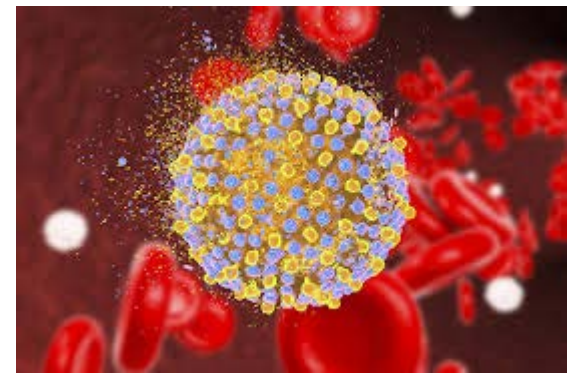


Az egészségügyi dolgozók kötelező HCV szűrésének tapasztalatai

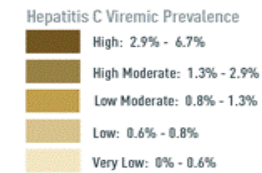
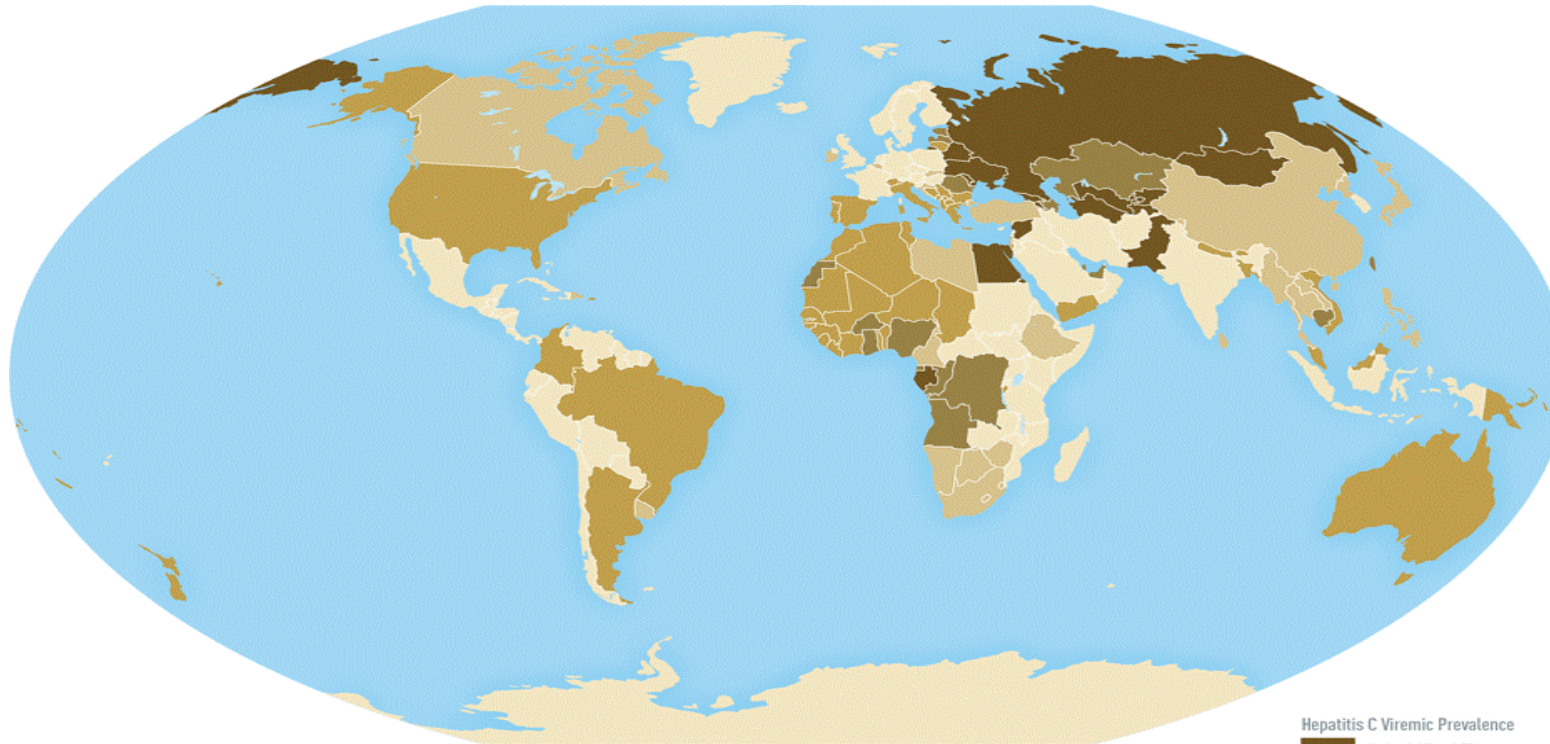
Dr. Damjanova Ivelina, Dr. Rusvai Erzsébet, Dr. Barcsay Erzsébet, Dr. Dencs Ágnes,
Dr. Nagy Imre

A HCV RNS hordozás prevalenciája.

