

Csendes eltolódás: magyarországi betegek hepatitis C-vírus-típus és -szubtípus három évtized alatti változásának elemzése (1996–2026)

Gervain Judit dr.¹ ■ Szakasits-Bardon Linda
Bakiné Hodovánszky Erika ■ Szabóné Barta Katalin

Fejér Vármegyei Szent György Egyetemi Oktató Kórház,
Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Laboratóriumi Medicina Intézet,
Molekuláris Diagnosztikai Oktató Laboratóriuma, Székesfehérvár

Bevezetés: A hepatitis C-vírus (HCV) nagy szerkezeti variabilitást mutat. Jelenleg 8 genotípusát és 93 szubtípusát különböztetjük meg. Ezek eloszlása földrajzi régióként, etnikumonként és kockázati csoportonként változik. Magyarországon 1992 óta szűrjük a HCV-fertőzött betegeket. Molekuláris Diagnosztikai Laboratóriumunkban a szerotípus-meghatározást 1996-tól, a genotípus- és szubtípusvizsgálatokat 2000-től végezzük országos szinten.

Célkitűzés: Országos betegminta (n = 9067) genotípus/szubtípus megoszlásának analízisa a betegek életkora, nemi megoszlása és a magyarországi régiókon belüli előfordulása alapján, illetve három évtized alatti változásuk elemzése (1996–2026).

Módszerek: Szerotípus-meghatározás 1996–1999 között (n = 175). Genotípus-vizsgálat 2000–2016 között hibridizációval (n = 4844), 2016 óta 'real-time' PCR-módszerrel (n = 4223).

Eredmények: A hazai betegekben a vizsgált időszak alatt változatlanul a GT1b volt a domináns, de aránya idővel csökkent a GT1a-hoz és GT3-hoz képest. Az életkori megoszlásban a fiatalabb férfiaknál (<40 év) és az idősebb nőknél (>60 év) találtuk a legnagyobb számú pozitív beteget. A 40 év alatti életkor statisztikailag szignifikáns kapcsolatot mutatott a GT3 és a többi, nem-GT1b genotípus előfordulásával. Régiós bontásban a Délkeleti régióban igazolódott a legtöbb GT3, az Északkeleti régióban a többi, nem-GT1b genotípus fordult elő a legnagyobb arányban.

Következtetés: Nemzetközi eredményekhez hasonlóan hazai adatok is igazolják a genotípus/szubtípus arányok folyamatos változását. Főleg a migráció, az utazás és az egyre gyakoribb intravénás droghasználat növeli a vírus genetikai diverzitását. A genotípus-monitorozás segíti a ritkább altípusok korai felismerését, a váratlan terápiás kimenetelek értelmezését és célzott járványügyi vizsgálat indítását. Indirekt módon utalnak a lakosság magatartásbeli szokásaira és mutatják a fertőződési utakat. Ismeretük szükséges a relapsus vagy reinfekció elkülönítésére.

Orv Hetil. 2026; 167(33): 1318–1323.

Kulcsszavak: hepatitis C-vírus, genotípus, szubtípus, hibridizáció, valós idejű reverztranszkripció polimeráz-láncreakció

Silent shift: changes in the types and subtypes of hepatitis C virus in Hungarian patients over three decades (1996–2026)

Introduction: Hepatitis C virus (HCV) shows great structural variability. Currently, it has 8 genotypes and 93 subtypes with differing distributions according to geographical regions, ethnicities, and risk groups. In Hungary, HCV infections have been screened since 1992. In our Molecular Diagnostic Laboratory, we have been conducting HCV serotyping since 1996 and genotype and subtype analyses since 2000, both with national coverage.

Objective: To analyse the genotype and subtype distributions of our national sample (n = 9067) according to age, sex, geographical region, and their evolution over three decades (1996–2026).

Methods: Serotyping was carried out between 1996–1999 (n = 175) followed by genotyping with hybridization between 2000–2016 (n = 4844) and with real-time PCR since 2016 (n = 4223).

