

**Hepatitis C-vírus fertőzés szűrése, diagnosztikája, antivirális terápiaja, kezelés utáni gondozása. Magyar konszenzusajánlás.**

**Érvényes: 2016. Október 15-től**

Hunyady Béla dr.<sup>1,2</sup>, Gerlei Zsuzsanna dr.<sup>3</sup>, Gervain Judit dr.<sup>4</sup>, Horváth Gábor dr.<sup>5</sup>, Lengyel Gabriella dr.<sup>6</sup>, Pár Alajos dr.<sup>2</sup>, Péter Zoltán dr.<sup>6</sup>, Rókusz László dr.<sup>7</sup>, Schneider Ferenc dr.<sup>8</sup>, Szalay Ferenc dr.<sup>9</sup>, Tornai István dr.<sup>10</sup>, Werling Klára dr.<sup>6</sup>, Makara Mihály dr.<sup>11</sup>

<sup>1</sup>Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház, Gasztroenterológia Osztály, Kaposvár,

<sup>2</sup>Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, I.sz. Belgyógyászati Klinika, Pécs

<sup>3</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Transzplantációs és Sebészeti Klinika, Budapest

<sup>4</sup>Szent György Egyetemi Oktató Kórház, I. Belgyógyászat és Molekuláris Diagnosztikai Laboratórium, Székesfehérvár

<sup>5</sup>Szent János Kórház és Észak-budai Egyesített Kórházak, Hepatológiai Szakrendelés, Budapest és Budai Hepatológiai Centrum, Budapest

<sup>6</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

<sup>7</sup>MH Egészségügyi Központ Honvédkórház, I. Belgyógyászati Osztály, Budapest

<sup>8</sup>Markusovszky Egyetemi Oktatókórház, Infektológia Osztály, Szombathely

<sup>9</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

<sup>10</sup>Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Belgyógyászati Intézet, Debrecen

<sup>11</sup>Egyesített Szent István és Szent László Kórház, Budapest

**Absztrakt.** A hepatitis C-vírus fertőzés kezelése a rendelkezésre álló gyógyszereken és finanszírozási lehetőségeken alapuló, félévenként megújított hazai konszenzus ajánlás alapján, átláthatóságot biztosító szervezeti körülmények között zajlik Magyarországon. Ebben az aktualizált ajánlásban új, speciális szempontok jelennek meg, egyebek között a szűrés, a diagnosztika, a legújabban elfogadott terápiák és allokációjuk vonatkozásában. A kezelés indikációja (ellenjavallat hiányában) a vírusszaporodás és az ezzel kapcsolatos májsejt károsodás és/vagy fibrosis kimutatásán alapul, melynek kimutatására a nem-invazív (elasztográfiás vagy biokémiai) fibrosis módszerek kerültek előtérbe. A betegség kezelésére fordítható terápiás keret limitált. Emiatt az új, direkt ható antivirális kombinációk első kezelésekként csak olyan betegek esetében alkalmazhatók, akiknél a korlátozás nélkül elérhető, de kevésbé hatásos és biztonságos pegilált interferonból és ribavirinből álló terápia mellékhatásának lehetősége magas, és/vagy a tartós vírusmentesség elérésének esélye előre láthatóan alacsony. A kezelésbevonás sorrendjét a fibrosis stádiumán alapuló prioritási pontrendszer határozza meg, mely figyelembe veszi a májelégtelenséget vagy egyéb komplikációkat, illetve ezek közvetlen veszélyét, a májkárosodás aktivitását és progresszióját, az átvitel kockázatát, valamint más meghatározott speciális szempontokat is. A kezelést végzők, a finanszírozó Országos Egészségbiztosítási Pénztár és a betegszervezetek konszenzusával a betegcsoportonként választható gyógyszereket azok költséghatékonysága határozza meg, az egy vírusmentessé vált betegre jutó gyógyszerköltség, és a vírusmentessé nem vált betegek fordítandó várható többletköltség mérlegelésével. Szakmai szempontból előnyt élveznek az interferon-mentes kezelések, valamint a rövidebb ideig tartó, biztonságosabb terápiák.

**Kulcsszavak:** direkt ható antivirális szer, genotípus, hepatitis C-vírus, interferon, májrák, májzsugor, polimeráz-gátló, proteáz-gátló, replikációs komplex-gátló, vírushepatitis.

#### **Rövidítések**

alanin aminosztransferáz (**ALT=GPT**); alkalikus foszfatáz (**ALP**); asunaprevir (**ASV**); aszpartát aminosztransferáz (**AST=GOT**); boceprevir (**BOC**); daclatasvir (**DCV**); detekciós küszöbérték (**DL**: limit of detection); elbasvir (**EBR**); gamma-glutamil transzpeptidáz (**GGT**); grazoprevir (**GZR**); hepatitis C vírus (**HCV**); hepatitis C vírus elleni antitest (**anti-HCV**); hepatitis C vírus genotípusok (**G1-G7**); Hepatitis Regiszter adatbázis (**HepReg**); hepatocelluláris carcinoma (**HCC**); interferon (**IFN**); kiterjesztett rapid vírusválasz (**eRVR**: extended rapid virologic

response); kezelés végi vírusválasz (**EoTR**: end-of treatment virologic response); korai vírusválasz (**EVR**: early virologic response); krónikus C-vírus hepatitis (**CHC**: chronic hepatitis C); ledipasvir (**LDV**); májtömöttség (**LS**: liver stiffness); ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (**ABT2D**); ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir (**ABT3D**); Országos Egészségbiztosítási Pénztár (**OEP**); pegilált interferon (**PegIFN**); polimeráz (**NS5B**); polimeráz lánreakció (**PCR**: polymerase chain reaction); prioritási index (**PIX**); proteáz (**NS3A/4**); proteáz-gátló (**PI**: protease-inhibitor); rapid vírusválasz (**RVR**: rapid virologic response); replikációs komplex (**NS5A**); ribavirin (**RBV**); simeprevir (**SMV**); sofosbuvir (**SOF**); tartós vírusválasz (**SVR**: sustained virologic response); telaprevir (**TVR**); teljes korai vírusválasz (**cEVR**: complete early virologic response); velpatasvir (**VEL**)

**Screening, diagnosis, treatment, and follow up of hepatitis C virus related liver disease. National consensus guideline in Hungary from 15 October 2016.**

**Summary.** Treatment of hepatitis C is based on a national consensus guideline updated six-monthly according to local availability and affordability of approved therapies through a transparent allocation system in Hungary. This updated guideline incorporates some special new aspects, including recommendations for screening, diagnostics, use and allocation of novel direct acting antiviral agents. Indication of therapy in patients with no contraindication is based on demonstration of viral replication with consequent inflammation and/or fibrosis in the liver. Non-invasive methods (elastographies and biochemical methods) are preferred for liver fibrosis staging. The budget allocated for these patients is limited. Therefore, expensive novel direct acting antiviral combinations as first line treatment are reimbursed only, if the freely available, but less effective and more toxic pegylated interferon plus ribavirin dual therapy deemed to prone high chance of adverse events and/or low chance of cure. Priority is given to those with urgent need based on a pre-defined scoring system reflecting mainly the stage of the liver disease, but considering also additional factors, i.e., hepatic decompensation, other complications, activity and progression of liver disease, risk of transmission and other special issues. Approved treatments are restricted to the most cost-effective combinations based on the cost per sustained virological response value in different patient categories with consensus amongst treating physicians, the National Health Insurance Fund and patient's organizations. Interferon-free treatments and shorter therapy durations are preferred.

**Keywords:** direct acting antiviral drug, genotype, hepatitis C virus, hepatocellular carcinoma, interferon, liver cirrhosis, polymerase inhibitor, protease inhibitor, replication complex inhibitor, viral hepatitis.

## 1. BEVEZETÉS

Magyarországon kb. 50 000-re becsülhető a fertőzőképes, hepatitis C vírus (HCV) ribonukleinsav (RNS) pozitív egyének száma. Többségük 1993. előtti transfúzióval (a vérkészítmények HCV szűrése 1992. júniusban kezdődött hazánkban), vagy más egészségügyi beavatkozással fertőződött meg. Újabban az intravénás (vagy felszippantható) kábítószeres használata és/vagy egyes szexuális magatartások tekinthetők fő veszélyforrásnak. [1, 2] Epidemiológiai és kezelési adatok alapján kb. 95%-ban a PegIFN+RBV kezelésre rosszul reagáló 1-es genotípus (G1) mutatható ki. [3]

A fertőzés időben történő felfedezése és eliminálása a beteg szempontjából az életminőség javulását, a munkaképesség megőrzését, a májzsugor-, a májrák-, és egyéb szövődénye megelőzését, a betegségmentes és teljes várható élettartam meghosszabbodását, míg a beteg környezete és a társadalom szempontjából a továbbfertőzés veszélyének megállítását, és egyszeri, definiált ideig tartó kezelés révén a későbbi súlyos májbetegségekből adódó egészségügyi ráfordításigény jelentős csökkenését eredményezi. [4]

Hazánkban a kivizsgálás és a kezelés a készítmények alkalmazási előírásain [5-21] és nemzetközi ajánlásokon [22-24] alapuló egységes szakmai szempontok, félévenként megújított szakmai konszenzusajánlás szerint, Hepatológiai Centrumokban történik. [25] A kezelés iránti kérelmeket országosan a szakmai szervezetek által erre delegált bizottság bírálja el. A kezelést nevesített gasztroenterológus, gyermek gasztroenterológus, infektológus és trópusi betegségek szakorvosai az érvényes szakmai ajánlás alapján, a kezelésre vonatkozó finanszírozási szabályok betartásával végzik. A centrumok és a felíró orvosok listáját a bizottság előterjesztése, és az Egészségügyi Szakmai Kollégium Gasztroenterológia és Hepatológia valamint Infektológia Tagozatainak javaslata szerint az illetékes hatóságok rendszeresen aktualizálják.

A betegek kezelésének engedélyezésére és követésére a szakmai szervezetek országosan egységes adatbázist, Hepatitis Regiszter-t (HepReg, [www.hepreg.hu](http://www.hepreg.hu)) hoztak létre, melynek funkciója később kibővült a várólista, valamint a kezelésre használt gyógyszerek allokációjának adminisztrálásával is. Az adatbázis biztonságos szerverten, egyéni hozzáféréssel üzemel. Az internetes oldalon elérhető és letölthető az érvényes kezelési ajánlás, a kezelésre vonatkozó

betegtájékoztató- és beleegyező nyilatkozat-sablon, és az un. Prioritási Index formula is (lásd később). Az adatbázis tulajdonosa a Magyar Gasztroenterológiai Társaság Hepatológiai Szekciója. Az adatbázist a kezelőorvosok, az ellátásban résztvevő gyógyszerészek, a bizottság, és az OEP közösen használják. A rendszerbe a virológiai és a elasztográfias leleteket a vizsgálatokat végzők közvetlenül töltik fel. [25]

A HCV kezelésére forgalomba hozatali engedéllyel rendelkező készítményeket az 1. táblázat mutatja be. A 2003. óta rendelkezésre álló PegIFN+RBV kezelés eredményessége (SVR) a hazánkban domináló G1 genotípus esetén *korábban nem kezelt* betegek esetében 40–45%, a korábban sikertelenül kezeltéknél 5–21%. [5-10] A 2011. után elérhetővé vált PI-ok (*boceprevir, telaprevir, majd simeprevir* [11-13]) hozzáadásával a tartós vírusmentesség elérésének esélye növekedett, de jelentősen elmarad a 2013-16-ban törzskönyvezett IFN-mentes (NS5B polimeráz-gátló, NS3A/4 proteáz-gátló és/vagy NS5A replikációs komplex-gátló) kombinációk hatékonyságától. [14-21] A PegIFN+RBV kombinációt Magyarországon anyagi megfontolásokból továbbra is használjuk – a nemzetközi ajánlások szerint ugyanakkor az IFN-ok további használata csak G3 genotípus esetén indokolt [22-23]. A PegIFN+RBV+PI terápia kikerültek a hazai ajánlásból.

1. Táblázat. A hepatitis C kezelésére forgalomba hozatali engedéllyel rendelkező készítmények.

Ribavirin		
Interferonok		
Interferon alfa 2a*	Interferon alfa 2b*	
Pegilált interferon alfa 2a†	Pegilált interferon alfa 2b†	
Direkt ható antivirális szerek#		
Proteáz-gátlók	Polimeráz-gátlók	NS5A-gátlók
Paritaprevir/r <sup>1</sup>	Dasabuvir	Ombitasvir <sup>1</sup>
	Sofosbuvir	Ledipasvir <sup>2</sup>
Simeprevir		Daclatasvir
Grazoprevir <sup>2</sup>		Elbasvir <sup>2</sup>
	Sofosbuvir <sup>2,3,4</sup>	Velpatasvir <sup>3</sup>
Asunaprevir* <sup>&amp;</sup>		
Boceprevir*		
Telaprevir*		

 Támogatott  Átmenetileg támogatott  Nem támogatott

\* Az ajánlásban nem szereplő készítmények.

† Csak első kezelésként adható arra alkalmas beteg esetében.

# Sikertelen IFN-alapú kezelés után, vagy – egyes esetekben – első kezelésként.

& Az Európai Unióban és az USA-ban nem rendelkezik forgalomba hozatali engedéllyel.

<sup>1</sup> Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (/r) fix dóziszú kombinációban.

<sup>2</sup> Grazoprevir/elbasvir fix dóziszú kombinációban.

<sup>3</sup> Sofosbuvir önmagában.

<sup>4</sup> Sofosbuvir/ledipasvir fix dóziszú kombinációban.

<sup>5</sup> Sofosbuvir/velpatasvir fix dóziszú kombinációban.

NS3A/4, NS5A, NS5B = a hepatitis C szaporodásában résztvevő nem strukturális vírusfehérjék.

Az itt közölt ajánlás a legutóbbi, 2015-ben megjelentetett változat [26] 2016. március 19-én majd 2016. október 14-én szakmai konszenzussal elfogadott módosítása, a kezelésben résztvevő kollégák javaslatai és többségi véleménye, az új kezelési lehetőségekről elérhető legfrissebb közlemények, nemzetközi ajánlások, alkalmazási előírások, és a finanszírozási korlátok figyelembevételével. Az ajánlás közzétételével egyidőben indokolt a 38/2015. (VIII. 17.) EMMI rendelet 6. §, 5. mellékletének módosítása. [27]

A szakmai ajánlásban az alkalmazási előírásoktól és/vagy nemzetközi ajánlásoktól eltérő, vagy ezeket kiegészítő esetekben tüntetjük fel a hivatkozásokat. Az itt leírtak nem mentesítik a kezelőorvosokat az érvényes alkalmazási előírásokban foglaltak betartása alól!

