

Dr. Telegdy László

A vírushepatitisek epidemiológiája, diagnosztikája és kezelési lehetőségei

Összefoglalás

A szerző az akut és krónikus vírusos hepatitisek epidemiológiáját, klinikai és laboratóriumi diagnosztikáját és a kezelés lehetőségeit tekinti át. Az egyes hepatitis vírusok terjedési módjának ismertetésével a megelőzés fontosságára igyekszik felhívni a figyelmet. A krónikus B- és C-hepatitis kezelésének eredményei egyre javulnak, a kezelés magas költségei ellenére is költséghatékony, mert megelőzheti a cirrhosis és a májrák kialakulását, a vírushordozók számának csökkentése révén hozzájárul a betegség visszaszorításához a populációban. A kezelés a beteg számára térítésmentes, és a betegség ismeretében és kezelésében gyakorlatot szerzett szakemberek, gasztroenterológusok és infektológusok végzik.

Bevezetés

Az akut hepatitis klinikai szindrómáját számos etiológiai tényező: hepatitis-vírusok, szisztémás vírusinfekciók, bakteriális toxinok, alkohol, direkt májmérgek, drogok és metabolitjaik által kiváltott idioszinkráziás reakció, ischaemiás károsodás, epeúti kövesség előidézhetheti, hasonló klinikai képet és laboratóriumi eltéréseket okozva. A krónikus hepatitis (6 hónapnál tovább fennálló klinikai tünetek és laboratóriumi eltérések) szintén klinikai szindróma, melyet a hepatitis-vírusokon kívül autoimmun betegség, toxikus hatások (alkohol, gyógyszerek, vegyi anyagok), anyagcsere-betegségek (hemochromatosis, Wilson-kór), alfa-1-antitripszin hiány) is előidézhethetnek. A gyakorlatban vírusos hepatitisnek a hepatotrop vírusok (HAV, HBV, HDV, HCV, HEV, HGV) által okozott betegségeket nevezzük, a diagnózist csak a

vírus-szerológiai vizsgálatok igazolják biztonsággal.^{1,2}

Hepatitis A

Epidemiológia

A fertőzés útja feco-oralis, a beteg a vírust székletével üríti a lappangási idő végétől az icterusos szakasz elejéig. A tünetmentesen zajló infekció és az egészséges kontaktszemély is fertőzőképes. A higiénés viszonyoktól és személyes viselkedéstől függően fertőződik a környezet: élelmiszer, ivóvíz, csatorna, szabad vizek (tenger, tó, stb.). Mg ionok jelenlétében (tengervíz) 80°C-ot is túlél. Formalin és klór elpusztítja. Különösen veszélyeztetettek az endémiás területekre utazók, zárt közösségek, gyermekotthonok, szellemi fogyatékosokat gondozó intézetek lakói és dolgozói, élelmiszereket kezelők és feldolgozók, csatornamunkások, homoszexuális férfiak, droghasználók. A betegség az egész világon elterjedt, a rossz higiénés viszonyokkal rendelkező országokban magas, a fejlődés fokával arányosan csökken az incidencia. A trópusi országokban a lakosság felnőtt korára 100%-ban átesik a fertőzésen, itt ez gyermekbetegség, felnőttek közül csak az odautazó védtelen turisták betegednek meg. A fejlettebb higiénés országokban az alacsony incidenciacsökkentésében egyre több felnőtt nem rendelkezik védő ellenanyaggal, ezért a korspecifikus morbiditás a gyermekkorra a felnőttkor felé tolódik el. A lakosság ellenanyagszintjének csökkenése miatt járványok továbbra is előfordulnak, 5–20 éves ciklusokban. A betegség felnőttkorban súlyosabb: több az icterusos forma, az elhúzódóbb lefolyás és magasabb a letalitás. Magyarországon az incidenciacsökkenés az utóbbi huszonöt évben tizedére csökkent, évente 1000 alatti esetszámot regisztrálnak.

A kórokozó a humán hepatitis A vírus, HAV) genetikailag az egyik legstabilabb vírus.

Klinikai kép

Az esetek 90%-a tünetmentesen zajlik, a többi változó súlyosságú akut hepatitis, ritkán fulmináns. A tünetek hasonlóak a többi hepatitis-vírus által okozott betegséghez. Átlag 4 hetes inkubációs idő után jelennek meg a prodromális tünetek: fáradtság, levertség, rossz közérzet, étvágytalanság, hányinger, hányás, jobb bordaív alatti, gyermekeknél ileo-coecalis fájdalom jelentkezhet appendicitis gyanúját keltve. Az icterusos szakasz kezdetekor a prodromális tünetek elmúlnak, a beteg jobban érzi magát, levertsége megszűnik. Az icterus tetőfokán pruritus jelentkezhet. A máj megnagyobbodott, enyhén érzékeny, a lép néha tapinthatóvá válik. Fiatal felnőtt egy – négy hét alatt túljut az icterusos szakaszon, néha, főleg idősebb korban, hónapokig tartó, elhúzódó a lefolyás. A lábadozás elhúzódó lehet, terhelésre jelentkező májtáji fájdalomról, legtovább pedig fáradékonyságról panaszkodik a betegek egy része. Krónikus hepatitis nem okoz.

Fulmináns hepatitis az esetek 1 ezrelékében fordul elő, főleg 50 év felett. Különösen nagy a fulmináns hepatitis veszélye már fennálló, előrement májbetegség, cirrhosis esetén, ilyenkor a letalitás 90%. Az icterus, az enzimemelkedés, a laboratóriumi paraméterek hirtelen romlása (prothrombin index esése) a cirrhosis újabb dekompenzációjával téveszthető össze. A fulmináns kórlelelés során a prodromális tüneteket korán, sokszor még az icterus megjelenése előtt követik a hepaticus encephalopathia tünetei: nyugtalanság, alvászavar, excitatio, delírium, majd aluszékonyság, coma. A prothrombin érték 20% alá csökken, a többi alvadási faktor is esik, a vércukor igen alacsony, gyakran 0. Agy-oedema, profúz bőr- és gasztrointesztinális vérzések, disszeminált intravasculáris coagulatio, hepatorenalis szindróma, szepszis fenyegeti a beteget. Túl-

Dr. Telegdy László
Szent László Kórház
1097 Budapest, Gyáli út 5–7.

elés esetén a máj regenerációja megindul, a struktúra ép marad (a post-necroticus hegek a funkciót nem rontják), a gyógyulás teljes.

