

# A hepatitis C-vírus-fertőzés szűrése, diagnosztikája, antivirális terápiája, kezelés utáni gondozása. Magyar konszenzusajánlás

Érvényes: 2020. szeptember 23-ától

Hunyady Béla dr.<sup>1,2</sup>, Gerlei Zsuzsanna dr.<sup>3</sup>, Gervain Judit dr.<sup>4</sup>, Horváth Gábor dr.<sup>5</sup>, Kiss András dr.<sup>6</sup>, Lengyel Gabriella dr.<sup>7</sup>, Pár Alajos dr.<sup>8</sup>, Pár Gabriella dr.<sup>2</sup>, Péter Zoltán dr.<sup>7</sup>, Rókus László dr.<sup>9</sup>, Schneider Ferenc dr.<sup>10</sup>, Schuller János dr.<sup>11</sup>, Szalay Ferenc dr.<sup>12</sup>, Tornai István dr.<sup>13</sup>, Werling Klára dr.<sup>7</sup>, Makara Mihály dr.<sup>14</sup>

<sup>1</sup>Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház, Gasztroenterológiai Osztály, Kaposvár; <sup>2</sup>Pécsi Tudományegyetem, ÁOK, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Pécs; <sup>3</sup>Semmelweis Egyetem, ÁOK, Transzplantációs és Sebészeti Klinika, Budapest;

<sup>4</sup>Szt. György Egyetemi Oktató Kórház, I. Belgyógyászat és Molekuláris Diagnosztikai Laboratórium, Székesfehérvár;

<sup>5</sup>Szt. János Kórház és Észak-budai Egyesített Kórházak, Hepatológiai Szakrendelés, Budapest és Budai Hepatológiai Centrum, Budapest; <sup>6</sup>Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. Sz. Patológiai Intézet, Budapest; <sup>7</sup>Semmelweis Egyetem, ÁOK, I. sz. Sebészeti és Intervenció Gasztroenterológiai Klinika, Budapest; <sup>8</sup>Pécsi Tudományegyetem, ÁOK, II. sz.

Belgyógyászati Klinika, Pécs; <sup>9</sup>MH Egészségügyi Központ Honvédkórház, I. Belgyógyászati Osztály, Budapest;

<sup>10</sup>Markusovszky Egyetemi Oktatókórház, Infektológiai Osztály, Szombathely; <sup>11</sup>Uzsoki Utcai Kórház, II. sz. Belgyógyászati Osztály – Gasztroenterológia, Budapest; <sup>12</sup>Semmelweis Egyetem, ÁOK, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, Budapest;

<sup>13</sup>Debreceni Egyetem, ÁOK, Belgyógyászati Intézet, Gasztroenterológiai Tanszék, Debrecen; <sup>14</sup>Dél-pesti Centrumkórház, Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet, Budapest

Correspondence: bhunyady@yahoo.com

A hepatitis C-vírus- (HCV-) fertőzés napjainkra gyógyíthatóvá vált. A fertőzöttség megszüntetése egyéni és társadalmi szempontból egyaránt előnyös és szükséges. A kezelés hazánkban a rendelkezésre álló gyógyszereken és finanszírozási lehetőségeken alapuló, félétvenként megújított konszenzusajánlás szerint történik. Az aktualizált ajánlás szerint a kezelés indikációja (ellenjavallat hiányában) a vírusszaporodás kimutatása. Az interferon-alapú kombinációkat nem alkalmazzuk, a kezelés az elérhető és megfelelő interferonmentes és preferáltan ribavirinmentes kombinációk valamelyikével végzendő. Ezek a diagnosztizált betegek döntő többsége számára rendelkezésre állnak. A kezelésbe vonás sorrendjét a fibrózis stádiumán és egyéb (epidemiológiai, foglalkozás-egészségügyi stb.) szempontokon alapuló prioritási pontrendszer határozza meg – de valamennyi fertőzött mielőbbi kivizsgálása és kezelésbe vonása indokolt.

KULCSSZAVAK: direkt ható antivirális szer, genotípus, hepatitis C-vírus, interferon, májrák, májzsugor, polimerázgátló, proteázgátló, replikációs-komplex-gátló, vírushepatitis

## Screening, diagnosis, treatment, and follow up of hepatitis C virus infection. National consensus guideline in Hungary from 23 September 2020.

Hepatitis C viral (HCV) infection is curable. Eradication of the virus is beneficial and essential from both individual as well as from social aspects. Treatment depends on availability and reimbursement of approved drugs in Hungary, and is based on a national consensus guideline, updated six-monthly. If no contraindication, demonstration of viral replication is the indication of therapy. Interferon-based treat-

ments are not used any longer, an adequate and available interferon-free and preferably ribavirin-free therapy is to be applied. These are reimbursed for most diagnosed patients. Sequence of treatment initiation is determined by stage of fibrosis and by other (epidemiological, occupational etc.) factors, according to a priority scoring system.

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

## 1. Bevezetés

Az 1989-ben felfedezett, a föld lakosságának kb. 1%-át érintő hepatitis C-vírus- (HCV-) fertőzés gyógyítása napjainkra megoldódott, a vírus felfedezői 2020-ban orvosi Nobel-díjat kaptak. Magyarországon 30 000-re becsülhető a fertőzőképes (HCV-RNS-pozitív) egyének száma. A legtöbben 1993 előtti transzfúzióval vagy más egészségügyi beavatkozással fertőződtek meg (1), de napjainkban a kábítószeres használata és egyes szexuális magatartások tekinthetők fő átviteli útnak (2). Hazánkban a vírus 1b genotípusa (GT) dominál (90-95%), de a GT1a és a GT3 gyakoribbá válása figyelhető meg (3).

A beteg számára a fertőzés időben történő felfedezése és meggyógyítása az életminőség javulását, a munkaképesség megőrzését, a májszűrgő, a májrák (HCC) és egyéb szövődmények megelőzését, ezzel a betegségmentes és teljes várható élettartam meghosszabbodását, valamint a munkavégző képesség javulását jelenti. Egyúttal megszűnik a fertőzés átadásának veszélye, és egyszeri, általában 12 hetes kezeléssel jelentősen csökkenthető a későbbi súlyos májbetegségekből adódó egészségügyi ráfordításigény (4). Ennek alapján az Egészségügyi Világszervezet (WHO) célul tűzte ki az új fertőzések számának 90%-os, a betegséghez társuló halálozás 60%-os csökkentését 2030-ig (5).

A kivizsgálást és a kezelést a készítmények alkalmazási előírásain (6–16) és nemzetközi ajánlásokon (17–18) alapuló, félévenként megújított szakmai konszenzusajánlás szerint Hepatológiai Centrumokban nevesített gasztroenterológus, gyermek-gasztroenterológus, infektológus és trópusi betegségek szakorvosai végzik (19). A fertőzettek regisztrálása, a kezelésekre kérvényezése és elbírálása, azok követése, a kezelésre használt gyógyszerek allokációja, valamint a terápiák hatékonyságának értékelése az Alapvető Jogok Biztosa véleményének figyelembevételével kialakított, internetalapú Hepatitis Regiszter adatbázison keresztül történik (HepReg, www.hepreg.hu).

A HCV kezelése kizárólag szájon át szedhető direkt antivirális hatású (DAA) kombinációkkal történik (1. táblázat). A korábban alkalmazott (standard vagy pegilált) interferonok és első generációs proteázgátlók (boceprevir, telaprevir, szimeprevir) alacsony hatékonyságuk és mellékhatásai miatt nem használhatók. Ezek mellett nem szerepelnek ebben az ajánlásban a hazánkban nem forgalmazott és/vagy a NEAK által nem támogatott DAA készítmények sem (asunaprevir, daclatasvir, faldaprevir).

A korábbi (20) ajánlás aktualizálása a kezelésben részt vevő kollégák javaslati és többségi véleménye alapján, több egyeztetés során elfogadott, az új kezelési lehetőségekről elérhető legfrissebb információk, nemzetközi ajánlások,

### 1. táblázat: Hepatitis C-vírus-fertőzés elleni kombinációk és genotípus szerinti alkalmazhatóságuk (a dőlt betűvel feltüntetettek a kézirat megírásakor csak korlátozottan elérhetők Magyarországon)

Proteázgátló komponens	Polimerázgátló komponens	NS5A-gátló komponens	Gyógyszer	Genotípuspektrum
	Szofoszbuvir		Sovaldi <sup>1,2,4</sup>	Más szerekkel kombinálva bármely genotípus
	Szofoszbuvir	Ledipasvir	Harvoni <sup>2,4</sup>	Bármely genotípus; GT2 és GT3-ban szuboptimális
Paritaprevir/ritonavir		Ombitasvir	Viekirax <sup>3</sup>	GT4
Paritaprevir/ritonavir	Daszabuvir	Ombitasvir	Viekirax + Exviera <sup>3</sup>	GT1
Grazoprevir		Elbasvir	Zepatier <sup>3</sup>	GT1, GT4
	<i>Szofoszbuvir</i>	<i>Velpatasvir</i>	<i>Epclusa<sup>4</sup></i>	Bármely genotípus
<i>Glecaprevir</i>		<i>Pibrentasvir</i>	<i>Maviret<sup>2,3</sup></i>	Bármely genotípus
<i>Voxilaprevir</i>	<i>Szofoszbuvir</i>	<i>Velpatasvir</i>	<i>Vosevi</i>	Bármely genotípus

<sup>1</sup>Monokomponensű készítmény, hazánkban nincsen forgalomban, önállóan nem alkalmazható HCV kezelésére.

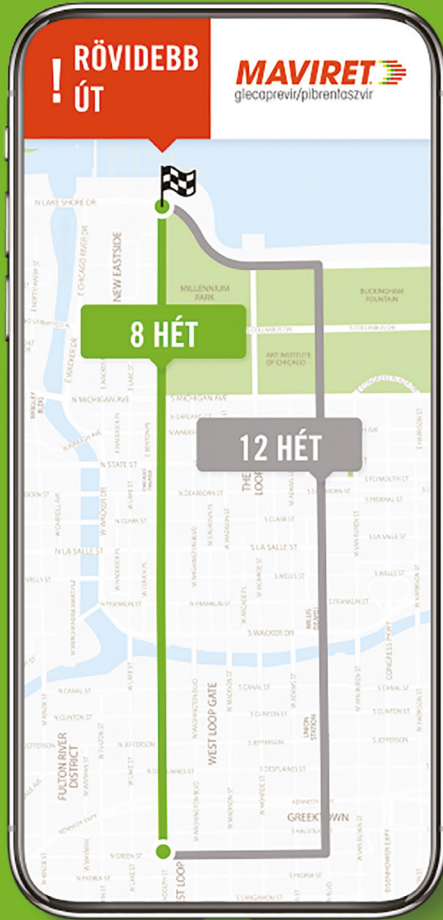
<sup>2</sup>Tizennyolc éves életkor alatt is engedélyezett.

