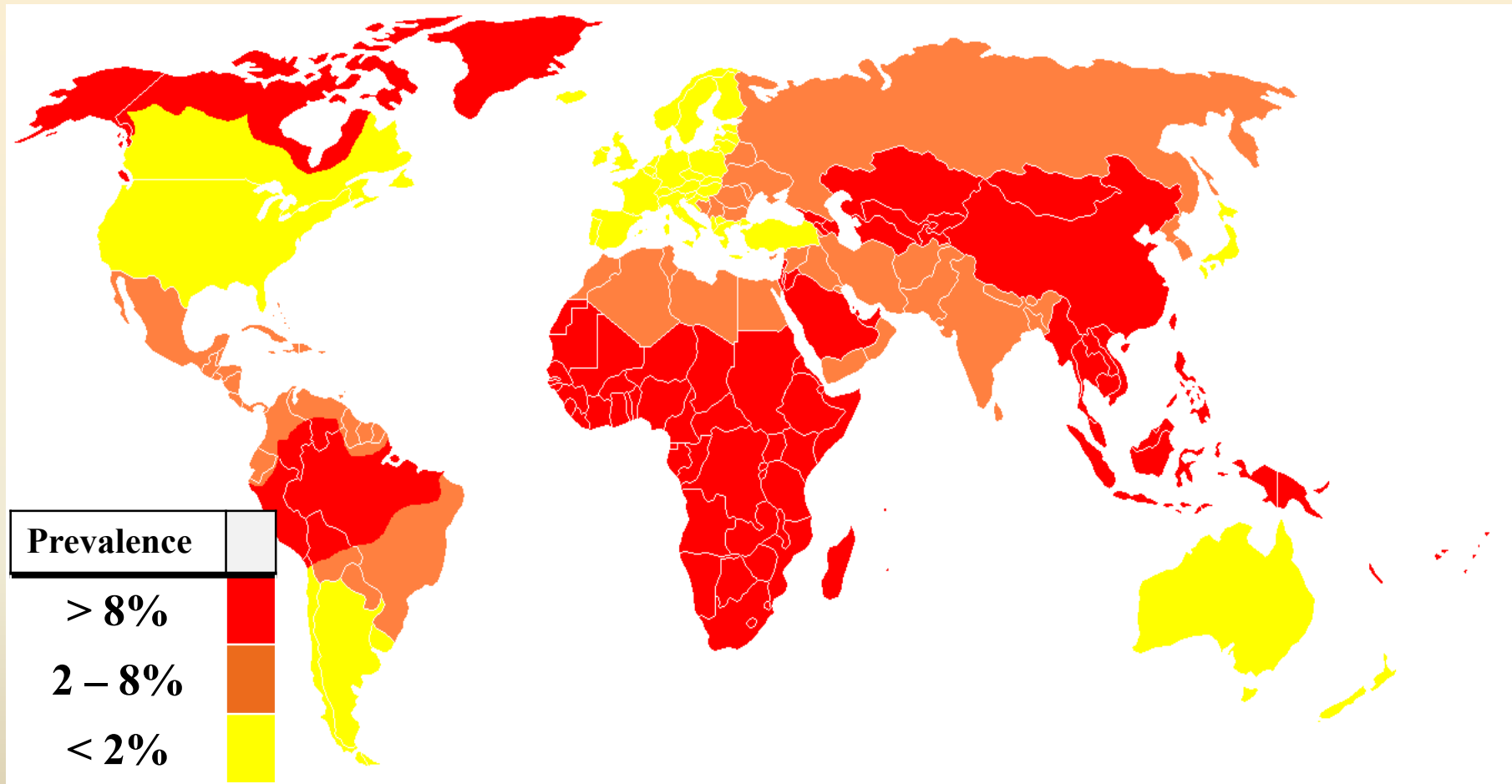
**Výskyt:** celosvětový  
parenterální cesta  
sex a jiný těsný kontakt s nosičem (sexuální turistika),  
*PWID* - i.v. toxikomani (sdílení stříkaček a jehel)  
tetování a piercing  
lékařské procedury v rozvojových zemích, kde není  
zajištěna sterilita  
zdravotničtí pracovníci – poranění  
vertikální přenos

**Infikovaní celosvětově - 5% lidí**

**ID: 50-180 dnů**

# VHB - epidemiologie

**Celosvětový odhad : 240 milionů chronicky infikovaných**



# VHB – epidemiologie v ČR

---

**Nízká prevalence**

Sérologické přehledy		
Celá ČR	2001	0,56 %
jen 2 kraje ČR	2013	0,064 %

**Akutní hepatitidy:** hlášeno < 100 / rok

*Trend k poklesu je výsledkem vakcinace významné části populace*

**Vakcinace:** vybraných skupin 1986 infekce a hemodialýza  
1987-88 další zdravotníci a studenti  
všeobecná 2001 děti 12 let a kojenci od 9 týdnů

