

# A krónikus vírushepatitisek hazai ellátási rendszerének sajátosságai: Hepatitis Regiszter és a Prioritási Index

Makara Mihály dr.<sup>1</sup> ■ Horváth Gábor dr.<sup>2, 3</sup>  
Szalay Ferenc dr.<sup>4</sup> ■ Tornai István dr.<sup>5</sup> ■ Hunyady Béla dr.<sup>6, 7</sup>

<sup>1</sup>Egyesített Szent István és Szent László Kórház, Budapest

<sup>2</sup>Budai Hepatológiai Centrum, Budapest

<sup>3</sup>Szent János Kórház és Észak-budai Egyesített Kórházak,  
Hepatológiai Szakrendelés, Budapest

<sup>4</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

<sup>5</sup>Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet,  
Gasztroenterológiai Tanszék, Debrecen

<sup>6</sup>Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika, Pécs

<sup>7</sup>Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház, Gasztroenterológiai Osztály, Kaposvár

A Hepatitis Regiszter a Magyar Gasztroenterológiai Társaság Hepatológiai Szekciója által a Májbetegekért Alapítvány közreműködésével létrehozott és üzemeltetett rendszer, amely a krónikus hepatitis B és C interferonalapú kezelésének nyilvántartására, valamint az engedélyezési folyamat elektronikus megvalósítására készült. A regiszter segítségével vált tisztázhatóvá a hepatitis C elleni új, hármas kezelésre várakozók száma és összetétele: 3000, korábban sikertelenül kezelt betegnél indokolt és lehetséges az újkezelés, 40%-uknál a májbetegség már cirrhosis stádiumában van, és 40%-uk volt a korábbi kettős kezelésre nullreagáló. A rendszer a benyújtott IFN-alapú kezelési kérelmekhez automatikusan hozzárendeli a szakmai ajánlásban, illetve finanszírozási protokollban meghatározott prioritási indexet, ami a kezelés sürgősségének mérőszáma. Legfőbb meghatározója a fibrosis mértéke, de szerepelnek benne a betegség progressziójának mértékét, a gyógyhajlamot és speciális szempontokat tükröző összetevők is. *Orv. Hetil., 2013, 154, 1151–1155.*

**Kulcsszavak:** hepatitis C, kezelési prioritás, cirrhosis, direkt ható antivirális szerek, boceprevir, telaprevir

## Characteristics in treatment organization of chronic hepatitis in Hungary: Hepatitis Registry and Priority Index

Hepatitis Registry was developed by the Hepatology Section of the Hungarian Gastroenterology Society with the contribution of the Foundation for Liver Patients. The main task was to register all interferon based treatments of chronic hepatitis C and B and to facilitate the preauthorization process. The registry helped to clarify the number and characteristics of hepatitis C patients waiting for triple therapy; 3000 previously failed patients are still eligible for protease inhibitor therapy, 40% of them already developed cirrhosis stage and 40% are null responders to the previous therapy. As a file is created for treatment authorization, the system counts automatically the Priority Index according to the calculation set in the guideline. Priority Index reflects the urgency of treatment. The most prominent parameter of the Index is the degree of fibrosis, but it also takes into account the progression rate, prognostic factors, and special situations. *Orv. Hetil., 2013, 154, 1151–1155.*

**Keywords:** hepatitis C virus, registry, priority of treatment, cirrhosis, direct acting antiviral agents, boceprevir, telaprevir

(Beérkezett: 2013. május 21.; elfogadva: 2013. június 6.)

A szerkesztőség felkérésére készült közlemény.