<sup>3</sup>Végstádiumú vesebetegségben is alkalmazható.

<sup>4</sup>Dekompenzált májcirrózisban is alkalmazható.

Rövidítések: NS5A = hepatitis C-vírus replikációs komplex; GT1-GT6 = HCV-genotípusok

**MAVIRET® ▼ 8 hetes kezelés, korábban HCV kezelésben nem részesült, kompenzált cirrotikus betegeknek is (GT 1-6)\***



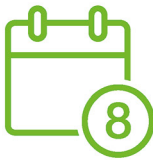
**Társadalombiztosítási támogatással elérhető**

## 8 HÉT: A GYÓGYULÁSHOZ VEZETŐ LEGRÖVIDEBB ÚT<sup>§</sup>

Korábban nem kezelt, nem cirrotikus, vagy kompenzált cirrózissal élő betegek esetében\*



8 hetes Maviret kezelést jól toleráltak az előzetes kezelésben nem részesült kompenzált cirrózisos betegek<sup>2</sup>



### EGYSZERI 8 HETES KEZELÉS

korábban nem kezelt betegeknek<sup>1\*</sup>

**97,5%  
97,7%  
MAGAS  
GYÓGYULÁSI ARÁNY**

Minden genotípusban, korábban nem kezelt, nem cirrotikus betegek esetében 97,5% (n=749/768), kompenzált cirrózissal élő betegek esetében 97,7% (n=335/343)<sup>2</sup>



### NAPI EGYSZERI ADAG

3 tableta étkezés közben<sup>1</sup>

#### MAVIRET 100 MG/40 MG FILMTABLETTA (GLECAPREVIR/PIBRENTASZVIR)

Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását!  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/maviret-epar-product-information\\_hu.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/maviret-epar-product-information_hu.pdf)

#### ITT= eredeti kezelési szándék (intent-to-treat).

A MAVIRET ellenjavallt súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child-Pugh C), illetve nem javasolt közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegnél (Child-Pugh B)<sup>1</sup>

\*A GT 1-6 genotípusra vonatkozik, kivéve a dekompenzált cirrózissal élő, illetve máj- és vesetranszplantált betegeket. A MAVIRET kontraindikált dekompenzált cirrózis esetében. A MAVIRET kezelés ajánlott időtartama 12 hét a máj- vagy vesetranszplantált, cirrózissal vagy anélkül élő betegek esetében.

<sup>§</sup>Gyógyulás=tartós virológiai válasz (SVR12) akkor állapítható meg, ha a kezelés befejezése után 12 héttel a HCV RNS nem éri el a kvantifikáls alsó határértéket, ami az összes vizsgálatban a kezelés elsődleges végpontját jelentette.<sup>1</sup>

A MAVIRET a hepatitis C vírus (HCV) okozta krónikus hepatitis kezelésére ajánlott felnőttek, illetve 12 és 18 év közötti serdülők esetében.

#### Referenciák:

1. Maviret alkalmazási előírás.
2. Brown RS, Buti M, Rodrigues L, et al. Glecaprevir/pibrentasvir for 8 weeks in treatment-naïve patients with chronic HCV genotypes 1-6 and compensated cirrhosis: the EXPEDITION-8 trial [published online November 1, 2019]. J Hepatol. doi:10.1016/j.jhep.2019.10.020

Forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselője: AbbVie Kft., 1095 Budapest, Lechner Ödön fasor 7. Telefonszám: +36 1 455 8600. A közfinanszírozás alapjára elfogadott ár: 4 108 566 Ft. Támogatás összege: 4 108 566 Ft. Térítési díj: 0 Ft. Forrás: [www.neak.gov.hu](http://www.neak.gov.hu). Az aktuális árak megtalálhatók a [www.neak.gov.hu](http://www.neak.gov.hu) oldalon.

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást.

abbvie

HU-MAVI-210001  
Lezárás dátuma: 2021.01.30.

**MAVIRET**  
glecaprevir/pibrentasvir

alkalmazási előírások és a finanszírozási korlátok figyelembevételével készült. Az ajánlás közzétételével egy időben indokolt az érvényben lévő finanszírozási eljárásrend módosítása is (21).

A szakmai ajánlásban csak 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)** *Cirrózis:* A terápiás ajánlások szempontjából cirrózisnak tekintjük, és ennek megfelelően kezeljük és követjük mindazokat, akiknél 1) a szövettani vizsgálat METAVIR vagy Knodell F3-F4, vagy Ishak F4-F5-F6 fibrózisstádiumot, vagy 2) bármely nem invazív vizsgálómódszer (4. táblázat) ezekkel ekvivalens stádiumot igazol, vagy 3) dekompenzált krónikus májbetegség állapítható meg (Child-Pugh B vagy C stádium és/vagy EASL 2018 kritériumok) (22).
- b)** *Dekompenzált májcirrózis:* A Child-Pugh- (CP-) osztályozás szerinti B vagy C stádiumú és/vagy az EASL 2018 kritériumainak megfelelő májelégtelenséggel járó májcirrózis (22). A kezelésre jogosultság szempontjából K-vitamin-antagonistát szedő beteg esetében az INR, Gilbert-szindróma vagy hemolízis esetén a bilirubinérték, fehérjevesztéssel járó vesebetegség esetén az albuminérték CP-pontszáma – a tényleges érték megadása és ezen körülmény jelzése mellett – 1-nek minősül.
- c)** *Direkt ható antivirális szerek (DAA, direct acting antivirals):* A HCV szaporodásának egyes fázisaira ható vegyületek. Az ajánlásban szereplő DAA csoportok: proteázgátlók (PI, NS3/4A), replikációskomplex-gátlók (NS5A), polimerázgátlók (NS5B).
- d)** *HCV-RNS detekciós küszöbérték:* A HCV-RNS kimutathatóságának határértéke. A HCV kezelése során elvárás a 15 NE/ml-nél nem magasabb detekciós küszöbértékű real-time polimeráz-lánreakció (rt-PCR) módszer alkalmazása.
- e)** *Hepatitis Regiszter (HepReg, www.hepreg.hu):* A szakmai szervezetek által létrehozott, a NEAK gyógyszer-allokációját is támogató, a HCV- (és az IFN-kezelésben részesülő hepatitis B-vírussal) fertőzött betegek és kezelésük országosan egységes és átlátható nyilvántartására, engedélyezésére és követésére az Alapvető Jogok Biztosa véleményének figyelembevételével kialakított, internetalapú adatbázis. Az adatbázist a Hepatitis Terápiás Bizottság működteti. A HepRegben tárolt adatok tulajdonosa a Magyar Gasztroenterológiai Társaság Hepatológiai Szekciója.
- f)** *Hepatitis Terápiás 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)** *Krónikus C-vírus hepatitis (CHC, chronic hepatitis C):* A hepatitis C-vírus-fertőzés talaján kialakult idült májgyulladás. A diagnózis felállításának feltételei: 1) feltételezetten vagy igazoltan 6 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 hepatikus dekompenzáció alapján.
- h)** *(Peg)IFN ± RBV ± PI kezeléssel sikertelenül kezelt beteg:* Az, aki (peg)IFN ± RBV ± PI kezelés hatására nem vált tartósan vírusmentessé (nem ért el SVR-t), beleértve a súlyos mellékhatás miatt felfüggesztett kezelést.
- i)** *Prioritási Index (PIX):* A májfibrózis mértékén alapuló, a májkárosodás súlyosságát és szövödményeit, a betegség aktivitását, progresszióját, az átvitel veszélyét és további meghatározott, speciális szempontokat is figyelembe vevő, a HCV-fertőzött betegek kezelésbe vonásának szakmailag elfogadott sorrendjét meghatározó numerikus érték.
- j)** *Relabáló beteg:* A gyógyszeres kezelés alatt vagy befejezésekor HCV-RNS <15 NE/ml vagy nem detektálható eredményt elérő, de a kezelés befejezése utáni 24. hétig ismét HCV-RNS ≥15 NE/ml kimutathatóságot produkáló beteg, ha az ismételt kimutatható HCV genotípusa nem tér el igazoltan az eredeti genotípustól.
- k)** *Tartós vírusválasz (SVR, sustained virologic response):* A kezelés befejezése után legalább 12 héttel a HCV-RNS nem mutatható ki. Szakmai szempontból IFN-mentes kezeléseket esetében a tartós vírusmentesség ellenőrzése a terápia befejezését követően 12 héttel fogadott (SVR12). Finanszírozási okokból jelenleg az SVR a terápia befejezését követően 24 héttel vizsgálendő/finanszírozott (SVR24) – de ennek az előírásnak (és a teljes finanszírozási eljárásrendnek) a mielőbbi megváltoztatása szükséges.
- l)** *Terápiánaiv beteg:* Az, aki soha nem részesült HCV-elleni kezelésben.
- m)** *Vírusáttörés (BT, breakthrough):* A kezelés során 1) a HCV-RNS-titer <15 NE/ml vagy kimutathatatlanná válik, de később, még a kezelés során ismét ≥15 NE/ml titerben kimutathatóvá válik, vagy 2) mennyisége a korábbihoz képest legalább 1 log<sub>10</sub> mértékben nő.
- n)** *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 kimutathatóvá válása a DAA kezelés alatt/után (terápiaasszociált rezisztencia).

## 3. Az ajánlás kiemelt pontjai

- A1.** Ez az ajánlás a HCV-pozitív betegek kezelésére fordítható, maximált terápiás keret optimális felhasználását, a legsúlyosabb állapotú betegek mielőbbi kezelését és a lehető legnagyobb számú beteg tartós vírusmentességének elérését célozza.

