

## Bizonyítékokon alapuló orvoslás, méltányosság és fenntarthatóság szempontjai a hepatitis C korszerű terápiájában

Dr. Makara Mihály, Egyesített Szent István és Szent László Kórház-Rendelőintézet, Szent László Kórház telephely, Központi Felnőtt Szakrendelő

Kevés olyan területe van az orvostudománynak, melyben hasonló számú klinikai vizsgálat és regisztereken alapuló adat áll rendelkezésre, mint a hepatitis C terén. Ezek alapján mára tisztázott, hogy kiknek a szűrése indokolt elsősorban: az 1993 előtt vérkészítményt kapott, túlnyomórészt 45 éves kor felett lévő személyek, a valaha intravénás kábítószerrel élvezők, valamint az egészségügyi dolgozók. A kivizsgálás lépései is leegyszerűsödtek: az alapvizsgálatokon túl a vírusszám és genotípus meghatározása és az elasztográfia elvégzése általában elegendő. A kezelés terén csak anyagi megfontolások miatt végzünk elsőként pegilált interferon és ribavirin kezelést, hiszen a csak szájon át szedhető, interferon-mentes gyógyszer kombinációkkal minden betegcsoportban 95% feletti gyógyulási arány érhető el. A kezeléseknél részesülő betegek sorrendjét a sürgősséget meghatározó szám, az ún. Prioritási Index alapján határozzuk meg. A hepatitis C vírus eradikálása azonban csak a szűrési intenzitás növelésével és a kezelések számának emelésével érhető el.

*There are only few fields of medicine where so large number of clinical trials and data based on registries are available as in hepatitis C. Based on these data it is clear who is to be screened first: people who received blood products before 1993 who are typically older than 45 years of age; people who ever used intravenous drugs; healthcare workers. The diagnostic workup has become easier: only the number and the genotype of the virus and elastography should be done in most cases besides basic examinations. The first line therapy on previously untreated patients is still pegylated interferon and ribavirin because of economic reasons since interferon-free drug combinations provide over 95% success rate. The treatment allocation is based on a scoring system called Priority Index. The eradication of hepatitis C can only be accomplished by increased screening and treatment rate.*

### BEVEZETŐ

Hazánkban körülbelül 70.000 ember találkozott a hepatitis C vírussal, közülük 50.000 lehet azon betegek száma, akik a fertőzés következtében krónikus hepatitisben szenvednek. A 2015-ös év kezdetéig az Országos Egészségbiztosítási Pénztár adatai szerint közülük 20.000 került felismerésre, 10.000 kezelésre és az eddigi interferon alapú kezelésekkal hozzávetőleg 6.000 embert gyógyítottunk meg. A fentiekből kö-

vetkeznek, hogy 44 000 a fertőzést hordozók száma és többségük nem is tud a betegségéről, s közel 4.000 ember lehet, akit eddig sikertelenül kezeltünk. Két fő feladatunk van tehát: lényegesen nagyobb számú beteg felismerése és gyógyítása, valamint a legnehezebben kezelhető, korábbi kezelésre nem reagáló betegek meggyógyítása.

### BIZONYÍTÉKON ALAPULÓ ORVOSLÁS

Kevés olyan szakterület van, ahol annyi klinikai vizsgálat, illetve regisztereken alapuló adatbázisokból származó adat van, mint a hepatitis C terén. A betegség szűrésére vonatkozóan európai és amerikai adatok is rendelkezésre állnak, melyek szerint három csoport érdemel kiemelt figyelmet:

- a túlnyomórészt 1993 előtt nozokomialis úton fertőzött személyek, akik többsége vér-, vérkészítmény útján fertőződött, és életkoruk átlaga 50 feletti,
- a másik csoport a közelmúltban, kábítószerrel élvezők között fertőződött fiatalok. Az utóbbi csoportban a férfi nem dominanciája és az 1a valamint a 3-as genotípus gyakoribb előfordulása jellemző.
- Külön célszerű megemlíteni az egészségügyi dolgozók szűrésére vonatkozó adatokat, melyek azonban országonként, illetve a vizsgált populáció szerint jelentős eltéréseket mutatnak.

