

A hepatitis C-vírus-fertőzés szűrése, diagnosztikája, antivirális terápiája, kezelés utáni gondozása

Magyar konszenzusajánlás

Érvényes: 2016. október 15-től

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

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

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

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

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

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

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

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

⁸Markusovszky Egyetemi Oktatókórház, Infektológia Osztály, Szombathely

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

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

¹¹Egyesített Szent István és Szent László Kórház, Budapest

A hepatitis C-vírus-fertőzés kezelése a rendelkezésre álló gyógyszereken és finanszírozási lehetőségeken alapuló, fél-évenként megújított hazai konszenzusajánlás alapján, átláthatóságot biztosító szervezeti körülmények között zajlik Magyarországon. Ebben az aktualizált ajánlásban új, speciális szempontok jelennek meg, egyebek között a szűrés, a diagnosztika, a legújabban elfogadott terápiák és allokációjuk vonatkozásában. A kezelés indikációja (ellenjavallat hiányában) a víruszaporodás és az ezzel kapcsolatos májsejtkárosodás és/vagy fibrosis kimutatásán alapul, amelynek kimutatására a nem invazív (elasztográfiás vagy biokémiai) fibrosis módszerek kerültek előtérbe. A betegség kezelésére fordítható terápiás keret limitált. Emiatt az új, direkt ható antivirális kombinációk első kezelésként csak olyan betegek esetében alkalmazhatók, akiknél a korlátozás nélkül elérhető, de kevésbé hatásos és biztonságos pegilált interferonból és ribavirinből álló terápia mellékhatásának lehetősége magas és/vagy a tartós vírusmentesség elérésének esélye előre láthatóan alacsony. A kezelésbe vonás sorrendjét a fibrosis stádiumán alapuló prioritási pontrendszer határozza meg, amely figyelembe veszi a májelégtelenséget vagy egyéb komplikációkat, illetve ezek közvetlen veszélyét, a májkárosodás aktivitását és progresszióját, az átvitel kockázatát, valamint más meghatározott speciális szempontokat is. A kezelést végzők, a finanszírozó Országos Egészségbiztosítási Pénztár és a betegszervezetek konszenzusával a betegcsoportonként választható gyógyszereket azok költséghatékonysága határozza meg, az egy vírusmentessé vált betegre jutó gyógyszerköltség és a vírusmentessé nem vált betegek fordítandó várható többletköltség mérlegelésével. Szakmai szempontból előnyt élveznek az interferonmentes kezelések, valamint a rövidebb ideig tartó, biztonságosabb terápiák. *Orv. Hetil.*, 2017, 158(Suppl. 1), 3–22.

Kulcsszavak: direkt ható antivirális szer, genotípus, hepatitis C-vírus, interferon, májrák, májzsugor, polimerázgátló, proteázgátló, replikációskomplex-gátló, vírushepatitis

Screening, diagnosis, treatment, and follow up of hepatitis C virus related liver disease

National consensus guideline in Hungary from 15 October 2016

Treatment of hepatitis C is based on a national consensus guideline updated six-monthly according to local availability and affordability of approved therapies through a transparent allocation system in Hungary. This updated guideline incorporates some special new aspects, including recommendations for screening, diagnostics, use and allocation of novel direct acting antiviral agents. Indication of therapy in patients with no contraindication is based on demonstration of viral replication with consequent inflammation and/or fibrosis in the liver. Non-invasive methods (elastographies and biochemical methods) are preferred for liver fibrosis staging. The budget allocated for these patients is limited. Therefore, expensive novel direct acting antiviral combinations as first line treatment are reimbursed only, if the freely available, but less effective and more toxic pegylated interferon plus ribavirin dual therapy deemed to prone high chance of adverse events and/or low chance of cure. Priority is given to those with urgent need based on a pre-defined scoring system reflecting mainly the stage of the liver disease, but considering also additional factors, i.e., hepatic decompensation, other complications, activity and progression of liver disease, risk of transmission and other special issues. Approved treatments are restricted to the most cost-effective combinations based on the cost per sustained virological response value in different patient categories with consensus amongst treating physicians, the National Health Insurance Fund and patient's organizations. Interferon-free treatments and shorter therapy durations are preferred.

Keywords: direct acting antiviral drug, genotype, hepatitis C virus, hepatocellular carcinoma, interferon, liver cirrhosis, polymerase inhibitor, protease inhibitor, replication complex inhibitor, viral hepatitis

Hunyady, B., Gerlei, Zs., Gervain, J., Horváth, G., Lengyel, G., Pár, A., Péter, Z., Rókus, L., Schneider, F., Szalay, F., Tornai, I., Werling, K., Makara, M. [Screening, diagnosis, treatment, and follow up of hepatitis C virus related liver disease. National consensus guideline in Hungary from 15 October 2016]. *Orv. Hetil.*, 2017, 158(Suppl. 1), 3–22.

Rövidítések

ABT2D = ombitasvir/paritaprevir/ritonavir; ABT3D = ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir; ALP = alkalikus foszfatáz; ALT (GPT) = alanin-aminotranszferáz; anti-HCV = hepatitis C-vírus elleni antitest; AST (GOT) = aszpartát-aminotranszferáz; ASV = asunaprevir; BOC = boceprevir; cEVR = (complete early virologic response) teljes korai vírusválasz; CHC = (chronic hepatitis C) krónikus C-vírus-hepatitis; DCV = daclatasvir; DL = (limit of detection) detekciós küszöbérték; EBR = elbasvir; EoTR = (end-of-treatment virologic response) kezelés végi vírusválasz; eRVR = (extended rapid virologic response) kiterjesztett rapid vírusválasz; EVR = (early virologic response) korai vírusválasz; G1–G7 = hepatitis C-vírus genotípusok; GGT = gamma-glutamiltanszpeptidáz; GZR = grazoprevir; HCC = hepatocellularis carcinoma; HCV = hepatitis C-vírus; HepReg = Hepatitis Regiszter adatbázis; IFN = interferon; LDV = ledipasvir, LS = (liver stiffness) májtömöttség; NS3A/4 = proteáz, NS5A = replikációs komplex; NS5B = polimeráz; OEP = Országos Egészségbiztosítási Pénztár; PCR = (polymerase chain reaction) polimeráz láncreakció; peg-IFN = pegilált interferon; PI = (protease-inhibitor) proteázgátló; PIX = Prioritási Index; RBV = ribavirin; RVR = (rapid virologic response) rapid vírusválasz; SMV = simeprevir; SOF = sofosbuvir; SVR = (sustained virologic response) tartós vírusválasz; TVR = telaprevir; VEL = velpatasvir

1. BEVEZETÉS

Magyarországon körülbelül 50 000-re becsülhető a fertőzőképes, hepatitis C-vírus (HCV) ribonukleinsav

(RNS) -pozitív egyének száma. Többségük 1993 előtti transzfúzióval (a vérkészítmények HCV-szűrése 1992. júniusban kezdődött hazánkban) vagy más egészségügyi beavatkozással fertőződött meg. Újabban az intravénás (vagy felszippantható) kábítószeres használata és/vagy egyes szexuális magatartások tekinthetők fő veszélyforrásnak [1, 2]. Epidemiológiai és kezelési adatok alapján körülbelül 95%-ban a peg-IFN + RBV kezelésre rosszul reagáló 1-es genotípus (G1) mutatható ki [3].

A fertőzés időben történő felfedezése és eliminálása a beteg szempontjából az életminőség javulását, a munkaképesség megőrzését, a májzsugor, a májrák és egyéb szövödmények megelőzését, a betegségmentes és teljes várható élettartam meghosszabbodását, míg a beteg környezete és a társadalom szempontjából a továbbfertőzés veszélyének megállítását, és egyszeri, definiált ideig tartó kezelés révén a későbbi súlyos májbetegségekből adódó egészségügyi ráfordításigény jelentős csökkenését eredményezi [4].

Hazánkban a kivizsgálás és a kezelés a készítmények alkalmazási előírásain [5–21] és nemzetközi ajánlásokon [22–24] alapuló egységes szakmai szempontok, félévenként megújított szakmai konszenzusajánlás szerint, hepatológiai centrumokban történik [25]. A kezelés iránti kérelmeket országosan a szakmai szervezetek által erre delegált bizottság bírálja el. A kezelést nevesített gasztroenterológus, gyermekgasztroenterológus, infektológus és trópusi betegségek szakorvosai az érvényes szakmai ajánlás alapján, a kezelésre vonatkozó finanszírozási szabályok betartásával végzik. A centrumok és a felíró orvosok listáját a bizottság előterjesztése és az Egészség-

*2017. 01. 01-től Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő




ügyi Szakmai Kollégium Gasztroenterológia és Hepatológia, valamint Infektológia Tagozatainak javaslata szerint az illetékes hatóságok rendszeresen aktualizálják.

A betegek kezelésének engedélyezésére és követésére a szakmai szervezetek országosan egységes adatbázist, Hepatitis Regisztert (HepReg, www.hepreg.hu) hoztak létre, amelynek funkciója később kibővült a várólista, valamint a kezelésre használt gyógyszerek allokációjának adminisztrálásával is. Az adatbázis biztonságos szervert, egyéni hozzáféréssel üzemel. Az internetes oldalon elérhető és letölthető az érvényes kezelési ajánlás, a kezelésre vonatkozó betegájékoztató és beleegyező nyilatkozat sablonja, és az úgynevezett Prioritási Index formula is (lásd később). Az adatbázis tulajdonosa a Magyar Gasztroenterológiai Társaság Hepatológiai Szekciója. Az adatbázist a kezelőorvosok, az ellátásban részt vevő gyógyszertárak gyógyszerészei, a bizottság és az OEP közösen használják. A rendszerbe a virológiai és az elasztográfias leleteket a vizsgálatokat végzők közvetlenül töltik fel [25].

A HCV kezelésére forgalomba hozatali engedéllyel rendelkező készítményeket az 1. táblázat mutatja be. A 2003 óta rendelkezésre álló peg-IFN + RBV kezelés

1. táblázat | A hepatitis C kezelésére forgalomba hozatali engedéllyel rendelkező készítmények

Ribavirin		
Interferonok		
Interferon alfa 2a*		Interferon alfa 2b*
Pegilált interferon alfa 2a†		Pegilált interferon alfa 2b†
Direkt ható antivirális szerek#		
Proteázgátlók	Polimerázgátlók	NS5A-gátlók
Paritaprevir/r ¹	Dasabuvir	Ombitasvir ¹
	Sofosbuvir	Ledipasvir ²
Simeprevir		Daclatasvir
Grazoprevir ²		Elbasvir ²
	Sofosbuvir ^{2,3,4}	Velpatasvir ³
Asunaprevir**		
Boceprevir*		
Telaprevir*		

 Támogatott  Átmenetileg támogatott  Nem támogatott

*Az ajánlásban nem szereplő készítmények.

†Csak első kezelésként adható arra alkalmas beteg esetében.

**Sikertelen IFN-alapú kezelés után vagy – egyes esetekben – első kezelésként.

#Az Európai Unióban és az Amerikai Egyesült Államokban nem rendelkezik forgalomba hozatali engedéllyel.

¹Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (/r) fix dóziszű kombinációban.

²Grazoprevir/elbasvir fix dóziszű kombinációban.

³Sofosbuvir önmagában.

⁴Sofosbuvir/ledipasvir fix dóziszű kombinációban.

⁵Sofosbuvir/velpatasvir fix dóziszű kombinációban.

NS3A/4, NS5A, NS5B = a hepatitis C szaporodásában részt vevő nem struktúrális vírusfehérjék.

eredményessége (SVR) a hazánkban domináló G1 genotípus esetén *korábban nem kezelt* betegek esetében 40–45%, a korábban sikertelenül kezeltéknél 5–21% [5–10]. A 2011 után elérhetővé vált PI-k (*boceprevir*, *telaprevir*, majd *simeprevir* [11–13]) hozzáadásával a tartós vírusmentesség elérésének esélye növekedett, de jelentősen elmarad a 2013–2016-ban törzskönyvezett IFN-mentes (NS5B polimerázgátló, NS3A/4 proteázgátló és/vagy NS5A replikációs komplex-gátló) kombinációk hatékonyságától [14–21]. A peg-IFN + RBV kombinációt Magyarországon anyagi megfontolásokból továbbra is használjuk – a nemzetközi ajánlások szerint ugyanakkor az IFN-ek további használata csak G3 genotípus esetén indokolt [22, 23]. A peg-IFN + RBV + PI terápiák kikerültek a hazai ajánlásból.

Az itt közölt ajánlás a legutóbbi, 2015-ben megjelentetett változat [26] 2016. március 19-én, majd 2016. október 14-én szakmai konszenzussal elfogadott módosítása, a kezelésben részt vevő kollégák javaslatai és többségi véleménye, az új kezelési lehetőségekről elérhető legfrissebb közlemények, nemzetközi ajánlások, alkalmazási előírások és a finanszírozási korlátok figyelembevételével. Az ajánlás közzétételével egy időben indokolt a 38/2015. (VIII. 17.) EMMI rendelet 6. §, 5. mellékletének módosítása [27].

