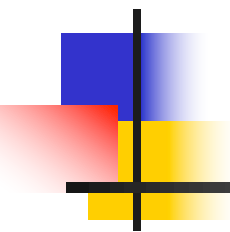


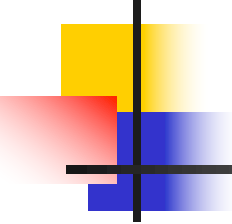
A hepatitis C vírus fertőzésekről biztosítás orvostani elméleti szempontból



Lengyel Gabriella

Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. sz. Belgyógyászati Klinika

Az egészségbiztosítás kérdésének aktualitásai-
kötelező szinten tartó tanfolyam
Budapest, 2017 április 11-13.



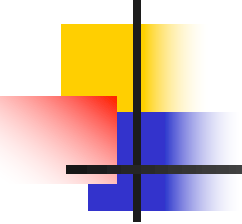
Biztosítás orvostan

A biztosítási kockázatkezelést
segítő orvostudományi
ismeretek összessége

A klinikai orvos és a biztosítási orvos szemlélete közötti különbség



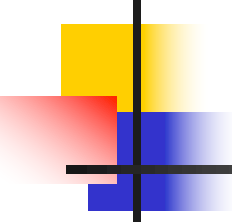
Klinikai orvos	Biztosítási orvos
Diagnózist, terápiát tartja szem előtt	Pontos diagnózis a kockázat felméréséhez kell, a diagnosztika korlátozott, hosszú távú prognózis megítélése fontos
Egészségügyi statisztika kevés információt jelent	Halálozási statisztikák döntőek
Kiindulási pont a túlélési ráta	A túlhalandóság megfogalmazásából indulhat ki
A beteg segítése, közvetlen személyes kapcsolat, együttműködés	Pártatlan, visszafogott kapcsolat, közvetlen személyes kapcsolat nincs
Orvosi vélemény folyamatos felülvizsgálata	Végleges véleményt kell adni



Krónikus vírus hepatitisek

Hepatotrop vírusok (HBV, HCV, HDV) okozta gyulladásos májbetegségek, 6 hónapnál tovább tartanak, és cirrhosishoz, hepatocelluláris carcinomához vezethetnek.

Ma a világon 600 millió a HCV (10%), 200 millió a HBV (4%) krónikus fertőzöttek száma.

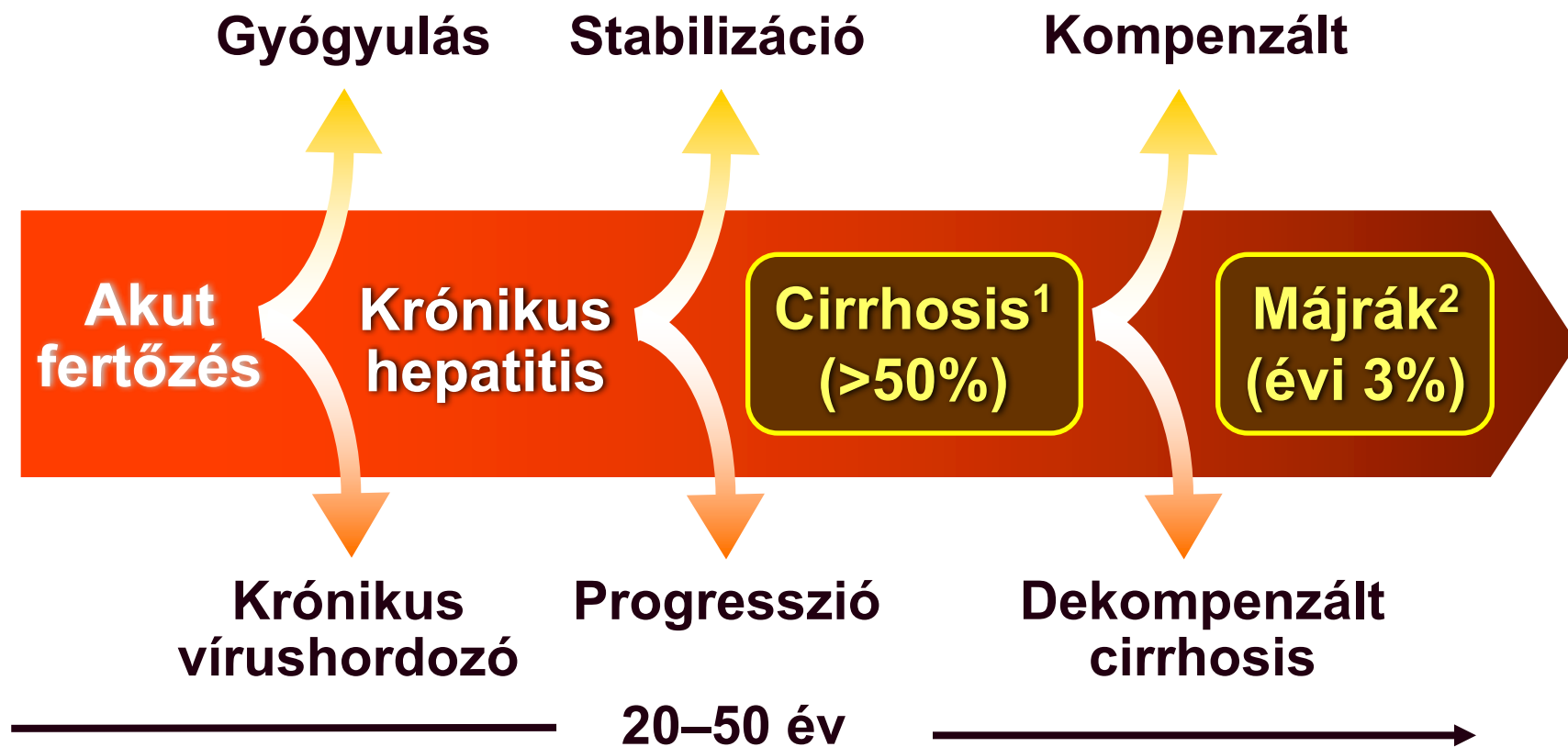


Krónikus vírus hepatitisek gyakorisága Magyarországon

- HBV: 50.000 (0.5%)
- HCV: 70.000 (0.7%)
- felismert beteg (HCV): 21.000 (30%)
- évente felismert új beteg: HBV: 80
HCV: 500-700

Krónikus vírus hepatitisek – kezelés nélkül

Hazánkban a betegek többsége vérkészítményekkel
fertőződött 20-50 éve



¹A krónikus vírus hepatitis évente kb.1500 ember halálát okozza Mo.-on.

²A májrák a 6. leggyakoribb malignus betegség, a 3. daganatos halálok.

HCV hepatitis

**Gyógyulás
(20-30%)**

**Krónikus hepatitis
(70-80%)**

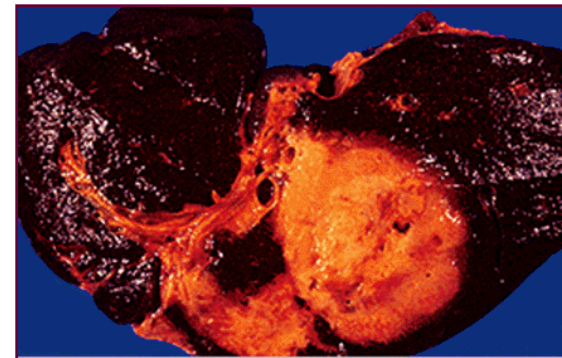
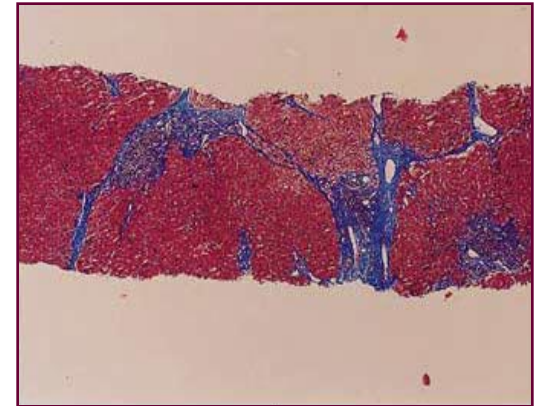
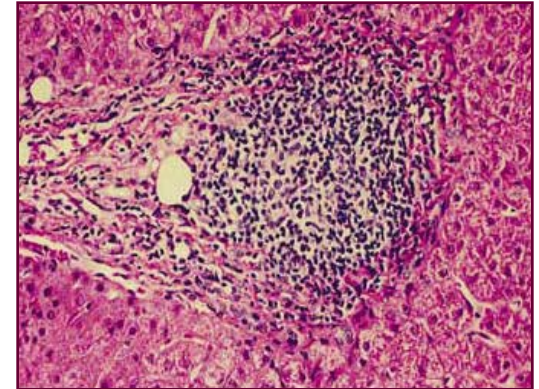
Cirrhosis (15-20%)

**Hepatocellularis
carcinoma (4-8%)**

10 év

20 év

30 év



A C-hepatitis májon kívüli megjelenései

Haematological

Mixed cryoglobulinemia
Aplastic anaemia
Immun thrombocytopenia
Non-Hodgkin's b-cell lymphoma

Dermatological

Porphyria cutanea tarda
Lichen planus
Prurigo
Cutaneous necrotising
vasculitis

Renal

Glomerulonephritis
Nephrotic syndrome

Endocrine

Anti-thyroid antibodies
IR, Diabetes mellitus

Salivary

Sialadenitis
Sicca syndrome



Ocular

Corneal ulcer
Uveitis

Vascular

Necrotising vasculitis
Polyarteritis nodosa
Pulmonary fibrosis
Raynaud's syndrome

Neuromuscular

Weakness/fibro-myalgia
Peripheral, Central neuropathy
Arthritis/arthritis

Autoimmune

Phenomena
CREST syndrome
Granuloma
Autoantibodies

Bőrelváltozások



Porphyria cutanea tarda



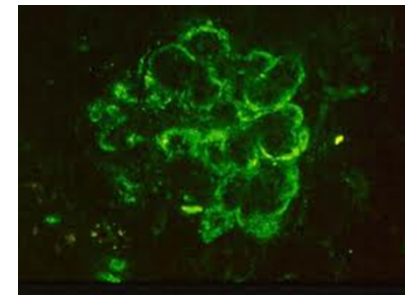
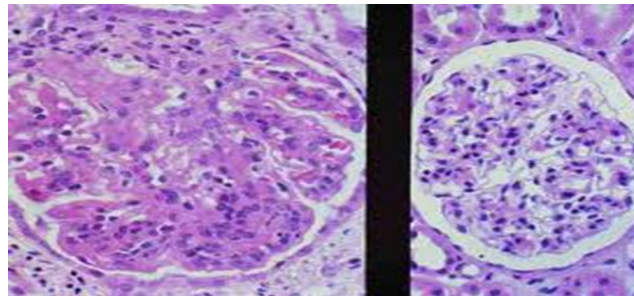
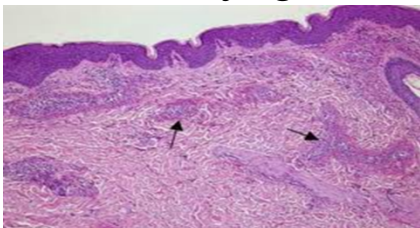
Prurigós papulák