A szűrés módszertanára vonatkozóan az optimális módszer még vitatott. Ugyanakkor egyértelmű, hogy a börtönszűrések, illetve azokban végzett kezeléseik is célszerűek és költségkímélőek [1].

A kivizsgálás során tisztázandó tényezőket a klinikai vizsgálatok részletes elemzése alapján határozhatjuk meg. A mai kezeléseknél már csak kevés olyan tényező maradt, amely befolyásolja egy korábban kezelésben nem részesült, illetve egy korábbi kezelésben részesült beteg kezelési algoritmusát, illetve ezek sikerességét. Ilyen elsősorban a vírus genotípusa és a májfibrózis mértéke, míg egyes kezelési formákban jelentősége lehet a kiindulási vírusszámnak is.

A kezelés vonatkozásában a közelmúltban végzett törzskönyvezési vizsgálatok teljesítik mindazon kritériumokat (például nagy betegszám, multicentrikus, kettős vak- vagy történelmi kontroll csoporttal összehasonlított, jól kontrollált vizsgálatok), melyek alapján olyan statisztikai adatok állnak rendelkezésre, melyek nem csak statisztikailag szignifikánsak, de valóban meggyőzőek is. Az interferon alapú kezeléseknél 2011-ig 40% körüli, majd az első generációs proteáz gátlók bevezetésével 50-80% sikert biztosítottak a hazánkban a leggyakrabban előforduló 1-es genotípusú hepatitis C okozta fertőzésekben. A mai interferon-mentes kezeléseknél a sikerességi aránya "inté-

„treat” elemzésekben is 95% feletti, és a sikertelenségek oka ma már leggyakrabban a compliance hiánya. A „real life” adatok is egyre jobban megközelítik a klinikai vizsgálatok eredményeit, mivel az interferon-mentes kezelések mellékhatásai minimálisak és időtartamuk jellegzetesen 3 hónapra rövidült.

## MÉLTÁNYOSSÁG ÉS FENNTARTHATÓSÁG

Az amerikai és az európai guideline [2, 3] is külön fejezetben foglalkozik a kezelés sürgősségét indokoló tényezőkkel, melyek közül a legfontosabb mindkét irányelv szerint a betegség előrehaladottsága, azaz a fibrózis foka. Ezen kívül figyelembe kell venni a szövődményeket, a fertőzőképességet (epidemiológiai szempontok), valamint számos speciális tényezőt is, mint például fertilitási kérdések, munkavégző képességet befolyásoló tényezők. Természetesen értékelni célszerű a betegségnek a progresszióját is, melyet mérhetünk FibroScannel, illetve erre társbetegségek is hajlamosíthatnak, mint például a HIV vagy HBV koinfekció, vagy a szervátültetéshez kapcsolódó immunszuppresszió. Hazánkban mindezen fenti tényezőket egy pontrendszer foglalja össze: a sürgősséget indokoló tényezők mindegyike meghatározott pontot kap, és a pontszámok összege az ún. Prioritási Index [4]. A számítás részletei a szakmai, illetve a finanszírozási protokollban is megtalálhatók [5]. Ez az átlátható rendszer biztosítja, hogy a kezelés sürgőssége minél objektívebb legyen. A rendszer működését a szakmai szervezetek által delegált 10 orvosból álló Hepatitis Terápiás Bizottság ellenőrzi. Az Országos Egészségbiztosítási Pénztár kizárólag a Hepatitis Terápiás Bizottság javaslata alapján, a pontszám által meghatározott sorrendben biztosítja a kezeléseket a rendelkezésre álló anyagi keret erejéig.

Kizárólag a kezelések költségvonzataiból adódó hatalmas különbségek indokolják azt, hogy ma még a frissen felfedezett betegeket első vonalban pegilált interferon + ribavirin kezelésben részesítjük, ha ennek ellenjavallata nincs. Ezt ma várakozás nélkül, azonnal tudjuk biztosítani, míg az interferon-mentes kezelésekre – a fenti pontszám alapján – várólista felállítására kényszerültünk.