A szakmai ajánlásban az alkalmazási előírásoktól és/vagy nemzetközi ajánlásoktól eltérő vagy ezeket kiegészítő esetekben tüntetjük fel a hivatkozásokat. Az itt leírtak nem mentesítik a kezelőorvosokat az érvényes alkalmazási előírásokban foglaltak betartása alól!

2. DEFINÍCIÓK

a) *Cirrhosis*: Az ajánlás szempontjából cirrhosisosként kezeljük mindazokat, akiknél a szövettani vizsgálat 1. Metavir vagy Knodell F3–F4, vagy Ishak F4–F5–F6 stádiumot igazol, vagy 2. FibroScan vizsgálattal a májtömöttség (liver stiffness – LS) > 9,6 kPa, vagy 3. Shear Wave elastography vizsgálattal az LS > 9,3 kPa, vagy 4. az extended liver function (ELF) biokémiai teszt értéke > 9,8, vagy 5. más validált vizsgálómódszer cirrhosisra utal, vagy 6. a krónikus májbetegség dekompensált stádiumba jutott (Child–Pugh B vagy C).

b) *Dekompensált májcirrhosis*: A Child–Pugh-osztályozás szerinti B vagy C stádiumú májcirrhosis. K-vitamin-antagonistát szedő beteg esetében az INR, Gilbert-kór vagy hemolízis esetén a bilirubinérték – a tényleges érték megadása és ezen körülmény jelzése mellett – 1-nek minősül.

c) *Detekciós küszöbérték* (limit of detection – DL): A HCV-RNS kimutathatóságának határértéke. A HCV kezelése során elvárás a 15 NE/ml-nél nem magasabb detekciós küszöbértékű *real-time* polimeráz láncreakció (rt-PCR) módszer alkalmazása.

d) *Direkt ható antivirális szerek* (direct acting antivirals – DAA): A HCV szaporodásának egyes fázisaira ható

vegyületek. Az ajánlásban szereplő csoportjai: proteázgátlók (**PI**, **NS3A/4**), replikációskomplex-gátlók (**NS5A**), polimerázgátlók (**NS5B**).

- e) *Hepatitis Regiszter* (HepReg, www.hepreg.hu): A szakmai szervezetek által létrehozott, az OEP gyógyszer-allokációját is támogató, a HCV (és az IFN-kezelésben részesülő hepatitis B-vírussal) fertőzött betegek és kezelésük országosan egységes és átlátható nyilvántartására és követésére létrehozott internetalapú adatbázis. Az adatbázist az erre létrehozott Hepatitis Terápiás Bizottság működteti. A HepReg-ben tárolt adatok tulajdonosa a Magyar Gasztroenterológiai Társaság Hepatológiai Szekciója.
- f) *Hepatitis Terápiás Bizottság* (Bizottság): A krónikus vírushepatitises betegek ellátásában érintett szakmai szervezetek által létrehozott, a szervezetek által delegált tagokból álló testület. Működését és összetételét külön dokumentum szabályozza.
- g) *Interferon (IFN) alkalmatlanság*: IFN-ellenjavallat vagy IFN-intolerancia, vagy az IFN-alapú kezelési lehetőségek kimerülése.
- h) *IFN-intolerancia*: Korábbi IFN-alapú kezelés során, azzal összefüggésben kialakult, a kezelés felfüggesztését eredményező, IFN ismételt adása esetén potenciálisan újra kialakuló súlyos mellékhatás.
- i) *Kiterjesztett rapid vírusválasz (eRVR: extended rapid virologic response)*: A HCV-RNS az IFN-alapú kezelés megkezdését követően 4 és 12 héttel sem detektálható.
- j) *Krónikus C-vírus-hepatitis* (chronic hepatitis C – **CHC**): A hepatitis C-vírus-fertőzés talaján kialakult idült májgyulladás. A diagnózis felállításának feltételei: 1. feltételezetten vagy igazoltan hat hónapnál régebben fennálló HCV-fertőzés, 2. kimutatható HCV-RNS, 3. májkárosodás igazolása emelkedett GPT (ALT) és/vagy májbiopszia és/vagy nem invazív vizsgálómódszer és/vagy hepaticus dekompenzáció alapján.
- k) *Nullreagáló beteg*: A peg-IFN + RBV kezelés során a HCV-RNS-szint csökkenése a kezelés előttihez képest 1. négy hét után nem éri el az 1 log₁₀ mértéket (nem csökkent legalább 1/10-ed részére), vagy 2. 12 hét után nem éri el a 2 log₁₀ mértéket (nem csökkent legalább 1/100-ad részére).
- l) *Parciális (részleges) reagáló beteg*: A peg-IFN + RBV kezelés megkezdése után 12 héttel a HCV-RNS-szint legalább 2 log₁₀ mértékben csökken, de a kezelés alatt mindvégig detektálható marad.
- m) *Peg-IFN + RBV kezeléssel sikertelenül kezelt beteg*: Mindazok, akik peg-IFN + RBV kezelés hatására nem váltak véglegesen vírusmentessé: 1. nullreagáló vagy 2. részlegesen reagáló, vagy 3. vírusáttörést mutató, vagy 4. relabáló, vagy 5. nem kategorizálható nem reagáló, vagy 6. súlyos mellékhatás miatt a kezelés felfüggesztése vált szükségessé.
- n) *Prioritási Index (PIX)*: A májfibrosis mértékén alapuló, a májkárosodás súlyosságát és szövődményeit, a

betegség aktivitását, progresszióját, az átvitel veszélyét és további meghatározott speciális szempontokat is figyelembe vevő, a HCV-fertőzött betegek kezelésbe vonásának szakmailag indokolt sorrendjét meghatározó numerikus érték.

- o) *Proteázgátló (PI) kezeléssel sikertelenül kezelt beteg*: Mindazok, akik peg-IFN + RBV plusz *boceprevir*, vagy *telaprevir*, vagy *simeprevir* kezeléssel nem váltak vírusmentessé: 1. STOP-szabály alá estek, vagy 2. vírusáttörés jelentkezett, vagy 3. relapsus jelentkezett, vagy 4. súlyos mellékhatás miatt a kezelés felfüggesztése vált szükségessé.
- p) *Rapid vírusválasz* (rapid virologic response – **RVR**): A kezelés megkezdését követően négy héttel a HCV-RNS nem mutatható ki.
- q) *Relabáló beteg*: A kezelés befejezésekor a HCV-RNS nem detektálható, de a kezelés befejezése után ismét kimutathatóvá válik.
- r) *STOP-szabály*: A kezelés korai befejezése nem megfelelő vírusválasz vagy vírusáttörés miatt.
- s) *Tartós vírusválasz* (sustained virologic response – **SVR**): A kezelés befejezését követően 12 (SVR₁₂) vagy 24 héttel (SVR₂₄) a HCV-RNS nem mutatható ki, illetve a 15 IU/ml detekciós küszöbérték alatt van. Finanszírozási okokból a terápia befejezését követően 24 héttel vizsgálendő/finanszírozott.
- t) *Teljes korai vírusválasz* (complete early virologic response – **cEVR**): A kezelés megkezdését követően 12 héttel a HCV-RNS nem mutatható ki.
- u) *Terápiánaíve beteg*: Mindazok, akik 1. soha nem részesültek IFN-alapú kezelésben, vagy 2. csak nem pegilált IFN ± RBV kezelésben részesültek, vagy 3. a korábbi peg-IFN + RBV kezelés nem STOP-szabály vagy súlyos mellékhatás miatt állt le.
- v) *Vírusáttörés* (breakthrough – **BT**): A kezelés során 1. a HCV-RNS kimutathatatlanná válik, de később, még a kezelés során ismét kimutatható lesz, vagy 2. mennyisége a korábbihoz képest legalább 1 log₁₀ mértékben nő. Leggyakoribb oka vírusrezisztencia kialakulása.
- w) *Vírusrezisztencia* (VR), *rezisztenciaasszociált vírusvariáns* (RAV), *rezisztenciaasszociált szubsztitúció* (RAS): A DAA-ra nem érzékeny HCV-törzsek >10%-os gyakoriságú kimutathatósága a kezelés megkezdése előtt (kiinduló rezisztencia), vagy ilyen arányú felszaporodása DAA-kezelés alatt (terápiaasszociált rezisztencia). DAA-kezelés sikertelenségekor RAV/RAS pontos meghatározás nem kötelező, de célszerű (amennyiben elérhető).

3. AZ AJÁNLÁS KIEMELT PONTJAI

- A1.** Májbetegség esetén és/vagy HCV szempontjából magas kockázatú személyeknél (2. táblázat) a HCV-fertőzöttség vizsgálata szükséges. Amennyiben a szűrt személy anti-HCV vizsgálata kétes eredményű vagy pozitív, és a fertőzés igazolódása

esetén a beteg antivirális kezelése szükséges és lehetséges, és/vagy az aktív fertőzés igazolása epidemiológiai szempontból szükséges, HCV-RNS-vizsgálat végzése indokolt.

- A2.** Minden HCV-RNS-pozitív beteg kezelési lehetőségeit mérlegelni szükséges, beleértve a korábbi kezelésekre esetleg alkalmatlan, illetve azokra nem reagáló betegeket.
- A3.** Amennyiben nem ellenjavallt, kimutatható HCV-RNS, biokémiai, szövettani vagy nem invazív módszerrel igazolható HCV-hez köthető gyulladásos aktivitás és/vagy fibrosis esetén (esetleg ezek hiányában is, epidemiológiai megfontolásból) antivirális kezelés indokolt.
- A4.** A HCV-kezelés megkezdése előtt vagy alatt, valamint kezelés hiányában is a hepatitis A- és a hepatitis B-fogékonyság tisztázása, a fogékonyak vakcinálása indokolt.
- A5.** A gyógyszer-ártámogatási keret terhére végzett kezelések engedélyhez kötöttek. A kezelések szakmai jóváhagyását és felügyeletét a szakmai szervezetek által delegált *Hepatitis Terápiás Bizottság* (továbbiakban: Bizottság) végzi. Összetételét, működését külön dokumentum szabályozza.
- A6.** A kezelések kérvényezése, nyilvántartása és engedélyezése az erre a célra létrehozott Hepatitis Regiszter (*HepReg*, www.hepreg.hu) internetalapú rendszerben történik. A kezelés regisztrálása a HepReg-ben csakúgy, mint az ajánlásban szereplő egyéb szempontok betartása, a nem gyógyszer-ártámogatási keret terhére végzett kezelések esetében is indokolt.
- A7.** A kezelés megkezdése előtt minden olyan beteg esetében, akinél HCV-RNS kimutatható, a genotípus nem ismert, és a beteg kezelése szükségessé válhat, a genotípus és altípus meghatározása indokolt. IFN-mentes kezelés csak a genotípus ismeretében kezdhető, de kezelési kérelem benyújtható, elbíráható és engedélyezhető a genotípus ismerete nélkül is. Ilyen esetben a kezelés megkezdéséig a tárolt mintából a genotípus (és amennyiben a szakmai ajánlás előírja, a kezelés előtti rezisztenciaasszociált variánsok) pótlólagos meghatározása szükséges. A genotípus ismerete indokolt IFN-alapú kezelés előtt is, de – finanszírozási okból – a meghatározás csak akkor kötelező, amennyiben az a kezelés módját vagy időtartamát befolyásolja.
- A8.** Kizárólag szakmai szempontok alapján hatékonyságuk és biztonságosságuk miatt valamennyi kezelésre szoruló beteg esetében egyértelműen előnyben részesítendő az IFN-mentes kezelések. Ennek hangsúlyozása mellett ez az ajánlás a HCV-pozitív betegek kezelésére fordítható, maximált terápiás keret optimális felhasználását, a leg súlyosabb állapotú betegek mielőbbi és a lehető legnagyobb számú beteg tartós vírusmentességének el-

érését célozza – kompromisszumra törekedve a szakmai szempontok és a finanszírozási lehetőségek között.

