

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

Érvényes: 2018. március 26-tól

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

¹Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház, Gasztroenterológia Osztály, Kaposvár,

²Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika, Pécs

³Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Transzplantációs és Sebészeti Klinika, Budapest

⁴Szent György Egyetemi Oktató Kórház, I. Belgyógyászat és Molekuláris Diagnosztikai Laboratórium, Székesfehérvár

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

⁶Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

⁷MH Egészségügyi Központ Honvédkórház, I. Belgyógyászati Osztály, Budapest

⁸Markusovszky Egyetemi Oktatókórház, Infektológia Osztály, Szombathely

⁹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

¹⁰Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Belgyógyászati Intézet, Debrecen

¹¹Egyesített Szent István és Szent László Kórház, Budapest

Összefoglaló

A hepatitis C-vírus (HCV) fertőzés napjainkra gyógyíthatóvá vált. A fertőzöttség megszüntetése egyéni és társadalmi szempontból egyaránt előnyös és szükséges. A kezelés hazánkban a rendelkezésre álló gyógyszereken és finanszírozási lehetőségeken alapuló, félévenként megújított konszenzus ajánlás szerint történik. Az aktualizált ajánlás szerint a kezelés indikációja (ellenjavallat hiányában) a vírusszaporodása kimutatásán alapul. A kezelés a korszerű interferon (IFN)-mentes kombinációk valamelyikével végzendő, melyek 2018-ra a diagnosztizált betegek döntő többsége számára elérhetővé váltak. A korábban használt pegilált-interferon (PegIFN) plusz ribavirin (RBV) kombináció csak kivételesen alkalmazható. A kezelésbe vonás sorrendjét a fibrosis stádiumán és egyéb – köztük epidemiológiai – szempontokon alapuló prioritási pontrendszer határozza meg.

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**); aszpartát aminosztransferáz (**AST=GOT**); 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**); krónikus C-vírus hepatitis (**CHC**: chronic hepatitis C); glecaprevir (**GLE**); ledipasvir (**LDV**); májtömöttség (**LS**: liver stiffness); ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (**ABT2D**); ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir (**ABT3D**); Nemzeti Egészségügyi Alapkezelő (**NEAK**); pegilált interferon (**PegIFN**); pibrentasvir (**PIB**); polimeráz (**NS5B**); polimeráz láncreakció (**PCR**: polymerase chain reaction); prioritási index (**PIX**); proteáz (**NS3/4A**); proteáz-gátló (**PI**: protease-inhibitor); replikációs komplex (**NS5A**); ribavirin (**RBV**); sofosbuvir (**SOF**); tartós vírusválasz (**SVR**: sustained virologic response); velpatasvir (**VEL**); voxilaprevir (**VOX**)

**Screening, diagnosis, treatment, and follow up of hepatitis C virus related liver disease.
National consensus guideline in Hungary from 26 March 2018.**

Hepatitis C viral (HCV) infection became curable by Today. Eradication of the virus is beneficial and essential from both individual as well as from social aspects. Treatment depends on availability and reimbursement of approved drugs in Hungary, and is based on a national consensus guideline, updated six-monthly. If no contraindication, demonstration of viral replication qualifies as indication of therapy. IFN-free treatments are recommended and available for most of diagnosed patients. Pegylated IFN (PegIFN) plus ribavirin (RBV) therapy is restricted to exceptional situations only. Sequence of treatment initiation is determined by stage of fibrosis and by other – including epidemiological – factors, according to a priority scoring system.

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 50.000-re becsülhető a fertőzőképes HCV RNS pozitív egyének száma. Legtöbbször 1993. előtti transfúzióval, vagy más egészségügyi beavatkozással fertőződtek meg [1], de napjainkban a kábítószeres használata és egyes szexuális magatartások tekinthetők fő átviteli útnak [2]. Hazánkban a vírus 1-es genotípusa (GT) dominál (90-95%), de várható a 3-as genotípus előretörése [3].

A beteg számára a fertőzés időben történő felfedezése és meggyógyítása az életminőség javulását, a munkaképesség megőrzését, a májzsugor, a májrák, és egyéb szövődmények megelőzését, ezzel a betegségmentes és teljes várható élettartam meghosszabbodását jelenti. Egyúttal megszűnik a fertőzés átadásának veszélye, és egyszeri, definiált ideig tartó kezeléssel jelentősen csökkenthető a későbbi súlyos májbetegségekből adódó egészségügyi ráfordítási igény [4]. Ennek alapján az Egészségügyi Világszervezet (WHO) célul tűzte ki az új fertőzések számának 90%-os, a betegséghez társuló halálozás 60%-os csökkentését 2030-ig [5].

A kivizsgálást és a kezelést a készítmények alkalmazási előírásain [6–18] és nemzetközi ajánlásokon [19–20] alapuló, félévenként megújított szakmai konszenzusajánlás szerint Hepatológiai Centrumokban nevesített gasztroenterológus, gyermek gasztroenterológus, infektológus és trópusi betegségek szakorvosai végzik [21]. A fertőzöttek regisztrálása, a kezelések kérvényezése és elbírálása, azok követése, a kezelésre használt gyógyszerek allokációja országosan egységesen, a Hepatitis Regiszter (HepReg) nevű országos adatbázison keresztül történik (www.hepreg.hu).

A HCV kezelésére hazánkban elérhető, vagy várhatóan elérhetővé váló készítményeket az 1. Táblázat mutatja be. A 2003. (PegIFN+RBV) illetve 2011. (*boceprevir*, *telaprevir*, *simeprevir*) óta rendelkezésre álló kezelések eredményessége (SVR) – különösen a hazánkban domináló G1 genotípus esetén – alacsony. Ráadásul számos, esetenként súlyos mellékhatással járnak. Ezért 2013-tól fokozatosan felváltják őket az IFN-mentes (NS3/4A proteáz-gátló, NS5B polimeráz-gátló, és/vagy NS5A replikációs komplex-gátló) kombinációk. Ezen új ajánlás szerint a PegIFN+RBV kombináció Magyarországon csak kivételesen, megfelelő IFN-mentes kezelési lehetőség hiányában alkalmazható, a PegIFN+RBV+proteáz-gátló terápiákat pedig ma már nem

alkalmazzuk. Nem szerepelnek ebben az ajánlásban a hazánkban nem forgalmazott és/vagy a NEAK által nem támogatott DAA készítmények, és kombinációk sem (asunaprevir, boceprevir, daclatasvir, feldaprevir, simeprevir, telaprevir, monokomponensű sofosbuvir).

1. Táblázat. A hazai ajánlás szerint alkalmazásra javasolt, támogatott vagy támogatásra váró kombinációk, és genotípus szerinti alkalmazhatóságuk.

KÉSZÍTMÉNY			GENOTÍPUS
Pegilált interferon alfa 2a ^{*,&}			G3
<i>PROTEÁZ-GÁTLÓK</i>	<i>POLIMERÁZ-GÁTLÓK</i>	<i>NS5A-GÁTLÓK</i>	
Paritaprevir/r ^{1,&}		Ombitasvir ^{1,&}	G4
Paritaprevir/r ^{1,&}	Dasabuvir ^{&}	Ombitasvir ^{1,&}	G1
	Sofosbuvir ^{2,3,#}	Ledipasvir ^{3,#}	G1, (G2, G3), G4-G6
Grazoprevir ^{4,&}		Elbasvir ^{4,&}	G1, G4
	Sofosbuvir ^{2,5,#}	Velpatasvir ^{5,#}	Mindegyik
Glecaprevir ^{6,&}		Pibrentasvir ^{6,&}	Mindegyik
Voxilaprevir ⁷	Sofosbuvir ^{2,7}	Velpatasvir ⁷	Mindegyik
Ribavirin ^{±,&,#}			Mindegyik

Támogatott Támogatásra váró

*Csak kivételesen, korábban nem kezelt, a vírus 3-as genotípusával fertőzött, nem cirrhotikus betegeknél, megfelelő IFN-mentes kezelési lehetőség hiányában alkalmazható.

