

Aktuální pohled na epidemiologii a přístupy k léčbě virových hepatitid A a E

Matúš Mihalčin^{1,2}, Lenka Fašanecková^{1,2}, Petr Husa ml.^{1,2}, Petr Husa^{1,2}

¹Lékařská fakulta Masarykovy Univerzity, Brno

²Klinika infekčních chorob, Fakultní nemocnice Brno

Virové hepatitidy A a E sdílejí některé epidemiologické a klinické charakteristiky, proto jsou často vnímány jako příbuzné nemoci. Nové objevy v posledním desetiletí, zejména u hepatitidy E, pohled na tyto nemoci ale mění. V přehledu uvádíme specifika každé z nich a aktuální možnosti farmakologického ovlivnění klinického průběhu onemocnění virem hepatitidy A (HAV) a virem hepatitidy E (HEV).

Klíčová slova: hepatitida A, HAV, hepatitida E, HEV, přehled.

Current opinion in epidemiology and approaches to the treatment of viral hepatitis A and E.

Viral hepatitis A and E share some epidemiological and clinical characteristics, thus are often associated as related diseases. New discoveries in the last decade, particularly for hepatitis E, change the view on these diseases. The review describes the specifics of each disease and current possibilities of pharmacological intervention on the clinical course of the disease caused by hepatitis A virus (HAV) and hepatitis E virus (HEV).

Key words: hepatitis A, HAV, hepatitis E, HEV, review.

Hepatitida A

Virus hepatitidy A je odolný neobalený RNA virus patřící do rodu *Hepatovirus*. Byl poprvé izolován v roce 1973 a podrobně charakterizován v roce 1980. Onemocnění u lidí vyvolávají 4 genotypy viru patřící do jednoho sérotypu. Přenáší se téměř výhradně fekálně-orální cestou z člověka na člověka. Šíření bývalo spojeno se špatnou osobní hygienou, to platí v současnosti nadále v zemích s nízkým hygienickým standardem. V civilizovaných zemích dochází k přenosu spíše kontaminací potravy v potravinovém řetězci nebo interhumánně, nejčastěji u lidí sdílejících společnou domácnost. V České republice je většina infekcí importována ze zahraničí, se sporadickým výskytem ohniskového rozšíření (Brno a okolí v roce 2016), což je umožněno vysokou vnímavostí populace, která není běžně

s virem v kontaktu. Není znám zvířecí rezervoár viru a cirkulace viru v populaci v endemických oblastech je umožněna pravděpodobně neepidemickým výskytem subklinických infekcí či persisterencí viru v prostředí. Inaktivaci virionů lze dosáhnout varem po dobu 1 minuty, při styku s formaldehydem či chlorem, nebo ultrafialovým zářením.

Hepatitida A (HA) má inkubační dobu průměrně 4 týdny (rozsah 15–50 dnů). Replikace viru je omezena na parenchym jater. Virus je navíc přítomen i ve žluči a stolici, a v průběhu pozdní inkubační doby, do počátku tvorby protilátek, i v krvi. Jaterní poškození a vznik ikteru je v časové souvislosti s tvorbou protilátek proti viru (anti-HAV). U všech nemocných osob lze již první dny onemocnění detekovat protilátky třídy IgM. Po několika dnech dochází i ke tvorbě

protilátek třídy IgG. Po jejich objevení postupně klesá nakažlivost infikované osoby a vzniká poškození jaterního parenchymu, projevující se vzestupem aktivity sérových aminotransferáz, který trvá několik dnů až několik měsíců. Po akutním onemocnění zůstávají protilátky třídy IgG detekovatelné v séru desítky let a zajišťují protektivní imunitu. Onemocnění může probíhat zcela asymptomaticky. Klinické projevy manifestované nemoci začínají jako chřipkové příznaky, zvýšená teplota, někdy nauzea, tlaky v pravém podžebří a nechutenství, s následným vznikem ikteru u části pacientů. Délka trvání potíží je individuální a souvisí s rozsahem poškození jater, které vzniká na podkladě imunitní reakce. Ikterus pak u většiny pacientů spontánně odeznívá za několik dnů až týdnů. Na průběh onemocnění má ale vliv také stav jaterního parenchymu před

