cím: 1126 Budapest Királyhágó u 1-3. | Tel.: +36-1-225-0714 | Fax: +36-1-225-0715

A krónikus B hepatitis diagnosztikája és kezelése

Horváth Gábor dr.
az orvostudomány kandidátusa

Budai Hepatológiai Centrum
Budapest

Irodalom

- **EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B**
  J. Hepatology, 2009, 50, 227-242
- **AASLD Practice Guidelines: Chronic Hepatitis B: Update 2009.**
  Hepatology, 2009, 50, 1-36.

- **Protokoll a krónikus vírushepatitisek antivirális kezelésére – 2010.**
  Összeállították: *Dr. Gervain Judit, Dr. Horváth Gábor, Prof. Dr. Hunyady Béla, Dr. Makara Mihály, Prof. Dr. Pár Alajos, Prof. Dr. Szalay Ferenc, Dr. Tornai István, Dr. Telegdy László, Dr. Újhelyi Eszter*

Epidemiológia

- A HBV fertőzés globális egészségügyi probléma
- A világ lakosságának 1/3-a HBV marker +
- Világszerte: 350-400 millió fertőzött
  - A legfertőzöttebb területek Afrika országai és a Dél-Ázsiai országok
- Magyarország: 0,5-0,8%
  - kb. 50-80.000 ember

Krónikus B hepatitis

A fertőzés átvitelének leggyakoribb módjai:

fertőzött tű (intravénás **kábítószer élvezők** esetében, valamint az egészségügyben - jellemzően az **egészségügyi személyzet** véletlen sérülése kapcsán)

fertőzött eszközzel okozott sérülés, ideértve a nem megfelelően sterilizált eszközökkel végzett tetoválást, valamint a testékszereket és az akupunktúrát is!

megfelelő védekezés (gumióvszer használata) **nélküli szex** (hüvelyi, orális és anális – utóbbi jelenti a legnagyobb kockázatot - közösülés is!), szexuális segédeszközök (pl. vibrátor) használata

Krónikus B hepatitis

A fertőzés átvitelének leggyakoribb módjai:

közös borotva, **fogkefe, körömolló, törülköző** használata

fertőzött személy testváladékai (pl. vizelet, hányadék) útján, amennyiben az szemmel láthatóan vért is tartalmaz

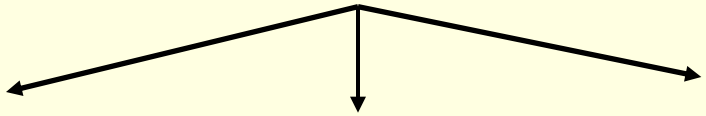
anya – gyermek kapcsolat: a terhesség, a szülés és a szoptatás során

Krónikus B hepatitis
diagnosztika

- Mikor?
  - **anamnesis:**
    - transfusio (4%)
    - acut hepatitis, sárgaság
    - fertőzött személy a környezetben
    - egészségügyi dolgozók
    - drogfogyasztás (IVDU) – anamnesztikusan is!
    - tetoválás, testékszerek, akupunktúra
    - homosexualitás, promiszkuitás
    - alkoholizmus

A betegség lefolyása

- **Fertőzés**
  - lappangási idő 30 – 180 nap
- **Acut B hepatitis**
  - lezajlása < 6 hónap



gyógyul	letális	krónikus fertőzés
90 - 95%	< 1%	5 – 10%

A HBV fertőzés lefolyása

Akut HBV fertőzés

↓

5-10% (perinatalisan >90%)

↓

Krónikus HBV fertőzés

(immuntolerancia, immunclearence, inaktív, reaktiváció)

↓ ↓

Krónikus B hepatitis (CHB)

↓

Májcirrhosis

↓

Hepatocellularis carcinoma (HCC)

A HBV és a carcinogenesis

- Először epidemiológiai tanulmányok igazolták a HCC és HBV szoros kapcsolatát
- A krónikus HBV fertőzés mintegy százszorosra növeli a HCC kialakulásának veszélyét

