

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

*Magyar konszenzusajánlás*

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

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

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

<sup>4</sup>II. Belgyógyászati Klinika, <sup>5</sup>I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

<sup>6</sup>Szent György Egyetemi Oktató Kórház,

I. Belgyógyászat és Molekuláris Diagnosztikai Laboratórium, Székesfehérvár

<sup>7</sup>Szent János Kórház és Észak-budai Egyesített Kórházak, Hepatológiai Szakrendelés, Budapest

<sup>8</sup>MH Egészségügyi Központ Honvédkórház, I. Belgyógyászati Osztály, Budapest

<sup>9</sup>Egyesített Szent István és Szent László Kórház, Budapest

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

Magyarországon 70 000 egyén lehet fertőzött hepatitis C-vírusal, nagyobbik részük nem tud fertőzöttségéről. 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 meghosszabbítását, míg a beteg környezete és a társadalom szempontjából a továbbfertőzés veszélyének megállítását, a későbbi súlyos májbetegségekből adódó egészségügyi ráfordításigény jelentős csökkenését eredményezi. A 2003 óta alkalmazott pegilált interferon+ribavirin kettős kezeléssel a hazánkban dominálón 1-es genotípussal fertőzött, korábban terápiában nem részesült betegek 40–45%-a, a korábban sikertelenül kezelték 5–21%-a gyógyítható meg. 2011-ben a korábbiaknál lényegesen hatékonyabb, két új, direkt antivirális hatású proteázgátló szer került forgalomba (*boceprevir* és *telaprevir*). A készítmények – az előrehaladott stádiumban lévő májbeteg számára – 2013. május óta hazánkban is finanszírozottá váltak. 2013 és 2015. február között újabb direkt ható antivirális szerek kerültek törzskönyvezésre. Ezek kombinációival rövidebb időtartamú (8–24 hetes), 90% feletti gyógyulási arányt biztosító interferonmentes kezelés válik lehetővé. A kezelés indikációja – az ellenjavallatok kizárása után – a vírusnukleinsav és a májbetegség kimutatása. Utóbbit a gyulladási aktivitás és/vagy a májfibrosis mértéke (stádium) határozza meg. A stádium meghatározására az invazív májbiopszia mellett a nem invazív elasztográfiás és validált biokémiai fibrosisestítmőszerek alkalmazhatók. A kivizsgálás és a kezelés során fontos a virológiai vizsgálatok gyors és megbízható elvégzése. Hazánkban az Egészségügyi Alapból történő kezelés engedélyezéshez kötött. A szakmailag indokolt kezelés finanszírozási korlátok miatt csak a betegek egy részénél kerül engedélyezésre. A sorrend alapja az úgynevezett Prioritási Index. Ez a májbetegség stádiuma mellett figyelembe veszi a betegség aktivitását, progresszióját, a kezelés sikerességének várható esélyét és további meghatározott speciális szempontokat is. Az egyes betegcsoportokban használható készítményeket az egy beteg meggyógyításához szükséges átlagos kezelési költség alapján a finanszírozóval egyeztetett, időszakosan aktualizált finanszírozási algoritmus határozza meg. A lehetőségek határai között előnyt élveznek a nagy hatékonyságú és biztonságos interferonmentes, illetve a rövidebb időtartamú kezelések. Az interferonalapú terápiára alkalmatlan betegek interferonmentes kezelése külön költségkeretből, külön prioritási index alapján történik, a szóba jövő gyógyszerek költséghatékonyságának figyelembevételével. Orv. Hetil., 2015, 156(Suppl.1), 3–23.

**Kulcsszavak:** asunaprevir, boceprevir, daclatasvir, dasabuvir, direkt ható antivirális szer, genotípus, 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

### *Hungarian national consensus guideline*

Approximately 70 000 people are infected with hepatitis C virus in Hungary, and more than half of them 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. From a socioeconomic aspect, this could also prevent further spread of the virus as well as reduce substantially long term financial burden of related morbidity. Pegylated interferon + ribavirin dual therapy, which is available in Hungary since 2003, 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 viral 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 as well as for on-treatment decisions, 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 viral 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., Rókus, L., Szalay, F., †Telegdy, L., Tornai, I., Werling, K., Makara, M. [Diagnosis, treatment, and follow-up of hepatitis C virus related liver disease. Hungarian national consensus guideline]. *Orv. Hetil.*, 2015, 156(Suppl.1), 3–23.

### 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 viral response) teljes korai vírusválasz; CHC = (chronic hepatitis C) krónikus C-vírus hepatitis; DCV = daclatasvir; DL = (limit of detection) detekciós küszöbérték; EoTR = (end-of-treatment viral response) kezelés végi vírusválasz; eRVR = (extended rapid viral response) kiterjesztett rapid vírusválasz; EVR = (early viral response) korai vírusválasz; G1-G7 = hepatitis C-vírus genotípusok; GGT = gamma-glutamiltranszpeptidáz; 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 viral response) rapid vírusválasz; SMV = simeprevir; SOF = sofosbuvir; SVR = (sustained viral response) tartós vírusválasz; TVR = telaprevir