&Végstádiumú vesebetegségben is alkalmazható.

#Dekompenzált májcirrhosisban is alkalmazható.

±Interferon-alapú és interferon-mentes kombinációkban alkalmazható.

¹Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (/r) fix dózisú kombináció.

²Önmagában nem elérhető.

³Sofosbuvir/ledipasvir fix dózisú kombináció.

⁴Grazoprevir/elbasvir fix dózisú kombináció.

⁵Sofosbuvir/velpatasvir fix dózisú kombináció.

⁶Glecaprevir/pibrentasvir fix dózisú kombináció.

⁷Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir fix dózisú kombináció.

Rövidítések: NS5A = hepatitis C vírus replikációs komplex; G1-G6 = HCV genotípusok.

Ez az ajánlás a legutóbbi, 2018-ben megjelent változat [22] 2018. március 24-én szakmai konszenzussal elfogadott módosítása, a kezelésben résztvevő kollégák javaslatai és többségi véleménye, az új kezelési lehetőségekről elérhető legfrissebb információk, nemzetközi ajánlások, alkalmazási előírások, és a finanszírozási korlátok figyelembevételével. Az ajánlás közzétételével egyidőben indokolt az érvényben lévő finanszírozási eljárásrend módosítása is. [23]

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 cirrhotikusnak tekintjük, és ennek megfelelően kezeljük valamint követjük mindazokat, akiknél a (1) szövettani vizsgálat Metavir vagy Knodell F3-F4, vagy Ishak F4-F5-F6 stádiumot, vagy 2) bármely nem-inavzív vizsgálati módszer (4. táblázat) ezekkel ekvivalens stádiumot igazol, vagy 3) dekompenzált krónikus májbetegség állapítható meg (Child-Pugh B vagy C).
- b) *Dekompenzált májcirrhosis*. A Child-Pugh osztályozás szerinti B vagy C stádiumú májcirrhosis. A kezelésre jogosultság szempontjából 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) *Direkt ható antivirális szerek (DAA: direct acting antivirals)*: a HCV szaporodásának egyes fázisaira ható vegyületek. Az ajánlásban szereplő DAA csoportok: proteáz-gátlók (**PI**, **NS3/4A**), replikációs komplex-gátlók (**NS5A**), polimeráz-gátlók (**NS5B**).
- d) *HCV-RNS detekciós küszöbérték*: 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.
- e) *Hepatitis Regiszter* (HepReg, www.hepreg.hu): a szakmai szervezetek által létrehozott, az NEAK gyógyszer-allokációját is támogató, a HCV (és az IFN kezelésben részesülő hepatitis B vírussal) fertőzött betegek és kezelésük országosan egységes és átlátható nyilvántartására,

engedélyezésére, és követésére létrehozott internet alapú adatbázis. Az adatbázist a 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) *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.
- h) *PegIFN+RBV±PI kezeléssel sikertelenül kezelt beteg*: Mindazok, akik PegIFN+RBV±PI kezelés hatására nem váltak véglegesen vírusmentessé, vagy súlyos mellékhatás miatt a kezelés felfüggesztése vált szükségessé.
- i) *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 elfogadott sorrendjét meghatározó numerikus érték.
- j) *Relabáló beteg*: A kezelés befejezésekor a HCV-RNS nem detektálható, de a kezelés befejezése után ismét kimutathatóvá válik.
- k) *Tartós vírusválasz (SVR: sustained virologic response)*: A kezelés befejezését követően legalább 12 héttel a HCV-RNS nem mutatható ki (SVR₁₂). Finanszírozási okokból jelenleg az SVR a terápia befejezését követően 24 héttel vizsgálandó/finanszírozott (SVR₂₄).
- l) *Terápia-naïve beteg*: Mindazok, akik soha nem részesültek HCV elleni kezelésben.
- m) *Vírusáttörés (BT: breakthrough)*: A kezelés során 1) a HCV-RNS kimutathatatlanul válik, de később, még a kezelés során ismét kimutatható lesz, vagy 2) mennyisége a korábbihoz képest legalább 1 log₁₀ mértékben nő.

- n) *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 kimutathatóvá válása a DAA kezelés alatt/után (terápia-asszociált rezisztencia).

3. AZ AJÁNLÁS KIEMELT PONTJAI

- A1.** Ez az ajánlás a HCV pozitív betegek kezelésére fordítható, maximált terápiás keret optimális felhasználását, a legsúlyosabb állapotú betegek mielőbbi kezelését, és a lehető legnagyobb számú beteg tartós vírusmentességének elérését célozza.
- A2.** Májbetegeknél és/vagy HCV fertőzöttség szempontjából magas kockázatú személyeknél (2. Táblázat) a HCV-fertőzöttség vizsgálata szükséges. Amennyiben a szűrt személy anti-HCV vizsgálata pozitív vagy kétes eredményű, és a fertőzés igazolódása esetén a beteg antivirális kezelése lehetséges, és/vagy az aktív fertőzés igazolása epidemiológiai szempontból szükséges, HCV-RNS vizsgálat végzése indokolt.
- A3.** Minden HCV-RNS pozitív beteg kezelési lehetőségeit mérlegelni szükséges, beleértve a korábbi kezelésekre esetleg alkalmatlan, illetve azokra nem reagáló betegeket is. Amennyiben nem ellenjavallt, és azt a beteg vállalja, HCV-RNS vizsgálattal igazolt fertőzöttség esetén 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 HCV fertőzöttség megszüntetése egyéni és társadalmi szempontból egyaránt szükséges, a rendelkezésre álló IFN-mentes kombinációk valamelyikével történik. Az alacsonyabb hatékonyságú, és alkalmanként súlyos mellékhatásokkal járó PegIFN+RBV kombináció csak kivételesen alkalmazható, míg a PegIFN+RBV+PI kombinációk használata szakmai és gazdasági szempontból is indokolatlan.
- A6.** 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, összetételét, működését külön

dokumentum szabályozza) végzi, míg a kezelésre a NEAK adja meg az engedélyt.

- A7.** A kezelések kérvényezése, nyilvántartása, és engedélyezése az erre a célra létrehozott HepReg internet alapú rendszerben történik (www.hepreg.hu). 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.
- A8.** A kezelés megkezdése előtt a fibrosis megítélése szükséges, validált nem-invazív vizsgáló módszerrel (4. Táblázat), vagy májbiopsziával, de az aktivitás és/vagy fibrózis jelenléte a kezelés indikációjának nem feltétele. Emellett indokolt az aktivitás, valamint az esetleges extrahepaticus manifesztációk és társbetegségek vizsgálata is.
- A9.** Minden olyan beteg esetében, akinél ez nem ismert, a kezelés megkezdése előtt a vírus genotípusának és altípusának meghatározása szükséges.
- A10.** 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 a NEAK-kal együttműködve határozza meg, és a www.hepreg.hu honlapon hozza nyilvánosságra. Ezek változásáról a Bizottság a kezelőorvosokat és az illetékes hatóságokat elektronikus levél útján értesíti.
- A11.** A NEAK által a HCV kezelésére elkülönített gyógyszer-ártámogatási keretből a készítmények egy adott beteg számára csak a mindenkor érvényes finanszírozási eljárásrend szerint engedélyezhetők és rendelhetők. Az engedélyezett kezeléstől eltérni csak szakmailag megalapozott olyan esetben lehet, amikor a rendelni kívánt készítmények ártöbblete, vagy a kezelés teljes költsége a NEAK kereten kívüli forrásból biztosítható. A szakma javaslata, hogy ilyen esetben az NEAK az eljárásrend szerint engedélyezhető készítmények költségének megfelelő összegű ártámogatást biztosítson a beteg számára.
- A12.** Több rendelkezésre álló kezelési alternatíva esetén a költséghatékonysági és biztonságossági szempontok figyelembevételével előnyben részesítendő az IFN-mentes, a RBV-mentes és/vagy a rövidebb időtartamú kombinációk.
- A13.** Kevert genotípusú HCV fertőzés esetén valamennyi genotípusban hatékony kombináció alkalmazandó, a kezelés a hosszabb idejű/több komponensből álló terápiát igénylő genotípusnak megfelelően történik.

