

Dr. Tornai István

Debreceni Egyetem, Belgyógyászati Intézet, Gasztroenterológiai Tanszék
Debrecen

Hepatologia

Számos területen meghatározó publikációk jelentek meg 2006-ban. A krónikus B hepatitis kezelésében az entecavir egyre inkább előtérbe fog kerülni, az alapcikkek közlésre kerültek. A krónikus D hepatitisben is megkezdődött a pegilált interferon alkalmazása. Az akut C hepatitis kezelése további három nagy közleményben kapott finomhangolást. A krónikus C hepatitisben az individualizált kezelés fontos további szempontjai körvonalazódtak, azaz kikben lehet rövidíteni és kikben szükséges megnyújtani a kezelést, megjelent a Berg és a TeraVic4 tanulmány. Valódi újdonságnak számít a Budd-Chiari szindrómában leírt, pathogenetikai szempontból fontosnak látszó új mutáció. A nem-alkoholos steatohepatitisben egyre többet publikálnak a fokozott kardiovaszkuláris mortalitásról és a betegség progresszív jellegéről. A figyelem előtérbe került a májcirrrosisban észlelt komplex haemostasis zavar. Változatlanul nem igazán tisztázott, hogy a májbetegek vérzékenységét befolyásoló legfontosabb tényezők hogyan viszonyulnak egymáshoz és az alkalmazott kezelés is meglehetősen empirikus.

Krónikus B vírus hepatitis

A krónikus hepatitis B vírus (HBV) fertőzés kezelésére az antivirális és immunmoduláns hatással rendelkező alfa-interferon (IFN) ill. annak pegilált változata (Peg-IFN) az elsőként választandó szer a legtöbb betegben. Egyelőre még ez tekinthető a leghatékonyabb tartós eredményű kezelésnek, hiszen az immunrendszer aktivitásának emelése következtében még a kezelés befejezése után is bekövetkezhet HBeAg vagy HBsAg szerokonverzió. Ebben az évben IFN-nal újabb nagy tanulmány nem jelent meg, csak a már korábban publikált betegcsoportokban történtek további szempontok szerinti analysisek. Ezek közül nagyon érdekes ter Borg és mtsainak vizsgálata (1). Peg-IFN alfa-2b+lamivudin kezelés során vizsgálták a HBV DNS szintjének változását, a vírus kinetika és a tartós virológiai válasz összefüggését. Hasonló vizsgálatok hepatitis C vírus (HCV) fertőzésben már évek óta jól ismertek és ebből a terápiás választ megfelelő valószínűséggel lehet előre jelezni. Hasonló adatok egyelőre nem állnak rendelkezésre HBV fertőzésben. HBeAg pozitív betegekben Peg-IFN monoterápia vagy lamivudinnal kombinált kezelést végeztek 52 hétig, majd 26 hétig követték őket. HBV DNS meghatározást végeztek havonta. Összesen 266 beteg volt a tanulmányban. A legfontosabb megállapításaik szerint a kombinációs kezelés alatt a HBV DNS szuppresszió lényegesen kifejezettebb, mint az IFN monoterápia alatt, ennek ellenére a HBeAg ill. HBsAg szerokonverzió nem különbözik a két csoportban. A kombinált csoportban igen kifejezett, átlagosan 5 log HBV DNS csökkenés volt megfigyelhető a kezelés alatt, de a követés alatt igen jelentős arányban következett be relapsus.

A monoterápia alatt 4 különböző típusú választ tudtak elkülöníteni:

1. Korai válasz: minimum 2 log csökkenés az első 4 hét alatt;
2. Elhúzódó válasz során a vírus szám szignifikáns csökkenése a kezelés 4-32 hete között alakult ki;
3. Késői válasz során a 32-52 hét között következett be a HBV DNS szignifikáns csökkenése;
4. Távoli válasz: néhány betegben csak a követési idő alatt csökkent a HBV DNS szintje.

A legmagasabb szerokonverzió arány érdekes módon, az elhúzódó választ mutató betegekben, azaz a 4-32 hét között bekövetkező vírus szám csökkenés esetén volt megfigyelhető. Ez az első cikk, amely a vírusszám követéséből a kezelés kimenetelére próbál következtetni. A kedvezően reagáló betegeket akarja megtalálni és a nem-reagálókat a költséges és sok mellékhatással járó kezeléstől megkímélni. Egyelőre, a mostani adatokból még nem lehet megalapozottan olyan határozott ajánlásokat megfogalmazni, mit ahogyan ez a HCV fertőzöttek kezelésében már megjelent.

Több közlemény foglalkozik a HBV fertőzés alatt bekövetkező intrahepatikus DNS szint változásával. A májsejtek magjában a HBV DNS úgynevezett kovalensen kötött cirkuláris (ccc) formában van jelen. Ez biztosítja a HBV perzisztálást és a reaktivációt. Erről a formáról történik a transzkripció, az ún. pregenomic RNS képződés, mely a vírus replikáció kulcs lépése. Laras és mtsai (2) a cccDNS és a pgRNS mérését végezte HBeAg pozitív ill. negatív betegekben. Mindkét markert lényegesen magasabbnak találták a HBeAg pozitív betegekben. Wursthorn és mtsai (3) a cccDNS és a HBsAg szintjének változását vizsgálta Peg-IFN és adefovir kombinációs kezelés hatására. A kezelés előtt és után vett májbiopsiás mintából történtek a meghatározások. A kezelés hatására a cccDNS szintje 2.4 log-gal csökkent. Ezzel jól korrelált a szérumban HBsAg szintjének a csökkenése. A HBeAg szerokonverzió nagyobb valószínűséggel következett be azokban a betegekben, akiknek a cccDNS szintje a kezelés előtt alacsonyabb volt. Nagyon figyelemreméltó, hogy az intrahepatikus cccDNS kimutatható maradt a HBsAg szerokonverziót elérő betegek 50%-ában.

