

3. Az R2. 15. melléklet 7. pont 7.3. alpontjában foglalt táblázat a következő 15. sorral egészül ki:

(1	ATC	ATC megnevezése)
15	M05BX04	Denoszumab

7. melléklet a 9/2017. (V. 31.) EMMI rendelethez

„17. melléklet a 31/2010. (V. 13.) EüM rendelethez

A hepatitis C vírus okozta krónikus májgyulladás diagnosztikájának és kezelésének finanszírozási eljárásrendje

1. Az eljárásrend tárgyát képező betegség, betegcsoport megnevezése

Hepatitis C vírus által okozott idült májgyulladás B1820

Fogalmak:

- Krónikus hepatitis C*: a hepatitis C vírus fertőzés talaján kialakult idült májgyulladás.
- Cirrhosis*: az irányelv szempontjából ide értendők mindazok a betegek, akiknél szövettani vizsgálattal előrehaladott (bridging) fibrosis vagy definitív cirrhosis alakult ki (tehát Metavir és Knodell F3-F4 vagy Ishak F4-F5-F6), FibroScan vizsgálattal a máj stiffness 12 kPa feletti vagy Shear Wave Elastography vizsgálattal a LS >10,4 kPa vagy az Extended Liver Function (ELF) biokémiai teszt értéke >11,3 vagy más validált vizsgálómódszer cirrhosisra utal.
- Prioritási Index*: a májfibrosis mértékén alapuló, a májkárosodás súlyosságát és szövödményeit, a betegség aktivitását, az átvitel veszélyét és további meghatározott speciális szempontokat is figyelembe vevő, a HCV-fertőzött betegek kezelésbe vonásának szakmailag indokolt sorrendjét meghatározó numerikus érték.
- Hepatitis Terápiás Bizottság*: a krónikus vírushepatitises betegek ellátásában érintett szakmai szervezetek által létrehozott, a szervezetek által delegált tagokból álló testület.
- Hepatitis Regiszter (HepReg)*: a szakmai szervezetek által létrehozott, a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő (a továbbiakban: NEAK) gyógyszer-allokációját is támogató, a Hepatitis C vírussal fertőzött betegek és kezelésük nyilvántartására, valamint követésére létrehozott internet alapú adatbázis.
- PR kettős kezelés*: PegIFN+RBV kezelés.
- PRP hármas kezelés*: PegIFN+RBV+proteázgátló kezelés.
- Bevezető (lead-in) kezelés*: a PRP hármas kombinációs kezelés bevezetéseként alkalmazott PR kettős kezelés.
- STOP-szabály*: nem megfelelő vírusválasz miatti korai kezelés-befejezés.
- Detekciós limit (DL)*: 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.
- Nem detektálható HCV*: a HCV-RNS 15 IU/ml-nél nem nagyobb detekciós határú Real-Time PCR módszerrel nem mutatható ki.
- Direkt ható antivirális szerek (DAA)*: a hepatitis C vírus szaporodásának egyes fázisaira ható vegyületek. Csoportjai: proteázgátlók (PI, NS3-NS4A), NS5A replikációs komplex gátlók vagy NS5B polimerázgátlók.
- Negatív PCR*: a nem detektálható HCV-RNS jelent PCR negativitást.
- Naiv-nak minősülő beteg*: a finanszírozási eljárásrend szempontjából naiv-nak minősülnek mindazok, akik soha nem részesültek kezelésben, akik csak nem-pegilált IFN±RBV kezelésben részesültek, és akiknél a korábbi IFN±RBV kezelés nem STOP-szabály vagy súlyos mellékhatás miatt állt le.
- Korábban sikertelenül kezelt beteg*: a finanszírozási eljárásrend szempontjából mindazok, akik korábban legalább 12 hetes PR kettős vagy PRP hármas kezelés során nem váltak PCR negatívvá vagy vírusáttörés, illetve relapszus volt tapasztalható, vagy súlyos mellékhatás miatt a kezelés felfüggesztése vált szükségessé.
- Null-reagáló beteg*: PegIFN+RBV kezelés során a HCV-RNS-szint csökkenése 4 hét elteltével nem éri el az 1 log₁₀ mértéket (nem csökken legalább 1/10-ed részére) vagy 12 hét elteltével nem érte el a 2 log₁₀ nagyságrendet (nem csökken legalább 1/100-ad részére).
- Részlegesen reagáló beteg*: PegIFN+RBV kezelés során a HCV-RNS-szint 12 hét elteltével legalább 2 log₁₀ mértékben csökkent, de a kezelés alatt mindvégig detektálható maradt.

- r) *Vírusáttörést mutató beteg*: a kezelés alatt nem detektálható HCV-RNS később a kezelés során ismét kimutathatóvá vált.
- s) *Relabáló beteg*: a kezelés befejezésekor a HCV-RNS nem detektálható, de a kezelés befejezése után ismét kimutatható.
- t) *Proteázgátló kezeléssel sikertelenül kezelt betegek*: mindazok, akik PegIFN+RBV+PI kezeléssel nem gyógyultak meg (nem reagáltak, STOP-szabály alá estek vagy vírusáttörés, illetve relapsus vagy súlyos mellékhatás jelentkezett).
- u) *Rapid vírusválasz (RVR: rapid virologic response)*: a kezelés megkezdését követően 4 héttel a HCV-RNS nem mutatható ki.
- v) *Kiterjesztett rapid vírusválasz (eRVR)*: az IFN-alapú kezelés megkezdését követően a HCV-RNS a 4. és a 12. héten sem detektálható.
- w) *Tartós vírusválasz (SVR)*: a kezelés befejezését követően 24 héttel a HCV-RNS nem mutatható ki.
- x) *IFN-ellenjavallat*: az IFN-készítmények alkalmazási előírásaiban felsorolt ellenjavallatok.
- y) *IFN-intolerancia*: korábbi IFN-alapú kezelés során, azzal összefüggésben kialakult, a kezelés felfüggesztését eredményező, IFN ismételt adása esetén potenciálisan újra kialakuló súlyos mellékhatás.
- z) *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).

2. Kórkép leírása

A hepatitis C vírus (HCV) okozta májgyulladás a transzfúziós hepatitisek leggyakoribb oka volt. A világban kb. 170 millióra becsülik a hepatitis C vírussal fertőzöttek számát, mely jelentős pandémiát jelent, mivel ez az össznépeség kb. 3%-a.

Magyarország lakosságának 0,7%-a, mintegy 70 000 ember lehet fertőzött hepatitis C vírussal (HCV), közülük körülbelül 50 000-re becsülhető a biztosan fertőzőképes HCV-RNS-pozitív egyének száma. Az érintettek többsége nem tud fertőzöttségéről. A fertőzöttek legnagyobb része vagy 1993 előtt kapott transzfúzióval vagy más egészségügyi beavatkozással fertőződött. A véradók szűrése (1992 óta) jelentősen csökkentette az infekció átvitelének gyakoriságát a korábbi 17%-ról a jelenlegi 0,001%-ra, de az új esetek megjelenése folyamatos, elsősorban az intravénásan alkalmazott kábítószeres elterjedtsége, valamint az egyéb parenterális átviteli lehetőségek miatt. A hazai fertőzöttek több mint 95%-ánál 1. genotípus (főleg 1b) mutatható ki.

Bizonyos fokozottan veszélyeztetett populációkban az előfordulás magas: politranszfundáltaknál (hemofiliások között) 50–80%, hemodializáltaknál 30–40%, intravénás droghasználók esetében 30–90% a HCV szeropozitív aránya. A krónikus májbetegségeknél, cirrhosisban és hepatocellularis carcinomában szenvedőknél a HCV antitest pozitivitás igen magas, 20–90%. A fertőzés forrása a viraemiás beteg vagy hordozó. Az intravénás kábítószeres használók közös tű- és fecskendő használata eredményezi az érintettek magas HCV-prevalenciáját. A fertőzés eredete a betegek 20–50%-ában nem deríthető ki. HCV pozitivitást jelezhet a cryoglobulinaemia is. A HCV pozitív személyek többsége az 1945–1970 között született korosztályban található.

