

KRÓNIKUS VÍRUSHEPATITISEK

Dr Nemesánszky Elemér

Belgyógyászati és Gasztroenterológiai Osztály, Budai Irgalmasrendi Kórház

2004-ben a hepatológia szupdiszciplína területén a krónikus vírushepatitisek megítélésében és kezelésében történt jelentős előrehaladás. Egyéb területen szerényebb eredmények születtek. Az elmúlt 20 év során vált egyértelművé, hogy a hepatotrop vírusok komoly következményekkel járó globális népegészségügyi problémát jelentenek, hiszen a fertőzöttek száma meghaladja az 500 milliót. Földünkön évente több mint egymillió ember hal meg a hepatitis B és a C-vírus fertőzés következményeképpen. A világ lakosságának 3%-a, mintegy 180 millió egyén szenved HCV infekcióban, (ez ötszöröse a HIV, és kb. fele a HBV fertőzöttek számánál).

A krónikus májbetegség általában lassú progressziót mutat, az irreverzibilis fibrosis, majd cirrhosis 15-30 év alatt alakul ki. Mind a B- mind a C-vírus által indukált kórfolyamat oki szerepet játszik a primer hepatocellularis carcinoma (PHC) kifejlődésében is. Ismereteink bővülése jelentősen megváltoztatta szemléletünket. Alapot ad arra, hogy a vírus-szerológiai pozitív betegekre úgy tekintünk, hogy bennük egy „csendesen ölő (silent killer) agens munkálkodik, egy „időzített bomba ketyeg”, amelyik befolyással lehet mind az életminőségre, mind az élettartamra és számos extrahepaticus co-morbid tényezőért is felelőssé tehető. A media sokszor „riogat”, fokozott felelősség hárul a betegért felelős orvosra. Edukációs aktivitásunkat fokozni kell annak érdekében, hogy a „tévhitek és téveszmék” háttérbe szorujanak és mindenkor a témával kapcsolatos „up-to-date” ismertek jussanak érvényre.

A vírushepatitisek prevalenciája az EU-ban 1-2%-ra tehető. Az átlagnál magasabb a mediterrán országokban és Európa keleti régiójának államaiban. Az afrikai országok 5-10%-os, vagy Dél-Amerika (pl Peru) és egyes Ázsikai országok 15-20%-os prevalciájához képest térségünk tehát kedvezőbb helyzetben van, de még így is hatalmas terhet és problémát jelent a megelőzés, a diagnosztika valamint az antivirális kezelés költségeinek biztosítása. Magyarország lakosságának kevesebb mint 1%-a hepatitis virusmarker pozitív. Ez azt jelenti, hogy hazánkban kb. hetvenezer ember hepatológiai gondozását kellene megoldani. A hepatotrop vírus(-ok) közel 25-30ezer egyénnek aktuálisan zajló szimptomákat, a májfunkciókra informatív kóros vizsgálati paramétereket, azaz krónikus májbetegséget okoznak. A biokémiai-, virológiai és májszöveti aktivitásokat mutató betegekből kellene kiválasztani azokat akiknek a nemzetközi protokollok szerint az antivirális kezelés indokolt. A terápia célja elsősorban a vírusreplikáció meggátlása, a májbetegség aktivitási jeleinek (májfunkcióra utaló laboratóriumi paraméterek) visszaszorítása, a fibrosis-cirrhosis irányába haladó progresszió megállítása, a primer hepatocellularis carcinoma (PHC) kialakulásának prevenciója.

A fentiek sikeres megvalósításának legfontosabb tényezői:

- lehetőség a vírusfertőzöttek identifikálására (a megfelelően szenzitív és specifikus
 - diagnosztikai vizsgálatok széleskörű elérhetősége)
 - lehetőség a vírusreplikáció meggátolására (hatékony antivirális gyógyszerek).
- megfelelően képzett szakemberek, az országot „lefedő” hepatológiai gondozó hálózat
- (hepatológiai centrumok) működtetése, multidiszciplináris együttműködés a prevenció
 - (pl. vakcináció), a korai felismerés, az extrahepaticus manifesztációk, a comorbid tényezők kezelése céljából.

A fenti témával kapcsolatos legújabb ismeretek magyar nyelven publikált több összefoglalóban is tanulmányozható. (Hepatitis B: 1, 2, Hepatitis C: 3, 4, 5, 6, 7)

A krónikus hepatitis B és a hepatitis C megítélésének és kezelésének legújabb nemzetközi protokollja egyaránt a Hepatology folyóiratban 2004-ben jelent meg (8, 9). Magyarországon a Gasztroenterológiai- és az Infektológiai Szakmai Kollégiumok által akkreditált (az ország területét „lefedő”) 34 hepatológiai centrumban valósul meg a krónikus vírushepatitises betegek kezelése illetve gondozása (1 táblázat). Az elmúlt évek során több mint ötezer beteg részesült kezelésben, 2004-ben ezer beteg kapott antivirális terápiát.

