

# Protokoll a krónikus B-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 Országos Egészségbiztosítási Pénztár 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 guideline-ok alapján, a bizonyítékokon alapuló orvoslás tapasztalatai és a költség-haszon számítások, valamint a kezelésben gyakorlatot szerzett kollégák javaslatainak figyelembevételével készült, a 2008. szeptember 12-én a hepatitis-centrumok vezetőinek és a terápiás bizottság tagjainak 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

### 2.1.1. A kezelés feltételei

- HBsAg és HBV-DNS-pozitivitás (mennyiségi PCR, akkreditált víruslaborban, CE jelzésű tesztel). HBV-DNS-vizsgálat csak a kezelési indikáció felállításához szükséges.
- Hat hónapon belül 3 alkalommal emelkedett GPT-érték és/vagy szövettanilag igazolt krónikus hepatitis, hisztológiai aktivitással. (Konzekvensen emelkedett GPT és 20 000 IU/ml feletti értékű HBV-DNS-titer esetén a májbiopsziától 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.
- Májbiopszia: szövettanilag igazolt krónikus hepatitis.
- Hisztológiai aktivitási index és/vagy fibroscan vizsgálat.

- Cirrhosis bármely stádiuma: HBV-DNS-pozitivitás esetén a vírustitertől és a GPT-től függetlenül kezelendő.
- Immunszupprimált, szervtranszplantált beteg: HBsAg-pozitivitás esetén a vírustitertől és a GPT-től függetlenül kezelendő.
- Biológiai terápia előtt és csontvelőtranszplantált betegben, ha a beteg anti-HBC-pozitív, 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-nel 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 =  $10^5$  kópa/ml) felett, GPT emelkedett, vagy
- HBeAg-negatív, HBV-DNS 2000 IU/ml ( $2 \times 10^3$  IU/ml) felett, GPT emelkedett, ha a GPT normális: májbiopszia, HAI >0 vagy fibroscan,
- ha a HBV-DNS a fenténél alacsonyabb, de a GPT emelkedett: májbiopszia, HAI >0 vagy fibroscan,
- ha a HBV-DNS a fenténél alacsonyabb és a GPT normális: 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 kezelés előtt vagy alatt hepatitis A ellen vakcináció javasolt.

### 2.2.1. Pegilált interferonok

- Az 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 µg.

A választható gyógyszerek rendelésének egyes szempontjait és a kontraindikációkat részletesen az alkalmazási előiratok ismertetik.

### 2.2.2. Standard interferonok

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

### 2.2.3. Nukleoz(t)id analógok

A terápia célja a B-vírus-szaporodás gátlása, a vírus-nukleinsavszint alacsonyán tartása.

*Választhatók az alábbi esetekben:*

- 12 hónapos interferonkezelésre nem reagáló beteg.
- Interferonkezelésre reagáló, de relapsust mutató beteg.
- HBeAg-negatív, de HBV-DNS-pozitív, anti-HBc-IgM-negatív krónikus hepatitis (pre-core mutáns).
- Biológiai terápia előtt és csontvelőtranszplantált betegben, ha a beteg anti-HBc-pozitív, HBV-DNS javasolt, és pozitív lelet esetén kezelendő.
- Önállóan első szerként vagy gyógyszer-rezisztencia kialakulásakor második készítményként, az 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.

#### 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 gyógyszerrezisztens mutációra utal. Mutáns megjelenésekor gyógyszer-váltás indokolt.

#### 2.2.3.1. Lamivudin

*Kezelési mód*

- HBeAg-pozitív és -negatív krónikus B-hepatitis: napi  $1 \times 100 \text{ mg}$ .
- Beszűkült veseműködés esetén a GFR-től függően dóziscsökkentés javasolt.
- HBV-DNS-titer emelkedése + GPT-emelkedés esetén hatékony másik nukleoz(t)idkészítményre (adefovir-dipivoxil hozzáadása vagy entecavir, tenofovir önmagában) váltás szükséges.

#### A kezelés időtartama

- HBeAg-pozitív esetben az anti-HBe-szerokonverzió után minimum 6 hónap.
- HBeAg-negatív esetben a HBsAg/HBV-DNS eltűnése, illetve az anti-HBs megjelenése után minimum 6 hónap.
- Egyéb indikáció esetén (HBV-cirrhosis, májtranszplantáció előtt és után, immunkompromittált 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:  $1 \times 10 \text{ mg}$  naponta.
- Beszűkült vesefunkciók esetén a dózis a gyógyszer alkalmazási előiratában megadott séma szerint csökkentendő. Egyebekben ugyanúgy, mint a 2.2.3.1. szerinti kezelés esetén.