- A14.** Szakmai konszenzus alapján az IFN-mentes terápiára jogosultak kezelésbe vonásának sorrendjét az ún. *Prioritási Index (PIX)* határozza meg. 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 honlapon.
- A15.** A kezelés során HCV-RNS negatívvá vált, vagy feltételezhetően negatívvá vált betegek esetében a tartós vírusmentesség (SVR) megállapítására a kezelést követően legalább 12 héttel HCV-RNS vizsgálat szükséges. Amennyiben ekkor a HCV-RNS nem detektálható, a beteg a HCV fertőzésből gyógyultnak tekinthető (SVR), amiről írásos szakvélemény kiállítása szükséges. Amennyiben a kezelés befejezését követően legalább 12 héttel a HCV-RNS mennyisége a detekciós limit érték alatti (általában < 15 IU/ml), de nem negatív, 12 hét múlva ismételt HCV-RNS vizsgálat végzendő az SVR megítélésére.
- A16.** A HCV fertőzésből igazoltan gyógyultaknál újabb HCV-RNS vizsgálat csak recidívára utaló laboratóriumi vagy klinikai jel, illetve speciális epidemiológiai indok esetén indokolt.
- A17.** 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 lépcsőit a 3. Táblázat mutatja be [24].

Májbetegeknél 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
Szűrésre javasolt további csoportok	HCV fertőzöttek szexuális partnerei (különösen homoszexuális férfiak)
Biológiai/immunszuppresszív kezelésben, kemoterápiában részesülők	Tetoválás-, 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 lépcsői 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 szűrését 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 kábítószer 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	Nemibeteg 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

Minden HCV-RNS pozitív beteg kezelési lehetőségeit mérlegelni szükséges, beleértve a korábbi kezelésekre esetleg alkalmatlan, illetve azokra nem reagáló betegeket is. Amennyiben nem ellenjavallt, és azt a beteg vállalja, HCV-RNS vizsgálattal igazolt fertőzöttség esetén antivirális kezelés indokolt.

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 terápiás lehetőség nélkül).

4.2.1. Májbetegség igazolása

- Igazolt HCV fertőzés esetén a kezelés megkezdése előtt a fibrosis megítélése szükséges, validált nem-invazív vizsgáló módszerrel (lásd 4. Táblázat), vagy májbiopsziával [25–29]. Emellett indokolt az aktivitás, az esetleges extrahepaticus manifesztációk és társbetegségek vizsgálata is. Ugyanakkor az aktivitás és/vagy fibrózis és/vagy extrahepaticus manifesztációk jelenléte a kezelés indikációjának nem feltétele.
 - Az aktivitás megítélése a GPT/ALT meghatározásán vagy a máj szövettani vizsgálatán alapul.
 - A kezelőorvos megítélése szerint májbiopszia lehet indokolt a máj necroinflammációjának és/vagy a fibrosis stádiumának meghatározására, differenciáldiagnosztikai vagy prognosztikus céllal, vagy a kezelésre vonatkozó döntéshez.
- A májbetegség és a kezelési lehetőségek 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 [30].
- 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, obezitás, steatosis megítélése.

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

Metavir fibrosis stádium	Tranziens elasztográfia (FibroScan, kPa)	Shear Wave elasztográfia (Philips) (SWE, kPa)	2D Shear Wave elasztográfia (Aixplorer) (SWE, kPa)	2D Shear Wave elasztográfia (Toshiba) (SWE, kPa)	Extended Liver Function teszt (ELF teszt, n)	FIB-4 score (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	<6,7	8,00–8,70	<1,45
F1/F2 átmenet	–	–	–	–	8,71–8,99	–
F2	7,2–9,3	6,7–8,0	7,1–9,1	6,7-9,4	9,00–9,80	–
F2/F3 átmenet	9,4–10,0	8,1-9,2	–	–	9,81–9,99	–
F3	10,1–12,0	9,3–9,8	9,2–12,0	9,5-11,2	10,00–11,00	1,45–3,25
F3/F4 átmenet	12,1–14,7	9,9-10,4	12,1–13,4	–	11,01–11,29	–
F4	>14,7	>10,4	>13,4	>11,2	≥ 11,30	>3,25

4.2.2. Molekuláris diagnosztika

4.2.2.1. HCV-RNS vizsgálat

- 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 vizsgálat eredménye,
 - 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 (legfeljebb 6 hónapon belül) szenzitív kvantitatív HCV-RNS vizsgálat szükséges. :
 - Olyan cirrhosisban nem szenvedő terápia-naïve betegek esetében, akiknél a korábbi HCV-RNS vizsgálat eredménye nem ismert vagy < 6 millió NE/ml volt, a SOF+LDV kezelés megkezdése előtt 2 héten belül HCV-RNS vizsgálat szükséges (kivéve a szerv-transzplantáltakat).
 - Kezelési engedély 6 hónapnál régebbi HCV-RNS eredmény alapján is kérhető, amennyiben a HCV fertőzöttség a kérvény benyújtása alapjául szolgáló HCV-RNS vizsgálatot megelőzően legalább 3 hónappal igazolást nyert, vagy ismert expozíciós idő alapján ez feltételezhető.
 - Amennyiben a kezelés során vírusáttörés gyanúja merül fel, soron kívüli HCV-RNS vizsgálat szükséges. Igazolt vírusáttörés (gyógyszer-rezisztencia kialakulása) esetén a zajló kezelés (valamennyi készítmény) leállítandó, DAA készítményt (is) tartalmazó kezelés esetén RAV/RAS azonosítás javasolt (amennyiben arra lehetőség van).

- A HCV miatt foglalkozásától jogszabályban eltiltott személynél az IFN-mentes kezelés alatti 4. héten (amennyiben ez pozitív, a kezelés befejezésekor is) HCV-RNS vizsgálat szükséges. Amennyiben a HCV RNS a kezelés alatt vagy után bármely időpontban a kvantifikációs limit alatti, szakmai szempontból az érintett személy fertőzőképessége megszűntnek tekinthető, vele szemben a foglalkozási korlátozás feloldható.
- A kezelés során HCV-RNS negatívvá vált, vagy feltételezhetően negatívvá vált betegek esetében a tartós vírusmentesség (SVR) megállapítására a kiemelt ajánlások A15. pontja szerint a kezelést követően legalább 12 héttel HCV-RNS vizsgálat szükséges.
- A terápiához kapcsolódó HCV-RNS vizsgálatokat valós idejű PCR technikával, CE-IVD minősítésű, kellő érzékenységgű tesztekkel az alábbi módszertani és minőségi feltételeknek megfelelően szükséges végezni:
 - alacsony detekciós limit (≤ 15 NE/ml $\pm 5\%$) valamennyi genotípus esetén,
 - lineáris kvantifikációs tartomány legalább 15 NE/ml – 10^8 NE/ml között.
- 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), a HCV-RNS és a genotípus meghatározása csak kivételesen, pl. epidemiológiai okból lehet indokolt.

4.2.2.2. HCV genotípus vizsgálat

- Amennyiben nem ismert, a kezelés megkezdése előtt a genotípus és altípus meghatározása szükséges (beleértve a PegIFN+RBV kettős kezeléseket is).
- Amennyiben kezelésre nincs lehetőség, úgy a genotípus meghatározásától el lehet tekinteni.

4.2.2.3. RAV/RAS vizsgálat

- Bár a terápia előtti RAV/RAS-ok ismerete hasznos lehet, vizsgálata nem kötelező. Amennyiben RAV/RAS meghatározás történik, ennek javasolt módszere az új generációs "mély" szekvenálás (deep sequencing analysis) az NS5A (és indokolt esetben az NS3/4A) HCV RNS régióban, 10%-os cut-off határértékkel. Amennyiben a RAV/RAS vizsgálat

eredménye rendelkezésre áll, a Bizottság a kezelés módját ennek alapján módosíthatja, vagy – a kezelésre jogosultság megszűnése esetén – az engedélyt visszavonhatja.