Results: Over the three decades, GT1b remained the dominant subtype in Hungary, but its relative frequency diminished in comparison to GT1a and GT3. Overall prevalence was the highest among younger males (<40 years) and older females (>60 years). Age under 40 years showed statistically significant association with increased prevalence of

GT3 and non-GT1b genotypes. GT3 was the most common in the Southwest region, while non-GT1b was the most frequent in the Northeast region.

Discussion: Similarly to international findings, our results confirm a continuous change in the genotype/subtype distribution of HCV in Hungary, too. The observed increase in genetical diversity is linked to migration, travelling and the increasing frequency of intravenous drug use. Genotype monitoring of HCV, therefore, remains important for the early detection of rare subtypes, interpretation of unexpected therapeutic outcomes, and directed epidemiological investigations. It also supports the indirect monitoring of changes in population lifestyle factors and infection routes. Relevant information is necessary for the differentiation of relapse from reinfection.

Keywords: hepatitis C virus, genotype, subtype, hybridization, real-time reverse-transcription polymerase chain reaction

Gervain J, Szakasits-Bardon L, Bakiné Hodovánszky E, Szabóné Barta K. [Silent shift: changes in the types and subtypes of hepatitis C virus in Hungarian patients over three decades (1996–2026)]. *Orv Hetil.* 2026; 167(33): 1318–1323.

(Beérkezett: 2026. május 2.; elfogadva: 2026. május 27.)

Rövidítések

CE = (Conformité Européenne) európai megfelelőség; DAA = (direct-acting antiviral agent) direkt ható antivirális szer; EASL = (European Association for the Study of the Liver) Európai Májkutató Társaság; GT = genotípus; HCV = hepatitis C-vírus; IVD = *in vitro* diagnosztikai orvostechikai eszköz; NS = nem strukturális; RNS = ribonukleinsav; RT-PCR = (reverse-transcription polymerase chain reaction) valós idejű reverztranszkripció polimeráz-láncreakció; UTR = (untranslated region) nem transzlálódó régió

Az 1989. év a jelenkori hepatológia fontos mérföldköve. Ekkor sikerült azonosítani az addig non-A-, non-B-hepatitisnek nevezett kórkép kórokozóját, a hepatitis C-vírust (HCV) [1]. Az eltelt évtizedekben feltárták a vírus szerkezetét, tisztázták a fertőzés patomechanizmusát, szenzitív molekuláris diagnosztikai tesztekkel a betegség a fertőzés korai szakában kimutatható lett, a jelenleg rendelkezésre álló tablettás gyógyszerekkel pedig a krónikus C-hepatitis ma már gyógyítható betegség.

Vírusszerkezet

A HCV a Flaviviridae családba tartozó humán patogén, vér útján fertőz, krónikus hepatitist, májcirrhosist okoz, ennek talaján gyakran hepatocellularis carcinoma alakul ki. Genomja egyszálú pozitív polaritású, 9,6 kb RNS-molekula, amely 9400 nukleotidból és lipidborítékból áll, két végén 1-1 át nem íródó régió található: 5' UTR, 3' UTR. 3010–3030 aminosavból álló polipeptid kódot, amelyet gazdaszövet és virális proteázok „strukturális” (core, E1, E2) és „nem strukturális” (p7, NS2, NS3, NS4A/B, NS5A, NS5B) fehérjékre hasítanak. Az utóbbiak enzimaktivitással rendelkeznek, kiemelt szerepük

van a vírus szaporodásában, ezért az antivirális terápia célpontjai.

A HCV-genom szerkezet gyors variabilitása, mutációja miatt nagy genetikai diverzitást mutat. A genotípusokhoz tartozó törzsek nukleotidpozíciójukban 30–32%-ban, az azonos genotípusba tartozó szubtypusok 10–23%-ban különböznek. Földrajzi megoszlásuk régiókra jellemző: a GT2 Nyugat-Afrikában, a GT4 Közép- és Kelet-Afrikában és a Közel-Keleten, a GT5 Dél-Afrikában, a GT6 Délkelet-Ázsiában, valamint az ezekből a régiókból a nyugati világba települt migráns populációkban endemikus. Az újabban felfedezett GT7-et Kongóból és Ugandából származó egyéneknél, a GT8-at Indiában született, Kanadában és Ausztráliában élő betegekből izolálták [2–4].

