

Hepatitis C-vírus-fertőzés: diagnosztika, antivirális terápia, kezelés utáni gondozás

Magyar konszenzusajánlás

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

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

²Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika, Pécs
Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, ³Transzplantációs és Sebészeti Klinika,
⁴II. Belgyógyászati Klinika, ⁵I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

⁶Szent György Egyetemi Oktató Kórház,

I. Belgyógyászat és Molekuláris Diagnosztikai Laboratórium, Székesfehérvár

⁷Szent János Kórház és Észak-budai Egyesített Kórházak, Hepatológiai Szakrendelés, Budapest

⁸MH Egészségügyi Központ Honvédkórház, I. Belgyógyászati Osztály, Budapest

⁹Egyesített Szent István és Szent László Kórház, Budapest

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

Magyarországon 70 000 egyén lehet fertőzött hepatitis C-vírussal, nagyobbik részük nem tud a fertőzöttségéről. A fertőzés időben történő felfedezése és meggyógyítása a beteg szempontjából a munkaképesség megőrzését, az életminőség javulását, a májzsugor és a májrák megelőzését, valamint a betegségmentes várható élettartam meghosszabbítását, míg a beteg környezete és a társadalom szempontjából a továbbfertőzés veszélyének megállítását, a későbbi súlyos májbetegségekből adódó egészségügyi ráfordításigény jelentős csökkenését eredményezi. A 2003 óta alkalmazott pegilált interferon+ribavirin kettős kezeléssel a hazánkban dominálón 1-es genotípussal fertőzött, korábban terápiában nem részesült betegek 40–45%-a, a korábban sikertelenül kezelték 5–21%-a gyógyítható meg. 2011-ben a korábbiaknál lényegesen hatékonyabb, két új, direkt antivirális hatású proteázgátló szer került forgalomba (*boceprevir* és *telaprevir*). A készítmények – az előrehaladott stádiumban lévő májbeteg számára – 2013 májusa óta hazánkban is finanszírozottá váltak. 2013 és 2015. február között újabb direkt ható antivirális szerek kerültek törzskönyvezésre. Ezek kombinációival rövidebb időtartamú (8–24 hetes), 90% feletti gyógyulási arányt biztosító interferonmentes kezelés válik lehetővé. A kezelés indikációja – az ellenjavallatok kizárása után – a vírusnukleinsav és a májbetegség kimutatása. Utóbbit a gyulladásoz aktivitás és/vagy a májfibrosis mértéke (stádium) határozza meg. A stádium meghatározására az invazív májbiopszia mellett a nem invazív elasztográfiás és validált biokémiai fibrosismetódusok alkalmazhatók. A kivizsgálás és a kezelés során fontos a virológiai vizsgálatok gyors és megbízható elvégzése. Hazánkban az Egészségügyi Alapból történő kezelés engedélyezéshez kötött. A szakmailag indokolt kezelés finanszírozási korlátok miatt csak a betegek egy részénél kerül engedélyezésre. A sorrend alapja az úgynevezett Prioritási Index. Ez a májbetegség stádiuma mellett figyelembe veszi a betegség aktivitását, progresszióját, a kezelés sikerességének várható esélyét és további meghatározott speciális szempontokat is. Az egyes betegcsoportokban használható készítményeket az egy beteg meggyógyításához szükséges átlagos kezelési költség alapján a finanszírozóval egyeztetett, időszakosan aktualizált finanszírozási algoritmus határozza meg. A lehetőségek határai között előnyt élveznek a nagy hatékonyságú és biztonságos interferonmentes, illetve a rövidebb időtartamú kezelések. Az interferonalapú terápiára alkalmatlan betegek interferonmentes kezelése külön keretből, külön Prioritási Index alapján történik, a szóba jövő gyógyszerek költséghatékonyságának figyelembevételével. Orv. Hetil., 2015, 156(9), 343–351.

Kulcsszavak: asunaprevir, boceprevir, daclatasvir, dasabuvir, direkt ható antivirális szer, genotípus, hepatitis C-vírus, interferon, ledipasvir, májrák, májszög, ombitasvir, paritaprevir, pegilált interferon, polimerázgátló, proteázgátló, ribavirin, ritonavir, simeprevir, sofosbuvir, telaprevir, vírushepatitis

Diagnosis, treatment, and follow-up of hepatitis C virus related liver disease

National consensus guideline in Hungary

Approximately 70,000 people are infected with hepatitis C virus in Hungary, and more than half of them are not aware of their infection. From the point of infected individuals early recognition and effective treatment of related liver injury may prevent consequent advanced liver diseases and complications (liver cirrhosis, liver failure and liver cancer) and can increase work productivity and life expectancy. Furthermore, these could prevent further spread of the virus as well as reduce substantially long term financial burden of related morbidity, as a socioeconomic aspect. Pegylated interferon + ribavirin dual therapy, which is available in Hungary since 2003, can clear the virus in 40–45% of previously not treated (naïve), and in 5–21% of previous treatment-failure patients. Addition of a direct acting first generation protease inhibitor drug (*boceprevir* or *telaprevir*) to the dual therapy increases the chance of sustained viral response to 63–75% and 59–66%, respectively. These two protease inhibitors are available and financed for a segment of Hungarian patients since May 2013. Between 2013 and February 2015, other direct acting antivirals and interferon-free combination therapies have been registered for the treatment of chronic hepatitis C with a potential efficacy over 90% and typically with a short duration of 8–12 weeks. Indication of therapy includes exclusion of contraindications to the drugs and demonstration of viral replication with consequent liver injury, i.e., inflammation and/or fibrosis in the liver. Non-invasive methods (elastography and biochemical methods) are accepted and preferred for staging liver damage (fibrosis). For initiation of treatment accurate and timely molecular biology tests are mandatory. Eligibility for treatment is a subject of individual central medical review. Due to budget limitations therapy is covered only for a proportion of patients by the National Health Insurance Fund. Priority is given to those with urgent need based on a Hungarian Priority Index system reflecting primarily the stage of liver disease, and considering also additional factors, i.e., activity and progression of liver disease, predictive factors of treatment and other special issues. Approved treatments are restricted to the most cost-effective combinations based on the cost per sustained viral response value in different patient categories with consensus between professional organizations, National Health Insurance Fund and patient organizations. More expensive therapies might be available upon co-financing by the patient or a third party. Interferon-free treatments and shorter therapy durations preferred as much as financially feasible. A separate budget is allocated to cover interferon-free treatments for the most-in-need interferon ineligible/intolerant patients, and for those who have no more interferon-based therapy option.