## Rövidítések

ALT = alanin-aminotranszferáz; CHC = krónikus hepatitis C; DAA = HCV ellen direkt ható antivirális szer; G = genotípus; HAI = hepatitisaktivitási index; HBV = hepatitis B-vírus; HCV = hepatitis C-vírus; HIV = humán immunhiányt okozó vírus; ITB = Interferon Terápiás Bizottság; P+R = pegilált interferon plusz ribavirin; PRP = pegilált interferon plusz ribavirin plusz proteázgátló; SVR = tartós vírusválasz

Világszerte 170 millióan élnek hepatitis C-vírus-fertőzéssel. A fejlett országokban a betegség előfordulási aránya 0,5–2%, de a fertőzöttek 50–80%-át még nem diagnosztizálták, sőt a felismert betegek jelentős része is még kezeletlen vagy a jelenleg rendelkezésre álló gyógyszerrel nem kezelhető [1, 2]. Az elmúlt 10 évben a pegilált interferon és ribavirin (P+R) kettős kezelés az 1-es genotípusú (G1) fertőzések esetében 38–50%-ban eredményezett tartós virológiai választ (SVR) [2]. A megelőzően sikertelenül kezelt ismételt kezelésének sikeressége ennél jelentősen alacsonyabb, még nagyobb dózisok vagy/és hosszabb kezelési idő esetén is [3].

A krónikus hepatitis C (CHC) legsúlyosabb szövődésményei, így a hepatocellularis carcinoma (HCC) is a súlyos fokú fibrosis, illetve cirrhosis talaján alakulnak ki [4, 5]. Utóbbiak meghatározására egyre szélesebb körben alkalmazzuk a tranziens elasztográfiát. Az általa mért rigiditás (liver stiffness) erős prediktora a HCC és a májcirrhosis egyéb szövődésményei (portalis hypertensio, varixvérzés, ascites, hepaticus encephalopathia, spontán bakteriális peritonitis és hepatorenalis szindróma) kialakulásának [6, 7, 8, 9, 10, 11, 12].

A közelmúltban az FDA, majd az EMA két új direkt ható antivirális szer (DAA) törzskönyvezett a CHC kezelésére, a boceprevirt és a telaprevirt, amelyek a korábbi P+R terápiával kombinálva magasabb gyógyulási arányt biztosítanak az interferonnal korábban nem kezelt és a korábban sikertelenül kezelt genotípus 1 (G1) vírusfertőzött betegek számára [13, 14, 15, 16, 17]. Magas árak és mellékhatásaik miatt is sok országban vált szükségessé olyan várólista kialakítása, amely prioritási algoritmusok alapján, igazságosan rangsorolja a kezelésre várókat [18].

Magyarországon 1996 óta minden interferonalapú kezelést az Interferon Terápiás Bizottság (ITB) hagy jóvá. A kezelési kérelmek egységes formanyomtatványon kerültek beadásra.

## A Hepatitis Regiszter céljai és felépítése

A Hepatitis Regiszter ([www.hepreg.hu](http://www.hepreg.hu)) 2012. március 12-én indult. Elsődleges célja, a krónikus hepatitis B és C interferonalapú kezelésének nyilvántartása, a kezelés engedélyezési folyamatának elektronikus megvalósítása. Emellett feladata volt a bevezetésre kerülő proteázgátló (PI) alapú hármas kombinációs (PRP) kezelésre váró betegek számának felmérése. Később merült fel igényként a kezelési prioritás számszerű megállapítása, azaz a

Prioritási Index kiszámítása. A regiszter feladatává vált továbbá a jelenleg zajló kezelések eredményeinek gyűjtése, amelynek alapján a leállított kezelések helyett újak indíthatók. A rendszer lehetőséget biztosít önkéntes tudományos adatfeldolgozásra is.

A Hepatitis Regiszterbe az egészségügyi ellátórendszerben rögzített adatok csak a beteg írásbeli hozzájárulása után kerülhetnek be. A betegadatok védelmének és kezelésének módszere a regiszter kialakításakor központi kérdés volt. A vonatkozó jogszabályok figyelembevételével az ombudsman jóváhagyása után került kialakításra az adatkezelési rendszer. Az adatbázis tűzfal mögött üzemel, kívülről írásra és olvasásra is csak a jogosultak érthetik el, így illetéktelenek nem juthatnak az adatokhoz, s illetéktelenül nem készülhetnek összesítések, közlemények.