A kezelést végző centrumok számára a speciális szerológiai és molekuláris vizsgálatokat 1992 és 2008 között Molekuláris Diagnosztikai Laboratóriumunk biztosította. 2009-től a Szent László Kórháznak (a jelenlegi Délpesti Centrumkórház), 2013 óta a Semmelweis Egyetem Sebészeti, Transzplantációs és Gasztroenterológiai Klinikájának a Laboratóriumával együtt azonos szenzitivitású CE-IVD minősítésű tesztekkel és műszerekkel végezzük a terápiás és diagnosztikai protokollokban előírt vizsgálatokat [5]. Közleményünkben az 1996 és 2026 között végzett szero- és genotípus-eredményeink adatait mutatjuk be, amelyeket az alábbi szempontok szerint analizáltunk:

1. módszerek szerint: szerotípusok, genotípusok: hibridizációs és 'real-time' RT-PCR;
2. 1996 és 1999 között a HCV-szerotípus-megoszlás vizsgálata;
3. a HCV genotípus/szubtypus megoszlás vizsgálata 2000 és 2026. 01. 31. között a betegek életkora, neme és az országon belüli területi megoszlás alapján.

Módszerek

Szerotípus-meghatározás

1996–1999 között végeztük 'plate-enzyme immunoassay' módszerrel, amely a HCV NS4-régiója elleni ellenanyag-vizsgálaton alapul („HCV Serotyping 1–6 Assay”, Murex, Abbott teszt; Abbott Park, IL, USA). A vírus 6 fő típusát tudtuk differenciálni, hátránya, hogy szubtípus meghatározására nem alkalmas. Immunhiányos betegekben, alacsony HCV-ellenanyag-szintnél, hemodializáltaknál vagy blokkoló fehérjék jelenlétekor nem kaptunk eredményt. Előnye, hogy gyógyult HCV-RNS-negatív egyéneknél is meg tudtuk határozni utólag a fertőzést okozó vírus típusát.

Szerotípus-eredmények: (n = 175) GT1: 75%, GT2: 2%, GT3: 1%, GT4: 2%, kevert típus: 8%, nem tipizálható: 4,5%, nem adott reakciót: 7,5%. Nemi megoszlás: nő: 83, férfi 92.

Genotípus-meghatározás

A módszer a molekuláris diagnosztika fejlődését követve egyre érzékenyebb és pontosabb. 2000–2006 között reverzhibridizációs módszerekkel vizsgáltunk, amely a vírusnukleinsav 5' UTR + core régiójának szerkezete alapján 6 fő genotípus és a–b szubtípusok között differenciált. 2016 óta a cobas HCV GT (cobas 4800; Roche, Bázél, Svájc) automatizált 'real-time' PCR-módszerrel végezzük a meghatározásokat. Az analízis alapja az 5' UTR + core + NS5B régió vizsgálata, differenciál az 1–6 genotípusok és az 1a/1b szubtípusok között (1. ábra). A teszt pontossága genotípusokra 99,7%, szubtípusokra 100%. A genotípus-kimutathatóság alsó vírusszámhatára: GT1–GT2: 50 IU/ml, GT1a; 1b; 3; 4; 6: 125 IU/ml, GT5: 500 IU/ml [6].

Magyarországi régiók szerinti genotípus-megoszlás

Magyarország területét önkényesen 4 + Budapest régiókra bontottuk:

- Budapest és környéke: a Semmelweis Egyetem Sebészeti, Transzplantációs és Gasztroenterológiai Klinika, Honvédkórház, Szent János Kórház, Uzsoki Kórház, Szent László Kórház, Kistarcsa.
- Észak-dunántúli régió: Győr, Ajka, Mosonmagyaróvár, Sopron, Szombathely, Tatabánya, Székesfehérvár.
- Dél-dunántúli régió: Pécs, Kaposvár, Szekszárd, Zalaegerszeg.
- Északkeleti régió: Debrecen – Kenézy Kórház, Miskolc, Eger, Szolnok, Nyiregyháza, Balassagyarmat.
- Délkeleti régió: Szeged, Békéscsaba, Gyula, Kecskemét.

