

Hepatitis C-vírus-fertőzés: diagnosztika, antivirális terápia, kezelés utáni gondozás

Magyar konszenzusajánlás

Érvényes: 2015. szeptember 12-től

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

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

²Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika, Pécs
Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, ³Transzplantációs és Sebészeti Klinika,

⁴II. Belgyógyászati Klinika, ⁵I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

⁶Szent György Egyetemi Oktató Kórház,

I. Belgyógyászat és Molekuláris Diagnosztikai Laboratórium, Székesfehérvár

⁷Szent János Kórház és Észak-budai Egyesített Kórházak, Hepatológiai Szakrendelés, Budapest és Budai
Hepatológiai Centrum, Budapest

⁸MH Egészségügyi Központ Honvédkórház, I. Belgyógyászati Osztály, Budapest

⁹Markusovszky Egyetemi Oktatókórház, Infektológia Osztály, Szombathely

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

¹¹Egyesített Szent István és Szent László Kórház, Budapest

Magyarországon a hepatitis C-vírussal fertőzöttek kivizsgálása, antivirális terápiaja és kezelés utáni gondozása évek óta országosan egységes szakmai ajánlás szerint erre kijelölt hepatológiai centrumokban történik. A fertőzés időben történő felfedezése és meggyógyítása a beteg szempontjából a munkaképesség megőrzését, az életminőség javulását, a májsugor és a májrák megelőzését, valamint a betegségmentes várható élettartam meghosszabbodását jelenti, míg a beteg környezete és a társadalom szempontjából a továbbfertőzés veszélyének megállítását, a későbbi súlyos májbetegségekből adódó egészségügyi ráfordítási igény jelentős csökkenését eredményezi. A betegek kezelésére hazánkban jelenleg is elsődlegesen alkalmazott pegilált interferon+ribavirin kettős kezelés 2003 óta áll rendelkezésre, 2013-tól pedig az ilyen terápiával meg nem gyógyuló, 1-es genotípussal fertőzöttek számára harmadik szerként bevezetésre kerültek a direkt antivirális hatású proteázgátló szerek (*boceprevir*, *telaprevir*, majd *simeprevir*), amelyekkel javult a gyógyulás esélye. Korszakváltást jelentettek 2015-ben a még ennél is lényegesen hatékonyabb és sokkal biztonságosabban, sokkal kevesebb mellékhatással alkalmazható interferonmentes kombinációk. Ezekkel a fertőzöttek több mint 90%-a (egyes kombinációkkal csaknem 100%-a) meggyógyítható, típusosan 12 hét alatt. Számos előnyük miatt szakmai szempontból valamennyi beteg kezelésére ezeket lenne indokolt alkalmazni. Hazánkban azonban – finanszírozási okok miatt – az interferonmentes kombinációkhoz csak korlátozottan, második vonalban juthatnak hozzá az arra leginkább rászoruló betegek. Az itt közölt, megújított ajánlás a 2015. április 11-én, majd 2015. szeptember 11-én konszenzussal elfogadott módosításokat/kiegészítéseket tartalmazza. Egyebek között módosult a kezelésbe vonás sorrendjét meghatározó Prioritási Index szisztémája, változott az ajánlás több speciális betegcsoport vonatkozásában, és bekerült az ajánlásba a várhatóan a közeljövőben törzskönyvezésre kerülő grazoprevir+elbasvir kombináció. A vál-

tozítások – az eredeti ajánlás szemléletének megfelelően – a szakmai és a finanszírozási szempontokat igyekszik összhangba hozni, a lehető legnagyobb számú és a legsürgősebben kezelendő betegek hozzáféréseinek biztosítása érdekében. *Orv. Hetil.*, 2015, 156(Suppl. 2), 3–24.

Kulcsszavak: asunaprevir, boceprevir, daclatasvir, dasabuvir, direkt ható antivirális szer, genotípus, elbasvir, grazoprevir, hepatitis C-vírus, interferon, ledipasvir, májrák, májsugor, ombitasvir, paritaprevir, pegilált interferon, polimerázgátló, proteázgátló, ribavirin, ritonavir, simeprevir, sofosbuvir, telaprevir, vírushepatitis

Diagnosis, treatment, and follow-up of hepatitis C virus related liver disease

National consensus guideline in Hungary from 12 September 2015

Approximately 70.000 people are infected with hepatitis C virus in Hungary, more than half of whom are not aware of their infection. From the point of infected individuals early recognition and effective treatment of related liver injury may prevent consequent advanced liver diseases and complications (liver cirrhosis, liver failure and liver cancer) and can increase work productivity and life expectancy on one hand. From socioeconomic aspect, this could also prevent further spread of the virus as well as reduce substantially long term financial burden of related morbidity. Available since 2003 in Hungary, pegylated interferon + ribavirin dual therapy can clear the virus in 40–45% of previously not treated (naïve), and in 5–21% of previous treatment-failure patients. Addition of a direct acting first generation protease inhibitor drug (*boceprevir* or *telaprevir*) to the dual therapy increases the chance of sustained virologic response to 63–75% and 59–66%, respectively. These two protease inhibitors are available and financed for a segment of Hungarian patients since May 2013. Between 2013 and February 2015, other direct acting antiviral interferon-free combination therapies have been registered for the treatment of chronic hepatitis C, with a potential efficacy over 90% and typical short duration of 8–12 weeks. Indication of therapy includes exclusion of contraindications to the drugs and demonstration of viral replication with consequent liver injury, i.e., inflammation and/or fibrosis in the liver. Non-invasive methods (elastography and biochemical methods) are accepted and preferred for staging liver damage (fibrosis). For initiation of treatment accurate and timely molecular biology tests are mandatory. Eligibility for treatment is a subject of individual central medical review. Due to budget limitations therapy is covered only for a proportion of patients by the National Health Insurance Fund. Priority is given to those with urgent need based on a Hungarian Priority Index system reflecting primarily the stage of liver disease, and considering also additional factors, i.e., activity and progression of liver disease, predictive factors of treatment and other special issues. Approved treatments are restricted to the most cost-effective combinations based on the cost per sustained virologic response value in different patient categories with consensus between professional organizations, National Health Insurance Fund and patient organizations. More expensive therapies might be available upon co-financing by the patient or a third party. Interferon-free treatments and shorter therapy durations preferred as much as financially feasible. A separate budget is allocated to cover interferon-free treatments for the most-in-need interferon ineligible/intolerant patients, and for those who have no more interferon-based therapy option.

Keywords: asunaprevir, boceprevir, daclatasvir, dasabuvir, direct acting antiviral drug, genotype, hepatitis C virus, hepatocellular cancer, interferon, ledipasvir, liver cirrhosis, ombitasvir, paritaprevir, pegylated interferon, polimerase-inhibitor, protease-inhibitor, ribavirin, ritonavir, simeprevir, sofosbuvir, telaprevir, viral hepatitis

Hunyady, B., Gerlei, Zs., Gervain, J., Horváth, G., Lengyel, G., Pár, A., Péter, Z., Rókus, L., Schneider, F., Szalay, F., Tornai, I., Werling, K., Makara, M. [Diagnosis, treatment, and follow up of hepatitis C virus related liver disease. National consensus guideline in Hungary from 12 September 2015]. *Orv. Hetil.*, 2015, 156(Suppl. 2), 3–24.

Rövidítések

ABT2D = ombitasvir/paritaprevir/ritonavir; ABT3D = ombitasvir/paritaprevir/ritonavir+dasabuvir; ALP = alkalikus foszfatáz; ALT (GPT) = alanin-aminotranszferáz; anti-HCV = hepatitis C-vírus elleni antitest; AST (GOT) = aszpartát-aminotranszferáz; ASV = asunaprevir; BOC = boceprevir; cEVR = (complete early virologic response) teljes korai vírusválasz; CHC = (chronic hepatitis C) krónikus C-vírus hepatitis; DCV = daclatasvir; DL = (limit of detection) detekciós küszöbérték; EoTR = (end-of-treatment virologic response) kezelés végi vírusválasz; eRVR = (extended rapid virologic response) kiter-

jesztett rapid vírusválasz; EVR = (early virologic response) korai vírusválasz; G1–G7 = hepatitis C-vírus-genotípusok; GGT = gamma-glutamil-transzpeptidáz; HCC = hepatocellularis carcinoma; HCV = hepatitis C-vírus; HepReg = Hepatitis Regiszter adatbázis; IFN = interferon; LDV = ledipasvir; OEP = Országos Egészségbiztosítási Pénztár; PCR = polymerase chain reaction; peg-IFN = pegilált interferon; PI = (protease-inhibitor) proteázgátló szer; RBV = ribavirin; RVR = (rapid virologic response) rapid vírusválasz; SMV = simeprevir; SOF = sofosbuvir; SVR = (sustained virologic response) tartós vírusválasz; TVR = telaprevir

AZ AJÁNLÁSHOZ TARTOZÓ DEFINÍCIÓK

- a) *Bevezető kezelés (lead-in)*: A peg-IFN+RBV+ proteázgátló hármas kombinációs kezelés bevezetéseként alkalmazott peg-IFN+RBV kettős kezelés.
- b) *Cirrhosis*: Az ajánlás szempontjából cirrhotikusnak tekintjük mindazokat, akiknél szövettani vizsgálattal 1. előrehaladott fibrosis (bridging fibrosis) vagy 2. definitív cirrhosis mutatható ki (Metavir és Knodell F3–F4, vagy Ishak F4–F5–F6 stádium), vagy 3. FibroScan vizsgálattal a májtömöttség (liver stiffness) 9,6 kPa feletti, vagy 4. más validált vizsgálómódszer cirrhosisra utal.
- c) *Detekciós küszöbérték (limit of detection – DL)*: A HCV-RNS kimutathatóságának határértéke. A HCV kezelése során elvárás a 15 NE/ml-nél nem magasabb detekciós küszöbű *real-time* PCR-módszer alkalmazása.
- d) *Detektálható HCV-RNS (HCV RNA target detected)*: A HCV-RNS *real-time* polimeráz láncreakcióval (PCR) kimutatható.
- e) *Direkt ható antivirális szerek (direct acting antivirals – DAA)*: A hepatitis C-vírus szaporodásának egyes fázisaira ható vegyületek. Az ajánlásban szereplő csoportjai: proteázgátlók (PI), NS5A replikációs komplex gátlók vagy NS5B polimerázgátlók.
- f) *Interferon (IFN) -alkalmatlanság*: IFN-ellenjavallat, IFN-intolerancia vagy az IFN-alapú kezelési lehetőségek kimerülése.
- g) *IFN-ellenjavallat*: Az IFN-készítmények alkalmazási előírásaiban felsorolt ellenjavallatok.
- h) *IFN-intolerancia*: Korábbi IFN-alapú kezelés során, azzal összefüggésben kialakult, a kezelés felfüggesztését eredményező, IFN ismételt adása esetén potenciálisan újra kialakuló súlyos mellékhatás.
- i) *Kiterjesztett rapid vírusválasz (extended rapid virologic response – eRVR)*: A kezelés megkezdését követően 4 és 12 héttel a HCV-RNS nem detektálható.
- j) *Korai vírusválasz (early virologic response – EVR)*: A peg-IFN+RBV terápia megkezdését követően 12 héttel a HCV-RNS csökkenése $\geq 2 \log_{10}$ (legalább 1/100 részére csökken) a kiinduló vírusszámhoz képest.
- k) *Krónikus C-vírus hepatitis (chronic hepatitis C – CHC)*: A *flaviviridae* családba tartozó RNS-vírus talaján kialakuló idült májgyulladás. A diagnózis felállításának feltételei: 1. feltételezetten vagy igazoltan 6 hónapnál régebben fennálló HCV-fertőzés, 2. kimutatható HCV-RNS, 3. májkárosodás igazolása transzaminázok (GPT/ALT) és/vagy májbiopszia és/vagy tranziens elasztográfia (FibroScan vizsgálat) és/vagy más, validált, nem invazív vizsgálómódszer alapján.
- l) *Naïve-nak minősülő beteg (HCV-ajánlás szempontjából)*: Mindazok, 1. akik soha nem részesültek IFN-alapú kezelésben, 2. akik csak nem pegilált IFN±RBV kezelésben részesültek, és 3. akiknél a korábbi peg-IFN±RBV kezelés nem stoppszabály miatt állt le.
- m) *Nem detektálható HCV-RNS (HCV RNA target not detected)*: A HCV-RNS 15 NE/ml-nél nem magasabb detekciós határú *real-time* PCR-módszerrel nem mutatható ki.
- n) *Nullreagáló*: Peg-IFN+RBV kezelés során a HCV-RNS-szint csökkenése a kezelés előttihez képest 1. 4 hét után nem éri el az 1 \log_{10} mértéket (nem csökkent legalább 1/10 részére), vagy 2. 12 hét után nem éri el a 2 \log_{10} mértéket (nem csökkent legalább 1/100 részére).
- o) *Parciális (részleges) reagáló*: Peg-IFN+RBV kezelés megkezdése után 12 héttel a HCV-RNS-szint legalább 2 \log_{10} mértékben csökken, de a kezelés alatt mindvégig detektálható marad.
- p) *Peg-IFN±RBV kezeléssel sikertelenül kezelt beteg*: Mindazok, akik peg-IFN±RBV kezelés hatására nem váltak véglegesen vírusmentessé: 1. nullreagálók, 2. részlegesen reagálók, 3. vírusáttörést mutatók, 4. relabálók, 5. nem kategorizálható nem reagálók.
- q) *Proteázgátló kezeléssel sikertelenül kezelt betegek*: Mindazok, akik peg-IFN+RBV plusz úgynevezett első generációs proteázgátló (*boceprevir, telaprevir, simeprevir*) kezeléssel nem gyógyultak meg (nem reagáltak, stoppszabály alá estek vagy vírusáttörés, illetve relapsus jelentkezett).
- r) *Prioritási Index*: A májfibrosis mértékén alapuló, a betegség aktivitását, progresszióját, a kezelés sikerességének várható esélyét és további meghatározott speciális szempontokat is figyelembe vevő, a HCV-fertőzött betegek kezelésbe vonásának szakmailag indokolt sorrendjét meghatározó numerikus érték.
- s) *Rapid vírusválasz (rapid virologic response – RVR)*: A kezelés megkezdését követően 4 héttel a HCV-RNS nem mutatható ki.
- t) *Relabáló beteg*: A kezelés befejezésekor a HCV-RNS a betegnél nem detektálható, de a kezelés befejezése után ismét kimutathatóvá válik.
- u) *Stoppszabály*: Korai kezelésbefejezés nem megfelelő vírusválasz miatt.
- v) *Tartós vírusválasz (sustained virologic response – SVR)*: A kezelés befejezését követően 12 vagy 24 héttel a HCV-RNS nem mutatható ki (SVR₁₂ vagy SVR₂₄). A kezelést végzők konszenzusa alapján a vírusmentesség a betegknél a terápia befejezését követően 24 héttel vizsgálendő/finanszírozott, de speciális meghatározott helyzetekben (például relapsusra utaló jel) más időpontban is vizsgálható.
- w) *Teljes korai vírusválasz (complete early virologic response – cEVR)*: A kezelés megkezdését követően 12 héttel a HCV-RNS nem mutatható ki.
- x) *Vírusáttörés (breakthrough – BT)*: A kezelés során a HCV-RNS kimutathatatlanná válik, de még a kezelés során később ismét kimutatható. Leggyakoribb oka vírusrezisztencia kialakulása.

y) *Virusrezisztencia:* A DAA-kezelés alatt a DAA-ra nem érzékeny HCV-törzsek felszaporodása és kimutathatóvá válása. A gyakorlat számára: két kvantitatív HCV-RNS-meghatározás közötti időszakban a korábban nem detektálható HCV-RNS újból kimutathatóvá válik, vagy a HCV-RNS-szint $1 \log_{10}$ mértékben nő. A rezisztenciaasszociált variáns konkrét kimutatása BT gyanújakor rutinszerűen nem szükséges.