A legtöbb fejlett országban, így Magyarországon is alacsony (<0,6%) a prevalencia, Kelet-Európa, Afrika, Közép-, és Dél-Kelet Ázsia egyes országaiban >3%-ra becsülik.

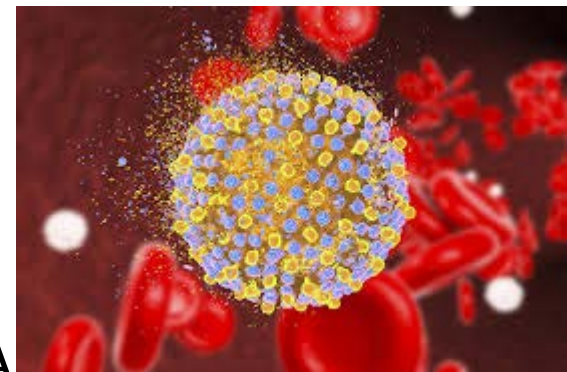


WHO cél -2030-ra a krónikus vírushepatitiszek ne jelentsenek népegészségügyi problémát a világban. Célzott szűrések kiemelt csoportokban (IVDU, MSM, fogvatartottak, eü dolgozók)



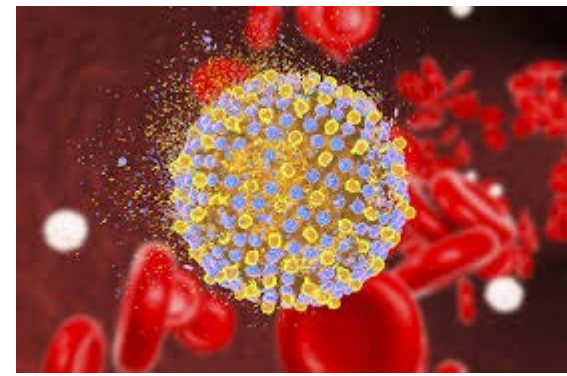
A hepatitis C vírus világszerte a krónikus májbetegségek hátterében álló egyik fő kórokozó; 71 millió krónikus HCV hordozó világszerte, évente legalább 400 000 ember haláláért felelős

Hepatitis C vírus



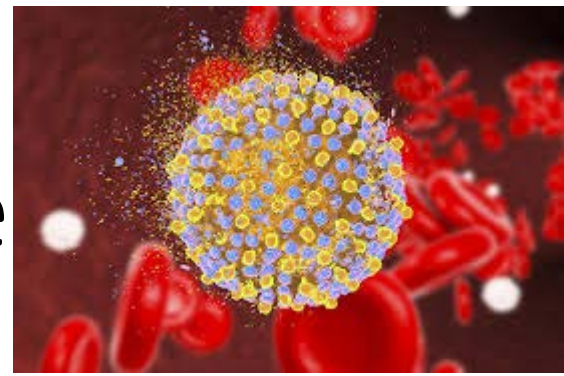
- A *Hepacivirus* nemzetség a **Flaviviridae** családba tartozó 4 genus egyike. A nemzetségbe 14 speciést sorolnak, Hepacivirus A-tól N-ig jelölnek. A legismertebb és legrészletesebben leírt vírus közülük a **Hepacivirus C**, a hepatitis C vírus (HCV). A HCV mellett más emberi vírust nem tartalmaz a nemzetség
- 1970-es évek - a hepatitis A és B vírusokon kívül létezik legalább egy további vírus, amely a **poszttranszfúziós májgyulladások** egy jelentős részéért felelőssé tehető. A „non-A non-B” hepatitisz (NANBH) akut formában enyhe tünetekkel jár, de a krónikus gyulladás hosszú távon cirrhosishoz és májelégtelenséghez vezet. Csimpánzok megfertőzésével a 80-as évek közepén a kórokozót egy **kisméretű, burkos vírusként** írtak le. A fertőzött állatok savó és májmintái segítségével akkor modern klónozási technikákat alkalmazva találták meg a HCV genomját: azt a kb. 10 kilobázis hosszúságú, egyszálú RNS-t, amely csak NANBH betegekből volt kimutatható, és nukleotidsorrendje rokonságot mutatott már ismert flavivírusokkal. **A HCV felfedezéséért Michael Houghton, Harvey J. Alter, és Charles Rice 2020-ban orvosi Nobel-díjat kapott.**

