

# A hepatitis B- és D-vírus-fertőzés diagnosztikája, antivirális kezelése

## *Magyar konszenzusajánlás*

*Érvényes: 2017. szeptember 22-től*

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

<sup>1</sup>Szent János Kórház és Észak-budai Egyesített Kórházak, Hepatológiai Szakrendelés,  
Budapest és Budai Hepatológiai Centrum, Budapest

<sup>2</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Transzplantációs és Sebészeti Klinika, Budapest

<sup>3</sup>Szent György Egyetemi Oktató Kórház,

I. Belgyógyászat és Molekuláris Diagnosztikai Laboratórium, Székesfehérvár

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

<sup>5</sup>Egyesített Szent István és Szent László Kórház, Budapest

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

<sup>7</sup>MH Egészségügyi Központ Honvédkórház, I. Belgyógyászati Osztály, Budapest

<sup>8</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

<sup>9</sup>Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Orvos- és Egészségtudományi Centrum,  
Belgyógyászati Intézet, Debrecen

<sup>10</sup>Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház, Gasztroenterológiai Osztály, Kaposvár

A hepatitis B-vírus- (HBV-) és a hepatitis D-vírus-fertőzés időben történő felfedezése és kezelése a beteg szempontjából a munkaképesség megőrzését, az életminőség javulását, a rákmegelőzést, valamint a betegségmentes várható élettartam meghosszabbodását, a beteg környezete és a társadalom szempontjából a továbbfertőzés veszélyének megállítását és a kezelés révén a későbbi súlyos májbetegségekből adódó jelentős egészségügyi ráfordításigény-csökkenést jelenti. Az irányelv célja a 2017. szeptember 22-től érvényes, a kezelőorvosok konszenzusán alapuló kezelési rend rögzítése. A magyar lakosság 0,5–0,7%-át sújtó HBV kezelésének indikációja a vírusdiagnosztikán (benne vírusnukleinsav kimutatása), a májbetegség aktivitásának és stádiumának értékelésén (beleértve a biokémiai, patológiai és/vagy nem invazív vizsgálómódszereket), valamint az ellenjavallatok kizárásán alapul. Az ajánlás hangsúlyozza a kivizsgálás során a gyors és részletes virológiai vizsgálatok jelentőségét, a biopszia mellett a tranziens elasztográfia, illetve egyéb, validált, noninvazív tesztek alkalmazhatóságát csakúgy, mint a terápia vezetésében a vírusnukleinsav-titer követésének nélkülözhetetlenségét mind a mellékhatások elkerülése, mind a költséghatékonyság szempontjából. Az idült HBV-fertőzés kezelésében egyaránt első választás lehet a határozott – 48 hetes – időtartamú pegiláltinterferon-vagy a folyamatos entecavir- vagy tenofovirkezelés, melyet a hepatitis B-felszíni antigén szerokonverziója után még legalább 12 hónapig kell folytatni. Nem megfelelő első választás a lamivudin, az ezt már szedő betegeket hatástalanság esetén másik szerre kell átállítani. Fontos az immunszuppresszív kezelésben és/vagy biológiai terápiában részesülő betegek megfelelő antivirális kezelése. Egyidejű hepatitis D-vírus-fertőzés esetén pegiláltinterferon-kezelés szükséges.

Orv Hetil. 2018; 159(Suppl 1): 24–37.

**Kulcsszavak:** hepatitis B-vírus, hepatitis D-vírus, vírushepatitis, májzsugor, májrák, interferon, pegilált interferon, lamivudin, adefovir, entecavir, tenofovir

## Diagnosis and treatment of chronic hepatitis B and D

### *National consensus guideline in Hungary from 22 September 2017*

Diagnosis and treatment of hepatitis B virus (HBV) and hepatitis D virus infection mean for the patient to be able to maintain working capacity, to increase quality of life, to prevent cancer, and to prolong life expectancy, while the society benefits from eliminating the chances of further transmission of the viruses, and decreasing the overall costs of serious complications. The guideline delineates the treatment algorithms from 22 September 2017 set by a consensus meeting of physicians involved in the treatment of these diseases. The prevalence of HBV infection in the Hungarian general population is 0,5–0,7%. The indications of treatment are based upon viral examinations (including viral nucleic acid determination), determinations of disease activity and stage (including biochemical, pathologic, and/or non-invasive methods), and excluding contraindications. To avoid unnecessary side effects and for a cost-effective approach, the guideline stresses the importance of quick and detailed virologic evaluations, the applicability of transient elastography as an acceptable alternative of liver biopsy in this regard as well as the relevance of appropriate consistent follow-up schedule for viral response during therapy. The first choice of therapy in chronic HBV infection can be pegylated interferon for 48 weeks or continuous entecavir or tenofovir therapy. The latter two must be continued for at least 12 months after hepatitis B surface antigen seroconversion. Lamivudine is no longer the first choice; patients currently taking lamivudine must switch if the response is inadequate. Appropriate treatment of patients taking immunosuppressive medications is highly recommended. Pegylated interferon based therapy is recommended for the treatment of concomitant hepatitis D infection.

**Keywords:** hepatitis B virus, hepatitis D virus, viral hepatitis, cirrhosis, liver cancer, interferon, pegylated interferon, lamivudine, adefovir, entecavir, tenofovir

Horváth G, Gerlei Zs, Gervain J, Lengyel G, Makara M, Pár A, Rókusz L, Szalay F, Tornai I, Werling K, Hunyady B. [Diagnosis and treatment of chronic hepatitis B and D. National consensus guideline in Hungary from 22 September 2017]. *Orv Hetil.* 2018; 159(Suppl 1): 24–37.

#### Rövidítések

AASLD = (American Association for the Study of Liver Disease) Amerikai Májkutató Társaság; ADV = adefovir; ALT/GPT = alanin-aminotranszferáz; anti-HBc = HBV-mag (core)-antigén elleni antitest; anti-HBe = HBV-e-antigén elleni antitest; anti-HBs = HBV-felületi antigén elleni antitest; anti-HD = HDV elleni antitest; AST/GOT = aszpartát-aminotranszferáz; CHB = krónikus B-vírus-hepatitis; CHC = krónikus C-vírus-hepatitis; CHD = krónikus D-vírus-hepatitis; DAA = (direct acting antivirals) direkt ható antivirális szerek; DNS = dezoxiribonukleinsav; EASL = (European Association for the Study of the Liver) Európai Májkutató Társaság; eGFR = (estimated glomerular filtration rate) becsült glomerularis filtrációs ráta; ELF = (enhanced liver fibrosis) fokozott májfibrosis; ETC = entacavir; F0, F1, F2, F3, F4 = fibrosistádium (Metavir score); FDA = (U.S. Food and Drug Administration) az USA Élelmiszer-biztonsági és Gyógyszerészeti Hivatala; HAI = hepatitisaktivitási index; HBeAg = HBV-e-antigén; HBsAg = HBV-felületi antigén; HBV = hepatitis B-vírus; HCC = hepatocellularis carcinoma; HCV = hepatitis C-vírus; HCV-GT1 = 1-es genotípusú hepatitis C-vírus; HDAg = HDV-antigén; HDV = hepatitis D-vírus; IFN = interferon-alfa; LAM = lamivudin; LS = (liver stiffness) májtömöttség; NA = nukleozid/nukleotid analóg; nIFN = természetes interferon; OEP = Országos Egészségbiztosítási Pénztár; OGYÉI = Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet; PCR = (polymerase chain reaction) polimeráz-láncreakció; peg-IFN = pegilált interferon-alfa; RNS = ribonukleinsav; stdIFN = hagyományos interferon; TAF = tenofovir-alafenamid-fumarát; TDF = tenofovir-dizoproxil-fumarát; UH = ultrahangvizsgálat

#### AZ AJÁNLÁS KIEMELT PONTJAI

- A1.** Magas HBV-fertőzés-rizikójú valamennyi személynél szűrővizsgálat végzése szükséges: HBsAg, anti-HBc és – ha a beteg HBV-oltási anamnézise egyértelműen nem tisztázható, akkor – anti-HBs-meghatározás.
- A2.** Minden idült májbeteg esetében ki kell zárni a HBV-fertőzést: HBsAg, anti-HBc és – ha a beteg HBV-oltási anamnézise egyértelműen nem tisztázható, akkor – anti-HBs-meghatározás végzendő.
- A3.** HBV-szeronegativitás esetén a magas HBV-fertőzés-rizikójú személyek, valamint minden idült májbeteg HBV elleni védőoltása indokolt. Egyéb esetekben az oltás felajánlandó.
- A4.** Fokozott kockázatú emberek (így egészségügyi dolgozók, vérkészítményben részesülők, hemodializáltak, fertőzöttek családtagjai) esetében az oltássorozatot követő 1 hónap múlva az anti-HBs-szint ellenőrzése javasolt. Amennyiben ez 10 IU/l alatt van, az oltás ismétlendő, ha viszont 10 IU/l feletti, az adott személy az élete végéig védettnek tekintendő, újraoltás és ellenőrzés nem szükséges (immunszuppresszív kezelés kivételével).
- A5.** Minden HBsAg-positív személynél el kell végezni az anti-HD-meghatározást a HDV-fertőzés kizárására/igazolására. Anti-HD-positivitás esetén

IgM-anti-HD- vagy HDV-RNS-meghatározás végzendő. HDAg-meghatározás is végezhető. A HDAg jellemzően akut HDV-fertőzés esetén pozitív. A HDAg-negativitás a krónikus HDV-fertőzést (HDV-replikációt) nem zárja ki!