- A terápia során kialakuló RAV/RAS-ok felelősek az IFN-mentes kezelések 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*

- Az IL28B polimorfizmus vizsgálata a klinikai gyakorlatban felesleges, mert a kezelés indikációját és menetét nem befolyásolja.

4.2.3. *A diagnosztika szempontjai speciális esetekben/betegcsoportokban*

- *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.
- *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 beteget 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 recipiens májtranszplantációja után HCV-RNS vizsgálat és májbiopszia végzendő. Pozitív HCV-RNS és igazolt rekurrens fertőzés esetében az antivirális kezelés mielőbbi megkezdése indokolt.

- *HIV fertőzöttek:* Anti-HCV vizsgálat szükséges. Azoknál a HIV fertőzötteknél, akik anti-HCV pozitívak, vagy akik negatívak, de nem magyarázható májbetegségük van, 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, HCV-RNS vizsgálat végezendő, és pozitivitása esetén a HCV kezelése mérlegelendő.

5. KEZELÉSI ALLOKÁCIÓ, KEZELÉSI JOGOSULTSÁG

5.1. Hepatitis Regiszter funkciói

- a potenciálisan kezelésre szoruló HCV fertőzöttek országos nyilvántartása,
- a kezelés iránti kérelmek fogadása,
 - a kezelésről megalapozott döntés 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,
 - kérvények/engedélyek visszavonása/visszaadása,
 - PCR vizsgálatok rendelése, nyilvántartása,
 - gyógyszerek rendelése,
 - kezelések megkezdése,
 - kezelések befejezése, leállítása,
- kezelési várólista nyilvántartása,
- kezelési ajánlás közzététele,
- finanszírozási algoritmus közzététele.

5.2. Hepatitis Terápiás Bizottság főbb feladatai:

- Véleményt ad arról, hogy a kezelés indokolt, és nincs ellenjavallata.
- Ellenjavallat esetén a kezelési kérelmet elutasítja.
- A kezelőorvos által kért terápia lehetőség szerinti preferálásával javaslatot tesz a NEAK részére a kezelés engedélyezésére és módjára.

- Tájékoztatást ad a szakmai és/vagy finanszírozási környezet változásairól, 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 keretből engedélyezhető kezelési alternatívák meghatározásához.
- Amennyiben az a betegek számára nem jelent hátrányt, a konszenzus konferenciák közötti időszakokban az újabb információk és a készítmények elérhetőségének figyelembevételével a NEAK-kal egyeztetve jogosult a kezelési stratégiák/elvek/algoritmusok módosítására.
- Javaslatot tesz a Hepatológiai Centrumok/kezelőorvosok működésének engedélyezésére.
- A Bizottságnak ugyanakkor nem tartozik hatáskörébe a kezelések ellenőrzése.

5.3. Kezelési kérelem

- A NEAK által engedélyezett és köz-finanszírozott kezelés feltétele a megfelelően kitöltött, a HepReg rendszeren keresztül benyújtott kérelem.
- A kérelemben a betegazonosításhoz, az indikáció és az esetleges kontraindikációk megítéléséhez, valamint a kezelés módjának meghatározásához szükséges adatmezők kitöltése kötelező; ezek kitöltése nélkül a kérvény a rendszerben elmenthető, de nem nyújtható be, nem bírálható el, és nem engedélyezhető.
- Néhány adat esetében az azt látámasztó dokumentum csatolása is szükséges.

5.4. 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, rendelet alapján foglalkozási korlátozás alá esők részére, valamint azok számára, akiknél a kezelés megkezdésének néhány hónapos késlekedése jelentős kárt/károsodást és/vagy életveszélyes helyzetet eredményezhet. A rendkívüli sürgősség kérése a HepReg rendszerben az erre szolgáló pontban jelölendő, és indoklása kötelezően rögzítendő. A rendkívüli sürgősségi kérelem elbírálására és – indokolt esetben – a kezelési engedély kiadására soron kívül kerül sor.

5. Táblázat. A prioritási index táblázat.

Kategória	Magyarázat	Pont
a) Fibrosis stádium (az alábbiak egyike)	<i>Szövettem vagy nem-invazív módszer</i>	<i>Maximum 70 pont</i>
Dekompenzált cirrhosis	Child-Pugh B vagy C cirrhosis	70
Metavir/Knodell/validált nem-invazív fibrosis-vizsgálat (lásd 4. Táblázat)	F0–F4 fibrosis stádium x10 pont	0–40
F0/F1 - F2/F3 - F3/F4 átmenet	5–25–35 pont	5–35
Ishak stádium	1 = 10, 2 =15, 3 = 20, 4 = 30, 5 = 35, 6 = 40	0–40
b) Plusz pontok Child-Pugh A stádiumban		<i>Maximum + 30 pont</i>
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 pont
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
c) Aktivitás, progresszió	<i>Progresszió fokozott veszélye miatti pontok</i>	<i>Maximum + 8 pont</i>
Az alábbi négy közül a legmagasabb		Maximum + 4 pont
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 (Δ)	$\Delta 1-1,99$ kPa=1 pont, $\Delta 2-2,99$ kPa=2, $>\Delta 3$ kPa=4	+ 0-4
Progresszió szövettan vagy validált nem-invazív fibrosis-vizsgálat alapján (ΔF)	$\Delta F 1=1$ pont, $\Delta F 2=2$, $\Delta F 3=3$, $\Delta F 4=4$	+ 0-4
Legutóbbi ALT/GPT (IU/mL) érték/50 pont		+ 0-4
d) Speciális pontok		
Foglalkozási		Maximum +50 pont
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
Speciális epidemiológiai indok		
Szociális vagy büntetés-végrehajtási intézetben elhelyezettek vagy ott dolgozók		+10
Más betegség miatt rendszeres injekciós kezelésre szoruló beteg, a Bizottság jóváhagyása esetén		+20
40 éves kor alatti beteg		+20
Dokumentált tartós kórházi elhelyezés/kezelés, a Bizottság jóváhagyása esetén		+20
Társbetegségek		

Hemofília		+20
Dializált beteg	Hemodialízis vagy peritoneális dialízis	+20
Súlyos extrahepaticus HCV manifesztáció/társulás	Cryoglobulinaemia vasculitissel vagy vasculitis nélkül, glomerulonephritis, súlyos polyarthritus, porphyria cutanea tarda, lichen ruber planus	+20
HCV-asszociált non-Hodgkin lymphoma		+ 50
Gyógyult/gyógyítható 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		Maximum +80 pont
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 májátültetettél		+ 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

e) A kezelőorvos és/vagy a Bizottság által adható pontok	<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 pont</i>
Kezelő orvos által adható pontok		+ 0–2
Hepatitis Terápiás Bizottság által adható pontok*		+ 0–10

* A prioritási rendszerben nem szereplő speciális egészségügyi, szakmai vagy epidemiológiai indok/rászorultság alapján a Bizottság részletes indoklással – a Bizottság legalább 80%-os minősített többségű támogatása esetén – a PIX-től függetlenül támogathatja az azonnali IFN-mentes kezelés engedélyezését.

6. KEZELÉSI LEHETŐSÉGEK

A hazai ajánlás szerint javasolt/elérhető kombinációkat és genotípus szerinti alkalmazhatóságukat az *1. Táblázat* tartalmazza. Az egyes kezelési lehetőségek ismertetésének sorrendje nem jelenti a kezelések választhatóságának sorrendjét.