A HBV fertőzés lefolyása

Krónikus B hepatitis

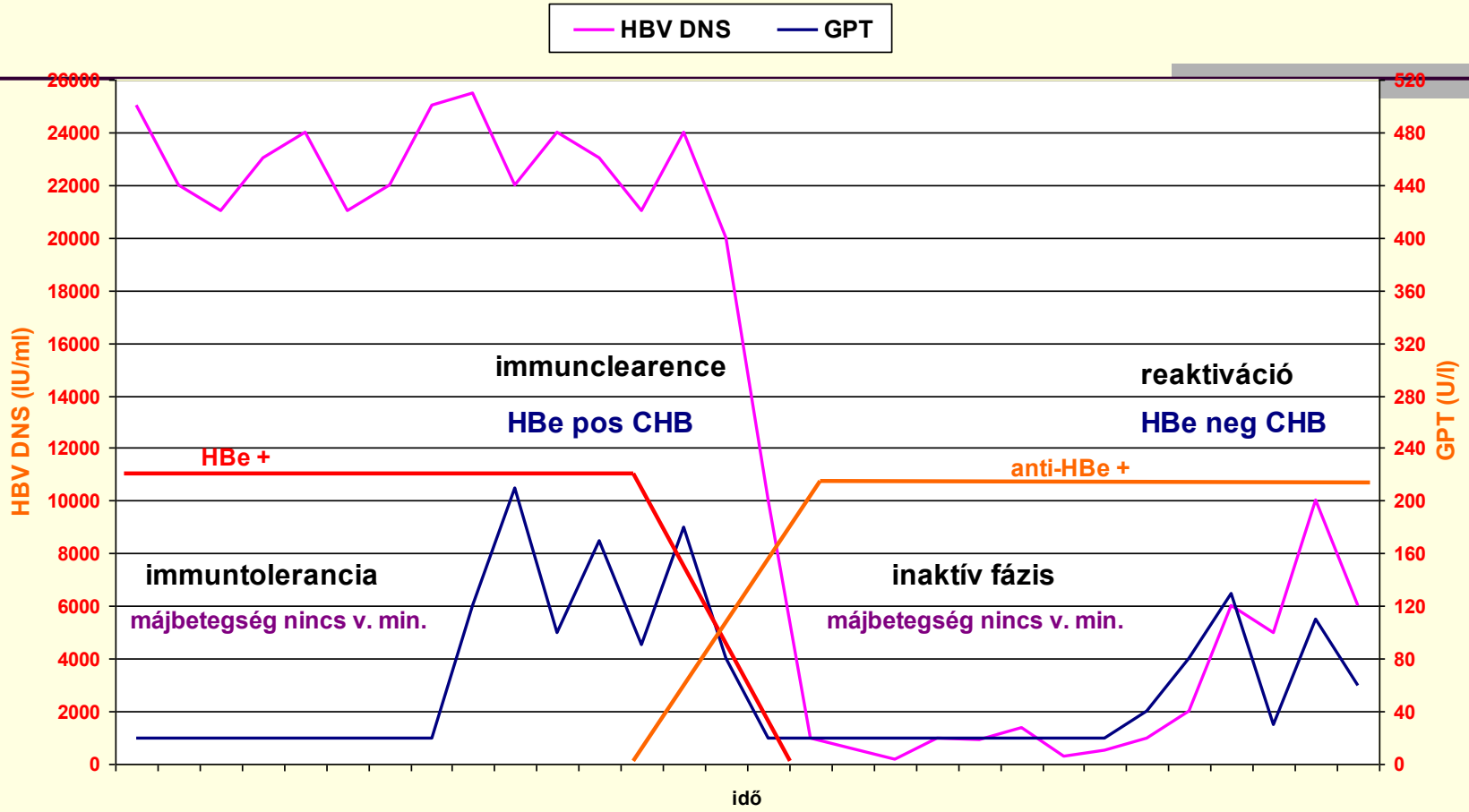
Spontán seroconversio: HBe - anti-HBe

- HBsAg – anti-HBs seroconversio követi:
  → spontán gyógyulás (évi ~1%)

- HBsAg **+** marad, HBV DNS negatívvá válása követi, ALT normalizálódik: → tünetmentes hordozó (inaktív)

