

Ajánlás a B-, a C- és a D-vírus hepatitisek diagnosztikájára és antivirális kezelésére

Makara Mihály dr.*¹ ■ Horváth Gábor dr.*² ■ Gervain Judit dr.³
 Pár Alajos dr.⁴ ■ Szalay Ferenc dr.⁵ ■ Telegdy László dr.¹
 Tornai István dr.⁶ ■ Újhelyi Eszter dr.¹ ■ Hunyady Béla dr.**^{4,7}

¹Egyesített Szent István és Szent László Kórház, Budapest

²Szent János Kórház és Észak-budai Egyesített Kórházak, hepatológiai szakrendelés, Budapest

³Szent György Kórház, IV. Belgyógyászati Osztály, Székesfehérvár

⁴Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika, Pécs

⁵Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

⁶Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar,

Orvos- és Egészségtudományi Centrum, II. Belgyógyászati Klinika, Debrecen

⁷Kaposi Mór Oktató Kórház, Belgyógyászati Osztály, Kaposvár

Magyarország lakosságának több mint 1%-a fertőzött hepatitis B-, C- vagy D-vírusokkal. A betegek kivizsgálását és kezelését 2006 óta szakmai, míg 2010 óta finanszírozási protokollok alapján centrumokban végzik. A közlemény a 2012. évre érvényes, a kezelőorvosok konszenzusán alapuló kezelési ajánlásokat foglalja össze. Az ajánlások hangsúlyozzák a kivizsgálás során a gyors és részletes virológiai vizsgálatok jelentőségét, a májbiopsziát e vonatkozásban helyettesítő tranziens elasztográfia alkalmazhatóságát, csakúgy, mint a terápia vezetésében a vírusnukleinsav-titer követésének nélkülözhetetlenségét. Az idült hepatitis B kezelésében az első választás az egyéves időtartamú pegiláltinterferon- vagy a folyamatos entecavirkezelés, utóbbit a hepatitis B felszíni antigén (HBsAg-) szerokonverzió után még legalább hat hónapig kell folytatni. A tenofovir disoproxil fumarat jelenleg hazánkban még nem OEP-támogatott. Az adefovir dipivoxil leginkább kombinációban javasolható. Nem megfelelő első választás a lamivudin, az ezt már szedő betegeket hatástalanság esetén másik szerre kell átállítani. Fontos az immunosuppresszív kezelésben részesülő betegek megfelelő antivirális kezelése. Egyidejű hepatitis D esetén pegiláltinterferon-alapú kezelés szükséges. Az idült hepatitis C-fertőzésben a korábban még nem kezelt betegek kezelését pegilált interferon és ribavirin kombinációval kezdjük. Ennek hatástalansága esetén az igazoltan 1-es genotípussal fertőzötteknél a kezelést a negyedik vagy 12. hét után a két új, direkt ható proteázgátló antivirális szer egyikével (boceprevir vagy telaprevir) egészítjük ki. A kezelés időtartama általában 48 hét; korai perzisztáló vírusnegativitás esetén rövidebb kezelési sémák alkalmazhatók. A korábban sikertelenül kezelt 1-es genotípussal fertőzöttek 48 hétig proteázgátló alapú hármas kombinációval kezelendők. Relabálóknál cirrhosis hiányában és perzisztáló korai vírusválasz mellett rövidebb telapreviralapú séma is elegendő. Külön figyelmet kell fordítani a kölcsönhatásokra és a rezisztencia megjelenésére. A 2-es és 3-as genotípus mellett általában 24 hetes, míg 4-es genotípusban a 24, 48 vagy 72 hetes pegilált interferon plusz ribavirin kezelés javasolt. Jelen ajánlás az Egészségügyi Közlönyben történő megjelenést követően válik szakmai protokollá. *Orv. Hetil.*, 2012, 153, 375–394.

Kulcsszavak: hepatitis B-vírus, hepatitis C-vírus, hepatitis D-vírus, vírushepatitis, interferon, pegilált interferon, lamivudin, adefovir dipivoxil, entecavir, tenofovir, ribavirin, direkt ható antivirális szerek, boceprevir, telaprevir

Hungarian consensus guideline for the diagnosis and treatment of B, C, and D viral hepatitis

More than 1% of the Hungarian population is infected with hepatitis B, C, or D viruses. Since 2006 the diagnostics and therapy of these infections are carried out in treatment centers according to national guidelines – since 2010 according to financial protocols. The consensus-based guidelines for 2012 are published in this paper. The guidelines stress the importance of quick and detailed virologic evaluations, the applicability of transient elastography as an acceptable alternative of liver biopsy in this regard, as well as the relevance of appropriate consistent follow up schedule for viral response during therapy. The first choice of therapy in chronic hepatitis B infection is pegylated interferon for 48 weeks or continuous entecavir therapy. The later must be continued for at least 6 months after hepatitis B surface antigen (HBsAg) seroconversion. Tenofovir disoproxil fumarate is not yet reimbursed by the National Health Insurance Fund. Adefovir dipivoxil is recommended mainly in combination therapy. Lamivudine

* Megosztott első szerzők.

** Levezető szerző.

is no longer a first choice; patients currently taking lamivudine must switch if response is inadequate. Appropriate treatment of patients taking immunosuppressive medications is highly recommended. Pegylated interferon based therapy is recommended for the treatment of concomitant hepatitis D infection. Treatment naïve chronic hepatitis C patients should initially receive pegylated interferon and ribavirin dual combination therapy. In genotype 1 infection if response is insufficient at 4 or 12 weeks one of the two new direct acting antivirals (boceprevir or telaprevir) should be added. The length of treatment is usually 48 weeks; in cases of extended early viral response shorter courses are recommended. Previous treatment failure patients with genotype 1 infection should receive a protease inhibitor backed triple combination therapy, mostly for 48 weeks. However, relapsers without cirrhosis and with extended rapid viral response, shorter telaprevir based combination therapy is sufficient. Drug-drug interactions as well as emergence of viral resistance are of particular importance. For genotype 2 or 3 HCV infections 24 weeks, for genotype 4 infections 24, 48 or 72 weeks of pegylated interferon plus ribavirin therapy is recommended in general. The guidelines published here become protocols when published as official publications of the Hungarian Health Authority. *Orv. Hetil.*, 2012, 153, 375–394.

Keywords: hepatitis B virus, hepatitis C virus, hepatitis D virus, viral hepatitis, interferons, pegylated interferons, lamivudine, adefovir dipivoxil, entecavir, tenofovir, ribavirin, direct acting antiviral agents, boceprevir, telaprevir

(Beérkezett: 2012. február 8.; elfogadva: 2012. február 29.)

Rövidítések

ALT = alanin-aminotranszferáz; **cEVR** = (complete early viral response) teljes korai vírusválasz; **CHB** = krónikus B-vírus hepatitis; **CHC** = krónikus C-vírus hepatitis; **CHD** = krónikus D-vírus hepatitis; **DAA** = HCV ellen direkt ható antivirális szer; **DNS** = deoxiribonukleinsav; **EO**TR = kezelés végi vírusválasz; **EPO** = eritropoetin; **eRVR** = kiterjesztett rapid vírusválasz; **EVR** = (early viral response) korai vírusválasz; **G1** = HCV 1-es genotípus; **GPT** = glutamát-piruvát transzamináz; **HAI** = hepatitisaktivitási index; **HBV** = hepatitis B-vírus; **HCC** = hepatocellularis carcinoma; **HCV** = hepatitis C-vírus; **HDV** = hepatitis D-vírus; **IFN** = interferon; **NA** = nukleozid/nukleotid analóg; **OEP** = Országos Egészségbiztosítási Pénztár; **PCR** = polymerase chain reaction; **Peg-IFN** = pegilált interferon; **pEVR** = (partial early viral response) részleges korai vírusválasz; **PI** = HCV G1 ellen direkt ható proteázgátló antivirális szer; **PR** = Peg-IFN+RBV kettős kezelés; **PRP** = Peg-IFN+RBV+PI hármas kezelés; **RBV** = ribavirin; **RNS** = ribonukleinsav; **RVR** = rapid vírusválasz; **StdIFN** = hagyományos interferon; **SVR** = tartós vírusválasz

1. Bevezetés

Az alábbi kezelési ajánlást a szakmai kollégium gastroenterológiai és hepatológiai, valamint infektológiai tagozatai által megbízott szakmai bizottság (szerzők) a B-, a C-, illetve a D-vírus hepatitis kezelésére az OEP által nevesített gastroenterológusok és infektológusok részére állította össze és aktualizálta. Az ajánlás felújított verziója a bizonyítékokon alapuló orvoslás tapasztalatai, a költség-haszon számítások, valamint a kezelésben gyakorlatot szerzett kollégák javaslatának figyelembevételével készült, a 2011. szeptember 9-én, a hepatitiscentrumok vezetői és az Interferonterápiás Bizottság tagjai részvételével tartott kerekasztal-megbeszélés alap-

ján. Az ajánlásban leírtak nem helyettesítik az OGYI által elfogadott alkalmazási előiratokban foglaltakat!

A kezelések szakmai ellenőrzése továbbra is indokolt az Interferonterápiás Bizottság által a Magyar Gastroenterológiai Társaság székhelyén. A szakmai ellenőrzésen túl a bizottság feladata a kezelési számok további regisztrálása és az önkéntes visszajelző rendszer működtetése. Szakmailag indokolt, hogy a kezeléseket kizárólag a megfelelő háttérrel rendelkező nevesített centrumok gastroenterológus, infektológus és trópusi betegségek szakorvosai végezzék.

Ez az ajánlás az érintett szakmai testületek által történő jóváhagyást és aláírást követően, az Egészségügyi Közlönyben történő megjelenés után válik hivatalos protokollá (addig szakmai ajánlásnak tekinthető). A HBV és HDV kezelésére vonatkozó protokoll a kihirdetést követően, a HCV kezelésére vonatkozó pedig az ajánlásban szereplő proteázgátló készítmények OEP-támogatását követően lép érvénybe, és várhatóan 2012. december 31-ig marad érvényes.

2. Ajánlás a B és a D hepatitis antivirális kezelésére

2.1. A kezelés feltételei

A májbeteg vizsgálatánál HBsAg, anti-HBs és anti-HBc szerológiai vizsgálatok javasoltak. Aki HBsAg- és anti-HBs-markerre negatív, annak védőoltás javasolt. HBsAg-negativitás és anti-HBc-pozitivitás esetén a beteg egészségügyi dokumentációjában ezt a tényt rögzíteni kell, tekintettel arra, hogy bizonyos kórformákban, illetve kezeléseknél az okkult HBV-fertőzésnek jelentősége van. HBV-PCR elvégzése indokolt májbeteg-

ség gyanúja esetén, ha a HBsAg negatív, de az anti-HBc pozitív és az anti-HBs negatív.

A DNS-vizsgálatok a későbbiekben csak az OEP által kifejezetten a HBV-terápiához kapcsolódó DNS-vizsgálatok elvégzésére szerződött laborokban, ilyen hiányában a Fejér megyei Szent György Kórház Molekuláris Diagnosztikai Laboratóriumában vagy az Egyesített Szent István és Szent László Kórház és Rendelőintézet Immunológiai Laboratóriumában végezhetőek el – lehetőség szerint a kezelés egész időtartama alatt azonos módszerrel és ugyanabban a laboratóriumban.

- Hat hónapon belül három alkalommal a határértéket meghaladó GPT/ALT érték, vagy amennyiben a fertőzöttség igazolhatóan hat hónapnál régebben fennáll, úgy a kezelés megkezdése előtti egyetlen határértéket meghaladó GPT/ALT érték, és/vagy szövettanilag igazolt hepatitis, hisztológiai aktivitással (HAI>1), és/vagy fibrosissal (F>1) és/vagy tranzien elasztográfia (FibroScan) liver stiffness (LS) $\geq 6,0$ KPa. Konzekvensen emelkedett GPT/ALT és HBeAg-pozitív esetben 20 000 IU/ml, anti-HBe-pozitív esetben 2000 IU/ml feletti HBV-DNS-titer esetén a májbiopsziától és a noninvazív fibrosis meghatározásától el lehet tekinteni.

GPT/ALT emelkedett értéke az aktív hepatitis fennállását támogatja, de a fertőzés immuntoleráns fázisában perzisztálisan normális az értéke, és a HBeAg-negatív betegek egy részében is intermittáló a szintje. Hosszú távú követés alatti változása a terápiás protokoll megtervezésében döntő fontosságú.

- Klinikai vizsgálatok alapján krónikus B hepatitisben a GPT/ALT normális értékének felső határa férfiaknál 30 U/l, nőknél 19 U/l (B1). E felett a laboratóriumi normálértékig határértéknek tekintendő. A májbetegség súlyosságának a felméréséhez egyéb biokémiai vizsgálatok (GOT/AST, GGT, ALP, szérumalbumin, -bilirubin), protrombin, teljes vérkép és hasi ultrahangvizsgálat szükséges.
- Kontraindikáció hiánya.
- Differenciáldiagnosztika: HBeAg, anti-HBe, totál anti-HDV, anti-HCV, anti-HIV 1,2 és a társbetegségek (autoimmun, alkoholos, metabolikus májbetegség steatosissal) vizsgálata. Ezek eredménye a kezelési tervet befolyásolhatja.
- A kezelést eldöntő vizsgálatok:
 - HBV-DNS mennyiségi PCR.
 - HBeAg-, anti-HDV-pozitivitás esetén anti-HDV-IgM és/vagy HDV-Ag.
 - Májbiopszia hisztológiai aktivitási index (HAI) >1 és/vagy stage >1 és/vagy tranzien elasztográfia (FibroScan) liver stiffness (LS) $\geq 6,0$ KPa.
 - Cirrhosis bármely stádiuma: HBV-DNS-pozitivitás esetén a vírusitertől és a GPT/ALT-től függetlenül kezelendő.
 - Kemoterápia, immunszuppresszív vagy biológiai terápia előtt és szervtranszplantált betegben, ha a

beteg anti-HBc-pozitív, akkor HBV-DNS javasolt, és pozitív lelet esetén kezelendő (lásd 2.5.).

- Cirrhosis Child A stádiuma: HDV-Ag vagy anti-HDV-IgM-pozitivitás esetén a GPT/ALT-től függetlenül HBV-DNS-negativitás esetén is IFN-nel kezelendő.
- Megjegyzés: Anti-HDV-IgM-pozitivitás HBV-DNS-negativitás esetén is a kezelés indikációja!
- Az A és a B genotípus kedvezőbben reagál az interferonkezelésre. A terápiás döntéshez genotípusmeghatározás célszerű, amennyiben erre lehetőség van.