- A9.** Szakmai konszenzus alapján az IFN-mentes terápiára jogosultak kezelésbe vonásának sorrendjét az úgynevezett *Prioritási Index (PIX)* határozza meg (lásd definíciók). Amíg ez finanszírozási szempontok miatt szükséges, az IFN-mentes kezelésre váró betegek nyilvántartása a beteg és a kezelőorvosa által azonosítható módon a PIX-en alapuló kezelési *várólistán* történik, a várólistákra vonatkozó rendeletnek megfelelően. Elérhető a www.hepreg.hu honlapon.
- A10.** Mindaddig, ameddig költséghatékonysági szempontok indokolják, és nincs ellenjavallata, valamint nem jelent fokozott veszélyt a beteg számára, és negatív prediktor(ok) miatt hatékonysága várhatóan nem lenne alacsony, a *terápiánaíve* betegek első kezelése peg-IFN + RBV kombinációval történik. Ehhez a Prioritási Indexről függetlenül korlátlan és azonnali a hozzáférés. Sikertelensége esetén ismételt kezelésként peg-IFN + RBV kombináció nem engedélyezhető.
- A11.** Finanszírozási korlátok miatt a *terápiánaíve* betegek számára első kezelésként akkor engedélyezhető IFN-mentes kombináció, amennyiben az IFN-alapú kezelés ellenjavallt, fokozott veszélyt jelenthetne a beteg számára, illetve negatív prediktor(ok) miatt hatékonysága várhatóan csekély volna. Ennek megítélése a Bizottság hatásköre. Az IFN-mentes kezelési igény indokát a kérelmezőnek a HepReg-ben fel kell tüntetnie.
- A12.** Az IFN-mentes kezelések preferáltan külön keretből kerülnek engedélyezésre. Az elkülönített elbírálás mindaddig érvényes, amíg az adott betegcsoportban az IFN-mentes kezelések költség/SVR értéke kellően meg nem közelíti az IFN-alapú kezeléseket – illetve amíg IFN-alapú kezeléseket végzése szükséges és lehetséges.
- A13.** Költséghatékonysági megfontolásokból csakúgy, mint a betegek védelme (mellékhatások, gyógyszer-rezisztencia) érdekében a peg-IFN + RBV terápia során a kezelés alatti víruskinetika követése, a *STOP-szabályok* (lásd definíciók) maradéktalan betartása kiemelt fontosságú. A STOP-szabályok betarthatóságának feltétele az előírt időpontokban, megfelelően érzékeny módszerrel, 14 napos időablakon belül elvégzett PCR-vizsgálat.
- A14.** A peg-IFN + RBV + PI (boceprevir/telaprevir/simeprevir) kombinációk használata szakmai és gazdasági szempontból nem indokolt, így az ajánlásban nem szerepelnek.
- A15.** A kezelés során HCV-RNS-negatívvá vált, vagy feltételezhetően negatívvá vált betegek esetében a kezelés végén, valamint – ennek negativitása esetén – azt követően 24 héttel (SVR₂₄) HCV-RNS-

vizsgálat szükséges. Amennyiben ekkor vagy a kezelés után 12 héttel (OEP által nem finanszírozott SVR₁₂-vizsgálat) a HCV-RNS nem mutatható ki, vagy a 15 IU/ml detekciós küszöbérték alatt van, a beteg a HCV-fertőzésből gyógyultnak tekinthető, és a továbbiakban HCV-RNS-vizsgálat csak recidívára utaló laboratóriumi vagy klinikai jel, illetve speciális epidemiológiai indok esetén indokolt.

- A16.** Kevert genotípusú HCV-fertőzés esetén valamennyi genotípusban hatékony kombináció alkalmazandó, a kezelés a hosszabb idejű/több komponensből álló terápiát igénylő genotípusnak megfelelően történik.
- A17.** Több lehetséges kezelési alternatíva esetén a költség-hatékonysági és biztonságossági szempontok figyelembevételével előnyben részesítendő az IFN-mentes és/vagy a rövidebb időtartamú kombinációk.
- A18.** Az OEP által a HCV kezelésére elkülönített gyógyszer-ártámogatási keretből a készítmények egy adott beteg számára csak a mindenkor érvényes finanszírozási eljárásrend szerint engedélyezhetők és rendelhetők. Az engedélyezett kezeléstől eltérni csak akkor lehetséges, ha a 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.
- A19.** Az engedélyezhető kombinációkra vonatkozó algoritmusokat az SVR eléréséhez szükséges gyógyszerköltségek – beleértve a sikertelen kezelés esetén várható további antivirális kezelés(ek) költségeit is – figyelembevételével a Bizottság 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.
- A20.** Az egyes készítmények alkalmazását a kezelőorvos az alkalmazási előírásokban leírtak szerint köteles végezni. Jelen ajánlás a gyakorlati megvalósítást segítő kiemeléseket, és – az indikációs kör és néhány speciális szempont vonatkozásában – kiegészítéseket tartalmaz.

4. SZŰRÉS, DIAGNOSZTIKA, A KEZELÉS INDIKÁCIÓJA

4.1. Szűrés, rizikócsoportok

Májbetegség esetén és/vagy HCV szempontjából magas kockázatúnak tekinthető személyeknél HCV-fertőzés irányában szűrés szükséges. A szűrés célcsoportjait a 2.

táblázat, míg a javasolt szűrési program lépcsőit a 3. táblázat mutatja be [24, 28].

Májbetegség esetén a fertőzöttség első vizsgálata az anti-HCV ellenanyag kimutatásával végzendő. Amennyiben májbetegség nem ismert, a HCV-fertőzöttség kockázatának felmérésére validált kérdőív használata javasolt. Szűrőprogramok keretében az anti-HCV szerológiai vizsgálata mellett más, >95% szenzitivitású és specificitású diagnosztikai módszer is alkalmazható, illetve a validált kérdőíven alapuló kockázatbecsléssel kombinálható. Pozitív vagy kétes anti-HCV-eredmény esetén HCV-RNS-vizsgálat végzése indokolt.

2. táblázat | Hepatitis C-vírus-fertőzöttség rizikócsoportjai és szűrésének célcsoportjai Magyarországon

Jelenleg is szűrt csoportok	Jelenleg szisztematikusan nem szűrt magas kockázatú egyének/csoportok
Véradók	1993 előtt transfúzióban részesültek
Hemofiliások	Egészségügyi dolgozók
Dializáltak	Fegyveres testületek és mentőszolgálatok tagjai
Szerv/szövet donorok	Intravénás/felszippantható kábítószerrel valaha használók
HBV- és/vagy HIV-fertőzöttek	Szociális vagy büntetés-végrehajtási intézményben elhelyezettek, ott dolgozók
In vitro fertilizációs programban részt vevők	HCV-fertőzött anyák gyermekei
Szűrésre javasolt további csoportok	HCV-fertőzöttek szexuális partnerei (különösen homoszexuális férfiak)
Biológiai/immunszuppresszív kezelésben, kemoterápiában részesülők	Tetőváltak, piercingviselők (különösen nem megfelelő higiéniai körülmények között végzett beavatkozás esetén)
Terhes nők	1945 és 1970 között születettek
HCV-fertőzöttel egy háztartásban élők	Magas fertőzöttségű területről bevándoroltak
	Validált kockázatbecslő kérdőív alapján magas kockázatúnak minősülő személyek

4.2. Diagnózis, indikáció

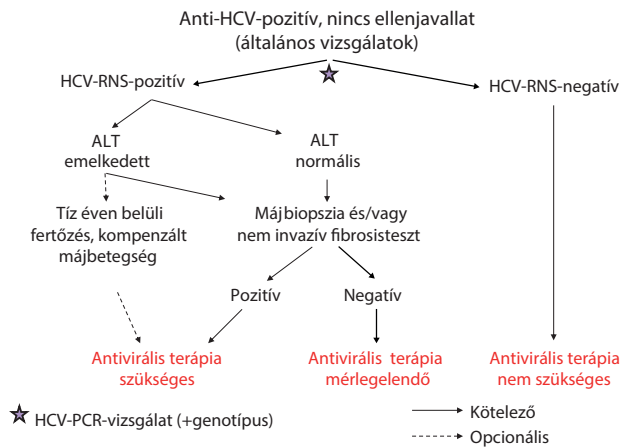
Amennyiben azt a beteg vállalja, antivirális kezelés mérlegelendő és kivizsgálás indokolt valamennyi anti-HCV-pozitív egyénnél. Ellenjavallat hiányában CHC igazolódása (lásd definíciók) esetén antivirális kezelés indokolt (1. ábra). A HCV-RNS kimutathatósága esetén epidemiológiai és egyéb okokból (például extrahepaticus manifesztáció, gyermekvállalás, transzplantáció, foglalkoztatási szempont stb.) azonban akkor is indokolt lehet a kezelés, ha a CHC egyéb kritériumai nem állnak fenn. Magyarországon az alkalmazási előírásokban szereplő-

3. táblázat | A HCV szűrésének javasolt lépcsői és módja Magyarországon

Szűrés lépcső	Szűrés helye	Szűrés javasolt módja
1. Egészségügyi dolgozók	Üzemorvosi ellátás	Időszakosan ismételt önkéntes szűrővizsgálat*
2. Biztonsági erők, mentőalakulatok dolgozói	Üzemorvosi ellátás	Időszakosan ismételt önkéntes szűrővizsgálat
3. Szociális vagy büntetés-végrehajtási intézetekben elhelyezettek és ott dolgozók	Egészségügyi ellátásért felelős ellátó Üzemorvosi ellátás Szűrőállomások	Időszakosan ismételt önkéntes szűrővizsgálat
4. Terhes nők	HBV-szűrést végző	Kérdőíves kockázatfelmérést követően egyetlen alkalommal végzendő önkéntes szűrővizsgálat
5. Korcsoport szerinti lakossági szűrés	Háziorvosi ellátás	Jogosítvány hosszabbításakor (vagy egyéb megjelenés kapcsán) kérdőíves kockázatfelmérést követően egyetlen alkalommal végzendő önkéntes szűrővizsgálat, 1945–1970 között születettek részére
6. Korábban vagy jelenleg kábítószer használók	Addiktológiai hálózat Büntetés-végrehajtási intézmények Szűrőállomások	Időszakosan ismételt önkéntes szűrővizsgálat minden olyan ponton, ahol az érintettek találkozhatnak az egészségügyi vagy szociális ellátórendszerrel
7. Homoszexuális férfiak	Nemibeteg-gondozók Urológiai ellátók Point-of-care szűrőállomások	Időszakosan ismételt önkéntes szűrővizsgálat minden olyan ponton, ahol az érintettek találkozhatnak az egészségügyi ellátórendszerrel
8. Magas fertőzöttségű régióból bevándorolt személyek	Egészségügyi ellátásért felelős ellátó Szűrőállomások	Egyetlen alkalommal végzendő önkéntes szűrővizsgálat

*A 18/1998. (VI. 3.) NM rendelet 31. § (4) bekezdése szerint foglalkoztatási korlátozás alá esők részére a rendelet módosítását követően javasolt kötelező szűrővizsgálat.

kön kívül a kezelés ellenjavallatának tekintendő a feltételezhető vagy bizonyított adherenciaképtelenség a kezelőorvos vagy az adott szakterület szakorvosa szerint (például aktív kábítószer használat/függőség, nem kontrollálható mentális zavar), valamint, ha a várható élettar-



1. ábra

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

★ = HCV-PCR-vizsgálat időpontja; ALT = alanin-aminotranszferáz; Anti-HCV = HCV elleni antitest; PCR = polymerase chain reaction; RNS = ribonukleinsav

tam nem májeredetű okból <1 év a HCV esetleges eradikálása esetén is (például rosszindulatú betegség, más kontrollálhatatlan végstádiumú betegség terápia nélkül).

4.2.1. Májbetegség igazolása

- Igazolhatóan hat hónapnál régebben fennálló HCV-fertőzöttség esetén az aktív hepatitis fennállását a kezelés megkezdése előtti egyetlen emelkedett GPT/ALT érték is támogatja, de normális GPT/ALT érték sem zárja azt ki, ha a májbetegség szövettanilag 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 fibrosis megítélése szempontjából a májbiopsziát transziens elasztográfia (továbbiakban FibroScan) vizsgálat vagy mindkét módszer ellenjavallata/kivitelezhetetlensége/elérhetetlensége esetén más validált nem invazív vizsgálati módszer helyettesítheti (például Shear Wave elasztográfia, FibroMeter, FibroTest, ELF-teszt) (4. táblázat) [29–32].
- A fibrosis vizsgálatától el lehet tekinteni, ha a GPT egyértelműen emelkedett, a fertőződés időpontja 10 éven belüli és a fizikális vizsgálat vagy egyéb adat nem utal előrehaladott májbetegségre.
- Klinikailag dekompenzált (Child–Pugh B vagy C súlyosságú) májcirrhosis esetén a fibrosis nem invazív vizsgálata ajánlott, de attól el is lehet tekinteni. Utóbbi esetben a fibrosis stádiumaként Metavir F4 stádium jelölhető meg a HepReg rendszerben. Technikailag a

4. táblázat | Nem invazív fibrosisvizsgáló módszerek, és az egyes fibrosisstádiumokhoz tartozó értékek

Metavir fibrosisstádium	Tranziens elasztográfia (FibroScan, kPa)	Shear Wave elasztográfia (Philips/Toshiba) (SWE, kPa)	2D Shear Wave elasztográfia (Aixplorer) (SWE, kPa)	Extended Liver Function teszt (ELF-teszt, n)
F0	<5,0	<3,5	<5,0	≤7,70
F0/F1 átmenet	5,0–5,9	3,5–4,2	5,0–5,9	7,71–7,99
F1	6,0–7,1	4,3–6,6	6,0–7,0	8,00–8,70
F1/F2 átmenet	–	–	–	8,71–8,99
F2	7,2–9,3	6,7–9,2	7,1–9,1	9,00–9,80
F2/F3 átmenet	9,4–10,0	–	–	9,81–9,99
F3	10,1–12,0	9,3–10,4	9,2–12,0	10,00–11,00
F3/F4 átmenet	12,1–14,7	–	12,1–13,4	11,01–11,29
F4	>14,7	>10,4	>13,4	≥11,30

szöveti fibrosis stádiuma mezőbe F4 stádium írandó be.