Keywords: asunaprevir, boceprevir, daclatasvir, dasabuvir, direct acting antiviral drug, genotype, hepatitis C virus, hepatocellular cancer, interferon, ledipasvir, liver cirrhosis, ombitasvir, paritaprevir, pegylated interferon, polymerase-inhibitor, protease-inhibitor, ribavirin, ritonavir, simeprevir, sofosbuvir, telaprevir, viral hepatitis

Hunyady, B., Gerlei, Zs., Gervain, J., Horváth, G., Lengyel, G., Pár, A., Rókus, L., Szalay, F., †Telegdy, L., Tornai, I., Werling, K., Makara, M. [Diagnosis, treatment, and follow-up of hepatitis C virus related liver disease. National consensus guideline in Hungary]. *Orv. Hetil.*, 2015, 156(9), 343–351.

(Beérkezett: 2014. december 19.; elfogadva: 2015. január 8.)

Rövidítések

ABT2D = ombitasvir/paritaprevir/ritonavir; ABT3D = ombitasvir/paritaprevir/ritonavir+dasabuvir; ALP = alkalikus foszfatáz; ALT (= GPT) = alanin-aminotranszferáz; anti-HCV = hepatitis C-vírus elleni antitest; AST (= SGOT) = aszpartát-aminotranszferáz; ASV = asunaprevir; BOC = boceprevir; cEVR = (complete early viral response) teljes korai vírusválasz; CHC = krónikus C-vírus hepatitis; DCV = daclatasvir; DL = (limit of detection) detekciós küszöbérték; EoTR = (end of treatment viral response) kezelés végi vírusválasz; eRVR = (extended rapid viral response) kiterjesztett rapid vírusválasz; EVR

= (early viral response) korai vírusválasz; G1-G7 = hepatitis C-vírus-genotípusok; GGT = gamma-glutamiltranszpeptidáz; HCC = hepatocellularis carcinoma; HCV = hepatitis C-vírus; HepReg = Hepatitis Regiszter adatbázis; IFN = interferon; LDV = ledipasvir; OEP = Országos Egészségbiztosítási Pénztár; Peg-IFN = pegilált interferon; PCR = polymerase chain reaction; PI = (protease-inhibitor) proteázgátló szer; RBV = ribavirin; RVR = (rapid viral response) rapid vírusválasz; SMV = simeprevir; SOF = sofosbuvir; SVR = (sustained viral response) tartós vírusválasz; TVR = telaprevir

Az ajánlás kiemelt pontjai

A1. HCV szempontjából magas kockázatúnak kell tekinteni, aki 1993 előtt vérátömlesztésben részesült, aki akár egyetlen alkalommal intravénás vagy felszippantható kábítószer használt, minden egészségügyi dolgozót, valamint bárkit, aki validált kockázatbecslő kérdőívvel magas kockázatúnak bizonyult.

A2. Valamennyi májbetegnél és a HCV-fertőzöttség szempontjából magas kockázatú személynél szűrővizsgálat végzése szükséges anti-HCV-antitest-vizsgálattal.

A3. Amennyiben az anti-HCV-vizsgálat eredménye kétes vagy pozitív, és a HCV-fertőzött beteg antivirális kezelése szükséges és lehetséges, és/vagy az aktív fertőzés igazolása epidemiológiai szempontból szükséges, HCV-RNS-vizsgálat végzése indokolt.

A4. Minden HCV-RNS-pozitív beteg kezelési lehetőségeit mérlegelni szükséges, beleértve a korábbi kezelésekre esetleg alkalmatlan, illetve azokra nem reagáló betegeket.

A5. Kimutatható HCV-RNS és biokémiai, szövettani vagy nem invazív módszerrel igazolható, HCV-hez köthető gyulladásos aktivitás és/vagy fibrosis esetén antivirális kezelés indokolt – amennyiben az nem ellenjavallt.

A6. A HCV-kezelés megkezdése előtt minden olyan betegnél, akinél a genotípus nem ismert, a vírus genotípusának meghatározása szükséges.

A7. A kezelések szakmai jóváhagyását és felügyeletét a szakmai szervezetek által delegált Hepatitis Terápiás Bizottság (továbbiakban: Bizottság) végzi. Összetételét, működését külön dokumentum szabályozza.

A8. Szakmai konszenzus alapján a kezelésre jogosult HCV-fertőzött betegek kezelésbe vonásának sorrendjét az úgynevezett Prioritási Index határozza meg. Ez a májfibrosis mértékén alapuló, a betegség aktivitását, progresszióját, a kezelés sikerességének várható esélyét és további meghatározott speciális szempontokat is figyelembe vevő numerikus érték.

A9. A gyógyszer-ártámogatási keret terhére végzett kezelések mind az első, mind az esetleg szükséges további kezelés(ek) esetében engedélyhez kötöttek.

A10. A kezelések kérvényezése, engedélyezése és nyilvántartása az erre a célra létrehozott Hepatitis Regiszter (HepReg) internetalapú rendszerben történik (www.hepreg.hu). A kezelés regisztrálása a HepReg-ben csak úgy, mint az ajánlásban szereplő egyéb szempontok betartása a nem gyógyszerár-támogatási keret terhére végzett kezelések esetében is indokolt.

A11. A kezelésre váró betegek nyilvántartása a Prioritási Indexen alapuló *kezelési várólistán* történik, a beteg és a kezelőorvosa által azonosítható módon, a várólistákra vonatkozó rendeletnek megfelelően, a www.hepreg.hu honlapon. Külön várólistán szerepelnek az IFN-mentes kezelést igénylő betegek mindaddig, amíg ezt finanszírozási szempontok indokolják.

A12. A kezelés megkezdése előtt vagy alatt, valamint kezelés hiányában is a HCV-fertőzött egyénekben a fo-

gékonyág tisztázása után hepatitis A és hepatitis B ellen vakcináció javasolt.

