

A hepatitis B vírus okozta krónikus májgyulladás diagnosztikája és terápiája



Országos Egészségbiztosítási Pénztár
Elemzési, Orvosszakértői és Szakmai Ellenőrzési Főosztály

Budapest, 2010 február 15.

1. Azonosítószám: 11/2009

2. Az eljárásrend tárgya

2.1 Az eljárásrend tárgyát képező betegség, betegcsoport megnevezése

Vírusos májgyulladás (B15-B19)

Idült vírusos májgyulladás B18

2.2 Kórkép leírása

A hepatitis B vírus infekció egy globális egészségügyi probléma. Közel kb. 400 millióra tehető a fertőzött betegek száma a világon. Az ESKI adatai alapján, **Magyarországon a lakosság kevesebb, mint 2%-a vírushordozó. A heveny HBV fertőzések „csak” 5-10%-a válik krónikussá. Az említett adatok alapján 10,000- 20,000 fő lehet maximálisan a hepatitis-B-ben szenvedő betegek száma.** A betegség incidenciája 1,3/100.000 fő, vagyis 130 fő évente. Magyarországon a **2007. évben 176 millió Ft-ot 2008. évben 302 millió Ft-ot** költött az egészségbiztosító a hepatitis B-ben szenvedő betegek gyógyítására.

2.4 Járványtan

Kórokozója a hepatitis B vírus a *Hepadnaviridae* család tagja, mely egy DNA vírus. A fertőzést követően az esetek túlnyomó többségében **(70%) tünetmentes infekció zajlik, tünetek csupán 30%-ban alakulnak ki.** A fertőzött felnőttek 5-10%-ában jön létre chronicus fertőzés. **Hazánkban kb. 7-15.000 beteg szorulhat ténylegesen kezelésre.**

A kórkép jelentőségét az adja, hogy a vírus általában **parenterálisan terjed, fertőzött vér és vérkészítmények** útján. A donorvér rutinszerű szűrése jelentősen csökkentette a fertőzések átvitelét, de a **kábítószer élvezők** által közösen használt injekciós tűk még mindig komoly veszélyt jelentenek. **A fertőzés kockázata nagyobb haemodializált betegeken, onkológiai betegeken és vérrel érintkezésbe kerülő kórházi dolgozókon.** A fertőzés a parenterális úton kívül más módon is terjedhet, **hetero és homosexuális érintkezéssel**, valamint **zárt intézményekben** (pl. börtönök). **A fertőzés reservoirjai világszerte az idült HBV hordozók.** A fertőzés prevalenciája földrajzi és más tényezőktől függően jelentősen eltérő lehet 0,5 %-10%. Távol-Keleten akár 10%-ot is meghaladja. A vertikális transzmisszió különösen ezeken a vidékeken fordul elő.

2.5 Diagnózis felállítása

A diagnosztikában az **anamnézis felvétel** valamint a **fizikális vizsgálat** mellett nagy jelentősége van a **labor diagnosztikának**. A beteg **általános tünetekkel** keresi fel háziorvosát: **fáradékonyság, gyengeség, émelygés, hányinger, láz, urticaria-szerű kiütések, ízületi fájdalmak, jobb bordaív alatti nyomás, feszülés, sötét vizelet**. A labor diagnosztika magában foglalja a hagyományos „**máj-panel**” **vizsgálatokat**, a háromféle **antigén-antitest rendszer** (Hbe, Hbs, Hbc) kimutatását, valamint magának a vírusnak a jelenlétét illetve a **vírus kópiaszám** kimutatását is. Ez utóbbi igen érzékeny **PCR technikával** történik. **A vírus kópiaszámának az ismerete alapvető a terápia eldöntése, valamint a beteg monitorozása szempontjából.**

2.6 Klinikai lefolyás

A betegnél a tünetek jelentkezését követően **icterus** alakul ki. Az esetek **túlnyomó többségében a vírus eliminálódik a májból kiterjedt májsejt destrukció nélkül** is. A HbsAg és a HbeAg eltűnését követően **magastiterű antitest szintek** detektálhatók, de a HBV DNA alacsony szinten még hosszú ideig kimutatható. **Persistáló vírusinfekció** esetén a vírusprodukciónak folytatódik, gyakran életfogytiglan, de krónikus fertőzés esetén a viraemia mértéke alacsonyabb szinten marad. Szintje az idő múlásával fokozatosan csökken és **seroconversio** is bekövetkezhet. Ennek éves gyakoriságát az érintett populációban **kb. 5-10%-ra** becsülik. **Tartós HBV hordozás a primer hepatocellularis carcinoma (HCC)** kialakulásának gyakoriságát a **százszorosára** növeli az átlagos populációhoz képest. **A Hbe Ag pozitív csoportban a HCC kialakulásának gyakorisága még nagyobb.**

3. Terápia

A kezelés legfontosabb célja a viraemia csökkentése illetve megszüntetése, a vírusreplikáció gátlása, és a májkárosodás javítása, ill. gyógyítása. A vírus folyamatos jelenléte esetén sokkal nagyobb a kockázata a chronicus hepatitis, cirrhosis, illetve a hepatocellularis carcinoma kialakulásának. Leginkább veszélyeztetettek a HbeAg pozitív valamint a HbeAg negatív de magas vírus titerű betegek. **A terápia eredményességét a HbeAg eliminálása és a keringésben kimutatható vírusok számának csökkenése, ill. seroconversio kialakulás (anti-Hbe antitestek kialakulása) jelzi.**