2.1. Rizikócsoportot képeznek

- 2.1.1. az egészségügyi dolgozók,
- 2.1.2. az 1993 előtt transzfúzióban részesültek,
- 2.1.3. a hemodializáltak,
- 2.1.4. a vérkészítményben részesülők,
- 2.1.5. a tetováltak, piercinget viselők,
- 2.1.6. a fogvatartottak,
- 2.1.7. a fertőzöttek szexuális partnerei és
- 2.1.8. egyes bőrbetegségeknél szenvedők (például porphyria cutanea tarda).

A krónikus C-hepatitis spontán remissziója és gyógyulása gyakorlatilag nem fordul elő. A betegek jelentős részénél a krónikus gyulladást (annak aktivitásától függetlenül) fibrosis kíséri. Ennek gyorsasága és mértéke nagy egyéni különbségeket mutat, de ez szabja meg a beteg sorsát. A cirrhosis kialakulása átlag 20–25 év alatt következik be, majd a cirrhosis kialakulása után a betegekben HCC jelentkezik évente 3–5%-os gyakorisággal.

A progressziót gyorsítja a rendszeres alkoholfogyasztás, a haemochromatosis, a társfertőzés egyéb hepatitis vírussal. Az alkoholos cirrhosis HCV fertőzésben az alkohol elhagyása után is progrediálhat. Kompenzált HCV-cirrhosis hirtelen fulmináns dekompenzációját okozhatja akut HAV fertőzés. HIV pozitív betegben az AIDS lefolyását a krónikus C-hepatitis enyhe formája is gyorsítja, valamint HIV fertőzés mellett a hepatitis progressziója is gyorsabb.

A progresszió gyorsabb túlsúlyos betegekben (27 feletti testtömeg-index). Szervtranszplantált betegeknek az akut szakasz súlyosabb, majdnem mindig krónikussá válik, és a progresszió rapid. A prognózis összefüggése a HCV vírustiter nagyságával még nem kellően bizonyított.

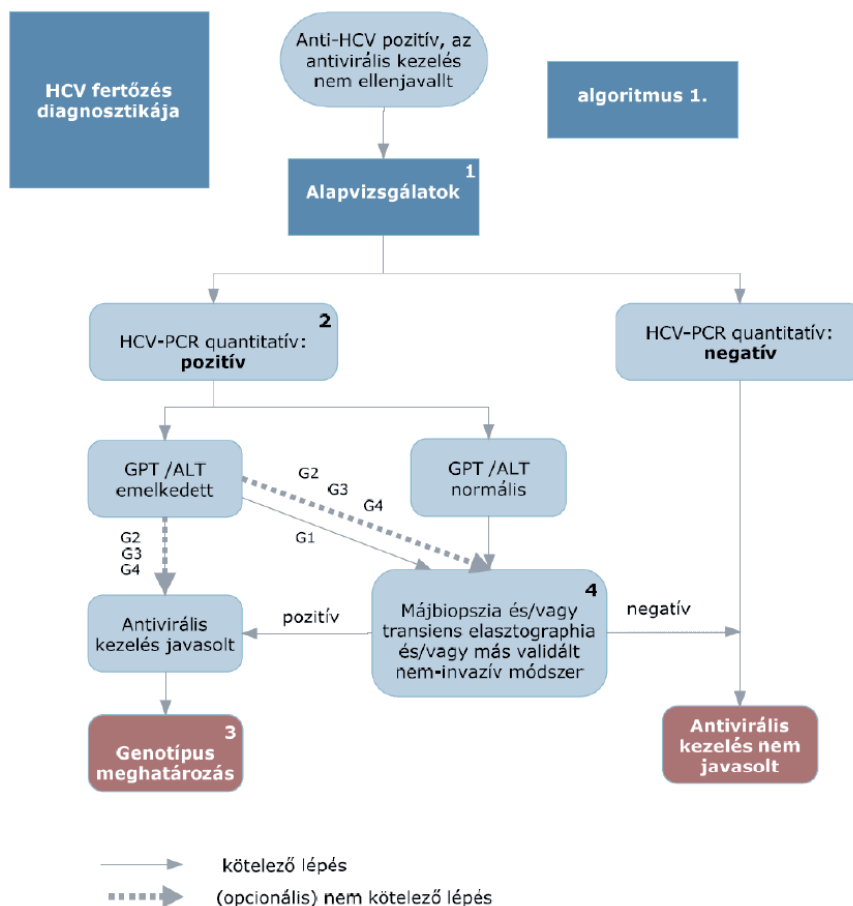
3. Szűrés, diagnózis

3.1. Szűrés, rizikócsoportok

Anti-HCV-vizsgálat szükséges mindazoknál, akiknél májbetegség gyanúja merül fel a klinikum vagy a laboratóriumi, illetve képalkotó vizsgálatok alapján. Szűrendő minden személy, akinél magas a HCV-fertőzés rizikója. Szűrővizsgálatként az anti-HCV 3. generációs enzimimmunoassay (EIA), annak kétes vagy pozitív eredménye esetén ELISA végzendő. Pozitív vagy kétes eredmény esetén HCV RNS PCR-vizsgálat végzése indokolt.

3.2. Diagnózis, indikáció

A hepatitis C vírus diagnózisának feltételei: anti-HCV-ellenanyag és a virális nukleinsav (HCV-RNS), valamint a májkárosodás kimutatása kóros transzaminázok (GPT/ALT) és májbiopszia vagy tranziens elasztográfia (pl. FibroScan vizsgálat), vagy mindkét előbbi ellenjavallata/kivitelezhetetlensége/elérhetetlensége esetén más, validált, nem invazív vizsgálómódszer alapján (például ELF-teszt). Ellenjavallatok hiányában, és ha azt a beteg elfogadja, kimutatható HCV-RNS és biokémiai, szövettani vagy nem invazív módszerrel igazolható, HCV-hez köthető gyulladási aktivitás vagy fibrosis esetén antivirális kezelés indokolt.



3.2.1. 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 májgyulladás szövettannal vagy más módszerrel igazolható (aktivitás vagy fibrosis). Megelőző icterus vagy ismert dátumú expozíció után 8–12 hét múlva is perzisztáló HCV-RNS pozitivitás esetén a krónikussá válás valószínűsége nagy, korai antivirális terápia javasolt.

Májbiopszia végzendő, ha azt a kezelőorvos szükségesnek tartja a máj necroinflammációjának vagy a fibrosis stádiumának meghatározására, differenciáldiagnosztikai vagy prognosztikus céllal vagy a kezelésre vonatkozó döntéshez.

A fibrosis megítélése szempontjából a májbiopsziát tranziens elasztografia (FibroScan) vizsgálat vagy mindkét módszer ellenjavallata/kivitelezhetetlensége/elérhetetlensége esetén más validált nem invazív vizsgálmódszer helyettesítheti (például Shear Wave elasztográfia, ELF-teszt).

Szöveti aktivitás vagy fibrosis jelenléte normális GPT/ALT esetén is indokolja a kezelést, ha annak egyéb feltételei adottak. HCV G2 és G3 genotípusok esetén mellőzhető a májbiopszia és a nem invazív fibrosisvizsgálat.

A májbetegség és a kezelhetőség pontosabb megítéléséhez GOT (AST), GGT, ALP, se. albumin, bilirubin, protrombin, vesefunkciók (kreatinin, eGFR), teljes vérkép és hasi ultrahang- (UH-)vizsgálat (és ha ez alapján vagy emelkedett AFP érték alapján gócos májbetegség/HCC gyanúja merül fel, CT vagy MR vizsgálat) is szükséges.

A terápia előtti (0. heti: a kezelés megkezdése előtt 6 hónapon belül elvégzett), valamint terápia alatti szenzitív kvantitatív HCV-RNS vizsgálatokat valós idejű PCR-technikával, CE-IVD minősítésű, kellő érzékenységgel rendelkező tesztekkel az alábbi módszertani és minőségi feltételeknek megfelelően szükséges végezni:

- a) alacsony detekciós limit valamennyi genotípus esetén ($\pm 5\%$): $DL \leq 15$ NE/ml;
- b) lineáris kvantifikációs tartomány 15 NE/ml– 10^8 NE/ml között.