## 2. DEFINÍCIÓK

- a) *Cirrhosis*: Az ajánlás szempontjából cirrhosisosként kezeljük mindazokat, akiknél a szövettani vizsgálat (1) Metavir vagy Knodell F3-F4, vagy Ishak F4-F5-F6 stádiumot igazol, vagy 2) FibroScan vizsgálattal a májtömöttség (liver stiffness, LS) > 9,6 kPa, vagy 3) Shear Wave Elastography vizsgálattal a LS > 9,3 kPa, vagy 4) az Extended Liver Function (ELF) biokémiai teszt értéke > 9,8, vagy 5) más validált vizsgálómódszer cirrhosisra utal, vagy 6) a krónikus májbetegség dekompenzált stádiumba jutott (Child-Pugh B vagy C).
- b) *Dekompenzált májcirrhosis*. A Child-Pugh osztályozás szerinti B vagy C stádiumú májcirrhosis. K-vitamin antagonistát szedő beteg esetében az INR, Gilbert-kór vagy hemolízis esetén a bilirubin érték – a tényleges érték megadása és ezen körülmény jelzése mellett – 1-nek minősül.
- c) *Detekciós küszöbérték (DL: limit of detection)*: A HCV-RNS kimutathatóságának határértéke. A HCV kezelése során elvárás a 15 NE/ml-nél nem magasabb detekciós küszöbértékű *real-time* polimeráz láncreakció (rt-PCR) módszer alkalmazása.
- d) *Direkt ható antivirális szerek (DAA: direct acting antivirals)*: a HCV szaporodásának egyes fázisaira ható vegyületek. Az ajánlásban szereplő csoportjai: proteáz-gátlók (**PI, NS3A/4**), replikációs komplex-gátlók (**NS5A**), polimeráz-gátlók (**NS5B**).
- e) *Hepatitis Regiszter (HepReg, www.hepreg.hu)*: a szakmai szervezetek által létrehozott, az OEP gyógyszer-allokációját is támogató, a HCV (és az IFN kezelésben részesülő hepatitis B vírussal) fertőzött betegek és kezelésük országosan egységes és átlátható nyilvántartására, és követésére létrehozott internet alapú adatbázis. Az adatbázist az erre létrehozott Hepatitis Terápiás Bizottság működteti. A HepReg-ben tárolt adatok tulajdonosa a Magyar Gasztroenterológiai Társaság Hepatológiai Szekciója.



- f) *Hepatitis Terápiás Bizottság* (Bizottság): a krónikus vírushepatitises betegek ellátásában érintett szakmai szervezetek által létrehozott, a szervezetek által delegált tagokból álló testület. Működését és összetételét külön dokumentum szabályozza.
- g) *Interferon (IFN) alkalmatlanság*: IFN ellenjavallat, vagy IFN intolerancia, vagy az IFN alapú kezelési lehetőségek kimerülése.
- h) *IFN intolerancia*: Korábbi IFN alapú kezelés során, azzal összefüggésben kialakult, a kezelés felfüggesztését eredményező, IFN ismételt adása esetén potenciálisan újra kialakuló súlyos mellékhatás.
- i) *Kiterjesztett rapid vírusválasz (eRVR: extended rapid virologic response)*: A HCV-RNS az IFN-alapú kezelés megkezdését követően 4 és 12 héttel sem detektálható.
- j) *Krónikus C-vírus hepatitis (CHC: chronic hepatitis C)*: A hepatitis C-vírus fertőzés talaján kialakult idült májgyulladás. A diagnózis felállításnak feltételei: 1) feltételezetten vagy igazoltan 6 hónapnál régebben fennálló HCV fertőzés, 2) kimutatható HCV-RNS, 3) májkárosodás igazolása emelkedett GPT (ALT) és/vagy májbiopszia és/vagy nem-invazív vizsgáló módszer és vagy hepaticus dekompenzáció alapján.
- k) *Null-reagáló beteg*: PegIFN+RBV kezelés során a HCV-RNS szint csökkenése a kezelés előttihez képest 1) 4 hét után nem éri el az 1  $\log_{10}$  mértéket (nem csökkent legalább 1/10-ed részére), vagy 2) 12 hét után nem éri el a 2  $\log_{10}$  mértéket (nem csökkent legalább 1/100-ad részére).
- l) *Parciális (részleges) reagáló beteg*: PegIFN+RBV kezelés megkezdése után 12 héttel a HCV-RNS szint legalább 2  $\log_{10}$  mértékben csökken, de a kezelés alatt mindvégig detektálható marad.
- m) *PegIFN+RBV kezeléssel sikertelenül kezelt beteg*: Mindazok, akik PegIFN+RBV kezelés hatására nem váltak véglegesen vírusmentessé: 1) null-reagálók, vagy 2) részlegesen reagálók, vagy 3) vírusáttörést mutatók, vagy 4) relabálók, vagy 5) nem kategorizálható nem-reagálók, vagy 6) súlyos mellékhatás miatt a kezelés felfüggesztése vált szükségessé.

- n) *Prioritási Index (PIX)*: a májfibrosis mértékén alapuló, a májkárosodás súlyosságát és szövődményeit, a betegség aktivitását, progresszióját, az átvitel veszélyét, és további meghatározott speciális szempontokat is figyelembe vevő, a HCV-fertőzött betegek kezelésbe vonásának szakmailag indokolt sorrendjét meghatározó numerikus érték.
- o) *Proteáz-gátló (PI) kezeléssel sikertelenül kezelt beteg*: Mindazok, akik PegIFN+RBV plusz boceprevir, vagy telaprevir, vagy simeprevir kezeléssel nem váltak vírusmentessé meg: 1) STOP-szabály alá estek, vagy 2) vírusáttörés jelentkezett, vagy 3) relapszus jelentkezett, vagy 4) súlyos mellékhatás miatt a kezelés felfüggesztése vált szükségessé.
- p) *Rapid vírusválasz (RVR: rapid virologic response)*: A kezelés megkezdését követően 4 héttel a HCV-RNS nem mutatható ki.
- q) *Relabáló beteg*: A kezelés befejezésekor a HCV-RNS nem detektálható, de a kezelés befejezése után ismét kimutathatóvá válik.
- r) *STOP-szabály*: A kezelés korai befejezése nem megfelelő vírusválasz vagy vírusáttörés miatt.
- s) *Tartós vírusválasz (SVR: sustained virologic response)*: A kezelés befejezését követően 12 (SVR<sub>12</sub>) vagy 24 héttel (SVR<sub>24</sub>) a HCV-RNS nem mutatható ki, illetve a 15 IU/ml detekciós küszöbérték alatt van. Finanszírozási okokból a terápia befejezését követően 24 héttel vizsgálendő/finanszírozott.
- t) *Teljes korai vírusválasz (cEVR: complete early virologic response)*: A kezelés megkezdését követően 12 héttel a HCV-RNS nem mutatható ki.
- u) *Terápia-naïve beteg*: Mindazok, akik 1) soha nem részesültek IFN-alapú kezelésben, vagy 2) csak nem-pegilált IFN±RBV kezelésben részesültek, vagy 3) a korábbi PegIFN+RBV kezelés nem STOP-szabály vagy súlyos mellékhatás miatt állt le.
- v) *Vírusáttörés (BT: breakthrough)*: A kezelés során 1) a HCV-RNS kimutathatatlaná válik, de később, még a kezelés során ismét kimutatható lesz, vagy 2) mennyisége a korábbihoz képest legalább 1 log<sub>10</sub> mértékben nő. Leggyakoribb oka vírusrezisztencia kialakulása.
- w) *Vírusrezisztencia (VR), rezisztencia-asszociált vírusvariáns (RAV), rezisztencia-asszociált*

*szubsztitúció (RAS)*: A DAA-ra nem érzékeny HCV törzsek > 10%-os gyakoriságú kimutathatósága a kezelés megkezdése előtt (kiinduló rezisztencia), vagy ilyen arányú felszaporodása DAA kezelés alatt (terápia-asszociált rezisztencia). DAA kezelés sikertelenségekor RAV/RAS pontos meghatározás nem kötelező, de célszerű (amennyiben elérhető).

### **3. AZ AJÁNLÁS KIEMELT PONTJAI**

- A1.** Májbetegség esetén és/vagy HCV szempontjából magas kockázatú személyeknél (2. Táblázat) a HCV-fertőzöttség vizsgálata szükséges. Amennyiben a szűrt személy anti-HCV vizsgálata kétes eredményű vagy pozitív, és a fertőzés igazolódása esetén a beteg antivirális kezelése szükséges és lehetséges, és/vagy az aktív fertőzés igazolása epidemiológiai szempontból szükséges, HCV-RNS vizsgálat végzése indokolt.
- A2.** Minden HCV-RNS pozitív beteg kezelési lehetőségeit mérlegelni szükséges, beleértve a korábbi kezelésekre esetleg alkalmatlan, illetve azokra nem reagáló betegeket.
- A3.** Amennyiben nem ellenjavallt, kimutatható HCV-RNS, biokémiai, szövettani, vagy nem-invazív módszerrel igazolható HCV-hez köthető gyulladáshozó aktivitás és/vagy fibrosis esetén (esetleg ezek hiányában is, epidemiológiai megfontolásból) antivirális kezelés indokolt.
- A4.** A HCV kezelés megkezdése előtt vagy alatt, valamint kezelés hiányában is a hepatitis A és a hepatitis B fogékonyág tisztázása, a fogékonyak vakcinálása indokolt.
- A5.** A gyógyszer-ártámogatási keret terhére végzett kezelések engedélyhez kötöttek. A kezelések szakmai jóváhagyását és felügyeletét a szakmai szervezetek által delegált *Hepatitis Terápiás Bizottság* (továbbiakban: Bizottság) végzi. Összetételét, működését külön dokumentum szabályozza.
- A6.** A kezelések kérvényezése, nyilvántartása, és engedélyezése az erre a célra létrehozott Hepatitis Regiszter (*HepReg*, [www.hepreg.hu](http://www.hepreg.hu)) internet alapú rendszerben történik. A kezelés regisztrálása a HepReg-ben csakúgy, mint az ajánlásban szereplő egyéb szempontok betartása a nem gyógyszer-ártámogatási keret terhére végzett kezelések esetében is indokolt.

- A7.** A kezelés megkezdése előtt minden olyan beteg esetében, akinél HCV-RNS kimutatható, a genotípus nem ismert, és a beteg kezelése szükségessé válhat, a genotípus és altípus meghatározása indokolt. IFN-mentes kezelés csak a genotípus ismeretében kezdhető, de kezelési kérelem benyújtható, elbírálható és engedélyezhető a genotípus ismerete nélkül is. Ilyen esetben a kezelés megkezdéséig a tárolt mintából a genotípus (és amennyiben a szakmai ajánlás előírja, a kezelés előtti rezisztencia-asszociált variánsok) pótlólagos meghatározása szükséges. A genotípus ismerete indokolt IFN-alapú kezelés előtt is, de – finanszírozási okból – a meghatározás csak akkor kötelező, amennyiben az a kezelés módját vagy időtartamát befolyásolja.
- A8.** Kizárólag szakmai szempontok alapján hatékonyságuk és biztonságosságuk miatt valamennyi kezelésre szoruló beteg esetében egyértelműen előnyben részesítendő az IFN-mentes kezelések. Ennek hangsúlyozása mellett ez az ajánlás a HCV pozitív betegek kezelésére fordítható, maximált terápiás keret optimális felhasználását, a legsúlyosabb állapotú betegek mielőbbi, és a lehető legnagyobb számú beteg tartós vírusmentességének elérését célozza – kompromisszumra törekedve a szakmai szempontok és a finanszírozási lehetőségek között.
- A9.** Szakmai konszenzus alapján az IFN-mentes terápiára jogosultak kezelésbe vonásának sorrendjét az un. *Prioritási Index (PIX)* határozza meg (lásd definíciók). Amíg ez finanszírozási szempontok miatt szükséges, az IFN-mentes kezelésre váró betegek nyilvántartása a beteg és a kezelőorvosa által azonosítható módon a PIX-en alapuló kezelési *várólistán* történik, a várólistákra vonatkozó rendeletnek megfelelően. Elérhető a [www.hepreg.hu](http://www.hepreg.hu) honlapon.
- A10.** Mindaddig, ameddig költséghatékonysági szempontok indokolják, és nincs ellenjavallata, valamint nem jelent fokozott veszélyt a beteg számára, és negatív prediktor(ok) miatt hatékonysága várhatóan nem lenne alacsony, a *terápia-naïve* betegek első kezelése PegIFN+RBV kombinációval történik. Ehhez a prioritási indextől függetlenül korlátlan és azonnali a hozzáférés. Sikertelensége estén ismételt kezelésként PegIFN+RBV kombináció nem engedélyezhető.
- A11.** Finanszírozási korlátok miatt a *terápia-naïve* betegek számára első kezelésként akkor engedélyezhető IFN-mentes kombináció, amennyiben az IFN-alapú kezelés ellenjavallt,

fokozott veszélyt jelenthetne a beteg számára, illetve negatív prediktor(ok) miatt hatékonysága várhatóan csekély volna. Ennek megítélése a Bizottság hatásköre. Az IFN-mentes kezelési igény indokát a kérelmezőnek a HepReg-ben fel kell tüntetnie.