Membranoproliferatív
glomerulonephritis



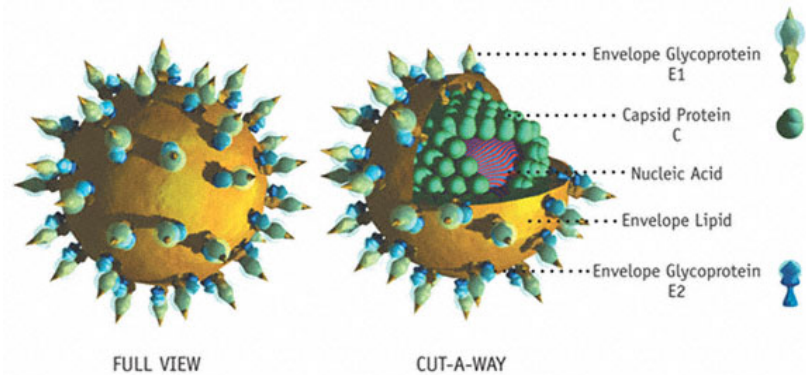
vasculitis, cryoglobulinémia



Hepatitis C virus



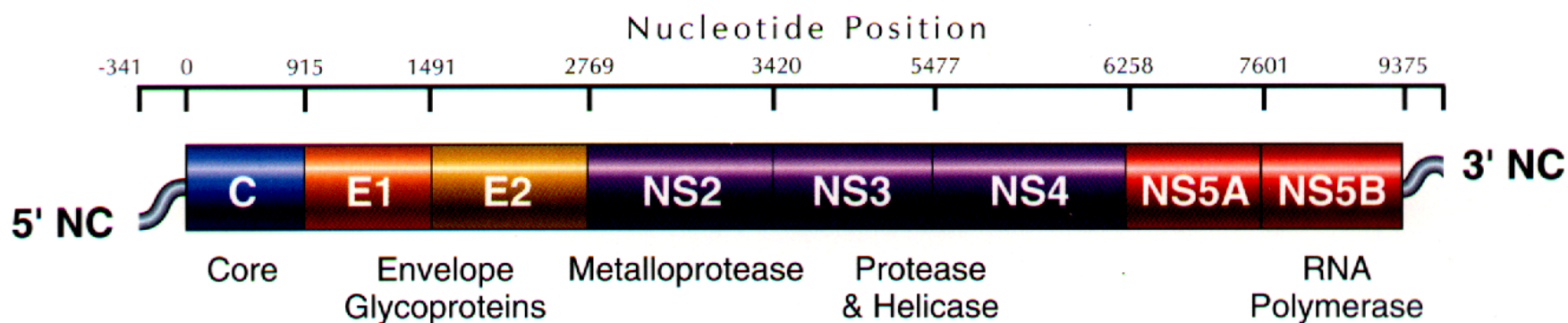
MODEL OF THE HUMAN HEPATITIS C VIRUS



© Physicians' Research Network, Inc. All rights reserved.
Published in The PRN Notebook, Volume 6, Number 1, March 2001 and The PRN Notebook Online at www.prn.org.
Three-dimensional model of HCV created by Louis E. Henderson, Ph.D., Frederick Cancer Research Center.

HCV - genom

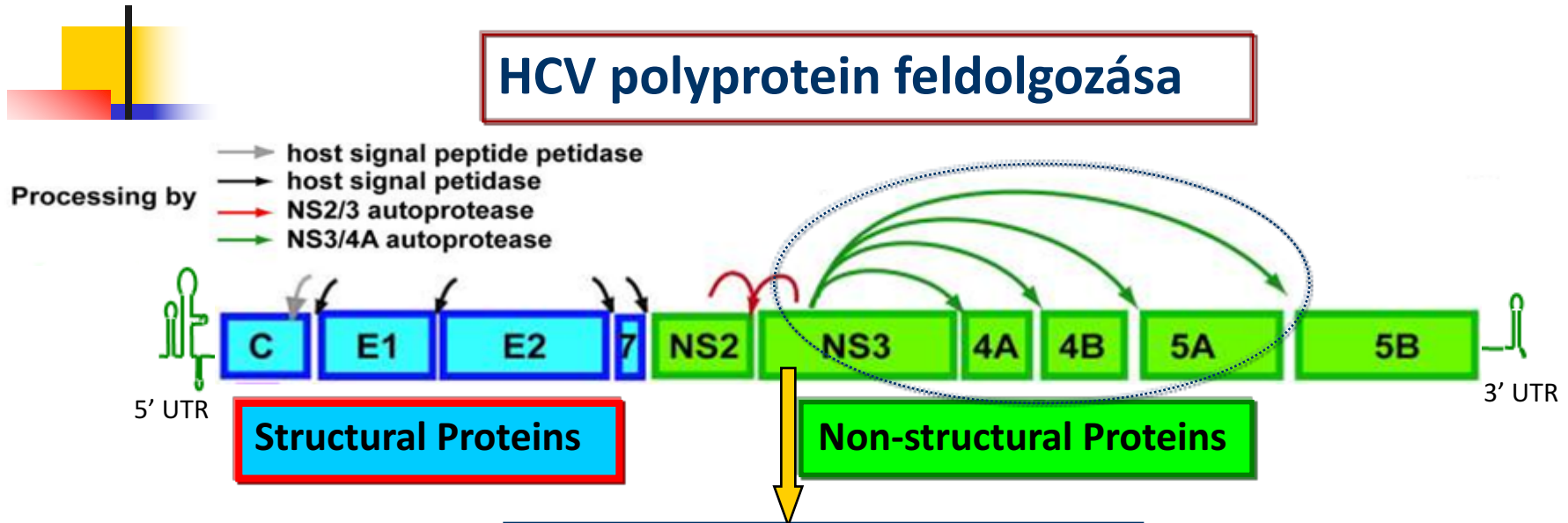
Fig. 1. Hepatitis C Viral RNA (9.4 kb*)



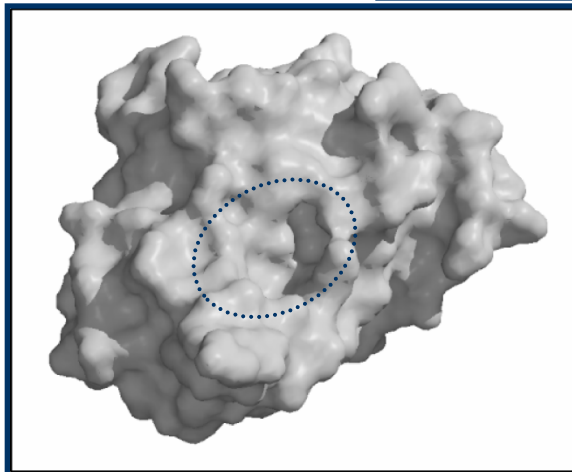
- ✓ genomja egyszálú, kb. 9400 nukleotidot tartalmazó **RNS** molekula
- ✓ „**strukturális**” része az RNS genomot magába foglaló „**core**” régióból és az „**envelope**” (E1, E2) burokfehérjéből áll.
- ✓ „**non-strukturális**” részei az **NS2-NS5**, melyeknek a vírus szaporodásában és az enzimek kódolásában van szerepük

*kb = kilo-base equal to 1000 nucleotides

Mi pontosan az NS3 szerepe?