- HBV DNS **+**, ALT ↑: → HBe – mutáns CHB

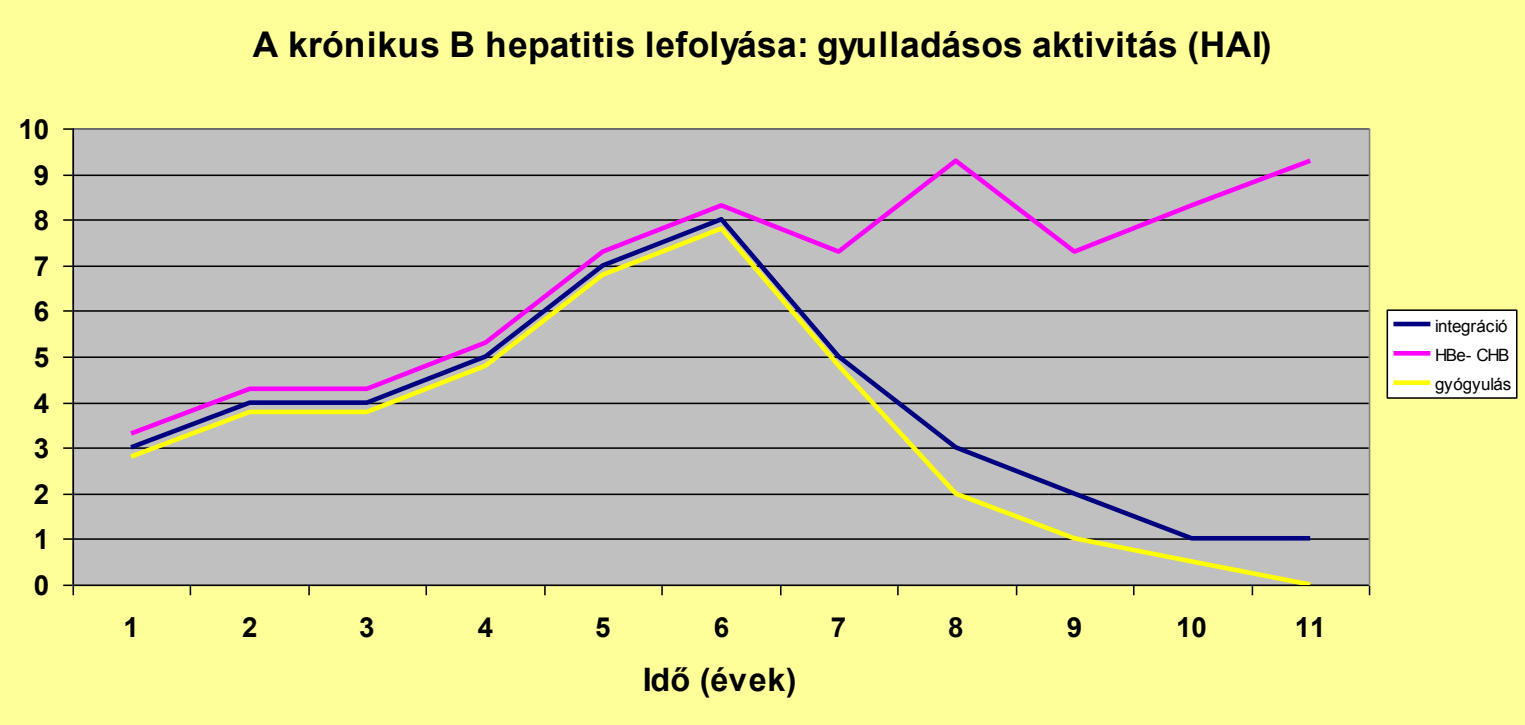
A krónikus HBV fertőzés lefolyása



A krónikus HBV fertőzés lefolyása

	immun-tolerancia	**immun-clearence**	**inaktív**	**reaktiváció**
HBeAg	pos.	pos. – neg.	neg.	neg.
HBV DNS (IU/ml)	> 20.000	≈ 20.000	< 2.000	>2.000
GPT	norm.	↑	norm.	↑
májbetegség	0 v. ±	+	0 v. ±	+
HCC kockázata	↑	↑↑↑	↑	↑↑↑

A krónikus HBV fertőzés lefolyása



A krónikus HBV fertőzés kimenetele

	Immun-tolerancia	CHB	Tünetmentes hordozó
chronicus hepatitis	-	+	- (+)
májcirrhosis	-	+	-
HCC	+	+	+

Krónikus HBV fertőzés esetén

- **Kezelendő**
  - Immunclearence
  - Reaktiváció
- **Ellenőrizendő** (gondozás)
  - Immuntolerancia (immunclearence, HCC)
  - Inaktív fázis (reaktiváció, HCC)
    - GPT, HBV DNS PCR, hasi UH, AFP

A HBV fertőzés szerológiai diagnosztikája

- HBsAg anti-HBs
- HBe anti-HBe
- IgM anti-HBc anti-HBc

- HBV DNS (**mennyiségi** PCR)

- Hepatitis D (delta) vírus fertőzés kizárása!
  - Anti-HD, IgM anti-HD, HDV RNS PCR

A HBV fertőzés szerológiai diagnosztikája

HBV marker	Diagnosztikus jelentősége
Anti-HBs	immunitás/védettség
Anti-HBc	expozició
HBsAg és/vagy HBV DNS	fertőzöttség
HBeAg és/vagy HBV DNS	vírusreplikáció
IgM anti-HBc	májkárosodás

HBV szerológiai lelet értékelése

- **HBsAg:- anti-HBs:- anti-HBc:-**
- Mind az aktuális, mind a korábbi HBV fertőzés kizárható
  - HBV elleni immunizálás mérlegelendő!

HBV szerológiai lelet értékelése

- **HBsAg:- anti-HBs:- anti-HBc:+**

  vagy

- **HBsAg:- anti-HBs:+ anti-HBc:+**

- Korábban lezajlott, gyógyult(?) HBV fertőzés
  - Okkult HBV fertőzés (?)
  - Védettség

HBV szerológiai lelet értékelése

- HBsAg:- **anti-HBs:+** anti-HBc:-
- Eredményes HBV elleni immunizálást (védőoltást) jelző vírusmarker konstelláció

HBV szerológiai lelet értékelése

- HBsAg:+ anti-HBs:- anti-HBc:+

  és

- HBe:+ anti-HBe:- IgM anti-HBc:+ vagy -

- Jelenleg fennálló, vírusreplikációval járó HBV fertőzés

HBV szerológiai lelet értékelése

- HBsAg:+ anti-HBs:- anti-HBc:+

  és

- HBe:- anti-HBe:+ IgM anti-HBc:-

- Jelenleg fennálló HBV fertőzés, vírusreplikáció nincs (??) → tünetmentes hordozó (inaktív stádium)

HBV szerológiai lelet értékelése

- HBsAg:+ anti-HBs:- anti-HBc:+

  és

- HBe:- anti-HBe:+ IgM anti-HBc:-
- HBV DNS: > 2.000 IU/ml
- Jelenleg fennálló, vírusreplikációval járó HBV fertőzés → HBe- mutáns

HBV szerológiai lelet értékelése

- HBsAg:+ anti-HBs:- anti-HBc:+

  és

- HBe:- anti-HBe:+ IgM anti-HBc:-
- HBV DNS: < 2.000 IU/ml
- Jelenleg fennálló HBV fertőzés, vírusreplikáció nincs → tünetmentes hordozó (inaktív stádium)

Lezajlott (gyógyult?) HBV fertőzés

- **HBsAg: negatív, *anti-HBc pozitív***
- **Okkult HBV fertőzés**
- **HBV DNS kimutatható (ultraszenzitív assay)**
  - **májszövet, lymphocyták, PBMC, szérum**
  - **infektívitás, onkogén potenciál**

Okkult HBV fertőzés

- **HBsAg: negatív, *anti-HBc pozitív***
- **HBV DNS kimutatható**
- **„Szeronegatív hordozó állapot”**
  - **Reaktiválódás (immunszupresszió, kemoterápia)**
  - **májkárosodás (gyulladás, fibrosis)**
  - **HCC**

Okkult hepadnavírus fertőzés

- **Woodchuck hepatitis modell**
  - ***Woodchuck hepatitis vírus (WHV)***
  - **Secunder occult infection (SOI)**
    - **Acut WHV fertőzés után**
  - **Primer okkult infection (POI)**
    - **Silent WHV fertőzés után**

Okkult hepadnavírus fertőzés	POI	SOI
WHV surface antigen	-	-
Anti-WHV core	-	+
Anti-WHV surface	-	+/-
WHV DNS szérumban	+	+
WHV DNS PBMNCs-ben	+	+
WHV DNS májszövet	-	+
WHV specifikus T sejt válasz	+	+
A fertőzés időtartama	?	Élethosszig
Fertőzőképesség	+	+
Máj szövettani képe	Normál	Enyhe vagy mérsékelt gyulladás
HCC	?	kb. 20%