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

Jelenleg is szűrt csoportok
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Véradók</li> <li>• Hemofiliások</li> <li>• Dializáltak</li> <li>• Szerv- vagy szövetdonorok</li> <li>• HBV- és/vagy HIV-fertőzöttek</li> <li>• In vitro fertilizációs programban részt vevők</li> <li>• Egészségügyi dolgozók</li> </ul>
Szűrésre javasolt további személyek
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Várandósok</li> <li>• Biológiai/immunszuppresszív kezelésben, kemoterápiában részesülők</li> <li>• Fegyveres testületek és mentőszolgálatok tagjai</li> </ul>
Jelenleg szisztematikusan nem szűrt, magas kockázatú egyének/csoportok
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1993 előtt transzfúzióban részesültek</li> <li>• Egészségügyben foglalkoztatott nem egészségügyi dolgozók</li> <li>• HCV-fertőzött anyák gyermekei</li> <li>• HCV-fertőzöttel egy háztartásban élők</li> <li>• HCV-fertőzöttek szexuális partnerei (különösen férfi-férfi szexuális kapcsolatot létesítők)</li> <li>• Intravénás/felszippantható kábítószerrel valaha használók</li> <li>• Szociális vagy büntetés-végrehajtási intézményben elhelyezettek, ott dolgozók</li> <li>• Tetoválás- és piercingviselők (különösen nem megfelelő higiéniai körülmények között végzett beavatkozás esetén)</li> <li>• Magas fertőzöttségű területről bevándoroltak</li> <li>• Validált kockázatbecslő kérdőív alapján magas kockázatúnak minősülő személyek</li> <li>• 1945 és 1970 között születettek</li> </ul>

- A2.** Májbetegeknél és/vagy HCV-fertőzöttség szempontjából magas kockázatú személyeknél (2. táblázat) a HCV-fertőzöttség vizsgálata szükséges, HCV elleni ellenanyag (anti-HCV), vagy – az ajánlásban részletezett speciális esetekben – HCV-RNS kimutatásával. Ha a szűrt személy anti-HCV-vizsgálata pozitív vagy kétes eredményű, és a fertőzés igazolása esetén a beteg antivirális kezelése lehetséges, és/vagy az aktív fertőzés igazolása epidemiológiai szempontból szükséges, HCV-RNS-vizsgálat végzése indokolt.
- A3.** Minden HCV-RNS-pozitív beteg kezelési lehetőségeit mérlegelni szükséges, beleértve a korábban kezelésre esetleg alkalmatlan, az arra/azokra nem reagáló, vagy ismételt fertőződött betegeket is. Ha nem ellenjavallt, és azt a beteg vállalja, HCV-RNS-vizsgálattal igazolt fertőzöttség esetén 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 fogékonyság immunizálása indokolt.

- A5.** A HCV-fertőzöttség megszüntetése egyéni és társadalmi szempontból egyaránt szükséges, a rendelkezésre álló IFN-mentes (és preferáltan RBV-mentes) DAA kombinációk valamelyikével történik. Az alacsonyabb hatékonyságú, és alkalmanként súlyos mellékhatásokkal járó (peg)IFN ± RBV ± DAA kombinációk nem alkalmazhatók.
- A6.** A gyógyszerár-támogatási keret terhére végzett kezelések engedélyhez kötöttek. A kezelések szakmai jóváhagyását és felügyeletét a szakmai szervezetek által delegált Hepatitis Terápiás Bizottság (továbbiakban: Bizottság, amelynek összetételét, működését külön dokumentum szabályozza) végzi, míg a kezelésre a NEAK adja meg az engedélyt.
- A7.** A kezelésekre kérvényezése, nyilvántartása, engedélyezése és allokálása az erre a célra létrehozott HepReg internetalapú rendszerben történik (www.hepreg.hu). A kezelés regisztrálása a HepRegben csakúgy, mint az ajánlásban szereplő egyéb szempontok betartása a nem gyógyszerár-támogatási keret terhére végzett kezeléseket esetében is indokolt.
- A8.** A kezelés megkezdése előtt validált, nem invazív vizsgálómódszerrel (3. táblázat) vagy májbiopsziával a fibrózis mértékének megítélése szükséges. Emellett indokolt az aktivitás, valamint az esetleges extrahepatikus manifesztációk és társbetegségek vizsgálata is. Az aktivitás és/vagy fibrózis jelenléte a kezelés indikációjának nem feltétele.
- A9.** Minden olyan beteg esetében, akinél ez nem ismert, a kezelés megkezdése előtt a vírus genotípusának és altípusának meghatározása szükséges. Ha a HCV genotípusa nem határozható meg, ennek a ténynek a HepRegben dokumentálása mellett a kezelést a GT3-ra vonatkozó szempontok szerint javasolt végezni.
- A10.** Kevert genotípusú HCV-fertőzés esetén valamennyi genotípusban hatékony kombináció alkalmazandó, a kezelés a hosszabb idejű/több komponensből álló terápiát igénylő genotípusnak megfelelően történik.
- A11.** Az engedélyezhető kombinációkra vonatkozó algoritmusokat az SVR eléréséhez szükséges gyógyszerköltségek figyelembevételével a Bizottság a NEAK-kal 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.
- A12.** A NEAK által a HCV kezelésére elkülönített gyógyszerár-támogatási keretből a készítmények egy adott beteg számára csak a mindenkor érvényes finanszírozási eljárásrend szerint engedélyezhetők és rendelhetők. Az engedélyezett kezeléstől eltérni csak olyan, szakmailag megalapozott esetben lehet, amikor a rendelni kívánt készítmények ártóbblete vagy a kezelés teljes költsége a NEAK-kereten kívüli forrásból biztosítható. A szakma javaslata, hogy ilyen esetben az NEAK az eljárásrend szerint engedélyezhető készítmények költségének megfelelő összegű ártámogatást biztosítson a beteg számára.

**3. táblázat: Nem invazív fibrózisvizsgáló módszerek és az egyes fibrózisstádiumokhoz tartozó értékek**

META VIR fibrózis-stádium	Tranziens elasztográfia (FibroScan, kPa)	Shear Wave elasztográfia (Philips) (SWE, kPa)	2D Shear Wave elasztográfia (Aixplorer) (SWE, kPa)	2D Shear Wave elasztográfia (Toshiba)	Extended Liver Function teszt (ELF teszt, n)	FIB-4 score (n)
F0	<5,0	<3,5	<5,0	–	≤7,70	<1,45
F0/F1 átmenet	5,0–5,9	3,5–4,2	5,0–5,9	–	7,71–7,99	<1,45
F1	6,0–7,1	4,3–6,6	6,0–7,0	<6,7	8,00–8,70	<1,45
F1/F2 átmenet	–	–	–	–	8,71–8,99	<1,45
F2	7,2–9,3	6,7–8,0	7,1–9,1	6,7–9,4	9,00–9,80	<1,45
F2/F3 átmenet	9,4–10,0	8,1–9,2	–	–	9,81–9,99	–
F3	10,1–12,0	9,3–9,8	9,2–12,0	9,5–11,2	10,00–11,00	1,45–3,25
F3/F4 átmenet	12,1–14,7	9,9–10,4	12,1–13,4	–	11,01–11,29	–
F4	>14,7	>10,4	>13,4	>11,2	≥11,30	>3,25

**A13.** Több rendelkezésre álló kezelési alternatíva esetén a biztonságossági és költséghatékonysági szempontok figyelembevételével mellett előnyben részesítendő az RBV-mentes és/vagy a rövidebb időtartamú kombinációk.

**A14.** Szakmai konszenzus alapján a terápiára jogosultak kezelésbe vonásának sorrendjét az ún. prioritási index (PIX) határozza meg. Amíg ez finanszírozási szempontok miatt szükséges, a kezelésre váró betegek nyilvántartása a beteg és a kezelőorvosa által azonosítható módon a PIX-en alapuló kezelési várolistán történik, a várolistákra vonatkozó rendeletek megfelelően. Elérhető a [www.hepereg.hu](http://www.hepereg.hu) honlapon.

**A15.** A kezelés során HCV-RNS-negatívvá vált, vagy feltételezhetően negatívvá vált betegek esetében a tartós vírusmentesség (SVR) megállapítására a kezelést követően legalább 12 héttel HCV-RNS-vizsgálat indokolt. Ha ekkor a HCV-RNS nem detektálható, a beteg a HCV-fertőzésből gyógyultnak tekinthető (SVR). Amennyiben a kezelés befejezése után legalább 12 héttel a HCV-RNS mennyisége a detekciós limitérték alatti (általában <15 NE/ml), de nem negatív, 12 hét múlva ismételt HCV-RNS-vizsgálat végzendő az SVR megítélésére. A kezelés eredményességéről írásos szakvélemény kiállítása szükséges.

**A16.** Az igen magas gyógyulási ráta miatt teljes időtartamú IFN-mentes kezelés esetén szakmai szempontból SVR feltételezhető abban az esetben is, ha ennek vizsgálatára technikai okból nem kerülhet sor.

**A17.** A HCV-fertőzésből igazoltan gyógyultaknál újabb HCV-RNS-vizsgálat csak recidívára utaló laboratóriumi vagy klinikai jel, vagy speciális epidemiológiai indok esetén szükséges.

**A18.** 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, rizikócsoporthoz

Májbetegség esetén és/vagy HCV szempontjából magas kockázatúnak tekinthető személyeknél HCV-fertőzés irányában szűrés szükséges. A szűrés célcsoportjait a 2. táblázat mutatja be (23).

A HCV-fertőzöttség első vizsgálata általában az anti-HCV ellenanyag kimutatásával végzendő, kivéve az alábbi eseteket, amikor a szűrés HCV-RNS-PCR-vizsgálattal végzendő: 1) HCV-ből korábban gyógyult személy, 2) feltételezhetőleg 2 hónappal nem régebben megfertőződött személy, 3) dializált vesebetegek (poolozott módszerrel is végezhető). Emellett HCV-RNS-PCR-vizsgálattal történő elsődleges szűrés mérlegelhető az ismert immunhiányos állapotban lévő betegeknek is. Ha májbetegség nem ismert, a HCV-fertőzöttség kockázatának felmérésére validált kérdőív használata javasolt.

Külön keretből finanszírozott, egylépcsős szűrés + kezelési programok szükségessége/előnyössége esetén (pl. addiktológiai ambulanciák, alacsony küszöbű ellátóhelyek) az anti-HCV-re végzett szerológiai vizsgálat mellett más, 90%-ot elérő pozitív prediktív értékű diagnosztikai módszer (HCV core antigén vagy HCV-RNS-vizsgálat) pozitív eredménye is elfogadható, illetve a validált kérdőíven alapuló kockázatbecsléssel kombinálható, az alábbi feltételekkel:

- Olyan környezet (drogambulanciák, tűcsereprogram helyszínei, fokozottan veszélyeztetettekkel foglalkozó nem egészségügyi intézmények), ahol az ajánlásban

alapvetően javasolt, vénás vérvétellel járó HCV-RNS- és/vagy genotípus-vizsgálat technikai vagy logisztikai okból nem valósítható meg.

- Bármelyik, forgalomba hozatali engedéllyel rendelkező fenti diagnosztikai teszt elérhető és finanszírozható.
- Bármelyik pángenotípusos HCV elleni DAA készítmény (GLE/PIB, SOF/VEL, SOF/VEL/VOX) rendelkezésre áll az így diagnosztizáltak számára.
- Klinikailag kompenzált májműködés.
- Ha az így végzett szűrővizsgálat nem igazol HCV-fertőzést, úgy az érintettet tájékoztatni szükséges arról, hogy ez nem zárja ki teljes mértékben a HCV-fertőzöttséget, és egyidejűleg anti-HCV ellenanyag alapú szűrővizsgálat elvégzését javasolni és biztosítani szükséges.