Relapszus az esetek 5–10%-ában fordul elő, rendszerint aszimptomatikus enzimemelkedés, icterussal vagy a nélkül. A székletben a HAV újra megjelenik. Minden esetben maradéktalanul gyógyul.

Laboratóriumi diagnózis

A hepatitisre legjellemzőbb a szérum aminotranszferáz enzimek (GOT = AST, GPT = ALT) jelentős, tízszeres, százszoros emelkedése, nem ritka a több ezres U/L érték. Vírushepatitisben a GPT általában magasabb, mint a GOT, az alkalikus foszfatáz (ALP) és a gamma-glutamil transzferáz (GGT) csak kissé emelkedik. A szérum konjugált és nem-konjugált bilirubin aránya jellemzően 1:1. A vérképben leukopenia van relatív lymphocytosisal, elhúzódó icterus esetén mérsékelt anaemia jelentkezhethet. Igen fontos a prothrombin vizsgálata: korai, kifejezett csökkenése (a PTI növekedése) jelentős májsejt-pusztulásra utal és rossz prognosztikus jelként értékelendő: 20% alatti prothrombin index acut hepatitis esetén akkor is fulmináns lefolyással fenyeget, ha ennek semmi más jele nem látható.

Az etiológiai diagnózist a szérum anti-HAV IgM vizsgálata biztosítja, melynek szenzitivitása és specifitása 100%-os. Az anti-HAV IgM ellenanyag a tünetek elején megjelenik, egy-két hónap múlva eltűnik a lábadozás során. Az IgG ezzel egyidőben éri el csúcspontját, a lábadozás alatt csökken, de egy életen át megmarad, neutralizáló ellenanyag lévén, védettséget biztosítva.

Terápia

Specifikus kezelésre nincs szükség, egyetlen antivirális szer sem bizonyult hatásosnak. Hospitalizációra csak egyéb kísérőbetegség fennállása, az otthoni ellátás, vagy az orális táplálás nehézsége, vagy fulmináns kórlefolyás veszélye (prothrombin csökkenés, mentális zavarok) esetén van szükség. Mivel az icterus idején a vírusürítés már megszűnik, a fertőzést a szokásos higiénés rendszabályok (kézmosás, fertőtlenítés) kivédik, az elkülönítés is csak kisgyermek vagy mentáli-

san retardáltak esetén indokolt. (A magyar közegészségügyi rendeletek előírják minden hepatitisre gyanús betegek hospitalizációját, ennek betartása azért fontos, mert felnőtt korban minden icterus differenciál-diagnosztikus probléma).

A kezelés tüneti. Speciális diétára, bizonyos ételek tiltására nincs szükség, az étkezést a beteg étvágya szabályozza. Az étvágytalan beteg etetését nem szabad erőltetni, kivéve a megfelelő folyadékpótlást. Idősebb vagy elesett állapotú betegnél infúzióra is szükség lehet. Könnyű, vegyes étrend mellett külön vitaminpótlásra sincs szükség. A fűszerek nem májkárosítók, sőt étvágyjavító, felszívódást fokozó hatásuknál fogva előnyösek. Az alkohol fogyasztása a betegség egész tartama alatt, a rekonvaleszcenciában is kerülendő. Altatót, nyugtatót ne adjunk, lebontásuk elhúzódik, elfedhetik a kezdődő májkóma tüneteit. Az eddig alkalmazott gyógyszerek közül csak a legfontosabbakat szedheti a beteg, a legtöbb gyógyszer metabolizmusa nem változik a vírushepatitis alatt. A potenciálisan hepatotoxikus gyógyszerek közül csak a cholestasist okozókat tanácsos szüneteltetni (hormonális antikoncepciók, anabolikus szteroidok). Tartós kortikoszteroid kezelés alatt álló betegnél a dózis emelésére lehet szükség. Magának a hepatitis tüneteinek kezelésére nem szabad kortikoszteroidot használni, jó tüneti hatása ellenére meghosszabbítja a kórlefolyást, a kezelés szövődményei veszélyesebbek, mint az elért átmeneti tüneti hatás. A fulmináns hepatitis komplex kezelése intenzív osztály feladata. A nem javuló esetekben a májátültetés az egyetlen alternatíva. Egyes esetekben plasmapheresis eredményes lehet, vagy időt ad a májátültetésre való felkészülésre.

Megelőzésre a rövid távú passzív védettséget adó humán gammaglobulin mellett hatásos, egész életre védelmet adó aktív védőoltás áll rendelkezésre.

Hepatitis B

A Hepatitis B vírus (HBV) infekció világszerte az egyik legelterjedtebb betegség. A szervezet minden szövetében jelen van, a májban májsejt-necrosist és gyulladást okoz. A klinikai kép a tünetmentes infek-

ciótól (az esetek kétharmada) az akut hepatitisen át a krónikus hepatitisig, májcirrhosisig és hepatocellularis carcinomáig terjed. A krónikus betegek és a tünetmentes vírus-hordozók jelentik a betegség rezervoárját. A világon 350 millióra becsülik a fertőzöttek számát és évente egymillió ember hal meg a fertőzés következtében. A tünetmentes fertőzés és az akut hepatitis általában gyógyul, utóbbi 1% halálozással jár, 10% krónikussá válik. A krónikus B-hepatitis kevés tünettől jár, évekig tartó enyhe betegség, meggyógyulhat vagy – 10–30%-ban – cirrhosisba torkollik. Ezek egyrészenél hepatocellularis carcinoma lép fel.