### AZ AJÁNLÁSHOZ TARTOZÓ DEFINIÓK

- Aktuális kettős kezelésre nem reagáló beteg:* A zajló pegilált interferon+ribavirin (Peg-IFN+RBV) kettős kezelés során a hepatitis C-vírus- (HCV) nukleinsav (HCV-RNS) 4 hét után nem csökken 1 log<sub>10</sub> mértékben a kiinduló vírusszámhoz képest (aktuális nullreagáló), vagy 12 hét kezelés után is detektálható (utóbbin belül: aktuális nullreagáló: nem csökken 2 log<sub>10</sub> mértékben, aktuális parciális reagáló: 2 log<sub>10</sub> mértékben csökken, de kimutatható).
- Bevezető kezelés (lead-in):* A Peg-IFN+RBV+proteázgátló hármas kombinációs kezelés bevezetéseként alkalmazott Peg-IFN+RBV kettős kezelés.
- Cirrhosis:* Az ajánlás szempontjából cirrhosisosnak 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 (például az előbbieken ellenjavallata kivételzetlensége/élérhetetlensége esetén FibroMeter, FibroTest, ELF-teszt).
- d) *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.
- e) *Detektálható HCV-RNS* (HCV RNA target detected): A HCV-RNS *real-time* polimeráz láncreakcióval (PCR) kimutatható.
- f) *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.
- g) *Interferon- (IFN-) alkalmazatlanság*: IFN-ellenjavallat, IFN-intolerancia vagy az IFN-alapú kezelési lehetőségek kimerülése.
- h) *IFN-ellenjavallat*: Az IFN-készítmények alkalmazási előírásaiban felsorolt ellenjavallatok.
- i) *IFN-intolerancia*: Korábbi IFN-alapú kezelés során, azzal összefüggésben kialakult, a kezelés felfüggesztését eredményező, IFN ismételt adása esetén potenciálisan újra kialakuló súlyos mellékhatás.
- j) *Kiterjesztett rapid vírusválasz* (extended rapid viral response – eRVR): A kezelés megkezdését követően 4 és 12 héttel a HCV-RNS nem detektálható.
- k) *Korai vírusválasz* (early viral response – EVR): A Peg-IFN+RBV terápia megkezdését követően 12 héttel a HCV-RNS csökkenése  $\geq 2 \log_{10}$  (legalább 1/100-ad részére csökken) a kiinduló vírusszámhoz képest.
- l) *Krónikus C-vírus hepatitis* (chronic hepatitis C – CHC): A *flaviviridae* családba tartozó RNS-vírus (HCV-fertőzöttség) talaján kialakuló májgyulladás, amely legtöbbször évtizedekig tünetmentes, de a beteg általában fertőzőképes, és a májgyulladás talaján májzsugor és májrák alakulhat ki.
- m) *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.
- n) *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.
- o) *Nullreagáló*: Peg-IFN+RBV kezelés során a HCV-RNS-szint csökkenése a kezelés előttihez képest 4 hét után nem éri el az  $1 \log_{10}$  mértéket (nem csökkent legalább 1/10-ed részére), vagy 12 hét után nem éri el a  $2 \log_{10}$  mértéket (nem csökkent legalább 1/100-ad részére).
- p) *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.
- q) *Peg-IFN±RBV kezeléssel sikertelenül kezelt beteg*: Mindazok, akik vagy az aktuális kettős kezelésre nem reagálnak (lásd a) pontot!), vagy legalább 12 hetes Peg-IFN±RBV kezelés kapcsán nem váltak végleg vírusmentessé: 1. nullreagálók, 2. relabálók, 3. részlegesen reagálók, 4. vírusáttörést mutatók, 5. nem kategorizálható nem reagálók.
- r) *Proteázgátló kezeléssel sikertelenül kezelt beteg*: Mindazok, akik úgynevezett első generációs proteázgátlót (*boceprevir* vagy *telaprevir*) tartalmazó kezeléssel nem gyógyultak meg (stoppszabály alá estek, vagy vírusáttörés, relapsus jelentkezett.)
- s) *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.
- t) *Rapid vírusválasz* (rapid viral response – RVR): A kezelés megkezdését követően 4 héttel a HCV-RNS nem mutatható ki.
- u) *Relabáló beteg*: A kezelés befejezésekor a HCV-RNS a betegnél nem detektálható, de a kezelés befejezése után ismét kimutathatóvá válik.
- v) *Stoppszabály*: Korai kezelésbefejezési szabály nem megfelelő vírusválasz miatt.
- w) *Tartós vírusválasz* (sustained viral response – SVR): A kezelés befejezését követően 12 vagy 24 héttel a HCV-RNS nem mutatható ki (SVR<sub>12</sub> vagy SVR<sub>24</sub>). A kezelést végzők konszenzusa alapján a vírusmentesség a betegknél a terápia befejezését követően 24 héttel vizsgálandó/finanszírozott, de speciális meghatározott helyzetekben (például relapsusra utaló jel) más időpontban is vizsgálható.
- x) *Teljes korai vírusválasz* (complete early viral response – cEVR): A kezelés megkezdését követően 12 héttel a HCV-RNS nem mutatható ki.
- y) *Vírusáttörés* (breakthrough – BT): A kezelés során a HCV-RNS kimutathatatlanná válik, de még a kezelés során később ismét kimutatható. Leggyakoribb oka vírusrezisztencia kialakulása.
- z) *Vírusrezisztencia*: 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 rezisztencia-asszociált variáns konkrét kimutatása BT gyanújakor rutinszerűen nem szükséges.

## AZ AJÁNLÁS KIEMELT PONTJAI

- A1.** HCV szempontjából magas kockázatúnak kell tekinteni, aki 1993 előtt vérátömlesztésben részesült, aki akár egyetlen alkalommal intravénás vagy felszippantható kábítószerrel használt, minden egészségügyi dolgozót, valamennyi májbeteg, valamint bárkit, aki validált kockázatbecslő kérdőívvel magas kockázatúnak bizonyult.
- A2.** Valamennyi HCV-fertőzöttség szempontjából magas kockázatú személynél szűrővizsgálat végzése szükséges.
- A3.** Amennyiben az anti-HCV-vizsgálat eredménye kétes vagy pozitív, és a fertőzés igazolódása esetén antivirális kezelés 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 vírus genotípusa nem ismert, a HCV kezelésének megkezdése előtt ennek meghatározása 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, 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.
- A9.** A gyógyszer-ártámogatási 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 csak úgy, mint az ajánlásban szereplő egyéb szempontok betartása a nem gyógyszer-ártámogatási keret terhére végzett kezeléseknél 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 egyénekben 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 rendelni kívánt készítmények ártóbblete 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(ek) várható 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.** Több lehetséges kezelési alternatíva esetén a költséghatékonysági és biztonságossági szempontok figyelembevételével előnyben részesítendő az IFN-mentes és/vagy a rövidebb időtartamú gyógyszer-kombinációk.
- A17.** 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.
- A18.** Az aktuális vagy korábbi Peg-IFN±RBV±PI terápiával meg nem gyógyult betegeket igazoltan ha-

tékony IFN-alapú vagy IFN-mentes kombinációval célszerű kezelni. Korábbi DAA-t tartalmazó kezelés virológiai sikertelensége esetén keresztrezisztenciát nem mutató, legcélszerűbben más terápiás csoportba tartozó DAA-kombináció alkalmazása javasolt.

- A19.** IFN-mentes kezelés csak abban az esetben engedélyezhető, ha a betegnél (1) az IFN vagy RBV ellenjavallt, vagy (2) az IFN-alapú kezelés során intolerancia mutatkozott, vagy (3) az IFN-alapú lehetőségek kimerültek, vagy (4) az adott betegcsoportban a kezelés várható költség/SVR aránya a finanszírozási javaslatoknál megfogalmazott elvek alapján az IFN-alapú kezelésekkel egy sávba esik.
- A20.** Olyan betegek számára, akik IFN-alapú kezelésben nem részesülhetnek, vagy ezek lehetőségeit kimerítették, az IFN-mentes kezelések a finanszírozási körülmények függvényében külön prioritási index alapján és preferáltan külön keretből kerülnek engedélyezésre. Az elkülönített elbírálás mindaddig érvényes, míg az adott betegcsoportban az IFN-mentes kezelések költség/SVR értéke kellően meg nem közelíti az IFN-alapú kezelésekét.
- 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 tartós vírusválasz (SVR) megítélésére a kezelés befejezése után 24 héttel HCV-RNS-vizsgálat szükséges. Ennek negativitása esetén a beteg 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, külön megjelölendő 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-vírussal (HCV), az érintettek többsége nem tud fertőzöttségéről. A fertő-

zöttek legnagyobb része vagy 1993 előtt kapott transzfúzióval (a vérkészítmények 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 májzsugor, a májrák és egyéb szövődmény megelőzését, a betegségmentes várható élettartam meghosszabbodását, míg a beteg környezete és a társadalom szempontjából a továbbfertőzés veszélyének megállítását és optimálisan 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](http://www.hepreg.hu)), amelynek funkciója később kibővült a várólista, valamint a kezelésre használt gyógyszerek allokációjának adminisztrálásával is. Az adatbázis biztonságos szerverten, egyéni hozzáféréssel üzemel. A HepReg internetes oldalon elérhető és letölthető az érvényes kezelési ajánlás, a kezelésre vonatkozó betegtájékoztató és beleegyező nyilatkozatsablon, valamint 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 tranziens elasztográfias 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 (nullreagálók, parciális reagálók, relabálók, vírusátörést mutatók, nem kategorizálható nem reagálók) 5–21%-a volt meggyógyítható [5, 6].

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
Boceprevir (Victrelis®)	MSD	Sofosbuvir (Sovaldi®)	Gilead	Daclatasvir (Daklinza®)	Bristol-Myers Squibb
Telaprevir (Incivo®)	Janssen			Ledipasvir** (Harvoni®)	Gilead
Simeprevir (Olysio®)	Janssen				
Asunaprevir* (Sunvepra®)	Bristol-Myers Squibb				
Paritaprevir/ritonavir (ABT-450/r)	AbbVie	Dasabuvir (ABT-333)	AbbVie	Ombitasvir (ABT-267)	AbbVie

\*Csak Japánban törzskönyvezett.