Pozitív vagy kétes anti-HCV-eredmény esetén HCV-RNS-vizsgálat végzése indokolt.

##### 4.2 Diagnózis, javallat, ellenjavallatok

A HCV-RNS ≥15 NE/ml PCR-eredmény aktív HCV-fertőzöttséget igazol. Ezt a titert el nem érő, de detektálható HCV-RNS-eredmény esetén néhány hónappal később a vizsgálat megismétlése javasolt.

Egylépcsős szűrés + kezelési programban HCV core antigén vagy egy 90%-ot elérő pozitív prediktív értékű HCV-RNS-vizsgálat pozitív eredménye is elfogadható a kezelés engedélyezéséhez, az előző pontban leírt szempontok és feltételek szerint.

Minden HCV-RNS-pozitív beteg kezelési lehetőségeit mérlegelni szükséges, beleértve a korábban kezelésre esetleg alkalmatlan, az arra/azokra nem reagáló, vagy ismételt fertőződött betegeket is. Ha nem ellenjavallt, és azt a beteg vállalja, HCV-RNS-vizsgálattal igazolt fertőzöttség esetén antivirális kezelés indokolt.

Magyarországon az alkalmazási előírásokban szereplőkön kívül a kezelés ellenjavallatának tekintendő a feltételezhető vagy bizonyított adherenciaképtelenség a kezelőorvos vagy az adott szakterület szakorvosa szerint (pl. nem kontrollálható mentális zavar), valamint ha a várható élet-tartam nem máj eredetű okból a HCV esetleges eradikálása esetén is <1 év (pl. végstádiumú rosszindulatú betegség vagy más kontrollálhatatlan végstádiumú betegség, terápiás lehetőség nélkül). Ugyanakkor a kezelőorvos, a Terápiás Bizottság, valamint az onkoteam egyedi mérlegelése alapján antivirális kezelésben részesülhet a HCC onkológiai kezelésére alkalmas beteg, a HCC miatt máj-átültetésre váró HCV-fertőzött antivirális kezelése pedig prioritást élvez (17).

##### 4.2.1 Májbetegség igazolása

- Igazolt HCV-fertőzés esetén a kezelés megkezdése előtt a májbetegség stádiumának megítélése szükséges. A fibrózisscore (bármelyik módszer, beleértve a FIB-4-et is) és a Child-Pugh paraméterek megadása nélkül kezelés iránti kérvény nem nyújtható be. A FIB-4 score alapján becsült fibrózisstádium csak akkor veendő figyelembe, ha más fibrózisdiagnosztikai eredmény nem áll rendelkezésre. A fibrózisstádium mellett indokolt az aktivitás, az esetleges extrahepatikus manifesztációk és társbetegségek vizsgálata is. Ugyanakkor az aktivitás és/vagy

fibrózis és/vagy extrahepatikus manifesztációk jelenléte a kezelés indikációjának nem feltétele.

- A fibrózis megítélése validált nem invazív vizsgálómódszerrel (3. táblázat) vagy májbiopsziával történhet (24–28).
- Az aktivitás megítélése a GPT/ALT meghatározásán vagy a máj szövettani vizsgálatán alapul.
- Az indikáció szempontjából legfontosabb extrahepatikus manifesztációkat és társbetegségeket a prioritási index számítására kialakított 4. táblázat tartalmazza.
- A kezelőorvos megítélése szerint májbiopszia első-sorban differenciáldiagnosztikai vagy prognosztikus céllal lehet indokolt, de az indikáció felállításához nem szükséges.

- A májbetegség és a kezelési lehetőségek pontosabb megítéléséhez teljes vércép (GOT/AST, GGT, ALP, se. albumin, bilirubin, prothrombin, vesefunkciók [kreatinin, eGFR]) és hasi ultrahang- (UH-) vizsgálat (és ha ez vagy emelkedett AFP-érték alapján gócos májbetegség/HCC gyanúja merül fel, CT- vagy MR-vizsgálat) is szükséges (29).

- Differenciáldiagnosztikai és egyéb laboratóriumi vizsgálatok:

- HIV-, HAV-, HBV-vizsgálat (pozitív HBsAg esetén anti-HDV is).
- Kísérőbetegségek vizsgálata klinikai tünetek és laboratóriumi eredmények alapján: hipertónia, diabetes mellitus (vércukor), pajzsmirigyműködés-zavar (TSH), autoimmun betegségek (ANA, dsDNS, AMA), kardiorespiratorikus státusz (EKG), immunszuppresszió, cryoglobulinaemia, vasháztartás, hyperuricaemia, alkoholizmus, túlsúly/elhízás, steatosis megítélése.

##### 4.2.2 Molekuláris diagnosztika

###### 4.2.2.1 HCV-RNS-vizsgálat

- Olyan anti-HCV-pozitív beteg esetében, akinél antivirális kezelés biztosan nem szükséges, vagy nem végezhető (pl. a kezelés kontraindikált, vagy azt a beteg dokumentáltan nem vállalja), a HCV-RNS és a genotípus meghatározása csak kivételesen, pl. epidemiológiai okból lehet indokolt.

- Diagnosztikus HCV-RNS-vizsgálat indokolt:

- Akiknél az anti-HCV-teszt pozitív, és antivirális kezelést tervezünk, vagy az infektivitás ismerete epidemiológiai okból fontos (beleértve azokat, akik korábban HCV-fertőzésből gyógyultak, de újr fertőződés gyanúja merül fel, vagy magas kockázatú csoportba tartoznak).
- Akiknél bizonytalan, vagy a klinikumnak ellentmondó az anti-HCV-vizsgálat eredménye.
- Negatív anti-HCV-eredmény esetén is
  - ▶ immunszupprimált egyéneknél HCV-fertőzés gyanúja esetén;
  - ▶ akut HCV-fertőzés gyanújakor (abban az esetben is, ha az anti-HCV-eredmény negatív); alapos gyanú esetén negatív HCV-RNS-vizsgálat megismétlése szükséges 3 hónap elteltével.

## 4. táblázat: A prioritási index számítása

Kategória	Leírás	Adható pont
<b>a) Fibrozisstádium (az alábbiak egyike)</b>	<b>Szövettan vagy nem invazív módszer</b>	<b>Maximum 70 pont</b>
Dekompenzált cirrózis	Child–Pugh B vagy C cirrózis	70
METAVIR/Knodell/validált nem invazív fibrozisvizsgálat (lásd a 4. táblázatot)	F0–F4 fibrozisstádium ×10 pont	0–40
F0/F1 – F2/F3 – F3/F4 átmenet	5–25–35	5–35
Ishak-stádium	1=10, 2=15, 3=20, 4=30, 5=35, 6=40	0–40
<b>b) Pluszpontok Child–Pugh A stádiumban</b>		<b>Maximum + 30 pont</b>
Elastográfia (liver stiffness) alapján	18–32,9 kPa között: 5 kPa-onként +5 pont 32,9 kPa felett: 10 kPa-onként +5 pont	Maximum + 30 pont
Thrombocyta 70–89 g/l		+ 5
Thrombocyta <70 g/l		+ 10
Szérumalbumin 30–34 g/l		+ 5
Szérumalbumin <30 g/l		+ 10
Oesophagus varicositas GT1–2		+ 5
Oesophagus varicositas >G2		+ 10
Korábbi dokumentált dekompenzált májbetegség vagy komplikáció	Korábban Child–Pugh B vagy C stádium vagy varixvérzés	+ 15
<b>c) Aktivitás, progresszió</b>	<b>A progresszió fokozott veszélye miatti pontok</b>	<b>Maximum + 8 pont</b>
<b>Az alábbi négy közül a legmagasabb</b>		Maximum + 4 pont
HAI- vagy Ishak-aktivitás foka	3–6=1, 7–9=2, 10–12=3, >13=4	+ 0–4
METAVIR-aktivitás foka	A1=1, A2=2, A3=3, A4=4	+ 0–4
Progresszió elastográfia alapján (Δ)	Δ1–1,99 kPa=1, Δ2–2,99 kPa=2, >Δ3 kPa=4	+ 0–4
Progresszió szövettan vagy validált nem invazív fibrozisvizsgálat alapján (ΔF)	ΔF1=1, ΔF2=2, ΔF3=3, ΔF4=4	+ 0–4
<b>Legutóbbi ALT/GPT (IU/ml) érték/50 pont</b>		+ 0–4
<b>d) Speciális pontok</b>		<b>Maximum + 50 pont</b>
<b>Foglalkozási</b>		Maximum + 50 pont
HCV miatt munkájától jogszabályban eltiltott 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
<b>Speciális epidemiológiai indok</b>		
Szociális vagy büntetés-végrehajtási intézetben elhelyezettek vagy ott dolgozók		+ 10
Más betegség miatt rendszeres injekciós kezelésre szoruló beteg, a Bizottság jóváhagyása esetén		+ 20
40 éves kor alatti beteg		+ 20
Dokumentált tartós kórházi elhelyezés/kezelés, a Bizottság jóváhagyása esetén		+ 20

<b>Társbetegségek</b>		
Hemofília		+ 20
Dializált beteg	Hemodialízis vagy peritoneális dialízis	+ 20
Súlyos extrahepatikus HCV-manifesztáció/társulás	Cryoglobulinaemia vasculitisszel vagy vasculitis nélkül, glomerulonephritis, súlyos polyarthritis, porphyria cutanea tarda, lichen ruber planus	+ 20
HCV-asszociált non-Hodgkin-lymphoma		+ 50
Gyógyult/gyógyítható hepatocelluláris karcinóma (HCC)	HCC sikeres sebészi vagy ablációs kezelésén átesett, onkoteam véleménye szerint tumormentes beteg	+ 50
HIV- vagy HBV-társfertőzés	HBV: HBsAg- vagy HBV-DNS-pozitív	+ 20
<b>Transzplantációval kapcsolatos pontok</b>		<b>Maximum + 80 pont</b>
Transzplantációs várólistán lévő, vagy HCV-fertőzöttség miatt a transzplantációs programból kizárt beteg	Bármely szerv, igazolás szükséges	+ 50
Transzplantált személy	Bármely szerv, fibrosis a stádiumától függetlenül	+ 50
Fibrotisans cholestaticus hepatitis májátültetettél		+ 80
<b>Egyéb</b>		
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
<b>e) A kezelőorvos és/vagy a Bizottság által adható pontok</b>	<i>A fentiekben fel nem sorolt méltányolható egyéb szempont(ok) miatt adható pontok (pl. 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>	<b>Maximum + 12 pont</b>
Kezelőorvos által adható pontok		+ 0–2
Hepatitis Terápiás Bizottság által adható pontok*		+ 0–10

\* A prioritási rendszerben nem szereplő speciális egészségügyi, szakmai vagy epidemiológiai indok/rászorultság alapján a Bizottság – részletes indoklással, a Bizottság legalább 80%-os minősített többségű támogatása esetén – a PIX-től függetlenül támogathatja a kezelés során kívüli engedélyezését.