Az interferonalapú terápia rendelésére jogosult szakorvos a Hepatitis Regiszterben csak a saját betegeinek adatait értheti el. A rendszeren keresztül „interferonkérvényt” tud az Interferon Terápiás Bizottság részére benyújtani, továbbá látja ennek elfogadását, valamint saját betegeinek várólistán elfoglalt helyét.

A Hepatitis Regiszterben a betegazonosítás alapja a taj-szám, amely alapján – a betegek előzetes beleegyezése esetén – a meglévő egészségügyi adatbázisokból számos adat közvetlen informatikai úton kerülhet át a rendszerbe (például vírusvizsgálatok eredményei, FibroScan-vizsgálatok eredményei). Ez teszi lehetővé a korábbi és az új engedélyek összekapcsolását, valamint az Országos Egészségbiztosítási Pénztár rendszerével való együttműködést is.

A szoftver tulajdonosa a Magyar Gasztroenterológiai Társaság Hepatológiai Szekciója, az adatbázist az Interferon Terápiás Bizottság (ITB) kezeli. Az ITB a szakmai szervezetek (Magyar Gasztroenterológiai Társaság Hepatológiai Szekciója, Magyar Infektológiai és Klinikai Mikrobiológiai Társaság, Magyar Májkutató Társaság, Májbetegekért Alapítvány) által delegált, a krónikus vírushepatitisek területén kiemelkedően nagy tapasztalattal rendelkező és az érintett betegek ellátásában aktívan részt vevő szakemberekből álló szakmai testület. Elsődleges feladatuként a mindenkor érvényes kezelési irányelv(ek) és finanszírozási eljárásrend(ek) alapján véleményezi a krónikus B-vírus-hepatitis és krónikus C-vírus-hepatitis kezelésére benyújtott kezelési kérelmeket. A kérelmek áttekintését követően határozatot hoz azok engedélyezéséről vagy elutasításáról, és – amennyiben az szükséges – a kezelésben érintett szakmai szervezetek konszenzusa alapján kialakított prioritási szempontok alapján a kezelési engedélyek kiadásának sorrendjéről. Az ITB tagjai láthatják a teljes beteglistát, valamint a kezelési kérelmeken szereplő adatokat. Szakmapolitikai céllal a kérelmeken szereplő adatokból az ITB statisztikákat készít (B/C arány, kérelmek száma stb.). A kérelmekben nem szereplő adatokra a bizottság tagjainak nincs rálátása.

## A Hepatitis Regiszterből származó első adatok

A kezelőorvosok 2012. szeptemberben a HepRegben regisztrálták azokat a betegeiket, akiknél interferonalapú kezelés indokolt és lehetséges. A kezelésre jogosult orvosok a HepRegben szereplő betegek feléről szolgáltatottak információt. A korábban hepatitis C miatt interferon plusz ribavirin (P+R) kezelésben részesült 7000 beteg 40%-ának esetében nyilatkoztak úgy a kollégák, hogy az ismételt kezelés ajánlott, és ellenjavallat továbbra sem áll fenn. Ezen betegek adatainak elemzése során azt találtuk, hogy 40%-uk már cirrhosis stádiumában van (FibroScan F4, liver stiffness 12 kPa feletti), és 40%-uk volt a korábbi kettős kezelésre nullreagáló (a korábbi kezelés 12. hetére a vírusszám kevesebb mint  $2 \log_{10}$ -et csökkent). A 2012 szeptembere után befejezett, illetve az azóta indított kezelések átlagos sikertelenségi arányát figyelembe véve a jelenleg ismerten PRP hármas kezelésre szoruló betegek száma 3000 körülire tehető.