Hepatitis C vírus



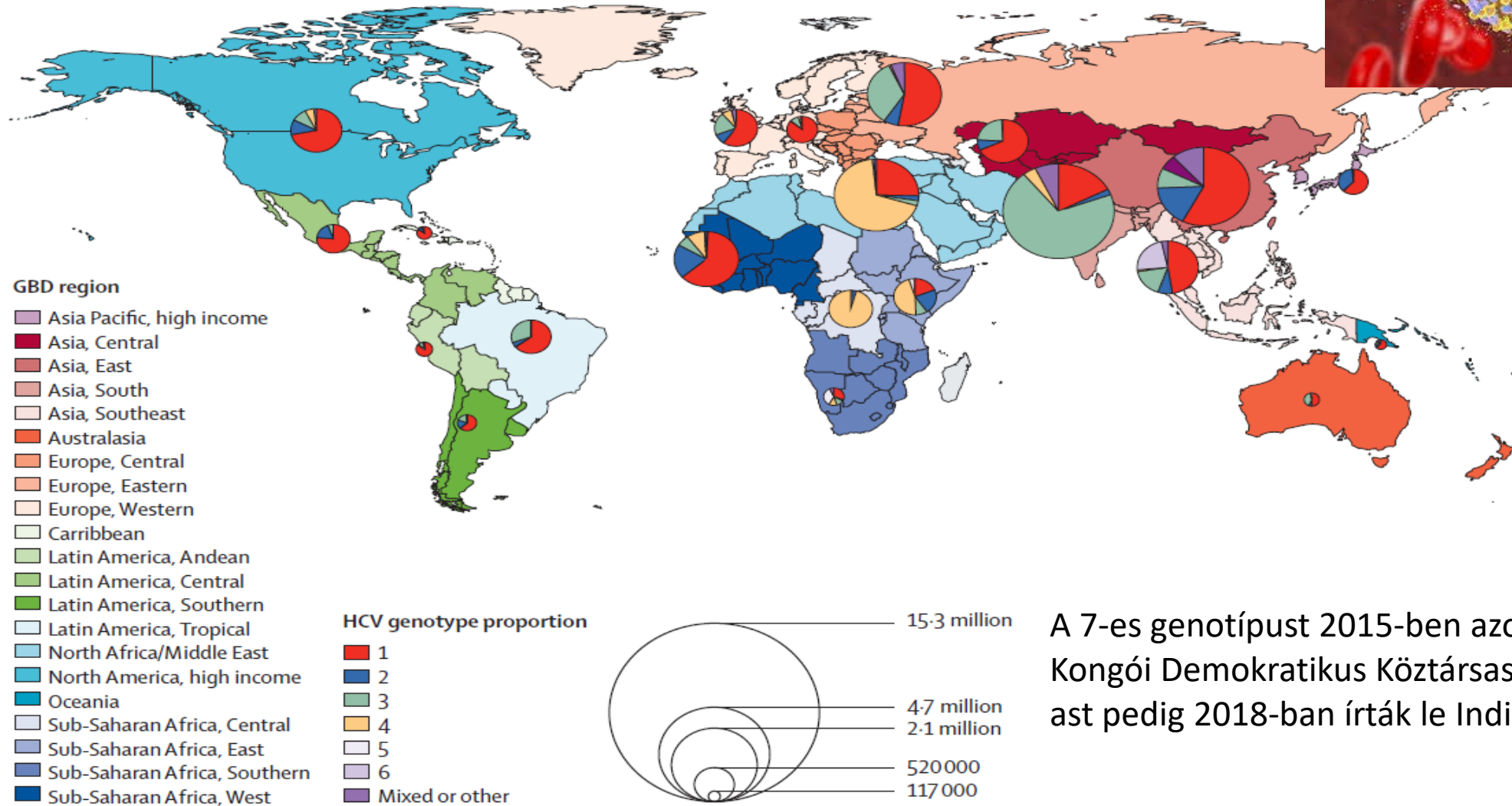
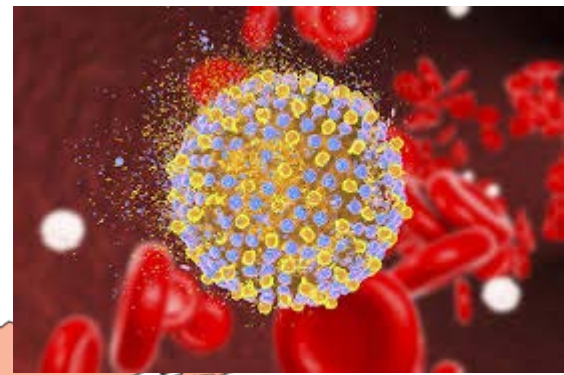
- A HCV genomja **egyszálú, pozitív irányultságú RNS, hossza 9,6 kb**. A genom két végén erősen konzervált nem transzlálódó régiókat (3' és 5' UTR – untranslated region) találhatók, közöttük pedig egyetlen hosszú nyitott leolvasási keret, amelyről egy **poliprotein** keletkezik. A poliprotein prekuzorból **10 fehérje** szabadul fel (strukturális és nem strukturális).
- A HCV genomja **rendkívül variabilis**. A gazdaszervezetten belül a vírus kissé eltérő bázissorendű változatok populációjaként van jelen, ezek a **kvázispecies**-ek. A variánsok egyrészt az immunválasz kijátszását szolgálják, másrészt megnehezítik a diagnosztikát, a hatékony antivirális szerek és vakcinák kifejlesztését. HCV mutációs rátája 10^{-4} /bázis/replikációs ciklus.
- Genotípusok és szubtípusok : jelenleg **8 genotípus** és nagyszámú szubtípus létezik. A genotípusok közötti eltérés nukleotid szinten 31-33%, míg szubtípusok között jellemzően 20-25%.