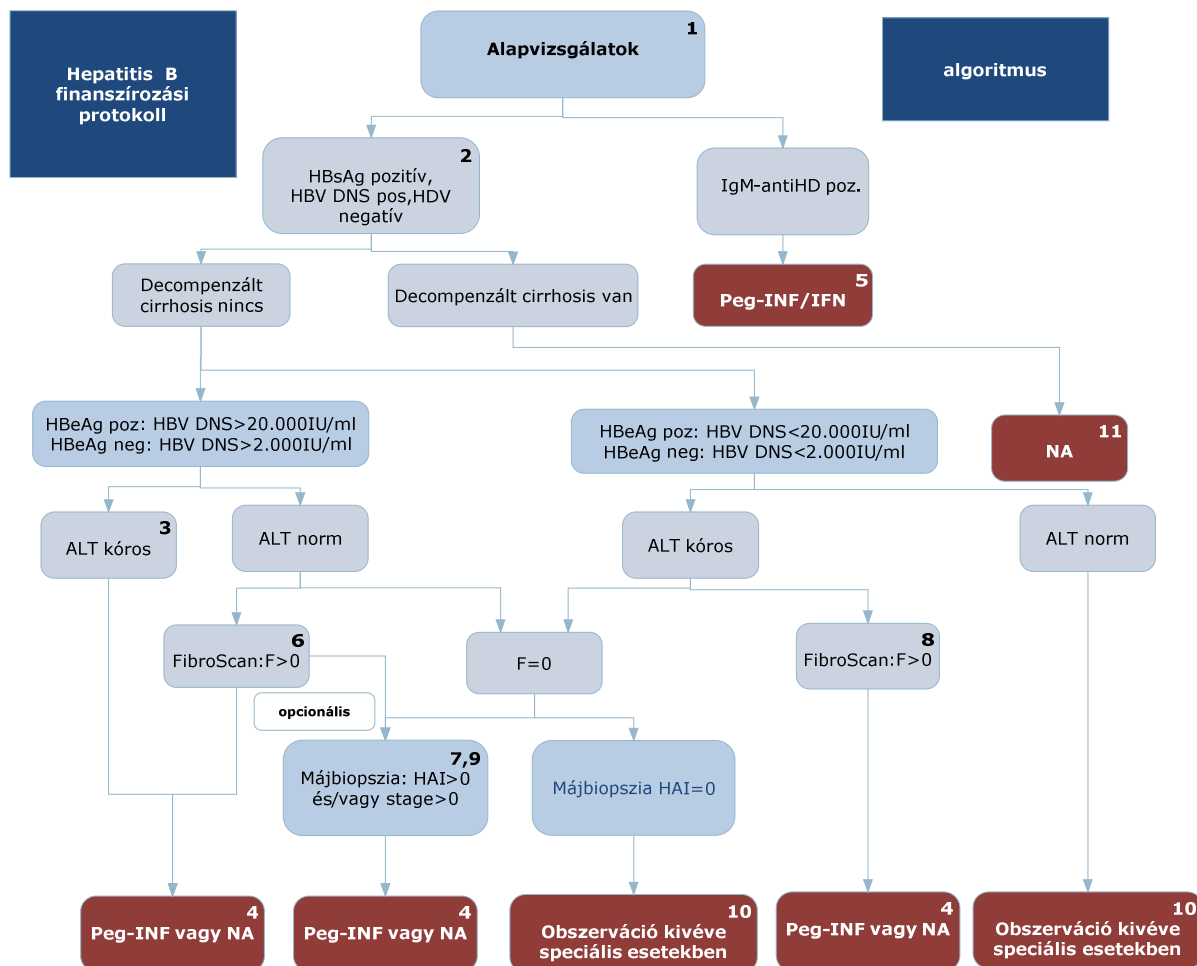
4. Fogalmak

PCR	Polymerase Chain Reaction
HCC	HepatoCelluláris Carcinoma

5. Az ellátás igénybevételének rendje

Egészségügyi Közlöny 10. számában 2008. februárjában megjelent és hatályossá vált Szakmai Protokollban részletesen szabályozva. **A 2010. évre vonatkozó frissített szakmai protokoll megjelentetése folyamatban van.**

5.1 Finanszírozás rendje, Finanszírozási algoritmus



5.2 A finanszírozási algoritmus részletezése

1: Diagnosztika

A diagnózis felállításnak része:

- anamnézis felvétele
- fizikális vizsgálat
- labor diagnosztika.

A laborvizsgálatok eredményei alapján kerül a beteg terápiára vagy megfigyelésre.

Az alapellátás feladata a májbetegség felismerése és a HBV markerek (HBsAg, anti-HBs és anti-HBc) vizsgálata (utóbbiak elvégzése májkárosodás észlelésekor vagy rizikócsoportokban célszerű). A betegek szakellátása hepatológiai centrumokban összpontosul.

Klinikai vizsgálatok alapján krónikus B hepatitisben **a GPT normál értékének felső határa férfiaknál 30 U/l, nőknél 19 U/l (B1). Ennek az AASLD ajánlásában szereplő módosított határértéknek figyelembe vétele ajánlott a terápiás döntésnél.** A májbetegség súlyosságának a felméréséhez egyéb biokémiai vizsgálatok (AST/GOT, GGT, ALP, se. albumin), prothrombin, teljes vérkép és hasi UH szükséges.