A PegIFN+RBV+PI vagy interferon mentes kezelés megkezdése előtt HCV-genotípus és -szubtípus meghatározása szükséges minden olyan betegnél, akinél a genotípus nem ismert, a HCV-RNS kimutatható, és a beteg kezelése szükségessé válhat.

Olyan anti-HCV-pozitív betegnél, akinél antivirális kezelés biztosan nem végezhető (például kontraindikált vagy a kezelést a beteg dokumentáltan nem vállalja), HCV-RNS és genotípus meghatározása nem indokolt.

4. A kezelések engedélyezése

Kezelési engedély csak az erre a célra létrehozott Hepatitis Regiszter (HepReg) rendszerben elektronikusan benyújtott kérelmek alapján adható ki.

A kezelések engedélyezéséről az NEAK dönt a Hepatitis Terápiás Bizottság javaslata, valamint a kezelési kérvény Prioritási Indexe alapján, a rendelkezésre álló költségvetési források, illetve a mindenkor rendelkezésre álló gyógyszer-keretek figyelembevételével.

4.1. Prioritási Index definíciója, célja

4.1.1. A Prioritási Index a májfibrosis mértékén alapul, a májkárosodás súlyosságát és szövödményeit, 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, amelynek célja, hogy orientálja a kezelőorvosokat a kezelésre szorulóknak ütemezését illetően, mind a kérvények benyújtásakor, mind pedig az engedélyezett kezelések megkezdésekor.

4.1.2. Objektív komponensei:

4.1.2.1. a májbetegség/fibrosis/Child-Pugh stádiuma,

4.1.2.2. a májbetegség aktivitása,

4.1.2.3. a májbetegség progressziójának üteme.

4.1.3. Szubjektív komponensei:

4.1.3.1. a kezelőorvos megítélése szerinti prioritási pontok,

4.1.3.2. a Hepatitis Terápiás Bizottság által adható prioritási pontok.

4.1.4. Speciális szempontok:

4.1.4.1. szervtranszplantált/transzplantációra váró betegek,

4.1.4.2. hemophiliás/vérzékeny betegek kezelési prioritását reprezentáló pontok (ekkor csak eredménytelen/elérhetetlen nem-invazív vizsgálmódszer esetén adható),

4.1.4.3. foglalkozással, foglalkoztathatósággal, gyermekvállalással és egyéb speciális szemponttal összefüggő pontok,

4.1.4.4. interferon mentes kezelésekre kapcsolódó speciális pontok.

4.2. Prioritási Index számítása

A Prioritási Index az alábbi pontok alatt felsorolt paraméterekhez tartozó pontszámok numerikus összege:

4.2.1. Stádium szöveti, FibroScan vagy más non-invazív teszt alapján (maximum 70 pont)

4.2.1.1. A májbiopsziát (szöveti) FibroScan helyettesítheti, vagy mindkettőt ellenjavallata/kivitelezhetetlensége/elérhetetlensége esetén más validált nem-invazív vizsgálmódszer (pl. FibroTest, ELF teszt) helyettesítheti

4.2.1.2. Metavir/Knodell/FibroScan/FibroTest/Shear Wave elasztográfia/ELF teszt F0–F4 szerint 0–4×10 pont (maximum 40 pont)

4.2.1.2.1. Átmenetek: F0/F1, F1/F2, F2/F3, F3/F4 esetén sorrendben 5-15-25-35 pont

4.2.1.3. Ishak fibrosis score értékelése: 1: 10 pont, 2: 15 pont, 3: 20 pont, 4: 30 pont, 5: 35 pont, 6: 40 pont

- 4.2.1.4. Ha egyik vizsgálat eredménye sem áll rendelkezésre, akkor 10 pont
- 4.2.1.5. Plusz pontok előrehaladott cirrhosis miatt liver stiffness alapján Child A stádiumú betegnél (maximum 30 pont)
- 4.2.1.5.1. Fibroscan eredmény 18,0–32,9 kPa között 5 kPa-onként +5 pont
- 4.2.1.5.2. Fibroscan eredmény 32,9 kPa felett 10 kPa-onként +5 pont
- 4.2.1.6. Child-Pugh B vagy C stádium: 70 pont
- 4.2.2. Aktivitás, progresszió üteme (maximum 8 pont)
- 4.2.2.1. Az alábbiak közül a nagyobbik (maximum 4 pont)
- 4.2.2.1.1. HAI vagy Ishak aktivitás: 3–6 = 1 pont, 7–9 = 2 pont, 10–12 = 3 pont, 13-tól = 4 pont
- 4.2.2.1.2. METAVIR aktivitás: A1 = 1 pont, A2 = 2 pont, A3 = 3 pont, A4 = 4 pont
- 4.2.2.1.3. Progresszió elasztográfia alapján: $\Delta 1$ –1,99 kPa = 1 pont, $\Delta 2$ –2,99 kPa = 2 pont, $\Delta 3$ kPa = 4 pont
- 4.2.2.1.4. Progresszió szövettannal (ΔF stádium) $\Delta F 1$ = 1 pont, $\Delta F 2$ = 2 pont, $\Delta F 3$ = 3 pont, $\Delta F 4$ = 4 pont
- 4.2.2.2. Utolsó GPT (NE/ml) érték/50 = pontszám (maximum 4 pont)
- 4.2.3. Speciális pontok
- 4.2.3.1. Transzplantáció miatti plusz pontok (bármely szerv transzplantációja esetén):
- 4.2.3.1.1. Transzplantációs listán lévő vagy HCV-fertőzöttség miatt transzplantációs programból kizárt beteg: 50 pont
- 4.2.3.1.2. Élő donoros transzplantációra váró beteg: 20 pont
- 4.2.3.1.3. Transzplantáción átesett beteg, fibrosis stádiumtól függetlenül: 50 pont
- 4.2.3.1.4. Transzplantáción átesett betegben fibrotizáló cholestaticus hepatitis: 80 pont
- 4.2.3.1.5. Haemophíliás beteg: 20 pont
- 4.2.3.1.6. Dializált beteg (hemodialízis vagy peritoneális dialízis): 20 pont
- 4.2.3.1.7. Különleges egyéb epidemiológiai indok (indoklással, pl. intézeti elhelyezés): 10 pont
- 4.2.3.1.8. In vitro fertilitási programban részt vevő beteg: 50 pont
- 4.2.3.1.9. HCV eradikálása után gyermeket vállalni szándékozó 30 év feletti gyermektelen nőbeteg: 20 pont (a kezelésre szoruló nyilatkozatát csatolni szükséges)
- 4.2.3.1.10. Súlyos extrahepatikus HCV manifestatio (pl. cryoglobulinaemias vasculitis, glomerulonephritis, súlyos polyarthrit, porphyria cutanea tarda, lichen ruber planus): 20 pont
- 4.2.3.1.11. HCV-fertőzöttség miatt foglalkozása gyakorlásától jogszabályban eltiltott személy: 50 pont
- 4.2.3.1.12. Betegellátásban vagy humán minták kezelésében aktívan részt vevő személy: 30 pont
- 4.2.3.1.13. Minden további korábbi vagy jelenlegi egészségügyi dolgozó: 15 pont
- 4.2.3.1.14. HCV asszociált non-Hodgkin lymphoma: 50 pont
- 4.2.3.1.15. Hepatocellularis carcinoma (HCC) sikeres sebészi vagy ablációs kezelésén átesett, onkoteam alapján tumormentesnek tekinthető beteg: 50 pont
- 4.2.3.1.16. HIV vagy HBV koinfectio: 20 pont
- 4.2.4. Interferon mentes kezelésekhez kapcsolódó speciális pontok
- 4.2.4.1. Thrombocyta 70–89 G/L esetén: 5 pont
- 4.2.4.2. Thrombocyta <70 G/L esetén: 10 pont
- 4.2.4.3. Szérum albumin 30–34 g/L esetén: 5 pont
- 4.2.4.4. Szérum albumin <30 g/L esetén: 10 pont
- 4.2.4.5. Esophagus varicositas G1–2 esetén: 5 pont
- 4.2.4.6. Esophagus varicositas >G2 esetén: 10 pont
- 4.2.4.7. Korábban Child-Pugh B vagy C stádium vagy varixvérzés esetén: 15 pont
- 4.2.5. Automatikusan nem értékelhető egyéb szempontok (maximum 12 pont)
- 4.2.5.1. Kezelőorvos pontja: maximum 2 pont (indoklás szükséges)
- 4.2.5.2. Hepatitis Terápiás Bizottság pontja: maximum 10 pont (indoklás szükséges)
- 4.2.6. A Prioritási Index a kezelésre várakozás alatt (az ezirányú kérvény benyújtását követően havonta 1 ponttal növekszik).
5. Terápiás lehetőségek
- Alapvető megfontolások:
- Valamennyi naiv-nak minősülő, kezelésben korábban nem részesült beteg kezelését PR kettős kombinációval kell megkezdeni, ha nincs ellenjavallat.
- Az interferon alapú kezelések alatti víruskinetika protokoll szerinti követése, és a STOP-szabályok maradéktalan betartása kiemelt fontosságú.