- A6. Pozitív HBsAg-teszt esetén HBV-DNS-vizsgálat indokolt.
- A7. Ellenjavallatok hiányában kimutatható HBV-DNS és biokémiai, szövettani vagy nem invazív módszerrel igazolható gyulladási aktivitás és/vagy fibrosis esetén kezelés javasolt.
- A8. Akut, súlyos, fulmináns B-vírus-hepatitis esetén korai antivirális terápia (NA) javasolt az off-label alkalmazás szabályai szerint.
- A9. Antivirális kezelésként az első választandó szerként IFN/peg-IFN vagy NA is adható.
- A10. Költséghatékonysági megfontolásból csakúgy, mint a betegek védelme (mellékhatások, gyógyszer-rezisztencia) érdekében a kezelés alatti víruskinetika protokoll szerinti követése és szükség esetén a terápiaváltás kiemelt fontosságú!
- A11. A krónikus D-vírus-hepatitis IFN/peg-IFN-nel kezelendő. HDV-replikáció (anti-HD-IgM- és/vagy HDV-RNS- és/vagy HDAg-pozitivitás) esetén a kezelés az ALT/GPT értéktől és a HBV-DNS-titertől függetlenül szükséges. Kimutatható HBV-DNS esetén NA-kezelés is indokolt lehet.
- A12. A kezelés előtt vagy alatt hepatitis A ellen vakcináció javasolt.
- A13. Minden krónikus HBV-fertőzésben szenvedő betegnél évente, ha már májcirrhosis is kialakult, akkor 6 havonta, hasi UH elvégzése szükséges a HCC kialakulásának fokozott kockázata miatt.

## HÁTTÉR

A betegek kivizsgálását és kezelését 2006 óta szakmai, míg 2010 óta szakmai és finanszírozási protokollok alapján az úgynevezett hepatitiscentrumok nevesített kezelőorvosai végzik, a szakmai szervezetek által delegált Hepatitis Terápiás Bizottság (korábban Interferon Bizottság; a továbbiakban: Bizottság) felügyelete mellett. A Bizottság székhelye a Magyar Gasztroenterológiai Társaság irodája (1092 Budapest, Kinizsi u. 22., e-mail: gastroent@gmail.com. Web: www.gastroent.hu). A szakmai ellenőrzésen túl az IFN-alapú kezelések vonatkozásában a Bizottság feladata a kezelési számok regisztrálása és az önkéntes visszajelző rendszer működtetése. Szakmai és finanszírozási szempontból is indokolt, hogy továbbra is a Bizottság felügyelete mellett, kizárólag a megfelelő háttérrel rendelkező nevesített hepatológiai centrumok gasztroenterológus, infektológus és trópusbetegszakorvosai végezzék a kezeléseket.

A krónikus B- és D-vírus-hepatitis diagnosztikájára és kezelésére vonatkozó szakmai ajánlás a hepatológiai centrumok vezetőinek és orvosainak részvételével évente, minden év szeptemberében megrendezésre kerülő

konszenzuskonferencián aktualizálásra kerül. A hivatalos – jelenleg is érvényes – szakmai protokoll, mely a 2010-ben elfogadott szakmai ajánlason alapul és 2011-ben jelent meg az *Egészségügyi Közlönyben* [1], számos vonatkozásban elavultnak tekinthető. A 2016 októberében rendezett konszenzuskonferencián elfogadott módosításokat is tartalmazó szakmai ajánlás 2017 januárjában került publikálásra [2].

Az itt közölt ajánlás a korábbi, 2017. évi ajánlás szakmai konszenzussal történő módosításával 2017. szeptember 22-én került elfogadásra a kezelésben részt vevő kollégák javaslatai és többségi véleménye alapján, a bizonyítékokon alapuló orvoslás tapasztalatai, költség-hason számítások és az akkor elérhető legfrissebb közlemények, nemzetközi ajánlások, alkalmazási előírások figyelembevételével.

Az ajánlás alapját a legutóbbi hazai és nemzetközi (EASL, AASLD) ilyen tárgyú ajánlások, közlemények [2–7] és az alkalmazási előírások képezik. A szakmai ajánlás szövegében csak az ezektől eltérő vagy ezeket kiegészítő ajánlások mellett tüntetjük fel a hivatkozásokat. Az ajánlásban leírtak nem mentesítik a kezelőorvosokat az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (OGYÉI – korábban OGYI) által közzétett alkalmazási előírásokban foglaltak betartása alól!

Ez az ajánlás az illetékes szakmai testületek által történő jóváhagyást és aláírást követően, az *Egészségügyi Közlönyben* történő megjelenés után válik hivatalos protokollá (addig szakmai ajánlásnak tekintendő).

## BEVEZETÉS

A hepatitis B-vírus a hepadnavírusok családjába tartozó DNS-vírus. A heveny HBV-fertőzés felnőttkorban az esetek <5%-ában válik krónikussá (a perinatalis fertőzés >90%-ban). A krónikus HBV-fertőzés legtöbbször évtizedekig tartó tünetmentes fertőzöttség (és fertőzőképesség) és krónikus májgyulladás (CHB) útján vezet a munkaképességet, az életminőséget és az életkilátásokat rontó, jelentős következményes egészségügyi ráfordítást igénylő súlyos májbetegséghez, májszigorhoz, májrákhoz. A HBV direkt onkogén vírus, a krónikus HBV-fertőzésben szenvedőkben a májrák kialakulásának kockázata jelentősen fokozott abban az esetben is, ha krónikus HBV-fertőzés nem okozott májbetegséget.

A krónikus HBV-fertőzés öt fázisának új nomenklatúráját az EASL 2017-ben fogadta el. A fertőzés egyes fázisait a HBeAg-státusz, a HBV-replikáció mértéke, a biokémiai aktivitás (GPT/ALT szint) és a májszövetben zajló gyulladási aktivitás alapján különítjük el. Az egyes fázisok új elnevezését, azok jellemzőit az *1. táblázatban* foglaltuk össze.

A hepatitis D (delta)-vírus defekt (hibás) RNS-vírus, önmagában szaporodásra képtelen, replikációja a HBV jelenlétéhez kötött, így csak olyan egyénnek képes megfertőzni, akik HBV-fertőzöttek is. A HDV-fertőzés az esetek túlnyomó többségében súlyos májkárosodást

Új elnevezés	HBeAg-pozitív krónikus HBV-fertőzés	HBeAg-pozitív krónikus B-vírus-hepatitis	HBeAg-negatív krónikus HBV-fertőzés	HBeAg-negatív krónikus B-vírus-hepatitis	Krónikus HBV-fertőzés HBsAg-negatív fázisa
HBsAg-szint	Magas	Magas/közepes	Alacsony	Közepes	Negatív
Anti-HBs	Negatív	Negatív	Negatív	Negatív	Jellemzően negatív, de lehet pozitív is
HBeAg	Pozitív	Pozitív	Negatív	Negatív	Negatív
HBV-DNS-titer	>10 <sup>7</sup> IU/ml	10 <sup>4</sup> –10 <sup>7</sup> IU/ml	<2000 IU/ml	>2000 IU/ml	Jellemzően negatív; a májsejt magjában cccDNS
GPT/ALT	Normális	Emelkedett	Normális	Emelkedett	Normális
Májkárosodás	Nincs/minimális	Közepes/súlyos	Nincs	Közepes/súlyos	Nincs
HCC-kockázat	Alacsony	Fokozott	Alacsony	Fokozott	Cirrhosis esetén van
<i>Régi elnevezés</i>	<i>Immuntolerancia</i>	<i>Immunreaktív HBeAg-pozitív CH</i>	<i>Inaktív hordozó</i>	<i>HBeAg-negatív CH</i>	<i>Okkult HBV-fertőzés</i>

Megjegyzés: Fontos, hogy minden HBsAg-negatív, de anti-HBc-pozitív beteg esetében gondolni kell az okkult HBV-fertőzés (krónikus HBV-fertőzés HBsAg-negatív fázisa) lehetőségére, de az anti-HBc-pozitivitás önmagában nem jelenti ennek fennállását!

okoz, illetve a már fennálló májkárosodás gyors progressziójához, cirrhosishoz vezet, és fokozza a májrák kialakulásának kockázatát. A krónikus HDV-fertőzés általában panaszmentesen zajlik, a kifejezett hisztológiai aktivitás ellenére a GPT gyakran nem vagy csak mérsékelten emelkedett.

A HBV/HDV fertőzés időben történő felfedezése és kezelése a beteg szempontjából a munkaképesség megőrzését, az életminőség javulását, a rákmegelőzést, valamint a betegségmentes várható élettartam meghosszabbodását, míg a beteg környezete és a társadalom szempontjából a továbbfertőzés veszélyének megállítását és a kezelés révén a későbbi súlyos májbetegségekből adódó jelentős egészségügyi ráfordításigény-csökkenést jelenti. Az irányelv célja a 2017. szeptember 22-től érvényes, a kezelőorvosok konszenzusán alapuló kezelési rend rögzítése.

