

# PROTOKOLL A KRÓNIKUS VÍRUSHEPATITISEK ANTIVIRÁLIS KEZELÉSÉRE

## 1. HÁTTÉR

Az alábbi kezelési útmutatót a Gasztroenterológiai és Infektológiai Szakmai Kollégiumok által megbízott szakmai bizottság (aláírók) a krónikus vírushepatitis kezelésére az OEP által nevesített gasztroenterológusok és infektológusok részére állította össze és aktualizálta. A diagnosztikával kapcsolatos ajánlásokat az Orvosi Laboratóriumi Vizsgálatok Szakmai Kollégiuma is véleményezte. Az ajánlás felújított verziója a legújabb nemzetközi guide-line-ok alapján, a bizonyítékokon alapuló orvoslás tapasztalatai és a költség – haszonszámítások, valamint a kezelésben gyakorlatot szerzett kollégák javaslatainak figyelembevételével készült, a 2008. szeptember 12-én, a hepatitis centrumok vezetői és a terápiai bizottság tagjai részvételével tartott kerekasztal megbeszélés alapján. Az ajánlásban leírtak nem helyettesítik az OGYI által elfogadott alkalmazási előiratokban foglaltakat!

Ez az ajánlás az érintett Szakmai Kollégiumok által történő jóváhagyást és aláírást követően, az Egészségügyi Közlönyben történő megjelenés után válik hivatalos protokollá, és akkor lép érvénybe (addig szakmai ajánlásnak tekinthető).

## 2. KRÓNIKUS B HEPATITIS

### 2.1.1. A kezelés feltételei

- HBsAg és HBV-DNS pozitivitás (mennyiségi PCR, akkreditált víruslaborban, CE jelzésű teszttel). HBV-DNS vizsgálat csak a kezelési indikáció felállításához szükséges, a fertőzőképességet a HBeAg pozitivitás igazolja.
- Hat hónapon belül 3 alkalommal emelkedett GPT érték, és/vagy szövettanilag igazolt krónikus hepatitis, hisztológiai aktivitással. (Konzekvensen emelkedett GPT és nagyobb, mint 20 000 IU/ml feletti értékű HBV-DNS titer esetén a májbiopsiától el lehet tekinteni.)
- Kontraindikáció hiánya.
- Differenciáldiagnosztika: HBeAg, anti-HBe; HDAg, anti-HD-IgM, totál anti-HD; anti-HCV. (Ezek eredménye a kezelési tervet befolyásolhatja.)
- A kezelést eldöntő vizsgálatok:
  - HBV-DNS mennyiségi PCR,
  - HBeAg, anti HDV IgM vagy HDV Ag.
  - Májbiopsia: szövettanilag igazolt krónikus hepatitis.
  - Hisztológiai aktivitási index, és/vagy fibroscan vizsgálat.
  - Cirrhosis bármely stádiuma: HBV-DNS pozitivitás esetén a vírus titertől és a GPT –től függetlenül kezelendő.
  - Immunsupprimált, szervtranszplantált beteg: HBsAg pozitivitás esetén a vírus titertől és a GPT –től függetlenül kezelendő.
  - Biológiai terápia előtt és csontvelő transzplantált betegben, ha a beteg antiHBc pozitív, akkor HBV DNS javasolt, és pozitív lelet esetén kezelendő.
  - Cirrhosis Child A stádiuma: HDV Ag vagy anti-HDV IgM pozitivitás esetén a GPT-től függetlenül HBV-DNS negativitás esetén is IFN-nal kezelendő.
    - Megjegyzés: anti-HDV IgM pozitivitás HBV-DNS negativitás esetén is a kezelés indikációja!

### 2.1.2. A kezelést meghatározó eredmények:

- HBeAg pozitív, HBV-DNS 20.000 IU/ml ( $2 \times 10^4$  IU/ml = **10<sup>5</sup> copies/ml**) felett, GPT emelkedett, vagy
- HBeAg negatív, HBV-DNS 2.000 IU/ml ( $2 \times 10^3$  IU/ml) felett, GPT emelkedett
  - ha a GPT norm: májbiopsia. HAI >0 vagy fibroscan,
  - ha a HBV-DNS fenténél alacsonyabb, de GPT emelkedett: májbiopsia, HAI>0 vagy fibroscan,
  - ha a HBV-DNS fenténél alacsonyabb és a GPT norm.: nem kezelendő, obszerválandó.

## 2.2. Kezelési lehetőségek

A kezelés megkezdése előtt a beteget tájékoztatni kell és a betegről a tájékoztatásról írásos, aláírt, beleegyező nyilatkozat szükséges.

A választható gyógyszerek rendelésének egyes szempontjait és a kontraindikációkat a 4. pont ismerteti (további részletek az alkalmazási előiratokban!). A kezelés előtt vagy alatt hepatitis A ellen vakcináció javasolt.

