

# A hepatitis B- és D-vírus-fertőzés diagnosztikája, antivirális kezelése

## *Magyar konszenzusajánlás*

*Érvényes: 2016. október 15-től*

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

<sup>1</sup>Budai Hepatológiai Centrum, Budapest, Szent János Kórház és Észak-budai Egyesített Kórházak, Hepatológiai Szakambulancia, Budapest

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, <sup>2</sup>Transzplantációs és Sebészeti Klinika, <sup>3</sup>II. Belgyógyászati Klinika, <sup>4</sup>I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

<sup>5</sup>Szent György Egyetemi Oktató Kórház,

I. Belgyógyászat és Molekuláris Diagnosztikai Laboratórium, Székesfehérvár

<sup>6</sup>Egyesített Szent István és Szent László Kórház, Budapest

<sup>7</sup>Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika, Pécs

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

<sup>9</sup>Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Belgyógyászati Intézet, Debrecen

<sup>10</sup>Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház, Belgyógyászati Osztály, Kaposvár

A hepatitis B- és a hepatitis D-vírus-fertőzés időben történő felfedezése és kezelése a beteg szempontjából a munkaképesség megőrzését, az életminőség javulását, rákmegelőzést, valamint a betegségmentes várható élettartam meghosszabbodását, a beteg környezete és a társadalom szempontjából a továbbfertőzés veszélyének megállítását és a kezelés révén a későbbi súlyos májbetegségekből adódó jelentős egészségügyi ráfordításigény-csökkenést jelenti. Az irányelv célja a 2017. évre érvényes, a kezelőorvosok konszenzusán alapuló kezelési rend rögzítése. A magyar lakosság 0,5–0,7%-át sújtó HBV kezelésének indikációja a vírusdiagnosztikán (benne vírusnukleinsav kimutatása), a májbetegség aktivitásának és stádiumának értékelésén (beleértve a biokémiai, patológiai és/vagy nem invazív vizsgálmódszereket), valamint az ellenjavallatok kizárásán alapul. Az ajánlás hangsúlyozza a kivizsgálás során a gyors és részletes virológiai vizsgálatok jelentőségét, a biopszia mellett az elasztográfia, illetve egyéb, validált, noninvazív tesztek alkalmazhatóságát csakúgy, mint a terápia vezetésében a vírusnukleinsav-titer követésének nélkülözhetetlenségét mind a mellékhatások elkerülése, mind a költséghatékonyság szempontjából. Az idiült hepatitis B-vírus-fertőzés kezelésében egyaránt első választás lehet a határozott – egyéves – időtartamú pegiláltinterferon- vagy a folyamatos entecavir-, vagy tenofovirkezelés, amelyet a hepatitis B felszíni antigén szerokonverziója után még legalább 12 hónapig kell folytatni. Az adefovir leginkább kombinációban javasolható. Nem megfelelő első választás a lamivudin, a már ezt szedő betegeket hatástalanság esetén másik szerre kell átállítani. Fontos az immunszuppresszív kezelésben és/vagy biológiai terápiában részesülő betegek megfelelő antivirális kezelése. Egyidejű hepatitis D-vírus-fertőzés esetén pegiláltinterferon-kezelés szükséges. *Orv. Hetil.*, 2017, 158(Suppl. 1), 23–35.

**Kulcsszavak:** hepatitis B-vírus, hepatitis D-vírus, vírushepatitis, májsugor, májrák, interferon, pegilált interferon, lamivudin, adefovir, entecavir, tenofovir

## Diagnosis and treatment of chronic hepatitis B and D

### National consensus guideline in Hungary from 15 October 2016

Diagnosis and treatment of HBV/HDV infection means for the patient to be able to maintain working capacity, to increase quality of life, to prevent cancer, and to prolong life expectancy, while society benefits from eliminating the chances of further transmission of the viruses, and decreasing the overall costs of serious complications. The guideline delineates the treatment algorithms for 2017 set by a consensus meeting of physicians involved in the treatment of these diseases. The prevalence of HBV infection in the Hungarian general population is 0.5–0.7%. The indications of treatment is based upon viral examinations (including viral nucleic acid determination), determinations of disease activity and stage (including biochemical, pathologic, and/or non-invasive methods), and excluding contraindications. To avoid unnecessary side effects and for cost-effective approach the guideline stresses the importance of quick and detailed virologic evaluations, the applicability of 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 can be pegylated interferon for 48 weeks or continuous entecavir or tenofovir therapy. The latter two must be continued for at least 12 months after hepatitis B surface antigen seroconversion. Adefovir dipivoxil is recommended mainly in combination therapy. Lamivudine 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.

**Keywords:** hepatitis B virus, hepatitis D virus, viral hepatitis, cirrhosis, liver cancer, interferon, pegylated interferon, lamivudine, adefovir, entecavir, tenofovir

Horváth, G., Gerlei, Zs., Gervain, J., Lengyel, G., Makara, M., Pár, A., Rókus, L., Szalay, F., Tornai, I., Werling, K., Hunyady, B. [Diagnosis and treatment of chronic hepatitis B and D. National consensus guideline in Hungary from 15 October 2016]. *Orv. Hetil.*, 2017, 158(Suppl. 1) 23–35.

#### Rövidítések

ADV = adefovir; ALT/GPT = alanin-aminotranszferáz; anti-HBc = HBV core antigén elleni antitest; anti-HBe = HBV e antigén elleni antitest; anti-HBs = HBV felszíni antigén elleni antitest; anti-HD = HDV elleni antitest; AST/GOT = aszparát-aminotranszferáz; CHB = krónikus B-vírus-hepatitis; CHC = krónikus C-vírus-hepatitis; CHD = krónikus D-vírus-hepatitis; DNS = dezoxiribonukleinsav; ETC = entecavir; F0, F1, F2, F3, F4 = fibrosistádium (Metavir score); HAI = hepatitisaktivitási index; HBsAg = HBV felszíni antigén; HBeAg = HBV e antigén; HBV = hepatitis B-vírus; HCC = hepatocellularis carcinoma; HCV = hepatitis C-vírus; HDAg = HDV-antigén; HDV = hepatitis D-vírus; IFN = interferon-alfa; LAM = lamivudin; NA = nukleozid/nukleotid analóg; nIFN = természetes interferon; OEP = Országos Egészségbiztosítási Pénztár; PCR = polymerase chain reaction; peg-IFN = pegilált interferon; RNS = ribonukleinsav; stdIFN = hagyományos interferon; TNF = tenofovir; UH = ultrahangvizsgálat

#### AZ AJÁNLÁS KIEMELT PONTJAI

- A1. Magas HBV-fertőzés-rizikójú valamennyi személynél szűrővizsgálat végzése szükséges: HBsAg, anti-HBc és – ha a beteg HBV-oltási anamnézise egyértelműen nem tisztázható, akkor – anti-HBs-meghatározás.
- A2. Minden idült májbeteg esetében ki kell zárni a HBV-fertőzést: HBsAg, anti-HBc és – ha a beteg HBV-oltási anamnézise egyértelműen nem tisztázható, akkor – anti-HBs-meghatározás végzendő.

- A3. HBV-szeronegativitás esetén a magas HBV-fertőzés-rizikójú személyek, valamint minden idült májbeteg HBV elleni védőoltása indokolt. Egyéb esetekben az oltás felajánlandó.
- A4. Fokozott kockázatú emberek (így egészségügyi dolgozók, vérkészítményben részesülők, hemodializáltak, fertőzöttek családtagjai) esetében az oltássorozatot követő 1 hónap múlva az anti-HBs-szint ellenőrzése javasolt. Amennyiben ez 10 IU/l alatt van, az oltás ismétlendő, ha viszont 10 IU/l feletti, élete végéig védettnek tekintendő, újraoltás és ellenőrzés nem szükséges (immunszuppresszív kezelés kivételével).
- A5. Minden HBsAg-pozitív személynél el kell végezni az anti-HD-meghatározást a HDV-fertőzés kizárására/igazolására. Anti-HD-pozitivitás esetén IgM-anti-HD vagy HDV-RNS-meghatározás végzendő. HDAg-meghatározás is végezhető. A HDAg jellemzően akut HDV-fertőzés esetén pozitív. A HDAg-negativitás a krónikus HDV-fertőzést (HDV-replikációt) nem zárja ki!
- A6. Pozitív HBsAg-teszt esetén HBV-DNS-vizsgálat indokolt.
- A7. Ellenjavallatok hiányában kimutatható HBV-DNS és biokémiai, szövettani vagy nem invazív módszerrel igazolható gyulladásos aktivitás és/vagy fibrosis esetén kezelés javasolt.