A krónikus B vírus hepatitis nukleozid/nukleotid analóg kezelésével is igen jelentős számú közlemény foglalkozott, ezek közül néhányat emeltünk ki. A lamivudin kezelés folyamatosan veszít a jelentőségéből, hiszen egyre több új készítmény jelenik meg. Európában már regisztrálták az adefovirt és az entecavirt, míg az USA-ban már a telbivudin is alkalmazható. A 2006. évben talán a legjelentősebb, hogy megjelentek az első közlemények az entecavir kezelés kezdeti eredményeiről. Két fázis III vizsgálat eredményei és egy szerkesztőségi közlemény jelent meg a New England Journal of Medicine hasábjain, jelezve a kérdés fontosságát. Chang és mtsai (4) egy kettős vak, randomizált tanulmányban 715 HBeAg pozitív beteget kezeltek napi 0.5 mg entecavirral vagy 100 mg lamivudinnal minimum 52 hétig. A primer végpont a szövettani javulás, míg a másodlagos végpontok a virológiai válasz (HBV DNS csökkenése a szérumban, HBeAg szerokonverzió) és a biokémiai válasz (GPT normalizálódás) voltak. Szövettani javulás az entecavir csoportban 226/314 betegben (72%), a lamivudin csoportban 195/314 betegben (62%) volt bizonyítható ($p=0.009$). Jelentősen több betegben tűnt el a HBV DNS a szérumból az entecavir, mint a lamivudin csoportban (67 vs. 36%, $p<0.001$). Az átlagos HBV DNS szint csökkenés 6.9 log copy/ml volt az entecavir hatására. A lamivudinnal ez 5.4 log copy/ml volt. Ennek ellenére a HBeAg szerokonverzió érdemben ugyanannyi, mint a többi eddig vizsgált nukleozid analóggal, azaz 21%. Rezisztenciát nem észleltek. Lai és mtsai (5) közzétették a másik vizsgálatot, melyben HBeAg negatív betegek kaptak alapvetően hasonló formában entecavirt vagy lamivudint. Ebbe a tanulmányba 1468 beteg került be és szűrtek le, de csak 648 beteget randomizáltak. Az egyéves kezelést követően az entecavir csoportban 70%-ban volt szövettani javulás, míg a lamivudin hatására ez 61%-ban volt észlelhető. Az entecavir csoportban 90%-ban tűnt el teljesen a HBV DNS a szérumból, mely a lamivudin csoportban csak 72%-ban fordult elő. Az eredmények alapján az entecavir hatékonyabb gyógyszer, mint a lamivudin. Entecavir rezisztencia ebben a betegcsoportban sem jelent meg. A szerkesztőségi közleményben (6) röviden áttekintik a HBV fertőzés kezelésének a fő lehetőségeit, a standard ill. pegilált IFN hatékonyságát, indikációit. A nukleozid analógok összehasonlítása is több szempontból megtörténik. Az eddig használt készítmények közül az entecavir valóban kiemelkedik, hiszen a leghatékonyabb a HBV DNS szint csökkentésében, átlagosan kb. 6-7 log copy/ml, szemben az adefovir kb. 4 log copy/ml-rel és a lamivudinnal is hatékonyabb 1-2 log copy/ml-rel. Szintén kiemelik, hogy egy éves kezelés után rezisztencia nem észlelhető. Jelenleg már ez az elsőként választandó szer az USA-ban és nem a lamivudin. A fenti két tanulmány nukleozid kezelésre naív betegeken történt. Sherman és mtsai egy nagy vizsgálat során lamivudin rezisztens betegeket kezeltek napi 1 mg entecavirral vagy folytatódott a napi 100 mg lamivudin (7). A vizsgálat kettős vak, randomizált formában zajlott. Összesen 420 betegből 293-at randomizáltak. A kezelés 52 hétig tartott. Májbiopsia történt a kezelés előtt ill. az egy éves kezelés végén. A betegek 88%-ában történt meg a kontroll biopsia is. Az entecavir csoportban 55%-ban lehetett szövettani javulást elérni, míg érdekes módon a lamivudin rezisztencia ellenére folytatódó lamivudin kezelt csoportban is 28%-ban. A virológiai és biokémiai válasz vonatkozásában azonban lényegesen nagyobb a különbség a két kezelt csoport között (55% vs. 4%). A lamivudin rezisztens betegek kezelésére is megfelelően hatékonynak tartható az entecavir, bár a naív betegekkel szemben itt entecavir rezisztencia egyértelműen megjelent egy év után 10%-ban.

Colunno és mtsai naiv betegek 2 éves entecavir kezeléséről és a rezisztenciáról számolnak be (8). A 673 beteg nukleozid kezelésre naiv volt, egyik fele HBeAg pozitív, másik fele HBeAg negatív volt. Mindkét csoportban folyamatosan történt HBV DNS meghatározás. Az összes beteg 91%-ában volt 2 éves kezelés után a HBV DNS negatív. A betegek döntő többségében az entecavir hatása rendkívül gyors és kifejezett volt. Talán ez az egyik tényező, mely miatt a rezisztencia kialakulása alacsony volt. Összesen 10 betegben észleltek mutációt, de érdekes módon, ezek olyan mutációk voltak, melyet lamivudin szokott kiváltani. Néhány betegben a mutáns már a kezelés megkezdése előtt is kimutatható volt. Zoulim (9) írta a szerkesztőségi közleményt, melyben elsősorban azt emeli ki, hogy az entecavir okozta rezisztencia még további fontos megfigyeléseket igényel, bár a primer entecavir rezisztencia ténye még kérdéses. Ugyanakkor az entecavir indukált lamivudin rezisztens mutáns megjelenése a kezelés módosítását kell, hogy eredményezze, mivel a folytatás során szekunder mutációk jelenhetnek meg. A közeljövő egyik legfontosabb kérdése a kombinációs kezelés a rezisztencia megjelenésének megelőzésére.

Ebben az évben jelent meg egy nagyon fontos közlemény az adefovir kezeléséről is. Hadziyannis és mtsai (10) 185 HBeA-negatív betegeket kezeltek 5 éven keresztül. A betegek 2/3-ában a HBV DNS nem volt kimutatható a kezelés alatt, ugyanilyen arányban a GPT normalizálódott. A kontroll májbiopsia során a betegek 83%-ában a gyulladásos, 73%-ban pedig a fibrotikus paraméterek javultak. Az 5 éves kezelés végére a betegek 29%-ában volt mutáció kimutatható, de csak a betegek 11%-ában társult biokémiai rezisztencia, azaz GPT emelkedés is. A gyógyszer kitűnően tolerálható volt. A nukleozid analógok tárházát növeli a tenofovir, mely az adefovirhoz hasonló készítmény. van Bömmel és mtsai (11) közölték az első közleményt, mely egyértelműen bizonyítja a szer hatékonyságát, napi 300 mg dózisban. A tenofovir hatékonyabbnak látszik, mint a lamivudin vagy az adefovir. A csatlakozó szerkesztőségi közlemény (12) azt emeli ki, hogy a jelenleg vizsgálata alatt álló gyógyszerek közül a legígéretesebb a tenofovir. Elképzelhető, hogy rövidesen átveheti az adefovir szerepét.