Epidemiológia

A fertőzés parenterális, a vírust a vér és testnedvek, nyál, ondó, hüvelyváladék terjeszti. A forrás az ismert vagy fel nem ismert vírus-hordozó. Fogékony recipiensben a fertőzés bekövetkezte az inoculum nagyságától és vírustiterétől függ: 10⁶/ml virion esetén már 0,001 ml vér is fertőző, ennyi megát tüsszúrások sérülés esetén. Szexuális kontaktus a fertőzés leggyakoribb módja, az inoculum átvitelét hámlás és nyálkahártya sérülések elősegítik. Közös borotva, fogkefe, törülköző, tetoválás, akupunktúra, testékszerek felhelyezése is átviheti az infekciót. Fokozottan veszélyeztetettek a serdülőkorúak, az egészségügyi dolgozók, küzdősportok művelői, intravénás droghasználók, partnereiket gyakran cserélők, prostituáltak és klienseik, immun-kompromittált egyének. Vírushordozó anya újszülöttje szülés során fertőződik (horizontális terjedés).

A vírus az egész világon elterjedt. A fejlett országokban a HBV hordozók aránya 0,1–0,5%, Magyarországon 1% alatti, itt a fertőzés fő útja a szexuális kontaktus. Endémiás országokban, Afrikában, Távol-Keleten a lakosság 6–20%-a is pozitív, itt a betegség főleg horizontálisan terjed. A magas rizikójú csoportokban az arány a fejlett országokban is magas.

A HBV-fertőzött terhesekben a virion nem jut át a placentán, de az e-antigén (HBeAg) igen, és a magzatban T-sejtes immun-toleranciát válthat ki. Perinatális infekció esetén az immun-tolerancia miatt az új-

szülött immunrendszere nem ismeri fel az idegen antigént és ritkán alakul ki manifeszt hepatitis, viszont szinte törvényszerű a krónikus fertőzés kialakulása. Az inadekvát immunválasz az oka, hogy immun-supprimált betegekben és T-sejtes immun-defektusban szenvedőkön (pl. AIDS-ben) gyakori a krónikus hepatitis, alacsony szöveti aktivitással és magas vírus-számmal, míg a súlyos lefolyású és a fulmináns B-hepatitis szinte kizárólag ép immunitású egyénekben lép fel.

Ép immunitás, jó immunválasz esetén a beteg meggyógyul vagy – masszív máj-necrosis esetén – meghal, a vírus mindkét esetben eliminálódik. Krónikus lefolyás esetén a folyamatosan pusztuló máj-parenchyma helyén hegesedés zajlik, a folyamatosan felhalmozódó fibrosis a regenerációval együtt a májlebenyék struktúráját fokozatosan átrendezi, lassan cirrhosis alakul ki. A progressziót akut exacerbációk gyorsíthatják, ehhez a májsejt-necrosist fokozó szuperinfekciók, mint a HDV, HCV, vagy egyéb tényezők: alkohol, gyógyszerek, hypoxia, hozzájárulnak. HAV szuperinfekció esetén, érdekes módon a HBV kópia-szám csökken (a HAV replikációja szupprimálja a HBV szaporodását), még szerokonverzió is előfordulhat.

Évtizedes vírus-perzisztencia esetén a HBV DNS integrálódik a gazdaséjt genomjába, és hepatocellularis carcinoma (HCC) alakulhat ki. A HBV tehát onkogén vírus.

Klinikai kép

Az akut B-hepatitis klinikai képe nem különbözik a többi vírushepatitisétől, a klinikai tünetek és laboratóriumi eltérések ugyanazok, mint az A-hepatitisnél leírtak. A lappangási idő átlag 75 nap (40–140 nap). A székumortegséghez hasonló prodromális tünetek (láz, arthralgia, sőt arthritis, urticaria, maculopapulosus bőrkiütés) gyakoribbak. Az icterus megjelenésével a rossz közérzet, étvágytalanság inkább rosszabbodik. Az icterus 2–3 hétig, de néha hónapokig eltarthat. Az étvágy és a közérzet javulása már a lábadozás kezdetét jelenti. Az icterusos szakban 2–10 kg fogyás is lehet. A fáradékonyság a legtovább tartó tünet. A vérkép általában normális, a vörösvérsejt süllyedés tipikusan alacsony.

Fulmináns hepatitis kezelés nélkül irreverzibilis, komplex intenzív kezelés mellett is 80%-os a letalitás. A májátültetés túlélése jó, a graft újrafertőződése immunglobulin védelemben ritka (a masszív májsejt-necrosis során a vírus is eliminálódik).

A felnőttkorban akvirált akut B-hepatitis mintegy 5–10%-ban, az újszülöttkorban szerzett több mint 90%-ban krónikussá válik. A krónikus B-hepatitis diagnózisát akkor mondjuk ki, ha a hepatitiszes biokémiai leletek és a vírusreplikációt jelző virológiai markerek 6 hónapnál tovább fennállnak. A gyakori HBeAg negativitás miatt a HBV DNS kimutatása is szükséges (PCR). A krónikus B-hepatitiszes betegeknek csak kis hányadában szerepel icterus az anamnézisben, az infekció többnyire enyhe vagy tünetmentes. Legjellemzőbb tünet a fáradékonyság, csökkent terhelhetőség, fokozott alvási igény. Nem múló icterus, csökkenő prothrombin érték, a GOT/GPT arány GOT felé tolódása, a GGT emelkedése rossz prognosztikus jelek. Az ascites, oedema, nyelőcső-varixok, hypalbuminaemia már kialakult cirrhosisra utalnak. A progresszió változó, 5–20 év. A kórlefojtást remissziók és relapszusok tarkítják. Az előrehaladó kórral a progresszió gyorsul. A kialakult cirrhosis átlagos 5 éves túlélése Child A stádiumban (kompenzált cirrhosis) 80%, Child C stádiumban (súlyosan dekompenzált) 30%. Az évtizedekig perzisztáló HBV infekció során a többnyire már cirrhotikus májban a HCC kialakulásának gyakorisága 6–10%. Tünet-szegényen gyorsan akár 10 cm-re is megnő, fogyás, hasi fájdalom, az általános állapot gyors hanyatlása kelti a gyanút. Szűrővizsgálatra a hasi ultrahang, diagnózisra az MRI és a kontrasztanyag CT alkalmas. Tumor-markere az alfa-fetoprotein (AFP), amely terhességben, akut hepatitisz rekonvaleszcens szakában, cirrhotisban, krónikus hepatitisz exacerbációi idején is emelkedett (májsejt regenerációt jelez). Folyamatos emelkedése a normálérték több tízszeresére diagnosztikus, ha megfelelő UH és CT elváltozás kíséri.