A HCV genotípusok elterjedése



- Az 1-es a legelterjedtebb világszerte (fertőzések kb. 44%-a). Közép-Európában, valamint Észak- és Dél-Amerikában prevalenciája különösen magas.
- Európában 1b, Észak-Amerikában 1a szubtypus dominancia. A második leggyakoribb a 3-as (25%), 4-es (15%), Afrikában domináns.
Magyarországon a HCV hordozók kb. 90%-a 1b szubtypussal fertőződött, ritkábban 1a szubtypus, 3-as és 4-es genotípus is.
- Jellemző transzmissziós utak: 1b szubtypus poszttranszfúziós HCV fertőzés, 1a és a 3-as genotípus intravénás kábítószerhasználat.
- A betegség lefolyása nem genotípus függő (a 3-as genotípust összefüggésbe hozták zsírmáj gyakoribb kialakulásával).

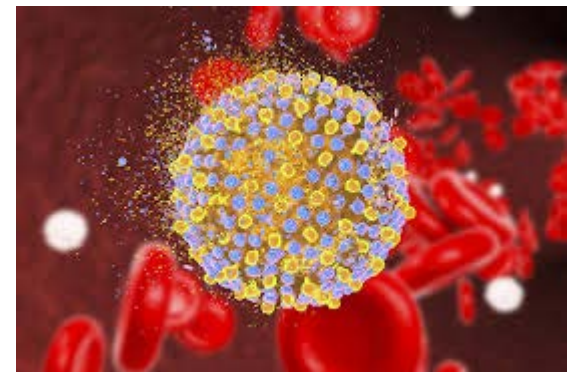
A HCV 1-6 genotípusainak globális eloszlása.



A 7-es genotípust 2015-ben azonosították a Kongói Demokratikus Köztársaságban, a 8-ast pedig 2018-ban írták le Indiában

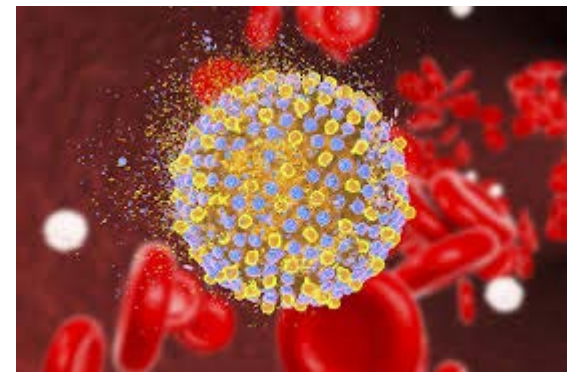
The Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2:161–76.

Kórlefolyás



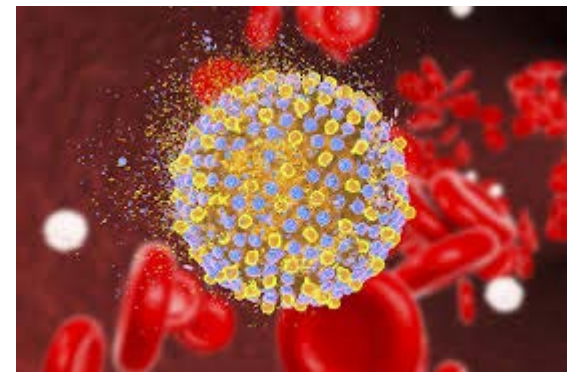
- A HCV fertőzés a betegek 55-85%-ában krónikussá válik. Az akut fertőzés többnyire **tünetmentes**, vagy enyhe lefolyású. A tünetek a fertőzést követően átlagosan 7 (2-12) héttel jelennek meg, és 2-12 hétig tartanak. Egy részük **nem specifikus**, mint a hőemelkedés, az izomfájdalom, vagy a gyengeség, de megjelenhet hányás, hasmenés, sötét színű vizelet, világos színű széklet, jobb bordaív alatti fájdalom, és az esetek 10-20%-ában icterus is.
- Az akut HCV fertőzés esetén **fulmináns hepatitis nem jellemző**. A tünetes betegek 25-50%-a, míg a tünetmentes HCV fertőzöttek 10-15%-a a fertőzést követő 6 hónapon belül **spontán gyógyul**. Ha **6 hónap után** is kimutatható marad a vírus RNS a vérből, ez **krónikus fertőzés**. A spontán vírus elimináció gyakoribb fiatalok, illetve nők körében.