Eredmények

A 2000 és 2026. január közötti időszakban összesen 9067 HCV genotípus/szubtípus vizsgálatot végeztünk: 2000–2015 között hibridizációs (53,4%), 2016-tól 'real-time' RT-PCR/cobas 4800 módszerrel (46,6%) (1. táblázat). Az utóbbi technológiával egyszeres, tisztább genotípus-eredményeket kapunk.

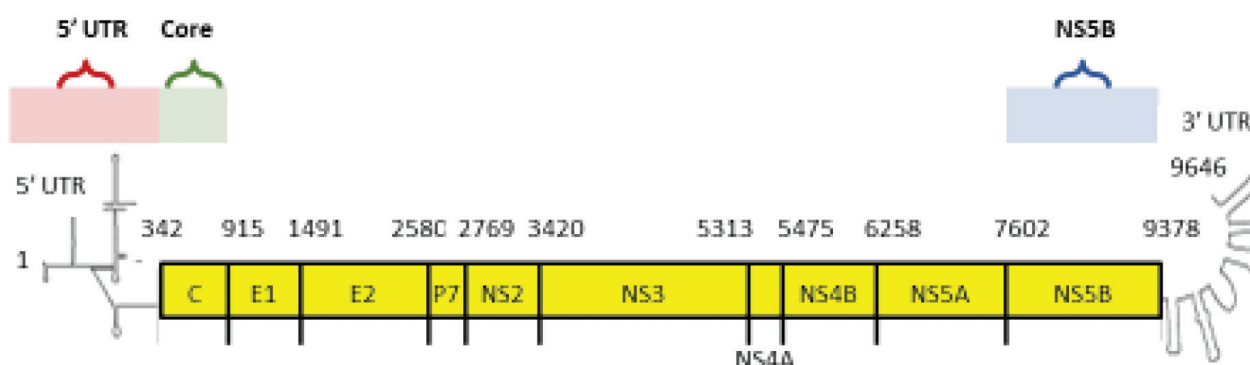
1. táblázat | Mintaszámok vizsgálati módszer szerinti megoszlásban (n = 9067)

Időszak (év)	Vizsgálati módszer	Minta-szám	Arány (%)
2000–2015	Hibridizáció	4844	53,4
2016–2026. 01.	'Real-time' PCR/cobas 4800	4223	46,6
Összesen		9067	100,0

PCR = polimeráz-láncreakció

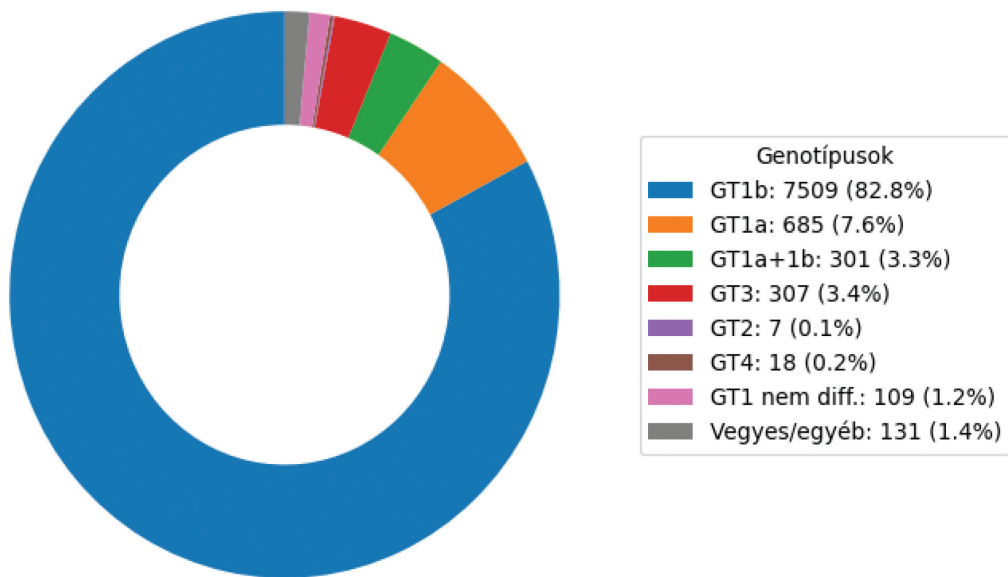
5'UTR: 2, 3, 6 genotípusok
Core régió: 1, 4, 5 genotípusok