AZ AJÁNLÁS KIEMELT PONTJAI

- A1.** HCV szempontjából magas kockázatúnak kell tekinteni, aki 1993 előtt vértömlesztésben részesült; aki hemodializált; aki akár egyetlen alkalommal intravénás vagy felszippantható kábítószerrel használt; minden egészségügyi dolgozót; valamint bárkit, aki validált kockázatbecslő kérdőívvel magas kockázatúnak bizonyult.
- A2.** Valamennyi májbetegnél és HCV-fertőzöttség szempontjából magas kockázatú személynél anti-HCV-antitest-vizsgálat végzése szükséges.
- A3.** Amennyiben az anti-HCV-vizsgálat eredménye kétes vagy pozitív, és a fertőzés igazolódása esetén a beteg antivirális kezelése szükséges és lehetséges, és/vagy az aktív fertőzés igazolása epidemiológiai szempontból szükséges, HCV-RNS-vizsgálat végzése indokolt.
- A4.** Minden HCV-RNS-pozitív beteg kezelési lehetőségeit mérlegelni szükséges, beleértve a korábbi kezelésekre esetleg alkalmatlan, illetve azokra nem reagáló betegeket.
- A5.** Kimutatható HCV-RNS és biokémiai, szövettani vagy nem invazív módszerrel igazolható, HCV-hez köthető gyulladáshozó aktivitás és/vagy fibrosis esetén antivirális kezelés indokolt – amennyiben az nem ellenjavallt.
- A6.** Minden olyan betegnél, akinél a genotípus nem ismert, a HCV kezelésének megkezdése előtt vírusgenotípus-meghatározás szükséges.
- A7.** A kezelések szakmai jóváhagyását és felügyeletét a szakmai szervezetek által delegált Hepatitis Terápiás Bizottság (továbbiakban: Bizottság) végzi. Összetételét, működését külön dokumentum szabályozza.
- A8.** Szakmai konszenzus alapján a kezelésre jogosult HCV-fertőzött betegek kezelésbe vonásának sorrendjét az úgynevezett Prioritási Index határozza meg. Ez a májfibrosis mértékén alapuló, a betegség aktivitását, progresszióját, a kezelés sikerességének várható esélyét és további meghatározott speciális szempontokat is figyelembe vevő numerikus érték.
- A9.** A gyógyszerár-támogatási keret terhére végzett kezelések mind az első, mind az esetleg szükséges további kezelés(ek) esetében engedélyhez kötöttek.

- A10.** A kezelések kérvényezése, engedélyezése és nyilvántartása az erre a célra létrehozott Hepatitis Regiszter (HepReg) internetalapú 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 kezelésekre esetében is indokolt.
- A11.** A kezelésre váró betegek nyilvántartása a Prioritási Indexen alapuló **kezelési várólistán** történik, a beteg és a kezelőorvosa által azonosítható módon, a várólistákra vonatkozó rendeletnek megfelelően, a www.hepreg.hu honlapon. Külön várólistán szerepelnek az IFN-mentes kezelést igénylő betegek mindaddig, amíg ezt finanszírozási szempontok indokolják.
- A12.** A kezelés megkezdése előtt vagy alatt, valamint kezelés hiányában is a HCV-fertőzött egyéneknél a fogékonyság tisztázása után hepatitis A és hepatitis B ellen vakcináció javasolt.
- A13.** Kizárólag szakmai szempontok alapján hatékonyságuk és biztonságosságuk miatt valamennyi kezelésre szoruló betegnél egyértelműen előnyben részesítendő az IFN-mentes kezelések. Ennek hangsúlyozása mellett ez az ajánlás és finanszírozási melléklete a HCV-pozitív betegek kezelésére fordítható, maximált terápiás keret optimális felhasználását, a legsúlyosabb állapotú betegek és a lehető legnagyobb számú beteg meggyógyítását célozza – kompromisszumra törekedve a szakmai szempontok és a finanszírozási lehetőségek között.
- A14.** Az OEP által a HCV kezelésére elkülönített gyógyszer-ártámogatási keretből a készítmények egy adott beteg számára csak a jelen ajánlás mellékletét képező finanszírozási eljárásrend szerint engedélyezhetők és rendelhetők. Az engedélyezett kezeléstől eltérni csak akkor lehetséges, ha a finanszírozási eljárásrend szerint engedélyezhető és a rendelni kívánt készítmények ártöbblete vagy a kezelés teljes költsége a fenti kereten kívüli forrásból biztosítható. A szakma javaslata, hogy ilyen esetben az OEP az eljárásrend szerint engedélyezhető készítmények költségének megfelelő összegű ártámogatást biztosítson a beteg számára.
- A15.** Az engedélyezhető gyógyszer-kombinációkra vonatkozó algoritmusokat az SVR eléréséhez szükséges gyógyszerköltségek – beleértve a sikertelen kezelés esetén végzendő további antivirális kezelés várható további költségét is – figyelembevételével a Bizottság az OEP-pel 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.
- A16.** Finanszírozási korlátok miatt a korábban még nem kezelt betegek első kezeléséknél peg-IFN+

RBV terápiára kaphatnak engedélyt, az IFN-mentes terápiára jogosultság bármely jelenlegi hazai kritériumát teljesítő kivételével. Utóbbiak: 1. IFN vagy RBV ellenjavallata áll fenn, 2. örökletes súlyos véralvadási zavarban szenvedők, 3. májrák sikeres kezelése után onkológus, onkoteam véleménye alapján tumormentessé vált betegek, 4. HCV-fertőzöttség miatt foglalkozásuk gyakorlásától jogszabályban eltiltottak. (A 2–4. pont alá tartozók abban az esetben is, amennyiben az IFN-alapú kezelés nem ellenjavallt.) Első kezelésként válhat engedélyezhetővé az IFN-mentes terápia, amennyiben az adott betegcsoportban a kezelés várható költség/SVR aránya a finanszírozási javaslatoknál megfogalmazott elvek alapján az IFN-alapú kezeléseivel közel azonos.

- A17.** Ismételt kezelésként IFN-mentes kombinációval kezelendők a peg-IFN±RBV±PI terápiát nem toleráló és/vagy ezzel meg nem gyógyult betegek. DAA-t tartalmazó korábbi kezelés virológiai sikeretelensége esetén keresztrezisztenciát nem mutató, legcélszerűbben más terápiás csoportba tartozó DAA-kombináció alkalmazása javasolt.
- A18.** Kevert genotípusú HCV-fertőzés esetén olyan kombinációt alkalmazunk, amelyik mindegyik kimutatott genotípussal szemben hatékony, és a hosszabb idejű/több komponensből álló terápiát igénylő genotípusnak megfelelően végezzük a kezelést.
- A19.** Több lehetséges kezelési alternatíva esetén a költséghatékonysági és biztonságossági szempontok figyelembevételével előnyben részesítendő az IFN-mentes és/vagy a rövidebb időtartamú gyógyszer-kombinációk.
- A20.** Az IFN-mentes terápiára jogosultság jelenlegi hazai kritériumát teljesítő betegeknél ez a kezelés a finanszírozási körülmények függvényében külön Prioritási Index alapján, és preferáltan külön keretből kerülnek engedélyezésre. Az elkülönített elbírálás mindaddig érvényes, amíg az adott betegcsoportban az IFN-mentes kezeléseket költség/SVR értéke kellően meg nem közelíti az IFN-alapú kezelésekné, illetve amíg IFN-alapú kezelése végzése is szükséges.
- A21.** Költséghatékonysági megfontolásokból csakúgy, mint a betegek védelme (mellékhatások, gyógyszer-rezisztencia) érdekében a legtöbb IFN-alapú és bizonyos IFN-mentes terápiák során a kezelés alatti víruskinetika követése, a *stopszabályok* maradéktalan betartása kiemelt fontosságú. A *stopszabályok* betarthatóságának feltétele az előírt időpontokban, megfelelően érzékeny módszerrel, 14 napos időablakon belül elvégzett PCR-vizsgálat.
- A22.** A kezelés során HCV-RNS-negatívvá vált vagy feltételezhetően negatívvá vált betegekben a kezelés végén, valamint – ennek negativitása esetén – azt követően 24 héttel HCV-RNS-vizsgálat szük-

séges. Ennek negativitása esetén a beteg a HCV-ből gyógyultnak tekinthető, és ismételt HCV-RNS-vizsgálat csak recidívára utaló laboratóriumi vagy klinikai jelek esetén indokolt.

- A23.** Az egyes készítmények alkalmazását a kezelőorvos a megfelelő alkalmazási előírásokban leírtak szerint köteles végezni. Jelen ajánlás a gyakorlati megvalósítást segítő kiemeléseket és – az indikációs kör és néhány speciális szempont vonatkozásában – kiegészítéseket, a külön megjelentetendő *1. számú melléklete* pedig a mindenkor érvényes finanszírozási eljárásrendet tartalmazza.

AZ AJÁNLÁS RÉSZLETEZÉSE

1. BEVEZETÉS

Magyarország lakosságának 0,7%-a, mintegy 70 000 egyén lehet fertőzött hepatitis C-vírus (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 (a vérszűrők HCV-szűrése 1992. júniusban kezdődött hazánkban), vagy más egészségügyi beavatkozással fertőződött [1]. Epidemiológiai és kezelési adatok alapján Magyarországon a fertőzöttek körülbelül 95%-ánál peg-IFN+RBV kezelésre rosszul reagáló G1 genotípus mutatható ki [2].

A fertőzés időben történő felfedezése és meggyógyítása a beteg szempontjából az életminőség javulását, a munkaképesség megőrzését, a májsugor, a májrák és egyéb szövődmények megelőzését, a betegségmentes várható élettartam meghosszabbodását, míg a beteg környezete és a társadalom szempontjából a továbbfertőzés veszélyének megállítását és egyszeri, definiált ideig tartó kezelés révén a későbbi súlyos májbetegségekből adódó egészségügyi ráfordításigény jelentős csökkenését eredményezi [3].

Hazánkban a betegek kivizsgálása és kezelése egységes szakmai szempontok, évenként megújított szakmai konszenzusajánlás szerint, hepatológiai centrumokban történik. A kezelés iránti kérelmeket országosan a szakmai szervezetek által delegált Hepatitis Terápiás Bizottság bírálja el. A kezelést nevesített gasztroenterológus, gyermekgasztroenterológus, infektológus és trópusi betegségek szakorvosai az aktuális szakmai ajánlás alapján, a kezelésre vonatkozó finanszírozási szabályok betartásával végzik. A centrumok és a felíró orvosok listáját a Hepatitis Terápiás Bizottság előterjesztése és az Egészségügyi Szakmai Kollégium Gasztroenterológia és Hepatológia, valamint Infektológia Tagozatainak javaslata szerint az illetékes hatóságok rendszeresen aktualizálják [4].

A betegek kezelésének engedélyezésére és követésére a szakmai szervezetek országosan egységes adatbázist, Hepatitis Regisztert (HepReg) hoztak létre (www.hepreg.hu), amelynek funkciója később kibővült a váró-

lista, valamint a kezelésre használt gyógyszerek allokációjának adminisztrálásával is. Az adatbázis biztonságos szerveren, egyéni hozzáféréssel üzemel. A HepReg internetes oldalon elérhető és letölthető az érvényes kezelési ajánlás, a kezelésre vonatkozó betegájékoztató és beleegyező nyilatkozat sablonja és az úgynevezett Prioritási Index formula is (lásd később).

A HepReg adatbázis tulajdonosa a Magyar Gasztroenterológiai Társaság Hepatológiai Szekciója. Az adatbázist a kezelőorvosok, az ellátásban részt vevő gyógyszer-tárak gyógyszerészei, a Hepatitis Terápiás Bizottság és az OEP közösen használják. A rendszerbe a virológiai és a transziens elasztográfiás leleteket a vizsgálatokat végzők közvetlenül töltik fel [4].

A 2003-ban bevezetett pegilált interferon+ribavirin (peg-IFN+RBV) kettős kezeléssel a HCV 1-es genotípussal (G1) fertőzöttek közül a korábban még nem kezelték (*naïve* betegek) 40–45%-a, a korábban sikertelenül kezelték 5–21%-a volt meggyógyítható [5, 6].

A HCV kezelésére 2011-ben a korábbiaknál lényegesen hatékonyabb két, HCV 1-es genotípus (G1) elleni direkt ható antivirális (DAA) proteázgátló (PI) szer került forgalomba (*boceprevir* és *telaprevir*). 2013–2015-ben a *nukleozidanalóg* sofosbuvir és a nem nukleozidanalóg dasabuvir *NS5B-gátlókat*, a *PI* simeprevirt, a paritaprevirt (ombitasvirral és ritonavirrel fix dózisú kombinációban) és (Japánban) az asunaprevirt, valamint az *NS5A replikációs komplexgátló* daclatasvirt, ledipasvirt (sofosbuvirral fix dózisú kombinációban) és ombitasvirt (paritaprevirrel és ritonavirrel fix dózisú kombinációban) törzskönyvezték [7–15]. 2016-ban további készítmények kerülhetnek forgalomba: grazoprevir és elbasvir [16–20]. A DAA-készítmények meghatározott kombinációival IFN-alapú és/vagy IFN-mentes kezelések végezhetőek. A nemzetközi ajánlások elsősorban utóbbiakat

javasolják [21–23]. A törzskönyvezett vagy törzskönyvezés előtt álló, az ajánlásban szereplő DAA-készítményeket az 1. táblázat tünteti fel.