2.2. A kezelést meghatározó eredmények

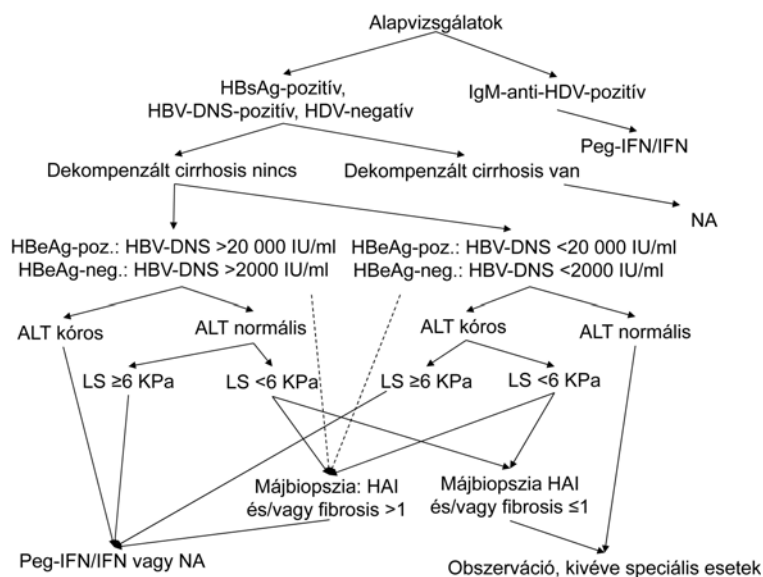
- HBeAg-pozitív, HBV-DNS 20 000 IU/ml (2×10^4 IU/ml = 10^5 kópia/ml) felett, GPT/ALT emelkedett, vagy
- HBeAg-negatív, HBV-DNS 2000 IU/ml (2×10^3 IU/ml) felett, GPT/ALT emelkedett;
 - ha a GPT/ALT normális: májbiopszia HAI >1 és/vagy stage >1 és/vagy tranzien elasztográfia (FibroScan) – liver stiffness $\geq 6,0$ KPa;
 - ha a HBV-DNS a fenténél alacsonyabb, de GPT/ALT emelkedett: májbiopszia HAI >1 és/vagy stage >1 és/vagy tranzien elasztográfia (FibroScan) – liver stiffness $\geq 6,0$ KPa;
 - ha a HBV-DNS a fenténél alacsonyabb és a GPT/ALT normális: nem kezelendő, obszerválandó, kivételeket lásd 2.5.

2.3. Kezelési lehetőségek (1. ábra)

- A kezelés megkezdése előtt a beteget részletesen tájékoztatni kell. Ajánlható, hogy a részletes felvilágosítás megtörténtét és a javasolt kezelésbe történő beleegyezését a beteg által aláírt dokumentummal igazoljuk.
- A kezelés előtt vagy alatt hepatitis A ellen vakcináció javasolt.
- Elsőként akár az alfa-interferon, akár a nukleoz(t)id-analóg terápia egyaránt választható. A beteget mindkét kezelési mód előnyeiről és hátrányairól részletesen tájékoztatni kell, és a terápiás döntésnél a beteg véleményét/kérését is figyelembe kell venni.

2.3.1. Pegilált interferonok

- Elsősorban javasolt kezelési mód a pegiláltinterferon-terápia (ellenjavallatainak hiánya esetén), az alábbi feltételek megléte esetén:
 - HBeAg-pozitív és -negatív esetekben, ha a kezelés megkezdése előtt
 - GPT/ALT > a normális érték háromszorosa,
 - HBV-DNS $< 2 \times 10^6$ IU/ml,
 - HAI ≥ 2 ,
 - HBV genotípus A vagy B.



1. ábra

Krónikus hepatitis B és D kezelésének algoritmus. Jelölések: folyamos nyíl: kötelező lépés; szaggatott nyíl: nem kötelező lépés. Rövidítések: hepatitis B vírus (*HBV*); hepatitis D vírus (*HDV*); hepatitis B felszíni antigén (*HBsAg*); hepatitis B envelope antigén (*HBeAg*), alanin-aminotranszferáz (*ALT*); hepatitisaktivitási index (*HAI*); tranzien elasztográfiával KPa-ban meghatározott májtömöttség (*LS*); interferon (*IFN*); pegilált interferon (*Peg-IFN*); nukleozid/nukleotid analóg (*NA*)

Adagja heti 1×180 mcg peginterferon-alfa-2a. A 2.3.2. és 2.3.3. pontoknál részletezett kezelés is választható az adott pont szerinti esetekben.

- A kezelés időtartama egy év.
- Anti-HDV-IgM-pozitív esetekben a kezelés időtartama másfél év.
- A kezelés befejezése után és 24 héttel később HBV-DNS mennyiségi PCR-, HBsAg-, HBeAg/anti-HBe, GPT/ALT vizsgálat javasolt.
- Beszűkült veseműködés esetén a peginterferon-alfa-2a adagja heti 135 μ g.
- A választható gyógyszerek rendelésének egyes szempontjait és a kontraindikációkat részletesen az alkalmazási előiratok ismertetik.

2.3.1.1. HBV-DNS-titer-meghatározások PEG-IFN kezelés során

- PEG-IFN kezelés során a kezelés 12. és 24. hetében, a kezelés végén, a kezelés befejezése utáni 24. héten, valamint a kezelés alatt jelentkező GPT/ALT emelkedés esetén HBV-DNS-vizsgálat (real-time mennyiségi PCR) ajánlott.
- A PCR-vizsgálat mellett a HBs-antigén-titer monitorozása javasolt.
- HBe-pozitív esetekben a kezelés 24. és 48. hetében HBe- és/vagy anti-HBe-meghatározás.
- A terápia eredményességének megítélése PEG-IFN kezelés során:

Primer nonreszponder:

A kiindulási vírustiter csökkenése a 12. hétre $<1 \log_{10}$ (NA-ra váltás javasolt).

Részleges virológiai válasz:

HBV-DNS-titer-csökkenés $>1 \log_{10}$, de >2000 IU/ml a kezelés 24. hetében.

Áttörés (breakthrough):

Viraemia újbóli megjelenése vagy a vírustiter legalább $1 \log_{10}$ emelkedése (NA-ra váltás javasolt).

2.3.2. Standard interferonok

- Alternatíva, 18 év alatti életkor, alacsony fvs.- és/vagy thrombocytaszám, anamnézisben cytopenia esetén: hetente $3 \times 5-6$ ME/m² (9–10 ME) standard interferon-alfa-2a vagy -alfa-2b.
- Egyebekben, mint 2.3.1. pont.

2.3.3. Nukleoz(t)id analógok (NA)

A terápia célja a B-vírus eliminálása, a szaporodás gátlása, a vírusnukleinsav-szint alacsony tartása.

Választhatók az alábbi esetekben:

- Elsőként választható kezelési mód.
- 12 hónapos interferonkezelésre nem reagáló beteg.
- Interferonkezelésre reagáló, de relapsust mutató beteg.
- HBeAg-negatív, de HBV-DNS-pozitív, anti-HBc-IgM-negatív krónikus hepatitis (pre-core mutáns).
- Biológiai terápia előtt és csontvelőtranszplantált betegben (lásd 2.5.).
- Önállóan első szerként vagy gyógyszer-rezisztencia kialakulásakor második készítményként, utóbbi esetben kombinációban is.
- Szervtranszplantált HBsAg- és/vagy HBV-DNS-pozitív beteg.
- HBV-fertőzött transzplantált beteg profilaktikus kezelése.
- Immunszuppresszív vagy kemoterápiában részesülő HBsAg- és/vagy HBV-DNS-pozitív beteg.
- HBV okozta cirrhosis bármely stádiuma.
- Interferon bármely okból ellenjavallt.
- Anti-HDV-IgM-negatív.

Az NA-kezelés megkezdése után 12 héttel és 24 héttel, majd félévenként, valamint a kezelés alatt jelentkező GPT/ALT emelkedés esetén HBV-DNS-vizsgálat (real-time mennyiségi PCR) ajánlott. Cirrhotikus betegekben szóba jön a háromhavonta végzett kontroll.

Viraemia újbóli megjelenése vagy a titer $1 \log_{10}$ emelkedése és/vagy jelentős GPT/ALT emelkedés gyógyszerrezisztens mutációra utal. Ilyenkor rezisztenciameghatározás ajánlott. Mutáns megjelenésekor gyógyszerváltás indokolt (akkor is, ha a mutáció direkt kimutatására nincsen mód). Lásd 2.3.3.1. is.

HBe-pozitív esetekben a kezelés alatt félévente HBe-Ag és/vagy anti-HBe-meghatározás javasolt.

A terápia eredményességének megítélése NA-kezelés során:

Primer nonreszponder:

A kiindulási vírustiter csökkenése a 12. hétre $<1 \log_{10}$. (NA-váltás vagy NA-kombináció adása javasolt.)

Részleges virológiai válasz:

Detektálható HBV-DNS-szint a kezelés alatt. (NA-váltás vagy NA-kombináció adása javasolt.)

Áttörés (breakthrough):

Viraemia újbóli megjelenése vagy a vírustiter legalább $1 \log_{10}$ emelkedése. (NA-váltás vagy NA-kombináció adása javasolt.)

2.3.3.1. Lamivudin

Alkalmazása során igen nagy arányban fordul elő rezisztencia, különösen, ha monoterápiában alkalmazzák. Emiatt – az EMA állásfoglalásának és a gyógyszer alkalmazási előiratának megfelelően – lamivudinkezelés csak olyan esetben indítható, ha más – korszerűbb – kezelési mód nem áll rendelkezésre vagy ellenjavallt.

Kezelési mód:

- HBe-Ag-pozitív és -negatív krónikus B hepatitis: napi 1×100 mg.
- Beszűkült veseműködés esetén a GFR-től függően dóziscsökkentés vagy váltás (entecavir önmagában) javasolt.
- HBV-DNS-titer emelkedése+GPT/ALT emelkedés esetén hatékony másik nukleoz(t)idkészítményre (adefovir dipivoxil hozzáadása vagy entecavir, tenofovir önmagában) váltás szükséges.

Kezelés tartama:

HBe-Ag-pozitív esetben az anti-HBe-szerokonverzió után minimum hat hónapig.

HBe-Ag-negatív esetben a HBsAg/HBV-DNS eltűnése, illetve az anti-HBs megjelenése után minimum hat hónapig.

A már lamivudinkezelésben részesülő (nem dekompenzált májbetegségben szenvedő) betegek esetében az NA-váltás, illetve kombináció – igazolt lamivudinrezisztencia esetén túl – azokban az esetekben indokolt, ha a lamivudinkezelés effektusa nem megfelelő, azaz:

- a) a lamivudinkezelés alatt korábban negatív HBV-DNS (<12 IU/ml) pozitívvá válik, vagy
- b) a lamivudinkezelés alatt a HBV-DNS-titer $1 \log_{10}$ (egy nagyságrenddel) nő, vagy
- c) a lamivudinkezelés során a HBV-DNS-titer >2000 IU/ml, vagy
- d) a lamivudinkezelés alatt a HBV-DNS nem negatív (>12 IU/ml) és az ALT(GPT) kóros.

2.3.3.2. Adefovir dipivoxil

A tenofovirnál kevésbé hatékony készítmény, rezisztencia kialakulása viszont gyakoribb. Lamivudinrezisztencia esetén lamivudinnal kombinációban ajánlott.

- Kezelési mód: 1×10 mg naponta.
- Beszűkült vesefunkciók esetén a dózis a gyógyszer alkalmazási előiratában megadott séma szerint csökkentendő. (Adefovirrezisztencia esetén tenofovirra váltás javasolt a mutációtól függően kombinációban lamivudinnal, entecavirral vagy telbivudinnal.)
- Egyebekben ugyanúgy, mint 2.3.3.1. kezelés esetén.

2.3.3.3. Entecavir

Az egyik leghatásosabb NA, a rezisztencia kialakulásának esélye csekély. Az európai szakmai protokoll elsőként választandó NA-ként ajánlja.

Kezelési mód:

- NA-naiv betegnek $1 \times 0,5$ mg naponta.
- Lamivudinrezisztens vírus: napi $1 \times 1,0$ mg.
- Beszűkült vesefunkciók esetén elsősorban javasolt NA, szükség esetén a gyógyszer alkalmazási előiratában megadott séma szerint csökkentett dózisban. (Entecavirrezisztencia esetén tenofovir hozzáadása jöhet szóba.) Egyebekben ugyanúgy, mint 2.3.3.1. kezelés esetén.

2.3.3.4. Tenofovir (Eü. 100% pont módosítást igényel, eü. pontban nem szerepel)

Az egyik leghatásosabb NA, rezisztencia kialakulásával ritkán kell számolni. Az európai szakmai protokoll elsőként választandó NA-ként ajánlja.

- Napi adagja 1×245 mg.
- Lamivudin- és adefovirrezisztens vírus esetén is ajánlott.

2.4. A kezelés befejezése

- A kezelés befejezésekor vérkép, májfunkciók, HBV-DNS-vizsgálat szükséges.
- Emellett:
 - Korábban HBeAg-pozitív esetben a HBeAg/anti-HBe vizsgálat megismétlése javasolt.
 - Korábban HBeAg-negatív esetben a HBsAg/anti-HBs vizsgálat megismétlése javasolt.
- Hat hónappal később vérkép, májfunkciók, HBV-DNS-, HBsAg-vizsgálat szükséges.

2.5. Speciális betegcsoportok

2.5.1. Kompenzált cirrhosis

Alfa-interferon (standard vagy pegilált alfa-2a) vagy NA adható. Utóbbiak közül az entecavir vagy a tenofovir ajánlott, az igen ritkán kialakuló rezisztencia miatt. Az NA-kezelés a beteg élete végéig folytatandó.

2.5.2. Dekompenzált cirrhosis

Hatásos NA-t kell adni, amely esetében kicsi a rezisztencia kialakulásának az esélye (entecavir vagy tenofovir). Az NA-kezelés a beteg élete végéig folytatandó.

2.5.3. Májtranszplantált betegek

A transzplantáció előtt minden HBsAg-pozitív betegnek olyan, hatásos NA-t kell adni, amely esetében kicsi a rezisztencia kialakulásának esélye.

Hatékony NA (entecavir, tenofovir), amelynek esetében rezisztencia kialakulásával is ritkábban kell számolni, alkalmazása javasolt. A kezelés a beteg élete végéig folytatandó.

2.5.4. HBsAg-negatív/anti-HBc-pozitív szerostátusú májdonor recipiensei

A prevenció módszereit az 1. táblázat foglalja össze.