Okkult HBV fertőzés

- Humán vizsgálatok - HBV esetében
- SOI bizonyított
  - HBV a máj- és az immunrendszer sejtjeiben
  - Onkogén potenciálja megtartott
  - Fertőzőképes
  - Reaktiválódik immunszupresszió esetén
- POI (még?) nem bizonyított

Lezajlott (gyógyult?) HBV fertőzés esetén

- **Anti-HBc pozitív (HBsAg neg.) beteg**
- **Ellenőrizendő (gondozás!)**
- **Okkult HBV fertőzés!?**
  - **Reaktiváció**
    - **immunszupresszió, immunmoduláns kezelés, *biológiai terápia*, kemoterápia, koinfekció**
  - **HCC**
    - **Hasi UH, AFP**

A CHB kezelése

- Krónikus B hepatitis
- Krónikus B vírusfertőzés (> 6 hónap)
  - HBsAg:+ HBV DNS PCR:+ (titer!) HBe:+/-
- Májbetegség
  - Ismételten emelkedett GPT érték (> normál)

    vagy
  - Májkárosodás:
    - FibroScan: F>1

      vagy
    - Májbiopszia: CHB (HAI>0, stage>0)

A CHB kezelése

Mennyi a normál GPT (ALT) érték?

…The revised normal ALT levels should be used when considering criteria for treatment
(ie, **upper limits of normal (ULN) for men = 30 U/L, and for women = 19 U/L**).*

***Treatment of the HBV-Infected Patient: When to Start, When to Stop, and When to Change Therapy**

Emmet B. Keefle

Medscape Gastroenterology 2008.

http://www.medscape.com/viewarticle/570478

A krónikus HBV fertőzés lefolyása

- A májbetegség progressziójának, a májcirrhosis, és a HCC kialakulásának esélye jelentősen nagyobb, ha a HBV DNS

HBe + **> 20.000 IU/ml**

HBe - **> 2.000 IU/ml**

az aktuális ALT (GPT) szinttől függetlenül is

A CHB kezelés indikációja

HBe pozitívitás esetén:

HBV DNS > 20.000 IU/ml és a GPT emelkedett → kezelés

HBV DNS > 20.000 IU/ml és a **GPT normál**
→ FibroScan: stage > 1 → kezelés
→ májbiopsia: HAI vagy stage > 0 → kezelés

HBV DNS < 20.000 IU/ml és a GPT normál
→ nem kezelendő, 3-6 havonta ellenőrizendő

A CHB kezelés indikációja

HBe negativitás esetén:

HBV DNS > 2.000 IU/ml és a GPT emelkedett→ kezelés

HBV DNS > 2.000 IU/ml és a **GPT normál**

→ FibroScan: stage > 1 → kezelés

→ májbiopsia: HAI vagy stage > 0 → kezelés

HBV DNS < 2.000 IU/ml és a GPT normál

→ nem kezelendő, 3-6 havonta ellenőrizendő.

A CHB kezelése

- HBV CIRRHOSIS
- HBV DNS PCR pozitivitás esetén

  HBV titertől és ALT értéktől függetlenül!

  KEZELENDŐ!
- Kompenzált cirrhosis
  - PEG-IFN α-2a vagy NA
- Dekomenzált cirrhosis
  - NA

A CHB kezelése

- Tünetmentes hordozó ??
  - **HBV DNS PCR: + (titer!)**
  - HBsAg:+ anti-HBc:+ HBe:+/- anti-HBe:-/+ IgM anti-HBc-
- Májbetegség?
  GPT: norm. → FibroScan v. biopsia

- ***HBV DNS mennyiségi meghatározás!***

A CHB kezelése

Tünetmentes hordozó *vagy* **HBe- CHB**

- Az elkülönítés nehéz

  HBe- CHB: fluktuáló ALT és HBV DNS titer

- Legalább egy éves megfigyelés

  3 havonta ALT és mennyiségi HBV DNS meghatározás

EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B
J. Hepatology, 2009, 50, 227-242

Indikációs területei

A fibrosis stádiumának megállapítása
Utánkövetés (progresszió – regresszió)

- Krónikus vírushepatitis
  - Krónikus C hepatitis
  - **Krónikus B hepatitis**
- Kezelés indikációja:
  - **Krónikus vírusfertőzés**
  - **Májkárosodás**
    - Kóros ALT (GPT)

    vagy
    - **Fibroscan: >F0** ill. **>F1**

    vagy
    - Biopsia: HAI>0 és/vagy stage>F0

Saját vizsgálataink

Budai Hepatológiai Centrum 2008.09.23. – 2010.05.31.

	„Tünetmentes HBV hordozó”
N:	37
F>1	17

A CHB korszerű terápiája

- Interferon
  - direkt antivirális hatás
  - immunmoduláns hatás
- Nukleozid/nukleotid analógok
  - vírusreplikáció gátlás
    - HBV DNS polymerase gátlók

A CHB korszerű terápiája

- IFN / PEG-IFN vagy NA
  - Elsőként akár az alpha-interferon akár a nukleoz(t)id analóg terápia egyaránt választható.
  - A beteget mindkét kezelési mód előnyeiről és hátrányairól részletesen tájékoztatni kell, és a terápiás döntésnél a beteg véleményét/kérését is figyelembe kell venni.