onemocněním HA. U lidí s chronickým postižením jater může dojít při infekci HAV k selhání funkce jater i k úmrtí. Chronická hepatitida nevzniká a komplikovaný průběh onemocnění ani u imunosuprimovaných pacientů není častý. Existuje možnost preventivního očkování, které zajišťuje dlouhodobou protektivní imunitu. Vakcínu lze podat i jako postexpozici profylaxi osobám exponovaným viru, tam je ale účinnost vakcín výrazně nižší (1).

Hepatitida E

Virus hepatitidy E je RNA virus taxonomicky klasifikován v čeledi Hepeviridae, jako jediný zástupce rodu *Hepevirus*. Zatím bylo popsáno 7 genotypů vyvolávajících onemocnění u lidí, přičemž všechny patří pod jeden sérotyp, co má zásadní význam v sérologické diagnostice onemocnění. Virus způsobuje akutní hepatitidu u lidí a má zvířecí rezervoár u různých savců, z kterých nejvýznamnější jsou prasata. Poprvé byl sekvenován v roce 1990. Do roku 1996 byl znám jeho přenos jen fekálně-orální cestou a výskyt připouštěn jen v endemických oblastech subsaharské Afriky, centrální a jižní Asie a střední Ameriky. Později byl ale popsán výskyt téměř celosvětově, s odlišným mechanismem přenosu. V oblastech s vysokým hygienickým standardem dochází k přenosu viru konzumací nedostatečně tepelně opracovaného masa rezervoárových zvířat, mezi které každoročně přibývá několik druhů. Zatím byl tento způsob přenosu prokázán u vepřového masa a jater, zvěřiny, mořských plodů, velbloudů a četných dalších savců. Malé procento infekcí probíhá vertikálním přenosem z matky na plod a krevními produkty. Interhumánní přenos má pouze zanedbatelný význam a mimo endemické oblasti se jedná maximálně o kazuistické případy. Je zvažován přenos také během transplantací orgánů a pro zvýšenou séroprevalenci v určitých populačních skupinách také při homosexuálním pohlavním styku partnerů mužského pohlaví nebo přímým kontaktem s infikovaným zvířetem. V rozvojových zemích jsou nadále příčinou epidemií většinou kontaminované vodní zdroje. Ke kontaminaci zpravidla dochází při záplavách, kdy se pitná voda smísí s odpadní vodou kontaminovanou fekáliemi od lidí nebo od zvířat. K inaktivaci viru je potřeba zahřátí na 71 °C po dobu minimálně 20 minut.

Tab. 1. Porovnání základních charakteristik virové hepatitidy A a E

	HAV	HEV
Přenos	v Evropě import z endemických oblastí, pak fekálně-orálně	v Evropě hlavně masem prasat domácích a divokých (zoonóza), interhumánně minimální riziko
Inkubační doba	4 týdny (2–7 týdnů)	4–5 týdnů (2–6 týdnů)
Akutní postižení jater	výrazné	mírné
Fulminantní průběh	u chronického onemocnění jater	u chronického onemocnění jater a těhotných žen
Chronická hepatitida	ne	ano
Mimojaterní projevy	nepopsány	popsány
Profylaxe	vakcína, specifický imunoglobulin	vakcína není registrována
Léčba	symptomatická	u imunokompromitovaných ribavirin

Inkubační doba nákazy HEV je u perorálně nakažených lidských dobrovolníků 4–5 týdnů s maximálním připouštěným intervalem 2–6 týdnů. Podle výzkumu na primátech je přímá souvislost mezi infekční dávkou a intenzitou onemocnění a inverzní vztah mezi infekční dávkou a inkubační dobou (2).

