

# Diagnostika a léčba infekce virem hepatitidy E

Doporučený postup Společnosti infekčního lékařství ČLS JEP

**MUDr. Matúš Mihalčín, Ph.D., MUDr. Petr Husa ml., Ph.D., prof. MUDr. Petr Husa, CSc.**

Klinika infekčních chorob Fakultní nemocnice Brno a Lékařské fakulty Masarykovy univerzity  
Brno

Platnost od: 1.12.2024. Plánovaná revize: 1.12.2029

|   |    |
|---|----|
| Úvod .....  | 2  |
| Epidemiologie .....                                 | 2  |
| Patogeneze .....                                    | 3  |
| Klinický průběh hepatitidy E .....                  | 3  |
| Akutní hepatitida E .....                           | 3  |
| Chronická hepatitida E .....                        | 4  |
| Hepatitida E v graviditě .....                      | 4  |
| Extrahepatální manifestace .....                    | 4  |
| Diagnostika .....                                   | 5  |
| Terapie .....                                       | 6  |
| Terapie akutní hepatitidy E s těžkým průběhem ..... | 7  |
| Terapie chronické hepatitidy E .....                | 8  |
| Monitorování účinnosti léčby .....                  | 10 |
| Léčba dětských pacientů .....                       | 11 |
| Léčba těhotných .....                               | 11 |
| Léčba mimojaterních projevů .....                   | 11 |
| Možnosti podpůrné léčby u zánětů jater .....        | 12 |
| Nutnost izolace a léčby za hospitalizace .....      | 12 |
| Prevence .....                                      | 12 |
| Literatura .....                                    | 13 |

## Úvod

Virus hepatitidy E (HEV) je v současnosti jednou z nejčastějších příčin akutní virové hepatitidy. Česká republika (ČR) je regionem s přirozeným výskytem genotypu 3 HEV (HEV-3)<sup>1</sup>. Onemocnění vyvolané tímto genotypem má specifické charakteristiky. Jako cesta přenosu dominuje zoonotický přenos nedostatečně tepelně zpracovaným masem či vnitřnostmi rezervoárových zvířat.

Většina infekcí probíhá asymptomaticky. Symptomatická hepatitida E (HE) může probíhat jako akutní hepatitida s nespecifickými symptomy virové infekce a zvýšenou aktivitou sérových aminotransferáz nebo může vést až k selhání jater a úmrtí. U infekce byly navíc popsány četné extrahepatální projevy a možnost rozvoje chronické hepatitidy u imunokompromitovaných pacientů.

## Epidemiologie

Světová zdravotnická organizace (WHO) odhaduje, že HEV způsobuje ročně 20 milionů nových infekcí, více než 3 miliony symptomatických případů akutní hepatitidy a více než 55 000 úmrtí<sup>1</sup>. Infekce HEV má globální rozšíření. Specifické genotypy vedou k infekci v různých geografických oblastech:

- genotypy 1 a 2 byly hlášeny hlavně v Asii a severní Africe
- genotyp 2 byl identifikován v Mexiku a západní Africe
- genotyp 3 převládá v Evropě, stejně jako v Asii a Severní a Jižní Americe a Austrálii
- genotyp 4 byl zjištěn v asijských a ojediněle evropských zemích.

Lidské nákazy jinými genotypy HEV (aktuálně genotypy HEV-5 až HEV-8) a jinými druhy virů podčeledi *Hepevirinae* byly dosud popisovány velmi vzácně.

Séroprevalence protilátek anti-HEV v Evropě se velmi liší v závislosti na geografické oblasti a studovaných populacích a také na testu používaném při detekci anti-HEV protilátek třídy G (IgG). Prevalence anti-HEV IgG u dárců krve se pohybuje od 1,3 % (Itálie) do 22,4 % (Francie)<sup>2,3</sup>. Celková prevalence v ČR dle jediné séroprevalenční studie byla vypočtena na 8,6 %<sup>4</sup>. Počet hlášených případů v posledních letech narůstá. Za rok 2023 bylo hlášeno bez mála 700 případů. Zdrojem HEV v ČR je zejména konzumace kontaminovaného masa domácích i divokých prasat a zvířat z čeledi jelenovitých<sup>5</sup>. Za dostatečné k eliminaci HEV je považováno zahřátí na 70 °C déle než 2 minuty a 80 °C déle než 1 minutu<sup>6</sup>. Vzhledem k možnému asymptomatickému průběhu onemocnění existuje i možnost přenosu transfuzí krve či jejích derivátů, co již bylo opakovaně popsáno i v Evropě<sup>7,8</sup>. Incidence viremických dárců krve v Evropě je překvapivě vysoká, v rozsahu 0,006 % až 0,19 %<sup>9</sup>. Paušální testování dárců bylo jako v první zemi zavedeno v roce 2015 v Japonsku a aktuálně je prováděno v několika zemích EU.

Přenos na člověka přímým kontaktem při zpracování masa či kontakt s potenciálně infikovaným zvířetem jsou možné. Z dalších potenciálních cest přenosu lze uvažovat nákazu konzumací potravin pocházejících z oblastí endemického výskytu viru, kde mohlo dojít ke kontaminaci těchto potravin. V ČR se ale nejedná o významné cesty přenosu.

Interhumánní přenos HEV je teoreticky možný vzhledem k vylučování viru ve stolici několik týdnů po infekci. Tato cesta přenosu se ale jeví marginální při vysokém hygienickém standardu obyvatel ČR a takový případ nebyl doposud spolehlivě potvrzen. Riziko mohou ale představovat některé sexuální praktiky umožňující fekálně-orální přenos infekce.

Přenos z matky na plod byl popsán, o přenosu kojením není doposud k dispozici dostatek údajů.

## **Patogeneze**

Primární místo replikace nebylo zatím jednoznačně identifikováno, ale předpokládá se replikace ve střevních epitelálních buňkách, odkud se viriony přesouvají do jater prostřednictvím portálního oběhu. Další replikace probíhá v hepatocytech, odkud jsou uvolňovány do žluči a krve<sup>10</sup>. Poškození jater vzniká pravděpodobně na imunologickém podkladě. Nasvědčuje tomu vznik histopatologického poškození jater a elevace sérových aminotransferáz současně s počátkem tvorby protilátek proti HEV, infiltrace jater cytotoxickými lymfocyty během infekce a také nález vyššího titru protilátek a prozánětlivých cytokinů u pacientů s akutním selháním jater<sup>11,12</sup>.

## **Klinický průběh hepatitidy E**

Inkubační doba nákazy HEV je u perorálně nakažených lidských dobrovolníků 4-5 týdnů s maximálním přípustným 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.