NS5B régió: 1/a és 1/b szubtípusok

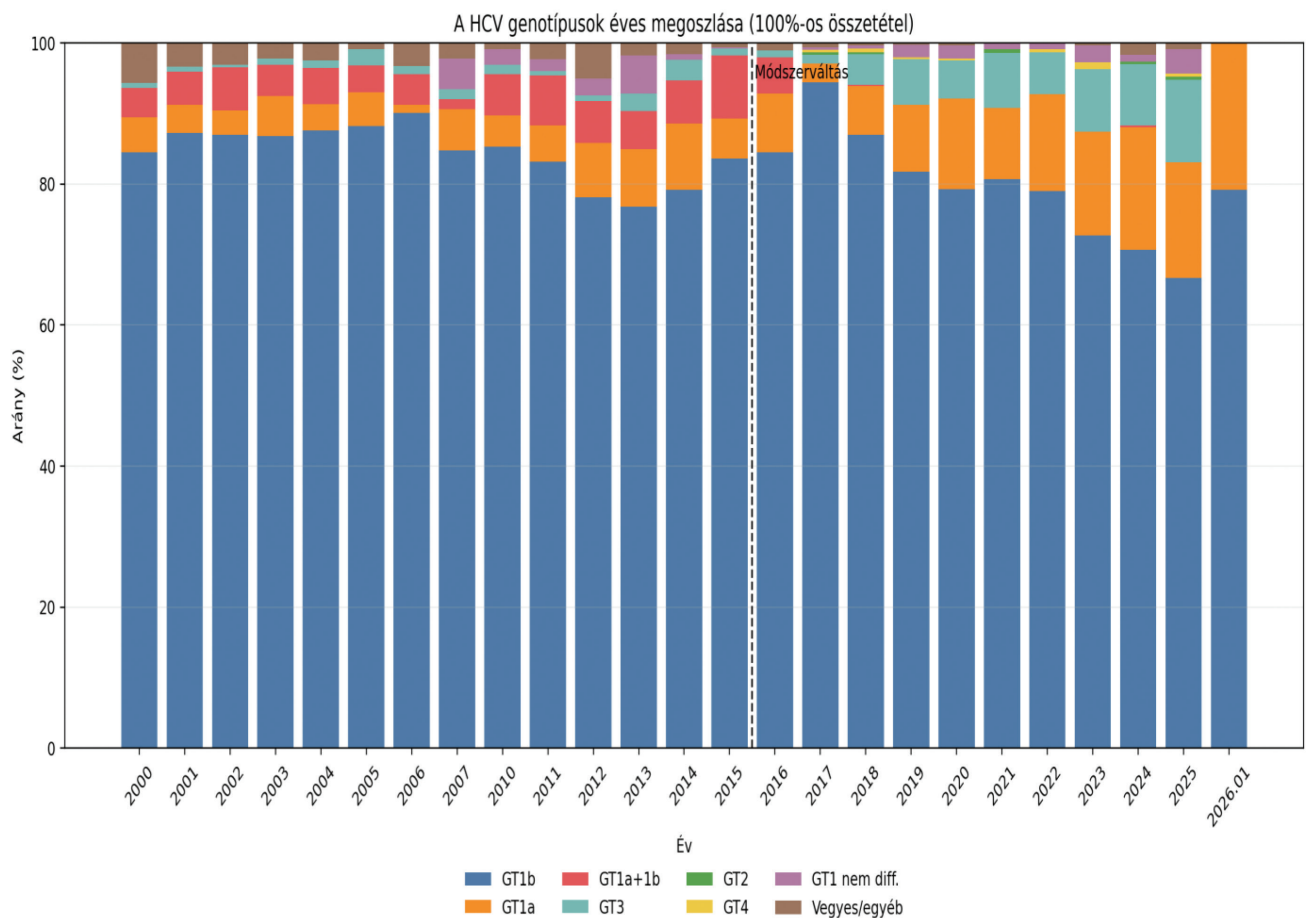


1. ábra | A HCV-genotípusok és szubtípusok 'real-time' RT-PCR módszerrel történő meghatározásának molekuláris alapja (cobas HCV 4800 System, Roche)
HCV = hepatitis C-vírus; RT-PCR = valós idejű reverztranszkripció polimeráz-láncreakció