Hepatitidu E (HE) nelze klinicky odlišit od jiných akutních virových hepatitid. Ve většině případů probíhá asymptomaticky nebo se projeví jako abdominální dyskomfort, nauzea, subfebrilie, celková slabost či tlak v pravém podžebří. Většina diagnostikovaných případů je zachycena po vzniku ikteru. Současné bývá zvýšená aktivita sérové alaninaminotransferázy (ALT), která se pohybuje v závislosti na fázi infekce v jednotkách až desítkách $\mu\text{kat/l}$. Symptomy odezní většinou v průběhu prvních dvou týdnů a zvýšená aktivita sérových aminotransferáz trvá většinou do 4–6 týdnů, s protrahovanou elevací gamaglutamyltransferázy (GGT). U hepatitidy E nebyl pozorován druhý vrchol zvýšené aktivity jaterních aminotransferáz v séru, jak je to běžné u hepatitidy A. Proti hepatitidě A je u hepatitidy E také mnohem vyšší tzv. attack rate (procento osob, ze všech exponovaných, které onemocněly) u těhotných žen, u kterých byl v rozvojových zemích popisován i fulminantní průběh onemocnění a úmrtnost kolem 30%. Vzhledem k výskytu tohoto jevu v oblastech endemických pro genotyp HEV-1 (tropické oblasti) se zatím uvažuje o spojitosti s tímto genotypem. Fulminantní průběh se selháním jater u HE se vyskytuje navíc u pacientů s preexistujícím onemocněním jater (acute-on-chronic hepatitis), a to nejen u genotypu HEV-1, ale i u genotypu HEV-3, který je rozšířen v Evropě a Severní Americe. Poškození jater vzniká stejně jako u hepatitidy A na podkladě imunitní reakce. V posledním desetiletí byly popsány i četné mimojaterní projevy infekce

HEV, a to i bez současného postižení jater. Jedná se zejména o neurologické komplikace, ale také o případy postižení ledvin, pankreatu, krevních elementů či jiných orgánů. Jak u postižení jater, tak u jiných orgánů se předpokládá, že postižení tkání je projevem imunitní reakce. U postižení nervového systému navíc již existují indicie o možnosti přímého působení viru na nervovou tkáň (3).

Zásadní rozdíl proti HAV je možnost vzniku chronické hepatitidy E u imunokompromitovaných pacientů, což bylo prokázáno zatím u infekcí genotypem HEV-3. Jedná se o pacienty po transplantacích orgánů či kmenových buněk (60% přechází do chronicity), hematologické malignity léčené chemoterapií a pacienty infikované virem HIV (Human Immunodeficiency Virus, virus lidské imunitní nedostatečnosti) s počtem CD4 lymfocytů menším než 250 buněk/ mm^3 . U takto těžce imunokompromitovaných pacientů perzistuje virémie a zvýšená aktivita aminotransferáz v séru i po 3 měsících od vzniku prvních projevů infekce.

Profylaxe ani prevence hepatitidy E není zatím v Evropě dostupná. Byly vyvinuty dvě vakcíny, zatím ale nejsou schváleny ke klinickému použití v Evropské unii ani v USA (4, 5). Vývoj jedné z vakcín byl pozastaven, vakcína HEV-239 firmy Xiamen Innovax Biotech byla v říjnu 2012 schválena v Číně ke klinickému použití pod názvem Hecolin®. Je založena na rekombinantním antigenu HEV genotypu 1. Podle studie společnosti Innovax vykazuje účinnost 94–100% v prevenci akutní symptomatické infekce (5). Byla prokázána i zkřížená ochrana proti viru genotypu 4. U genotypu 3, který je nejrozšířenější v Evropě, zatím údaje nemáme. Dosud nejsou dostupná data ani o účinnosti vakcíny u pacientů s chronickým onemocněním jater či u pacientů s poruchou imunitního systému.

Stejně tak chybí údaje o minimálním protektivním titru protilátek, trvání protektivity nebo o bezpečnosti při použití u dětí (5, 6).