## **Akutní hepatitida E**

Infekce probíhá ve většině případů asymptomaticky. Symptomatické případy se manifestují podobně jako akutní hepatitidy jiné etiologie a nelze je klinicky rozlišit. Může se objevit abdominální dyskomfort, nauzea, subfebrilie, celková slabost či tlak v pravém podžebří<sup>13</sup>. Laboratorně je v akutní fázi onemocnění vždy zvýšená aktivita sérové alaninaminotransferázy (ALT) spolu s aspartátaminotrasferázou (AST), která ale u pacientů bez chronického onemocnění jater bývá nižší než ALT, což souvisí s umístěním zmíněných enzymů v jaterních buňkách. Zachycené hodnoty se pohybují v závislosti na fázi infekce v jednotkách až desítkách  $\mu\text{kat/l}$ . Zvýšená hodnota sérového bilirubinu a ikterus bývají pozorovány u méně než poloviny případů. Aktivita sérové alkalické fosfatázy (ALP) a gamaglutamyltransferázy (GGT) bývá zvýšená nekonstantně. Symptomy odezní většinou v průběhu prvních dvou týdnů. Zvýšená aktivita sérových aminotransferáz trvá většinou 4-6 týdnů, přičemž v typických případech bývá nejdéle pozorována zvýšená aktivita sérové GGT.

Z klinického pohledu lze nejčastější genotypy rozdělit do dvou skupin, které mají společné epidemiologické a klinické rysy. Genotypy HEV-1 a HEV-2, vyskytující se v endemických oblastech s teplým klimatem, vytváří mírně odlišný obraz onemocnění než genotypy HEV-3 a HEV-4. Pokud není uvedeno jinak, další text se vztahuje k onemocnění způsobenému genotypem HEV-3, který způsobuje v Evropě téměř všechny neimportované případy.

Těžší průběh nemoci je popisován u pacientů s preexistujícím onemocněním jater u všech genotypů HEV (acute-on-chronic liver disease). Počáteční fáze infekce probíhá jako akutní hepatitida E u jinak zdravých pacientů, následně ale může dojít k dekompenzaci chronického onemocnění jater až jejich selhání a úmrtí<sup>14</sup>.

### **Chronická hepatitida E**

Chronická infekce HEV je v literatuře definována jako detekce HEV RNA v séru nebo stolici po dobu delší než 3 měsíce. U malého počtu infikovaných je možná spontánní eliminace infekce HEV mezi 3. a 6. měsícem. Chronická HEV se vyskytuje téměř výhradně u imunokompromitovaných pacientů. Nejrizikovější jsou pacienti po transplantaci orgánu či kmenových buněk, pacienti po chemoterapii pro hematologickou malignitu a pacienti léčení některými typy imunoterapie pro autoimunitní nemoci<sup>15</sup>.

Zdá se, že chronická infekce souvisí se zhoršenou HEV-specifickou odpovědí T-buněk. Byla prokázána negativní korelace mezi hladinou HEV-antigenů a počtem HEV-specifických T-lymfocytů<sup>16</sup>. Samotná deplece CD8 T-buněk ale nestačí k rozvoji chronické infekce, která je pravděpodobně podmíněná kombinovanou dysfunkcí nespecifické imunitní odpovědi, protilátkové odpovědi a dysfunkcí T-buněk<sup>17</sup>.

Většina pacientů s chronickou hepatitidou je po odeznění akutní infekce bezpříznaková. Jen u části z nich v určité míře přetrvávají symptomy akutní infekce jako je ikterus, únava, abdominální dyskomfort nebo zvýšená teplota. Infekce však může vést k rychle progredující cirhóze a selhání jater.

### **Hepatitida E v graviditě**

V oblastech endemického výskytu HEV-1 (tropické oblasti) je popisována mnohem vyšší tzv. attack rate (procento osob, ze všech exponovaných, které onemocněly) u těhotných žen, u kterých byl popisován i fulminantní průběh onemocnění<sup>18</sup>. Údaje o mortalitě v souvislosti s těhotenstvím se liší podle regionu. Různé studie uvádí hodnoty od 0 % do 100 %<sup>19</sup>. Patofyziologický mechanismus těžšího průběhu infekce v těhotenství není ještě jednoznačně vysvětlen. Z oblastí výskytu HEV-3 nejsou hlášeny komplikované průběhy infekce v těhotenství.

### **Extrahepatální manifestace**

S přibývajícím počtem nově diagnostikovaných případů HE v Evropě a Severní Americe byly popsány četné extrahepatální manifestace onemocnění. Mezi nejčastěji pozorované patří subakutní postižení nervového systému, především periferního, méně pak akutní pankreatitida, glomerulonefritida a různé hematologické abnormality. Byly popsány během akutních i chronických HEV infekcí<sup>20,21</sup>.

Kauzální souvislost u jednotlivých projevů je aktuálně vyhodnocována. Četnost syndromu Guillaina-Barrého a oboustranné neuralgické amyotrofie (Parsonage–Turnerova syndromu) umožňuje spojitost s infekcí HEV považovat za velmi pravděpodobnou (až 5,5 % pacientů s infekcí HEV)<sup>20,22,23</sup>. Jako možné mechanismy vzniku neurologického postižení jsou zvažovány

a) přímé poškození tkání množícím se virem, b) nepřímé poškození imunitně mediovaným mechanismem. V druhém případě je zkoumána zkřížená reaktivita virových epitopů a tělu vlastních antigenů (molekulární mimikry) a možnost poškození tkání depozicí komplexů virus-protilátka.

Neuralgická amyotrofie, v anglosaské literatuře používáno též eponymium Parsonage–Turnerův syndrom, je idiopatické onemocnění převážně motoneuronů brachiálního plexu a/nebo jednotlivých nervů nebo jejich větví. Ve většině případů se jedná o neuropatii n. suprascapularis. Součástí syndromu může ale být i postižení lumbosakrálního plexu a nervus phrenicus. Stav se manifestuje jako silná akutně vzniklá bolest ramene, lopatky, ale i krku, paže a předloktí. Motorický deficit se obvykle rozvíjí při zmírnění bolestí. Vzniká slabost s omezením pohybu v postižených oblastech a postupně i svalová atrofie. Postižení trvá několik hodin až několik měsíců, přičemž delší trvání bývá pozorováno ve vyšších věkových skupinách. Asi polovina pacientů má trvalé reziduální bolesti ramene a sníženou hybnost končetiny.

Během infekce HEV byly popsány i případy meningoradikulitidy, encefalitidy, transversální myelitidy, akutního encefalické parkinsonismu, okulomotorické obrny, myositidy, pseudotumoru mozku, polyradikuloneuropatie, mononeuritis multiplex, Bellovy obrny, vestibulární neuritidy a periferní neuropatie malých vláken<sup>20,22</sup>.

## Diagnostika

U každého pacienta s nově zjištěnou zvýšenou sérovou aktivitou aminotransferáz nebo se zhoršením chronických hodnot, je indikováno sérologické vyšetření na přítomnost protilátek proti virům hepatitidy A, B, C i E.

