

A VÍRUSHEPATITISZEK HÁZIORVOSI VONATKOZÁSAI

A megelőzés és a kezelés lehetőségei

Tornai István dr.

*Debreceni Egyetem,
Belgyógyászati Intézet,
Gasztroenterológiai Tanszék,
Debrecen*



O L O H U

A cikk online változata
megtalálható a
[www.olo.hu weboldalon](http://www.olo.hu/weboldalon).

A heveny vírushepatitiszek jelentős hányada rejtve marad. Egy részük spontán gyógyul, de vannak alattomosan induló, krónikus hepatitiszek, és ezek okozzák későbbiekben a legnagyobb gondot a betegnek és sokszor a kezelőorvosnak is. A hepatitis A- és E-vírus okozza a legtöbb felismert heveny fertőzést hazánkban. Ezek megelőzése elsősorban a személyes higiénével, az elfogyasztott ételek megfelelő minőségével biztosítható. A B- és a C-vírus okozta krónikus hepatitiszek viszont ritkábban okoznak tünetekkel járó heveny hepatitiszt, primeren krónikusan indulnak. Felismerésük rendkívül fontos a kialakuló májelégtelenség és májrák kockázata miatt. Védőoltással rendelkezünk az A- és a B-vírus ellen, ezek alkalmazása szintén fontos. A kezelésben a legfontosabb újdonság a C-vírus okozta hepatitisz végleges gyógyulását eredményező közel 100%-os hatékonyságú gyógyszerek elérhetősége jelenti. A krónikus hepatitiszek közel teljes eradikációját is lehetséges elérni a következő évtizedekben, akár vizsgáltszerte is. Ehhez minden beteg felismerése, a kellő hatékonyságú szűrőprogramok bevezetése is elengedhetetlenül szükséges.

BEVEZETÉS

Az akut vírushepatitiszek változatos klinikai formában jelenhetnek meg (1). A típusos megjelenés az akut hepatitisz szindróma, amelyet a hirtelen kezdet, a sárgaság kialakulása és a társuló magas májenzimszintek, elsősorban a transzaminázok megemelkedése jellemz. Ebben az esetben kell a hátteret keresni és elkülöníteni az egyes kórképeket egymástól. A heveny vírushepatitiszek gyakran állnak a háttérben, de számos egyéb ok, mint a toxikus, gyógyszeres eredet, az alkoholos hepatitisz, az autoimmun hepatitisz és a Wilson-kór heveny megjelenése is elkülönítést igényel. A heveny vírushepatitiszek esetén a hepatitis A- és E- vírus (HAV, HEV) elleni IgM- antitest bizonyító erejű, míg a hepatitisz B-vírus-fer-

tőzés esetén az első szűrő a felszíni antigén (HBsAg) kimutatása, majd pozitív esetben szükséges további (hepatitis B korai antigén-[HBeAg-] és nukleinsav-[HBV-DNS-]) diagnosztikát végezni. A hepatitis C-vírus (HCV) esetén nagyon korai stádiumban a nukleinsav hamarabb kimutatható (HCV RNS), mint az ellenanyag (anti-HCV), így komoly gyanú esetén ebben a sorrendben érdemes a vizsgálatot kérni. Ha a HBsAg negatív, akkor a hepatitis D-vírus- (HDV-) fertőzés kizárható, de ha a HBsAg pozitív, akkor az anti-HDV IgM-et, illetve az IgG-t is vizsgálni kell. Az öt hepatitiszvírus legfontosabb jellemzőit az 1. táblázatban foglaltuk össze. Ezen specifikus hepatitiszvírusok mellett mindenképpen érdemes vizsgálni a cytomegalovírus (CMV) és az Epstein-Barr-vírus (EBV) esetleges oki sze-