- A12.** Az IFN-mentes kezelések preferáltan külön keretből kerülnek engedélyezésre. Az elkülönített elbírálás mindaddig érvényes, míg az adott betegcsoportban az IFN-mentes kezelések költség/SVR értéke kellően meg nem közelíti az IFN-alapú kezeléseket – illetve amíg IFN-alapú kezelések végzése szükséges és lehetséges.
- A13.** Költséghatékonysági megfontolásokból csakúgy, mint a betegek védelme (mellékhatások, gyógyszer-rezisztencia) érdekében a PegIFN+RBV terápia során a kezelés alatti víruskinetika követése, a *STOP-szabályok* (lásd definíciók) maradéktalan betartása kiemelt fontosságú. A *STOP-szabályok* betarthatóságának feltétele az előírt időpontokban, megfelelően érzékeny módszerrel, 14 napos időablakon belül elvégzett PCR vizsgálat.
- A14.** A PegIFN+RBV+PI (boceprevir/telaprevir/simeprevir) kombinációk használata szakmai és gazdasági szempontból nem indokolt, így az ajánlásban nem szerepelnek.
- A15.** A kezelés során HCV-RNS negatívvá vált, vagy feltételezhetően negatívvá vált betegek esetében a kezelés végén, valamint – ennek negativitása esetén – azt követően 24 héttel (SVR<sub>24</sub>) HCV-RNS vizsgálat szükséges. Amennyiben ekkor, vagy a kezelés után 12 héttel (OEP által nem finanszírozott SVR<sub>12</sub> vizsgálat) a HCV RNS nem mutatható ki, vagy a 15 IU/ml detekciós küszöbérték alatt van, a beteg a HCV fertőzésből gyógyultnak tekinthető, és a továbbiakban HCV-RNS vizsgálat csak recidívára utaló laboratóriumi vagy klinikai jel, illetve speciális epidemiológiai indok esetén indokolt.
- A16.** Kevert genotípusú HCV fertőzés esetén valamennyi genotípusban hatékony kombináció alkalmazandó, a kezelés a hosszabb idejű/több komponensből álló terápiát igénylő genotípusnak megfelelően történik.
- A17.** Több lehetséges kezelési alternatíva esetén a költséghatékonysági és biztonságossági szempontok figyelembevételével előnyben részesítendő az IFN-mentes és/vagy a rövidebb időtartamú kombinációk.
- A18.** Az OEP által a HCV kezelésére elkülönített gyógyszer-ártámogatási keretből a készítmények egy adott beteg számára csak a mindenkor érvényes finanszírozási

eljárásrend szerint engedélyezhető és rendelhető. Az engedélyezett kezeléstől eltérni csak akkor lehetséges, ha a rendelni kívánt készítmények ártöbblete, vagy a kezelés teljes költsége a fenti kereten kívüli forrásból biztosítható. A szakma javaslata, hogy ilyen esetben az OEP az eljárásrend szerint engedélyezhető készítmények költségének megfelelő összegű ártámogatást biztosítson a beteg számára.

**A19.** Az engedélyezhető kombinációkra vonatkozó algoritmusokat az SVR eléréséhez szükséges gyógyszerköltségek – beleértve a sikertelen kezelés esetén várható további antivirális kezelés(ek) költségeit is – figyelembevételével a Bizottság az OEP-pel együttműködve határozza meg, és a [www.hepreg.hu](http://www.hepreg.hu) honlapon hozza nyilvánosságra. Ezek változásáról a Bizottság a kezelőorvosokat és az illetékes hatóságokat elektronikus levél útján értesíti.

**A20.** Az egyes készítmények alkalmazását a kezelőorvos az alkalmazási előírásokban leírtak szerint köteles végezni. Jelen ajánlás a gyakorlati megvalósítást segítő kiemeléseket, és – az indikációs kör és néhány speciális szempont vonatkozásában – kiegészítéseket tartalmaz.

## **4. SZŰRÉS, DIAGNOSZTIKA, A KEZELÉS INDIKÁCIÓJA**

### **4.1. Szűrés, rizikócsoportok**

Májbetegség esetén és/vagy HCV szempontjából magas kockázatúnak tekinthető személyeknél HCV fertőzés irányában szűrés szükséges. A szűrés célcsoportjait az 2. Táblázat, míg a javasolt szűrési program lépéseit a 3. Táblázat mutatja be. [24, 28]

Májbetegség esetén a fertőzöttség első vizsgálata az anti-HCV ellenanyag kimutatásával végzendő. Amennyiben májbetegség nem ismert, a HCV fertőzöttség kockázatának felmérésére validált kérdőív használata javasolt. Szűrőprogramok keretében az anti-HCV szerológiai vizsgálata mellett más, > 95% szenzitivitású és specificitású diagnosztikai módszer is alkalmazható, illetve a validált kérdőíven alapuló kockázatbecsléssel kombinálható. Pozitív vagy kétes anti-HCV eredmény esetén HCV-RNS vizsgálat végzése indokolt.

2. Táblázat. Hepatitis C-vírus fertőzöttség rizikócsoportjai és szűrésének célcsoportjai Magyarországon.

Jelenleg is szűrt csoportok	Jelenleg szisztematikusan nem szűrt magas kockázatú egyének/csoportok
Véradók	1993 előtt transzfúzióban részesültek
Hemofiliások	Egészségügyi dolgozók
Dializáltak	Fegyveres testületek és mentőszolgálatok tagjai
Szerv/szövet-donorok	Intravénás/felszippantható kábítószerrel valaha használók
HBV- és/vagy HIV fertőzöttek	Szociális vagy büntetés-végrehajtási intézményben elhelyezettek, ott dolgozók
In vitro fertilizációs programban résztvevők	HCV fertőzött anyák gyermekei
<b>Szűrésre javasolt további csoportok</b>	HCV fertőzöttek szexuális parterei (különösen homoszexuális férfiak)
Biológiai/immunszuppresszív kezelésben, kemoterápiában részesülők	Tattoo-, piercing-viselők (különösen nem megfelelő higiéniai körülmények között végzett beavatkozás esetén)
Terhes nők	1945. és 1970. között születettek
HCV fertőzöttel egy háztartásban élők	Magas fertőzöttségű területről bevándoroltak
	Validált kockázatbecslő kérdőív alapján magas kockázatúnak minősülő személyek

3. Táblázat. HCV szűrésének javasolt lépcsőit és módja Magyarországon.

Szűrési lépcső	Szűrés helye	Szűrés javasolt módja
1. Egészségügyi dolgozók	Üzemorvosi ellátás	Időszakosan ismételt önkéntes szűrővizsgálat.*
2. Biztonsági erők, mentőalakulatok dolgozói	Üzemorvosi ellátás	Időszakosan ismételt önkéntes szűrővizsgálat.
3. Szociális vagy büntetés-végrehajtási intézetekben elhelyezettek és ott dolgozók	Egészségügyi ellátásért felelős ellátó Üzemorvosi ellátás Szűrőállomások	Időszakosan ismételt önkéntes szűrővizsgálat.
4. Terhes nők	HBV szűrést végző	Kérdőíves kockázatfelmérést követően egyetlen alkalommal végzendő önkéntes szűrővizsgálat.
5. Korcsoport szerinti lakossági szűrés	Háziorvosi ellátás	Jogosítvány hosszabbításakor (vagy egyéb megjelenés kapcsán) kérdőíves kockázatfelmérést követően egyetlen alkalommal végzendő önkéntes szűrővizsgálat, 1945-1970 között születettek részére.

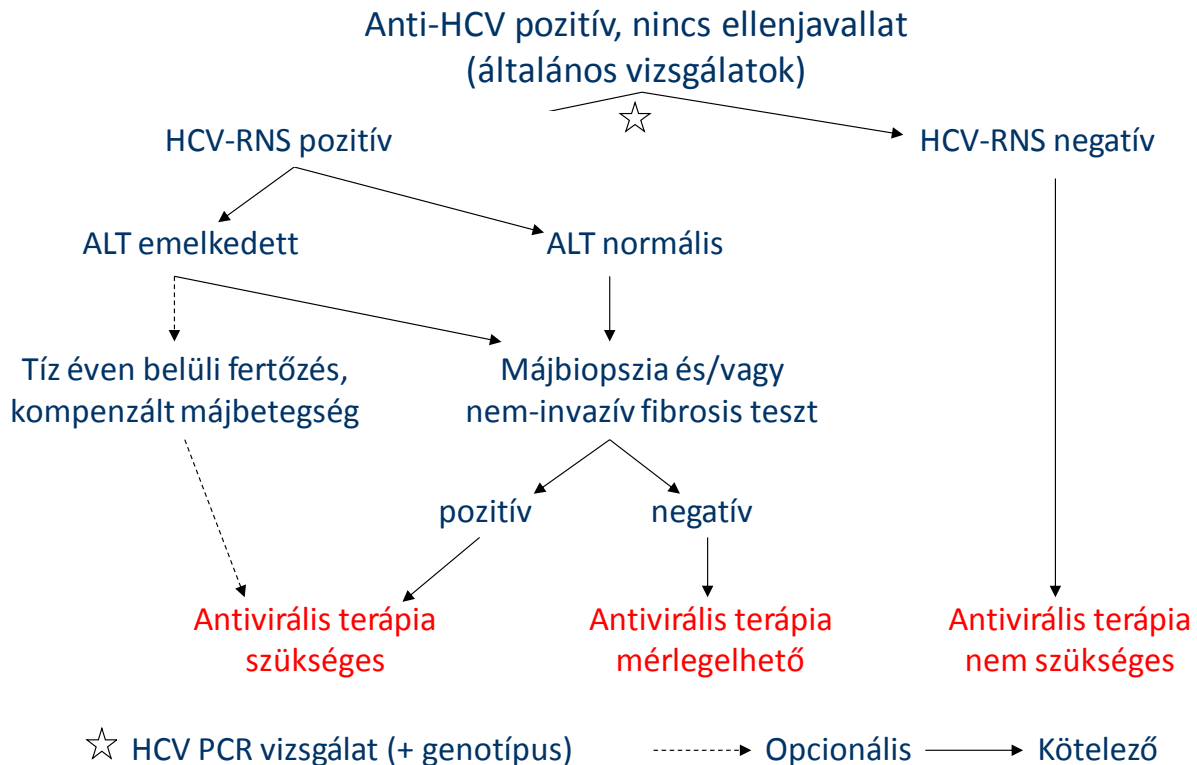
6. Korábban vagy jelenleg kábítószerrel használók	Addiktológiai hálózat Büntetésvégrehajtási intézmények Szűrőállomások	Időszakosan ismételt önkéntes szűrővizsgálat minden olyan ponton, ahol az érintettek találkoznak az egészségügyi vagy szociális ellátórendszerrel.
7. Homoszexuális férfiak	Nemi beteg gondozók Urológiai ellátók Point-of-care szűrőállomások	Időszakosan ismételt önkéntes szűrővizsgálat minden olyan ponton, ahol az érintettek találkoznak az egészségügyi ellátórendszerrel.
8. Magas fertőzöttségű régióból bevándorolt személyek	Egészségügyi ellátásért felelős ellátó Szűrőállomások	Egyetlen alkalommal végzendő önkéntes szűrővizsgálat.

\*A 18/1998. (VI.3.) NM rendelet 31. § (4) bekezdése szerint foglalkoztatási korlátozás alá esők részére a rendelet módosítását követően javasolt kötelező szűrővizsgálat.

#### 4.2. Diagnózis, indikáció

Amennyiben azt a beteg vállalja, antivirális kezelés mérlegelendő és kivizsgálás indokolt valamennyi anti-HCV pozitív egyénnél. Ellenjavallat hiányában CHC igazolódása (lásd definíciók) esetén antivirális kezelés indokolt (**1. ábra**). A HCV RNS kimutathatósága esetén epidemiológiai és vagy egyéb okokból (pl., extrahepaticus manifesztáció, gyermekvállalás, transzplantáció, foglalkoztatási szempont, stb.) azonban akkor is indokolt lehet a kezelés, ha a CHC egyéb kritériuma nem állnak fenn. Magyarországon az alkalmazási előírásokban szereplőkön kívül a kezelés ellenjavallatának tekintendő a feltételezhető vagy bizonyított adherencia-képtelenség a kezelőorvos vagy az adott szakterület szakorvosa szerint (pl., aktív kábítószer-használat/függőség, nem kontrollálható mentális zavar), valamint, ha a várható élettartam nem máj eredetű okból < 1 év a HCV esetleges eradikálása esetén is (pl., rosszindulatú betegség, más kontrollálhatatlan végstádiumú betegség terápia lehetőség nélkül).





**1. ábra.** A hepatitis C vírus (HCV) fertőzés diagnosztikája. Jelölések/rövidítések: ★ = HCV PCR vizsgálat időpontja; ALT = alanin aminoszferáz; Anti-HCV = HCV elleni antitest; PCR = polymerase chain reaction; RNS = ribonukleinsav.

#### 4.2.1. Májbetegség igazolása

- Igazolhatóan 6 hónapnál régebben fennálló HCV fertőzöttség esetén az aktív hepatitis fennállását a kezelés megkezdése előtti egyetlen emelkedett GPT/ALT érték is támogatja, de normál GPT/ALT érték sem zárja azt ki, ha a májbetegség szövettannal, vagy más módszerrel igazolható (aktivitás és/vagy fibrosis).
- Májbiopsziát végzünk, ha azt a kezelőorvos szükségesnek tartja a máj necroinflammációjának és/vagy a fibrosis stádiumának meghatározására, differenciál-diagnosztikai vagy prognosztikus céllal, vagy a kezelésre vonatkozó döntéshez.
- A fibrosis megítélése szempontjából a májbiopsziát tranziens elasztográfia (továbbiakban FibroScan) vizsgálat, vagy mindkét módszer ellenjavallata/kivitelezhetetlensége/elérhetetlensége esetén más validált nem-invazív vizsgálat

módszer helyettesítheti (pl. Shear Wave elasztográfia, FibroMeter, FibroTest, ELF teszt) (4. Táblázat). [29-32]

- A fibrosis vizsgálatától el lehet tekinteni, ha a GPT egyértelműen emelkedett, a fertőződés időpontja 10 éven belüli és a fizikális vizsgálat vagy egyéb adat nem utal előrehaladott májbetegségre.
- Klinikailag dekompenzált (Child-Pugh B vagy C súlyosságú) májcirrhosis esetén a fibrosis nem-invazív vizsgálata ajánlott, de attól el is lehet tekinteni. Utóbbi esetben a fibrosis stádiumaként Metavir F4 stádium jelölhető meg a HepReg rendszerben. Technikailag a szövettani fibrosis stádium mezőbe F4 stádium írandó be.
- A májbetegség és a kezelhetőség pontosabb megítéléséhez teljes vércép, GOT/AST, GGT, ALP, se. albumin, bilirubin, prothrombin, vesefunkciók (kreatinin, eGFR) és hasi ultrahang (UH) vizsgálat (és amennyiben ez alapján vagy emelkedett AFP érték alapján gócos májbetegség/HCC gyanúja merül fel, CT vagy MR vizsgálat) is szükséges. [33]
- Differenciáldiagnosztikai és egyéb laboratóriumi vizsgálatok:
  - HIV, HAV, HBV vizsgálat (pozitív HBsAg esetén anti-HDV is).
  - Kísérő betegségek vizsgálata klinikai tünetek és laboratóriumi eredmények alapján: hipertónia, diabetes mellitus (vércukor), pajzsmirigyműködés zavar (TSH), autoimmun betegségek (ANA, dsDNA, AMA), cardiorespiratoricus státusz (EKG), immunszuppresszió, cryoglobulinaemia, vasháztartás, hyperuricaemia, alkoholizmus, obesitás, steatosis megítélése.