A13. Kizárólag szakmai szempontok alapján hatékonyságuk és biztonságosságuk miatt valamennyi, kezelésre szoruló betegnél egyértelműen előnyben részesítendő az IFN-mentes kezelések. Ennek hangsúlyozása mellett ez az ajánlás és finanszírozási melléklete a HCV-pozitív betegek kezelésére fordítható, maximált terápiás keret optimális felhasználását, a legsúlyosabb állapotú betegek és a lehető legnagyobb számú beteg meggyógyítását célozza – kompromisszumra törekedve a szakmai szempontok és a finanszírozási lehetőségek között.

A14. Az OEP által a HCV kezelésére elkülönített gyógyszerár-támogatási keretből a készítmények egy adott beteg számára csak a jelen ajánlás mellékletét képező finanszírozási eljárásrend szerint engedélyezhető és rendelhető. Az engedélyezett kezeléstől eltérni csak akkor lehetséges, ha a finanszírozási eljárásrend szerint engedélyezhető és a rendelni kívánt készítmények ártóbb-lete vagy a kezelés teljes költsége a fenti kereten kívüli forrásból biztosítható. A szakma javaslata, hogy ilyen esetben az OEP az eljárásrend szerint engedélyezhető készítmények költségének megfelelő összegű ártámogatást biztosítson a beteg számára.

A15. Az engedélyezhető gyógyszer-kombinációkra vonatkozó algoritmusokat az SVR eléréséhez szükséges gyógyszerköltségek – beleértve a sikertelen kezelés esetén végzendő további antivirális kezelés várható további költségét is – figyelembevételével a Bizottság az OEP-pel együttműködve határozza meg, és a www.hepreg.hu honlapon hozza nyilvánosságra. Ezek változásáról a Bizottság a kezelőorvosokat és az illetékes hatóságokat elektronikus levél útján értesíti.

A16. Több lehetséges kezelési alternatíva esetén a költséghatékonysági és biztonságossági szempontok figyelembevételével előnyben részesítendő az IFN-mentes és/vagy a rövidebb időtartamú gyógyszer-kombinációk.

A17. Kevert genotípusú HCV-fertőzés esetén olyan kombinációt alkalmazunk, amely mindegyik kimutatott genotípussal szemben hatékony, és a hosszabb idejű/több komponensből álló terápiát igénylő genotípusnak megfelelően végezzük a kezelést.

A18. Az aktuális vagy korábbi Peg-IFN±RBV±PI terápiával meg nem gyógyult betegeket igazoltan hatékony IFN-alapú vagy IFN-mentes kombinációval célszerű kezelni. Korábbi DAA-t tartalmazó kezelés virológiai sikertelensége esetén keresztrezisztenciát nem mutató, legcélszerűbben más terápiás csoportba tartozó DAA-kombináció alkalmazása javasolt.

A19. IFN-mentes kezelés csak abban az esetben engedélyezhető, ha a betegnél 1. az IFN vagy RBV ellenjavallt, vagy 2. az IFN-alapú kezelés során intolerancia mutatkozott, vagy 3. az IFN-alapú lehetőségek kimerültek, vagy 4. az adott betegcsoportban a kezelés várható költség/SVR aránya a finanszírozási javaslatoknál meg-

fogalmazott elvek alapján az IFN-alapú kezelésekkel egy sávba esik.

A20. Olyan betegek számára, akik IFN-alapú kezelésben nem részesülhetnek, vagy ezek lehetőségeit kimerítették, az IFN-mentes kezelések a finanszírozási körülmények függvényében külön prioritási index alapján és preferáltan külön keretből kerülnek engedélyezésre. Az elkülönített elbírálás mindaddig érvényes, míg az adott betegcsoportban az IFN-mentes kezelések költség/SVR értéke kellően meg nem közelíti az IFN-alapú kezelések értékét.

A21. Költséghatékonysági megfontolásokból csakúgy, mint a betegek védelme (mellékhatások, gyógyszerrezisztencia) érdekében a legtöbb IFN-alapú és bizonyos IFN-mentes terápiák során a kezelés alatti víruskinetika követése, a *stopszabályok* maradéktalan betartása kiemelt fontosságú. A stopszabályok betarthatóságának feltétele az előírt időpontokban, megfelelően érzékeny módszerrel, 14 napos időablakon belül elvégzett PCR-vizsgálat.

A22. A kezelés során HCV-RNS-negatívvá vált vagy feltételezhetően negatívvá vált betegekben a tartós vírusválasz (SVR) megítélésére a kezelés befejezése után 24 héttel HCV-RNS-vizsgálat szükséges. Ennek negativitása esetén a beteg HCV-ből gyógyultnak tekinthető, és ismételt HCV-RNS-vizsgálat csak recidívára utaló laboratóriumi vagy klinikai jelek esetén indokolt.

A23. Az egyes készítmények alkalmazását a kezelőorvos a megfelelő alkalmazási előírásokban leírtak szerint köteles végezni. Jelen ajánlás a gyakorlati megvalósítást segítő kiemeléseket és – az indikációs kör és néhány speciális szempont vonatkozásában – kiegészítéseket, külön megjelentetendő 1. számú melléklete pedig a mindenkor érvényes finanszírozási eljárásrendet tartalmazza.

Magyarország lakosságának 0,7%-a, mintegy 70 000 egyén lehet fertőzött hepatitis C-vírussal (HCV), az érintettek többsége nem tud fertőzöttségéről. A fertőzöttek legnagyobb része vagy 1993 előtt kapott transzfúzióval (a vérkészítmények HCV-szűrése 1992. júniusban kezdődött hazánkban), vagy más egészségügyi beavatkozással fertőződött [1]. Epidemiológiai és kezelési adatok alapján Magyarországon a fertőzöttek körülből 95%-ánál Peg-IFN+RBV kezelésre rosszul reagáló G1 genotípus mutatható ki [2].

A fertőzés időben történő felfedezése és meggyógyítása a beteg szempontjából az életminőség javulását, a munkaképesség megőrzését, a májsugor, a májrák és egyéb szövődménye megelőzését, a betegségmentes várható élettartam meghosszabbodását, míg a beteg környezete és a társadalom szempontjából a továbbfertőzés veszélyének megállítását, és egyszeri, definiált ideig tartó kezelés révén a későbbi súlyos májbetegségekből adódó egészségügyi ráfordítási igény jelentős csökkenését eredményezi [3].