6.1. IFN-alapú kezelések

6.1.1. PegIFN+RBV: 3-as genotípus, korábban nem kezelt, nem cirrhotikus beteg

- A már zajló PegIFN+RBV kezelések a korábbi ajánlásban leírtak szerint fejezendők be [22].
- Új PegIFN+RBV kezelés csak terápia-naïve, nem cirrhotikus, HCV 3-as genotípussal fertőzött betegnél kezdhető, megfelelő IFN-mentes kezelési lehetőség hiányában. A kezelés a korábbi ajánlásban leírtak szerint végzendő [22].

6.2. IFN-mentes kezelések

- *Amennyiben a kezeléshez a megfelelő készítmény rendelkezésre áll, valamennyi HCV fertőzött beteg kezelése IFN-mentes kombinációval végzendő.*
- RBV bármely IFN-mentes séma mellé rendelhető, amennyiben az alkalmazási előírás ezt írja elő, vagy több olyan tényező áll fenn, ami kedvezőtlen kezelési esélyt jelenthet (pl. cirrhotikus, 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.org).

- A foglalkozási korlátozás alá esők kivételével az IFN-mentes kezelések során a HCV-RNS szint monitorozása a kezelés alatt nem szükséges (speciális esetekben indokolt lehet).

6.2.1. ABT2D/ABT3D±RBV: HCV G4 vagy G1

- Az ABT2D±RBV a G4 genotípussal, az ABT3D±RBV kombináció a G1 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 beteg: 8 hetes ABT3D kezelés.
 - Szervátültetett: 24 hetes ABT3D+RBV kezelés.
 - Minden más eset: 12 hetes ABT3D kezelés.
- **HCV G1b** genotípussal fertőzött *korábban PegIFN+RBV+PI kezelésben részesült* kompenzált cirrhotikus vagy nem cirrhotikus betegek: 12 hetes ABT3D+RBV kezelés [31–33].
- **HCV G1a** genotípussal, vagy ismeretlen G1 altípussal, vagy G1a+G1b altípussal fertőzött *terápia-naïve vagy PegIFN+RBV terápiával sikertelenül kezelt* betegek: ABT3D+RBV kezelés.
 - Korábbi PegIFN+RBV kezelésre null-reagáló cirrhotikus beteg: 24 hetes kezelés.
 - Minden egyéb eset: 12 hetes ABT3D+RBV kezelés.
- **HCV G4** genotípussal fertőzött *terápia-naïve vagy PegIFN+RBV terápiával sikertelenül kezelt* kompenzált cirrhotikus vagy nem cirrhotikus beteg: 12 hetes ABT2D+RBV kezelés.

6.2.3. GLE/PIB: Bármely HCV genotípus

- A GLE/PIB kombináció (RBV nélkül) bármely genotípussal fertőzött kompenzált stádiumú cirrhotikus vagy nem cirrhotikus, terápia-naïve vagy PegIFN+RBV±SOF kezeléssel vagy SOF+RBV kombinációval sikertelenül kezelt betegek esetében az alkalmazási előírásban feltüntetettek szerint alkalmazható, beleértve a HIV társfertőzötteket, a végstádiumú vesebetegeket és a dializáltakat is (eGFR < 30 ml/min). Ugyanakkor klinikai tapasztalatok hiányában nem ajánlott olyan betegek ismételt kezelésére, akiket korábban sikertelenül kezeltek NS5A inhibitorral.
- Az elérhetőség és a költséghatékonyság függvényében G2 vagy G3 genotípussal fertőzött betegeknél elsők között választható IFN-mentes kezelés.
- A kezelés időtartama nem cirrhotikus betegeknél bármely genotípus esetén 8 hét, minden más esetben 12 hét.

6.2.4. 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 kezelt betegek esetében alkalmazható, beleértve a HIV társfertőzötteket, a végstádiumú vesebetegeket és a dializáltakat is (eGFR < 30 ml/min). Általában 12 hetes GZR/EBR kezelés (RBV nélkül), az alábbiak kivételével:
 - Amennyiben az finanszírozási előnyt jelent, HCV G1b genotípussal fertőzött, terápia-naïve, F0-F2 fibrosis stádiumú betegeknél 8 hetes GZR/EBR kezelés, kivéve: szervátültetett, vagy HBV vagy HIV társfertőzés, vagy előrehaladott vesebeteg (eGFR < 30 ml/min vagy dialízis) [34].
 - Korábbi PI-failure beteg, G1b fertőzés esetében: 12 hetes GZR/EBR+RBV kezelés.
 - G1a vagy G4 fertőzés: 16 hetes GZR/EBR+RBV kezelés (RAV/RAS vizsgálat nélkül).

6.2.5. SOF/LDV±RBV: HCV G1, G2, (G3), G4-G6

- *Cirrhosisban nem szenvedő* nem G3 genotípussal fertőzött beteg: 12 hetes SOF/LDV kezelés, kivéve:
 - 8 hetes kezelés 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 nem G3 genotípussal fertőzött beteg: 12 hetes SOF/LDV+RBV kezelés, kivéve:
 - RBV ellenjavallata vagy intolerancia esetén: 24 hetes SOF/LDV kezelés.
- Az elérhetőség és a költséghatékonyság függvényében G2 genotípussal fertőzött betegnél elsőként választható IFN-mentes kezelés.
- HCV G3 genotípus esetén hatékonysága mérsékelt, csak egyéb kezelési alternatíva hiányában javasolható.
 - Nem cirrhotikus, korábban kezelésben nem részesült betegek: 12 hetes SOF/LDV+RBV kezelés,
 - Minden egyéb eset 24 hetes SOF/LDV+RBV kezelés.
- Korábbi NS5A komponensű IFN-mentes kezelés sikertelensége után akkor adható, ha hatékonyabb kombináció nem áll rendelkezésre.
 - 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.
- A SOF/LDV kombináció 12 éves kortól adható.
- Súlyos vesekárosodásban (becsült glomeruláris filtrációs ráta [eGFR] < 30 ml/perc/1,73 m²) vagy dialízisre szoruló, végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegek esetében a SOF/LDV biztonságosságát nem vizsgálták, de más kombináció ellenjavallata vagy elérhetetlensége esetén adása mérlegelhető.

6.2.6. SOF/VEL±RBV: HCV G1-G6

- A SOF/VEL±RBV kombináció GT3 fertőzés és egyidejű ismert Y93H mutáció kivételével bármely genotípussal fertőzött, nem cirrhotikus, kompenzált vagy dekompenzált cirrhotikus (Child-Pugh A-C), terápia-naïve vagy PegIFN+RBV±PI-val sikertelenül kezelt beteg esetében alkalmazható, beleértve a HIV társfertőzötteket.
- Az elérhetőség és a költséghatékonyság függvényében G2 vagy G3 genotípussal fertőzött betegnél elsőként választható IFN-mentes kezelés.
- Az alábbi esetek kivételével 12 hetes SOF/VEL kezelés (RBV többszörös negatív prediktor esetén mérlegelhető):
 - Amennyiben hatékonyabb kombináció nem áll rendelkezésre, G3 és/vagy dekompenzált májcirrhosis és/vagy korábbi sikertelen NS5A tartalmú kezelés esetén 12 hetes SOF/VEL+RBV kezelés.

6.2.7. SOF/VEL/VOX: HCV G1-G6

- A SOF/VEL/VOX kombináció bármely genotípussal fertőzött, nem cirrhotikus, vagy kompenzált cirrhotikus (Child-Pugh A) stádiumú betegeknél, az alkalmazási előírásban feltüntetettek szerint:
 - DAA-naïve betegek cirrhosis nélkül: 8 hetes SOF/VEL/VOX kezelés.
 - DAA-naïve betegek kompenzált cirrhosisal: 12 hetes SOF/VEL/VOX kezelés (8 hetes időtartam megfontolható G3 genotípussal fertőzött betegek esetében).
 - DAA-ban már részesült betegek: 12 hetes SOF/VEL/VOX kezelés. A klinikai vizsgálatok olyan betegekre is kiterjedtek, akik megelőzően daclatasvir, dasabuvir, elbasvir, grazoprevir, ledipasvir, ombitasvir, paritaprevir, sofosbuvir, velpatasvir, voxilaprevir (12 hétnél rövidebb ideig, sofosbuvirral és velpatasvirral kombinálva) kezelésben részesültek.