A magyar lakosság 0,5–0,7%-át sújtó HBV kezelésének indikációja a vírusdiagnosztikán (benne vírusnukleinsav kimutatása), a májbetegség aktivitásának és stádiumának értékelésén (beleértve a biokémiai, patológiai és/vagy nem invazív vizsgálómódszereket), valamint az ellenjavallatok kizárásán alapul.

Az ajánlás hangsúlyozza a kivizsgálás során a gyors és részletes virológiai vizsgálatok jelentőségét, a biopszia mellett a tranziens elasztográfia [8, 9], illetve egyéb, validált, noninvazív tesztek alkalmazhatóságát csakúgy, mint a terápia vezetésében a vírusnukleinsav-titer követésének nélkülözhetetlenségét mind a mellékhatások elkerülése, mind a költséghatékonyság szempontjából.

Az idült hepatitis B kezelésében egyaránt első választás lehet a határozott – 48 hetes – időtartamú peg-IFN-vagy a folyamatos ETC- vagy TDF-kezelés, melyet a hepatitis B-felszíni antigén (HBsAg) szerokonverziója után még legalább 12 hónapig kell folytatni. Nem megfelelő első választás a LAM, az ezt már szedő betegeket hatás-

talanság esetén másik szerre kell átállítani. Fontos az immunszuppresszív kezelésben és/vagy biológiai terápiában részesülő betegek megfelelő antivirális kezelése. Egyidejű hepatitis D esetén peg-IFN-kezelés szükséges.

## DIAGNOSZTIKA, A KEZELÉS FELTÉTELEI

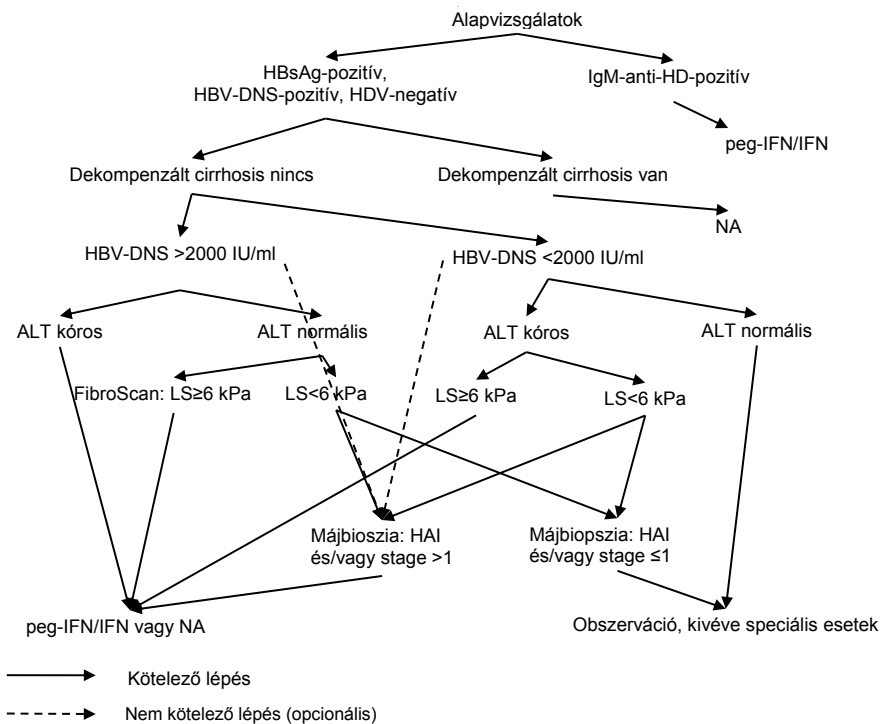
A diagnózis pillérei: pozitív vírusserológia (HBsAg, HBeAg), a virális nukleinsav (HBV-DNS) detektálhatósága, valamint a májkárosodás kimutatása kóros transzaminázok (GPT/ALT) és/vagy májbiopszia és/vagy elasztográfia és/vagy mindkét előbbi ellenjavallata/kivételhetetlensége/elérhetetlensége esetén más validált nem invazív vizsgálómódszer (például FibroTest, ELF-teszt) alapján. A májkárosodás egyéb lehetséges okait át kell tekinteni, illetve ki kell zárni. Ellenjavallatok hiányában kimutatható HBV-DNS és biokémiai, szövettani vagy nem invazív módszerrel igazolható aktivitás és/vagy fibrosis esetén kezelés javasolt (1. ábra).

A májbetegek vizsgálata során HBsAg, anti-HBs és anti-HBc szerológiai vizsgálatok javasoltak (2. táblázat). Aki HBsAg és anti-HBs markerre negatív, annak védőoltás javasolt.

HBsAg-negativitás és anti-HBc-pozitivitás esetén a beteg egészségügyi dokumentációjában ezt a tényt rögzíteni kell, tekintettel arra, hogy véradás során és bizonyos kórfarmákban, illetve kezeléseken az okkult HBV-fertőzésnek jelentősége van.

HBV-DNS-PCR elvégzése indokolt májbetegség gyanúja esetén akkor is, ha a HBsAg negatív, de az anti-HBc pozitív, és az anti-HBs negatív.

A terápia megkezdéséhez és monitorizálásához kapcsolódó DNS-vizsgálatokat az alábbi módszertani és minőségi feltételeknek megfelelően szükséges végezni:



1. ábra | A krónikus hepatitis B-vírus-fertőzés kivizsgálásának és kezelésének algoritmusja

- valós idejű PCR-technika, CE-IVD minősítésű, kellő érzékenységgű tesztekkel;
- alacsony HBV-DNS-detekciós limit: alsó detekciós határ  $\leq 20$  IU/ml;
- lineáris HBV-DNS kvantifikációs tartomány: 20 IU/ml– $10^8$  IU/ml.

A kezeléshez kapcsolódó HBV-DNS-vizsgálatok olyan laboratóriumokban végzendők el, melyek külső tanúsítási rendszerrel (ISO-minősítés) rendelkező intézetekben működnek, folyamatos külső minőség-ellenőrzésben vesznek részt, és a minta laboratóriumba érkezésétől számított 5 munkanap alatt eredményt szolgáltatnak a kezelés során szükséges döntéshozatalhoz.

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

Klinikai vizsgálatok alapján krónikus B-vírus-hepatitisben a *GPT/ALT* normális értékének felső határa férfiaknál 30 U/l, nőknél 19 U/l. E felett, a laboratóriumi normálértékig, határértéknek tekintendő. A májbetegség súlyosságának felméréséhez egyéb biokémiai vizsgálatok (*GOT/AST*, *GGT*, *ALP*, szérumalbumin, -bilirubin), protrombin/*INR*, teljes vérkép és hasi UH szükségesek.

2. táblázat | A HBV-fertőzés szerológiai diagnosztikája és az eredmények értékelése, teendők

1. lépés	HBsAg, anti-HBs, anti-HBc			
Eredmény	HBsAg: – Anti-HBs: – Anti-HBc: –	HBsAg: – Anti-HBs: + Anti-HBc: –	HBsAg: – Anti-HBs: ± Anti-HBc: +	HBsAg: + Anti-HBs: – Anti-HBc: +
Értékelés	Fogékony (aktuális és korábbi HBV-fertőzés is kizárható)	Védőoltást kapott	Átvészelt HBV-fertőzés	HBV-fertőzés
Teendő	Védőoltás (kivéve, ha korábban igazoltan* eredményesen oltott)	Anti-HBs: >10 IU/l: védett, nincs teendő*; <10 IU/l: booster oltás, 1 hónap múlva anti-HBs-titer ellenőrzése	Immunszuppresszió esetén HBV-DNS, HBV-DNS-pozitivitás: okkult HBV-fertőzés, NA-kezelés	HBcAg, anti-HBe, anti-HBc-IgM, HBV-DNS, anti-HD  majd a kezelési algoritmus (1. ábra) szerint

\* >10 IU/l anti-HBs-titer életre szóló védettséget jelent, a továbbiakban ellenőrzésére, booster oltásra nincs szükség, akkor sem, ha az anti-HBs-titer idővel csökkent negatívra vált.

## A KEZELÉS INDIKÁCIÓJA

### A májkárosodás igazolása

Hat hónapon belül 3 alkalommal a határértéket meghaladó GPT/ALT érték, vagy amennyiben a fertőzöttség igazolhatóan 6 hónapnál régebben fennáll, úgy a kezelés megkezdése előtti egyetlen határértéket meghaladó GPT/ALT érték és/vagy szövettanilag igazolt hepatitis, hisztológiai aktivitással (HAI>1) és/vagy fibrosissal (F>1) és/vagy tranziens elasztográfia (FibroScan) liver stiffness (LS)  $\geq 6,0$  kPa, és/vagy más elasztográfias módszer vagy az előbbiek ellenjavallata/kivitelezhetetlensége/elérhetetlensége esetén más validált nem invazív vizsgálómódszer (például FibroTest, ELF-teszt) alapján (F>1).

Konzekvensen emelkedett GPT/ALT és 2000 IU/ml feletti HBV-DNS-titer esetén a májbiopsziától és a non-invazív fibrosismeghatározástól el lehet tekinteni.