A CHB korszerű terápiája

	PEG-IFN α–2a	NA
replikációgátlás th. alatt	40-70%	80-100%
immunmoduláns	+	0
relapsus (th. után)	↓	↑↑
HBsAg – anti-HBs	6-11 (50) %	1-8%
beadás módja	parent. (sc)	per os
adagolás módja	heti 1x	napi 1x
kezelés ideje	½-1 év	≥ 2 év
rezisztencia	0 (IFN-ab)	+ - +++
decomp. májcirrhosis	-	+
beszűkült vesefunkció	adható	dóziscsökkentés
mellékhatások	kifejezettek	minimálisak

A CHB korszerű terápiája

- Pegilált interferon (PEG-IFN **α-2a**)
  - Heti egyszeri adagolás (heti 1x180 ug sc.)
    - kényelmesebb
  - Állandó terápiás vérszint
    - hatásosabb
  - 24 – **<u>48</u> hétig**

A CHB kezelése

- **Peginterferon α-2a heti 1x180 ug sc.**
- **A kezelés időtartama: 1 év**
- Nemzetközi gyakorlatban:
  - HBe pozitív CHB: 24 hét
  - HBe negatív CHB: 48 hét

A CHB kezelése

- **Peginterferon α-2a választandó:**
  - **HBV A genotypus**
  - **Magas ALT (GPT)**
  - **Alacsony vírusszám**
  - **HBeAg pozitív**
  - **IL28B CC genotypus(?)**

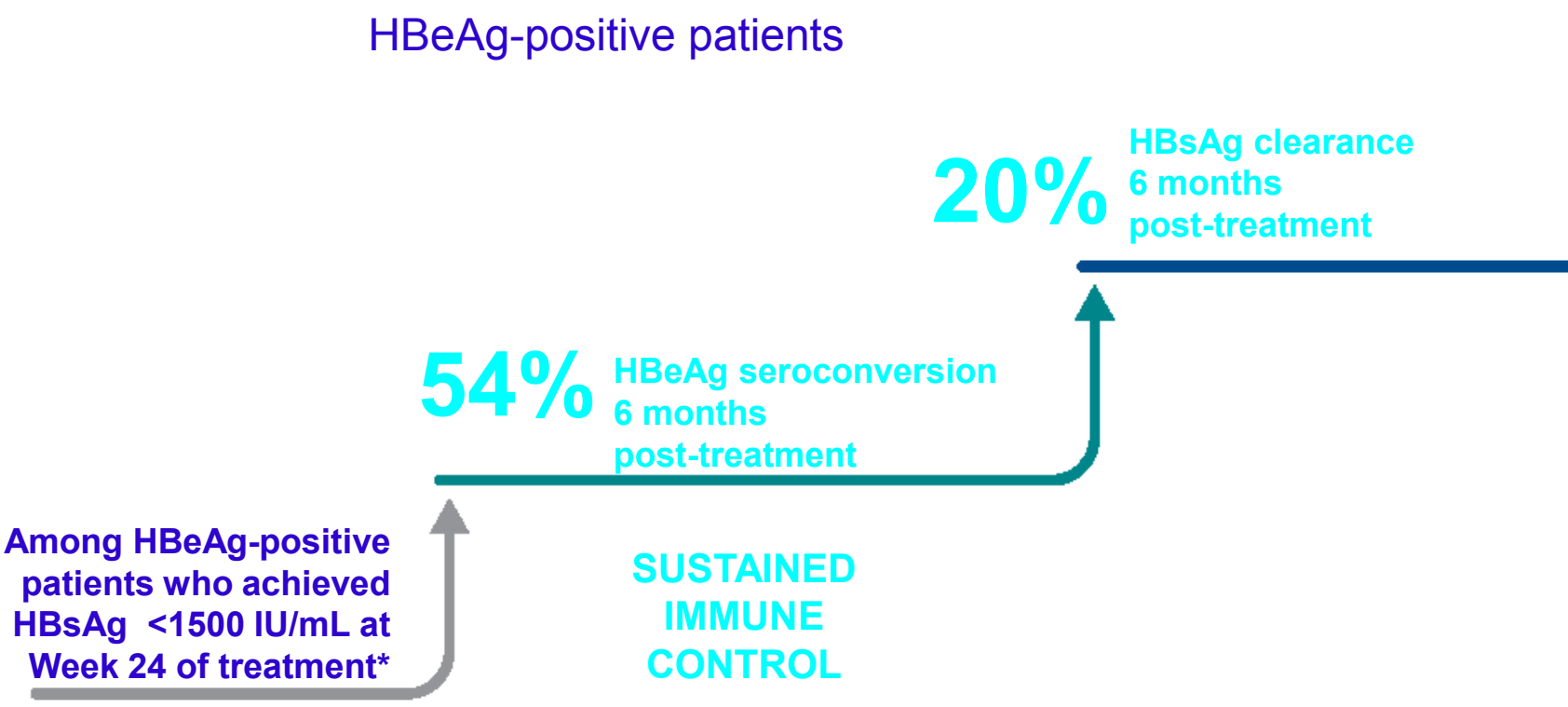
A CHB korszerű terápiája

- IFN – PEG-IFN
  - PEG-IFN kompenzált cirrhosisban is biztonságos és hatásos!
  - Ellenjavallat
    - abs.: decompensalt májcirrhosis - NA (entecavir vagy tenofovir)

Kezelés alatti ellenőrzés

- HBe – anti-HBe (HBe+ CHB esetén)
  - 24., 48., +24. hét
- HBV DNS PCR
  - 12., 24., 48., +24. hét
- HBsAg
  - HBV DNS negativitás esetén 6 havonta
  - *A kezelés alatti quantitatív HBsAg meghatározás klinikai jelentősége!*