1. táblázat | Májtranszplantáció után javasolt hepatitis B profilaxis

Recipiens	Profilaxis
HBsAg-pozitív	HBIG + entecavir
Anti-HBs-pozitív és anti-HBc-pozitív	Nem szükséges
Anti-HBs-negatív és anti-HBc-pozitív	Entecavir
Anti-HBs-pozitív és anti-HBc-negatív (sikeresen oltott)	Entecavir
Anti-HBs-negatív és anti-HBc-negatív (naïv)	Entecavir

HBIG: HBV-immunglobulin

2.5.5. HBsAg-negatív/aHBc-pozitív donorból származó vesegraft recipiensei

HBsAg-negatív/anti-HBc-pozitív donorból HBsAg-negatív/anti-HBc-pozitív, valamint a *HBsAg-negatív/anti-HBc-negatív* recipiensbe végezhető veseátültetés, amennyiben mind a donor, mind a recipiens anti-HBs-titere nagyobb, mint 100 mIU/ml. (Ezekben az esetekben a recipiens legalább hat hónapos NA-kezelése szükséges.) Az entecavir alkalmazását indokolja, hogy hatékony, a rezisztencia kialakulásának esélye csekély, és alkalmazása során vesefunkció-romlást nem észleltek.

Rendszeres HBV-szerológiai és PCR-vizsgálat javasolt: a HBV-szerológia a transzplantáció után három, majd hat hónappal, ezt követően félévente, a HBV-DNS-PCR a transzplantáció után hat hónappal, majd évente, illetve a HBV-fertőzés reaktiválódásának gyanúja esetén soron kívül is.

2.5.6. HBV-HIV koinfekció

Az indikáció megegyezik a HIV-negatív betegek esetében leírtakkal. Az esetek többségében a HIV és a HBV egyidejű, de novo kezelése javasolt: tenofovir és emtricitabin, továbbá egy harmadik, HIV ellen hatásos készítmény adásával.

Ha a HIV-fertőzés kezelése előtt alkalmazunk HBV elleni kezelést, a HIV-re bizonyított hatással nem rendelkező adefovir vagy telbivudin választandó.

A HIV és HBV elleni hatással is rendelkező lamivudin, entecavir és tenofovir monoterápiában ellenjavallt ezekben az esetekben.

2.5.7. HBV-HCV koinfekció

HBV-DNS általában negatív vagy alacsony titerű. A kezelés megegyezik a C hepatitis (monoinfekció) esetén leírtakkal, a várható SVR-arány is hasonló. A HCV-fertőzés sikeres kezelése után számolni kell a HBV reaktiválódásával, ezért ilyenkor NA adása javasolható (B1).

2.5.8. Fulmináns vagy fenyegető fulmináns akut B hepatitis

NA alkalmazása előnyös lehet. Néhány közleményben a lamivudin alkalmazásával elért kedvező eredményről számoltak be, de a kedvező hatás egyértelműen nem bizonyított. A krónikus B hepatitishez hasonlóan a hatásosabb készítmények (entecavir, tenofovir) preferálandók, amelyek esetében a rezisztencia kialakulásának esélye csekély. A kezelés optimális időtartama nem ismert, de a HBsAg-anti-HBs szerokonverzió után még legalább három hónapig, ennek hiányában a HBc-anti-HBe szerokonverzió után még legalább hat hónapig javasolt a terápia folytatása.

2.5.9. Gyermekek

Csak a hagyományos alfa-interferon, a lamivudin és az adefovir hatásossága és biztonságossága bizonyított.

2.5.10. Egészségügyi dolgozók

HBsAg-pozitivitás és HBV-DNS >2000 IU/ml esetén pegilált interferon-alfa-2a vagy olyan hatásos NA adása javasolt, amelyek esetében a rezisztencia kialakulásának esélye csekély (entecavir vagy tenofovir).

2.5.11. Terhesség

A lamivudin, az adefovir és az entecavir az FDA osztályozása szerint C kategóriájú készítmények, a telbivudin és a tenofovir a B kategóriába tartoznak. Szülés után a HBsAg-pozitív nők szoros obszervációja indokolt az akut exacerbatio kockázata miatt.

2.5.12. Kemoterápia, immunszuppresszív vagy biológiai kezelésben részesülő betegek

Minden fenti kezelésre szoruló beteg esetében el kell végezni a HBsAg és az anti-HBc meghatározását. Ezek pozitívítása esetén hepatológiai konzílium javasolt.

A szeronegatív betegeket aktív immunizációban kell részesíteni.

A HBsAg-pozitív betegeknek a HBV-DNS-titertől függetlenül a tervezett kezelés megkezdése előtt el kell kezdeni az NA adását. Entecavir vagy tenofovir adása javasolt. Az NA-kezelést a kemo-, biológiai vagy immun-suppresszív terápia befejezése után még egy évig kell folytatni.

Anti-HBc-pozitivitás esetén HBV-DNS-meghatározás szükséges, pozitívitás esetén NA-kezelés indokolt.

Anti-HBc-pozitív, de HBsAg- és HBV-DNS-negatív betegek esetében szoros obszerváció szükséges: GPT/ALT és HBV-DNS-monitorozás, reaktiváció esetén NA-t kell adni.

2.5.13. Dializált és veseátültetés után levő betegek NA-kezelés indokolt. A veseátültetésen átesett betegek esetében az optimális NA az entecavir.

2.5.14. Extrahepaticus manifesztációk

Az antivirális kezelés javasolt (interferon vagy NA). Az indikáció és a kezelés módja megegyezik a korábban leírtakkal. Speciális esetekben az NA-kezelés kiegészítése plazmaferézissel növelheti a hatékonyságot.

3. Ajánlás a C-vírus hepatitisz diagnosztikájára és antivirális kezelésére

3.1. Protokollspecifikus definíciók

- Naivnak minősülő beteg:* A protokoll szempontjából *naivnak* minősülnek mindazok, akik soha nem részesültek kezelésben, akik csak Std-IFN±RBV kezelésben részesültek, és akik rövidebb, mint 12 hétig részesültek Peg-IFN±RBV kezelésben.
- Korábban sikertelenül kezelt beteg:* Mindazok, akik korábban legalább 12 hetes Peg-IFN±RBV kezelés során nem váltak PCR-negatívvá, vagy vírusáttörés, illetve relapsus volt tapasztalható.
- Aktuálisan nem reagáló beteg:* A zajló PR kettős kezelés során a HCV-RNS négyhetes kezelés után nem csökken 1 log₁₀ mértékben (nem csökken egytized részére), vagy 12 hét után csökken 2 log₁₀ mértékben, de kimutatható.
- Aktuálisan nullreagáló beteg:* A zajló PR kettős kezelés során a HCV-RNS négyhetes kezelés után nem csökken 1 log₁₀ mértékben (nem csökken egytized részére), vagy 12 hét kezelés után nem csökken 2 log₁₀ mértékben (nem csökken egyszázad részére).
- Történeti nullreagáló beteg:* A HCV-RNS-szint csökkenése a korábbi Peg-IFN-alapú kezelés során 12 hét elteltével nem érte el a 2 log₁₀ nagyságrendet (nem csökkent egyszázad részére).
- Detekciós limit (DL):* A HCV-RNS kimutathatóságának határértéke.

- Nem detektálható HCV-RNS:* A vizsgálmódszerrel a HCV-RNS kvalitatívan és kvantitatívan sem mutatható ki.
- Negatív PCR:* A protokoll során a 15 IU/ml alatti, és a nem detektálható HCV-RNS jelent PCR-negativitást.
- Érzékeny PCR-módszer:* Olyan *Real-Time* PCR-módszer, amellyel a HCV-RNS 10 IU/ml szinttől detektálható.
- Rapid vírusválasz (RVR):* A HCV-RNS a kezelés megkezdését követően négy héttel érzékeny PCR-módszerrel negatív.
- Kiterjesztett rapid vírusválasz (eRVR):* A HCV-RNS a kezelés megkezdését követően a 4. és 12. héten is negatív.
- Teljes korai vírusválasz (cEVR):* A HCV-RNS a kezelés megkezdését követően 12 héttel negatív.
- Részleges korai vírusválasz (pEVR):* A HCV-RNS-szint a kezelés során 12 hét elteltével legalább 2 log₁₀ mértékben csökken, de detektálható.
- Kezelés végi vírusválasz (EoTR):* A HCV-RNS a kezelés befejezésekor sem mutatható ki.
- Tartós vírusválasz (SVR):* A HCV-RNS a kezelés befejezését követően 24 héttel sem mutatható ki.
- Vírusáttörés („break through”):* A HCV-RNS a kezelés során kimutathatatlaná válik, de még a kezelés alatt ismét detektálható.
- Relapsus:* A HCV-RNS a legalább 12 hetes IFN-alapú kezelés befejezésekor nem detektálható, de későbbi vizsgálatkor ismét kimutatható. A korábbi hazai gyakorlat miatt a vírusáttörés és a relapsus nem minden esetben különíthető el.
- Gyógyszer-rezisztencia:* A PI-kezelés alatt a PI-re nem reagáló HCV-törzsek felszaporodása 10% feletti mértékben. PI-kezelés során gyógyszer-rezisztencia kialakulását jelzi, ha két kvantitatív HCV-RNS-meghatározás közötti időszakban a HCV-RNS-szint 1 log₁₀ mértékben megnövekszik, vagy, ha a korábban nem kimutatható HCV-RNS újból kimutathatóvá válik. A rezisztenciavizsgálatok csak kutatási jelleggel, nem OEP-finanszírozott módon javasoltak. Gyógyszer-rezisztencia kialakulásakor minden esetben a kezelés megszakítása szükséges (**stopszabály-X**), keresztrezisztenciát mutató másik PI-vel sem végezhető kezelés.
- Stopszabály:* nem megfelelő vírusválasz miatti korai kezelésbefejezés.
- PR kettős kezelés:* Peg-IFN+RBV kezelés.
- PRP hármas kezelés:* Peg-IFN+RBV+PI kezelés.
- Bevezető (lead-in) kezelés:* A *bocepreviralapú* hármas kombinációs kezelések bevezetéseként alkalmazott négyhetes Peg-IFN+RBV kettős kezelés.
- Cirrhosis:* A protokoll szempontjából ideértendő az azok a betegek is, akiknél bridging fibrosis alakult ki (tehát Knodell F3-F4, vagy Ishak F4-F5-F6, vagy FibroScan vizsgálattal a máj stiffness 12 kPa feletti).

3.2. Szűrés

Minden személyt szűrni kell, akinél magas a HCV-fertőzés rizikója. Szűrővizsgálatra az anti-HCV harmadik generációs EIA-, ELISA-teszt javasolt.

3.3. Kivizsgálás, indikáció

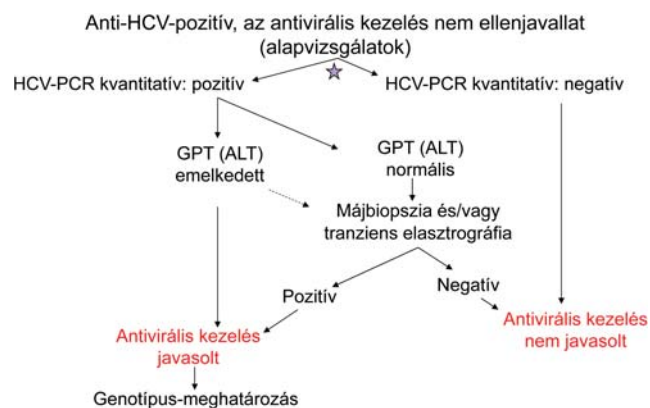
A diagnózis pillérei: pozitív vírusserológia (anti-HCV ellenanyag), a virális nukleinsav (HCV-RNS) detektálhatósága, valamint a májkárosodás kimutatása kóros transzaminázok (GPT/ALT) és/vagy májbiopszia és/vagy nem invazív módszer (transziens elasztográfia, FibroScan vizsgálat) alapján (2. ábra).

3.3.1. Májbetegség igazolása

- Igazolhatóan hat hónavnál 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, és az antivirális kezelés nem ellenjavallt, ha a hepatitis fennállása szövettanilag vagy más módon igazolható (aktivitás és/vagy fibrosis). Icterus vagy ismert dátumú expozíció alapján klinikailag *akutnak tartható C hepatitis esetén* a fertőzést követően három-négy hónappal is magas GPT/ALT érték aktivitásra utal.
- Májbiopsziát* végzünk, ha a kezelőorvos szükségesnek tartja a máj necroinflammációjának és a fibrosis stádiumának meghatározását prognosztikus célból vagy a kezelésre vonatkozó döntéshez. A májbiopsziát kiválthatja FibroScan vizsgálat. HCV G2 és G3 genotípusok esetén mellőzhető a májbiopszia és a FibroScan vizsgálat. Szövettani aktivitás és/vagy fibrosis normális GPT/ALT esetén is indokolja a kezelést, amennyiben annak egyéb feltételei adottak.
- A májbetegség súlyosságának felméréséhez *egyéb biokémiai vizsgálatok* (GOT/AST, GGT, ALP, szérumalbumin, -bilirubin), protrombin, teljes vérkép és hasi ultrahangvizsgálat szükséges.

3.3.2. Molekuláris diagnosztika

- HCV-RNS-vizsgálat indokolt:*
 - akiknél pozitív az anti-HCV-teszt, és antivirális kezelést tervezünk: a kezelés előtt célszerű szenzitív kvantitatív tesztet végezni – G1 és G4 genotípus esetén a kezelés megkezdése előtt ez mindenképp kötelező;
 - akiknél bizonytalan vagy a klinikumnak ellentmondó az anti-HCV-eredmény (kétes, téves pozitív vagy negatív anti-HCV-eredmény);
 - kvalitatív vírusnukleinsav-vizsgálat végzendő, akiknél negatív az anti-HCV-teszt, de akut HCV-fertőzés gyanúja áll fenn vagy immunuszupprimáltak.
- Megjegyzés: Olyan anti-HCV-pozitív betegnél, akinél antivirális kezelés biztosan nem végezhető (például kontraindikált vagy a kezelést a beteg nem



2. ábra

A hepatitis C-vírus (HCV-) fertőzés diagnosztikája. Jelölések: ★: HCV-PCR-vizsgálat időpontja; folyamatos nyíl: kötelező lépés; szaggatott nyíl: nem kötelező lépés. Rövidítések: HCV elleni antitest (*anti-HCV*); polymerase chain reaction (*PCR*); alanin-aminotranszferáz (*ALT*); glutamát-piruvát transzamináz (*GPT*)

vállalja), HCV-RNS-vizsgálat végzése nem indokolt.