Terapie

Ve většině případů akutní virové hepatitidy A nebo E dochází ke spontánnímu uzdravení. Hospitalizace je vyžadována z epidemiologických důvodů, zejména u hepatitidy A, kde existuje významné riziko přenosu na okolí. V případech nauzey se zvracením lze podávat antiemetika a pacienty parenterálně rehydratovat. Specifická léčba u hepatitidy A neexistuje. Pacienti s akutním selháním funkce jater, projevujícím se zpočátku jako koagulopatie, postupně ale i deteriorací stavu vědomí, vyžadují komplexní podpůrnou léčbu a pečlivé hlídání progresu do fulminantního selhání jater. Jako podpůrná léčba je podávána parenterální výživa, je nutná kontrola glykémie, snaha o úpravu koagulačních parametrů zpočátku podáváním vitamínu K, při krvácivých projevech ale i hrazením deficitu koagulačních faktorů či trombocytů, v případě rozvoje sekundární infekce je nasazována antibiostická či antimykotická léčba. U fulminantních průběhů se selháním jater jsou na některých pracovištích používány imunosupresivní dávky kortikoidů k překlenutí vrcholné fáze imunitní reakce poškozující jaterní parenchym (7). Tento přístup ale není konsenzuálně uznáván a u virových hepatitid nebyl doposud studován ve větších studiích. Více údajů máme k dispozici u pacientů s akutním selháním jater neinfekční etiologie, kde bylo podávání kortikoidů u části pacientů se selháním jater přínosné, současně ale trvají kontroverze ohledně indikace, dávek a doby léčby (8).

Existuje řada podpůrných léků a potravinových doplňků již desetiletí používaných k rychlejší úpravě hodnot aktivity jaterních enzymů, jak u akutních, tak u chronických nemocí jater (9, 10).

Mechanismus účinku těchto látek se většinou vztahuje k jejich antioxidační aktivitě. U některých byla prokázána částečná účinnost, chybí ale randomizované, dobře designované, studie, které by případně mohly vést k doporučení jejich užití (tab. 2). U řady dalších přírodních látek byla in vitro prokázána účinnost proti viru hepatitidy A, jejich využití u lidí ale zkoumáno zatím nebylo (11). Za zmínku stojí hlavně silymarin, který představuje v našich podmínkách nejrozšířenější doplněk k léčbě nemocí jater. Jedná se o směs flavonoidů ostropestřce mariánského (*Silybum marianum Gaertneri*). Jeho hlavní složka, silibinin, má silné antioxidační a antifibrogenní vlastnosti. Nicméně role léčiva v léčbě onemocnění jater zůstává sporná. Částečně kvůli nedostatku dat o farmakokinetice léčiva a optimálním režimu dávkování. Vzhledem ke složitosti absorpce a metabolismu je stále nejasné, který z metabolitů má biologický účinek. I když se flavonoidy rychle absorbují po perorálním požití, rozsáhlý first-pass metabolismus ve střevě a játrech způsobuje, že jejich koncentrace v plazmě jsou velmi nízké a zdaleka nedosahují koncentrací používaných při testech in vitro (12).

Stejně doporučení k léčbě platí i pro akutní hepatitidu E, i když tady je průběh většinou mírnější. Novou výzvu představuje léčba chronické hepatitidy E. U pacientů po transplantacích může dojít k virové supresi po snížení úrovně imunosuprese. Tento efekt byl pozorován u přibližně 30 % pacientů (13). Také změna imunosupresivní terapie může vést ke snížení virémie. In vitro byl prokázán efekt u mycofenolát mofetilu, který proti jiným imunosupresivům používaným po or-

gánových transplantacích snižoval virémii (14–16). V případě neúspěchu snížení úrovně imunosuprese je momentálně lékem volby ribavirin. Jedná se nukleosidový analog používaný k léčbě hepatitidy C. Denní dávka ani délka léčby u hepatitidy E nebyla doposud přesně stanovena. Většina center zabývajících se léčbou hepatitidy E se kloní k dávce 600–800 mg denně po dobu 3 měsíců (17). Při dávkách 200–1200 mg ribavirinu na den podávaného průměrně 3 měsíce dosáhlo setrvalé virologické suprese (sustained virologic response, SVR) v 6 měsících 64 % pacientů (18). Ribavirin byl s úspěchem použit i v případech fulminantního průběhu hepatitidy E se selháním jater. Jeho použití k léčbě hepatitidy E je v současnosti v České republice off-label. Dalším lékem s prokázanou účinností u chronické hepatitidy E je pegylovaný interferon alfa (PEG-IFN- α). Tato léčba je limitována četnými nežádoucími účinky a nemožností jeho použití u těhotných žen, u pacientů s jaterní či renální insuficiencí, závažnými poruchami krevního obrazu a se závažným srdečním onemocněním. Účinnost léčby PEG-IFN- α byla navíc jen kolem 25 %, se současným vysokým rizikem rejekce transplantátu.