1. táblázat

Hepatológiai centrumok Magyarországon – (2005 január)

Centrum neve	Címe	Vezető
Ajka Kórház	8400 Ajka, Korányi u.1.	Dr. Kamarás György
Baranya Megyei Kórház Infektológia	7623 Pécs, Rákóczi u.2.	Dr. Ternák Gábor
BAZ Megyei Kórház	3501 Miskolc, Szentpéteri kapu 76.	Dr. Váczi Zsuzsanna
Békéscsaba Réthy Pál Kórház	5600 Békéscsaba, Gyulai u. 18.	Dr. Varga Márta
BM Központi Kórház	1071 Budapest, Budakeszi út 486.	Dr. Horváth Gábor
Budai Irgalmasrendi Kórház	1029 Budapest, Frankel Leó u. 17-19.	Dr. Nemesánszky Elemér
DEOEC II. Bel.	4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.	Dr. Tornai István
Eger Markhot Ferenc Kh. Infektológia	3301 Eger, Széchenyi u.27-29.	Dr. Kissik Imre
Flór Ferenc Kórház	2143 Kistarcsa, Semmelweis tér 1.	Dr. Péter Zoltán
Főv.- Szent János Kórház	1125 Budapest, Diósárok u.1.	Dr. Székely György
Főv.Szt.László Kh. III.Bel.	1097 Budapest, Gyáli út 5-7.	Dr. Telegdy László
Főv.Szt.László Kh. IV.Bel.	1097 Budapest, Gyáli út 5-7.	Dr. Ibrányi Endre
Győr Petz Aladár Kórház	9024 Győr, Vasvári Pál u.2.	Dr. Rácz István

Gyula Pándy Kálmán Kh Infektológia 5700 Gyula Semmelweis u.1. Dr. Bányai Tivadar
 Kecskeméti Kórház 6000 Kecskemét, Nyíri u. 38. Dr. Velőssy Borbála
 Kenézy Gyula Kórház 4031 Debrecen, Bartók Béla út 26. Dr. Dalmi Lajos
 Központi Honvéd Kórház 1134 Budapest, Róbert Károly krt. 44. Dr. Rókus László
 MÁV Kórház Gasztroenterológia 1062 Budapest, Podmaniczky út 111. Dr. Pap Ákos
 Nyíregyháza Kórház 4400 Nyíregyháza, Szent István u. 68. Dr. Kiss Endre
 OGYK I.Bel. 1135 Budapest, Szabolcs u. 33-35. Dr. Banai János
 PTE I.Belklinika 7624 Pécs, Sziget út 12. Dr. Pár Alajos
 Semmelweis Egyetem, I. Belklinika 1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2/a Dr. Szalay
 Ferenc

Semmelweis Egyetem, II. Belklinika 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46. Dr. Lengyel
 Gabriella

Szegedi Egyetem I. Belklinika 6720 Szeged, Dugonics tér 13. Dr. Lonovics János
 Szeged Megyei Kórház 6724 Szeged, Pulz u. 12. Dr. Menyhárt Éva
 Szt. György Kórház/Belgyógyászat 8000 Székesfehérvár, Seregélyesi u. 3. Dr. Gervain
 Judit

Szt. György Kórház/Infektológia 8000 Székesfehérvár, Seregélyesi u. 3 Dr. Ozsvár
 Zsófia

Szekszárd Tolna m. Kórház 7100 Szekszárd, Béri Balog Á. u. 5-7. Dr. Bali Ildikó

Szolnok Hetényi Géza Kórház 5000 Szolnok, Tószegi út 21. Dr. Tusnádi Anna

Markusovszky Kh. Gasztroenterológia 9700 Szombathely, Markusovszky u. 3. Dr. Döbrönte
 Zoltán

Markusovszky Kh. Infektológia 9700 Szombathely, Markusovszky u. 3 Dr. Schneider
 Ferenc

Tatabánya Kórház 2800 Tatabánya, Dózsa György út 77. Dr. Szentgyörgyi
 László

Zala M-i Kórház Gasztroenterológia 8900 Zalaegerszeg, Zrínyi M. u. 1. Dr. Tárnok Ferenc

Zala M-i Kórház Infektológia 8900 Zalaegerszeg, Zrínyi M. u. 1. Dr. Ribiczey Pál

Kiket kell kezelni és hogyan?

A vírus akutális szaporodását a vírusnukleinsav tesztelésével lehet igazolni. Antivirális kezelésben azokat kell részesíteni, akiknek a májfunkciókra informatív laboratóriumi paraméterei (a transzferáz aktivitások a szérumban) kórosak, akiknek a HBV-DNA-PCR illetve a HCV-RNA-PCR tesztjük pozitív. A májbiopsziával nyert minta patológiai analízise

(a grading illetve a staging megállapítása) elsősorban a prognózis megítéléséhez nyújt hasznos segítséget.

PROTOKOLL A KRÓNIKUS VÍRUSHEPATITISEK ANTIVIRÁLIS KEZELÉSÉRE

Az alábbi kezelési útmutatót a Gasztroenterológiai és Infektológiai Szakmai Kollégiumok által megbízott szakmai bizottság állította össze és aktualizálta. Az ajánlás és annak felújított verziója a legújabb nemzetközi guide-line-ok alapján, a bizonyítékokon alapuló orvoslás tapasztalatai és a költség – haszon számítások, valamint a kezelésben gyakorlatot szerzett kollégák javaslatainak figyelembe vételével készült.