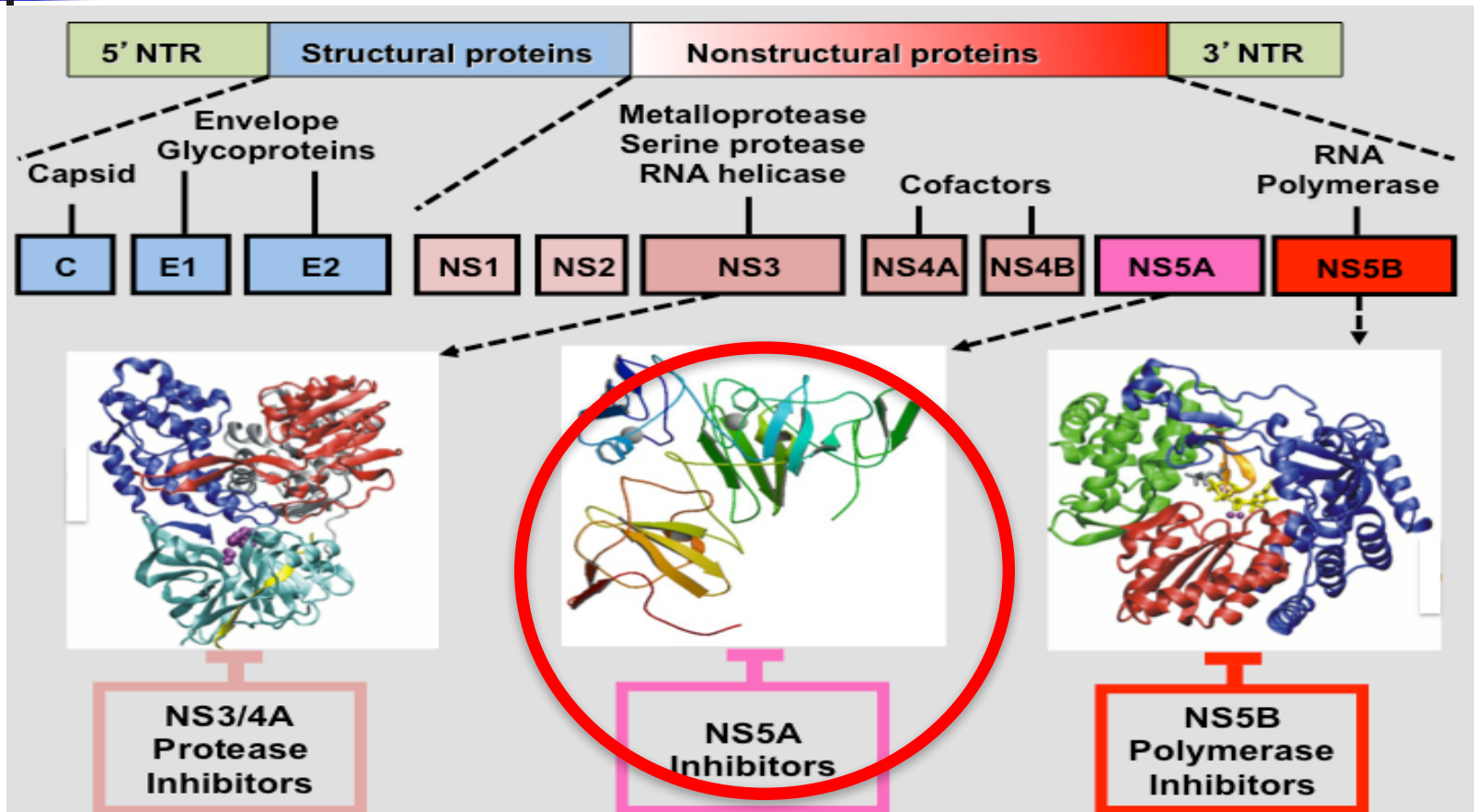


NS3 Protease



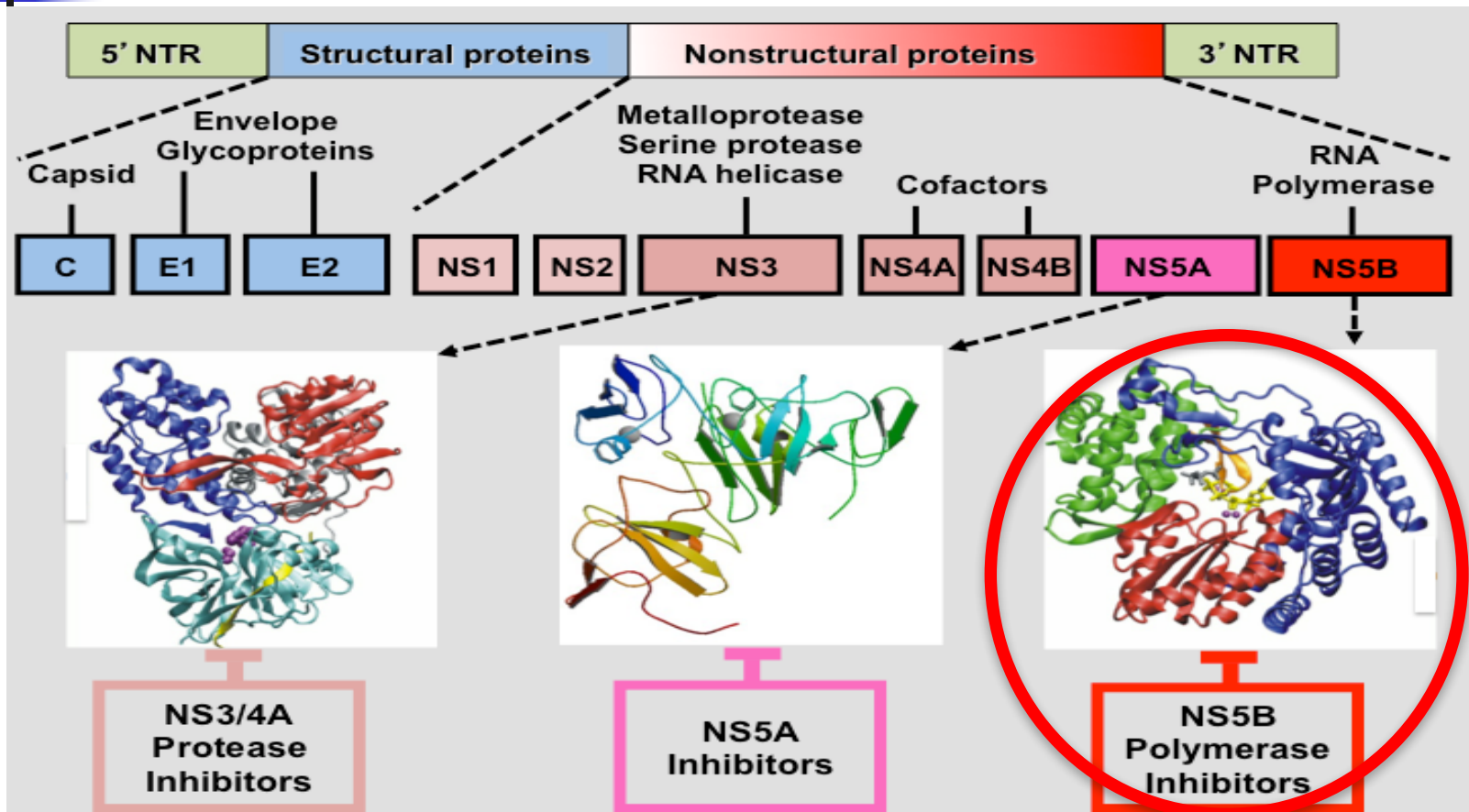
- Serine protease
- 4 helyen vágja a nem struktúrális poliprotein láncszakaszt
- Helikáz aktivitással is rendelkezik, melyre az RNS polimerizáció szakaszában van szükség
- az NS4A cofactorral együtt működőképes
- **Aktivitása nélkülözhetetlen a HCV replikációjához**
- Az aktív helye sekély, és hydrophob

Direct-acting antivirals (DAA)



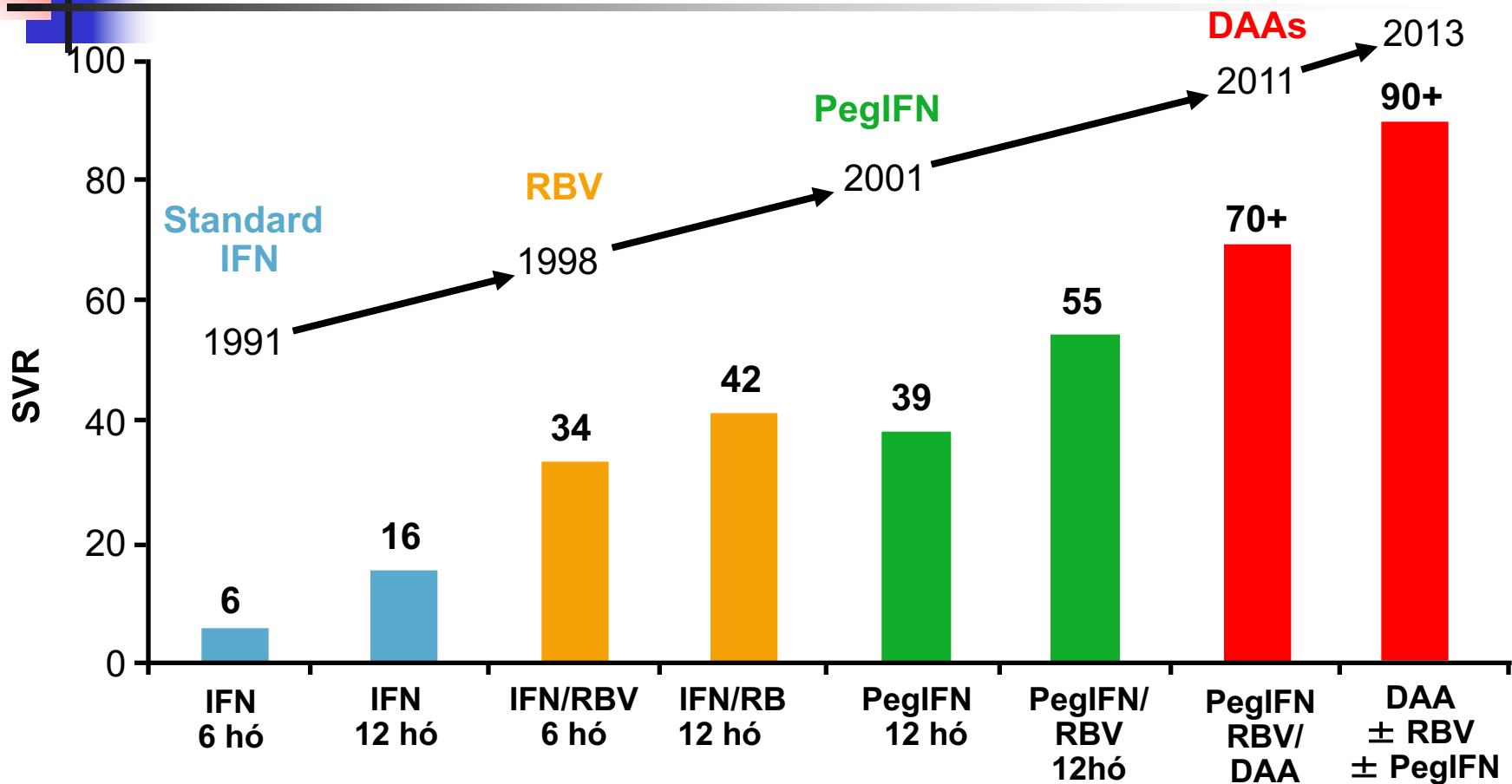
Asselah T. et al. Liver International 2012.

Direct-acting antivirals



Asselah T. et al. Liver International 2012.

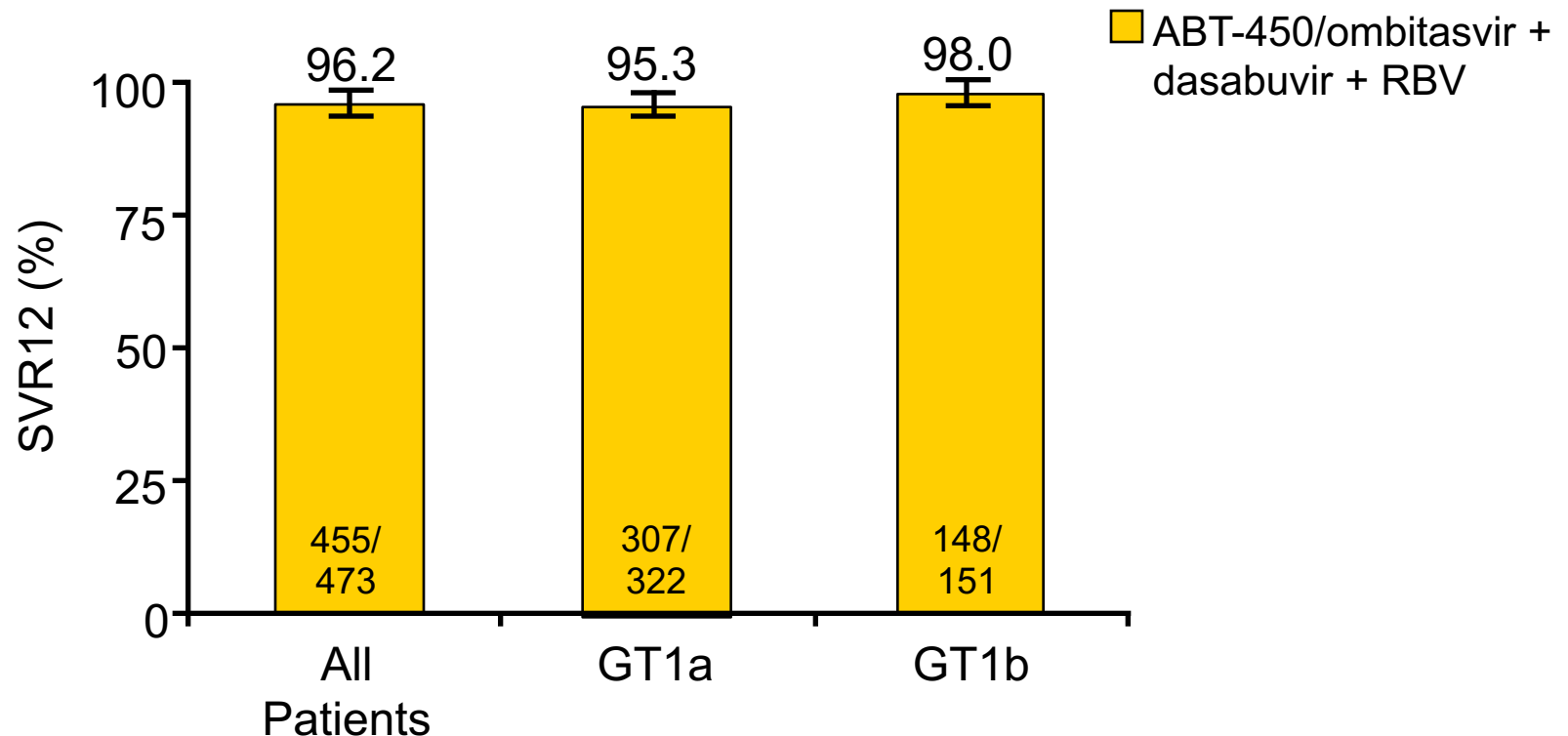
A CHC kezelésének fejlődése



Adapted from the US Food and Drug Administration, Antiviral Drugs Advisory Committee Meeting, April 27-28, 2011, Silver Spring, MD.

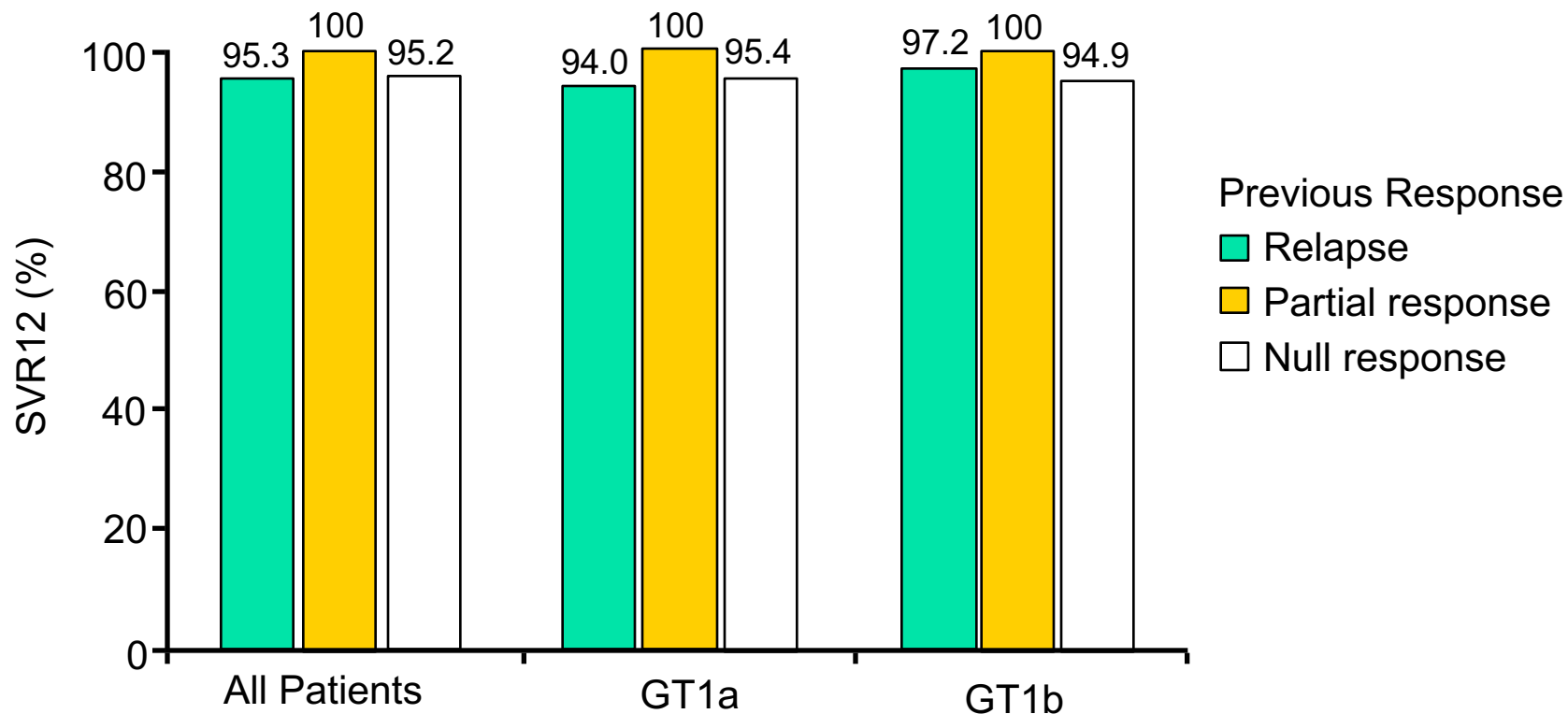
SAPPHIRE I: SVR12 With 3 DAAs + RBV in Treatment-Naive Pts by HCV Subtype