- A8.** Akut, súlyos, fulmináns B hepatitis esetén korai antivirális terápia (NA) javasolt az off-label alkalmazás szabályai szerint.
- A9.** Antivirális kezelésként első választandó szerként IFN/peg-IFN vagy NA is adható.
- A10.** Költséghatékonysági megfontolásokból csakúgy, mint a betegek védelme (mellékhatások, gyógyszer-rezisztencia) érdekében a kezelés alatti víruskinetika protokoll szerinti követése és szükség esetén terápiaváltás kiemelt fontosságú!
- A11.** Krónikus D-vírus-hepatitis IFN/peg-IFN-nel kezelendő. HDV-replikáció (anti-HD-IgM és/vagy HDV-RNS- és/vagy HDAg-pozitivitás) esetén a kezelés az ALT/GPT értéktől és a HBV-DNS-titertől függetlenül szükséges. Kimutatható HBV-DNS esetén NA-kezelés is indokolt lehet.
- A12.** A kezelés előtt vagy alatt hepatitis A ellen vakcináció javasolt.
- A13.** Minden krónikus HBV-fertőzésben szenvedő betegnél évente, ha már májcirrhosis is kialakult, akkor 6 havonta, hasi UH elvégzése szükséges a HCC kialakulásának fokozott kockázata miatt.

## HÁTTÉR

A betegek kivizsgálását és kezelését 2006 óta szakmai, míg 2010 óta szakmai és finanszírozási protokollok alapján az úgynevezett hepatitiscentrumok nevesített kezelőorvosai végzik, a szakmai szervezetek által delegált Hepatitis Terápiás Bizottság (korábban Interferon Bizottság; a továbbiakban: Bizottság) felügyelete mellett. A Bizottság székhelye a Magyar Gasztroenterológiai Társaság irodája (1092 Budapest, Kinizsi u. 22., e-mail: gastroent@gmail.com. Web: www.gastroent.hu). A szakmai ellenőrzésen túl az IFN-alapú kezelések vonatkozásában a Bizottság feladata a kezelési számok regisztrálása és az önkéntes visszajelző rendszer működtetése. Szakmai és finanszírozási szempontból is indokolt, hogy továbbra is a Bizottság felügyelete mellett, kizárólag a megfelelő háttérrel rendelkező nevesített hepatológiai centrumok gasztroenterológus, infektológus és trópusi betegségek szakorvosai végezzék a kezeléseket.

A krónikus B- és D-vírus-hepatitis diagnosztikájára és kezelésére vonatkozó szakmai ajánlás a hepatológiai centrumok vezetőinek és orvosainak részvételével évente, minden év szeptemberében megrendezésre kerülő konszenzuskonferencián aktualizálásra kerül. A hivatalos – jelenleg is érvényes – szakmai protokoll, amely a 2010-ben elfogadott szakmai ajánlason alapul és 2011-ben jelent meg az *Egészségügyi Közlönyben* [1], számos vonatkozásban elavultnak tekinthető. A 2015 szeptemberében rendezett konszenzuskonferencián elfogadott módosításokat is tartalmazó szakmai ajánlás 2015 decemberében került publikálásra [2].

Az itt közölt ajánlás a korábbi, 2016. évi ajánlás szakmai konszenzussal történő módosításával 2016. október 14-én került elfogadásra a kezelésben részt vevő kollégák

javaslati és többségi véleménye alapján, a bizonyítékon alapuló orvoslás tapasztalatai, költség-haszon számítások és az akkor elérhető legfrissebb közlemények, nemzetközi ajánlások, alkalmazási előírások figyelembevételével.

Az ajánlás alapját a legutóbbi hazai és nemzetközi (EASL, AASLD) ilyen tárgyú ajánlások, közlemények [2–7] és az alkalmazási előírások képezik. A szakmai ajánlás szövegében csak az ezektől eltérő vagy ezeket kiegészítő ajánlások mellett tüntetjük fel a hivatkozásokat. Az ajánlásban leírtak nem mentesítik a kezelőorvosokat az OGYI által közzétett alkalmazási előírásokban foglalt betartása alól!

Ez az ajánlás az illetékes szakmai testületek által történő jóváhagyást és aláírást követően, az *Egészségügyi Közlönyben* történő megjelenés után válik hivatalos protokollá (addig szakmai ajánlásnak tekintendő).

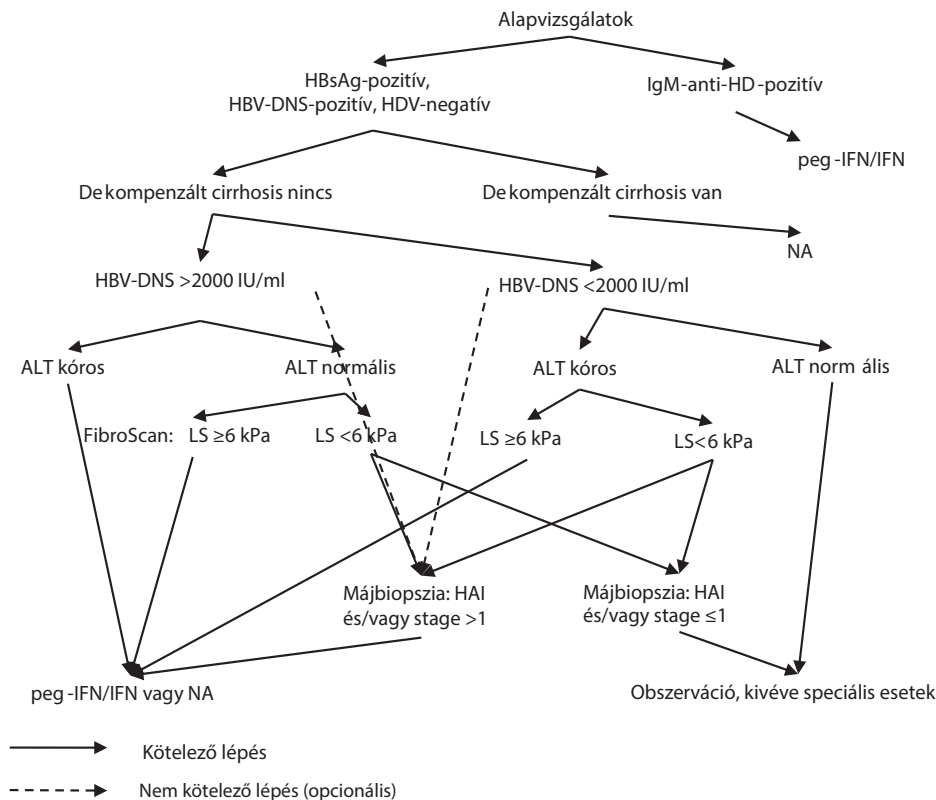
## BEVEZETÉS

A hepatitis B-vírus a hepadnavírusok családjába tartozó DNS-vírus. A heveny HBV-fertőzés felnőttkorban az esetek <5%-ában válik krónikussá (a perinatalis fertőzés >90%-ban). A krónikus HBV-fertőzés legtöbbször évtizedekig tartó tünetmentes fertőzöttség (és fertőzőképesség) és krónikus májgyulladás (CHB) útján vezet a munkaképességet, az életminőséget és az életkilátásokat rontó, jelentős következményes egészségügyi ráfordítást igénylő, súlyos májbetegséghez, májsugorhoz, májrákhoz. A HBV direkt onkogén vírus, a krónikus HBV-fertőzésben szenvedőkben a májrák kialakulásának kockázata jelentősen fokozott abban az esetben is, ha krónikus HBV-fertőzés nem okozott májbetegséget.