### Kontraindikáció hiánya

#### Differenciáldiagnosztika

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

#### A kezelést eldöntő vizsgálatok

- HBV-DNS mennyiségi PCR.
- HBeAg-, anti-HDV-pozitivitás esetén anti-HD-IgM és/vagy HDV-RNS és/vagy HDAg. A HDAg jellemzően akut HDV-fertőzés esetén pozitív. A HDAg-negativitás a krónikus HDV-fertőzést (HDV-replikációt) nem zárja ki!
- Májbiopszia hisztológiai aktivitási index (HAI) >1 és/vagy stage >1 és/vagy tranziens elasztográfia (FibroScan) liver stiffness (LS)  $\geq 6,0$  kPa, és/vagy más elasztográfias módszer vagy az előbbiek ellenjavallata/kivitelezhetetlensége/elérhetetlensége esetén más validált nem invazív vizsgálómódszer (például FibroTest, ELF-teszt) alapján (F>1).
- Cirrhosis bármely stádiuma: HBV-DNS-pozitivitás esetén a vírusitertől és a GPT/ALT értéktől függetlenül kezelendő.
- *Cirrhosis*: Az ajánlás szempontjából ideértendőek mindazok a betegek, akiknél szövettani vizsgálattal előrehaladott (bridging) fibrosis vagy definitív cirrhosis alakult ki (tehát Knodell F3–F4 vagy Ishak F4–F5–F6), FibroScan vizsgálattal a májstiffness 9,6 kPa feletti, és/vagy más elasztográfias módszer vagy az előbbiek ellenjavallata/kivitelezhetetlensége/elérhetetlensége esetén más validált nem invazív vizsgáló-

lómódszer (például FibroTest, ELF-teszt) cirrhosisra utal.

- Dekompenzált cirrhosis HBsAg-pozitivitás esetén HBV-DNS-titertől függetlenül (negativitás esetén is!) kezelendő.
- Kemoterápia, immunszuppresszív vagy biológiai terápia előtt és szervtranszplantált betegben, ha a beteg anti-HBc-pozitív, akkor HBV-DNS-PCR javasolt, és pozitív lelet esetén kezelendő.
- *CHD*: Az anti-HDV-IgM-pozitivitás HBV-DNS-negativitás esetén is az IFN-kezelés indikációja!
- *Cirrhosis Child A-stádiuma*: HDV-Ag- vagy anti-HD-IgM-pozitivitás esetén a GPT/ALT értéktől függetlenül HBV-DNS-negativitás esetén is peg-IFN-nel kezelendő. Ha a HBV-DNS pozitív, NA-kezelés is indokolt lehet.
- A HBV A- és a B-genotípusa kedvezőbben reagál az IFN-kezelésre. A terápiás döntéshez genotípusmeghatározás célszerű, amennyiben erre lehetőség van.

#### A kezelést meghatározó eredmények

- A HBeAg-státusztól függetlenül a HBV-DNS 2000 IU/ml ( $2 \times 10^3$  IU/ml) felett, a GPT/ALT emelkedett.
  - Ha a GPT/ALT normális: májbiopszia HAI >1 és/vagy stage >1 és/vagy tranziens elasztográfia (FibroScan) – liver stiffness  $\geq 6,0$  kPa, és/vagy más elasztográfias módszer vagy az előbbiek ellenjavallata/kivitelezhetetlensége/elérhetetlensége esetén más validált nem invazív vizsgálómódszer (például FibroTest, ELF-teszt) alapján (F>1).
  - Ha a HBV-DNS a fenténél alacsonyabb, de a GPT/ALT emelkedett: májbiopszia HAI >1 és/vagy stage >1 és/vagy tranziens elasztográfia (FibroScan) – liver stiffness  $\geq 6,0$  kPa, és/vagy más elasztográfias módszer vagy az előbbiek ellenjavallata/kivitelezhetetlensége/elérhetetlensége esetén más validált nem invazív vizsgálómódszer (például FibroTest, ELF-teszt) alapján (F>1).
  - Ha a HBV-DNS a fenténél alacsonyabb, és a GPT/ALT normális, és fibrosis és/vagy gyulladáshoz vezető aktivitás sem igazolható: nem kezelendő, obszerválandó, a kivételeket lásd a speciális betegcsoportoknál [5].

### Kezelési lehetőségek

- A kezelés elsődleges célja a HBsAg-anti-HBs szero-konverzió elérése; amennyiben ez nem érhető el, a HBV-replikáció csökkentése vagy megszüntetése, HBeAg-pozitív esetekben a HBeAg-anti-HBe szero-konverzió elérése. Ily módon megakadályozható a krónikus májgyulladás progressziója, a cirrhosis, a májelégtelenség kialakulása, és jelentősen csökkenthető a HCC kialakulásának kockázata [10–13].

- A kezelés megkezdése előtt a beteget részletesen tájékoztatni kell. Ajánlható, hogy a részletes felvilágosítás megtörténtét és a javasolt kezelésbe történő beleegyezését a beteg által aláírt dokumentummal igazoljuk.
- A kezelés előtt vagy alatt hepatitis A ellen vakcináció javasolt.
- Elsőként a betegek többségében akár a pegilált interferon-alfa- (peg-IFN-), akár a nukleoz(t)idanalóg (NA)-terápia választható. A beteget mindkét kezelési mód előnyeiről és hátrányairól részletesen tájékoztatni kell, és a terápiás döntésnél a beteg véleményét/kérését is figyelembe kell venni.

#### *Pegilált interferon (peg-IFN)*

- A peg-IFN-terápia (ellenjavallatainak hiánya esetén) akkor javasolt elsősorban (de nem kizárólagosan), ha a beteg:
  - terápiánaív, fiatal (<40 év),
  - HBV-genotípus A vagy B.
- HBeAg-pozitív és -negatív esetekben, ha a kezelés megkezdése előtt
  - GPT/ALT > a normális érték háromszorosa,
  - HBV-DNS <  $2 \times 10^8$  IU/ml,
  - HAI  $\geq 2$ .
 Alkalmazható készítmény a peg-IFN-alfa-2a, dózisa heti  $1 \times 180 \mu\text{g}$ , a kezelés időtartama 48 hét.
- Anti-HD-IgM-pozitív esetekben a kezelés időtartama másfél év, a kezelés szükség esetén ismételhető.
- Dekompenzált májcirrhosisban ellenjavallt.
- Beszűkült veseműködés esetén a pegilált interferon-alfa-2a adagja heti  $135 \mu\text{g}$ .

#### *Standard interferonok (stdIFN), természetes interferon (nIFN)*

- Alternatíva, 18 év alatti életkor, alacsony fvs.- és/vagy thrombocytaszám, anamnézisben cytopenia esetén: hetente  $3 \times 5\text{--}6 \text{ ME}/\text{m}^2$  (9–10 ME) stdIFN-alfa-2a vagy -alfa-2b, illetve – csak 18 éves kor felett – heti  $3 \times 6\text{--}9 \text{ ME nIFN}$ . Az nIFN eü. ponton nem szerepel. (Az eü. 100% pont módosítást igényel.) Egyebekben lásd a peg-IFN-nél.

### **HBV-DNS-titer-meghatározások és szerológiai vizsgálatok IFN/peg-IFN kezelés során**

- peg-IFN-kezelés során a kezelés 24. hetében, a kezelés végén, a kezelés befejezése utáni 24. és 48. héten HBV-DNS-vizsgálat (real-time mennyiségi PCR) ajánlott.
- A PCR-vizsgálat mellett a HBsAg-titer monitorozása javasolt, ha erre a technikai lehetőség adott.

- HBeAg-pozitív esetekben a kezelés 24. és 48. hetében, majd a kezelés után 24 és 48 héttel HBe- és/vagy anti-HBe-meghatározás végzendő
- HBeAg-anti-HBe szerokonverzió után, ha a HBV-DNS nem detektálható, évente HBsAg-meghatározás javasolt. HBsAg-negatívvá válása esetén anti-HBs-meghatározás végzendő.

### **A terápia eredményességének megítélése peg-IFN-kezelés során**

- Virologiai válasz:
  - HBV-DNS-titer <2000 IU/ml a kezelés 24. hetében.
- Tartós virológiai válasz:
  - HBV-DNS-titer <2000 IU/ml a kezelés befejezésekor, a kezelés befejezése után 6 hónappal és 1 évvel is.

A PEG-IFN kezelés alatti nem megfelelő virológia egyértelműen nem definiált.

A kezelés 24. hetében >2000 IU/ml HBV-DNS-titer és/vagy a kezelés 24. hetére <1 log<sub>10</sub> HBV-DNS-titer-csökkenés esetén az NA-ra váltás megfontolandó.

- Áttörés (breakthrough):
  - Viraemia újbóli megjelenése vagy a vírustiter legalább 1 log<sub>10</sub> emelkedése (NA-ra váltás javasolt).

Több tanulmány azt igazolta, hogy a peg-IFN-kezelés alatti HBsAg-titer-csökkenés a tartós virológiai válasz és a HBsAg negatívvá válásának jó prediktora. Mindazonáltal további vizsgálatok szükségesek annak eldöntésére, hogy a HBsAg-titer-változás hogyan használható optimálisan a klinikai gyakorlatban.

### **További vizsgálatok az IFN/peg-IFN kezelés során**

Az IFN/peg-IFN kezelés során laboratóriumi monitorozás szükséges: négyhetenként teljes vérkép, GPT/ALT, GOT/AST, szérumbilirubin, 12 hetenként szérumkreatinin, vércukor, TSH, húgysav.

### **További vizsgálatok az IFN/peg-IFN kezelés befejezése után**

A kezelés (alatt és) után évente – cirrhotikus betegek esetében 6 havonta – hasi UH elvégzése szükséges.