**Možný nárůst budoucího výskytu následkem migrace ? (Německo, Itálie)**

# Průběh a klinický obraz

---

**ID: 50-180 dnů**

Inaparentní

Akutní : anikterická  
ikterická  
fulminantní

**Chronický jaterní zánět:**

**imunokompetentní < 5%**

**imunokompromitovaní > 50%**

*pravidelný dialyzační program*

*protinádorová léčba*

*imunosupresivní léčba*

*koinfekce HIV*

**novorozenci infikovaní vertikálně > 90 %**

**infekce dětí mladších 5 let 25–50 %**



# Průběh a klinický obraz

---

**Akutní hepatitida B** - převážně benigní - v 0,1–1 % fulminantní (mortalita)

**Chronická infekce HBV** - trvá déle než 6 měsíců

Jde o dynamický proces: virová replikace x imunita

Vývoj chronické infekce HBV se dělí podle HBeAg, HBV DNA, aktivity ALT

- 1 *HBeAg pozitivní chronická HBV infekce. (dříve imunotolerantní fáze).*
- 2 *HBeAg pozitivní chronická hepatitida B (imunoreaktivní HBeAg + fáze)*
- 3 *HBeAg negativní chronická infekce HBV (dříve inaktivní nosič HBV)*
- 4 *HBeAg negativní chronická hepatitida B. HBsAg +, HBeAg – (mutace pre-core) ,*
- 5 *HBsAg negativní fáze (okultní infekce HBV). cccDNA +/- Imunosuprese může vést k reaktivaci infekce HBV.*

Odlišení těchto možností je úkolem pro hepatologa/infektologa,  
který dle toho určuje potřebnost podávání virostatika

# VHB akutní

Inaparentní

Akutní :