High response rates in treatment-naive patients across subgenotypes

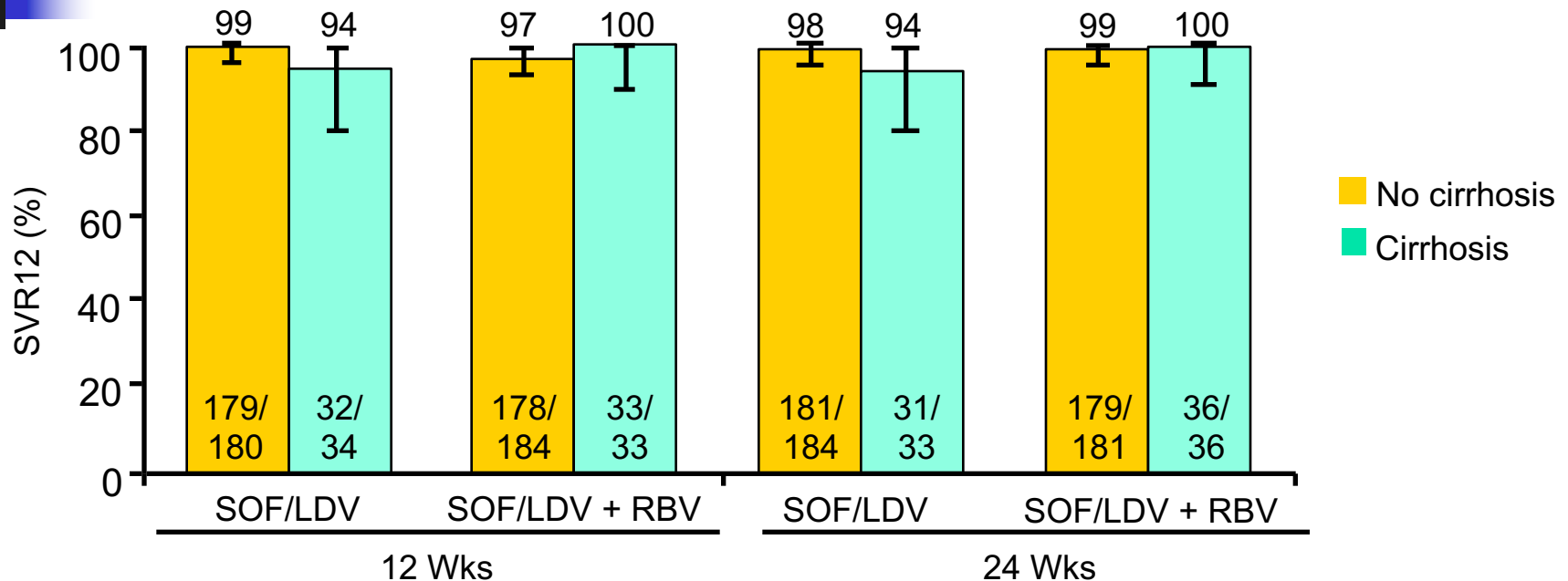


SAPPHIRE II: SVR12 in Treatment-Exp Pts by HCV Subtype and Previous Treatment

High response rates in treatment-experienced patients, across subgenotypes, and regardless of previous response to peginterferon/ribavirin

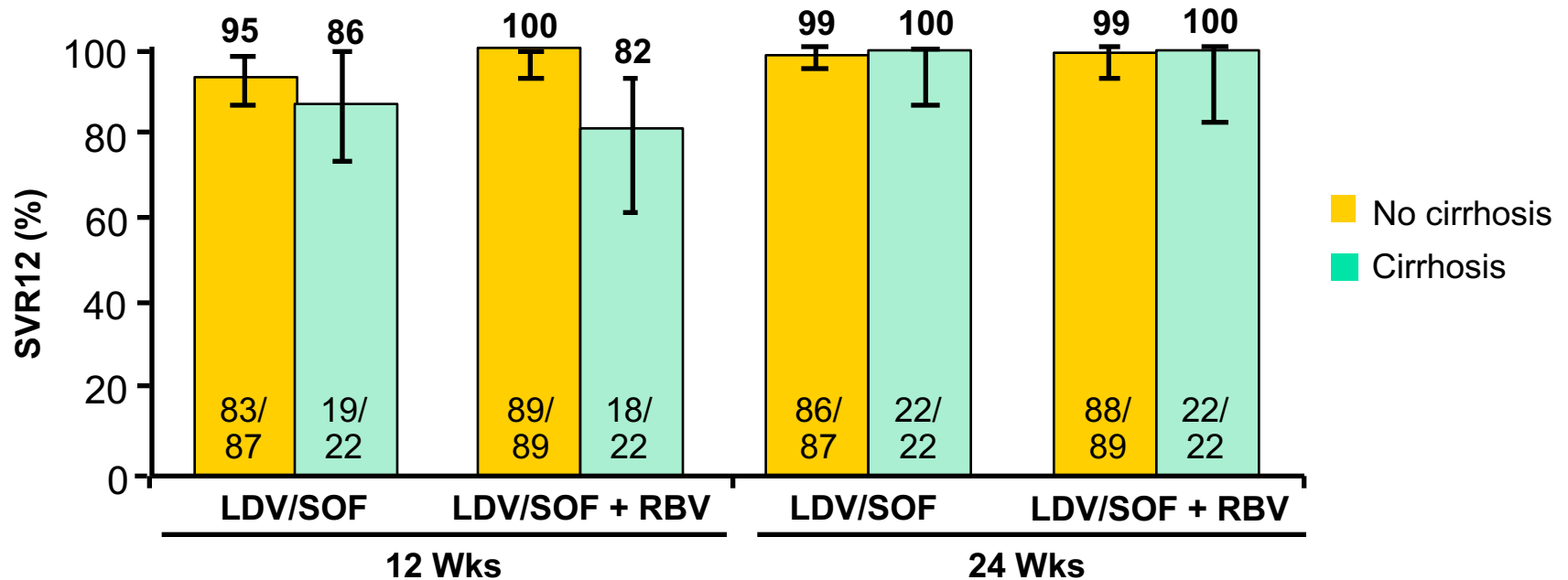


ION 1: SVR12 With 12 or 24 Wks SOF/LDV $\pm$ RBV in Tx-Naive Pts by Cirrhosis Status



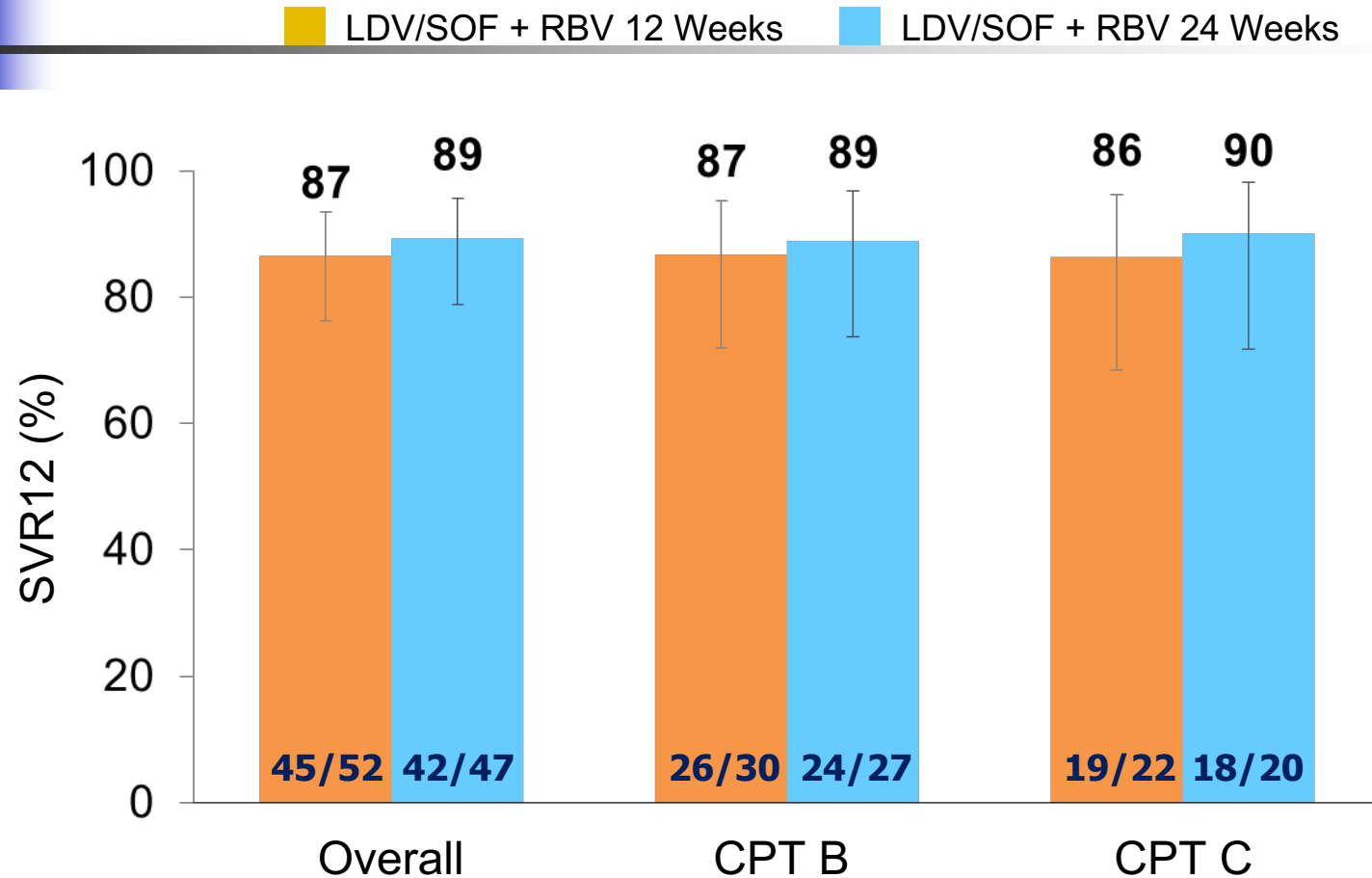
- SVR12 rates did not differ by GT1a vs GT1b in any treatment arm
- Virologic failure: 1 breakthrough in 24-wk SOF/LDV; 2 relapses (1 in 12-wk SOF/LDV, 1 in 24-wk SOF/LDV)
- 16% of patients had NS5A resistance-associated variants at baseline; 96% of these achieved SVR12

ION 2: SVR12 With 12 or 24 Wks of SOF/LDV $\pm$ RBV by Cirrhosis Status



- SVR12 rates were significantly lower in cirrhotic vs noncirrhotic patients in the pooled 12-wk arms