Krónikus D vírus hepatitis

A krónikus D vírus hepatitis kezelése még nehezebbnek tűnik, mint a többi krónikus vírus hepatitisé. Peg-IFN eddig nem került alkalmazásra ebben a betegcsoportban. Niro és mtsai (13) HDV fertőzött betegek kezeléséről számolnak be. Ebből 16-an Peg-IFN alfa-2b-t, 22-en pedig a Peg-IFN mellé ribavirint is kaptak. A Peg-IFN kezelés mindkét csoportban 72 hét volt, a ribavirint az első 48 héten kapták a betegek. Csak 27-en fejezték be a teljes kezelési időt és az utána következő 24 hetes megfigyelési időszakot. A két csoport között nem volt számottevő különbség, azaz a ribavirin nem javított az eredményeken. Összesítve a betegek 21%-ában lett a HDV RNS negatív és a betegek 26%-ában lehetett biokémiai remissziót elérni. Sok betegben (58%) kellett a dózist módosítani, a tolerancia általánosságban gyenge volt. Érdekes módon a Hepatology ugyanazon számában egy francia munkacsoport is Peg-IFN alfa-2b-vel kezelt egy évig 14 beteget. Castelnau és mtsai (14) szintén a HCV fertőzésben ajánlott dózist (1.5 µg/kg) alkalmazták összesen 48 hétig. Ehhez még a HDV RNS kinetikáját is követték. Tartós virológiai választ 6 betegben (43%) lehetett elérni. A betegek a kezelést jól tolerálták. Amennyiben 6 hónapos kezelésnél a HDV RNS negatív volt, ez a tartós választ megfelelő biztonsággal jelezte előre. A két közleményhez egy szerkesztőségi közlemény is csatlakozik (15). A szerző több adatot emel ki. Az egyik, hogy a krónikus HDV fertőzés kezelése tűnik a legnehezebbnek, a 3 krónikus vírus hepatitis közül. A másik, hogy most csak a standard alfa-IFN van regisztrálva ebben a betegségben. A vírusnak nincsen saját polimeráza, emiatt a nukleozid analógok elvben és gyakorlatilag is hatástalanok. Állatkísérletekben, ennek ellenére, HDV fertőzésben a ribavirinnek némi kedvező hatását írták le, ez volt az alapja, hogy az olasz tanulmányban humán adatot is igyekeztek szerezni. Az olasz munkacsoport a Peg-IFN-t 72 hétig adta és nem értek el jobb eredményt, mint a hagyományos IFN-nal, sőt a toleranciát a ribavirin feltehetően tovább rontotta. A francia munkacsoport kisebb beteganyagban, rövidebb kezeléssel, jobb eredményt mutatott be és a gyógyszert is jól tolerálták. Egyelőre, tehát még nem lehet tudni, hogy a Peg-IFN valóban hatékonyabb lesz-e ebben a betegcsoportban is, mint a HBV és HCV fertőzésben.

Akut C vírus hepatitis

Ebben az évben 3 nagy közlemény jelent meg, igen nagyszámú akut C vírus hepatitises beteg különböző típusú kezeléséről. Wiegand és mtsai (16) publikálták az első cikket. Három év alatt Németországban összesen 89 esetet tudtak szisztematikus figyelemmel összegyűjteni 53 centrumban. A betegek átlagos életkora 34 év volt, 22% iv. drog-használó. A fertőződéstől átlagosan 76 (14-150) nap múlva kezdték a kezelést. A betegek 1.5 µg/kg Peg-IFN alfa-2b-t kaptak 24 hétig. A 89 beteg 2/3-a 1. genotípusú volt, közel 20% pedig 3. genotípusú. Az összes betegre vonatkoztatva, a tartós virológiai remisszió (SVR) csak 71% volt, mely lényegesen alacsonyabb, mint a korábbi tanulmányokban kapott eredmények. A betegek 73%-a kapta meg a tervezett dózisok 80%-át, ebben a csoportban az SVR már 89% volt. A kiesett betegek fele iv. drog-használó volt. A kapcsolódó szerkesztőségi közleményben (17) kiemelik, hogy az első 2001-es publikációban közölt adatoktól aligha lehet jobbat elérni, bár azokat a betegeket standard IFN-nal kezelték. Nagyon fontos szempont, hogy ne kezeljenek egy beteget sem feleslegesen. Egyelőre nem ismert, hogy meddig lehet biztonságosan várakozni a spontán gyógyulásra, anélkül, hogy az SVR esélyeit csökkentenék, ill. hogy igazán mennyi ideig kell ezeket a betegeket kezelni.

Ezekhez a kérdésekhez visz közelebb a másik két tanulmány. Egyiptomból ugyanazon szerzőktől két, szokatlanul nagy betegszámot felmutató közlemény jelent meg. Kamal és mtsai (18) az első közleményben arra kerestek választ, hogy mikor kell kezdeni a kezelést a fertőzés felfedezésétől számítva. Másfél év alatt 141 beteg került a vizsgálatba, melyhez még 27 beteg társult, akik kezelést ugyan nem vállaltak, de ellenőrzésre jártak. A genotípusok megoszlása lényegesen különbözött a német adatoktól. A 1. és 4. genotípus aránya érdemben megegyezett, együttesen a betegek 80%-át adták. Összesen 39 beteg (23%) spontán gyógyult a 168 betegből az első 14 hét alatt. A kezelést a felfedezéstől számítva 8, 12 vagy 20 hét múlva kezdték el. Minden beteg 12 hétig kapott heti 1x1.5 µg/kg Peg-IFN alfa-2b-t. A betegeket a kezelés után 48 hétig követték. Az összesített SVR 87% volt, mely a kezelési csoportonként 95% (8. hét), 92% (12. hét) és 76% (20. hét) volt. Kiemelendő, hogy a 2. és 3. genotípusú betegek érdemben 100%-ban gyógyultak, akármikor kezdték a kezelést. Az 1. és 4. genotípus esetén azonban a kezelés indításának halasztása a gyógyulási arányt rontotta. Magas vírusszám és 1. genotípus esetén, a 20. héten indított kezelés már csak 42%-ban volt eredményes. Kamal és mtsai (19) egy másik közleményükben a különböző időtartamú kezeléseket eredményeiket hasonlították össze. Összesen 102 beteg kezelése kezdődött el, akik az első 12 héten spontán nem gyógyultak. Azonos számú (n:34) beteg került a 8, a 12 és 24 hetes kezelési karba. Minden beteg a szokásos heti 1x1.5 µg/kg Peg-IFN alfa-2b-t kapta. A 2. és 3. genotípusban elegendőnek látszik a 8 ill. 12 hetes kezelés (SVR: 100%). Az 1. genotípusban 8 hetes kezeléssel csak 38%, 12 hetes kezeléssel 60% és 24 hetes kezeléssel 88% SVR-t lehetett elérni. A 4. genotípusban a 12 hetes kezelés már szintén kitűnő eredményt adott (81%). A két egyiptomi közleményből arra lehet következtetni, hogy az 1. genotípusú betegeket 24 hétig kell kezelni és a kezelést minél hamarabb, lehetőleg a 8-12 hét között el kell kezdeni. A 2., 3. és 4. genotípus esetén a kezelés eredményes lehet a 12-20 hét közötti kezdésnél is. A 2. és 3. genotípus esetén 8 hetes, a 4. genotípus esetén 12 hetes kezelés megfelelő végleges gyógyulást hozhat.