1. táblázat:
Az öt hepatitiszvírus
jellemzői

	HAV	HBV	HCV	HDV	HEV
Vírusgenom	RNS	DNS	RNS	RNS	RNS
Szűrőteszt*	Anti-HAV	HBsAg vagy Anti-HBc	Anti-HCV	Anti-HDV	Anti-HEV
Átvitel	Enterális	Parenterális	Parenterális	Parenterális	Enterális
Inkubáció (nap)	15-50	25-160	21-84	60-110	10-56
Akut hepatitisz	Igen	Igen	Igen	Igen	Igen
Krónikus hepatitisz	Nem	Igen	Igen	Igen	Igen**
Antivirális kezelés hepatitisz esetén	Nem	Nem	Igen	Nem	Nem

* IgM-típusú antitest akut fertőzés esetén, IgG-típusú átvészelt fertőzés esetén
** Immunszupprimált állapotokban lehetséges csak

repét is, amelyek egyéb szisztémás tüneteket is okozhatnak. A heveny hepatitiszek egy része spontán gyógyulást mutat, de változó arányban krónikus hepatitisz követheti őket: ezek a B-, a C- és a D-vírus okozta krónikus hepatitiszek.

Bár az akut vírushepatitiszek klinikai lefolyása hasonló lehet, a fokozott fertőzésveszély más és más populációban jelentkezik, különbözik a lappangási idő és a kimenetel.

HEPATITISZ A-VÍRUS OKOZTA FERTŐZÉS

A fertőzés orofaecalis úton terjed. A megbetegedett személy székletével üríti a vírust, már a sárgaság megjelenése előtt 1-2 héttel, majd a sárgaság kialakulása után is további 1-2 hétig. A fertőzés a beteg kezéről kerül általában valamilyen ételbe vagy folyadékba. Ezek alapján érthető, hogy a higiénés viszonyoknak komoly szerepe van a betegség terjedésében. Emiatt gyakori pl. a gyermekközösségekben, de fokozott rizikónak vannak kitéve a pszichiátriai és az egyéb egészségügyi gondozásban élők, az egészségügyi személyzet, illetve az endémiás területre utazók is. Megelőzőként elsődleges a magas színvonalú személyes higiéné, a kézmosás, a széklettel történő szennyeződés kerülése. Különösen fontos ez a közösségekben, az egészségügyben, a közétkeztetésben dolgozók körében. Az endémiás területre utazók esetén fontos, hogy bizonytalan eredetű vizet, jégkockát ne fogyasszanak, és ne egyenek nyers ételeket. A megelőzés másik fontos eleme a higiénés rendszabályok mellett az immunprofilaxis (2). A preexpozíciós profilaxis, azaz az aktív védőoltás indokolt az endémiás területre utazók esetén, illetve azoknak, akik vagy alapbetegségük, vagy életmódjuk, vagy munkakörülményeik miatt különösen veszélyeztetettek, vagy akik

munkakörülményeik miatt terjeszthetik a vírust. Ezek közé tartoznak a haemophiliások, a krónikus májbetegségben szenvedők, az élelmiszert előállítók, a katonák, a gyermekotthonban lakók, a szennyvízzel dolgozók, a homoszexuális férfiak, a HIV-pozitívak, illetve az i. v. droghasználók. Az aktív oltások előtt kórokozót tartalmaznak, a Havrix, a Vaqta és a Twinrix alkalmazható.

A posztexpozíciós profilaxis aktív és passzív vakcina formában kivitelezhető. Ha ún. szoros kontaktusban élők között fordul elő bizonyított HAV-fertőzés, a korábban még aktív védőoltásban nem részesült, egyévesnél idősebbek számára még mindig adható aktív védőoltás az expozíciót követő 14 napon belül. Szoros kontaktusnak számít az együtt élő családtag, a bölcsődés és óvodás társak, az iskolai közösségben a diákok és a tanárok, az egészségügyi intézményekben a munkatársak és a börtönlakók. Bekövetkezett expozíciót követően aktív oltás viszont nem adható a krónikus májbetegségben szenvedőknek és az immunszupprimáltaknak. Ezekben a betegcsoportokban mindenképpen passzív oltást adjunk. Szintén passzív oltást kell adni az egy évnél fiatalabbnak és azoknak, akiknek az aktív HAV-vakcina ellenjavallt, illetve minden előbb említett csoportban, amennyiben az expozíció 14 napnál régebben történt. Az oltást 16%-os humán gamma-globulinnal végezzük, a dózis 0,17 ml/testsúlykg.