anikterická

ikterická

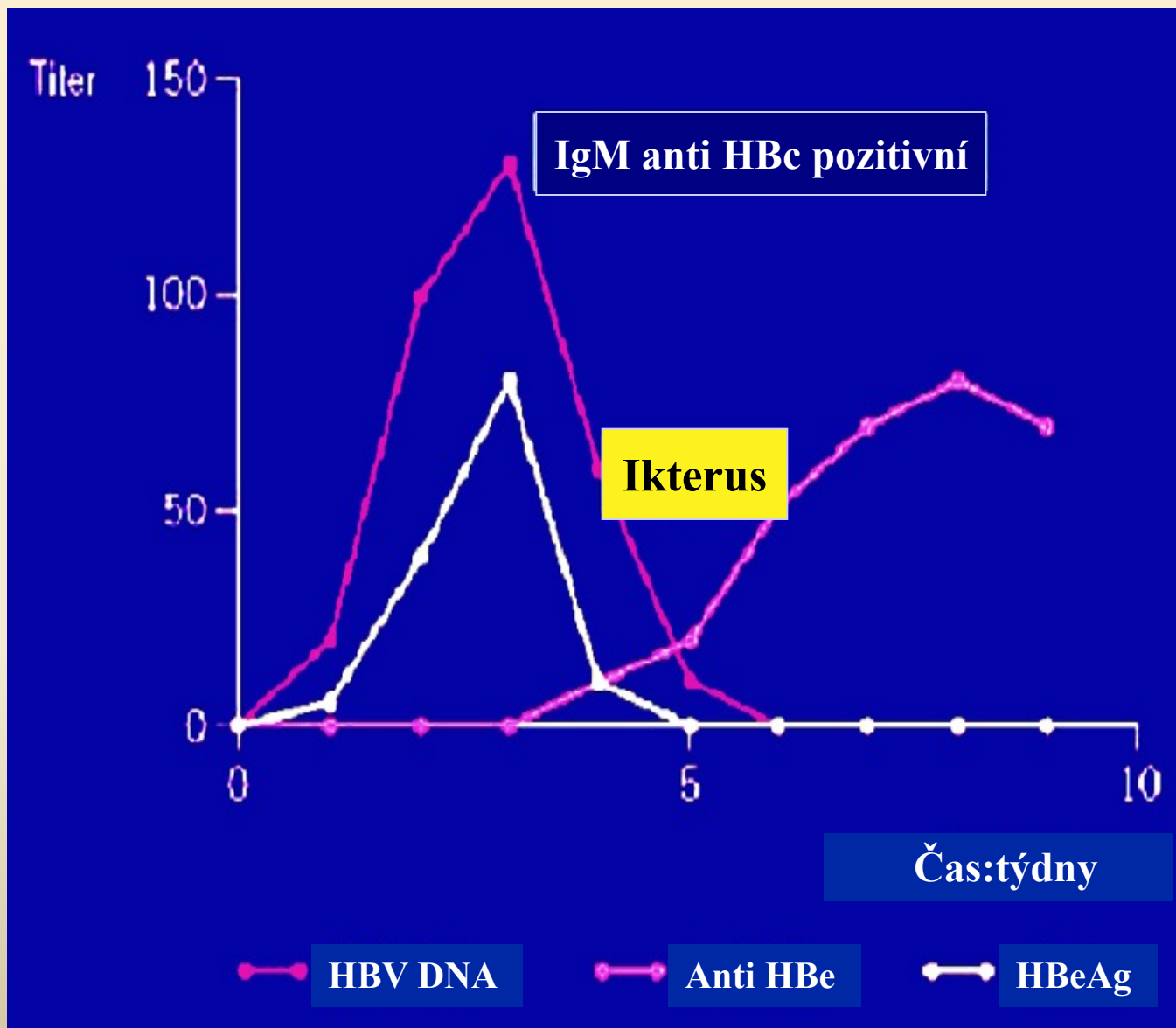
„těžká“

jaterní selhání

Úzdrava

Nosičství HBsAg

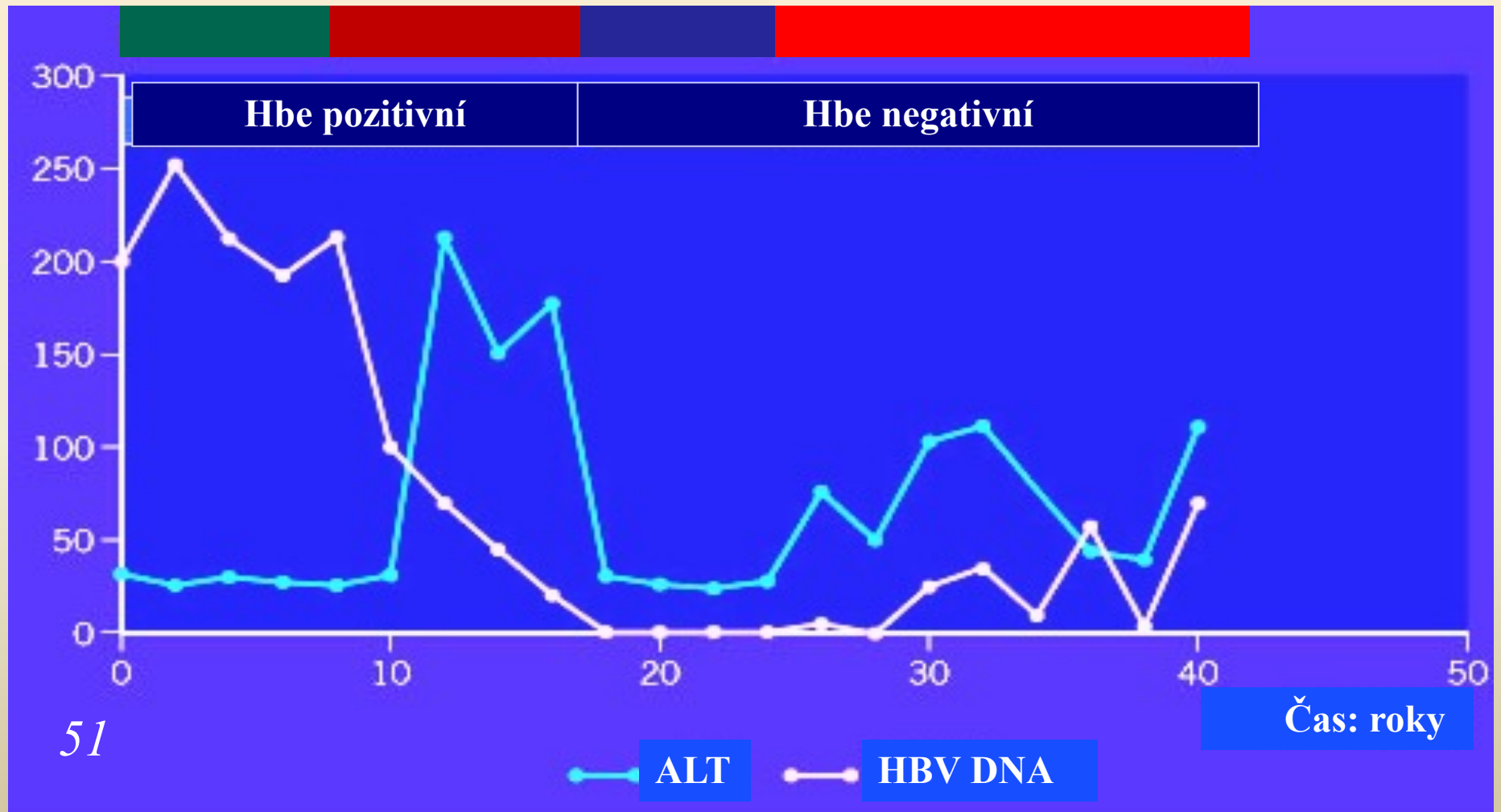
1/10 chronicita



# VHB chronická

**Fáze:** Tolerance replikace poškození 0    Imunoaktivní replikace ↓ poškození ↑    Nízká replikace replikace 0 poškození 0    Reaktivace replikace poškození