A kezelés során laboratóriumi monitorozás szükséges: bármely kezelés megkezdését követően az első 4 hétben kéthetente, majd négyhetenként teljes vérkép, négyhetenként GPT/ALT, GOT/AST, se. bilirubin, 12 hetenként se. kreatinin, vércukor, TSH, húgysav meghatározása.

Az interferon mentes terápiák kizárólag azon betegek esetében alkalmazhatók, akiknél,

- a) az interferon alapú kezelés kontraindikált;
- b) a megelőző interferon alapú kezelés sikertelen volt;
- c) a megelőző interferon alapú kezelés súlyos mellékhatások miatt megszakításra került;
- d) F4-es stádiumú fibrosis, FS >20 kPa fennállása esetén;
- e) az IFN-mentességre jogosultságot megalapozó egyéb szakmai vagy méltányolást indokoló körülmény áll fenn, pl.
 - ea) örökletes súlyos vérzékenységben szenvedő személy,
 - eb) májrák (HCC) sikeres sebészi vagy ablációs kezelésén átesett, onkológus véleménye alapján tumormentesnek tekinthető beteg,
 - ec) szervtranszplantáción átesett beteg,
 - ed) dializált beteg (hemodialízis vagy peritoneális dialízis),
 - ee) abszolút vagy relatív INF ellenjavallatot jelentő súlyos extrahepatikus HCV manifestatio/társulás jelenléte (pl. cryoglobulinaemias vasculitis, glomerulonephritis, súlyos polyarthrititis, porphyria cutanea tarda, lichen ruber planus),
 - ef) HCV asszociált non-Hodgkin lymphomás vagy e miatt kezelt beteg,
 - eg) HIV társfertőzött,
 - eh) HCV-fertőzöttség miatt foglalkozása gyakorlásától jogszabályban eltiltott személy,
 - ei) aktív betegellátásban vagy humán minták kezelésében részt vevő személy.

A NEAK a szakmai igények figyelembe vételével dönt arról, hogy a rendelkezésére álló költségvetési forrásokat miként osztja el az egyes terápiás lehetőségek között. Ennek következtében előfordulhat, hogy egy adott időszakban a jelen finanszírozási eljárásrendben szereplő terápiák nem mindegyike érhető el a klinikai gyakorlatban. Tartós vírusválasz (SVR) megítélésére a HCV-RNS negatívvá vált betegeknél a kezelés befejezése után 24 héttel HCV-RNS vizsgálat szükséges.

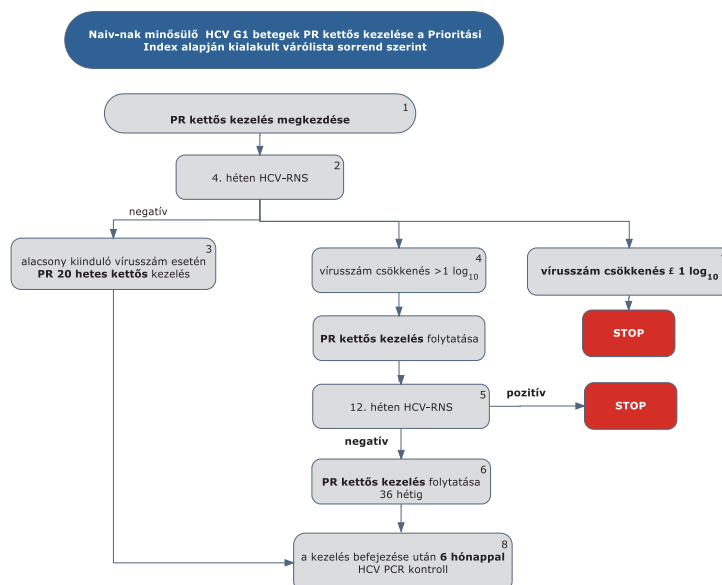
Bármely STOP-szabály hatálya alá eső beteg számára csak a korábinál igazoltan hatékonyabb gyógyszeres kezelés rendelhető.

A kezelés előtt vagy alatt – fogékonyság esetén – hepatitis A és hepatitis B ellen vakcináció javasolt.

5.1. Pegilált interferon + ribavirin kettős kezelés (PR)

5.1.1. A PegIFN és ribavirin adagolását, valamint a mellékhatás miatti dóziscsökkentésre vonatkozó szabályokat a készítmények alkalmazási előírásai ismertetik.

A két különböző PegIFN egymással történő helyettesíthetőségével kapcsolatban nem állnak rendelkezésre adatok, ezért nem ajánlott.



5.1.2. Az algoritmus részletezése

5.1.2.1. A kezelés 4. hetét követően HCV-RNS vizsgálatot kell végezni.

5.1.2.2. Ha a 4. héten a HCV-RNS nem mutatható ki (negatív), a kettős kezelést kell tovább folytatni. Alacsony kiinduló vírus títerszám esetén (<400 000 IU/ml), ha nem áll fenn cirrhosis, 24 hetes PR kettős kezelés elegendő.

5.1.2.3. Ha a 4. héten végzett HCV PCR alapján a kiinduló vírusszám csökkenése nagyobb, mint $1 \log_{10}$, a PR kettős kezelést tovább kell folytatni.

5.1.2.4. A kezelés 12. hetét követően HCV-RNS vizsgálatot kell végezni. Ha ekkor a HCV-RNS kimutatható (pozitív), a PR kettős kezelést le kell állítani STOP-szabály alapján. Ha a kezelés 12. hetében HCV-RNS nem mutatható ki (negatív), PR kettős kezelést kell tovább folytatni még 12 vagy 36 héten át. A kezelés időtartama összesen 48 hét.

5.1.2.5. HCV G2- vagy HCV G3-monoinfekció esetén a naiv-nak minősülő betegek PR kettős kezelésének időtartama 24 hét, az alábbi kivételekkel:

- ha a kezelés megkezdését megelőzően végzett PCR-vizsgálat alacsony kiinduló vírusszintet igazol (HCV-RNS $\leq 800\,000$ NE/ml) és a HCV-RNS 4 hét kezelés után nem mutatható ki, a G2-betegekben a kettős kezelés 16 hétig tart,
- ha a HCV-RNS 4 hét PegIFN+RBV kettős kezelés után kimutatható, a terápia meghosszabbítása indokolt 48 hétre.

5.1.2.6. Minden sikeresen befejezett terápia után 24 héttel HCV PCR vizsgálat elvégzése (kontroll) szükséges a tartós vírusválasz megítélésére.

5.2. Pegilált interferon + ribavirin + proteáz-gátló (PI) hármas kezelés (PRP)

5.2.1. A proteáz-gátlók (PI) orálisan adható, a HCV G1 genotípus ellen direkt antivirális hatással rendelkező készítmények.