A kezelés befejezése után legalább 6 havonta májfunkció, vérkép.

Az utánkövetés 48. hete után a még HBV-DNS- és/vagy HBsAg-pozitív betegeknél évente HBV-DNS-vizsgálat, ha a HBV-DNS nem detektálható, HBsAg-meghatározás javasolt. A HBsAg negatívvá válása esetén anti-HBs-meghatározás végzendő.

## Nukleoz(t)idanalógok (NA)

Választhatók az alábbi esetekben:

- Elsőként választható kezelési mód.
- Negyvennyolc hetes IFN-kezelésre nem reagáló beteg.
- IFN-kezelésre reagáló, de relapsust mutató beteg.
- HBeAg-pozitív és HBeAg-negatív esetekben is.
- Biológiai terápia előtt és csontvelőtranszplantált betegben.
- Gyógyszer-rezisztencia kialakulásakor második készítményként, ilyen esetben kombinációban is.
- Szervtranszplantált HBeAg- és/vagy HBV-DNS-pozitív beteg.
- HBV-fertőzött transzplantált beteg profilaktikus kezelése.
- Immunszuppresszív vagy kemoterápiában vagy biológiai terápiaiban részesülő HBeAg- és/vagy HBV-DNS-pozitív beteg.
- HBV okozta cirrhosis bármely stádiuma.
- IFN ellenjavallata esetén.
- Anti-HDV-IgM-negatív esetben.
- Anti-HD-IgM-pozitív esetben is, ha a HBV-DNS konzekvensen vagy intermittálóan >2000 IU/ml és IFN-kezelés nem adható vagy nem hatásos.

### Entecavir (ETC)

Az egyik leghatásosabb NA, a rezisztencia kialakulásának valószínűsége csekély. Az európai szakmai protokoll az egyik elsőként választandó NA-ként ajánlja. Hatásossága és biztonságossága dekompenzált májcirrhosisban is igazolt.

*Kezelési mód:*

- NA-naiv betegnek 1 × 0,5 mg per os naponta.
- LAM-rezisztens vírus: napi 1 × 1,0 mg per os. Lényegesen kedvezőtlenebb rezisztenciaprofilja miatt LAM-rezisztens esetekben az ETC csak a TDF ellenjavallata esetén ajánlható.
- Dekompenzált májcirrhosis esetén is az egyébként szokásos dózis kétszerese adandó: napi 1,0 mg per os. Dekompenzált májcirrhosisban költséghatékonysági megfontolások alapján – ha nincs ellenjavallata – a TDF preferálandó.
- Beszűkült vesefunkciók esetén ez az elsősorban javasolt NA, szükség esetén a gyógyszer alkalmazási előírataiban megadott séma szerint csökkentett dózisban.
- ETC-rezisztencia esetén, vagy amennyiben az ETC-kezelés 96. hetében a HBV-DNS detektálható, TDF-ra váltás javasolt.

*A kezelés időtartama:*

- Az NA-kezelés befejezhető, ha a HBV-DNS nem detektálható, és a HBeAg negatívvá válik (függetlenül az anti-HBs megjelenésétől).

- HBeAg-pozitív esetben az NA-kezelés befejezése akkor mérlegelhető, ha a beteg nem cirrhoticus, a GPT<ULN, fibrosisprogresszió nincs, a betegnek a kezelés befejezése utáni rendszeres ellenőrzése biztosított, és:  
HBeAg-pozitív esetben HBeAg-anti-HBe szerokonverzió következik be, a HBV-DNS nem detektálható, a szerokonverziót követően további 12 hónapos „fenntartó” kezelés után.
- HBeAg-negatív esetben, ha F<3, nincs és nem is volt extrahepaticus manifesztáció, és a beteg legalább 3 éve HBV-DNS-negatív.

### Tenofovir-dizoproxil-fumarát (TDF)

Az egyik leghatásosabb NA, rezisztencia ez idáig nem ismert. Az európai szakmai protokoll az egyik elsőként választandó NA-ként ajánlja.

- Napi adagja 1 × 245 mg per os.
- LAM- és ADV-, valamint ETC-rezisztens vírus esetén is ajánlott.  
A kezelés alatt a veseműködés rendszeres (az első három hónapban havonta, majd legalább 3 havonta) ellenőrzése szükséges.  
Csont- vagy vesebetegség fokozott kockázata vagy fennállása esetén TDF helyett ETC vagy TAF adása javasolt (3. táblázat).
- *A kezelés időtartama:* Megegyezik az ETC-nél leírtakkal.

### Tenofovir-alafenamid-fumarát (TAF)

Napi adagja 1 × 25 mg. Hatásossága a TDF-ével lényegében megegyezik. A klinikai vizsgálatokban a TDF-nél kevésbé befolyásolta kedvezőtlenül a veseműködést és a csontsűrűséget. Csont- vagy vesebetegség fokozott kockázata vagy fennállása esetén TDF helyett TAF (vagy ETC) adása javasolt (3. táblázat).

Cirrhosis Child–Pugh B- és C-stádiumában hatásosságáról és biztonságosságáról nincs adat, ilyen esetekben nem ajánlott. Egyebekben az indikációi és a kezelés időtartama megegyezik a TDF-nél leírtakkal. Befogadását követően, a TDF-nél nem lényegesen magasabb ár esetén, az első vonalban is javasolható.

### Adefovir (ADV)

A TDF-nél kevésbé hatékony készítmény, rezisztencia kialakulása viszont gyakoribb. LAM-rezisztencia esetén LAM-mal kombinációban ajánlott, ha a TDF adása ellenjavallt.

- *Kezelési mód:* 1 × 10 mg naponta per os.
- Beszűkült vesefunkciók esetén a dózis a gyógyszer alkalmazási előírataiban megadott séma szerint csökkentendő. ADV-rezisztencia esetén ETC-re vagy TDF-re



**3. táblázat** | Tenofovir-dipivoxil-fumarát (TDF) helyett entecavir (ETC) vagy tenofovir-alafenamid-fumarát (TAF) választandó a következő esetekben:

60 év feletti életkor

Vesekárosodás vagy annak fokozott kockázata:

- Dekompenzált májcirrhosis
- eGFR < 60 ml/perc
- Nem jól kontrollálható hypertonia
- Albuminuria > 30 mg/nap, proteinuria
- Hypophosphataemia
- Nem jól kontrollálható diabetes mellitus
- Aktív glomerulonephritis
- Más, potenciálisan vesekárosító gyógyszer szedése
- Hemodialízis
- Szervátültetés utáni állapot

Csontbetegség vagy annak fokozott kockázata:

- Tartós szteroidkezelés
- Tartós, a csontsűrűséget kedvezőtlenül befolyásoló egyéb gyógyszeres kezelés
- Kórelőzményben patológiás törés

**ETC választandó**, ha korábban LAM-ot vagy egyéb NA-t nem kapott a beteg

- Dózismódosítás szükséges, ha az eGFR < 50 ml/perc

**TAF választandó**, ha korábban LAM- vagy más NA-kezelésben részesült a beteg

**4. táblázat** | Teendő NA-kezelés hatástalansága vagy igazolt NA-rezisztencia esetén

	Második vonal	Harmadik vonal
Lamivudinrezisztencia	Tenofovir	
Adefovirrezisztencia	Entecavir	Tenofovir
Entecavirrezisztencia	Tenofovir	
Multidrog-rezisztencia	Tenofovir	Tenofovir + entecavir

váltás javasolt. Magas vírustiter ( $10^8$  IU/ml) esetén az ETC ajánlott. Ha a beteg esetében korábban már LAM-rezisztencia igazolódott, a TDF-re váltás az előnyösebb.

- *A kezelés időtartama:* Azonos az ETC-nél leírtakkal.

### Lamivudin (LAM)

Alkalmazása során igen nagy arányban fordul elő rezisztencia, különösen ha monoterápiában alkalmazzák. Emiatt – az EMA állásfoglalásának és a gyógyszer alkalmazási előiratának megfelelően – LAM-kezelés csak olyan esetben indítható, ha más – korszerűbb – kezelési mód nem áll rendelkezésre vagy ellenjavallt.

- *Kezelési mód:* Napi adagja  $1 \times 100$  mg.

- Beszűkült veseműködés esetén a GFR-től függően dóziscsökkentés vagy váltás (ETC önmagában) javasolt.
- A már LAM-kezelésben részesülő betegek esetében az NA-váltás, illetve kombináció – igazolt LAM-rezisztencia esetén túl – azokban az esetekben indokolt, ha a LAM-kezelés effektusa nem megfelelő, azaz a LAM-kezelés alatt a HBV-DNS > 20 IU/ml. A TDF választandó, ha nincs ellenjavallata, mivel az ETC-nek LAM-rezisztens esetekben lényegesen kedvezőtlenebb a rezisztenciaprofilja.
- *A kezelés időtartama:* Azonos az ETC-nél leírtakkal. Májcirrhosisban alkalmazása kerülendő, monoterápiában nem adható.

Az NA-kezelés hatástalansága vagy igazolt NA-rezisztencia esetén ajánlott teendőket a 4. táblázatban foglaltuk össze.