A heveny HAV-infekció az esetek döntő többségében csak szupportív kezelést igényel. Az alkoholtól eltekintve egyéb diétás korlátozásra nincs szükség. A mély icterus idején pihenés javasolt. A beteg elkülönítése nem szükséges, mivel a sárgaság megjelenése előtt már a vírus mennyisége jelentősen lecsökken a székletben. A kórházi kezelés csak jelentős étvágytalanság és hányás, illetve súlyos májelégtelenség esetén fontos.

HEPATITISZ B-VÍRUS OKOZTA FERTŐZÉS

A HBV-infekció esetén heveny vagy krónikus hepatitisz egyaránt előfordulhat (1). A szervezet immunaktivitása befolyásolja a krónikussá válás valószínűségét. Az anyáról újszülöttre való fertőzés esetén az immunrendszer éretlensége miatt a krónikussá válás gyakorisága eléri a 90%-ot, míg felnőtt esetében ez már csak 5%. A fertőzés parenterálisan jut a szervezetbe. Az endémiás területeken, Délkelet-Ázsiában és Afrikában, elsősorban a vertikális átvitel a jellemző, azaz a születéskor következik be. Azokban a régiókban, ahol alacsony az előfordulás gyakorisága, így hazánkban is, a horizontális átvitel a jellemző. Fokozott rizikónak vannak kitéve a krónikus HBV-fertőzöttek kontaktjai, az i. v. droghasználók, az egészségügyi dolgozók, a művesekezelésben részesültek, a börtönlakók és a promiszkuitásban élők.

A B-vírus okozta heveny hepatitisz klinikai képe nagyon tág spektrumú: a tünetmentesen, sárgaság nélkül zajló formától a fulmináns májelégtelenségig terjedhet. A kimenettel ezek szerint három irányban történhet: bekövetkezik a gyógyulás; a betegség krónikussá válik; vagy ritka esetben a fulmináns májelégtelenség következtében a beteg meghalhat. A heveny B-hepatitisz az esetek döntő többségében kezelést nem igényel. A B-vírus okozta krónikus hepatitisz több formában jelenhet meg. Kezelést azok a formák igényelnek, ahol a májenzimszintek emelkedtek, a HBV-DNS-szint is magas: ez a HBe-antigén- (HBeAg-) pozitív, illetve a HBeAg-negatív hepatitisz (3). Két olyan fázisa is ismert, ahol a májenzimek normálisak: az egyikben a HBV-DNS-szint rendkívül magas (ez az immuntoleráns fázis, vagy újabb nevén HBeAg-pozitív infekció), a másik fázisban a HBV DNS-szint alacsony (ez volt a korábbi inaktív hordozó állapot, mai új nevén a HBeAg-negatív infekció). Hazánkban a HBeAg-negatív hepatitisz, illetve a HBeAg-negatív infekció a relatíve gyakoribb a négy forma közül. A spontán vagy kezelésre bekövetkező szerológiai gyógyulást a HBsAg eltűnése és az anti-HBs-antitest megjelenése jelenti, de az anti-HBc-antitest mindig pozitív marad. Ez jelzi, hogy a beteg valamikor HBV-infekción átesett. Ezekben a betegekben, a májsejt magjában, mindig jelen van a HBV-DNS. Immunszupprimált ál-

lapotban emiatt történhet akut hepatitiszes fellángolás, amely rendkívül magas mortalitással járhat.