- Terápiához kapcsolódó HCV-RNS-vizsgálat:
  - A HCV kezelésének megkezdése előtt (legfeljebb 6 hónapon belül) szenzitív kvantitatív HCV-RNS-vizsgálat szükséges.
    - ▶ Olyan, cirrózisban nem szenvedő terápianai betegek esetében, akiknél a korábbi HCV-RNS-vizsgálat eredménye nem ismert vagy <6 millió NE/ml volt, a SOF+LDV kezelés megkezdése előtt 2 héten belül HCV-RNS-vizsgálat szükséges (kivéve a szervtranszplantáltakat).
    - ▶ Kezelési engedély 6 hónapnál régebbi HCV-RNS-eredmény alapján is kérhető, ha a HCV-fertőzöttség

- a kérvény benyújtása alapjául szolgáló HCV-RNS-vizsgálat előtt legalább 3 hónappal igazolható volt, vagy ismert expozíciós idő alapján ez feltételezhető.
- Amennyiben a kezelés során vírusáttörés gyanúja merül fel, soron kívüli HCV-RNS-vizsgálat szükséges. Igazolt vírusáttörés (gyógyszer-rezisztencia kialakulása) esetén a zajló kezelés (valamennyi készítmény) leállítandó, amennyiben arra lehetőség van, RAV/RAS vizsgálat mérlegelhető.
- A HCV miatt foglalkozásától jogszabályban eltiltott személynél a kezelés alatti 4. héten (ha ez pozitív, a kezelés befejezésekor is) HCV-RNS-vizsgálat szüksé-

ges. Ha a HCV-RNS a kezelés alatt vagy után bármely időpontban a kvantifikációs limit alatti, szakmai szempontból az érintett személy fertőzőképessége megszüntnek tekinthető, vele szemben a foglalkozási korlátozás feloldható.

- A kezelés során HCV-RNS-negatívvá vált vagy feltételezhetően negatívvá vált betegek esetében a tartós vírusmentesség megállapítására a kezelést követően 12 héttel HCV-RNS-vizsgálat indokolt (SVR12). Az SVR vizsgálata ennél későbbi időpontban (pl. SVR24) szakmai szempontból hátrányos: az esetleges sikertelenséget később ismerik fel, és a relapszus az esetleges újrafertőződéstől nehezebben különböztethető meg. Ugyanakkor jelenleg a NEAK az SVR24 vizsgálatát írja elő és finanszírozza.
- HCV-RNS-vizsgálat minőségi feltételei
  - A terápiához kapcsolódó HCV-RNS-vizsgálatokat preferáltan a NEAK-kal erre szerződött laborokban, valós idejű PCR-technikával, CE-IVD minősítésű, kellő érzékenységű tesztekkel az alábbi módszertani és minőségi feltételeknek megfelelően szükséges végezni:
- alacsony detekciós limit ( $\leq 15$  NE/ml  $\pm$  5%) valamennyi genotípus esetén,
- lineáris kvantifikációs tartomány legalább  $15-10^8$  NE/ml között.
  - Ha a fenti követelményeknek megfelelő HCV-RNS-PCR-vizsgálatra technikai okból nincsen lehetőség, külön forrásból finanszírozott, speciális szűrési/kezelési programok keretében ettől eltérő HCV-RNS-vizsgálat pozitív eredménye alapján is engedélyezhető kezelés.

#### 4.2.2.2 A HCV-genotípus vizsgálata

- Ha nem ismert, a kezelés megkezdése előtt a genotípus és altípus meghatározása szükséges.
- Ha kezelésre nincs lehetőség, úgy a genotípus meghatározásától el lehet tekinteni.

#### 4.2.2.3 RAV/RAS vizsgálat

- Bár a terápia előtti RAV/RAS-ok ismerete hasznos lehet, vizsgálata nem kötelező. Amennyiben RAV/RAS meghatározás történik, ennek javasolt módszere az új generációs „mély” szekvenálás (deep sequencing analysis) az NS5A (és indokolt esetben az NS3/4A) HCV-RNS-régióban, 10%-os cut-off határértékkel. Ha a RAV/RAS vizsgálat eredménye rendelkezésre áll, a Bizottság a kezelés módját ennek alapján módosíthatja, vagy – a kezelésre jogosultság megszűnése esetén – az engedélyt visszavonhatja.
- A terápia során kialakuló RAV/RAS-ok felelősek az IFN-mentes kezelése során kialakuló vírusáttörésért vagy relapszusért. Újabb IFN-mentes kezelés előtt meghatározásuk szakmailag indokolt, de finansziális megfontolások miatt nem kötelező.

#### 4.2.2.4 Az IL28B polimorfizmusának vizsgálata

- Az IL28B polimorfizmusának vizsgálata a klinikai gyakorlatban indokolatlan, mert a kezelés indikációját és menetét nem befolyásolja.

#### 4.2.3 A diagnosztika szempontjai speciális esetekben/betegcsoportokban

- Icterus, vagy ismert dátumú expozíció: 2 hét után érzékeny HCV-RNS-vizsgálat végzendő; ha pozitív, 8-12 hét múlva kontrollja szükséges.
- Gyermekek: HCV-fertőzés gyanúja esetén a fertőzöttség 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 beteget gyermekhepatológushoz szükséges irányítani, és HCV-RNS-vizsgálatot kell végezni. Ennek pozitivitása a gyermek fertőzöttségét igazolja. Ha a korai diagnózisnak jelentősége van, a gyermek 1-2 hónapos korában szűrőként HCV-RNS-vizsgálat végezhető.
- Májtranszplantáltak: HCV-pozitív recipiens májtranszplantáció után HCV-RNS-vizsgálat és májbiopszia végzendő. Pozitív HCV-RNS és igazolt rekurrens fertőzés esetében az antivirális kezelés mielőbbi megkezdése indokolt.
- HIV-fertőzöttek: Anti-HCV-vizsgálat szükséges. Azoknál a HIV-fertőzötteknél, akik anti-HCV-pozitívak, vagy akik negatívak, de nem magyarázható májbetegségük van, 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, HCV-RNS-vizsgálat végzendő, és pozitivitása esetén a HCV kezelése mérlegelendő.

## 5. Kezelési allokáció, kezelési jogosultság

### 5.1 A Hepatitis Regiszter funkciói

- A potenciálisan kezelésre szoruló HCV-fertőzöttek országos nyilvántartása.
- A kezelés iránti kérelmek fogadása:
  - a kezelésről megalapozott döntés csak korrekten kitöltött kérvény alapján lehetséges (!);
  - az elbírált kérvény nem módosítható, de új kérvény benyújtására sor kerülhet (!).
- A PIX kiszámítása a kezelés engedélyezéséhez (lásd később).
- Engedélyezett kezeléseket nyilvántartása.
- A kezeléseket lefolytatásával kapcsolatos adminisztráció:
  - kérvények/engedélyek visszavonása/visszaadása;
  - PCR-vizsgálatok rendelése, nyilvántartása;
  - gyógyszerek rendelése;
  - kezeléseket megkezdése;
  - kezeléseket befejezése, leállítás.
- Kezelési várólista nyilvántartása.
- Kezelési ajánlás közzététele.
- Finanszírozási algoritmus közzététele.
- Közvetlen időpont-biztosítás hepatitiscentrum szakrendelésére.
  - A HCV eliminációs program megvalósítása érdekében közvetlen előjegyzéshez minden kezelőorvosnak időpont megadása szükséges a HepRegben.

## 5.2 A Hepatitis Terápiás Bizottság

### főbb feladatai:

- Véleményt ad arról, hogy a kezelés indokolt, és nincs ellenjavallata.
- Ellenjavallat esetén a kezelési kérelmet elutasítja.
- A kezelőorvos által kért terápia lehetőség szerinti preferálásával javaslatot tesz a NEAK részére a kezelés engedélyezésére és módjára.
- Tájékoztatót ad a szakmai és/vagy finanszírozási környezet változásairól, és – ha az indokolt – intézkedik a változások érvényesítésének módjáról (egyebek mellett a benyújtott vagy elbírált 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 keretből engedélyezhető kezelési alternatívák meghatározásához.
- Amennyiben az a betegek számára nem jelent hátrányt, a konszenzuskonferenciák közötti időszakokban az újabb információk és a készítmények elérhetőségének figyelembevételével – a NEAK-kal egyeztetve – jogosult a kezelési stratégiák/elvek/algorithmusok módosítására.
- Javaslatot tesz a Hepatológiai Centrumok/kezelőorvosok működésének engedélyezésére.
- A Bizottságnak ugyanakkor nem tartozik hatáskörébe a kezelések ellenőrzése.

## 5.3 Kezelési kérelem

- A NEAK által engedélyezett és közfinanszírozott kezelés feltétele a megfelelően kitöltött, a HepReg rendszeren keresztül benyújtott kérelem.
- A kérelemben a betegazonosításhoz, az indikáció és az esetleges kontraindikációk megítéléséhez, valamint a kezelés módjának meghatározásához szükséges adatmezők kitöltése kötelező; ezek kitöltése nélkül a kérvény a rendszerben elmenthető, de nem nyújtható be, nem bírálható el, és nem engedélyezhető.
- Néhány adat esetében az azt alátámasztó dokumentum csatolása is szükséges.

## 5.4 Prioritási index, kezelésbevonás sürgőssége

- A PIX (lásd definíciók) értéke a 4. táblázat a)–e) pontjaihoz tartozó pontszámok összege.
- Elsősorban a prioritási index figyelembevételével, de speciális esetekben attól függetlenül is rendkívüli sürgőséggel kérhető kezelési engedély – egyéb okok között különösen májtranszplantált betegek, rendelet alapján foglalkozási korlátozás alá esők, valamint azok számára, akiknél a kezelés megkezdésének néhány hónapos késlekedése jelentős kárt/károsodást és/vagy életveszélyes helyzetet eredményezhet. A rendkívüli sürgősség kérése a HepReg rendszerben az erre szolgáló pontban jelölendő, és indoklása kötelezően rögzítendő. A rendkívüli sürgősségi kérelem elbírálására és – indokolt esetben – a kezelési engedély kiadására soron kívül kerül sor.

## 6. Kezelési lehetőségek

A hazai ajánlás szerint javasolt/elérhető kombinációkat és genotípus szerinti alkalmazhatóságukat az 1. táblázat tartalmazza. Az egyes kezelési lehetőségek ismertetésének sorrendje nem jelenti a kezelések választhatóságának sorrendjét.

