

# PROTOKOLL A KRÓNIKUS C HEPATITISEK 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. KEZELÉS

### 2.1. A diagnózis és a kezelés indikációja

- Érzékeny módszerrel (real time RT-PCR) HCV-RNS pozitivitás és vírus genotípus meghatározás OEP által akkreditált víruslaborban, CE jelzésű teszttel. (A beteg molekuláris diagnosztikai vizsgálatai – 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 pozitivitás, 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 pozitivitás 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; pozitivitás 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.

### 2.2. 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.

### 2.2.1. Peginterferon + ribavirin

- Teljes kezdődózis: 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 körültekintéssel végzett kezelés lehet indokolt pl. igazoltan májcirrhosisos (csak Child A stádium!) betegek-nél, kifejezett thrombopenia vagy leukopenia esetén. A kockázat/várható haszon gondos elemzése szükséges ilyen betegek-nél a kezelés megkezdése előtt.
- A két, több szempontból különböző pegilált interferon készítmény egymással történő helyettesíthetőségével kapcsolatban nem állnak rendelkezésre adatok.

### 2.2.2. Standard interferon + ribavirin

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

### 2.2.3. Interferon monoterápia

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

### 2.2.4. 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 ismételtethető.*
- Extrahepatikus manifesztáció (pl. cryoglobulinaemias vasculitis) esetén, ha a GPT érték és a szövettan alapján májérntettség nem bizonyítható, egy éves természetes interferon kezelés javasolt.
- (Indokolt esetben további kezelés kérve nyelhető.)

## 2.3. 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 beteg-nél, 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 korábnál 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. Víruszám meghatározás csak esetleges ismételt kezelés előtt közvetlenül szükséges.

## 2.4. Speciális betegcsoportok

### 2.4.1. 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.

### 2.4.2. 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 végezhető. Természetes interferon adása javasolt, indokolt esetben meghosszabbított kezelés kérvényezhető.

### 2.4.3. 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.

### 2.4.4. Ismételt kezelés

#### 2.4.4.1. Rekurrens C hepatitis újakezelése

- 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 újakezelése a kezelés hatékonyságát ismertén csökkentő tényezők (pl. obesitas, vas túlterhelés, alkoholfogyasztás, depressio, stb.) rendezése után hatékony kezelési sémával (teljes dózisu pegilált interferon, maximálisan tolerálható dózisu ribavirin) végezhető és a kezelés időtartamának 72 hétre történő meghosszabbítása mérlegelhető. .
- Az ismételten kezelt betegeknél a STOP szabály alkalmazandó, amennyiben a 12. heti HCV PCR nem negatív!

#### 2.4.4.2. Nem reagáló betegek újraelkezelése

- Előzőleg már interferon monoterápiában, vagy standard interferon + ribavirin kezelésben részesült, nem reagáló betegeknél a peginterferon + ribavirin kezeléstől várható csak eredmény. Három hónapig emelt dózisú pegilált interferonnal végzett indukciós 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 újraelkezelésére 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 betegeknél a STOP szabály alkalmazandó, amennyiben a 12. heti HCV PCR nem negatív!

#### 2.4.5. 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.

#### 2.4.6. 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 sejt szám esetén fokozott ellenőrzés indokolt a tejsav acidosis ill. a cytopenia lehetősége miatt.