Diagnóza akutní infekce HEV se zakládá na přítomnosti protilátek třídy IgM proti HEV v séru. Pozitivita se objevuje 1 až 4 dny po nástupu symptomů a trvá přibližně 4-6 měsíců. Vzestup hladiny protilátek třídy IgG následuje téměř současně s tvorbou protilátek IgM a jejich hladina kulminuje během nejvyšší aktivity aminotransferáz v séru. V séru jsou pak detekovatelné roky a zřejmě zajišťují ochranu makroorganismu před případnou další infekcí HEV<sup>12,24</sup>. Studie in vitro prokázaly, že všechny 4 genotypy HEV mohou být zahrnuty pod jeden sérotyp. Podle různých studií není ale senzitivita komerčních testů ELISA uspokojivá. Nezávislé práce udávají senzitivitu 79 % a 59,6 % a specifitu 90 % a 77,5 %<sup>25,26</sup>.

Ve stolici i v séru je metodami polymerázové řetězové reakce (polymerase chain reaction, PCR) u většiny pacientů virus prokazatelný ještě před nástupem symptomů. V krvi se virus objevuje dříve než ve stolici, je však detekovatelný kratší dobu. Mizí postupně při vzestupu aktivity aminotransferáz a s tvorbou protilátek třídy IgM proti HEV<sup>12,27,28</sup>.

Následná confirmace pozitivního výsledku metodou PCR (detekce HEV RNA v séru) je nutná u výrazné jaterní léze vzniklé de novo s případnými terapeutickými konsekvencemi (autoimunitní hepatitida či jiné akutní stavy), u extrahepatálních projevů, při zhoršení chronické nemoci jater (riziko fulminantního průběhu, acute-on-chronic liver disease), u těhotných žen. V indikovaných případech, a při dostupnosti PCR detekce ze stolice, je možné doplnit vyšetření stolice jako confirmační vyšetření i v případě negativity PCR z krve, jelikož virus je ve stolici přechodně (nejčastěji 3-4 týdny) detekovatelný i po vymizení z krve.

Časný průkaz positivity HEV RNA (místo odběru protilátek) má význam zejména u imunokompromitovaných pacientů, u kterých může být tvorba specifických anti-HEV protilátek opožděná nebo žádná a také v případech, kde je jednoznačný výsledek nezbytný pro stanovení dalšího terapeutického postupu a čekání na výsledek protilátkového testu by vedl k oddálení léčby.

Kvantitativní testování PCR HEV RNA v krvi vstupně ani opakovaně aktuálně nemá terapeutické konsekvence a není doporučováno.

U protrahovaného poškození jater (déle než 2 měsíce) u pacientů, u kterých nebyla potvrzení diagnózy metodou PCR, je vhodný párový odběr séra na vyšetření anti-HEV protilátek s průkazem trvání positivity protilátek ve třídě IgG, k vyloučení falešné positivity prvního protilátkového testu.

Vzhledem k přibývajícimu počtu publikovaných případů neurologických projevů u pacientů s HE lze doporučit sérologické vyšetření této infekce u každého případu syndromu Guillain-Barrého, neuralgické amyotrofie a meningoradikulitidy, bez ohledu na aktivitu aminotransferáz. Na zvážení je i vyloučení HE u každého pacienta s nevysvětlitelným neurologickým problémem a zvýšenou aktivitou aminotransferáz v séru. Všechny pozitivní výsledky protilátkových testů je u mimojaterních projevů nutné potvrdit metodou PCR.

## Terapie

Léčba nekomplikované HE je symptomatická, se zaměřením na konkrétní projevy onemocnění u pacienta.

Pacienti s preexistujícím onemocněním jater mohou progredovat do fulminantního selhání jater a imunokompromitovaní pacienti mohou onemocnět chronickou hepatitidou E, což může vést k rozvoji cirhózy jater a jejím následkům, proto je v těchto skupinách rizikových pacientů vhodné zvážení antivirové léčby.

Za lék volby je aktuálně považován ribavirin. Jedná se nukleosidový analog používaný v minulosti zejména k léčbě hepatitidy C. Má aktivitu i proti řadě jiných virů. Mechanismus účinku nebyl doposud dostatečně vysvětlen. Zvažována je inhibice replikace HEV přes depleci guanosin trifosfátu<sup>29</sup>.

Ribavirin v žádné formě není v současnosti v ČR registrován. Jeho použití u hepatitidy E je navíc mimo schválené indikace v SPC. V případě jeho použití platí povinnost Hlášení o použití neregistrovaného léčivého přípravku Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv. Úhrada léčby aktuálně podléhá schválení zdravotní pojišťovnou podle §16 zákona číslo 48/1997 Sb.

Doposud nebyla spolehlivě stanovena dávka ribavirinu ani délka podávání. V současnosti je nejčastěji používána dávka ribavirinu v rozmezí 600 až 1 000 mg denně, ve dvou dílčích dávkách<sup>15,30</sup>. Při tělesné hmotnosti pacienta do 49 kg, je doporučena denní dávka ribavirinu 600 mg, při hmotnosti 50-65 kg je denní doporučena dávka 800 mg a u pacientů nad 65 kg denní dávka 1000 mg. Tobolky se užívají perorálně každý den, ve dvou dílčích dávkách, s jídlem (ráno a večer)<sup>30</sup>.

Nejvýznamnější bezpečnostní otázkou ribavirinu je hemolytická anemie, která se objevuje během prvních týdnů léčby. Hemolytická anemie může vést ke zhoršení srdečních funkcí. Pacienti s městnavým srdečním selháním, infarktem myokardu a/nebo dřívějšími či současnými poruchami srdečního rytmu v anamnéze musí být pečlivě monitorováni. I když ribavirin nemá žádné přímé kardiovaskulární účinky, může anemie spojená s podáváním ribavirinu vést ke zhoršení srdeční funkce nebo k exacerbaci příznaků koronárního onemocnění, eventuálně k obojímu. Při hemolytické anemii dochází také ke zvýšení hladiny kyseliny močové. Z tohoto důvodu je třeba u predisponovaných pacientů sledovat možnost vzniku hyperurikémie.

U všech pacientů musí být před zahájením léčby provedena standardní hematologická a biochemická vyšetření (celkový krevní obraz a diferenciál, počet krevních destiček, elektrolyty, sérový kreatinin, jaterní testy, kyselina močová) a u fertálních žen navíc těhotenský test. Laboratorní vyšetření se má provádět periodicky, minimálně dvakrát za měsíc u pacientů bez známek fulminantní hepatitidy.

V případě známek hemolýzy (pokles sérové koncentrace hemoglobinu a současně jakýkoliv jiný sérový ukazatel, kromě vzestupu koncentrace celkového bilirubinu) u pacientů léčených ribavirinem v dávce 800 - 1000 mg/den se musí dávka ribavirinu snížit na 600 mg/den (podávaných jako jedna 200 mg tobolka ráno a dvě 200 mg tobolky večer). Pokud projevy hemolýzy trvají, dávku dále snížit na 400 mg/den nebo podávání ukončit.