\*\*Sofosbuvirral fix dózisu kombinációban törzskönyvezett.

Megjegyzés: A közlemény megjelenésének időpontjában az AbbVie készítményeket törzskönyvezték.

A HCV kezelésére 2011-ben a korábbiaknál lényegesen hatékonyabb két HCV 1-es genotípus (G1) elleni direkt antivirális hatású (DAA) proteázgátló (PI) szer került forgalomba (*boceprevir* és *telaprevir*), majd 2013–14-ben a nukleozidanalóg NS5B-gátló sofosbuvirt, a PI simeprevirt, az NS5A replikációs komplex-gátló daclatasvirit és ledipasvirit (utóbbit a sofosbuvirral fix dózisu kombinációban), valamint Japánban a PI asunaprevirt (is) törzskönyvezték [7, 8, 9, 10, 11, 12, 13]. 2014–2015-ben további készítmények (ABT3D-kombináció<sup>1</sup>) törzskönyvezése is várható [14]. A DAA-készítmények meghatározott kombinációival IFN-alapú és/vagy IFN-mentes kezelések végezhetőek. A nemzetközi ajánlások elsősorban utóbbiakat javasolják [15, 16, 17]. A törzskönyvezett vagy törzskönyvezés előtt álló, az ajánlásban szereplő DAA-készítményeket az 1. táblázat tünteti fel.

Az itt közölt ajánlás a legutóbbi, 2013-ban elfogadott ajánlás [18] szakmai konszenzussal történő módosításával 2014. szeptember 19-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 2013. május 1-jétől hatályba lépett, az emberi erőforrások minisztere 32/2013. (IV. 30.) EMMI rendelete szerinti, „A hepatitis C vírus okozta krónikus májgyulladás diagnosztikájának és kezelésének finanszírozási eljárásrendje” című finanszírozási rendeletének módosítása/hatályon kívül helyezése is [19]. Helyettesítésére készül az ajánlás 1. számú melléklete a „Hepatitis C kezelésének finanszírozási eljárásrendje” címmel, amely a közzétételtől válik hatályossá.

A szakmai ajánlás szövegében csak a fent hivatkozott nemzetközi (EASL, AASLD, WHO) ajánlásoktól eltérő vagy ezeket kiegészítő esetekben tüntetjük fel a hivatko-

zásokat. Az itt leírtak nem mentesítik a kezelőorvosokat az OGYI által közzétett alkalmazási előírásokban foglaltak betartása alól!

## 2. SZŰRÉS, DIAGNOSZTIKA, A KEZELÉS INDIKÁCIÓJA

### 2.1. Szűrés, rizikócsoportok

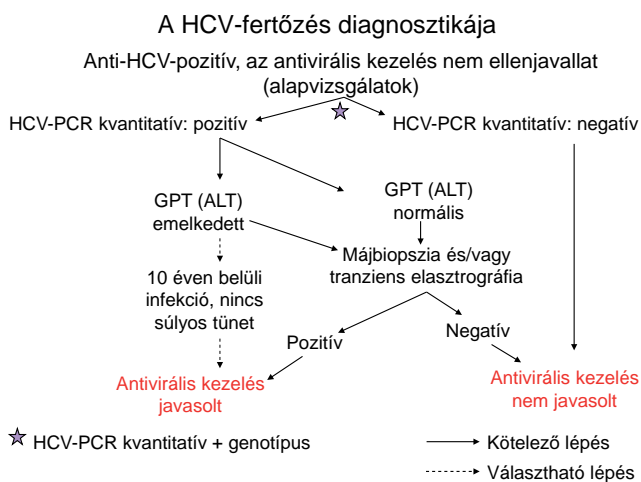
Anti-HCV-vizsgálat szükséges mindazoknál, akiknél májbetegség gyanúja merül fel a klinikum és/vagy a laboratóriumi, illetve képalkotó vizsgálatok alapján.

Szűrőndők a véradók, az élő szerv/szövet átültetés donorai és recipiensei, a hemofiliások, a hemodializáltak, a HBV-fertőzöttek, a HIV-fertőzöttek, az intravénás és intranazális drogot használók, a mesterséges megtermékenyítési programban részt vevők, valamint a biológiai, immunosuppresszív 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, testésszerrel 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, valamint a terhes nők számára is. A magas rizikójú személyek szűrésének javasolt első lépése validált kérdőív alkalmazása.

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

<sup>1</sup> A közlemény megjelenésének időpontjában már szintén törzskönyvezték.



1. ábra

A hepatitis C-vírus- (HCV-) fertőzés diagnosztikája

★: HCV-PCR-vizsgálat időpontja.

ALT = alanin-aminotranszferáz; anti-HCV = HCV elleni antitest; GPT = glutamát-piruváttranszamináz; PCR = polymerase chain reaction

## 2.2. Diagnózis, indikáció

A CHC diagnózisa: 1. kimutatható HCV-RNS (májbetegség nélkül is fertőzöttséget igazol), 2. transzaminázok (GPT/ALT) és/vagy májbiopszia és/vagy transziens elasztográfia (FibroScan vizsgálat) és/vagy mindkét előbbi ellenjavallata/kivitelezhetetlensége/elérhetetlensége esetén más, validált, nem invazív vizsgálómódszer (például Share Wave szonoelasztográfia, FibroMeter, FibroTest, ELF-teszt) májkárosodást (gyulladásos aktivitást és/vagy fibrosist) igazol (1. ábra).

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

### 2.2.1. Májbetegség igazolása

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

lyettesítheti (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 csak akkor lehet eltekinteni, ha a GPT egyértelműen emelkedett, a fertőzés időpontja 10 éven belüli, és a fizikális vizsgálat vagy egyéb adat nem utal előrehaladott májbetegsége.
- 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

- 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);
  - akiknél negatív az anti-HCV-teszt, de akut HCV-fertőzés gyanúja áll fenn, vagy immunszuppresszáltak.
- 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.
- Terápiához kapcsolódó HCV-RNS-vizsgálat:
  - A HCV kezelése előtt szenzitív kvantitatív teszt végzése 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 kezelések végén PCR-vizsgálat szükséges (end-of-treatment, EoTR).
  - A kezelés során HCV-RNS-negatívvá vált vagy feltehetően negatívvá vált betegekben tartós vírusválasz (SVR) megítélésére a kezelés befejezése után 24 héttel HCV-RNS-vizsgálat szükséges. Ennek negativitása esetén a beteg HCV-ből gyógyultnak tekinthető, és OEP által finanszírozott ismételt HCV-RNS-vizsgálat csak recidívára utaló laboratóriumi vagy klinikai jelek esetén indokolt.
  - A terápia előtti (0. heti: a kezelés megkezdése előtt legfeljebb 6 hónapon belül elvégzett), valamint te-

rápia alatti és utáni HCV-RNS-vizsgálatokat valós idejű PCR-technikával, CE-IVD minősítésű, kellő érzékenységű tesztekkel az alábbi módszertani és minőségi feltételeknek megfelelően szükséges végezni:

- alacsony detekciós limit valamennyi genotípus esetén ( $\pm 5\%$ ):  $DL \leq 15$  NE/ml,
  - lineáris kvantifikációs tartomány legalább 15 NE/ml– $10^8$  NE/ml között.
- 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 szükséges. Amennyiben kezelésre nincs szükség vagy lehetőség, úgy a genotípus meghatározásától el lehet tekinteni.
- *IL-28B-polimorfizmus vizsgálata:* Bár az IL-28B-polimorfizmus a Peg-IFN+RBV kettős kombinációs kezelés esetén a legerősebb és legszignifikánsabb humán genetikai prognosztikus tényező, az ajánlásban szereplő kezelések 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: hypertonia, diabetes mellitus (vércukor), pajzsmirigyműködés-zavar (TSH), autoimmun betegségek (ANA, dsDNA, AMA), cardiorespiratoricus státus (EKG), immunsuppresszió, cryoglobulinaemia, fokozott vasterhelés, hyperurikaemia, vesebetegségek, alkoholizmus, obesitas, steatosis megítélése.
- Hepatocellularis carcinoma (HCC) gyanúja esetén (májcirrhosisos betegnél UH-vizsgálattal gyanús képzet és/vagy magas AFP) a HCC kizárására CT- vagy MR-vizsgálat, kétes esetben célzott májbiopszia szükséges [20, 21].