Laboratóriumi diagnózis

A kémiai eltérések hasonlóak az

A-hepatitisnél leírtakhoz. A HBsAg már a lappangási időben, a tüneteket akár egy hónappal is megelőzve pozitív, általában a rekonvaleszcenciáig kimutatható. Az akut infekciót az anti-HBc IgM igazolja, ami hónapokig pozitív. A betegek mintegy 10%-ában a HBsAg már az icterus elején negatív, ilyenkor az anti-HBc IgM diagnosztikus. A HBeAg jelenléte magas vírustitert, gyors replikációt jelez, az anti-HBe megjelenése a szerokonverzió első jele. Az anti-HBc IgG maradandóan pozitív marad. A protektív, neutralizáló anti-HBs ellenanyag csak hónapokkal a betegség lezajlása után mutatható ki.

A „vad” (HBeAg pozitív) HBV mellett terjedőben van a pre-core mutáns (e-minus variáns), melynek infektivitása alacsonyabb, de virulenciája fokozott, a krónikus vírus-hordozók 50%-a (a Mediterráneumban 90%-a) ezt a variánst hordozza, gyakrabban okoz fulmináns hepatitiszt. Interferonra rezisztens.

Terápia

Az akut B-hepatitis kezelése tüneti, lásd az A-hepatitisnél. Kortikoszteroid ellenjavallt: a vírus-replikáció fokozásával a krónikus átmenetet segíti. Természetesen egyéb betegség miatt folytatott szteroidkezelést elhagyni nem szabad, sőt általában dózisémelésre van szükség. Abszolút javallat esetén (asthmás roham, anafilaxiás reakció) ugyanez érvényes. A krónikus B-hepatitisben használt interferon-alfa a májsejt-necrosist fokozza, a heveny hepatitiszt ronthatja. A lamivudin nucleozid analóg a vírus-replikációt szupprimálja, de ezzel a természetes immunitás kialakulását gátolja és elhagyásakor relapszus fenyeget. A többi eddig ismert antivirális szer hatása bizonytalan, mellékhatásuk számos. A fulmináns hepatitis kezelése intenzív osztály feladata.

A krónikus B-hepatitis kezelésében ma az alfa-interferonoké a vezető szerep: immunmoduláns és direkt antivirális hatása révén heti háromszor adott 6–10 ME 6 hónapon át a betegek mintegy felénél szerokonverzióhoz (HBeAg – anti-HBe), majd a HBV DNS és később (esetleg évek múlva) a betegek nagy részénél a HBsAg eltűnéséhez és szöveti restaurációhoz vezet. Általában hatástalan a kezelés igen magas

vírustiter, valamint a HBeAg negatív mutáns (e-mínusz variáns) esetében. A kezelés akkor indokolt, ha a vírus-replikáció kimutatható (HBsAg és anti-HBc IgM pozitív, HBeAg pozitív és/vagy HBV DNS pozitív), a nekroenzimek legalább 6 hónapon át kórosak, a májbiopszia lelete krónikus gyulladást mutat, de a májbetegség még nincs előrehaladott stádiumban (cirrhosis szövettani vagy klinikai jelei nincsenek).³ Az interferon mellékhatásai (leukopenia, thrombopenia, lázreakciók, szívritmus-zavarok, központi idegrendszeri görcskészség fokozása, depresszió, autoimmun thyreoiditis, bakteriális infekciók, stb.) és ellenjavallatai (fentieken kívül labilis diabetes, cerebrovasculáris betegségek, súlyos szívbetegség, hyperthyreosis, endogén depresszió, májcirrhosis, autoimmun betegségek) arra készítik a kezelőorvost, hogy gondosan mérlegelje a várható előnyöket és veszélyeket. Hatásosság esetén az összes fertőzött májsejt elpusztul (ezt a GPT átmeneti megemelkedése, ún. terápiás fellángolás jelzi a kezelés 2–3. hónapjában), ezzel a vírus-genom is elpusztul és a gyógyulás teljes.

Az interferon ellenjavallata vagy igazolt hatástalansága esetén a nucleozid-analóg lamivudin, napi 100 mg adagban, megállítja a vírus-replikációt, ezzel lehetőséget adva a máj regenerálódására és a beteg saját immunrendszerének az infekció leküzdésére. Hatására a vérből a HBV DNS eltűnik, de a májsejt magjában lévő genom nem pusztul el, ezért a kezelést megszakítások nélkül el kell folytatni. Nem toxikus, mellékhatásai nincsenek (kontrollált kísérletekben azonosak a placebóval), ezért előrehaladott májbetegségben (dekompensált cirrhosis végstádiumában is) lassú javulás várható. Hatásossága nem függ a vírus-titertől és az e-mínusz variánsra is hat. Májátültetés esetén kivédheti a graft újrafertőződését és rapid cirrhosis kialakulását. Az évekig tartó lamivudin kezelés során lamivudin rezisztencia (YMDD mutáns) alakulhat ki, ami relapsushoz, a betegség további progressziójához vezethet. A 2004-ben törzskönyvezett adefovir dipidoxil már napi 10 mg adagban hatásos, mellékhatása nincs, a lamivudin re-

zisztens mutánsra is hatásos, rezisztenciát eddig nem jelentettek. Az entecavir klinikai vizsgálatai még folyamatban vannak, napi 1 mg a várható hatásos adag.⁴