- A májbetegség és a kezelhetőség pontosabb megítéléséhez teljes vérkép, GOT/AST, GGT, ALP, szérumalbumin, -bilirubin, -protrombin, vesefunkciók (kreatinin, eGFR) és hasi ultrahang (UH) vizsgálat (és amennyiben ez alapján vagy emelkedett AFP-érték alapján gócos májbetegség/HCC gyanúja merül fel, CT- vagy MR-vizsgálat) is szükséges [33].
- Differenciáldiagnosztikai és egyéb laboratóriumi vizsgálatok:
- HIV-, HAV-, HBV-vizsgálat (pozitív HBsAg esetén anti-HDV is).
- Kísérő betegségek vizsgálata klinikai tünetek és laboratóriumi eredmények alapján: hypertonia, diabetes mellitus (vércukor), pajzsmirigyműködés-zavar (TSH), autoimmun betegségek (ANA, dsDNA, AMA), cardiorespiratoricus státusz (EKG), immunosuppresszió, cryoglobulinaemia, vasháztartás, hyperuricaemia, alkoholizmus, obesitas, steatosis megítélése.

4.2.2. Molekuláris diagnosztika

4.2.2.1. HCV-RNS-vizsgálat

- Olyan anti-HCV-positív beteg esetében, akinél antivirális kezelés biztosan nem szükséges vagy nem végezhető (például a kezelés kontraindikált, vagy azt a beteg dokumentáltan nem vállalja), HCV-RNS- és genotípus-meghatározás csak kivételesen, például epidemiológiai okból lehet indokolt.
- Diagnosztikus HCV-RNS-vizsgálat indokolt:
 - akinél az anti-HCV-teszt pozitív, és antivirális kezelést tervezünk, vagy az infektivitás ismerete epidemiológiai okból fontos;
 - akinél bizonytalan, vagy a klinikumnak ellentmondó az anti-HCV-eredmény (kétes, téves pozitív vagy negatív anti-HCV-eredmény lehetséges);

- negatív anti-HCV-eredmény esetén is:
 - = immunszuppresszált egyéneknél HCV-fertőzés gyanúja esetén,
 - = akut HCV-fertőzés gyanújakor (abban az esetben is, amennyiben az anti-HCV-eredmény negatív); alapos gyanú esetén negatív HCV-RNS-vizsgálat megismétlése szükséges három hónap elteltével.
- Terápiához kapcsolódó HCV-RNS-vizsgálat:
 - A HCV kezelésének megkezdése előtt (általában) hat hónapon belül szenzitív kvantitatív HCV-RNS-vizsgálat szükséges. Egyes esetekben közvetlenül a kezelés megkezdése előtti (két héten belül) HCV-RNS-vizsgálat szükséges:
 - = peg-IFN + RBV kezelés megkezdése előtt G1 vagy G2 esetén, amennyiben a korábbi HCV-RNS-vizsgálat eredménye sorrendben <400 000 IU/ml, illetve <800 000 IU/ml volt;
 - = SOF + LDV kezelés megkezdése előtt olyan cirrhosisban nem szenvedő terápianaive betegek esetében, akiknél a korábbi HCV-RNS-vizsgálat eredménye <6 millió NE/ml volt (kivéve a szervtranszplantáltakat).
 - Kezelési engedély hat hónapnál régebbi HCV-RNS-eredmény alapján is kérhető, amennyiben a fertőzés a kérvény benyújtása alapjául szolgáló HCV-RNS-vizsgálatot megelőzően legalább három hónappal anti-HCV- vagy HCV-RNS-vizsgálattal igazolást nyert, vagy ismert expozíciós idő alapján ez feltételezhető.
 - A kezelési algoritmus szerinti STOP-szabályok időpontjában PCR-vizsgálat szükséges.
 - = Amennyiben a kvantifikációs limit alatti pozitív PCR STOP-szabályt jelentene, a PCR-vizsgálatot a lehető legrövidebb időn belül meg kell ismételni. A döntést a második vizsgálati eredmény szerint kell meghozni.
 - Amennyiben az IFN-alapú vagy IFN-mentes kezelés során vírusáttörés gyanúja merül fel, soron kívüli HCV-RNS-vizsgálat szükséges. Vírusáttörés (gyógy-

szer-rezisztencia kialakulása) esetén a zajló kezelés (valamennyi készítmény) leállítandó (*STOP-X szabály*), amennyiben arra lehetőség van, DAA-készítményt (is) tartalmazó kezelés esetén RAV/RAS azonosítás javasolt.

- A nem STOP-szabály miatt befejezett kezelések befejezésekor a kezelés során HCV-RNS-negatívvá vált vagy feltételezhetően negatívvá vált betegekben (end of treatment – EoTR), valamint – ennek negativitása esetén – azt követően 24 héttel (SVR₂₄) HCV-RNS-vizsgálat szükséges (lásd A15 kiemelt pont).
- A terápiához kapcsolódó HCV-RNS-vizsgálatokat valós idejű PCR-technikával, CE-IVD minősítésű, kellő érzékenységgű tesztekkel az alábbi módszertani és minőségi feltételeknek megfelelően szükséges végezni:
 - = alacsony detekciós limit valamennyi genotípus esetén ($\pm 5\%$): DL \leq 15 NE/ml,
 - = lineáris kvantifikációs tartomány legalább 15–10⁸ NE/ml között.

4.2.2.2. HCV-genotípus-vizsgálat

- Amennyiben a HCV-RNS kimutatható, és a vírus genotípusa nem ismert, a kezelés megkezdése előtt a genotípus és altípus meghatározása indokolt (beleértve a peg-IFN + RBV kettős kezeléseket is).
 - Amennyiben kezelésre nincs szükség vagy lehetőség, úgy a genotípus meghatározásától el lehet tekinteni.
 - IFN-mentes kezelés csak a genotípus ismeretében kezdhető, de kezelési kérelem benyújtható, elbírálható és engedélyezhető a genotípus ismerete nélkül is. Ilyen esetben a kezelés megkezdéséig a tárolt mintából a genotípus pótlólagos meghatározása szükséges. A genotípus ismeretében a Bizottság és/vagy az OEP a kezelés módját módosíthatja, vagy – a kezelésre jogosultság megszűnése esetén – az engedélyt visszavonhatja.
 - A genotípus ismerete indokolt IFN-alapú kezelés előtt is, de – finanszírozási okból – a meghatározás csak akkor kötelező, amennyiben az a kezelés módját vagy időtartamát befolyásolja (a kiinduló HCV-RNS < 800 000 IU/ml és RVR igazolódik). Ilyen esetben a levett és tárolt mintákból a kezelés negyedik hete után a genotípus ténylegesen meghatározandó.
- - A genotípusvizsgálatra levett és tárolt minták megsemmisíthetők, amennyiben a kezelés menetét a genotípusvizsgálat eredménye nem befolyásolja.

4.2.2.3. RAV/RAS vizsgálat

- Bár a terápia előtti RAV/RAS-ok vizsgálata más esetekben is hasznos lehet, csak a DCV + SMV \pm RBV terápia előtt kötelező (lásd ott). Az RAV/RAS vizsgálat eredménye alapján a Bizottság és/vagy az OEP a kezelés módját módosíthatja, vagy – a kezelésre joga-

sultság megszűnése esetén – az engedélyt visszavonhatja.

- A terápia során kialakuló RAV/RAS-ok felelősek az IFN-mentes kezelések során kialakuló vírusáttörésért vagy relapsusért. Újabb IFN-mentes kezelés előtt meghatározásuk szakmailag indokolt, de finansziális megfontolások miatt nem kötelező.

4.2.2.4. IL28B-polimorfizmus vizsgálata

- Bár az IL28B-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.

4.2.3. A diagnosztika szempontjai speciális esetekben

- *Icterus vagy ismert dátumú expozíció:* Két hét után érzékeny HCV-RNS-vizsgálat végzendő; ha pozitív, 8–12 hét múlva kontrollja szükséges. Utóbbi pozitivitása esetén a HCV-fertőzés krónikussá válásának valószínűsége nagy, korai kezelése javasolt.
- *Vesebetegek:* Dializált vesebetegek esetében a HCV-fertőzés felismerésére félévenként HCV-RNS-vizsgálat szükséges, ez poolozott módszerrel is végezhető. A májbiopszia végzésének indikációjáról egyénre szabottan kell dönteni, helyette FibroScan vagy más validált nem invazív vizsgálómódszer végezhető.
- *Gyermekek:* HCV-fertőzés gyanúja esetén a diagnózis megállapítása a felnőttekével azonos módon történik.
- *Anti-HCV-pozitív anya gyermeke:* 18 hónapos korban anti-HCV-vizsgálat végzendő. (Erre az életkorra az anyai ellenanyag kiürül a gyermek szervezetéből.) Pozitív eredmény esetén a beteg gyermeket hepatológushoz szükséges irányítani és HCV-RNS-vizsgálatot kell végezni. Ennek pozitivitása a gyermek fertőzöttségét igazolja. Amennyiben a korai diagnózisnak jelentősége van, a gyermek egy-két hónapos korában szűrőként HCV-RNS végezhető.
- *Májtranszplantáltak:* HCV-pozitív beteg májtranszplantációja után kvantitatív HCV-RNS-vizsgálat és májbiopszia végzendő. Pozitív HCV-RNS és igazolt rekurrens fertőzés esetében az antivirális kezelés megkezdése indokolt.
- *HIV-fertőzöttek:* Anti-HCV-vizsgálat szükséges. Azoknál a HIV-fertőzötteknél, akik anti-HCV-pozitívak vagy akik negatívak, de nem magyarázható májbetegségük van, kvantitatív HCV-RNS-vizsgálat végzendő, és pozitivitása esetén a HCV kezelése mérlegelendő.
- *HBV-fertőzöttek:* Anti-HCV-vizsgálat szükséges. Azoknál a HBV-fertőzötteknél, akik anti-HCV-pozitívak, kvantitatív HCV-RNS-vizsgálat végzendő, és pozitivitása esetén a HCV kezelése mérlegelendő.

5. KEZELÉSI ALLOKÁCIÓ, KEZELÉSI JOGOSULTSÁG

5.1. Hepatitis Regiszter, Hepatitis Terápiás Bizottság funkciói

- A *HepReg* (lásd definíciók) adatbázis funkciói:
 - kezelésre szoruló betegek országos nyilvántartása;
 - a kezelés iránti kérelmek fogadása;
 - = megalapozott döntés a kezeléssel csak korrekten kitöltött kérvény alapján lehetséges(!);
 - = az elbíralt kérvény nem módosítható, de új kérvény benyújtására sor kerülhet(!);
 - PIX 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 várólista nyilvántartása;
 - kezelési ajánlás közzététele;
 - finanszírozási algoritmus közzététele.
- A *Hepatitis Terápiás Bizottság* (továbbiakban: Bizottság, lásd definíciók) a krónikus vírushepatitiszes 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.

- Tájékoztatást ad a szakmai és/vagy finanszírozási környezet változásáról, és – amennyiben az indokolt – intézkedik a változások érvényesítésének módjáról (egyebek mellett a benyújtott vagy elbíralt kérvények vagy a terápia módosításának lehetőségéről).
- Együttműködik az illetékes hatóságokkal és szervezetekkel a finanszírozási korlátok optimális érvényesítésében, beleértve, hogy a mindenkori finanszírozási lehetőségek figyelembevételével javaslatot dolgoz ki az egyes betegcsoportokban a HCV kezelésére allokált gyógyszer-ártámogatási keretből engedélyezhető kezelési alternatívák meghatározásához.
- Javaslatot tesz a hepatológiai centrumok működésének engedélyezésére.
- A Bizottságnak ugyanakkor nem tartozik hatáskörébe a kezelések ellenőrzése.

5.2. Prioritási Index, kezelésbe vonás sürgőssége

- A PIX (lásd definíciók) értéke az 5. táblázat a)–e) pontjaihoz tartozó pontszámok összege.
- Elsősorban a Prioritási Index figyelembevételével, de speciális esetekben attól függetlenül is rendkívüli sürgősséggel kérhető kezelési engedély – egyéb okok között különösen májtranszplantált betegek, rendeletben előírtak alapján foglalkozási korlátozás alá esők részére, valamint azok számára, akiknél a kezelés megkezdésének néhány hónapos késése életveszélyes helyzetet teremthet. A rendkívüli sürgősség kérése a HepReg rendszerben az erre szolgáló pontban jelölendő, és indoklása kötelezően rögzítendő. A korlátozott kezelési lehetőségekre tekintettel csak a legindokoltabb esetben kerül sor rendkívüli sürgősségi kérelem elbírálására és engedély kiadására.