Kezelést a májbetegség progresszióját eredményező hepatitiszes stádiumokban kell a betegeknek adni. Az immuntoleráns és tünetmentes hordozó (vagy az újabb nevén HBeAg-pozitív, illetve -negatív infekció) esetén kezelésre nincsen szükség. A kezelésre két stratégia szerint van lehetőség (4). Az egyéves pegilált interferonkezelésnek direkt antivirális és egyben immunmoduláns hatása van, de csak a betegek kb. egyharmada reagál rá. A felfokozott immunhatás eredményeként lecsökken a HBV-DNS, normalizálódnak a májenzimértékek, azaz a HBeAg-negatív infekció stádiumába juthat a beteg. A májbetegség progressziója leáll, amely kedvező esetben az állapot tartós, akár a beteg élete végéig tarthat. Ezzel együtt a beteget rendszeresen kell monitorozni és gondozni. A másik kezelési lehetőség a vírus szaporodását gátló készítmények (nukleozid analógok, entecavir és tenofovir). Ezeket a beteg élete végéig kell adni, jelenlegi tudásunk szerint. A dózis napi 1 tablettára, érdemi mellékhatás nincsen, a kezelés alatt a HBV-DNS nem detektálhatóvá válik. Amíg a beteg megfelelően szedi a gyógyszert, a betegség progressziója leáll. Arra is van adat, hogy a már kialakult cirrhosis reverzibilis lehet, illetve a hepatocelluláris carcinoma rizikója is csökken.

A HBV-infekció megelőzésére az aktív védőoltás a legmegfelelőbb, ennek az egyre elterjedtebb alkalmazásával lehetne elérni a HBV-fertőzés közel teljes eradikációját. A három oltásból álló sorozat megfelelő védelmet biztosít. Passzív oltást csak azoknak kell adni, akik még nem kaptak aktív oltást, és bizonyított expozíciójuk volt. Korábban oltott egyén számára csak emlékeztető oltást kell adni, ha HBV-pozitív beteggel került véres kontaktusba.

Manapság a B típusú hepatitisz egyik legfontosabb és egyben leggyakoribb kérdése a súlyos akut hepatitiszes fellángolás megelőzése (5) olyan betegekben, akiknek daganatos vagy egyéb immuneredetű gyulladással járó betegségek miatt immunszuppresszív kezelésben kell részesülniük. Az ilyen, fulmináns hepatitisz okozta halálozási arány rendkívül magas: bizonyos kezeléseket mellett (ezek közé tartozik a rituximab vagy az egyéb nagy dózisú kemoterápia az oncohaematológiai betegségekben) akár 50%-os valószínűséggel is bekövetkezik. A fellángolás lehetsé-

ge elég egyértelmű a HBsAg-pozitív betegekben, de kisebb gyakorisággal a korábban szerológiailag gyógyultakban (HBsAg-negatív és anti-HBc-pozitív) is lehetséges. Ilyenkor hepatológussal mindenképpen konzultálni kell. A számos immunszuppresszív szer nem egyformán veszélyes, egyeseknél (pl. TNF-gátlók) elegendő lehet a szoros megfigyelés, mások esetén mindenképpen nukleozidanalóg (lamivudin, tenofovir, entecavir) adása kötelező. A profilaxist az immunszuppresszív kezelés befejezését követően még 6-12 hónapig kell folytatni.

HEPATITISZ C-VÍRUS OKOZTA FERTŐZÉS

A HCV-fertőzés ma talán a leggyakoribb a vírushepatitiszek között, mivel rendkívüli gyakorisággal terjed a vénás droghasználók között. Sajnos, a fellépő akut hepatitisz viszont nagyon gyakran rejtve marad, mivel nem kíséri sárgaság, ugyanakkor az esetek 70-80%-ában krónikussá válik. A közel teljes panaszmentesség miatt pedig általában évekig nem kerül felismerésre. A diagnózis vagy a veszélyeztetett populációk szűrővizsgálatával vagy a magasabb májenzimszintek miatt végzett célzott vizsgálattal biztosítható. Az anti-HCV ellenanyag-pozitivitása esetén el kell végezni a HCV-RNS meghatározását is. Amennyiben igazolódik a fertőzés, mindenképpen kezelésben kell az illetőt részesíteni (6). Az interferon-alapú kezelések kora lejárt, számos interferonmentes gyógyszer-kombináció áll rendelkezésre, amelyekkel a betegség közel 100%-os valószínűséggel gyógyítható (7). A kezelés általában 8-12 hét hosszú, ritkán van 24 hétre szükség, mellékhatások pedig nagyon ritkák. Ezeknek a gyógyszereknek köszönhetően a nemzetközi stratégia megcélozta a betegség közel teljes eradikációját a következő 10-20 évben. Ehhez persze elengedhetetlen a minél hatékonyabb felderítés, amelyben a háziorvosok szerepe is rendkívül fontos.