### 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 előbbieket ellenja-

vallata/kivitelezhetetlensége/elérhetetlensége esetén más validált nem invazív vizsgálati módszer végezhető.

- *Gyermekek:* HCV-fertőzés gyanúja esetén a diagnózis megállapítása a felnőttekével azonos módon történik.
- *Anti-HCV-positív 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-vizsgálat végezhető.
- *Májtranszplantáltak:* HCV-positív 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-positívak 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-positívak, 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](http://www.hepreg.hu)) a szakmai szervezetek által létrehozott, az OEP gyógyszer-allokációját is támogató, a HCV- (és az IFN-kezelésben részesülő hepatitis B-vírussal) fertőzött betegek és kezelésük országosan egységes és átlátható nyilvántartására és követésére létrehozott internet-alapú adatbázis. Az adatbázist 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 a HCV kezelése során

- 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-fertőzött betegek kezelésbe vonásának szakmailag indokolt sorrendjét meghatározó numerikus érték, az alábbi a)–f) pontok alatt felsorolt paraméterekhez tartozó pontszámok összege.
- a) **Stádium (szövetten, 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.
  - Pluszpontok előrehaladott cirrhosis miatt liver stiffness alapján (maximum 35 pont):
    - 18,0–32,9 kPa között 5 kPa-onként +5 pont.
    - 33,0 kPa felett 10 kPa-onként +5 pont.
  - Ha egyik vizsgálat 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 FibroScan:  $\Delta 1$ –1,99 kPa = 1 pont,  $\Delta 2$ –2,99 kPa = 2 pont,  $>\Delta 3$  kPa = 4 pont.
    4. Progresszió szövettannal ( $\Delta F$  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) **Gyógyhajlam, prediktorok**
  - Életkor 40 alatt: 1 pont.
  - HCV G1b genotípus: 1 pont.
  - HCV G2 genotípus: 8 pont.
  - HCV G3 genotípus: 6 pont.
  - Kiinduló vírustiter  $<400\ 000$  = 2 pont,  $400\ 000$ – $2\ 000\ 000$  = 1 pont.
  - Aktuális kettős kezelésre nem reagáló, naïve-nak minősülő beteg: 3 pont.
  - Relabáló beteg: 4 pont.
  - Parciális reszponder beteg: 1 pont.
  - Thrombocytaszám: 150 G/l felett = 2 pont, 100–150 G/l = 1 pont.
- d) **Speciális pontok**
  - Peg-IFN+RBV kezelés: 20 pont (visszavonandó DAA adásának szükségessége esetén).
  - DAA hármas kezelésre történő folytatólagos áttérés miatt adható pluszpontok a vírusválasz szerint:
    - HCV-RNS-csökkenés a kettős kezelés 12. hetében  $1$ – $2 \log_{10}$ : 4 pont.
    - HCV-RNS-csökkenés a kettős kezelés 12. hetében  $>2 \log_{10}$ : 10 pont.
  - Dokumentáltan 6 hónapnál nem régebben akvirált HCV-fertőzés: 50 pont.
  - Hemofiliás beteg, ha FibroScan nem érhető el: 20 pont.
  - Hemodializált beteg: 20 pont.
  - Különleges egyéb 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-manifesztáció (például cryoglobulinaemiás vasculitis): 20 pont.
  - Egészségügyi dolgozó: 20 pont.
  - HIV- vagy HBV-társfertőzés: 20 pont.
  - Transzplantáció miatti pluszpontok (bármely szervtranszplantációja esetén):
    - Transzplantációs várólistán lévő beteg: 10 pont.

- Élő donoros transzplantációra váró beteg: 20 pont.
  - Transzplantáción átesett: 30 pont.
  - Transzplantáción átesett betegben F3–4 stádium és/vagy fibrotizáló cholestaticus hepatitis: 60 pont.
- A Prioritási Index a kezelésre várakozás alatt (az ez irányú kérvény benyújtását követően) kéthavonta 1 ponttal növekszik.

**e) IFN-mentes kezelésekre kapcsolódó prioritás**

IFN-kezelésre alkalmatlan betegnél az a)–d) pontban felsoroltak mellett:

- Gyógyhajlamprediktorok nem számolhatók.
- Pluszpontok előrehaladott cirrhosis miatt:
  - Child B stádium: +30 pont.
  - Oesophagusvaricosisas G1–2: +5 pont.
  - Oesophagusvaricosisas > G2: +10 pont.
  - Thrombocytá 90 G/l alatt: +5 pont.
  - Thrombocytá 70 G/l alatt: +10 pont.
  - Szérumalbumin 35 G/l alatt: +5 pont.
  - Szérumalbumin 30 G/l alatt: +10 pont.

IFN-kezelésre alkalmas betegnél (IFN-alapú kezelés végezhető volna, az IFN-mentes kérvény benyújtására csak a beteg preferenciája alapján került sor) a Prioritási Index számolása az IFN-alapú kezeléseknél megfelelően történik, és az előrehaladott cirrhosis alapján az e) pont szerinti pluszpontok nem érvényesíthetők.

**f) Automatikusan nem értékelhető egyéb szempontok** (maximum 6 pont)

- Kezelőorvos pontja: maximum 2 pont (indoklás szükséges).
- Bizottság pontja: maximum 4 pont (indoklás szükséges).

Ezeket a pontokat a kezelőorvos és/vagy a Bizottság indoklással adhatja, egyebek között (de nem kizárólagosan) a következő szempontok miatt: nincsen komorbiditás, 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 kezelése.* 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 legtöbb beteg meggyógyíthatóságát célozza – kompromisszumra törekedve a szakmai szempontok és a finanszírozási lehetőségek között.

Az egyes kezelési lehetőségek ismertetésének sorrendje nem jelenti a kezeléseket 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 log<sub>10</sub> mértékben (egytedes részére; nullreagáló beteg).
  - *Stop Peg-IFN+RBV12*: A HCV-RNS 12 hét kezelés után detektálható (nullreagáló: nem csökken 2 log<sub>10</sub> mértékben; parciális reagáló: 2 log<sub>10</sub> mértékben csökken, de kimutatható).
- 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 vírustiter 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, *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 vírustiteret 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 [22, 23, 24].
- A két különböző Peg-IFN egymással történő helyettesítése nem ajánlott.

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

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

\*Sikeralapú finanszírozás esetén az alkalmazási előírás szerinti stopszabályok érvényesek.