Főbb források: 1. Interferon alfa and ribavirin treatment of chronic hepatitis C: National Institute for Clinical Excellence, Guidance No. 14, Jan. 2004, 2. Diagnosis, management and treatment of chronic hepatitis C: American Association for the Study of Liver Disease, Practice Guideline (Strader D.B. et al.: Hepatology, 2004;39(Apr):1147-1171).

Krónikus B hepatitis

Indikáció:

Vírus serologia: HBsAg, HBe-Ag és/vagy HBV DNS pozitivitás, akkreditált víruslaboratóriumok által végzett vizsgálatok

Aminotransferase (GOT, GPT): 6 hónapon belül 3 alkalommal emelkedett érték

Májbiopszia: szövettanilag igazolt krónikus hepatitis, hisztológiai aktivitási index

Kezelésmód:

a.) **interferon-alfa2:** Az első két hétben naponta (sz.e. heti 3-x) 3 ME/m² (5-6- ME), majd hetente 3x 5-6- ME/m² (9-10 ME) interferon, összesen 6 hónapon át. HbeAg negatív esetben a b.) vagy c.) kezelés választandó.

b.) **peginterferon:** heti 1x 1,5 µg/tskg peginterferon alfa2b (PegIntron, Schering-Plough) vagy heti 1 x 180 µg peginterferon alfa2a (Pegasys, Roche), 6 hónapig.

Az interferon kezelés kontraindikációi:

Dekompenzált cirrhosis

Autoimmun betegség (1:300 feletti ANA, anti-DNA, SMA, AMA pozitivitás)

Cytopenia: 3000 alatti fehérvérsejtszám, 80.000 alatti thrombocytaszám

Kezeletlen hyperthyreosis

Labilis, nehezen kontrollálható diabetes mellitus

Cardiorespiratoricus elégtelenség

Kezeletlen vagy nem megfelelően kezelt veseelégtelenség

Pszichiátriai betegség (depressio, convulsiók, drog- és alkohol dependencia),

65 év feletti életkor: egyedi elbírálás

terhesség, lactatio

interferon allergia

együttműködés (compliance) hiánya

Kontroll:

Első hónapban kéthetente, majd

havonta: vérkép, vércukor, se.bi., májenzimek, KN, kreatinin.

Három havonta: TSH, sz.e. pajzsmirigyhormon szint. Fokozott ellenőrzés depressziós betegnél, szükség esetén antidepresszáns kezelés, konzilium a pszichiáterrel.

A kezelés végén és fél év múlva: HBsAg, HBeAg/antiHBe, ill. HBV DNS, GPT.

c.) **lamivudin (Zeffix, GSK)**

Választandó:

6 hónapos interferon kezelésre nem reagáló,

interferon kezelésre reagáló, de relapsust mutató krónikus B-hepatitis,

HBe-Ag negatív, de HBV DNS pozitív, anti-HBcIgM negatív krónikus hepatitis (pre-core mutáns),

Szervtranszplantált beteg krónikus B-hepatitise

HBV okozta cirrhosis bármely stádiuma

Interferon egyéb ellenjavallata esetén.

Ellenjavallat: allergia a készítményre, lactatio, veseelégtelenség, tünetmentes HBV hordozó állapot

Kezelési mód:

Krónikus B-hepatitis: napi 1 x 100 mg lamivudin (Zeffix tbl), a szerokonverzióig, maximum 2 évig.

Egyéb indikáció esetén (HBV-cirrhosis, májtranszplantáció előtt és után, immun-kompromittált beteg krónikus B-hepatitise) a kezelés a beteg élete végéig folytatandó. A kezelés felfüggesztése esetén életveszélyes relapsus, fulmináns májelégtelenség léphet fel!

Kontroll: 2 havonta vérkép, se.bi., májenzimek, KN, kreatinin, húgysav. A kezelés végén, majd fél év múlva: HBsAg, HBeAg/antiHBe, HBV DNS. A kezelés abbahagyásakor GPT emelkedés, hepatitis klinikai tünetei jelentkezhetnek, a HBV DNS újbóli megjelenésével, ez előrehaladottabb májbetegség esetén veszélyes lehet. Fokozott ellenőrzés szükséges.

1.táblázat
A krónikus hepatitis B kezelési lehetőségeinek néhány jellemző adata

	Lamivudin (Zeffix)	Interferonok (Roferon A , Intron A, Pegasys)
Hatásmechanizmus	„lánctermínátor”	antivirális, immunmodulátor
Indikáció	krónikus aktív B hepatitis cirrhosis hepatitis (Child-A és B)	krónikus aktív B hepatitis cirrhosisban adása nem ajánlott
A kezelés időtartama	1-3 év (vagy több?)	6 hónap
A gyógyszer adagolása	orális	parenterális

A gyógyszer dózisa	100 mg/nap	3 X 5-10 MIU/hét
Hatékonyság	30%-60%	30-40%
„rezisztens” törzsek! _____ gyakori a recidíva		
Mellékhatások	gyakorlatilag nincs	változatosak, gyakoriak
Költségek	_____ kb. 300 ezer Ft/év	_____ kb. 1 millió Ft/ 6 hónap
	90%-os OEP támogatással	100%-os OEP támogatással