#### 2.2.3.3. Entecavir

*Kezelési mód*

- Nukleozid naiv betegnek  $1 \times 0,5 \text{ mg}$  naponta (cü. 100% pont módosítást igényel!).
- Lamivudinrezisztens vírus: napi  $1 \times 1,0 \text{ mg}$ .
- Beszűkült vesefunkciók esetén dózisa a gyógyszer alkalmazási előiratában megadott séma szerint csökkentendő. Egyebekben ugyanúgy, mint a 2.2.3.1. szerinti kezelés esetén.

#### 2.2.3.4. Tenofovir

- Napi adagja  $1 \times 245 \text{ mg}$ .
- Rezisztens vírus esetén adható.

#### 2.2.4. A kezelés befejezése

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

## 3. Rehabilitáció

## 4. Gondozás

## 5. Ajánlott irodalom

- [1] Sulkowski, M., Lawitz, E., Shiffman, M. I. és mtsai: Final results of the IDEAL (Individualized Dosing Efficacy versus Flat Dosing to Assess Optimal Pegylated Interferon Therapy) trial. *J. Hepatol.*, 2008, 48 (Suppl. 2), S370.
- [2] Chung, R. T., Sulkowski, M. S.: New data on currently available HCV therapies and their impact on initial treatment strategies. *Postgrad. Institute Med. Clinical Care Option. Hepatitis*, 2008, 1–24.
- [3] Backus, L. I., Boothroyd, D. B., Phillips, B. R. és mtsai: Predictors of response of U.S. Veterans to treatment for the hepatitis C virus. *Hepatology*, 2007, 27, 37–47.

- [4] *Fried, M. W., Hadziyannis, S. J., Shiffman, M. és mtsai:* 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., Terz, R. és mtsai:* 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. Hepatol.*, 2008, 48 (Suppl. 2), S369.
- [6] *Marcellin, P., Freilich, B., Andreone, P. és mtsai:* Type of response to prior pegylated interferon alpha-2b (12KD)/RBV predicts subsequent response to retreatment with peginterferon alpha-2a (40KD)/RBV. *J. Hepatol.*, 2008, 48 (Suppl. 2), S301.
- [7] *Ascione, A., De Luca, M., Tartaglione, M. T. és mtsai:* 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. Hepatol.*, 2008, 48 (Suppl. 2), S370.
- [8] *Craxi, A., Piccinino, F., Alberti, A. és mtsai:* Predictors of SVR in naïve HCV G1 patients in real life practice: The probe. *J. Hepatol.*, 2008, 48 (Suppl. 2), S290.
- [9] *Jakobson, I. M., Brown, Jr R. S., Freilich, B. és mtsai:* 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, M. L., Salvatore, J., Hubbard, S. és mtsai:* Treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 with peginterferon, ribavirin and epoetin alpha. *Hepatology*, 2007, 46, 371–379.
- [11] *Jensen, D. M., Morgan, T. R., Marcellin, P. és mtsai:* 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. és mtsai:* 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] *Zenzem, S., Buti, M., Ferenci, P. és mtsai:* 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, M. W., Shiffman, M. L. és mtsai:* 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. és mtsai:* Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2003, 38, 645–652.
- [16] *McHutchison, J. G., Manns, M., Patel, K. és mtsai:* Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 2002, 123, 1061–1069.

**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. december 31.

**Tisztelt Olvasónk!**

Köszönjük, hogy figyelemmel kíséri  
az **Orvosi Hetilapban** megjelenő közleményeket.

Reméljük, hogy továbbra is olvasóink, előfizetőink táborában tudhatjuk.

**A 2009. évi előfizetési díj** egy évre: 22 900 Ft,  
fél évre: 14 520 Ft,  
negyed évre: 9 160 Ft.

**Nyugdíjas és ifjúsági (35 év alatti) kedvezmények:**  
**A 2009. évi előfizetési díj** egy évre: 16 030 Ft,  
fél évre: 10 140 Ft,  
negyed évre: 6 395 Ft.

Egyes lapszámok ára: 760 Ft

Az egyes lapszámok megvásárolhatók a **Mediprint Orvosi Könyvesboltban**.  
1053 Budapest, Múzeum krt. 17. • Telefon: 317-4948

Az Orvosi Hetilap az alábbi elérhetőségeken rendelhető meg:  
**Akadémiai Kiadó Zrt.** 1117 Budapest, Prielle Kornélia u. 19/d  
Telefon: (06-1) 464-8240, kapcsolattartó: Gulyás Andrea  
E-mail: journals@akkr.hu