U pacientů s poruchou funkce ledvin dochází ke změnám farmakokinetiky ribavirinu v důsledku snížení zdánlivé clearance kreatininu těchto pacientů. Proto se doporučuje před zahájením podávání ribavirinu u všech pacientů vyšetřit funkci ledvin. Pacienti s poruchou funkce ledvin musí být sledováni s větší pozorností s ohledem na možný rozvoj anemie. Dospělým pacientům se středně těžkým poškozením ledvin (clearance kreatininu 30-50 ml/minutu) se musí podávat střídavě denní dávky 200 mg a 400 mg. Dospělým pacientům s těžkým poškozením ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/minutu) a pacientům s terminálním onemocněním ledvin (End Stage Renal Disease - ESRD) nebo u pacientů na hemodialýze se ribavirin musí podávat v dávce 200 mg/den.

Dovoz ribavirinu ze zahraničí může aktuálně trvat i několik týdnů. V případě akutní potřeby léčiva doporučujeme obrátit se na některé z center léčby hepatitidy C s dotazem na možnost zapůjčení přípravku pro akutní potřebu.

### **Terapie akutní hepatitidy E s těžkým průběhem**

Indikace ribavirinu u pacientů s fulminantním průběhem akutní HE je odvozena převážně na základě údajů s využitím ribavirinu u chronické hepatitidy E. Již několik mono- i multicentrických studií u pacientů po transplantaci orgánu a jiných typů imunodeficitů prokázalo, že léčba ribavirinem v monoterapii vede k trvalé virologické odpovědi (sustained virologic response, SVR) u 64 % - 90 % pacientů<sup>31-41</sup>. Studie na pacientech s fulminantním selháním jater jsou obtížněji proveditelné, proto se možnost využití ribavirinu připouští k potlačení replikace viru i u pacientů s fulminantním selháním jater. Problematické zůstává načasování počátku léčby.

Před nasazením antivirové léčby je nutný pozitivní průkaz HEV RNA v krvi starý maximálně týden. Je potřeba provést další studie k přesnějšímu definování pacientů s vysokým rizikem úmrtí na akutní hepatitidu E, kteří by nejvíce profitovali z nasazení antivirové léčby. Z dosavadních dat se jako problémová skupina jeví pacienti s cirhózou jater jakékoliv etiologie a všichni pacienti s chronickým aktivním onemocněním jater. K posouzení závažnosti průběhu, lze použít MELD-Na skóre (Model for end-stage liver disease)<sup>42,43</sup>. Doporučuje se nasazení ribavirinu u všech pacientů s těžkou fibrózou či cirhózou (F3-4 dle elastografie jater) před rozvojem hepatitidy (výsledek vyšetření je během hepatitidy nadhodnocen) nebo se známkami cirhotické přestavby na zobrazovacím vyšetření v době infekce virem HEV. Protože údaj o chronickém jaterním onemocnění v předchorobí nemusí být znám, kloní se autoři tohoto doporučeného postupu k použití ribavirinu u jakéhokoliv pacienta se vzestupem hodnoty MELD-Na skóre nad 20 kdykoliv během hospitalizace (co orientačně odpovídá hodnotám sérového bilirubinu nad 250  $\mu\text{mol/l}$  u pacienta bez renální insuficience a koagulopatie, nebo nižším při rozvoji renálního poškození a vzestupu INR). Délka podávání ribavirinu u akutní hepatitidy E nebývá zpravidla nutná déle než 4 týdny.

Při progredujících projevech selhání jaterních funkcí lze stav hodnotit jako přehnanou imunitní reakci a proto je teoreticky možné očekávat prospěch z protizánětlivého působení kortikoidů. K této jejich indikaci neexistují doposud žádné klinické studie. Po zvážení jejich nežádoucích účinků pro konkrétního pacienta je možné jejich nasazení zvážit ve stadiu, v jakém jsou nasazována antivirovika. Orientačně lze použít dávkování methylprednisolon 125 mg jednou denně nebo ekvivalent, maximálně 5 dnů. Pokud je po 5 dnech patrný laboratorní efekt, tak lze dávku snižovat postupně, v opačném případě jejich podávání ukončit.

Tato doporučení lze aplikovat jen do doby provedení dalších studií.

Doporučení k úpravě koagulačních parametrů je shodné s doporučením České společnosti pro trombózu a hemostázu: Periprocedurální péče, stavění krvácení a pravidla pro používání antitrombotik u pacientů s poruchami hemostázy při jaterním onemocnění<sup>44</sup>. Ostatní postupy léčby jaterního selhání je vhodné aplikovat podle doporučení EASL Clinical Practice Guidelines on acute-on-chronic liver failure<sup>45</sup>.

Transplantace jater je jedna z možností léčby fulminantního průběhu akutní hepatitidy E. Pacient s takovým průběhem by měl být včas konzultován s příslušným centrem provádějícím transplantace jater. Při indikaci k transplantaci se přihlíží k věku, komorbiditám a etiologii preexistujícího jaterního onemocnění.

### **Terapie chronické hepatitidy E**

Léčba chronické infekce zahrnuje omezení imunosupresivní terapie a/nebo antivirovou terapii, pokud je to možné. Cílem léčby je trvalé vymizení HEV RNA z periferní krve (SVR). SVR je definována jako nepřítomnost HEV RNA pomocí PCR 12 týdnů po ukončení léčby. Pacienti se SVR jsou považováni za vyléčené, protože neexistuje žádný virový rezervoár.

Preemptivní podávání antivirotik u imunosuprimovaných pacientů není indikováno. U těchto rizikových skupin je racionální doporučit dostatečné tepelné opracování masa a vyhnout se konzumaci masných výrobků upravených jinými způsoby (fermentace, uzení apod.)



V případě vzestupu aktivity sérových aminotransferáz během dispenzarizace imunosuprimovaného pacienta je nutné vyšetřit krev na přítomnost HEV RNA metodou PCR (vyšetření protilátek může být falešně negativní) a v případě pozitivního výsledku sledovat jaterní testy v pravidelných intervalech k časnému odhalení známek jaterního selhání. Současně je vhodné hned snížit úroveň imunosuprese, pokud to umožňuje základní diagnóza. Efekt lze očekávat zejména u léků působících na funkci T-lymfocytů<sup>46</sup>. V in vitro studiích bylo prokázáno, že mTOR inhibitory podporují replikaci HEV<sup>47</sup>, zatímco u mykofenolát mofetilu nebyl pozorován nárůst virémie HEV<sup>48</sup>. Redukce imunosupresivní terapie byla pozorována jako postačující u zhruba jedné třetiny pacientů<sup>46</sup>. Neexistují specifická doporučení k vedení imunosupresivní léčby. U příjemců transplantovaných solidních orgánů je však obvykle nejprve snižován takrolimus, pokud je to možné. Příjemcům solidních orgánů a po alogenní transplantaci kostní dřeně je vhodné nasadit ribavirin ve spojení s redukcí imunosupresivní terapie bez čekání na spontánní eliminaci viru.