Hazánkban regisztrálás alatt áll az újabb antinucleosid-prodrug, a dipivoxil (Hepsera, 10 mg /tabl., Gilead Science) melynek 10-30 mg/nap dózisban, 48 hétig történő adásával kedvező eredmények kerültek publikálásra. Marcelin P. és mtsai (10), valamint Hadziyannis S. és mtsai (11) a New Engl. Med J. –ban közölték hogy a 48 hétig tartó Hepsera kezelés hatására mind a Hepatitis-B e-antigén pozitív, mind az e-antigén negatív betegek májfunkciókra utaló labor paraméterei (GOT, GPT) 48-55 %-ban, a virológiai aktivitás markerei (HBV-DNA-PCR) a betegek 51%-ában, valamint a hisztológiai analízis score-értékeik (53 %-ában) egyaránt szignifikánsan javultak. Tartós remisszió (SVR) (a szérumban kevesebb mint 400 DNA-kópia/ml) a betegek 21%-ban volt igazolható. Jelentős eredmény továbbá, hogy az adenovir dipivoxil tartós alkalmazása során nem kell számolnunk a mutáns (YDDD) törzsek kialakulására, sőt a lamivudin kezelés hatására indukálódott „B-pozitív mutáns” betegekben is hatékonynak bizonyult (10, 11, 12).

Krónikus C hepatitis

A kezelés indikációja:

Aminotransferase emelkedés 6 hónapon belül legalább három alkalommal

Vírus serologia: anti-HCV, HCV PCR pozitivitás akkreditált víruslaboratóriumban

Májbiopszia: szövettanilag igazolt krónikus hepatitis, 5 pont feletti hisztológiai aktivitási index az Ishak-Knodell-f. skálán.

Kezelési mód:

a.) **Peginterferon + ribavirin**, hetente 1 x 1,5 µg/tskg peginterferon-alfa2b (PegIntron) vagy hetente 1 x 180 µg peginterferon-alfa2a (Pegasys) + napi 800 – 1200 mg (10,6 mg/tskg) ribavirin (Copegus, Rebetol). A kezelés időtartama függ a kezelésre adott választól, lásd a Kontroll bekezdésben és a „Stop-szabály” diagrammot.

Kontraindikáció:

peginterferon: mint a HBV esetén

Ribavirin: anaemia (100 g/L alatti Hgb) vagy anaemiára hajlamosító betegségek

Coronaria betegség

Kezeletlen veseelégtelenség (hemodializált vagy jól működő grafttal élő vesetranszplantált beteg esetében napi 200 – 400 mg ribavirin szoros ellenőrzés mellett megfontolható). Az interferon készítmény megválasztásánál figyelembe veendők az adott készítmény farmakokinetikai adatai.

Cerebrovasculáris betegség (anamnézisben szereplő attack is)

Köszvény, hyperuricaemia

65 év felett egyedi elbírálás

terhesség, lactatio

b.) **standard interferon + ribavirin**: szövettanilag igazolt cirrhosis, kifejezett thrombopenia vagy leukopenia hajlam esetén ajánlott, heti 3 x 3 – 6 ME interferon + fenti dózisú ribavirin.

Kontroll:

A vérkép, májenzimek kontrollja: mint a hepatitis B interferon kezelése alatt + serum húgysav. 750 alatti neutrofil granulocytaszám és/vagy 50.000 alatti thrombocytaszám esetén az interferon, 100 g/L alatti Hgb esetén a ribavirin adagja csökkentendő vagy egy hét szünet után, ha az eltérés rendeződött, csökkentett adagban folytatható.

A kombinált kezelés megkezdése előtt kvantitatív HCV PCR és genotípus meghatározás szükséges.

A kezelés 12. hetében újabb kvantitatív HCV PCR:

ha ez negatív, vagy legalább 2 log (99%) titercsökkenés van, a kezelés folytatható, a kezelés tartama

1. és 4. genotípus esetén 1 év, 2. és 3. genotípus esetében 6 hónap.

Ha a virustiter csökkenése nem éri el a 2 log mértéket, de a GPT normalizálódik (biokémiai válasz): a kezelés még 3 hónapig folytatható, a további kezelés a 24. héten végzett HCV PCR eredményétől függ.

Ha negatív, a kezelés folytatható további 6 hónapig,

Ha pozitív vagy a titercsökkenés kisebb, mint 2 log és a GPT nem lett normális: a kezelés befejezendő.

Ha a HCV PCR titer nem csökkent, vagy kevesebb, mint 2 log a csökkenés és a GPT sem normalizálódott: a beteg nonresponder, a kezelés a 4-ik hónaptól, maximum az 5-ik hónapban (a 12. heti PCR-lelet kézhezvételekor) befejezendő, ezután újabb gyógyszer csak dokumentáltan responder betegnek írható fel.

Kezelés közben a B-hepatitisnél leírt kémiai és hematológiai ellenőrzés havonta, az első 3 hónap után legalább kéthavonta.

Nyomonkövetés: a kezelés után 3, majd 6 hónappal GPT, minőségi HCV PCR.

A kezelési tervet a kezelés megkezdése előtt a beteggel ismertetni kell.