A kezelést eldöntő vizsgálatok:

- HBV-DNS mennyiségi PCR,
- HBeAg, anti-HD pozitívitás esetén anti HDV-IgM és/vagy HDV Ag.
- Májbiopsia és/vagy transziens elasztográfia (FibroScan): hisztológiai aktivitási index (HAI>0), és/vagy fibrosis score (F>0).
- Cirrhosis bármely stádiuma: HBV-DNS pozitívitás esetén a vírus titertől és a GPT-től függetlenül kezelendő.
- Immunsszupprimált, szervtranszplantált beteg: (lásd speciális betegcsoportok címszó alatt)

- Biológiai terápia (különösen rituximab) előtt és csontvelő transzplantált betegben, ha a beteg antiHBc pozitív, akkor HBV DNS javasolt, és pozitív lelet esetén kezelendő (lásd speciális betegcsoportok címszó alatt.)
- Cirrhosis Child A stádiuma: HDV Ag vagy anti-HDV-IgM pozitív esetén a GPT-től függetlenül HBV-DNS negativitás esetén is IFN-nal kezelendő.

Megjegyzés: anti-HDV IgM pozitív esetén is a kezelés indikációja!

Differenciáldiagnosztika:

- HBeAg, anti-HBe; totál anti-HD; anti-HCV, anti-HIV 1;2, és a társbetegségek (autoimmun, alkoholos, metabolikus májbetegség steatosissal) vizsgálata. Ezek eredménye a kezelési tervet befolyásolhatja.

A kezelés feltételei

- Kontraindikáció hiánya
- A beteg beleegyezése. A kezelés megkezdése előtt a **beteg részletesen tájékoztatni kell.**

Terápia

- **2**HBV-DNS mennyiségi real-time PCR meghatározása **akkreditált molekuláris diagnosztikai laboratóriumban** végezhető, CE jelzésű teszttel, IU/ml egységben kifejezve. (A1) **Ugyanazt a tesztet** kell a diagnózis felállításához és a terápia követéséhez használni, **hogy értékelhető és összehasonlítható legyen a kezelés hatékonysága. (A/1)** (HBV DNS kvalitatív meghatározásának nincs indikációja!)
- **3**Hat hónapon belül 3 alkalommal emelkedett GPT/ALT érték (amennyiben a fertőzöttség igazolhatóan 6 hónapnál régebben fennáll, úgy a kezelés megkezdése előtti egyetlen emelkedett GPT/ALT érték), és/vagy szövettanilag igazolt krónikus hepatitis, hisztológiai aktivitással (HAI>0), és/vagy fibrosis score (F>0). Konzekvensen emelkedett GPT és HBeAg pozitív esetben 20 000 IU/ml, anti-HBe pozitív esetben 2.000 IU/ml feletti HBV-DNS titer esetén a májbiopsiától és/vagy a non-invazív fibrosis meghatározástól el lehet tekinteni.

ALT/GPT emelkedett értéke az aktív hepatitis fennállását támogatja, de a fertőzés immuntoleráns fázisában perzisztálóan normál az értéke, és a HBeAg negatív betegek egy részében is intermittáló a szintje. Hosszú távú követés alatti változása a terápiás protokoll megtervezésében döntő fontosságú.

A kezelést meghatározó eredmények:

- **3** HBeAg pozitív, HBV-DNS 20.000 IU/ml (2×10^4 IU/ml = 10^5 copia/ml) felett, GPT emelkedett, vagy
- **3** HBeAg negatív, HBV-DNS 2.000 IU/ml (2×10^3 IU/ml) felett, GPT emelkedett
 - ha a GPT norm: tranziens elasztográfia (Fibroscan) $F > 0,6$ vagy májbiopsia $HAI > 0,7$
 - ha a HBV-DNS fenténél alacsonyabb, de GPT emelkedett: tranziens elasztográfia (Fibroscan) $F > 0,8$, vagy májbiopsia $HAI > 0,9$
 - obszerválandó, kivételeket lásd speciális betegcsoportok címszó alatt.

Szupportív terápia: diétás étrend, alkohol megvonása, hepatotoxikus szerek kerülése

A kezelés előtt vagy alatt hepatitis A ellen vakcináció javasolt.

5: Interferon készítmények

Pegilált interferon készítmények: PEGASYS 135, 180 MIKROGRAMM (PegINF-alfa 2a)

- **Adag:** 180 µg/hét monoterápia.
- A **kezelés időtartama** általában 1 év.
- **Anti-HD-IgM pozitív** esetekben a kezelés időtartama **másfél év. 5**
- **Beszűkült veseműködés** esetén a peginterferon alfa-2a adagja heti 135 µg.
- **Cirrhosis-Child-A stádiumnál** HDVAg vagy anti-HDV IgM + esetén GPT-től függetlenül HBV DNS – esetén is Interferonnal kezelendő **5**

Standard interferonok

- Alternatíva **18 év alatti életkorban**, alacsony fvs és/vagy thrombocyta szám mellett, anamnézisben cytopenia esetén hetente 3×5-6 ME/m² (9-10 ME) standard interferon alfa-2a vagy alfa-2b.