## A Prioritási Index felépítése

A prioritási pontszámok meghatározása során a fő szempont az volt, hogy azok a betegek kerüljenek a lista élére, akik a legsürgősebben szorulnak kezelésre, vagyis akik számára a várakozás a legnagyobb kockázatot jelent. A prediktorok kidolgozására számos irodalmi forrást használtunk [18, 19, 20]. A következő kettő-öt évben számos új antivirális szer törzskönyvezése, majd támogatási rendszerbe kerülése várható [21, 22, 23]. A pontozási rendszer célja tehát az volt, hogy azon betegek számára legyen most elérhető a kezelés, akik nem várhatnak kettő-öt évet a kezeléssel az állapotrosszabbodás jelentős kockázata miatt.

## A Prioritási Index számítása

A Prioritási Index az alábbi a)–e) pontok alatt felsorolt paraméterekhez tartozó pontszámok numerikus összege.

### a) Stádium szövettan, FibroScan vagy más nem invazív teszt alapján (maximum 40 pont)

- A szövettan FibroScan vagy előbbieik ellenjavallata/kivitelezhetetlensége/elérhetetlensége esetén más validált nem invazív vizsgálómódszer (például FibroTest, ELF-teszt) helyettesítheti.
- Metavir/Knodell/FibroScan/FibroTest/ELF-teszt F0–F4 szerint 0–4×10 pont (maximum 40 pont).
  - Átmenetek: F0/F1, F1/F2, F2/F3, F3/F4 esetén sorrendben 5-15-25-35 pont.
  - Ishak fibrosis score értékelése: 1–2 = F1, 3 = F2, 4 = F3, 5–6 = F4.
- Ha az egyik eredménye sem áll rendelkezésre: 10 pont.

### b) Aktivitás, progresszió üteme (maximum 8 pont)

- Az alábbi négy közül a nagyobbik (maximum 4 pont):
  - Knodell HAI vagy Ishak-aktivitás alapján (1–18):
    - 3–6 = 1 pont, 7–9 = 2 pont, 10–12 = 3 pont, 13-tól = 4 pont;
  - vagy METAVIR aktivitás alapján (A1–A4):
    - A1 = 1 pont, A2 = 2 pont, A3 = 3 pont, A4 = 4 pont;
  - vagy progresszió FibroScan alapján (delta-kPa a két utolsó mérés között):
    - $\Delta 1$ –1,99 kPa = 1 pont,  $\Delta 2$ –2,99 kPa = 2 pont,  $\Delta 3$  kPa-tól = 4 pont;
  - vagy progresszió szövettan (delta-F stádium) alapján:
    - $\Delta F 1$  = 1 pont,  $\Delta F 2$  = 2 pont,  $\Delta F 3$  = 3 pont,  $\Delta F 4$  = 4 pont.
- Utolsó GPT (IU/mL) érték/50 = pontszám (maximum 4 pont).

### c) Gyógyhajlam, prediktorok (maximum 10 pont)

- Életkor 40 alatt: 1 pont.
- HCV G1b genotípus: 1 pont.
- HCV G2 genotípus: 8 pont.
- HCV G3 genotípus: 6 pont.
- Kiinduló vírustiter <400 000 = 2 pont, 400 000–2 000 000 = 1 pont.
- Még nem kezelt beteg: 3 pont.
- Relabáló beteg: 4 pont.
- Parciális reszponder beteg: 1 pont.
- Thrombocytaszám: 150 G/l felett = 2 pont, 100–150 G/l = 1 pont.

### d) Speciális pontok (maximum 50 pont)

- A DAA-készítmények finanszírozottá válásakor az aktuálisan zajló kettős kezelésre nem reagáló betegnél (a HCV-RNS csökkenése egy hónap után <1  $\log_{10}$ , vagy az RNS 12, illetve 24 hónap kettős kezelés után detektálható), a PI-vel történő hármas kezelésre történő folytatólagos áttérés miatt a bevezetést követően maximum hat hónapos időszakban adható pluszpontok a kettős kezelés 12. hetében talált vírusválasz szerint:
  - HCV-RNS csökkenése 1–2  $\log_{10}$ : 4 pont.
  - HCV-RNS csökkenése >2  $\log_{10}$ : 10 pont.
- Dokumentáltan hat hónapnál nem régebben aktivált HCV-fertőzés: 50 pont.
- Májtranszplantáción átesett beteg: 50 pont.
- Májtranszplantációs listán lévő beteg: 20 pont.
- Haemophiliás beteg, ha FibroScan nem érhető el: 20 pont.
- Hemodializált beteg: 20 pont.
- *In vitro* fertilitási programban részt vevő beteg: 20 pont.
- HCV eradikálása után gyermeket vállalni szándékozó, 30 év feletti, gyermektelen nőbeteg: 20 pont. (A kezelésre szoruló nyilatkozatát csatolni szükséges.)