Az itt közölt ajánlás a legutóbbi, 2014-ben elfogadott ajánlás [24] szakmai konszenzussal történő módosításával 2015. április 11-én, majd 2015. szeptember 11-én került elfogadásra a kezelésben részt vevő kollégák javaslatai és többségi véleménye alapján, az új kezelési lehetőségekről akkor elérhető legfrissebb közlemények, nemzetközi ajánlások, alkalmazási előírások és a finanszírozási korlátok figyelembevételével. Az ajánlás közzétételével egy időben indokolt a 38/2015. (VIII. 17.) EMMI rendelet 5. melléklete és a 31/2010. (V. 13.) EüM rendelet 17. melléklete („A hepatitis C vírus okozta krónikus májgyulladás diagnosztikájának és kezelésének finanszírozási eljárásrendje”) jogszabály módosítása [25].

A szakmai ajánlás szövegében csak a fent hivatkozott 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. SZŰRÉS, DIAGNOSZTIKA, A KEZELÉS INDIKÁCIÓJA

2.1. Szűrés, rizikócsoporthok

Anti-HCV-vizsgálat szükséges mindazoknál, akiknél májbetegség gyanúja merül fel a klinikum és/vagy a laboratóriumi, illetve képalkotó vizsgálatok alapján.

Szűrendők a véradók, az élő szerv/szövet átültetés donorai és recipiensei, a hemofiliások, a hemodializáltak, a HBV-fertőzöttek, a HIV-fertőzöttek, az intravénás és

1. táblázat | Az ajánlásban szereplő törzskönyvezett (*) és törzskönyvezés előtt álló direkt hepatitis C-vírus ellen ható antivirális szerek

Proteázgátlók		Polimerázgátlók		NS5A-gátlók	
Név	Forgalmazó	Név	Forgalmazó	Név	Forgalmazó
Asunaprevir (Sunvepra®) ¹	Bristol-Myers Squibb	Dasabuvir (Exviera®)	AbbVie	Daclatasvir (Daklinza®)	Bristol-Myers Squibb
Boceprevir (Victrelis®)	MSD	Sofosbuvir (Sovaldi®)	Gilead	Ledipasvir (Harvoni®) ²	Gilead
Paritaprevir/r (Viekirax®) ³	AbbVie			Ombitasvir (Viekirax®) ³	AbbVie
Simeprevir (Olysio®)	Janssen				
Telaprevir (Incivo®)	Janssen				
Grazoprevir ⁴ (MK-5172)	MSD/Merck			Elbasvir ⁴ (MK-8742)	MSD/Merck

¹Csak Japánban törzskönyvezett szer.

²Harvoni: sofosbuvir+ledipasvir fix dózisú kombinációja.

³Viekirax: ombitasvir+paritaprevir+ritonavir (/r) fix dózisú kombinációja.

⁴MK2: grazoprevir+elbasvir fix dózisú kombinációja.

intranasalis drogot használók, a mesterséges megtermékenyítési programban részt vevők, valamint a biológiai-, immunszuppresszív-kezelésben vagy kemoterápiában részesülők.

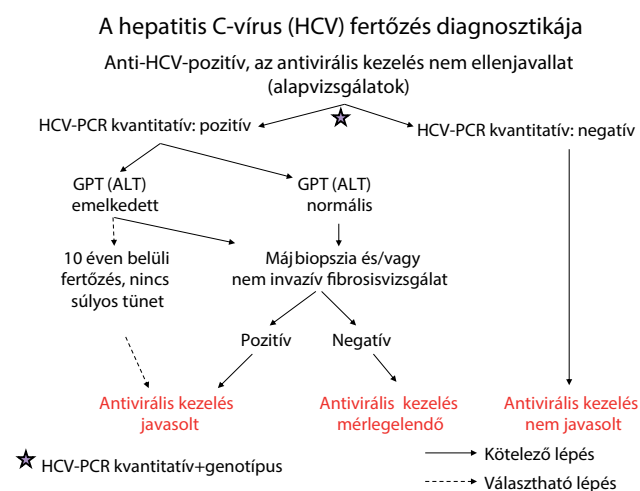
Szűrővizsgálat javasolt továbbá minden személynél, akinél magas a HCV-fertőzöttség rizikója: az 1993 előtt transzfúzióban részesültek, az egészségügyi dolgozók, a fertőzöttekkel egy háztartásban élők és szexuális partnereik (különösen a homoszexuális férfiak), a HCV-pozitív anyák gyermekei, a tetoválással, testékszerrel élők (különösen olyan esetben, amikor a beavatkozást nem megfelelő higiénés körülmények között végezték). Javasolható a szűrés az 1945 és 1965 között születettek körében, a magas prevalenciájú területekről bevándorlóknál, a szociális vagy büntetés-végrehajtási intézetekben elhelyezetteknél vagy ott foglalkoztatottaknál, valamint a terhes nők számára is. A magas rizikójú személyek szűrésének javasolt első lépéscsöje validált kérdőív alkalmazása.

Szűrővizsgálatként az anti-HCV-ellenanyag vizsgálata végzendő. Pozitív vagy kétes anti-HCV-eredmény esetén HCV-RNS-vizsgálat végzése indokolt.

2.2. Diagnózis, indikáció

Antivirális kezelés mérlegelendő valamennyi HCV-fertőzött egyénnél, függetlenül az aktivitás és a fibrosis mértékétől.

Ellenjavallat hiányában és amennyiben azt a beteg elfogadja, kimutatható HCV-RNS és biokémiai, szövettani vagy nem invazív módszerrel igazolható, HCV-hez köthető gyulladási aktivitás és/vagy fibrosis esetén (azaz CHC igazolása esetén) antivirális kezelés indokolt (1. ábra).



1. ábra

A hepatitis C-vírus-fertőzés diagnosztikája

★: HCV-PCR-vizsgálat időpontja; ALT = alanin-aminotranszferáz; anti-HCV = HCV elleni antitest; GPT = glutamát-piruvat-transzamináz; PCR = polymerase chain reaction

2.2.1. 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 normális GPT/ALT érték sem zárja azt ki, ha a májbetegség szövettannal vagy más módszerrel igazolható (aktivitás és/vagy fibrosis).
- Májbiopsziát végzünk, ha azt a kezelőorvos szükségesnek tartja a máj necroinflammációjának és/vagy a fibrosis stádiumának meghatározására, differenciáldiagnosztikai vagy prognosztikai céllal, vagy a kezelésre vonatkozó döntéshez.
- A májbiopsziát tranziens elasztográfia (továbbiakban FibroScan) vizsgálat vagy mindkét módszer ellenjavallata/kivitelezhetetlensége/elérhetetlensége esetén más validált nem invazív vizsgálómódszer helyettesítheti (például Share Wave szonoelasztográfia, FibroMeter, FibroTest, ELF-teszt).
- Szövettani aktivitás és/vagy fibrosis jelenléte normális GPT/ALT esetén is indokolja a kezelést, amennyiben annak egyéb feltételei adottak.
- A fibrosis műszeres/szövettani/biokémiai vizsgálatától el lehet tekinteni, ha a GPT egyértelműen emelkedett, a fertőződés időpontja 10 éven belüli és a fizikális vizsgálat vagy egyéb adat nem utal előrehaladott májbetegségre.
- Klinikailag dekompenzált, Child–Pugh B vagy C súlyosságú májcirrhosis esetén invazív vagy nem invazív fibrosisvizsgálatok elvégzése nem kötelező – de amennyiben lehetséges, ajánlott –, mert a beteg számára előnyös lehet; a fibrosis stádiumaként Metavir F4 stádium jelölhető meg a HepReg rendszerben. Technikailag a szövettani fibrosisstádium mezőbe F4 stádium írható be. Ezeknél a betegeknél is érvényesíthetők az IFN-mentes kezelések elbírálásánál használatos további prioritási pontok.
- A májbetegség pontosabb megítéléséhez GOT/AST, GGT, ALP, szérumalbumin, bilirubin, protrombin, teljes vérkép (esetleg egyéb laboratóriumi vizsgálatok) és hasi ultrahang (UH) -vizsgálat is szükséges.

2.2.2. Molekuláris diagnosztika

2.2.2.1. Diagnosztikus 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-eredmény (kétes, téves pozitív vagy negatív anti-HCV-eredmény lehetséges);
 - immunszuppresszált egyéneknél és akut HCV-fertőzés gyanúja esetén (abban az esetben is, amennyiben az anti-HCV-eredmény negatív);

- akut HCV-fertőzés alapos gyanújakor negatív HCV-RNS-vizsgálat megismétlése szükséges 3 hónap elteltével (amennyiben az anti-HCV-eredmény negatív).
- Olyan anti-HCV-pozitív betegnél, akinél antivirális kezelés biztosan nem szükséges vagy nem végezhető (például nem mutatható ki májbetegség, a kezelés kontraindikált vagy azt a beteg dokumentáltan nem vállalja), HCV-RNS- és genotípusmeghatározás csak kivételesen, például epidemiológiai okból lehet indokolt.

2.2.2.2. HCV-genotípus-vizsgálat

- A kezelés megkezdése előtt minden olyan betegnél, akinél HCV-RNS kimutatható, a genotípus nem ismert és a beteg kezelése szükségessé válhat, HCV-genotípus és -szubtípus meghatározása indokolt (beleértve a peg-IFN+RBV kettős kezeléseket is).
 - Amennyiben kezelésre nincs szükség vagy lehetőség, úgy a genotípus meghatározásától el lehet tekinteni.
 - IFN-mentes kezelési kérelem benyújtása előtt a genotípus és szubtípus meghatározása kötelező.
 - Peg-IFN+RBV kettős kezelés a genotípus ismerete nélkül is megkezdhető, de a kettős kezelést ténylegesen megkezdő betegeknek a levett és tárolt mintákból a kezelés 4. hete után a genotípus ténylegesen meghatározandó, amennyiben a betegnél ez a kezelés időtartamát befolyásolhatja (kiinduló HCV-RNS <800 000 IU/ml és RVR igazolódik).
 - A kezelés előtt genotípusvizsgálatra levett és tárolt minták megsemmisíthetők, amennyiben a kezelés menetét a genotípusvizsgálat eredménye nem befolyásolja.

2.2.2.3. Terápiához kapcsolódó kezelés előtti vírusmutáció-vizsgálat

- Daclatasvir+asunaprevir, valamint daclatasvir+simeprevir kezelés előtt az NS5A-L31 és NS5A-Y93 polimorfizmusok vizsgálata szükséges, ezek a kezelésekből bármelyik fenti rezisztenciaasszociált variáns 10%-ot elérő gyakoriságú kimutathatósága esetén nem adhatók.

2.2.2.4. Terápiához kapcsolódó HCV-RNS-vizsgálat

- A HCV kezelése előtt szenzitív kvantitatív teszt végzése szükséges.
 - Kezelési engedély 6 hónapnál régebbi HCV-RNS-eredmény alapján is kérhető, amennyiben a fertőzés fennállása a kérvény benyújtása alapjául szolgáló HCV-RNS-vizsgálatot megelőzően legalább 3 hónappal igazolást nyert anti-HCV- vagy HCV-RNS-vizsgálattal, vagy ismert expozíciós idő alapján ez feltételezhető.
 - Amennyiben a kérelem alapjául szolgáló HCV-RNS eredménye <800 000 IU/ml volt (0. heti PCR), peg-IFN+RBV kettős kezelés megkezdése előtt

maximum 1 héttel HCV-RNS mennyiségi meghatározás szükséges.

- Amennyiben a kérelem alapjául szolgáló HCV-RNS-vizsgálat eredménye <6 000 000 IU/ml volt (0. heti PCR), cirrhosisban nem szenvedő, HCV G1 genotípussal fertőzött, korábban nem kezelt beteg SOF+LDV kezelésének megkezdése előtt maximum 1 héttel HCV-RNS-mennyiségi meghatározás szükséges.
- A kezelési algoritmus szerinti stopszabályok időpontjában PCR-vizsgálat szükséges.
 - Amennyiben a kvantifikációs limit alatti pozitív PCR stopszabályt jelentene, a PCR-vizsgálatot a lehető legrövidebb időn belül meg kell ismételni. A döntést a második vizsgálati eredmény szerint kell meghozni.
- A nem stopszabály miatt befejezett kezelése végén PCR-vizsgálat szükséges (end of treatment – EoTR).
- Amennyiben a kezelés során a HCV-RNS negatívvá vált vagy feltételezhetően negatívvá vált, tartós vírusválasz (SVR) megítélésére a kezelés befejezése után 24 héttel HCV-RNS-vizsgálat szükséges. Ennek negatívítása esetén a beteg a HCV-ből gyógyultnak tekinthető, és OEP által finanszírozott ismételt HCV-RNS-vizsgálat csak recidívára utaló laboratóriumi vagy klinikai jelek esetén indokolt.
- 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 valamennyi genotípus esetén ($\pm 5\%$): DL ≤ 15 NE/ml,
 - lineáris kvantifikációs tartomány legalább 15 NE/ml– 10^8 NE/ml között.

2.2.2.5. IL28B-polimorfizmus vizsgálata

- Bár az IL28B-polimorfizmus a peg-IFN+RBV kettős kombinációs kezelés esetén a legerősebb és legszignifikánsabb humángenetikai prognosztikus tényező, az ajánlásban szereplő kezelésekből előtt a vizsgálat nem kötelező, mert a kezelés indikációját és menetét döntően nem befolyásolja.

2.2.3. Differenciáldiagnosztikai és egyéb vizsgálatok

- HIV-, HAV-, HBV- (pozitív HBsAg esetén anti-HDV-) vizsgálat.
- Kísérő betegségek vizsgálata klinikai tünetek és laboratóriumi eredmények alapján: hipertonia, diabetes mellitus (vércukor), pajzsmirigyműködés-zavar (TSH), autoimmun betegségek (ANA, dsDNA, AMA), cardiorespiratoricus státusz (EKG), immunszuppresszió, cryoglobulinaemia, fokozott vasterhelés, hyperurikaemia, vesebetegségek, alkoholizmus, obesitas, steatosis megítélése.

- Hepatocellularis carcinoma (HCC) gyanúja esetén (májcirrhosisos betegnél UH-vizsgálattal gyanús képlet és/vagy magas AFP) a HCC kizárására CT- vagy MR-vizsgálat, kétes esetben célzott májbiopszia szükséges [26].