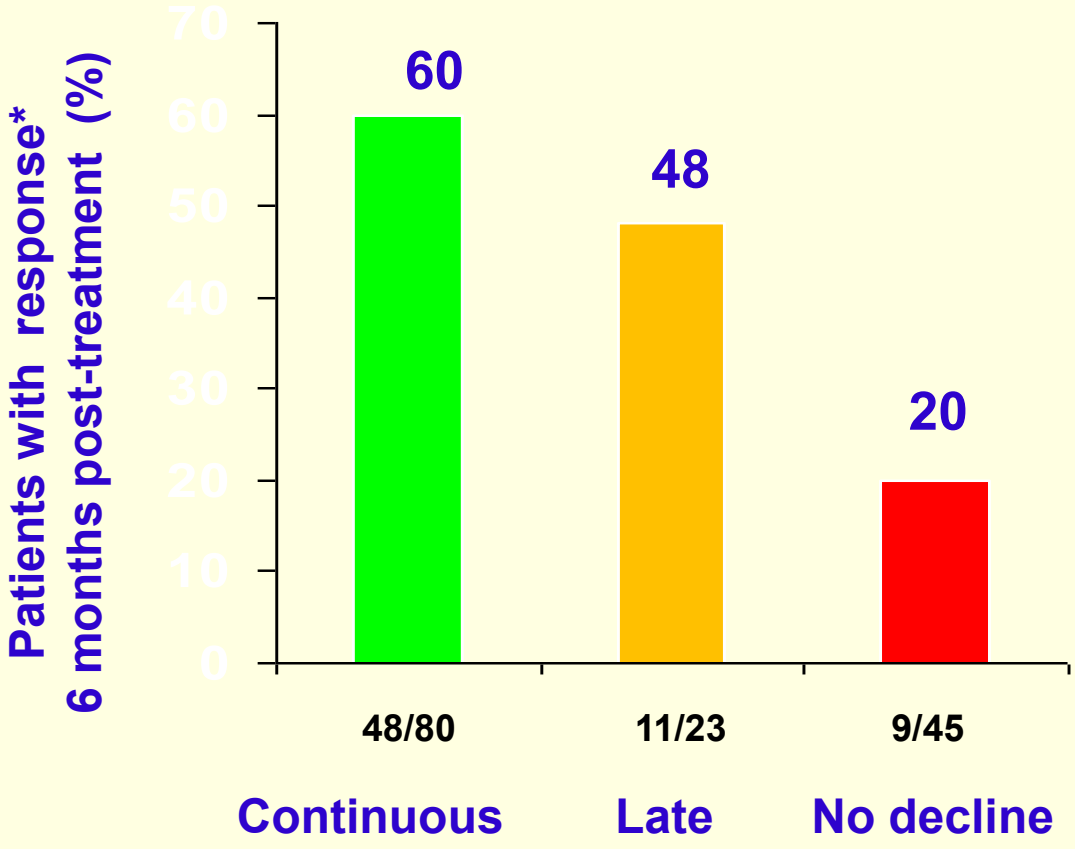
HBsAg reduction at Week 24 is an early sign of sustained immune control in HBeAg-positive disease



*34% of patients (136/399) achieved HBsAg <1500 IU/mL at Week 24

Lau et al. NEJM 2005;
Piratvisuth et al. APASL 2010

Sustained immune control according to on-treatment HBsAg decline pattern



*HBV DNA ≤10,000 copies/mL – 2.000 IU/ml

Adapted from Brunetto et al. AASLD 2009

Benefits of on-treatment HBsAg monitoring

- Week 12 HBsAg decline
  - ≥10% decline is an early sign of future success
  - Helps motivate the patient
- Week 24 HBsAg decline
  - Greater chance of sustained immune control and HBsAg clearance

Marcellin et al. APASL 2010

A CHB kezelése

- Terápiás válasz:
  - Virológiai:
    HBV DNS PCR: < 2.000 IU/ml (24. hét)
  - Szerológiai:
    HBe – anti-HBe szerokonverzió
    (ha HBe:+ volt)
  - *Virol. non-responder:*
    HBV DNS titer csökkenés <1 $\log_{10}$ (12. hét)

A CHB kezelése

- IFN – PEG-IFN
  - Terápia végpontja(1):
    - Immunkontroll:
    - HBV DNS PCR: < 2.000 IU/ml
    - HBe – anti-HBe szerokonverzió
      (ha HBe:+ volt)
    - ALT (GPT) normál

A CHB kezelése

- IFN – PEG-IFN
  - Terápia végpontja(2):
    - HBV DNS PCR: negatív
    - HBe – anti-HBe szerokonverzió

      (ha HBe:+ volt)
    - ***HBsAg – anti-HBs szerokonverzió***

A CHB kezelése

- Lamivudine (Zeffix®, napi 1x100 mg)
  - IFN/PEG-IFN kezelésre nem reagáló, ill. relapser betegeknek, IFN ellenjavallata esetén
  - szervtranszplantált, immunszuppresszív, vagy kemoterápiában részesülő HBV pozitív beteg
  - Decompensalt májcirrhosisban is adható/adandó!
  - Májtranszplantáció előtt és után is adható/adandó (életük végéig)

A CHB kezelése

- Lamivudine (Zeffix®)
  - Relapsus
    - kezelés elhagyása után csaknem 100% relapsus – súlyos akut/fulmináns hepatitis előfordulhat!
  - HBsAg – anti-HBs szerokonverzió rendkívül ritka (<1%)
  - Rezisztencia
    - 1 év után: 15-20%, 2 év után: 38%, 4 év után: 67%
  - Mutáció
    - kevésbé virulens törzs

- 20 May 2010
- EMA/CHMP/329063/2010
- Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)
- **Summary of opinion1 (post authorisation)**
- Zeffix
- lamivudine

- Zeffix is indicated for the treatment of chronic hepatitis B in adults with

- Compensated liver disease with evidence of active viral replication, persistently elevated serum alanine aminotransferase (ALT) levels and histological evidence of active liver inflammation and/or fibrosis**. Initiation of lamivudine treatment should only be considered when the use of an alternative antiviral agent with a higher genetic barrier to resistance is not available or appropriate (see section 5.1).**

- Decompensated liver disease, **in combination with a second antiviral agent without cross-resistance to lamivudine (see section 4.2).** .