U ostatních imunokompromitovaných pacientů se podává antivirová léčba, pokud má pacient perzistentní HEV RNA v séru po dobu 12 týdnů, bez ohledu na to, zda bylo možné snížit úroveň imunosuprese<sup>49–51</sup>.

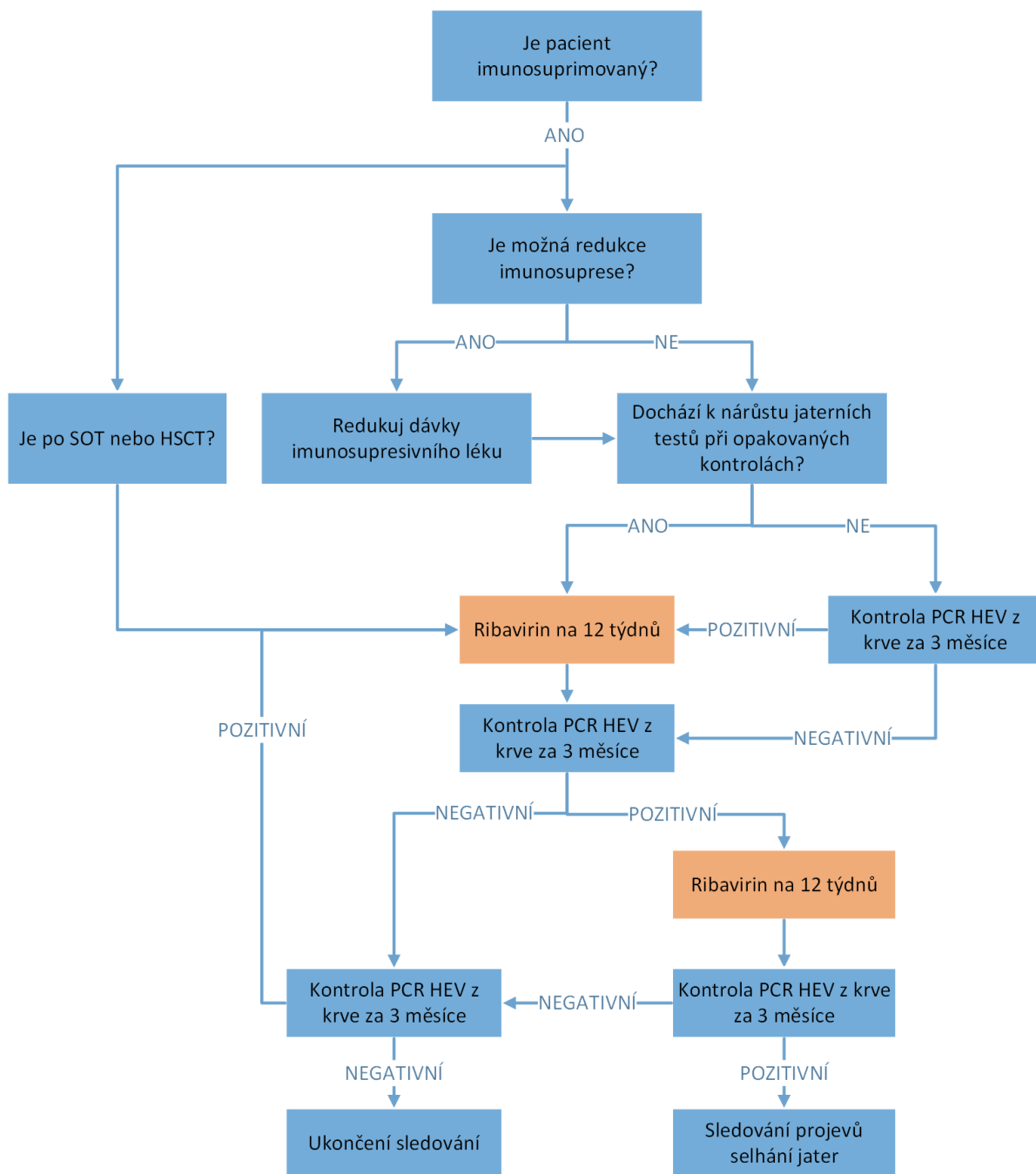
U imunodeficientních pacientů (převážně hematologické malignity, kde není imunodeficit způsoben podáním imunomodulační léčby) s rostoucím trendem sérové aktivity aminotransferáz při opakovaných odběrech, je vhodné zahájení terapie ribavirinem dříve než po 12 týdnech trvání.

V případě, že to klinický stav (aktivita základního onemocnění) vyžaduje, je možný návrat či nové nasazení imunosupresivní léčby během čekání na virovou clearance. V takových případech doporučujeme zahájení řízení o schválení léčby ribavirinem pojišťovnou, častější kontroly aktivity sérových aminotransferáz (zpočátku každý týden) a při nárůstu aktivity opětovnou verifikaci HEV RNA v krvi a při pozitivitě nasazení antivirotik.

U pacientů s 3 měsíce pozitivním výsledkem PCR HEV RNA v séru i po snížení úrovně imunosuprese (pokud to bylo možné) je doporučeno zavést léčbu ribavirinem na 12 týdnů. Pokud je PCR pozitivní v krvi nebo ve stolici po 12 týdnech podávání ribavirinu, lze léčbu ribavirinem prodloužit o dalších 12 týdnů<sup>52</sup>.

Schéma léčby imunosuprimovaných pacientů s hepatitidou E znázorňuje obrázek 1.

Pegylovaný interferon alfa (PEG-IFN- $\alpha$ ) byl s úspěchem použit u chronické HE u pacientů po transplantaci jater a ledvin a u pacientů s leukémií, tato léčba je ale 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- $\alpha$  byla navíc jen kolem 25 %, se současným vysokým rizikem rejekce transplantátu. Pegylovaný interferon alfa proto není doporučován jako lék volby. U pacientů po transplantaci jater neúspěšně léčených ribavirinem lze ale jeho použití zvážit. U imunosuprimovaných pacientů z jiných příčin než po orgánových transplantacích, byly v malých souborech publikovány úspěšné aplikace ribavirinu, pegylovaného interferonu  $\alpha$  nebo jejich kombinace. U jiných antivirových léků nebyl doposud prokázán efekt ve studiích in vivo<sup>29,53,54</sup>.



Obr. 1. Léčba chronické hepatitidy E. SOT – orgánové transplantace, HSCT – transplantace krvetvorných buněk.

### Monitorování účinnosti léčby

U akutní hepatitidy E, při které není nasazena antivirová terapie, je vhodné provádět kontroly sérové aktivity aminotransferáz minimálně jednou za týden do nástupu poklesu aktivity. V dalším průběhu postačuje odběr k potvrzení normalizace hodnot, většinou až po 4 a více týdnech. Pokud k dalšímu poklesu nedochází, je vhodné vyšetřit PCR HEV RNA z krve a při negativě tohoto vyšetření uvažovat o jiných příčinách poškození jater.