Kórlefolyás



- Hosszú távon fibrózis, cirrhosis, májelégtelenség, hepatocelluláris carcinoma (HCC) kialakulása. A betegség lefolyása betegenként jelentősen eltérő lehet, életkor és nem függő, genetikai tényezők, életmódbeli különbségek (testmozgás, alkoholfogyasztás, túlsúly) és társbetegségek (diabetes, HBV vagy HIV koinfekció) is befolyásolják.
- A hepatocelluláris carcinoma (HCC) a hatodik leggyakoribb daganatos betegség világszerte, a háttérben többnyire HCV fertőzés áll és általában cirrhosis talaján jön létre. A HCV genomja nem kódol klasszikus onkogéneket, azonban több fehérjéje is hozzájárul a HCC kialakulásához. Fokozott kockázat HCV 3, vagy HCV-6 genotípus, HCV-HBV vagy HCV-HIV koinfekció,
- A krónikus HCV hordozóknál megjelenő extrahepatikus manifesztációk:
 - autoimmun és limfoproliferatív elváltozások (cryoglobulinaemia, B-sejtes non-Hodgkin limphoma, Sjögren-szindróma, autoimmun pajzsmirigy alulműködés)
 - szív-, és érrendszeri megbetegedések (akut coronaria szindróma, cardiomyopathia, myocarditis)
 - emésztőrendszeri megbetegedések (2-es típusú diabetes, inzulin rezisztencia)
 - idegrendszeri elváltozások (depresszió, szorongás, krónikus fáradtság, kognitív zavarok, perifériás neuropathia, mononeuritis multiplex)
 - vesét érintő megbetegedések (membranoproliferatív glomerulonephritis)
 - bőrbetegségek (porphyria cutanea tarda, lichen planus)