HEPATITISZ D-VÍRUS OKOZTA FERTŐZÉS

A HDV-fertőzés hazánkban nem számít gyakorinak, emiatt esetleg könnyebben el lehet feledkezni a kereséséről. Alapelv, hogy a HBsAg-pozitív betegek esetében kötelező az anti-HDV-IgG- és -IgM-vizsgálat. Elvben indokolt a HDV-RNS meghatározás is, de ez itthon nem érhető el. A HDV-IgM-antitest pozitivitása aktív vírusreplikációt jelez akár akut, akár krónikus fertőzésről van szó. Sajnos, akut HDV esetén specifikus kezelés nem áll rendelkezésre, a spontán gyógyulásra kell várni. Amennyiben már krónikus a folyamat, 18 hónapos pegilált interferonkezelésre van szükség. Sajnos, ennek a hatékonysága is alacsony, 20-30% közé esik (6).

A HDV-fertőzés megelőzésére is a HBV elleni aktív védőoltás szolgál.

HEPATITISZ E-VÍRUS OKOZTA FERTŐZÉS

A HEV-fertőzés ma egyértelműen zoonózisnak tekinthető, mivel nem kellően főzött, sült sertés- és vadhúsokkal, májjal is terjedhet. Az orofaecalis terjedés miatt a fertőzött víz is veszélyforrás lehet, emiatt a személyi higiéne is rendkívül fontos. A sárgasággal járó egyértelmű akut hepatitiszes hazai esetek száma megközelíti az akut HAV-fertőzéseket. 2017-ben 367 akut A-, 239 akut E-vírus okozta hepatitiszt jelentettek a 42 akut B- és 11 akut C-vírus okozta hepatitisz mellett. A diagnózist a HEV-IgM-antitest-pozitivitása bizonyíthatja. A lefolyás szinte mindig jóindulatú, és a beteg gyógyulásával jár néhány héten belül. Védőoltással egyelőre nem rendelkezünk. Immunszupprimált egyéneknél viszont krónikussá is válhat a folyamat. Ha ismeretlen eredetű májenzim-emelkedést észlelünk immunszupprimáltakban, a HEV-antitest vizsgálata kötelező. A súlyos májelégtelenséget eredményező akut HEV-, illetve a krónikus esetekben is ribavirin adása javasolható.

IRODALOM

1. Tornai I. Hepatitiszek. In: *Fertőző betegségek*. Szerk. Maródi L. Budapest: Medicina Rt.; 2016. p. 211–221.
2. Az EMMI módszertani levele a 2018. évi védőoltásokról. *Egészségügyi Közlöny*. 2018; 3: 312.
3. Horváth G, Gerlei Zs, Gervain J, et al. A hepatitis B- és D-vírus-fertőzés diagnosztikája és antivirális kezelése. *Orv Hetil.* 2018; 159 (Suppl 1): 24–37.
4. Tornai I. A krónikus B vírus hepatitisz interferon vs. nukleozid analóg kezelése. *Orv Hetil.* 2011; 152: 869–874.
5. Tornai I. *Biológiai terápia, immunszuppresszió és a krónikus vírus hepatitiszek*. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2017; 22: 620–624.
6. Hunyady B, Gerlei Zs, Gervain J et al. Hepatitis C-vírus fertőzés szűrése, diagnosztikája, antivirális terápiaja, kezelés utáni gondozása. *Magyar konszenzusajánlás. Centr Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2018; 4: 71–86.
7. Tornai I. A HCV kezelése: jelen és jövő. *Orvostovábbképző szemle* 2017; 2: 17–23.