- Bár a hazai epidemiológiai adatok alapján a Magyarországon fertőződött egyéneknél 1-es genotípus előfordulása >95%, a HCV-genotípus meghatározása szükséges minden olyan betegnél, akinél a genotípus nem ismert és PRP hármas kezelést szándékozunk végezni. Amennyiben genotípusvizsgálat nem történt vagy a genotípus nem határozható meg, csak PR kettős kezelés végezhető.
- Az RNS-vizsgálatok a későbbiekben csak az OEP által kifejezetten a HCV-terápiához kapcsolódó RNS-vizsgálatok elvégzésére szerződött laborokban, ilyen hiányában a Fejér megyei Szent György Kórház Molekuláris Diagnosztikai Laboratóriumában, vagy az Egyesített Szent István és Szent László Kórház és Rendelőintézet Immunológiai Laboratóriumában végezhetőek el – lehetőség szerint a kezelés egész időtartama alatt azonos módszerrel és ugyanabban a laboratóriumban.

3.3.3. Egyéb vizsgálatok

- Differenciáldiagnosztikai és egyéb vizsgálatok:
 - HIV, HAV, HBV (HDV) vizsgálata;
 - kísérő betegségek vizsgálata gyanújelek és laborvizsgálatok alapján: diabetes mellitus (vércukor), pajzsmirigyműködés-zavar (TSH), autoimmun betegségek (ANA), cardiorespiratoricus státus, immunuszuppresszió, cryoglobulinaemia, fokozott vasterhelés, hyperurikaemia, vesebetegségek, alkoholizmus, obesitas, steatosis megítélése.
- IL-28B-polimorfizmus vizsgálata: PR kettős kombinációs kezelés esetén a legerősebb és legszignifikánsabb humángenetikai prognosztikus tényező – de a protokollban szereplő kettős vagy hármas kezelése előtt a vizsgálat nem szükséges.

- Hepatocellularis carcinoma (HCC) gyanúja esetén (májcirrhotikus betegnél ultrahangvizsgálattal gyanús képlet és/vagy magas AFP) a HCC kizárására CT- vagy MR-vizsgálat, kétes esetben célzott májbiopszia szükséges.

3.3.4. Vizsgálatok speciális esetekben

- Icterus vagy ismert dátumú expozíció alapján klinikailag *akutnak tartható C hepatitis* esetén két hét után érzékeny HCV-RNS-vizsgálat végzendő; ha pozitív, kontrollja 8–12 hét múlva javasolt. Ennek pozitívítása alapján indokolt a korai antivirális terápia megkezdése.
- *Gyermekeknél* HCV-fertőzés gyanúja esetén a diagnózis felállítása a felnőttekével azonos módon történik.
- *Anti-HCV-pozitív anyák gyermekeinél* az anti-HCV-vizsgálat 18 hónapos korban vagy később végzendő (újszülöttkorban nem javasolt, mert a passzív transzfer miatt magas a fals pozitívítás aránya).
- *Anti-HCV-pozitív anyák gyermekeinél* a HCV-RNS-vizsgálatot egy-két hónapos korban fontolóra lehet venni, amennyiben a korai diagnózisnak jelentősége van.
- Minden *HIV-fertőzött*nél anti-HCV-vizsgálatot kell végezni. Azoknál a HIV-fertőzötteknél, akik anti-HCV-pozitívak vagy akik negatívak, de nem magyarázható májbetegségük van, kvalitatív HCV-RNS-vizsgálat végzendő.
- *Vesebetegeknél* a májbiopszia végzésének indikációját egyénre szabottan kell meghozni, de helyette FibroScan is végezhető. A HCV-fertőzött vesebetegeknél a kezelési protokoll kialakításánál a GFR-meghatározás döntő fontosságú.
- A *májtranszplantációs várólistán lévő* HCV-pozitív betegek antivirális kezelése a transzplantáció idejére elérhető minél alacsonyabb vírusrészlet elérése érdekében indokolt.
- A *HCV/HCC miatt májtranszplantációs várólistára került* Child–Pugh A stádiumú HCV-pozitív betegek kezelése is indokolt a májműködés progressziójának megállítása érdekében.
- C hepatitises beteg *májtranszplantációja után* kvalitatív HCV-nukleinsav-vizsgálat és májbiopszia végzendő. Pozitív HCV-RNS- és igazolt rekurrens fertőzés esetében az antivirális kezelés megkezdése indokolt.

3.4. A kezeléssel kapcsolatos alapvető megfontolások

- A CHC kezelésének indikációja a 2011. évre vonatkozóan elfogadott indikációkhoz képest kibővült: a korábban sikertelenül kezelt betegek mindegyikének kezelését mérlegelni szükséges.
- A kezelések szakmai felügyeletét és jóváhagyását továbbra is a szakmai szervezetek által delegált *Interferonterápiás Bizottság* végzi. Összetételét, működését külön dokumentum szabályozza.

- **2012. január 1-jétől kezelési engedély csak az erre a célra létrehozott Hepatitisregiszter rendszerben elektronikusan benyújtott kérelmek alapján adható ki.**
- A *kezelési prioritást* elsősorban a májbetegség előrehaladottsága, emellett a kezelés sikerességének statisztikai esélye és a kezelés költséghatékonysága határozzák meg.
- *Korlátozott anyagi források esetén OEP-finanszírozott módon* valamennyi *naivnak* minősülő beteg kezelése PR kettős kombinációval kezelendő.
- Költséghatékonysági megfontolásokból csakúgy, mint a betegek védelme (mellékhatások, gyógyszer-rezisztencia) érdekében a kezelés alatti víruskinetika protokoll szerinti követése és a **stopszabályok** maradéktalan betartása kiemelt fontosságú!
- A kezelés során laboratóriumi monitorozás szükséges: bármely *új gyógyszer bevezetését követően* az első négy hétben kéthetente, majd négy-nyolc hetenként teljes vérkép, GPT/ALT, GOT/AST, szérumbilirubin, 12 hetenként szérumkreatinin, vércukor, TSH.
- Tartós vírusválasz (SVR) megítélésére a HCV-RNS negatívvá vált betegeknél a kezelés befejezése után 24 héttel HCV-RNS-vizsgálat szükséges.
- Bármely stopszabály hatálya alá eső beteg számára csak a korábbinál igazoltan hatékonyabb gyógyszeres kezelés vagy természetes IFN rendelhető.
- A kezelés előtt vagy alatt hepatitis A és hepatitis B ellen vakcináció javasolt.

3.5. Kezelési alternatívák

3.5.1. Pegilált interferon+ribavirin kettős kezelés (PR)

- OEP-finanszírozott módon proteázgátló nélküli PR kettős kezelés végzendő minden *naivnak minősülő HCV GI betegnél*, és mindazoknál, akik PI-kezelésben nem részesülhetnek (beleértve valamennyi csak nem GI genotípussal fertőzött beteget).
- Teljes kezdő dózis: Hetente 1×180 µg Peg-IFN-alfa-2a vagy hetente 1×1,5 µg/ttkg Peg-IFN-alfa-2b+napi 600–1400 mg (≥13,0 mg/ttkg) RBV (Copegus vagy Rebetol).
 - Az RBV-vel kombinált heti 1×1,0 µg/ttkg kezdő dózisú Peg-IFN-alfa-2b-vel végzett kezelés is hatékonyan bizonyult. Ilyen csökkentett kezdő dózissal végezhető kezelés például kifejezett thrombopenia vagy leukopenia esetén.
- A Peg-IFN és/vagy RBV mellékhatás miatti dóziscsökkentésre vonatkozó szabályokat az alkalmazási előiratok ismertetik – de az RBV esetében a mellékhatás miatti dóziscsökkentés 200 mg-os lépésekben javasolt.
- A két különböző Peg-IFN egymással történő helyettesíthetőségével kapcsolatban nem állnak rendelkezésre adatok, ezért nem ajánlott.

3.5.2. Pegilált interferon+ribavirin+proteázgátló hármas kezelés (PRP)

- A proteázgátlók (PI) orálisan adható, a HCV G1 ellen direkt antivirális hatással rendelkező készítmények.
- HCV G1 genotípus esetén a CHC leghatékonyabb kezelési módja a PRP hármas kezelés, első és ismételt kezelés esetén is.
- HCV G1 esetén *OEP-finanszírozott PRP hármas kezelés* mérlegelhető minden korábban sikertelenül kezelt betegnél, valamint a zajló PR kettős kezelés során aktuálisan nem reagáló betegknél.
- **A PI-készítmények kizárólag verifikált HCV G1 genotípussal fertőzött betegeknek, kizárólag Peg-IFN+RBV mellett, harmadik szerként alkalmazhatók!**
- Peg-IFN és/vagy RBV és/vagy PI ellenjavallata és/vagy intolerancia kialakulása esetén PRP hármas kezelés nem végezhető.
- PRP hármas kezeléskor a kétféle Peg-IFN készítmény (2a, illetve 2b) bármelyike alkalmazható, dózisa és az RBV dózisa megfelel az előzőekben leírtaknak.
- PRP hármas kezeléskor a kétféle PI-készítmény (*boceprevir*, illetve *telaprevir*) bármelyike alkalmazható, de az alkalmazás módja, ideje, a rendelkezésre álló evidenciák és a mellékhatások különbözősége befolyásolhatják az egyes betegeknek a PI-választást.
 - Korábbi PR kettős kezelésre nullreagáló betegek *bocepreviralapú* hármas kombinációval végzett kezelésére vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok.
 - Költséghatékonysági szempontból a *bocepreviralapú* hármas kezelés látszik célszerűbbnek olyan betegeknek, akiknél nagy az esélye, hogy hatástalanság miatt a PRP hármas kezelést az első 12 héten belül be kell fejezni. Ilyen betegek lehetnek például a korábbi kezelés során nullreagáló cirrhotikus betegek.
- Mellékhatás esetén a PI-k dózisének csökkentése nem javasolt; a Peg-IFN vagy az RBV dózisének csökkentése és/vagy a PI teljes elhagyása, vagy mindhárom készítmény elhagyása mérlegelendő.
- **Gyógyszer-rezisztencia kialakulásakor a PRP hármas kezelés minden esetben megszakítandó (stop-szabály-X), keresztrezisztencia miatt a másik PI-vel sem végezhető kezelés.**
- A PI-k számos gyógyszerrel kölcsönhatásba lépnek.
 - Együttadásuk *ellenjavallt* CYP3A-n keresztül metabolizálódó egyes vegyületekkel: alfuzozin, amiodaron, bepridil, kinidin, asztemizol, lumefantrin, halofantrin, terfenadin, cizaprid, pimozid, dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin, metilergonovin, tirozinkináz inhibitorok, lovasztatin, szimvasztatin, atorvasztatin, szildenafil vagy tadalafil pulmonális hipertónia kezelésekként alkalmazva, valamint midazolam vagy triazolam szájon át alkalmazva. A sildenafil 25 mg per os adagban fokozott óvatosság mellett adható.

- Adásuk *ellenjavallt* számos antiarrhythmias szerrel (kivéve az intravénásan alkalmazott lidokaint), óvatosság szükséges metadonnal, pentamidinnel és néhány neuroleptikummal való együttadásuk esetében.
- *Nem javasolt* alkalmazása olyan vegyületekkel, amelyek a CYP3A erős induktorai: rifampicin, orbáncfű (*Hypericum perforatum*), karbamazepin, fenitoin és fenobarbitál (PI hatásossága csökkenhet).
- Sikertelen PRP hármas kezelés után ismételt kezelés általában nem javasolható.
 - Ismételt PRP hármas újakezelés a másik PI-vel csak akkor jön szóba, ha a sikertelenség valószínűsíthető oka a PI-készítmény gyógyszer-specifikus mellékhatása, és nem a vírusválasz elmaradása.

3.5.2.1. Boceprevir (VICTRELIS® 200 mg kapszula)

A boceprevir specifikus alkalmazási szempontjai

- A *bocepreviralapú* hármas kezelés minden esetben négyhetes bevezető (*lead-in*) PR kettős kezeléssel kezdődik. A kezelési hetek számolása minden esetben a *lead-in* periódus kezdetétől indul.
 - Amennyiben a *bocepreviralapú* hármas kezelést *aktuálisan* nem reagáló, eredetileg *naivnak* minősülő beteg újakezeléseként, folytatólagosan végzük, a PR kettős kezelés utolsó négy hete minősül *lead-in*-nek, és a kezelési hetek számítása ennek a négy hétnek a kezdetétől indul.
- Adagolás: hét-kilenc órás intervallumokban, naponta háromszor 800 mg (3×4 kapszula) per os, *étkezés közben*.
 - Amennyiben a beteg egy adagot elfelejtett bevenni, és a következő esedékes dóziséig két óra vagy annál több idő van vissza, akkor az elfelejtett adagot be kell venni, és vissza kell állni a szokásos adagolási rendre.
 - Amennyiben a beteg egy adagot elfelejtett bevenni, és a következő esedékes dóziséig kevesebb mint két óra van vissza, akkor az elfelejtett adagot ki kell hagyni, és folytatni kell a szokásos adagolási rendet.
- A *boceprevir* mellékhatásai közül kiemelendő az *anaemia*, amely miatt a klinikai vizsgálatokban kezelt betegek 43%-ánál *eritropoetin* (EPO) adására került sor, és a betegek 3%-ánál vált szükségessé transzfúzió. Ugyanakkor az EPO-t kapó és azt nem kapó anaemiás betegek gyógyulási aránya nem különbözött. Az anaemiával kapcsolatos teendőket az alkalmazási előirat részletezi. Általánosságban:
 - *Bocepreviralapú* hármas kezeléskor kerülni kell az RBV túldozírozását.
 - Anaemia kialakulása esetén az RBV dózisa csökkentendő 200 mg-os lépésekben (≥ 1400 mg-mal kezdett kezelés esetén először 400 mg-mal) úgy, hogy a Hb-érték ne csökkenjen 100 g/l alá. Az RBV-dózis 600 mg alá csökkentése a hatásosságot kritikusan korlátozza. Amennyiben ≥ 600 mg RBV-dózis nem tartható fenn, transzfúzió, EPO

alkalmazása vagy a kezelés felfüggesztése javasolható.

- EPO az off-label alkalmazás szabályai szerint adható.

A bocepreviralapú hármas kezelés virológiai követése

- *A bocepreviralapú hármas kezelés során újrakezeléskor a lead-in kezelés kezdetétől számított 12 és 24 héttel* (a *naïv* betegek bocepreviralapú hármas kezelésének megfelelő algoritmus szerint kezelt betegek esetén nyolc hét után is) mennyiségi HCV-RNS-vizsgálat szükséges.
- **Stopszabályok: A bocepreviralapú kezelés abbahagyandó (mindegyik készítmény), ha**
 - **stopszabály-3:** a HCV-RNS-szint 12 hét kezelés után ≥ 15 IU/ml, vagy
 - **stopszabály-4:** a HCV-RNS 24 hét kezelés után is detektálható.