Krónikus C vírus hepatitis

Hasonlóan a korábbi évekhez számos publikáció érintette a témát, valamilyen szempontból. Ahogyan az már a korábbi években érezhető volt, az egységes időtartamú kezeléseket egyre inkább felváltja az individualizált kezelés. 2005-ben elsősorban a 2. és 3. genotípusú betegek kezelésének racionalizálása és a terápia időtartamának csökkentése volt a fő téma. 2006-ban az 1. genotípusú betegek kezelésének módosítása került előtérbe. A sort Zeuzem és mtsai (20) közleménye nyitotta januárban. Az alacsony vírus titerű betegekben a kezelés rövidítésének lehetőségét vizsgálták. Ebben a közleményben Ibrányi személyében magyar szerző is szerepel. Ez egy egy-karú, nyílt vizsgálat volt, melyhez a Manns-féle korábbi nagy regisztrációs tanulmányból választottak un. történelmi kontrollt. Összesen 235 1. genotípusú beteg került bevonásra, minden betegben alacsony (<600.000 IU/ml) volt az induló vírus titer. A betegek 1.5 µg/kg PegINF alfa-2b-t és testsúlyra adagolt 800-1400 mg ribavirint kaptak 24 hétig. A betegek 47%-ában a kezelés 4. hetére a HCV RNS negatívvá vált, ezek az un. gyors vála-

szolók. A 12. hétre további 26%-ban tűnt el a HCV RNS, azaz így összesen 73%-nál jött létre az un. korai vírusválasz. Az SVR 50% volt az összes betegre számítva, mely a gyors virológiai választ adók esetében már 89% volt. Nagyon fontos megfigyelés, hogy a gyors válaszolók körében a relapszus ráta alacsony, 8%, ez biztosítja a kiemelkedően jó eredményt. Azokban a betegekben, akik a 4. héten még nem voltak HCV RNS negatívak, és csak a 12. hétre váltak negatívvá, a relapszus ráta a 24 hetes kezelés után már elfogadhatatlanul magas, 75%. Ezek alapján 1. genotípusban, alacsony induló vírus titer esetén, a gyors válaszolók számára a 24 hetes kezelés elég lehet. A csatlakozó szerkesztőségi közlemény (21) azonban nagyon kritikus elsősorban metodikai szempontokból. Először is a történelmi kontrollt kifogásolja, ahol csak 800 mg ribavirint adtak, holott ebben a tanulmányban súlyra adták a ribavirint. Egy másik fontos kritika a vírusszám meghatározás pontossága, mely általában nagy variabilitást mutathat minden betegben, inkább egy bizonyos időszakban végzett több mérés átlagát kellett volna figyelembe venni. A szerző, Craxi szerint ilyen formában a kezelés biztosan nem alkalmazható az előrehaladott fibrosist vagy cirrhosist mutató betegekben sem. A nyilvánvaló kritikák ellenére, ezen tanulmány alapján a Peg-IFN alfa-2b-t már regisztrálták alacsony vírusszámú, gyorsan reagáló betegek 24 hetes kezelésére. Jensen és mtsai (22) Peg-IFN alfa-2a-val egyébként hasonló eredményekre jutottak. Ebben a tanulmányban egy másik nagy vizsgálat adatait újra analizálták. Hadziyannis és mtsai tanulmányában, melyet 2004-ben publikáltak, 4 vizsgálati kar volt. A betegeket 24 ill. 48 hétig kezelték, ill. 800 ill. 1000/1200 mg ribavirint alkalmaztak. Ebből a tanulmányból retrospektíve analizálták a gyorsan reagáló betegek eredményeit és érdemben hasonló megállapításra jutottak, mint a Zeuzem tanulmányban. A csatlakozó szerkesztőségi közlemény (23) szintén, meglehetősen tartózkodó az eredményekkel kapcsolatban. Kiemeli, hogy alapvetően csak kb. a betegek 10-20%-ánál jöhet szóba a kezelés rövidítése. Kifejezi a félelmét, hogy ez a lépés csak bonyolultabbá teszi a kezelést, esetleg egyesek arra következtethetnek, hogy ha a 4. hetes vírus lelet pozitív, a beteg nem reagál kellően a kezelésre. A szerkesztőségi közleményekben megfogalmazott fenntartások ellenére a rövidített kezelés valószínűleg mindenütt polgárjogot fog nyerni.

A kezelés individualizálásának azonban másik iránya is van, nevezetesen, hogy kik azok a nehezebben kezelhető betegek, akiknél a mai 48 hetes kezeléssel nem lehet tartós eredményt elérni és valószínűleg csak hosszabb kezeléstől remélhetik a gyógyulást. Berg és mtsai (24) Németországban folytattak egy nagy vizsgálatot, melyben csak 1. genotípusú naiv betegeket kezeltek Peg-IFN alfa-2a-val (heti 1x180 Fg) és ribavirinnel (napi 800 mg). A tanulmányba 2001 első felében választottak be 455 beteget. A betegek egyik fele 48 hetes, a másik fele 72 hetes kezelést kapott. Az SVR a két csoportban 53 ill. 54% volt, azaz a két csoport között nem volt különbség. Ezek alapján az egyik legfontosabb megállapítás a vizsgálatból az, hogy válogatás nélkül a kezelést nem szabad meghosszabbítani az 1. genotípusú betegekben. Amikor a HCV RNS negatívvá válásának időpontja, gyorsasága alapján kezdték a csoportokat külön vizsgálni, akkor derült ki, hogy amennyiben a 4. ill. 12. hétre a HCV RNS negatívvá válik, akkor az SVR 76-84% között mozog, akár 48 akár 72 hétig tartott a kezelés és az eredmények nem különböznek szignifikánsan. Azonban, ha csak a 24. hétre válik a beteg HCV RNS negatívvá (lassú reagáló), akkor a kezelés meghosszabbítása már jelentősen javít az eredményen (17 vs. 29%). Ugyanebben a csoportban a relapszus rátát is jelentősen csökkenti a kezelés megnyújtása (64 vs. 40%). A korai vírusválaszt adókban nem kell meghosszabbítani a kezelést, de a lassú reagálók profitálnak a 72 hetes kezeléssel.