5. táblázat | A Prioritási Index alkotói és pontértékük

Kategória	Magyarázat	Pont
a) Fibrosisstádium (az alábbiak egyike)	<i>Szövettan vagy nem invazív módszer</i>	<i>Maximum 70</i>
Dekompenzált cirrhosis	Child–Pugh B vagy C cirrhosis	70
Metavir/Knodell/FibroScan/Shear Wave elasztográfia (vagy más validált módszer)	F0–F4 fibrosisstádium × 10 pont	0–40
F0/F1, F1/F2, F2/F3, F3/F4 átmenet	5–15–25–35 pont	5–35
Ishak-stádium	1 = 10, 2 = 15, 3 = 20, 4 = 30, 5 = 35, 6 = 40	0–40
ELF-teszt		
Child–Pugh A, fibrosisstádium nem ismert		10
b) Child–Pugh A stádium esetén		<i>Maximum + 30</i>
Elasztográfia (liver stiffness) alapján	18–32,9 kPa között: 5 kPa-onként + 5 pont 32,9 kPa felett: 10 kPa-onként + 5 pont	Maximum + 30
Thrombocytá 70–89 G/L		+ 5
Thrombocytá < 70 G/L		+ 10

Kategória	Magyarázat	Pont
Szérumalbumin 30–34 g/L		+ 5
Szérumalbumin < 30 g/L		+ 10
Oesophagusvaricosis G1–2		+ 5
Oesophagusvaricosis > G2		+ 10
Korábbi dokumentált dekompenzált májbetegség vagy komplikáció	Korábban Child–Pugh B vagy C stádium vagy varixvérsés	+ 15
c) Aktivitás, progresszió	<i>Progresszió fokozott veszélye miatti pontok</i>	<i>Maximum + 8</i>
Az alábbi négy közül a legmagasabb		Maximum + 4
HAI vagy Ishak-aktivitás foka	3–6 = 1 pont, 7–9 = 2, 10–12 = 3, >13 = 4	+ 0–4
METAVIR-aktivitás foka	A1 = 1 pont, A2 = 2, A3 = 3, A4 = 4	+ 0–4
Progresszió elasztográfia alapján (Δ)	Δ1–1,99 kPa = 1 pont, Δ2–2,99 kPa = 2, >Δ3 kPa = 4	+ 0–4
Progresszió szövettan alapján (ΔF)	ΔF1 = 1 pont, ΔF2 = 2, ΔF3 = 3, ΔF4 = 4	+ 0–4
Legutóbbi ALT/GPT (IU/mL) érték/50 pont		+ 0–4
d) Speciális pontok		<i>Nincs maximum</i>
Foglalkozás alapján		
HCV miatt munkájától jogszabályban eltöltött személy		+ 50
Közvetlen betegellátásban vagy humán minták feldolgozásában/kezelésében jelenleg is aktívan részt vevő személy	A regisztrációs szám megadása szükséges	+ 30
Közvetlen betegellátásban vagy humán minták feldolgozásában/kezelésében jelenleg aktívan részt nem vevő, egészségügyben foglalkoztatott személy	Munkáltatói igazolás szükséges	+ 15
Társbetegségek alapján		
Hemofília		+ 20
Dializált beteg	Hemodialízis vagy peritoneális dialízis	+ 20
Speciális epidemiológiai indok	Szociális vagy büntetés-végrehajtási intézetben elhelyezettek vagy ott dolgozók	+ 10
Súlyos extrahepaticus HCV manifesztáció/társulás	Cryoglobulinaemiás vasculitis, glomerulonephritis, súlyos polyarthritis, porphyria cutanea tarda, lichen ruber planus	+ 20
HCV-asszociált non-Hodgkin- lymphoma		+ 50
Gyógyult hepatocellularis carcinoma (HCC)	HCC sikeres sebészi vagy ablatív kezelésén átesett, oncoteam véleménye szerint tumormentes beteg	+ 50
HIV- vagy HBV-társfertőzés	HBV: HBsAg- vagy HBV-DNS-pozitív	+ 20
Transzplantációs szempontok alapján		
Transzplantációs várólistán lévő vagy HCV-fertőzöttség miatt a transzplantációs programból kizárt beteg	Bármely szerv Igazolás szükséges	+ 50
Transzplantált személy	Bármely szerv, fibrosisstádiumtól függetlenül	+ 50
Fibrotizáló cholestaticus hepatitis májátültetettnél		+ 80
Egyéb szempontok alapján		
In vitro fertilizációs program során diagnosztizált HCV-fertőzés	Nő vagy férfi Igazolás szükséges	+ 50
30 év feletti, a HCV eradikálását követően gyermeket vállalni szándékozó gyermektelen nő	Az érintett nyilatkozata szükséges	+ 20
Automatikus pont a kezelésre várakozás alatt	Benyújtott vagy elbíralt kérvény alapján	+ 1 pont/hó
e) A kezelőorvos és/vagy a Bizottság által adható pontok	<i>A fentiekben fel nem sorolt méltányolható egyéb szempont(ok) miatt adható pontok (például nincs társbetegség vagy speciális társbetegség, korábbi többszöri sikertelen kezelés, jó compliance a korábbi kezelés során, erős motiváltság, foglalkoztatással vagy családi körülményekkel kapcsolatos szempont). Az indoklás megjelölése szükséges</i>	<i>Maximum + 12</i>
Kezelőorvos által adható pontok		+ 0–2
Hepatitis Terápiás Bizottság által adható pontok		+ 0–10

6. KEZELÉSI LEHETŐSÉGEK

- *Kizárólag szakmai szempontokat figyelembe véve hatékonyságuk és biztonságosságuk miatt valamennyi, kezelésre szoruló beteg esetében egyértelműen előnyben részesítendő az IFN-mentes kezelések.*
- A peg-IFN + RBV kezelési restrikció, illetve az IFN-mentes kezelésre jogosultság feltételeit az A10, illetve A11 kiemelt ajánlás írja le.
- A hazai ajánlás szerint javasolt kombinációkat és genotípus szerinti alkalmazhatóságukat a 6. táblázat tartalmazza. Az egyes kezelési lehetőségek ismertetésének sorrendje nem jelenti a kezelések választhatóságának sorrendjét.

6. táblázat | A hazai ajánlás szerint alkalmazásra javasolt kombinációk és genotípus szerinti alkalmazhatóságuk

Kombináció	Genotípus
Peg-IFN + RBV [®]	Bármelyik
Peg-IFN + SOF + RBV	G3
ABT2D ± RBV [®]	G4
ABT3D ± RBV [®]	G1
DCV + SMV ± RBV	G1b
GZR/EBR ± RBV [®]	G1, G4
GZR/EBR + SOF ± RBV	G3
SOF + DCV ± RBV	G1, G3, G4
SOF + RBV [#]	G2, (G3)
SOF + SMV ± RBV*	G1, G4
SOF/LDV ± RBV [#]	G1, (G3), G4
SOF/LDV + SMV + RBV	G1, G4
SOF/VEL ± RBV [#]	Bármelyik

[®]Végstádiumú vesebetegségben is alkalmazható.

[#]Dekompensált májcirrhosisban is alkalmazható.

*Finanszírozási okból korlátozott számban és ideig alkalmazható.

ABT2D = ombitasvir/paritaprevir/ritonavir; ABT3D = ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir; DCV = daclatasvir; EBR = elbasvir; G1–G6 = hepatitis C-vírus genotípusok; GZR = grazoprevir; LDV = ledipasvir; peg-IFN = pegilált interferon; RBV = ribavirin; SMV = simeprevir; SOF = sofosbuvir; VEL = velpatasvir

6.1. IFN-alapú kezelések

6.1.1. Peg-IFN + RBV: Terápiánaíve beteg, bármely genotípus

- Peg-IFN + RBV kezelés csak addig alkalmazható, ameddig ezt finanszírozási okok szükségessé teszik.
- A peg-IFN + RBV kettős kezelés leállítása elégtelen vírusválasz miatt (**STOP-szabályok**; mindkét készítmény abbahagyandó).
 - **STOPw4:** A HCV-RNS négy hét kezelés után nem csökken 1 log₁₀ mértékben (egytedes részére; nullreagáló beteg).

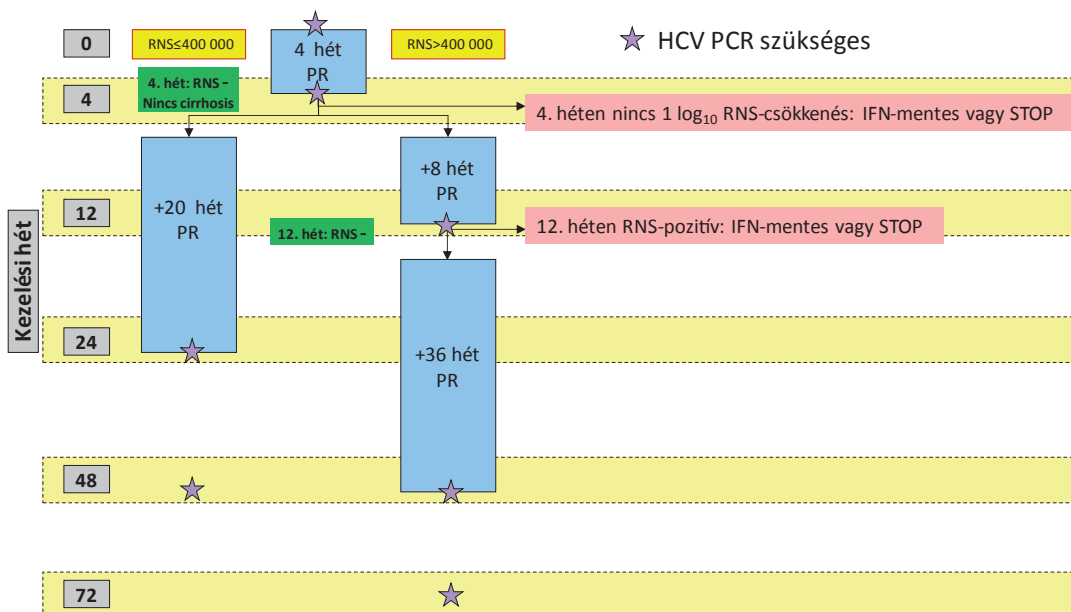
- **STOPw12:** A HCV-RNS 12 hét kezelés után detektálható.
- Peg-IFN + RBV kettős kezelés során a STOP-szabályokat csak azokban az időpontokban vizsgáljuk, amikor a megelőző időpontban végzett vizsgálatkor a HCV-RNS kimutatható volt.
- Amennyiben STOPw4 vagy STOPw12 kritériuma nem áll fenn, *HCV-G2- és HCV-G3-monoinfekció kivételével* 48 hetes peg-IFN + RBV kezelés (2. ábra), az alábbi kivétellel:
 - Amennyiben nincs cirrhosis, a kiinduló vírustiter 400 000 IU/l alatti, és a negyedik héten a vírus nem detektálható, 24 hetes kezelés.
- Amennyiben STOPw4 vagy STOPw12 kritériuma nem áll fenn, *a HCV-G2- vagy HCV-G3-monoinfekció esetén* 24 hetes peg-IFN + RBV kezelés, az alábbi kivételekkel:
 - Amennyiben a kezelés megkezdését megelőzően végzett PCR-vizsgálat alacsony kiinduló vírusszintet igazol (HCV-RNS ≤800 000 NE/ml), és a HCV-RNS négy hét kezelés után nem mutatható ki, a G2 esetén 16 hetes kezelés.
 - Amennyiben a HCV-RNS négy hét peg-IFN + RBV kettős kezelés után kimutatható, 48 hetes kezelés.
- A kezelés során laboratóriumi monitorozás szükséges: az első négy hétben kéthetente, majd legalább négyhetenként teljes vérkép; négyhetenként GPT/ALT, GOT/AST, szérumbilirubin; 12 hetenként szérumkreatinin, vércukor, TSH, húgysav.
- Mellékhatás miatt az RBV dóziscsökkenése 200 mg-os lépésekben javasolt [34].
- A két különböző peg-IFN egymással történő helyettesítése nem ajánlott.

6.1.2. Peg-IFN + SOF + RBV kezelés: HCV-G3

- A peg-IFN + SOF + RBV kombináció G3 genotípussal fertőzött, IFN-kezelésre alkalmas betegek esetében alkalmazható. A terápia időtartama általában 12 hét, de megfontolandó legfeljebb 24 hétre történő meghosszabbítása, amennyiben egy vagy több olyan tényező áll fenn, amely az IFN-alapú terápiákkal szembeni alacsonyabb válaszarányokkal jár együtt (például előrehaladott fibrosis/cirrhosis, magas kiindulási víruskoncentráció, fekete rassz, IL28B nem CC genotípus, a terápiás válasz teljes hiánya a korábbi peg-IFN + RBV terápiára).
- Peg-IFN + SOF + RBV kezelés során STOP-szabály nincsen, ezért a kezelés alatt a HCV-RNS követése nem szükséges.