Mind az akut, mind a krónikus B-hepatitis esetében igen fontos a beteg felvilágosítása betegségéről, fertőzőképességéről, felhívni a figyelmét a megelőzés lehetőségeire. A szexuális partner(ek) aktív védőoltásáról gondoskodni kell. Speciális diétára a krónikus hepatitisnek sincs szüksége, könnyű vegyes étrend megfelelő. Az alkoholfogyasztást ne bátorítsuk, akut szakban eltiltjuk, krónikus beteg szorítsa fogyasztását a minimumra.

Hepatitis D

A HDV, vagy delta-vírus csak a HBV-vel együtt okoz hepatitiszt, mivel replikációjához a HBsAg jelenléte szükséges.^{1,2} Parenterális és szexuális úton terjed, kétféle módon okoz betegséget: a fertőzés a HBV-vel egyidőben, azonos forrásból származik (co-infectio), vagy HBsAg hordozó fertőződik (superinfectio). Leginkább az intravénás droghasználók veszélyeztetettek. Az egész világon elterjedt, ahol a HBV is előfordul, sajátos geográfiai megoszlásban. Magyarországon a HBV hordozók mintegy 10%-a HDV pozitív.

Klinikai kép

A klinikai kép a fertőzés módjától függ: co-infectio esetén előbb a HBV-nek kell replikálnia, a klinikai kép változóan súlyos, enyhe hepatitisztől a fulmináns formáig, de általában gyógyul és alig 2%-ban alakul ki krónikus HBV+HDV hepatitis. Az akut hepatitisre jellemző a kétfázisú lefolyás, amikor a HBsAg átmenetileg eltűnik a szérumból (az anti-HBc IgM pozitív). Superinfectio esetén a HDV elegendő mennyiségű HBsAg-t talál ahhoz, hogy súlyos, gyakran fulmináns hepatitiszt okozzon, a tünetmentes HBsAg-hordozó akut hepatitiszt kap, a krónikus B-hepatitist vagy a már kialakult HBV-cirrhosist súlyosbítja, a kórlefolást gyorsítja. Tünetmentes vírus-hordozás nincs, a vírus jelenléte mindig májbetegségre utal.

A diagnózis a májbiopsziás anyagban immunfluorescens és ELISA technikával kimutatott HDAg-el igazolható, sem ez, sem a

szérum HDV PCR vizsgálata nem rutin diagnosztikus módszer. Az anti-HD IgM az akut szakban, az IgG perzisztáló és lezajlott delta-infekció esetén is kimutatható.

Mivel a deltavírus okozta betegség a HBV replikációjához kötött, a kezelés és a profilaxis megegyezik a HBV-nél leírtakkal. A krónikus delta-hepatitisz interferonra igen nagy adagjaira is csak részlegesen reagál.

Hepatitis C

A hepatitis C vírus (HCV) okozta májgyulladás a vírus felfedezése (1989) előtt a transzfúziós hepatitisz leggyakoribb oka volt. Nagyfokú genetikai variabilitásának következtében a szervezet immunológiai védekező rendszere elől minduntalan kibújik, neutralizáló ellenanyagok jelenlétében is képes folyamatos replikációra. Ezért gyakori a krónikus átmenet, és a tünetmentes szubklinikus hepatitisztől az akut hepatitisen át a változó súlyosságú krónikus hepatitisig és májcirrhosisig a májbetegségek széles skáláját okozza. A hepatocellularis carcinoma kórokaként is jelentős szerepet játszik. A klinikai képet bonyolítja és a diagnózist nehezíti, hogy gyakran társul az egyébként is gyakori egyéb etiológiájú (alkoholos, autoimmun, egyéb vírusos, stb.) májbetegségekhez, azok lefolyását súlyosbítja, a progressziót gyorsítja.

Epidemiológia

A világon a HCV fertőzés prevalenciáját 3%-ra becsülik, mintegy 150 millió ember hordozza a vírust. A prevalencia az északi országokban (Skandinávia, UK, Nyugat-Európa) 0,1–0,5%, Közép- és Kelet-Európában 1–3%, hasonló az USA-ban és a Távol-Keleten, míg Afrika egyes helyein és Olaszországban 3% feletti. Hat genotípusa (1–6) és ezeken belül több subtípusa (a-b-c) ismert, ezek jellegzetes geográfiai eloszlást mutatnak. Európában, nálunk is, a fertőzések túlnyomó többségét az 1a, 1b típusok okozzák, Ázsiában a 3., 4., Afrikában az 5., 6. a leggyakoribb, a 2. mindenhol előfordul. A genotípus ismerete azért fontos, mert a 2., 3., 5., 6. genotípusok interferonra jól, az 1., 4. pedig rosszul reagál, nagyobb dózissal és hosszabb tartamú kezelésre van szükség.