5.2.2. PegIFN vagy RBV vagy PI ellenjavallata, vagy intolerancia kialakulása esetén PRP hármas kezelés nem végezhető.

5.2.3. RBV nélküli PegIFN terápia kombinálása PI kezeléssel rezisztencia kialakulása miatt tilos.

5.2.4. PRP hármas kezeléskor a kétféle PegIFN készítmény (2a, illetve 2b) bármelyike alkalmazható, dózisa és a ribavirin dózisa megfelel az előzőekben leírtaknak.

5.2.5. PRP hármas kezeléskor a háromféle PI készítmény (boceprevir, illetve simeprevir/telaprevir) bármelyike alkalmazható, de az alkalmazás módja, ideje, a rendelkezésre álló evidenciák és a mellékhatások különbözősége befolyásolhatja az egyes betegeknél a PI választást:

5.2.5.1. boceprevir alapú hármas kezelés javasolható olyan betegeknél, akiknél nagy az esélye, hogy hatástalanság miatt a PRP hármas kezelést az első 12 héten belül be kell fejezni. Ilyen betegek lehetnek például a korábbi PR kezelés során null-reagáló cirrhotikus betegek,

5.2.5.2. korábbi PR kettős kezelés után relabáló nem-cirrhotikus betegek számára – a rövidebb kezelés lehetősége miatt – költséghatékonysági szempontból a simeprevir/telaprevir látszik célszerűbbnek,

5.2.5.3. mellékhatás esetén a PI-ok dózisének csökkentése nem javasolt; a PegIFN vagy a ribavirin dózisének csökkentése vagy a PI teljes elhagyása vagy mindhárom készítmény elhagyása mérlegelendő.

5.3. Hármas kezelési (PRP) algoritmusok

5.3.1. HCV G1 betegek PR + boceprevir alapú hármas kezelése

5.3.1.1. A készítmény adagolását, valamint a mellékhatások gyakoriságát a készítmény alkalmazási előírása ismerteti.

5.3.1.2. Lead-in periódus

A boceprevir alapú hármas kezelés minden esetben 4 hetes bevezető (lead-in) PR kettős kezeléssel kezdődik. A kezelési hetek számolása minden esetben a lead-in periódus kezdetétől indul.

5.3.1.3. Ha a betegnél nem áll fenn cirrhosis, és kezelésben még nem részesült (naiv-beteg), úgy a 4 hetes PR lead-in kezelés után további 24 hétig folytatandó a PR + boceprevir hármas kezelés. A kezelés teljes időtartama 28 hét.

5.3.1.4. Ha a beteg nem cirrhotikus, de részesült már kezelésben, akkor a lead-in-t követően 32 hétig folytatandó a PR + boceprevir hármas kezelés. A kezelés teljes időtartama 36 hét.

5.3.1.5. Minden cirrhotikus betegnél a 4 hetes lead-in kettős kezelés után további 44 héten át kell folytatni a PR + boceprevir hármas kezelést. A kezelés teljes időtartama 48 hét. Ha a beteg nem tolerálja a hármas kezelést, az utolsó 12 héten PR kettős kezelést kaphat.

5.3.1.6. A boceprevir alapú hármas kezelés virológiai követése, STOP-szabályok

A boceprevir alapú kezelés abbahagyandó (mindegyik készítmény), ha

- a HCV-RNS 8 hét kezelés után kimutatható vagy
- a HCV-RNS 12 hét kezelés után kimutatható vagy
- a HCV-RNS 24 hét kezelés után kimutatható.

5.3.1.7. Minden sikeresen befejezett terápia után 24 héttel HCV PCR vizsgálat elvégzése (kontroll) szükséges a tartós vírusválasz megítélésére.

5.3.2. HCV G1-betegek PR + telaprevir alapú hármas kezelése

5.3.2.1. A készítmény adagolását, a mellékhatások gyakoriságát az alkalmazási előírás ismerteti.

5.3.2.2. Lead-in periódus alkalmazása nem szükséges, a kezelési hetek számolása minden esetben a telaprevir kezelés megkezdésétől indul.

5.3.2.3. Ha a betegnél nem áll fenn cirrhosis, illetve a kiterjesztett vírusválasz (eRVR) pozitív, 12 hetes PR + telaprevir kezelést követően még további 12 héten át PR kettős kezelés szükséges.

5.3.2.4. Minden cirrhotikus betegnél, vagy akiknél az eRVR negatív, a 12 hetes PR + telaprevir hármas kezelést 36 hétig tartó PR kettős kezelés zárja le.

5.3.2.5. A telaprevir alapú hármas kezelés virológiai követése, STOP-szabályok

A telaprevir alapú kezelés abbahagyandó (mindegyik készítmény), ha

- a) a HCV-RNS 4 hét kezelés után >1000 IU/ml vagy
- b) a HCV-RNS 12 hét kezelés után >1000 IU/ml vagy
- c) a HCV-RNS 24 hét kezelés után is >15 IU/ml.

5.3.2.6. Minden sikeresen befejezett terápia után 24 héttel HCV PCR vizsgálat elvégzése (kontroll) szükséges a tartós vírusválasz megítélésére.

5.3.3. HCV G1- vagy G4-betegek PR + simeprevir alapú hármas kezelése

5.3.3.1. A készítmény adagolását, a mellékhatások gyakoriságát az alkalmazási előírás ismerteti.

5.3.3.2. Lead-in periódus alkalmazása nem szükséges, a kezelési hetek számolása minden esetben a simeprevir kezelés megkezdésétől indul.

5.3.3.3. A betegek PR + simeprevir hármas kombinációs kezelése 12 hétig tart. Ha a betegnél nem áll fenn cirrhosis, korábban nem részesült kezelésben vagy részesült, de relabált, akkor a PR + simeprevir kezelést további 12 hétig kettős kezelés követi. A kezelés teljes időtartama 24 hét.

5.3.3.4. Ha a beteg cirrhotikus vagy a korábbi PR kezelésre null-reagáló volt, akkor a PR + simeprevir kezelést követően 24 hétig kell a PR kezelést folytatni. A kezelés teljes időtartama 48 hét.

5.3.3.5. A simeprevir alapú hármas kezelés virológiai követése, STOP-szabályok

A simeprevir alapú kezelés abbahagyandó (mindegyik készítmény), ha

- a) a HCV-RNS 4 hét kezelés után >25 IU/ml vagy
- b) a HCV-RNS 12 hét kezelés után kimutatható (PCR pozitív) vagy
- c) a HCV-RNS 24 hét kezelés után kimutatható (PCR pozitív).

5.3.3.6. Minden sikeresen befejezett terápia után 24 héttel HCV PCR vizsgálat elvégzése (kontroll) szükséges a tartós vírusválasz megítélésére.

5.3.4. HCV G1-, G3–6-betegek PR + sofosbuvir alapú hármas kezelése

5.3.4.1. A készítmény adagolását, a mellékhatások gyakoriságát az alkalmazási előírás ismerteti.

5.3.4.2. A betegek PR + sofosbuvir hármas kombinációs kezelése 12 hétig tart. Negatív prediktorok fennállása esetén megfontolandó a 24 hetes terápia.

5.3.4.3. A sofosbuvir alapú hármas kezelés során nincsen STOP-szabály, ezért kezelés közben a HCV-RNS-szint monitorozása nem szükséges.

5.3.4.4. Minden sikeresen befejezett terápia után 24 héttel HCV PCR vizsgálat elvégzése (kontroll) szükséges a tartós vírusválasz megítélésére.