Genotípus-összetétel 2000–2026.01 (n=9067)

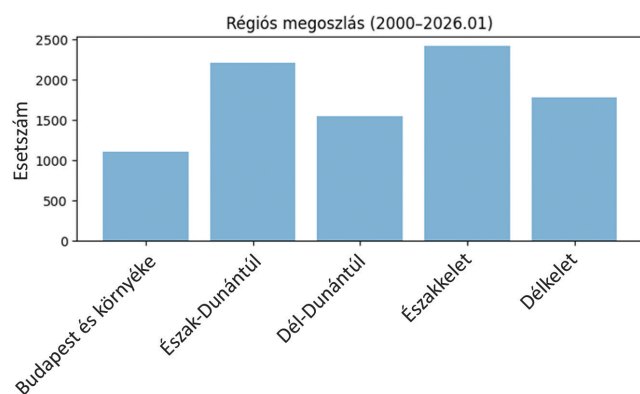


2. ábra | Genotípus-összetétel, a 2000–2026-os évek összes mintájának átlaga (n = 9067)



3. ábra | A HCV-genotípusok éves megoszlása %-os értékekben (2000–2026. 01.)

HCV = hepatitis C-vírus



4. ábra | A genotípusok régiós megoszlási átlaga (2000 – 2026. 01.)

- 2000–2026 között az összgenotípus-megoszlás átlagának eredményei: GT1b: 82,8%; GT1a: 7,6%; GT1a + 1b: 3,3%; GT3: 3,4%; GT2: 0,1%; GT4: 0,2%; szub-típusra nem differenciálható GT1: 1,2%; kevert + vegyes: 1,4% (hibridizációs technikával mért eredmény vagy kettős szubtypussal fertőzött beteg, például droghasználó) (2. ábra).
- A genotípusok éves elemzése mutatja a szubtypusok folyamatos változását. A GT1b-dominancia fennmarad, ugyanakkor az utóbbi 15 évben az 1b-től eltérő kategóriák aránya emelkedik, kiugróan a GT1a és a GT3 (3. ábra).
- Az életkor és a nemi megoszlás azt mutatja, hogy a fertőzöttek aránya főleg a fiatal, 40 év alatti férfiaknál nagy, és itt a GT3 és a nem-GT1b szubtypusok a gyakoriak. A 60 év feletti korcsoportban nőknél a GT1b-túlsúly a domináló (2. és 3. táblázat). A nemi megoszlás kiegyensúlyozott: nő : férfi = 51,8% : 48,1%.
- A régiók közül a fertőzöttség nagyobb arányúnak igazolódott Észak-Dunántúlon és Északkeleten, a GT3-előfordulás viszont a Délkeleti régióra volt jellemző (4. ábra és 4. táblázat).

Megbeszélés

A C-vírus okozta hepatitis klinikai és népegészségügyi jelentősége napjainkban felértékelődött, mivel a direkt ható antivirális (DAA-) kezelések eredményeként a fertőzés a betegek közel 100%-ában vírusmentessé válik, ami reális alapot teremtett a WHO eliminációs programjának eléréséhez: ebben 2030-ra a 2015-ös bázishoz viszonyítva 90%-os incidenciá- és 65%-os, hepatitishez köthető mortalitáscsökkentést foglalmaztak meg [7, 8].

A jelenleg elérhető pángenotípusos (minden genotípusra hatékony) DAA-terápiák korszakában a legtöbb beteg kezelése egyszerűsödött, ugyanakkor speciális klinikai helyzetekben és epidemiológiai célból a genotípus/szubtípus ismerete továbbra is fontos. Az EASL 2020. évi ajánlása megfogalmazza, hogy mikor és miért indokolt a genotípus-meghatározás fenntartása (például atípusos altípusok gyanúja, speciális populációk vagy újra-kezelési/retreatment helyzetek) [9]. Követni tudjuk,