A TeraVic-4 tanulmány eredményeit Sánchez-Tapias és mtsai közölték (25). Ez a vizsgálat Spanyolországban zajlott. A betegek beválasztása közel azonos időben történt, mint a Berg-féle tanulmányban, azaz 2001-ben. A vizsgálat fő célja az volt, hogy azok a betegek, akik 4 hetes Peg-IFN plusz ribavirin kezelésre nem válnak HCV RNS negatívvá, profitálnak-e a 72 hétre megnyújtott kezeléstől. Beválasztásra került 510 naiv beteg, minden genotípusból. Heti 1x180 Fg Peg-IFN alfa-2a-t és napi 800 mg ribavirint kaptak. Négy hét után a betegeket 4 vizsgálati karba csoportosították. Akiknél a HCV RNS kimutatható maradt, két karba randomizálták. Az A karban (n:165) 48 hetes, a B karban (n:161) 72 hetes kezelést kaptak. Akik 4 hét után már HCV RNS negatívak voltak (gyors válaszolók) az induló vírus szám és genotípus szerint kerültek további két karba. A C karba kerültek az alacsony

vírusszámú 1. genotípusú és az összes és 2. 3. genotípusú betegek (n:148) és kaptak összesen 24 hetes kezelést. A D karba a magas vírusszámú 1. genotípusú és a 4. genotípusú betegeket sorolták (n:36) és kaptak 48 hetes kezelést. A C karba tehát a gyors reagáló, és virológiai szempontból is kedvező betegek kerültek, itt az SVR 79% volt. A D karba virológiai szempontból ugyan a legnehezebb betegek kerültek, de ugyanakkor gyorsan reagáltak a kezelésre és ebben a csoportban is rendkívül jónak számít a 64%-os SVR. A vizsgálat fő kérdésére azonban, az A és B karba került betegek eredményei alapján lehet válaszolni. Mindkét csoportban zömében 1. genotípusú betegek voltak (90%), néhány egyéb genotípus is előfordult. Az A és B karban egyaránt 61% volt a kezelés végén a HCV RNS negatívák aránya, de a 72 hétig kezelték között kevesebb volt a relapszus, így az SVR az A karban 32%, a B karban 45% volt. Mindkét karban, csak az 1. genotípusú betegeket külön analizálva, ez az arány 28% és 44% volt. A 48 hetes kezelés után az 1. genotípusú betegek több mint felében (53%) következett be relapszus a követési idő alatt, míg a 72 hetes kezelés után a csak a betegek egynegyedében (26%) tért vissza a betegség. Ebből a tanulmányból is arra lehet következtetni, hogy a lassabban reagáló betegek számára jelenthet előnyt a kezelés meghosszabbítása, mivel a kezelés alatt elért eredményt tartósítja, a relapszust csökkenti. A másik fontos következtetés, hogy a kedvezően reagáló betegek nem kaptak agresszív kezelést. Mindkét nagy vizsgálat esetén fontos kiemelni, hogy igen magas volt a megszaki-tási arány a 72 hetes kezelés során. A német tanulmányban 41%, a spanyol tanulmányban 36%-ban elsősorban a betegek döntése alapján a kezelést félbehagyták! Sok beteg, tehát nem bírja a jelentősebb mellékhatásokat hosszú ideig.

A korábbi kezelésre vagy kezelésekre non-responder betegek száma egyre növekszik. Taliani és mtsai (26) korábbi IFN és ribavirin kezelést kapott betegeket kezelték Peg-IFN alfa-2b és 1000-1200 mg ribavirinnel. A 141 beteg 84%-a 1. genotípusú volt, 52%-ban magas vírusszámmal. A kezelés 48 hétig tartott, SVR-t 20%-ban tudtak elérni. Független kedvező tényező volt az alacsony γ -glutamiltranszferáz szint és az alacsony vírusszám. A korábbi kezelésre nem reagálók tarthatók az egyik legnehezebben kezelhető csoportnak, ebben a 20%-os eredmény jelenleg jónak mondható. Mindhárom előbb említett tanulmányt veszi figyelembe a Gastroenterology szerkesztőségi közleménye (27), melynek címe alapján azt az alapkérdést teszi fel, hogy a 72 hetes kezelés valaha is megindokolható lesz-e? A kérdés persze költői, hiszen az individualizált kezelésnek pont az adja az alapját, hogy a betegek kezdettől nem egyformán reagálnak a kezelésre. Ennek megfelelően nem lehet őket teljesen azonos séma szerint kezelni. A lassan reagálóknál a szakma ma már elfogadja a hosszú kezelést is, kérdés, hogy hány beteg fogja tolerálni. A nem-reagálók esetén több nagy tanulmány is folyamatban van a fenntartó kezelésekről, ezek eredményei lassan várhatók lesznek.

A különböző haematológiai növekedési faktorokat, elsősorban az erythropoetint és a colonia-stimuláló faktorokat egyre gyakrabban használják a cytopeniák csökkentésére a krónikus C vírus hepatitis kezelése során. Del Rio és mtsai (27) egy költség-hatékonysági vizsgálatot végeztek. Ebben az un. Markov modellt használták és több feltételezést vizsgáltak meg. Több növekedési faktor (erythropoetin-alfa ill. darbepoetin) árát és hatékonyságát vizsgálták összehasonlítva a ribavirin dózisredukcióval, a várható eredmény, az SVR függvényében. A dózisredukciós stratégiához képest, figyelembe véve az életminőséget, a darbepoetin 34.793 dollárral, míg az erythropoetin 60.600 dollárral növelte a költségeket. Az előzetes feltételezés az volt, hogy a minimum 50%-os SVR elérése a cél és akkor 50.000 dollár költségnövekedés még költség-hatékonynak tekinthető. Ezek alapján a darbepoetin alkalmazásával a szerzők egyetértenek. Ehhez csatlakozik egy szerkesztőségi közlemény (29). Ennek már a címéből is kiderül, hogy a szerző szerint nem az a kérdés, hogy a cytokinek költség-hatékonyak-e, hanem hogy egyáltalán hatékonyak-e? Egyelőre még nincsen olyan biztos adat, amellyel bizonyítható, hogy rendszeres adásukkal az SVR valóban növelhető. Eddig összesen 3 tanulmány adatai ismertek, ebből az egyik csak abstract formájában. Kettőben SVR nincsen megadva, csak azt sugallták, hogy az erythropoetin alkalmazásával nagyobb dózisú ribavirin volt adható, magasabb szintű hemoglobin szint volt tartható és így az életminőség mérhetően jobb volt. Ez utóbbi sem elvetendő szempont, mondja a szerző, de az evidence-based medicine időszakában nagyobb prospektív, randomizált tanulmányokra lenne szükség, hogy egyértelműen bizonyítható lenne a valódi hatékonyság.