4. Táblázat. Nem-invazív fibrosis vizsgáló módszerek, és az egyes fibrosis sádiumokhoz tartozó értékek.

Metavir fibrosis stádium	Tranziens elasztográfia (FibroScan, kPa)	Shear Wave elasztográfia (Philips/Toshiba) (SWE, kPa)	2D Shear Wave elasztográfia (Aixplorer) (SWE, kPa)	Extended Liver Function teszt (ELF teszt, n)
F0	< 5,0	< 3,5	<5,0	≤ 7,70
F0/F1 átmenet	5,0-5,9	3,5-4,2	5,0-5,9	7,71-7,99
F1	6,0-7,1	4,3-6,6	6,0-7,0	8,00-8,70
F1/F2 átmenet	-	-	-	8,71-8,99
F2	7,2-9,3	6,7-9,2	7,1-9,1	9,00-9,80
F2/F3 átmenet	9,4-10,0	-	-	9,81-9,99
F3	10,1-12,0	9,4-10,4	9,2-12,0	10,00-11,00
F3/F4 átmenet	12,1-14,7	-	12,1-13,4	11,01-11,29
F4	>14,7	>10,4	>13,4	≥ 11,30

#### 4.2.2. Molekuláris diagnosztika

##### 4.2.2.1. HCV-RNS vizsgálat

- Olyan anti-HCV pozitív beteg esetében, akinél antivirális kezelés biztosan nem szükséges vagy nem végezhető (pl. a kezelés kontraindikált, vagy azt a beteg dokumentáltan nem vállalja), HCV-RNS és genotípus meghatározás csak kivételesen, pl. epidemiológiai okból lehet indokolt.
- Diagnosztikus HCV-RNS vizsgálat indokolt:
  - akiknél az anti-HCV teszt pozitív, és antivirális kezelést tervezünk, vagy az infektivitás ismerete epidemiológiai okból fontos,
  - akiknél bizonytalan, vagy a klinikumnak ellentmondó az anti-HCV eredmény (kétes, téves pozitív vagy negatív anti-HCV eredmény lehetséges),
  - negatív anti-HCV eredmény esetén is
    - immunszuppresszált egyéneknél HCV fertőzés gyanúja esetén

- akut HCV fertőzés gyanújakor (abban az esetben is, amennyiben az anti-HCV eredmény negatív); alapos gyanú esetén negatív HCV-RNS vizsgálat megismétlése szükséges 3 hónap elteltével.
- Terápiához kapcsolódó HCV-RNS vizsgálat:
  - A HCV kezelésének megkezdése előtt (általában) 6 hónapon belül szenzitív kvantitatív HCV-RNS vizsgálat szükséges. Egyes esetekben közvetlenül a kezelés megkezdése előtti (2 héten belül) HCV-RNS vizsgálat szükséges:
    - PegIFN+RBV kezelés megkezdése előtt G1 vagy G2 esetén, amennyiben a korábbi HCV-RNS vizsgálat eredménye sorrendben < 400,000 IU/ml illetve < 800,000 IU/ml volt,
    - SOF+LDV kezelés megkezdése előtt olyan cirrhosisban nem szenvedő terápia-naïve betegek esetében, akiknél a korábbi HCV-RNS vizsgálat eredménye < 6 millió NE/ml volt (kivéve a szerv-transzplantáltakat).
  - Kezelési engedély 6 hónapnál régebbi HCV-RNS eredmény alapján is kérhető, amennyiben a fertőzés a kérvény benyújtása alapjául szolgáló HCV-RNS vizsgálatot megelőzően legalább 3 hónappal anti-HCV vagy HCV-RNS vizsgálattal igazolást nyert, vagy ismert expozíciós idő alapján ez feltételezhető.
  - A kezelési algoritmus szerinti STOP-szabályok időpontjában PCR vizsgálat szükséges.
    - Amennyiben a kvantifikációs limit alatti pozitív PCR STOP-szabályt jelentene, a PCR vizsgálatot a lehető legrövidebb időn belül meg kell ismételni. A döntést a második vizsgálati eredmény szerint kell meghozni.
  - Amennyiben az IFN-alapú vagy IFN-mentes kezelés során vírusáttörés gyanúja merül fel, soron kívüli HCV-RNS vizsgálat szükséges. Vírusáttörés (gyógyszer-rezisztencia kialakulása) esetén a zajló kezelés (valamennyi készítmény) leállítandó (*STOP-X szabály*), amennyiben arra lehetőség van, DAA készítményt (is) tartalmazó kezelés esetén RAV/RAS azonosítás javasolt.
  - A nem STOP-szabály miatt befejezett kezelések befejezésekor a kezelés során HCV-RNS negatívvá vált, vagy feltételezhetően negatívvá vált betegekben (end of treatment, EoTR),

valamint – ennek negativitása esetén – azt követően 24 héttel (SVR24) HCV-RNS vizsgálat szükséges (lásd A15 kiemelt pont).

- A terápiához kapcsolódó HCV-RNS vizsgálatokat valós idejű PCR technikával, CE-IVD minősítésű, kellő érzékenységű tesztekkel az alábbi módszertani és minőségi feltételeknek megfelelően szükséges végezni:
  - alacsony detekciós limit valamennyi genotípus esetén ( $\pm 5\%$ ):  $DL \leq 15 \text{ NE/ml}$ ,
  - lineáris kvantifikációs tartomány legalább  $15 \text{ NE/ml} - 10^8 \text{ NE/ml}$  között.

#### 4.2.2.2. HCV genotípus vizsgálat

- Amennyiben a HCV-RNS kimutatható, és a vírus genotípusa nem ismert, a kezelés megkezdése előtt a genotípus és altípus meghatározása indokolt (beleértve a PegIFN+RBV kettős kezeléseket is).
  - Amennyiben kezelésre nincs szükség vagy lehetőség, úgy a genotípus meghatározásától el lehet tekinteni.
  - IFN-mentes kezelés csak a genotípus ismeretében kezdhető, de kezelési kérelem benyújtható, elbírálgatható és engedélyezhető a genotípus ismerete nélkül is. Ilyen esetben a kezelés megkezdéséig a tárolt mintából a genotípus pótlólagos meghatározása szükséges. A genotípus ismeretében a Bizottság és/vagy az OEP a kezelés módját módosíthatja, vagy – a kezelésre jogosultság megszűnése esetén – az engedélyt visszavonhatja.
  - A genotípus ismerete indokolt IFN-alapú kezelés előtt is, de – finanszírozási okból – a meghatározás csak akkor kötelező, amennyiben az a kezelés módját vagy időtartamát befolyásolja (a kiinduló HCV-RNS  $< 800.000 \text{ IU/ml}$  és RVR igazolódik). Ilyen esetben a levett és tárolt mintákból a kezelés 4. hete után a genotípus ténylegesen meghatározandó.
  - A genotípus vizsgálatra levett és tárolt minták megsemmisíthetők, amennyiben a kezelés menetét a genotípus vizsgálat eredménye nem befolyásolja.

#### 4.2.2.3. RAV/RAS vizsgálat

- Bár a terápia előtti RAV/RAS-ok vizsgálata más esetekben is hasznos lehet, csak a DCV+SMV±RBV terápia előtt kötelező (lásd ott). A RVA/RAS vizsgálat eredménye alapján a

Bizottság és/vagy az OEP a kezelés módját módosíthatja, vagy – a kezelésre jogosultság megszűnése esetén – az engedélyt visszavonhatja.

- A terápia során kialakuló RAV/RAS-ok felelősek az IFN-mentes kezelése során kialakuló vírusáttörésért vagy relapszusért. Újabb IFN-mentes kezelés előtt meghatározásuk szakmailag indokolt, de pénzügyi megfontolások miatt nem kötelező.

#### 4.2.2.4. *IL28B polimorfizmus vizsgálata*

- Bár az IL28B polimorfizmus a PegIFN+RBV kettős kombinációs kezelés esetén a legerősebb és legszignifikánsabb humán-genetikai prognosztikus tényező, az ajánlásban szereplő kezelése előtt a vizsgálat nem kötelező, mert a kezelés indikációját és menetét döntően nem befolyásolja.

#### 4.2.3. *A diagnosztika szempontjai speciális esetekben*

- *Icterus, vagy ismert dátumú expozíció:* 2 hét után érzékeny HCV-RNS vizsgálat végzendő; ha pozitív, 8-12 hét múlva kontrollja szükséges. Utóbbi pozitivitása esetén a HCV fertőzés krónikussá válásának valószínűsége nagy, korai kezelése javasolt.
- *Vesebetegek:* Dializált vesebetegek esetében a HCV fertőzés felismerésére félévenként HCV-RNS vizsgálat szükséges, ez poolozott módszerrel is végezhető. A májbiopszia végzésének indikációjáról egyénre szabottan kell dönteni, helyette FibroScan, vagy más validált nem-invazív vizsgáló módszer végezhető.
- *Gyermekek:* HCV fertőzés gyanúja esetén a diagnózis megállapítása a felnőttekével azonos módon történik.
- *Anti-HCV pozitív anya gyermeke:* 18 hónapos korban anti-HCV vizsgálat végzendő (erre az életkorra az anyai ellenanyag kiürül a gyermek szervezetéből). Pozitív eredmény esetén a beteg gyermek hepatológushoz szükséges irányítani és HCV-RNS vizsgálatot kell végezni. Ennek pozitivitása a gyermek fertőzöttségét igazolja. Amennyiben a korai diagnózisnak jelentősége van, a gyermek 1-2 hónapos korában szűrőként HCV-RNS végezhető.

- *Májtranszplantáltak:* HCV pozitív beteg májtranszplantációja után kvantitatív HCV-RNS vizsgálat és májbiopszia végzendő. Pozitív HCV-RNS és igazolt rekurrens fertőzés esetében az antivirális kezelés megkezdése indokolt.
- *HIV fertőzöttek:* Anti-HCV vizsgálat szükséges. Azoknál a HIV fertőzötteknél, akik anti-HCV pozitívak, vagy akik negatívak, de nem magyarázható májbetegségük van, kvantitatív HCV-RNS vizsgálat végezendő, és pozitivitása esetén a HCV kezelése mérlegelendő.
- *HBV fertőzöttek:* Anti-HCV vizsgálat szükséges. Azoknál a HBV fertőzötteknél, akik anti-HCV pozitívak, kvantitatív HCV-RNS vizsgálat végezendő, és pozitivitása esetén a HCV kezelése mérlegelendő.

## 5. KEZELÉSI ALLOKÁCIÓ, KEZELÉSI JOGOSULTSÁG

### 5.1. Hepatitis Regiszter, Hepatitis Terápiás Bizottság funkciói

- A *HepReg* (lásd definíciók) adatbázis funkciói:
  - kezelésre szoruló betegek országos nyilvántartása,
  - a kezelés iránti kérelmek fogadása,
    - megalapozott döntés a kezelésről csak korrekten kitöltött kérvény alapján lehetséges (!)
    - az elbírált kérvény nem módosítható, de új kérvény benyújtására sor kerülhet (!)
  - PIX kiszámítása a kezelés engedélyezéséhez (l. később),
  - engedélyezett kezelések nyilvántartása,
  - a kezelések lefolytatásával kapcsolatos adminisztráció,
    - engedélyek visszaadása, visszavonása,
    - PCR vizsgálatok rendelése, nyilvántartása,
    - gyógyszerek rendelése,
    - kezelések megkezdése,
    - kezelések befejezése, leállítása,
  - kezelési várólista nyilvántartása,
  - kezelési ajánlás közzététele,
  - finanszírozási algoritmus közzététele.

- **A Hepatitis Terápiás Bizottság** (továbbiakban: Bizottság, lásd definíciók) a krónikus vírushepatitises betegek ellátásában érintett szakmai szervezetek által létrehozott, a szervezetek által delegált tagokból álló testület. Működését és összetételét külön dokumentum szabályozza. Főbb feladatai:
  - Véleményt ad arról, hogy a kezelés indokolt, és nincs ellenjavallata.
  - Ellenjavallat esetén a kezelési kérelmet elutasítja.
  - Az un. Prioritási Index alapján kezelési engedélyt ad ki az OEP-pel egyeztetett, meghatározott számú beteg részére.
  - Tájékoztatást ad a szakmai és/vagy finanszírozási környezet változásáról, és – amennyiben az indokolt – intézkedik a változások érvényesítésének módjáról (egyebek mellett a benyújtott vagy elbírált kérvények vagy a terápia módosításának lehetőségéről).
  - Együttműködik az illetékes hatóságokkal és szervezetekkel a finanszírozási korlátok optimális érvényesítésében, beleértve, hogy a mindenkori finanszírozási lehetőségek figyelembevételével javaslatot dolgoz ki az egyes betegcsoportokban a HCV kezelésére allokált gyógyszerár-támogatási keretből engedélyezhető kezelési alternatívák meghatározásához.
  - Javaslatot tesz a Hepatológiai Centrumok működésének engedélyezésére.
  - A Bizottságnak ugyanakkor nem tartozik hatáskörébe a kezelések ellenőrzése.

## 5.2. Prioritási Index, kezelésbevonás sürgőssége

- A PIX (lásd definíciók) értéke az 5. Táblázat a) – e) pontjaihoz tartozó pontszámok összege.
- Elsősorban a Prioritási Index figyelembevételével, de speciális esetekben attól függetlenül is **rendkívüli sürgősséggel** kérhető kezelési engedély – egyéb okok között különösen májtranszplantált betegek, rendeletben előírtak alapján foglalkozási korlátozás alá esők részére, valamint azok számára, akiknél a kezelés megkezdésének néhány hónapos késése életveszélyes helyzetet teremthet. A rendkívüli sürgősség kérése a HepReg rendszerben az erre szolgáló pontban jelölendő, és indoklása kötelezően rögzítendő. A korlátozott kezelési lehetőségekre tekintettel csak a legindokoltabb esetben kerül sor rendkívüli sürgősségi kérelem elbírálásra és engedély kiadására.