## HBV-DNS-titer-meghatározások és szerológiai vizsgálatok NA-kezelés során

Az NA-kezelés megkezdése után félévenként, valamint a kezelés alatt jelentkező GPT/ALT emelkedés esetén HBV-DNS-vizsgálat (real-time mennyiségi PCR) ajánlott.

ETC- és TDF-kezelés alatt az első év után, ha a HBV-DNS már nem detektálható és a GPT/ALT normális értékű, a HBV-DNS-titert elegendő évente ellenőrizni.

Cirrhosisos betegekben szóba jön a 3 havonta végzett kontroll.

Viraemia újbóli megjelenése vagy a titer  $1 \log_{10}$  emelkedése és/vagy jelentős GPT/ALT emelkedés gyógyszerrezisztens mutációra utal. Ilyenkor rezisztenciameghatározás ajánlott. Mutáns megjelenésekor gyógyszerváltás indokolt (akkor is, ha a mutáció direkt kimutatására nincs mód).

HBe-pozitív esetekben a kezelés alatt félévente HBeAg- és/vagy anti-HBe-meghatározás javasolt.

- HBeAg-anti-HBe szerokonverzió után, ha a HBV-DNS nem detektálható, évente HBsAg-meghatározás javasolt. A HBsAg negatívvá válása esetén anti-HBs-meghatározás végzendő.
- HBeAg-negatív esetekben, ha a HBV-DNS nem detektálható, évente HBsAg-meghatározás javasolt. A HBsAg negatívvá válása esetén anti-HBs-meghatározás végzendő.

## További vizsgálatok az NA-kezelés során

A kezelés alatt 3 havonta májfunkció-, vérképellenőrzés szükséges.

TDF-kezelés alatt a veseműködés rendszeres (legalább 3 havonta) ellenőrzése szükséges (a kezelés első 3 hónapjában ajánlott havonta).

A kezelés alatt (és után) évente – cirrhosisos betegek esetében 6 havonta – hasi UH elvégzése szükséges.

## A kezelés befejezésekor és azt követően végzendő vizsgálatok

- A kezelés befejezésekor vérkép-, májfunkció-, 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, majd 12 hónappal a kezelés befejezése után vérkép-, májfunkció-, HBV-DNS-, HBeAg-pozitív esetben HBeAg/anti-HBe, korábban HBeAg-negatív esetben HBsAg-vizsgálat szükséges.

## A terápia eredményességének megítélése NA-kezelés során

- Részleges virológiai válasz:
  - Detektálható HBV-DNS-szint a kezelés 6. hónapjában vagy az után. NA-váltás vagy NA-kombináció adása javasolt, illetve IFN-kezelés is szóba jön, kivéve, ha a beteg ETC-, TDF- vagy TAF-kezelésben részesül. Ilyen esetben az ETC-, illetve a TDF- vagy TAF-kezelés folytatandó.
- Áttörés (breakthrough):
  - Viraemia újbóli megjelenése vagy a vírustiter legalább  $1 \log_{10}$  emelkedése. NA-váltás vagy NA-kombináció adása javasolt.
- Teljes virológiai válasz:
  - HBV-DNS nem detektálható.
- Tartós virológiai válasz:
  - HBV-DNS-titer  $<2000$  IU/ml a kezelés befejezése után legalább 1 évig.

## További vizsgálatok az NA-kezelés befejezése után

A kezelés (alatt és) után évente – cirrhotikus betegek esetében 6 havonta – hasi UH elvégzése szükséges.

A kezelés befejezése után legalább 6 havonta májfunkció, vérkép.

Az utánkövetés 48. hete után a még HBV-DNS- és/vagy HBsAg-pozitív betegeknél évente HBV-DNS-vizsgálat, ha a HBV-DNS nem detektálható, HBsAg-meghatározás javasolt. A HBsAg negatívvá válása esetén anti-HBs-meghatározás végzendő.

## NA plusz peg-IFN add-on kezelés [14]

Választható az alábbi esetekben: HBeAg-pozitív, illetve HBeAg-negatív CHB, ha legalább egyéves NA-monoterápiára nem következett be HBeAg-, illetve HBsAg-szerokonverzió – a HBV-DNS-titertől függetlenül –, az NA-kezelés egy évig peg-IFN-nel kombinálható.

*Kezelési mód:* A folyamatosan adott NA (entecavir vagy tenofovir) mellé peg-IFN-alfa-2a adása heti  $1 \times 180$  µg dózisban.

A kombinált kezelés ajánlott időtartama 48 hét.

Utána az NA-kezelés további folytatása indokolt, melynek időtartama a kezelésre adott választól függ. HBeAg-, illetve HBsAg-szerokonverzió bekövetkezése után az NA konszolidációs kezelés még legalább egy évig javasolt.

Amennyiben a HBeAg-, illetve HBsAg-szerokonverzió nem következik be, az NA folyamatosan adandó tovább.

Laborvizsgálatok a kombinált kezelés alatt és után: azonos a peg-IFN- és az NA-monoterápiánál leírtakkal.

## Speciális betegcsoportok

### *HBeAg-pozitív, 30 évnél idősebb betegek*

HBeAg-pozitív betegnek normális GPT/ALT érték esetén és a gyulladási aktivitás és fibrosis mértékétől függetlenül is, ha  $>30$  éves, és HBV-DNS-titere magas ( $>2000$  IU/ml), antivirális kezelés javasolt: IFN/peg-IFN vagy olyan hatásos NA adandó, melyek esetében a rezisztencia kialakulásának valószínűsége csekély (ETC vagy TDF vagy TAF).

### *Fokozott kockázat családi kórelőzmény alapján*

Antivirális kezelés mérlegelendő HBeAg-pozitív vagy negatív krónikus HBV-infekció esetén, ha a familiaris anamnézisben HCC vagy cirrhosis és/vagy extrahepatikus manifesztáció szerepel. IFN/peg-IFN vagy olyan hatásos NA adható, melyek esetében a rezisztencia kialakulásának valószínűsége csekély (ETC vagy TDF vagy TAF).

### *Kompenzált cirrhosis*

IFN (stdIFN, nIFN vagy peg-IFN-alfa-2a) vagy NA adható. Az utóbbiak közül az ETC, a TDF vagy a TAF ajánlott, az igen ritkán kialakuló rezisztencia miatt. Az NA-kezelés általában a beteg élete végéig folytatandó. HBeAg-anti-HBe szerokonverziót vagy még inkább HBsAg-anti-HBs szerokonverziót követően 1 évvel az NA-kezelés elhagyása megkísérélhető.

### *Dekompenzált cirrhosis*

Ha a beteg HBsAg-pozitív, antivirális kezelés szükséges (a HBV-DNS-titertől függetlenül, annak negativitása esetén is). Az ETC-t emelt dózisban (napi 1,0 mg) kell adni, a TDF a szokásos dózisban (napi  $1 \times 245$  mg) adható. Költséghatékonysági megfontolások alapján – ha nincs ellenjavallata – a TDF az elsőként választandó NA,

illetve a TDF-re váltás indokolt. Az NA-kezelés általában a beteg élete végéig folytatandó. HBsAg-anti-HBs szerokonverziót követően 1 évvel az NA-kezelés elhagyása megkísérélhető.

#### Májtranszplantált betegek

A transzplantáció előtt minden HBsAg-pozitív betegnek olyan, hatásos NA-t kell adni, amely esetében kicsi a rezisztencia kialakulásának valószínűsége (ETC vagy TDF) a lehető legalacsonyabb HBV-DNS-titer elérése érdekében.

Transzplantáció után az NA-kezelés – HBIG alkalmazása nélkül is, kivéve, ha a recipiens a transzplantáció idején HBsAg-pozitív – hatékonyak és biztonságosnak látszik a HBV-rekurrencia megelőzésére.

A transzplantáció után az NA-kezelés a beteg élete végéig folytatandó.

#### HBsAg-negatív/anti-HBc-pozitív szerostátuszú májdonor recipiensei

A javasolt profilaxis a transzplantáció után:

Recipiens	Profilaxis
HBsAg-pozitív	HBIG + entecavir
Anti-HBs-pozitív és anti-HBc-pozitív	Nem szükséges
Anti-HBs-negatív és anti-HBc-pozitív	Entecavir
Anti-HBs-pozitív és anti-HBc-negatív (sikeresen oltott)	Entecavir
Anti-HBs-negatív és anti-HBc-negatív (naív)	Entecavir

HBIG = HBV-immunglobulin

#### HBsAg-negatív/anti-HBc-pozitív donorból származó szolid szerv-transzplantált graft recipiensei

HBsAg-negatív/anti-HBc-pozitív donorból HBsAg-negatív/anti-HBc-pozitív, valamint a HBsAg-negatív/anti-HBc-negatív recipiensbe végezhető szervátültetés, amennyiben mind a donor, mind a recipiens anti-HBs-titere egyenlő vagy nagyobb, mint 10 mIU/ml. Ezekben az esetekben a recipiens legalább 6 hónapos NA-kezelése szükséges. Az ETC vagy TDF alkalmazását indokolja, hogy hatékony, a rezisztencia kialakulásának valószínűsége csekély. Vesekárosodás vagy annak veszélye esetén az entecavir preferálandó.

Rendszeres HBV-szerológiai és PCR-vizsgálat javasolt: a HBV-szerológia a transzplantáció után 3, majd 6 hónappal, ezt követően félévente, a HBV-DNS-PCR a transzplantáció után 6 hónappal, majd évente, illetve a HBV-fertőzés reaktiválódásának gyanúja esetén soron kívül is.