**ccc DNA!!!**



# VHB – další souvislosti

---

## **Obecně uznávané indikace pro transplantaci jater (5-10%):**

Selhání jater při VHB

Cirrhóza jaterní (Ci) následkem chronické VHB

Hepatocelulární karcinom (HCCv příčinné souvislosti s VHB

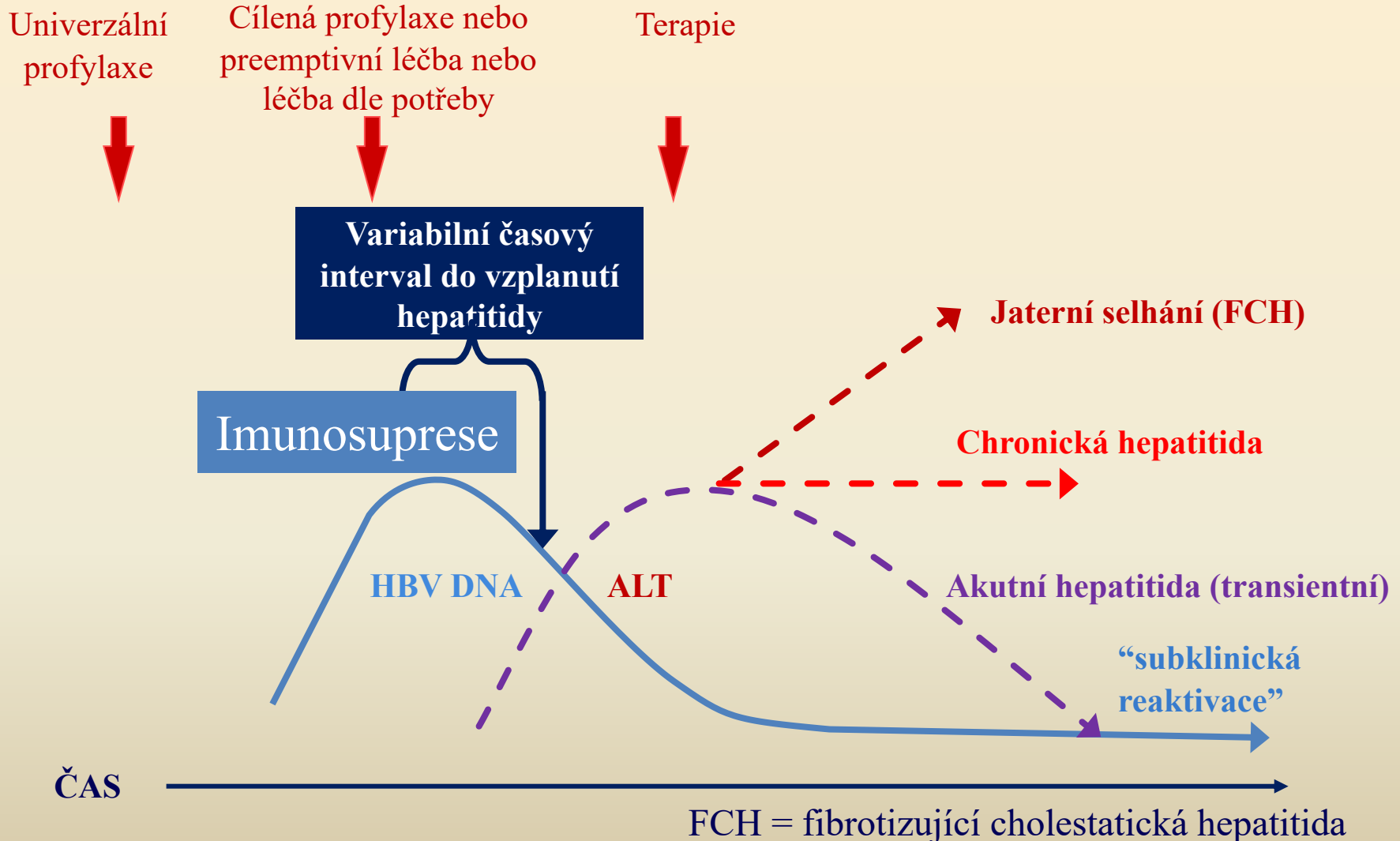
## **Celosvětově nárůst úmrtí na Ci a HCC 1990-2013 o 33%**

1993 - 686 tis. osob celosvětový odhad

Morbidita a mortalita závisí na:

- výši virové replikace
- vývoji cirrhózy
- vývoji HCC

# Reaktivace replikace viru hepatitidy B



# VHB – strategie léčby

1. Léčba pegylovaným interferonem alfa
2. Léčba nukleosidovými nebo nukleotidovými analogy (NA)

V EU nyní registrovány:

lamivudin (LAM)

adefovir dipivoxil (ADV) \*

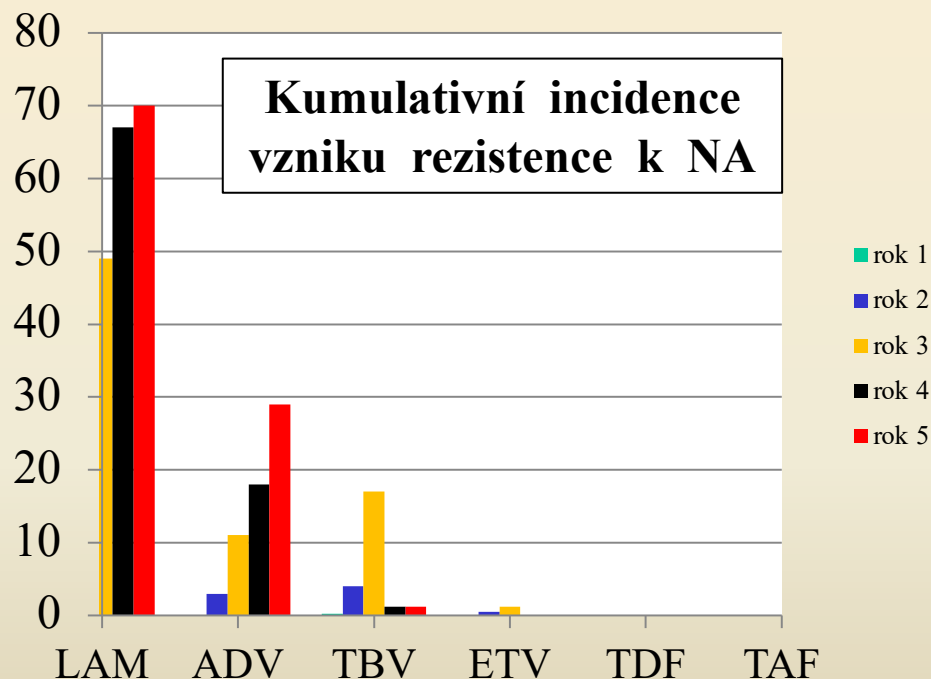
entecavir (ETV)

tenofovir disoproxil fumarát (TDF)