5. Táblázat. A prioritási index alkotói és pontértékük.

Kategória	Magyarázat	Pont
<b>a) Fibrosis stádium (az alábbiak egyike)</b>	<i>Szövettem vagy nem-invazív módszer</i>	<i>Maximum 70</i>
Dekompenzált cirrhosis	Child-Pugh B vagy C cirrhosis	70
Metavir/Knodell/FibroScan/Shear Wave elasztográfia (vagy más validált módszer)	F0 - F4 fibrosis stádium x10 pont	0-40
F0/F1 - F1/F2 - F2/F3 - F3/F4 átmenet	5 - 15- 25 - 35 pont	5-35
Ishak stádium	1 = 10, 2 =15, 3 = 20, 4 = 30, 5 = 35, 6 = 40	0-40
ELF teszt		
Child-Pugh A, fibrosis stádium nem ismert		10
<b>b) Child-Pugh A stádium, kiemelt sürgősség</b>		<i>Maximum + 30</i>
Tranziens elasztográfia (liver stiffness) alapján	18 – 32.9 kPa között: 5 kPa-onként +5 pont 32.9 kPa felett: 10 kPa-onként +5 pont	Maximum + 30
Thrombocyta 70-89 G/L		+ 5
Thrombocyta <70 G/L		+ 10
Szérum albumin 30-34 g/L		+ 5
Szérum albumin <30 g/L		+ 10
Oesophagus varicositas G1-2		+ 5
Oesophagus varicositas > G2		+ 10
Korábbi dokumentált dekompenzált májbetegség vagy komplikáció	Korábban Child-Pugh B vagy C stádium vagy varixvérzés	+ 15
<b>c) Aktivitás, progresszió</b>	<i>Progresszió fokozott veszélye miatti pontok</i>	<i>Maximum + 8</i>

Az alábbi négy közül a legmagasabb		Maximum + 4
HAI vagy Ishak aktivitás foka	3-6=1 pont, 7-9=2, 10-12=3, >13=4	+ 0-4
METAVIR aktivitás foka	A1=1 pont, A2=2, A3=3, A4=4	+ 0-4
Progresszió elasztográfia alapján ( $\Delta$ )	$\Delta$ 1-1.99 kPa=1 pont, $\Delta$ 2-2.99 kPa=2, $>\Delta$ 3 kPa=4	+ 0-4
Progresszió szövettan alapján ( $\Delta$ F)	$\Delta$ F1=1 pont, $\Delta$ F2=2, $\Delta$ F3=3, $\Delta$ F4=4	+ 0-4
Legutóbbi ALT/GPT (IU/mL) érték/50 pont		+ 0-4
<b>d) Speciális pontok</b>		<i>Nincs maximum</i>
Foglalkozási		
HCV miatt munkájától jogszabályban eltiltott személy		+ 50
Közvetlen betegellátásban vagy humán minták feldolgozásában/kezelésében jelenleg is aktívan résztvevő személy	A regisztrációs szám megadása szükséges	+30
Közvetlen betegellátásban vagy humán minták feldolgozásában/kezelésében jelenleg aktívan részt nem vevő egészségügyben foglalkoztatott személy	Munkáltatói igazolás szükséges	+15
Társbetegségek		
Haemofília		+20
Dializált beteg	Hemodialízis vagy peritoneális dialízis	+20
Speciális epidemiológiai indok	Szociális vagy büntetés-végrehajtási intézetben elhelyezettek vagy ott dolgozók	+10
Súlyos extrahepaticus HCV manifesztáció/társulás	Cryoglobulinaemiás vasculitis, glomerulonephritis, súlyos polyarthrititis, porphyria cutanea tarda, lichen ruber planus	+20
HCV-asszociált non-Hodgkin lymphoma		+ 50

Gyógyult hepatocelluláris carcinoma (HCC)	HCC sikeres sebészi vagy ablációs kezelésén átesett, onkoteam véleménye szerint tumor mentes beteg	+ 50
HIV vagy HBV társfertőzés	HBV: HBsAg vagy HBV DNS pozitív	+ 20
Transzplantációval kapcsolatos pontok		
Transzplantációs várólistán lévő, vagy HCV fertőzöttség miatt a transzplantációs programból kizárt beteg	Bármely szerv Igazolás szükséges	+ 50
Transzplantált személy	Bármely szerv, fibrosis stádiumtól függetlenül	+50
Fibrotizáló cholestaticus hepatitis májátültettnél		+ 80
Egyéb		
In vitro fertilizációs program során diagnosztizált HCV fertőzés	Nő vagy férfi Igazolás szükséges	+ 50
30 év feletti, a HCV eradikálását követően gyermeket vállalni szándékozó gyermektelen nő	Az érintett nyilatkozata szükséges	+ 20
Automatikus pont a kezelésre várakozás alatt	Benyújtott, vagy elbírált kérvény alapján	+ 1 pont/hó
<b>e) A kezelőorvos és/vagy a Bizottság által adható pontok</b>	<i>A fentiekben fel nem sorolt méltányolható egyéb szempont(ok) miatt adható pontok (pl. nincs társbetegség vagy speciális társbetegség, korábbi többszöri sikertelen kezelés, jó compliance a korábbi kezelés során, erős motiváltság, foglalkoztatással vagy családi körülményekkel kapcsolatos szempont) Az indoklás megjelölése szükséges.</i>	<i>Maximum +12</i>
Kezelő orvos által adható pontok		+ 0-2
Hepatitis Terápiás Bizottság által adható pontok		+ 0-10

## 6. KEZELÉSI LEHETŐSÉGEK

- *Kizárólag szakmai szempontokat figyelembe véve hatékonyságuk és biztonságosságuk miatt valamennyi kezelésre szoruló beteg esetében egyértelműen előnyben részesítendő az IFN-mentes kezelések.*
- A PegIFN+RBV kezelési restriktió illetve az IFN-mentes kezelésre jogosultság feltételeit az A10 illetve A11 kiemelt ajánlás írja le.
- A hazai ajánlás szerint javasolt kombinációkat és genotípus szerinti alkalmazhatóságukat a 6. Táblázat tartalmazza. Az egyes kezelési lehetőségek ismertetésének sorrendje nem jelenti a kezelések választhatóságának sorrendjét.

6. Táblázat. A hazai ajánlás szerint alkalmazásra javasolt kombinációk és genotípus szerinti alkalmazhatóságuk.

Kombináció	Genotípus
PegIFN+RBV <sup>&amp;</sup>	Bármelyik
PegIFN+SOF +RBV	G3
ABT2D±RBV <sup>&amp;</sup>	G4
ABT3D ±RBV <sup>&amp;</sup>	G1
DCV+SMV±RBV	G1b
GZR/EBR±RBV <sup>&amp;</sup>	G1, G4
GZR/EBR+SOF±RBV	G3
SOF+DCV±RBV	G1, G3, G4
SOF+RBV <sup>#</sup>	G2, (G3)
SOF+SMV±RBV*	G1, G4
SOF/LDV±RBV <sup>#</sup>	G1, (G3), G4
SOF/LDV+SMV+RBV	G1, G4
SOF/VEL± RBV <sup>#</sup>	Bármelyik

<sup>&</sup>Végstádiumú vesebetegségben is alkalmazható.

<sup>#</sup> Dekompenzált májcirrhosisban is alkalmazható.

\* Finanszírozási okból korlátozott számban és ideig alkalmazható.

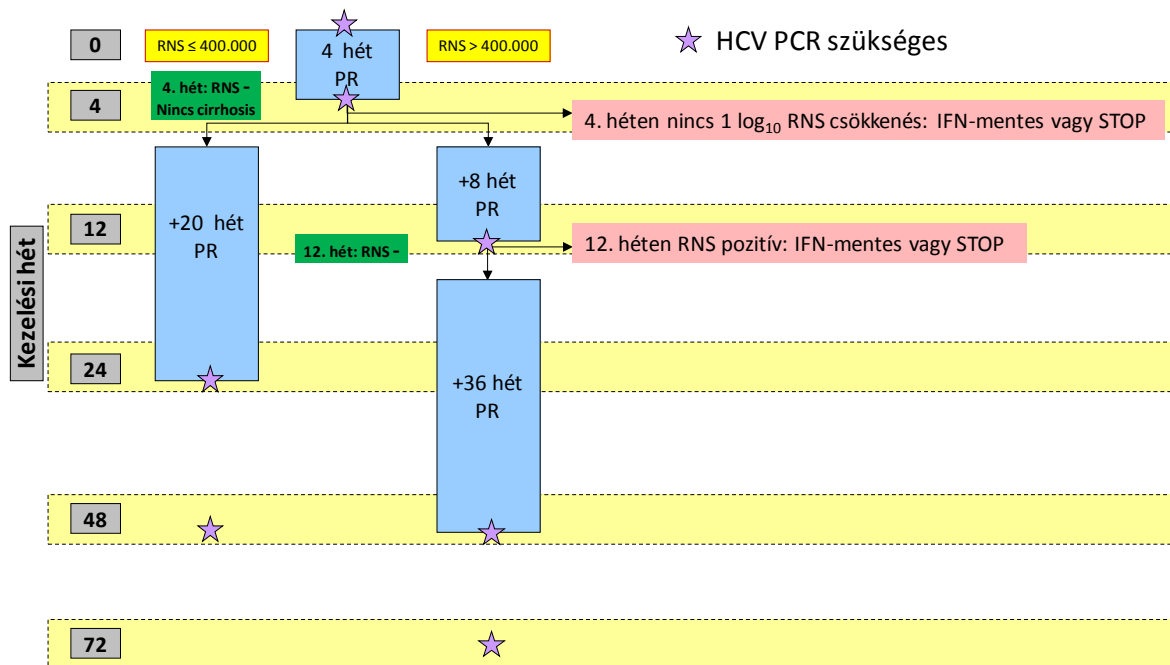
Rövidítések: ABT2D = ombitasvir/paritaprevir/ritonavir; ABT3D ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir; DCV = daclatasvir; EBR = elbasvir; G1-G6 = hepatitis C vírus genotípusok; GZR = grazoprevir; LDV = ledipasvir; PegIFN = pegilált interferon; RBV = ribavirin; SMV = simeprevir; SOF = sofosbuvir; VEL = velpatasvir.

## 6.1. IFN-alapú kezelések

### 6.1.1. PegIFN+RBV: Terápia-naïve beteg, bármely genotípus

- PegIFN+RBV kezelés csak addig alkalmazható, ameddig ezt finanszírozási okok szükségessé teszik.
- A PegIFN+RBV kettős kezelés leállítása elégtelen vírusválasz miatt (**STOP-szabályok**; mindkét készítmény abbahagyandó).
  - **STOPw4**: a HCV-RNS 4 hét kezelés után nem csökken 1 log<sub>10</sub> mértékben (egyitized részére; null-reagáló beteg),
  - **STOPw12**: a HCV-RNS 12 hét kezelés után detektálható.
- PegIFN+RBV kettős kezelés során a STOP-szabályokat csak azokban az időpontokban vizsgáljuk, amikor a megelőző időpontban végzett vizsgálatkor a HCV-RNS kimutatható volt.
- Amennyiben STOPw4 vagy STOPw12 kritériuma nem áll fenn, *HCV G2 és HCV G3 monoinfekció kivételével* 48 hetes PegIFN+RBV kezelés (2. ábra), az alábbi kivétellel:
  - Amennyiben nincs cirrhosis, a kiinduló vírustiter 400.000 IU/l alatti, és a 4. héten a vírus nem detektálható, 24 hetes kezelés.
- Amennyiben STOPw4 vagy STOPw12 kritériuma nem áll fenn, *a HCV G2 vagy HCV G3 monoinfekció esetén* 24 hetes PegIFN+RBV kezelés, az alábbi kivételekkel:
  - Amennyiben a kezelés megkezdését megelőzően végzett PCR vizsgálat alacsony kiinduló vírusszintet igazol (HCV-RNS ≤ 800.000 NE/ml), és a HCV-RNS 4 hét kezelés után nem mutatható ki, a G2 esetén 16 hetes kezelés.
  - Amennyiben a HCV-RNS 4 hét PegIFN+RBV kettős kezelés után kimutatható, 48 hetes kezelés.

- A kezelés során laboratóriumi monitorozás szükséges: az első 4 hétben kéthetente, majd legalább négyhetenként teljes vérkép; négyhetenként GPT/ALT, GOT/AST, szérum bilirubin; 12 hetenként szérum kreatinin, vércukor, TSH, húgysav.
- Mellékhatás miatt a RBV dóziscsökkentése 200 mg-os lépésekben javasolt. [34]
- A két különböző PegIFN egymással történő helyettesítése nem ajánlott.



**2. ábra.** Korábban még nem kezelt (terápia-naïve), hepatitis C vírus (HCV) 1-es genotípussal fertőzött betegek pegilált interferon + ribavirin (**PR**) kettős kezelése. Jelölések: ★ = HCV PCR vizsgálat időpontja; ≤ 400.000, > 400.000 = kiinduló vírustiter (NE/ml); **STOP** = kezelés leállítási szabály; RNS - = HCV-RNS nem detektálható (< 15 NE/ml); log = logaritmus; **PCR** = polymerase chain reaction.

### 6.1.2. PegIFN+SOF+RBV kezelés: HCV G3

- A PegIFN+SOF+RBV kombináció G3 genotípussal fertőzött, IFN kezelésre alkalmas betegek esetében alkalmazható. A terápia időtartama általában 12 hét, de megfontolandó legfeljebb 24 hétre történő meghosszabbítása, amennyiben egy vagy több olyan tényező áll fenn, amely az

IFN-alapú terápiákkal szembeni alacsonyabb válaszarányokkal jár együtt (például előrehaladott fibrosis/cirrhosis, magas kiindulási víruskoncentráció, fekete rassz, IL28B nem CC genotípus, a terápiás válasz teljes hiánya a korábbi PegIFN+RBV terápiára).

- PegIFN+SOF+RBV kezelés során STOP-szabály nincsen, ezért a kezelés alatt a HCV-RNS követése nem szükséges.

### 6.3. IFN-mentes kezelések

- ***Amennyiben a finanszírozási lehetőségek azt nem korlátozzák, valamennyi HCV fertőzött beteg kezelése IFN-mentes kombinációval végzendő.***
- Az első terápiaként IFN-mentes kezelésre jogosultság hazai kritériumait az A11. kiemelt ajánlás írja le.
- A korábbi IFN-alapú kezelés sikertelensége utáni ismételt kezelés IFN-mentes kombinációval történik.
- A DCV+SIM±RBV kezelés kivételével (lásd ott) kezelés előtti RAV/RAS vizsgálat nem kötelező, de – elérhetősége esetén – egyes esetekben hasznos lehet (különösen NS5A-gátlót tartalmazó korábbi sikertelen kezelés után).
- RBV bármely IFN-mentes séma mellé rendelhető, amennyiben több olyan tényező áll fenn, ami kedvezőtlen kezelési esélyt jelenthet (pl. cirrhosis, korábbi null-reagáló, immunszuppresszív kezelésben részesülő beteg, korábbi DAA kezelés). Ilyen esetekben a kezelési idő meghosszabbítása is szükséges lehet (pl. 12 hétről 16 hétre vagy 24 hétre).
- Az IFN-mentes kombinációk használatakor az étel-DAA és gyógyszer-DAA interakciók fokozott figyelmet igényelnek, az alkalmazási előírásokban és/vagy internetes adatbázisokban tájékozódást tesznek szükségessé ([www.hep-druginteractions.com](http://www.hep-druginteractions.com)).
- Az IFN-mentes kezelések során nincsen STOP-szabály, ezért a HCV-RNS szint monitorozása a kezelés alatt nem szükséges.