SOLAR-1: LDV/SOF + RBV in Decompensated Cirrhotics: Genotypes 1 and 4, Childs-Pugh B and C



Integrated Analysis: SVR12 by Treatment Regimen

513 Cirrhotics From Pooled Phase 2 and 3 LDV/SOF Studies of Genotype 1 (includes SIRIUS)

		Total	Treatment Naïve	Treatment Experienced
Overall SVR12		96%	98%	95%
	12 wk	95%	97%	94%
	24 wk	98%	99%	98%
	LDV/SOF	95%	96%	95%
	LDV/SOF + RBV	97%	99%	96%
	LDV/SOF 12 wk	92%	96%	90%
	LDV/SOF + RBV 12 wk	96%	98%	96%
	LDV/SOF 24 wk	98%	97%	98%
	LDV/SOF + RBV 24 wk	100%	100%	100%

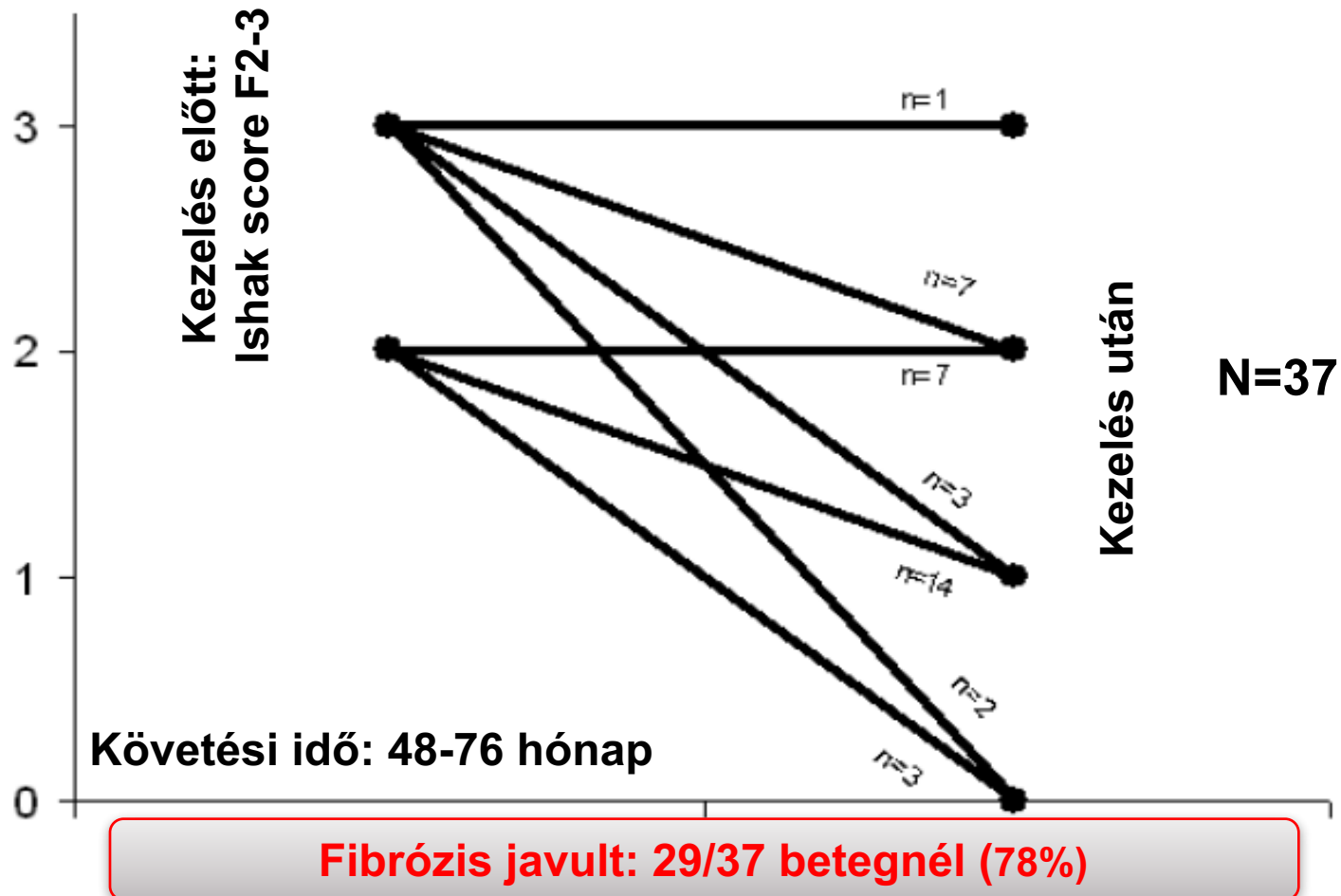
8090100

8090100

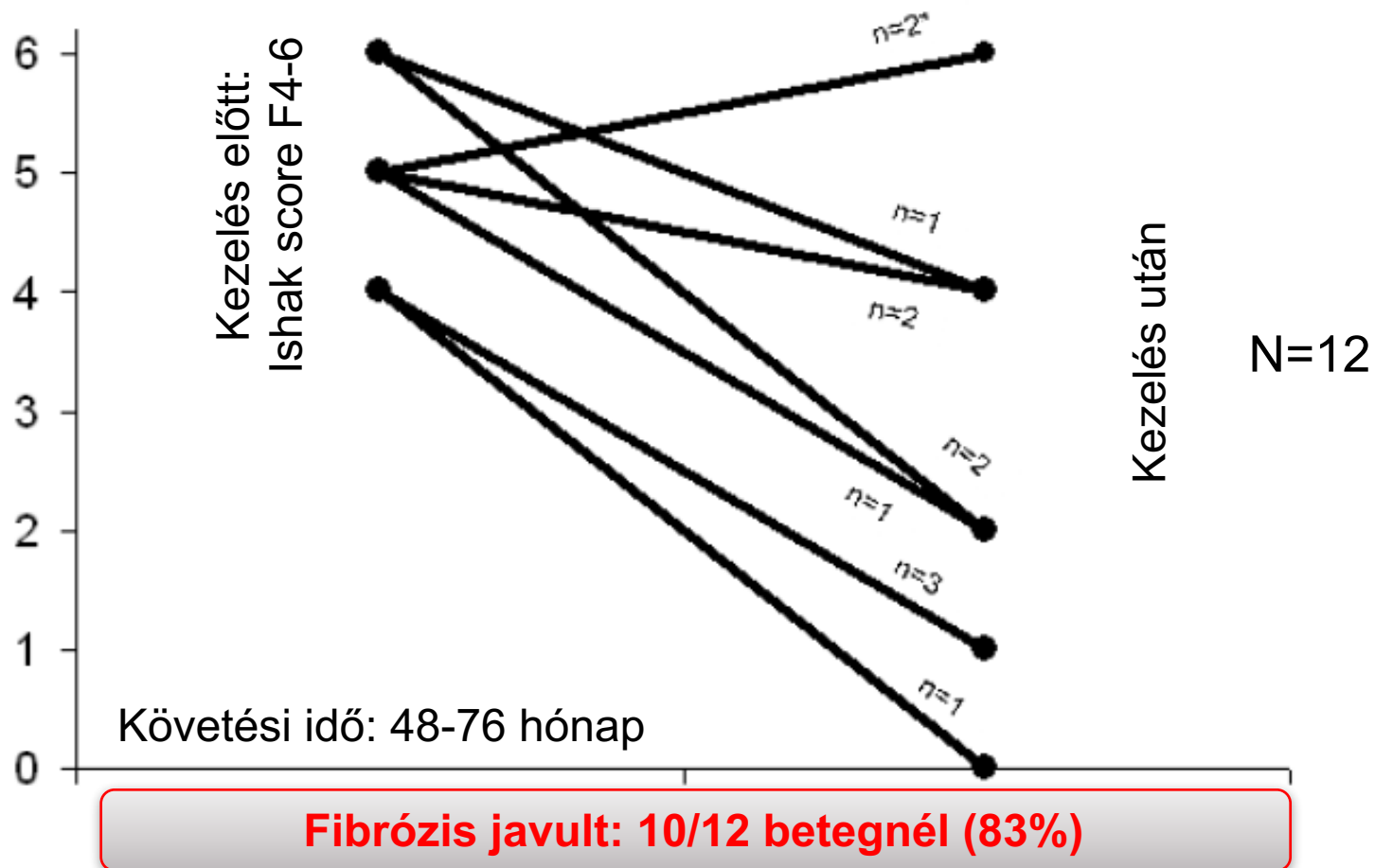
8090100

SVR12, %

Mérsékelt fibrózis regressziója HCV sikeres kezelését követően

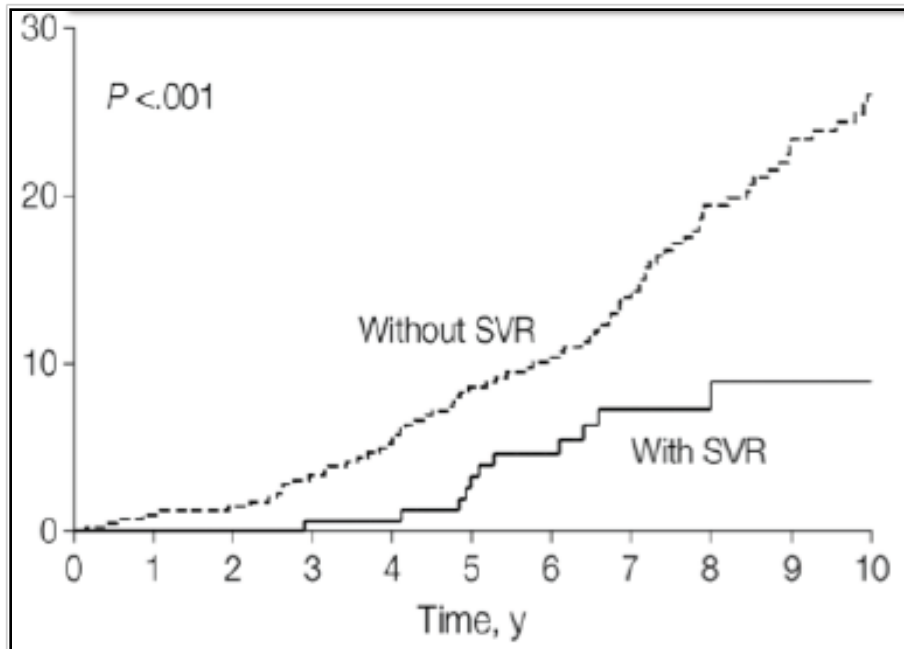


Előrehaladott fibrózis regressziója HCV sikeres kezelését követően

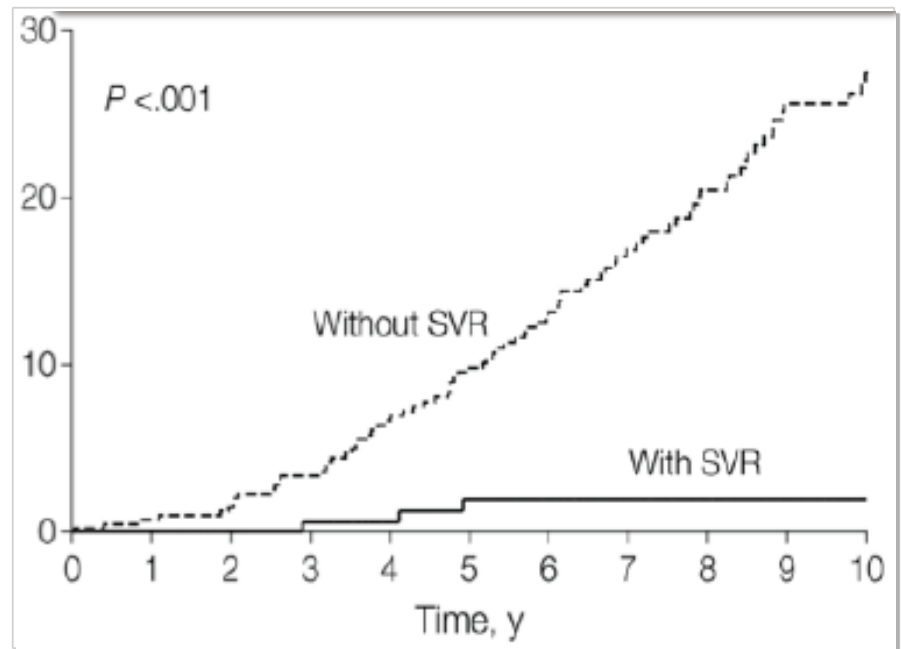


Mennyi időnk van cirrhotikus betegek esetén?