6.3. IFN-mentes kezelések

- *Amennyiben a finanszírozási lehetőségek azt nem korlátozzák, valamennyi HCV-fertőzött beteg kezelése IFN-mentes kombinációval végzendő.*



2. ábra

Korábban még nem kezelt (terápiánaíve), hepatitis C-vírus (HCV) 1-es genotípussal fertőzött betegek pegilált interferon + ribavirin (PR) kettős kezelése

★ = HCV-PCR-vizsgálat időpontja; $\leq 400\,000$, $> 400\,000$ = kiinduló vírustiter (NE/ml); **STOP** = kezeléscéllítási szabály; RNS – = HCV-RNS nem detektálható (< 15 NE/ml); log = logaritmus; **PCR** = polymerase chain reaction

- Az első terápiaként IFN-mentes kezelésre jogosultság hazai kritériumait az A11. kiemelt ajánlás írja le.
- A korábbi IFN-alapú kezelés sikertelensége utáni ismételt kezelés IFN-mentes kombinációval történik.
- A DCV + SIM ± RBV kezelés kivételével (lásd ott) kezelés előtti RAV/RAS vizsgálat nem kötelező, de – elérhetősége esetén – egyes esetekben hasznos lehet (különösen NS5A-gátlót tartalmazó korábbi sikertelen kezelés után).
- RBV bármely IFN-mentes séma mellé rendelhető, amennyiben több olyan tényező áll fenn, ami kedvezőtlen kezelési esélyt jelenthet (például cirrhosis, korábbi nullreagáló, immunosuppresszív kezelésben részesülő beteg, korábbi DAA-kezelés). Ilyen esetekben a kezelési idő meghosszabbítása is szükséges lehet (például 12 hétről 16 hétre vagy 24 hétre).
- Az IFN-mentes kombinációk használatakor az étel-DAA és gyógyszer-DAA interakciók fokozott figyelmet igényelnek, az alkalmazási előírásokban és/vagy internetes adatbázisokban tájékozódást tesznek szükségessé (www.hep-druginteractions.com).
- Az IFN-mentes kezeléseknél nincs STOP-szabály, ezért a HCV-RNS-szint monitorozása a kezelés alatt nem szükséges.

6.3.1. ABT3D/ABT2D ± RBV: HCV-G1 vagy -G4

- Az ABT3D/ABT2D ± RBV kombináció G1 vagy G4 genotípussal fertőzött kompenzált stádiumú cirrhosi-

sos vagy nem cirrhosisos, terápiánaíve vagy peg-IFN + RBV ± PI kezeléssel sikertelenül kezelt betegek esetében alkalmazható, beleértve a HIV társfertőzötteket, a végstádiumú vesebetegeket és a dializáltakat is (eGFR < 30 ml/min).

- **HCV-G1b** genotípussal fertőzött *terápiánaíve vagy peg-IFN + RBV terápiával sikertelenül kezelt* betegek: 12 hetes ABT3D-kezelés, RBV nélkül.
 - Nem cirrhosisos, terápiánaíve betegek esetében nyolchetes ABT3D-kezelés, RBV nélkül.
 - Szervátültetettekénél 24 hetes ABT3D + RBV kezelés.
 - Egyéb esetekben 12 hetes ABT3D-kezelés.
- **HCV-G1b** genotípussal fertőzött *korábban peg-IFN + RBV + PI kezelésben részesült* cirrhosisos vagy nem cirrhosisos betegek: 12 hetes ABT3D + RBV kezelés [35–37].
- **HCV-G1a** genotípussal vagy ismeretlen G1 altípussal, vagy G1a + G1b altípussal fertőzött *terápiánaíve vagy peg-IFN + RBV terápiával sikertelenül kezelt* betegek esetében ABT3D + RBV kezelés.
 - Korábbi peg-IFN + RBV kezelésre nullreagáló cirrhosisos betegekben 24 hetes kezelés.
 - Egyéb esetekben 12 hetes kezelés.
- **HCV-G4** genotípussal fertőzött *terápiánaíve vagy peg-IFN + RBV terápiával sikertelenül kezelt* cirrhosisos vagy nem cirrhosisos beteg: 12 hetes ABT2D + RBV kezelés, dasabuvir nélkül.

6.3.2. DCV + ASV: HCV-G1b

- Az *asunaprevir* az EU-ban nem rendelkezik forgalomba hozatali engedéllyel, ezért ez a kombináció nem ajánlható.

6.3.3. DCV + SMV ± RBV: HCV-G1b

- Az AASLD- és az EASL-ajánlásokban ez a kombináció nem szerepel. Bár közvetlen összehasonlítás nem történt, az irodalmi adatok alapján az ajánlásban szereplő más IFN-mentes kezeléseknél némiképp kevésbé hatékony – különösen a Magyarországon IFN-mentes kezelésre jogosultak körében [38, 39].
- HCV-G1b genotípussal fertőzöttek esetében az alábbiak teljesülése esetén mérlegelhető:
 - A kiinduló NS5A-L31- és NS5A-Y93-polimorfizmusok vizsgálata szükséges; a DCV + SMV ± RBV kombináció nem adható NS5A-L31 és/vagy NS5A-Y93 RAV/RAS küszöbérték (10%) feletti jelenléte esetén.
 - A HCV vírustiter <4 MU/ml.
 - Nincs HIV- és/vagy HBV-társfertőzés.
 - Szövettanál nincs cirrhosis vagy elasztográfiával a májtömöttség <20 kPa.
 - Nincs ascites, nincs encephalopathia.
 - INR, albumin, bilirubin, kolinészteráz, thrombocyt a normális tartományban.
 - A kezelőorvos „DCV + SMV ± RBV opció is megfelelő” megjelöléssel nyilatkozik arról, hogy a beteg számára ezt a kombinációt megfelelőnek tartja, és ezt a beteg is elfogadja.
- Kezelés módja:
 - Terápiánaíve: 24 hetes DCV + SMV kezelés (RBV nélkül).
 - Korábbi sikertelen peg-IFN + RBV kezelés: 24 hetes DCV + SMV + RBV kezelés.

6.3.4. GZR/EBR ± RBV: HCV-G1 vagy -G4

- A GZR/EBR ± RBV kombináció G1 vagy G4 genotípussal fertőzött kompenzált stádiumú cirrhotikus vagy nem cirrhotikus, terápiánaíve vagy peg-IFN + RBV ± PI kezeléssel sikertelenül kezelték esetében alkalmazható, beleértve a HIV-társfertőzötteket, a végstádiumú vesebetegeket és a dializáltakat is (eGFR <30 ml/min).
 - Korábbi PI-failure G1b beteg esetében: 12 hetes GZR/EBR + RBV kezelés.
 - G1a vagy G4: 16 hetes GZR/EBR + RBV kezelés (RAV/RAS vizsgálata nélkül).
 - Minden egyéb esetben: 12 hetes GZR/EBR kezelés.

6.3.5. GZR/EBR + SOF + RBV: HCV-G1 vagy -G4

- Kivételes esetben, egyedi elbírálással RAV/RAS vizsgálat eredménye alapján kompenzált stádiumú cirrhotikus vagy nem cirrhotikus, korábban NS5A-tartalmú kombinációval sikertelenül kezelték esetében alkalmazható (beleértve a HIV-társfertőzötteket): 12 hetes kezelés [40].

6.3.6. SOF + RBV: HCV-G2 (vagy -G3)

- *Terápiánaíve-nak minősülő vagy peg-IFN + RBV kettős kezeléssel sikertelenül kezelt* HCV-G2-vel fertőzött kompenzált vagy nem kompenzált cirrhotikus vagy nem cirrhotikus beteg: 12 hetes SOF + RBV kezelés.
 - Megfontolandó a terápia időtartamának legfeljebb 24 hétre történő meghosszabbítása, amennyiben több olyan tényező áll fenn, amely a korábbiakban az interferonalapú terápiákkal szembeni alacsonyabb válaszarányokkal járt együtt (például előrehaladott fibrosis/cirrhosis, magas kiindulási vírustiter, fekete rassz, IL28B, nem CC genotípus, a terápiás válasz hiánya a korábbi peginterferon-alfa és ribavirinkezelés során).
- HCV-G3 esetén a kezelési eredmények szerények, így ez a kezelési mód csak egyéb alternatíva hiányában javasolható. A kezelés hossza 24 hét.

6.3.7. SOF + SMV ± RBV: HCV-G1 vagy -G4

- *Terápiánaíve-nak minősülő vagy peg-IFN + RBV kettős kezeléssel sikertelenül kezelt* kompenzált cirrhotikus vagy nem cirrhotikus betegek: 12 hetes SOF + SMV ± RBV kezelés.
 - HCV-G1b: SOF + SMV, RBV nélkül; kedvezőtlen prediktorok (beleértve a peg-IFN + RBV kezelésre nullreagáló betegeket) esetén RBV adása mérlegelhető.
 - HCV-G1a vagy -G4: SOF + SMV + RBV.
- *Peg-IFN + RBV + PI kezelés során vírusmentessé nem vált* betegek esetében a SOF + SMV ± RBV kezelés hatékonysága a potenciális PI-rezisztencia miatt további vizsgálatokat igényel.

6.3.8. SOF/LDV ± RBV: HCV-G1 (-G3) vagy -G4

- *Cirrhosisban nem szenvedő* G1- vagy G4-fertőzött betegek: 12 hetes SOF/LDV kezelés, RBV nélkül.
 - Nyolchetes kezelés végzendő G1-genotípussal fertőzött olyan terápiánaíve betegek esetében, akiknél 6 millió NE/ml alatti a kiinduló vírusszám (kivéve a szervtranszplantáltakat).
- Kompenzált vagy dekompenzált *cirrhosisban* szenvedő, vagy korábban peg-IFN + RBV-vel sikertelenül

kezelt G1- vagy G4-fertőzött betegek: 12 hetes SOF/LDV + RBV kezelés.

- Ribavirin ellenjavallata vagy intolerancia: 24 hetes SOF/LDV kezelés.
- HCV-G3-genotípus esetén hatékonysága mérsékelt, csak egyéb kezelési alternatíva hiányában javasolható: 24 hetes SOF/LDV + RBV kezelés.
- Korábbi NS5A komponensű IFN-mentes kezelés sikertelensége után akkor adható, ha a SOF/VEL + RBV kombináció nem érhető el (kivéve: GT3- és ismert Y93H-mutáció).
 - Korábbi sikertelen ABT2D/ABT3D kezelés után: 12 hetes SOF/LDV + RBV kezelés.
 - Korábbi sikertelen 12 hetes SOF/LDV ± RBV kezelés után: 24 hetes SOF/LDV + RBV kezelés.
- Súlyos vesekárosodásban (becsült glomeruláris filtrációs ráta [eGFR] <30 ml/perc/1,73 m²) vagy dialízisre szoruló, végstádiumú vesebetegségben (end stage renal disease – ESRD) szenvedő betegek esetében a SOF/LDV biztonságosságát nem vizsgálták.

6.3.9. SOF + DCV ± RBV: HCV-G1, -G3 vagy -G4

- Alkalmazhatósága a finanszírozhatóság és a költség/SVR érték függvénye.
- HCV-G1-, -G3- vagy -G4-fertőzött nem cirrhotikus, valamint kompenzált vagy dekompenzált cirrhotikus (Child–Pugh A–C) betegek esetében (beleértve a májátültetésen átesetteket) az alkalmazási előírás szerint 12 vagy 24 hetes SOF + DCV ± RBV kezelés.

6.3.10. SOF/VEL ± RBV: HCVG1–G6

- A SOF/VEL ± RBV kombináció GT3-fertőzés és egyidejű ismert Y93H-mutáció kivételével bármely genotípussal fertőzött, nem cirrhotikus, kompenzált vagy dekompenzált cirrhotikus (Child–Pugh A–C), terápianaíve vagy peg-IFN + RBV ± PI-vel sikertelenül kezelt betegek esetében alkalmazható, beleértve a HIV-társfertőzötteket.
 - G3 és/vagy dekompenzált májcirrhosis és/vagy korábbi sikertelen NS5A-tartalmú kezelés: 12 hetes SOF/VEL + RBV kezelés.
 - Minden egyéb esetben 12 hetes SOF/VEL kezelés (RBV többszörös negatív prediktor esetén mérlegelhető).

6.3.11. IFN-mentes kezeléssel vírusmentessé nem vált betegek ismételt kezelése

- Tekintettel a jelenleg forgalomba hozatali engedéllyel még nem rendelkező készítmények klinikai vizsgálatok alapján várható magas hatékonyságára, sikertelen IFN-mentes kezelés után ismételt kezelés a jelenlegi

készítményekkel csak sürgős esetekben, lehetőség szerint (de nem kötelezően) NS5A-polimorfizmus figyelembevételével mérlegelhető.