### 2.2.1. Pegilált interferonok

- Első választás a pegilált interferon (ellenjavallatainak hiánya esetén). Adagja heti  $1 \times 180$  mcg peginterferon alfa-2a. A 2.2.2. és 2.2.3. pontoknál részletezett kezelés is választható, az adott pont szerinti esetekben.
- A kezelés időtartama 1 év.
- Anti-HD-IgM pozitív esetekben a kezelés időtartama másfél év.
- A kezelés befejezése után, és 24 héttel később HBV-DNS mennyiségi PCR, HBsAg, HBeAg/anti HBe, GPT vizsgálat javasolt.
- Beszűkült veseműködés esetén a peginterferon alfa-2a adagja heti  $135 \mu\text{g}$ .
- Lásd még 4.1 pont!

### 2.2.2. Standard interferonok

- Alternatíva, 18 év alatti életkor, alacsony fvs és/vagy thrombocyta szám, anamnézisben cytopenia esetén: hetente  $3 \times 5\text{-}6 \text{ ME/m}^2$  (9-10 ME) standard interferon alfa-2a vagy alfa-2b.
- Egyebekben, mint 2.2.1. pont.

### 2.2.3. Nukleoz(t)id Analógok

A terápia célja a B vírus szaporodás gátlása, a vírus nukleinsav szint alacsonyan tartása.

*Választhatók az alábbi esetekben:*

- 12 hónapos interferon kezelésre nem reagáló beteg.
- Interferon kezelésre reagáló, de relapsust mutató beteg
- HBeAg negatív, de HBV-DNS pozitív, anti-HBc-IgM negatív krónikus hepatitis (pre-core mutáns).
- Biológiai terápia előtt és csontvelő transzplantált betegben, ha a beteg antiHBc pozitív, akkor HBV DNS javasolt, és pozitív lelet esetén kezelendő.
- Önállóan első szerként vagy gyógyszer-rezisztencia kialakulásakor második készítményként, utóbbi esetben kombinációban is.
- Szervtranszplantált HBV-DNS pozitív beteg.
- HBV-fertőzött transzplantált beteg profilaktikus kezelése
- Immunszuppresszív vagy kemoterápiában részesülő HBsAg pozitív beteg.
- HBV okozta cirrhosis bármely stádiuma.
- Interferon bármely okból ellenjavallt.
- Anti-HDV IgM negatív
- Lásd még 4.2 pont.

*Diagnosztika:*

A kezelés során félévenként, valamint a kezelés alatt jelentkező GPT emelkedés esetén HBV-DNS vizsgálat (real-time mennyiségi PCR) ajánlott.

Viraemia újbóli megjelenése vagy a titer 1 log emelkedése és/vagy jelentős GPT emelkedés gyógyszer-rezisztens mutációra utal. Mutáns megjelenésekor gyógyszer-váltás indokolt.

#### 2.2.3.1. Lamivudin

*Kezelési mód:*

- HBe-Ag pozitív és negatív krónikus B hepatitis: napi  $1 \times 100$  mg
- Beszűkült veseműködés esetén a GFR-től függően dóziscsökkentés javasolt.
- Lamivudin rezisztencia kialakulásakor a mutáció alapján hatékony másik nukleoz(t)id készítményre (adefovir dipivoxil hozzáadása, vagy entecavir, tenofovir önmagában) váltás szükséges.

*Kezelés tartama:*

- HBeAg pozitív esetben az anti-HBe szerokonverzió után minimum 6 hónapig.
- HBe-Ag negatív esetben a HBsAg/HBV DNS eltűnése, illetve az anti-HBs megjelenése után minimum 6 hónapig.
- Egyéb indikáció esetén (HBV-cirrhosis, májtranszplantáció előtt és után, immun-kompromittált beteg krónikus B-hepatitise, illetve HBV aktív replikáció) a kezelés a beteg élete végéig, vagy a kezelés indikációjaként szolgáló állapot megszűnését követően legalább 6 hónapig folytatandó. *A kezelés felfüggesztése esetén életveszélyes relapsus, fulmináns májelégtelenség léphet fel!*

#### **2.2.3.2. Adefovir dipivoxil**

- Kezelési mód: 1×10 mg naponta
- Nukleozid naiv betegnek eü. 100% pont módosítást igényel!
- Beszűkült vesefunkciók esetén a dózis a gyógyszer alkalmazási előiratában megadott séma szerint csökkentendő. Egyebekben ugyanúgy, mint 2.2.3.1. kezelés esetén.

#### **2.2.3.3. Entecavir**

*Kezelési mód:*

- Nukleozid naiv betegnek 1×0,5 mg naponta. (eü. 100% pont módosítást igényel!)
- Lamivudin rezisztens vírus: napi 1×1,0 mg
- Beszűkült vesefunkciók esetén dózisa a gyógyszer alkalmazási előiratában megadott séma szerint csökkentendő. Egyebekben ugyanúgy, mint 2.2.3.1. kezelés esetén.

#### **2.2.3.4. Tenofovir**

- Napi adagja 1×245 mg.
- Rezisztens vírus esetén adható.

#### **2.2.4. A kezelés befejezése**

- A kezelés végén vércép, májfunkciók, HBV-DNS, HBeAg, anti-HBe vizsgálat, 6 hónappal később ezek mellett HBsAg vizsgálat szükséges.