#### HBsAg-pozitív donor

Szolid szerv-transzplantáció HBsAg-pozitív donorból csak kivételes esetben javasolt. Ebben az esetben májtranszplantáció csak a májbiopszia eredményének értékelését követően lehetséges. Minden szerv átültetését követően NA-profilaxis szükséges, HBIG adása csak akkor szükséges, ha a recipiens anti-HBs-titere 100 mIU/l alatti. A HBV-DNS-PCR és/vagy a HBsAg-meghatározás, valamint az anti-HBs-titer monitorozása az első évben háromhavonta, ezt követően 3–6 havonta szükséges.

#### 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 TDF 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 ADV vagy telbivudin választandó.

A HIV és HBV elleni hatással is rendelkező LAM, ETC és TDF monoterápiában ellenjavallt ezekben az esetekben.

#### HBV-HCV koinfekció

HBV-DNS általában negatív vagy alacsony titerű. A kezelés megegyezik a C-vírus-hepatitis (monoinfekció) esetén leírtakkal, a várható SVR-arány is hasonló. A HCV-fertőzés DAA-kezelése alatt vagy után számolni kell a HBV reaktiválódásával, ilyenkor NA-t kell adni. A HBV- és HCV-fertőzés egyidejű – NA és DAA kombinációja – kezelése során lehetséges gyógyszer-interakciókat az 5. táblázatban foglaltuk össze.

#### Krónikus D-vírus-hepatitis

Az egyetlen bizonyítottan hatásos kezelési mód az IFN/peg-IFN. A kezelés időtartama másfél év, relapsus esetén a kezelés megismétlendő.

Az NA-k nem hatnak a HDV-replikációra, de alkalmazásuk indokolt lehet, ha számottevő HBV-replikáció (konzekvensen vagy intermittálóan a HBV-DNS>2000 IU/ml) igazolható.

#### Fulmináns vagy fenyegető fulmináns akut B-vírus-hepatitis

NA alkalmazása előnyös lehet. Néhány közleményben a LAM alkalmazásával elért kedvező eredményről számoltak be, de a kedvező hatás egyértelműen nem bizonyí-

5. táblázat | A HBV-HCV-fertőzés egyidejű – NA és DAA kombinációja – kezelése kapcsán számításba veendő potenciális gyógyszer-interakciók (forrás: <http://www.hep-druginteractions.org/checker>)

HBV NA-kezelése	Entecavir	Tenofovir
<b>HCV-GT1 terápia</b>		
Elbaszvir + grazoprevir		
OBV/PTV/r + DSV		
Glecaprevir + pibrentasvir		
Ledipasvir + szofoszbuvir		A tenofovirvérszint emelkedhet.
Velpatasvir + szofoszbuvir		A tenofovir-mellékhatások fokozott monitorozása szükséges
Szofoszbuvir + velpatasvir + voxilaprevir		

Klinikailag jelentős gyógyszer-interakció nem várható.

Klinikailag jelentős gyógyszer-interakció előfordulhat.

Klinikailag jelentős gyógyszer-interakció miatt együtt adásuk tilos.

tott. A krónikus B-vírus-hepatitishez hasonlóan a hatásosabb készítmények (ETC, TDF, TAF) preferálandók, melyek esetében a rezisztencia kialakulásának valószínűsége 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 12 hónapig javasolt a terápia folytatása.

Bizonyos esetekben a valódi súlyos, akut B-vírus-hepatitis és a krónikus B-vírus-hepatitis heveny fellángolásának elkülönítése nehéz lehet. Elkülönítésükhöz májbiopsziára lehet szükség. Mindkét esetben az NA a választandó kezelési mód.

#### Gyermekek

Csak a hagyományos IFN, a LAM, az ADV és az entecavir (2 éves kor felett) hatásossága és biztonságossága bizonyított.

#### Egészségügyi dolgozók

HBsAg-pozitivitás és HBV-DNS-pozitivitás esetén IFN/peg-IFN vagy olyan, hatásos NA adása javasolt, amelyek esetében a rezisztencia kialakulásának valószínűsége csekély (ETC vagy TDF vagy TAF).

#### Terhesség

A LAM, az ADV és az ETC az FDA osztályozása szerint C-kategóriájú készítmények, a telbivudin és a TDF a B-kategóriába tartoznak. Az IFN/peg-IFN ellenjavallt.

Szülés után – az addig kezelést nem igénylő – HBsAg-pozitív nők esetében is szoros obszerváció indokolt az akut exacerbatio kockázata miatt.

A gyermekvállalást tervező nő antivirális kezelése, ha csak nincs előrehaladott fibrosisa (>F2), a szülés utánra halasztandó.

Ha gyermekvállalást tervező nőnek előrehaladott fibrosisa (F3, F4) van, a – határozott idejű – IFN/peg-IFN kezelés választandó, a kezelés alatt a megfelelő fogamzásgátlásról gondoskodni kell!

Ha az IFN/peg-IFN kezelés eredménytelen vagy ellenjavallt, NA-kezelést kell kezdeni, és azt folytatni kell a terhesség alatt is. Ilyen esetekben a tenofovir a választandó NA [15].

Az antivirális kezelés alatt bekövetkező – nem várt – terhesség esetén a kezelés indikációja újragondolandó, hasonlóan, mint a gyermekvállalást tervező nők esetében írtuk. Előrehaladott fibrosis, cirrhosis (F3, F4) fennállása esetén a kezelést folytatni kell, de gyógyszerváltásra lehet szükség: az IFN/peg-IFN kezelés leállítandó, és TDF-re kell áttérni. Hasonlóan TDF-re váltás javasolt az addig az FDA szerinti C-osztályba tartozó NA- (elsősorban ADV- vagy ETC-) kezelésben részesülők esetében.

A HBV perinatalis átvitelének megelőzésére évtizedek óta tradicionálisan az újszülött aktív és passzív immunizálását végezzük. Magas anyai vírustiter (>200 000 IU/ml, jellemzően – de nem csak – HBeAg-pozitív anya) esetében azonban az aktív és passzív immunizálás ellenére a vertikális transzmisszió veszélye magas (>10%). Ilyen esetekben a harmadik trimeszterben alkalmazott NA-kezelés csökkenti a HBV-DNS-titert, így javítja az aktív és passzív immunizálás hatékonyságát [16]. TDF adása ajánlott. Ha az NA-kezelés indikációja csak a perinatalis transzmisszió veszélyének csökkentése volt, a szülés után 3 hónappal az NA-kezelés befejezhető, szoros ellenőrzés mellett. A TDF-kezelés alatt a szoptatás nem ellenjavallt! A TDF minimális mennyiségben választódik ki az anyatejben, koncentrációja csak töredéke a gyermekgyógyászatban ajánlott dózissnak.

#### Kemoterápiában, immunszuppresszív vagy biológiai kezelésben, csontvelő- vagy őssejt-transzplantációban részesülő betegek

Az említett terápiaiban részesülő betegek esetében a HBV-fertőzés reaktivációja komoly kockázatot jelent. Nagyon fontos, hogy ez nemcsak a HBsAg-pozitív, de aktuálisan májkárosodást, hepatitist nem okozó, inaktív stádiumú HBV-fertőzésben szenvedő betegekre vonatkozik, hanem az okkult HBV-fertőzés lehetősége miatt igaz a HBsAg-negatív, de az anti-HBc-pozitív betegek esetében is.

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

6. táblázat | A HBV-reaktiváció kockázata a különböző immunosuppresszív és biológiai terápiák esetén

A HBV-reaktiváció kockázata	Magas >10%		Közepes 1–10%		Kicsi <1%	
	HBsAg-pozitív	HBsAg-negatív	HBsAg-pozitív	HBsAg-negatív	HBsAg-pozitív	HBsAg-negatív
Anti-CD20	X	X				
Antraciklin-derivátumok	X			X		
Nagy- és közepes dózisu per os szteroid $\geq 4$ hétig	X			X		
Anti-TNF- $\alpha$			X	X		
Más citokin- vagy integringátló			X	X		
Tirozin-kináz-gátló			X	X		
Kis dózisu per os szteroid $\geq 4$ hétig			X			X
Azatioprin, metotrexát					X	X
Intraarticularis szteroid					X	X
Per os szteroid <1 hétig					X	X

Nagy dózisu szteroid: >20 mg/nap.

Kis dózisu szteroid: <10 mg/nap.

A szeronegativ betegeket aktiv immunizacioban kell reszesiteni.

A HBsAg-pozitiv betegeknek a HBV-DNS-titertol fuggetlenül – lehetoleg mar a tervezett kezelés megkez-

dése előtt – el kell kezdeni az NA adását. Az NA-kezelést a kemo-, a biológiai vagy az immunosuppresszív terápia befejezése után még egy évig kell folytatni. ETC vagy TDF vagy TAF adása javasolt.

HBsAg-negativitas és anti-HBc-pozitivitas esetén HBV-DNS-meghatározás szükséges [17]; HBV-DNS-pozitivitas esetén NA-kezelés indokolt a HBsAg-pozitiv betegeknel leirtak szerint.