Minden évben megjelenik néhány közlemény, melyben a krónikus C vírus hepatitis progresszióját befolyásoló további tényezőket igyekeznek feltárni. Biztosan ismertek az életkor, a férfi nem és az alkoholfogyasztás. Az utóbbi években egyre jelentősebb mennyiségű adat halmozódott fel az obesitásról és a genetikai tényezőkről. Az obesitas és a krónikus C vírus hepatitis kapcsolatáról két nagy közlemény, egy meta-analysis és egy összefoglaló közlemény jelent meg. Leandro és mtsai (30) egy 3068 beteg adatait összesítő tanulmányt közöltek. Az alapkérdésük az volt, hogy a HCV fertőzésben a steatosis független rizikó tényező-e a fibrosis vonatkozásában? Tíz centrumból gyűjtötték a betegeket (Olaszország, Svájc, Franciaország, Ausztrália és USA) így volt földrajzi variabilitás. A betegek 90%-a kaukázusi volt, ezért az etnikai tényezőket nem vizsgálták. A betegek 50.9%-ában volt kimutatható zsírmáj, 87.6%-ában fibrosis. A betegek 55.2%-a 1. genotípusú volt, 18.4% 2. genotípusú, 21.8% tartozott a 3. genotípusba és 4.6% volt a 4. genotípus aránya. Logisztikai regresszióval ezen a nagy beteganyagban egyértelműen tudták bizonyítani, hogy a zsírmáj összefügg a 3. genotípussal, a fibrosissal, a cukorbetegséggel, a gyulladásos aktivitással, az alkoholfogyasztással, a testtömeg indexszel és az idősebb életkorral. Amennyiben a fibrosishoz viszonyították a különböző tényezőket, akkor az összefüggött a gyulladásos aktivitással, a zsírmáj jelenlétével, a férfi nemmel, és az idősebb életkorral. A 2. genotípusban viszont kisebb volt a fibrosis mértéke. Sok korábbi közlemény vizsgálta már ezt a kérdést, de voltak ellentmondó adatok is. Ez a nagy anyag is azt bizonyítja, hogy igenis a steatosis nagyon fontos független faktor a HCV fertőzésben és komolyan befolyásolja a progressziót és a kezelés kimenetelét. Ez utóbbi kérdésért egy nagy összefoglaló tárgyalja. Charlton és mtsai (31) kiemelik, hogy az inzulin rezisztencia, a társuló nem alkoholos zsírmáj egyértelműen csökkenti az IFN alapú kezelés hatékonyságát. Ennek lehetséges mechanizmusait is részletezik. Ezek között fontos, hogy megváltoznak a citokin funkciók, növekszik az oxidatív stressz, csökken az IFN-ra adott biológiai válasz, csökken az IFN biológiai elérhetősége. A fogyáson kívül egyelőre lényegesen más lehetőség nincsen. Felmerült a mostani kombináció hosszabb ideig, vagy nagyobb dózisu alkalmazása, de ezekkel még biztos adatok nem állnak rendelkezésre.

A genetikai tényezők vizsgálataiból egy közleményt emelnék ki. Huang és mtsai (32) 916 beteg vizsgálták, hogy bizonyos genetikai konstellációk befolyásolják-e a fibrosis előrehaladását? Egy ún. gén-centrikus vizsgálatban 24.832 lehetséges funkcionális, single nucleotid polymorphismust vizsgáltak (SNP). Ebből 1609 SNP mutatott szignifikáns kapcsolatot a fibrosissal. Ebből választottak ki 100 SNP-t és vizsgálták meg 483 betegben. Egy kettős genetikai konstellációt találtak, mely a fokozott fibrosissal egyértelműen összefüggött. Ugyanakkor találtak olyan gént is mely talán védelmet nyújt a fibrosissal szemben.

Nieters és mtsai (33) publikálták egy nagy európai tanulmány eredményeit, amelyben a HCV fertőzés és a lymphoma összefüggését vizsgálták. Hét európai országban 1998 és 2004 között egy esetkontrollált tanulmány folyt, 1807 lymphomás esetet vontak be. Ebből 1405 volt B-sejtes nem-Hodgkin lymphoma (NHL), 101 T sejtes NHL, 239 HL, 62 nem specifikált NHL. Életkorilag illesztett kontrollokat is bevontak (n: 1788). Mindkét csoportot kérdőíves módszerrel kikérdezték, ill. anti-HCV meghatározás történt, majd a szeropozitív mintákon HCV RNS és genotípus meghatározást is végeztek. Eddig ez a legnagyobb tanulmány ahol a HCV fertőzés és a NHL összefüggését vizsgálták. A lymphomás csoportban 47, míg a kontrollban csak 29 HCV RNS pozitív beteg volt. A lymphoma rizikója (odds ratio) 1.82 volt, azaz a HCV fertőzés jelenléte közel megduplázta a lymphoma rizikóját. Az NHL szubtypusok közül a diffúz nagy B sejtes lymphoma (DLBCL) volt egyértelműen a leggyakoribb (OR: 2.19). A kapcsolat nem volt bizonyítható a krónikus lymphoid leukaemiával, a follikuláris, a HL és a T-sejtes lymphomával.

Akut májelégtelenség

A legfontosabb, akut májelégtelenséget okozó gyógyszer, az acetaminophen. Nem mindig lehetséges a bizonyítása, sokszor azért, mert mire a májelégtelenség kialakul, már a vérben alig, vagy nem kimutatható. Az acetaminophenből egy nagyon reaktív termék keletkezik, mely a májsejtekben kovalensen kötődik a fehérjék cystein csoportjához. Ez az acetaminophen-protein komplex a szérumban is megjelenhet.

Ennek fontos szerepet tulajdonítanak az irreverzibilis májsejt károsodás kialakításában. Davern és mtsai (34) heveny májelégtelenségben szenvedő betegek plazmájában mérték HPLC-vel ennek a komplexnek a jelenlétét. Húszt biztosan acetaminophen indukált májelégtelenségben szenvedő betegben, 10 más ismert okból kialakult májelégtelenségben, 36 betegben, akikben a májelégtelenség oka nem volt ismert és 15 olyan betegben, akiknél ismert volt acetaminophen túladagolás, de májkárosodás nem alakult ki, történtek mérések. A 20 acetaminophen indukált májelégtelenség esetén minden betegben jól mérhető volt a komplex szintje. A sorozat meghatározások során a komplex legalább 7 napig kimutatható volt. A 10 másik ismert okból kialakult májelégtelenségben komplex szintet nem tudtak kimutatni. A szenzitivitás és specificitás tehát 100%. A nem-ismert okú májelégtelenség miatt vizsgált 36 betegből 7 esetben (19%) szintén kimutatható volt alacsonyabb szinten ez a komplex. Ezek szerint az acetaminophen, ezekben a betegben is vagy kiváltó ok, vagy egyéb okhoz társuló tényező lehetett. Ez a teszt jelentősen hozzájárulhat a heveny májelégtelenség diagnosztikájához.

Az acetaminophen kérdése egyre gyakrabban merül fel az orvosi folyóiratokban. Ehhez csatlakozik Blendis összefoglalója és kommentárja (35). A szabadon elérhető acetaminophen szerepét taglalja a heveny májelégtelenségek háttérében. Ezzel egyre többet foglalkoznak már, talán Amerikában is eljutnak arra a következtetésre, hogy nem is olyan ártalmatlan gyógyszerrel van szó és a szabad forgalmazás ellen, fel kell lépni!