Összhalálozás

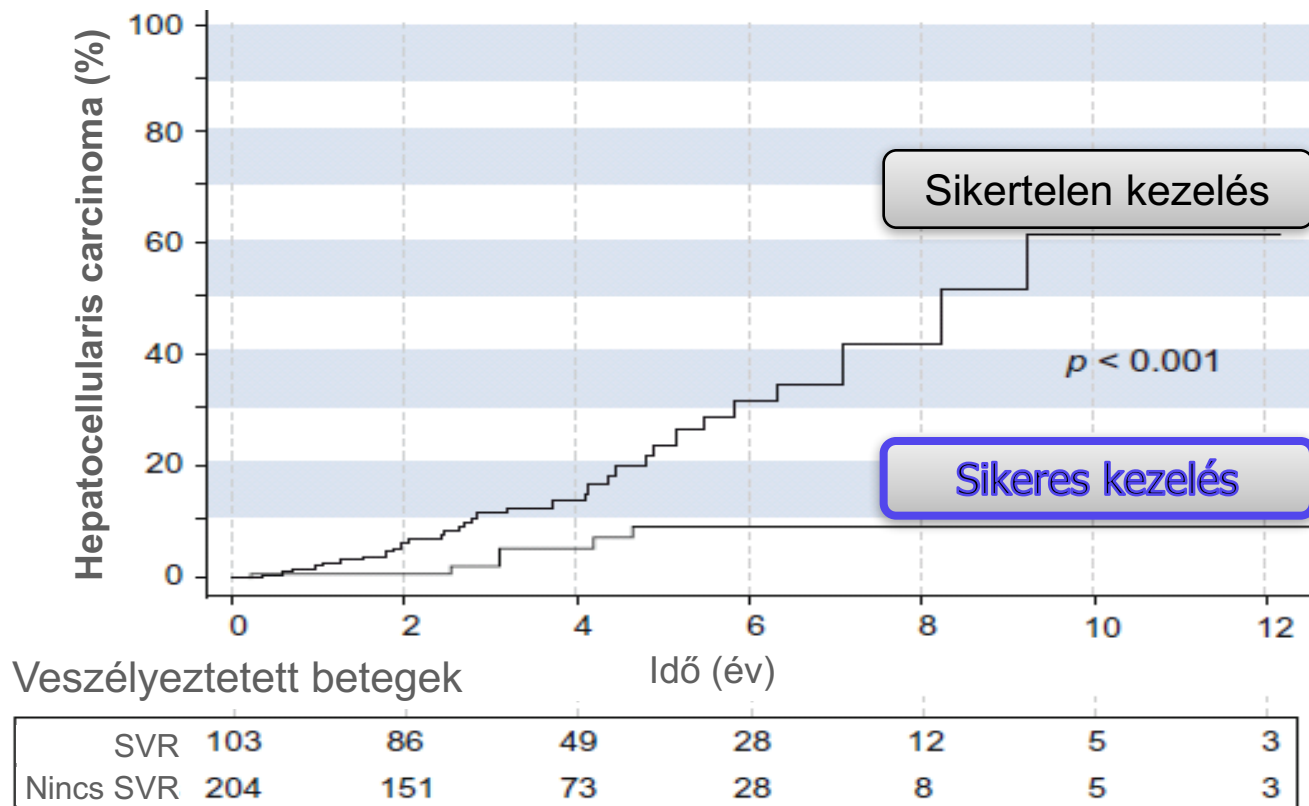


Májbetegséggel kapcsolatos halálozás



A HCV sikeres kezelésével megelőzhető a májrák

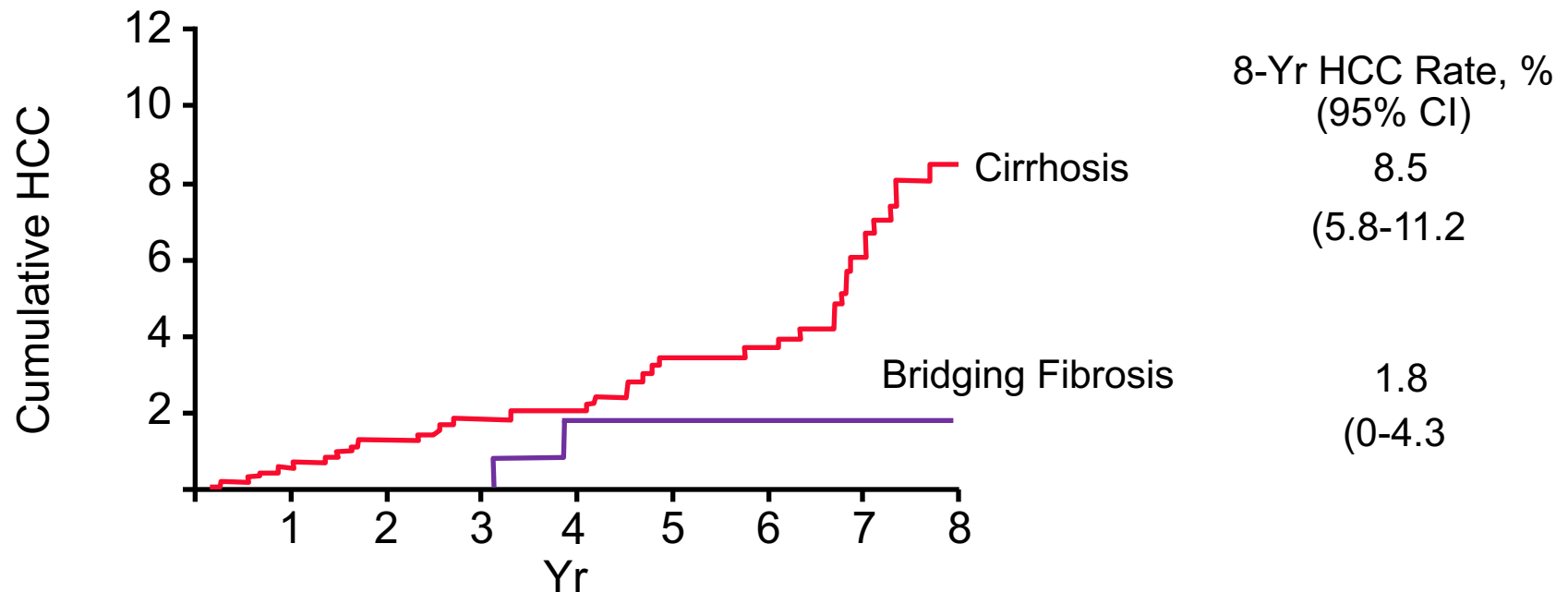
A májrák kumulatív gyakorisága HCV miatt
PegIFN+RBV-nel kezelt F3/F4 betegeknél



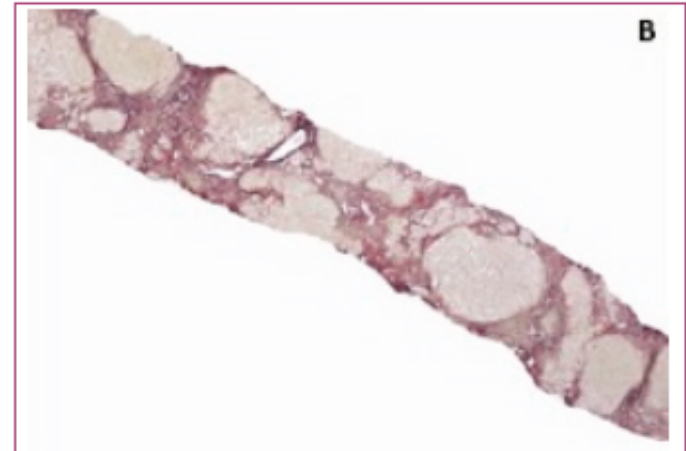
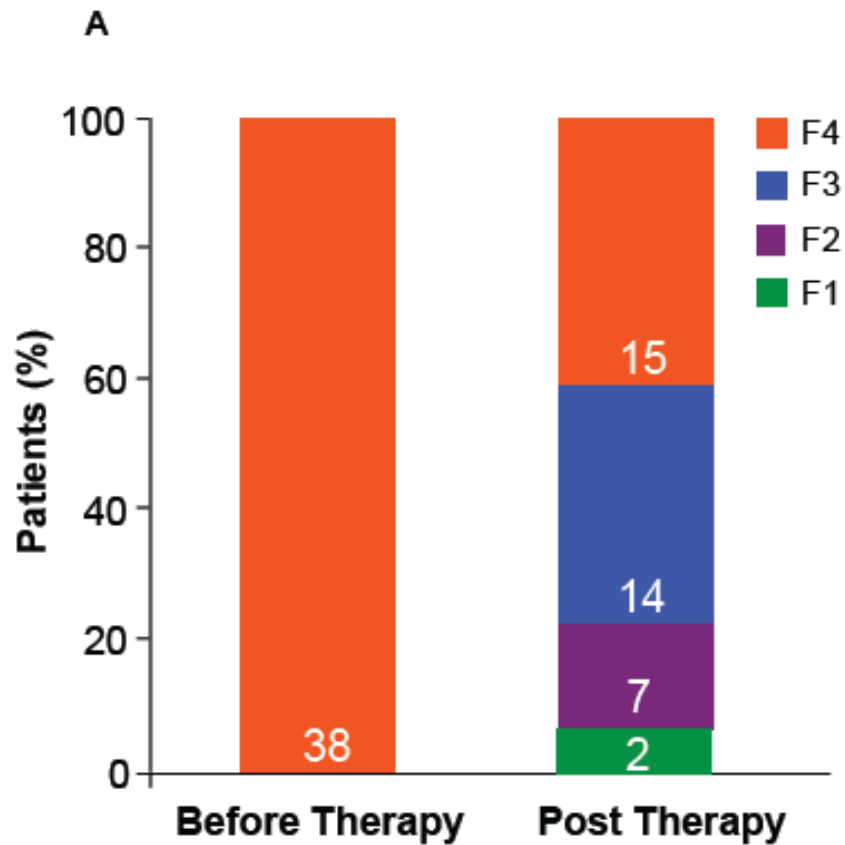
Meta-analysis: Risk of HCC in HCV Pts With Advanced Fibrosis Following SVR

1000 patients with bridging fibrosis or cirrhosis who achieved SVR following IFN-based HCV therapy followed for median of 5.7 yrs