- Súlyos extrahepaticus HCV-manifesztáció (például cryoglobulinaemiás vasculitis): 20 pont.
- Egészségügyi dolgozó: 20 pont.
- HIV- vagy HBV-koinfekció: 20 pont.
- A Prioritási Index a kezelésre várakozás alatt (az ez irányú kérvény benyújtását követően) kéthavonta 1 ponttal növekszik.

*e) Automatikusan nem értékelhető egyéb szempontok (maximum 6 pont)*

- Kezelőorvos pontja: maximum 2 pont (indoklás szükséges).
- Bizottság pontja: maximum 4 pont (indoklás szükséges).

Az *e)* pont szerinti prioritási pontokat a kezelőorvos és/vagy a bizottság indoklással adhatja, egyebek között (de nem kizárólagosan) a következő szempontok miatt: nincsen komorbiditás, jó compliance a korábbi kezelés során, jó tolerancia a korábbi kezelés során, erősen motivált beteg, aktív munkavégző vagy potenciálisan munkaképes beteg, egyéb munkahelyi vagy családi körülmények.

## Megbeszélés

A DAA-k megjelenésével számos, korábban P+R kezelésre nem reagáló vagy visszaeső beteg vált kezelhetővé, továbbá az újonnan felfedezett betegek is nagyobb gyógyulási esélyt kapnak. Ez a jelentős előrelépés azonban számos országban gazdasági korlátokba ütközik, és így – korábban a HIV-hez vagy jelenleg a transzplantációhoz hasonlóan – az igények meghaladják a kezelési lehetőségeket. Ezért igazságos allokációs rendszerek felállítása vált szükségessé [24, 25, 26]. Míg transzplantáció esetén a legbetegebbek kerülhetnek a lista élére, az interferonkezelés Child B stádiumban már ellenjavallt. Így a „még kezelhető legbetegebb” beteg kerül a HCV-várólista élére. Az amerikai ajánlás nem tárgyalja a kezeléseket allokációjának kérdését, míg az angol ajánlás a szövődmények szempontjából fenyegetett vagy más szempontból – például terhességet vállalni kívánó nőbeteg, súlyos extrahepaticus manifesztáció – sürgető kezeléseket helyezi előtérbe részletesebb taglalás nélkül [27, 28]. A Prioritási Index felépítése utóbbi szempontoknak megfelel, hiszen a lista élére a METAVIR szerinti F4-betegek, illetve a speciális igényű betegek kerülnek. Véleményünket maximálisan alátámasztotta a Philadelphiai Egyetemen készített Markov-modell, amelyben az azonnali kezelést hasonlították össze az egyéves várakozással. Az azonnali kezeléssel a legnagyobb életvnyereség az F4 stádiumú betegekben prognosztizálható. Az egyéb prediktív faktorok ezt alig befolyásolták. Egy korábbi nullreszponder F4-beteg lényegesen több minőségi életévet nyer az azonnali kezeléssel (0,27 év), mint egy enyhébb fibrosisstádiumú beteg, akkor is, ha gyógyulási esélyei az utóbbi betegnek jobbak. Egy F3 relapszer beteg például csak 0,09 évet nyerne az azonnali kezeléssel az egy évvel elhalasztott kezeléshez képest [10]. Az egyetlen év várakozást vizsgáló Markov-mo-

dellből teljesen eltérő következtetések adódtak, mint amikor a modellel a kezelésről történő végleges lemondást hasonlították össze a kezelés azonnali megkezdésével [29, 30].