A hepatitis D- (delta-) vírus defekt (hibás) RNS-vírus, önmagában szaporodásra képtelen, replikációja a HBV jelenlétéhez kötött, így csak olyan egyénet képes megfertőzni, akik HBV-fertőzöttek is. A HDV-fertőzés az esetek túlnyomó többségében súlyos májkárosodást okoz, illetve a már fennálló májkárosodás gyors progressziójához, cirrhosishoz vezet, és fokozza a májrák kialakulásának a kockázatát. A krónikus HDV-fertőzés általában panaszmentesen zajlik, a kifejezett hisztológiai aktivitás ellenére a GPT gyakran nem vagy csak mérsékelten emelkedett.

A HBV/HDV fertőzés időben történő felfedezése és kezelése a beteg szempontjából a munkaképesség megőrzését, az életminőség javulását, rákmegelőzést, valamint a betegségmentes várható élettartam meghosszabbodását, a beteg környezete és a társadalom szempontjából a továbbfertőzés veszélyének megállítását és a kezelés révén a későbbi súlyos májbetegségekből adódó jelentős egészségügyi ráfordítási igény-csökkenést jelenti. Az irányelv célja a 2017. évre érvényes, a kezelőorvosok konszenzusán alapuló kezelési rend rögzítése.

A magyar lakosság 0,5–0,7%-át sújtó HBV kezelésének indikációja a vírusdiagnosztikán (benne vírusnukleinsav kimutatása), a májbetegség aktivitásának és stádium-



1. ábra | A krónikus hepatitis B-vírus-fertőzés kivizsgálásának és kezelésének algoritmusai

mának értékelésén (beleértve biokémiai, patológiai és/vagy nem invazív vizsgálómódszereket), valamint az ellenjavallatok kizárásán alapul.

Az ajánlás hangsúlyozza a kivizsgálás során a gyors és részletes virológiai vizsgálatok jelentőségét, a biopszia mellett az elasztográfia [8, 9], illetve egyéb, validált, noninvazív tesztek alkalmazhatóságát csakúgy, mint a terápia vezetésében a vírusnukleinsav-titer követésének nélkülözhetetlenségét mind a mellékhatások elkerülése, mind a költséghatékonyság szempontjából.

Az idült hepatitis B kezelésében egyaránt első választás lehet a határozott – 48 hetes – időtartamú peg-IFN-vagy a folyamatos ETC- vagy TNF-kezelés, amelyet a hepatitis B felszíni antigén (HBsAg) szerokonverziója után még legalább 12 hónapig kell folytatni. Az ADV leginkább kombinációban javasolható. Nem megfelelő első választás a LAM, a már ezt szedő betegeket hatástalanság esetén másik szerre kell átállítani. Fontos az immunosuppresszív kezelésben és/vagy biológiai terápiában részesülő betegek megfelelő antivirális kezelése. Egyidejű hepatitis D esetén peg-IFN-kezelés szükséges.

## DIAGNOSZTIKA, A KEZELÉS FELTÉTELEI

A diagnózis pillérei: pozitív vírusserológia (HBsAg, HBeAg), a virális nukleinsav (HBV-DNS) detektálhatósága, valamint a májkárosodás kimutatása kóros transz-

aminázok (GPT/ALT) és/vagy májbiopszia és/vagy elasztográfia és/vagy mindkét előbbi ellenjavallata/kivételhetetlensége/elérhetetlensége esetén más validált nem invazív vizsgálómódszer (például FibroTest, ELF-teszt) alapján. A májkárosodás egyéb lehetséges okait át kell tekinteni, illetve ki kell zárni. Ellenjavallatok hiányában kimutatható HBV-DNS és biokémiai, szövettani vagy nem invazív módszerrel igazolható aktivitás és/vagy fibrosis esetén kezelés javasolt (1. ábra).

A májbetegség vizsgálata során HBsAg, anti-HBs és anti-HBc szerológiai vizsgálatok javasoltak (1. táblázat). 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 véradás során és bizonyos kórfarmákban, illetve kezeléseknél az okkult HBV-fertőzésnek jelentősége van.

HBV-DNS-PCR elvégzése indokolt májbetegség gyanúja esetén akkor is, ha a HBsAg negatív, de az anti-HBc pozitív és az anti-HBs negatív.

A terápia megkezdéséhez és monitorizálásához kapcsolódó DNS-vizsgálatokat az alábbi módszertani és minőségi feltételeknek megfelelően szükséges végezni:

- valós idejű PCR-technika, CE-IVD minősítésű, kelendő érzékenységgű tesztekkel;
- alacsony HBV-DNS-detekciós limit: alsó detekciós határ  $\leq 20$  IU/ml;

1. lépés	HBsAg, anti-HBs, anti-HBc			
Eredmény	HBsAg: – Anti-HBs: – Anti-HBc: –	HBsAg: – Anti-HBs: + Anti-HBc: –	HBsAg: – Anti-HBs: +/- Anti-HBc: +	HBsAg: + Anti-HBs: – Anti-HBc: +
Értékelés	Fogékony (aktuális és korábbi HBV-fertőzés is kizárható)	Védőoltást kapott	Átvészelt HBV-fertőzés	HBV-fertőzés
Teendő	Védőoltás (kivéve, ha korábban igazoltan* eredményesen oltott)	Anti-HBs: >10 IU/l: védett, nincs teendő*; <10 IU/l: booster oltás, 1 hónap múlva anti-HBs-titer ellenőrzése	<b>Immunszuppresszió esetén</b> HBV-DNS, HBV-DNS-pozitivitás: okkult HBV-fertőzés, NA-kezelés	HBeAg, anti-HBe, anti-HBc IgM, HBV-DNS, anti-HD majd a kezelési algoritmus (1. ábra) szerint

\* >10 IU/l anti-HBs-titer életre szóló védettséget jelent, a továbbiakban ellenőrzésére, booster oltásra nincs szükség.

– lineáris HBV-DNS kvantifikációs tartomány: 20 IU/ml–10<sup>8</sup> IU/ml.

A kezeléshez kapcsolódó HBV-DNS-vizsgálatok olyan laboratóriumokban végzendők el, amelyek külső tanúsítási rendszerrel (ISO-minősítés) rendelkező intézetekben működnek, folyamatos külső minőség-ellenőrzésben vesznek részt és a minta laboratóriumba érkezésétől számított 5 munkanap alatt eredményt szolgáltatnak a kezelés során szükséges döntéshozatalhoz.

A GPT/ALT emelkedett értéke az aktív hepatitis fennállását támogatja, de a fertőzés immuntoleráns fázisában perzisztálóan 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-vírus-hepatitisben a GPT/ALT normális értékének felső határa férfiaknál 30 U/l, nőknél 19 U/l. E felett, a laboratóriumi normálértékig, határértéknek tekintendő. A májbetegség súlyosságának a felméréséhez egyéb biokémiai vizsgálatok (GOT/AST, GGT, ALP, szérumalbumin, -bilirubin), protrombin/INR, teljes vércép és hasi UH szükséges.

## A KEZELÉS INDIKÁCIÓJA

### A májkárosodás igazolása

Hat hónapon belül 3 alkalommal a határértéket meghaladó GPT/ALT érték, vagy amennyiben a fertőzöttség igazolhatóan 6 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 tranziens elasztográfia (FibroScan) liver stiffness (LS) ≥6,0 kPa, és/vagy más elasztográfias módszer, vagy előbbiek ellenjavallata/kivitelezhetetlensége/elérhetetlensége esetén más validált nem invazív vizsgálómódszer (például FibroTest, ELF-teszt) alapján (F>1).

Konzekvensen emelkedett GPT/ALT és 2000 IU/ml feletti HBV-DNS-titer esetén a májbiopsziától és a non-invazív fibrosismeghatározástól el lehet tekinteni.