A CHB korszerű terápiája

- Ujabb nukleot(z)id analógok
  - *Adefovir (Hepsera®)*
  - **Entecavir (Baraclude®)**
  - Tenofovir (Viread®)
    - Mo.: korábban csak lamivudine rezisztencia esetén!
    - napi 1x, per os
    - mellékhatás hasonlóan kevés
    - rezisztencia ritkább (adefovir>entecavir>tenofovir)
    - vesebetegségben dóziscsökkentés, toxicitás esélye nő (adefovir)
    - HBsAg - anti-HBs szerokonverzio 1-8%

A CHB korszerű terápiája

- Nukleot(z)id analógok:
  - Lamivudine (Zeffix®) új kezelésként „off-label”
  - **Ma Magyarországon: Entecavir (Baraclude®)**
  - Tenofovir (Viread®) CHB-ben nincs OEP támogatása

A CHB korszerű terápiája
Speciális betegcsoportok:

- **Kompenzált cirrhosis**
  - HBsAg pos.
  - HBV DNS pos.
  - A HBV DNS titertől és ALT értéktől függetlenül kezelendő
  - Választandó szer: PEG α-2a vagy NA (entecavir)

A CHB korszerű terápiája
Speciális betegcsoportok:

- **Decompenzált cirrhosis**
  - HBsAg pos.
  - HBV DNS pos.
  - A HBV DNS titertől és ALT értéktől függetlenül kezelendő
  - Választandó szer: NA (entecavir)

A CHB korszerű terápiája
Speciális betegcsoportok:

- **Májtranszplantált betegek**
  - HBsAg pos.
  - A HBV DNS titertől és ALT értéktől függetlenül kezelendő, a kezelés már a transzplantáció előtt megkezdendő
  - Választandó szer: NA (entecavir)

A CHB korszerű terápiája
Speciális betegcsoportok:

- **HBsAg negatív/anti-HBc pozitív donorból származó vesegraft recipiensei**
  - Legalább 6 hónapos NA kezelés ajánlott
  - Választandó szer: entecavir

A CHB korszerű terápiája
Speciális betegcsoportok:

- **HBV-HIV koinfekció**
  - Az indikáció megegyezik a HIV negatív betegek esetében leírtakkal.
  - A **HIV és a HBV egyidejű, de novo kezelése** javasolt:

    Választandó szer: tenofovir és emtricitabin, továbbá egy harmadik, HIV ellen hatásos készítmény adásával.
  - Ha a **HIV fertőzés kezelése előtt** alkalmazunk HBV elleni kezelést, a HIV-re bizonyított hatással nem rendelkező **adefovir vagy telbivudin** választandó.
  - **A HIV és HBV elleni hatással is rendelkező lamivudin, entecavir és tenofovir monoterápiában ellenjavallt ezekben az esetekben**.

A CHB korszerű terápiája
Speciális betegcsoportok:

- **HBV-HCV koinfekció**
  - HBV DNS általában negatív, vagy alacsony titerű.
  - A kezelés megegyezik a C hepatitis (monoinfekció) esetén ajánlottal, a várható SVR arány is hasonló.
  - A HCV fertőzés sikeres kezelése után számolni kell a HBV reaktiválódásával, ezért ilyenkor NA adása javasolható
  - Választandó szer: NA (entecavir)

A CHB korszerű terápiája
Speciális betegcsoportok:

- **Fulmináns vagy fenyegető fulmináns akut B hepatitis**
  - NA alkalmazása előnyös lehet.
  - A krónikus B hepatitishez hasonlóan a hatásosabb készítmények (entecavir, tenofovir) preferálandók, melyek esetében a rezisztencia kialakulásának esélye csekély.
  - A kezelés optimális időtartama nem ismert, de a HBsAg – anti-HBs szerokonverzió után még legalább 3 hónapig, ennek hiányában a HBe – anti-HBe szerokonverzió után még legalább 6 hónapig javasolt.
  - Választandó szer: NA (entecavir)

A CHB korszerű terápiája
Speciális betegcsoportok:

- **Gyermekek**
  - Csak a hagyományos alpha interferon, a lamivudin és az adefovir hatásossága és biztonságossága bizonyított

A CHB korszerű terápiája
Speciális betegcsoportok:

- **Egészségügyi dolgozók**
  - HBsAg pos. és HBV DNS > 2.000 IU/ml
  - Választandó szer: PEG α-2a vagy NA (entecavir)

A CHB korszerű terápiája
Speciális betegcsoportok:

- **Terhesség**
  - A lamivudin, az adefovir és az entecavir az FDA osztályozása szerint C kategóriájú készítmények
  - A telbivudin és a tenofovir a B kategóriába tartoznak.
  - Szülés után a HBsAg pozitív nők szoros obszervációja indokolt az akut exacerbáció kockázata miatt.