Cirrhotics at greatest risk of HCC following SVR



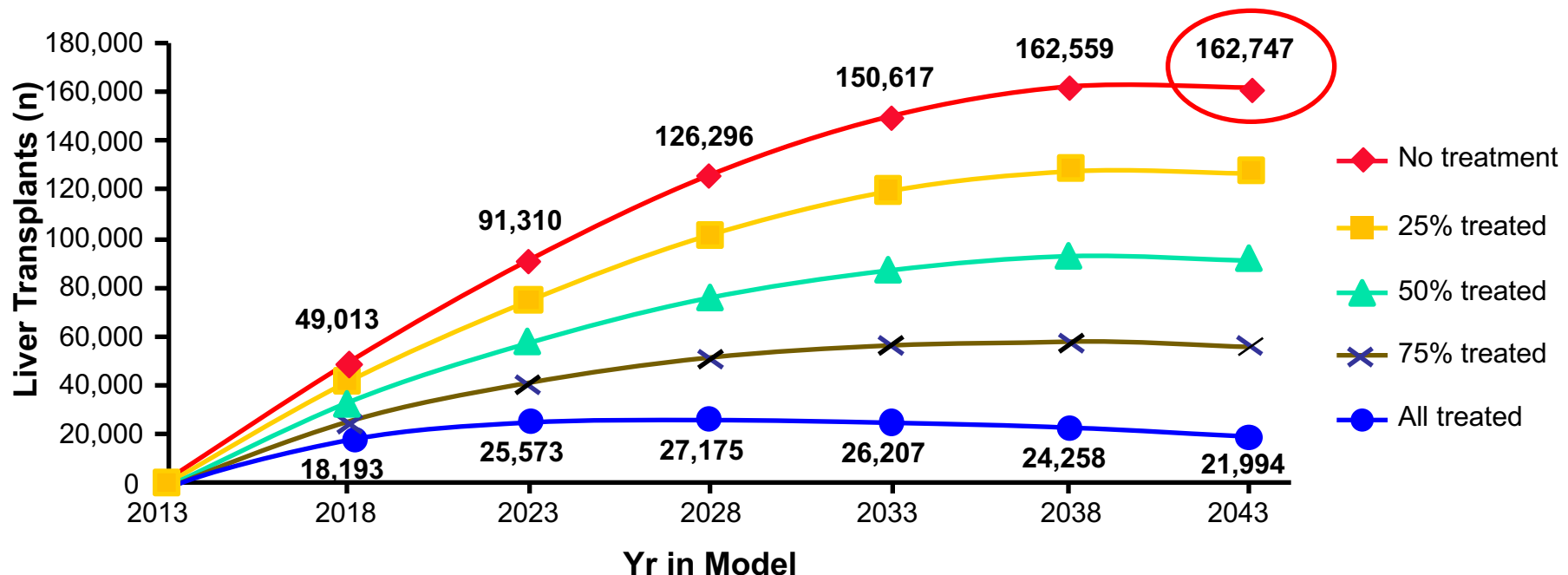
A fibrosis visszafordíthatónak látszik

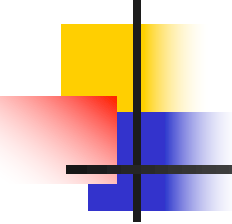


Birth Cohort Screening and DAA Tx Could Greatly Reduce HCV-Related Transplants

Markov model^[1] based on birth cohort developed to predict transplant rate^[2]

Assumptions in model: All stages of fibrosis treated at same rate; 90% response rate to new Tx; all pts with decompensated cirrhosis or HCC within Milan criteria considered potential transplant candidates





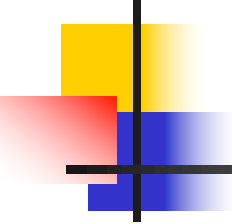
Összefoglalás

Gyógyítható betegség lett a krónikus C hepatitis az elmúlt 25 év alatt.

Az IFN-mentes kezelések hatékonyak, egyszerűek, rövidebbek, mellékhatásuk gyakorlatilag nincs.

Időben elkezdve megelőzhető a cirrhosis/HCC kialakulása.

Jelentősen csökkenthető a C cirrhosis hepatitis miatt végzett OLTx száma, és jól kezelhető a HCV rekurrencia.



Krónikus C vírus hepatitis

Cirrhosis hepatis nélkül a becsült 5 éves túlélési idő: kb. 85 %??????

A kockázat megítélésénél figyelembe kell venni:

Fertőzés kezdete

Életkor

Nem

Májbiopszia szövettani lelete

Májfunkciós próbák

Vírusszám, genotípus

Vírus elleni kezelés eredménye

Extra - hepatikus szövődmények

Gondozás (HCC)

Életmód, testsúly

Transient elastography (TE), FibroScan Shear wave elastográfia

gyors, egyszerű, nem invazív, ismételhető, nem igényel előkészítést

máj rugalmasságát méri („liver stiffness - LF”)

lökéshullám terjedési sebessége annál gyorsabb,
minél tömöttebb a májszövet, minél kifejezettebb a fibrózis

korrelál a májfibrózis mértékével

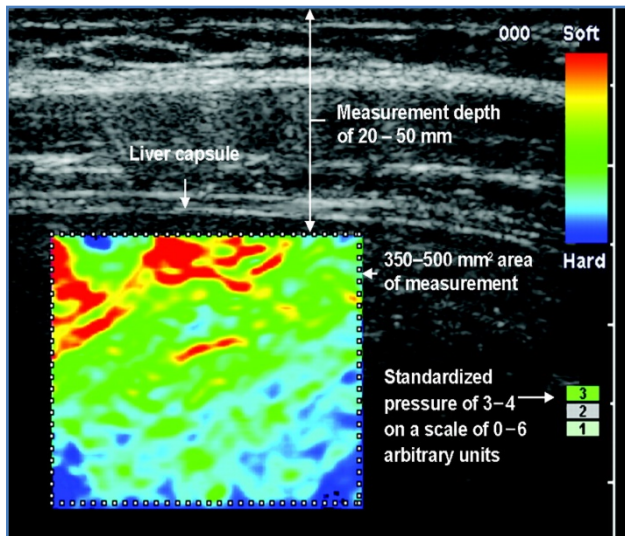
százszor nagyobb májszövetet jellemez, mint a májbiopszia



Elasztográfiás módszerek

Dinamikus, shear wave technika:

- Staticus/quasistaticus strain elastographia. Limitált irodalom.



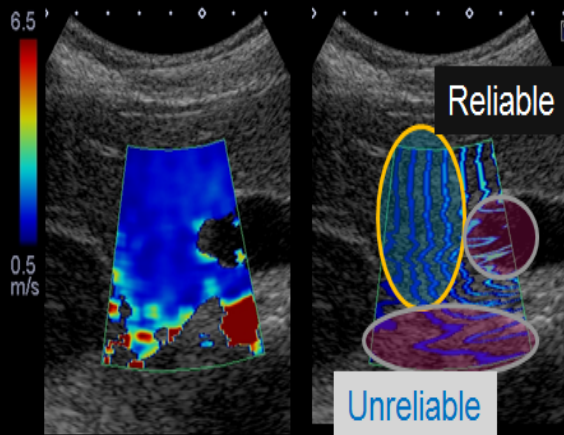
(M.Friedrich-Rust et al.
Am. J. Roentgenol. 2007.)

- Transiens elastographia (TE). Fibroscan (Echosens)
- Point shear wave (pSWE): VTTQ(Siemens), ElastPQ(Philips)
- **2D shear wave** (2DSWE):Supersonic Imagine, Siemens,Toshiba,GE. pSWE és 2DSWE akusztikus lökéshullámon alapuló képalkotást alkalmaz(ARFI)
- MR elasztográfia

R.G.Barr et al Radiology 2015.
Elastography Assessment of Liver Fibrosis:
Society of Radiologists in Ultrasound
Consensus Conference Statement

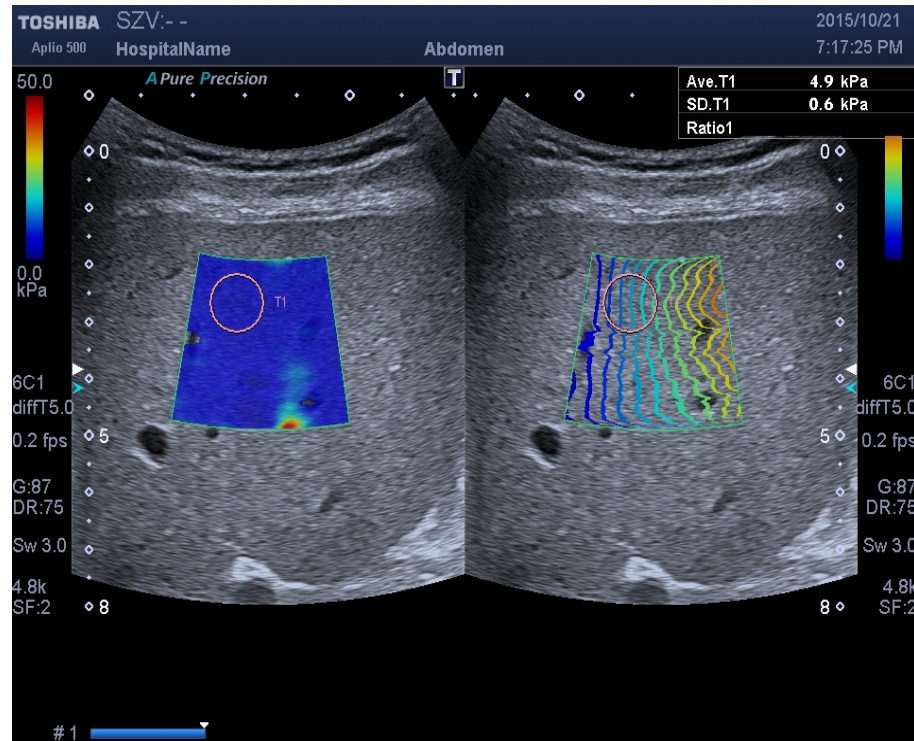
Egészséges máj

Propagation mode



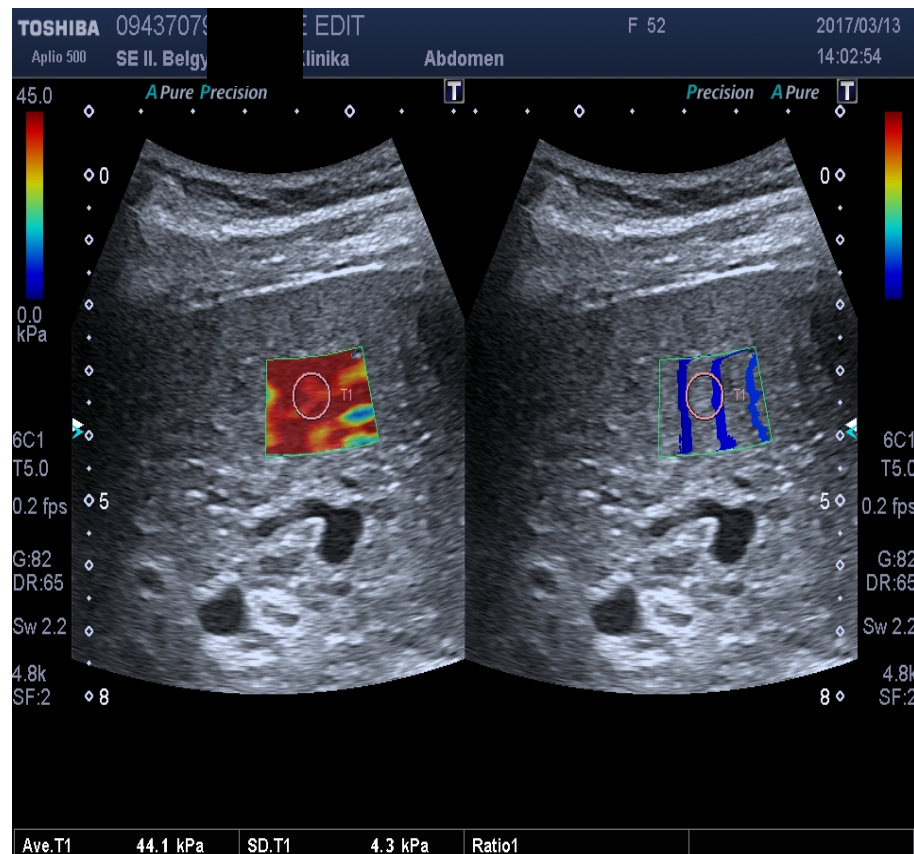
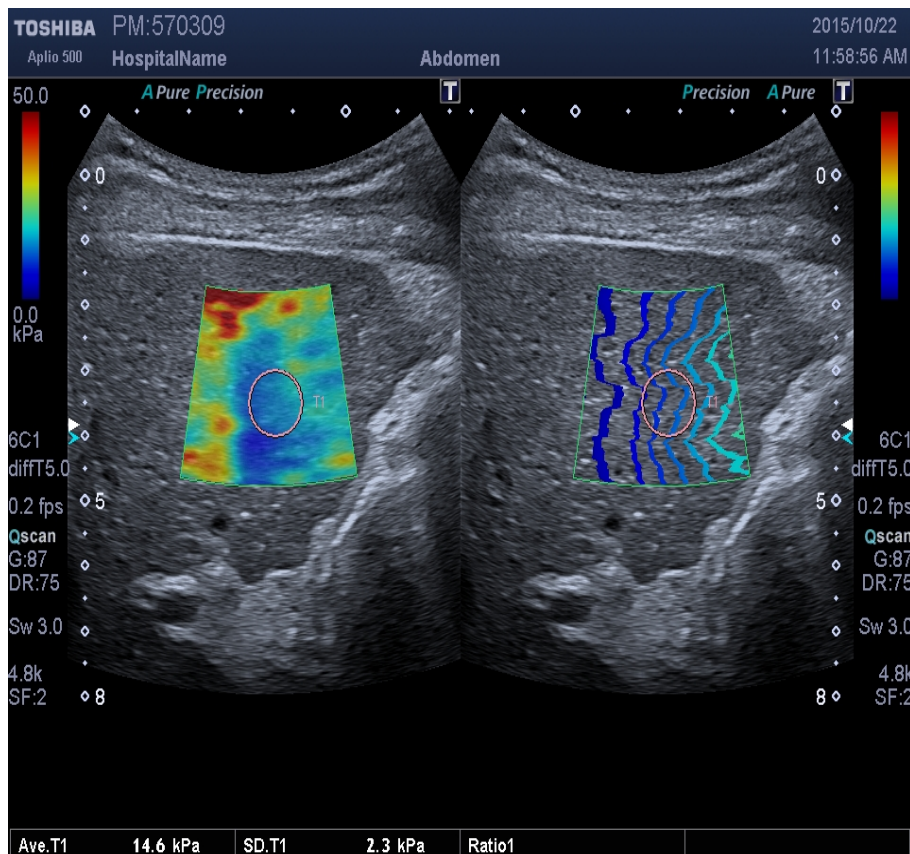
- Shear wave speed is not color-mapped when the reliability is judged to be low.
- The propagation display provides visual information about the reliability of shear wave speed at each point.