5.4. Interferon mentes terápiák

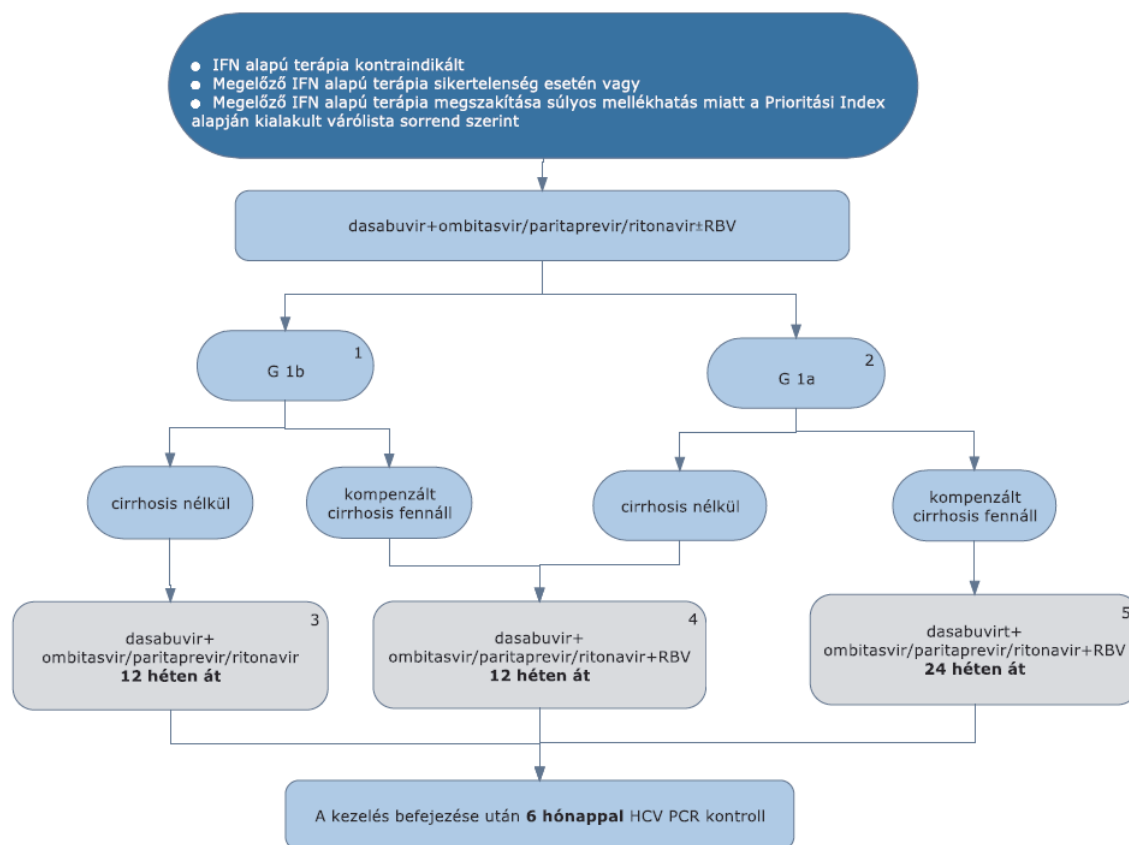
Az interferon mentes terápiák kizárólag azon betegek esetében alkalmazhatók, akiknél

- a) az interferon alapú kezelés kontraindikált;
- b) a megelőző interferon alapú kezelés sikertelen volt;
- c) a megelőző interferon alapú kezelés súlyos mellékhatások miatt megszakításra került;
- d) F4-es stádiumú fibrosis, FS >20 kPa fennállása esetén;
- e) az IFN-mentességre jogosultságot megalapozó egyéb szakmai vagy méltányolást indokoló körülmény áll fenn, pl.
 - ea) örökletes súlyos vérzékenységben szenvedő személy,
 - eb) májrák (HCC) sikeres sebészi vagy ablációs kezelésén átesett, onkológus véleménye alapján tumormentesnek tekinthető beteg,
 - ec) szervtranszplantáción átesett beteg,
 - ed) dializált beteg (hemodialízis vagy peritoneális dialízis),

- ee) abszolút vagy relatív INF ellenjavallatot jelentő súlyos extrahepatikus HCV manifestatio/társulás jelenléte (pl. cryoglobulinaemias vasculitis, glomerulonephritis, súlyos polyarthritis, porphyria cutanea tarda, lichen ruber planus),
- ef) HCV asszociált non-Hodgkin lymphomás vagy e miatt kezelt beteg,
- eg) HIV társfertőzött,
- eh) HCV-fertőzöttség miatt foglalkozásuk gyakorlásától jogszabályban eltiltott személy,
- ei) aktív betegellátásban vagy humán minták kezelésében részt vevő személy.

Valamennyi, interferon mentes terápia megkezdése előtt a genotípus meghatározása kötelező.

5.4.1. Dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (ABT3D) + ribavirin kombinációs kezelés



5.4.1.1. A dasabuvir+ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (ABT3D) + ribavirin kombinációs kezelés 1a és 1b genotípus esetén alkalmazható, kompenzált cirrhosis fennállása esetén vagy cirrhosis nélküli betegeknek, beleértve a HIV társfertőzötteket, a végstádiumú vesebetegeket és a dializáltakat is (eGFR <30 ml/min).

5.4.1.2. 1b genotípus esetén (1), ha cirrhosis nem áll fenn, az ABT3D kombináció ribavirin nélkül adható. A kezelés időtartama 12 hét. (3)

5.4.1.3. 1b genotípus esetén, ha kompenzált cirrhosis fennáll, ABT3D + ribavirin kombinációs kezelés adható. A kezelés időtartama 12 hét. (4)

5.4.1.4. 1a genotípus esetén (2), ha cirrhosis nem áll fenn, ABT3D + ribavirin kombinációs kezelés adható. A kezelés időtartama 12 hét. (4)

5.4.1.5. 1a genotípus esetén, ha kompenzált cirrhosis fennáll, ABT3D + ribavirin kombinációs kezelés adható. A kezelés időtartama 24 hét. (5)

5.4.1.6. Szervtranszplantáltaknál, ABT3D + ribavirin kombinációs kezelés adható. A kezelés időtartama 24 hét.

5.4.1.7. G4-beteg esetében Paritaprevir/ritonavir + ombitasvir (ABT2D) + RBV kombináció javasolt, korábban nem kezelt, nem cirrhotikus betegek kezelésére. A kezelés időtartama cirrhosis nélkül 12 hét, kompenzált cirrhotikus betegeknek 24 hét.

5.4.1.8. Vesebetegek esetében <30 ml/min eGFR esetén is adható, beleértve a dializált betegeket is.

5.4.1.9. Az ABT3D/ABT2D kombinációval végzett kezelés során nincsen STOP-szabály, ezért kezelés közben a HCV-RNS-szint monitorozása nem szükséges.

5.4.1.10. Minden sikeresen befejezett terápia után 24 héttel HCV PCR vizsgálat elvégzése (kontroll) szükséges a tartós vírusválasz megítélésére.

5.4.2. Ledipasvir + sofosbuvir ± ribavirin kombinációs kezelés

A ledipasvir (LDV) a sofosbuvirral (SOF) fix dózisu kombinációban törzskönyvezett készítmény.

5.4.2.1. Cirrhosisban nem szenvedő G1-, G4-, G5- vagy G6-fertőzött betegeknek a kezelés időtartama 12 hét, ribavirin nélkül.

5.4.2.2. 8 hetes kezelés javasolt cirrhosisban nem szenvedő, G1 genotípusú vírussal fertőzött, korábban nem kezelt olyan betegeknek, akiknél 6 millió NE/ml alatti a kiinduló vírusszám (kivéve a szervtranszplantáción átesetteket).

5.4.2.3. Kompenzált vagy dekompenzált cirrhosisban szenvedő, vagy korábban PegIFN+RBV-nel sikertelenül kezelt G1- vagy G4-fertőzött betegeknek a kezelés kiegészítése szükséges RBV-vel. A kezelés időtartama 12 hét. Ribavirin ellenjavallat vagy intolerancia esetén a kezelési idő 24 hét.

5.4.2.4. G3 genotípussal fertőzött cirrhosisban szenvedő betegeknek a kezelés RBV-vel egészítendő ki. A kezelés időtartama 24 hét.

5.4.2.5. Az LDV+SOF kombinációval végzett kezelés során nincsen STOP-szabály, ezért kezelés közben a HCV-RNS-szint monitorozása nem szükséges.

5.4.2.6. Minden sikeresen befejezett terápia után 24 héttel HCV PCR vizsgálat elvégzése (kontroll) szükséges a tartós vírusválasz megítélésére.