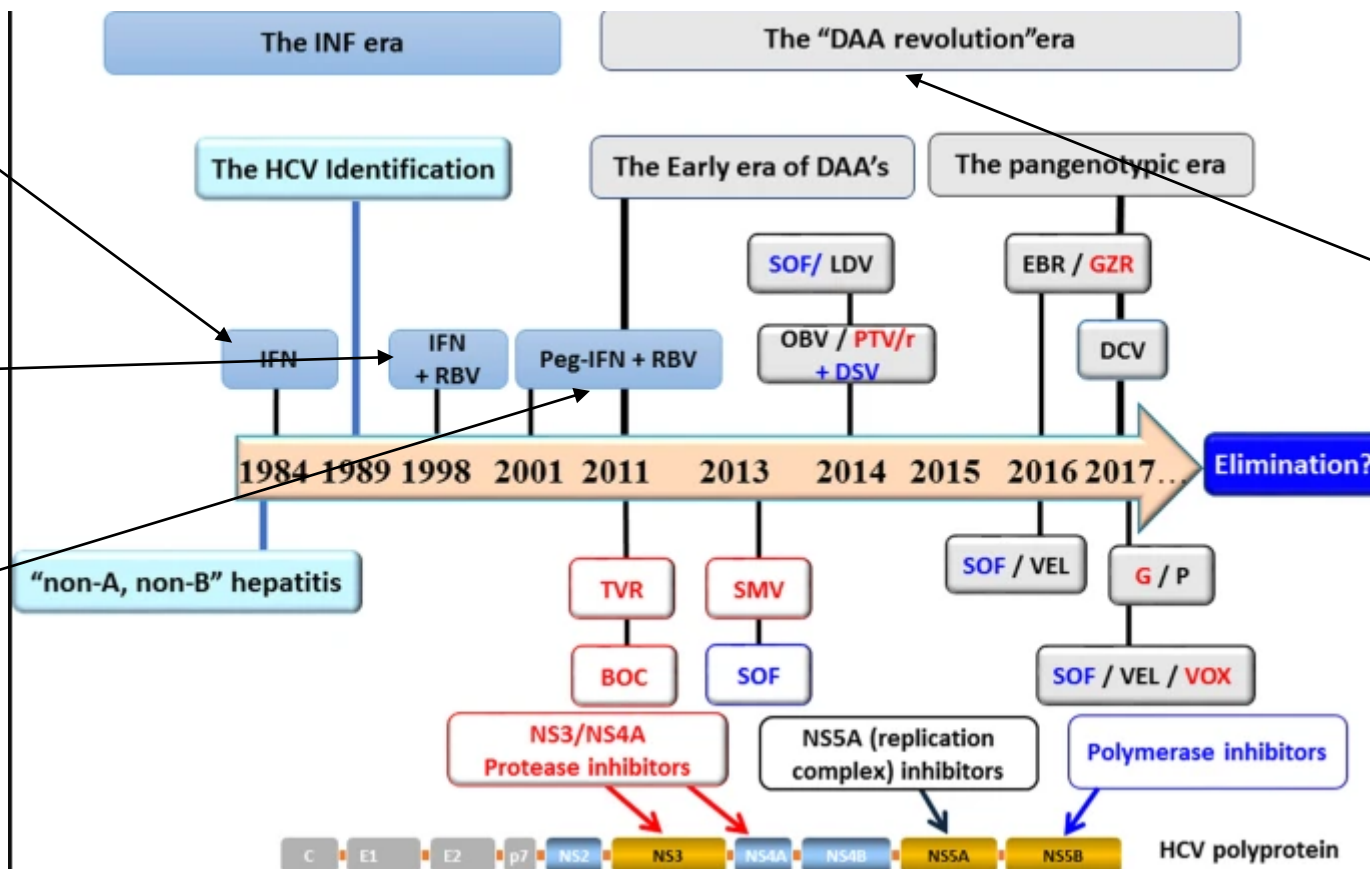
Hepatitis C vírus terápia



Rekombináns IFN α - sok relapszus, 10-25% tartós vírus válasz (SVR, HCV RNS nem mutatható ki), sok mellékhatás

IFN α 2b + ribavirin – 38 % SVR

pegIFN α + ribavirin – akár 80% SVR, de HCV – 1 genotípus csak 40-50%

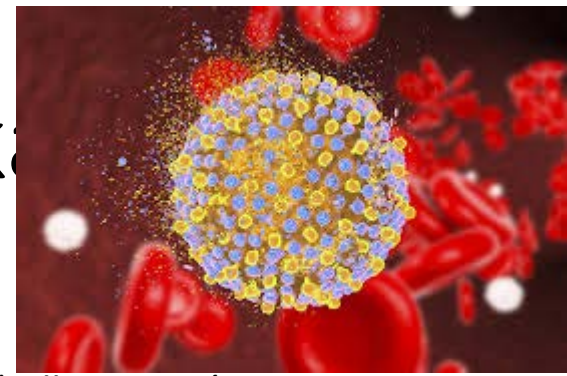


Direkt hatású antivirális szerek (DAA) – már IFN α nélkül is közel 100% SVR mellékhatások nélkül
4 csoport hatásmechanizmus alapján

Summary of the hepatitis C virus history and the antiviral treatments against the Hepatitis C virus infection. IFN = Interferon; RBV = Ribavirin; the protease inhibitors are in red (TVR = Telaprevir; BOC = Boceprevir; SMV = Simeprevir; PTV/r = Paritaprevir boosted by ritonavir; GZR = Grazoprevir; G = Glecaprevir; VOX = Voxilaprevir); the polymerase inhibitors NS5B are in yellow (SOF = Sofosbuvir; DSV = Dasabuvir) and the replication complex NS5A inhibitors are in white (LDV = Ledipasvir; DCV = Daclatasvir; EBR = Elbasvir; VEL = Velpatasvir; P = Pibentrasvir)

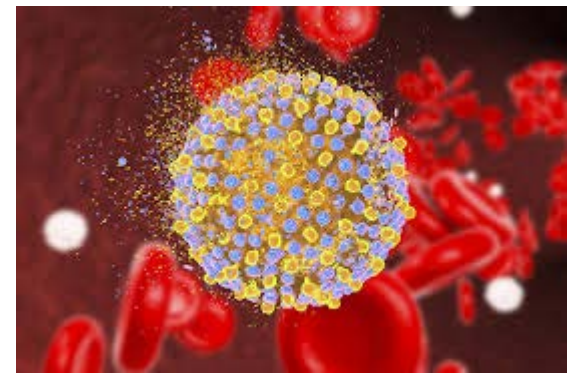
Pol, S. and Lagaye, S.: The remarkable history of Hepatitis C virus. 2019 Genes and Immunity