Magyarországon a 10 évvel ez-

előtti első felmérések 1,3%-os incidenciát mutattak, ez 2004-ben 0,6%-os. A fertőzések több mint 90%-a 1a, 1b genotípus.⁵ Bizonyos fokozottan veszélyeztetett populációkban az előfordulás magas: politranszfundáltak (hemofiliások között 50–80%, hemodializáltaknál 30–40%, intravénás droghasználók esetében 70–90% a HCV szeropozitív aránya). Egészségügyi dolgozók között az össz-populáció prevalenciájának kétszeresét figyelték meg,⁶ míg krónikus HCV-hordozók házastársainál és gyermekeinél nem találtak szignifikáns emelkedést az átlag népességhez képest. A krónikus májbeteg, cirrhotikus és hepatocellularis carcinómában szenvedők HCV pozitivitása igen magas, 60–90%. A fertőzés forrása a viraemiás beteg vagy hordozó. A fertőzés bekövetkezte a vírus-titer mellett az inoculum mennyiségétől függ; alacsony vírusszám mellett is fertőznek a vércsökkentvények, főleg a plazma-poolból előállítottak. A vírust – a HBV-től eltérően – csak a vér tartalmazza, ezért a szexuális terjedési mód jelentéktelen (betegek házastársainál 0–5%-ban találtak HCV pozitívítást), míg egészségügyi dolgozók túszerűségeit gyakran (1–10%-ban) követi HCV hepatitis. Különösen a sebészek, fogorvosok, fogászati aszisztensek veszélyeztetettek. Vírushordozó sebész által a betegbe átvitt HCV fertőzést néhány esetben igazoltak, mellkassebészeti beavatkozások során. Az intravénás drogosok közös tű- és fecskendő használata eredményezi e társaság magas HCV-prevalenciáját. Perinatalis fertőzést csak HIV pozitív és droghasználó anyák újszülötteinél észleltek (az újszülöttek 20%-a HCV PCR pozitív), egyébként az újszülöttben törvényszerűen megjelenő maternális anti-HCV mellett néha (5–8%-ban) megjelenő HCV viraemia spontán megszűnik, 3–6 éves korban már HCV PCR negatívak voltak a vizsgált gyermekek. A HCV PCR pozitív újszülöttek között néhány esetben három-hat hónapos korukban átmeneti SGPT emelkedést észleltek, ami szubklinikus hepatitis gyanúját kelti (de lehet, hogy a vírus eliminációját kísérő reakciónak van szó). Krónikus C-hepatitis kialakulását maternális fertőzés útján eddig nem észlelték. Tény viszont, hogy az újszülött- és csecsemőkorban akvirált (post-transzfúziós, nosoco-

mialis) HCV fertőzés a betegség teljes spektrumát okozhatja gyermekkorban is, a májbetegség nélküli tünetmentes vírushordozástól a minimális – enyhe krónikus gyulladáson át a fibrosisig, sőt a cirrhotisig, ezért a HCV-pozitív anyák gyermekei fokozott figyelmet érdemelnek.

A fertőzés eredete a betegek 40–50%-ában nem deríthető ki.

Klinikai kép

A 2–6 hónapos inkubációs idő után az eseteknek csak mintegy egyharmadában jelentkezik akut hepatitis, melynek tünetei nem különböznek e többi vírushepatitisétől. A prodromális tünetek gyakran hiányoznak, vagy hasonlóak az A-hepatitisben leírtakhoz. Az icterusos szak rendszerint enyhe, de elhúzódó, gyakori a kétfázisú lefolyás: a GOT, GPT enzimek átmeneti normalizálódás után klinikai tünetek nélkül újra emelkednek. Gyakori a jelentős GGT-emelkedés, néha cholestasis klinikai jeleivel (pruritus). A fulmináns kimenetel kivételes ritkaság. Az akut hepatitis heveny tüneteihez lezajlása után a beteget fél-egy évig követni kell, mert az esetek 70–80%-a krónikussá válik, azaz a viraemia 6 hónapon túl is fennáll. Ezek 10–20%-a tartósan normális GPT mellett HCV PCR pozitív marad: tünetmentes vírushordozóvá válik. A betegség szubklinikus progressziója, különösen az 1. genotípusnál, ilyenkor sem zárható ki. Az esetek 40–60%-ában unduláló, nem túl magas (a normális felső érték 2–5-szörösét ritkán meghaladó) GPT jelzi a gyulladás aktivitását.

A krónikus C-hepatitis spontán remissziója és gyógyulása gyakorlatilag nem fordul elő. A GPT értékek változó emelkedése évekig, évtizedekig tart, tünetmentesen vagy enyhe tünetekkel, fáradékonysággal, csökkent teljesítőképességgel kísérve. Icterus ritka, megjelenése a cirrhotis dekompenzációját jelzi. A betegek egy részénél a krónikus gyulladást (annak aktivitásától függetlenül), fibrosis kíséri, ennek gyorsasága és mértéke nagy egyéni különbségeket mutat, de ez szabja meg a beteg sorsát. A cirrhotis kialakulása átlag 20–25 év, a progresszió igen lassú, a klinikai dekompenzáció 5–10 év alatt jut el a végstádiumig. A progressziót gyorsítja: a rendsze-

res alkoholfogyasztás, a hemochromatosis, a szuperinfekció egyéb hepatitis vírussal. Az alkoholos cirrhotis HCV fertőzésben az alkohol elhagyása után is progrediálhat. Kompenzált HCV-cirrhotis hirtelen fulmináns dekompenzációját okozhatja akut HAV fertőzés. HIV pozitív betegben az AIDS lefolyását a krónikus C-hepatitis enyhe formája is gyorsítja. A progresszió gyorsabb túlsúlyos betegekben (27 feletti testtömeg-index), férfiaknál és 50 éves kor felett. Immunkompromittált betegekben (hemodializáltak, szervtranszplantáltak) az akut szakasz súlyosabb, majdnem mindig krónikussá válik, és a progresszió rapid. A prognózis összefüggése a genotípussal vagy a HCV vírustiter nagyságával nem bizonyított.

Laboratóriumi diagnózis⁷

Az anti-HCV ELISA (IgG) teszt első generációjának alacsony szenzitivitása csak a szűrővizsgálatra alkalmas, a fertőzés fennállását a második és harmadik generációs tesztek és az anti-HCV RIBA igazolják. Az antitest a fertőzés 8–12. hetében jelenik meg, de csak a betegek egy részénél, a klinikai tünetek idején még negatív lehet. A szenzitív és specifikus HCV RNS direkt tesztek (bDNA, PCR) akut diagnosztikára nem rentábilisak, elengedhetetlen viszont a krónikus C-hepatitis diagnosztikájában és az interferon-kezelés monitorozására. A legérzékenyebb nukleinsav vizsgálatnak is van alsó határa: 1000 virion/ml alatt fals negatív lehet.