3.5.2.2. *Telaprevir (INCIVO® 375 mg filmtabletta)*

A telaprevir specifikus alkalmazási szempontjai

- *Telaprevirkezeléskor a kezelés kezdetétől mindhárom készítmény együtt alkalmazandó, lead-in periódus alkalmazása nem szükséges (de hátrányt sem jelent). A kezelési hetek számolása minden esetben a telaprevirkezelés megkezdésétől indul.*
- Adagolás: nyolcóránként 750 mg (3×2 tableta) per os, *zsírtartalmú étellel együtt.*
 - Amennyiben a beteg a telaprevir adagját a szokásos időponthoz képest négy órán belül nem vette be, az előírt adagot a lehető leghamarabb vegye be.
 - Amennyiben a beteg a szokásos bevételi időponthoz képest négy órán túl észlelte a telaprevir adagjának kihagyását, a kihagyott adag maradjon ki és a beteg folytassa a szokásos adagolási rendet.
- A telaprevir mellékhatásai közül kiemelendő, és monitorozandó a *bőrkiütés*, amely miatt a betegek 4–5%-ánál válhat szükségessé a telaprevir elhagyása. Bőrkiütés esetén a teendőket a súlyosság és kiterjedtség határozza meg. Leggyakrabban folytatható a hármas kezelés, elegendő a szoros obszerváció és a lokális szteroidkezelés. A részletes teendőket az alkalmazási előirat tartalmazza.
 - *A telaprevir elhagyandó* súlyos fokú bőrkiütés (a testfelület >50%-át érintő bőrkiütés vagy jelentős szisztémás tünetekkel, nyálkahártya-ulcerációval, célszerv-károsodásokkal, epidermisleválással járó bőrkiütés), generalizált bullózus bőrkiütés, DRESS (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) tünetegyüttes, Stevens–Johnson-szindróma/toxicus epidermalis necrolysis, akut generalizált exanthemás pustulák, erythema multiforme gyanúja vagy diagnózisa esetén. A telaprevirkezelés elhagyása ellenére nem javuló súlyos bőrtünetek esetében a Peg-IFN+RBV kezelés is elhagyandó.
- *A telaprevirkezelés során kialakuló anaemia ugyanolyan módon kezelendő, mint boceprevir esetén.*

A telapreviralapú hármas kezelés virológiai követése, stopszabályok

- *A telapreviralapú hármas kezelés során a kezelés megkezdése után 4–12 héttel* mennyiségi HCV-RNS-vizsgálat szükséges.
- **Stopszabályok: A telapreviralapú kezelés abbahagyandó (mindegyik készítmény), ha**
 - **stopszabály-5:** a HCV-RNS-szint négy hét kezelés után >1000 IU/ml, vagy ha
 - **stopszabály-6:** a HCV-RNS-szint 12 hét kezelés után ≥ 15 IU/ml, vagy ha
 - **stopszabály-7:** a HCV-RNS 24 hét kezelés után is detektálható.

3.5.3. **Standard interferon+ribavirin kombináció**

- Standard interferon- (Std-IFN-) kezelés kifejezett thrombopenia- vagy leukopeniahajlam esetén végezhető, de ilyenkor is mérlegelendő csökkentett dózisu Peg-IFN±RBV terápia végzése. Az Std-IFN dózisa: heti 3×3–6 ME, amely – ha nem ellenjavallt – a fenti dózisu RBV-vel kombinálendő.
- A PI-kezeléssel történő kombinálásra nincsen adat, így nem ajánlott.

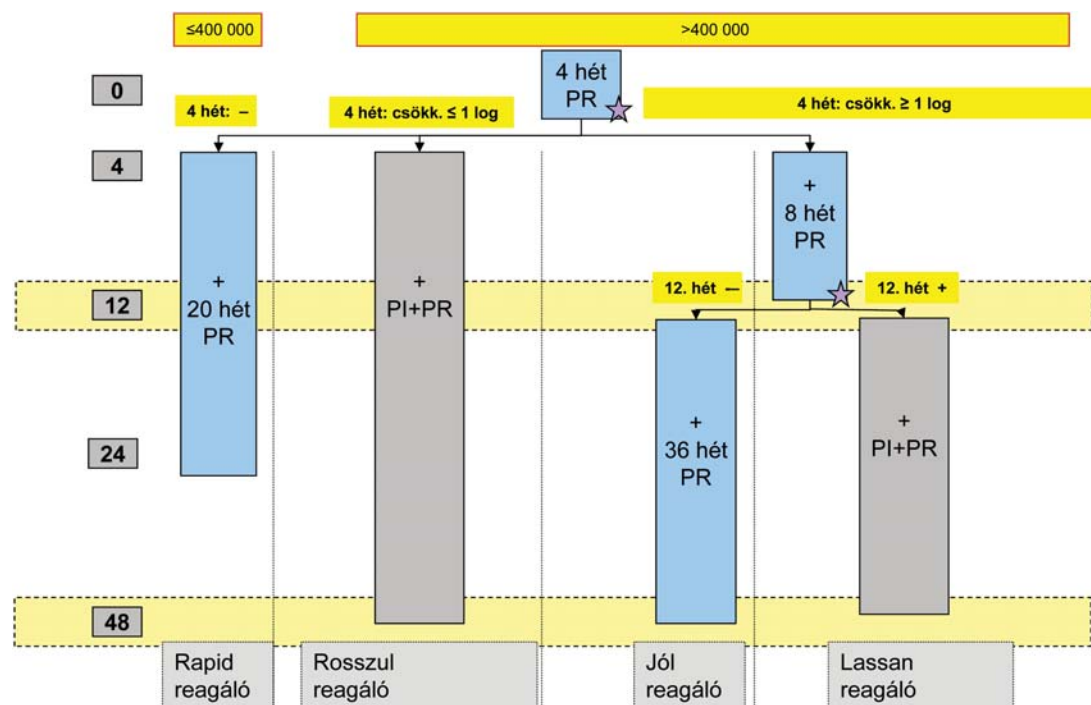
3.5.4. **Pegilált interferon (Peg-IFN) vagy standard interferon (Std-IFN) monoterápia**

- RBV ellenjavallata esetén a fenti dózisu Peg-IFN- vagy – ha az nem végezhető – Std-IFN-monoterápia végezhető.
- RBV nélküli IFN/Peg-IFN terápia kombinálása PI-kezeléssel rezisztencia kialakulása miatt tilos.

3.5.5. **Természetes interferon**

Az IFN/Peg-IFN±RBV±PI terápiából stopszabály miatt kiesett betegek liofilizált természetes humán leukocytá-IFN-nel kezelhetők, az eredetileg tervezett időtartamig. Dózis: heti 3×3 ME. A kezelés *a biokémiai remisszió fenntartása érdekében* – engedélyezést követően – *egy éven túl is folytatható*, illetve biokémiai relapsus esetén ismételtető.

- Extrahepaticus manifesztáció (például cryoglobulinaemiás vasculitis) esetén egy évig akkor is végezhető természetes IFN-kezelés, ha a GPT/ALT érték és a szövettan alapján májérintettség nem bizonyítható. Indokolt esetben a kezelés egy év után meghosszabbítható.
- Igazoltan IFN-alfa-2-ellenes neutralizáló antitestek miatt nem reagáló vagy relabáló betegnél (beleértve a break through jelenséget is) az ilyen antitestek jelenléte esetén is igazoltan hatékony természetes IFN±RBV-vel teljes dózisu és időtartamú ismételt kezelés végezhető.
- A PI-kezeléssel történő kombinálásra nincsen adat, így nem ajánlott.



3. ábra Korábban még nem kezelt hepatitis C 1-es genotípusával fertőzött (G1) betegek pegilált interferon+ribavirin (PR) kezelésének algoritmusai. Jelölések: ★: HCV-PCR-vizsgálat időpontja; $\leq 400\,000$ és $> 400\,000$: kiinduló vírus-titer, IU/ml egységben. Vírustiter követése: ... hét +: HCV-RNS az adott héten kimutatható; ... hét -: HCV-RNS az adott héten nem mutatható ki; 1 log: HCV-RNS-titer változása \log_{10} értékben kifejezve. Rövidítések: Peg-IFN+RBV kettős kezelés (PR); HCV G1 ellen direkt ható proteázgátló antivirális szer (PI)

3.6. HCV G1 genotípusú betegek kezelése

3.6.1. Naivnak minősülő HCV G1 betegek kezelése

- **OEP-finanszírozott módon valamennyi naivnak minősülő beteg kezelése PR kettős kombinációval kezdendő** (proteázgátló nélkül).

3.6.1.1. Naivnak minősülő HCV G1 betegek PR kettős kezelése (3. ábra)

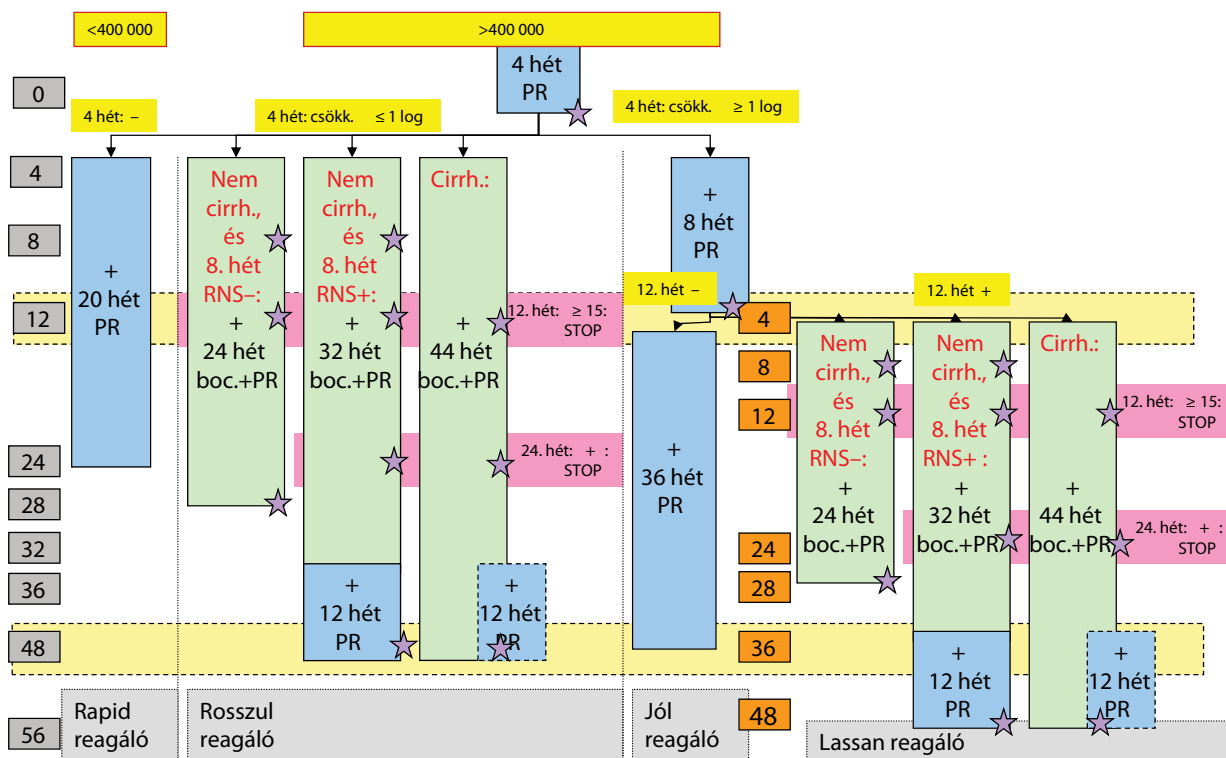
- HCV G1 genotípusú *naivnak minősülő* betegek PR kettős kezelésekor a kezelés megkezdése előtt, valamint négy és 12 hét kezelés után mennyiségi HCV-RNS-meghatározás szükséges.
- **Stopszabályok:** Abbahagyandó a PR kettős kezelés az *aktuálisan nem reagálóknál*:
 - **Stopszabály-1:** a HCV-RNS négy hét kezelés után nem csökken $1 \log_{10}$ mértékben,
 - **Stopszabály-2:** a HCV-RNS 12 hét kezelés után detektálható.
 - HCV G1 betegeknél a **stopszabály-1 és stopszabály-2** alá eső betegeknél **folytatólagos PRP hármas újratekezés javasolt**.
- *Alacsony kiinduló HCV-RNS-szint* ($\leq 400\,000$ IU/ml), és *rapid vírusválasz esetén* (RVR: a HCV-RNS négy hét kezelés után nem mutatható ki) a kezelés 24 hét után befejezendő.
- *Teljes korai vírusválaszt mutató betegeknél* (cEVR: 12 hét kezelés után a HCV-RNS nem detektálható) a PR kettős kezelés 48 hétig végzendő.

3.6.1.2. Naivnak minősülő HCV G1 betegek PRP hármas kezelése

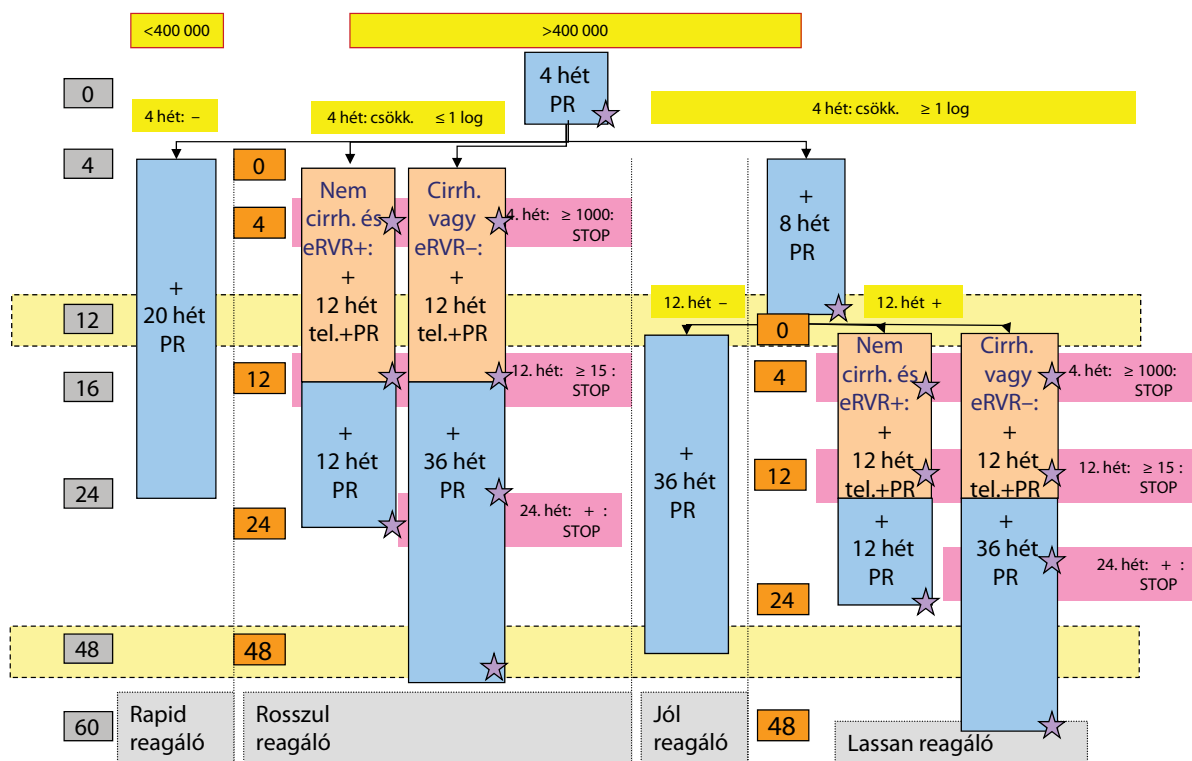
- Amennyiben arra **nem OEP-finanszírozott** módon lehetőség van, a *naivnak minősülő* minden HCV G1 betegnél PRP hármas kezelés javasolható.