2.2.4. A diagnosztika szempontjai speciális esetekben

- *Icterus* vagy *ismert dátumú expozíció*: 2 hét után érzékeny HCV-RNS-vizsgálat végzendő; ha pozitív, 8-12 hét múlva kontrollja szükséges. Utóbbi pozitivitása esetén a HCV-fertőzés krónikussá válásának valószínűsége nagy, korai kezelése javasolt.
- *Vesebetegek*: Dializált vesebetegeknél a HCV-fertőzés felismerésére félévenként HCV-RNS-vizsgálat szükséges, ez poolozott módszerrel is végezhető. A májbiopszia végzésének indikációjáról egyénre szabottan kell dönteni, helyette FibroScan vagy más validált, nem invazív vizsgálmódszer végezhető.
- *Gyermekek*: HCV-fertőzés gyanúja esetén a diagnózis megállapítása a felnőttekével azonos módon történik.
- *Anti-HCV-pozitív anya gyermeke*: 12 hónapos korban anti-HCV-vizsgálat végzendő. (Erre az életkorra az anyai ellenanyag kiürül a gyermek szervezetéből.) Pozitív eredmény esetén a beteget gyermekhepatológushoz szükséges irányítani és HCV-RNS-vizsgálatot kell végezni. Ennek pozitivitása a gyermek fertőzöttségét igazolja. Amennyiben a korai diagnózisnak jelentősége van, a gyermek 1–2 hónapos korában szűrőként HCV-RNS végezhető.
- *Májtranszplantáltak*: HCV-pozitív beteg májtranszplantációja után kvantitatív HCV-RNS-vizsgálat és májbiopszia végzendő. Pozitív HCV-RNS és igazolt rekurrens fertőzés esetében az antivirális kezelés megkezdése indokolt.
- *HIV-fertőzöttek*: Anti-HCV-vizsgálat szükséges. Azoknál a HIV-fertőzötteknél, akik anti-HCV-pozitívak vagy akik -negatívak, de nem magyarázható májbetegségük van, kvantitatív HCV-RNS-vizsgálat végzendő, és pozitivitása esetén a HCV kezelése mérlegelendő.
- *HBV-fertőzöttek*: Anti-HCV-vizsgálat szükséges. Azoknál a HBV-fertőzötteknél, akik anti-HCV-pozitívak, kvantitatív HCV-RNS-vizsgálat végzendő, és pozitivitása esetén a HCV kezelése mérlegelendő.

3. KEZELÉSALLOKÁCIÓ, KEZELÉSI JOGOSULTSÁG

3.1. Hepatitis Regiszter, Hepatitis Terápiás Bizottság funkciói

- A *Hepatitis Regiszter* (HepReg, www.hepreg.hu) a szakmai szervezetek által létrehozott, az OEP gyógyszer-allokációját is támogató, a HCV- (és az IFN-kezelésben részesülő hepatitis B-vírussal) fertőzött bete-

gek és kezelésük országosan egységes és átlátható nyilvántartására 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. Funkciói:

- kezelésre szoruló betegek országos nyilvántartása,
- várólista közzététele,
- a kezelés iránti kérelmek fogadása:
 - megalapozott döntés a kezelésről csak korrekten kitöltött kérvény alapján lehetséges(!),
 - az elbíralt kérvény nem módosítható, de új kérvény benyújtására sor kerülhet (!),
- prioritási index kiszámítása a kezelés engedélyezéséhez (l. később),
- engedélyezett kezelések nyilvántartása,
- a kezelések lefolytatásával kapcsolatos adminisztráció:
 - engedélyek visszaadása, visszavonása,
 - PCR-vizsgálatok rendelése, nyilvántartása,
 - gyógyszerek rendelése,
 - kezelések megkezdése,
 - kezelések befejezése, leállítása,
- kezelési ajánlás közzététele,
- finanszírozási algoritmus közzététele.
- A *Hepatitis Terápiás Bizottság* (továbbiakban: Bizottság) a krónikus vírushepatitises betegek ellátásában érintett szakmai szervezetek által létrehozott, a szervezetek által delegált tagokból álló testület. Működését és összetételét külön dokumentum szabályozza. Főbb feladatai:
 - Véleményt ad arról, hogy a kezelés indokolt, és nincs ellenjavallata.
 - Ellenjavallat esetén a kezelési kérelmet elutasítja.
 - Az úgynevezett Prioritási Index alapján kezelési engedélyt ad ki az OEP-pel egyeztetett, meghatározott számú beteg részére.
 - 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 gyógyszer-ártámogatási keretből engedélyezhető kezelési alternatívák meghatározásához.
 - Javaslatot tesz a hepatológiai centrumok működésének engedélyezésére.
 - A Bizottságnak ugyanakkor nem tartozik hatáskörébe a kezelések ellenőrzése.

3.2. Prioritási Index, kezelésbe vonás sürgőssége

- A Prioritási Index a májfibrosis mértékén alapuló, a betegség aktivitását, progresszióját, a kezelés sikerességének várható esélyét és további meghatározott speciális szempontokat is figyelembe vevő, a HCV-fertő-

zött betegek kezelésbe vonásának szakmailag indokolt sorrendjét meghatározó numerikus érték, az alábbi a)–e) pontok alatt felsorolt paraméterekhez tartozó pontszámok összege.

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

a) Stádium szövettan, FibroScan vagy más nem invazív teszt alapján (maximum 85 pont)

- Metavir/Knodell/FibroScan (vagy más validált teszt) F0–F4 szerint: 0–4×10 pont.
 - Átmenetek: F0/F1, F1/F2, F2/F3, F3/F4 esetén sorrendben 5–15–25–35 pont.
- Ishak-score 1: 10 pont, 2: 15 pont, 3: 20 pont, 4: 30 pont, 5: 35 pont, 6: 40 pont.
- Klinikailag dekompenzált, Child–Pugh B vagy C súlyosságú májcirrhosis, amennyiben invazív vagy nem invazív fibrosisvizsgálat nem történt: 40 pont.
- Pluszpontok előrehaladott cirrhosis miatt liver stiffness alapján Child–Pugh A stádiumú betegnél (maximum 30 pont):
 - 18,0–32,9 kPa között 5 kPa-onként +5 pont,
 - 33,0 kPa felett 10 kPa-onként +5 pont.
- Ha egyik fibrosisvizsgálat eredménye sem áll rendelkezésre: 10 pont.

b) Aktivitás, progresszió üteme (maximum 8 pont)

- Az alábbi négy közül a nagyobbik (maximum 4 pont):
 1. HAI vagy Ishak-aktivitás: 3–6 = 1 pont, 7–9 = 2 pont, 10–12 = 3 pont, 13-tól = 4 pont.
 2. Metavir-aktivitás: A1=1 pont, A2=2 pont, A3 = 3 pont, A4 = 4 pont.
 3. Progresszió FibroScannel: $\Delta 1$ –1,99 kPa = 1 pont, $\Delta 2$ –2,99 kPa = 2 pont, $>\Delta 3$ kPa = 4 pont.
 4. Progresszió szövettannal (ΔF stádium): $\Delta F1$ = 1 pont, $\Delta F2$ = 2 pont, $\Delta F3$ = 3 pont, $\Delta F4$ = 4 pont.
- Utolsó GPT (NE/ml) érték/50 = pontszám (maximum 4 pont).

c) Speciális pontok

- Örökletes vérzékenységi zavarban szenvedő beteg: +20 pont.
- Hemodializált beteg: +20 pont.

- Különleges epidemiológiai indok (indoklással, például intézeti elhelyezés): +10 pont.
- In vitro fertilitási programban részt vevő beteg: +20 pont.
- HCV eradikálása után gyermeket vállalni szándékozó 30 év feletti gyermektelen nőbeteg: +20 pont (a kezelésre szoruló nyilatkozatát csatolni szükséges).
- Súlyos extrahepaticus HCV-manifestáció (l. speciális betegcsoportok): +20 pont.
- Egészségügyi dolgozó: +30 pont.
- HIV- vagy HBV-társfertőzés: +20 pont.
- Transzplantáció miatti pluszpontok (bármely szerv transzplantációja esetén):
 - Transzplantációs várólistán lévő beteg: +10 pont.
 - Élő donoros transzplantációra váró beteg: +30 pont.
 - Transzplantáción átesett beteg prioritási pontja (függetlenül az F stádiumtól): +50 pont.
 - Transzplantáción átesett betegben fibrotizáló cholestaticus hepatitis: +80 pont.
- Májrák sikeres kezelése után onkológus, onkoteam véleménye alapján tumormentessé vált beteg: +50 pont.
- Egészségügyi dolgozó: +30 pont.
- Rendelet miatt foglalkozási korlátozás alá eső beteg: +50 pont.
- A Prioritási Index a kezelésre várakozás alatt (az ez irányú kérvény benyújtását követően) kéthavonta +1 ponttal növekszik.

d) IFN-mentes kezelésekhöz kapcsolódó prioritás

- Child–Pugh B vagy C stádium: +30 pont.
- Thrombocyta 70–89 G/l: +5 pont.
- Thrombocyta 70 G/l alatt: +10 pont.
- Szérumalbumin 30–34 g/l alatt: +5 pont.
- Szérumalbumin 30 g/l alatt: +10 pont.
- Oesophagusvaricositas G1–2: +5 pont.
- Oesophagusvaricositas >G2: +10 pont.

e) Automatikusan nem értékelhető egyéb szempontok (maximum 6 pont)

- Kezelőorvos pontja: maximum 2 pont (indoklás szükséges).
- Bizottság pontja: maximum 10 pont (indoklás szükséges; ez a módosítás csak a 2015. szeptember 11-ig el nem bírált kérvényeknél érvényesül).

Ezeket a pontokat a kezelőorvos és/vagy a Bizottság indoklással adhatja, egyebek között (de nem kizárólagosan) a következő szempontok miatt: nincsen komorbidi-tiás, jó compliance a korábbi kezelés során, jó tolerancia a korábbi kezelés során, erősen motivált beteg, aktív munkavégző vagy potenciálisan munkaképes beteg, munkahelyi vagy családi körülmények.

4. KEZELÉSI LEHETŐSÉGEK

Kizárólag szakmai szempontokat figyelembe véve hatékonyságuk és biztonságosságuk miatt valamennyi, kezelésre szoruló betegnél egyértelműen előnyben részesítendő az IFN-mentes kezelések. Ennek hangsúlyozása mellett ez az ajánlás és finanszírozási melléklete a HCV-pozitív betegek kezelésére fordítható, maximált terápiás keret optimális felhasználását, a legsúlyosabb állapotú betegek és a lehető legnagyobb számú beteg meggyógyíthatóságát célozza – kompromisszumra törekedve a szakmai szempontok és a finanszírozási lehetőségek között.

Az egyes kezelési lehetőségek ismertetésének sorrendje nem jelenti a kezelések választhatóságának sorrendjét – azt (amennyiben indokolt) az ajánlás finanszírozási melléklete rögzíti.

4.1. Peg-IFN+RBV: HCV bármely genotípusa

(2. ábra) [5, 6]

- Peg-IFN+RBV kezelés csak addig alkalmazható, ameddig ezt finanszírozási okok szükségessé teszik.
- *Stopszabályok* peg-IFN+RBV kettős kezelés során (mindkét készítmény abbahagyandó):
 - *Stop-peg-IFN+RBV04*: a HCV-RNS 4 hét kezelés után nem csökken 1 log₁₀ mértékben (egyized részére; nullreagáló beteg).
 - *Stop-peg-IFN+RBV12*: a HCV-RNS 12 hét kezelés után detektálható.
- Peg-IFN+RBV kettős kezelés során a stopszabályokat csak azokban az időpontokban vizsgáljuk, amikor a megelőző időpontban végzett vizsgálatkor a HCV-RNS kimutatható volt.
- Amennyiben stop-peg-IFN+RBV04 vagy stop-peg-IFN+RBV12 kritériuma nem áll fenn, *HCV G2- és HCV G3-monoinfekció kivételével a naïve-nak minősülő betegek* peg-IFN+RBV kettős kezelésének időtartama 48 hét, az alábbi kivétellel:
 - Amennyiben nincs cirrhosis, a kiinduló virustiter 400 000 IU/l alatti és a 4. héten a vírus nem detektálható, 24 hetes kezelést kell alkalmazni.
- Amennyiben stop-peg-IFN+RBV04 vagy stop-peg-IFN+RBV12 kritériuma nem áll fenn, a *HCV G2-*

vagy *HCV G3-monoinfekció esetén a naïve-nak minősülő betegek* peg-IFN+RBV kettős kezelésének időtartama 24 hét, az alábbi kivételekkel:

- Amennyiben a kezelés megkezdését megelőzően végzett PCR-vizsgálat alacsony kiinduló vírusszintet igazol (HCV-RNS ≤800 000 NE/ml) és a HCV-RNS 4 hét kezelés után nem mutatható ki, a G2-betegekben a kettős kezelés 16 hétre lerövidíthető.
- Amennyiben a HCV-RNS 4 hét peg-IFN+RBV kettős kezelés után kimutatható, a terápia meghosszabbítása indokolt 48 hétre.
- A kezelés során laboratóriumi monitorozás szükséges: az első 4 hétben kéthetente, majd legalább négyhetenként teljes vérkép; négyhetenként GPT/ALT, GOT/AST, szérumbilirubin; 12 hetenként szérumkreatinin, vércukor, TSH, húgysav.
- Mellékhatás miatt az RBV dóziscsökkentése 200 mg-os lépésekben javasolt [27–29].
- A két különböző peg-IFN egymással történő helyettesítése nem ajánlott.

4.2. DAA-t és IFN-t tartalmazó kezelések

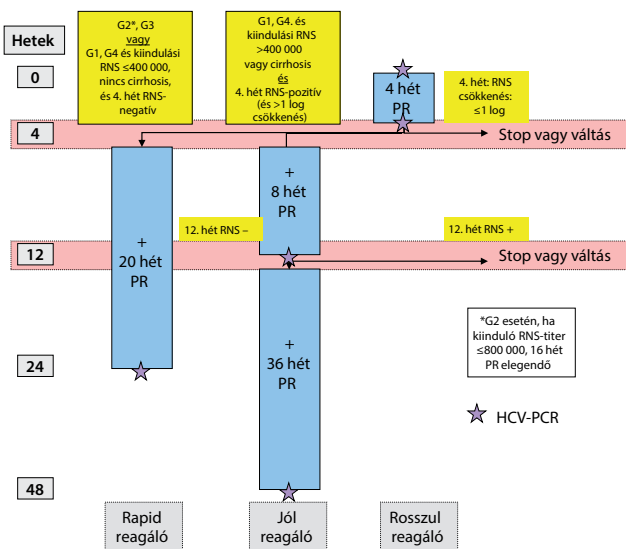
(2. táblázat)

- Csak abban az esetben alkalmazhatók, amennyiben ezt finanszírozási okok szükségessé teszik.
- A DAA-készítmények kizárólag kombinációkban alkalmazhatók.
- Amennyiben IFN-alapú vagy IFN-mentes DAA-kezelés során vírusáttörés gyanúja merül fel, soron kívüli HCV-RNS-vizsgálat szükséges. Vírusáttörés (gyógyszer-rezisztencia kialakulása) esetén a zajló DAA-kezelés (valamennyi készítmény) leállítandó (*stopszabály-X*).
- Több DAA számos gyógyszerrel és táplálékkiegészítővel kölcsönhatásba lép. Mivel a kölcsönhatásokra vonatkozó ismeretek folyamatosan bővülnek, ezért az alkalmazási előírások változását és az ismert kölcsönhatásokat feltüntető egyéb forrásokat (például: <http://www.hep-druginteractions.org>) folyamatosan figyelni szükséges.