### 6.1 A kezelés általános szempontjai

- Valamennyi HCV-fertőzött beteg (beleértve a HIV- vagy HBV-társfertőzésben szenvedőket és/vagy májátültetésen átesetteket) kezelése IFN-mentes és szakmai szempontból preferáltan RBV-mentes kombinációval végzendő, a vírus genotípusa szerint megválasztott kombinációval.
- Megelőző icterus vagy ismert stádiumú expozíció után 8–12 hét múlva is perzisztáló HCV-RNS-pozitivitás esetén korai antivirális kezelés indokolt.
- Ha a HCV genotípusa nem határozható meg, ennek a ténynek a HepRegben történő rögzítése mellett a kezelést a GT3-ra vonatkozó szempontok szerint javasolt végezni.
  - Ha a HCV-genotípus labortechnikai okból nem határozható meg, a labor jelzi ezt a HepRegben.
  - Ha a GT egyéb okból nem határozható meg, az ok feltüntetendő a HepRegben.
- Szakmai szempontból az RBV alkalmazása kerülendő, ezért minden olyan esetben, amikor RBV együttes adása lenne szükséges, lehetőség szerint másik kombináció ajánlott. Ugyanakkor bármely séma mellé rendelhető RBV, ha RBV-mentes alternatíva nem áll rendelkezésre, vagy több olyan tényező áll fenn, ami kedvezőtlen kezelési esélyt jelenthet (pl. cirrózis, korábbi nullreagáló, magas vírustiter, immunuszuppresszív kezelésben részesülő beteg, korábbi DAA kezelés). Ilyen esetekben a kezelési idő meghosszabbítása is szükséges lehet (pl. 12 hétről 16 vagy 24 hétre).
- Súlyos vesekárosodásban (becsült glomeruláris filtrációs ráta [eGFR] <30 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>) vagy dialízisre szoruló, végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél a SOF-tartalmú kombinációk biztonságosságát nem vizsgálták, ezért lehetőség szerint más kombináció választandó (de más alternatívák ellenjavallata vagy elérhetetlensége esetén SOF-tartalmú kombináció adása is mérlegelhető).
- Súlyos vesekárosodásban az RBV dózisa – ha adása szükséges – az alkalmazási előírás szerint csökkentendő; dializáltknál napi 1×200 mg vagy heti 3×200 mg adható. Kifejezett óvatosságra van szükség.
- Az étel-DAA és gyógyszer-DAA interakciók fokozott figyelmet igényelnek, az alkalmazási előírásokban és/vagy internetes adatbázisokban tájékozódást tesznek szükségessé ([www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org)).
- A foglalkozási korlátozás alá esők kivételével a HCV-RNS-szint monitorozása a kezelés alatt nem szükséges (speciális esetekben indokolt lehet).
- Az NNK által HCV miatt foglalkozási korlátozás alá esőknek nyilvánított egészségügyi dolgozónál a kezelés 4. hetében HCV-RNS-vizsgálat szükséges. Ha a 4. heti HCV-RNS



≥15 IU/ml, a kezelés végén HCV-RNS-vizsgálat szükséges. A kezelés befejezése után SVR12 vizsgálandó! Ha a HCV-RNS bármely vizsgálati időpontban nem detektálható, vagy <15 NE/ml, az üzemorvos haladéktalanul értesítendő arról, hogy a foglalkozási korlátozás a 12/2019. (VII. 3.) Emmi-rendelet 2. melléklete értelmében megszűnt.

- A hazánkban leggyakoribb GT1a, GT1b, vagy GT3 genotípussal fertőzött, korábban nem kezelt vagy sikertelen (peg)IFN ± RBV kezelésben részesült betegeknek a fibrózisstádium szerint szakmai szempontból elsőként ajánlható kezelési alternatívákat az 5. táblázat foglalja össze.

## 6.2 Korábban NS5A-tartalmú kezelésben nem részesült betegek kezelése

### 6.2.1 OBT/PTV/r ± DSV ± RBV: HCV GT1 vagy GT4

- Az OBT/PTV/r + DSV + RBV kombináció a GT1a és nem ismert GT1 altípussal, az OBT/PTV/r + DSV kombináció a GT1b genotípussal, az OBT/PTV/r + RBV kombináció a GT4 genotípussal fertőzött, terápianaiv vagy (peg)IFN ± RBV terápiával sikertelenül kezelt, nem cirrózisos vagy kompenzált stádiumú cirrózisos felnőtt betegek esetében engedélyezett.
- Az OBT/PTV/r + DSV RBV nélkül csak GT1b genotípus esetén kellően hatásos, ezért szakmai szempontból alkalmazása ilyen esetekben ajánlott.
  - Korábban nem kezelt, F0-F2 fibrózisstádiumú, GT1b altípussal fertőzött betegeknek 8 hetes kezelés elegendő.
- A legújabb EASL-guideline-ban ez a kombináció nem szerepel (17).

### 6.2.2 GZR/EBR ± RBV: HCV GT1 vagy GT4

- A GZR/EBR ± RBV kombináció GT1 vagy GT4 genotípussal fertőzött, terápianaiv vagy (peg)IFN ± RBV terápiával sikertelenül kezelt, nem cirrózisos, vagy kompenzált stádiumú cirrózisos felnőtt betegek esetében engedélyezett.

## 5. táblázat: HCV GT1a, GT1b vagy GT3 genotípussal fertőzött, korábban nem kezelt vagy sikertelen (peg)IFN ± RBV kezelésben részesült betegeknek a fibrózisstádium szerint szakmai szempontból elsőként ajánlható kezelési alternatívák

Genotípus	F0-F2 stádium	Kompenzált F3-F4 stádium	Dekompenzált stádium
GT1a	GZR/EBR <sup>1</sup> 12 hét SOF/LDV 8-12 hét <sup>2</sup>	GZR/EBR <sup>1</sup> 12 hét SOF/VEL <sup>3</sup> 12 hét GLE/PIB <sup>3</sup> 8-12 hét <sup>4</sup>	SOF/LDV + RBV 12 hét SOF/LDV 24 hét <sup>5</sup>
GT1b	OBV/PTV/r + DSV 8-12 hét <sup>6</sup> GZR/EBR 12 hét SOF/LDV 8-12 hét <sup>2</sup>	OBV/PTV/r + DSV 12 hét GZR/EBR 12 hét	SOF/LDV + RBV 12 hét SOF/LDV 24 hét <sup>5</sup>
GT3	SOF/VEL 12 hét GLE/PIB 8-16 hét <sup>7</sup>	GLE/PIB 8-16 hét <sup>7</sup> SOF/VEL ± RBV 12 hét	SOF/VEL + RBV 12 hét

<sup>1</sup>Ha a víruszám ≤800 000 IU/ml

<sup>2</sup>Ha a víruszám ≤6 000 000 IU/ml: 8 hét, ha felette van: 12 hét

<sup>3</sup>Ha a víruszám >800 000 IU/ml

<sup>4</sup>Korábbi sikertelen (peg)IFN ± RBV ± SOF vagy SOF + RBV kezelés után 12 hét.

<sup>5</sup>Ha az RBV ellenjavallt

<sup>6</sup>Korábban nem kezelt betegeknek 8 hét. Korábbi sikertelen (peg)IFN ± RBV kezelés után 12 hét.

<sup>7</sup>Korábbi sikertelen (peg)IFN ± RBV ± SOF vagy SOF + RBV kezelés után 16 hét.

Rövidítések: EBR = elbasvir; DSV = daszabuvir; GLE = glecaprevir; GZR = grazoprevir; HCV = hepatitis C-vírus; GT1-GT7 = hepatitis C-vírus-genotípusok; LDV = ledipasvir; OBV = ombitasvir; PTV/r = paritaprevir/ritonavir; PIB = pibrentasvir; RBV = ribavirin; SOF = sofosbuvir; VEL = velpatasvir

- Az RBV elkerülése GT1b (bármilyen vírustiter esetén), valamint <800 000 NE/ml HCV-RNS vírustiter esetén GT1a vagy GT4 genotípus esetén lehetséges, ezért szakmai szempontból csak ilyen esetekben ajánlott.

### 6.2.3 SOF/LDV ± RBV: HCV GT1, (GT2, GT3), GT4-GT6

- A SOF/LDV ± RBV kombináció 3 éves kortól bármely HCV-genotípussal fertőzött, nem cirrózisos, valamint kompenzált vagy dekompenzált stádiumú cirrózisos, terápianaiv vagy (peg)IFN ± RBV ± PI terápiával sikertelenül kezelt betegek esetében engedélyezett.
- Szakmai szempontból SOF/LDV kombináció cirrózisban nem szenvedő (RBV nem szükséges), a SOF/LDV + RBV kombináció dekompenzált cirrózisos (nincs RBV nélküli alternatíva), GT1, GT4, GT5 vagy GT6 genotípussal fertőzött betegeknek ajánlott.
  - GT2 és GT3 esetén a hatékonysága szuboptimális, ezért nem ajánlott.
  - Kompenzált cirrózisos betegeknek RBV együttes adása szükséges, ezért használata szakmai szempontból csak RBV-mentes alternatíva hiányában ajánlott.
  - Szervtranszplantáltak kivételével a GT1 genotípussal fertőzött olyan terápianaiv betegek esetében, akiknél 6 millió NE/ml alatti a kiinduló vírustiter, 8 hetes kezelés elegendő.
- A legújabb EASL-guideline-ban nem szerepel ez a kombináció (17).

### 6.2.4 SOF/VEL ± RBV: HCV GT1-GT6

- A SOF/VEL ± RBV kombináció bármely HCV-genotípussal fertőzött, nem cirrózisos, valamint kompenzált vagy dekompenzált stádiumú cirrózisos, terápianaiv vagy (peg)IFN ± RBV ± PI terápiával sikertelenül kezelt felnőtt betegek esetében engedélyezett.
- A SOF/VEL kombináció GT2 vagy GT3 genotípussal fertőzött betegeknek elsőként választható kezelés.

- GT3 genotípussal fertőzött, kompenzált cirrózisos betegeknek többszörös negatív prediktív tényező esetén (pl. magas vírustiter, magas LS-érték, alacsony TCT, korábbi sikertelen INF-alapú kezelés, társuló májbetegség, ismert Y93H-mutáció stb.) RBV együttes adása javasolható – ha más, RBV-mentes alternatíva nem áll rendelkezésre.
- Dekompenzált stádiumú cirrózisos betegeknek a SOF/VEL + RBV kombináció GT2 vagy GT3 genotípus esetén ajánlott (más genotípusok esetén LDV/SOF + RBV is megfelelő).

### 6.2.5 GLE/PIB: bármely HCV-genotípus

- A GLE/PIB kombináció 12 éves kortól bármely genotípussal fertőzött, nem cirrózisos vagy kompenzált stádiumú cirrózisos, terápianaiv vagy (peg)IFN + RBV ± SOF kezeléssel, vagy SOF + RBV kombinációval sikertelenül kezelt betegek esetében alkalmazható.
- GT2 vagy GT3 genotípussal fertőzött betegeknek az elsők között választható kezelés.
- Alkalmazása korábban NS5A-inhibitorral sikertelenül kezelt betegeknek: lásd a 6.3 fejezetet.