## **3. KRÓNIKUS C HEPATITIS**

### **3.1. A diagnózis és a kezelés indikációja**

- Érzékeny módszerrel (real time RT-PCR) HCV-RNS pozitívitas és vírus genotípus meghatározás OEP által akkreditált víruslaborban, CE jelzésű teszttel. (A beteg molekuláris diagnosztikai vizsgálata – az értékelhetőség és a követés érdekében – a kezelés egész időtartama alatt azonos módszerrel és azonos laboratóriumban végzendők.) Amennyiben a beteg kezelése várhatóan szükséges és lehetséges (anti-HCV pozitívitas, emelkedett GPT érték, nincs kontraindikáció), úgy csak mennyiségi HCV-RNS vizsgálat történjen a kezelés megkezdése előtt. Mennyiségi HCV-RNS vizsgálat a HCV 1 és 4 genotípusok esetén a kezelés megkezdése előtt mindenképpen szükséges.
- Hat hónapon belül 3 alkalommal emelkedett GPT (ALT) érték és/vagy szövettanilag, vagy más módon igazolt krónikus hepatitis (aktivitás és/vagy fibrosis). A májbiopsiát kiválthatja non-invazív fibrosis score vagy fibroscan vizsgálat. HCV-RNS pozitívitas esetén konzekvensen emelkedett GPT (ALT) és/vagy HCV 2/3 genotípusok esetén mellőzhető a májbiopsia.
- Jelentős szövettani aktivitás és/vagy fibrosis normál GPT (ALT) esetén is indokolja a kezelést, amennyiben annak egyéb feltételei adottak.
- Klinikailag manifest akut C hepatitis (icterus) vagy ismert dátumú expozíció esetén, a 4-6. héten HCV-RNS vizsgálat végzendő; ha pozitív: a 8-12. héten a HCV-RNS vizsgálat megismétlendő; pozitívitas esetén 6 hónapos pegilált interferon monoterápia javasolt.
- Három éves kor felett igen indokolt esetben gyermekgyógyász és hepatológus konzílium alapján javasolható interferon (és ribavirin) kezelés.
- Kontraindikáció hiánya.
- Megjegyzés: Olyan anti-HCV pozitív betegnél, akinél antivirális kezelés biztosan nem végezhető (pl. kontraindikált, vagy a kezelést a beteg nem vállalja), HCV-RNS vizsgálat végzése indokolatlan.

## 3.2. Kezelési lehetőségek

- A választható gyógyszerek rendelésének egyes szempontjait és a kontraindikációkat a 4. pont ismerteti (további részletek az alkalmazási előiratokban!).
- A legjobb eredmények krónikus C hepatitis kezelésében peginterferon + ribavirin kombinációval érhetők el, de a 3.2.2., a 3.2.3., és a 3.2.4. pontoknál részletezett esetekben az ott megjelölt kezelések is választhatók.
- A kezelés előtt vagy alatt hepatitis A és hepatitis B ellen vakcináció javasolt.

### 3.2.1. Peginterferon + ribavirin

- Teljes kezdő dózis: Hetente  $1 \times 1,5$  mcg/ttkg peginterferon-alfa-2b vagy hetente  $1 \times 180$  mcg peginterferon-alfa-2a + napi 600 – 1400 mg ( $\geq 13,0$  mg/ttkg) ribavirin. A kezelés időtartama függ a genotípustól és a kezelésre adott választól, lásd a „Kezelési algoritmus” diagrammot.
- A ribavirinnel kombinált, alacsonyabb kezdődózisú pegilált interferonnal (pl. heti  $1 \times 1,0$  mcg/ttkg peginterferon-alfa-2b) végzett kezelés is hatékonynak bizonyult. Ilyen csökkentett kezdődózissal, igen nagy körülményekkel végzett kezelés lehet indokolt pl. igazoltan májcirrhosisos (csak Child A stádium!) betegeknel, kifejezett thrombopenia vagy leukopenia esetén. A kockázat/várható haszon gondos elemzése szükséges ilyen betegeknel a kezelés megkezdése előtt.
- A két, több szempontból különböző pegilált interferon készítmény egymással történő helyettesíthetőséggel kapcsolatban nem állnak rendelkezésre adatok.

### 3.2.2. Standard interferon + ribavirin

- Kifejezett thrombopenia vagy leukopenia hajlam esetén végezhető, heti  $3 \times 3-6$  ME standard interferon + fenti dózisú ribavirin.

### 3.2.3. Interferon monoterápia

- Ribavirin ellenjavallata esetén a fenti dózisú peginterferon, vagy standard interferon monoterápia javasolható.

### 3.2.4. Természetes interferon

- A STOP szabály alkalmazása során az interferon/peginterferon kezelésből kiesett betegek kezelése végezhető liofilizált természetes human leukocytá interferonnal, az eredetileg tervezett időtartamig. Dózis: heti  $3 \times 3$  ME. Ribavirin együttes adása nem lehetséges. A kezelés *a biokémiai remisszió fenntartása érdekében, vagy* relapsus esetén - engedélyezést követően – *egy éven túl is folytatható, illetve* ismételhető.
- Extrahepatikus manifesztáció (pl. cryoglobulinaemias vasculitis) esetén, ha a GPT érték és a szövettan alapján májérintettség nem bizonyítható, egy éves természetes interferon kezelés javasolt.
- (Indokolt esetben további kezelés kérvényezhető.)