U akutní hepatitidy E léčené ribavirinem, je vhodný kontrolní odběr krve na vyšetření PCR HEV RNA po 3 týdnech. Při negativě lze podávání ukončit po dobrání prvního balení léku. Pokud by byl nadále prokázán virus v krvi, je indikováno pokračování podávání ribavirinu další 3 týdny. Ribavirin je podáván do negativního výsledku PCR z krve nebo do vzniku kontraindikace, nejdéle však 6 měsíců. Kontrolní vyšetření PCR by mělo být načasováno tak, aby nedošlo k přerušení podávání z nutnosti dovozu dalšího balení ribavirinu.

U pacientů s chronickou hepatitidou E léčených ribavirinem nebo s ribavirinem nasazením z důvodu orgánové transplantace, je vhodné kontrolovat PCR vyšetření krve i stolice každých 12 týdnů. Pokud je virus detekován v biologickém materiálu po 24 týdnech, není pokračování podávání ribavirinu účelné (Obrázek 1).

### **Léčba dětských pacientů**

Dávkování ribavirinu u dětí a dospívajících pacientů se odvozuje z tělesné hmotnosti pacienta. U dětí mladších 3 let nejsou k dispozici žádné údaje. Při tělesné hmotnosti pacienta 47-49 kg je doporučena denní dávka ribavirinu 600 mg, pro hmotnost 50-65 kg denní dávka ribavirinu 800 mg a při hmotnosti nad 65 kg je dávkování stejné jak u dospělých<sup>30</sup>.

### **Léčba těhotných**

Použití ribavirinu je kontraindikováno u těhotných a kojících žen.

Významný teratogenní a/nebo embryocidní potenciál ribavirinu byl prokázán u všech zvířecích druhů, u nichž byly tyto studie provedeny, a vyskytl se již v dávkách ve výši jedné dvacetiny doporučené dávky pro člověka.

U žen ve fertilním věku se léčba ribavirinem nesmí zahájit, pokud není bezprostředně před jejím zahájením získán negativní těhotenský test. Ženy ve fertilním věku musí během léčby a po dobu 4 měsíců po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci. Pokud k těhotenství během léčby či do čtyř měsíců po jejím ukončení přesto dojde, musí být pacientka poučena o významném riziku teratogenního účinku ribavirinu na plod.

Po prodělání hepatitidy E během těhotenství je vhodný zvýšený dohled nad těhotenstvím, optimálně v poradně pro rizikové těhotenství.

### **Léčba mimojaterních projevů**

Názory na léčbu neuralgické symptomatologie související s HEV infekcí jsou různé a dosud neexistuje doporučený léčebný protokol<sup>20,55,56</sup>. V publikovaných případech HE spojené s Guillain–Barrého syndromem (GBS) byl ve většině případů podáván intravenózní imunoglobulin, méně pak prováděna plazmaferéza či podáván ribavirin. Ve více jak 80 % případů došlo k časnému úplnému vymizení potíží. U neuralgické amyotrofie byl v jednotlivých případech zkoušen ribavirin, intravenózní imunoglobulin, kortikoidy či fyzioterapie. V kontrastu s GBS přetrvávaly reziduální symptomy i po několika měsících u více jak 80 % pacientů<sup>57</sup>. Zmínka o léčbě encefalitidy v souvislosti s infekcí HEV je v literatuře doposud velmi

málo. Účinnost ribavirinu, který je úspěšně používán při léčbě fulminantního průběhu HE s čistě jaterními projevy, nebyla zatím u neurologických projevů ověřena.

Použití kortikoidů zůstává kontroverzní. U pacientů s neurologickým postižením lze teoreticky očekávat prospěch z jejich protizánětlivého a antiedémového působení, u kterých roli v patogenezi hrají imunitní mechanismy.

### **Možnosti podpůrné léčby u zánětů jater**

Existuje řada podpůrných léků a potravinových doplňků již desetiletí používaných ve snaze o rychlejší úpravu hodnot aktivity jaterních enzymů, jak u akutních, tak u chronických nemocí jater<sup>58,59</sup>. Mechanismus účinku těchto látek se většinou vztahuje k jejich antioxidační aktivitě. U některých byl prokázán vliv na některé laboratorní parametry, chybí ale randomizované, dobře designované, klinické studie, které by případně mohly vést k doporučení jejich užití<sup>60</sup>. Žádný z takových doplňků proto nyní nelze doporučit.

### **Nutnost izolace a léčby za hospitalizace**

Virová hepatitida E je uvedena ve vyhlášce č. 306/2012 Sb. v Příloze č. 2 – Seznam infekčních onemocnění, při nichž se nařizuje izolace ve zdravotnických zařízeních lůžkové péče, a nemocí, jejichž léčení je povinné; dle § 3 této vyhlášky však nemusí být v případě hepatitidy E nařízena izolace a léčení na infekčním oddělení vždy.

Riziko interhumánního epidemického šíření je z doposud známých virových hepatitid signifikantní jen u hepatitidy A. U hepatitidy E dominuje v podmínkách střední Evropy přenos alimentární cestou, při rozhodování o hospitalizaci jsou proto rozhodující klinický stav a potřeby pacienta.

### **Prevence**

Infekce virem HEV představuje riziko zejména pro velkou skupinu pacientů s chronickým, převážně alkoholovým, postižením jater a chronicky imunosuprimované pacienty po orgánových transplantacích. Je navíc pravděpodobné, že s přibývajícím počtem pacientů léčených novými typy monoklonálních protilátek způsobujících selektivní imunosupresi, bude narůstat populace ohrožená chronickou hepatitidou E. Informovanost o způsobech přenosu infekce a rizik konzumace nedostatečně tepelně opracovaného masa je v těchto ohrožených skupinách v rámci prevence zásadní. Zvýšené riziko fulminantního průběhu u těhotných žen, které je známo z oblastí výskytu genotypů HEV-1 a HEV-2, nebylo doposud v Evropě popsáno, a vzhledem k počtu již diagnostikovaných HEV-3 nálezů, nebude typickým projevem této infekce. Dostatečné tepelné zpracování pokrmů z masa lze jako prevenci i jiných alimentárně přenosných infekcí doporučit i v této skupině.

Transfuzní testování na přítomnost HEV je již prováděno v některých zemích EU a je také diskutováno v ČR. Zejména testování transfuzí určených příjemcům z rizikových skupin by mohlo předejít rozvoji fulminantní či chronické HE.

Vakcína, vyvinutá v Číně, není aktuálně v Evropské unii registrována. V endemických oblastech je doporučena k prevenci epidemií a mitigování závažnosti průběhu u vysoce rizikových skupin obyvatel jako jsou těhotné ženy nebo u čekatelů na orgánovou transplantaci.