## 6.3 Korábban sikertelen NS5A-tartalmú kezelésben részesült betegek kezelése

### 6.3.1 SOF/VEL/VOX: HCV GT1-GT6

- A SOF/VEL/VOX kombináció bármely genotípussal fertőzött, nem cirrózisos vagy kompenzált stádiumú cirrózisos felnőtt betegeknek engedélyezett.
- Finanszírozási okokból hazánkban alkalmazása csak korábban sikertelen NS5A-tartalmú kezelésben részesült betegek esetében javasolt (17). Sikertelen NS5A-tartalmú kezelésen átesett GT3 cirrózisos betegek újakezelésekor RBV együttes adása mérlegelhető.

### 6.3.2 GLE/PIB: Bármely HCV-genotípus

- A GLE/PIB kombináció korábban SOF/LDV ± RBV terápiával sikertelenül kezelt, GT1b genotípussal fertőzött, nem cirrózisos (12 hetes kezelés) vagy kompenzált stádiumú cirrózisos (16 hetes kezelés) betegeknek engedélyezhető (SOF/VEL/VOX alternatívája) (30).

### 6.3.3 GLE/PIB + SOF: HCV GT1-GT6

- A GLE/PIB + SOF kombináció egyedi mérlegelés alapján bármely genotípussal fertőzött, nem cirrózisos vagy kompenzált stádiumú cirrózisos olyan betegeknek engedélyezhető, akik korábban sikertelen SOF/VEL/VOX kezelésben részesültek (17).

## 6.4 Speciális betegcsoportok

### 6.4.1 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, ilyen okból 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.

### 6.4.2 Gyermek

- HCV-fertőzött anya gyermekénél a szűrés 18 hónapos korban javasolt.
- Hároméves kor felett gyermekgyógyász és hepatológus együttes javaslata alapján mérlegelhető a HCV kezelése. Dozírozás az alkalmazási előírás szerint (alacsony testtömegű gyermekek kezeléséhez szükséges készítmények nem feltétlenül állnak rendelkezésre hazánkban).

### 6.4.3 Extrahepatikus manifesztációk

- Az extrahepatikus manifesztációk közül kezelési prioritást élvez a kevert cryoglobulinaemia vasculitisszel vagy vasculitis nélkül, a glomerulonephritis, a súlyos polyarthrit, a porphyria cutanea tarda, a lichen ruber planus és a non-Hodgkin-lymphoma (NHL). A cryoglobulinaemia típusa a HepReg-kérvényen feltüntetendő.
- NHL esetén hematológus és hepatológus együttes véleménye alapján dönthető el, hogy melyik betegség kezelése történjen elsőként. A kezelés megfelel az előzőekben leírtaknak.

### 6.4.4 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.
- Kábítószer jelenleg vagy a közelmúltban használó személy esetén az addiktológus véleményét figyelembe véve mérlegelhető kezelés, ha a beteg adherenciája és az antivirális terápia alatti felügyelete biztosított.

### 6.4.5 HBV-társfertőzés

- A HBV-fertőzöttek egyidejű HCV-fertőzése a HCV-monoinfekció szabályai szerint kezelendő.
- HBsAg- és/vagy HBV-DNS-pozitív beteg esetében a HCV kezelése alatt és annak befejezése után még legalább 24 hétig a HBV egyidejű kezelése javasolt nukleozid/nukleotid analóg készítménnyel.
- A HCV kezelése alatt vagy után a HBV-infekció fellángolhat, emiatt a HBV tartós szoros monitorozása indokolt.

### 6.4.6 HIV-társfertőzés

- HIV-fertőzöttek egyidejű HCV-fertőzése a HCV-monoinfekció szabályai szerint kezelendő.
- DAA készítmények alkalmazásakor a gyógyszerkölcsonhatásokra fokozott figyelmet kell fordítani.
- Aktív retrovirális kezelés, illetve <200/μl CD4-sejtszám esetén fokozott ellenőrzés indokolt a tejsavacidózis, illetve a cytopenia lehetősége miatt.

### 6.4.7 A szervtranszplantáció speciális szempontjai

- HCV-fertőzött szervtranszplantáltak kezelése mindenképpen indokolt és prioritást élvez.

- Szervtranszplantáltak HCV-kezelése olyan intézményben végzendő, ahol az immunszuppresszív szerek (cyclosporin, tacrolimus) koncentrációját egyidejűleg monitorozni lehet.
- A gyógyszer-interakciók körültekintő értékelése szükséges. SOF vagy LDV esetén sem a tacrolimus, sem a cyclosporin A adagjának módosítása nem szükséges.
- Kontraindikáció hiányában anti-HCV-pozitív donorból származó szolid szerv (beleértve a májat is) a beteg felvilágosítása és írásos beleegyezése után anti-HCV-pozitív recipiensbe beültethető.

#### 6.4.8 A májtranszplantáció speciális szempontjai

##### 6.4.8.1 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 a HCV elleni kezelés időzítését illetően egyéni mérlegelés szükséges.

##### 6.4.8.2 HCV-pozitív donorból történő májtranszplantáció

- HCV-pozitív donorból történő májtranszplantáció esetén a donor máj szövettani vizsgálata szükséges. A donáció F0-F1 stádiumban végezhető el.
- A donor HCV-RNS- (pozitivitás esetén genotípus) vizsgálatát elegendő elvégezni a transzplantációt követően.

##### 6.4.8.3 Májtranszplantáció utáni HCV-rekurrencia

- Rekurrencia esetén a klinikailag stabil állapotban lévő recipienst a rejekció lehetőségének kizárását követően a transzplantáltakra vonatkozó szabályoknak megfelelően, mielőbb kezelni indokolt az immunszuppresszív kezelésben jártas, a gyógyszer-szint ellenőrzését végző központban.

#### 6.4.9 Hepatocelluláris karcinóma

- HCC sikeres kezelése után onkológus, onkoteam véleménye alapján tumorentessé vált, valamint HCC miatt májátültetésre váró betegek esetében a HCV kezelése indokolt, és prioritást élvez.
- A kezelőorvos, a Terápiás Bizottság, valamint az onkoteam egyedi mérlegelése alapján HCV elleni antivirális kezelésben részesülhet a HCC onkológiai kezelésére alkalmas beteg (17).
- Mind sikeres, mind sikertelen antivirális kezelés esetén HCC-recidiva irányában fokozott ellenőrzés szükséges, az első évben 3 havonta, majd azt követően 6 havonta hasi UH-vizsgálattal.

#### 7. Antivirális kezelés utáni gondozás

- A kezelés során kialakuló hematológiai eltérések vagy esetleges egyéb iatrogén mellékhatások (pl. autoimmun thyreoiditis) követését azok rendeződéséig a hepatológiai szakellátást végző kezelőorvos végzi.

- Előrehaladott stádiumú (F3-F4) vagy korábban HCC-ből sikeresen meggyógyult betegek esetében HCC irányában a HCV-terápia utáni első évben 3 havonta, majd azt követően 6 havonta hasi UH-vizsgálat szükséges.
- A sikeres antivirális kezelés utáni további gondozás a szakellátás útmutatása alapján háziorvosi ellátásban is végezhető. A tartós vírusválaszt igazoltan elérő betegeknél a HCV-RNS későbbi vizsgálata csak relapszus gyanúja esetén (emelkedett GPT/ALT) vagy speciális epidemiológiai okból lehet indokolt. Hepatológiai kontroll a szakellátást végző kezelőorvos megítélése szerinti gyakorisággal és esetekben, vagy a háziorvos kérésére szakellátást, esetleg intézeti felvételt igénylő állapotromlás (pl. dekompenzált májcirrózis) vagy HCC-gyanú esetén szükséges.
- Sikertelen kezelés után és a kezelésben nem részesülő betegek esetében a követés és az esetleges ismételt kezelés mérlegelése a szakellátást végző feladata. Új, bizonyítottan hatékonyabb készítmény(ek), kombináció(k) elérhetővé válása esetén a korábbi kezeléssel tartós vírusmentességet el nem érő betegek számára ismételt kezelés mérlegelése, vagy – ha ilyen elérhető – klinikai vizsgálatba történő bevonásuk indokolt. A meg nem gyógyult betegek gondozása során általában hathavonta májenzimek, vércép és a máj szintetikus funkcióját jelző laboratóriumi vizsgálatok, évenként a fibrózis követése (validált nem invazív fibrózist vizsgáló eljárással), cirrózis esetén évenként hasi UH-vizsgálat javasolható.
- Ha képpalkotó vagy más vizsgálat portális hipertenzió gyanúját veti fel, nyelőcsővarixok megítélésére gasztroszkópia javasolt. Nyelőcső-varicositas esetén az endoszkópos vizsgálatot évenként ismételni indokolt.
- Dekompenzáció vagy szövődmény megjelenése esetén a májátültetés lehetőségének mérlegelése szükséges.

#### 8. Szakmai javaslatok a támogatási rendszer kialakításához

##### 8.1 Betegérdekek és szakmai prioritások

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

- a lehető legnagyobb számú HCV-fertőzött beteg megtalálása;
- a legsúlyosabb állapotú betegek haladéktalan antivirális kezelése;
- a zárt keret észszerű felhasználásával a lehető legnagyobb számú beteg vírusmentessé tétele;
- minden korábban kezelt vagy nem kezelt, arra alkalmas beteg számára vírusmentessé válás esélyének biztosítása;
- az évenként újonnan megfertőzötteknél nagyobb számú beteg vírusmentessé tételével a fertőzöttek számának csökkentése;

- átlátható, egyenlő elbíráláson alapuló ellátási rend kialakítása;
- 2030-ig a HCV-fertőzés mint jelentős egészségügyi probléma eliminálása Magyarországon (5).

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

##### 8.2 Javaslatok a támogatási rendszer kialakításához

- Az egyes betegcsoportokban (beleértve a terápianavnak minősülő betegeket) a kezelési alternatívákat a szakmai szempontok határozzák meg, de az SVR eléréséhez szükséges átlagos gyógyszerköltségek (költséghatékonyság: költség/SVR) is befolyásolhatják.
- Az igen magas gyógyulási ráta miatt teljes időtartamú IFN-mentes kezelés esetén szakmai szempontból SVR feltételezhető abban az esetben is, ha ennek vizsgálatára technikai okból nem kerülhet sor.
- Azonos költséghatékonyságúnak tekintendők mindazon kezelési formák, amelyek esetében az SVR eléréséhez szükséges átlagos terápiás költség különbsége nem jelentős.
- Egyenlő költséghatékonyság mellett az RBV-mentes, illetve a rövidebb időtartamú kezelés részesítendő előnyben.
- Az egyes betegcsoportokban választható kombinációkat a Hepatitis Terápiás Bizottság a NEAK-kal együttműködve állapítja meg, és a [www.hepereg.hu](http://www.hepereg.hu) honlapon teszi közzé. A szakmailag indokolható kezelések társfinanszírozással is végezhetőek.