5.4.3. Elbasvir + grazoprevir ± ribavirin kombinációs kezelés

Az elbasvir + grazoprevir kombinációs kezelés 1a, 1b és 4-es genotípus esetén alkalmazható. HIV társfertőzés esetén és végstádiumú vesebetegek esetében <30 ml/min eGFR esetén is adható, beleértve a dializált betegeket is.

5.4.3.1. 1b genotípus esetén a kezelés időtartama 12 hét, ribavirin nélkül. Ha a beteget korábban sikertelenül kezelték PI kezeléssel, akkor ribavirinnel kombinálva adandó.

5.4.3.2. 1a és G4 genotípus esetén az elbasvir/grazoprevir + ribavirin kezelés időtartama 16 hét.

5.4.3.3. Az elbasvir + grazoprevir kombinációval végzett kezelés során nincsen STOP-szabály, ezért a HCV-RNS-szint monitorozása nem szükséges.

5.4.3.4. Minden sikeresen befejezett terápia után 24 héttel HCV PCR vizsgálat elvégzése (kontroll) szükséges a tartós vírusválasz megítélésére.

5.4.4. Daclatasvir + simeprevir ± ribavirin kombinációs kezelés

A daclatasvir + simeprevir kombinációs kezelés 1b genotípus esetén mérlegelendő.

5.4.4.1. A kezelés megkezdése előtt polimorfizmus vizsgálata indokolt. NS5A-L31 vagy NS5A-Y93 RAV küszöbérték (10%) feletti jelenléte esetén a kombináció nem adható.

5.4.4.2. Naiv-nak minősülő G1b-betegek kezelésének időtartama 24 hét, RBV nélkül.

5.4.4.3. PR kettős kezelésre nem reagáló betegek kezelésének időtartama 24 hét, RBV együttes adása szükséges.

5.4.4.4. A daclatasvir + simeprevir kombinációval végzett kezelés során nincsen STOP-szabály, ezért a HCV-RNS-szint monitorozása nem szükséges.

5.4.4.5. Minden sikeresen befejezett terápia után 24 héttel HCV PCR vizsgálat elvégzése (kontroll) szükséges a tartós vírusválasz megítélésére.

5.4.5. Daclatasvir + sofosbuvir ± ribavirin kombinációs kezelés

A daclatasvir + sofosbuvir G1, G3 vagy G4 genotípussal fertőzött betegeknek adható.

5.4.5.1. G1- vagy G4-fertőzött nem cirrhotikus betegekben a kezelés időtartama 12 hét, kompenzált cirrhotikus betegekben 24 hét, ribavirin együttes adása nem szükséges.

5.4.5.2. Korábbi PI kezelésre nem reagáló betegeknek a kezelés időtartamának meghosszabbítása mérlegelendő 24 hétre, ribavirin együttes adása nem szükséges.

5.4.5.3. G3 genotípus esetén kompenzált cirrhotikus vagy korábban PI-kezelésben részesült betegek esetében a kezelés időtartama 24 hét, ribavirinnel kombinálva.

5.4.5.4. A daclatasvir + sofosbuvir kombinációval végzett kezelés során nincsen STOP-szabály, ezért a HCV-RNS-szint monitorozása nem szükséges.

5.4.5.5. Minden sikeresen befejezett terápia után 24 héttel HCV PCR vizsgálat elvégzése (kontroll) szükséges a tartós vírusválasz megítélésére.

5.4.6. Sofosbuvir + simeprevir ± ribavirin kombinációs kezelés

5.4.6.1. A sofosbuvir + simeprevir G1 vagy G4 genotípussal fertőzött betegeknek adható.

Korábban nem kezelt vagy korábbi PR kettős kezeléssel sikertelenül kezelt cirrhotikus vagy nem cirrhotikus betegeknek a kezelés időtartama egyaránt 12 hét ribavirin adása mellett.

5.4.6.2. G1-fertőzött betegek kezelésekor ribavirin adása nem szükséges, de G1a vagy kedvezőtlen prediktorok (beleértve a PR kezelésre null-reagáló betegeket) esetén adása indokolt lehet.

5.4.6.3. PRP kezelés során meg nem gyógyult betegeknél, a SOF+5MV+RBV kezelés hatékonysága a PI-rezisztencia miatt további vizsgálatokat igényel.

5.4.6.4. A sofosbuvir + simeprevir kombinációval végzett kezelés során nincsen STOP-szabály, ezért a HCV-RNS-szint monitorozása nem szükséges.

5.4.6.5. Minden sikeresen befejezett terápia után 24 héttel HCV PCR vizsgálat elvégzése (kontroll) szükséges a tartós vírusválasz megítélésére.

5.4.7. Sofosbuvir + ribavirin kombinációs kezelés

Terápia-naiv-nak minősülő vagy PR kettős kezeléssel sikertelenül kezelt HCV G2-vel fertőzött kompenzált vagy dekompenzált cirrhotikus vagy nem cirrhotikus beteg: 12 hetes Sofosbuvir + ribavirin kezelés.

Megfontolandó a terápia időtartamának legfeljebb 24 hétre történő meghosszabbítása, ha több olyan tényező áll fenn, amely a korábbiakban az interferon alapú terápiákkal szembeni alacsonyabb válaszarányokkal járt együtt (például előrehaladott fibrosis/cirrhotikus, magas kiindulási vírustiter, fekete rassz, IL28B, nem CC genotípus, a terápiás válasz hiánya a korábbi peginterferon alfa és ribavirin kezelés során).

6. Speciális esetek

6.1. HCV korai kezelése

Megelőző icterus vagy ismert dátumú expozíció után 8–12 hét múlva is perzisztáló HCV-RNS-positivitás esetén korai antivirális kezelés indokolt, 24 hetes PegIFN-monoterápiával. A kezelés 4. hetét követően is kimutatható HCV-RNS esetén a kezelés kiegészítése javasolt RBV-vel.

6.2. 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. Gyermekek

Hároméves kor felett indokolt esetben gyermekgyógyász és hepatológus együttes javaslata alapján 48 hetes PR kettős kezelés javasolható. Dozírozás az alkalmazási előírás szerint. 18 éves kor alatt PI alkalmazása tapasztalat hiányában nem megengedett.

6.4. Extrahepaticus manifesztációk

Az extrahepaticus manifesztációk közül egyértelmű kezelési prioritást élvez a cryoglobulinaemiás vasculitis, a glomerulonephritis, a súlyos polyarthritis, a porphyria cutanea tarda, a lichen ruber planus és a non-Hodgkin lymphoma (NHL).

NHL esetén hematológus és hepatológus együttes véleménye alapján dönthető el, hogy melyik betegség kezelése történjen elsőként.

6.5. Pozitív addiktológiai anamnézisű és pszichiátriai betegek

A kábítószer-használók körében világszerte növekszik a HCV-fertőzöttek száma. Kábítószer jelenleg vagy a közelmúltban használó személy esetén az addiktológus véleményét figyelembe véve mérlegelhető kezelés.

Ha kábítószer használatára pozitív az anamnézis, akkor a kombinált antivirális kezelés 3 hónapos – legalább két negatív drogtesztrel igazolt – absztinencia után kezdhető meg.

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.

6.6. HCV-HBV társfertőzés

A HCV kezelése alatt vagy után a HBV-infekció fellángolhat, emiatt szoros monitorozás indokolt.

A HBV-társfertőzött CHC-s betegeket a HCV-monoinfekció szabályai szerint kell kezelni.

6.7. HIV-HCV társfertőzés

Aktív retrovirális kezelés, illetve <200/μl CD4 sejtszám esetén fokozott ellenőrzés indokolt a tejsavacidosis, illetve a cytopenia lehetősége miatt.

IFN-mentes kezelés a HIV-társfertőzés nélküli HCV-nek megfelelően végezhető.

6.8. Haemoglobinopathiák

A kezelés indikációja megegyezik a haemoglobinopathiában nem szenvedő HCV-fertőzöttekével. A jelentős anaemizálódási hajlam miatt IFN- és RBV-mentes kezelés előnyben részesítendő.