Színkódolt 2DSWE kép+propagation mode (quality indicator): osztott kép
Párhuzamos vonalak, constans vonalak közti távolság! Megbízható mérés. Nagy ROI.



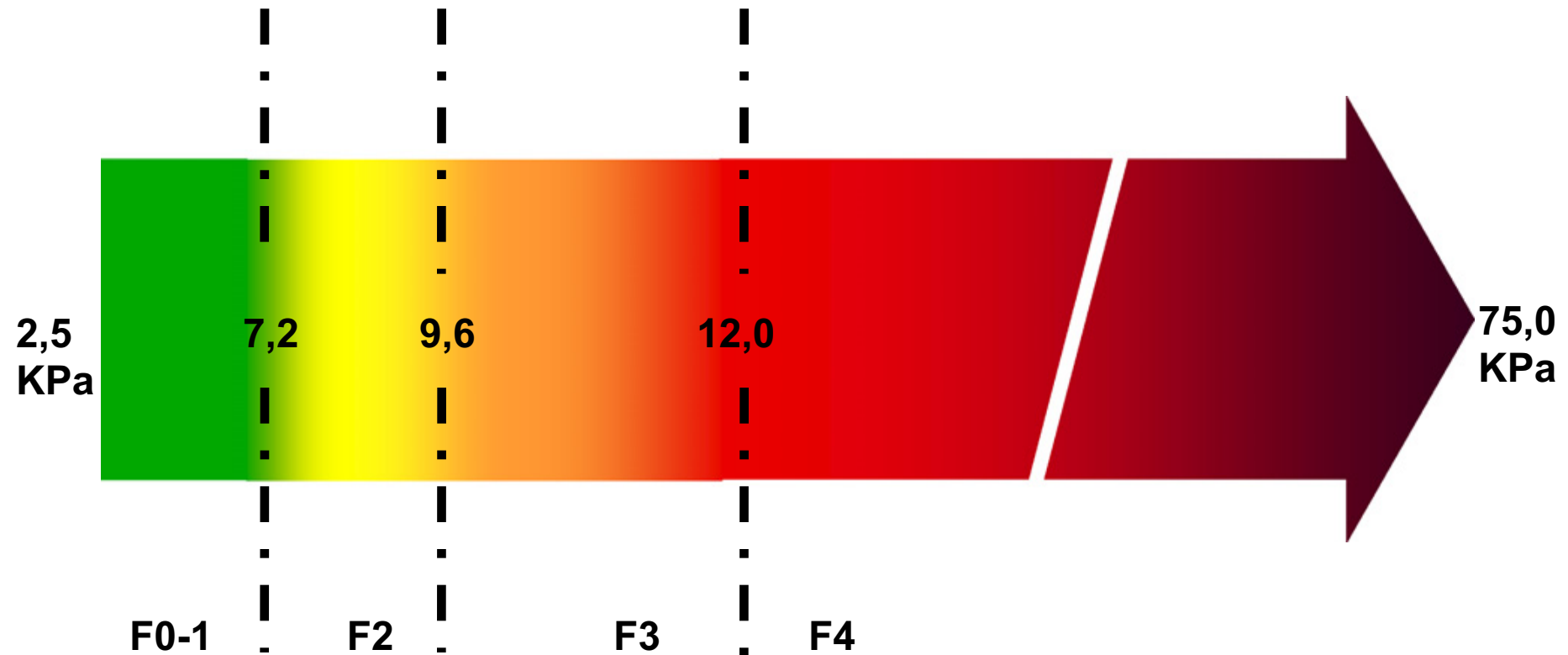
		Speed[m/s]		Elasticity[kPa]		Depth[cm]	Comment
		Average	SD	Average	SD		
1		1.19	0.07	4.1	0.6	3.7	
2		1.35	0.12	5.4	1.0	2.9	
3		1.53	0.10	6.9	0.9	2.7	
4		1.58	0.13	7.4	1.3	3.4	
5		1.39	0.09	5.7	0.7	3.3	
6		1.45	0.18	6.3	1.7	2.7	
7		1.40	0.08	5.8	0.7	3.0	
8		1.50	0.11	6.6	1.0	3.2	
9		1.26	0.09	4.6	0.7	3.2	
10		1.39	0.07	5.6	0.6	2.9	
11		1.29	0.07	4.9	0.6	2.7	
12		1.36	0.09	5.4	0.8	3.3	
Mean		1.39		5.7			
SD		0.11		0.9			
Median		1.39		5.7			
IQR		0.16		1.3			

Cirrhosis hepatis, mérések



Distorsio, megnövekedett vonalközi távolság

LS eredmények (KPa) értékelése cut-off értékek CHC-ben





Cirrhosis klinikai osztályozás (Child-Pugh)

Pont	Bilirubin μmol/l	Albumin g/l	Prothrombin INR	Encephalo- pathia	Ascites
1	< 34	> 35	< 1.7	Nincs	Nincs
2	34 – 51	28 – 35	1.7 – 2.3	1 – 2	Enyhe
3	> 51	<28	> 2.3	3 – 4	Közepesen Súlyos

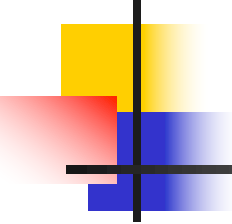
Child-Pugh A: össz pont 5 – 6 (kompenzált)

Child-Pugh B: össz pont 7 – 9 (dekompenzált)

Child-Pugh C: össz pont 10-15 (súlyosan dekompenzált)

Model of End-stage Liver Disease

MELD score



$$\begin{aligned} \text{MELD Score} = & 10 * (0.957 * \ln(\text{Serum Cr}/88,4) + 0.378 * \\ & \ln(\text{Serum Bilirubin}/17) + 1.120 * \\ & \ln(\text{INR}) + 0.643) \end{aligned}$$

Az egészségkárosodás értékelése májbetegségekben

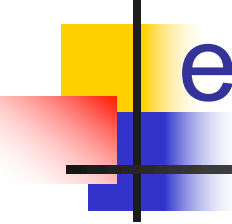
	Az össz-szervezeti egészségkárosodás %-os értékelése			
	0-10 %	11-25 %	26-55 %	56-79 %
Kórelőzmény	Tünetmentes perzisztáló májbetegség. Ascites, sárgaság, varixvérzés 3 éven belül nem fordult elő	Tünetmentes krónikus májbetegség. Ascites, sárgaság, varixvérzés egy éven belül nem fordult elő	Progresszív krónikus májbetegség. Ascites, sárgaság, varixvérzés egy éven belül. Károsodott tápláltsági állapot	Progresszív krónikus májbetegség, perzisztens sárgaság, ascites, varix vérzés jeleivel. Jelentős alultápláltság
Objektív vizsgálatokkal kimutatható eltérések	Enyhe májfunkciós eltérések (bi, ALT**, AST *** < 2x normális érték) Pozitív vírus ellenanyag titer FibroScan, Elastográfia: kevesebb, mint 9,6 kPa és Knodell: F0-F1 Ishak: F0-F1	Mérsékelt májfunkciós eltérések (bi, ALT, AST > 2x normális érték) Képzőképző módszerekkel mérsékelt májkárosodás. Pozitív vírus ellenanyag titer FibroScan, Elastográfia: kevesebb/egyenlő, mint 9,6 kPa Májbiopszia: Metavir és Knodell: F2-F2 Ishak: F2	Jelentős májfunkciós eltérések Képzőképző módszerekkel súlyos májkárosodás, portális hipertensio, ascites jelei, varixok jelenléte Vírus PCR **** pozitív FibroScan, Elastográfia: több, mint 9,6 kPa Májbiopszia: Metavir és Knodell: F3-F4 Ishak: F3-F4	Súlyos vagy irreverzibilis májkárosodás laboratóriumi, fizikális és képzőképzői jelei. Hepatorenalis szindróma Vírus PCR pozitív FibroScan: több, mint 20 kPa Májbiopszia: Metavir és Knodell: F4 Ishak: F5-F6

Az egészségkárosodás értékelése májbetegségekben

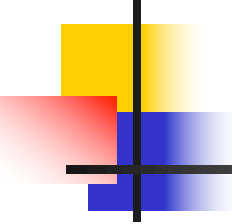
	Az össz-szervezeti egészségkárosodás %-os értékelése			
	0-10 %	11-25 %	26-55 %	56-79 %
Diéta, gyógyszeres kezelés szükségessége, eredményessége	Nem szükséges	Folyamatos gyógyszeres (nem interferon és DAA alapú) és/vagy diétás kezelés	Folyamatos gyógyszeres és/vagy diétás kezelés ellenére is progrediáló betegség Interferon alapú vagy DAA vírus elleni kezelés	Folyamatos gyógyszeres és/ vagy diétás kezelés ellenére is progrediáló betegség DAA vírus elleni kezelés
Encephalopathia	Nincs	Nincs	Intermittáló	Tartós encephalopathiás tünetek

- Fennálló pszichés, és/vagy egyéb (pajzsmirigy ízület stb.) károsodások esetén a megfelelő százalékos károsodás értékkel kombinálandó. Vascularis és parenchimás dekompenzáció esetén átmeneti időre ÖEK 80 % felett
- ** Alanin aminotransferase *** Aspartate aminotransferase **** Virus-polimeráz láncreakció

Biztosítás orvostani elmélet: kockázat elbírálás







Formai elbírálás

Ajánlat

Egészségi nyilatkozat

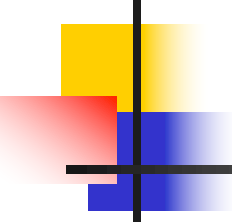
Biztosítási összeg

Életkor

vizsgáló orvosi jelentés

orvos szakértői vélemény

zárójelentés (leletek,
szövettan)



Tartalmi elbírálás

Társasági szintű döntés

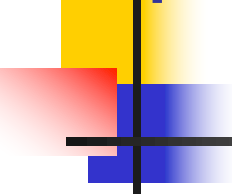
Normális kockázat

Speciális feltételek

Elutasítás

Döntést befolyásoló tényezők: biztosítási
termék, szerződés hossza, összege

Speciális feltételek, extrakockázatok



- koremelés
- tartamcsökkentés
- lépcsőztetés
- időleges elutasítás
- meglévő betegségek kizárása

Köszönöm a
figyelmet.