##### Következtetések

A HCV kezelésében az elmúlt években forradalmi változás következett be: a fertőzés a korábbi IFN-alapú kezeléseknél lényegesen hatékonyabb és biztonságosabb IFN-mentes kezelésekké válhat. A vírus eliminálása hosszú távon bármely stádiumú májbetegség esetén kedvező mind az egyén (szövődmények elkerülése, várható élettartam növekedése, munkavégző képesség és életminőség javulása), mind a társadalom számára (további fertőzés átvitelének megelőzése, a szövődmények kezelésére fordítandó, későbbi költségek elkerülése). Ezek az előnyök a legelőrehaladottabb stádiumú betegek esetében azonban nem mindig érvényesülnek. Ezért a fertőzöttség korai felismerése és kezelése indokolt.

Az új készítmények széles körű elérhetővé válásával a WHO által kitűzött cél, a HCV-fertőzés 2030-ig történő visszaszorítása (eliminálása) érdekében az egészségügyi kormányzat által szervezett szűrő- és terápiás programok (nemzeti stratégia) bevezetése és megvalósítása szükséges – olyan társadalmi csoportokban is, amelyekben a fertőzöttség kockázata magas, de a kezelés szociális, morális

#### Rövidítések

- ▶ ALP = alkalikus foszfatáz
- ▶ ALT (GPT) = alanin-aminotranszferáz
- ▶ anti-HCV = hepatitis C-vírus elleni antitest
- ▶ AST (GOT) = aszpartát-aminotranszferáz
- ▶ CHC (chronic hepatitis C) = krónikus hepatitis C-vírus
- ▶ DSV = daszabuvir
- ▶ EBR = elbasvir
- ▶ GGT = gamma-glutamil-transzpeptidáz
- ▶ GLE = glecaprevir
- ▶ GT1-GT7 = hepatitis C-vírus-genotípusok
- ▶ GZR = grazoprevir
- ▶ HAI (histology activity index) = hisztológiai aktivitási index
- ▶ HCC = hepatocelluláris karcinóma
- ▶ HCV = hepatitis C-vírus
- ▶ HepReg = Hepatitis Regiszter adatbázis
- ▶ IFN = interferon
- ▶ LDV = ledipasvir
- ▶ LS (liver stiffness) = májtömöttség
- ▶ METAVIR = Meta-analysis of Histological Data in Viral Hepatitis
- ▶ NEAK = Nemzeti Egészségügyi Alapkezelő
- ▶ NS3/4A = proteáz
- ▶ NS5A = replikációs komplex
- ▶ NS5B = polimeráz
- ▶ OBV = ombitaszvir
- ▶ PCR (polymerase chain reaction) = polimeráz-lánreakció
- ▶ peg = pegilált
- ▶ PI (protease-inhibitor) = proteázgátló
- ▶ PIB = pibrentaszvir
- ▶ PIX = prioritási index
- ▶ PTV/r = paritaprevir/ritonavir
- ▶ RBV = ribavirin
- ▶ SOF = szofoszbuvir
- ▶ SVR (sustained virologic response) = tartós vírusválasz
- ▶ VEL = velpataszvir
- ▶ VOX = voxilaprevir

és/vagy technikai okból nem vagy nehezen kivitelezhető (pl. kábítószert intravénásan használók, férfi-férfi szexuális kapcsolatot létesítők, szexiparban foglalkoztatottak). Az ellátásban érintett valamennyi szereplő (ellátandók, ellátók, finanszírozók, döntéshozók) közös szándéka és elhatározása esetén az akadályok nem tűnnek legyőzhetetlennek!

## Irodalom

- Barna TK, Oszvár Zs, 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)
- National Center for Epidemiology. Prevalences of HIV and HCV infections in Hungary related to intravenous drug abuse in 2014. (Országos Epidemiológiai Központ: Az intravénás kábítószer-használattal összefüggő hazai HIV-, illetve HCV-prevalencia 2014-ben.) *EPINFO* 2015; 22(18): 189–194. (Hungarian)
- Gervain J. Analysis of hepatitis C virus type and subtype distribution in Hungary. (Magyarországi C vírus-hepatitises betegek vírus-típus- és szub-típus-megoszlásának elemzése.) *Orv Hetil.* 2018; 159(Suppl 2): 2–8. (Hungarian)
- van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, 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.
- World Health Organization. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021. June 2016. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246177/1/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf?ua=1>
- 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](https://www.ogyei.gov.hu/kiseroirat/ah/ah_0000082001_20151203153744.doc) (Hungarian)
- European Medicines Agency. Rebetal. Instructions for use. (Rebetol alkalmazási előírás.) 29/03/2017. [http://www.ema.europa.eu/docs/hu\\_HU/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000246/WC500048210.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000246/WC500048210.pdf) (Hungarian)
- European Medicines Agency. Ribavirin Teva Pharma B.V. Instructions for use. (Ribavirin Teva Pharma B. V. alkalmazási előírás.) 28/11/2016. [http://www.ema.europa.eu/docs/hu\\_HU/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001018/WC500056547.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001018/WC500056547.pdf) (Hungarian)
- European Medicines Agency. Epclusa. Instructions for use. (Epclusa alkalmazási előírás.) 21/06/2017. [http://www.ema.europa.eu/docs/hu\\_HU/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004210/WC500211151.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004210/WC500211151.pdf) (Hungarian)
- European Medicines Agency. Exviera. Instructions for use. (Exviera. Alkalmazási előírás.) 17/10/2017. [http://www.ema.europa.eu/docs/hu\\_HU/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003837/WC500182233.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003837/WC500182233.pdf) (Hungarian)
- European Medicines Agency. Harvoni. Instructions for use. (Harvoni. Alkalmazási előírás.) 05/09/2017. [http://www.ema.europa.eu/docs/hu\\_HU/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003850/WC500177995.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003850/WC500177995.pdf) (Hungarian)
- European Medicines Agency. Maviret. Instructions for use. (Maviret. Alkalmazási előírás.) 17/08/2017. [http://www.ema.europa.eu/docs/hu\\_HU/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004430/WC500233677.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004430/WC500233677.pdf) (Hungarian)
- European Medicines Agency. Sovaldi. Instructions for use. (Sovaldi. Alkalmazási előírás.) 18/10/2017. [http://www.ema.europa.eu/docs/hu\\_HU/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002798/WC500160597.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf) (Hungarian)
- European Medicines Agency. Viekirax. Instructions for use. (Viekirax. Alkalmazási előírás.) 16/10/2017. [http://www.ema.europa.eu/docs/hu\\_HU/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003839/WC500183997.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003839/WC500183997.pdf) (Hungarian)
- European Medicines Agency. Vosevi. Instructions for use. (Vosevi. Alkalmazási előírás.) 22/09/2017. [http://www.ema.europa.eu/docs/hu\\_HU/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004350/WC500235373.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004350/WC500235373.pdf) (Hungarian)
- European Medicines Agency. Zepatier. Instructions for use. (Zepatier. Alkalmazási előírás.) 17/05/2017. [http://www.ema.europa.eu/docs/hu\\_HU/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004126/WC500211235.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004126/WC500211235.pdf) (Hungarian)
- European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of Hepatitis C 2020. *J Hepatol.* 2020; 73(5): 1170–1218.
- The American Association for the Study of Liver Diseases, Infectious Diseases Society of America Hepatitis C Guidance Panel. Hepatitis C Guidance 2019 Update: American Association for the Study of Liver Diseases – Infectious Diseases Society of America Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Hepatology.* 2020; 71(2): 686–721.
- 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)
- Hunyady B, Gerlei Z, Gervain J, et al. Screening, diagnosis, treatment, and follow up of hepatitis C virus related liver disease. Hungarian consensus guideline. Introduced: 26 March 2018. (Hepatitis C-vírus-fertőzés szűrése, diagnosztikája, antivirális terápiája, kezelés utáni gondozása. Magyar konszenzusajánlás. Érvényes: 2018. március 26-ától.) *Centr Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2018; 4(2): 53–68. (Hungarian)
- Ministry of Human Resources. Financing procedure for the diagnosis and treatment of chronic hepatitis caused by hepatitis C virus. Supplement 7 to decree 9/2017. (V. 31.) of EMMI, „Supplement 17 of decree 31/2010 of EüM. (V. 13.)”. (Emberi Erőforrások Minisztériuma. A hepatitis C-vírus okozta krónikus májgyulladás diagnosztikájának és kezelésének finanszírozási eljárásrendje. 7. melléklet a 9/2017. (V. 31.) EMMI rendelethez, „17. melléklet a 31/2010. (V. 13.) EüM rendelethez”. *Magyar Közlöny* 2017. évi 78. szám 7997–8010. <http://www.kozlonyok.hu/nkonline/MKPDF/hiteles/MK17078.pdf> (Hungarian)
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2018; 69(2): 406–460.
- Hunyady B, Gervain J, Gógl 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\\_felszamolasanak\\_elokeszitesere](http://www.medicalonline.hu/cikk/nemzeti_program_a_hepatitis_c_virus_fertozes_magyarorszag_felszamolasanak_elokeszitesere). (Hungarian)
- Horváth G. New non-invasive tool for assessment of liver fibrosis: transient elastography. (A májfibrosis meghatározásának új, noninvaszív módszere: tranziens elasztográfia [FibroScan]). *Orv Hetil.* 2011; 152(22): 860–865. (Hungarian)
- Ferraioli G, Tinelli C, Lissandrín R, et al. Point shear wave elastography method for assessing liver stiffness. *World J Gastroenterol* 2014; 20(16): 4787–4796.
- Dietrich CF, Dong Y. Shear wave elastography with a new reliability indicator. *J Ultrason* 2016; 16(66): 281–287.
- 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.
- Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, et al. APRICOT Clinical Investigators. Development of a simple non-invasive index to predict significant fibrosis patients with HIV/HCV co-infection. *Hepatology* 2006; 43(6): 1317–1325.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018; (69): 182–236.
- Lok AS, Sulkowski MS, Kort JJ, et al. Efficacy of glecaprevir and pibrentasvir in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection with treatment failure after NS5A inhibitor plus sofosbuvir therapy. *Gastroenterology* 2019; 157: 1506–1517.



# GASTRONEWS

Tekintse meg legfrissebb szakmai anyagainkat!

[www.gastronews.olo.hu](http://www.gastronews.olo.hu)