A progressziót mutató elasztográfiás értékek figyelembevétele a várhatóan egy évet meghaladó várakozás miatt célszerű. Ugyanígy a progressziót jelzik a magas HAI- vagy ALT- (GPT-) értékek is [31, 32]. Az ALT-értékek hányadosának századértékre pontos megadása a várakozók teljes körű sorrendbe helyezését is biztosítja.

A kedvezőbb gyógyulási arányokat, illetve a kezelés kockázatát jelző paramétereket számos vizsgálat tisztázta [33, 34, 35, 36, 37]. A 2-es és 3-as genotípusú betegek ugyanazt az SVR-t érhetik el a rövid P+R kezeléssel, mint az 1-es genotípussal rendelkezők a hármas terápiával. A Prioritási Index fő meghatározója azonban a fibrosisstádium. Egy mérsékelt fibrosisstádiumú (F2) beteg akkor sem kerülhet a cirrhosis stádiumban lévő (F4) betegek elé a kezelés sürgősségét illetően, ha egyéb tényezői alapján nála jobb gyógyulási esély prognosztizálható. Tehát a rászorultság mindig a legfőbb tényező a kezelés megkezdését illetően. Ez alól kivételt csak néhány speciális helyzet képezhet.

Speciális helyzetet jelent, amikor a betegség progressziójának üteme, illetve a hepatitis veszélyessége extrém fokozott (poszttranszplantáció, koinfekció), amikor epidemiológiai veszély áll fenn (frissen szerzett hepatitis, egészségügyi dolgozó, gyermekvállalás előtt álló nőbeteg), amikor a betegség a májbetegség stádiumától függetlenül jelentősen rontja az életminőséget (extrahepaticus manifesztáció), illetve amikor a haladéktalanul megkezdett kezelés különlegesen jó eredménnyel kecsegtet (folyó kettős kezelés melletti jelentős vírusszámcsökkenés, transzplantációs listán lévő beteg).

A Prioritási Index mind az újonnan felfedezett, mind a korábban kezelt, de nem gyógyult betegekre vonatkozik. Nem a betegség felfedezésének időpontja, hanem a betegség stádiuma határozza meg ugyanis az azonnali kezelés szükségességét.

A kezelési prioritás kérdése a jövőben valószínűleg akkor kerül majd újra a középpontba, amikor megjelennek az interferonmentes (és később talán ribavirinmentes) terápiák, amelyek már nem rendelkeznek a P+R/PRP kezeléseknél jól ismert mellékhatásaival, és potenciálisan a jelenleginél rövidebb ideig végzett kezeléssel a betegek még nagyobb része válik gyógyíthatóvá. Akkor remélhetőleg a legelőrehaladottabb stádiumú, illetve a jelenlegi kezelésben nem részesíthető betegek is kezelhetővé válhatnak majd. Ebben az esetben a Prioritási Index frissítésére lesz majd szükség az új kezelések SVR-előrejelzői alapján, de az alapkoncepció várhatóan továbbra is használható marad.

Mind a betegek, mind a szakma, tehát a kezelőorvosok várják azt a kedvező finanszírozási helyzetet, amikor a jelenleg folyó kettős antivirális kezeléshez hasonlóan, minden rászoruló beteg várakozás nélkül megkaphatja a legkorszerűbb antivirális kezelést. Számítá-

sok bizonyítják az ilyen kezelés költséghatékonyságát. A vírus elleni sikeres kezelés egyik további nagy haszna, a beteg gyógyulásán túl, hogy egy potenciálisan fertőző forrást lehet megszüntetni, aminek az epidemiológiai és társadalmi jelentőségét nem lehet eléggé hangsúlyozni.