tenofovir alafenamidem (TAF) \*

telbivudin (TBV) \*

*\*v ČR nyní nedostupné*



*Entecavir a tenofovir - minimální pravděpodobnost vzniku rezistence*

Doporučený postup diagnostiky a léčby infekce virem hepatitidy B

# Léčba a fibróza/cirhóza

Produkce a resorbce vaziva je dynamický proces

Prokazatelné zlepšení fibrózy po léčbě

Dokonce i při nedosažení SVR

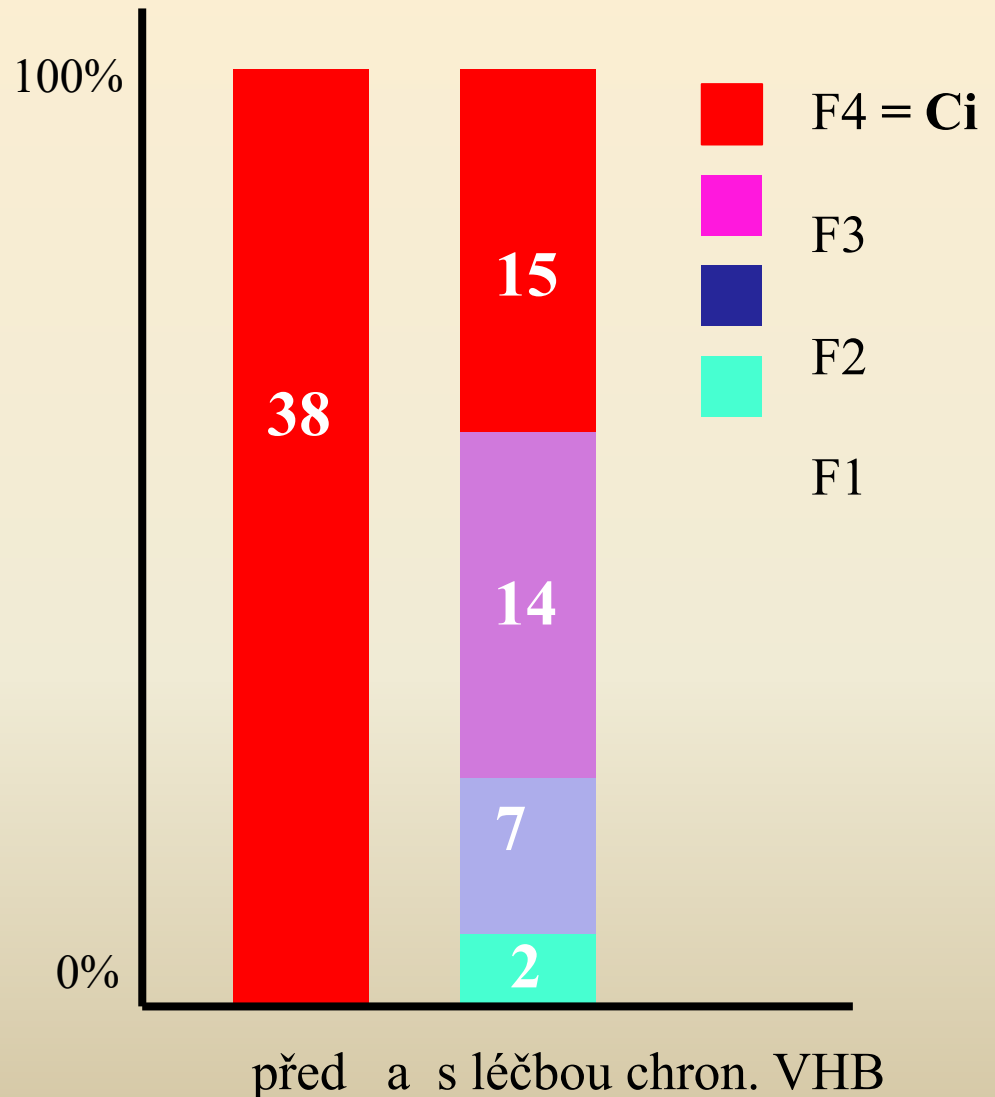
Histologie

Elastogram

*Obrázek:*

*posun stupně fibrózy po léčbě cirrhotiků*

*(F4 odpovídá cirhóze)*



# Riziko VHB při cestování

---

## EMIGRANTI

Všechny formy: 1 případ / 1000 / měsíc

Pouze symptomatictí: 1 případ / 2000 / měsíc

Na krátkou dobu:

1 / 2000 - 1 / 10 000 / měsíc

*Steffan, R.: Vaccine 1993, 11, 518-20*

## Vakcíny proti VHB

---

ENGERIX™

H-B-VAX II®

BIMMUGEN™

Původně očkování rizikových skupin: zdravotníci, dialyzovaní,  
rodinní příslušníci. Nyní plošné očkování dětí



# Virová hepatitis D (VHD, delta)

---

**Přenos stejný jako HBV** hlavně: IVDU (aplikace drog i.v.)  
transfuze

a/ současná **koinfekce** s HBV

b/ **superinfekce** u osoby již infikované VHB

**Celosvětově koinfikovaných 15 - 20 milionů osob**

Poměrně vzácná v rozvinutých zemích – tam možnost u IVDU

Rozšíření : Středomoří (okolí Neapole, MSM, ale i Rumunsko)  
Subsaharská Afrika  
Střední východ  
sever Jižní Ameriky

**ID: 2-7 týdnů**

# Virus hepatitidy D (HDV)

---

**1977 delta agens** - nukleární Ag u pacientů s těžkou VHB

**Sférický virus 36 nm** nejmenší virus infikující živočichy

**Obaly:** zevní obal ze 3 druhů povrchových antigenů VHB  
vnitřní kapsida z hostitelových lipidů

**Cirkulární ssRNA** 1679 nukleotidů vázaná na centrum HDAG  
8 popsaných genotypů, 3 formy

**HDAG** - 2 formy: krátká - časná fáze, vstup do jádra, podpora replikace  
dlouhá - pozdní fáze, inhibice replikace, sestavení viru

# Virová hepatitis D (VHD, delta)

---

**Onemocnění:** akutní nebo chronické  
pacienta s chronickou VHB superinfekce ohrozí:  
fulminantní hepatitidou  
rychlou progresí cirrhózy  
vyšší riziko rozvoje HCC (karcinomu)  
Nejvyšší **fatalita** mezi hepatitidami **20%**