## 3. REHABILITÁCIÓ

## 4. GONDOZÁS

## 5. IRODALOMJEGYZÉK

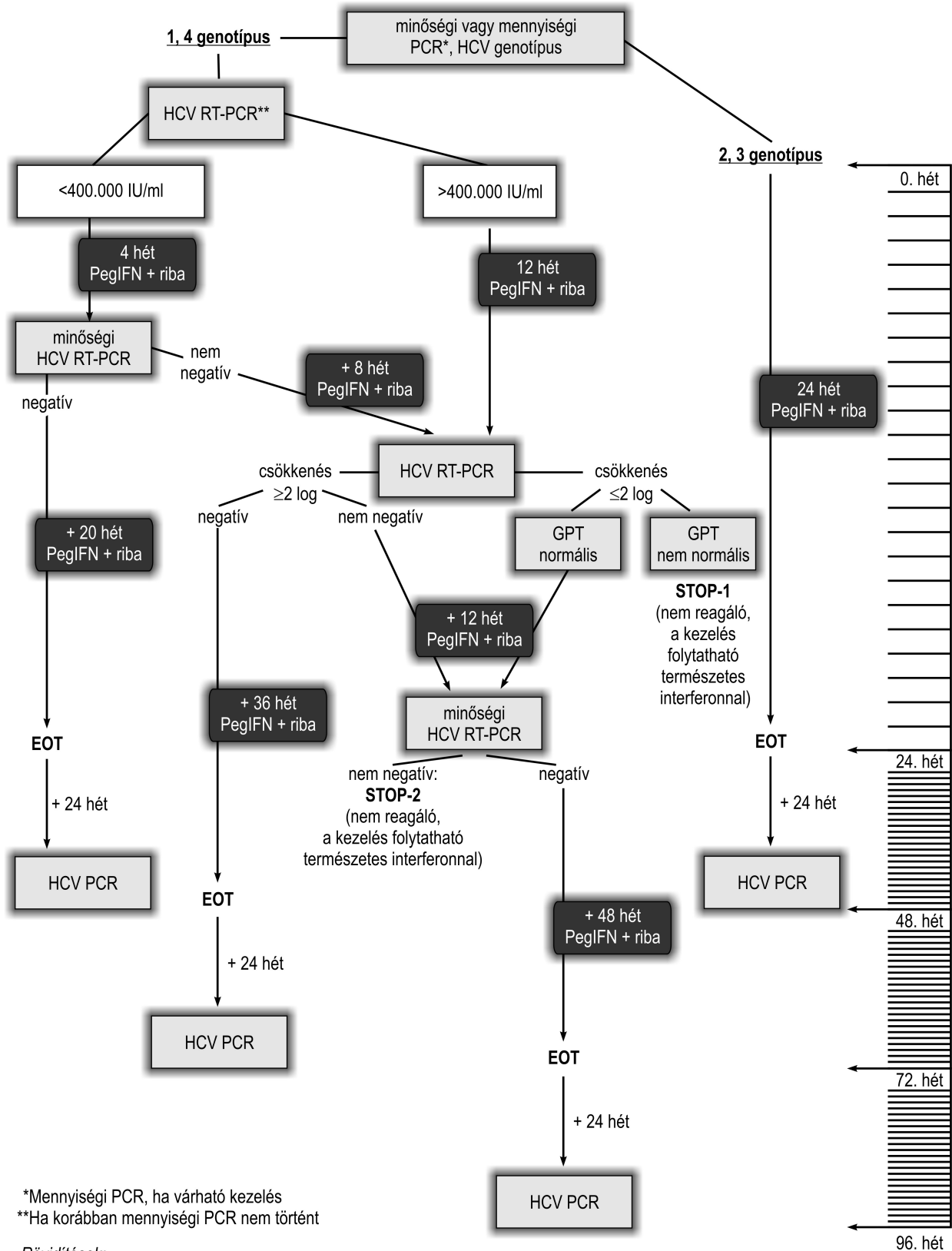
1. Sulkowski M, Lawitz E, Shiffman MI, Muir AJ, Galler G, McCone J et al. Final results of the IDEAL (Individualized Dosing Efficacy versus Flat dosing to Assess Optimal Pegylated Interferon Therapy) trial. *J. Hepatology* 2008; 48 (suppl.2): S370.
2. Chung RT, Sulkowski MS. New data on currently available HCV therapies and their impact on initial treatment strategies. *Postgrad. Istitute Med. Clinical Care Option. Hepatitis* 2008. 1-24.
3. Backus LI, Boothroyd DB, Phillips BR, Mole LA. Predictors of response of U.S. Veterans to treatment for the hepatitis C virus. *Hepatology* 2007; 27: 37-47.
4. Fried MW, Hadziyannis SJ, Shiffman M, Messinger D, Zeuzem S. Rapid virological response is a more important predictor of SVR than genotype in patients with chronic HCV infection. *J. Hepatol* 2008; 48 (suppl 2): S5.
5. Poynard T, Schiff E, Terg R, Moreno Otero R, Flamm S, Schmidt W, et al. Sustained viral response (SVR) is dependent on baseline characteristics in the retreatment of previous alfa interferon/ribavirin (I/R) nonresponders (NR): final results from The EPIC3 program. *J. Hepatology* 2008; 48 (suppl 2): S369.
6. Marcellin P, Freilich B, Andreone P, DiBisceglie A, Brandao CE, Reddy KR et al. Type of response to prior pegylated interferon alpha-2b (12KD)/RBV predicts subsequent response to retreatment with peginterferon alpha-2a (40KD)/RBV. *J. Hepatology* 2008; 48 (suppl 2): S301.

7. Ascione A, De Luca M, Tartaglione MT, Lampasi F, Galeota Lanza A, Piciotto FP et al: Peginterferon alpha-2a plus ribavirin versus peginterferon alpha-2b plus ribavirin in naïve patients with chronic hepatitis C virus infection: results of a prospective randomised trial. *J. Hepatology* 2008; 48 (suppl.2): S370.
8. Craxi, A, Piccinino F, Alberti A, Ascione A, Rizzetto M, Iannacone et al. Predictors of SVR in naïve HCV G1 patients in real life practice: The probe. *J. Hepatology* 2008; 48 (suppl 2): S290.
9. Jakobson IM, Brown Jr RS, Freilich B, Afdhal N, Kwo PY, Santoro J et al. Peginterferon alpha-2b and weight-based or flat dose ribavirin in chronic hepatitis B patients: a randomized trial. *Hepatology* 2007; 46: 971-981.
10. Shiffman ML, Salvatore J, Hubbard S, Price A, Sterling RK, Strawitz RT et al. Treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 with peginterferon, ribavirin and epoetin alpha. *Hepatology* 2007; 46: 371-379.
11. Jensen DM, Morgan TR, Marcellin P, Pockros JP, Reddy KR, Hadziyannis SJ et al. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alfa-2a (40 kD)/ ribavirin therapy *Hepatology* 2006; 4:, 954-960.
12. Berg T, von Wagner M, Nasser S, Sarazzin Ch, Heitges T, Gerlach T et al Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 vs 72 weeks of peginterferon alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology* 2006; 130: 1086-1097.
13. Zeuzem S, Buti M., Ferenci P, Sperl J, Horsmans Y, Cianciara J. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2a plus ribavirin in patients with hepatitis C infected with genotype 1 and low viremia *J. Hepatol.* 2006; 44:, 97-103.
14. Ferenci P, Fried, MW., Shiffman ML, Smith C, Marinou G, Goncalis FL, et al Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40 kD)/ ribavirin. *J. Hepatol* 2005; 43:, 425-433.
15. Davis, G. L., Wong, J. B., McHutchison, J. G. Manns MP, Harvey J, Albrecht J. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38, 645-652.
16. McHutchison, JG., Manns M., Patel K, Poynard T, Lindsay KL, Trepo C et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002; 123: 1061-69.

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

Érvényesség: 2009. dec 31.

# 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