A készítmények rendelésének feltételei

- **Teljes dózissal történő kezelés** feltétele a 1,5 G/l absolut neutrophil granulocytaszám és a 75 G/l feletti thrombocytaszám.
- A kezelés és a választott kezdő dózis **egyéni mérlegelése** szükséges 0,75-1,5 G/l absolut neutrophil granulocytaszám és 50-75 G/l thrombocytaszám között.
- Az **interferon kihagyása szükséges**, ha az abszolút neutrophil granulocyta szám 0,5 G/l alatti, vagy a thrombocytaszám 25 G/l alatti.
- **Beszűkült veseműködés** esetén a kezelési mód megválasztása a plazma kreatinin szinttől és/vagy a kreatinin clearance szinttől függ.
- **65 év felett** egyedi elbírálás szükséges.
- **Kontraindikáció** hiánya

Kontraindikációk

- **Decompensált májcirrhosis (Child B és C)**
- **Autoimmun betegség** (1:300 feletti ANA, anti-DNA, SMA, AMA pozitivitás)
- **Cytopenia**: 0,5 G/l alatti absolut neutrophyl granulocytaszám, 25G/l alatti thrombocytaszám a kezelés során.
- **Kezeletlen hyperthyreosis**
- **Labilis diabetes mellitus**
- **Cardiorespiratoricus insufficiencia**
- **Kezeletlen pszichiátriai betegségek**: major depresszió, súlyos szorongásos zavarok, pszichotikus állapot.
- **Neurológiai betegségek**: konvulzió hajlam, cerebrovascularis betegség neurológiai konzílium javasolt).
- **Addiktológiai betegség**: manifeszt fennálló drog- vagy alkohol dependencia.
- **Terhesség, laktáció**

- **Interferon allergia**
- **65 év feletti** korban egyedi elbírálás szükséges
- Gyermekkor **3 év alatt**
- Az **együtműködés hiánya**
- A **beteg nem egyezik bele** a kezelésbe

Kontroll vizsgálatok Interferon terápia alatt

- Az első két hétben hetente, majd havonta: vérkép, vércukor, szérumbilirubin, májenzímek, CN, creatinin
 - Háromhavonta: TSH, szükség esetén pajzsmirigy hormonszint.
 - Fokozott ellenőrzés depresszió esetén, antidepresszáns alkalmazása, pszichiátriai konsilium
-
- PEG-IFN kezelés során a kezelés 12. és 24. hetében, a kezelés végén, a kezelés befejezése utáni 24. héten, valamint a kezelés alatt jelentkező GPT emelkedés esetén HBV-DNS vizsgálat (real-time mennyiségi PCR) ajánlott.
 - HBe pozitív esetekben a kezelés 24. és 48. hetében HBe és/vagy anti-HBe meghatározás
 - A terápia eredményességének megítélése PEG-IFN kezelés során:
 - *Primer non-responder:*
 - A kiindulási vírustiter csökkenése a 12. hétre $<1 \log_{10}$ (NA-ra váltás javasolt).
 - *Részleges virológiai válasz:*
 - HBV DNS titer csökkenés $> 1 \log_{10}$, de > 2.000 IU/ml a kezelés 24. hetében.
 - *Áttörés (breakthrough):*
 - Viraemia újbóli megjelenése vagy a vírustiter legalább $1 \log_{10}$ emelkedése (NA-ra váltás javasolt).
 - A **kezelés befejezése után 6 hónappal:** HbsAg, HbeAg/anti Hbe, ill. GPT és HBV DNA
 - **Fogamzás gátlás szükséges**
 - **0,75 G/l alatti neutrofil granulocytaszám és/vagy 50 G/l alatti thrombocytaszám**

esetén az interferon dózisa csökkentendő. Ha a kezelhetőség feltételei visszaálltak, a kezelés csökkentett dózissal folytatható. (Egyes esetekben a kiinduló dózissal történő visszatérés is lehetségessé válhat.)

- **Súlyos cytopenia** esetén a hematológiai paraméterek 1-4 hetente ellenőrzendők.
- Hematológus javaslatára a kezelés kiegészíthető **granulocytia colonia stimuláló** faktorrall.

Nukleozid analógok (NA)

Az NA készítmények rendelésének feltételei

- **Elsőként választható** kezelési mód
- 12 hónapos **interferon kezelésre nem reagáló beteg.**
- Interferon kezelésre **reagáló, de relapsust mutató** beteg.
- HBeAg negatív, de HBV-DNS pozitív, anti-HBc-IgM negatív krónikus hepatitis (pre-core mutáns).
- **Biológiai terápia előtt és csontvelő transzplantált** betegben
- Önállóan első szerként vagy gyógyszer-rezisztencia kialakulásakor második készítményként, utóbbi esetben kombinációban is.
- **Szervtranszplantált** HBV-DNS pozitív beteg.
- **HBV-fertőzött transzplantált** beteg profilaktikus kezelése
- **Immunszuppresszív vagy kemoterápiában** részesülő HBsAg pozitív beteg.
- **HBV okozta cirrhosis bármely** stádiuma **11**
- **Interferon bármely okból ellenjavallt.**
- **Anti-HDV IgM negatív.**
- A teljes dózissal történő kezelés feltétele a normális veseműködés.
- **Beszűkült kreatinin clearance** érték esetén a dózis az alkalmazási előíratban foglaltak szerint csökkentendő.

Kontraindikációk

- Allergia a készítményre.
- Lactatio.
- Veseelégtelenség 50 ml/perc alatti kreatinin clearance értékkel.