Hepatitis C kezelési séma és a „STOP-szabály

Fried és mtsainak (13) majd Davis és mtsainak (14) publikációi hívták fel a figyelmet arra, hogy a kombinált antivirális kezelés eredményessége szempontjából igen fontos a 3. hónapban észlelt vírusszerológiai eredmény. Amennyiben a vírus aktivitása ebben az időpontban nem mutatható ki (korai vírusválasz, „early virus response= EVS) akkor a kezelés sikerének valószínűsége kb. 70-75%, ha viszont a vírus a kezelés 3. hónapjában is aktív a vírus (nincs EVR) akkor 95-98%-os valószínűséggel állítható (negatív prediktív érték), hogy a további terápia eredménytelen lesz.

A 2. táblázat.

A „stop-szabály” elve Davis és mtsainak (14) közleménye alapján

Kezelés: PEG-INF-2b + 800mg Ribavirin, 685 beteg, 48 hétig

Eredmény: a kezelés 12. hetében

EVR: 79%, ebből SVR: 72% (pozitív prediktív érték)

ebből NR: 28%

nincs-EVR: 21%, ebből: SVR: 0% (negatív prediktív érték)

ebből: NR: 100 %

Vélemény: A 12 héten tehát megítélhető a kezelés sikere, amelyik beteg ekkor nem HCV- RNS-PCR negatív annak kezelését abba kell hagyni (= stop-szabály!)

„Who did not reach the EVR, did not respond to further therapy”

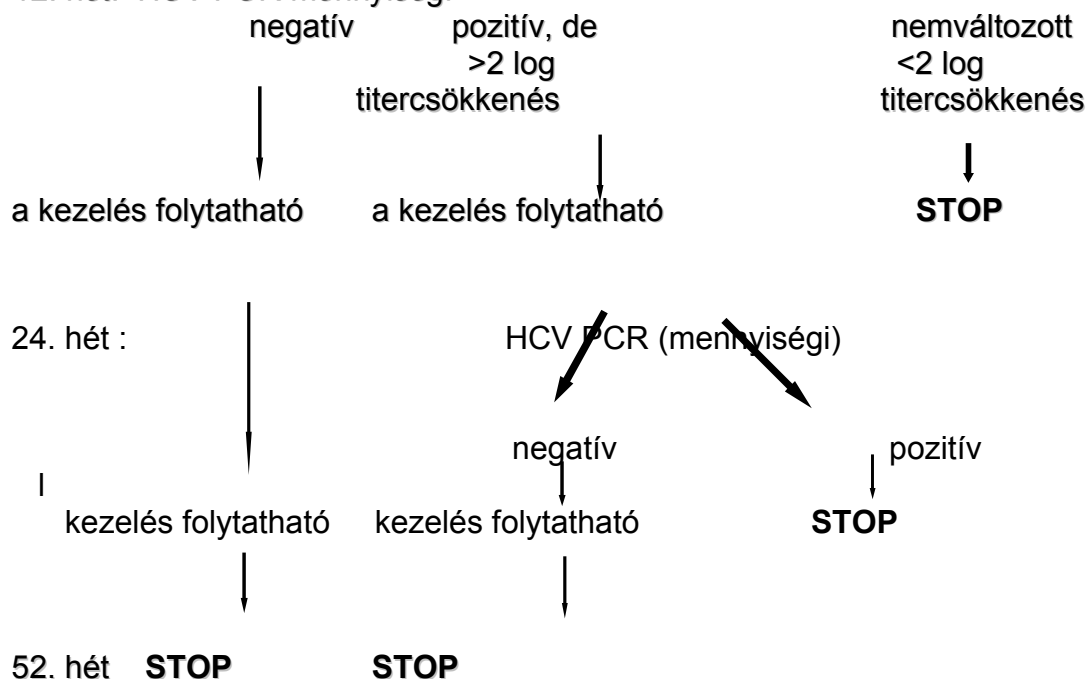
Early virologic response to treatment with Peginterferon alfa-2b plus Ribavirin....

Davis G.L., et al.: Hepatology, 2003, 38, 645

A 2004-ben Magyarországon alkalmazott „stopp-szabály” a 2. ábrán tanulmányozható.

0. hét: HCV PCR minőségi (+ genotípus?)

12. hét: HCV PCR mennyiségi



Ajánlott irodalom: Gervain J., Nemesánszky E., Csepregi A.:

A krónikus C hepatitis kezelésének újabb lehetőségei: a pegilált interferonok.

LAM 13, . 521- 526 (2003).

gyakorlatban alkalmazott protokoll is követi az alábbi javaslatokat:

1. Az aktivitási jeleket mutató krónikus C hepatitisben az első választandó kezelés a pegilált interferon + ribavirin kombináció.
2. Az optimális terápiához a kezelés előtt meg kell határozni, a bazális vírus titert (kvantitatív-HCV-RNS-PCR), avírus genotípusát valamint ajánlott a májbiopsziával kivett minta hisztológiai aktivitási indexének (HAI-index) tesztelése is
3. A terápia alatti vírus kinetika alapján dönteni kell az antivirális kezelés időtartamáról. Csaknem biztosan állítható, hogy nem lesznek tartósan vírusmentesek azok a betegek, akik a kezelés 12. hetét követően a minőségi, illetve a mennyiségi HCV-RNS vizsgálattal pozitív eredményt mutatnak, vagy vírus titerük nem csökkent 99%-kal ($>2 \log_{10}$). Ezért– még az 1/b típusba sorolt beteg esetében is – a kezelést (legkésőbb a 24. hetes kontroll paramétereinek ismeretében)t abba kell hagyni (stop-szabály), és az ilyen módon felszabaduló lehetőséget (a gyógyszerek költségeit) a kezelésre reagáló (responder) egyéneknek kell biztosítani.
4. HCV 2 vagy 3 genotípusú fertőzésnél az interferon kezelés - 800 mg ribavirinnel kombinálva - 24 hétig ajánlott.