## 4.2. DAA-t és IFN-t tartalmazó kezelések

(2. táblázat)

- Csak addig alkalmazhatók, ameddig ezt finanszírozási okok szükségessé teszik.
- A DAA-készítmények kizárólag kombinációkban alkalmazhatók.
- Olyan betegnél, akinél a stop Peg-IFN+RBV04 (nullreagáló) vagy stop Peg-IFN+RBV12 (HCV-RNS nem csökken 2 log<sub>10</sub> mértékben: nullreagáló, HCV-RNS 2 log<sub>10</sub> mértékben csökken, de kimutatható: parciális reagáló) kritériumok alapján folytatólagos Peg-IFN+RBV+DAA hármas kezelés engedélyezésére a Prioritási Index alapján reális esély van, a döntés megszületéséig, illetve a DAA-kezelés megkezdéséig – de maximálisan további 4 hétig – a Peg-IFN+RBV kezelés folytatható. A Bizottság döntése és a gyógyszerek kiszállítása sürgősséggel kérhető a Bizottság elnökétől, illetve az OEP ügyintézőjétől. A DAA megkezdéséig végzett Peg-IFN+RBV kezelés 4 hetes „lead-in”-nek tekintendő, illetve – amennyiben lead-in nem szükséges – figyelmen kívül hagyható.
- 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 feltüntetett egyéb forrásokat (például: <http://www.hep-druginteractions.org>) folyamatosan figyelni szükséges.

### 4.2.1. Peg-IFN+RBV+PI hármas kezelések [7, 8, 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

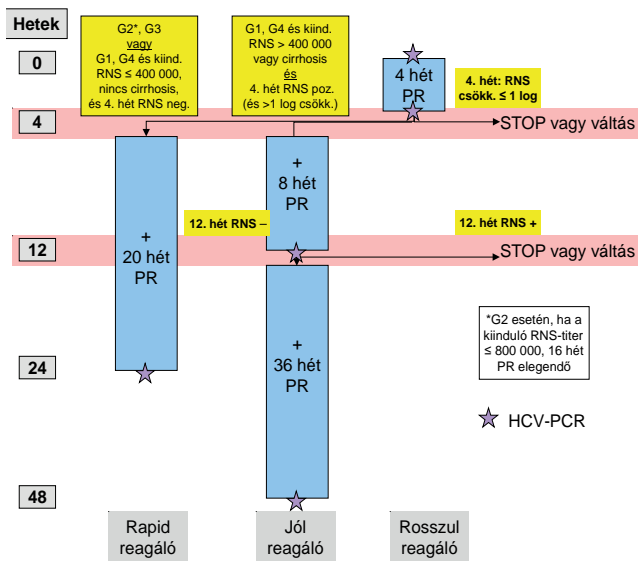
csak kivételes esetben javasolható, ilyenkor valamelyik IFN-mentes kezelés részesítendő előnyben [25].

- 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 dózisének csökkentése és/vagy a DAA teljes elhagyása, vagy mindhárom készítmény elhagyása mérlegelendő.
- A Peg-IFN+RBV+PI hármas kezelések során gyakrabban és súlyosabb formában jelentkezhet anaemia, ezért kerülendő az RBV túldozírozása. Anaemia kialakulásakor az RBV dózisa a kettős kezeléskor megsokszorozottnál nagyobb mértékben (első lépcsőben 400-600 mg-mal is) és gyakoribb ellenőrzések mellett csökkentendő úgy, hogy a hemoglobinszint ne csökkenjen 80–100 g/l alá [22, 23, 24].
- Sikertelen Peg-IFN+RBV+PI hármas kezelés után másik PI-t tartalmazó IFN-alapú ismételt kezelés kizárólag akkor mérlegelhető, ha a sikertelenség oka a PI-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 [26]
  - 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 [8].

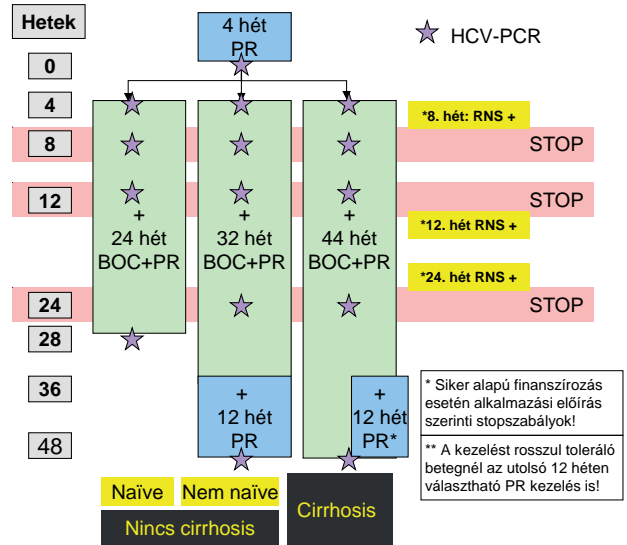
### Naïve betegek: Peginterferon + Ribavirin (G1–G6)



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

★: HCV-PCR-vizsgálat időpontja; ≤400 000, >400 000, ≤800 000: kiinduló vírustiter, NE/ml egységben; stop: kezeléskéllítási szabály; +: HCV-RNS detektálható (≥15 NE/ml); -: HCV-RNS nem detektálható (<15 NE/ml); log: HCV-RNS-titer változása log<sub>10</sub>-értékben kifejezve; csökk.: csökkenés; G1–G6: HCV genotípusok

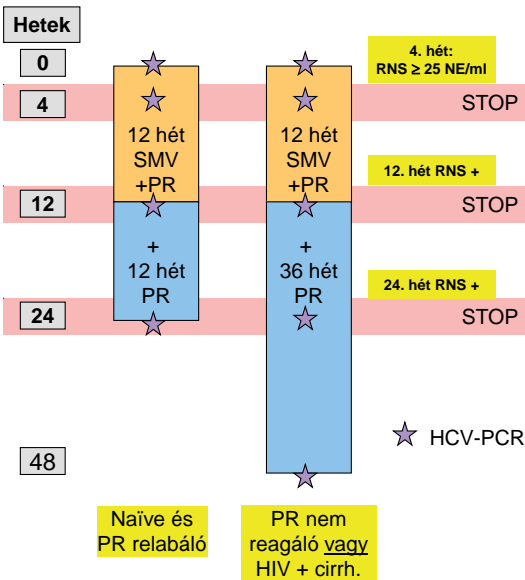
### Peginterferon + Ribavirin + Boceprevir (G1)



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 log<sub>10</sub>-értékben kifejezve; csökk.: csökkenés

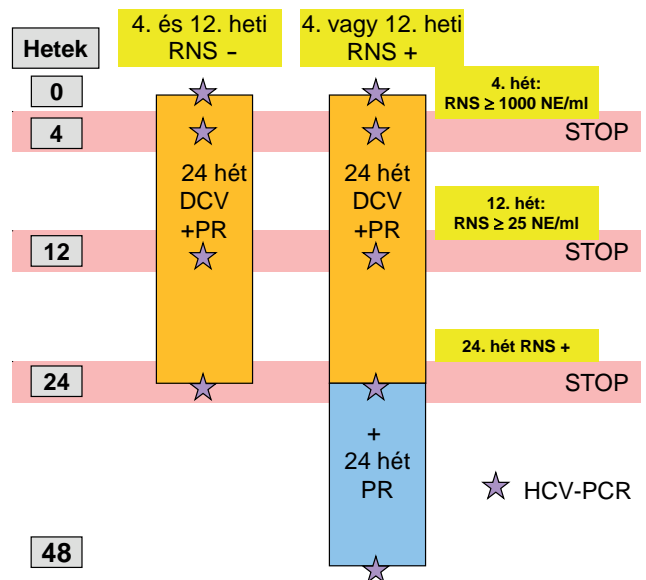
### Peginterferon + Ribavirin + Simeprevir (G1, G4)



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 log<sub>10</sub>-értékben kifejezve; HIV: human immunodeficiency virus

### Peginterferon + Ribavirin + Daclatasvir (G4)



5. ábra 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

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

- 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-betegeknél 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  $\geq 25$  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* (beleértve az aktuális Peg-IFN+RBV kezelés

során nem reagáló betegeket) 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 betegeknél, akiknél egy vagy több olyan tényező áll fenn, amely a korábbiakban az IFN-alapú terápiákkal szembeni alacsonyabb válaszarányokkal járt együtt (például előrehaladott fibrosis/cirrhotosis, magas kiindulási víruskoncentráció, fekete rassz, IL-28B, 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  $\geq 1000$  NE/ml.
  - *Stop DCV12*: 12 hét kezelés után HCV-RNS  $\geq 25$  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) [9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17]

- *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!).