Hazánkban a betegek kivizsgálása és kezelése egységes szakmai szempontok, évenként megújított szakmai konszenzusajánlás szerint, hepatológiai centrumokban tör-

ténik. A kezelés iránti kérelmeket országosan a szakmai szervezetek által delegált Hepatitis Terápiás Bizottság bírálja el. A kezelést nevesített gasztroenterológus, gyermekgasztroenterológus, infektológus és trópusi betegségek szakorvosai az aktuális szakmai ajánlás alapján, a kezelésre vonatkozó finanszírozási szabályok betartásával végzik. A centrumok és a felíró orvosok listáját a Hepatitis Terápiás Bizottság előterjesztése és az Egészségügyi Szakmai Kollégium Gasztroenterológia és Hepatológia, valamint Infektológia Tagozatainak javaslata szerint az illetékes hatóságok rendszeresen aktualizálják [4].

A betegek kezelésének engedélyezésére és követésére a szakmai szervezetek országosan egységes adatbázist, Hepatitis Regisztert (HepReg) hoztak létre (www.hepreg.hu), amelynek funkciója később kibővült a várólista, valamint a kezelésre használt gyógyszerek allokációjának adminisztrálásával is. Az adatbázis biztonságos szerverten, egyéni hozzáféréssel üzemel. A HepReg internetes oldalon elérhető és letölthető az érvényes kezelési ajánlás, a kezelésre vonatkozó betegtájékoztató és beleegyező nyilatkozatsablon, és az úgynevezett Prioritási Index formula is (lásd később!). A HepReg adatbázis tulajdonosa a Magyar Gasztroenterológiai Társaság Hepatológiai Szekciója. Az adatbázist a kezelőorvosok, az ellátásban részt vevő gyógyszertárak gyógyszerészei, a Hepatitis Terápiás Bizottság és az OEP közösen használják. A rendszerbe a virológiai és a tranziens elasztográfiás leleteket a vizsgálatokat végzők közvetlenül töltik fel [4].

A 2003-ban bevezetett pegilált interferon+ribavirin (Peg-IFN+RBV) kettős kezeléssel a HCV 1-es genotípussal (G1) fertőzöttek közül a korábban még nem kezelték (*naïve betegek*) 40–45%-a, a korábban sikertelenül kezelték (nullreagálók, parciális reagálók, relabálók, vírusáttörést mutatók, nem kategorizálható nem reagálók) 5–21%-a volt meggyógyítható [5, 6].

A HCV kezelésére 2011-ben a korábbiaknál lényegesen hatékonyabb két, HCV 1-es genotípus (G1) elleni direkt antivirális hatású (DAA) proteázgátló (PI) szer került forgalomba (*boceprevir* és *telaprevir*), majd 2013–14-ben a nukleozidanalóg NS5B-gátló sofosbuvirt, a PI simeprevirt, az NS5A replikációs komplex-gátló daclatasvirit és ledipasvirit (utóbbit a sofosbuvirral fix dózisu kombinációban), valamint Japánban a PI asunaprevirt (is) törzskönyvezték [7, 8, 9, 10, 11, 12, 13]. 2014–2015-ben további készítmények (ABT3D kombináció*) törzskönyvezése is várható [14]. A DDA-készítmények meghatározott kombinációival IFN-alapú és/vagy IFN-mentes kezelések végezhetőek. A nemzetközi ajánlások elsősorban utóbbiakat javasolják [15, 16, 17]. A törzskönyvezett vagy törzskönyvezés előtt álló, az ajánlásban szereplő DAA-készítményeket az 1. táblázat tünteti fel.

Az itt közölt ajánlás a legutóbbi, 2013-ban elfogadott ajánlás [18] szakmai konszenzussal történő módosításával 2014. szeptember 19-én került elfogadásra a kezelés-

* A közlemény megjelenésének időpontjában már szintén törzskönyvezték.

1. táblázat | Az ajánlásban szereplő törzskönyvezett (®) és törzskönyvezés előtt álló direkt hepatitis C-vírus ellen ható antivirális szerek

Proteázgátlók		Polimerázgátlók		NS5A-gátlók	
Név	Forgalmazó	Név	Forgalmazó	Név	Forgalmazó
Boceprevir (Victrelis®)	MSD	Sofosbuvir (Sovaldi®)	Gilead	Daclatasvir (Daklinza®)	Bristol-Myers Squibb
Telaprevir (Incivo®)	Janssen			Ledipasvir** (Harvoni®)	Gilead
Simeprevir (Olysio®)	Janssen				
Asunaprevir* (Sunvepra®)	Bristol-Myers Squibb				
Paritaprevir/ritonavir (ABT-450/r)	AbbVie	Dasabuvir (ABT-333)	AbbVie	Ombitasvir (ABT-267)	AbbVie

*Csak Japánban törzskönyvezett.

**Sofosbuvirral fix dózisu kombinációban törzskönyvezett.

Megjegyzés: A közlemény megjelenésének időpontjában valamennyi készítményt törzskönyvezték.

ben részt vevő kollégák javaslatai és többségi véleménye alapján, az új kezelési lehetőségekről akkor elérhető legfrissebb közlemények, nemzetközi ajánlások, alkalmazási előírások és a finanszírozási korlátok figyelembevételével. Az ajánlás közzétételével egy időben indokolt a 2013. május 1-jétől hatályba lépett, az emberi erőforrások minisztere 32/2013. (IV. 30.) EMMI rendelete szerinti, „A hepatitis C vírus okozta krónikus májgyulladás diagnosztikájának és kezelésének finanszírozási eljárásrendje” című finanszírozási rendeletének módosítása/hatályon kívül helyezése is [19]. Helyettesítésére készül az ajánlás 1. számú melléklete a „Hepatitis C kezelésének finanszírozási eljárásrendje” címmel, amely a közzétételtől válik hatályossá.

Az ajánlások alapját a fent hivatkozott nemzetközi (EASL, AASLD, WHO) ajánlások és alkalmazási előírások képezik. A szakmai ajánlás szövegében csak az ezektől eltérő vagy ezeket kiegészítő esetekben tüntetjük fel a hivatkozásokat. Az itt megfogalmazott általános és kiemelt szempontok mellett a részletes ajánlás elektronikus úton érhető el (www.akademiai.com supplement 1) – csakúgy, mint a hepatitis B- és hepatitis D-vírus-fertőzések diagnosztikájára, terápiájára és kezelés utáni gondozására vonatkozó ajánlások. Az itt leírtak nem mentesítik a kezelőorvosokat az érvényes alkalmazási előírásokban foglaltak betartása alól!