5. A pegilált interferon + ribavirin kombinált kezelésre nem gyógyult, ún. „non-responder” betegek (későbbi időpontban történő) újramezolése nem indokolt, a májtranszplantáció lehetősége mérlegelendő (3,4,5,6,7).

Merre haladunk 2004 után?

1. Szükséges-e minden esetben májbiopsziát végezni?

A kérdés még vitatott, sok adat szól mellette és ellene egyaránt.

Az Amerikai Májkutatók Társaságának (AASLD) 2004 ajánlása szerint az antivirális kezelés indikációját a legtöbb esetben nem indokolt a májbiopsziás minta patológiai leletétől függővé tenni.

A vizsgálatot viszont el kell végezni akkor, ha a biokémiai tesztek („májpróbák”) nem kórosak és/vagy a vizsgálati eredmény lényeges következményekkel járó információt adhat a folyamat szöveti aktivitásáról és a betegség stádiumáról (HAI-index=„grading + staging”).

A hepatotrop vírusok által előidézett folyamatok tanulmányozása egészen új megvilágításba helyezte a krónikus folyamat fibrosis-cirrhosis átmenet megítélését. A fokozott apoptózis, a stellata-sejtek (Ito-sejtek) aktivizálódása, az oxidatív stressz, citokinek felszabadulása jelentik a fontosabb patológiai tényezőket. A kombinált antivirális kezelés hatására ezen folyamatokban is kedvező változások alakulhatnak ki. Egyes megfigyelések arra utalnak, hogy a májbetegség ezen szakasza még reverzibilis stádiumnak vélemezhető (15).

2. A krónikus vesebetegség kezelésének lehetősége

A HCV pozitív krónikus vesebetegség (peri- vagy postdialysis periódusa) antivirális kezelésének elve az AASLD guideline (Hepatology 2004, 39, 1160) alapján:

„Available only peginterferon alfa-2a (Pegasys) in reduced dose of 135 ug /week, with close monitoring of toxicity”

Krónikus vesebetegségnek nem szabad ribavirint adni, tehát csak interferon monoterápia alkalmazható! A kezelt betegek kb. 50%-a tehető vírusmentessé (HCV-1b genotípus esetén!).

3. A normál vagy csak kissé emelkedett transzferáz aktivitást mutató, de vírus-pozitív betegek kezelésének lehetőségei (16. 17)

Adatok a normál GOT aktivitást mutató betegek individuális antivirális kezeléséről

„Individualised management of HCV with persistently normal ALT”

Erhardt A. et al.: Dig. Dis. Sci. 2003, 48, 921.

INF alfa2b + ribavirin (800mg/die) kombináció, 12 hónapos kezelés:

SVR: 40% (HCV-1: 30%)

HCV with normal ALT: pro and cons (Review)

Ahmed A., Keefe E.B.: Gastroenterology 2004, 126, 1409.

Első randomizált tanulmány PEG-INF-el (70 centrum, 440 beteg!)

Zeuzem S., et al.: Gastroenterology 2004, 127, 1727.

PEG-INF Alfa-2a + ribavirin (800mg/die) kombináció, 12 hónap,:

SVR: a kezelt betegek 52%-a (HCV-1 esetén: 40%)

Alberti A: J.Hepatology 2005, 42, 266. PEG-INF Alfa-2a in persistently normal ALT

Instead of wait-and watch individualised management is recommended

Tehát a kezelt betegek kb. 40%-a tehető vírusmentessé (HCV-1 genotípus esetén)!

A témával kapcsolatos magyar nyelvű közlemények közül Osztrogonác H. és mtsainak közleménye (17) emelhető ki. 239 anti-HCV pozitívnek bizonyult véradó vizsgálata során nyert tapasztalataik alapján felhívják a figyelmet a vírushordozók gondozásának fontosságára amit ki kell terjeszteni a családtagok szűrővizsgálatával. A vizsgálatba vont egyének 70%-a bizonyult HCV-RNS-PCR pozitívnek és a betegek 57%-ának nem volt kóros a májfunkciója.

4. Extrahepatikus manifesztációk

Puoti C.: J. Hepatology 2003, 38, 529 (Editorial) közleményében a krónikus vírushepatitisek extrahepatikus manifesztációira hívja fel a figyelmet (18): „normal does not always mean healthy, what should we test and treat:- ALT, HCV-RNA-PCR or the disease?”

Tehát nem kóros májfunkciók esetén is számos tünete lehet a vírusfertőzésnek.