## Literatura

1. Pérez-Gracia MT, Suay B, Mateos-Lindemann ML. Review: Hepatitis E: An emerging disease. *Infect Genet Evol.* 2014;22:40-59. doi:10.1016/j.meegid.2014.01.002
2. EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ), Ricci A, Allende A, et al. Public health risks associated with hepatitis E virus (HEV) as a food-borne pathogen. *EFSA J Eur Food Saf Auth.* 2017;15(7):e04886. doi:10.2903/j.efsa.2017.4886
3. Denner J, Pischke S, Steinmann E, Blümel J, Glebe D. Why all blood donations should be tested for hepatitis E virus (HEV). *BMC Infect Dis.* 2019;19. doi:10.1186/s12879-019-4190-1
4. Němeček V, Butovičová P, Malý M, et al. [The prevalence of antibodies against Hepatitis E Virus in the Czech Republic: serological survey]. *Epidemiol Mikrobiol Imunol Cas Spolecnosti Epidemiol Mikrobiol Ceske Lek Spolecnosti JE Purkyne.* 2017;66(1):3-7.
5. Vasickova P, Slany M, Chalupa P, Holub M, Svoboda R, Pavlik I. Detection and phylogenetic characterization of human hepatitis e virus strains, Czech Republic. *Emerg Infect Dis.* 2011;17(5):917-919. doi:10.3201/eid1705.101205
6. Johne R, Trojnar E, Filter M, Hofmann J. Thermal Stability of Hepatitis E Virus as Estimated by a Cell Culture Method. *Appl Environ Microbiol.* 2016;82(14):4225-4231. doi:10.1128/AEM.00951-16
7. Westhölter D, Hiller J, Denzer U, et al. HEV-positive blood donations represent a relevant infection risk for immunosuppressed recipients. *J Hepatol.* 2018;69(1):36-42. doi:10.1016/j.jhep.2018.02.031
8. Gallian P, Pouchol E, Djoudi R, et al. Transfusion-Transmitted Hepatitis E Virus Infection in France. *Transfus Med Rev.* 2019;33(3):146-153. doi:10.1016/j.tmr.2019.06.001
9. Cordes AK, Goudeva L, Lütgehetmann M, et al. Risk of transfusion-transmitted hepatitis E virus infection from pool-tested platelets and plasma. *J Hepatol.* 2022;76(1):46-52. doi:10.1016/j.jhep.2021.08.018
10. Cao D, Meng XJ. Molecular biology and replication of hepatitis E virus. *Emerg Microbes Infect.* 2012;1(8):e17. doi:10.1038/emi.2012.7
11. Krain LJ, Nelson KE, Labrique AB. Host Immune Status and Response to Hepatitis E Virus Infection. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27(1):139-165. doi:10.1128/CMR.00062-13
12. Panda SK, Varma SPK. Hepatitis E: Molecular Virology and Pathogenesis. *J Clin Exp Hepatol.* 2013;3(2):114-124. doi:10.1016/j.jceh.2013.05.001

13. Aggarwal RA. Hepatitis E: Clinical presentation in disease-endemic areas and diagnosis. *Semin Liver Dis.* 2013;33(1):30-40. doi:10.1055/s-0033-1338112
14. Dalton HR, Bendall RP, Rashid M, et al. Host risk factors and autochthonous hepatitis E infection. *J Gastroenterol.* 2011;23(12):1200-1205. doi:10.1097/MEG.0b013e32834ca4da
15. Ma Z, de Man RA, Kamar N, Pan Q. Chronic hepatitis E: Advancing research and patient care. *J Hepatol.* 2022;77(4):1109-1123. doi:10.1016/j.jhep.2022.05.006
16. Al-Ayoubi J, Behrendt P, Bremer B, et al. Hepatitis E virus ORF 1 induces proliferative and functional T-cell responses in patients with ongoing and resolved hepatitis E. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* 2018;38(2):266-277. doi:10.1111/liv.13521
17. Li Y, Qu C, Yu P, Ou X, Pan Q, Wang W. The Interplay between Host Innate Immunity and Hepatitis E Virus. *Viruses.* 2019;11(6):541. doi:10.3390/v11060541
18. Navaneethan U, Al Mohajer M, Shata MT. Hepatitis E and pregnancy: understanding the pathogenesis. *Liver Int.* 2008;28(9):1190-1199. doi:10.1111/j.1478-3231.2008.01840.x
19. Kim JH, Nelson KE, Panzner U, Kasture Y, Labrique AB, Wierzba TF. A systematic review of the epidemiology of hepatitis E virus in Africa. *BMC Infect Dis.* 2014;14(1):308. doi:10.1186/1471-2334-14-308
20. Fousekis FS, Mitselos IV, Christodoulou DK. Extrahepatic manifestations of hepatitis E virus: An overview. *Clin Mol Hepatol.* 2020;26(1):16-23. doi:10.3350/cmh.2019.0082
21. Kamar N, Izopet J, Cintas P, et al. Hepatitis E Virus-Induced Neurological Symptoms in a Kidney-Transplant Patient with Chronic Hepatitis. *Am J Transplant.* 2010;10(5):1321-1324. doi:10.1111/j.1600-6143.2010.03068.x
22. Pischke S, Hartl J, Pas SD, Lohse AW, Jacobs BC, Van der Eijk AA. Hepatitis E virus: Infection beyond the liver? *J Hepatol.* 2017;66(5):1082-1095. doi:10.1016/j.jhep.2016.11.016
23. Dalton HR, Kamar N, van Eijk JJJ, et al. Hepatitis E virus and neurological injury. *Nat Rev Neurol.* 2016;12(2):77-85. doi:10.1038/nrneurol.2015.234
24. Huang S, Zhang X, Jiang H, et al. Profile of Acute Infectious Markers in Sporadic Hepatitis E. *PLoS ONE.* 2010;5(10):e13560. doi:10.1371/journal.pone.0013560
25. Pas SD, Streefkerk RHRA, Pronk M, et al. Diagnostic performance of selected commercial HEV IgM and IgG ELISAs for immunocompromised and immunocompetent patients. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* 2013;58(4):629-634. doi:10.1016/j.jcv.2013.10.010
26. Avellon A, Morago L, Garcia-Galera del Carmen M, Munoz M, Echevarría JM. Comparative sensitivity of commercial tests for hepatitis E genotype 3 virus antibody detection. *J Med Virol.* 2015;87(11):1934-1939. doi:10.1002/jmv.24251