#### 6.3.1. *ABT3D/ABT2D±RBV: HCV G1 vagy G4*

- Az ABT3D/ABT2D±RBV kombináció G1 vagy G4 genotípussal fertőzött kompenzált stádiumú cirrhotikus vagy nem cirrhotikus, terápia-naïve vagy PegIFN+RBV±PI kezeléssel sikertelenül kezelt betegek esetében alkalmazható, beleértve a HIV társfertőzötteket, a végstádiumú vesebetegeket és a dializáltakat is (eGFR < 30 ml/min).
- **HCV G1b** genotípussal fertőzött *terápia-naïve vagy PegIFN+RBV terápiával sikertelenül kezelt* betegek: 12 hetes ABT3D kezelés, RBV nélkül.
  - Nem-cirrhotikus, terápia-naïve betegek esetében 8 hetes ABT3D kezelés, RBV nélkül.
  - Szervátültetetteknel a kezelés időtartama 24 hetes ABT3D+RBV kezelés.
  - Egyéb esetekben 12 hetes ABT3D kezelés.
- **HCV G1b** genotípussal fertőzött *korábban PegIFN+RBV+PI kezelésben részesült* cirrhotikus vagy nem cirrhotikus betegek: 12 hetes ABT3D+RBV kezelés. [35-37]
- **HCV G1a** genotípussal, vagy ismeretlen G1 altípussal, vagy G1a+G1b altípussal fertőzött *terápia-naïve vagy PegIFN+RBV terápiával sikertelenül kezelt* betegek esetében ABT3D+RBV kezelés.
  - Korábbi PegIFN+RBV kezelésre null-reagáló cirrhotikus betegekben 24 hetes kezelés.
  - Egyéb esetekben 12 hetes kezelés.
- **HCV G4** genotípussal fertőzött *terápia-naïve vagy PegIFN+RBV terápiával sikertelenül kezelt* cirrhotikus vagy nem cirrhotikus beteg: 12 hetes ABT2D+RBV kezelés, dasabuvir nélkül.

### 6.3.2. DCV+ASV: HCV G1b

- Az *asunaprevir* az EU-ban nem rendelkezik forgalomba hozatali engedéllyel, ezért ez a kombináció nem ajánlható.

### 6.3.3. DCV+SMV±RBV: HCV G1b

- Az AASLD és az EASL ajánlásokban ez a kombináció nem szerepel. Bár közvetlen összehasonlítás nem történt, az irodalmi adatok alapján az ajánlásban szereplő más IFN-



mentes kezeléseknél némiképp kevésbé hatékony – különösen a Magyarországon IFN-mentes kezelésre jogosultak körében. [38, 39]

- HCV G1b genotípussal fertőzöttek esetében az alábbiak teljesülése esetén mérlegelhető:
  - A kiinduló NS5A-L31 és NS5A-Y93 polimorfizmusok vizsgálat szükséges; a DCV+SMV±RBV kombináció nem adható NS5A-L31 és/vagy NS5A-Y93 RAV/RAS küszöbérték (10%) feletti jelenléte esetén.
  - A HCV vírustiter < 4 MU/ml.
  - Nincs HIV és/vagy HBV társfertőzés.
  - Szövettannal nincs cirrhosis vagy a elasztográfiával a májtömöttség < 20 kPa.
  - Nincs ascites, nincs encephalopathia.
  - INR, albumin, bilirubin, cholinesterase, thrombocytá a normális tartományban.
  - A kezelőorvos „DCV+SMV±RBV opció is megfelelő” opció megjelölésével nyilatkozik arról, hogy a beteg számára ezt a kombinációt megfelelőnek tartja, és ezt a beteg is elfogadja.
- Kezelés módja:
  - Terápia-naïve: 24 hetes DCV+SMV kezelés (RBV nélkül).
  - Korábbi sikertelen PegIFN+RBV kezelés: 24 hetes DCV+SMV+RBV kezelés.

#### 6.3.4. GZR/EBR±RBV: HCV G1 vagy G4

- A GZR/EBR±RBV kombináció G1 vagy G4 genotípussal fertőzött kompenzált stádiumú cirrhotikus vagy nem cirrhotikus, terápia-naïve vagy PegIFN+RBV±PI kezeléssel sikertelenül kezelték esetében alkalmazható, beleértve a HIV társfertőzötteket, a végstádiumú vesebetegeket és a dializáltakat is (eGFR < 30 ml/min).
  - Korábbi PI-failure G1b beteg esetében: 12 hetes GZR/EBR+RBV kezelés.
  - G1a vagy G4: 16 hetes GZR/EBR+RBV kezelés (RAV/RAS vizsgálata nélkül).
  - Minden egyéb esetben: 12 hetes GZR/EBR kezelés.

#### 6.3.5. *GZR/EBR+SOF+RBV: HCV G1 vagy G4*

- Kivételes esetben, egyedi elbírálással RAV/RAS-vizsgálat eredménye alapján kompenzált stádiumú cirrhotikus vagy nem cirrhotikus, korábban NS5A tartalmú kombinációval sikertelenül kezelték esetében alkalmazható (beleértve a HIV társfertőzötteket): 12 hetes kezelés. [40]

#### 6.3.6. *SOF+RBV: HCV G2 (vagy G3)*

- *Terápia-naïve-nak minősülő* vagy *PegIFN+RBV kettős kezeléssel sikertelenül kezelt* HCV G2-vel fertőzött kompenzált vagy nem kompenzált cirrhotikus vagy nem cirrhotikus beteg: 12 hetes SOF+RBV kezelés.
  - Megfontolandó a terápia időtartamának legfeljebb 24 hétre történő meghosszabbítása, amennyiben több olyan tényező áll fenn, amely a korábbiakban az interferon alapú terápiaikkal szembeni alacsonyabb válaszarányokkal járt együtt (például előrehaladott fibrosis/cirrhotikus, magas kiindulási vírustiter, fekete rassz, IL28B, nem CC genotípus, a terápias válasz hiánya a korábbi peginterferon alfa és ribavirin kezelés során).
- HCV G3 esetén a kezelési eredmények szerények, így ez a kezelési mód csak egyéb alternatíva hiányában javasolható. A kezelés hossza 24 hét.

#### 6.3.7. *SOF+SMV±RBV: HCV G1 vagy G4*

- *Terápia-naïve-nak minősülő* vagy *PegIFN+RBV kettős kezeléssel sikertelenül kezelt* kompenzált cirrhotikus vagy nem cirrhotikus betegek: 12 hetes SOF+SMV±RBV kezelés.
  - HCV G1b: SOF+SMV, RBV nélkül; kedvezőtlen prediktorok (beleértve a PegIFN+RBV kezelésre null-reagáló betegeket) esetén RBV adása mérlegelhető.
  - HCV G1a vagy G4: SOF+SMV+RBV.
- *PegIFN+RBV+PI kezelés során vírusmentessé nem vált* betegek esetében a SOF+SMV±RBV kezelés hatékonysága a potenciális PI rezisztencia miatt további vizsgálatokat igényel.

#### 6.3.8. *SOF/LDV±RBV: HCV G1, (G3) vagy G4*

- *Cirrhosisban nem szenvedő* G1 vagy G4 fertőzött betegek: 12 hetes SOF/LDV kezelés, RBV nélkül.
  - 8 hetes kezelés végzendő G1 genotípussal fertőzött olyan terápia-naïve betegek esetében, akiknél 6 millió NE/ml alatti a kiinduló vírusszám (kivéve a szerv-transzplantáltakat).
- Kompenzált vagy dekompenzált *cirrhosisban* szenvedő, vagy korábban PegIFN+RBV-nel sikertelenül kezelt G1 vagy G4 fertőzött betegek: 12 hetes SOF/LDV+RBV kezelés.
  - Ribavirin ellenjavallata vagy intolerancia: 24 hetes SOF/LDV kezelés.
- HCV G3 genotípus esetén hatékonysága mérsékelt, csak egyéb kezelési alternatíva hiányában javasolható: 24 hetes SOF/LDV+RBV kezelés.
- Korábbi NS5A komponensű IFN-mentes kezelés sikertelensége után akkor adható, ha a SOF/VEL+RBV kombináció nem érhető el (kivéve: GT3 és ismert Y93H mutáció).
  - Korábbi sikertelen ABT2D/ABT3D kezelés után: 12 hetes SOF/LDV+RBV kezelés.
  - Korábbi sikertelen 12-hetes SOF/LDV±RBV kezelés után: 24 hetes SOF/LDV+RBV kezelés.
- Súlyos vesekárosodásban (becsült glomeruláris filtrációs ráta [eGFR] < 30 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) vagy dialízisre szoruló, végstádiumú vesebetegségben (end stage renal disease, ESRD) szenvedő betegek esetében a SOF/LDV biztonságosságát nem vizsgálták.

#### 6.3.9. SOF+DCV±RBV: HCV G1, G3, vagy G4

- Alkalmazhatósága a finanszírozhatóság és a költség/SVR érték függvénye.
- HCV G1, G3 vagy G4 fertőzött nem cirrhosisos, valamint kompenzált vagy dekompenzált cirrhosisos (Child Pugh A-C) betegek esetében (beleértve a májátültetésen átesetteket) az alkalmazási előírás szerint 12 vagy 24 hetes SOF+DCV±RBV kezelés.

#### 6.3.10. SOF/VEL±RBV: HCV G1-G6

- A SOF/VEL±RBV kombináció GT3 fertőzés és egyidejű ismert Y93H mutáció kivételével bármely genotípussal fertőzött, nem cirrhosisos, kompenzált vagy dekompenzált cirrhosisos

(Child Pugh A-C), terápia-naïve vagy PegIFN+RBV±PI-val sikertelenül kezelt betegek esetében alkalmazható, beleértve a HIV társfertőzötteket.

- G3 és/vagy dekompenzált májcirrhosis és/vagy korábbi sikertelen NS5A tartalmú kezelés: 12 hetes SOF/VEL+RBV kezelés.
- Minden egyéb esetben 12 hetes SOF/VEL kezelés (RBV többszörös negatív prediktor esetén mérlegelhető)

#### 6.3.11. IFN-mentes kezeléssel vírusmentessé nem vált betegek ismételt kezelése

- Tekintettel a jelenleg forgalombahozatali engedéllyel még nem rendelkező készítmények klinikai vizsgálatok alapján várható magas hatékonyságára, sikertelen IFN-mentes kezelés után ismételt kezelés a jelenlegi készítményekkel csak sürgős esetekben, lehetőség szerint (de nem kötelezően) NS5A polimorfizmus figyelembevételével mérlegelhető.
- NS5A komponenst nem tartalmazó sikertelen IFN-mentes kezelés után (pl. SOF+RBV, SOF+SIM±RBV) NS5A komponenst tartalmazó kombináció mérlegelhető (pl. ABT3D+RBV, GZR/EBR±RBV, SOF/LDV+RBV, SOF/VEL±RBV, SOF+DCV±RBV).
- Egyes kombinációkkal NS5A RAS-ok jelenléte esetén is > 90% SVR érhető el HCV G1. [40-43] Ezért a HCV RAS-ok vizsgálata ismételt IFN-mentes kezelés előtt nem kötelező – bár célszerű, és elérhetősége esetén ajánlott.
- HCV GT3 esetén a regisztrált készítmények hatékonysága mérsékeltebb, ami az újramezelés sürgősségének és szempontjainak (RAS vizsgálat) még körültekintőbb értékelését teszi szükségessé. [41]
- Preferált kombináció (dekompenzált cirrhosisban is): 12 hetes SOF/VEL+RBV kezelés (kivéve HCV GT3 és ismert Y93H mutáció).
- Ameddig a fenti kombináció nem érhető el:
  - Korábbi sikertelen ABT2D/ABT3D kezelés: 12 hetes SOF/LDV+RBV kezelés.
  - Korábbi sikertelen 12-hetes SOF/LDV±RBV kezelés: 24 hetes SOF/LDV+RBV kezelés.
  - HCV G1 vagy G4 esetén kivételes esetben, egyedi elbírálással RAV/RAS-vizsgálat eredménye alapján kompenzált stádiumú cirrhosisos vagy nem cirrhosisos, korábban

NS5A tartalmú kombinációval sikertelenül kezelt beteg (beleértve a HIV társfertőzötteket): 12 hetes GZR/EBR+SOF+RBV vagy 24 hetes SOF/LDV+SIM+RBV vagy 12/24 hetes SOF+ABT3D±RBV kezelés.

## **6.4. Speciális betegcsoportok**

### *6.4.1. HCV korai kezelése*

- Megelőző icterus, vagy ismert dátumú expozíció után 8-12 hét múlva is perzisztáló HCV-RNS pozitivitás esetén korai antivirális kezelés indokolt, 24 hetes PegIFN monoterápiával, vagy – jogosultság esetén – a fenti kombinációk valamelyikével. STOPw4 hiányában a PegIFN kezelés 4. hetét követően is kimutatható HCV-RNS esetén a kezelés kiegészítése javasolt RBV-nel.

### *6.4.2. HCV fertőzött várandósok és kismamák*

- HCV fertőzött várandósok és kismamák kezelése a terhesség és szoptatás utánra halasztandó.
- HCV fertőzött anyáknál az elektív császármetszés nem véd a HCV fertőzés átvitele ellen, ezért preventív császármetszés nem indokolt.
- Szoptatással történő transzmisszióra nincs evidencia, ezért a HCV fertőzött kismama szoptathat. Ugyanakkor a szoptatás felfüggesztése megfontolandó, ha a mellbimbó bereped, illetve vérzik.
- HCV fertőzött anya gyermekénél a szűrés 18 hónapos korban javasolt.

### *6.4.3. Gyermekek*

- A gyermekkori HCV hepatitisz diagnosztikájára és kezelésére vonatkozóan 2012-ben nemzetközi ajánlás jelent meg. Három éves kor felett gyermekgyógyász és hepatológus együttes javaslata alapján 48 hetes PegIFN+RBV kettős kezelés javasolható. Dozírozás az alkalmazási előírás szerint. Gyermekek DAA készítményekkel történő kezeléséről nincs tapasztalat.

### *6.4.4. Extrahepaticus manifesztációk*

- Az extrahepaticus manifesztációk közül egyértelmű kezelési prioritást élvez a cryoglobulinaemiás vasculitis, a glomerulonephritis, a súlyos polyarthrit, a porphyria cutanea tarda, a lichen ruber planus, és a non-Hodgkin lymphoma (NHL).
- Extrahepaticus manifesztáció esetén kezelés akkor is indokolt, ha a GPT/ALT érték és a szövettan alapján májérintettség nem bizonyítható.
- NHL esetén hematológus és hepatológus együttes véleménye alapján dönthető el, hogy melyik betegség kezelése történjen elsőként. A kezelés megfelel az előzőekben leírtaknak.