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	G1	8–12 (24)	Korábban kezelt cirrhotikus: 24 hét (költséges lehet)
SOF+DCV±RBV	G1, G3, G4	12 (24)	A 24 hetes kezelés költséges lehet
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir ± RBV (ABT3D)*	G1	12–24	G1a: +RBV Peg-IFN+RBV nem reagáló vagy cirrhotikus: 24 hét
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV (ABT2D)*	G4	12	Nincs adat cirrhotikus 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	PegIFN+RBV nem reagáló: 24 hét, +RBV

\*EMA által nem törzskönyvezett szer vagy indikáció.

#### 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 betegeknél, akiknél több olyan tényező áll fenn, amely a korábbiakban az interferonalapú terápiákkal szembeni alacsonyabb válaszarányokkal járt együtt (például előrehaladott fibrosis/cirrhotikus, magas kiindulási víruskoncentráció, fekete rassz, IL-28B, nem CC genotípus, a terápiás válasz teljes hiánya a korábbi peginterferon-alfa- és ribavirinterápiára).
- HCV G3 esetén a SOF+RBV kezelés hossza 24 hét. Korábbi peginterferon-alfa- és ribavirinterápiára nem reagáló cirrhotikus 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 betegeknél 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: HCV G1 genotípussal fertőzött betegek [12]

- A ledipasvir (LDV) a sofosbuvirral fix dóziséjú kombinációban törzskönyvezett készítmény.
- *Naïve-nak minősülő* HCV G1-fertőzött betegeknél a SOF+LDV kezelés időtartama cirrhotikus hiányában 8 hét, cirrhotikus esetén 12 hét. RBV együttes adása nem szükséges, de korábbi nullreagáló G1b-betegeknél előnyös lehet.
- Peg-IFN+RBV vagy Peg-IFN+RBV+PI kezelés során meg nem gyógyult HCV G1-fertőzött betegeknél a SOF+LDV kezelés időtartama cirrhotikus hiányában 12 hét, cirrhotikus esetén 24 hét és/vagy RBV együttes adása mérlegelhető. Korábbi kezelésre meg nem gyógyult cirrhotikus betegeknél a 24 hetes kezelés a költség/SVR érték figyelembevételével ajánlható.
- 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 cirrhotikus* betegeknél a SOF+DCV kezelés időtartama 12 hét, kompenzált cirrhotikus 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 cirrhotikus 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 (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir±dasabuvir±RBV): HCV G1 vagy G4 genotípussal fertőzött betegek [27, 28, 29, 30, 31, 32, 33]

- ABT3D kombináció javasolt RBV adása nélkül a HCV G1b genotípussal fertőzött nem cirrhotikus betegek kezelésére. Időtartama 12 hét [27, 28, 29, 30, 31, 32].
- ABT3D+RBV kombináció javasolt a HCV G1b genotípussal fertőzött cirrhotikus, valamint a HCV G1a genotípussal vagy ismeretlen G1 szubtypussal, vagy G1a+G1b szubtypussal fertőzött betegek kezelésére. A kezelés időtartama 12 hét, G1a genotípussal fertőzött, korábbi IFN-kezelésre nem reagáló cirrhotikus betegekben 24 hét.
- Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir(ABT2D)+RBV kombináció javasolt HCV G4 genotípussal fertőzött, korábban nem kezelt, nem cirrhotikus betegek kezelésére. A kezelés időtartama 12 hét. Cirrhotikus és/vagy korábbi IFN-kezelésre nem reagáló betegek kezelésére vonatkozóan nincsen elfogadott kezelési ajánlás [33].
- 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 [13]

- Az *asunaprevir* (ASV) jelenleg csak Japánban törzskönyvezett készítmény, az EU-ban (még) nem.
- DCV+ASV kombinációs kezelés G1b genotípusban előnyösnek bizonyult [34, 35].
- A HCV G1b szubtypussal fertőzötteknél a kezelés megkezdése előtt az NS5A-L31 és NS5A-Y93 polimorfizmus vizsgálata szakmailag indokolt, a kezelés előtt rezisztenciaasszociált variánsal 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 [36]

- DCV+SMV±RBV kombinációs kezelés G1b genotípusban előnyösnek bizonyult [36].

- A kezelés megkezdése előtt az NS5A-L31 és NS5A-Y93 polimorfizmus vizsgálata szakmailag indokolt, a kezelés előtt rezisztenciaasszociált variánsal 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.

## 4.4. 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.
- Nem reagáló vagy relabáló HCV G1-betegnél Peg-IFN+RBV+PI hármas kezelés végezhető.

### 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, 40, 41, 42, 43, 44]

A gyermekkori CHC diagnózisára 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 manifesztáció (például cryoglobulinaemia) [45, 46]

- Extrahepaticus manifesztáció (például cryoglobulinaemia) esetén kezelés akkor is indokolt, ha a GPT/ALT érték és a szövettan alapján májérintettség nem bizonyítható. 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 PI-készítmények megválasztásakor a gyógyszer-interakciók figyelembevétele szükséges.
- IFN-alapú kezelés megkezdése előtt a manifeszt pszichiátriai zavar (különös tekintettel a depresszióra és a szorongásos kórképekre) kizárása szükséges, pszichiátriai javaslattal, szoros pszichiátriai ellenőrzés mellett kezdhető meg a kezelés.

#### 4.4.6. HCV-HBV társfertőzés

- A HBV-társfertőzött CHC-s betegeket a HCV-monoinfekció szabályai szerint kell kezelni. A HBV kezelése az erre vonatkozó szakmai ajánlás szerint végzendő [15, 16, 17, 49].

#### 4.4.7. HIV-HCV társfertőzés [50, 51, 52, 53, 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.
- IFN-mentes kezelés a HIV-társfertőzés nélküli HCV-nek megfelelően végezhető.
- DAA-készítmények alkalmazásakor a gyógyszerkölcsonhatásokra fokozott figyelmet kell fordítani [55, 56].