Az NA kezelési időtartama

- **HBe-Ag pozitív** krónikus B hepatitis: A kezelés tartama: HBeAg pozitivitás esetén az anti-HBe szerokonverzió után **minimum 6 hónapig, maximum 2 évig**.
 - **HBe-Ag negatív** krónikus B hepatitis: a HbsAg / HBV DNS eltűnése, illetve az anti HBs megjelenése **után minimum 6 hónapig, maximum 2 évig**.
 - **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 egy évig folytatandó.
-
- A NA kezelés megkezdése után 12 héttel és 24 héttel, majd félévenként, valamint a kezelés alatt jelentkező GPT emelkedés esetén HBV-DNS vizsgálat (real-time mennyiségi PCR) ajánlott.
 - Cirrhosis betegekben szóba jön a **három havonta végzett kontroll**.
 - Viraemia újbóli megjelenése vagy a titer 1 log emelkedése és/vagy jelentős GPT emelkedés **gyógyszer rezisztens mutációra** utal. Ilyenkor rezisztencia meghatározás ajánlott. **Mutáns megjelenésekor gyógyszerelváltás indokolt**.
 - HBe pozitív esetekben a kezelés alatt félévente HBe és/vagy anti-HBe meghatározás javasolt.

A terápia eredményességének megítélése NA kezelés során:

- *Primer nonresponder*:
 - A kiindulási vírustiter csökkenése a 12. hétre $<1 \log_{10}$. (NA váltás vagy NA kombináció adása javasolt).
- *Részleges virológiai válasz*:
 - Detektálható HBV DNS szint a kezelés alatt. (NA váltás vagy NA kombináció adása javasolt).
- *Áttörés (breakthrough)*:
 - Viraemia újbóli megjelenése vagy a vírustiter legalább $1 \log_{10}$ emelkedése. (NA váltás vagy NA kombináció adása javasolt)

A kezelés befejezése

- A kezelés befejezésekor vérkép, májfunkciók, HBV-DNS vizsgálat szükséges.
- Emellett:
 - Korábban HBeAg pozitív esetben a HBeAg/anti-HBe vizsgálat megismétlése javasolt.
 - Korábban HBeAg negatív esetben a HBsAg/anti-HBs vizsgálat megismétlése javasolt.
- Hat hónappal később vérkép, májfunkciók, HBV-DNS, HBsAg vizsgálat szükséges.

NA rezisztencia esetén

- lamivudin rezisztencia
 - váltás entecavirra
 - kiegészítés tenofovirral, ha nem elérhető adefovirral
- adefovir rezisztencia
 - váltás tenofovirra, kombinációban egy második NA-gal, melyre nincs keresztrezisztencia
- entecavir rezisztencia
 - tenofovir hozzáadása
- tenofovir rezisztencia
 - nincs adat, rezisztencia profil meghatározása javasolt, entecavir, lamivudin hozzáadása jön szóba

Az NA készítmények

Entecavir

Az egyik **leghatásosabb NA**, a rezisztencia kialakulásának esélye csekély. Az európai szakmai protokoll elsőként választandó NA-ként ajánlja.

Kezelési mód:

- Nukleozid naiv betegnek 1×0,5 mg naponta.
- Lamivudin rezisztens vírus: napi 1×1,0 mg

- Beszűkült vesefunkciók esetén elsősorban javasolt NA, szükség esetén a gyógyszer alkalmazási előiratában megadott séma szerint csökkentett dózisban. (Entecavir rezisztencia esetén tenofovir hozzáadása jöhet szóba C1)

Tenofovir

Az egyik **leghatásosabb NA, rezisztencia kialakulásával ritkán kell számolni. Az európai szakmai protokoll elsőként választandó NA-ként ajánlja.**

Kezelési mód:

- Napi adagja 1×245 mg.
- Lamivudin és adefovir rezisztens vírus esetén is ajánlott.

Adefovir dipivoxil

Az entecavirnál és a tenofovirnál **kevésbé hatékony készítmény, rezisztencia kialakulása viszont gyakoribb Lamivudin rezisztencia esetén lamivudinnal kombinációban ajánlott.**

Kezelési mód:

- 1×10 mg naponta
- Beszűkült vesefunkciók esetén a dózis a gyógyszer alkalmazási előiratában megadott séma szerint csökkentendő. (Adefovir rezisztencia esetén tenofovirra váltás javasolt a mutációtól függően kombinációban lamivudinnal, entecavirral vagy telbivudinnal C1).

Lamivudin

Alkalmazása során igen **nagy arányban fordul elő rezisztencia**, különösen, ha monoterápiában alkalmazzák. Az európai és az egyesült államokbeli szakmai protokollok **első választandó NA-ként nem ajánlják, különösen várhatóan hosszú távú NA kezelés (pl. májcirrhosisban) esetén.**

- Várhatóan a beteg élete végéig tartó kezelés esetén, ha adására sor kerül, kombinációban (elsősorban tenofovirral esetleg adefovirral) történő alkalmazása javasolt. *A kezelés felfüggesztése esetén életveszélyes relapsus, fulmináns májelégtelenség léphet fel!*

Kezelési mód:

- HBe-Ag pozitív és negatív krónikus B hepatitis: napi 1×100 mg .