3.6.1.2.1. Naivnak minősülő HCV G1 betegek bocepreviralapú hármas kezelése (4. ábra)

- **Amennyiben a stopszabály-3 vagy -4 kritériuma nem áll fenn:**
 - *Minden cirrhotikus betegnél* a négyhetes PR *lead-in* kettős kezelés után *további 44 hétig bocepreviralapú* hármas kezelés végzendő. A teljes kezelési időtartam 48 hét.
 - Azoknál a betegeknél, akik nem tolerálják jól a kezelést, fontolóra lehet venni az utolsó 12 héten a *bocepreviralapú* hármas kezelés helyett csak PR kettős kezelés alkalmazását. A teljes kezelési időtartam 48 hét.
 - *Nem cirrhotikus betegeknél:*
 - Amennyiben a HCV-RNS a *lead-in* periódus megkezdése után 8 és 24 héttel sem mutatható ki, úgy a négyhetes PR *lead-in* kettős kezelés után *további 24 hétig* folytatandó a *bocepreviralapú* hármas kezelés. A teljes kezelési időtartam 28 hét.
 - Amennyiben a HCV-RNS a *lead-in* periódus megkezdése után nyolc héttel kimutatható, úgy a négyhetes PR *lead-in* kettős kezelés után *további 32 hétig* folytatandó a *bocepreviralapú* hármas



4. ábra | Korábban még nem kezelt hepatitis C 1-es genotípusával fertőzött (G1) betegek boceprevirrel kiegészített kezelésének algoritmusai. Jelölések: ★: HCV-PCR-vizsgálat időpontja; ≤400 000 és >400 000: kiinduló vírus-titer, IU/ml egységben; STOP: kezeléskéllítási szabály. Vírustiter követése: ... hét +: HCV-RNS az adott héten kimutatható; ... hét -: HCV-RNS az adott héten nem mutatható ki; 1 log: HCV-RNS-titer változása log₁₀ értékben kifejezve; ≥15: vírus-titer IU/ml-ben kifejezve. Rövidítések: Peg-IFN+RBV kettős kezelés (PR); cirrhosis (cirrh.); boceprevir (boc.)



5. ábra | Korábban még nem kezelt hepatitis C 1-es genotípusával fertőzött (G1) betegek telaprevirrel kiegészített kezelésének algoritmusai. Jelölések: ★: HCV-PCR-vizsgálat időpontja; ≤400 000 és >400 000: kiinduló vírus-titer, IU/ml egységben; STOP: kezeléskéllítási szabály. Vírustiter követése: ... hét +: HCV-RNS az adott héten kimutatható; ... hét -: HCV-RNS az adott héten nem mutatható ki; 1 log: HCV-RNS-titer változása log₁₀ értékben kifejezve; ≥15: vírus-titer IU/ml-ben kifejezve. Rövidítések: Peg-IFN+RBV kettős kezelés (PR); cirrhosis (cirrh.); telaprevir (tel.); kiterjesztett rapid vírusválasz (eRVR)

kezelés, majd további 12 hétig PR kettős kezelés végzendő. A teljes kezelési időtartam 48 hét.

3.6.1.2.2. Naivnak minősülő HCV G1 betegek telapreviralapú hármas kezelése (5. ábra)

- **Amennyiben a stopszabály-5, -6 vagy -7 kritériuma nem áll fenn:**
 - Minden beteg az első 12 hétben telapreviralapú hármas kezelésben részesül.
 - Minden cirrhotikus betegnél további 36 hétig PR kettős kezelés történik. A kezelés teljes időtartama 48 hét.
 - Azoknál a nem cirrhotikus betegeknél, akiknél a HCV-RNS négy és 12 hét után sem mutatható ki (eRVR: kiterjesztett rapid vírusválasz), további 12 héten át PR kettős kezelés történik. A kezelés teljes időtartama 24 hét.
 - Azoknál a betegeknél, akiknél a HCV-RNS négy hét után kimutatható, további 36 héten át PR kettős kezelés történik. A kezelés teljes időtartama 48 hét.

3.6.2. PR kettős kezelésre aktuálisan nem reagáló HCV G1 betegek kezelése

- Az eredetileg naivnak minősülő, PR kettős kezelés alatt álló, de a stopszabály-1 vagy -2 alapján a PR kettős kezelésből kieső, aktuálisan nem reagáló betegeket a naivnak minősülő HCV G1 betegekre vonatkozó PRP hármas kezelési algoritmus szerint kezeljük (vírusválaszfüggő kezelés) (lásd 3.6.1.2.).

3.6.3. Korábban sikertelenül kezelt HCV G1 betegek PRP hármas kezelése

3.6.3.1. PR kettős kezelés után relabáló HCV G1 betegek PRP hármas kezelése

- A bocepreviralapú hármas kezelést a nem reagáló HCV-G1 betegek bocepreviralapú hármas kezelésének algoritmus szerint végezzük (lásd 3.6.3.2.1.).
- A telapreviralapú hármas kezelést a naivnak minősülő betegek telapreviralapú hármas kezelésének algoritmus szerint végezzük (lásd 3.6.1.2.2.).

3.6.3.2. Korábbi PR kettős kezelésre nem reagáló HCV G1 betegek PRP hármas kezelése

3.6.3.2.1. Korábbi PR kettős kezelésre nem reagáló HCV G1 betegek bocepreviralapú hármas kezelése (6. ábra)

- **Amennyiben a stopszabály-3 vagy -4 kritériuma nem áll fenn:**
 - Minden cirrhotikus betegnél a négyhetes PR lead-in kettős kezelés után további 44 hétig bocepreviralapú hármas kezelés végzendő. A teljes kezelési időtartam 48 hét.
 - Azoknál a betegeknél, akik nem tolerálják jól a kezelést, fontolóra lehet venni az utolsó 12 héten a bocepreviralapú hármas kezelés helyett csak PR

kettős kezelés alkalmazását. A teljes kezelési időtartam 48 hét.

- Nem cirrhotikus betegeknél a négyhetes PR lead-in kettős kezelés után további 32 hétig folytatandó a bocepreviralapú hármas kezelés, majd további 12 hétig PR kettős kezelés végzendő. A teljes kezelési időtartam 48 hét.

3.6.3.2.2. Korábbi PR kettős kezelésre nem reagáló HCV G1 betegek telapreviralapú hármas kezelése (7. ábra)

- **Amennyiben a stopszabály-5, -6 vagy -7 kritériuma nem áll fenn:**
 - Minden beteg az első 12 hétben telapreviralapú hármas kezelésben részesül, amelyet további 36 héten át PR kettős kezelés követ. A teljes kezelési időtartam 48 hét.

3.7. HCV G2 és HCV G3 genotípusú betegek kezelése

- Ismert G2 vagy G3 genotípusú betegeknél PR kettős kezelés végzendő (8. ábra).
- A PI-kezelés a G2 vagy G3 genotípusú betegeknél hatástalan, ezért nem javasolt.

3.7.1. Naivnak minősülő G2 vagy G3 genotípusú betegek

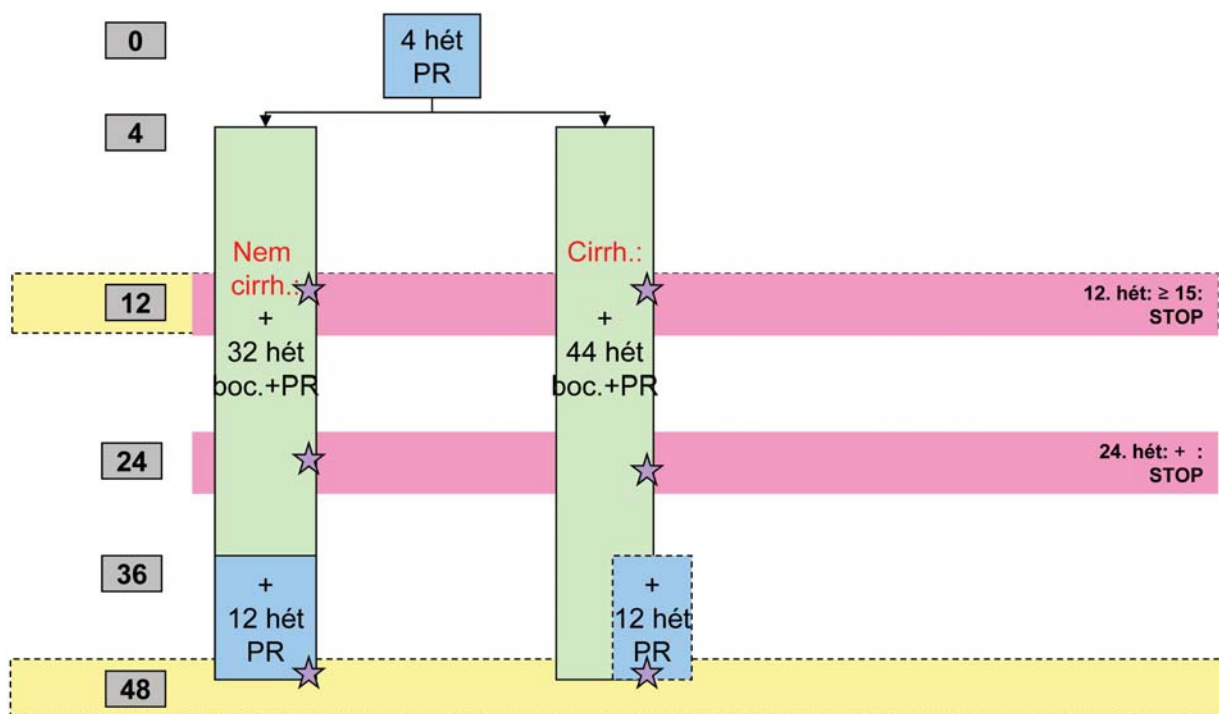
- HCV G2 vagy HCV G3 genotípusú naivnak minősülő betegek kezelésekor a PR kettős kezelés tartama általában 24 hét.
 - Amennyiben a kezelés megkezdését megelőzően végzett PCR-vizsgálat alacsony kiinduló vírusszintet igazolt (HCV-RNS $\leq 800\ 000$ IU/ml), és a HCV-RNS négy hét kezelés után nem mutatható ki, a PR kettős kezelés 16 hétre lerövidíthető.

3.7.2. Korábban sikertelenül kezelt HCV G2 vagy HCV G3 genotípusú betegek

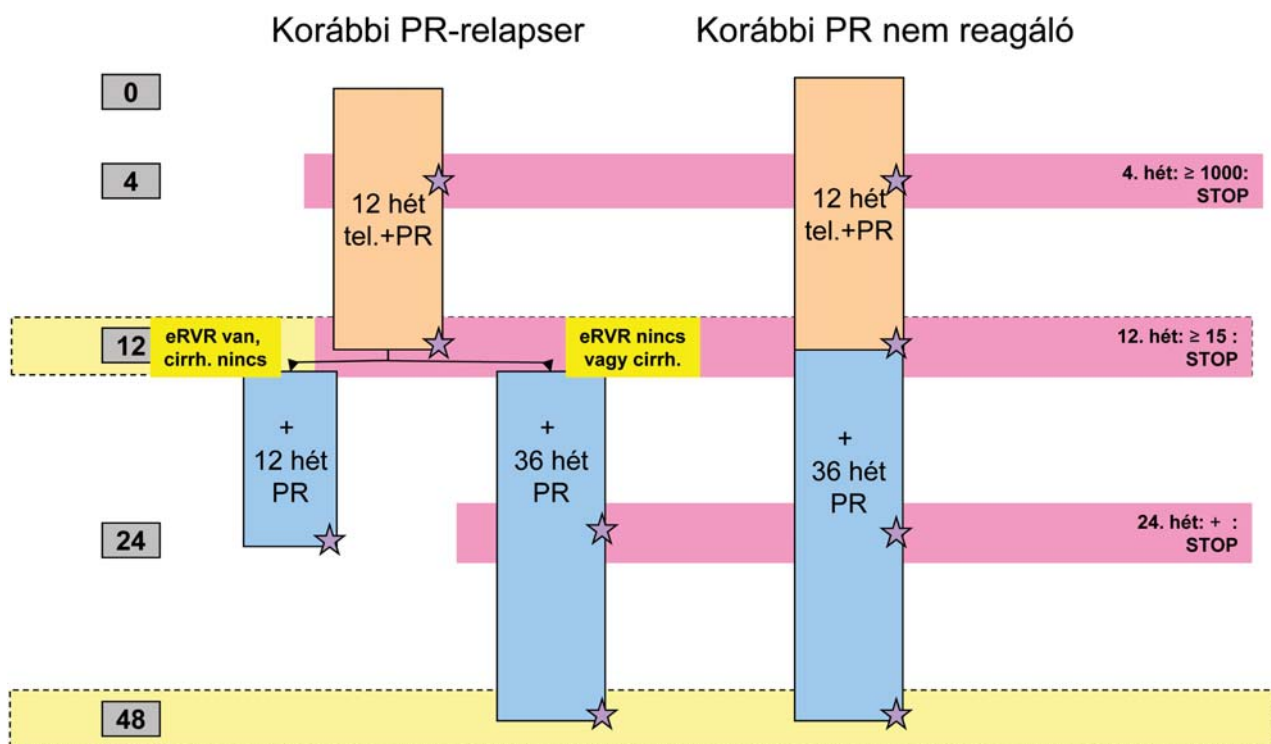
- A korábban sikertelenül kezelt G2 vagy G3 genotípusú betegeknél 48 hetes ismételt PR kettős kezelés mérlegelhető.
 - Amennyiben nincs teljes korai vírusválasz (a HCV-RNS 12 hét kezelés után kimutatható), a PR kettős kezelés a 12. heti PCR-lelet kézhezvételekor befejezendő (stopszabály-8).