2. táblázat | Életkori és nemi megoszlás

Életkor (év)	<30	30–40	40–50	50–60	60–70	>70	Összesen
Összesen	659	840	1595	2940	2153	880	9067
Összesen, %	7,3	9,3	17,6	32,4	23,7	9,7	100
Nő	258	312	687	1640	1248	550	4695
Nő, %	39,2	37,1	43,1	55,8	58,0	62,5	51,8
Férfi	400	526	906	1298	904	329	4363
Férfi, %	60,7	62,6	56,8	44,1	42,0	37,4	48,1

3. táblázat | A GT3-előfordulás aránya 40 év alatt és felett a teljes beteganyagban

Korcsoport	Összesen	GT3-eset	GT3-arány (%)
40 év alatt	1499	173	11,5
40 év felett	7568	129	1,7
Összesen (minta)	9067	302	13,2

4. táblázat | Genotípuszám a régiókban a teljes vizsgált időszakban (2000 – 2026. 01.)

Régió	Esetszám	Arány (%)
Budapest és környéke	1872	20,6
Észak-Dunántúl	2237	24,7
Dél-Dunántúl	1283	14,2
Északkelet	2370	26,1
Délkelet	1305	14,4
Összesen (mintaszám)	9067	100,0

hogy térségünkben milyen vírusvariánsok fordulnak elő, és ez idővel hogyan változik, ami ritkább szubtypusok esetén segíthet a váratlan terápiás kimenetek értelmezésében. A *Gut* folyóirat 2024. évi összefoglalójában az a megállapítás olvasható, hogy a veleszületett DAA-rezisztens, kevésbé érzékeny „unusual”, ritka szubtypusok potenciális hatása alulértékelt [10]. Mivel Európában a migráció és az utazás növeli a genetikai diverzitást, a genotípus/szubtípus monitorozás segíti a ritkább altípusok korai felismerését, a váratlan terápiás kimenetek értelmezését és célzott járványügyi vizsgálat indítását [11].

A legfontosabb megfigyelés, hogy a három évtized alatt továbbra is az 1b genotípus dominál, ugyanakkor az évek előrehaladtával nő az 1b-től eltérő genotípusok aránya, ezen belül különösen az 1a és a 3-as genotípusé. Az éves trendábrák alapján ez a változás nem egyetlen év kiugró értéke, hanem több év alatt fokozatosan kialakuló eltolódás.

Az életkori bontás erős és következetes összefüggést mutatott a genotípus-összetétellel. A 60 év feletti korcsoportban a 1b genotípus túlsúlya kifejezett volt, míg a fiatalabb csoportokban a 3-as genotípus és általában az 1b-től eltérő genotípusok nagyobb arányban fordultak elő. A 40 éves életkori vágás különösen jól szemléltette

ezt: a 3-as genotípus aránya a 40 év alattiak körében lényegesen nagyobbak bizonyult, és ez a különbség több évben is stabilan megfigyelhető volt. Ennek gyakorlati értelmezése, hogy a fiatalabb betegek körében a fertőzés háttere és a fertőzés útja nagyobb arányban térhet el a korábbi, történetileg jellemző mintázattól, ami a genotípus-összetételben is megjelenik.

A nemek szerinti eltérések a vizsgálatban mérsékeltek voltak, de a férfiak körében valamivel nagyobb arányban fordultak elő az 1b-től eltérő genotípusok. Ez összhangban áll azzal a klinikai tapasztalattal, hogy bizonyos kockázati tényezők (például injekálható szerek használata, illetve egyes fertőzési hálózatok) nemenként eltérő gyakorisággal fordulnak elő. A régiós bontás alapján a genotípus-összetétel nem volt teljesen homogén: a 3-as genotípus arányában és az 1b-től eltérő genotípusok összesített arányában is megfigyelhetők voltak különbségek. Ezek értelmezésekor figyelembe kell venni, hogy centrumunk mintái nem az ország teljes lakosságát reprezentálják, hanem egy beutalási és ellátási hálózaton keresztül érkező betegcsoportot. A régiós eltérések ezért részben tükrözhetik a beutalási útvonalakat, a helyi szűrési aktivitást, valamint a betegek elérésének különbségeit is.