Speciális betegcsoportok:

Kompenzált cirrhosis

Alpha-interferon (standard vagy pegilált alpha 2a) vagy NA adható. Utóbbiak közül különösen az entecavir vagy a tenofovir ajánlott, az igen ritkán kialakuló rezisztencia miatt.

Dekompenzált cirrhosis

Hatásos NA-t kell adni, mely esetében kicsi a rezisztencia kialakulásának az esélye (entecavir vagy tenofovir **11**)

Májtranszplantált betegek

A transzplantáció előtt minden HBsAg pozitív betegnek olyan, hatásos NA-t kell adni mely esetében kicsi a rezisztencia kialakulásának esélye. Transzplantáció után a lamivudin és/vagy adefovir + HB-Ig kezelés hatékonyságáról állnak rendelkezésre bizonyítékok. Az újabb, hatékonyabb NA-ok (entecavir, tenofovir), melyek esetében rezisztencia kialakulásával is ritkábban kell számolni, alkalmazása is mérlegelhető, de ezek hatékonyságával és biztonságosságával kapcsolatos adatokat még nem publikáltak. A kezelés a beteg élete végéig folytatandó.

HBV-HIV koinfekció

Az indikáció megegyezik a HIV negatív betegek esetében leírtakkal. Az esetek többségében a HIV és a HBV egyidejű, de novo kezelése javasolt: Tenofovir és emtricitabin, továbbá egy harmadik, HIV ellen hatásos készítmény adásával.

Ha a HIV fertőzés kezelése előtt alkalmazunk HBV elleni kezelést, a HIV-re bizonyított hatással nem rendelkező adefovir vagy telbivudin választandó.

A HIV és HBV elleni hatással is rendelkező lamivudin, entecavir és tenofovir monoterápiában ellenjavallt ezekben az esetekben.

HBV – HCV koinfekció

HBV DNS általában negatív, vagy alacsony titerű. A kezelés megegyezik a krónikus C hepatitis (monoinfekció) esetén leírtakkal, a várható SVR arány is hasonló. A HCV fertőzés sikeres kezelése után számolni kell a HBV reaktiválódásával, ezért ilyenkor NA adása javasolható.

Fulmináns vagy fenyegető fulmináns akut B hepatitis

NA alkalmazása előnyös lehet. Néhány közleményben a lamivudin alkalmazásával elért kedvező eredményről számoltak be, de a kedvező hatás egyértelműen nem bizonyított (B1). A krónikus B hepatitishez hasonlóan a hatásosabb készítmények (entecavir, tenofovir) preferálandók, melyek esetében a rezisztencia kialakulásának esélye csekély. A kezelés optimális időtartama nem ismert, de a HBsAg – anti-HBs szerokonverzió után még legalább 3 hónapig, ennek hiányában a HBe – anti-HBe szerokonverzió után még legalább 6 hónapig javasolt a terápia folytatása.

Gyermekek

Csak a hagyományos alpha interferon, a lamivudin és az adefovir hatásossága és biztonságossága bizonyított.

Egészségügyi dolgozók

HBsAg pozitívitas és HBV DNS > 2.000 IU/ml esetén pegilált interferon alfa 2a vagy olyan hatásos NA adása javasolt, melyek esetében a rezisztencia kialakulásának esélye csekély (entecavir vagy tenofovir).

Terhesség

A lamivudin, az adefovir és az entecavir az FDA osztályozása szerint C kategóriájú készítmények, a telbivudin és a tenofovir a B kategóriába tartoznak. Szülés után a HBsAg pozitív nők szoros obszervációja indokolt az akut exacerbáció kockázata miatt.

Kemoterápia, immunszuppresszív vagy biológiai kezelésben részesülő betegek

Minden fenti kezelésre szoruló beteg esetében el kell végezni a HBsAg és az anti-HBc meghatározását. Ezek pozitivitása esetén hepatológiai konzílium javasolt.

A szeronegatív betegeket aktív immunizációban kell részesíteni. A HBsAg pozitív betegeknek a HBV DNS titertől függetlenül a tervezett kezelés megkezdése előtt el kell kezdeni a NA adását.

Igen sok adat támasztja alá a lamivudin hatásosságát ezekben az esetekben, mely különösen akkor alkalmas, ha a HBV DNS titer alacsony. Magas vírustiter esetén a hatékonyabb entecavir vagy tenofovir adása javasolt, melyek esetében lényegesen kisebb a rezisztencia kialakulásának esélye.

A NA kezelést a kemo-, biológiai-, vagy immunszuppresszív terápia befejezése után még egy évig kell folytatni. Anti-HBc pozitív esetén HBV DNS meghatározás szükséges, pozitív esetén NA kezelés indokolt.

Anti-HBc pozitív, de HBsAg és HBV DNS negatív betegek esetében szoros obszerváció szükséges: GPT (ALT) és HBV DNS monitorozás, reaktiváció esetén NA-t kell adni.

Dializált és veseátültetés után levő betegek

A legtöbb adat a lamivudin alkalmazásáról áll rendelkezésre, melynek dózisát a vesefunkciótól függően módosítani kell (A1). A veseátültetésen átesett betegek esetében az optimális NA az entecavir.

Extrahepatikus manifesztációk

Az antivirális kezelés javasolt (interferon vagy NA). A legtöbb adat a lamivudin alkalmazásával áll rendelkezésre. Az entecavir és a tenofovir hatásosabb ebben a betegcsoportban. Az indikáció és a kezelés módja megegyezik a korábban leírtakkal. Speciális esetekben a NA kezelés kiegészítése plasmapheresissel növelheti a hatékonyságot.