#### • 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-HD-IgM és/vagy HDV-RNS és/vagy HDAg. A HDAg jellemzően akut HDV-fertőzés esetén pozitív. A HDAg-negativitás a krónikus HDV-fertőzést (HDV-replikációt) nem zárja ki!
- Májbiopszia hisztológiai aktivitási index (HAI) >1 és/vagy stage>1 és/vagy tranziens elasztográfia (FibroScan) liver stiffness (LS) ≥6,0 kPa, és/vagy mindkét előbbi ellenjavallata/kivitelezhetetlensége/elérhetetlensége esetén más validált nem invazív vizsgálómódszer (például FibroTest, ELF-teszt) alapján (F>1).
- Cirrhosis bármely stádiuma: HBV-DNS-pozitivitás esetén a vírusitertől és a GPT/ALT értéktől függetlenül kezelendő.
- *Cirrhosis*: Az ajánlás szempontjából ideértendőek mindazok a betegek, akiknél szövettani vizsgálattal előrehaladott (bridging) fibrosis vagy definitív cirrhosis alakult ki (tehát Knodell F3–F4, vagy Ishak F4–F5–F6), FibroScan vizsgálattal a májstiffness 9,6 kPa feletti, és/vagy más elasztográfias módszer, vagy előbbiek ellenjavallata/kivitelezhetetlensége/elérhetetlensége esetén más validált nem invazív vizsgálómódszer (például FibroTest, ELF-teszt) cirrhosisra utal.

- Dekompenzált cirrhosis HBsAg-pozitivitás esetén HBV-DNS-titertől függetlenül (negativitás esetén is!) kezelendő.
- Kemoterápia, immunszuppresszív vagy biológiai terápia előtt és szervtranszplantált betegben, ha a beteg anti-HBc-pozitív, akkor HBV-DNS-PCR javasolt, és pozitív lelet esetén kezelendő.
- **CHD:** Anti-HDV-IgM-pozitivitás HBV-DNS-negativitás esetén is az IFN-kezelés indikációja!
- **Cirrhosis Child A stádiuma:** HDV-Ag- vagy anti-HDV-IgM-pozitivitás esetén a GPT/ALT értéktől függetlenül HBV-DNS-negativitás esetén is peg-IFN-nel kezelendő. Ha HBV-DNS-pozitív, NA-kezelés is indokolt lehet.
- A HBV A és B genotípusa kedvezőbben reagál az IFN-kezelésre. A terápiás döntéshez genotípusmeghatározás célszerű, amennyiben erre lehetőség van.

#### A kezelést meghatározó eredmények

- HBeAg-státusztól függetlenül HBV-DNS 2000 IU/ml ( $2 \times 10^3$  IU/ml) felett, GPT/ALT emelkedett.
  - Ha a GPT/ALT normális: májbiopszia HAI>1 és/vagy stage>1 és/vagy tranziens elasztográfia (FibroScan) – liver stiffness  $\geq 6,0$  kPa, és/vagy más elasztográfias módszer, vagy előbbiek ellenjavallata/kivitelezhetetlensége/elérhetetlensége esetén más validált nem invazív vizsgálómódszer (például FibroTest, ELF-teszt) alapján (F>1).
  - Ha a HBV-DNS fenténél alacsonyabb, de GPT/ALT emelkedett: májbiopszia HAI>1 és/vagy stage>1 és/vagy tranziens elasztográfia (FibroScan) – liver stiffness  $\geq 6,0$  kPa, és/vagy más elasztográfias módszer, vagy előbbiek ellenjavallata/kivitelezhetetlensége/elérhetetlensége esetén más validált nem invazív vizsgálómódszer (például FibroTest, ELF-teszt) alapján (F>1).
  - Ha a HBV-DNS fenténél alacsonyabb és a GPT/ALT normális, és fibrosis és/vagy gyulladásos aktivitás sem igazolható: nem kezelendő, obszerválandó, kivételeket lásd speciális betegcsoportoknál [5].

#### Kezelési lehetőségek

- A kezelés elsődleges célja a HBsAg-anti-HBs szerokonverzió elérése, amennyiben ez nem érhető el, a HBV-replikáció csökkentése vagy megszüntetése, HBeAg-pozitív esetekben a HBeAg-anti-HBe-szerokonverzió elérése. Ily módon megakadályozható a krónikus májgyulladás progressziója, a cirrhosis, a májelégtelenség kialakulása, és jelentősen csökkenthető a HCC kialakulásának kockázata [10–13].
- 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 a betegek többségében akár a pegilált alfa-interferon-, akár a nukleoz(t)idanalóg- (NA) terápia egyaránt választható (AI<sup>++</sup>). A beteget mindkét kezelési mód előnyeiről és hátrányairól részletesen tájékoztatni kell, és a terápiás döntésnél a beteg véleményét/kérését is figyelembe kell venni.**

#### Pegilált interferon (peg-IFN)

- A peg-IFN-terápia (ellenjavallatainak hiánya esetén) akkor javasolt elsősorban (de nem kizárólagosan), ha a beteg:
  - terápiánai, fiatal (<40 év),
  - HBV-genotípus A vagy B.
- HBeAg-pozitív és -negatív esetekben, ha a kezelés megkezdése előtt:
  - GPT/ALT > a normális érték háromszorosa,
  - HBV-DNS <  $2 \times 10^8$  IU/ml,
  - HAI  $\geq 2$ .
 Alkalmazható készítmény a peg-IFN-alfa-2a, dózisa heti  $1 \times 180$   $\mu$ g, a kezelés időtartama 48 hét.
- Anti-HDV-IgM-pozitív esetekben a kezelés időtartama másfél év, a kezelés szükség esetén ismételt.
- Dekompenzált májcirrhosisban ellenjavallt.
- Beszűkült veseműködés esetén a pegilált interferon-alfa-2a adagja heti 135  $\mu$ g.

#### Standard interferonok (stdIFN), természetes interferon (nIFN)

- Alternatíva, 18 év alatti életkor, alacsony fvs.- és/vagy thrombocytaszám, anamnézisben cytopenia esetén: hetente  $3 \times 5$ – $6$  ME/m<sup>2</sup> (9–10 ME) stdIFN-alfa-2a vagy -alfa-2b, illetve – csak 18 éves kor felett – heti  $3 \times 6$ – $9$  ME nIFN. Az nIFN eü. ponton nem szerepel. (Az eü. 100% pont módosítást igényel.) Egyebekben lásd a peg-IFN-nél!

#### HBV-DNS-titer-meghatározások és szerológiai vizsgálatok IFN/peg-IFN kezelés során

- Peg-IFN-kezelés során a kezelés 24. hetében, a kezelés végén, a kezelés befejezése utáni 24. és 48. héten HBV-DNS-vizsgálat (real-time mennyiségi PCR) ajánlott.
- A PCR-vizsgálat mellett a HBsAg-titer monitorozása javasolt, ha erre a technikai lehetőség adott.
- HBeAg-pozitív esetekben a kezelés 24. és 48. hetében, majd a kezelés után 24 és 48 héttel HBe- és/vagy anti-HBe-meghatározás végzendő.
- HBeAg-anti-HBe szerokonverzió után, ha a HBV-DNS nem detektálható, évente HBsAg-meghatározás

javasolt. A HBsAg negatívvá válása esetén anti-HBs-meghatározás végzendő.

- A terápia eredményességének megítélése peg-IFN-kezelés során:

– Virologiai válasz:

- HBV-DNS-titer < 2000 IU/ml a kezelés 24. hetében.

Tartós virológiai válasz: HBV-DNS-titer < 2000 IU/ml a kezelés befejezésekor, a kezelés befejezése után 6 hónappal és 1 évvel is.

A peg-IFN-kezelés alatti nem megfelelő virológia egyértelműen nem definiált.

A kezelés 24. hetében > 2000 IU/ml HBV-DNS-titer és/vagy a kezelés 24. hetére < 1 log<sub>10</sub> HBV-DNS-titer-csökkenés esetén az NA-ra váltás megfontolandó.

Áttörés (breakthrough):

Viraemia újbóli megjelenése vagy a vírustiter legalább 1 log<sub>10</sub> emelkedése (NA-ra váltás javasolt).

Több, a közelmúltban megjelent tanulmány azt igazolta, hogy a peg-IFN-kezelés alatti HBsAg-titer-csökkenés a tartós virológiai válasz és a HBsAg negatívvá válásának jó prediktora. Mindazonáltal további vizsgálatok szükségesek annak eldöntésére, hogy a HBsAg-titer-változás hogyan használható optimálisan a klinikai gyakorlatban.