3.8. HCV G4 vagy ismeretlen genotípusú betegek kezelése

- Ismert G4 vagy ismeretlen genotípusú betegeknél PR kettős kezelés végzendő (9. ábra).
- PI-kezelés a G4 vagy ismeretlen genotípusú betegeknél nem javasolt.

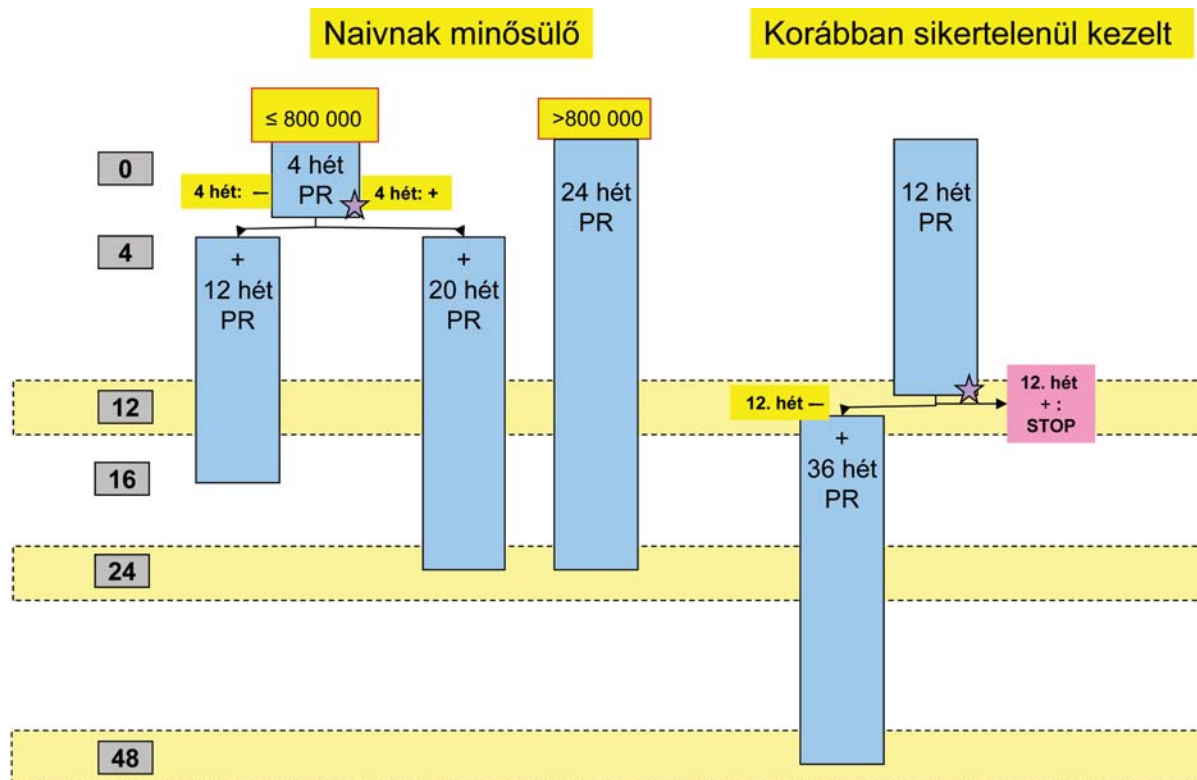


6. ábra | Korábban sikertelenül kezelt hepatitis C 1-es genotípusával fertőzött (G1) betegek bocepreviralapú hármas kezelésének algoritmus. Jelölések: ★: HCV-PCR-vizsgálat időpontja; STOP: kezeléleállítási szabály. Vírustiter követése: ... hét +: HCV-RNS az adott héten kimutatható; ... hét -: HCV-RNS az adott héten nem mutatható ki; 1 log: HCV-RNS-titer változása \log_{10} értékben kifejezve; ≥ 15 : vírustiter IU/ml-ben kifejezve. Rövidítések: Peg-IFN+RBV kettős kezelés (PR); cirrhosis (cirrh.); boceprevir (boc.)

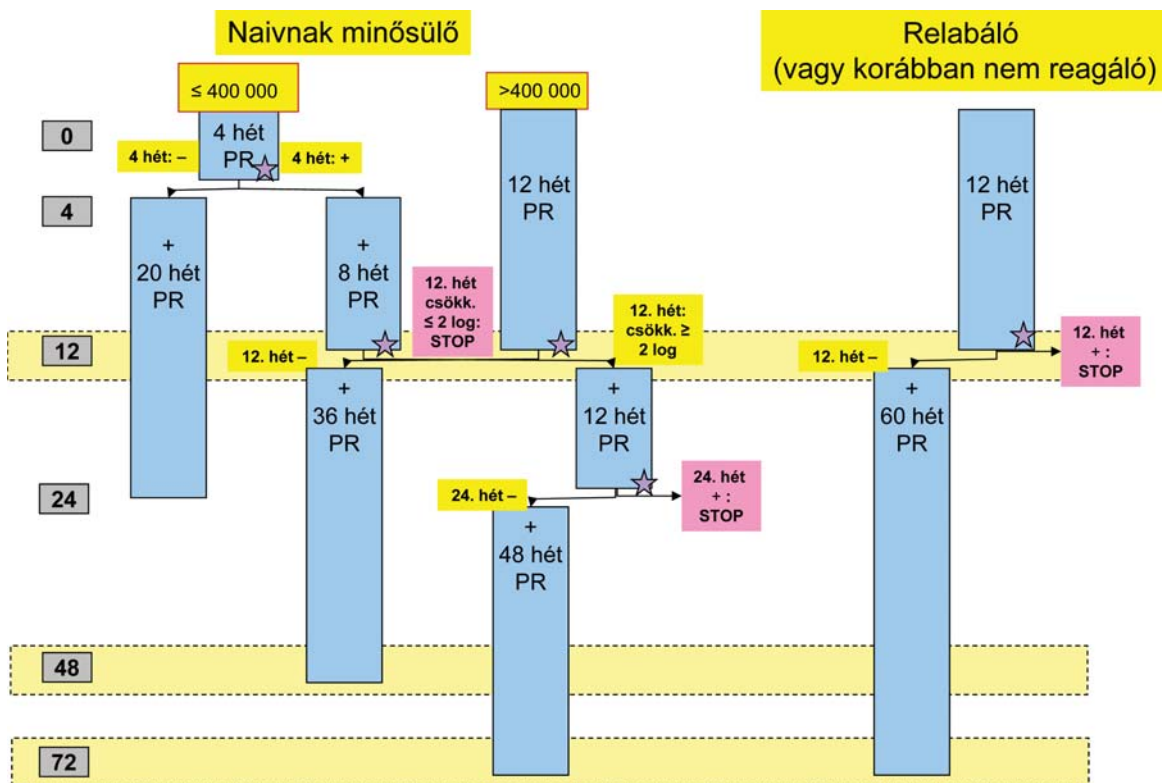


eRVR : 4 és 12 hét után HCV-RNS nem detektálható

7. ábra | Korábban sikertelenül kezelt hepatitis C 1-es genotípusával fertőzött (G1) betegek telapreviralapú hármas kezelésének algoritmus. Jelölések: ★: HCV-PCR-vizsgálat időpontja; STOP: kezeléleállítási szabály. Vírustiter követése: ... hét +: HCV-RNS az adott héten kimutatható; ... hét -: HCV-RNS az adott héten nem mutatható ki; 1 log: HCV-RNS-titer változása \log_{10} értékben kifejezve; ≥ 15 és ≥ 1000 : vírustiter IU/ml-ben kifejezve. Rövidítések: Peg-IFN+RBV kettős kezelés (PR); cirrhosis (cirrh.); telaprevir (tel.); kiterjesztett rapid vírusválasz (eRVR)



8. ábra | Hepatitis C 2-es (G2) vagy 3-as (G3) genotípusával fertőzött betegek pegilált interferon+ribavirin (PR) kezelésének algoritmusai. Jelölések: (★): HCV-PCR-vizsgálat időpontja; ≤800 000 és >800 000: kiinduló vírus-titer, IU/ml egységben. Vírustiter követése: ... hét +: HCV-RNS az adott héten kimutatható; ... hét -: HCV-RNS az adott héten nem mutatható ki. Rövidítések: Peg-IFN+RBV kettős kezelés (PR)



9. ábra | Hepatitis C 4-es (G4) vagy ismeretlen genotípusával fertőzött betegek pegilált interferon+ribavirin (PR) kezelésének algoritmusai. Jelölések: (★): HCV-PCR-vizsgálat időpontja; ≤400 000 és >400 000: kiinduló vírus-titer, IU/ml egységben. Vírustiter követése: ... hét +: HCV-RNS az adott héten kimutatható; ... hét -: HCV-RNS az adott héten nem mutatható ki; 2 log: HCV-RNS titer változása \log_{10} értékben kifejezve. Rövidítések: Peg-IFN+RBV kettős kezelés (PR)

3.8.1. Naivnak minősülő G4 vagy ismeretlen genotípusú betegek

- HCV G4 vagy ismeretlen genotípusú *naivnak* minősülő betegek kezelésekor a *PR kettős kezelés tartama általában 48 hét*.
 - Alacsony kiinduló HCV-RNS-szint ($\leq 400\,000$ IU/ml) és rapid vírusválasz esetén (RVR: a HCV-RNS négy hét kezelés után nem mutatható ki) a PR kettős kezelés 24 hét után befejezendő, rekurrencia esetén ismételt kezelés mérlegelhető.
 - Minden más esetben a PR kettős kezelést az alábbiak szerint végezzük:
 - Teljes korai vírusválasz esetén (cEVR: a HCV-RNS 12 hét kezelés után nem mutatható ki) a PR kettős kezelés összesen 48 hétig folytatandó.
 - Amennyiben nincs részleges korai vírusválasz (a HCV-RNS 12 hét kezelés után nem csökken $2 \log_{10}$ mértékben), a 12. heti PCR-lelet kézhezvételekor a kezelés befejezendő (**stopszabály-9**).
 - Részleges korai vírusválasz esetén (pEVR: a HCV-RNS 12 hét kezelés után $2 \log_{10}$ mértékben csökken, de kimutatható) a PR kettős kezelés további 12 hétig folytatható.
 - Amennyiben a HCV-RNS az összesen 24 hetes PR kettős kezelést követően *detektálható*, a 24. heti PCR-lelet kézhezvételekor a kezelés befejezendő (**stopszabály-10**).
 - Amennyiben a HCV-RNS az összesen 24 hetes PR kettős kezelést követően nem mutatható ki (lassú vírusválasz), a PR kettős kezelés összesen 72 hétig folytatandó.

3.8.2. Korábban sikertelenül kezelt G4 vagy ismeretlen genotípusú betegek

3.8.2.1. Relabáló G4 vagy ismeretlen genotípusú beteg újraelkezelése

- A korábbi legalább 12 hetes *Peg-IFN±RBV* kezelést követően relabáló (beleértve a vírusáttörést is) G4 vagy ismeretlen genotípusú betegeknél a beteg újraelkezelése – amennyiben az indikáció továbbra is fennáll, és nincs kontraindikáció – *teljes dóziséű PR kettős kezeléssel végezhető*.
- A kiinduló vírusszinttől függetlenül a *PR kettős kezelés időtartama 72 hét*.
 - Amennyiben nincs teljes korai vírusválasz (a HCV-RNS 12 hét kezelés után detektálható), a PR kettős kezelés a 12. heti PCR-lelet kézhezvételekor befejezendő (**stopszabály-11**).
- Igazoltan IFN-alfa-2-ellenes neutralizáló antitestek miatt relabáló betegnél (beleértve a break through jelenséget is) az ilyen antitestek jelenléte esetén is igazoltan hatékony természetes IFN±RBV teljes dóziséű és időtartamú ismételt kezelés végezhető.

3.8.2.2. Nem reagáló G4 vagy ismeretlen genotípusú betegek újraelkezelése

- A korábbi legalább 12 hetes PR kettős kezelés során vírusmentességet el nem érő G4 vagy ismeretlen genotípusú betegek újraelkezelése – amennyiben az indikáció továbbra is fennáll, és nincs kontraindikáció – *az ismételt kezelés sikerének esélyét növelő alábbi körülmények esetén, teljes dóziséű 72 hetes PR kettős kezeléssel végezhető*:
 - IL28B CC polimorfizmus,
 - az első kezelés nem a jelenleg elfogadott séma szerint történt (például korábbi Peg-IFN-monoterápia, kevésbé hatásos kezelési algoritmus, nem kelő ideig végzett kezelés) (2⁺, B);
 - az előző kezelés során a kezelés nem kellő effektusát az optimálisnál alacsonyabb bevitt gyógyszerdózis (aluldozozás, dóziscsökkentés, gyógyszerkihagyás) magyarázta, és ez olyan ok következménye volt, amelynek ismétlődésére reálisan nem kell számítani az újabb kezelés során (például interkurrens betegség), vagy kivédésére, megelőzésére reális lehetőség van (például lehetőség van eritropoetin alkalmazására), vagy
 - a kezelés várható hatékonyságát ismerten csökkentő körülmények (például obesitas, vastűlterhelés, alkoholfogyasztás, depresszió stb.) korrigálhatók.
- A kiinduló vírusszinttől függetlenül a *PR kettős kezelés időtartama 72 hét*.
 - Amennyiben nincs teljes korai vírusválasz (a HCV-RNS 12 hét kezelés után kimutatható), a PR kettős kezelés a 12. heti PCR-lelet kézhezvételekor befejezendő (**stopszabály-12**).
- Igazoltan IFN-alfa-2-ellenes neutralizáló antitestek miatt nem reagáló betegnél (beleértve a break through jelenséget is) az ilyen antitestek jelenléte esetén is igazoltan hatékony természetes IFN-nel±RBV-vel teljes dóziséű és időtartamú ismételt kezelés végezhető.

3.9. Speciális betegcsoportok

3.9.1. Vesebetegek

- PR kettős kezelés esetén a kezelési mód megválasztása a szérumkreatinin-szinttől és/vagy a kreatinin-clearance-től függ.
- Peg-IFN-alfa-2a+RBV (Copegus) kombinált kezelés – megfelelő monitorozás mellett, dóziscsökkentéssel – beszűkült vesefunkciók esetén is végezhető.
- Peg-IFN-alfa-2b+RBV (Rebetol) 200 $\mu\text{mol/l}$ feletti kreatinin és/vagy 50 ml/perc alatti kreatinin-clearance esetén *ellenjavallt*. Peg-IFN-alfa-2b-monoterápia végezhető beszűkült vesefunkció esetén (15–50 ml/perc kreatinin-clearance) az alkalmazási előírásban rögzített dóziscsökkentéssel.