Szűrés, diagnosztika, a kezelés indikációja

Szűrés, kockázati csoportok

Anti-HCV-vizsgálat szükséges mindazoknál, akiknél májbetegség gyanúja merül fel a klinikum és/vagy a laboratóriumi, illetve képalkotó vizsgálatok alapján.

Szűrendők a véradók, az élő szerv/szövet átültetés donorai és recipiensei, a hemofiliások, a hemodializáltak,

a HBV-fertőzöttek, a HIV-fertőzöttek, az intravénás és intranazális drogot használók, a mesterséges megtermékenyítési programban részt vevők, valamint a biológiai, immunosuppresszív kezelésben vagy kemoterápiában részesülők.

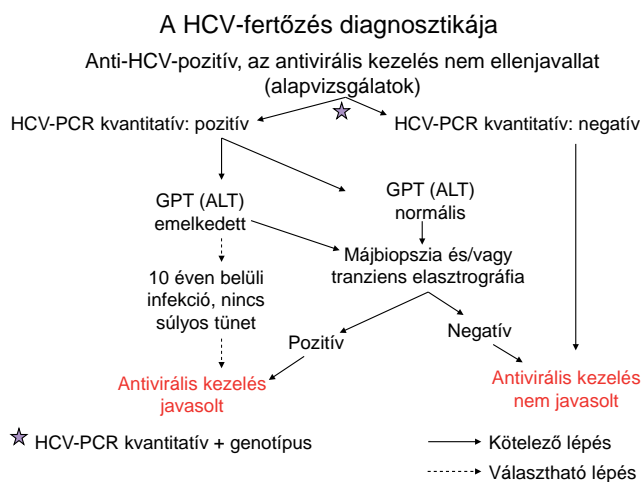
Szűrővizsgálat javasolt továbbá minden személynél, akinél magas a HCV-fertőzöttség rizikója: az 1993 előtt transzfúzióban részesültek, az egészségügyi dolgozók, a fertőzöttekkel egy háztartásban élők és szexuális partnereik (különösen a homoszexuális férfiak), a HCV-pozitív anyák gyermekei, a tetoválással, testésszerrel élők, különösen olyan esetben, amikor a beavatkozást nem megfelelő higiénés körülmények között végezték. Javasolható a szűrés az 1945 és 1965 között születettek körében, a magas prevalenciájú területekről bevándorlóknál, a szociális vagy büntetés-végrehajtási intézetekben elhelyezetteknél, valamint a terhes nők számára is. A magas rizikójú személyek szűrésének javasolt első lépése validált kérdőív alkalmazása.

Szűrővizsgálatként az anti-HCV-ellenanyag vizsgálata végzendő. Pozitív vagy kétes anti-HCV eredmény esetén HCV-RNS-vizsgálat végzése indokolt.

Diagnózis, indikáció

CHC diagnózisa: 1. kimutatható HCV-RNS (májbetegség nélkül is fertőzöttséget igazol), 2. transzaminázok (GPT/ALT) és/vagy májbiopszia és/vagy tranziens elasztográfia (FibroScan vizsgálat) és/vagy mindkét előbbi ellenjavallata/kivitelezhetetlensége/elérhetetlensége esetén más, validált, nem invazív vizsgálati módszer (például Share Wave szonoelasztográfia, FibroMeter, FibroTest, ELF-teszt) májkárosodást (gyulladásos aktivitást és/vagy fibrosist) igazol (1. ábra).

Ellenjavallat hiányában és amennyiben azt a beteg elfogadja, kimutatható HCV-RNS és biokémiai, szövettani



1. ábra A hepatitis C-vírus- (HCV-) fertőzés diagnosztikája

★: HCV-PCR-vizsgálat időpontja.
 ALT = alanin-aminotranszferáz; anti-HCV = HCV elleni antitest; GPT = glutamát-piruváttranszamináz; PCR = polymerase chain reaction

ni vagy nem invazív módszerrel igazolható, HCV-hez köthető gyulladáshoz és/vagy fibrosis esetén antivirális kezelés indokolt. A diagnosztika és differenciáldiagnosztika, valamint az indikáció további részleteit lásd a részletes ajánlásban.

Kezelésallokáció, kezelési jogosultság

Hepatitis Regiszter, Hepatitis Terápiás Bizottság funkciói

A Hepatitis Regiszter (HepReg, www.hepreg.hu) a szakmai szervezetek által létrehozott, az OEP gyógyszer-allokációját is támogató, a HCV- (és az IFN-kezelésben részesülő, hepatitis B-vírussal) fertőzött betegek és kezelésük országosan egységes és átlátható nyilvántartására és követésére létrehozott internetalapú adatbázis. Az adatbázist a Hepatitis Terápiás Bizottság működteti. A HepReg-ben tárolt adatok tulajdonosa a Magyar Gasztroenterológiai Társaság Hepatológiai Szekciója. A HepReg fő funkciói: kezelésre szoruló betegek nyilvántartása, várólista közzététele, a kezelés iránti kérelmek fogadása, prioritási index kiszámítása a kezelés engedélyezéséhez (l. később!), engedélyezett kezelések nyilvántartása, a kezelések lefolytatásával kapcsolatos adminisztráció, kezelési ajánlás közzététele, finanszírozási algoritmus közzététele.

A Hepatitis Terápiás Bizottság (továbbiakban: Bizottság) a krónikus vírushepatitises betegek ellátásában érintett szakmai szervezetek által létrehozott, a szervezetek által delegált tagokból álló testület. Működését és összetételét külön dokumentum szabályozza. Főbb feladatai: véleményt ad a kezelés indokoltságáról, ellenjavallat esetén a kezelési kérelmet elutasítja. Az úgynevezett Prioritási Index alapján kezelési engedélyt ad ki az OEP-pel

egyeztetett számú beteg részére, együttműködik az illetékes hatóságokkal és szervezetekkel a finanszírozási korlátok optimális érvényesítésében, javaslatot tesz a hepatológiai centrumok működésének engedélyezésére. A Bizottságnak ugyanakkor nem tartozik a hatáskörébe a kezelések ellenőrzése.