- Az elérhetőség és a költséghatékonyság függvényében G3 genotípussal fertőzött betegnél elsőként választható IFN-mentes kezelés.
- Alkalmazása nem ajánlott CPT B vagy C stádiumú dekompenzált májcirrhosisban.
- Biztonságosságát és hatásosságát nem vizsgálták súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (eGFR < 30 ml/perc, vagy hemodialízis).

6.2.7. NS5A komponenszt tartalmazó IFN-mentes kezeléssel vírusmentessé nem vált betegek ismételt kezelése

- A nem egy forgalmazótól származó készítményeket tartalmazó többszörös kombinációk (pl. GZR/EBR+SOF+RBV vagy SOF/LDV+SIM+RBV vagy SOF+ABT3D±RBV) használatára Magyarországon technikailag nincsen mód. [19]
- NS5A-komponensű kombinációval sikertelenül kezelt betegeknél a hazánkban elérhető (finanszírozott) készítmények hatékonyságára vonatkozóan korlátozottan állnak rendelkezésre adatok. Fentiek miatt valamennyi olyan beteg esetében, akinél a kezelés egy éves halasztása nem jelent közvetlen veszélyt, a kezelés elhalasztása javasolt az igazoltan hatékony készítmények (elsősorban SOF/VEL/VOX) elérhetővé válásáig.
- Az ABT2D/3D±RBV vagy SOF/LDV±RBV kombinációval sikertelenül kezelt betegeknél az egyetlen igazoltan hatékony kombináció: 12 hetes SOF/VEL/VOX kezelés.
- Amennyiben a SOF/VEL/VOX kezelés nem áll rendelkezésre, és a beteg kezelése nem tűr halasztást, az alábbi kombinációk javasolhatók:
 - 12 hetes (nem GT3 genotípus) vagy 24 hetes (GT3 genotípus) SOF/VEL+RBV kezelés, az alábbi elméleti megfontolások alapján [35]:
 - Az NS5B SOF hatóanyaggal szemben valódi rezisztencia nem ismert.

- A második generációs NS5A VEL-t tartalmazó SOF/VEL kombináció olyan betegeknek is hatékonyak bizonyult, akiknél a kezelés megkezdése előtt az első generációs NS5A készítmények csökkent hatékonyságát eredményező kiinduló RAS-ok voltak kimutathatók.
- Amennyiben a SOF/VEL+RBV kezelés sem elérhető, SOF/LDV+RBV kezelés mérlegelhető [36, 37]:
 - 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.
- Az ismételt kezelés előtt az NS5A polimorfizmus vizsgálat nem kötelező, de amennyiben ilyen vizsgálat történt, az eredmény figyelembevétele javasolt.

6.3. Speciális betegcsoportok

6.3.1. HCV korai kezelése

- Megelőző icterus vagy ismert stádiumú expozíció után 8–12 hét múlva is perzisztáló HCV-RNS pozitivitás esetén korai antivirális kezelés indokolt.
- A kezelés formája megegyezik a krónikus infekció kezelésével.

6.3.2. 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.

6.3.3. 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.
- A DAA készítmények közül a SOF/LDV kombináció 12 éves kortól alkalmazható. Tízennyolc éves kor alatt más DAA készítménnyel nincs tapasztalat.

6.3.4. Extrahepaticus manifesztációk

- Az extrahepaticus manifesztációk közül egyértelmű kezelési prioritást élvez a kevert cryoglobulinaemia vasculitissel vagy vasculitis nélkül, a glomerulonephritis, a súlyos polyarthritissel, a porphyria cutanea tarda, a lichen ruber planus, és a non-Hodgkin lymphoma (NHL). A cryoglobulinaemia típusa a HepReg kérvényen feltüntetendő.
- NHL esetén hematológus és hepatológus együttes véleménye alapján dönthető el, hogy melyik betegség kezelése történjen elsőként. A kezelés megfelel az előzőekben leírtaknak.

6.3.5. 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-alapú 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.

6.3.6. 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 [38].
- DAA kezelés előtt a HBsAg, anti-HBc és anti-HBs titer meghatározása szükséges. HBsAg pozitív, vagy HBsAg negatív de HBV DNS pozitív beteg esetében a HBV miatt egyidejű nukleozid/nukleotid analóg kezelés javasolt, HCV kezelésének befejezése után még legalább 24 hétig.

6.3.7. HIV társfertőzés

- IFN-alapú kezelés nem javasolt.
- Az IFN-mentes kezelés a HIV társfertőzés nélküli CHC-nek megfelelően végezhető.
- DAA készítmények alkalmazásakor a gyógyszerkölcsonhatásokra fokozott figyelmet kell fordítani.
- Aktív retrovirális kezelés, ill. <200/μl CD4 sejtszám esetén fokozott ellenőrzés indokolt a tejsav acidosis, ill. a cytopenia lehetősége miatt.

6.3.8. Hemoglobinopathiák

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

6.3.9. Örökletes vérzékenységben szenvedő betegek.

- Az örökletes súlyos vérzékenységben szenvedő betegek IFN-mentes terápiával kezelendők. A kivizsgálás és a kezelés a vérzékenységben nem szenvedőknek megfelelően történik.

6.3.10. Krónikus veseelégtelenség

- Krónikus vesebetegek esetében (CKD) a kezelési mód megválasztása a szérum kreatinin szinttől és/vagy a kreatinin clearance-től és/vagy a becsült glomeruláris filtrációs rátától (eGFR) függ.
 - Enyhe és középsúlyos veseelégtelenségben (CKD1-CKD3) bármely készítmény adható.
- Végstádiumú vesebetegek esetében (CKD4, CKD5, beleértve a dializáltakat) az ABT2D/ABT3D±RBV, a GZR/EBR±RBV, vagy GLE/PIB kombináció rendelhető. Amennyiben ezek a kombinációk nem elérhetők, hatástalanok, és/vagy ellenjavalltak, és a kezelés nem várható, a SOF/LDV±RBV vagy a SOF/VEL±RBV, vagy a SOF/VEL/VOX kombináció mérlegelhető.
- A RBV dózisa – amennyiben szükséges – az alkalmazási előírás szerint csökkentendő; dializáltaknál napi 1x200 mg vagy heti 3x200 mg adható. Kifejezett óvatosságra van szükség.

6.3.11. Cirrhosisos betegek

- 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, az alábbi kombinációk valamelyikével 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.

6.3.12. Szervtranszplantáció speciális szempontjai

- Kontraindikáció hiányában anti-HCV pozitív donorból származó szolid szerv (beleértve máj) a beteg felvilágosítása és írásos beleegyezése után anti-HCV pozitív recipiensbe beültethető.
- Szervtranszplantáltak kezelése mindenképpen indokolt és prioritást élvez.
- Az esetleges gyógyszer-interakciók 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.

6.3.13. Májtranszplantáció speciális szempontjai

6.3.13.1. 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 a HCV elleni kezelés időzítését illetően egyéni mérlegelés szükséges.
- Minden olyan kezelési mód, ami kompenzált vagy dekompenzált májcirrhosis esetén szóba jön, figyelembe vehető és veendő.

6.3.13.2. HCV pozitív donorból történő májtranszplantáció

- HCV pozitív donorból történő májtranszplantáció esetén a donor máj szövettani vizsgálata szükséges. A donáció F0-F1 stádiumban végezhető el. A donor HCV-PCR (pozitivitás esetén genotípus) vizsgálatát elegendő elvégezni a transzplantációt követően.

6.3.13.3. Májtranszplantáció utáni HCV rekurrencia

- Rekurrencia esetén a klinikailag stabil állapotban lévő recipienst a rejekció lehetőségének kizárását követően a transzplantáltakra vonatkozó szabályoknak megfelelően, mielőbbi DAA-

val javasolt kezelni, az immunuszuppresszív kezelésben jártas, a gyógyszerszint ellenőrzését végző központban.