Budd-Chiari syndroma

2006-ban két fontos közlemény is megjelent a korábban idiopathiásnak tartott Budd-Chiari syndromás (BCS) betegek vizsgálatáról. A myeloproliferatív betegségek a BCS háttérében kb. 40%-ban mutathatók ki. A myeloproliferatív betegségben, nagy százalékban mutatható ki a JAK2 tirozin kináz pontmutációja. A mutáció hatására a tirozin kináz aktivitása fokozódik, a sejtek függetlenné válnak a növekedési faktoroktól, ami a haemopoetikus progenitor sejtek proliferációjához vezet. Ennek a mutációnak a jelenlétében már kimutatták, hogy fokozott a thrombosis és talán a vérzékenységi készség is. Patel és mtsai (36) a JAK2 mutáció előfordulási gyakoriságát vizsgálták idiopathiás BCS betegekben. 1985 és 2005 között a King's College Hospitalban 41 olyan BCS beteget kezeltek, akiknek egyéb bizonyítható kiváltó tényezőt nem lehetett kimutatni. A betegek közel 60%-ban (24/41) lehetett a JAK2V617F mutációt kimutatni. A normál kontrollokban a mutáció negatív volt, míg a pozitív kontrollként vizsgált polycythaemia verás betegek 95%-ában pozitív volt. A túlélő betegek későbbi követés során 11 esetben valódi myeloproliferatív betegség kifejlődése is megfigyelhető volt átlagosan 49 hónap múlva. A BCS diagnózisa során elvégezett csontvelő vizsgálat során az utólag JAK2 pozitívnak bizonyult betegben a csontvelő hyperplasiás volt. Az idiopathiás BCS betegek között látens myeloproliferatív betegséget kell és érdemes keresni a mutáció vizsgálatával. Néhány hónappal később egy olasz tanulmány jelent meg ugyanerről a témáról. Primignani és mtsai (37) 93 BCS-s és v. portae thrombosisos beteget vizsgáltak JAK2 mutáció vonatkozásában. Összesen 73 betegnek volt v. portae thrombosisa és 20 betegnek BCS-ja. A v. portae thrombosisban 35.6%-ban, a BCS-ban 40%-ban találták a mutáció előfordulását. Az összes különböző thrombophilia tényezőt is vizsgálták, mindkét kórképben hasonló, 36% körüli előfordulási arányt találtak. A JAK2 mutációt ez a tanulmány is nagyon hasznosnak találta és elsőnek használt tesztnek ajánlja. A csatlakozó szerkesztőségi közlemény (38) ugyan megfogalmaz néhány kritikai megjegyzést, de alapvetően elfogadja a már két közleményben is megerősített eredményeket elsősorban a BCS vonatkozásában. A v. portae thrombosisal kapcsolatosan vannak fenntartások, hogy mennyire homogén a csoport, hogy biztos-e, hogy cirrhotikus eredetű betegek nem kerültek be? Mindkét tanulmányban kevésnek tartja a vizsgált BCS betegek számát! Ez persze nagyon érdekes, hiszen mindkét centrumban közel 20 év alatt tudtak ennyit összegyűjteni! Szóval néha a szerkesztőségi közlemények szerzőire is lehet esetleg mondani, hogy savanyú a szőlő, kár hogy nem nekik jutott az ötlet az eszükbe!

A BCS kezelésével kapcsolatban is jelent meg egy érdekes cikk francia szerzőktől. Plessier és mtsai (39) egyetlen centrum tapasztalatait foglalják össze. Az elmúlt 8 évben 51 beteget kezeltek azonos stratégiával. A minimális invazív beavatkozásra törekedve, a betegek legelőször anticoaguláns kezelést

kaptak heparinnal, majd kumarinnal néhány hétig és a társuló betegségeket kezelték. Amennyiben az első lépés nem volt sikeres, úgy a v. hepatica és a cava inferior lokális rekanalizációjára törekedtek. Ha ez sem volt sikeres, akkor TIPS beültetés következett. Ha ez sem sikerült, akkor történt transzplantáció. Ezen stratégiát követve a következő eredményt tudták elérni. Az 51 betegből az anticoaguláns kezelésre 9 beteg került komplett remisszióba, 42-ben nem volt sikeres. A rekanalizációtól 7 beteg gyógyult meg. A TIPS után 21 beteg került egyensúlyba. Az első transzplantáció 9 beteg számára volt elegendő, 1 betegben második OLTx-re volt szükség. Összesen 5 beteg halt meg. Az egy és öt éves túlélés 96% és 89% volt, mely alapvetően kitűnő eredménynek tekinthető. A legfontosabb konklúziójuk, hogy a kezelést elsősorban az előző kezelés eredményéhez kell igazítani és nem a beteg állapotának súlyosságához.

Nem-alkoholos zsírmáj

A nem-alkoholos zsírmáj és az esetek kb. 25%-ában jelentkező progresszív formája a nem-alkoholos steatohepatitis (NASH) képezi ma a fejlett országokban a legnagyobb számú krónikus májbetegséget. Ez egyenes következménye az elhízásnak, az inzulin rezisztenciának, a csatlakozó 2. típusú cukorbetegségnek. Emiatt érthető, hogy egyre többet foglalkoznak a kérdéssel és számos epidemiológiai vizsgálat került publikálásra.

Sanyal és mtsai (40) NASH ill. HCV fertőzés következtében már kialakult májcirrhosis kimenetelet vizsgálták egy prospektív vizsgálat keretében 1992 és 2004 között. A vizsgálatba életkorilag illesztett csoportokban 152 NASH+cirrhosis ill. 150 HCV+cirrhosis beteg került. Tíz éves megfigyelési periódusban 29/152 beteg halt meg a NASH csoportban, míg 44/150 halál történt a kontroll HCV csoportban ($p < 0.004$). A Child B és C cirrhosis stádiumban már nem volt különbség a két csoport között, a differencia a Child A stádiumban (3/74 vs. 15/75 $p < 0.004$) volt. A NASH csoportban magasabb volt a kardiovaszkuláris halálozás (8/152 vs. 1/150 $p < 0.03$), viszont kevesebb volt az ascites képződés (14/101 vs. 40/97, $p < 0.006$) és a hepatocelluláris carcinoma (HCC) előfordulása (10/149 vs. 25/147 $p < 0.01$).

Ekstedt és mtsai (41) 129 beteget követtek átlagosan 13.7 évig, akiknek szövettanilag bizonyított zsírmájuk és emelkedett májenzimjeik voltak. A túlélést és a halálokokat vizsgálták, melyet egy egyébként hasonló referencia populációhoz hasonlítottak. A betegek többségében (71/129) a kivizsgálás kezdetén végzett májbiopsia NASH-t igazolt. A szövettanilag igazolt NASH-ben összesen 7 betegnek alakult ki végstádiumú májbetegsége (10%). A kezdetben csak steatosist mutató betegekben viszont nem alakult cirrhosis! A betegek többségében a követés végén (átlagosan 13.7 év) kontroll májbiopsia történt. Elsősorban azokban romlott szignifikánsan a szövettani kép, akik 5 kg-nál többet híztak a megfigyelési idő alatt. A zsírmájás betegek túlélése csökkent. Mind a kardiovaszkuláris, mind pedig a máj-eredetű halálozás emelkedett volt a referencia populációhoz képest. Három betegben HCC alakult ki. A legtöbb betegben a cukorbetegség is megjelent.