## 3.3. Kezelési algoritmus, STOP szabály (l. folyamatábra)

- HCV 2-es és 3-as genotípus: a kezelés tartama általában 6 hónap. Amennyiben a kezelés megkezdését megelőzően végzett vizsgálat alacsony kiinduló vírustitert igazolt (LVL: HCV-RNS  $\leq 800\,000$  IU/ml), a kezelés 4. és 16. hetét követően kvalitatív HCV-RNS vizsgálat végezhető. Amennyiben HCV-RNS ezekben az időpontokban real-time PCR módszerrel sem mutatható ki, a kezelés 16 hétre lerövidíthető.
- HCV1-es és 4-es genotípus: a kezelés tartama reagáló beteg esetén általában egy év, az alábbi lehetőségeket mérlegelve:
  - Alacsony kiinduló HCV-RNS titer ( $\leq 400.000$  IU/ml), valamint ún. „rapid virológiai válasz esetén (RVR: 4 hét után real-time PCR módszerrel a HCV-RNS nem mutatható ki, a kezelés 6 hónap után befejezendő, rekurrencia esetén ismételt kezelés mérlegelhető.
  - Olyan HCV 1-es vagy 4-es genotípusú betegnél, akinél rövidített, 24 hetes kezelés lehetősége nem merül fel, csak a kezelés 12. hetében szükséges HCV-RNS vizsgálat:
  - Magas kiinduló HCV-RNS titer ( $>400.000$  IU/ml), és/vagy a 4. hét után is detektálható HCV-RNS esetén a kezelés további 8 hétig folytatandó, majd a további kezelés a 12. hetet követő mennyiségi HCV-RNS vizsgálat eredményétől függ:
    - ▶ Ha 12 hét kezelés után a HCV-RNS titer csökkenése kisebb, mint 2 log, és a GPT sem normalizálódott, a beteg nem-reagáló (NR), a kezelés a 12. heti PCR-lelet kézhezvételekor befejezendő (STOP szabály-1).

- ▶ Ha 12 hét kezelés után real-time PCR módszerrel HCV-RNS nem mutatható ki (cEVR), a kezelés további 36 hétig, összesen 1 évig végzendő.
- ▶ Minden egyéb esetben a kezelés még 3 hónapig folytatandó, majd a további kezelés a 24. héten végzett RNS vizsgálat eredményétől függ:
  - ◀ Ha a 24. heti PCR negatív, a kezelés további 12 hónapig (összesen másfél évig) folytatható (lassú reagáló).
  - ◀ Ha a 24. heti PCR pozitív, a beteg nem-reagáló (NR), a kezelés befejezendő (*STOP szabály-2*).
- A STOP szabály hatálya alá eső, nem reagáló beteg számára csak a korábbinál igazoltan hatékonyabb gyógyszeres kezelés, vagy természetes interferon rendelhető. (*kivéve 3.4.4.2. pont – lásd ott!*)
- A tartós vírusválasz (SVR) megítélésére a kezelés alatt HCV-RNS negatívvá vált betegeknél a kezelés befejezése után 6 hónappal HCV-RNS vizsgálat szükséges. A tartós vírusválaszt mutató betegeknél a HCV-RNS későbbi követése nem szükséges, relapsus gyanúja esetén (emelkedett GPT) lehet indokolt újabb HCV-RNS vizsgálat.
- A kezelést befejező betegeket a hematológiai paraméterek rendeződéséig havonta javasolt kontrollálni (vérkép), majd a kezelőorvos megítélése szerinti gyakorisággal (pl. cirrhosis esetén évente hasi ultrahang és AFP vizsgálat).
- Sikertelen kezelés után 1-6 havonta májenzimek, vérkép vizsgálata indokolt, évente hasi ultrahang, fibroscan és/vagy aktivitási index, valamint AFP vizsgálat javasolható. Vírusszám meghatározás csak esetleges ismételt kezelés előtt közvetlenül szükséges.

### 3.4. Speciális betegcsoportok

#### 3.4.1. Vesebetegek

- A kezelési mód megválasztása a szérum kreatinin szinttől és/vagy a kreatinin clearance-től függ.
- PegIntron + Rebetol 200 µmol/l feletti kreatinin és/vagy 50 ml/perc alatti kreatinin clearance esetén *ellenjavallt*. Pegintron monoterápia végezető beszűkült vesefunkció esetén (15-50 ml/perc creatinin clearance) az alkalmazási előiratban rögzített dóziscsökkentéssel.
- Pegasys+Copegus kombinált kezelés dóziscsökkentéssel beszűkült vesefunkciók esetén is alkalmazható megfelelő monitorozással.
- Hemodialysált betegek esetén peginterferon alfa-2a javasolt, 135 µg/hét dózisban, nagy körültekintéssel másnaponta 200 mg Copegus adása mérlegelhető.
- A kezelés időtartamát a nem vesebetegekre vonatkozó szabályok határozzák meg.