- Májtranszplantáció esetén a donor máj szövettani vizsgálata szükséges és a donáció F0-F1 stádiumú donor máj esetén végezhető el.
- A donor HCV-PCR (pozitivitás esetén genotípus) vizsgálatát elegendő a transzplantációt követően elvégezni.

6.3.14. 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.
- Mind sikeres, mind sikertelen antivirális kezelés esetén recidíva irányában fokozott ellenőrzés szükséges, az első évben 3 havonta, majd azt követően 6 havonta hasi UH vizsgálattal.

7. 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.
- HCV-ből IFN-alapú kezeléssel gyógyult, vagy meg nem gyógyult, előrehaladott májfibrosis/cirrhosisos betegek esetében (F3-F4 stádium) gócos májelváltozás (HCC) megjelenésének korai felismerésére félévente hasi ultrahangvizsgálat javasolt [30].

- HCV-ből IFN-mentes kezeléssel gyógyult vagy nem gyógyult, előrehaladott stádiumú (F3-F4) vagy korábban HCC-ből sikeresen gyógyított betegek esetében HCC irányában az első évben 3 havonta, majd azt követően 6 havonta hasi UH vizsgálat szükséges.
- Dekompenzáció vagy szövődmény megjelenése esetén a májátültetés lehetőségének mérlegelése szükséges.

7.1. A kezelést sikeresen befejező, tartósan vírusmentessé váló betegek követése

- *A kezelés befejezését követő időszakot követően a sikeres antivirális kezelés utáni 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.
- 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.

7.2. 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, vérkép és a máj szintetikus funkcióját jelző laboratóriumi vizsgálatok javasoltak.
- A fibrosis követésére évenként validált nem-invazív fibrosis vizsgáló eljárás javasolt (4. Táblázat).
- Amennyiben képző vagy más vizsgálat portális hipertenzió gyanúját veti fel, nyelőcsővarixok megítélésére gastroscopia javasolt. Nyelőcső varicositas esetén az endoscopos vizsgálatot évenként ismételni indokolt.
- Új, bizonyítottan hatékonyabb készítmény(ek), kombináció(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.

8. SZAKMAI PRIORITÁSOK, JAVASLATOK A TÁMOGATÁSI RENDSZER KIALAKÍTÁSÁHOZ

8.1. 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. A finanszírozási lehetőségeket is figyelembe véve az alábbi minimális szakmai célok fogalmazhatók meg:

- a lehető legnagyobb számú HCV fertőzött beteg megtalálása,
- a legsúlyosabb állapotú betegek haladéktalan antivirális kezelése,
- a zárt keret ésszerű felhasználásával a lehető legnagyobb számú beteg vírusmentessé tétele,
- minden korábban kezelt vagy nem kezelt, arra alkalmas beteg számára vírusmentessé válás esélyének biztosítása,
- az évenként újonnan megfertőzötteknél nagyobb számú beteg vírusmentessé tételével a fertőzöttek számának csökkentése,
- átlátható, egyenlő elbíráláson alapuló ellátási rend kialakítása,
- 2030-ig a HCV fertőzés, mint jelentős egészségügyi probléma eliminálása Magyarországon

[5].

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. Javaslatok a támogatási rendszer kialakításához

- a) Az egyes betegcsoportokban (beleértve a terápia-naïve-nak minősülő betegeket) a kezelési alternatívákat a szakmai szempontok határozzák meg, de az SVR eléréséhez szükséges átlagos gyógyszerköltségek (költséghatékonyság: költség/SVR) is befolyásolhatják.
 - i. A költség/SVR számításakor figyelembe kell venni az adott betegcsoportban a várható gyógyhajlamot, az idő előtt leállított kezelések 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. Sikerességen 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 költséghatékonyságúnak tekintendők mindazon kezelési formák, amelyek esetében az SVR eléréshez szükséges átlagos terápiás költség különbsége az a) pont szerint számítva nem jelentős.
- c) Egyenlő költséghatékonyság mellett az IFN-mentes kezelések részesítendők előnyben, ez racionális költség/SVR különbözetet tesz indokolttá az IFN-alapú kezelésekhöz képest.
- d) Egyenlő költséghatékonyság mellett a rövidebb időtartamú kezelés részesítendő előnyben, ez további költség/SVR különbözetet tesz indokolttá.
- e) Az egyes betegcsoportokban választható kombinációkat a Hepatitis Terápiás Bizottság a NEAK-kal együttműködve állapítja meg és a www.hepreg.hu honlapon teszi közzé. A szakmailag indokolható kezelések társ-finanszírozással is végezhetők.

KÖVETKEZTETÉSEK

A HCV kezelésében az elmúlt években forradalmi változás következett be: a fertőzés a korábbi IFN-alapú kezeléseknél lényegesen hatékonyabb és biztonságosabb IFN-mentes kezelésekkel gyógyíthatóvá vált. A vírus eliminálása hosszútávon bármely stádiumú májbetegség esetén

kedvező mind az egyén (szövődmények elkerülése, várható élettartam növekedése, munkavégző-képesség és életminőség javulása), mind a társadalom számára (további fertőzés átvitelének megelőzése, a szövődmények kezelésére fordítandó későbbi költségek elkerülése). Ezek az előnyök a legelőrehaladottabb stádiumú betegek esetében azonban nem minden esetben érvényesülnek. Ezért a fertőzöttség korai felismerése és kezelése indokolt.

Az új készítmények széleskörű elérhetővé válásával a WHO által kitűzött cél, a HCV fertőzés 2030-ig történő visszaszorítása (eliminálása) érdekében az egészségügyi kormányzat által szervezett szűrő- és terápiás programok (nemzeti stratégiai) bevezetése, és megvalósítása szükséges – olyan társadalmi csoportokban is, amelyekben a fertőzöttségi kockázat magas, és a kezelés szociális, morális és/vagy technikai okból nem, vagy nehezen kivitelezhető (pl., intravénás kábítószer-használók, homoszexuális férfiak, szexipatban foglalkoztatottak). Az ellátásban érintett valamennyi szereplő (ellátandók, ellátók, finanszírozók, döntéshozók) közös szándéka és elhatározása esetén az akadályok nem tűnnek legyőzhetetlennek!

Irodalom

[1] Barna TK, Ozsvár Zs, Szendrényi V, Gál Gy. 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] National Center for Epidemiology. Prevalences of HIV and HCV infections in Hungary related to intravenous drug abuse in 2014. [Országos Epidemiológiai Központ: Az intravénás kábítószer-használattal összefüggő hazai HIV-, illetve HCV-prevalencia 2014-ben.] EPINFO 2015; 22(18): 189–194. [Hungarian]

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

[4] van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, Duarte-Rojo A, Heathcote EJ, Manns MP, Kuske L, Zeuzem S, Hofmann WP, de Knegt RJ, Hansen BE, Janssen HL. 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] World Health Organization. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021. June 2016. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246177/1/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf?ua=1>