A CHB korszerű terápiája
Speciális betegcsoportok:

- **Kemoterápia, immunszuppresszív vagy biológiai kezelésben részesülő betegek**
  - **HBsAg, anti-HBs és anti-HBc meghatározás kötelező**
  - **Szeronegativitás esetén aktív immunizálás!**

A CHB korszerű terápiája
Speciális betegcsoportok:

- **Kemoterápia, immunszuppresszív vagy biológiai kezelésben részesülő betegek**
  - **HBsAg pos. esetén HBV DNS titertől függetlenül kezelendő**
  - **Választandó szer: NA (entecavir)**
  - **A kezelést a kemo-, immunszuppr. vagy biológiai terápia befejezése után még 1 évig kell folytatni**

A CHB korszerű terápiája
Speciális betegcsoportok:

- **Kemoterápia, immunszuppresszív vagy biológiai kezelésben részesülő betegek**
  - **HBsAg neg. de anti-HBc pos esetén HBV DNS meghatározás szükséges**
  - **HBV DNS pos. esetén a titertől függetlenül kezelés indokolt**
  - **Választandó szer: NA (entecavir)**
  - **A kezelést a kemo-, immunszuppr. vagy biológiai terápia befejezése után még 1 évig kell folytatni**

A CHB korszerű terápiája
Speciális betegcsoportok:

- **Kemoterápia, immunszuppresszív vagy biológiai kezelésben részesülő betegek**
  - **HBsAg neg. de anti-HBc pos esetén HBV DNS meghatározás szükséges**
  - **HBV DNS neg. esetén szoros obszerváció: ALT(GPT) és HBV DNS monitorozás**
  - **Reaktiváció esetén kezelés szükséges**
  - **Választandó szer: NA (entecavir)**
  - **A kezelést a kemo-, immunszuppr. vagy biológiai terápia befejezése után még 1 évig kell folytatni**

A CHB korszerű terápiája
Speciális betegcsoportok:

- **Dializált és veseátültetés után levő betegek**
  - **HBsAg pos. esetén HBV DNS titertől függetlenül kezelendő**
  - **Dializált beteg:**
    - **Választandó szer: PEG α-2a vagy entecavir**
  - **Vesetranszplantált beteg:**
    - **Választandó szer: entecavir**

A CHB korszerű terápiája
Speciális betegcsoportok:

- **Extrahepaticus manifesztációk**
  - **HBsAg pos. esetén HBV DNS titertől függetlenül kezelendő**
  - **Választandó szer: PEG α-2a vagy NA (entecavir)**

A HBV/HDV diagnosztikája

- Krónikus D (delta) hepatitis
  - defekt vírus
  - csak a HBV jelenlétében képes szaporodni
    - HBV replikációs apparátusát használja – HBV replikációt szuprimálja
  - ko- vagy szuperinfekció

A HBV/HDV diagnosztikája

- Krónikus D hepatitis
  - **Magyarországon a HBV marker pozitív idült májbetegek 11%-a HDV fertőzött**
  - A HDV fertőzés súlyos, progrediáló májbetegséget okoz, illetve a már meglevő májbetegség (krónikus B hepatitis) progressziójához vezet
  - ALT gyakran nem, vagy alig emelkedett!

A HBV/HDV diagnosztikája

- Krónikus D hepatitis diagnózisa:
  - **HBV fertőzés fennállása esetén vizsgálandó!**
  - **HBsAg:+ esetén → anti-HD meghatározás**
  - anti-HD:**+** esetén HDV replikáció?
    IgM anti-HD és/vagy HDV RNS PCR **+**

A HBV/HDV diagnosztikája

- Krónikus D hepatitis szerológiai diagnózis:

HBsAg:**+** anti-HBc:**+** anti-HBe:**+**

HBe:- IgM anti-HBc:- HBV DNS PCR:-

„HBV fertőzés inaktív stádium”

anti-HD:**+** **<u>IgM-anti-HD:+</u>** HDV RNS PCR:**+**

A CHD korszerű terápiája

- Pegilált interferon (PEG-IFN alpha-2a)
  - Heti egyszeri adagolás (heti 1x180 ug sc.)
    - kényelmesebb
  - Állandó terápiás vérszint
    - hatásosabb
  - **18 hónapig** vagy tovább…? ismételhető - ismételendő
  - ***Nukeloz(t)id analógok hatástalanok!***

Üzenet (1/4)

(„home message”)

GONDOLJUNK RÁ…!

Májbetegség, vagy ennek gyanúja-, valamint rizikócsoportba tartozó egyének esetében történjen meg az idült hepatitis vírusfertőzés (HBV, HCV) kizárása (vagy igazolása…)!

Üzenet (2/4)

(„home message”)

TÜNETMENTES HBsAg HORDOZÓ?

A korábban – normális ALT (GPT) értékek alapján - ***tünetmentes HBsAg hordozónak minősített betegek újraértékelése szükséges***:

Krónikus HBV fertőzés esetén az inaktív fázis („tünetmentes hordozás”) kritériumai megváltoztak (**HBV DNS titer**!), ennek kimondása ***mennyiségi*** **HBV DNS (PCR)** meghatározás eredményének ismerete nélkül nem lehetséges!

Üzenet (3/4)

(„home message”)

A „TÜNETMENTES HORDOZÓ” IS GONDOZANDÓ!

Az inaktív krónikus HBV fertőzöttek („***tünetmentes hordozók***”) ***rendszeres*** – **3** –6 havonta – történő követése, ***ellenőrzése szükséges***, nem csak a HCC kialakulásának fokozott kockázata, de **a CHB** fellángolásának, ***reaktiválódásának*** (**HBV DNS titer, GPT emelkedés**!) ***veszélye/felismerése miatt*** is!

Üzenet (4/4)

(„home message”)

HEPATITIS D (DELTA) VÍRUS FERTŐZÉS

Minden HBsAg pozitív beteg esetében el kell végezni* az anti-HD meghatározást** a ***HDV (hepatitis delta vírus) ***fertőzés kizárására***, vagy igazolására, mivel ennek alapvető terápiás és prognosztikus konzekvenciái vannak!