Názory na léčbu neurologických komplikací hepatitidy E nejsou konzistentní. V publikovaných případech hepatitidy E spojené se syndromem Guillaina-Barrého byl ve většině případů podáván intravenózní imunoglobulin, méně pak prováděna plazmaferéza či podáván ribavirin. Ve více jak 80 % případů došlo k čásnému úplnému vymizení potíží. V publikovaných případech neurologické amyotrofie byl v jednotlivých případech

Tab. 2. Incidence HAV a HEV v ČR v letech 2007–2016

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Hepatitida A	128	1648	1104	862	264	284	348	673	724	930
Akutní hepatitida E	43	65	99	72	163	258	218	299	412	339

Tab. 3. Přehled nejběžnějších hepatoprotektiv v České republice (9–12)

Látka	Mechanismus účinku	Cílová nemoc	Výsledky
karnitin	oxidace/transport mastných kyselin	NASH	pokles aktivity jaterních enzymů
omega-3-mastné kyseliny	oxidace mastných kyselin	NASH	pokles aktivity jaterních enzymů
vitamin E	antioxidant	NASH	ústup steatózy, nejednoznačná data
silymarin	antioxidant	různé	in vitro snižuje transkripci a translaci proteinů HCV
			významná protizánětlivá aktivita u cirhotických potkanů
			pokles aktivity jaterních enzymů u pacientů s chronickou virovou hepatitidou ale nesnižuje virémii in vivo
			potlačuje zánětlivou reakci snížením tvorby prozánětlivých cytokinů a up-regulací IL-10

NASH – nealkoholická steatohepatitida, HCV – virus hepatitidy C

zkoušen ribavirin, intravenózní imunoglobulin, glukokortikoidy či fyzioterapie (19).

Za účelem snížení dávek ribavirinu, snížení rizika výskytu jeho nežádoucích účinků a pro popsanou rezistenci HEV na ribavirin jsou zkoušeny i kombinace ribavirinu s přímo působícími antiviroty (direct-acting antivirals, DAA) použí-

vanými v léčbě chronické hepatitidy C. Úspěšně byl zkoušen sofosbuvir, který ale zatím není běžně doporučován pro nedostatek zkušeností (20, 21). Vývoj nových léků k léčbě hepatitidy je nepravděpodobný z ekonomických důvodů, jelikož indikaci k případné léčbě splňuje jen malý počet infikovaných pacientů. Vývoj a testování

vakcíny má větší potenciál. Z vakcinace by kromě cestovatelů do endemických oblastí profitovali hlavně pacienti s chronickým onemocněním jater, pacienti čekající na orgánové transplantaci či jakkoliv imunokompromitovaní pacienti, pokud by se v takových případech prokázala účinnost vakcíny.