- NS5A-komponenst nem tartalmazó sikertelen IFN-mentes kezelés után (például SOF + RBV, SOF + SIM ± RBV) NS5A-komponenst tartalmazó kombináció mérlegelhető (például ABT3D + RBV, GZR/EBR ± RBV, SOF/LDV + RBV, SOF/VEL ± RBV, SOF + DCV ± RBV).
- Egyes kombinációkkal NS5A-RAS-ok jelenléte esetén is >90%-os SVR érhető el HCV-G1 [40–43]. Ezért a HCV-RAS-ok vizsgálata ismételt IFN-mentes kezelés előtt nem kötelező – bár célszerű, és elérhetősége esetén ajánlott.
- HCV-GT3 esetén a regisztrált készítmények hatékonysága mérsékelt, ami az újkezelés sürgősségének és szempontjainak (RAS-vizsgálat) még körültekintőbb értékelését teszi szükségessé [41].
- Preferált kombináció (dekompenzált cirrhosisban is): 12 hetes SOF/VEL + RBV kezelés (kivéve HCV-GT3 és ismert Y93H-mutáció).
- Ameddig a fenti kombináció nem érhető el:
 - Korábbi sikertelen ABT2D/ABT3D kezelés: 12 hetes SOF/LDV + RBV kezelés.
 - Korábbi sikertelen 12 hetes SOF/LDV ± RBV kezelés: 24 hetes SOF/LDV + RBV kezelés.
 - HCV-G1 vagy -G4 esetén kivételes esetben, egyedi elbírálással RAV/RAS vizsgálat eredménye alapján kompenzált stádiumú cirrhotikus vagy nem cirrhotikus, korábban NS5A-tartalmú kombinációval sikertelenül kezelt beteg (beleértve a HIV-társfertőzötteket): 12 hetes GZR/EBR + SOF + RBV vagy 24 hetes SOF/LDV + SIM + RBV vagy 12/24 hetes SOF + ABT3D ± RBV kezelés.

6.4. Speciális betegcsoportok

6.4.1. HCV korai kezelése

- Megelőző icterus vagy ismert stádiumú expozíció után 8–12 hét múlva is perzisztáló HCV-RNS-pozitivitás esetén korai antivirális kezelés indokolt, 24 hetes peg-IFN-monoterápiával, vagy – jogosultság esetén – a fenti kombinációk valamelyikével. STOPw4 hiányában a peg-IFN-kezelés negyedik hetét követően is kimutatható HCV-RNS esetén a kezelés kiegészítése javasolt RBV-vel.

6.4.2. HCV-fertőzött várandósok és kismamák

- HCV-fertőzött várandósok és kismamák kezelése a terhesség és szoptatás utánra halasztandó.

- HCV-fertőzött anyáknál az elektív császármetszés nem véd a HCV-fertőzés átvitele ellen, ezért preventív császármetszés nem indokolt.
- Szoptatással történő transzmisszióra nincs evidencia, ezért a HCV-fertőzött kismama szoptathat. Ugyanakkor a szoptatás felfüggesztése megfontolandó, ha a mellbimbó bereped, illetve vérzik.
- HCV-fertőzött anya gyermekénél a szűrés 18 hónapos korban javasolt.

6.4.3. Gyermek

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

6.4.4. Extrahepaticus manifesztációk

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

6.4.5. Pozitív addiktológiai anamnézisű és pszichiátriai betegek

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

6.4.6. HCV és HBV társfertőzés

- A HCV kezelése alatt vagy után a HBV-infekció fel-lángolhat, emiatt többéves szoros monitorozás indokolt.
- A HBV-társfertőzött CHC-s betegeket a HCV-monoinfekció szabályai szerint kell kezelni. A HBV kezelése az erre vonatkozó szakmai ajánlás szerint végzendő [44].

6.4.7. HIV és HCV társfertőzés

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

6.4.8. Haemoglobinopathiák

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

6.4.9. Örökletes vérzékenységben szenvedő betegek

- Örökletes súlyos vérzékenységben szenvedő betegek számára IFN-mentes kezelésre kérvény nyújtható be. (Abban az esetben is, amennyiben az interferonkezelésnek más ellenjavallata nincsen.) A kivizsgálás és a kezelés a vérzékenységben nem szenvedőknek megfelelően történik.

6.4.10. Krónikus veseelégtelenség

- Krónikus vesebetegek esetében (CKD) a kezelési mód megválasztása a szérumkreatinin-szinttől és/vagy a kreatininclearance-tól és/vagy a becsült glomerulus-filtrációs rátától (eGFR) függ.
- Enyhe és közepes súlyos veseelégtelenségben (CKD1–CKD3) bármely készítmény adható.
- Jelentősen beszűkült vesefunkciók esetén (eGFR<50 ml/min, beleértve a dializáltakat) IFN-mentes kezelés javasolt.
- Az RBV dózisa – amennyiben szükséges – az alkalmazási előírás szerint csökkentendő; dializáltaknál napi 1 × 200 mg vagy heti 3 × 200 mg adható. Kifejezett óvatosságra van szükség.

- G1- vagy G4-genotípussal fertőzött végstádiumú vesebetegek esetében (CKD4, CKD5, beleértve a dializáltakat) az ABT2D/ABT3D ± RBV vagy a GZR/EBR ± RBV kombináció is adható.

6.4.11. Cirrhotikus betegek

- Az ajánlás szerinti cirrhosis és dekompenzált cirrhosis kritériumait a Definíciók fejezet írja le.
- A kompenzált májcirrhotikus betegek a korábban felsorolt kombinációk bármelyikével kezelhetők, nem minősülnek speciális betegcsoportnak.
- Child–Pugh B vagy C stádiumú dekompenzált HCV-cirrhotikus betegek kezelése prioritást élvez, csak IFN-mentes kombinációval végezhető.
 - HCV-G1-fertőzött beteg: 12 hetes SOF/LDV + RBV vagy SOF/VEL + RBV kezelés. RBV-ellenjavallat esetén 24 hetes SOF/LDV vagy SOF/VEL kezelés jön szóba.
 - Child–Pugh C stádiumú HCV-cirrhotikus beteg antivirális kezelése egyénileg mérlegelendő.

6.4.12. Szervtranszplantáció (kivéve májátültetés)

- Szervtranszplantáció (kivéve májátültetés) után az IFN-kezelés ellenjavallt, csak IFN-mentes kombináció adása javasolható; a kezelés mindenképpen indokolt és prioritást élvez.
- Az esetleges gyógyszer-interakciók körültekintő értékelésével egyedi mérlegelés szükséges. SOF, LDV vagy DCV esetén sem a tacrolimus, sem a cyclosporin A adagjának módosítása nem szükséges. SIM és cyclosporin A együttes adása nem javasolható.
- Szervtranszplantáltak HCV-kezelése olyan intézményben végzendő, ahol az immunosuppresszív szerek (cyclosporin, tacrolimus) koncentrációját egyidejűleg monitorozni lehet.

6.4.13. Májtranszplantáció

6.4.13.1. Májtranszplantációs várólistán lévő betegek

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

6.4.13.2. Májtranszplantáció utáni HCV-rekurrencia kezelése

- Májtranszplantált betegekben kialakuló új vagy rekuráló HCV-fertőzés a rejekció lehetőségének kizárását

követően korán kezelendő. A kezelés fokozott ellenőrzés mellett történhet, lehetőség szerint a transzplantációt végző intézet irányítása mellett.

- Az IFN-alapú kezeléseknél elérhető alacsony SVR-arány és a mellékhatások miatt IFN-mentes kezelés indokolt. A DAA-készítmények potenciális interakciói fokozott figyelmet igényelnek.
- Májtranszplantáltak HCV-kezelése olyan intézményben végzendő, ahol az immunosuppresszív szerek (cyclosporin, tacrolimus) koncentrációját egyidejűleg monitorozni lehet.

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

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

6.4.14. Hepatocellularis carcinoma

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

7. ANTIVIRÁLIS KEZELÉS UTÁNI GONDOZÁS

- A hematológiai paraméterek és az esetleges egyéb iatrogén mellékhatások (például autoimmun thyreoiditis) követését azok rendeződéséig a szakellátást végző kezelőorvos végzi.
- A gondozás a hepatitis C-fertőzött betegek specifikus gondozási feladatait jelenti, az okozott krónikus májbetegség általános ellátása más szakmai ajánlások szerint végzendő.
- Hepatológiai kontroll a szakellátást végző kezelőorvos megítélése szerinti gyakorisággal és esetekben, vagy a háziorvos kérésére szakellátást, esetleg intézeti felvételt igénylő állapotromlás (például dekompenzált májcirrhotosis) vagy HCC-gyanú esetén szükséges.

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

- Sikeres antivirális kezelés után a további gondozás a szakellátás irányításával háziorvosi ellátásban is végezhető.

- A tartós vírusválaszt elérő betegekben a HCV-RNS későbbi követése nem szükséges, újabb HCV-RNS vizsgálat relapsus gyanúja esetén (emelkedett GPT/ALT) lehet indokolt.
- Cirrhosis esetén gócos májelváltozás (HCC) megjelenésének korai felismerésére félévente hasi ultrahangvizsgálat javasolt [33].
- Hepatológiai ellenőrzés a szakellátást végző kezelőorvos megítélése szerinti gyakorisággal és esetekben, vagy a háziorvos kérésére rekurrencia gyanúja, szakellátást/intézeti felvételt igénylő állapotromlás (például dekompenzált májcirrhosis) vagy HCC-gyanú esetén szükséges.

7.2. Követés sikertelen kezelés után

- *Sikertelen kezelés után és kezelésben nem részesülő beteg esetében* a követés és az esetleges ismételt kezelés mérlegelése a szakellátást végző feladata.
- Hathavonta májenzimek, vérkép és a máj szintetikus funkcióját jelző laboratóriumi vizsgálatok javasoltak.
- A fibrosis követésére évenként tranziens elasztográfia (FibroScan) vagy más, a korai stádiumok megfelelő differenciálására is alkalmas, validált nem invazív fibrosisvizsgáló eljárás javasolt.
- Gócos májelváltozás (HCC) megjelenésének korai felismerésére évente (cirrhosis esetén félévente) hasi ultrahangvizsgálat javasolt [33].
- Amennyiben az elasztográfia, illetve a hasi UH portális hipertenzió gyanúját veti fel, nyelőcsővarixok megítélésére gasztroszkópia javasolt. Nyelőcső-varicositas esetén az endoszkópos vizsgálatot évenként ismételni indokolt.
- Új, bizonyítottan hatékonyabb készítmény(ek), kombinációk elérhetővé válása esetén a korábbi kezeléssel tartós vírusmentességet el nem érő betegek számára ismételt kezelés mérlegelése vagy – amennyiben ilyen elérhető – klinikai vizsgálatba történő bevonásuk indokolt.
- A vírusszám meghatározása csak esetleges ismételt kezelés előtt közvetlenül szükséges.

8. SZAKMAI PRIORITÁSOK, JAVASLATOK A TÁMOGATÁSI RENDSZER KIALAKÍTÁSÁHOZ

8.1. Betegérdekek és szakmai prioritások

Betegérdekek és szakmai szempontok alapján valamilyen HCV-fertőzött beteg felkutatása, majd a leghatékonyabb és legbiztonságosabb IFN-mentes kombinációk egyikével történő kezelése indokolt. Ugyanakkor a fi-

nanszírozási lehetőségeket is figyelembe véve az alábbi minimális szakmai célok fogalmazhatók meg:

- a legsúlyosabb állapotú betegek mielőbbi antivirális kezelése;
- a zárt keret észszerű felhasználásával a lehető legnagyobb számú beteg vírusmentessé tétele;
- minden korábban nem kezelt, arra alkalmas beteg számára legalább egy IFN-alapú kezeléssel a vírusmentesség válás esélyének biztosítása;
- a lehető legnagyobb számú HCV-fertőzött beteg megtalálása;
- az évenként újonnan megfertőzötteknél nagyobb számú beteg vírusmentessé tételével a fertőzöttek számának csökkentése;
- átlátható, egyenlő elbíráláson alapuló ellátási rend kialakítása.

A HCV kezelésére rendelkezésre bocsátott keret hatékony felhasználása érdekében az engedélyezett kezeléshez szükséges gyógyszerek 30 napon belül megrendelendők, és a kezeléseket 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).

8.2. Javaslatok a támogatási rendszer kialakításához

- a) Az egyes betegcsoportokban (beleértve a terápiaáve-nak minősülő betegeket) a kezelési alternatívákat az SVR eléréséhez szükséges átlagos gyógyszerköltségek (költség/hatékonyan: költség/SVR) határozzák meg.
 - i. A költség/SVR számításakor figyelembe kell venni az adott betegcsoportban a várható gyógyhajlamot, a STOP-szabályok alá eső betegek várható arányát, illetve az addig felhasznált, és a várhatóan felhasználásra nem kerülő készítmények költségét, a válaszfüggő kezelés lehetőségét és arányát, valamint a sikertelen kezeléseket követő további kezelésekre várható költségvonzatát. Egyéb költségekkel nem szükséges számolni.
 - ii. Sikeresen alapuló finanszírozás esetén csak a tartós vírusmentességet elérő betegek kezelésére felhasznált gyógyszerek ára, és a sikertelen kezeléseket követő további kezelésekre várható költségvonzata számítandó be a költség/SVR kalkulációba.
- b) Azonos költséghatékonyágúnak tekintendők mindazon kezelési formák, amelyek esetében az SVR-eléréshez szükséges átlagos terápiás költség különbsége az a) pont szerint számítva nem jelentős.
- c) Egyenlő költséghatékonyág mellett az IFN-mentes kezeléseket részesítendő előnyben, ez racionális költség/SVR különbséget tesz indokoltá az IFN-alapú kezelésekhöz képest.