2. táblázat | Az ajánlásban szereplő direkt hepatitis C-vírus ellen ható antivirális szerek (DAA) interferon alapú hármas kombinációi (pegilált interferon+ribavirin+DAA)

DAA	Genotípus	PCR ideje (hét, w): stopszabály	Időtartam	Megjegyzés
Boceprevir	G1	w8, w12, w24: RNS pozitív*	28–48	Lead-in = 4 hét
Simeprevir	G1, G4	w4: RNS ≥ 25 NE/ml w12, w24: RNS pozitív	24–48	Simeprevir csak 12 hétig
Sofosbuvir	G1, G3–G6	Nincs	12 (24)	Negatív prediktorok: 24 hét
Daclatasvir	G4	w4: RNS ≥ 1000NE/ml w12: RNS ≥ 25 NE/ml	24–48	Daclatasvir 24 hét, peg-IFN+RBV 24 vagy 48 hét

Korábban még nem kezelt (naïve), hepatitis C-vírus (HCV) fertőzött betegek: pegilált interferon+ribavirin (PR) kettős kezelése

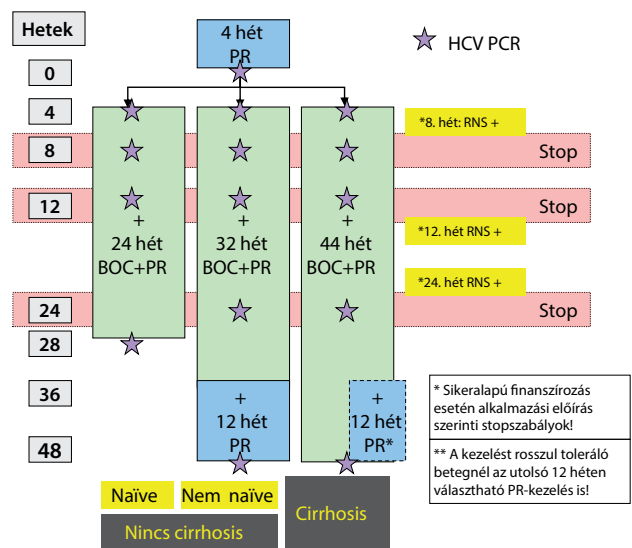


2. ábra

Korábban még nem kezelt (naïve), hepatitis C-vírus-fertőzött betegek pegilált interferon+ribavirin (PR) kettős kezelése

★ = HCV-PCR-vizsgálat időpontja; ≤400 000, >400 000, ≤800 000 = kiinduló vírus-titer, NE/ml egységben; Stop = kezeléskéllítási szabály; + = HCV-RNS detektálható (≥15 NE/ml); - = HCV-RNS nem detektálható (<15 NE/ml); log = HCV-RNS-titer változása log₁₀-értékben kifejezve; G1–G6 = HCV-genotípusok

Pegilált interferon+ribavirin+boceprevir (G1)

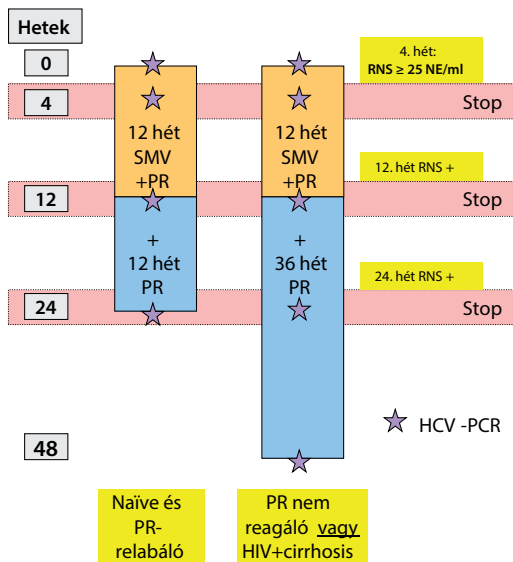


3. ábra

Korábban nem kezelt (naïve), illetve pegilált interferon+ribavirin (PR) kombinációval sikertelenül kezelt (nem naïve) hepatitis C-vírus (HCV) 1-es genotípusával fertőzött (G1) betegek boceprevir (BOC)+PR hármas kezelése

★ = HCV-PCR-vizsgálat időpontja; Stop = kezeléskéllítási szabály; + = HCV-RNS detektálható (≥15 NE/ml); - = HCV-RNS nem detektálható (<15 NE/ml); log = HCV-RNS-titer változása log₁₀-értékben kifejezve; csökk. = csökkenés

Pegilált interferon+ribavirin+simeprevir (G1, G4)

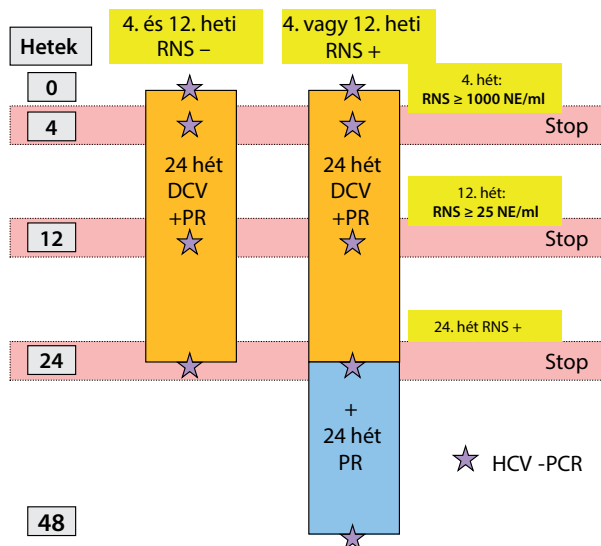


4. ábra

Korábban nem kezelt (naïve), illetve pegilált interferon+ribavirin (PR) kombinációval sikertelenül kezelt (nem naïve) hepatitis C-vírus (HCV) 1-es genotípusával fertőzött (G1) betegek simeprevir (SMV)+PR hármas kezelése

★ = HCV-PCR-vizsgálat időpontja; Stop = kezeléskéllítási szabály; + = HCV-RNS detektálható (≥15 NE/ml); - = HCV-RNS nem detektálható (<15 NE/ml); log = HCV-RNS-titer változása log₁₀-értékben kifejezve; HIV = human immunodeficiency vírus

Korábban nem kezelt (naïve), illetve pegilált interferon+ribavirin (PR) kombinációval sikertelenül kezelt (nem naïve) hepatitis C-vírus (HCV) 4-es genotípusával fertőzött (G4) betegek daclatasvir (DCV)+PR hármas kezelése



5. ábra

Korábban nem kezelt (naïve), illetve pegilált interferon+ribavirin (PR) kombinációval sikertelenül kezelt (nem naïve) hepatitis C-vírus 4-es genotípusával fertőzött (G4) betegek daclatasvir (DCV)+PR hármas kezelése

★ = HCV-PCR-vizsgálat időpontja; Stop = kezeléskéllítási szabály; + = HCV-RNS detektálható (≥15 NE/ml); - = HCV-RNS nem detektálható (<15 NE/ml)

4.2.1. Peg-IFN+RBV+PI hármas kezelések [7–9]

- Peg-IFN+RBV+PI hármas kezelés megkezdése 100 G/L alatti thrombocytaszám és 35 g/L albuminszint alatt a súlyos mellékhatások fokozott kockázata miatt csak kivételes esetben javasolható, ilyenkor valamelyik IFN-mentes kezelés részesítendő előnyben [30].
- Peg-IFN+RBV+DAA hármas kezeléskor a kétféle peg-IFN-készítmény (2a, illetve 2b) bármelyike alkalmazható, az alkalmazási előírásokban szereplő módon.
- Peg-IFN+RBV+DAA kezelés során laboratóriumi monitorozás szükséges: az első 16 hétben legalább kéthetente, majd négyhetente teljes vérkép; négyhetente GPT/ALT, GOT/AST, szérumbilirubin; 12 hetente szérumkreatinin, vércukor, TSH, húgysav.
- Mellékhatás esetén a DAA-k dózisa nem csökkenthető; a peg-IFN vagy az RBV dózisának csökkentése és/vagy a DAA teljes elhagyása, vagy mindhárom készítmény elhagyása mérlegelendő.
- A peg-IFN+RBV+PI hármas kezelések során gyakrabban és súlyosabb formában jelentkezik anaemia, ezért kerülendő az RBV túldozírozása. Anaemia kialakulásakor az RBV dózisa a kettős kezeléskor megszo-kottnál nagyobb mértékben (első lépcsőben 400–600 mg-mal is), és gyakoribb ellenőrzések mellett csökkentendő úgy, hogy a hemoglobintérték ne csökkenjen 80–100 g/l alá [27–29].
- Sikertelen peg-IFN+RBV+PI hármas kezelés után másik PI-t tartalmazó ismételt kezelés akkor mérlegelhető, ha a sikertelenség oka a DAA-készítmény gyógyszer-specifikus mellékhatása (például bőrkiütés, hányás) vagy az adherencia hiánya, és nem a vírusválasz elmaradása volt.

4.2.1.1. Peg-IFN+RBV+BOC: HCV G1-betegek (3. ábra) [8]

- *Stopszabályok boceprevirkezelés* során (mindegyik készítmény abbahagyandó):
 - *Stop-BOC08*: 8 hét kezelés után HCV-RNS kimutatható, vagy [31]
 - *stop-BOC12*: 12 hét kezelés után HCV-RNS kimutatható, vagy
 - *stop-BOC24*: 24 hét kezelés után vagy azt követően HCV-RNS kimutatható.
 - SVR-függő finanszírozás esetén a fentiek helyett az alkalmazási előírás szerinti stopszabályok érvényesek.
- Amennyiben stop-BOC08, stop-BOC12 vagy stop-BOC24 kritériuma nem áll fenn:
 - Minden cirrhotikus HCV G1-beteg esetében a 4 hetes peg-IFN+RBV *lead-in* kettős kezelés után további 44 hétig peg-IFN+RBV+BOC hármas kezelés végzendő. A teljes kezelési időtartam 48 hét. Amennyiben a beteg rosszul tolerálja a kezelést, fontolóra lehet venni az utolsó 12 hétben a peg-IFN+RBV+BOC hármas kezelés helyett peg-IFN+RBV kettős kezelés alkalmazását.

- *Naïve-nak minősülő nem cirrhotikus HCV G1-betegek* esetében a 4 hetes peg-IFN+RBV *lead-in* kettős kezelés után a kezelés 8. és 12. hetére HCV-RNS-negatív betegeknél további 24 hétig folytatandó a peg-IFN+RBV+BOC hármas kezelés. A teljes kezelési időtartam 28 hét.
- *Peg-IFN+RBV kettős kezeléssel meg nem gyógyult nem cirrhotikus HCV G1-betegek*nél 4 hetes peg-IFN+RBV *lead-in* kettős kezelés után további 32 hétig peg-IFN+RBV+BOC hármas kezelés, majd további 12 hétig peg-IFN+RBV kettős kezelés végzendő. A teljes kezelési időtartam 48 hét. (SVR-függő finanszírozás esetén az alkalmazási előírásnak megfelelő stopszabályok betartásával ugyanígy kezelendők a 8. héten HCV-RNS-pozitív nem cirrhotikus betegek is.)

4.2.1.2. Peg-IFN+RBV+SMV: HCV G1- vagy G4-betegek (4. ábra) [9]

- HCV G1a genotípussal fertőzött betegeknél peg-IFN+RBV+SMV kezelés csak az NS3 Q80K-polimorfizmus kizárása esetén ajánlható.
- Peg-IFN+RBV+SMV kezeléskor általában mindhárom készítmény a kezelés kezdetétől együtt alkalmazható, a kezelési hetek számolása minden esetben az SMV-kezelés megkezdésétől indul.
- *Stopszabályok* simeprevirkezelés során (mindegyik készítmény abbahagyandó):
 - *Stop-SMV04*: 4 hét kezelés után HCV-RNS ≥ 25 NE/ml.
 - *Stop-SMV12*: 12 hét kezelés után HCV-RNS kimutatható.
 - *Stop-SMV24*: 24 hét kezelés után HCV-RNS kimutatható (48 hetes kezelés esetén).
- *Stop-SMV04, stop-SMV12, stop-SMV24 kritériumok hiányában*:
 - A *naïve-nak minősülő*, valamint a *peg-IFN+RBV kezelés után relabáló* betegek az első 12 hétben peg-IFN+RBV+SMV hármas kezelést kapnak, majd (a HIV-társfertőzött cirrhotikus betegek kivételével) további 12 héten át peg-IFN+RBV kettős kezelés történik. A kezelés teljes időtartama 24 hét.
 - A *peg-IFN+RBV kettős kezelés során parciális reagáló, nullreagáló vagy ismeretlen típusú nem reagáló betegek* az első 12 hétben peg-IFN+RBV+SMV hármas kezelést kapnak, majd további 36 héten át peg-IFN+RBV kettős kezelés történik. Ugyanígy kezeljük a HIV-társfertőzött cirrhotikus betegeket is. A kezelés teljes időtartama 48 hét.

4.2.1.3. Peg-IFN+RBV+SOF: HCV G1-, G3–G6-genotípusú betegek [10]

- Peg-IFN+RBV+SOF hármas kezelés során mindhárom készítmény a kezelés kezdetétől együtt alkalmazandó, a terápia időtartama általában 12 hét. Megfontolandó a terápia időtartamának 12 héten túli, legfeljebb 24 hétre történő meghosszabbítása azoknál

a betegeknel, akiknel egy vagy több olyan tényező áll fenn, amely a korábbiakban az IFN-alapú terápiákkal szembeni alacsonyabb válaszarányokkal járt együtt (például előrehaladott fibrosis/cirrhosis, magas kiindulási víruskoncentráció, fekete rassz, IL28B nem CC genotípus, a terápiás válasz teljes hiánya a korábbi peg-IFN+RBV terápiára).