#### 3.4.2. Extrahepatikus manifesztáció (pl. cryoglobulinaemias vasculitis)

- Amennyiben májérintettség bizonyítható, akkor a kezelés megfelel az előzőekben leírtaknak.
- Ha a GPT érték és a szövettan alapján májérintettség nem bizonyítható, egy éves interferon kezelés végzhető. Természetes interferon adása javasolt, indokolt esetben meghosszabbított kezelés kérvényezhető.
- Interferon alapú kezelésre nem reagáló, súlyos cryoglobulinaemia eseteiben (membranoproliferatív glomerulonephritis, súlyos vasculitis) vagy interferon kontraindikációja esetén, haematológiai konszultáció és rituximab kezelés jön szóba.

#### 3.4.3. Gyermekek

- Az interferon alfa ill. peginterferon alfa készítmények felnőttek számára kerültek törzskönyvezésre – az ellenjavallatok között a 3 év alatti életkor szerepel; a 3 és 18 év közötti betegeknél végzett kezeléssel korlátozottan állnak rendelkezésre adatok.
- Három éves kor felett indokolt esetben gyermekgyógyász és hepatológus együttes javaslata alapján egy éves kombinált interferon alfa 2b és ribavirin kezelés javasolható. A pegilált interferonnal történő kezelés az indikáción túli gyógyszerrendelés szabályai szerint lehetségessé válhat. Dozírozás az alkalmazási előirat szerint.

#### 3.4.4. Ismételt kezelés

##### 3.4.4.1. Rekurrens C hepatitis újkezelése

- Előzőleg már interferon monoterápiában, vagy standard interferon + ribavirin kezelésben részesült, reagáló, de visszaeső betegeknél a peginterferon + ribavirin kezeléstől eredmény várható, ezért – amennyiben az indikáció továbbra is fennáll, és nincsen kontraindikáció – az előzőekben ismertetettek szerinti kombinált kezelés javasolt.

- Peginterferon + ribavirin kezelést követő relapsus esetén a beteg újratekolése a kezelés hatékonyságát ismerten csökkentő tényezők (pl. obesitas, vas túlterhelés, alkoholfogyasztás, depressio, stb.) rendezése után hatékony kezelési sémával (teljes dózisú pegilált interferon, maximálisan tolerálható dózisú ribavirin) végezhető és a kezelés időtartamának 72 hétre történő meghosszabbítása mérlegelhető. .
- Az ismételten kezelt betegeknek a STOP szabály alkalmazandó, amennyiben a 12. heti HCV PCR nem negatív!

#### 3.4.4.2. Nem reagáló betegek újratekolése

- Előzőleg már interferon monoterápiában, vagy standard interferon + ribavirin kezelésben részesült, nem reagáló betegeknek a peginterferon + ribavirin kezeléstől várható csak eredmény. Három hónapig emelt dózisú pegilált interferonnal végzett indukációs kezelés (off-label alkalmazás), és 72 hétre meghosszabbított kezelés előnyösebbnek mutatkozott az első kezeléskor javasolt kezelési módnál
- Az individualizált kezelés elvének megfelelően a korábbi Peginterferon + ribavirin kezelés során a STOP szabály hatálya alá eső betegek esetében, vagy ha a beteg a kezelés ellenére sem vált vírusmentessé, a kezelőorvos egyéni mérlegelés alapján a kezelés megismétlése mellett dönthet
  - Ha az első kezelés nem a jelenleg elfogadott séma szerint történt (pl. alacsony ribavirin dózis, nem kellő ideig végzett kezelés)
  - vagy ha az előző kezelés során a kezelés nem kellő effektusát a tervezettnél alacsonyabb bevitt gyógyszerdózis (dóziscsökkentés, gyógyszerkihagyás) magyarázta, és ez olyan ok következménye volt, melynek ismétlődésére reálisan nem kell számítani (pl. interkurrens betegség), vagy amelynek kivédésére, megelőzésére az újabb kezelés során reális lehetőség van (pl. lehetőség van az anaemia erythropoietin kezelésére); ezekben az esetekben is, a beteg újratekolására a kezelés hatékonyságát ismerten csökkentő tényezők (pl. obesitas, vas túlterhelés, alkohol fogyasztás, depressio, stb.) rendezése után,
  - hatékony kezelési sémával (teljes dózisú pegilált interferon, maximálisan tolerálható dózisú ribavirin) végezhető, és javasolt a kezelés időtartamának meghosszabbítása 72 hétre, ha megfelelő adherencia várható
- Az ismételten kezelt betegeknek a STOP szabály alkalmazandó, amennyiben a 12. heti HCV PCR nem negatív!

#### 3.4.5. Akut C hepatitis

- Akut C hepatitis, vagy ismert dátumú expozíció esetén a 3. hónapban is fennálló HCV-RNS pozitivitás esetén 6 hónapos peginterferon monoterápia végezhető, ha az indikáció egyéb feltételei is adottak.