- d) Egyenlő költséghatékonyság mellett a rövidebb időtartamú kezelés részesítendő előnyben, ez további költség/SVR különbözetet tesz indokolttá.
- e) Az egyes betegcsoportokban választható kombinációkat a Hepatitis Terápiás Bizottság az OEP-pel együttműködve állapítja meg és a www.hepreg.hu honlapon teszi közzé. A szakmailag indokolható kezelések társfinanszírozással is végezhetőek.
- f) Az IFN-mentes terápiára jogosultság jelenlegi hazai kritériumait teljesítő betegek terápiájának finanszírozása (a jelenlegi árviszonyok mellett, a DAA-készítmények árának csökkenéséig) külön keretből és külön Prioritási Index alapján javasolt.

KÖVETKEZTETÉSEK

A HCV kezelésében az elmúlt években forradalmi változás következett be: a korábbi IFN-alapú kezeléseknél lényegesen hatékonyabb és biztonságosabb IFN-mentes kezelésként alkalmazható készítmények kerültek forgalomba, amelyekkel a vírus csaknem minden esetben elpusztítható. Ezeknek a készítményeknek a bevezetésével már csak három akadály áll a HCV visszaszorítása (potenciális eradikálása) útjában. Egyrészt szervezett szűrőprogram hiányában a fertőzöttek jelentős része nem tud betegségéről, így nem válhatnak vírusmentessé, és általában újabb személyek fertőződhetnek meg. Másrészt az ismertén vagy nem ismertén fertőzöttek jelentős része olyan társadalmi csoporthoz tartozik, akiknél a kezelés szociális, morális és/vagy technikai okból nem vagy nehezen kivitelezhető (például intravénásan kábítószer használók, homoszexuális férfiak). Harmadrészt az ország teherbíró képességéhez képest a diagnosztizált betegek jelentős része csak hosszú (egy-öt éves) várakozás után juthat kezeléshez. Az ellátásban érintett valamennyi szereplő (döntéshozó, finanszírozó, ellátó, ellátandó) közös szándéka és elhatározása esetén egyik akadály sem tűnik legyőzhetetlennek!

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] National Center for Epidemiology: Prevalences of HIV and HCV infections in Hungary related to intravenous drug abuse in 2014. [Országos Epidemiológiai Központ: Az intravénás kábítószerhasználattal összefüggő hazai HIV-, illetve HCV-prevalencia 2014-ben.] *EPINFO*, 2015, 22(18), 189–194. [Hungarian]
- [3] Gervain, J., Simon, G. Jr., Papp, I., et al.: Analysing the type and subtype of hepatitis virus C of chronic viral hepatitis patients in Hungary. [A magyarországi krónikus C vírushepatitises betegek vírustípus- és szubtypus-meghatározása.] *Orv. Hetil.*, 2001, 142(25), 1315–1319. [Hungarian]
- [4] 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.
- [5] European Medicines Agency: Pegasys. Instructions for use. [Pegasys. Alkalmazási előírás.] Pegasys 14/09/2016. 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.] 22/10/2015. http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000280/WC500039388.pdf [Hungarian]
- [7] National Institute of Pharmacy and Nutrition: Copegus. Instructions for use. [Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet: Copegus alkalmazási előírás.] 20150212. https://www.ogyei.gov.hu/kiseroirat/ah/ah_00000_21420_20150212104652.doc [Hungarian]
- [8] National Institute of Pharmacy and Nutrition: Moderiba. Instructions for use. [Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet: Moderiba alkalmazási előírás.] 03/12/2015. https://www.ogyei.gov.hu/kiseroirat/ah/ah_0000082001_20151203153744.doc [Hungarian]
- [9] European Medicines Agency: Rebetal. Instructions for use. [Rebetal alkalmazási előírás.] 09/12/2015. http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000246/WC500048210.pdf [Hungarian]
- [10] European Medicines Agency: Ribavirin Teva Pharma B.V. Instructions for use. [Ribavirin Teva Pharma B. V. alkalmazási előírás.] 26/07/2013. http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001064/WC500056845.pdf [Hungarian]
- [11] European Medicines Agency: Incivo. Instructions for use. [Incivo alkalmazási előírás.] 13/08/2015. http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002313/WC500115529.pdf [Hungarian]
- [12] European Medicines Agency: Olysio. Instructions for use. [Olysio. Alkalmazási előírás.] Olysio 10/08/2016. http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002777/WC500167867.pdf [Hungarian]
- [13] European Medicines Agency: Victrelis. Instructions for use. [Victrelis alkalmazási előírás.] 09/03/2015. http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002332/WC500109786.pdf [Hungarian]
- [14] 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
- [15] European Medicines Agency: Daklinza. Instructions for use. [Daklinza. Alkalmazási előírás.] 2/07/2016. http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003768/WC500172848.pdf [Hungarian]
- [16] European Medicines Agency: Eplclusa. Instructions for use. [Eplclusa alkalmazási előírás.] 28/07/2016. http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004210/WC500211151.pdf [Hungarian]
- [17] European Medicines Agency: Exviera. Instructions for use. [Exviera. Alkalmazási előírás.] 24/05/2016. http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003837/WC500182233.pdf [Hungarian]
- [18] European Medicines Agency: Harvoni. Instructions for use. [Harvoni. Alkalmazási előírás.] 28/07/2016. http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003837/WC500182233.pdf [Hungarian]

- Information/human/003850/WC500177995.pdf [Hungarian]
- [19] *European Medicines Agency*: Sovaldi. Instructions for use. [Sovaldi. Alkalmazási előírás.] 23/09/2016. http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf [Hungarian]
- [20] *European Medicines Agency*: Viekirax. Instructions for use. [Viekirax. Alkalmazási előírás.] 25/08/2016. http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003839/WC500183997.pdf [Hungarian]
- [21] *European Medicines Agency*: Zepatier. Instructions for use. [Zepatier. Alkalmazási előírás.] 28/07/2016. http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004126/WC500211235.pdf [Hungarian]
- [22] *European Association for the Study of the Liver*: EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. <http://www.easl.eu/medias/cpg/HCV2016/English-report.pdf>
- [23] *The American Association for the Study of Liver Diseases, Infectious Diseases Society of America*: HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. http://hcvguidelines.org/sites/default/files/HCV-Guidance_October_2016_a.pdf
- [24] *World Health Organisation*: Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. Updated version, April 2016. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/205035/1/9789241549615_eng.pdf
- [25] *Makara, M., Horváth, G., Szalay, F., et al.*: Organizational characteristics of treatment for chronic hepatitis in Hungary: Hepatitis Registry and Priority Index. [A krónikus vírushepatitisek hazai ellátási rendszerének sajátosságai: Hepatitis Regiszter és a Prioritási Index.] *Orv. Hetil.*, 2013, 154(29), 1151–1155. [Hungarian]
- [26] *Hunyady, B., Gerlei, Z., Gervain, J., et al.*: Diagnosis, treatment, and follow-up of hepatitis C virus related liver disease. Hungarian national consensus guideline from 12 September 2015. [Hepatitis C-vírus-fertőzés: diagnosztika, antivirális terápia, kezelés utáni gondozás. Magyar konszenzusajánlás. Érvényes: 2015. szeptember 12-től.] *Orv. Hetil.*, 2015, 156(Suppl. 2), 3–24. [Hungarian]
- [27] *Ministry of Human Resources*: Financing procedure for the diagnosis and treatment of chronic hepatitis caused by hepatitis C virus. Supplement 5 to decree 38/2015 (VIII. 17.) of EMMI and Supplement 17 of decree 31/2010 of EüM (V. 13.). [Emléki Erőforrások Minisztériuma: A hepatitis C vírus okozta krónikus májgyulladás diagnosztikájának és kezelésének finanszírozási eljárásrendje. 5. melléklet a 38/2015. (VIII. 17.) EMMI rendelethez és 17. melléklet a 31/2010. (V. 13.) EüM rendelethez. Magyar Közlöny, 2015, (117), 18862–18894. www.kozlonyok.hu/nkonline/MKPDE/hiteles/MK15117.pdf [Hungarian]
- [28] *Hunyady, B., Gervain, J., Gögl, Á., et al.*: National strategy to prepare eradication of hepatitis C virus infection in Hungary. [Nemzeti program a hepatitis C vírus fertőzés magyarországi felszámolásának előkészítésére.] *MedicalOnline*, 2015. november 06. http://www.medicalonline.hu/cikk/nemzeti_program_a_hepatitis_c_virus_fertozes_magyarorszag_i_felszamolasanak_elokeszitesere [Hungarian]
- [29] *Horváth, G.*: New non-invasive tool for assessment of liver fibrosis: transient elastography. [A májfibrosis meghatározásának új, noninvasív módszere: transziens elasztográfia (FibroScan).] *Orv. Hetil.*, 2011, 152(22), 860–865. [Hungarian]
- [30] *Ferraioli, G., Tinelli, C., Lissandrin, R., et al.*: Point Shear Wave elastography method for assessing liver stiffness. *World J. Gastroenterol.*, 2014, 20(16), 4787–4796.
- [31] *Dietrich, C. F., Dong, T.*: Shear Wave elastography with a new reliability indicator. *J. Ultrason.*, 2016, 16(66), 281–287.
- [32] *Xie, Q., Zhou, X., Huang, P., et al.*: The performance of Enhanced Liver Fibrosis (ELF) test for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *PLoS ONE*, 2014, 9(4), e92772.
- [33] *European Association for the Study of the Liver, European Organisation for Research and Treatment of Cancer*: EASL–EORTC clinical practice guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.*, 2012, 56(4), 908–943.
- [34] *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.
- [35] *Hinrichsen, H., Wedemeyer, H., Christensen, S., et al.*: Real-world safety and effectiveness of ombitasvir/paritaprevir/r with dasabuvir and/or ribavirin in the German hepatitis C registry. *J. Hepatol.*, 2016, 64(2 Suppl.), S159.
- [36] *Flisiak, R., Janczewska, E., Wawrzynowicz-Syczewska, M., et al.*: Real-world effectiveness and safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ± dasabuvir ± ribavirin in hepatitis C: AMBER study. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2016, 44(9), 946–956.
- [37] *Hunyady, B., Abonyi, M., Gervain, J., et al.*: Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir + ribavirin (3D + RBV) treatment of hepatitis C (HCV) genotype 1 (GT1) infected patients after failure to previous first generation protease-inhibitor (PI) therapy. Interim analysis. *J. Hepatol.*, 2016, 64(2 Suppl.), S750.
- [38] *Zeuzem, S., Hezode, C., Bronowicki, J. P., et al.*: Daclatasvir in combination with simeprevir ± ribavirin for hepatitis C virus genotype 1 infection. 21st Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2014). Boston, March 3–6. Abstract 28LB.
- [39] *Hezode, C., Almasio, P., Bourgeois, S., et al.*: Efficacy and tolerability of simeprevir and daclatasvir for 12 or 24 weeks in HCV genotype 1b-infected, treatment-naïve patients with advanced fibrosis or compensated cirrhosis. *J. Hepatol.*, 2016, 64(2 Suppl.), S754.
- [40] *Lawitz, E., Poordad, F., Gutierrez, J. A., et al.*: Short-duration treatment with elbasvir/grazoprevir and sofosbuvir for hepatitis C: A Randomized Trial. *Hepatology*, 2017, 65(2), 439–450.
- [41] *Lawitz, E., Flamm, S., Yang, J. C., et al.*: Retreatment of patients who failed 8 or 12 weeks of ledipasvir/sofosbuvir-based regimens with ledipasvir/sofosbuvir for 24 weeks. *J. Hepatol.*, 2015, 62(Suppl. 2), S192.
- [42] *Gane, E. J., Shiffman, M. L., Etzkorn, K., et al.*: Sofosbuvir/velpatasvir in combination with ribavirin for 24 weeks is effective retreatment for patients who failed prior NS5A containing DAA regimens: results of the GS-US-342-1553 study. *J. Hepatol.*, 2016, 64(2 Suppl.), S147–S148.
- [43] *Wilson, E. M., Kattakuzhy, S., Sidharthan, S., et al.*: Successful retreatment of chronic HCV genotype-1 infection with ledipasvir and sofosbuvir after initial short course therapy with direct-acting antiviral regimens. *Clin. Infect. Dis.*, 2016, 62(3), 280–288.
- [44] *Horváth, G., Gerlei, Zs., Gervain, J., et al.*: Diagnosis and treatment of chronic hepatitis B and D. Hungarian national consensus guideline from 15 October 2016. [A hepatitis B- és D-vírus-fertőzés diagnosztikája, antivirális kezelése. Magyar konszenzusajánlás. Érvényes: 2016. október 15-től.] *Orv. Hetil.*, 2017, 158(Suppl. 1), 23–35. [Hungarian]

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