## Irodalom

- [1] *Harris, H., Ramsay, M.*: Hepatitis C in the UK. Health Protection Agency, 2011. [http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb\\_C/1309969906418](http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1309969906418)
- [2] *Kramer, J. R., Kanwal, F., Richardson, P., et al.*: Gaps in the achievement of effectiveness of HCV treatment in national VA practice. *J. Hepatol.*, 2012, 56, 320–325.
- [3] *Jensen, D. M., Marcellin, P., Freilich, B., et al.*: Re-treatment of patients with chronic hepatitis C who do not respond to peginterferon-alpha2b: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.*, 2009, 150, 528–540.
- [4] *Fassio, E.*: Hepatitis C and hepatocellular carcinoma. *Ann. Hepatol.*, 2010, 9 (Suppl. 1), 119–122.
- [5] *Sherman, K. E.*: Advanced liver disease: what every hepatitis C virus treater should know. *Top. Antivir. Med.*, 2011, 19, 121–125.
- [6] *Masuzaki, R., Tateishi, R., Yoshida, H., et al.*: Assessment of disease progression in patients with transfusion-associated chronic hepatitis C using transient elastography. *World J. Gastroenterol.*, 2012, 18, 1385–1390.
- [7] *Kim, S. U., Lee, J. H., Kim, do Y., et al.*: Prediction of liver-related events using fibroscan in chronic hepatitis B patients showing advanced liver fibrosis. *PLoS One*, 2012, 7, e36676.
- [8] *Castera, L., Pinzani, M., Bosch, J.*: Non invasive evaluation of portal hypertension using transient elastography. *J. Hepatol.*, 2012, 56, 696–703.
- [9] *Motosugi, U., Ichikawa, T., Koshiishi, T., et al.*: Liver stiffness measured by magnetic resonance elastography as a risk factor for hepatocellular carcinoma: a preliminary case-control study. *Eur. Radiol.*, 2013, 23, 156–162.
- [10] *Sporea, I., Sirli, R. L., Deleanu, A., et al.*: What did we learn from the first 3,459 cases of liver stiffness measurement by transient elastography (FibroScan®)? *Ultraschall. Med.*, 2011, 32, 40–45.
- [11] *Pineda, J. A., Recio, E., Camacho, A., et al.*: Liver stiffness as a predictor of esophageal varices requiring therapy in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients with cirrhosis. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 2009, 51, 445–449.
- [12] *Vizzutti, F., Arena, U., Romanelli, R. G., et al.*: Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV-related cirrhosis. *Hepatology*, 2007, 45, 1290–1297.
- [13] *Poordad, F., McCone, J. Jr., Bacon, B. R., et al.*: Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N. Engl. J. Med.*, 2011, 364, 1195–1206.
- [14] *Jacobson, I. M., McHutchison, J. G., Dusheiko, G., et al.*: Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N. Engl. J. Med.*, 2011, 364, 2405–2416.
- [15] *Bacon, B. R., Gordon, S. C., Lawitz, E., et al.*: Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N. Engl. J. Med.*, 2011, 364, 1207–1217.
- [16] *Poordad, F., Bronowicki, J. P., Gordon, S. C., et al.*: Factors that predict response of patients with hepatitis C virus infection to boceprevir. *Gastroenterology*, 2012, 143, 608–618.
- [17] *Zeuzem, S., Andreone, P., Pol, S., et al.*: Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N. Engl. J. Med.*, 2011, 364, 2417–2428.
- [18] *Chhatwal, J., Roberts, M. S., Dunn, M. A., et al.*: Prioritization of chronic hepatitis C patients for treatment with direct-acting antiviral agents. American Association for the Study of Liver Diseases Annual Meeting 2012. Abstract ID 152
- [19] Boceprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C. National Institute for Health and Clinical Excellence. Technology appraisal guidance 253. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13718/58913/58913.pdf>