Nem szabad megfélekednünk azonban arról, hogy a hepatitis C fertőzésben szenvedő betegek nagyobb része ma nem tud fertőzöttségéről, és tekintélyes számú az olyan beteg is, aki nem jutott el szakorvoshoz, bár a hepatitis C diagnózisa megszületett. Kivizsgálás híján ezen betegek májának állapota tovább romlik, és féltő, hogy diagnózisukra csak a rettegett szövődményes (varix vérvész, ascites, encephalopathia, hepatocellularis carcinoma) alarmizáló tüneteinek megjelenésekor kerül majd sor. Utóbbiak kuratív kezelése májátültetés nélkül sokszor lehetetlen, a transzplantáció lehetősége azonban erősen limitált.

A kezelés sürgősségének megállapítása értelemszerűen lehetetlen a betegség felismerése nélkül. Mindennek a kulcsa tehát az elsősorban célcsoportokban végzett szűrés: anti-HCV szerológiával végzett szűrés javasolt az egészségügyi dolgozóknál, az idősebb korosztályban különösen rizikótényező esetén (1993 előtt vérkészítményt kapott), ismételt májenzim emelkedés során vagy májbetegség gyanújakor, valamint egyéb rizikótényezők megléte esetén, mint például magas prevalenciájú országból származó személyek, családtagokban észlelt hepatitis. A szűrővizsgálatok intenzitásának fokozásával, illetve az évente végzett kezelések számának növelésével együttesen lehet csak elérni azt, hogy a hepatitis C vírus okozta betegség kiszorítható legyen hazánkból.

## IRODALOMJEGYZÉK

- [1] He T, Li K, Roberts MS et al.: Prevention of Hepatitis C by Screening and Treatment in U.S. Prisons, *Ann Intern Med*, Published online 24 November 2015 doi:10.7326/M15-0617
- [2] Hepatitis C guidance: AASLD-IDSIA recommendations for test-ing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus, *Hepatology*, 2015, 62(3), 932–954.
- [3] European Association for the Study of the Liver: EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2015. *J. Hepatol.*, 2015, 63(1), 199–236.
- [4] Makara, M, Horváth, G, Szalay, F, és munkatársaik: A krónikus vírushepatitisek hazai ellátási rendszerének sajátosságai: Hepatitis Regiszter és a Prioritási Index, *Orv. Hetil.*, 2013, 154(29), 1151–1155.
- [5] Hunyady B, Gerlei Zs, Gervain J, Horváth G, Lengyel G, Pár A, Péter Z, Rókus L, Schneider F, Szalay F, Tornai I, Werling K, Makara M: Hepatitis C vírusfertőzés: diagnosztika, antivirális terápia, kezelés utáni gondozás, Magyar konszenzusajánlás. DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/OH.2015.30345>

## A SZERZŐ BEMUTATÁSA



**Dr. Makara Mihály** orvosi diplomáját 1983-ban „summa cum laude” minősítéssel szerezte a Semmelweis Orvostudományi Egyetem Általános Orvostudományi Karán. Egyetemi tanulmányai befejezése óta a Fővárosi Szent László Kórház alkalmazásában áll. 1988-ban belgyógyászat, 1991-ben trópusi betegségek szakvizsgát tett.

Előbb osztályos orvos, majd 1992-től adjunktus, 1995 óta főorvos. 1999-től a Központi Felnőtt Szakambulancia vezetője, majd 2000-től szerződéses orvosa. 1996 óta kurátorként vesz részt a Májbetegekért Alapítvány munkájában, melynek elsődleges célja a májbetegségben szenvedők magasabb színvonalú ellátásának segítése. E minőségében minden évben aktívan részt vesz a szakmai protokollok kidolgozásában, aktualizálásában, szűrőprogramok és kongresszusok szervezésében.