- Korábban IFN-alapú kezeléssel sikertelenül kezelt HCV G1-betegekre vonatkozóan nincsenek adatok a peg-IFN+RBV+SOF kombináció alkalmazásáról.
- Peg-IFN+RBV+SOF kezelés során stopszabály nincsen, ezért a kezelés alatt a HCV-RNS követése nem szükséges.

4.2.1.4. Peg-IFN+RBV+DCV: G4-betegek (5. ábra) [11]

- Stopszabályok *peg-IFN+RBV+DCV* kezelés során (valamennyi készítmény leállítandó):
 - *Stop-DCV04*: 4 hét kezelés után HCV-RNS ≥ 1000 NE/ml.
 - *Stop-DCV12*: 12 hét kezelés után HCV-RNS ≥ 25 NE/ml.
 - *Stop-DCV24*: 24 hét kezelés után HCV-RNS \geq kimutatható.
- *G4-fertőzött betegekben* stopszabályok hiányában, amennyiben a HCV-RNS a 4. vagy 12. hét egyikén sem mutatható ki, a *peg-IFN+RBV+DCV* kezelés időtartama 24 hét; amennyiben a 4. vagy 12. hét bármelyikén a HCV-RNS kimutatható, további 24 hetes *peg-IFN+RBV* kezelés szükséges.

4.3. IFN-mentes kezelések (3. táblázat)

- Az ajánlás közzétételekor IFN-mentes terápiára jogosultság hazai kritériumait a kiemelt ajánlások *A16. és A17. pontja* írja le.

- *Amennyiben a finanszírozási lehetőségek azt nem korlátozzák, valamennyi HCV-fertőzött beteg kezelése IFN-mentes kombinációval végzendő.*
- Egyes DAA-kombinációk esetén a kezelés előtti rezisztenciaasszociált variánsok előfordulásának vizsgálata indokolt (lásd a kombinációk leírásánál).
- A BOC/TEL/SIM terápiával sikertelenül kezelt betegeknel elsődlegesen a SOF+LDV+RBV vagy – elérhetőségüktől függően – a grazoprevir+elbasvir kombináció javasolt. A BOC/TEL terápiával egy évnél régebben kezeltéknel a 2015. április 11-én elfogadott ABT3D+RBV kezelés akkor mérlegelhető, ha ennek költsége lényegesen alacsonyabb az elsődlegesen javasolt kezelésekenél.
- RBV bármely IFN-mentes séma mellé rendelhető, amennyiben több olyan tényező áll fenn, ami kedvezőtlen kezelési esélyt jelenthet (például cirrhosis, korábbi nullreagáló, immunuszpresszív kezelésben részesülő beteg, korábbi DAA-kezelés).

4.3.1. SOF+RBV: HCV G2 vagy G3 genotípussal fertőzött betegek [10]

- HCV G2 esetén a SOF+RBV kezelés időtartama 12 hét. Megfontolandó a terápia időtartamának 12 héten túli, legfeljebb 24 hétre történő meghosszabbítása azoknál a betegeknel, akiknel több olyan tényező áll fenn, amely a korábbiakban az interferonalapú terápiákkal szembeni alacsonyabb válaszarányokkal járt együtt (például előrehaladott fibrosis/cirrhosis, magas kiindulási víruskoncentráció, fekete rassz, IL28B, nem CC genotípus, a terápiás válasz teljes hiánya a korábbi pegilált interferon-alfa- és ribavirin-terápiára).

3. táblázat | Az ajánlásban szereplő direkt hepatitis C-vírus ellen ható szerek (DAA) interferonmentes kombinációi

DAA	Genotípus	Időtartam	Megjegyzés
SOF+RBV	G2 (G3)	12 (24)	Negatív prediktorok vagy G3: 24 hét
SOF+SMV±RBV	G1, G4	12	Negatív prediktorok vagy G1a: +RBV
SOF+LDV±RBV	G1, G3, G4	8–12 (24)	Korábban kezelt és cirrhosis: +RBV (vagy 24 hét) G3: +RBV, 24 hét
SOF+DCV±RBV	G1, G3, G4	12 (24)	A 24 hetes kezelés költséges lehet
Paritaprevir/ritonavir+ombitasvir+dasabuvir±RBV (ABT3D)	G1	12–24	G1a vagy cirrhosis: +RBV G1a és peg-IFN+RBV nullreagáló: +RBV, 24 hét
Paritaprevir/ritonavir+ombitasvir+RBV (ABT2D)	G4	12–24	Nincs adat cirrhosisos és/vagy korábbi peg-IFN+RBV kezelésre nem reagálóknál
DCV+ASV*	G1b	24	NS5A L31- vagy Y93-polimorfizmus esetén nem javasolt
DCV+SMV±RBV*	G1b	12–24	peg-IFN+RBV nem reagáló: +RBV, 24 hét
Grazoprevir+elbasvir*	G1, G4, G6	8–12	Alkalmazási előírás szerint
Grazoprevir+elbasvir+SOF*	G3	8–12	Alkalmazási előírás szerint

*EMA által nem törzskönyvezett szer vagy indikáció.

- HCV G3 esetén a SOF+RBV kezelés hossza 24 hét. Korábbi pegilált interferon-alfa- és ribavirin-terápiára nem reagáló cirrhoticus betegeknél a kezelési eredmények szerények, így ez a kezelési mód csak egyéb alternatíva hiányában javasolható.
- SOF+RBV kombinációval végzett kezelés során nincsen stopszabály, ezért a HCV-RNS-szint monitorozása nem szükséges.

4.3.2. SOF+SMV±RBV: HCV G1 vagy G4 genotípussal fertőzött betegek [9, 10]

- *Naïve-nak minősülő* és korábbi *peg-IFN+RBV kettős kezeléssel sikertelenül kezelt* betegeknél a kezelés időtartama egyaránt 12 hét. HCV G1-fertőzött betegekben RBV nem szükséges, de HCV G1a vagy kedvezőtlen prediktorok (beleértve a *peg-IFN+RBV* kezelésre nullreagáló betegeket) esetén adása indokolt lehet.
- *Peg-IFN+RBV+PI kezelés során meg nem gyógyult* betegeknél a SOF+SMV±RBV kezelés hatékonysága a PI-rezisztencia miatt további vizsgálatokat igényel.

4.3.3. SOF+LDV±RBV: HCV G1, G3 vagy G4 genotípussal fertőzött betegek [12]

- A ledipasvir (LDV) a sofosbuvirral fix dózisú kombinációban törzskönyvezett készítmény.
- Cirrhotisban nem szenvedő G1- vagy G4-fertőzött betegeknél a kezelés időtartama 12 hét.
 - 8 hetes kezelés javasolt G1 genotípusú vírussal fertőzött, korábban nem kezelt olyan betegeknél, akiknél 6 millió NE/ml alatti a kiinduló vírusszám (kivéve szervtranszplantáción átesetteket).
- Kompenzált vagy dekompenzált cirrhotisban szenvedő G1- vagy G4-fertőzött betegeknél a kezelés kiegészítése szükséges RBV-vel. A kezelés időtartama 12 hét.
 - Korábbi kezelésre meg nem gyógyult cirrhotis betegeknél ribavirin-ellenjavallat esetén a kezelési idő 24 hét.
- HCV G3 genotípussal fertőzött cirrhotisban szenvedő és/vagy olyan betegeknél, akiknél a korábbi kezelés sikertelen volt, a kezelés RBV-vel egészítendő ki. A kezelés időtartama 24 hét.
- Súlyos vesekárosodásban (becsült glomeruláris filtrációs ráta [eGFR] <30 ml/perc/1,73 m²) vagy hemodialízisre szoruló, végstádiumú vesebetegségben (endstage renal disease – ESRD) szenvedő betegeknél a ledipasvir/sofosbuvir biztonságosságát nem vizsgálták.

- SOF+LDV kombinációval végzett kezelés során nincsen stopszabály, ezért a HCV-RNS-szint monitorozása nem szükséges.

4.3.4. SOF+DCV±RBV: HCV G1, G3 vagy G4 genotípussal fertőzött betegek [11]

- HCV G1- vagy G4-fertőzött *nem cirrhotis* betegeknél a SOF+DCV kezelés időtartama 12 hét, kompenzált *cirrhotis* betegeknél 24 hét. Korábbi *peg-IFN+RBV+PI* kezelésre nem reagáló betegeknél a kezelés időtartamának meghosszabbítása mérlegelendő 24 hétre. RBV együttes adása nem szükséges. A 24 hetes kezelés alkalmazhatósága a költség/SVR érték függvénye.
- G3 kompenzált cirrhotis és/vagy korábban PI-kezelésben részesült betegek esetében 24 hetes SOF+DCV+RBV kezelés bizonyult kellően hatékonynak, alkalmazhatósága a költség/SVR érték függvénye.
- SOF+DCV kombinációval végzett kezelés során nincsen stopszabály, ezért a HCV-RNS-szint monitorozása nem szükséges.

4.3.5. ABT3D/ABT2D (paritaprevir/ritonavir+ombitasvir±dasabuvir±RBV): HCV G1 vagy G4 genotípussal fertőzött betegek [14, 15]

- ABT3D-kombináció javasolt *RBV adása nélkül* a HCV G1b genotípussal fertőzött *nem cirrhotis* betegeknél. A kezelés időtartama 12 hét [32].
- ABT3D+RBV kombináció javasolt a HCV G1b genotípussal fertőzött *cirrhotis* betegeknél. A kezelés időtartama 12 hét.
- ABT3D+RBV kombináció javasolt a HCV G1a genotípussal vagy ismeretlen G1 szubtypussal, vagy G1a+G1b szubtypussal fertőzött betegeknél. A kezelés időtartama 12 hét, korábbi *peg-IFN+RBV* kezelésre nullreagáló cirrhotis betegeknél 24 hét.
- Paritaprevir/ritonavir+ombitasvir (ABT2D)+RBV kombináció javasolt HCV G4 genotípussal fertőzött, korábban nem kezelt, *nem cirrhotis* betegek kezelésére. A kezelés időtartama cirrhotis nélkül 12 hét, kompenzált cirrhotis betegeknél 24 hét. Korábbi IFN-kezelésre nem reagáló betegek kezelésére vonatkozóan nincsen elfogadott kezelési ajánlás.
- A *peg-IFN+RBV+PI* terápiával egy évnél régebben sikertelenül kezelt betegeknél a 2015. április 11-én elfogadott ABT3D+RBV kezelési lehetőség hatályát veszíti [33–35].
- Az ABT3D/ABT2D kombinációval végzett kezelés során nincsen stopszabály, ezért a HCV-RNS-szint monitorozása nem szükséges.

4.3.6. DCV+ASV: HCV G1b genotípussal fertőzött betegek [11, 13, 33, 34]

- Az *asunaprevir* (ASV) jelenleg csak Japánban törzskönyvezett készítmény, az Európai Unióban (még) nem.
- DCV+ASV kombinációs kezelés G1b genotípusban előnyösnek bizonyult.
- A HCV G1b szubtypussal fertőzötteknél a kezelés megkezdése előtt az NS5A-L31 és NS5A-Y93 polimorfizmus vizsgálata szakmailag indokolt, a kezelés előtt rezisztenciaasszociált variánssal fertőzött betegeknél a DCV+ASV kombináció nem javasolt.
- DCV+ASV kombinációs kezelés időtartama *naïve-nak minősülő, valamint a korábban peg-IFN+RBV terápiával sikertelenül kezelt HCV G1b*-betegekben 24 hét, beleértve az IFN-t nem toleráló betegeket és/vagy akiknél az IFN ellenjavallt.
- DCV+ASV kombinációs kezelés során RBV adása nem szükséges.

4.3.7. DCV+SMV±RBV: HCV G1b genotípussal fertőzött betegek [35]

- DCV+SMV±RBV kombinációs kezelés G1b genotípusban előnyösnek bizonyult.
- A kezelés megkezdése előtt az NS5A-L31 és NS5A-Y93 polimorfizmus vizsgálata szakmailag indokolt, a kezelés előtt rezisztenciaasszociált variánssal fertőzött betegeknél a DCV+SMV±RBV kombináció nem javasolt.
- *Naïve-nak minősülő G1b-betegek* kezelésének időtartama 12 hét, RBV együttes adása nem szükséges.
- *Peg-IFN+RBV kezelésre nem reagáló* betegek kezelésének időtartama 24 hét, RBV együttes adása szükséges.

4.3.8. Grazoprevir+elbasvir: HCV G1-, G4-, G6-betegek [16–20]

- Törzskönyvezése után a grazoprevir+elbasvir kombináció G1-, G4-, G6-betegeknél RBV nélkül, a kihirdetésre kerülő alkalmazási előírás szerint alkalmazható, beleértve a BOC/TEL/SIM kezeléssel sikertelenül kezeltet, a kompenzált májcirrhotikus betegeket, a HIV-társfertőzötteket, a végstádiumú vesebetegeket és dializáltakat is.

4.3.9. Grazoprevir+elbasvir+sofosbuvir: HCV G3-betegek [36]

- Törzskönyvezése után a grazoprevir+elbasvir+sofosbuvir kombináció G3-betegeknél RBV nélkül, a kihirdetésre kerülő alkalmazási előírás szerint, a költséghatékonysági szempontok figyelembevételével al-

kalmazható, beleértve a kompenzált májcirrhotikus betegeket, a HIV-társfertőzötteket, a végstádiumú vesebetegeket és dializáltakat is.

4.4. Speciális betegcsoportok

4.4.1. HCV korai kezelése

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

4.4.2. HCV-fertőzött várandósok és kismamák [37, 38]

- 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.

4.4.3. Gyermekek [39–44]

- A gyermekkori HCV-fertőzés diagnosztikájára és kezelésére vonatkozóan 2012-ben nemzetközi ajánlás jelent meg. Hároméves kor felett gyermekgyógyász és hepatológus együttes javaslata alapján 48 hetes peg-IFN+RBV kettős kezelés javasolható. Dozírozás az alkalmazási előírás szerint. Gyermekek proteázgátlókkal (PI) történő kezeléséről nincs tapasztalat.

4.4.4. Extrahepaticus manifesztációk [45, 46]

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

4.4.5. Pozitív addiktológiai anamnézisű és pszichiátriai betegek [47, 48]

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

4.4.6. HCV-HBV társfertőzés

- A HCV kezelése alatt a HBV-infekció fellángolhat, emiatt 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 [49].