## További vizsgálatok az IFN/peg-IFN kezelés során

Az IFN/peg-IFN kezelés során laboratóriumi monitorozás szükséges: négyhetenként teljes vérkép, GPT/ALT, GOT/AST, szérumbilirubin, 12 hetenként székumkreatinin, vércukor, TSH, húgysav.

## További vizsgálatok az IFN/peg-IFN kezelés befejezése után

A kezelés (alatt és) után évente – cirrhotikus betegek esetében 6 havonta – hasi UH elvégzése szükséges.

A kezelés befejezése után legalább 6 havonta májfunkció, vérkép.

Az utánkövetés 48. hete után a még HBV-DNS- és/vagy HBsAg-pozitív betegeknél évente HBV-DNS-vizsgálat, ha a HBV-DNS nem detektálható, HBsAg-meghatározás javasolt. A HBsAg negatívvá válása esetén anti-HBs-meghatározás végzendő.

## Nukleoz(t)idanalógok (NA)

Választhatók az alábbi esetekben:

- Elsőként választható kezelési mód.
- 12 hónapos IFN-kezelésre nem reagáló beteg.
- IFN-kezelésre reagáló, de relapsust mutató beteg. HBeAg-pozitív és HBeAg-negatív esetekben is.
- Biológiai terápia előtt és csontvelőtranszplantált betegeknél.

- Gyógyszer-rezisztencia kialakulásakor második készítményként, ilyen esetben kombinációban is.
- Szervtranszplantált HBsAg- és/vagy HBV-DNS-pozitív beteg.
- HBV-fertőzött transzplantált beteg profilaktikus kezelése.
- Immunszuppresszív vagy kemoterápiában, vagy biológiai terápiaiban részesülő HBsAg- és/vagy HBV-DNS-pozitív beteg.
- HBV okozta cirrhosis bármely stádiuma.
- IFN ellenjavallata esetén.
- Anti-HDV-IgM-negatív.
- Anti-HD-IgM-pozitív esetben is, ha a HBV-DNS konzekvensen vagy intermittálóan > 2000 IU/ml és IFN-kezelés nem adható vagy nem hatásos.

## Entecavir (ETC)

Az egyik leghatásosabb NA, a rezisztencia kialakulásának esélye csekély. Az európai szakmai protokoll egyik elsőként választandó NA-ként ajánlja. Hatásossága és biztonságossága dekompenzált májcirrhosisban is igazolt.

Kezelési mód:

- NA-naiv betegnek 1×0,5 mg per os naponta.
- LAM-rezisztens vírus: napi 1×1,0 mg per os. Lényegesen kedvezőtlenebb rezisztenciaprofilja miatt LAM-rezisztens esetekben az ETC csak a TNF ellenjavallata esetén ajánlható.
- Dekompenzált májcirrhosis esetén is az egyébként szokásos dózis kétszerese adandó: napi 1,0 mg per os. Dekompenzált májcirrhosisban költséghatékonysági megfontolások alapján – ha nincs ellenjavallata – a TNF preferálandó.
- Beszűkült vesefunkciók esetén ez az elsősorban javasolt NA, szükség esetén a gyógyszer alkalmazási előírásában megadott séma szerint csökkentett dózisban.
- ETC-rezisztencia esetén vagy amennyiben az ETC-kezelés 96. hetében a HBV-DNS detektálható, elsősorban TNF-re váltás vagy esetleg ADV hozzáadása jöhet szóba.

Kezelés tartama:

- HBe-Ag-pozitív esetben az anti-HBe-szerokonverzió után, ha a HBV-DNS nem detektálható, még minimum 12 hónapig.
- HBe-Ag-negatív esetben a HBsAg eltűnése, illetve az anti-HBs megjelenése után minimum 12 hónapig.

## Tenofovir (TNF)

Az egyik leghatásosabb NA, rezisztencia ez idáig nem ismert. Az európai szakmai protokoll egyik elsőként választandó NA-ként ajánlja.

- Napi adagja 1×245 mg per os.

- LAM- és ADV-, valamint ETC-rezisztens vírus esetén is ajánlott.

A kezelés alatt a veseműködés rendszeres (az első három hónapban havonta, majd legalább 3 havonta) ellenőrzése szükséges.

*Kezelés tartama:*

- Megegyezik az ETC-nél írtakkal.

## Tenofovir alafenamid fumarat (TAF)

### EMA-befogadás alatt

Napi adagja 1 x 25 mg. Hatásossága a TDF-el lényegében egyezik. A klinikai vizsgálatokban a TDF-nél kevésbé befolyásolta kedvezőtlenül a veseműködést és a csontsűrűséget. Ilyen betegeknél, és TDF-mellékhatás esetén, előnyös lehet/váltás javasolt.

Cirrhosis Child-Pugh B és C stádiumban hatásosságáról és biztonságosságáról nincs adat, ilyen esetekben nem ajánlott. Egyebekben az indikációi és a kezelés tartama megegyezik a TDF-nél leírtakkal. Befogadását követően, a TDF-nél nem lényegesen magasabb ár esetén, első vonalban is javasolható.

### Adefovir (ADV)

A TNF-nél kevésbé hatékony készítmény, rezisztencia kialakulása viszont gyakoribb. LAM-rezisztencia esetén LAM-mal kombinációban ajánlott, ha a TNF adása ellenjavallt.

- *Kezelési mód:* 1x10 mg naponta per os.
- Beszűkült vesefunkciók esetén a dózis a gyógyszer alkalmazási előiratában megadott séma szerint csökkentendő. ADV-rezisztencia esetén ETC-re vagy TNF-re váltás javasolt. Magas vírustiter esetén az ETC ajánlott, míg ha a beteg esetében korábban már LAM-rezisztencia igazolódott, TNF-re váltás az előnyösebb.
- *Kezelés tartama:* Azonos az ETC-nél leírtakkal.

### Lamivudin (LAM)

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

*Kezelési mód:*

- HBeAg-pozitív és -negatív krónikus B-hepatitis: napi 1x100 mg.
- Beszűkült veseműködés esetén a GFR-től függően dóziscsökkentés vagy váltás (ETC önmagában) javasolt.

- A már LAM-kezelésben részesülő betegek esetében az NA-váltás, illetve kombináció – igazolt LAM-rezisztencia esetén túl – azokban az esetekben indokolt, ha a LAM-kezelés hatékonysága nem megfelelő, azaz a LAM-kezelés alatt a HBV-DNS >20 IU/ml. A TNF választandó, ha nincs ellenjavallata, mivel az ETC-nek LAM-rezisztens esetekben lényegesen kedvezőtlenebb a rezisztenciaprofilja.
- *Kezelés tartama:* Azonos az ETC-nél leírtakkal. Májcirrhosisban alkalmazása kerülendő, monoterápiában nem adható.

Az NA-kezelés hatástalansága, vagy igazolt NA-rezisztencia esetén ajánlott teendőket a 2. táblázatban foglaltuk össze.

2. táblázat | Teendő NA-kezelés hatástalansága vagy igazolt NA-rezisztencia esetén

	Második vonal	Harmadik vonal
Lamivudin-rezisztencia	Tenofovir	
Adefovir-rezisztencia	Entecavir	Tenofovir
Entecavir-rezisztencia	Tenofovir	
Multidrug-rezisztencia	Tenofovir	Tenofovir + entecavir

## HBV-DNS-titer-meghatározások és szerológiai vizsgálatok NA-kezelés során

Az NA-kezelés megkezdése után félévenként, valamint a kezelés alatt jelentkező GPT/ALT emelkedés esetén HBV-DNS-vizsgálat (real-time mennyiségi PCR) ajánlott.

ETC- és TNF-kezelés alatt az első év után, ha a HBV-DNS már nem detektálható és a GPT/ALT normális értékű, a HBV-DNS-titert elegendő évente ellenőrizni.

Cirrhosisos betegeknél szóba jön a 3 havonta végzett kontroll.

Viraemia újbóli megjelenése vagy a titer 1 log<sub>10</sub> emelkedése és/vagy jelentős GPT/ALT emelkedés gyógyszerrezisztens mutációra utal. Ilyenkor rezisztenciameghatározás ajánlott. Mutáns megjelenésekor gyógyszerkezelés váltás indokolt. (Akkor is, ha a mutáció direkt kimutatására nincsen mód.)