- Hemodializált betegek kombinált antivirális kezelése csak akkor indokolt, ha a beteg vesetranszplantációra is esélyes.
- Hemodializált betegek esetén Peg-IFN-alfa-2a 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.
- Kettős kombinációra nem gyógyuló HCV G1 betegek esetén hármas kombináció is alkalmazható, bár klinikai tapasztalat még ebben a betegcsoportban nem áll rendelkezésre. A boceprevir vagy a telaprevir dóziscsökkentés nélkül adható, mert nem a vesén keresztül választódnak ki. A PI alkalmazásának módja megegyezik a nem vesebetegeknél leírtakkal.

3.9.2. Extrahepaticus manifesztáció (például cryoglobulinaemia)

- Amennyiben májérintettség bizonyítható, akkor a kezelés megfelel az előzőekben leírtaknak. A PR kettős kezelés eredménytelensége esetén PRP hármas kezelés végezhető.
- Ha a GPT/ALT érték és a szövettan alapján májérintettség nem bizonyítható, IFN-kezelés végezhető.
- A tünetekkel járó cryoglobulinaemia kezelése általában hosszabb időtartamot vesz igénybe, emiatt az IFN-monoterápia hosszabbítható.

3.9.3. Gyermekek

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

3.9.4. Májtranszplantáltak

Májtranszplantált betegeknél kialakuló új HCV-fertőzés (vagy rekurrencia) a rejekció lehetőségének kizárását követően korán kezelendő. A kezelés fokozott ellenőrzés mellett történhet, lehetőség szerint a transzplantációt végző intézmény irányítása mellett.

Proteázgátlók alkalmazásával egyelőre nincsen tapasztalat, a potenciális gyógyszer-interakciók miatt alkalmazásuk nem ajánlott.

3.9.5. Akut C hepatitis

- A 8–12. héten a HCV-RNS-vizsgálat pozitivitása esetén 24 hetes Peg-IFN-monoterápia javasolt. Nem reagáló vagy relabáló betegnél PRP hármas kezelés végezhető.

3.9.6. HIV-HCV koinfekció

Genotípustól függetlenül 48 hetes PR kettős kezelés javasolt. Aktív retrovirális kezelés, illetve <200/µl CD4 sejtszám esetén fokozott ellenőrzés indokolt a tejsavacidosis, illetve a cytopenia lehetősége miatt.

- Proteázgátlók alkalmazásával egyelőre nincsen tapasztalat, az ismert gyógyszer-interakciók miatt fokozott óvatosság szükséges.

3.9.7. Pozitív addiktológiai anamnézisű betegek

- Az IFN-kezelés megkezdése előtt a manifeszt pszichiátriai zavar (különös tekintettel a depresszióra és a szorongásos kórképekre) kizárása szükséges.
- Ha kábítószer használatára pozitív az anamnézis, akkor a kombinált antivirális kezelés három hónapos – legalább két negatív drogtesztrel igazolt – absztinencia után kezdhető meg. Az addiktológus által rendelt fenntartó suboxon- vagy methadonkezelés nem minősül kontraindikációnak.

4. Gondozás

• A kezelést sikeresen befejező betegek kontrollja:

- A hematológiai paraméterek és az egyéb iatrogén mellékhatások rendeződéséig (például autoimmun thyreoiditis) a kezelőorvos megítélése szerinti gyakorisággal javasolt ellenőrzés.
- Cirrhosis esetén sikeres víruseradikáció esetén is évente hasi ultrahangvizsgálat javasolt a HCC felismerése céljából.
- A HBsAg-szerokonverziót elérő betegek aránya alacsony, későbbi immunosuppresszív kezelés során még ilyenkor is ismételt vizsgálatokra, kezelésre lehet szükség.
- A tartós vírusválaszt mutató HCV-s betegeknél a HCV-RNS későbbi követése nem szükséges, relapsus gyanúja esetén (emelkedett GPT/ALT) lehet indokolt újabb HCV-RNS-vizsgálat.

• Sikertelen kezelés utáni kontroll:

- Hathavonta májenzimek, vércép és a máj szintetikus funkcióját ellenőrző laboratóriumi vizsgálatok javasoltak.
- A fibrosis követésére évenként tranziens elasztográfia javasolható.
- Gócos májelváltozás megjelenésének felismerésére évente hasi ultrahangvizsgálat szükséges.
- Víruszám-meghatározás csak esetleges ismételt kezelés előtt közvetlenül szükséges.

A vizsgálatok családorvosi ellátásban is végezhetőek. Hepatológiai kontroll a kezelőorvos megítélése szerinti gyakorisággal vagy családorvos kérésére szakellátást, esetleg intézeti felvételt igénylő állapotromlás (például dekompenzálódott májcirrhosis) vagy HCC-gyanú esetén szükséges.

5. Megbeszélés

A krónikus vírushepatitisek a májban zajló gyulladáshoz vezető folyamat következményeként évek–évtizedek alatt a máj állományának kötőszövetes átalakulásához, májcirrhosishoz, ennek talaján májelégtelenséghez és/vagy májrák kialakulásához vezethetnek. A fertőzés megelőzése

csakúgy, mint a már zajló fertőzés sikeres kezelése elkerülhetővé teszik a májcirrhosis, a májrák és ezek következményeinek kialakulását – ezzel jelentősen csökkentve a májeredetű munkaképesség-csökkenést és halálozást, a májtranszplantációs igényt, valamint a májbetegséghez kapcsolódó egészségügyi kiadásokat. A költséges és mellékhatásoktól sem mentes kezelések során az alkalmazott készítmények és a leghatékonyabb alkalmazási módok pontos ismeretétől várható a betegek eredményes és biztonságos kezelése, ami egyúttal garantálja a bonyolult kezelési algoritmusok költséghatékony alkalmazását is az egyes betegcsoportokban. A szakmai ajánlás közzététele az egységes kezelési elvek és szempontok megismertetésével ezt a célt szolgálja.

Felhasznált irodalom

Hepatitis B és hepatitis D

- [1] EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. *J. Hepatol.*, 2009, 50, 227–242.
- [2] Hoofnagle, J. H.: Reactivation of hepatitis B. *Hepatology*, 2009, 49, S156–S165.
- [3] Kamar, N., Milioto, O., Alric, L., et al.: Entecavir therapy for adefovir-resistant hepatitis B virus infection in kidney and liver allograft recipients. *Transplantation*, 2008, 86, 611–614.
- [4] Levitsky, J., Doucette, K.: Viral hepatitis in solid organ transplant recipients. *Am. J. Transplant.*, 2009, 9 (Suppl. 4), S116–S130.
- [5] Lok, A. S., McMahon, B. J.: AASLD Practice Guidelines: chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2007, 45, 507–539.
- [6] Raimondi, S., Maisonneuve, P., Bruno, S., et al.: Is response to antiviral treatment influenced by hepatitis B virus genotype? *J. Hepatol.*, 2010, 52, 441–449.
- [7] Shim, J. H.: Efficacy of entecavir in treatment-naive patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *J. Hepatol.*, 2010, 52, 176–182.
- [8] Tsai, M. C., Chen, Y. T., Chien, Y. S., et al.: Hepatitis B virus infection and renal transplantation. *World J. Gastroenterol.*, 2010, 16, 3878–3887.

Hepatitis C

- [9] Backus, L. I., Boothroyd, D. B., Phillips, B. R., et al.: Predictors of response of U.S. Veterans to treatment for the hepatitis C virus. *Hepatology*, 2007, 27, 37–47.
- [10] Bacon, B. R., Gordon, S. C., Lawitz, E., et al.: Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N. Engl. J. Med.*, 2011, 364, 1207–1217.
- [11] Berg, T., von Wagner, M., Nasser, S., et al.: Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 vs 72 weeks of peginterferon alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology*, 2006, 130, 1086–1097.
- [12] Davis, G. L., Wong, J. B., McHutchison, J. G., et al.: Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2003, 38, 645–652.
- [13] EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J. Hepatol.*, 2011, 55, 245–264.
- [14] Ferenci, P., Fried, M. W., Shiffman, M. L., et al.: Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40 kD)/ribavirin. *J. Hepatol.*, 2005, 43, 425–433.
- [15] Fried, M. W., Hadziyannis, S. J., Shiffman, M. L., et al.: Rapid virological response is the most important predictor of sustained

- virological response across genotypes in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J. Hepatol.*, 2011, 55, 69–75.
- [16] Hezode, C., Forestier, N., Dusheiko, G., et al.: Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *N. Engl. J. Med.*, 2009, 360, 1839–1850.
- [17] Jakobson, I. M., Brown R. S. Jr., Freilich, B., et al.: Peginterferon alpha-2b and weight-based or flat dose ribavirin in chronic hepatitis B patients: a randomized trial. *Hepatology*, 2007, 46, 971–981.
- [18] Jacobson, I. M., McHutchison, J. G., Dusheiko, G. M., et al.: Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N. Engl. J. Med.*, 2011, 364, 2405–2416.
- [19] Jensen, D. M., Morgan, T. R., Marcellin, P., et al.: Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alfa-2a (40 kD)/ribavirin therapy. *Hepatology*, 2006, 43, 954–960.
- [20] Jensen, D. M., Marcellin, P., Freilich, B., et al.: Re-treatment of patients with chronic hepatitis C who do not respond to peginterferon alfa-2b: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.*, 2009, 150, 528–540.
- [21] Kuntzen, T., Timm, J., Berical, A., et al.: Naturally occurring dominant resistance mutations to hepatitis C virus protease and polymerase inhibitors in treatment-naive patients. *Hepatology*, 2008, 48, 1769–1778.
- [22] Kwo, P. Y., Lawitz, E. J., McCone, J., et al.: Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naive patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet*, 2010, 376, 705–716.
- [23] 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, 1159–1172.
- [24] Marcellin, P., Fornis, X., Goeser, T., et al.: Telaprevir is effective given every 8 or 12 hours with ribavirin and peginterferon alfa-2a or -2b to patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 2011, 140, 459–468.
- [25] McHutchison, J. G., Manns, M. P., Patel, K., et al.: Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 2002, 123, 1061–1069.
- [26] McHutchison, J. G., Everson, G. T., Gordon, S. C., et al.: Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N. Engl. J. Med.*, 2009, 360, 1827–1838.
- [27] McHutchison, J. G., Lawitz, E. J., Shiffman, M. L., et al.: Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N. Engl. J. Med.*, 2009, 361, 580–593.
- [28] McHutchison, J. G., Manns, M. P., Muir, A. J., et al.: Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. *N. Engl. J. Med.*, 2010, 362, 1292–1303.
- [29] Muir, A. J., Poordad, F. F., McHutchison, J. G., et al.: Retreatment with telaprevir combination therapy in hepatitis C patients with well-characterized prior treatment response. *Hepatology*, 2011, 54, 1538–1546.
- [30] Poordad, F., McCone, J. Jr., Bacon, B. R., et al.: Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N. Engl. J. Med.*, 2011, 364, 1195–1206.
- [31] Poynard, T., Colombo, M., Bruix, J., et al.: Peginterferon alfa-2b and ribavirin: effective in patients with hepatitis C who failed interferon alfa/ribavirin therapy. *Gastroenterology*, 2009, 136, 1618–1628.
- [32] Romano, K. P., Ali, A., Royer, W. E., et al.: Drug resistance against HCV NS3/4A inhibitors is defined by the balance of substrate recognition versus inhibitor binding. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2010, 107, 20986–20991.
- [33] Sherman, K. E., Flamm, S. L., Afzal, N. H., et al.: Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N. Engl. J. Med.*, 2011, 365, 1014–1024.

- [34] *Shiffman, M. L., Salvatore, J., Hubbard, S., et al.*: Treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 with peginterferon, ribavirin and epoetin alpha. *Hepatology*, 2007, *46*, 371–379.
- [35] *Sulkowski, M. S., Shiffman, M. L., Afdhal, N. H., et al.*: Hepatitis C virus treatment-related anemia is associated with higher sustained virologic response rate. *Gastroenterology*, 2010, *139*, 1602–1611.
- [36] *Sulkowski, M. S., Poordad, F., Manns, M. P., et al.*: Anemia during treatment with peginterferon alfa-2b/ribavirin with or without boceprevir is associated with higher SVR rates: analysis of previously untreated and previous-treatment-failure patients. *J. Hepatol.*, 2011, *54* (Suppl. 1), S194–S195.
- [37] *Sulkowski, M. S., Reddy, R., Afdhal, N. H., et al.*: Anemia had no effect on efficacy outcomes in treatment-naïve patients who received telaprevir-based regimen in the ADVANCE and ILLUMINATE phase 3 studies. *J. Hepatol.*, 2011, *54* (Suppl. 1), S195.
- [38] *Zeuzem, S., Buti, M., Ferenci, P., et al.*: Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2a plus ribavirin in patients with hepatitis C infected with genotype 1 and low viremia. *J. Hepatol.*, 2006, *44*, 97–103.
- [39] *Zeuzem, S., Andreone, P., Pol, S., et al.*: Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N. Engl. J. Med.*, 2011, *364*, 2417–2428.
- [40] *Zhang, B. H., Yang, B. H., Tang, Z. Y.*: Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 2004, *130*, 417–422.

(Hunyady Béla dr.,
Pécs, Ifjúság u. 14., 7630
Kaposvár, Tallián Gy. u. 20–32., 7400
e-mail: bhunyady@yahoo.com)

A Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kara
örömmel tesz eleget annak a hagyománynak,
hogy volt diákjait *jubileumi díszoklevél*l tünteti ki.

Kérjük ezért azokat az orvosokat, akik diplomájukat az egyetem jogelődjénél
– a BUDAPESTI KIRÁLYI MAGYAR PÁZMÁNY PÉTER TUDOMÁNYEGYETEMEN,
a PÁZMÁNY PÉTER TUDOMÁNYEGYETEMEN,
illetve a BUDAPESTI ORVOSTUDOMÁNYI EGYETEMEN

1937-ben
1942-ben
1947-ben
1952-ben
1962-ben

szerezték meg és szakterületükön legalább 30 évig dolgoztak, nyújtsák be kérelmüket a *platina, rubin, vas, gyémánt*,
illetve *arany díszoklevél* elnyerése érdekében
az Általános Orvostudományi Kar Dékáni Hivatalához (1085 Budapest, Üllői út 26.) 2012. április 30-ig.

Jelentkezési lap igényelhető a Dékáni Hivatalban
telefonon (06-1-317-6233) vagy letölthető a Semmelweis Egyetem (<http://semmelweis-egyetem.hu>) honlapjáról
(Oktatás/Intézetek, tanszékek/Általános Orvostudományi Kar Dékáni Hivatal/Jubileumi díszoklevél).