Hepatitis C vírus laboratóriumi diagnosztika



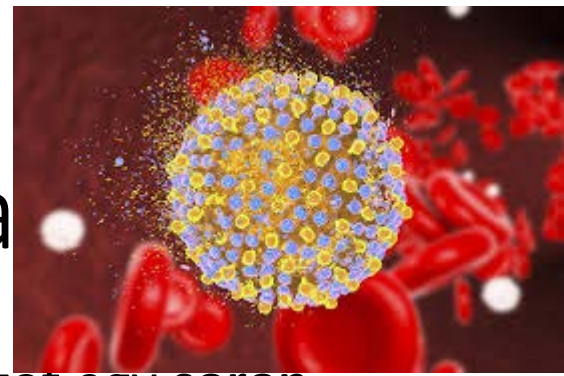
- Elsődleges szűrővizsgálat az anti-HCV ellenanyagok kimutatása szerológiai módszerekkel,
 - - **ELISA**, CLIA, ECLIA (elektrokemilumineszcens assay), rekombináns fehérjék (core, NS3, NS4 és NS5) elleni IgM és IgG ellenanyagok kimutatása. A negyedik generációs ELISA reagensek az expozíció után 4-8 héttel adnak pozitív eredményt.
 - - A **rekombináns immunoblot** (RIBA) technikával az IgG ellenanyagok külön-külön is detektálhatók,
 - - **gyorstesztek** vénás, vagy ujjbegy vérből ellenanyag-kimutatás.
- Aktív fertőzés igazolására vírusantigén vagy nukleinsav direkt kimutatása szükséges. A vírus RNS 1-3 héttel, a vírusantigén 2 héttel az expozíció után már kimutatható (immunszupprimált betegek, újszülötteknél a perinatális fertőződés igazolására).
- A vírus RNS kimutatására alkalmas a **reverz transzkripcióval összekötött polimeráz láncreakció** (RT-PCR), amely hagyományos, vagy **valós idejű (real-time) PCR**.
 - - **kvalitatív valós idejű PCR** - aktív fertőzés igazolására, SVR ellenőrzése
 - - **kvantitatív valós idejű PCR** - kezelés előtti vírus kópiaszám meghatározása, terápia monitorozása (5-10 kópia/ml detektálása)
- **Vírus genotípus és szubtípus meghatározás** (főleg terápia szempontjából fontos):
 - nukleotidsorrend meghatározással
 - típus-specifikus próbákat alkalmazó valós idejű PCR-rel,
 - hibridizációval (line probe assay - LiPA).

Az egészségügyi dolgozók kötelező HCV szűrése



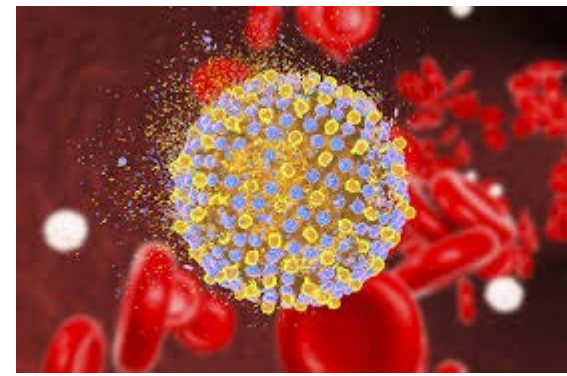
- Nemzetközi vizsgálatok: az egészségügyi dolgozóknál gyakoribb a HCV előfordulási gyakorisága.
- Az egészségügyi dolgozók HCV szűréséről 2019.08.02. hatállyal új rendelet jelent meg: "12/2019. (VII. 3.) EMMI rendelet egyes járványügyi tárgyú miniszteri rendeletek módosításáról"
- "2. § A 18/1998. (VI. 3.) NM rendelet a következő 23/A–23/B. §-sal egészül ki: „23/A. § (1) **Az egészségügyi szolgáltató az általa foglalkoztatott egészségügyi dolgozók HCV szűrővizsgálatát a foglalkozás-egészségügyi vizsgálat keretében elvégezteti a (2)–(4) bekezdés szerint. (2) Az (1) bekezdés szerinti szűrővizsgálatot a 2019. évben teljeskörűen, valamennyi egészségügyi dolgozónál el kell végezni.**
- (3) A 2020. évtől kezdődően az (1) bekezdés szerinti szűrővizsgálatot azon egészségügyi dolgozónál kell elvégezni, aki a 2020. évet megelőzően nem állt egészségügyi szolgáltatónál foglalkoztatásra irányuló jogviszonyban, vagy akinél a (2) bekezdésben foglaltak szerinti szűrővizsgálatra nem került sor.
- (4) Azon egészségügyi dolgozó esetében, aki munkakörénél fogva a 2. számú melléklet 1. pontjában szereplő beavatkozások valamelyikét végzi, vagy abban közreműködik, az (1) bekezdés szerinti szűrővizsgálatot 5 évente, a többi egészségügyi dolgozó esetében 10 évente kell elvégezni."