#### 3.4.6. HIV és HCV coinfectio

- Heti 1× adott teljes dózisú peginterferon és napi 800 mg ribavirin javasolt 1 évig, genotípustól függetlenül. Aktív retrovirális kezelés ill. <200/μl CD4 sejttség esetén fokozott ellenőrzés indokolt a tejsav acidosis ill. a cytopenia lehetősége miatt.

## 4. A KEZELÉS SORÁN HASZNÁLHATÓ GYÓGYSZEREK RENDELÉSÉNEK SZEMPONTJAI

(további részletek az alkalmazási előiratokban!)

- Bármely kezelés feltétele az indikáció fennállása (l. kórképek)!
- Kontraindikáció esetén az adott kezelés nem kezdhető el, a zajló kezelés felfüggesztendő!
- A kezelés megkezdése előtt a beteget tájékoztatni kell a betegség és a terápia részleteiről. A tájékoztatás tudomásulvételéről és a kezelés vállalásáról a beteg-től aláírt nyilatkozat szükséges!

### 4.1. Interferon/Peginterferon

#### 4.1.1. A készítmény rendelésének feltételei:

- A teljes interferon/peginterferon dózissal történő kezelés megkezdésének feltétele az 1,5 G/l absolut neutrophil granulocytaszám és a 75 G/l feletti thrombocytaszám. A kezelés és a választott kezdő dózis egyéni mérlegelése szükséges 0,75-1,5 G/l absolut neutrophil granulocytaszám és 50-75 G/l thrombocytaszám között.
- Az interferon dózis kihagyása szükséges, ha az abszolút neutrophil granulocytaszám 0,5 G/l alatti, vagy a thrombocytaszám 25 G/l alatti.
- Beszűkült veseműködés esetén a kezelési mód megválasztása a plazma kreatinin szinttől és/vagy a kreatinin clearance értékétől függ.

- Pegasys: A vesebetegség végső fázisában lévő betegeknek 135 mikrogramm kezdő dózist kell adni.
- Pegintron: Peginterferon alpha 2b + ribavirin kombinált kezelés 50 ml/perc alatti kreatinin clearance esetén nem végezhető. 15-50 ml/perc közötti kreatinin clearance esetén peginterferon-alfa-2b monoterápia az alkalmazási előíratban előírt dóziscsökkentéssel végezhető.
- Gyermekkorban, 3 év felett, egy éves standard interferon és ribavirin kezelés adható egy évig.
- 65 év felett egyedi elbírálás szükséges

#### 4.1.2. Kontraindikációk

- Dekompenzált májcirrhosis (Child B és C).
- Aktív autoimmun betegség (1:300 feletti ANA, anti-DNA, SMA, AMA pozitivitás)
- Cytopenia: 0,5 G/l alatti absolut neutrophyl granulocytaszám, 25 G/l alatti thrombocytaszám a kezelés során.
- Kezeletlen hyperthyreosis.
- Labilis, nehezen kontrollálható diabetes mellitus.
- Cardiorespiratoricus elégtelenség
- Kezeletlen pszichiátriai betegségek: major depresszió, súlyos szorongásos zavarok, pszichotikus állapot.
  - Az interferon kezelés megkezdése előtt a pozitív addiktológiai anamnézisű betegeknél a manifest pszichiátriai zavar (különös tekintettel a depresszióra és a szorongásos kórképekre) kizárása szükséges.
- Neurológiai betegségek: konvulzióhajlam, cerebrovascularis betegség (neurológiai konsilium javasolt).
- Addiktológiai betegség: manifest fennálló drog- vagy alkohol dependencia.
  - Intravénás szerhasználatra vonatkozóan pozitív addiktológiai anamnézisű betegeknél az interferon kezelés 3 hónapos – legalább két negatív drogtesztel igazolt – absztinencia után kezdhető meg. Az addiktológus által rendelt fenntartó suboxone vagy methadon kezelés nem minősül kontraindikációnak.
  - Az interferon kezelés megkezdését követően észlelt – pozitív drogtesztel igazolt – intravénás kábítószerhasználat esetén az interferon-kezelés felfüggesztendő. A kezelés az előző pontban leírt feltételek teljesülése esetén folytatható.
- Terhesség, lactatio.
- Interferon allergia.
- Együttműködés (compliance) hiánya.
  - A pozitív addiktológiai anamnézisű betegeknél a kezeléshez szükséges compliance felmérésére 3 hónapos (addiktológiai vagy hepatológiai) előgondozás, illetve a compliance-t kedvezőtlenül befolyásoló súlyos személyiségzavar szűrése javasolt.
- Gyermekkorban 3 év felett egyedi elbírálás
- 65 év felett egyedi elbírálás
- A beteg a kezelésbe nem egyezik bele.