- [6] European Medicines Agency. Pegasys. Instructions for use. [Pegasys. Alkalmazási előírás.] 18/10/2017. http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000395/WC500039195.pdf [Hungarian]
- [7] National Institute of Pharmacy and Nutrition. Copegus. Instructions for use. [Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet: Copegus alkalmazási előírás.] 12/02/2015 https://www.ogyei.gov.hu/kiseroirat/ah/ah_0000021420_20150212104652.doc [Hungarian]
- [8] National Institute of Pharmacy and Nutrition. Moderiba. Instructions for use. [Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet: Moderiba alkalmazási előírás.] 03/12/2015. https://www.ogyei.gov.hu/kiseroirat/ah/ah_0000082001_20151203153744.doc [Hungarian]
- [9] European Medicines Agency. Rebetal. Instructions for use. [Rebetal alkalmazási előírás.] 29/03/2017. 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.] 28/11/2016. http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001018/WC500056547.pdf [Hungarian]
- [11] European Medicines Agency. Epclusa. Instructions for use. [Epclusa alkalmazási előírás.] 21/06/2017. http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004210/WC500211151.pdf [Hungarian]
- [12] European Medicines Agency. Exviera. Instructions for use. [Exviera. Alkalmazási előírás.] 17/10/2017. http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003837/WC500182233.pdf [Hungarian]
- [13] European Medicines Agency. Harvoni. Instructions for use. [Harvoni. Alkalmazási előírás.] 05/09/2017. http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003850/WC500177995.pdf [Hungarian]
- [14] European Medicines Agency. Maviret. Instructions for use. [Maviret. Alkalmazási előírás.] 17/08/2017. http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004430/WC500233677.pdf [Hungarian]
- [15] European Medicines Agency. Sovaldi. Instructions for use. [Sovaldi. Alkalmazási előírás.] 18/10/2017. http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf [Hungarian]
- [16] European Medicines Agency. Viekirax. Instructions for use. [Viekirax. Alkalmazási előírás.] 16/10/2017. http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003839/WC500183997.pdf [Hungarian]
- [17] European Medicines Agency. Vosevi. Instructions for use. [Vosevi. Alkalmazási előírás.] 22/09/2017. http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004350/WC500235373.pdf [Hungarian]

- [18] European Medicines Agency. Zepatier. Instructions for use. [Zepatier. Alkalmazási előírás.] 17/05/2017. http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004126/WC500211235.pdf [Hungarian]
- [19] 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>
- [20] The American Association for the Study of Liver Diseases, Infectious Diseases Society of America. HCV guidance: recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. Accessed: 29/03/2018. <http://hcvguidelines.org>
- [21] Makara M, Horváth G, Szalay F, Tornai I, Hunyady B. 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]
- [22] Hunyady B, Gerlei Z, Gervain J, Horváth G, Lengyel G, Pár A, Péter Z, Rókusz L, Schneider F, Szalay F, Tornai I, Werling K, Makara M. Screening, diagnosis, treatment, and follow up of hepatitis C virus related liver disease. National consensus guideline in Hungary from 22 September 2017. [A hepatitis C-vírus-fertőzés szűrése, diagnosztikája, antivirális terápiája, kezelés utáni gondozása. Magyar konszenzusajánlás. Érvényes: 2017. szeptember 22-től] Orv Hetil 2018; 159(Suppl 1): 3-23. [Hungarian]
- [23] Ministry of Human Resources. Financing procedure for the diagnosis and treatment of chronic hepatitis caused by hepatitis C virus. Supplement 7 to decree 9/2017. (V. 31.) of EMMI, „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. 7. melléklet a 9/2017. (V. 31.) EMMI rendelethez, „17. melléklet a 31/2010. (V. 13.) EüM rendelethez”. Magyar Közlöny 2017. évi 78. szám 7997-8010. <http://www.kozlonyok.hu/nkonline/MKPDF/hiteles/MK17078.pdf> [Hungarian]
- [24] Hunyady B, Gervain J, Gógl Á, Horváth G, Makara M, Schaff Zs, Újhelyi E, Vályi-Nagy I, Werling K. 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. [Hungarian]
- [25] 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(22): 860–865. [Hungarian]
- [26] Ferraioli G, Tinelli C, Lissandrin R, Zicchetti M, Dal Bello B, Filice G, Filice C. Point shear wave elastography method for assessing liver stiffness. World J Gastroenterol 2014; 20(16): 4787–4796.
- [27] Dietrich CF, Dong Y. Shear wave elastography with a new reliability indicator. J Ultrason 2016; 16(66): 281–287.

- [28] Xie Q, Zhou X, Huang P, Wei J, Wang W, Zheng S. The performance of enhanced liver fibrosis (ELF) test for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *PLoS ONE* 2014; 9(4): e92772.
- [29] Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, Sulkowski M, Torriani FJ, Dieterich DT, Thomas DL, Messinger D, Nelson M; APRICOT Clinical Investigators. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis patients with HIV/HCV co-infection. *Hepatology* 2006; 43 (6): 1317-1325.
- [30] 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.
- [31] Welzel TM, Hinrichsen H, Sarrazin C, Buggisch P, Baumgarten A, Christensen S, Berg T, Mauss S, Teuber G, Stein K, Deterding K, van Bömmel F, Heyne R, John C, Zimmermann T, Lutz T, Schott E, Hetteringer J, Kleine H, König B, Hüppe D, Wedemeyer H. Real-world experience with the all-oral, interferon-free regimen of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir for the treatment of chronic hepatitis C virus infection in the German Hepatitis C Registry. *J Viral Hepat* 2017; 24(10): 840-849.
- [32] Flisiak R, Janczewska E, Wawrzynowicz-Syczewska M, Jaroszewicz J, Zarębska-Michaluk D, Nazzal K, Bolewska B, Bialkowska J, Berak H, Fleischer-Stępniewska K, Tomaszewicz K, Karwowska K, Rostkowska K, Piekarska A, Tronina O, Madej G, Garlicki A, Lucejko M, Pisula A, Karpińska E, Kryczka W, Wiercińska-Drapało A, Mozer-Lisewska I, Jabłkowski M, Horban A, Knysz B, Tudrujek M, Halota W, Simon K. Real-world effectiveness and safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ± dasabuvir ± ribavirin in hepatitis C: AMBER study. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44(9): 946-956.
- [33] Hunyady B, Abonyi M, Gervain J, Horváth G, Jancsik V, Gerlei Zs, Lengyel G, Makkai E, Pár A, Péter Z, Pusztay M, Ribiczey P, Rókus L, Sarrazin C, Schneider F, Schneider F, Szalay F, Tornai I, Tusnádi A, Újhelyi E, Werling K, Makara M. 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. *J Hepatol* 2016; 64(Suppl. 2): S750.
- [34] Abergel A, Loustaud-Ratti V, Di Martino V, et al. High efficacy and safety of the combination HCV regimen grazoprevir and elbasvir for 8 weeks in treatment-naïve, non-severe fibrosis HCV GT1b-infected patients: interim results of the STREAGER study. *The Liver Meeting. Hepatology* 2017; 66(S1): LB5.
- [35] Gane EJ, Shiffman ML, Etzkorn K, Morelli G, Stedman CAM, Davis MN, Hinestrosa F, Dvory-Sobol H, Huang KC, Osinusi A, McNally J, Brainard DM, McHutchison JG, Thompson AJ, Sulkowski MS; GS-US-342-1553 Investigators. Sofosbuvir-velpatasvir with ribavirin for 24 weeks in hepatitis C virus patients previously treated with a direct-acting antiviral regimen. *Hepatology* 2017; 66(4): 1083-1089.
- [36] Wyles D, Pockros P, Morelli G, Younes Z, Svarovskaia E, Yang JC, Pang PS, Zhu Y,

McHutchison JG, Flamm S, Lawitz E. Ledipasvir-sofosbuvir plus ribavirin for patients with genotype 1 hepatitis C virus previously treated in clinical trials of sofosbuvir regimens. *Hepatology* 2015; 61(6): 1793-1797.

[37] Wilson EM, Kattakuzhy S, Sidharthan S, Sims Z, Tang L, McLaughlin M, Price A, Nelson A, Silk R, Gross C, Akoth E, Mo H, Subramanian GM, Pang PS, McHutchison JG, Osinusi A, Masur H, Kohli A, Kottlilil S. 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(3): 280-288.

[38] Horváth G, Gerlei Z, Gervain J, Lengyel G, Makara M, Pár A, Rókusz L, Szalay F, Tornai I, Werling K, Hunyady B. Diagnosis and treatment of chronic hepatitis B and D. National consensus guideline in Hungary from 22 September 2017. [A hepatitis B- és D-vírus-fertőzés diagnosztikája, antivirális kezelése. Magyar konszenzusajánlás. Érvényes: 2017. szeptember 22-től.] *Orv Hetil* 2018; 159(Suppl 1): 24-37. [Hungarian]

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