4.4.7. HIV-HCV társfertőzés [50–54]

- A peg-IFN+RBV (1000 vagy 1200 mg) kezelést minden genotípus esetén a HCV-monoinfekciónak megfelelő kezelési stratégiával, de a cirrhotikusokhoz hasonlóan minden esetben 48 hétig (korai kezeléskor 24 hétig) végezzük. Aktív retrovirális kezelés, illetve <200/μl CD4 sejt szám esetén fokozott ellenőrzés indokolt a tejsavacidosis, illetve a cytopenia lehetősége miatt [5, 6].
- IFN-mentes kezelés a HIV-társfertőzés nélküli HCV-nek megfelelően végezhető [10, 12, 14, 15, 19].
- DAA-készítmények alkalmazásakor a gyógyszerkölcshatásokra fokozott figyelmet kell fordítani [55, 56].

4.4.8. Haemoglobinopathiák

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

4.4.9. Krónikus veseelégtelenség [57–61]

- Krónikus vesebetegeknél a kezelési mód megválasztása a szérumkreatinin-szinttől és/vagy a kreatinin-

clearance-tól és/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- és/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 biztonságosan 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 – amennyiben 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. Az előző pontban leírt készítmények jönnek szóba, de a peg-IFN-alfa-2b és SOF+LDV kombináció nem ajánlható.

4.4.10. Szervtranszplantáció (kivéve májátültetés)

- Szervtranszplantáció (kivéve májátültetés) után az IFN-kezelés ellenjavallt, csak IFN-mentes kombináció adása javasolható; a kezelés mindenképpen indokolt és prioritást élvez.
- Az esetleges 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.

4.4.11. Cirrhotikus betegek

- Kompenzált májcirrhotikus betegek a korábban felsorolt kombinációk bármelyikével kezelhetők (lásd ott).
- Child–Pugh B vagy C stádiumú dekompenzált HCV-cirrhotikus betegek kezelése prioritást élvez, csak IFN-mentes kombinációval végezhető [62]:
 - HCV G1-fertőzött betegeknél 12 hetes SOF+LDV+RBV kezelés javasolt.
 - Ribavirin-ellenjavallat esetén 24 hetes SOF+LDV kezelés a költség/SVR érték figyelembevételével ajánlható.
- Child–Pugh C stádiumú HCV-cirrhotikus beteg antivirális kezelése egyénileg mérlegelendő.

4.4.12. Hepatocellularis carcinoma

- Májrak sikeres kezelése után onkológus, onkoteam véleménye alapján tumormentessé vált betegeknél, valamint HCC miatt májátültetésre váró betegeknél a HCV kezelése indokolt és prioritást élvez [63].
- Ezek a betegek IFN-mentes kezelésre jogosultak (abban az esetben is, amennyiben az interferonkezelés egyébként nem ellenjavallt).

4.4.13. Vérzékeny betegek

- Örökletes súlyos véralvadási zavarban szenvedő betegek számára subcutan injekció adása veszélyt jelenthet, ezért IFN-mentes kezelésre kérvény nyújtható be (abban az esetben is, amennyiben az interferonkezelésnek más ellenjavallta nincsen).

4.4.13. Májtranszplantáció [64–69]

4.4.13.1. Májtranszplantációs várólistán lévő betegek

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

4.4.13.2. Májtranszplantáció utáni HCV-rekurrencia kezelése

- Májtranszplantált betegekben kialakuló új vagy rekuráló HCV-fertőzés a rejekeció lehetőségének kizárását követően korán kezelendő. A kezelés fokozott ellenőrzés mellett történhet, lehetőség szerint a transzplantációt végző intézet irányítása mellett.
- Az IFN-alapú kezeléseknél elérhető alacsony SVR-arány és a mellékhatások miatt IFN-mentes kezelés indokolt. A DAA-készítmények potenciális interakciói fokozott figyelmet igényelhetnek.

4.4.13.3. Máj- és vesetranszplantáció anti-HCV-pozitív donorral

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

5. ANTIVIRÁLIS KEZELÉS UTÁNI GONDOZÁS

- Az antivirális kezelés utáni gondozás (továbbiakban gondozás) a szakellátás irányításával háziiorvosi ellátásban is végezhető.
- A gondozás a hepatitis C-vírus-fertőzött betegek specifikus gondozási feladatait jelenti, az okozott krónikus májbetegség általános ellátása más szakmai ajánlások szerint végzendő.
- Hepatológiai kontroll a szakellátást végző kezelőorvos megítélése szerinti gyakorisággal és esetekben, vagy a háziorvos kérésére szakellátást, esetleg intézeti felvételt igénylő állapotromlás (például dekompenzált májcirrhosis), vagy HCC-gyanú esetén szükséges.

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

- A hematológiai paraméterek és az egyéb iatrogén mellékhatások (például autoimmun thyreoiditis) rendeződéséig a szakellátást végző kezelőorvos megítélése szerinti gyakorisággal javasolt.
- Gócos májelváltozás (HCC) megjelenésének korai felismerésére évente (cirrhosis esetén félévente) hasi ultrahangvizsgálat javasolt [26].
- A tartós vírusválaszt mutató betegekben a HCV-RNS későbbi követése nem szükséges, relapsus gyanúja esetén (emelkedett GPT/ALT) lehet indokolt újabb HCV-RNS-vizsgálat.
- Háziiorvosi gondozásba irányítás a fenti javaslatokkal.

5.2. Követés sikertelen kezelés után

- Hathavonta májenzimek, vércép és a máj szintetikus funkcióját ellenőrző laboratóriumi vizsgálatok javasoltak.
- A fibrosis követésére évenként tranziens elasztográfia (FibroScan) vagy más, a korai stádiumok megfelelő differenciálására is alkalmas, validált, nem invazív fibrosisvizsgáló módszer javasolható.
- Gócos májelváltozás (HCC) megjelenésének korai felismerésére évente (cirrhosis esetén félévente) hasi ultrahangvizsgálat javasolt.
- Amennyiben az elasztográfia, illetve a hasi UH portalis hypertensio gyanúját veti fel, nyelőcsővarixok megítélésére gasztroszkópia javasolt. Nyelőcső-varicositas esetén az endoszkópos vizsgálatot évenként ismételni indokolt.
- Új, bizonyítottan hatékonyabb készítmény(ek), kombináci(ó)k elérhetővé válása esetén a korábbi kezeléssel tartós vírusmentességet el nem érő betegek

számára ismételt kezelés mérlegelése vagy – amennyiben ilyen elérhető – klinikai vizsgálatba történő bevonásuk indokolt.

- Víruszám-meghatározás csak esetleges ismételt kezelés előtt közvetlenül szükséges.

6. SZAKMAI PRIORITÁSOK, JAVASLATOK A TÁMOGATÁSI RENDSZER KIALAKÍTÁSÁHOZ

6.1. Betegérdekek és szakmai prioritások

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

- A lehető legnagyobb számú HCV-fertőzött beteg megtalálása.
- A zárt keret észszerű felhasználásával a lehető legnagyobb számú beteg meggyógyítása.
- A legsúlyosabb állapotú betegek mielőbbi meggyógyítása.
- Minden korábban nem kezelt, arra alkalmas beteg számára legalább egy IFN-alapú kezeléssel gyógyulási esély biztosítása.
- Az évenként újonnan megfertőzötteknél nagyobb számú beteg meggyógyításával a fertőzöttek számának csökkentése.
- Átlátható, egyenlő elbíráláson alapuló ellátási rend kialakítása.

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

6.2. Javaslatok a támogatási rendszer kialakításához

- a) Az egyes betegcsoportokban (beleértve a naïve-nak minősülő betegeket) a kezelési alternatívákat az SVR eléréséhez szükséges átlagos gyógyszerköltségek (költséghatékonyság: költség/SVR) határozzák meg.
- i. A költség/SVR számításkor figyelembe kell venni az adott betegcsoportban a várható gyógyhajlalmot, a stopszabályok alá eső betegek várható arányát, illetve az addig felhasznált és a várhatóan felhasználásra nem kerülő készítmények költségét, a válaszfüggő kezelés lehetőségét és arányát, valamint – amennyiben a várható SVR-arány <90% – a sikertelen kezeléseket követő további kezelések

várható költségvonzatát. Egyéb költségekkel nem szükséges számolni.

- ii. Outcome alapú finanszírozás esetén csak a meggyógyult betegeknél felhasznált gyógyszerek ára, és – amennyiben a várható SVR-arány <90% – a sikertelen kezeléseket követő további kezelések várható költségvonzata számítandó be a költség/SVR kalkulációba.
- b) Azonos költséghatékonyságúnak tekintendők minden olyan 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 részesítendőek előnyben, ez további 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 az OEP-pel együttműködve állapítja meg és a www.hepreg.hu honlapon teszi közzé. A finanszírozási mellékletben nem szereplő, szakmailag indokolható kezelések társfinanszírozással végezhetőek.
- f) Az IFN-mentes terápiára jogosultság jelenlegi hazai kritériumait teljesítő betegek (A16. és A17. kiemelt ajánlás) terápiájának finanszírozása (a jelenlegi árviszonyok mellett, a DAA-készítmények árának csökkenéséig) külön keretből és külön Prioritási Index alapján javasolt.

KÖVETKEZTETÉSEK

Az IFN-mentes kombinációk minden betegcsoportban hatékonyabbnak bizonyultak az IFN-alapú kezeléseknél, kevesebb mellékhatást okoznak, nem befolyásolják a betegek életminőségét, munkavégző képességét, és legtöbbször a terápia időtartama is lényegesen rövidebb. Az igen hatékony, a jelenlegi készítményekhez képest jelentéktelen mellékhatásokkal járó IFN-mentes kombinációk várhatóan rövid időn belül átveszik a jelenlegi, IFN-alapú kezelések helyét a CHC kezelésében – legalábbis akkor, ha ezt az áruk lehetővé teszi. Ezt tükrözik a közelmúltban megjelent nemzetközi ajánlások [21–23]. Ugyanakkor a HCV rövid távú teljes eradikálásához hatékony szűrési stratégia bevezetése is szükséges [23, 70–72].

Bár az új készítmények ára többnyire magas, nem elhanyagolható, hogy az IFN-mentes kezeléseket mellett kevesebb orvosi megjelenés, laborkémiái vizsgálat, HCV-RNS-meghatározás, hospitalizáció, szupportáció (például transzfúzió) szükséges, ritkábbak a mellékhatások és szövődmények (vérszegénység, infekció, dekompenzáció). Mindezek miatt jelentősen csökkennek a járulékos egészségügyi költségek.

Elsősorban betegérdekek alapján a szakma javaslata a finanszírozó felé olyan finanszírozási rend meghatározása, amely a lehető legtöbb – optimálisan valamennyi – beteg IFN-mentes kezelését biztosítja. Ehhez a kedvező gyógyszerárak elérésén és ezt támogató finanszírozási technika kialakításán túl – a konszenzuspanel véleménye szerint – 2016-ban az előző évi keret megnövelése elengedhetetlen. Ez különösen fontos volna az IFN-alapú kezelésre alkalmatlan vagy arra nem reagáló betegek magas száma miatt, akiknek jelentős része előrehaladott stádiumú májbeteg, és az IFN-mentes kezelések megjelenésével mód volna gyógyulásukra.

IRODALOM

- [1] Barna, T. K., Ozsvár, Z., Szendrői, V., et al.: Hepatitis C virus antibody in the serum of blood donors. [Hepatitis C-vírus ellenanyag előfordulása vérédonorok szérumban.] Orv. Hetil., 1996, 137(10), 507–511. [Hungarian]
- [2] Gervain, J., Simon, G. Jr., Papp, I., et al.: Analysing the type and subtype of hepatitis virus C of chronic viral hepatitis patients in Hungary. [A magyarországi krónikus C vírushepatitises betegek vírustípus- és szubtypus-meghatározása.] Orv. Hetil., 2001, 142(25), 1315–1319. [Hungarian]
- [3] Van der Meer, A. J., Veldt, B. J., Feld, J. J., et al.: Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. JAMA, 2012, 308(24), 2584–2593.
- [4] Makara, M., Horváth, G., Szalay, F., et al.: Organizational characteristics of treatment for chronic hepatitis in Hungary: Hepatitis Registry and Priority Index. [A krónikus vírushepatitisek hazai ellátási rendszerének sajátosságai: Hepatitis Regiszter és a Prioritási Index.] Orv. Hetil., 2013, 154(29), 1151–1155. [Hungarian]
- [5] European Medicines Agency: Pegasys. Instructions for use. [Pegasys. Alkalmazási előírás.] 12/12/2014. http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000395/WC500039195.pdf [Hungarian]
- [6] European Medicines Agency: PegIntron. Instructions for use. [PegIntron alkalmazási előírás.] 11/06/2014. http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000280/WC500039388.pdf [Hungarian]
- [7] European Medicines Agency: Incivo. Instructions for use. [Incivo alkalmazási előírás.] 13/08/2015. http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002313/WC500115529.pdf [Hungarian]
- [8] European Medicines Agency: Victrelis. Instructions for use. [Victrelis alkalmazási előírás.] 09/03/2015. http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002332/WC500109786.pdf [Hungarian]
- [9] European Medicines Agency: Olysio. Instructions for use. [Olysio. Alkalmazási előírás.] 25/09/2015. http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002777/WC500167867.pdf [Hungarian]
- [10] European Medicines Agency: Sovaldi. Instructions for use. [Sovaldi. Alkalmazási előírás.] 21/09/2015. http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf [Hungarian]
- [11] European Medicines Agency: Daklinza. Instructions for use. [Daklinza. Alkalmazási előírás.] 17/09/2015. http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003768/WC500172848.pdf [Hungarian]
- [12] European Medicines Agency: Harvoni. Instructions for use. [Harvoni. Alkalmazási előírás.] 24/07/2015. http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003850/WC500177995.pdf [Hungarian]
- [13] Bristol-Myers Squibb: Japan approves first all-oral, interferon- and ribavirin-free hepatitis C treatment, Daklinza® (daclatasvir) and Sunvepra® (asunaprevir) dual regimen. Press release. 07/07/2014. news.bms.com/press-release/japan-approves-first-all-oral-interferon-and-ribavirin-free-hepatitis-c-treatment-dakl
- [14] European Medicines Agency: Vieckirax. Instructions for use. [Vieckirax. Alkalmazási előírás.] 28/09/2015. http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003839/WC500183997.pdf [Hungarian]
- [15] European Medicines Agency: Exviera. Instructions for use. [Exviera. Alkalmazási előírás.] 30/09/2015 http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003837/WC500182233.pdf [Hungarian]
- [16] Buti, M., Gordon, S. C., Zuckerman, E., et al.: Grazoprevir, elbasvir, and ribavirin for chronic hepatitis C virus genotype 1 infection after failure of pegylated interferon and ribavirin with an earlier-generation protease inhibitor: Final 24-week results from C-SALVAGE. Clin. Infect. Dis., 2015 Sep 14. pii: civ722. [Epub ahead of print]
- [17] Forns, X., Gordon, S. C., Zuckerman, E., et al.: Grazoprevir and elbasvir plus ribavirin for chronic HCV genotype-1 infection after failure of combination therapy containing a direct-acting antiviral agent. J. Hepatol., 2015, 63(3), 564–572.
- [18] Lawitz, E., Gane, E., Pearlman, B., et al.: Efficacy and safety of 12 weeks versus 18 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin for hepatitis C virus genotype 1 infection in previously untreated patients with cirrhosis and patients with previous null response with or without cirrhosis (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial. Lancet, 2015, 385(9973), 1075–1086. Erratum in: Lancet, 2015, 385(9973), 1074.
- [19] Sulkowski, M., Hezode, C., Gerstoft, J., et al.: Efficacy and safety of 8 weeks versus 12 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1 mono-infection and HIV/hepatitis C virus co-infection (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial. Lancet, 2015, 385(9973), 1087–1097.
- [20] Zeuzem, S., Ghalib, R., Reddy, K. R., et al.: Grazoprevir-elbasvir combination therapy for treatment-naive cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C virus genotype 1, 4, or 6 infection: a randomized trial. Ann. Intern. Med., 2015, 163(1), 1–13.
- [21] European Association for the Study of the Liver: EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2015. J. Hepatol., 2015, 63(1), 199–236.
- [22] American Association for the Study of Liver Diseases/Infectious Diseases Society of America: Hepatitis C guidance: AASLD-IDS recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. Hepatology, 2015, 62(3), 932–954.
- [23] World Health Organization: Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. 19/04/2014. <http://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-c-guidelines/en/>
- [24] Hunyady, B., Gervain, J., Horváth, G., et al.: Diagnosis, treatment, and follow-up of hepatitis C virus related liver disease. Hungarian national consensus guideline [Hepatitis C-vírus-fertőzés: diagnosztika, antivirális terápia, kezelés utáni gondozás. Magyar konszenzusajánlás.] Orv. Hetil., 2015, 156(Suppl. 1), 3–24. [Hungarian]