## **Prevence:**

Vakcinace: proti HDV není vakcína  
**ochranou je vakcinace proti HBV!!**

**HBV již infikovaní: zvýšená opatrnost, safer sex!!**  
MSM (men having sex with men)!!!

**Léčba** peg IFN  $\alpha$  – snižuje replikaci viru po dobu podávání  
zatím jen experimentální lék

# VHC – virová hepatitida C

Virus hepatitidy C RNA virus

7 genotypů: liší se vnímavostí k léčbě

**G 1 b** běžná populace

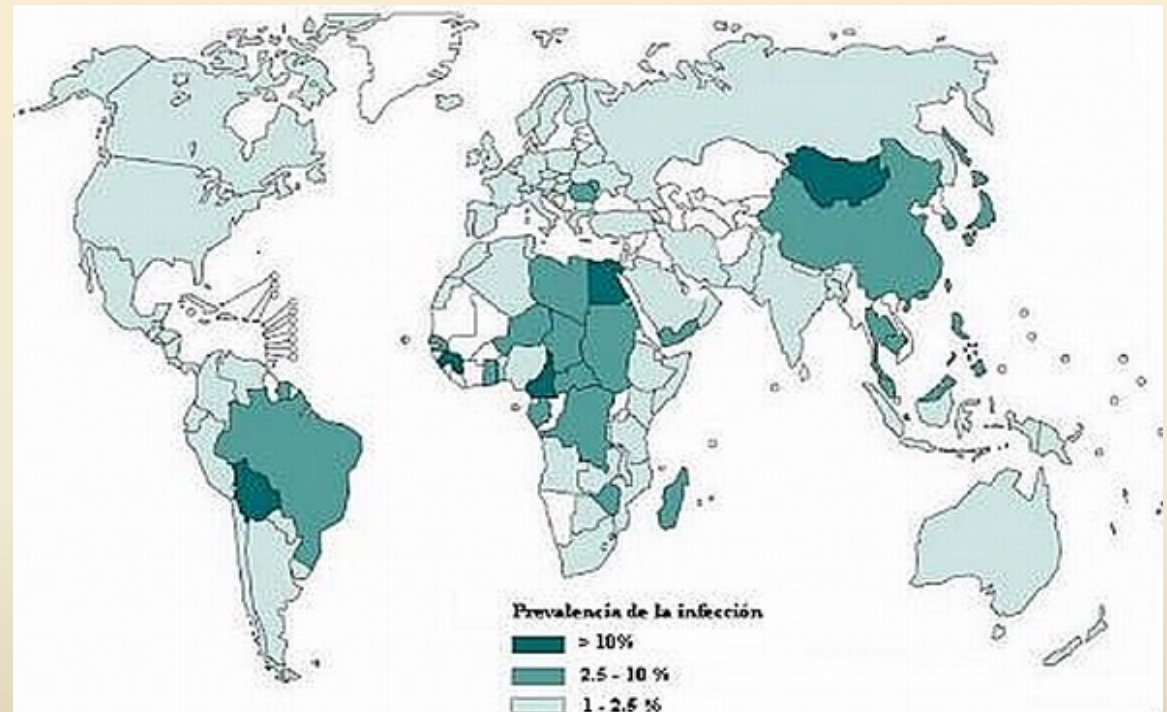
**G 2** Středomoří

**G 3a** PWID v Evropě

**G 4** PWID - nárůst

**G 5,6** vzácně v Evropě

**G 7** Střední Afrika



PWID (*People Who Inject Drugs*) = i.v. narkomani (dříve IVDU)

# VHC - epidemiologie

---

**Zdroj:** infikovaný člověk  
krev a orgány, nástroje  
i.v.drogy (75%), *PWID* (*people who inject drugs*)  
piercing, tetováž  
sexuální: jen 5% dlouhodobých partnerů  
vertikální (cca 4 – 7 %)  
Staré infekce a rozvojový svět – iatrogenní původ  
Nové infekce v rozvinutém světě: PWID

**Výskyt:** celosvětový

**Vnímavost:** všeobecná

**Imunizace:** není zatím možná (aktivní, ani pasivní)

**ID:** 14-180 dnů (průměr 45 dnů)

# VHC v Egyptě

---

Největší výskyt VHC na světě

Antischistosomová kampaň: opakované užití jehel a stříkaček při parenterální aplikaci antiparazitárního léku

15% populace je infikováno = cca 12 mil.osob!

150 000 nových infekcí/rok

2020-2030: očekáváno 20 000 **+** / rok

## **Přenos v rodině:**

HCV+ člen rodiny - 2,09 x pravděpodobnost

každý další HCV + riziko stoupá o 48%

Pozitivita otce zvyšuje riziko o 98%!



# VHC v USA

---

**„Baby boomers“ tvoří 75% všech infikovaných v USA !!**

cca 2,1 mil. lidí

>1,5 mil. z nich neví o své infekci !!