#### 4.1.3. Betegkövetés

- Havonta vérkép, vércukor, szérum bilirubin, májenzimek, KN, kreatinin. A vérkép vizsgálata az injekció beadása után 5-7 nappal történjen.
- Fogamzóképes korú nőknél a kezelés előtt, és a kezelés ideje alatt, majd az azt követő hat hónapban havonta terhességi próba végzendő, illetve menstruációs zavarok esetén soron kívül. A kezelés alatt és utána fél évig mindkét nemnél adekvát fogamzásgátló rendszabályok betartása szükséges.
- Három havonta TSH, sz.e. pajzsmirigyhormon szint.
- Javasolt a kezelés megkezdése előtt, és a 8-12. héten, illetve ilyen irányú panaszok megjelenése esetén a szorongásos- és a hangulatzavarok szűrése, ilyen tünetek esetén megfelelő szorongásoldó, illetve antidepresszáns kezelés beállítása, amelyhez pszichiáter segítsége vehető igénybe. Veszélyeztető állapot szintjét elérő tünetek (leggyakrabban suicid készletés) megjelenése esetén a kezelés felfüggesztése, és sürgős pszichiátriai konzílium szükséges.

#### 4.1.4. Hematológiai szempontok

- Az interferon kihagyása szükséges, ha az absolut neutrophyl granulocytaszám 0,5 G/l alatti, vagy a thrombocytaszám 25 G/l alatti
- A 0,75 G/l alatti neutrofil granulocytaszám és/vagy 50 G/l alatti thrombocytaszám esetén az interferon dózisa csökkentendő

- Ha a kezelhetőség feltételei visszaálltak, a kezelés csökkentett dózissal folytatható. (Egyes esetekben a kiinduló dózissra történő visszatérés is lehetségessé válhat.)
- Súlyos cytopenia esetén a hematológiai paraméterek hetente ellenőrzendők
- Hematológus javaslatára a kezelés kiegészíthető erythropoetinnel vagy granulocytia colonia stimuláló faktorttal

## 4.2. Lamivudin

### 4.2.1. A készítmény rendelésének feltételei

- A napi 100 mg teljes dózissal történő kezelés feltétele legalább 50 ml/perc kreatinin clearance.
- Beszűkült vesefunkció esetén, kreatinin clearance-tól függően, heti 2-3×100 mg az alkalmazott dózis. Haemodialysis idején heti 1×100 mg adható.

### 4.2.2. Kontraindikációk

- Allergia a készítményre
- Lactatio

### 4.2.3. Betegkövetés

- Kéthavonta vérkép, szérumbilirubin, májenzimek, KN, kreatinin, húgysav. Dóziscsökkentés a vesefunkciós értékek szerint lehet szükséges
- A kezelés során félévenként HBV-DNS vizsgálat (mennyiségi PCR) ajánlott (2.2.3.)

## 4.3. Ribavirin

### 4.3.1. A készítmény rendelésének feltételei

- Krónikus vírushepatitis kezelésére csak interferonnal együtt alkalmazható
- 65 év felett egyedi elbírálás
- Fogamzóképes nőknél a ribavirin kezelés megkezdése előtt közvetlenül, és a kezelés során havonta terhességi tesztet kell végeztetni és csak ennek negatív eredménye esetén lehet a kezelést végezni!
- Rebetol: „Azok a betegek, akiknél a kreatinin clearance < 50 ml/perc, nem kezelhetők Rebetollal”.
- Copegus: „Nincs elegendő adat a ribavirin biztonságosságáról és hatásosságáról olyan betegeken akik szérumbilirubin szintje >2 mg/dl, vagy a kreatinin clearance-e <50 ml/min függetlenül attól, hogy dializálják-e vagy nem, ezért az ilyen betegek számára nem adható meg módosított adagolás. Ezen betegek esetében tehát a ribavirint csak nagyon indokolt esetben szabad alkalmazni.” A ribavirin szint monitorozása mellett igen alacsony dózisban (pl. másnaponta 200 mg) haemodializált betegknél Pegasys-sel kombinálva előnyös lehet.

### 4.3.2. Kontraindikációk

- A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység
- Anaemia, anaemiára hajlamosító betegségek (pl. thalassémia, sarlósejtes vérszegénység). Coronaria betegség, vagy cerebrovascularis betegség esetén 120 g/l Hgb érték alatt, ezek nélkül 100 g/l Hgb alatt kezelés nem kezdhető. Az interferon + ribavirin kezelés alatt kialakult 85 g/l alatti Hgb esetén a kezelés felfüggesztése szükséges
- Súlyos szívbetegség az előző 6 hónapban, beleértve az instabil vagy kezeletlen szívbetegséget
- Súlyos májbetegség
- Krónikus veseelégtelenség (kreatinin clearance <50 ml/perc, szérumbilirubin > 200 µmol/l) és/vagy művesekezelés esetén a Rebetol ellenjavallt.
- Terhesség, lactatio

### 4.3.3. Betegkövetés

- Az interferon kezelésnél leírt havonkénti követés + szérumbilirubin vizsgálat
- Ribavirin kezelés során, vagy azt követően fél éven belül kialakult terhesség esetén a beteget figyelmeztetni kell a ribavirin rendkívül erős teratogén hatására, terhesség megszakítást indokolt javasolni!