#### 4.4.8. Haemoglobinopathiák

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

#### 4.4.9. Vesebetegek [57, 58, 59]

- Peg-IFN+RBV kettős kezelés esetén a kezelési mód megválasztása a szérumkreatinin-szinttől és/vagy a kreatininclearance-től 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.
- Hemodializált betegek kombinált antivirális kezelése elsősorban akkor indokolt, ha a beteg vesetranszplantációra is esélyes; Peg-IFN-alfa-2a-monoterápia javasolt 135 μg/hét dózisban. Nagy körültekintéssel, naponta vagy másnaponta 200 mg RBV (Copegus) adható. A kezelés időtartamát a nem vesebetegekre vonatkozó szabályok határozzák meg.
- Hemodializált HCV G1-betegek esetén Peg-IFN+RBV+PI kombináció egyénileg mérlegelendő, klinikai tapasztalat ebben a betegcsoportban nem áll rendelkezésre. A Peg-IFN és az RBV az előző bekezdésben leírtak szerint csökkentett dózisban, a *boceprevir* vagy a *simeprevir* a nem vesebetegekkel megegyező módon (dóziscsökkentés nélkül) adható, mert utóbbiak nem a vesén keresztül választódnak ki. RBV nélkül PI nem ajánlható.
- Vesetranszplantáció előtt a hemodializált betegek IFN-mentes kombinációval történő kezelése egyedi mérlegelés alapján jöhet szóba. Sem hatásossági, sem biztonságossági adatok nem állnak rendelkezésre ebben a betegcsoportban, és az esetleg szükséges dóziscsökkentésekről sincsenek adatok. Kifejezett óvatosságra van szükség.
- Vesetranszplantáció (vagy egyéb szerv transzplantációja) után csak IFN-mentes kombináció adása javasolható, a kezelés mindenképpen indokolt. Az esetleges gyógyszer-interakciók körültekintő értékelésével, egyedi mérlegelés szükséges. Sofosbuvir vagy daclatasvir esetén sem a tacrolimus, sem a cyclosporin A adagjának módosítása nem szükséges. Simeprevir és cyclosporin A együttes adása nem javasolható.

#### 4.4.10. Cirrhosis

- A kompenzált cirrhotikus (Child–Pugh A stádiumú) betegeket az előzőekben leírtak szerint kezeljük.
- Child–Pugh B stádiumú HCV-cirrhotikus beteg kezelése prioritást élvez, csak IFN-mentes kombinációval végezhető.
- Child–Pugh C stádiumú betegek kezelésére vonatkozóan még nem áll rendelkezésre adat. IFN-mentes kombináció adása egyénileg mérlegelendő.



#### 4.4.11. Májtranszplantáció [60, 61, 62, 63, 64, 65, 66]

##### 4.4.11.1. Májtranszplantációs várólistán lévő betegek kezelése

- Májtranszplantációs várólistán lévő HCV-pozitív betegek antivirális kezelése indokolt, függetlenül a máj-átültetés indikációjától.
- Minden olyan kezelési mód, ami előrehaladott, kompenzált vagy dekompenzált cirrhotikus betegnél szóba jön, figyelembe vehető és veendő.
- Preferálandók azok a kezelési lehetőségek, ahol a terápia költsége nem különbözik lényegesen a nem transzplantációs listán lévő cirrhotikus betegek kezelési költségétől.

##### 4.4.11.2. HCV-rekurrencia kezelése májtranszplantáció után

- Májtranszplantált betegekben kialakuló új HCV-fertőzés a rejekció lehetőségének kizárását követően korán kezelendő. A kezelés fokozott ellenőrzés mellett történhet, lehetőség szerint a transzplantációt végző intézmény irányítása mellett.
- Az IFN-mentes terápia tekinthető a transzplantált betegek számára az optimális kezelési módnak, de az immunosuppresszív szerek és a DAA-készítmények potenciális interakciói fokozott figyelmet igényelhetnek.
- Amennyiben IFN-mentes kezelésre nincsen mód, a májtranszplantáció utáni HCV-rekurrencia Peg-IFN+RBV kettős kezelésére nem vonatkoznak a stop-szabályok.

##### 4.4.11.3. Máj- és vesetranszplantáció anti-HCV-pozitív donorral

- Az anti-HCV-pozitív, HCV-PCR-negatív donorból származó vese és máj anti-HCV-pozitív recipiensbe a beteg felvilágosítása és beleegyezése után átültethető.

## 5. ANTIVIRÁLIS KEZELÉS UTÁNI GONDOZÁS

- Az antivirális kezelés utáni gondozás (továbbiakban gondozás) a szakellátás irányításával háziiorvosi ellátásban is végezhető.
- A gondozás a hepatitis C-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 háziiorvos 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 [20, 21].
- 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, vérkép 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 fibrosis-vizsgálómódszer javasolható.
- Gócos májelváltozás (HCC) megjelenésének korai felismerésére évente (cirrhosis esetén félévente) hasi ultrahangvizsgálat javasolt [20, 21].
- Amennyiben az elasztográfia, illetve a hasi UH portális hipertensio gyanúját veti fel, nyelőcsővarixok megítélésére gasztroszkópia javasolt. Nyelőcső-varicositas esetén az endoszkópos vizsgálatot évenként ismételn 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.
- Vírusszám-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 valamilyen 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:

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

Ezek a minimális célok az eddigi évenkénti mintegy 1000 kezeléssel túl a korábbi módon nem kezelhető betegek számára évi további 200–300 IFN-mentes terápia finanszírozásával biztosíthatók.

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 (költség/SVR) határozzák meg.
1. A költség/SVR számításakor 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.
  2. 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 mindazon kezelési formák, amelyek esetében az SVR eléréséhez szükséges átlagos terápiás költség különbsége az a) pont szerint számítva nem jelentős.
- c) Egyenlő költséghatékonyság mellett az IFN-mentes kezelések részesítendő előnyben, ez további költség/SVR különbözetet tesz indokolttá az IFN-alapú kezelésekhez 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](http://www.hepreg.hu) honlapon teszi közzé. A finanszírozási mellékletben nem szereplő, szakmailag indokolható kezelések társfinanszírozással végezhetők.
- f) Az IFN-alapú kezelésre alkalmatlan betegek IFN-mentes kezelésének finanszírozása (a jelenlegi árviszonyok mellett, a DAA-készítmények árának csökkenéséig) külön keretből és külön prioritási index alapján javasolt, kizárólag olyan betegek számára, akiknél az IFN ellenjavallt, vagy intolerancia miatt nem részesülhetnek IFN/RBV kezelésben, vagy az IFN-alapú kezelési lehetőségek kimerültek.

## 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 kezeléseket a CHC kezelésében – legalábbis akkor, ha ezt az áruk lehetővé teszi. Ezt tükrözik a közelmúltban megjelent nemzetközi ajánlások [15, 16, 17]. Ugyanakkor a HCV rövid távú teljes eradikálásához hatékony szűrési stratégia bevezetése is szükséges [17, 67, 68, 69].

Bár az új készítmények ára többnyire magas, nem elhanyagolható, hogy az IFN-mentes kezeléseket mellett kevesebb orvosi megjelenés, laborkémiai 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 – 2015-ben 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 kezeléseket megjelenésével mód volna gyógyulásukra.*

**Anyagi támogatás:** A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

**Szerzői munkamegosztás:** H. B., M. M. koordinálása mellett a közlemény további szerzői egyenlő arányban vettek részt az ajánlás előkészítésében és megszövegezésében. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

**Érdekeltségek:** H. B.: Előadói/tanácsadói díjban és/vagy kutatási támogatásban részesült az alábbi gyógyszer-előállítóktól/forgalmazóktól: AbbVie, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Fresenius-Kabi, Gilead Sciences, Janssen Cilag, MSD/Merck, Roche Magyarország.