LITERATURA

1. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL. Harrison's Principles of Internal Medicine. 19th edition. New York: McGraw-Hill Education 2015.
2. Aggarwal R, Kamili S, Spelbring J, Krawczynski K. Experimental studies on subclinical hepatitis E virus infection in cynomolgus macaques. *J Infect Dis* 2001; 184(11): 1380–1385.
3. Kamar N, Izopet J, Cintas P, Garrouste C, Uro-Coste E, Coin-tault O, et al. Hepatitis E Virus-Induced Neurological Symptoms in a Kidney-Transplant Patient with Chronic Hepatitis. *Am J Transplant* 2010; 10(5): 1321–1324.
4. Shrestha MP, Scott RM, Joshi DM, Mammen MP, Thapa GB, Thapa N, et al. Safety and Efficacy of a Recombinant Hepatitis E Vaccine. *N Engl J Med* 2007; 356(9): 895–903.
5. Zhu F-C, Zhang J, Zhang X-F, Zhou C, Wang Z-Z, Huang S-J, et al. Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large-scale, randomised, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet* 2010; 376(9744): 895–902.
6. Park SB. Hepatitis E vaccine debuts. *Nature* 2012; 491(7422): 21–22.
7. Yoon EL, Yim HJ, Kim SY, Kim JH, Lee J-H, Lee YS, et al. Clinical courses after administration of oral corticosteroids in patients with severely cholestatic acute hepatitis A; three cases. *Korean J Hepatol* 2010; 16(3): 329–333.
8. Mathurin P. The use of corticosteroids in severe alcohol hepatitis: We need to look beyond this controversy. *J Hepatol* 2010; 53(2): 392–393.
9. Madrigal-Santillán E, Madrigal-Bujaidar E, Álvarez-González I, Sumaya-Martínez MT, Gutiérrez-Salinas J, Bautista M, et al. Review of natural products with hepatoprotective effects. *World J Gastroenterol* 2014; 20(40): 14787–14804.
10. Hong M, Li S, Tan H, Wang N, Tsao S-W, Feng Y. Current Status of Herbal Medicines in Chronic Liver Disease Therapy: The Biological Effects, Molecular Targets and Future Prospects. *Int J Mol Sci* 2015; 16(12): 28705–28745.
11. Seo DJ, Lee M, Jeon SB, Park H, Jeong S, Lee B-H, et al. Antiviral activity of herbal extracts against the hepatitis A virus. *Food Control* 2017; 72(Part A): 9–13.
12. Ferenci P. Silymarin in the treatment of liver diseases: What is the clinical evidence? *Clin Liver Dis* 2016; 7(1): 8–10.
13. Kamar N, Garrouste C, Haagsma EB, Garrigue V, Pischke S, Chauvet C, et al. Factors Associated With Chronic Hepatitis in Patients With Hepatitis E Virus Infection Who Have Received Solid Organ Transplants. *Gastroenterology* 2011; 140(5): 1481–1489.
14. Behrendt P, Steinmann E, Manns MP, Wedemeyer H. The impact of hepatitis E in the liver transplant setting. *J Hepatol* 2014; 61(6): 1418–1429.
15. Debing Y, Neyts J. Antiviral strategies for hepatitis e virus. *Antiviral Res* 2014; 102: 106–118.
16. Wang Y, Metselaar HJ, Peppelenbosch MP, Pan Q. Chronic hepatitis E in solid-organ transplantation: the key implications of immunosuppressants. *Curr Opin Infect Dis* 2014; 27(4): 303–308.
17. Péron JM, Abravanel F, Guillaume M, Gérolami R, Nana J, Anty R, et al. Treatment of autochthonous acute hepatitis E with short-term ribavirin: a multicenter retrospective study. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver* 2016; 36(3): 328–333.
18. Peters van Ton AM, Gevers TJG, Drenth JPH. Antiviral therapy in chronic hepatitis E: a systematic review. *J Viral Hepat* 2015; 22(12): 965–973.
19. van den Berg B, van der Eijk AA, Pas SD, Hunter JG, Madden RG, Tio-Gillen AP, et al. Guillain-Barré syndrome associated with preceding hepatitis E virus infection. *Neurology* 2014; 82(6): 491–497.
20. Dao Thi VL, Debing Y, Wu X, Rice CM, Neyts J, Moradpour D, et al. Sofosbuvir Inhibits Hepatitis E Virus Replication In Vitro and Results in an Additive Effect When Combined With Ribavirin. *Gastroenterology* 2016; 150(1): 82–85.e4.
21. van der Valk M, Zaaijer HL, Kater AP, Schinkel J. Sofosbuvir shows antiviral activity in a patient with chronic hepatitis E virus infection. *J Hepatol* 2017; 66(1): 242–243.