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

- HBeAg-anti-HBe szerokonverzió után, ha a HBV-DNS nem detektálható, évente HBsAg-meghatározás javasolt. HBsAg negatívvá válása esetén anti-HBs-meghatározás végzendő.
- HBeAg-negatív esetekben, ha a HBV-DNS nem detektálható, évente HBsAg-meghatározás javasolt. HBsAg negatívvá válása esetén anti-HBs-meghatározás végzendő.



## További vizsgálatok az NA-kezelés során

A kezelés alatt 3 havonta májfunkció-, vérképpenőrzés szükséges.

TNF-kezelés alatt a veseműködés rendszeres (legalább 3 havonta) ellenőrzése szükséges. (A kezelés első 3 hónapjában ajánlott havonta.)

A kezelés alatt (és után) évente – cirrhotikus betegek esetében 6 havonta – hasi UH elvégzése szükséges.

## A kezelés befejezésekor és azt követően végzendő vizsgálatok

- A kezelés befejezésekor vérkép-, májfunkció-, 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, majd 12 hónappal a kezelés befejezése után vérkép-, májfunkció-, HBV-DNS-, HBeAg-pozitív esetben HBeAg/anti-HBe, korábban HBeAg-negatív esetben HBsAg-vizsgálat szükséges.

*A terápia eredményességének megítélése NA-kezelés során*  
Részleges virológiai válasz:

Detektálható HBV-DNS-szint a kezelés 6. hónapjában vagy az után. NA-váltás vagy NA-kombináció adása javasolt, illetve IFN-kezelés is szóba jön, kivéve, ha a beteg ETC- vagy TNF-kezelésben részesül. Ilyen esetben az ETC-, illetve a TNF-kezelés folytatandó.

Áttörés (breakthrough):

Viraemia újbóli megjelenése vagy a vírustiter legalább 1 log<sub>10</sub> emelkedése. NA-váltás vagy NA-kombináció adása javasolt.

Teljes virológiai válasz: HBV-DNS nem detektálható.

Tartós virológiai válasz: HBV-DNS-titer <2000 IU/ml a kezelés befejezése után legalább 1 évig.

## További vizsgálatok az NA-kezelés befejezése után

A kezelés (alatt és) után évente – cirrhotikus betegek esetében 6 havonta – hasi UH elvégzése szükséges.

A kezelés befejezése után legalább 6 havonta májfunkció-, vérkép-

Az utánkövetés 48. hete után a még HBV-DNS- és/vagy HBsAg-pozitív betegeknél évente HBV-DNS-vizsgálat, ha a HBV-DNS nem detektálható, HBsAg-meghatározás javasolt. A HBsAg negatívvá válása esetén anti-HBs-meghatározás végzendő.

## NA plusz peg-IFN add-on kezelés [14]

Választható az alábbi esetekben: HBeAg-pozitív, illetve HBeAg-negatív CHB, ha legalább egyéves NA-monoterápiára nem következett be HBeAg-, illetve HBsAg-szerokonverzió – a HBV-DNS-titertől függetlenül –, a NA-kezelés egy évig peg-IFN-nel kombinálható.

Kezelési mód: A folyamatosan adott NA (entecavir vagy tenofovir) mellé peg-IFN-alfa-2a adása heti 1x180 µg dózisban.

A kombinált kezelés ajánlott időtartama 48 hét.

Utána az NA-kezelés további folytatása indokolt, melynek időtartama a kezelésre adott választól függ. HBeAg-, illetve HBsAg-szerokonverzió bekövetkezte után az NA konszolidációs kezelés még legalább egy évig javasolt.

Amennyiben a HBeAg-, illetve HBsAg-szerokonverzió nem következik be, az NA folyamatosan adandó tovább.

Laborvizsgálatok a kombinált kezelés alatt és után: azonos a peg-IFN és az NA-monoterápiánál leírtakkal.

## Speciális betegcsoportok

### *Kompenzált cirrhosis*

IFN (stdIFN, nIFN vagy peg-IFN-alfa-2a) vagy NA adható. Utóbbiak közül az ETC vagy a TNF ajánlott, az igen ritkán kialakuló rezisztencia miatt. Az NA-kezelés általában a beteg élete végéig folytatandó. HBeAg-anti-HBe szerokonverziót vagy még inkább HBsAg-anti-HBs szerokonverziót követően 1 évvel az NA-kezelés elhagyása megkísérélhető.

### *Dekompenzált cirrhosis*

Ha a beteg HBsAg-pozitív, antivirális kezelés szükséges (HBV-DNS-titertől függetlenül, annak negativitása esetén is). Az ETC-t emelt dózisban (napi 1,0 mg) kell adni, a TNF a szokásos dózisban (napi 1x245 mg) adható. Költséghatékonysági megfontolások alapján – ha nincs ellenjavallata – a TNF az elsőként választandó NA, illetve a TNF-re váltás indokolt. Az NA-kezelés általában a beteg élete végéig folytatandó. HBsAg-anti-HBs szerokonverziót követően 1 évvel az NA-kezelés elhagyása megkísérélhető.

### *Májtranszplantált betegek*

A transzplantáció előtt minden HBsAg-pozitív betegnek olyan hatásos NA-t kell adni, amely esetében kicsi a rezisztencia kialakulásának esélye (ETC vagy TNF) a lehető legalacsonyabb HBV-DNS-titer elérése érdekében.

Újabb eredmények alapján az entecavir-monoterápia – HBIG alkalmazása nélkül is – hatékonynak és biztonságosnak látszik a HBV-rekurrencia megelőzésére.

A transzplantáció után az NA-kezelés a beteg élete végéig folytatandó.

### ***HBsAg-negatív/anti-HBc-pozitív szerostátuszú májdonor recipiensei***

A javasolt profilaxis a transzplantáció után:

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 (naív)	Entecavir

HBIG = HBV-immunglobulin

### ***HBsAg-negatív/anti-HBc-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 6 hónapos NA-kezelése szükséges. Az ETC 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 3, majd 6 hónappal, ezt követően félévente, a HBV-DNS-PCR a transzplantáció után 6 hónappal, majd évente, illetve a HBV-fertőzés reaktiválódásának gyanúja esetén soron kívül is.

### ***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 TNF- és emtricitabin-, továbbá egy harmadik, HIV ellen határos készítmény adásával.

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

A HIV és HBV elleni hatással is rendelkező LAM, ETC és TNF monoterápiában ellenjavallt ezekben az esetekben.

### ***HBV-HCV koinfekció***

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

### ***Krónikus D-vírus-hepatitis***

Az egyetlen, bizonyítottan hatásos kezelési mód az IFN/peg-IFN. A kezelés időtartama másfél év, relapsus esetén a kezelés megismétlendő.

Az NA-k nem hatnak a HDV-replikációra, de alkalmazásuk indokolt lehet, ha számottevő HBV-replikáció (konzekvensen vagy intermittálóan a HBV-DNS>2000 IU/ml) igazolható.

### ***Fulmináns vagy fenyegető fulmináns akut B-vírus-hepatitis***

NA alkalmazása előnyös lehet. Néhány közleményben a LAM alkalmazásával elért kedvező eredményről számoltak be, de a kedvező hatás egyértelműen nem bizonyított. A krónikus B-vírus-hepatitishez hasonlóan a hatásosabb készítmények (ETC, TNF) preferálandók, amelyek esetében a rezisztencia kialakulásának esélye csekély. A kezelés optimális időtartama nem ismert, de a HBsAg-anti-HBs szerokonverzió után még legalább 3 hónapig, ennek hiányában a HBe-anti-HBe szerokonverzió után még legalább 12 hónapig javasolt a terápia folytatása.

Bizonyos esetekben a valódi súlyos, akut B-vírus-hepatitis és a krónikus B-vírus-hepatitis heveny fellángolásának elkülönítése nehéz lehet. Elkülönítésükhöz májbiopsziára lehet szükség. Mindkét esetben NA a választandó kezelési mód.

### ***Gyermekek***

Csak a hagyományos IFN, a LAM, az ADV és az entecavir (2 éves kor felett) hatásossága és biztonságossága bizonyított.