6.9. Krónikus veseelégtelenség

Krónikus vesebetegeknél a kezelési mód megválasztása a szérumkreatinin-szinttől és a kreatininclearancetól vagy a becsült glomeruláris filtrációs rátától (eGFR) függ.

Peg-IFN-alfa-2a+RBV kombinált kezelés – megfelelő monitorozás mellett, dóziscsökkentéssel – beszűkült vesefunkciók esetén is végezhető.

Peg-IFN-alfa-2b+RBV 200 µmol/l feletti kreatinin vagy 50 ml/perc alatti kreatininclearance esetén ellenjavallt. Peg-IFN-alfa-2b-monoterápia végezhető beszűkült vesefunkció esetén (15–50 ml/perc kreatininclearance) az alkalmazási előírásban rögzített dóziscsökkentéssel.

Enyhe és közép súlyos veseelégtelenségben a SOF+LDV kombináció biztonsággal adható.

Az ABT3D±RBV kombinációval kevés, de biztató adat áll rendelkezésre; előrehaladott vesebetegségben is biztonságosnak tűnik.

A grazoprevir + elbasvir kombinációt hatékonynak és biztonságosnak találták előrehaladott vesebetegségben is – ribavirin adása nélkül.

A ribavirin – ha szükséges – csökkentett dózisban adható (napi 1×200 mg vagy heti 3×200 mg). Kifejezett óvatosságra van szükség.

Hemodializált betegek kombinált antivirális kezelése egyedi mérlegelés alapján elsősorban akkor indokolt, ha a beteg vesetranszplantációra is esélyes.

6.10. Szervtranszplantáció (kivéve májátültetés)

Szervtranszplantáció (kivéve májátültetés) után 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 immunosuppresszív szerek (cyclosporin, tacrolimus) koncentrációját egyidejűleg monitorozni lehet.

6.11. Májtranszplantáltak (Májtranszplantáció utáni HCV rekurrencia kezelése)

Májtranszplantált betegeknek kialakuló új HCV-fertőzés (vagy rekurrencia) a rejekeció lehetőségének kizárását követően korán kezelendő, mindenképpen indokolt és prioritást élvez.

A DAA készítmények potenciális interakciói fokozott figyelmet igényelnek.

Májtranszplantáltak HCV kezelése olyan intézményben végzendő, ahol az immunosuppresszív szerek (cyclosporin, tacrolimus) koncentrációját egyidejűleg monitorozni lehet.

7. A finanszírozási ellenőrzés alapját képező ellenőrzési sarokpontok

7.1. Az interferon terápia előtt a szükséges diagnosztikai kritériumok teljesültek-e?

7.2. A betegek beválogatása a Hepatitis Terápiás Bizottság engedélye alapján és a Prioritási Indexnek megfelelően történt-e?

7.3. Történt-e májbiopszia, transiens elastographia vagy más validált nem-invazív módszer a fibrosis stádiumának meghatározására normál GPT esetén?

7.4. A kezelés előtt minden betegnél történt-e PCR vizsgálat?

7.5. A gyógyszeres terápia hossza a beteg labor eredményei alapján alátámasztott és dokumentált-e?

7.5.1. Az algoritmus szerinti időpontokban a szükséges vírusvizsgálat megtörtént-e?

7.5.2. A kezelés hossza ennek megfelelő volt-e?

7.6. A terápia befejezését követően legalább 24 héttel PCR vizsgálat történt-e?

8. A finanszírozási eljárásrend alkalmazásának hatását mérő minőségi indikátorok

8.1. A területre fordított közkiadások alakulása

8.2. A finanszírozott algoritmus szerint kezelt betegek aránya

9. A finanszírozás szempontjából lényeges kódok

9.1. Releváns BNO kódok

BNO	BNO megnevezés
B1820	Idült vírusos C-típusú hepatitis

9.2. OENO kódok

OENO	OENO megnevezés
11041	Vizsgálat
88460	Vérvétel
99910	Kiegészítő pont veszélyeztető beteg ellátásáért
28014	Vérkép automatával IV.
24600	Aszpartát-amino-transzferáz (ASAT, GOT) meghatározása
24610	Alanin-amino-transzferáz (ALAT, SGPT) meghatározása
24640	Gamma-glutamil-transzferáz meghatározása
24720	Alkalikus foszfatáz meghatározása
24741	Pszeudo-kolinszteráz meghatározása
21020	Összfehérje meghatározása szérumban
21040	Albumin meghatározása szérumban, festékkötő módszerrel
21310	Glükóz meghatározása
21420	Összkoleszterin meghatározása
21411	Trigliceridek meghatározása
21150	Összes bilirubin meghatározása szérumban
21151	Konjugált bilirubin meghatározása szérumban
28620	Prothrombin meghatározása
21120	Karbamid meghatározása szérumban
21140	Kreatin meghatározása
2627T	Hepatitis C vírus AT kimutatása
2639A	HBsAg AG kimutatása
26261	HIV AT kimutatása
24060	TSH meghatározása (Thyreoidea-Stimuláló Hormon)
25567	Hepatitis C vírus kvantitatív meghatározása, molekuláris biológiai módszerrel
25566	Hepatitis C vírus kvalitatív meghatározása, molekuláris biológiai módszerrel
25569	HCV genotípus meghatározása molekuláris diagnosztikai módszerrel
25572	Hepatitis B vírus gyógyszer-rezisztens mutánsainak meghatározása PCR alapú módszerrel
29000	Szövettani vizsgálat a szokásos feldolgozási módszerrel
36130	Hasi (áttekintő, komplex) UH-vizsgálat
3613D	Tranziens elasztográfia
81581	UH vezérelt májbiopsia
81580	Aspiratio hepatis
92231	Immunmoduláció
91311	Krónikus beteg dietetikai alapoktatása (gastroenterológiai, nephrológiai, onkológiai vagy 2. típusú diabeteses betegnél)

9.3. HBCS kódok

HBCS	HBCS megnevezés
351B	Májbetegségek, kivéve rosszindulatú daganatok, cirrhosis
9422	Kiegészítő HBCs transzplantátummal élő személy ellátására
3480	Májcirrhosis

9.4. ATC kódok

ATC	ATC megnevezés
L03AB04	interferon alfa-2a
L03AB01	interferon alfa természetes
L03AB05	interferon alfa-2b
L03AB11	peg-Interferon alfa-2a
L03AB10	peg-Interferon alfa-2b
J05AB04	ribavirin
J05AE11	telaprevir
J05AE12	boceprevir
J05AE14	simeprevir
J05AX14	daclatasvir
J05AX15	sofosbuvir
J05AX16	dasabuvir
J05AX67	ombitasvir, paritaprevir, ritonavir
J05AX65	ledipasvir, sofosbuvir
J05AX68	elbasvir, grazoprevir

10. Rövidítések

- 10.1. ALT Alanin aminotranszferáz
- 10.2. ATC Anatomical Therapeutic Chemical klasszifikáció
- 10.3. BNO Betegségek nemzetközi osztályozása
- 10.4. CHC Krónikus hepatitis C
- 10.5. GPT Glutamát-piruvát transzamináz
- 10.6. HBCS Homogén betegségcsoport
- 10.7. HCC HepatoCelluláris Carcinoma
- 10.8. HCV Hepatitis C vírus
- 10.9. OENO Orvosi eljárások nemzetközi osztályozása
- 10.10. PCR Polymerase Chain Reaction
- 10.11. PegIFN Pegilált interferon
- 10.12. PI Proteáz inhibitor
- 10.13. PR Pegilált interferon ribavirin
- 10.14. RVR Rapid vírusválasz
- 10.15. eRVR Extended rapid viral response (kiterjesztett rapid vírus válasz)
- 10.16. RBV Ribavirin
- 10.17. StdIFN Hagyományos interferon
- 10.18. SVR Sustained virologic response (tartós virológiai válasz)
- 10.19. ABT2D ombitasvir/paritaprevir/ritonavir
- 10.20. ABT2D ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir
- 10.21. LDV ledipasvir
- 10.22. SOF sofosbuvir
- 10.23. SIM simeprevir
- 10.24. DAC daclatasvir