Prioritási Index HCV kezelése során

A Prioritási Index a májfibrosis mértékén alapul, a betegség aktivitását, progresszióját, a kezelés sikerességének várható esélyét és további meghatározott speciális szempontokat is figyelembe vevő, a HCV-fertőzött betegek kezelésbe vonásának szakmailag indokolt sorrendjét meghatározó numerikus érték, az alábbi a)–e) pontok alatt felsorolt paraméterekhez tartozó pontszámok összege. A Prioritási Index fő komponensei: a) stádium a szövettan, elasztográfia vagy más nem invazív teszt alapján; b) aktivitás, progresszió üteme; c) gyógyhajlam, prediktorok; d) speciális pontok kezelési előzmények, társbetegségek, a kezelést szükségessé tevő egyéb körülmények (szervátültetés, gyermekvállalás, intézményi elhelyezés, foglalkozás) alapján; e) IFN-mentes kezelésekre kapcsolódó prioritás a májbetegség előrehaladottsága vagy más speciális körülmény alapján. Indokolt esetben további pontokat adhat a beteg kezelőorvosa és a Bizottság. A Prioritási Index a kezelésre várakozás alatt kéthavonta 1 ponttal automatikusan növekszik.

Kezelési lehetőségek

Kizárólag szakmai szempontokat figyelembe véve hatékonyságuk és biztonságosságuk miatt valamennyi, kezelésre szoruló betegnél egyértelműen előnyben részesítendőek az IFN-mentes kezelések. Ennek hangsúlyozása mellett az ajánlás és finanszírozási melléklete a HCV-pozitív betegek kezelésére fordítható, maximált terápiás keret optimális felhasználását, a legsúlyosabb állapotú betegek és a lehető legnagyobb számú beteg meggyógyítását célozza – kompromisszumra törekedve a szakmai szempontok és a finanszírozási lehetőségek között.

A különböző kezelési módokat az ajánlás részletes szövege tartalmazza; az ismertetés sorrendje nem jelenti a kezelések választhatóságának sorrendjét.

Peg-IFN+RBV

A hagyományos Peg-IFN+RBV kezelés csak korábban még nem kezelt betegeknél, náluk is csak finanszírozási kényszerből alkalmazható. HCV bármely genotípusánál hatásosak.

DAA-t és IFN-t tartalmazó kezelések

Peg-IFN+RBV+DAA kombinációk javasolhatók a még nem kezelt és a korábbi Peg-IFN+RBV terápiával meg

2. táblázat | Az ajánlásban szereplő direkt hepatitis C-vírus ellen ható antivirális szerek (DAA) interferonalapú hármas kombinációi (pegilált interferon+ribavirin+DAA)

DAA	Genotípus	PCR ideje (hét, w): stopszabály	Időtartam	Megjegyzés
Boceprevir	G1	w8, w12, w24: RNS poz.*	28–48	Lead-in = 4 hét
Simeprevir	G1, G4	w4: RNS ≥ 25 NE/ml w12, w24: RNS poz.	24–48	Simeprevir csak 12 hétig
Sofosbuvir	G1, G3–G6	Nincs	12 (24)	Negatív prediktorok: 24 hét
Daclatasvir	G4	w4: RNS ≥ 1000NE/ml w12: RNS ≥ 25 NE/ml	24–48	Daclatasvir 24 hét, PegIFN+RBV 24 vagy 48 hét

*Sikeralapú finanszírozás esetén az alkalmazási előírás szerinti stopszabályok érvényesek.

3. táblázat | Az ajánlásban szereplő direkt hepatitis C-vírus ellen ható szerek (DAA) interferonmentes kombinációi

DAA	Genotípus	Időtartam	Megjegyzés
SOF+RBV	G2 (G3)	12 (24)	Negatív prediktorok vagy G3: 24 hét
SOF+SMV±RBV	G1, G4	12	Negatív prediktorok vagy G1a: +RBV
SOF+LDV	G1	8–12 (24)	Korábban kezelt cirrhotikus: 24 hét (költséges lehet)
SOF+DCV±RBV	G1, G3, G4	12 (24)	A 24 hetes kezelés költséges lehet
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir ± RBV (ABT3D)*	G1	12–24	G1a: +RBV Peg-IFN+RBV nem reagáló vagy cirrhotikus: 24 hét
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV (ABT2D)*	G4	12	Nincs adat cirrhotikus és/vagy korábbi Peg-IFN+RBV kezelésre nem reagálóknál
DCV+ASV*	G1b	24	NS5A L31- vagy Y93-polimorfizmus esetén nem javasolt
DCV+SMV±RBV*	G1b	12–24	PegIFN+RBV nem reagáló: 24 hét, +RBV

*EMA által nem törzskönyvezett szer vagy indikáció.

nem gyógyult betegeknek mindaddig, ameddig számukra az IFN-mentes kezelési lehetőségek nem finanszírozhatók. A lehetséges kombinációkat és hatásspektrumukat a 2. táblázat mutatja be.

IFN-mentes kezelések

Amennyiben a finanszírozási lehetőségek azt nem korlátozzák, valamennyi HCV-fertőzött beteg kezelése IFN-mentes kombinációval a leghatékonyabb és legbiztonságosabb – ráadásul a kezelési idő is jelentősen lerövidül (típusosan 12 hétre). Alkalmazásukkal vírusmentessé válhatnak a korábbi kezelésekkal meg nem gyógyult vagy azt nem toleráló betegek éppúgy, mint azok, kiknél az IFN-alapú kezelés ellenjavallt. Használhatók májátültetés előtt és után, HBV- és/vagy HIV-társfertőzés esetén, és egyéb speciális betegcsoportoknál is. Fokozott figyelmet igényel egyes kombinációknál a terápia előtti rezisztencia-asszociált variánsok előfordulása és ilyenek megjelenése a kezelés alatt, valamint a gyógyszer-interakciók kérdése. Így is 90%-ot meghaladó tartós vírusmentesség várható – az eddig nem tanulmányozott Child–Pugh C stádiumú májcirrhosist kivéve – szinte valamennyi betegcsoportban. Az IFN-mentes lehetőségeket a 3. táblázat mutatja be.