A foglalkozás-egészségügyi orvos feladata



- Az üzemorvosoknak be kell hívnia a hozzá tartozó összes egészségügyi dolgozót egy **szoron kívüli HCV szerológiai vizsgálatra**, illetve meg kell szerveznie a dolgozók vérvételét.
- A **szervezett munkavégzés** keretében foglalkoztatott egészségügyi dolgozók esetében az egészségügyi tevékenységet végző dolgozók HCV szűrését a munkáltató által elrendelt soron kívüli munkaköri alkalmassági vizsgálat keretében kell végrehajtani, melyet a munkáltató **foglalkozás-egészségügyi alapszolgálat**a végez el.
- **Nem szervezett munkavégzés** esetében, az egészségügyi tevékenységet végző egészségügyi dolgozók esetében HCV szűrésüket az egészségügyi tevékenységre való soron kívüli alkalmassági vizsgálat keretében, a **tevékenységüket engedélyező egészségügyi hatóság** rendeli el. A vizsgálatok elvégzésére a **foglalkozás-egészségügyi szakellátóhelyek** kötelezettek. A szakellátóhelyek listája <https://www.nnk.gov.hu/tajekoztatas/lakossagi-tajekoztatas> A vizsgálatok térítésmentesek
- A vérszállítást és a vérek HCV elleni vizsgálatát **kijelölt laboratóriumok**, illetve az **Országos Vérellátó szolgálat laboratóriumai** végzik. Ellenanyag pozitivitás esetén tájékoztatás, beutalás, továbbá a HCV ellátására kialakított Hepatitis Regiszter rendszeren keresztül soron kívüli időpont foglalás hepatológiai szakrendelőbe (www.hepreg.hu).

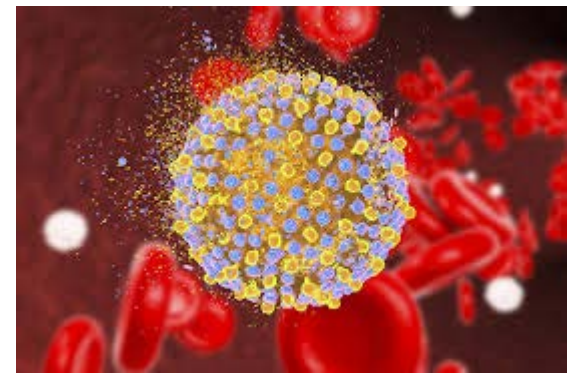
A HCV szűrés országos (rész)eredményei



- Az NNK Munkahigiénés és Foglalkozás-egészségügy Főosztályához beérkezett jelentések alapján
- Foglalkozás-egészségügyi alapszolgáltatók - 36 007 dolgozó, 135 pozitív
- Foglalkozás-egészségügyi szakellátók - 4565 dolgozó, 15 pozitív
- Összesen **40 572** egészségügyi dolgozó szűrése, átlag pozitivitás **0,37%**
- Magyarországon jelenleg 115 900 aktív eü dolgozó, ennek csak **35%-a** került szűrésre (jelentésre)

A HCV szűrés laboratóriumi eredményei

NNK Mikrobiológiai Referencia Laboratóriumi Főosztály, Hepatitisz és Herpeszvírus Laboratórium



beküldő megye szerint	anti-HCV			
	vizsgált	pozitív	pozitív %	
Bács	4			0
Baranya	17			0
Békés				
Borsod	11			0
Budapest	8923	47		0,52673
Csongrád				
Fejér	30			0
Győr	81			0
Hajdú	32			0
Heves	255			0
Komárom	26	1	3,84615	
Nógrád	643	1	0,15552	
Pest	1060	4	0,37736	
Somogy	11			0
Szabolcs	1			0
Szolnok	26			0
Tolna	63			0
Vas	52			0
Veszprém	4			0
Zala	188	3	1,59574	
	11427	0	56	0,49007

Módszerek:

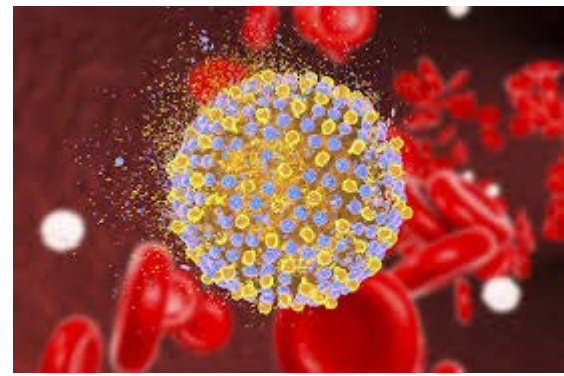
- ELISA – harmadik generációs reagensek
- INNO-LIA HCV Score – line immunoassay

TEK alapján Budapest, Pest megye, Nógrád megye a beküldő

11 427 minta, 56 pozitív

Legmagasabb arány Budapest 0.53%

Üzenet



- A NNK-ba beérkezett jelentések alapján összesen **40 572** egészségügyi dolgozó szűrése történt meg, átlag pozitívítás **0,37%**
- A ma alkalmazott új direkt hatású antivirális szerek hatékonysága közel 100%-os, jól tolerálhatók, biztonságosak, szájon át szedhetők, a kezelés ideje pedig többnyire csak **2-4 hónap**.

A stylized illustration of a virus particle, likely representing the COVID-19 virus, centered in the frame. The virus has a spherical shape with a core of yellow and blue particles. It is surrounded by several red blood cells, which are depicted as red, biconcave discs, and a few white blood cells, which are smaller and more spherical. The background is dark, making the virus and blood cells stand out.

Köszönöm a figyelmet