Ročníky 1945 až 1965: všichni by měli být testováni

jsou v riziku:      pokročilé infekce  
                                    cirhózy  
                                    HCC

## Trojstupňový model diagnostiky:

1. anti HCV – historie infekce
2. PCR RNA – diagnóza aktuální infekce
3. Diagnóza stavu pacienta a typu viru  
a z toho plynoucí rozhodnutí o léčbě

# VHC: 10-20% infikovaných + na dekompenzaci CIH či HCC

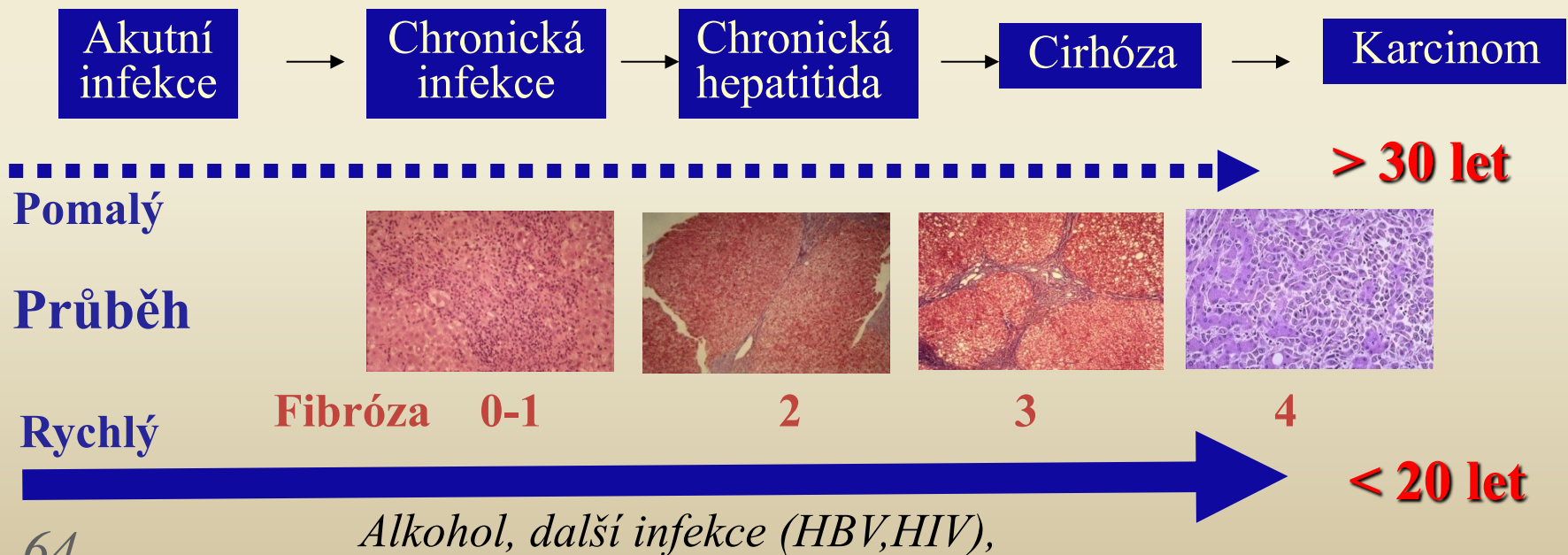
**Akutní hepatitida symptomatická** jen v 10-50%

**Chronická infekce** je dlouho bezpříznaková přechází do ní asi 3/4  
(40-50% *dle populace* až 90-100%)

**Cirhóza jaterní (CIH)** se vyvine během 20-30 let

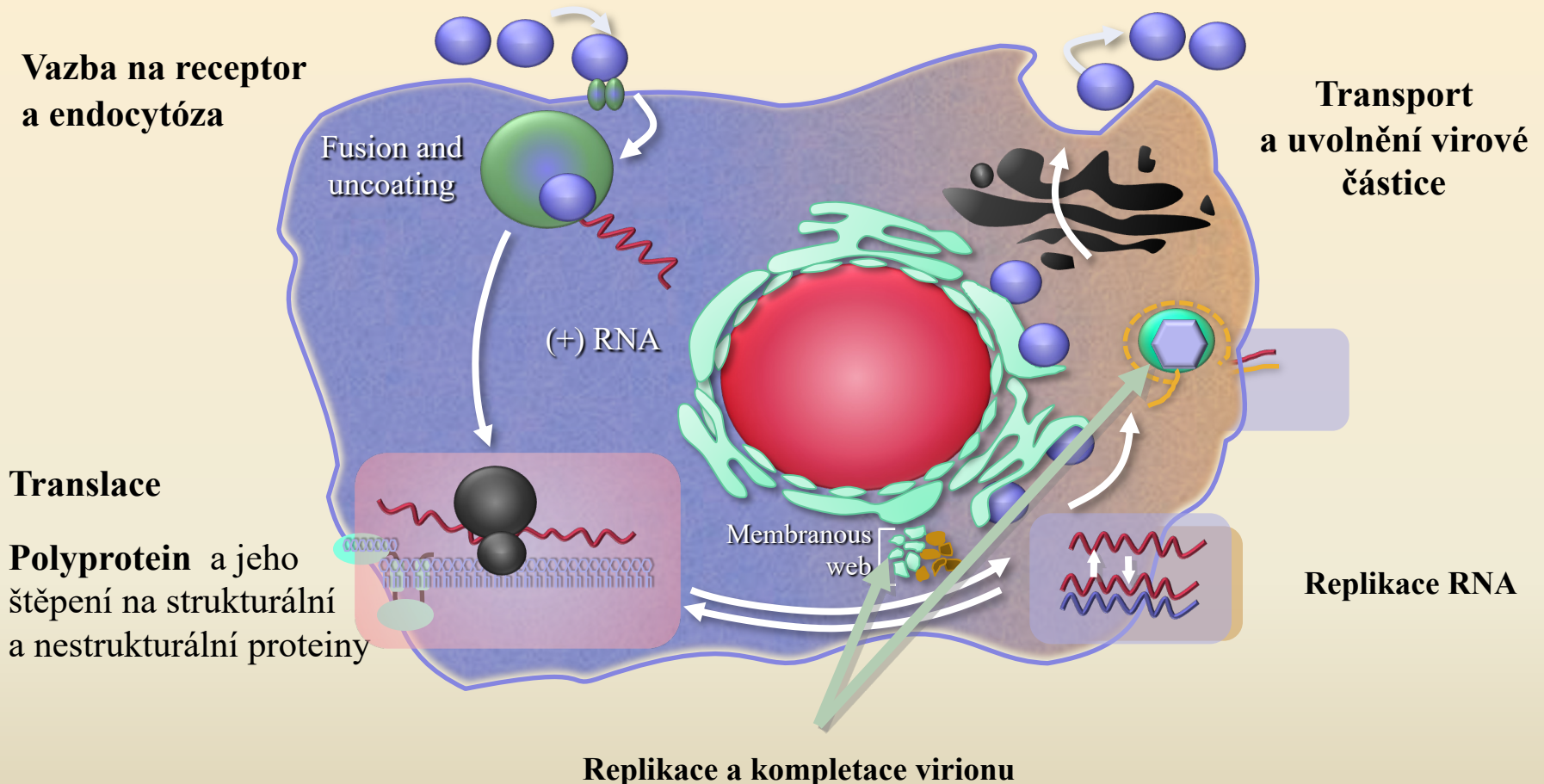
u 20-40% pacientů s chronickou hepatitidou C