Antivirális kezelés utáni gondozás

A gondozás a hepatitis C-fertőzött vagy fertőzésből gyógyult betegek specifikus gondozási feladatait jelenti, gyógyultaknál a szakellátás irányításával háziorvosi hatáskörben is végezhető. Hepatocellularis carcinoma megjelenésének korai felismerésére mind a tartósan vírusmentessé vált, mind a sikertelenül kezelt májcirrhotikus betegek követése magában foglalja a máj félévenkénti ultrahangvizsgálatát [20, 21]. A meg nem gyógyult nem cirrhotikus HCV-fertőzött betegeknél ennek évenkénti elvégzése indokolt. A fibrosis követésére emellett transziens elasztográfia (FibroScan) vagy más, validált nem invazív vizsgálmódszer évenkénti végzése ajánlott. Portalis hypertensio gyanúja esetén nyelőcsővarixok megítélésére gasztroszkópia szükséges.

Nyelőcső-varicositas esetén a varixvérzés megelőzésére tartós, nem szelektív adrenerg béta-blokkoló kezelés és az endoszkópos vizsgálat évenkénti ismétlése indokolt. A meg nem gyógyult HCV-fertőzötteknél új, bizonyítottan hatékonyabb készítmény/készítmények, kombináció/kombinációk elérhetővé válása esetén ismételt kezelés mérlegelése vagy – amennyiben ilyen lehetőség van – a beteg klinikai vizsgálatba történő bevonása indokolt.

Szakmai prioritások, javaslatok a támogatási rendszer kialakításához

Betegérdekek és szakmai prioritások

Betegérdekek és szakmai szempontok alapján valamennyi HCV-fertőzött beteg felkutatása, majd a leghatékonyabb és legbiztonságosabb IFN-mentes kombinációk egyikével történő gyógyítása indokolt. Ugyanakkor a finanszírozási lehetőségeket is figyelembe véve az alábbi minimális szakmai célok fogalmazhatók meg: 1. átlátható, egyenlő elbíráláson alapuló ellátási rend kialakítása; 2. a lehető legnagyobb számú HCV-fertőzött beteg megtalálása; 3. a súlyosabb állapotú betegek mielőbbi meggyógyítása; 4. a zárt keret ésszerű felhasználásával a lehető legnagyobb számú beteg meggyógyítása; 5. az évenként újonnan megfertőzötteknél nagyobb számú beteg meggyógyításával a fertőzöttek számának csökkentése. Ezek a minimális célok az eddigi évenkénti mintegy 1000 kezeléssel a korábbi módon nem kezelhető betegek számára évi további 200–300 IFN-mentes terápia finanszírozásával biztosíthatók.

Javaslatok a támogatási rendszer kialakításához

Az egyes betegcsoportokban (beleértve a naïve-nak minősülő betegeket) a kezelési alternatívákat az SVR eléréséhez szükséges átlagos gyógyszerköltségek (költség/hatékonyosság: költség/SVR) határozzák meg. A költség/SVR számításkor figyelembe kell venni az adott betegcsoportban a várható gyógyhajlamot, a stopszabályok alá eső betegek várható arányát, illetve az addig felhasznált és a várhatóan felhasználásra nem kerülő készítmények költségét, a válaszfüggő kezelés lehetőségét és arányát, valamint – amennyiben a várható SVR-arány <90% – a sikertelen kezeléseket követő további kezelések várható költségvonzatát. Kimenetelfüggő finanszírozás esetén csak a meggyógyult betegeknél felhasznált gyógyszerek ára és – amennyiben a várható SVR-arány <90% – a sikertelen kezeléseket követő további kezelések várható költségvonzata számítandó be a költség/SVR kalkulációba.

Egyenlő költség-hatékonyág mellett az IFN-mentes kombinációk és a rövidebb időtartamú kezelések részesítendőek előnyben; mindkettő racionális költség/SVR különbséget tesz indokoltá az IFN-alapú, illetve hosszabb ideig tartó terápiaikhoz képest.

Az egyes betegcsoportokban választható kombinációkat a Hepatitis Terápiás Bizottság az OEP-pel együttműködve állapítja meg és a – hivatalos platformok mellett – a www.hepereg.hu honlapon teszi közzé. A finanszírozási mellékletben nem szereplő, szakmailag indokolható kezelések társfinanszírozással végezhetők.

Az IFN-alapú kezelésre alkalmatlan betegek IFN-mentes kezelésének finanszírozása (a jelenlegi árviszonyok mellett, a DAA-készítmények árának csökkenéséig) külön keretből és külön prioritási index alapján javasolt, kizárólag olyan betegek számára, akiknél az IFN ellenjav

vallt, vagy intolerancia miatt nem részesülhetnek Peg-IFN+RBV kezelésben, vagy az IFN-alapú kezelések lehetőségei kimerültek.

Következtetések

Az IFN-mentes kombinációk minden betegcsoportban hatékonyabbnak bizonyulnak az IFN-alapú kezeléseknél, kevesebb mellékhatást okoznak, nem befolyásolják a betegek életminőségét, munkavégző képességét, és legtöbbször a terápia időtartama is lényegesen rövidebb. Az igen hatékony, a jelenlegi készítményekhez képest jelentéktelen mellékhatásokkal járó IFN-mentes kombinációk várhatóan rövid időn belül átveszik a jelenlegi, IFN-alapú kezeléseket helyét a CHC kezelésében – legalábbis akkor, ha ezt az áruk lehetővé teszi. Ezt tükrözik a közelmúltban megjelent nemzetközi ajánlások [15, 16, 17]. Ugyanakkor a HCV rövid távú teljes eradikálásához hatékony szűrési stratégia bevezetése is szükséges [22, 23, 24].

Bár az új készítmények ára többnyire magas, nem elhanyagolható, hogy az IFN-mentes kezeléseket mellett kevesebb orvosi megjelenés, labor-kémiai vizsgálat, HCV-RNS-meghatározás, hospitalizáció, szupportáció (például transzfúzió) szükséges, ritkábbak a mellékhatások és szövődmények (vérszegénység, infekció, dekompenzáció). Mindezek miatt jelentősen csökkennek a járulékos egészségügyi költségek.