- [20] *Chhatwal, J., Ferrante, S. A., Dasbach, E. J., et al.*: Cost-effectiveness of boceprevir use in patients with chronic hepatitis C genotype-1 who failed prior treatment with peginterferon/ribavirin. *Hepatology*, 2011, 54 (Suppl. 1), 801A–802A
- [21] *Wyles, D. L.*: Beyond telaprevir and boceprevir: resistance and new agents for hepatitis C virus infection. *Top. Antivir. Med.*, 2012, 20, 139–145.
- [22] *Puoti, M., Rossotti, R., Travi, G., et al.*: Top topics in HCV research arena. *BMC Infect. Dis.*, 2012, 12 (Suppl. 2), S7.
- [23] *Osborn, M. K.*: Highlights of the 2012 American Association for the Study of Liver Diseases meeting. *Top. Antivir. Med.*, 2012, 20, 180–184.
- [24] *Aronsohn, A., Jensen, D.*: Distributive justice and the arrival of direct-acting antivirals: Who should be first in line? *Hepatology*, 2011, 53, 1789–1791.
- [25] *Ford, N., Singh, K., Cooke, G. S., et al.*: Expanding access to treatment for hepatitis C in resource-limited settings: Lessons from HIV/AIDS. *Clin. Infect. Dis.*, 2012, 54, 1465–1472.
- [26] *Russo, M. W.*: Current concepts in the evaluation of patients for liver transplantation. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2007, 1, 307–320.
- [27] *Ghany, M. G., Nelson, D. R., Strader, D. B., et al.*: An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, 2011, 54, 1433–1444.
- [28] *Ramachandran, P., Fraser, A., Agarwal, K., et al.*: UK consensus guidelines for the use of the protease inhibitors boceprevir and telaprevir in genotype 1 chronic hepatitis C infected patients. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2012, 35, 647–662.
- [29] *McEwan, P., Kim, R., Yuan, Y.*: Assessing the cost utility of response-guided therapy in patients with chronic hepatitis C genotype 1 in the UK using the MONARCH model. *Appl. Health Econ. Health Policy*, 2013, 11, 53–63.
- [30] *Liu, S., Cipriano, L. E., Holodniy, M., et al.*: New protease inhibitors for the treatment of chronic hepatitis C: a cost-effectiveness analysis. *Ann. Intern. Med.*, 2012, 156, 279–290.
- [31] *Williams, M. J., Lang-Lenton, M., Trent HCV Study Group*: Progression of initially mild hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis C infection. *J. Viral. Hepat.*, 2011, 18, 17–22.
- [32] *Terrault, N. A., Im, K., Boylan, R., et al.*: Fibrosis progression in African Americans and Caucasian Americans with chronic hepatitis C. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2008, 6, 1403–1411.
- [33] *Poordad, F., Bronowicki, J. P., Gordon, S. C., et al.*: Factors that predict response of patients with hepatitis C virus infection to boceprevir. *Gastroenterology*, 2012, 143, 608–618.e1–5.
- [34] *Kwo, P. Y.*: Phase III results in genotype 1 naive patients: predictors of response with boceprevir and telaprevir combined with pegylated interferon and ribavirin. *Liver. Int.*, 2012, 32 (Suppl. 1), 39–43.
- [35] *Chayama, K., Hayes, C. N., Abe, H., et al.*: IL28B but not ITPA polymorphism is predictive of response to pegylated interferon, ribavirin, and telaprevir triple therapy in patients with genotype 1 hepatitis C. *J. Infect. Dis.*, 2011, 204, 84–93.
- [36] *Berg, T., Andreone, P., Pol, S., et al.*: Predictors of virologic response with telaprevir-based combination treatment in HCV genotype 1-infected patients with prior peginterferon/ribavirin treatment failure: Post-hoc analysis of the phase III REALIZE study. *Hepatology*, 2011, 54, 375A–376A.
- [37] *Hezode, C., Dorival, C., Zoulim, F., et al.*: Safety and efficacy of telaprevir or boceprevir in combination with peginterferon alfa/ribavirin, in 497 cirrhotic non responders. Week 16 analysis of the French early access program (ANRS CO20-CUPIC). *J. Hepatol.*, 2012, 56, S4–S5.

(Makara Mihály dr.,  
Budapest, Gyáli út 5–7., 1097  
e-mail: michael@makara.md)