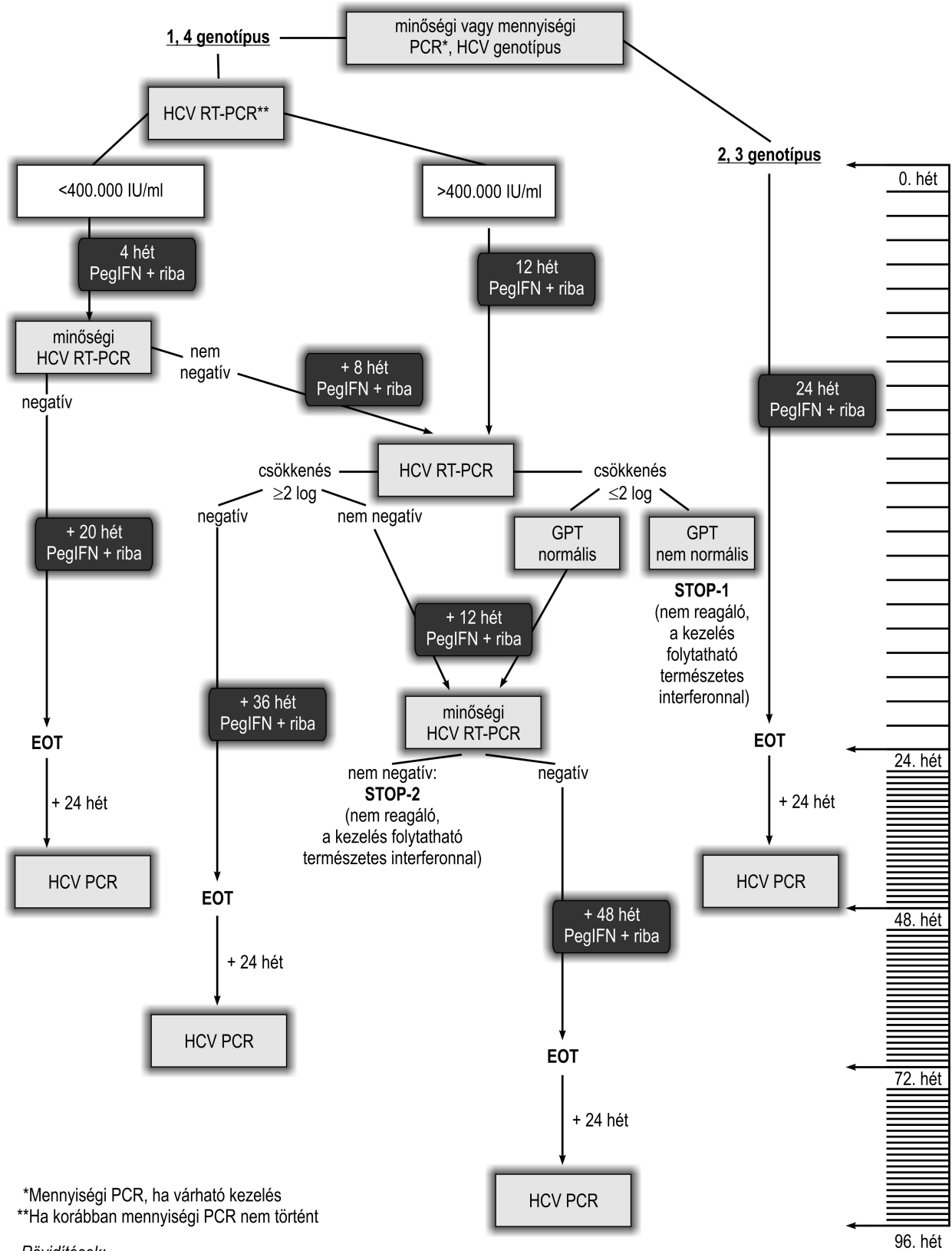


#### **4.3.4. Hematológiai szempontok**

- A ribavirin kihagyása szükséges 85 g/l Hgb érték alatt; coronaria-,vagy cerebrovascularis betegségben szenvedőknél 100 g/l Hgb érték alatt. Ha a kezelhetőség feltételei visszaálltak, a kezelés csökkentett dózissal újra megkísérelhető
- A ribavirin dózisének 200 mg-os csökkentése szükséges 100 g/l Hgb érték alatt; coronaria-, vagy cerebrovascularis betegségben szenvedőknél 120 g/l Hgb érték alatt. További Hgb csökkenés esetén újabb dóziscsökkentés, vagy kihagyás lehet szükséges
- Súlyos cytopenia esetén a hematológiai paraméterek hetente ellenőrzendők
- Hematológus javaslatára a kezelés kiegészíthető erythropoetinnel

**Összeállították:** *Dr. Gervain Judit, Dr. Horváth Gábor, Prof. Dr. Hunyady Béla, Dr. Makara Mihály, Prof. Dr. Pár Alajos, Prof. Dr. Szalay Ferenc, Prof. Dr. Tornai István, Dr. Telegdy László*

# KRÓNIKUS C HEPATITIS KEZELÉSI ALGORITMUSA



\*Mennyiségi PCR, ha várható kezelés  
 \*\*Ha korábban mennyiségi PCR nem történt

**Rövidítések:**  
 EOT: end of treatment = kezelés vége  
 RT-PCR: real-time polimeráz láncreakció  
 PegIFN: pegilált interferon

HCV: hepatitis C vírus  
 GPT: glutamát-piruvát transzamináz  
 riba: ribavirin