27. Aggarwal R, Jameel S. Hepatitis E. *Hepatology*. 2011;54(6):2218-2226. doi:10.1002/hep.24674
28. Aggarwal R, Kini D, Sofat S, Naik SR, Krawczynski K. Duration of viraemia and faecal viral excretion in acute hepatitis E. *The Lancet*. 2000;356(9235):1081-1082. doi:10.1016/S0140-6736(00)02737-9
29. Debing Y, Emerson SU, Wang Y, et al. Ribavirin inhibits in vitro hepatitis E virus replication through depletion of cellular GTP pools and is moderately synergistic with alpha interferon. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(1):267-273. doi:10.1128/AAC.01795-13
30. Rebetol | European Medicines Agency (EMA). October 22, 2009. Accessed November 4, 2024. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rebetol>
31. Choi M, Hofmann J, Köhler A, et al. Prevalence and Clinical Correlates of Chronic Hepatitis E Infection in German Renal Transplant Recipients With Elevated Liver Enzymes. *Transplant Direct*. 2018;4(2):e341. doi:10.1097/TXD.0000000000000758
32. 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. doi:10.1111/jvh.12403
33. Kamar N, Abravanel F, Behrendt P, et al. Ribavirin for Hepatitis E Virus Infection After Organ Transplantation: A Large European Retrospective Multicenter Study. *Clin Infect Dis*. 2020;71(5):1204-1211. doi:10.1093/cid/ciz953
34. Affeldt P, Di Cristanziano V, Grundmann F, et al. Monitoring of hepatitis E virus RNA during treatment for chronic hepatitis E virus infection after renal transplantation. *Immun Inflamm Dis*. 2021;9(2):513-520. doi:10.1002/iid3.411
35. Mulder MB, de Man RA, Kamar N, et al. Determining the therapeutic range for ribavirin in transplant recipients with chronic hepatitis E virus infection. *J Viral Hepat*. 2021;28(2):431-435. doi:10.1111/jvh.13432
36. Ankcorn M, Said B, Morgan D, et al. Persistent Hepatitis E virus infection across England and Wales 2009-2017: Demography, virology and outcomes. *J Viral Hepat*. 2021;28(2):420-430. doi:10.1111/jvh.13424
37. Owada Y, Oshiro Y, Inagaki Y, et al. A Nationwide Survey of Hepatitis E Virus Infection and Chronic Hepatitis in Heart and Kidney Transplant Recipients in Japan. *Transplantation*. 2020;104(2):437-444. doi:10.1097/TP.0000000000002801
38. Low EXS, Tripon E, Lim K, et al. Risk factors for ribavirin treatment failure in Asian organ transplant recipients with chronic hepatitis E infection. *World J Hepatol*. 2019;11(6):553-561. doi:10.4254/wjh.v11.i6.553
39. Cordts SE, Schneble L, Schnitzler P, et al. Prevalence, morbidity, and therapy of hepatitis E virus infection in pediatric renal allograft recipients. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. 2018;33(7):1215-1225. doi:10.1007/s00467-018-3905-7

40. Kamar N, Izopet J, Tripon S, et al. Ribavirin for chronic hepatitis E virus infection in transplant recipients. *N Engl J Med*. 2014;370(12):1111-1120. doi:10.1056/NEJMoa1215246
41. Pischke S, Hardtke S, Bode U, et al. Ribavirin treatment of acute and chronic hepatitis E: a single-centre experience. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2013;33(5):722-726. doi:10.1111/liv.12114
42. Yang H, Wen J, Zhang Q, et al. Clinical characteristics of 1279 patients with hepatitis E in Tianjin. *Epidemiol Infect*. 2023;151:e157. doi:10.1017/S0950268823001516
43. Wallace SJ, Swann R, Donnelly M, et al. Mortality and morbidity of locally acquired hepatitis E in the national Scottish cohort: a multicentre retrospective study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(10):974-986. doi:10.1111/apt.15704
44. Gumulec J. Periprocedurální péče, stavění krvácení a pravidla pro používání antitrombotik u pacientů s poruchami hemostázy při jaterním onemocnění. *Vnitř Lékařství*. 2024;70(5):326-334. doi:10.36290/vnl.2024.064
45. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol*. 2023;79(2):461-491. doi:10.1016/j.jhep.2023.04.021
46. Kamar N, Abravanel F, Selves J, et al. Influence of Immunosuppressive Therapy on the Natural History of Genotype 3 Hepatitis-E Virus Infection After Organ Transplantation. [Miscellaneous Article]. *Transplant Febr 15 2010*. 2010;89(3):353-360. doi:10.1097/TP.0b013e3181c4096c
47. Zhou X, Wang Y, Metselaar HJ, Janssen HLA, Peppelenbosch MP, Pan Q. Rapamycin and everolimus facilitate hepatitis E virus replication: revealing a basal defense mechanism of PI3K-PKB-mTOR pathway. *J Hepatol*. 2014;61(4):746-754. doi:10.1016/j.jhep.2014.05.026
48. Wang Y, Zhou X, Debing Y, et al. Calcineurin inhibitors stimulate and mycophenolic acid inhibits replication of hepatitis E virus. *Gastroenterology*. 2014;146(7):1775-1783. doi:10.1053/j.gastro.2014.02.036
49. Wedemeyer H, Pischke S, Manns MP. Pathogenesis and Treatment of Hepatitis E Virus Infection. *Gastroenterology*. 2012;142(6):1388-1397.e1.
50. Khuroo MS, Khuroo MS, Khuroo NS. Hepatitis E: Discovery, global impact, control and cure. *World J Gastroenterol*. 2016;22(31):7030-7045. doi:10.3748/wjg.v22.i31.7030
51. Kamar N, Dalton HR, Abravanel F, Izopet J. Hepatitis E Virus Infection. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27(1):116-138. doi:10.1128/CMR.00057-13



52. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. *J Hepatol*. 2018;68(6):1256-1271. doi:10.1016/j.jhep.2018.03.005
53. Alric L, Bonnet D, Laurent G, Kamar N, Izopet J. Chronic hepatitis E virus infection: Successful virologic response to pegylated interferon- $\alpha$  therapy. *Ann Intern Med*. 2010;153(2):135-136.
54. Haagsma EB, Riezebos-Brilman A, van den Berg AP, Porte RJ, Niesters HGM. Treatment of chronic hepatitis E in liver transplant recipients with pegylated interferon alpha-2b. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. 2010;16(4):474-477. doi:10.1002/lt.22014
55. Jha AK, Kumar G, Dayal VM, Ranjan A, Suchismita A. Neurological manifestations of hepatitis E virus infection: An overview. *World J Gastroenterol*. 2021;27(18):2090-2104. doi:10.3748/wjg.v27.i18.2090
56. Ripellino P, Pasi E, Melli G, et al. Neurologic complications of acute hepatitis E virus infection. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2020;7(1):e643. doi:10.1212/NXI.0000000000000643
57. van den Berg B, van der Eijk AA, Pas SD, et al. Guillain-Barré syndrome associated with preceding hepatitis E virus infection. *Neurology*. 2014;82(6):491-497. doi:10.1212/WNL.0000000000000111
58. Hong M, Li S, Tan HY, Wang N, Tsao SW, 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. doi:10.3390/ijms161226126
59. Madrigal-Santillán E, Madrigal-Bujaidar E, Álvarez-González I, et al. Review of natural products with hepatoprotective effects. *World J Gastroenterol*. 2014;20(40):14787-14804. doi:10.3748/wjg.v20.i40.14787
60. Mihalčín M, Fašanková L, Ml. PH, Husa P. Aktuální pohled na epidemiologii a přístupy k léčbě virových hepatitid A a E. *Klin Farmakol Farm*. 2017;31(1):15-18.