#### 6.4.5. Pozitív addiktológiai anamnézisű és pszichiátriai betegek

- A kábítószer-használók körében világszerte növekszik a HCV fertőzöttek száma. Felkutatásuk és eredményes kezelésük egyéni és társadalmi (epidemiológiai) szempontból egyaránt fontos.
- Kábítószerrel jelenleg vagy a közelmúltban használó személy esetén az addiktológus véleményét figyelembe véve mérlegelhető kezelés.
- A DAA készítmények megválasztásakor a gyógyszer-interakciók figyelembevétele szükséges.
- IFN kezelés megkezdése előtt a manifeszt pszichiátriai zavar (különös tekintettel a depresszióra és a szorongásos kórképekre) kizárása szükséges, pszichiátriai javaslattal, szoros pszichiátriai ellenőrzés mellett kezdhető meg a kezelés.

#### 6.4.6. HCV és HBV társfertőzés

- A HCV kezelése alatt vagy után a HBV infekció fellángolhat, emiatt több éves szoros monitorozás indokolt.
- A HBV társfertőzött CHC-s betegeket a HCV monoinfekció szabályai szerint kell kezelni. A HBV kezelése az erre vonatkozó szakmai ajánlás szerint végzendő [44].

#### 6.4.7. HIV és HCV társfertőzés

- IFN-alapú kezelés nem javasolt.

- Az IFN-mentes kezelés a HIV társfertőzés nélküli HCV-nek megfelelően végezhető.
- DAA készítmények alkalmazásakor a gyógyszerkölcsönhatásokra fokozott figyelmet kell fordítani.
- Aktív retrovirális kezelés, ill.  $< 200/\mu\text{l}$  CD4 sejtszám esetén fokozott ellenőrzés indokolt a tejsav acidosis, ill. a cytopenia lehetősége miatt.

#### 6.4.8. Hemoglobinopathiák

- A kezelés indikációja megegyezik a hemoglobinopathiában nem szenvedő HCV fertőzöttekével. A jelentős anemizálódási hajlam miatt az IFN- és RBV-mentes kezelések előnyben részesítendők.

#### 6.4.9. Örökletes vérzékenységben szenvedő betegek.

- Örökletes súlyos vérzékenységben szenvedő betegek számára IFN-mentes kezelésre kérvény nyújtható be (abban az esetben is, amennyiben az interferon kezelésnek más ellenjavallta nincsen). A kivizsgálás és a kezelés a vérzékenységben nem szenvedőknek megfelelően történik.

#### 6.4.10. Krónikus veseelégtelenség

- Krónikus vesebetegek esetében (CKD) a kezelési mód megválasztása a szérum kreatinin szinttől és/vagy a kreatinin clearance-től és/vagy a becsült glomerulus filtrációs rátától (eGFR) függ.
- Enyhe és középsúlyos veseelégtelenségben (CKD1-CKD3) bármely készítmény adható.
- Jelentősen beszűkült vesefunkciók esetén (eGFR  $< 50$  ml/min, beleértve a dializáltakat) IFN-mentes kezelés javasolt.
- A RBV dózisa – amennyiben szükséges – az alkalmazási előírás szerint csökkentendő; dializáltaknál napi 1x200 mg vagy heti 3x200 mg adható. Kifejezett óvatosságra van szükség.

- G1 vagy G4 genotípussal fertőzött végstádiumú vesebetegek esetében (CKD4, CKD5, beleértve a dializáltakat) az ABT2D/ABT3D±RBV vagy a GZR/EBR±RBV kombináció is adható.

#### 6.4.11. Cirrhosisos betegek

- Az ajánlás szerinti cirrhosis és dekompenzált cirrhosis kritériumait a definíciók fejezet írja le.
- A kompenzált májcirrhosisos betegek a korábban felsorolt kombinációk bármelyikével kezelhetők, nem minősülnek speciális betegcsoportnak.
- Child-Pugh B vagy C stádiumú dekompenzált HCV cirrhosisos betegek kezelése prioritást élvez, csak IFN-mentes kombinációval végezhető.
  - HCV G1 fertőzött beteg: 12 hetes SOF/LDV+RBV vagy SOF/VEL+RBV kezelés. RBV ellenjavallat esetén 24 hetes SOF/LDV vagy SOF/VEL kezelés jön szóba.
  - Child-Pugh C stádiumú HCV cirrhosisos beteg antivirális kezelése egyénileg mérlegelendő.

#### 6.4.12. Szervtranszplantáció (kivéve májátültetés)

- Szervtranszplantáció (kivéve májátültetés) után az IFN kezelés ellenjavallt, csak IFN-mentes kombináció adása javasolható; a kezelés mindenképpen indokolt és prioritást élvez.
- Az esetleges gyógyszerinterakciók körültekintő értékelésével egyedi mérlegelés szükséges. SOF, LDV vagy DCV esetén sem a tacrolimus, sem a cyclosporin A adagjának módosítása nem szükséges. SIM és cyclosporin A együtt adása nem javasolható.
- Szervtranszplantáltak HCV kezelése olyan intézményben végzendő, ahol az immunszuppresszív szerek (cyclosporin, tacrolimus) koncentrációját egyidejűleg monitorozni lehet.

#### 6.4.13. Májtranszplantáció

##### 6.4.13.1. Májtranszplantációs várólistán lévő betegek



- Májtranszplantációs várólistán lévő Child-Pugh A vagy B stádiumú, HCV pozitív betegek antivirális kezelése indokolt, függetlenül a májátültetés indikációjától.
- Child-Pugh C stádiumban egyéni mérlegelés szükséges.
- Minden olyan kezelési mód, ami kompenzált vagy dekompenzált májcirrhosis esetén szóba jön, figyelembe vehető és veendő.

#### 6.4.13.2. Májtranszplantáció utáni HCV rekurrencia kezelése

- Májtranszplantált betegekben kialakuló új vagy rekuráló HCV fertőzés a rejekció lehetőségének kizárását követően korán kezelendő. A kezelés fokozott ellenőrzés mellett történhet, lehetőség szerint a transzplantációt végző intézet irányítása mellett.
- Az IFN-alapú kezeléseknél elérhető alacsony SVR arány és a mellékhatások miatt IFN-mentes kezelés indokolt. A DAA készítmények potenciális interakciói fokozott figyelmet igényelnek.
- Májtranszplantáltak HCV kezelése olyan intézményben végzendő, ahol az immunszuppresszív szerek (cyclosporin, tacrolimus) koncentrációját egyidejűleg monitorozni lehet.

#### 6.4.13.3. Máj- és vesetranszplantáció anti-HCV –pozitív donorral

- Anti-HCV pozitív donorból származó máj és vese beültethető anti-HCV pozitív recipiensbe a beteg felvilágosítása és írásos beleegyezése után. A donor HCV PCR (pozitivitás esetén genotípus) vizsgálatát a transzplantációt követően kell elvégezni. Rekurrencia esetén a recipienst a transzplantáltakra vonatkozó szabályoknak megfelelően kell kezelni.

#### 6.4.14. Hepatocelluláris carcinoma

- Májrák sikeres kezelése után onkológus, onko-team véleménye alapján tumormentessé vált, valamint HCC miatt májátültetésre váró betegek esetében a HCV kezelése indokolt, és prioritást élvez.
- Ezek a betegek IFN-mentes kezelésre jogosultak (abban az esetben is, amennyiben az interferon kezelés egyébként nem ellenjavallt).

## 5. ANTIVIRÁLIS KEZELÉS UTÁNI GONDOZÁS

- A hematológiai paraméterek és az esetleges egyéb iatrogén mellékhatások (pl. autoimmun thyreoiditis) követését azok rendeződéséig a szakellátást végző kezelőorvos végzi.
- A gondozás a hepatitis C fertőzött betegek specifikus gondozási feladatait jelenti, az okozott krónikus májbetegség általános ellátása más szakmai ajánlások szerint végzendők.
- Hepatológiai kontroll a szakellátást végző kezelőorvos megítélése szerinti gyakorisággal és esetekben, vagy a háziorvos kérésére szakellátást, esetleg intézeti felvételt igénylő állapotromlás (pl. dekompenzált májcirrhosis) vagy HCC gyanú esetén szükséges.

### ***5.1. A kezelést sikeresen befejező, tartósan vírusmentessé váló betegek követése***

- *Sikeres antivirális kezelés* után a további gondozás a szakellátás irányításával háziorvosi ellátásban is végezhető.
- A tartós vírusválaszt elérő betegekben a HCV-RNS későbbi követése nem szükséges, újabb HCV-RNS vizsgálat relapszus gyanúja esetén (emelkedett GPT/ALT) lehet indokolt.
- Cirrhosis esetén gócos májelváltozás (HCC) megjelenésének korai felismerésére félévente hasi ultrahangvizsgálat javasolt. [33]
- Hepatológiai ellenőrzés a szakellátást végző kezelőorvos megítélése szerinti gyakorisággal és esetekben, vagy a háziorvos kérésére rekurrencia gyanúja, szakellátást/intézeti felvételt igénylő állapotromlás (pl. dekompenzált májcirrhosis) vagy HCC gyanú esetén szükséges.

### ***5.2. Követés sikertelen kezelés után***

- *Sikertelen kezelés* után és *kezelésben nem részesülő beteg esetében* a követés és az esetleges ismételt kezelés mérlegelése a szakellátást végző feladata.
- Hathavonta májenzimek, vércép és a máj szintetikus funkcióját jelző laboratóriumi vizsgálatok javasoltak.
- A fibrosis követésére évenként tranziens elasztográfia (FibroScan), vagy más, a korai stádiumok megfelelő differenciálásra is alkalmas, validált nem-invazív fibrosis vizsgáló eljárás javasolt.

- Gócos májeltváltozás (HCC) megjelenésének korai felismerésére évente (cirrhosis esetén félévente) hasi ultrahangvizsgálat javasolt. [33]
- Amennyiben az elasztográfia, illetve a hasi UH portális hipertenzió gyanúját veti fel, nyelőcsővarixok megítélésére gastroscopia javasolt. Nyelőcső varicositas esetén az endoscopos vizsgálatot évenként ismételni indokolt.
- Új, bizonyítottan hatékonyabb készítmény(ek), kombináci(ó)k elérhetővé válása esetén a korábbi kezeléssel tartós vírusmentességet el nem érő betegek számára ismételt kezelés mérlegelése, vagy – amennyiben ilyen elérhető – klinikai vizsgálatba történő bevonásuk indokolt.
- A vírusszám meghatározása csak esetleges ismételt kezelés előtt közvetlenül szükséges.

## **6. SZAKMAI PRIORITÁSOK, JAVASLATOK A TÁMOGATÁSI RENDSZER KIALAKÍTÁSÁHOZ**

### *6.1. Betegérdekek és szakmai prioritások*

Betegérdekek és szakmai szempontok alapján valamennyi HCV fertőzött beteg felkutatása, majd a leghatékonyabb és legbiztonságosabb IFN-mentes kombinációk egyikével történő kezelése indokolt. Ugyanakkor a finanszírozási lehetőségeket is figyelembe véve az alábbi minimális szakmai célok fogalmazhatók meg:

- a legsúlyosabb állapotú betegek mielőbbi antivirális kezelése,
- a zárt keret ésszerű felhasználásával a lehető legnagyobb számú beteg vírusmentessé tétele,
- minden korábban nem kezelt, arra alkalmas beteg számára legalább egy IFN-alapú kezeléssel a vírusmentessé válás esélyének biztosítása,
- a lehető legnagyobb számú HCV fertőzött beteg megtalálása,
- az évenként újonnan megfertőzötteknél nagyobb számú beteg vírusmentessé tételével a fertőzöttek számának csökkentése,
- átlátható, egyenlő elbíráláson alapuló ellátási rend kialakítása.

A HCV kezelésére rendelkezésre bocsátott keret hatékony felhasználása érdekében az engedélyezett kezeléshez szükséges gyógyszerek 30 napon belül megrendelendők, és a kezelések 60 napon belül megkezdendők. Ezek teljesülésének hiányában az engedély visszavonásra kerül, és a beteg visszakerül a várólistára (ennek ismétlődése esetén a beteg lekerül a várólistáról).

## *6.2. Javaslato a támogatási rendszer kialakításához*

- a) Az egyes betegcsoportokban (beleértve a terápia-naïve-nak minősülő betegeket) a kezelési alternatívákat az SVR eléréséhez szükséges átlagos gyógyszerköltségek (költség/hatékonyság: költség/SVR) határozzák meg.
  - i. A költség/SVR számításakor figyelembe kell venni az adott betegcsoportban a várható gyógyhajlamot, a STOP-szabályok alá eső betegek várható arányát, illetve az addig felhasznált, és a várhatóan felhasználásra nem kerülő készítmények költségét, a válaszfüggő kezelés lehetőségét és arányát, valamint a sikertelen kezeléseket követő további kezelések várható költségvonzatát. Egyéb költségekkel nem szükséges számolni.
  - ii. Sikeresen alapuló finanszírozás esetén csak a tartós vírusmentességet elérő betegek kezelésére felhasznált gyógyszerek ára, és a sikertelen kezeléseket követő további kezelések várható költségvonzata számítandó be a költség/SVR kalkulációba.
- b) Azonos költség/hatékonyságúnak tekintendők mindazon kezelési formák, amelyek esetében az SVR eléréshez szükséges átlagos terápiás költség különbsége az a) pont szerint számítva nem jelentős.
- c) Egyenlő költség/hatékonyság mellett az IFN-mentes kezelések részesítendők előnyben, ez racionális költség/SVR különbözetet tesz indokoltá az IFN-alapú kezelésekhöz képest.
- d) Egyenlő költség/hatékonyság mellett a rövidebb időtartamú kezelés részesítendő előnyben, ez további költség/SVR különbözetet tesz indokoltá.
- e) Az egyes betegcsoportokban választható kombinációkat a Hepatitis Terápiás Bizottság az OEP-pel együttműködve állapítja meg és a [www.hepreg.hu](http://www.hepreg.hu) honlapon teszi közzé. A szakmailag indokolható kezelések társ-finanszírozással is végezhetők.

- f) Az IFN-mentes terápiára jogosultság jelenlegi hazai kritériumait teljesítő betegek terápiájának finanszírozása (a jelenlegi árviszonyok mellett, a DAA készítmények árának csökkenéséig) külön keretből és külön Prioritási Index alapján javasolt.