Anti-HBc-pozitiv, de HBsAg- és HBV-DNS-negativ betegek eseteben szoros obszervació szükséges:

- amennyiben a beteg anti-HBs-titere 100 IU/L feletti, úgy havonta GPT/ALT és 3 havonta anti-HBs-titer-meghatározás szükséges;
- amennyiben a beteg anti-HBs-titere <100 IU/L, úgy havonta GPT/ALT és 3 havonta HBV-DNS-monitorozás szükséges, reaktiváció esetén NA-t kell adni.

Ezen betegek közül a rituximabkezelésben és/vagy rosszindulatú hematológiai betegség miatt kombinált terápiában részesülő anti-HBc-pozitiv, HBsAg-negativ és HBV-DNS-negativ beteg NA-profilaxisa javasolt abban az esetben, ha anti-HBs-titerük <100 IU/L, és/vagy a HBV-DNS rendszeres ellenőrzése nem biztosított [18–21]. LAM akkor adható, ha a profilaktikus kezelés időtartama nem haladja meg az egy évet, egyéb esetben ETC vagy TDF vagy TAF választandó.

Csontvelő- vagy összejt-transzplantáció kapcsán is NA-profilaxis javasolt az anti-HBc-pozitiv, HBsAg- és HBV-DNS-negativ betegeknek (az anti-HBs-titertől függetlenül) [21, 22].

- Csontvelő- vagy összejt-transzplantáció után hematológus és hepatológus véleménye alapján a preventív antivirális (NA-) kezelés meghosszabbítása mérlelendő.

Az immunosuppresszív kezelésben, illetve biológiai terápiában részesülő betegek esetében a kockázatokat és a teendőket táblázatban is összefoglaltuk (6. és 7. táblázat) [23–25].

7. táblázat | Teendő az anti-HBc-pozitiv, immunosuppresszív kezelésben, illetve biológiai terápiában részesülő betegek esetében

Kezelés	HBsAg-pozitiv	HBsAg-negativ	HBsAg- és HBV-DNS-negativ	
	HBV-DNS-pozitiv vagy negativ	HBV-DNS-pozitiv	Anti-HBs <100	Anti-HBs >100
Anti-CD20 vagy antraciklin-derivátumok	NA	NA	NA	Obs1*
Szisztémás kortikoszteroid $\geq 4$ hétig; vagy anti-TNF- $\alpha$ , egyéb citokin-, integrin- vagy tirozin-kináz-gátlók	NA	NA	Obs1	Obs1
Azatioprin, metotrexát	NA	Obs1	Obs1	Obs1
Intraarticularis kortikoszteroid vagy nagy dózisu (>20 mg/nap) szisztémás kortikoszteroid <4 hétig	Obs2	Obs2	NT	NT
Kis vagy közepes dózisu ( $\leq 20$ mg/nap) szisztémás kortikoszteroid <4 hétig	Obs3	Obs3	NT	NT

NA = nukleozid/nukleotid analóg: entecavir vagy tenofovir; NT = nincs teendő; \* = kivétel: onkohematológiai betegek rituximabot is tartalmazó kombinációval történő kezelése esetén NA adása szükséges; Obs1 = a 2. és a 4. héten, azután havonta GPT és 3 havonta HBV-DNS és/vagy anti-HBs-titer; Obs2 = a 2. és a 4. héten, azután havonta GPT 3 hónapig, a 3 hónap után HBV-DNS; Obs3 = a 2. és a 4. héten GPT

Krónikus vesebetegeknek IFN/peg-IFN vagy NA-kezelés is választható. A veseátültetésen átesett betegeknek IFN/peg-IFN nem adható, az optimális NA az ETC.

### Extrahepaticus manifesztációk

HBsAg-pozitivitás és aktív vírusreplikáció (HBV-DNS-pozitivitás) esetén az antivirális kezelés (IFN, peg-IFN vagy NA) hatékony. Az IFN/peg-IFN kezelés bizonyos immunmediált extrahepaticus manifesztációk esetében kedvezőtlen hatású is lehet.

Speciális esetekben az NA-kezelés kiegészítése plazmaferézissel növelheti a hatékonyságot.

## IRODALOM

- [1] Management of chronic B and D hepatitis. The guideline of the Hungarian Ministry of Human Resources. [A Nemzeti Erőforrás Minisztérium Szakmai Protokollja a B- és D-hepatitis antivirális kezeléséről.] *Egészségügyi Közlöny* 2011; 61: 1379–1385. [www.kozlonyok.hu/kozlonyok/Kozlonyok/6/PDF/2011/7.pdf](http://www.kozlonyok.hu/kozlonyok/Kozlonyok/6/PDF/2011/7.pdf) [Hungarian]
- [2] Horváth G, Gerlei Zs, Gervain J, et al. Diagnosis and treatment of chronic hepatitis B and D. National consensus guideline in from 15 October 2016. [A hepatitis B- és D-vírus-fertőzés diagnosztikája, antivirális kezelése. Magyar konszenzusajánlás. Érvényes: 2016. október 15-től.] *Orv Hetil.* 2017; 158(Suppl. 1): 23–35.
- [3] EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol.* 2017; 67: 370–398.
- [4] Terrault NA, Bzowej HN, Chang KM, et al. AASLD Guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology* 2016; 63: 261–283.
- [5] Horváth G. New drugs for the treatment of chronic hepatitis B and interdisciplinary aspects of chronic hepatitis B virus infection. [A hepatitis B-vírus-fertőzés új gyógyszerei és interdiszciplináris vonatkozásai.] *Orv Hetil.* 2013; 154: 1142–1150. [Hungarian]
- [6] Makara M, Horváth G, Gervain J, et al. Hungarian consensus guideline for the diagnosis and treatment of B, C, and D viral hepatitis. [Ajánlás a B-, a C- és a D-vírus hepatitisek diagnosztikájára és antivirális kezelésére.] *Orv Hetil.* 2012; 153: 375–394.
- [7] Tornai I. Interferon-based versus direct antiviral therapy in patients with chronic hepatitis B. [Interferonalapú versus direkt antivirális terápia a krónikus B hepatitis kezelésében.] *Orv. Hetil.* 2011; 152: 869–874. [Hungarian]
- [8] Pár A, Pár G. Non-invasive fibrosis assessment in chronic hepatitis C: aspartate-aminotransferase to platelet ratio index (APRI) and transient elastography (FibroScan). [Nem invazív fibroszdiagnosztika krónikus C-hepatitisben: aszpartát-aminotranszferáz/thrombocyta hányadosindex (APRI) és tranziens elasztográfia (FibroScan).] *Orv Hetil.* 2010; 151: 1951–1955. [Hungarian]
- [9] Horváth G. New non-invasive tool for assessment of liver fibrosis: transient elastography. [A májfibrosz meghatározásának új, noninvazív módszere: tranziens elasztográfia (FibroScan).] *Orv Hetil.* 2011; 152: 860–865. [Hungarian]
- [10] Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006; 295: 65–73.
- [11] Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Serial monitoring of viral load and serum alanine aminotransferase level and the risk of hepatocellular carcinoma (HCC): R.E.V.E.A.L.-HBV study update. *J Hepatol.* 2008; 48(Suppl 2): S61.
- [12] Marcellin P, Gane E, Buti M, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet* 2013; 381: 468–475.
- [13] Shim JH, Lee HC, Kim KM, et al. Efficacy of entecavir in treatment-naïve patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2010; 52: 176–182.
- [14] Brouwer WP, Xie Q, Sonneveld MJ, et al. Adding pegylated interferon to entecavir for hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis B. A multicenter randomized trial (ARES study). *Hepatology* 2015; 61: 1512–1522.
- [15] Bzowej NH. Hepatitis B therapy in pregnancy. *Curr Hepat Rep.* 2010; 9: 197–204.
- [16] Han GR, Cao MK, Zhao W, et al. A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *Br J Hepatol.* 2011; 55: 1215–1221.
- [17] Raimondo G, Pollicino T, Cacciola I, et al. Occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2007; 46: 160–170.
- [18] Evens AM, Jovanovic BD, Su YC, et al. Rituximab-associated hepatitis B virus (HBV) reactivation in lymphoproliferative diseases: meta-analysis and examination of FDA safety reports. *Ann Oncol.* 2011; 22: 1170–1180.
- [19] Lalazar G, Rund D, Shouval D. Screening, prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with haematological malignancies. *Br J Haematol.* 2007; 136: 699–712.
- [20] Marzano A, Angelucci E, Andreone P, et al. Prophylaxis and treatment of hepatitis B in immunocompromised patients. *Dig Liver Dis.* 2007; 39: 397–408.
- [21] Cornberg M, Protzer U, Petersen J, et al. Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis B virus infection – the German guideline. *Z Gastroenterol.* 2011; 49: 871–930.
- [22] Viganò M, Vener C, Lampertico P, et al. Risk of hepatitis B surface antigen seroreversion after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2011; 46: 125–131.
- [23] Lok AS, Bonis PA. Hepatitis B virus reactivation associated with immunosuppressive therapy. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/hepatitis-b-virus-reactivation-associated-with-immunosuppressive-therapy>
- [24] Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, et al. American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology* 2015; 148: 215–219.
- [25] Perillo RP, Gish R, Falk-Ytter, YT. American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology* 2015; 148: 221–244.e.3. Available from: [http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(14\)01330-4/pdf](http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(14)01330-4/pdf)

(Horváth Gábor dr.,  
Budapest, Egry József u. 1–3., 1111  
e-mail: horvath.gabor@hepatologia.hu)