6. Az ellenőrzés alapját képező finanszírozás szempontból lényeges sarokpontok

A finanszírozási ellenőrzés során elsődlegesen azt ellenőrzik, hogy a kezelő orvosok betartották-e a kihirdetett finanszírozási rendet, különös tekintettel a következő főbb sarokpontokra:

1. A kezelés megkezdése előtti **diagnosztikus vizsgálatokat elvégezték** és megfelelően dokumentálták?
2. A **mennyiségi PCR vizsgálatot** minden (várhatóan terápiára kerülő) betegnél elvégezték?
3. A terápia előtt a **betegeket teljes körűen tájékoztatták** a kezelés várható kimeneteléről valamint az esetleges mellékhatásokról?
4. A **gyógyszerválasztás** orvos szakmailag indokolt, a **finanszírozási protokollnak** megfelelően történt?
5. A **gyógyszerváltás** ténye orvos szakmailag **megfelelően alátámasztott és dokumentált?**
6. A kezelés során **szükséges kontroll vizsgálatokat** elvégezték és ezek eredményei megfelelően dokumentáltak?

7. Ellenőrzési adatlap



Hepatitis B ellenőrzési adatlap

„Az emelt, kiemelt indikációhoz kötött támogatási kategóriába tartozó betegcsoportok, indikációs területek és a felírásra jogosultak köre” c. OEP-közlemény Eü100%-os támogatási kategória 23/a1,a2,a3 pontja alapján (a 32/2004. (IV. 26.) ESzCsM rendelet 2. sz. melléklete 23/a1,a2,a3 pontja)

Adminisztratív rész (a betegdokumentáció alapján)

A01. Az ellenőrzés időpontja			
A02. Az ellenőrzött egység ÁNTSZ kódja			
A03. Az adott intézmény kijelölt volt-e a gyógyszerfelírás szempontjából?		igen	nem
A04. A felíró orvos (1) pecsétszáma. Jogosult volt-e a gyógyszer felírására?		igen	nem
A05. A felíró orvos (2) pecsétszáma. Jogosult volt-e a gyógyszer felírására?		igen	nem
A06. A felíró orvos (3) pecsétszáma. Jogosult volt-e a gyógyszer felírására?		igen	nem
A07. A felíró orvos (4) pecsétszáma. Jogosult volt-e a gyógyszer felírására?		igen	nem
A08. A vizsgált beteg TAJ száma			

Szakmai rész (a betegdokumentáció alapján)

S00. A kitöltéshez felhasznált orvosi dokumentáció(k) azonosítója		
S01. Tüntesse fel a vizsgált kórkép BNO kódját		
S02. A betegnél alkalmazott gyógyszer(ek) (megnevezés, hatáserősség) az ellenőrzés időpontjában		

Amennyiben a gyógyszer az Interferonok (23/1a) csoportjába tartozik

S03	A gyógyszeres kezelés megkezdésének időpontja	<input type="text"/>	
S04	A gyógyszeres kezelés megkezdése előtt 6 hónapon belül legalább 3 alkalommal emelkedett szérum GPT labor lelet	igen	nem
S05	HBV mennyiségi PCR vizsgálat történt	igen	nem
S06	Amennyiben igen HBV DNS titer (UI/ml)	<input type="text"/>	
S07	A diagnózis felállításához májbiopsziára szükség volt?	igen	nem
S08	Histológiai aktivitási index (HAI)	<input type="text"/>	
S09	HBsAg pozitívítás igazolódott	igen	nem
S10	HBeAg pozitívítás igazolódott	igen	nem
S11	HDV Ag pozitívítás igazolódott	igen	nem
S12	anti HDV-IgM pozitívítás igazolódott	igen	nem
S13	Chirrosis (bármely stádiuma) fennáll	igen	nem
S14	Amennyiben igen stádium megjelöléssel	<input type="text"/>	
S15	Immunszuprimált a beteg	igen	nem
S16	Szervtranszplantált a beteg	igen	nem

Amennyiben a beteg lamivudin (23/a2) kezelésben részesül

S17	A gyógyszeres kezelés megkezdésének időpontja	<input type="text"/>	
S18	Előtte legalább 12 hónapos interferon kezelésben részesült a beteg	igen	nem
S19	Az interferon kezelésre nem reagált a beteg	igen	nem
S20	Interferon kezelésre reagált, de relapszust mutatott a beteg	igen	nem
S21	HBeAg negatív, de HBV-DNS pozitív, anti-HBc-IgM negatív krónikus hepatitisben szenved a beteg (pre-core mutáns)	igen	nem
S22	Szervtranszplantált HBV-DNS pozitív beteg	igen	nem
S23	Immunszuprimált HBsAg pozitív beteg	igen	nem
S24	Kemoterápiában részesülő HBsAg pozitív beteg	igen	nem
S25	HBV okozta cirrhosis bármely stádiumában szenved a beteg	igen	nem
S26	Interferon bármely okból ellenjavallt	igen	nem
S27	IgM anti HD negatív a beteg	igen	nem
S28a	Félévente legalább egyszer HBV-DNS (real-time mennyiségi) PCR vizsgálat történik	igen	nem
S28.b	Amennyiben többször történt PCR vizsgálat ennek oka:	
S29	Amennyiben nem történt PCR vizsgálat ennek oka	
		