A pángenotípusos DAA-kezelések korszakában felmerülhet, hogy a genotípus-meghatározás szerepe csökkent. A jelen munka eredményei azonban amellett szólnak, hogy a genotípus/szubsztípus monitorozásnak továbbra is van gyakorlati értéke: egyrészt segíti annak követését, hogy centrumunk ellátási területén milyen HCV-változatok fordulnak elő és ez időben hogyan változik; másrészt támpontot adhat olyan esetekben, amikor a kezelés után később ismét kimutathatóvá válik a vírus örökítőanyaga a vérben, és felmerül a visszatérés vagy újrafertőződés kérdése. A vizsgálat erőssége, hogy nagy esetszámú, valós ellátási adatbázison alapul, és a genotipizálás egységes laboratóriumi környezetben történt.

A genotípus-eloszlás változásának dokumentálása emellett a hazai adatok nemzetközi kontextusba helyezését és a jövőbeli mikroeliminációs törekvések tervezését is támogathatja.

Anyagi támogatás: A szerzők a tanulmány megírásáért és a kapcsolódó kutatómunkáért nem részesültek anyagi támogatásban.

Szerzői munkamegosztás: G. J.: Az adatok összefoglalása, az eredmények véleményezése, a kézirat szerkesztése, megírása. Sz.-B. L., B. H. E., Sz. B. K.: Minták gyűjtése,

levétele és mérése, adatok gyűjtése. Sz.-B. L.: Az adatok feldolgozása, ábrák, táblázatok készítése. A közlemény végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetüket fejezik ki a „Máj- és Hasnyálmirigy Betegkért” Alapítványnak a különlenyomatok megjelentetéséhez nyújtott pénzügyi támogatásért.

Irodalom

- [1] Choo QL, Kou G, Weiner AJ, et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244: 359–362.
- [2] Simmonds P. Variability of hepatitis C virus. *Hepatology* 1995; 21: 570–583.
- [3] Simmonds P, Alberti A, Alter HJ, et al. A proposed system for the nomenclature of hepatitis C viral genotypes. *Hepatology* 1994; 19: 1321–1324.
- [4] Mbisa JL, Lapp Z, Bibby DF, et al. Identification of 2 Novel subtypes of hepatitis C virus genotype 8 and a potential new genotype successfully treated with direct acting antivirals. *J Infect Dis*. 2024; 230: e1254–e1262.
- [5] Gervain J. Analysis of hepatitis C virus type and subtype distribution in Hungary. [Magyarországi C-vírus-hepatitis betegek vírus típus- és szubsztípus megoszlásának elemzése.] *Orv Hetil.* 2018; 159(Suppl 2): 2–8. [Hungarian]
- [6] Kessler HH, Stelz E. Profile of Roche's cobas® HCV tests. *Expert Rev Mol Diagn* 2017; 17: 311–319.
- [7] Hunyady B, Gervain J, Gógl Á, et al. National strategy to prepare eradication of hepatitis C in Hungary. [Nemzeti program a hepatitis C-vírus fertőzés felszámolásának előkészítésére.] *Medical Online* 2015. november 06. [Hungarian]
- [8] World Health Organization. Elimination of hepatitis by 2030. Available from: https://www.who.int/health-topics/hepatitis/elimination-of-hepatitis-by-2030#tab=tab_1 [accessed: March 1, 2026].
- [9] Pawlotsky JM, Negro F, Aghemo A, et al.; European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: final update of the series. *J Hepatol.* 2020; 73: 1170–1218. Erratum: *J Hepatol.* 2023; 78: 452.
- [10] Vo-Quang E, Pawlotsky JM. 'Unusual' HCV genotype subtypes: origin, distribution, sensitivity to direct-acting antiviral drugs and behaviour on antiviral treatment and retreatment. *Gut* 2024; 73: 1570–1582.
- [11] Howe AY, Rodrigo C, Cunningham EB, et al. Characteristics of hepatitis C virus resistance in an international cohort after a decade of direct-acting antivirals. *JHEP Rep.* 2022; 4: 100462.

(Gervain Judit dr.,
Székesfehérvár, Seregélyesi u. 3., 8000
e-mail: jgervain@mail.fmkorhaz.hu)