### ***Egészségügyi dolgozók***

HBsAg-pozitivitás és HBV-DNS-pozitivitás esetén IFN/peg-IFN vagy olyan hatásos NA adása javasolt, amelyek esetében a rezisztencia kialakulásának esélye csekély (ETC vagy TNF).

## Terhesség

A LAM, az ADV és az ETC az FDA osztályozása szerint C kategóriájú készítmények, a telbivudin és a TNF a B kategóriába tartoznak. Az IFN/peg-IFN ellenjavallt.

Szülés után – az addig kezelést nem igénylő – HBsAg-pozitív nők esetében is szoros obszerváció indokolt az akut exacerbatio kockázata miatt.

A gyermekvállalást tervező nő antivirális kezelése, ha csak nincs előrehaladott fibrosisa (>F2), a szülés utánra halasztandó.

Ha gyermekvállalást tervező nőnek előrehaladott fibrosisa (F3, F4) van, a – határozott idejű – IFN/peg-IFN kezelés választandó, a kezelés alatt a megfelelő fogamzásgátlásról gondoskodni kell!

Ha az IFN/peg-IFN kezelés eredménytelen vagy ellenjavallt, NA-kezelést kell kezdeni, és azt folytatni kell a terhesség alatt is. Ilyen esetekben tenofovir a választandó NA [15].

Az antivirális kezelés alatt bekövetkező – nem várt – terhesség esetén a kezelés indikációja újragondolandó, hasonlóan, mint a gyermekvállalást tervező nők esetében írtuk. Előrehaladott fibrosis, cirrhosis (F3, F4) fennállása esetén a kezelést folytatni kell, de gyógyszerváltásra lehet szükség: az IFN/peg-IFN kezelés leállítandó, és TNF-re kell áttérni. Hasonlóan TNF-re váltás javasolt az addig FDA C osztályba tartozó NA- (elsősorban ADV- vagy ETC-) kezelésben részesülők esetében.

A HBV perinatalis átvitelének megelőzésére évtizedek óta tradicionálisan az újszülött aktív és passzív immunizálását végezzük. Magas anyai vírustiter (>200 000 IU/ml, jellemzően – de nem csak – HBeAg-pozitív anya) esetében azonban az aktív és passzív immunizálás ellenére a vertikális transzmisszió esélye magas (>10%). Ilyen esetekben a harmadik trimeszterben alkalmazott NA-kezelés csökkenti a HBV-DNS-titert, így javítja az aktív és passzív immunizálás hatékonyságát [16]. TNF adása ajánlott. Ha az NA-kezelés indikációja csak a perinatalis transzmisszió esélyének csökkentése volt, a szülés után 3 hónappal az NA-kezelés befejezhető, szoros ellenőrzés mellett. A TDF-kezelés alatt a szoptatás nem ellenjavallt! A TDF minimális mennyiségben választódik ki az anyatejben, koncentrációja csak töredéke a gyermekgyógyászatban ajánlott dózissnak.

### *Kemoterápia, immunszuppresszív vagy biológiai kezelésben, csontvelő- vagy őssejt-transzplantációban részesülő betegek*

A fenti terápiákban részesülő betegek esetében a HBV-fertőzés reaktivációja komoly kockázatot jelent. Nagyon fontos, hogy ez nemcsak a HBsAg-pozitív, de aktuálisan májkárosodást, hepatitist nem okozó, inaktív stádiumú HBV-fertőzésben szenvedő betegekre vonatkozik, de az okkult HBV-fertőzés lehetősége miatt igaz a HBsAg-negatív, de anti-HBc-pozitív betegek esetében is.

3. táblázat | A HBV-reaktiváció kockázata a különböző immunszuppresszív és biológiai terápiák esetén

A HBV-reaktiváció kockázata	Magas >10%		Közepes 1–10%		Kicsi <1%	
	HBsAg-pozitív	HBsAg-negatív	HBsAg-pozitív	HBsAg-negatív	HBsAg-pozitív	HBsAg-negatív
Anti-CD20	X	X				
Anthra-cyclinderivátumok	X			X		
Nagy- és közepes dózisu per os szteroid ≥4 hétig	X			X		
Anti-TNF-α			X	X		
Más cytokin vagy integringátló			X	X		
Tirozinkinázgátló			X	X		
Kis dózisu per os szteroid ≥4 hétig			X			X
Azathioprin, methotrexat					X	X
Intraarticularis szteroid					X	X
Per os szteroid <1 hétig					X	X

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

A szeronegatív betegeket aktív immunizációban kell részesíteni.

A HBsAg-pozitív betegeknek a HBV-DNS-titertől függetlenül – lehetőleg már a tervezett kezelés megkezdése előtt – el kell kezdeni az NA adását. Az NA-kezelést a kemo-, biológiai vagy immunszuppresszív terápia befejezése után még egy évig kell folytatni. ETC vagy TNF adása javasolt.

HBsAg-negativitás és anti-HBc-pozitivitás esetén HBV-DNS-meghatározás szükséges [17], HBV-DNS-pozitivitás esetén NA-kezelés indokolt a HBsAg-pozitiv betegeknel leirtak szerint.

Anti-HBc-pozitiv, de HBsAg- és HBV-DNS-negativ betegek esetében szoros obszerváció szükséges:

- amennyiben a beteg anti-HBs-titere 100 IU/L feletti, úgy havonta GPT/ALT és 3 havonta anti-HBs-titer-meghatározás szükséges;
- amennyiben a beteg anti-HBs-titere <100 IU/L, úgy havonta GPT/ALT és 3 havonta HBV-DNS-monitorozás szükséges, reaktiváció esetén NA-t kell adni.

4. táblázat | Teendő az anti-HBc-pozitív, immunszuppresszív kezelésben, illetve biológiai terápiában részesülő betegek esetében

Kezelés	HBsAg-pozitív	HBsAg-negatív	HBsAg- és HBV-DNS-negatív	
	DNS-pozitív vagy -negatív	HBV-DNS-pozitív	Anti-HBs <100	Anti-HBs >100
Anti-CD20	NA	NA	NA	NA
Anthracyclinderivatumok	NA	NA	NA	Szoros obszerváció
Nagy és közepes dózisu (>10 mg/nap) per os szteroid $\geq 4$ hétig	NA	NA	Szoros obszerváció	Obszerváció
Anti-TNF- $\alpha$	NA	NA	Szoros obszerváció	Obszerváció
Más citokin vagy integringátló	NA	NA	Szoros obszerváció	Obszerváció
Tirozinkináz-gátló	NA	NA	Szoros obszerváció	Obszerváció
Kis dózisu ( $\leq 10$ mg) per os szteroid $\geq 4$ hétig	NA	NA	Obszerváció	Obszerváció
Azathioprin, methotrexat	NA	Szoros obszerváció	Obszerváció	Obszerváció
Intraarticularis szteroid	Szoros obszerváció-2	Obszerváció-2	NT	NT
Per os szteroid nagy dózisban (>20 mg/nap) <1 hétig	Szoros obszerváció-2	Obszerváció-2	NT	NT
Per os szteroid kis vagy közepes dózisban ( $\leq 20$ mg/die) <1 hétig	Obszerváció-3	Obszerváció-3	NT	NT

Rövidítések:

NA	entecavir vagy tenofovir
Szoros obszerváció	2. és 4. héten, majd havonta GPT/ALT és 3 havonta HBV-DNS-monitorozás szükséges, reaktiváció esetén NA-t kell adni
Obszerváció	2. és 4. héten, majd havonta GPT/ALT és 3 havonta anti-HBs-titer-meghatározás szükséges
Szoros obszerváció-2	2. és 4. héten, majd havonta GPT/ALT és 3 hónapig és 3 hónap múlva HBV-DNS-monitorozás szükséges, reaktiváció esetén NA-t kell adni
Obszerváció-2	2. és 4. héten, majd havonta GPT/ALT és 3 hónapig és 3 hónap múlva anti-HBs-titer-meghatározás szükséges
Obszerváció-3	2. és 4. héten GPT/ALT
NT	nincs teendő

Ezen betegek közül a rituximabkezelésben és/vagy rosszindulatú hematológiai betegség miatt kombinált terápiában részesülő anti-HBc-pozitív, HBsAg-negatív és HBV-DNS-negatív beteg NA-profilaxisa javasolt abban az esetben, ha anti-HBs-titerük <100 IU/L és/vagy a HBV-DNS rendszeres ellenőrzése nem biztosított [18–21]. LAM akkor adható, ha a profilaktikus kezelés időtartama nem haladja meg az egy évet, egyéb esetben ETC vagy TNF választandó.