Egyéb faktorok amelyek fontosak a kezelhetőség illetve a kezelés eredményessége szempontjából (a kezelés prediktív tényezői):

„genotype, age, symptoms, natural history, liver histology, patients motivation (Cave:: Alcohol!), adherence, extra-hepatic manifestations, co-morbid illnesses (diabetes, metabolic syndrome!)”

Követendő orvosi szemlélet: ne a megbetegedett májat, hanem a b e t e g e m b e r t kezeljük!

Hazai szerzők publikációs aktivitása is dicséretes: Csepregi és mtsai (19), Schidt Zs. és mtsai (20)

valamint Gasztonyi B. és mtsainak közleményei (21) nemzetközi figyelmet érdemelnek, mert adataik azt igazolják, hogy a hepatitis C vírusnak szerepe van a rheumatoid arthritis illetve a non-

Hogkin lymphoma pathogenesisében . Földes és mtsai (22) a hepatitis C vírus és a pajzsmirigybetegek közötti összefüggésekre hívja fel a figyelmet.

2004-ben közzétett újabb adatok bizonyították azt, hogy a hepatitis C-ben inzulinrezisztencia alakul ki és ennek következményeként a betegek májának zsírtartalma fokozódik. Ezt a folyamatot stimulálja az obesitas ténye, illetve az alkoholfogyasztás (23, 24, 25). A Gastroenterology-ban megjelent szerkesztőségi közlemény számos évvel támasztja alá azt, hogy a hepatitis C egy metabolikus megbetegedés (26).

A rendszeresen alkoholt fogyasztók és a non-alcoholos steatohepatitis (NASH) szindrómás betegek is kedvezőtlenül reagálnak az antivirális kezelésre, csak a betegek 30-35%-a válik vírus-neatívvá (SVR) és a mellékhatások száma is szignifikánsan emelkedik. Megváltozik a betegség természetes lefolyása, a krónikus folyamat hamarabb megy át fibrosisba, cirrhosisba valamint a primer hepatocellularis carcinoma (PHC) kialakulásának valószínűsége is fokozódik (27, 28, 29, 30). Yuan és mtsai (31) nagy betegpopuláción nyert vizsgálati adatai szerint a hepatitis B marker pozitivitás a PHC rizikóját csaknem négyszeresre emeli, a C-virussal történt co-infekció viszont százszorosra! Szinergikus hatása van a diabetesnek és a rendszeres alkohol fogyasztásnak. Benvegnu és mtsai (32) adatai azt támasztják alá, hogy a compensated stádiumban lévő HCV-s betegek leggyakoribb halál oka a malignoma (leggyakrabban a PHC).

A decompensated májcirrhosisban észlelhető encephalopathia következményeként kialakuló tüneteket illetve a fokozott szérum-ammónia szintet csökkenteni lehet a bélből nem felszívódó, tehát a bélbaktériumokra lokálisan ható rifaximinnel. Ez a gyógyszer Magyarországon Normix néven van forgalomban. Az első multicentrikus hazai tanulmány kedvező eredményeit Szalay és mtsai (33) publikálták.

5. Antivirális kezelés akut vírushepatitis esetén

A krónikus vírushepatitis betegek kombinált antivirális kezelésének főbb problémái:

- a kezelés jelentős mellékhatásokkal és költségekkel jár
- hiányoznak a terápia sikerét jól jelző prognosztikus paraméterek (a betegeknek csak a gyógyulás lehetőségét ajánlhatjuk!)
- a kezelt betegek kb. 50 %-ában nem sikerült elérni a vírus eradikációt illetve a responderekben is gyakori a relapsus

A fentiek miatt igen jelentősek azok a publikációk amelyek a vírusfertőzés akut szakaszát követően alkalmazott interferon + ribavirin kezelés eredményességéről számolnak be.

- Több adata bizonyítja, hogy a fertőzés tüneteinek jelentkezését követően 2-3 hónappal megkezdett kombinált antivirális kezeléssel a vírus eradikáció 85-90%-os valószínűséggel érhető el (33).

Felvetődik tehát, hogy az akut betegségre jellemző szimptomák időszakában már fel kell készülni a legalább 3 - 6 hónapig tartó antivirális terápiára.

Gerlach és mtsai (34) adatai arra utalnak, hogy az akut megbetegedés 3 hónapjában elkezdett kezeléssel a betegek 91%-a vírusmentessé tehető, tehát a krónikus megbetegedés kialakulása nagy valószínűséggel kivédhető. Sajnos azonban a vírushepatitisek nagyobb része jellemző tünetek nélkül zajlik és a korai stádiumban nem kerül felismerésre. A hepatotrop vírusmarker pozitív betegek több mint felének anamnesisében nem szerepel sem az akut fertőzés időpontja, sem arra vonatkozó adat, hogy a fertőző ágens akut betegséget indukált volna.