A krónikus C-hepatitis diagnóziséhez a HCV PCR mellett a májbiopszia elvégzése is szükséges (ha nincs ellenjavallata). Segítségével kiszűrhetők a kezelést nem igénylő vírushordozó állapotok (normális májszövet vagy minimális elváltozások, alacsony aktivitású, progresszióra nem hajlamos formák), a fennálló egyéb (esetleg specifikus kezelést igénylő) májbetegség, és a hisztológiai aktivitási index (HAI) segítségével objektíválható a gyulladással járó aktivitás mértéke (grading score), a progresszió prognosztizálására alkalmas fibrosis score (staging) meghatározása.

A krónikus C-hepatitis fertőzést gyakran kísérik immunológiai eltérések: ANA pozitívítás, kryoglobulinaemia (40%-ban is), manifeszt

kryoglobulinaemiás vasculitis, ritkán membranoproliferatív glomerulonephritis, Sjögren szindróma, autoimmun thyreoiditis. Az előrehaladott, cirrhotikus átalakulás felé hajló esetekben gyakori a thrombopenia. Az immunrendszer tartós stimulációja krónikus HCV hepatitis esetén a kryoglobulinaemiás esetek egy részében alacsony malignitású non-Hodgkin lymphoma kialakulásához vezethet. A krónikus HCV hepatitis progressziója során 5–30 év alatt a hepatocellularis carcinoma (HCC) incidenciája nő: krónikus hepatitisben ennek éves valószínűsége 0,5–1,5%, kialakult cirrhosisban 3–10%!

Terápia

Az alfa-interferon ma a C-hepatitis bázis-kezelése.⁸ Az úgynevezett standard (rövid hatású) alfa-interferonokat a kezelés elején naponta, később heti háromszor kell adni. Ezeket ma már szinte kiszorították a gyakorlatból a retard hatású, polyetilén-glikol molekulához kötött pegilált interferonok, melyek heti egyszeri adagolás esetén is nagyobb határfokúak.⁹ A standard interferon monoterápiával elérhető tartós virológiai válasz (azaz, a kezelés befejezése után 6 hónappal is negatív HCV PCR) az 1. genotípus esetén csak 20% alatti, míg a pegilált interferonokkal 40% feletti. A forgalomban lévő peginterferonok között farmakokinetikai különbségek vannak, melyet az adagolásnál figyelembe kell venni a kellő hatás elérése érdekében: a peginterferon alfa-2a 40 KD nagyságú PEG molekulája miatt kevésbé oszlik el a vízterekben, mint a kisebb, 12 KD-os peginterferon alfa-2b, ezért az utóbbit testsúlyhoz adaptálva kell dozírozni.

A ribavirin guanozin-analóg, monoterápiában a GPT általában normalizálódik és a vírus-titer is csökken, elhagyásakor minden esetben relapszus lép fel. Interferonnal kombinálva, a testsúlytól függően napi 800–1200 mg adagban, a tartós klinikai és virológiai remisszió aránya 50% feletti, ez a pegilált interferonok használata esetén 60–70% is lehet. Ezért, ha lehetséges, érdemes a kezelést rögtön kombinációval kezdeni, ha a ribavirinnek nincs ellenjavallata (l. később). Hatásosság esetén a kezelés 12. hetéig a HCV PCR negatívvá válik vagy legalább

99%-kal (2 log) csökken (korai virológiai válasz), egyúttal a GPT is normalizálódik, ekkor érdemes folytatni a kezelést: a ritka 2., 3. genotípus esetén 6 hónapig, a gyakori 1., 4. genotípusnál 1 évig. Sikeres kezelés esetén a szöveti progresszió megáll, ez két – ma még gyógyíthatatlan – betegség, a cirrhosis és a májrák megelőzését szolgálja. Várhatóan jól reagál: alacsony vírus-titer, nem régi (évtizedes) betegség, fiatal (50 év alatti) beteg, nem 1b genotípus, magas GPT, a szövettani képen nincs cirrhosis (komplett allebenyek), nincs kóros vastarolás vagy alkoholos májkárosodás jelei, 27 alatti testtömeg-index. A pozitív prediktív faktorok szerencsés konstellációja esetén a tartós remisszió akár 80% is lehet, míg két vagy több negatív prediktív faktor esetén 10% alatti eredményre lehet számítani. Virológiailag nem reagáló esetben (non-responder) is csökken a szöveti aktivitás, lassul a fibrosis progressziója.¹⁰ de ha a hatodik hónapban sincs remisszió, a kezelés folytatásától további javulás nem várható.

Számos klinikai vizsgálat szól amellett, hogy a szintén antivirális hatással rendelkező amantadin fokozza a peginterferon – ribavirin kezeléssel elérhető eredményeket. Mivel a szer önmagában hatástalan a C-vírusra, valószínűleg antidepresszív hatása révén ellensúlyozza az interferon mellékhatásait, ezzel lehetővé teszi a bázis-kezelés megfelelő dózisének és tartamának betartását.

A kezelés elhatározásakor figyelembe kell venni az alkalmazott gyógyszerek ellenjavallatait és mellékhatásait, mérlegelni a beteg számára várható előnyüket és hátrányokat.³

Az interferon ellenjavallatai: leukopenia (1000 alatti abszolút granulocytaszám), thrombopenia (75.000 alatt), pszichiátriai betegség (a gyakori larvált depressziót manifesztteheti, ezért gyanú esetén pszichiáter segítségét kell kérnünk), kezeletlen pajzsmirigy betegség (autoimmun thyreoiditist aktiválhat), beállíthatlan diabetes mellitus, klinikailag manifeszt cirrhosis hepatitis, autoimmun betegségek, súlyos cardiovascularis és pulmonalis betegségek, malignus daganatok, cerebrovascularis és görcskészséggel járó neurológiai betegségek, terhesség, lacta-

tio, a ritka, de súlyos interferon-allergia. A kezelés során a vérképet, cardialis állapotot, pajzsmirigy funkciókat és a pszichés állapotot gyakran kell ellenőrizni.