Csontvelő- vagy összejt-transzplantáció kapcsán is NA-profilaxis javasolt az anti-HBc-pozitív, HBsAg- és HBV-DNS-negatív betegeknek (anti-HBs-titertől függetlenül) [21, 22].

- Csontvelő- vagy összejt-transzplantáció után hematológus és hepatológus véleménye alapján a preventív antivirális (NA) kezelés meghosszabbítása mérlegelendő.

Az immunszuppresszív kezelésben, illetve biológiai terápiában részesülő betegek esetében a kockázatokat és a

teendőket táblázatban is összefoglaltuk (3. és 4. táblázat) [23–25].

#### *Dializált és veseátültetés után levő betegek*

Krónikus vesebetegeknek IFN/peg-IFN vagy NA-kezelés is választható. A veseátültetésen átesett betegek esetében IFN/peg-IFN nem adható, az optimális NA az ETC.

#### *Extrahepaticus manifesztációk*

HBsAg-pozitivitás és aktív vírusreplikáció (HBV-DNS-pozitivitás) esetén az antivirális kezelés (IFN, peg-IFN vagy NA) hatékony. Az IFN/peg-IFN kezelés bizonyos immunmediált extrahepaticus manifesztációk esetében kedvezőtlen hatása is lehet.

Speciális esetekben az NA-kezelés kiegészítése plazmaferézissel növelheti a hatékonyságot.

## IRODALOM

- [1] Management of chronic B and D hepatitis. The guideline of the Hungarian Ministry of Human Resources. [A Nemzeti Erőforrás Minisztérium Szakmai Protokollja a B- és D-hepatitis kezeléséről.] *Egészségügyi Közlöny*, 2011, 61(7), 1379–1385. [www.kozlonyok.hu/kozlonyok/Kozlonyok/6/PDF/2011/7.pdf](http://www.kozlonyok.hu/kozlonyok/Kozlonyok/6/PDF/2011/7.pdf) [Hungarian]
- [2] Horváth, G., Gerlei, Zs., Gervain, J., et al.: Diagnosis and treatment of chronic hepatitis B and D. Hungarian national consensus guideline from 12 September 2015. [A hepatitis B- és D-vírus-fertőzés diagnosztikája, antivirális kezelése. Magyar konszenzusajánlás. Érvényes: 2015. szeptember 12-től.] *Orv. Hetil.*, 2015, 156(Suppl. 2), 25–36. [Hungarian]
- [3] *European Association for the Study of the Liver*: EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J. Hepatol.*, 2012, 57(1), 167–185.
- [4] Terrault, N. A., Bzowej, H. N., Chang, K. M., et al.: AASLD Guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2016, 63(1), 261–283.
- [5] Horváth, G.: New drugs for the treatment of chronic hepatitis B and interdisciplinary aspects of chronic hepatitis B virus infection. [A hepatitis-B-vírus-fertőzés új gyógyszerei és interdiszciplináris vonatkozásai.] *Orv. Hetil.*, 2013, 154(29), 1142–1150. [Hungarian]
- [6] Makara, M., Horváth, G., Gervain, J., et al.: Hungarian consensus guideline for the diagnosis and treatment of B, C, and D viral hepatitis. [Ajánlás a B-, a C- és a D-vírus hepatitisiek diagnosztikájára és antivirális kezelésére.] *Orv. Hetil.*, 2012, 153(10), 375–394. [Hungarian]
- [7] Tornai, I.: Interferon-based versus direct antiviral therapy in patients with chronic hepatitis B. [Interferonalapú versus direkt antivirális terápia a krónikus B hepatitis kezelésében.] *Orv. Hetil.*, 2011, 152(22), 869–874. [Hungarian]
- [8] Pár, A., Pár, G.: Non-invasive fibrosis assessment in chronic hepatitis C: aspartate-aminotransferase to platelet ratio index (APRI) and transient elastography (FibroScan). [Nem invazív fibroszidiagnosztika krónikus C-hepatitisben: aszpartát-aminotranszferáz/thrombocytá hányadosindex (APRI) és tranziens elasztográfia (FibroScan).] *Orv. Hetil.*, 2010, 151(47), 1951–1955. [Hungarian]
- [9] Horváth, G.: New non-invasive tool for assessment of liver fibrosis: transient elastography. [A májfibrosis meghatározásának új, noninvazív módszere: tranziens elasztográfia (FibroScan).] *Orv. Hetil.*, 2011, 152(22), 860–865. [Hungarian]
- [10] Chen, C. J., Yang, H. I., Su, J., et al.: Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA*, 2006, 295(1), 65–73.
- [11] Chen, C. J., Yang, H. I., Su, J., et al.: Serial monitoring of viral load and serum alanine aminotransferase level and the risk of hepatocellular carcinoma (HCC): R.E.V.E.A.L.-HBV study update. *J. Hepatol.*, 2008, 48(Suppl. 2), S61 (A141).
- [12] Marcellin, P., Gane, E., Buti, M., et al.: Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet*, 2013, 381(9865), 468–475.
- [13] Shim, J. H., Lee, H. C., Kim, K. M., et al.: Efficacy of entecavir in treatment-naïve patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *J. Hepatol.*, 2010, 52(2), 176–182.
- [14] Brouwer, W. P., Xie, Q., Sonneveld, M. J., et al.: Adding pegylated interferon to entecavir for hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis B. A multicenter randomized trial (ARES study). *Hepatology*, 2015, 61(5), 1512–1522.
- [15] Bzowej, N. H.: Hepatitis B therapy in pregnancy. *Curr. Hepat. Rep.*, 2010, 9(4), 197–204.
- [16] Han, G. R., Cao, M. K., Zhao, W., et al.: A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *Br. J. Hepatol.*, 2011, 55(6), 1215–1221.
- [17] Raimondo, G., Pollicino, T., Cacciola, I., et al.: Occult hepatitis B virus infection. *J. Hepatol.*, 2007, 46(1), 160–170.
- [18] Evens, A. M., Jovanovic, B. D., Su, Y. C., et al.: Rituximab-associated hepatitis B virus (HBV) reactivation in lymphoproliferative diseases: meta-analysis and examination of FDA safety reports. *Ann. Oncol.*, 2011, 22(5), 1170–1180.
- [19] Lalazar, G., Rund, D., Shouval, D.: Screening, prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with haematological malignancies. *Br. J. Haematol.*, 2007, 136(5), 699–712.
- [20] Marzano, A., Angelucci, E., Andreone, P., et al.: Prophylaxis and treatment of hepatitis B in immunocompromised patients. *Dig. Liver Dis.*, 2007, 39(5), 397–408.
- [21] Cornberg, M., Protzer, U., Petersen, J., et al.: Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis B virus infection – the German guideline. *Z. Gastroenterol.*, 2011, 49(7), 871–930.
- [22] Vigand, M., Vener, C., Lampertico, P., et al.: Risk of hepatitis B surface antigen seroreversion after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.*, 2011, 46(1), 125–131.
- [23] Lok, A. S., Bonis, P. A.: Hepatitis B virus reactivation associated with immunosuppressive therapy. Available: <http://www.uptodate.com/contents/hepatitis-b-virus-reactivation-associated-with-immunosuppressive-therapy>
- [24] Reddy, K. R., Beavers, K. L., Hammond, S. P., et al.: American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology*, 2015, 148(1), 215–219. (available: [http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(14\)01331-6/pdf](http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(14)01331-6/pdf))
- [25] Perrillo, R. P., Gish, R., Falk-Ytter, Y. T.: American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology*, 2015, 148(1), 221–244.e3 (available: [http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(14\)01330-4/pdf](http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(14)01330-4/pdf))

(Horváth Gábor dr.,  
Budapest, Egry József u. 1–3., 1111  
e-mail: horvath.gabor@hepatologia.hu)