**Hepatocelulární karcinom (HCC)** ročně u 1-4 % cirhotiků





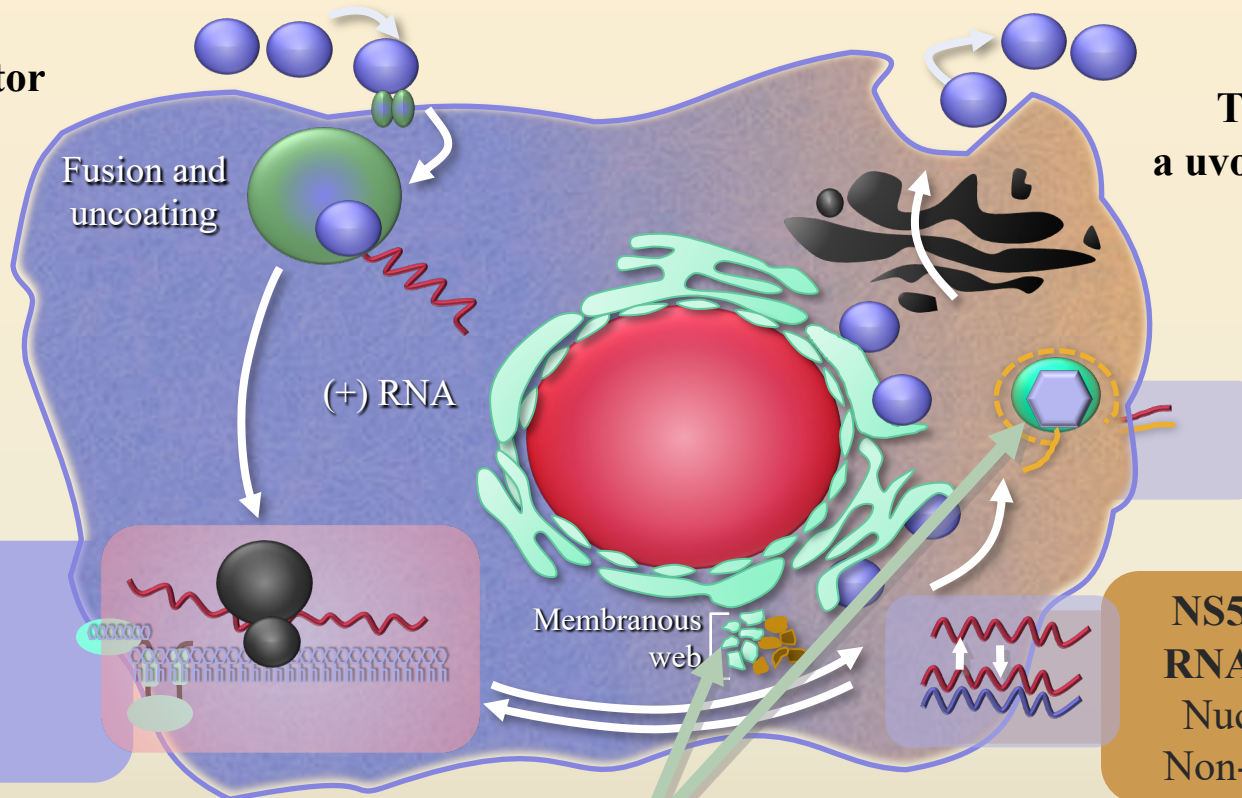
# Cyklus VHC a nová terapeutika



# Cyklus VHC a nová terapeutika

Vazba na receptor  
a endocytóza

Transport  
a uvolnění virové  
částice



NS3/4  
Proteázové  
inhibitory

NS5B inhibitory  
RNA polymerázy  
Nucleos(t)idové  
Non-nucleosidové

NS5A inhibitory

Replikace a kompletace virionu

# V současnosti dostupná léčba „DAA“

---

„3 D“ **Abbvie:** **Viekirax:** Ombitasvir + Paritaprevir + Ritonavir 50 mg  
+ **Exviera:** Dasabuvir +/- Ribavirin

**Harvoni Gilead :** Sofosbuvir + Ledipasvir

**Sovaldi Gilead -** Sofosbuvir (ke kombinaci např. s interferonem, RBV)

*Daklinza + Sunvepra BMS: Daclatasvir + Asunaprevir*

**Zepatier MSD:** Grazoprevir + Elbasvir

**Epclusa Gilead :** Sofosbuvir + Velpatasvir

**Maviret Abbvie:** Glecaprevir + pibrentasvir (pangenotypová th)

*Chronická hepatitis C je vyléčitelné onemocnění*