Elsősorban betegérdekek alapján a szakma javaslata a finanszírozó felé olyan finanszírozási rend meghatározása, amely a lehető legtöbb – optimálisan valamennyi – beteg IFN-mentes kezelését biztosítja. Ehhez a kedvező gyógyszerárak elérésén és ezt támogató finanszírozási technika kialakításán túl – a konszenzuspanel véleménye szerint – 2015-ben az előző évi keret megnövelése elengedhetetlen. Ez különösen fontos volna az IFN-alapú kezelésre alkalmatlan vagy arra nem reagáló betegek magas száma miatt, akiknek jelentős része előrehaladott stádiumú májbeteg, és az IFN-mentes kezeléseket megjelenésével lehetőség adódna gyógyulásukra.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: H. B., M. M. koordinálása mellett a közlemény további szerzői egyenlő arányban vettek részt az ajánlás előkészítésében és megszövegezésében. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdeklőségek: H. B.: Előadói/tanácsadói díjban és/vagy kutatási támogatásban részesült az alábbi gyógyszer-előállítóktól/forgalmazóktól: AbbVie, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Fresenius-Kabi, Gilead Sciences, Janssen Cilag, MSD/Merck, Roche Magyarország.

Irodalom

- [1] *Barna, T. K., Ozsvár, Z., Szendrényi, V., et al.*: Hepatitis C virus antibody in the serum of blood donors. [Hepatitis C-vírus ellenanyag előfordulása véradók szérumban.] *Orv. Hetil.*, 1996, 137(10), 507–511. [Hungarian]
- [2] *Gervain, J., Simon, G. Jr., Papp, I., et al.*: Analysing the type and subtype of hepatitis virus C of chronic viral hepatitis patients in Hungary. [A magyarországi krónikus "C" vírushepatitises betegek vírustípus- és szubtypus-meghatározása.] *Orv. Hetil.*, 2001, 142(25), 1315–1319. [Hungarian]
- [3] *Van der Meer, A. J., Veldt, B. J., Feld, J. J., et al.*: Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA*, 2012, 308(24), 2584–2593.
- [4] *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]
- [5] *European Medicines Agency*: Pegasys. Instructions for use. [Pegasys. Alkalmazási előírás.] http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000395/WC500039195.pdf
- [6] *European Medicines Agency*: PegIntron. Instructions for use. [Pegintron alkalmazási előírás.] http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000280/WC500039388.pdf
- [7] *European Medicines Agency*: Incivo. Instructions for use. [Incivo alkalmazási előírás.] 22/09/2014. http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002313/WC500115529.pdf
- [8] *European Medicines Agency*: Victrelis. Instructions for use. [Victrelis alkalmazási előírás.] http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002332/WC500109786.pdf
- [9] *European Medicines Agency*: Olysio. Instructions for use. [Olysio alkalmazási előírás.] http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002777/WC500167867.pdf
- [10] *European Medicines Agency*: Sovaldi. Instructions for use. [Sovaldi alkalmazási előírás.] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf
- [11] *European Medicines Agency*: Daklinza. Instructions for use. [Daklinza alkalmazási előírás.] http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003768/WC500172848.pdf
- [12] *European Medicines Agency*: Harvoni. Instructions for use. [Harvoni alkalmazási előírás.] http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003850/WC500177995.pdf
- [13] *Bristol-Myers Squibb*: Japan approves first all-oral, interferon- and ribavirin-free hepatitis C treatment, Daklinza® (daclatasvir) and Sunvepra® (asunaprevir) dual regimen. Press release. 07/07/2014. <http://www.news.bms.com/press-release/japan-approves-first-all-oral-interferon-and-ribavirin-free-hepatitis-c-treatment-daklinza>
- [14] *European Medicines Agency*: Applications for new human medicines under evaluation by the Committee for Medicinal Products for Human Use. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2014/07/WC500169655.pdf
- [15] *European Association for the Study of the Liver*: EASL Clinical practice guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J. Hepatol.*, 2014, 60(2), 392–420.
- [16] *The American Association for the Study of Liver Diseases*: AASLD-IDSA Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. <http://www.hcvguidelines.org/fullreport>
- [17] *World Health Organisation*: Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. <http://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-c-guidelines/en/>
- [18] *Hunyady, B., Gervain, J., Horváth, G., et al.*: Diagnosis, treatment, and follow-up of hepatitis C-virus related liver disease. Hungarian national consensus guideline. [A C-vírus hepatitisz diagnosztikája, antivirális kezelése, kezelés utáni gondozása. Magyar konszenzusajánlás.] *Orv. Hetil.*, 2014, 155(Suppl. 2), 3–24. [Hungarian]
- [19] *Ministry of Health*: Financing procedure of the diagnosis and treatment of chronic hepatitis caused by hepatitis C virus. Supplement I of the EMMI Decree 32/2013. (IV. 30.) and Supplement 17 of the EüM Decree 31/2010. (V. 13.). [Egészségügyi Minisztérium: A hepatitis C vírus okozta krónikus májgyulladás diagnosztikájának és kezelésének finanszírozási eljárásrendje. 1. melléklet a 32/2013. (IV. 30.) EMMI rendelethez, 17. melléklet a 31/2010. (V. 13.) EüM rendelethez.] *Magyar Közlöny*, 2013, 71, 50719–50740. [Hungarian]
- [20] *Lin, O. S., Keefe, E. B., Sanders, G. D., et al.*: Cost-effectiveness of screening for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis due to chronic hepatitis C. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2004, 19(11), 1159–1172.
- [21] *European Association for the Study of the Liver, European Organisation for Research and Treatment of Cancer*: EASL–EORTC Clinical practice guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.*, 2012, 56(4), 908–943.
- [22] *European Parliament*: Declaration of the European Parliament on hepatitis C. [Az Európai Parlament nyilatkozata a hepatitisz C-ről.] 29/03/2007. <http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?pubRef=-//EP//TEXT+TA+P6-TA-2007-0102+0+DOC+XML+V0//HU> [Hungarian]
- [23] *World Health Organisation*: WHO viral hepatitis resolution. 23/01/2010. http://www.apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB126/B126_R16-en.pdf
- [24] *Ulmer, T., Hughes, S.*: Implementation guide on viral hepatitis policies for the European Union Member States. An expert group chaired by Dr. Thomas Ulmer MEP and Staphen Hughes MEP. 6/11/2013. www.spg.pt/wp-content/uploads/2014/03/Implementation-Guide-on-Viral-Hepatitis-Policies-for-the-European-Union-Members-States.pdf

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