		

Amennyiben a gyógyszer a 23/a3 pontba tartozik

	Adefovir dipivoxil	Entecavir
S30 A beteg gyógyszere(i)	[Empty box]	
S31 A gyógyszeres kezelés megkezdésének időpontja	[Empty box]	
S32 A beteg előzetesen interferon és/vagy lamivudin kezelésben részesült	igen	nem
S33 Az előzetes kezelésekre a beteg nem reagált	igen	nem
S34 A betegnél igazoltan lamivudin rezisztencia áll fenn	igen	nem
S35 Amennyiben dipivoxilt kap a beteg azt Lamivudinnal párhuzamosan kapja	igen	nem
S36 Amennyiben Entecavirt kap azt önállóan kapja	igen	nem
S37a Félévente legalább egyszer HBV-DNS (real-time mennyiségi) PCR vizsgálat történik	igen	nem
S37b Amennyiben többször történt PCR vizsgálat ennek oka:	
S38 Amennyiben nem történt PCR vizsgálat ennek oka	
	
	
	
	

PH

Ellenőrzést végzők

PH

Ellenőrzött szolgáltató

8. A döntést megalapozó hatásossági, költséghatékonysági mutatók

A finanszírozási protokollt a hazai és nemzetközi szakmai és finanszírozási irányelveknek megfelelően állítottuk össze. A háttéranyagban részletesen megtalálható a döntések alapjául szolgáló hivatkozásjegyzék, valamint költségszámítás.

Táblázat: Releváns BNO kódok

BNO	BNO megnevezés
B1800	Idült vírusos B-típusú hepatitis d-ágenssel
B1810	Idült vírusos B-típusú hepatitis d-ágens nélkül

2.3 A finanszírozás szempontjából lényeges finanszírozási kódok

1. Táblázat: Fontosabb OENO kódok

OENO	OENO megnevezés
11041	Vizsgálat
88460	Vérvétel
99910	Kiegészítő pont veszélyeztető beteg ellátásáért
28014	Vérkép automatával IV.
24600	Aszpartát-amino-transzferáz (ASAT, GOT) meghatározása
24610	Alanin-amino-transzferáz (ALAT,SGPT) meghatározása
24640	Gamma-glutamil-transzferáz meghatározása
24720	Alkallikus foszfatáz meghatározása
24741	Pszedo-kolineszteráz meghatározása
21020	Összfehérje meghatározása szérumban
21040	Albumin meghatározása szérumban, festékkötő módszerrel
21310	Glükóz meghatározása
21420	Összkoleszterin meghatározása
21411	Trigliceridek meghatározása
21150	Összes bilirubin meghatározása szérumban
21151	Konjugált bilirubin meghatározása szérumban
28620	Prothrombin meghatározása
21120	Karbamid meghatározása szérumban
21140	Kreatin meghatározása
2627T	Hepatitis C vírus AT kimutatása
2639A	HBsAg AG kimutatása
2639B	HBsAg konfirmációja
2639E	HBeAg AG kimutatása
2627R	Anti-HBc AT kimutatása
2627S	Anti-Hbe AT kimutatása
24060	TSH meghatározása (Thyreoidea-Stimuláló Hormon)
2627Q	Anti-Hbs AT kimutatása
29950	DNS kivonása biológiai mintából
28938	Oligonucleotid hibridizáció membráncsíkon próbapáronként
28920	Polimeráz láncreakció (PCR) egy mintában primer páronként
2627W	Vírus ellenes AT meghatározása ELISA módszerrel
2639L	Hepatitis B vírus mennyiségi meghatározása bDNS módszerrel
25572	Hepatitis B vírus gyógyszer-rezisztens mutánsainak meghatározása PCR alapú

	módszerrel
2627U	Hepatitis-D vírus AT kimutatása
2661H	Thyreoidea-peroxidáz elleni antitest meghatározása
29000	Szövetteni vizsgálat a szokásos feldolgozási módszerrel
36130	Hasi (áttekintő, komplex) UH vizsgálat
81581	UH vezérelt májbiopszia
81580	Aspiratio hepatitis
92231	Immunmoduláció
91311	Krónikus beteg dietetikai alapoktatása (gastroenterológiai, nephrológiai, onkológiai vagy 2. típusú diabeteses betegnél)

2. Táblázat: HBCS kódok

HBCS	HBCS megnevezés
351B	Májbetegségek, kivéve rosszindulatú daganatok, cirrhosis

3. Táblázat: ATC kódok

ATC	ATC megnevezés
L03AB05	interferon-alfa 2b
L03AB11	peg Interferon-alfa 2a
L03AB04	interferon-alfa 2a
J05AF05	lamivudin
J05AF10	entecavir
J05AF08	adefovir dipivoxil

9. A finanszírozási eljárásrend alkalmazásának hatását mérő minőségi indikátorok

A finanszírozási eljárásrend hatását a következő indikátorokkal kívánjuk mérni:

1. A területre fordított közkiadások alakulása.
2. A helyes, finanszírozott algoritmus szerint kezelt betegek aránya.

A finanszírozási eljárásrend alkalmazásának kezdő napja: 2010. április 1.

A finanszírozási eljárásrend érvényességének határideje: 2011. január 1.

A felülvizsgálat tervezett időpontja: 2010. szeptember 30.