- [25] *Ministry of Human Resources*: Financing procedure for the diagnosis and treatment of chronic hepatitis caused by hepatitis C virus. Supplement 5 to decree 38/2015 (VIII. 17.) of EMMI and Supplement 17 of decree 31/2010 of EüM. (V. 13.). [*Emberi Erőforrások Minisztériuma*: A hepatitis C vírus okozta krónikus májgyulladás diagnosztikájának és kezelésének finanszírozási eljárásrendje. 5. melléklet a 38/2015. (VIII. 17.) EMMI rendelethez és 17. melléklet a 31/2010. (V. 13.) EüM rendelethez. Magyar Közlöny, 2015, 117, 18862–18894. <http://www.kozlonyok.hu/nkonline/MKPDEF/hiteles/MK15117.pdf> [Hungarian]]
- [26] *European Association for the Study of the Liver, European Organization for Research and Treatment of Cancer*: ASL–EORTC clinical practice guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.*, 2012, 56(4), 908–943.
- [27] *Poordad, F., Lawitz, E., Reddy, K. R., et al.*: Effects of ribavirin dose reduction vs erythropoietin for boceprevir-related anemia in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection – a randomized trial. *Gastroenterology*, 2013, 145(5), 1035–1044.
- [28] *Sulkowski, M. S., Cooper, C., Hunyady, B., et al.*: Management of adverse effects of Peg-IFN and ribavirin therapy for hepatitis C. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2011, 8(4), 212–223.
- [29] *Hunyady, B., Kovács, B., Battyáni, Z.*: Side-effects of pegylated interferon plus ribavirin therapy with or without protease inhibitor direct acting antiviral agents during treatment of chronic hepatitis C virus infection. [A krónikus hepatitis C-vírus-fertőzés hagyományos pegilált interferon-ribavirin és proteázgátló direkt antivirális hatású szerekkel kiegészített kezelésének mellékhatásai.] *Orv. Hetil.*, 2011, 152(50), 1997–2009. [Hungarian]
- [30] *Hézode, C., Fontaine, H., Dorival, C., et al.*: Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV-cirrhosis in a multicentre cohort of the French Early Access Programme (ANRS CO20-CUPIC) – NCT01514890. *J. Hepatol.*, 2013, 59(3), 434–441.
- [31] *Bruno, S., Bollani, S., Zignego, A. L., et al.*: Undetectable HCV-RNA at treatment-week 8 results in high-sustained virological response in HCV G1 treatment-experienced patients with advanced liver disease: the International Italian/Spanish Boceprevir/Peginterferon/Ribavirin Name Patients Program. *J. Viral. Hepat.*, 2015, 22(5), 469–480.
- [32] *Feld, J. J., Moreno, C., Trinh, R., et al.*: Sustained virologic response of 100% in HCV genotype 1b patients with cirrhosis receiving ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir for 12 weeks. *J. Hepatol.*, 2015 Oct 14. pii: S0168-8278(15)00676-5. [Epub ahead of print]
- [33] *Chayama, K., Takahashi, S., Toyota, J., et al.*: Dual therapy with the nonstructural protein 5A inhibitor, daclatasvir, and the nonstructural protein 3 protease inhibitor, asunaprevir, in hepatitis C virus genotype 1b-infected null responders. *Hepatology*, 2012, 55(3), 742–748.
- [34] *Manns, M., Pol, S., Jacobson, I. M., et al.*: All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study. *Lancet*, 2014, 384(9954), 1597–1605.
- [35] *Zeuzem, S., Hezode, C., Bronowicki, J. P., et al.*: Daclatasvir in combination with simeprevir with or without ribavirin for hepatitis C genotype 1 viral infection. *CROI*, 2014, Boston, 03 March 2014. Abstract 28LB.
- [36] *Poordad, F., Lawitz, E., Gutierrez, J. A., et al.*: C-SWIFT: grazoprevir/elbasvir+sofosbuvir in cirrhotic and noncirrhotic, treatment-naïve patients with hepatitis C virus genotype 1 infection, for durations of 4, 6 or 8 weeks and genotype 3 infection for durations of 8 or 12 weeks. *J. Hepatol.*, 2015, 62(Suppl.), S192. (Abstract)
- [37] *Mast, E. E., Hwang, L. Y., Seto, D. S., et al.*: Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy. *J. Infect. Dis.*, 2005, 192(11), 1880–1889.
- [38] *Mast, E. E.*: Mother-to-infant hepatitis C virus transmission and breastfeeding. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2004, 554, 211–216.
- [39] *American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases*: Hepatitis C virus infection. *Pediatrics*, 1998, 101(3), 481–485.
- [40] *Bortolotti, F., Faggion, S., Con, P.*: Natural history of chronic viral hepatitis in childhood. *Acta Gastroenterol. Belg.*, 1998, 61(2), 198–201.
- [41] *Tovo, P. A., Pembrey, L. J., Newell, M. L.*: Persistence rate and progression of vertically acquired hepatitis C infection. *European paediatric hepatitis C virus infection. J. Infect. Dis.*, 2000, 181(2), 419–424.
- [42] *Resti, M., Jara, P., Hierro, L., et al.*: Clinical features and progression of perinatally acquired hepatitis C virus infection. *J. Med. Virol.*, 2003, 70(3), 373–377.
- [43] *Mack, C. L., Gonzalez-Peralta, R. P., Gupta, N., et al.*: NASPGHAN practice guidelines: Diagnosis and management of hepatitis C infection in infants, children, and adolescents. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2012, 54(6), 838–855.
- [44] *Porto, A. F., Tormey, L., Lim, J. K.*: Management of chronic hepatitis C infection in children. *Curr. Opin. Pediatr.*, 2012, 24(1), 113–120.
- [45] *Joshi, S., Kuczynski, M., Heathcote, E. J.*: Symptomatic and virological response to antiviral therapy in hepatitis C associated with extrahepatic complications of cryoglobulinemia. *Dig. Dis. Sci.*, 2007, 52(9), 2410–2417.
- [46] *Saadoun, D., Resche Rigon, M., Pol, S., et al.*: Peg-IFN α /ribavirin/protease inhibitor combination in severe hepatitis C virus associated mixed cryoglobulinemia vasculitis. *J. Hepatol.*, 2015, 62(1), 24–30.
- [47] *Schaefer, M., Hinzpeter, A., Mohmand, A., et al.*: Hepatitis C treatment in “difficult-to-treat” psychiatric patients with pegylated interferon-alpha and ribavirin: response and psychiatric side effects. *Hepatology*, 2007, 46(4), 991–998.
- [48] *North, C. S., Hong, B. A., Kerr, T.*: Hepatitis C and substance use: new treatments and novel approaches. *Curr. Opin. Psychiatry*, 2012, 25(3), 206–212.
- [49] *Horváth, G., Hunyady, B., Gervain, J., et al.*: Diagnosis and treatment of chronic hepatitis B and D. Hungarian national consensus guideline. [A B- és D-vírus hepatitisz diagnosztikája, antivirális kezelése. Magyar konszenzusajánlás.] *Orv. Hetil.*, 2014, 155(Suppl. 2), 25–36. [Hungarian]
- [50] *Barreiro, P., Vispo, E., Labarga, P., et al.*: Management and treatment of chronic hepatitis C in HIV patients. *Semin. Liver Dis.*, 2012, 32(2), 138–146.
- [51] *Chastain, C. A., Naggie, S.*: Treatment of genotype 1 HCV infection in the HIV coinfected patient in 2014. *Curr. HIV/AIDS Rep.*, 2013, 10(4), 408–419.
- [52] *Macías, J., Márquez, M., Téllez, F., et al.*: Risk of liver decompensation among HIV/hepatitis C virus-coinfected individuals with advanced fibrosis: implications for the timing of therapy. *Clin. Infect. Dis.*, 2013, 57(10), 1401–1408.
- [53] *Rockstroh, J. K., Bhagani, S.*: Managing HIV/hepatitis C co-infection in the era of direct acting antivirals. *BMC Med.*, 2013, 11, 234.
- [54] *Sulkowski, M. S.*: Current management of hepatitis C virus infection in patients with HIV co-infection. *J. Infect. Dis.*, 2013, 207(Suppl. 1), S26–S32.
- [55] *Back, D., Else, L.*: The importance of drug-drug interactions in the DAA era. *Dig. Liver Dis.*, 2013, 45(Suppl. 5), S343–S348.
- [56] *Karageorgopoulos, D. E., El-Sherif, O., Bhagani, S., et al.*: Drug interactions between antiretrovirals and new or emerging direct-acting antivirals in HIV/hepatitis C virus coinfection. *Curr. Opin. Infect. Dis.*, 2014, 27(1), 36–45.
- [57] *Chow, W. C.*: Hepatitis C: retreatment and treatment of patients with renal failure. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2000, 15(Suppl.), E152–E155.

- [58] *Knapstein, J., Galle, P. R., Zimmermann, T.*: Antiviral triple therapy with boceprevir in a chronic hepatitis C haemodialysis patient awaiting kidney re-transplantation. *Dig. Liver Dis.*, 2014, 46(1), 88–89.
- [59] *Pockros, P. J., Reddy, K. R., Mantry, P. S., et al.*: Safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir plus dasabuvir for treating HCV GT1 infection in patients with severe renal impairment or end-stage renal disease: the RUBY study. *J. Hepatol.*, 2015, 62(Suppl.), S257 (Abstract).
- [60] *Roth, D., Nelson, D. R., Bruchfeld, A., et al.*: Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naïve and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. *Lancet*, 2015, 386(10003), 1537–1545.
- [61] *Fabrizi, F., Messa, P.*: Therapy of hepatitis C by direct-acting antivirals: the end of HCV in dialysis population? *Expert Rev. Clin. Pharmacol.*, 2015, 8(6), 785–793.
- [62] *Flamm, S. L., Everson, G. T., Charlton, M., et al.*: Ledipasvir/sofosbuvir with ribavirin for the treatment of HCV in patients with decompensated cirrhosis: preliminary results of a prospective, multicenter study. *Hepatology*, 2014, 60, 320A.
- [63] *Singal, A. K., Freeman, D. H. Jr., Anand, B. S.*: Meta-analysis: interferon improves outcomes following ablation or resection of hepatocellular carcinoma. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2010, 32(7), 851–858.
- [64] *Roche, B., Samuel, D.*: Hepatitis C virus treatment pre- and post-liver transplantation. *Liver Int.*, 2012, 32(Suppl. 1), 120–128.
- [65] *Agarwal, K., Barnabas, A.*: Treatment of chronic hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Dig. Liver Dis.*, 2013, 45(Suppl. 5), S349–S354.
- [66] *Coilly, A., Roche, B., Duclos-Vallée, J. C., et al.*: Management of HCV transplant patients with triple therapy. *Liver Int.*, 2014, 34(Suppl. 1), 46–52.
- [67] *Burton, J. R. Jr., Everson, G. T.*: Management of the transplant recipient with chronic hepatitis C. *Clin. Liver Dis.*, 2013, 17(1), 73–91.
- [68] *Degre, D., Colle, I., Van Vlierberghe, H., et al.*: Boceprevir-based triple therapy for Belgian liver transplant patients infected with hepatitis C virus: a preliminary experience. *Liver Transpl.*, 2013, 19(6), 669–670.
- [69] *Coilly, A., Roche, B., Dumortier, J., et al.*: Safety and efficacy of protease inhibitors to treat hepatitis C after liver transplantation: a multicenter experience. *J. Hepatol.*, 2014, 60(1), 78–86.
- [70] *European Parliament*: Declaration of the European Parliament on hepatitis C. [Az Európai Parlament nyilatkozata a hepatitis C-ről.] 29/03/2007. <http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?pubRef=-//EP//TEXT+TA+P6-TA-2007-0102+0+DOC+XML+V0//HU>
- [71] *World Health Organization*: WHO viral hepatitis resolution. 23/01/2010. apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB126/B126_R16-en.pdf
- [72] *Ulmer, T., Hughes, S.*: Implementation guide on viral hepatitis policies for the European Union Member States. An expert group chaired by Dr. Thomas Ulmer MEP and Stephen Hughes MEP. 6/11/2013. www.spg.pt/wp-content/uploads/2014/03/Implementation-Guide-on-Viral-Hepatitis-Policies-for-the-European-Union-Members-States.pdf

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