IRODALOM:

1. Lengyel G., Fehér J.:
A krónikus B vírushepatitis kezelése
Orvosi Hetilap 2004, 145, 1861-1863
2. Telegdy L.
A B-hepatitis kezelése
Orvosi Hetilap 2004, 145, 2293-2296
3. Gervain J., Nemesánszky E., Csepregi A.
A krónikus C hepatitis kezelésének újabb lehetőségei: a pegilált interferonok
Lege Artis Medicinae 2003, 13, 521-526
4. Nemesánszky E., Csepregi A.
Krónikus vírushepatitisek.
A prevenció és a kezelés lehetőségei
Alapítvány a májbetegségek prevenciójára,
2004, pp. 1- 40
5. Fehér J., Lengyel G.
Chronikus C vírushepatitis kezelés
Orvosi Hetilap 2004, 145, 1065 – 1067
6. Rókusz L.
A krónikus C-hepatitis kezelése
Orvosi Hetilap 2004, 145, 1649-1653
- 7.. Nemesánszky E.: A krónikus vírushepatitisek megítélésének és kezelésének evolúciója a hazai szakirodalom tükrében (1994 – 2004)
Alapítvány a májbetegségek prevenciójára.
Budapest, 2005, pp.: 1 – 32
8. Lok A., McMahon B.J.
Chronic hepatitis B: Update recommendations (AASLD Practice Guideline)
Hepatology 2004, 39, 1 – 5
9. Strader D.B., Wright T., Thomas D.L., Seeff L.B.

Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C
 AASLD Practice Guideline
 Hepatology 2004, 39,1147 – 1171

10. Marcellin P. et al.: Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B.
 New. Engl J Med 2004, 351, 1206-1217
11. Hadziyannis SJ. Et al: Adefovir-dipivoxil for treatment of hepatitis B. New Engl J Med 2003, 348, 1192
12. Perillo R. et al.: Adefovir dipivoxil added to ongoing lamivudine in chronic hepatitis B with YMDD mutant hepatitis B virus.
 Gastroenterology 2004, 126, 81-90
13. Fried MW. et al: Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection.
 New Engl J Med 2002, 347, 975-982
14. Davis GL. et al.: Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C.
 Hepatology 2003, 38, 645-652
15. Schaff Zs., Nagy P.:
 Diffúz májbetegségek patomechanizmusában szerepet játszó új tényezők:
 apoptózis, összeptek
 Orvosi Hetilap 2004, 145, 1787-1793
16. Ahmed A., Keefe EB.:Chronic hepatitis C with normal aminotransferase levels
 Gastroenterology 2004, 126, 1409-1415
17. Osztrogonác H. és mtsai: Véradás során kiszűrt hepatitis C-vírus elleni antitest szeropozitív véradók és hozzátartozóik vizsgálata
 Orvosi Hetilap 2004, 145, 1171-1175.
18. Puoti C.: HCV carriers with persistently normal aminotransferase levels.
 Normal does not always mean healthy
 J Hepatol 2004, 38, 529-532
19. Csepregi A, Poór Gy, Nemesánszky E:
 Hepatitis C virus and rheumatoid arthritis: further pieces to the puzzle.
 J Rheumatol. 2004, 31, 1016-1017.
20. Gasztonyi B. és mtsai: Nuclearis-faktor-kappa aktiváció – kulcsszerep az onkogenesisben? Krónikus hepatitis C vírus infekció és lymphomagenesis.
 Orvosi Hetilap 2003, 144, 863-868
21. Schmidt Zs., Fried K., Horányi M., Balogh Zs.:
 A krónikus hepatitis C vírus infekció reumatológiai vonatkozásai
 egy HCV asszociált polyarthritise esete kapcsán
 Magyar Reumatológia 2004, 45, 17-22
22. Földes I. és mtsai: Vírush hepatitisz interferon-alfa kezelés során fellépő pajzsmirigybetegek

Orvosi hetilap 2004, 145, 1211-1216

23. Shintani Y. és mtsai.: Hepatitis C virus infection and diabetes : direct involvement of the virus in the development of insulin resistance
Gastroenterology 2004, 126, 840-848
24. Narita R. et al.. Insulin resistance and insulin secretion in chronic hepatitis C
J Hepatol 2004, 41, 132-138
25. Muzzi A. et al.. Insulin resistance is associated with liver fibrosis in non-diabetic chronic hepatitis C patients
J Hepatol 2005, 42, 41-46
26. Hu K.Q. et al.: Overweight and obesity, hepatic steatosis, and progression of chronic hepatitis C.
J Hepatol 2004, 40, 147-154
27. Weichman S.A., Belancazar L.M.: Hepatitis C: a metabolic disease
Gastroenterology 2004, 126, 917-919
28. Ratziu V., Poynard Th.: NASH: a hidden silent fibrosis finally revealed?
J Hepatol 2005, 42, 12-14
29. Wheeler M.: Ethanol and HCV-induced cytotoxicity: the perfect storm
Gastroenterology 2004, 126, 232-234
30. Fabris P. et al.: Alcohol an important co-factor for both steatosis and fibrosis in Northern Italian patients with chronic hepatitis C.
J Hepatol. 2004, 41, 644-651
31. Yuan J.M. et al.: HBV/HCV infection, alcohol, and diabetes synergistically increase risk of HCC.
Cancer 2004, 101, 1009-1017
32. Benyegnu L. et al.: Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications
Gut 2004, 53, 744-749
33. Szalay F és mtsai: Rifaximin a hepaticus encephalopathia kezelésében.
Multicentrikus tanulmány
LAM 2004, 14, 329-334.
34. Gerlach J.t. et al.: Acute hepatitis C: high rate of spontaneous and treatment-induced viral clearance.
Gastroenterology 2003, 125, 80-88