A ribavirin ellenjavallatai: anaemia és anaemia esetén életveszélyes roszszabodásnak kitett betegségek: coronaria-betegek, cerebrovascularis laesio, TIA az anamnesisben is, terhesség, lactatio. A ribavirin teratogén, tehát a kezelés alatt és utána fél évig a nőbetegek és a férfibetegek házastársai adekvát fogamzásgátlást kell alkalmazzanak.

A tartós klinikai remisszió ellenére fennmaradó viraemia esetén előbb-utóbb relapszus várható. A nem kezelt és a non-responder betegek további lassú progresszióra számíthatnak. Az enyhe, alacsony szöveti aktivitású, alacsony GPT-vel járó jó prognózisú esetek kezelése elmentmondásos probléma: e betegek egy részénél hosszú távon lassú romlás lehetséges, a kezelés mellékhatásait és költségeit is figyelembe véve inkább a gondos nyomon követés szolgálja a beteg érdekét, mint a kezelés.

A HCV okozta cirrhosis végstádiumában a túlélés egyetlen lehetősége a májátültetés. Transzplantáció után a recipiens máj újra-fertőződése törvényszerű, újra krónikus C-hepatitis alakul ki, melynek progressziója az immun-szuppresszió mellett gyorsabb, az esetek mintegy 10%-ában néhány év alatt újra cirrhosishoz vezet. A megfelelően vezetett kombinált interferon – ribavirin kezelés ilyenkor is hatásos lehet.¹¹

Hepatitis E

A feco-oralis úton terjedő akut betegség, az endémiás trópusokon vízjárványokat okoz, ahol mindig kimutatható az ivóvíz széklet-kontaminációja. Vannak endémiás országok, pl. Egyiptom, Hong-Kong, Törökország, ahol a sporadikus esetek száma folyamatosan magas, de vízjárványok nem fordulnak elő. A nem endémiás országokban, az USA-ban, Európában, és Magyarországon is, az akut vírushepatitisek 1–5%-át okozza, e helyeken mindig sporadikus.

A klinikai kép a hepatitis A-hoz hasonló. A halálozás az endémiás területeken 0,5–4%, terhes nőknél, ha a fertőződés a harmadik tri-

mesterben történt, a letalitás 5–25%, a magzat a fertőzés következtében elhal.

A diagnózist az akut szakban már pozitív anti-HEV IgM, valamint a szérumban és a vérben PCR technikával kimutatható HEV-RNS biztosítja. Az anti-HEV IgG maradandó, átvészeltséget jelez. A kezelés tüneti. Prevencióra a humán gammaglobulin csak a hyperendémiás országokban gyűjtött plazmákból előállítva hatásos, a kereskedelmi forgalomban lévők nem.

A hepatitis G vírus (HGV) önálló etiológiai szerepe máig sem bizonyított, gyakran kíséri a krónikus májbetegségeket, azok klinikai képén és lefolyásán nem változtat.

Megjegyzés: a krónikus vírushepatitis etiológiai kezelésére szolgáló gyógyszereket, az interferon-készítményeket, a ribavirint, a lamivudint

az Országos Egészségügy Pénztárral történt megállapodás alapján az országosan kijelölt 30 hepatológiai centrum szakorvosai rendelhetik, akik a diagnosztikában és a terápiában megfelelő gyakorlatot szereztek (a lamivudin Eü.tér. 90 %, a többi 100%).

Irodalomjegyzék:

1. Rizzetto M. *Viral hepatitis*. Oxford Textbook of Hepatology, Oxford, 2000, 828 – 936.
2. Lengyel G., Fehér J: *Virushepatitisek*. Fehér J., Lengyel G. (szerk.): Hepatológia, Medicina, 2001, 492–538.
3. Pár A., Nemesánszky E.: *A krónikus vírushepatitisek kezelésének indikációi és a terápia kérdései*. European Journal of Gastroenterology and Hepatology, magyar kiadás, 2001, 5: 85–90.
4. Telegdy L.: *A B-hepatitis kezelése*. Orvosi Hetilap 2004, 145: 2293–96.
5. Gervain J., Simon G. Jr., Papp I., Szabóné B.K.: *A magyarországi krónikus C vírushepatitis bete-*

gek vírustípus- és szubtypus-meghatározása. Orvosi Hetilap 2001, 142:1315–19.

6. Mihály I., Lukács A., Telegdy L., Ibrányi E.: *Egészségügyi dolgozók C hepatitis szűrővizsgálata a Szent László Kórházban*. Orvosi Hetilap. 1996, 137:2791–94.
7. Gervain J.: *A krónikus C vírushepatitis diagnosztikája*. Magyar Belorvosi Archivum 2001, 54:156–63.
8. Coreman M.P., Stadhouders P.: *A hepatitis C által előidézett krónikus hepatitisek optimális kezelése*. Orvosi Hetilap 1997, 138:1476–81.
9. Gervain J., Nemesánszky E., Csepregi A.: *A krónikus C hepatitis kezelésének újabb lehetőségei: a pegilált interferonok*. Lege Artis Medicinae 2003, 13: 521–26.
10. Poynard T. és mtsai: *Impact of pegylated interferon alfa2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C*. Gastroenterology 2002, 122: 1303–13.
11. Lengyel G., Kóbori L. és mtsai: *Kombinált interferon alfa2b és ribavirin terápia méjtranszplantációt követő krónikus C-hepatitisben*. Orvosi Hetilap 2003, 144:2367-70.