## **KÖVETKEZTETÉSEK**

A HCV kezelésében az elmúlt években forradalmi változás következett be: a korábbi IFN-alapú kezeléseknél lényegesen hatékonyabb és biztonságosabb IFN-mentes kezelésként alkalmazható készítmények kerültek forgalomba, melyekkel a vírus csaknem minden esetben elpusztítható. Ezeknek a készítményeknek a bevezetésével már csak három akadály áll a HCV visszaszorítása (potenciális eradikálása) útjában. Egyrészt szervezett szűrőprogram hiányában a fertőzöttek jelentős része nem tud betegségéről, így nem válhatnak vírusmentessé, és általuk újabb személyek fertőződhetnek meg. Másrészt az ismerten vagy nem ismerten fertőzöttek jelentős része olyan társadalmi csoporthoz tartozik, akiknél a kezelés szociális, morális és/vagy technikai okból nem, vagy nehezen kivitelezhető (pl., intravénás kábítószer-használók, homoszexuális férfiak). Harmadrészt az ország teherbíró képességéhez képest a diagnosztizált betegek jelentős része csak hosszú (1-5 éves) várakozás után juthat kezeléshez. Az ellátásban érintett valamennyi szereplő (döntéshozó, finanszírozó, ellátó, ellátandó) közös szándéka és elhatározása esetén egyik akadály sem tűnik legyőzhetetlennek!

## **Irodalom**

[1] Barna, T. K., Ozsvár, Z., Szendrényi, V. et al.: Hepatitis C virus antibody in the serum of blood donors. [Hepatitis C-vírus ellenanyag előfordulása véradók szérumában.] Orv. Hetil., 1996, 137(10), 507-511. [Hungarian]

[2] Országos Epidemiológiai Központ (OEK). Az intravénás kábítószer-használattal összefüggő hazai HIV-, illetve HCV-prevalencia 2014-ben. EPINFO, 2015, 22(18), 189-194.

[3] Gervain, J., Simon, G. Jr., Papp, I., et al.: Analysing the type and subtype of hepatitis virus C of chronic viral hepatitis patients in Hungary. [A magyarországi krónikus C vírushepatitis betegek vírustípus- és szubtípus-meghatározása.] Orv. Hetil., 2001, 142(25), 1315-1319. [Hungarian]

[4] van der Meer, A. J., Veldt, B. J., Feld, J. J., et al: Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic

fibrosis. JAMA, 2012, 308(24), 2584-2593.

[5] European Medicines Agency: Pegasys. Instructions for use. [Pegasys. Alkalmazási előírás.] Pegasysy 14/09/2016. [http://www.ema.europa.eu/docs/hu\\_HU/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000395/WC500039195.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000395/WC500039195.pdf) [Hungarian]

[6] European Medicines Agency: PegIntron. Instructions for use. [PegIntron alkalmazási előírás.] 22/10/2015. [http://www.ema.europa.eu/docs/hu\\_HU/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000280/WC500039388.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000280/WC500039388.pdf) [Hungarian]

[7] Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet. Copegus. Instructions for use. [Copegus alkalmazási előírás.] 20150212. [https://www.ogyei.gov.hu/kiseroirat/ah/ah\\_0000021420\\_20150212104652.doc](https://www.ogyei.gov.hu/kiseroirat/ah/ah_0000021420_20150212104652.doc) [Hungarian]

[8] Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet. Moderiba. Instructions for use. [Moderiba alkalmazási előírás.] 03/12/2015. [https://www.ogyei.gov.hu/kiseroirat/ah/ah\\_0000082001\\_20151203153744.doc](https://www.ogyei.gov.hu/kiseroirat/ah/ah_0000082001_20151203153744.doc) [Hungarian]

[9] European Medicines Agency: Rebetol. Instructions for use. [Rebetol alkalmazási előírás.] 09/12/2015. [http://www.ema.europa.eu/docs/hu\\_HU/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000246/WC500048210.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000246/WC500048210.pdf) [Hungarian]

[10] European Medicines Agency: Ribavirin Teva Pharma B.V. Instructions for use. [Ribavirin Teva Pharma B.V. alkalmazási előírás.] 26/07/2013. [http://www.ema.europa.eu/docs/hu\\_HU/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001064/WC500056845.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001064/WC500056845.pdf) [Hungarian]

[11] European Medicines Agency: Incivo. Instructions for use. [Incivo alkalmazási előírás.] 13/08/2015. [http://www.ema.europa.eu/docs/hu\\_HU/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002313/WC500115529.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002313/WC500115529.pdf) [Hungarian]

[12] European Medicines Agency: Olysio. Instructions for use. [Olysio. Alkalmazási előírás.] Olysio 10/08/2016. [http://www.ema.europa.eu/docs/hu\\_HU/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002777/WC500167867.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002777/WC500167867.pdf) [Hungarian]

[13] European Medicines Agency: Victrelis. Instructions for use. [Victrelis alkalmazási előírás.] 09/03/2015. [http://www.ema.europa.eu/docs/hu\\_HU/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002332/WC500109786.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002332/WC500109786.pdf) [Hungarian]

[14] Bristol-Myers Squibb: Japan approves first all-oral, interferon- and ribavirin-free hepatitis C treatment, Daklinza® (daclatasvir) and Sunvepra® (asunaprevir) dual regimen. Press release. 07/07/2014. [news.bms.com/press-release/japan-approves-first-all-oral-interferon-and-ribavirin-free-hepatitis-c-treatment-dakl](http://news.bms.com/press-release/japan-approves-first-all-oral-interferon-and-ribavirin-free-hepatitis-c-treatment-dakl)

[15] European Medicines Agency: Daklinza. Instructions for use. [Daklinza. Alkalmazási előírás.] 2/07/2016. [http://www.ema.europa.eu/docs/hu\\_HU/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003768/WC500172848.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003768/WC500172848.pdf) [Hungarian]

[16] European Medicines Agency: Epclusa. Instructions for use. [Epclusa alkalmazási előírás.]

28/07/2016. [http://www.ema.europa.eu/docs/hu\\_HU/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004210/WC500211151.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004210/WC500211151.pdf) [Hungarian]

[17] European Medicines Agency: Exviera. Instructions for use. [Exviera. Alkalmazási előírás.] 24/05/2016. [http://www.ema.europa.eu/docs/hu\\_HU/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003837/WC500182233.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003837/WC500182233.pdf) [Hungarian]

[18] European Medicines Agency: Harvoni. Instructions for use. [Harvoni. Alkalmazási előírás.] 28/07/2016. [http://www.ema.europa.eu/docs/hu\\_HU/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003850/WC500177995.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003850/WC500177995.pdf) [Hungarian]

[19] European Medicines Agency: Sovaldi. Instructions for use. [Sovaldi. Alkalmazási előírás.] 23/09/2016. [http://www.ema.europa.eu/docs/hu\\_HU/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002798/WC500160597.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf) [Hungarian]

[20] European Medicines Agency: Viekirax. Instructions for use. [Viekirax. Alkalmazási előírás.] 25/08/2016. [http://www.ema.europa.eu/docs/hu\\_HU/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003839/WC500183997.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003839/WC500183997.pdf) [Hungarian]

[21] European Medicines Agency: Zepatier. Instructions for use. [Zepatier. Alkalmazási előírás.] 28/07/2016. [http://www.ema.europa.eu/docs/hu\\_HU/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004126/WC500211235.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004126/WC500211235.pdf) [Hungarian]

[22] European Association for the Study of the Liver: EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. <http://www.easl.eu/medias/cpg/HCV2016/English-report.pdf>

[23] The American Association for the Study of Liver Diseases, Infectious Diseases Society of America: HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. [http://hcvguidelines.org/sites/default/files/HCV-Guidance\\_October\\_2016\\_a.pdf](http://hcvguidelines.org/sites/default/files/HCV-Guidance_October_2016_a.pdf)

[24] World Health Organisation: Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C Infection. Updated version, April 2016. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/205035/1/9789241549615\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/205035/1/9789241549615_eng.pdf)

[25] Makara, M., Horváth, G., Szalay, F., et al.: Organizational characteristics of treatment for chronic hepatitis in Hungary: Hepatitis Registry and Priority Index. [A krónikus vírushepatitisek hazai ellátási rendszerének sajátosságai: Hepatitis Regiszter és a Prioritási Index.] Orv. Hetil., 2013, 154(29), 1151-1155. [Hungarian]

[26] Hunyady, B., Gerlei, Z., Gervain, J., et al.: Diagnosis, treatment, and follow-up of hepatitis C virus related liver disease. Hungarian national consensus guideline. Effective: from 12 September 2015. [Hepatitis C-vírus-fertőzés: diagnosztika, antivirális terápia, kezelés utáni gondozás. Magyar konszenzusajánlás. Érvényes: 2015. Szeptember 12-től.] Orv. Hetil., 2015, 156(Suppl. 2), 3-24 [Hungarian]

[27] Ministry of Human Resources. Financing procedure for the diagnosis and treatment of chronic hepatitis caused by hepatitis C virus. Supplement 5 to decree 38/2015 (VIII. 17.) of EMMI and Supplement 17 of decree 31/2010 of EüM. (V. 13.). [Emberi Erőforrások Minisztériuma. A hepatitis C vírus okozta krónikus májgyulladás diagnosztikájának és

kezelésének finanszírozási eljárásrendje. 5. melléklet a 38/2015. (VIII. 17.) EMMI rendelethez és 17. melléklet a 31/2010. (V. 13.) EüM rendelethez. Magyar Közlöny 2015;(117):18862-94. [www.kozlonyok.hu/nkonline/MKPDF/hiteles/MK15117.pdf](http://www.kozlonyok.hu/nkonline/MKPDF/hiteles/MK15117.pdf) [Hungarian]

[28] Hunyady, B., Gervain, J., Gógl, Á., et al.: National strategy to prepare eradication of hepatitis C virus infection in Hungary. [Nemzeti program a hepatitis C vírus fertőzés magyarországi felszámolásának előkészítésére.] MedicalOnline 2015. november 06. [http://www.medicalonline.hu/cikk/nemzeti\\_program\\_a\\_hepatitis\\_c\\_virus\\_fertozes\\_magyarorszag\\_felszamolasanak\\_elokeszitesere](http://www.medicalonline.hu/cikk/nemzeti_program_a_hepatitis_c_virus_fertozes_magyarorszag_felszamolasanak_elokeszitesere). [Hungarian]

[29] Horváth, G. New non-invasive tool for assessment of liver fibrosis: transient elastography. [A májfibrosis meghatározásának új, noninvazív módszere: tranziens elasztográfia (FibroScan)]. Orv. Hetil., 2011, 152, 860-5. [Hungarian]

[30] Ferraioli, G., Tinelli, C., Lissandrin, R., et al.: Point shear wave elastography method for assessing liver stiffness. World J. Gastroenterol., 2014, 20, 4787-96.

[31] Dietrich, C., F., Dong, Y., Shear wave elastography with a new reliability indicator. J. Ultrasonogr., 2016, 16, 281-7.

[32] Xie, Q., Zhou, X., Huang, P., et al.: The Performance of Enhanced Liver Fibrosis (ELF) Test for the Staging of Liver Fibrosis: A Meta-Analysis. PLoS ONE, 2014, 9, e92772.

[33] European Association for the Study of the Liver, European Organisation for Research and Treatment of Cancer: ASL–EORTC clinical practice guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J. Hepatol., 2012, 56(4), 908–943.

[34] Sulkowski, M. S., Cooper, C., Hunyady, B., et al.: Management of adverse effects of Peg-IFN and ribavirin therapy for hepatitis C. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol., 2011, 8(4), 212-223.

[35] Hinrichsen, H., Wedemeyer, H., Christensen, S., et al.: Real-world safety and effectiveness of ombitasvir/paritaprevir/r with dasabuvir and/or ribavirin in the German hepatitis C registry. ILC 2016. Abstract GS07. J. Hepatol., 2016, 64(Suppl 2), S159.

[36] Flisiak, R., Janczewska, E., Wawrzynowicz-Syczewska, M., et al.: Real-world effectiveness and safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ± dasabuvir ± ribavirin in hepatitis C: AMBER study. Aliment. Pharmacol. Ther., 2016, 44, 946–56.

[37] Hunyady, B., Abonyi, M., Gervain, J., et al. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir + ribavirin (3DAA + RBV) treatment of hepatitis C (HCV) genotype 1 (GT1) infected patients after failure to previous first generation protease-inhibitor (PI) therapy. Interim analysis. ILC 2016. Abstract SAT-120. J. Hepatol., 2016, 64(Suppl 2), S750.

[38] Zeuzem, S., Hezode, C., Bronowicki, J. P., et al.: Daclatasvir in combination with simeprevir with or without ribavirin for hepatic C genotype 1 viral infection. CROI 2014, Boston, 03 March 2014. Abstract 28LB.

[39] Hezode et al.: Efficacy and Tolerability of Simeprevir and Daclatasvir for 12 or 24 Weeks



in HCV Genotype 1b-infected, Treatment-naïve Patients with Advanced Fibrosis or Compensated Cirrhosis. EASL 2016; poster SAT-130

[40] Lawitz, E., Poordad, F., Gutierrez, J. A., et al.: Short-duration Treatment With Elbasvir/Grazoprevir and Sofosbuvir for Hepatitis C: A Randomized Trial. *Hepatology*, 2016 Oct 22. doi: 10.1002/hep.28877. [Epub ahead of print]

[41] Lawitz, Flamm, S., Yang, J. C., et al.: Retreatment of patients who failed 8 or 12 weeks of ledipasvir/sofosbuvir-based regimens with ledipasvir/sofosbuvir for 24 weeks. ILC 2015, O005. *J. Hepatol.*, 2015, 62, S192.

[42] Gane, E. J., Shiffman, M. L., Etzkorn, K., et al. Sofosbuvir/velpatasvir in combination with ribavirin for 24 weeks is effective retreatment for patients who failed prior NS5A containing DAA regimens: results of the GS-US-342-1553 study. ILC 2016 PS024. *J. Hepatol.*, 2016, 64, S147.

[43] Wilson, E. M., Kattakuzhy, S., Sidharthan, S., et al.: Successful Retreatment of Chronic HCV Genotype-1 Infection With Ledipasvir and Sofosbuvir After Initial Short Course Therapy With Direct-Acting Antiviral Regimens. *Clin. Infect. Dis.*, 2016, 62, 280-8.

[44] Horváth, G., Hunyady, B., Gervain, J., et al.: Diagnosis and treatment of chronic hepatitis B and D. Hungarian national consensus guideline. [A B- és D-vírus hepatitis diagnosztikája, antivirális kezelése. Magyar konszenzusajánlás.] *Orv. Hetil.*, 2014, 155 (Suppl. 2), 25–36. [Hungarian]

(Hunyady Béla dr.,  
*Kaposvár*, Tallián Gy. u. 20–32., 7400  
E-mail: bhunyady@yahoo.com)