## IRODALOM

- [1] Barna, T. K., Ozsvár, Z., Szendrényi, V. et al.: Hepatitis C virus antibody in the serum of blood donors. [Hepatitis C-vírus ellenanyag előfordulása véradók 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" vírushepatitis betegek vírustípus- és szubtípus-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 vírushepatitis 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.] 23/06/2014. [http://www.ema.europa.eu/docs/hu\\_HU/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000395/WC500039195.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000395/WC500039195.pdf). [Hungarian]
- [6] *European Medicines Agency*: PegIntron. Instructions for use. [PegIntron alkalmazási előírás.] 11/06/2014. [http://www.ema.europa.eu/docs/hu\\_HU/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000280/WC500039388.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000280/WC500039388.pdf) [Hungarian]
- [7] *European Medicines Agency*: Incivo. Instructions for use. [Incivo alkalmazási előírás.] 22/09/2014. [http://www.ema.europa.eu/docs/hu\\_HU/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002313/WC500115529.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002313/WC500115529.pdf) [Hungarian]
- [8] *European Medicines Agency*: Victrelis. Instructions for use. [Victrelis alkalmazási előírás.] 27/08/2014. [http://www.ema.europa.eu/docs/hu\\_HU/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002332/WC500109786.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002332/WC500109786.pdf) [Hungarian]
- [9] *European Medicines Agency*: Olysio. Instructions for use. [Olysio. Alkalmazási előírás.] 04/06/2014. [http://www.ema.europa.eu/docs/hu\\_HU/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002777/WC500167867.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002777/WC500167867.pdf) [Hungarian]
- [10] *European Medicines Agency*: Sovaldi. Instructions for use. [Sovaldi. Alkalmazási előírás.] 26/08/2014. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002798/WC500160597.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf) [Hungarian]
- [11] *European Medicines Agency*: Daklinza. Instructions for use. [Daklinza. Alkalmazási előírás.] 15/09/2014. [http://www.ema.europa.eu/docs/hu\\_HU/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003768/WC500172848.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003768/WC500172848.pdf) [Hungarian]
- [12] *European Medicines Agency*: Harvoni. Instructions for use. [Harvoni. Alkalmazási előírás.] 04/12/2014. [http://www.ema.europa.eu/docs/hu\\_HU/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003850/WC500177995.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003850/WC500177995.pdf) [Hungarian]
- [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](http://news.bms.com/press-release/japan-approves-first-all-oral-interferon-and-ribavirin-free-hepatitis-c-treatment-dakl)
- [14] *European Medicines Agency*: Applications for new human medicines under evaluation by the Committee for Medicinal Products for Human Use. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. 04/07/2014. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2014/07/WC500169655.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2014/07/WC500169655.pdf)
- [15] *European Association for the Study of the Liver*: EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J. Hepatol.*, 2014, 60(2), 392–420.
- [16] *The American Association for the Study of Liver Diseases*: AASLD- IDSA Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. 21/03/2014. <http://www.hcvguidelines.org/full-report>
- [17] *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/>
- [18] Hunyady, B., Gervain, J., Horváth G., et al.: Diagnosis, treatment, and follow-up of hepatitis C-virus related liver disease. Hungarian national consensus guideline. [A C-vírus hepatitis diagnosztikája, antivirális kezelése, kezelés utáni gondozása. Magyar konszenzusajánlás.] *Orv. Hetil.*, 2014, 155(Suppl. 2), 3–24. [Hungarian]
- [19] *Ministry of Health*: Financing procedure of the diagnosis and treatment of chronic hepatitis caused by hepatitis C virus. Supplement I of the EMMI Decree 32/2013. (IV. 30.) and Supplement 17 of the EüM Decree 31/2010. (V. 13.). [Egészségügyi Minisztérium: A hepatitis C vírus okozta krónikus májgyulladás diagnosztikájának és kezelésének finanszírozási eljárásrendje. I. melléklet a 32/2013. (IV. 30.) EMMI rendelethez, 17. melléklet a 31/2010. (V. 13.) EüM rendelethez.] *Magyar Közlöny*, 2013, 71, 50719–50740. [Hungarian]
- [20] Lin, O. S., Keeffe, E. B., Sanders, G. D., et al.: Cost-effectiveness of screening for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis due to chronic hepatitis C. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2004, 19(11), 1159–1172.
- [21] *European Association for the Study of the Liver, European Organisation for Research and Treatment of Cancer*: ASL-EORTC clinical practice guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.*, 2012, 56(4), 908–943.
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] 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]
- [25] Hézode, C., Fontaine, H., Dorival, C., et al.: Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV-cirrhosis in a multi-centre cohort of the French Early Access Programme (ANRS

- CO20-CUPIC) – NCT01514890. *J. Hepatol.*, 2013, 59(3), 434–441.
- [26] 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.*, 2014 Oct. 14. doi: 10.1111/jvh.12342. [Epub ahead of print]
- [27] Kowdley, K. V., Lawitz, E., Poordad, F., et al.: Phase 2b trial of interferon-free therapy for hepatitis C virus genotype 1. *N. Engl. J. Med.*, 2014, 370(3), 222–232.
- [28] Feld, J. J., Kowdley, K. V., Coakley, E., et al.: Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N. Engl. J. Med.*, 2014, 370(17), 1594–1603.
- [29] Zeuzem, S., Jacobson, I. M., Baykal, T., et al.: Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N. Engl. J. Med.*, 2014, 370(17), 1604–1614.
- [30] Poordad, F., Hezode, C., Trinh, R., et al.: ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N. Engl. J. Med.*, 2014, 370(21), 1973–1982.
- [31] Ferenci, P., Bernstein, D., Lalezari, J., et al.: ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N. Engl. J. Med.*, 2014, 370(21), 1983–1992.
- [32] Andreone, P., Colombo, M. G., Enejesa, J. V., et al.: ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. *Gastroenterology*, 2014, 147(2), 359–365. e1.
- [33] Hezode, C., Marcellin, P., Pol, S., et al.: Results from the phase 2 PEARL-I study: interferon-free regimens of ABT-450/R + ABT-267 with or without ribavirin in patients with HCV genotype 4 infection. *J. Hepatol.*, 2014, 60(1 Suppl.), S24.
- [34] Chayama, K., Takahashi, S., Toyota, J., et al.: Dual therapy with the nonstructural protein 5A inhibitor, daclatasvir, and the non-structural protein 3 protease inhibitor, asunaprevir, in hepatitis C virus genotype 1b-infected null responders. *Hepatology*, 2012, 55(3), 742–748.
- [35] 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.
- [36] Zeuzem, S., Hézode, C., Bronowicki, J. P., et al.: Daclatasvir in combination with Simeprevir with or without Ribavirin for hepatitis C virus genotype 1 infection. 21st Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2014). Boston, March 3–6. Abstract 28LB.
- [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] Hepatitis C virus infection. *American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases: 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., Kuczyński, 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- $\alpha$ /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 hepatitis 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 coinfecting 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-coinfecting 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] Abou-Saif, A., Lewis, J. H.: Gastrointestinal and hepatic disorders in end-stage renal disease and renal transplant recipients. *Adv. Ren. Replace. Ther.*, 2000, 7(3), 220–230.
- [58] Chow, W. C.: Hepatitis C: retreatment and treatment of patients with renal failure. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2000, 15(Suppl.), E152–E155.
- [59] 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.
- [60] Roche, B., Samuel, D.: Hepatitis C virus treatment pre- and post-liver transplantation. *Liver Int.*, 2012, 32(Suppl. 1), 120–128.
- [61] Agarwal, K., Barnabas, A.: Treatment of chronic hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Dig. Liver Dis.*, 2013, 45(Suppl. 5), S349–S354.
- [62] Coilly, A., Roche, B., Samuel, D.: Current management and perspectives for HCV recurrence after liver transplantation. *Liver Int.*, 2013, 33(Suppl. 1), 56–62.
- [63] 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.

- [64] *Burton, J. R. Jr., Everson, G. T.*: Management of the transplant recipient with chronic hepatitis C. *Clin. Liver Dis.* 2013, 17(1), 73–91.
- [65] *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.
- [66] *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.
- [67] *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>
- [68] *World Health Organization*: WHO viral hepatitis resolution. 23/01/2010. [apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/EB126/B126\\_R16-en.pdf](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB126/B126_R16-en.pdf)
- [69] *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](http://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)