Ioannou és mtsai (42) szintén egy epidemiológiai tanulmányt közöltek. Az emelkedett GPT (ALT) szint és az ischaemiás szívbetegség rizikójának összefüggését vizsgálták a Framingham risk score (FRS) alapján. Egy nagy nemzeti szűrőprogram keretében vizsgálták ezeket a tényezőket. Összesen 267 olyan beteget találtak, akiknek emelkedett volt a májenzim értéke, de nem fogyasztottak alkoholt és nem volt vírus hepatitisük. A kontroll csoportban 7259-en voltak, akiknek a GPT értéke normális volt. Az emelkedett GPT-jű csoportban a FRS szignifikánsan emelkedett volt. Az ischaemiás szívbetegség rizikója a férfiakban 1.28, míg a nők esetében 2.14 volt.

A szerkesztőségi közlemény (43) címe már hordozza a fő mondanivalót: itt az idő, hogy komolyan vegyük. Számos korábbi publikációban a nem-alkoholos zsírmájat egyértelműen benignus betegségnek vélelmezték. Ugyanakkor egyre több adat lát napvilágot, hogy a progresszív NASH fokozza a mortalitást. Májzsugor és HCC egyaránt kialakulhat, tehát biztosan nem benignus kórképről van szó. A legutóbbi publikációk pedig, már az inzulin rezisztenciához, cukorbetegséghez társuló fokozott kardiovaszkuláris mortalitást is bizonyítják ebben a betegcsoportban is. Minél hosszabb ideig tartanak a követkesek, annál biztosabban lehet következtetni az egyértelmű progresszióra. Az eddigi leghosszabb ilyen megfigyelés, az Ekstedt tanulmány is ezt bizonyítja.

A nem-alkoholos zsírmáj ill. a NASH pathogenezisében központi szerepet játszik az inzulin rezisztencia. Ez ma kifejezett kutatások tárgya. Az eddigi eredményeket tárgyalja két kitűnő összefoglaló közlemény (44,45). Mindkettő kiemeli, hogy bizonyos citokineknek, és köztük elsősorban az adiponectinnek nagyon fontos szerepe van a kóros lipid folyamatok megakadályozásában. Az adiponectin szintje fordítottan arányos a máj zsírtartalmával. Az adiponectinnek gyulladáscsökkentő hatása van, gátolja a macrophagok TNF-alfa szintézisét. Az adiponectin adásával a kísérletes zsírmáj visszafordítható. Az adiponectin a lipidanyagcserére kifejtett hatását a peroxiszóma proliferátor aktivált receptor-alfa (PPAR- α) útján keresztül fejt ki. Ezekben az összefoglalókban a kezelési lehetőségekről is szó esik. Jelenleg a legeredményesebb a súlycsökkentés, mely az inzulin rezisztencia csökkenését eredményezi. Erre a diéta és a fokozott fizikai aktivitás lehet elsősorban a megoldás. Relatív kevés lehetőségünk van a NASH gyógyszeres kezelésére. Az egyik lehetőség az ún. glitazonok, melyek PPAR- α agonisták. Ezek azonban a májbetegséget javíthatják ugyan, de szintén súlynövekedést okoznak! Ezek alapján az összefoglalók elsősorban a népegészségügyi programok fontosságát emelik ki, mint hogy farmakológiai megoldásokkal próbálkozzunk a NASH kezelésében.

Fenti, nagyon logikus és józan megjegyzésekkel együtt jelent meg egy nem túl nagy beteganyagot bemutató publikáció a NASH kezeléséről. Belfort és mtsai (46) összesen 55 beteg kezeltek random módon diéta és pioglitazon vagy diéta és placebo adásával. A kezelést 6 hónapig alkalmazták. A májenzimeket, a cukorháztartást, a májszövettant és a máj zsírtartalmát vizsgálták. A gyógyszeres csoportban jobban javult a cukorháztartás kontrollja, jobban csökkentek a májenzimek, többlet csökkent a máj zsírtartalma. A pioglitazon csoportban a szövettani jelek is javultak, csökkent a steatosis, a necrosis és a gyulladás. A fibrosis nem változott. A placebo csoportban átlagosan 3.2 kg-ot csökkent a betegek súlya, míg a glitazon csoportban átlagosan további 2.5 kg-ot növekedett, bár elvben mindkét csoportban a diéta azonos volt!

A csatlakozó szerkesztőségi közlemény (47) szerint a tanulmány kicsi. A korábbiak sem hoztak egyértelmű bizonyítékot, sőt néhány mellékhatásról is beszámoltak. Nagyon figyelemre méltó, hogy a gyógyszerrel a testsúly még növekszik, ami hosszabb távon biztosan nem használ a zsírmájnak. Szóval változatlanul nincsen bizonyíték a használatára, még további nagy kontrollált tanulmányokra van szükség.

Valenti és mtsai (48) nem-alkoholos zsírmájban a vasanyagcsere eltérések, a májkárosodás és bizonyos genetikai eltérések összefüggését vizsgálták. Ismert, hogy zsírmájban, legalább az esetek egy harmadában magasabb a ferritin szint. A pontos oka nem ismert, de a NASH irányú progresszióra hajlamosít. Ebben a vizsgálatban az alfa1-antitripszin (AAT) mutációk előfordulását vizsgálták 353 betegben és 114 véradós kontrollban. A kontroll csoportban a PiS ill. PiZ mutációk aránya 3.5% volt, míg 10.8% a betegekben. Az AAT mutációt hordozó zsírmájban a ferritin szint magasabb volt, mint a mutációt nem hordozó betegekben (573 vs. 348 ng/ml). Az AAT mutációt hordozók aránya magasabb volt a magas ferritin szintű csoportban, mint a normál ferritin szinttel járó zsírmájban (14% vs. 6%). Az AAT mutáció jelenlétében nagyobb volt a sinusoidalis vaslerakódás a májbiopsiás mintában, de egyéb májkárosodással nem mutatott összefüggést.

Haemostasis és májcirrhotosis

A végstádiumú májbetegséghez társuló véralvadási zavar régóta ismert. Számos alvadási teszt abnormális értékeket mutat. Ugyanakkor az alvadási defektus és a vérzékenység összefüggése már nem teljesen egyértelmű. A közelmúltban végzett vizsgálatok az egyenes összefüggést megkérdőjelezik. Reverter JC (49) és Mannucci PM (50) írtak összefoglalószerűen ugyanarról a témáról. A két cikk tendenciózusan ütközteti a szembenálló véleményeket, hogy az abnormális haemosztázis tesztek és a vérzés összefügg-e a májcirrhotosisos betegekben? Számos érvet sorakoztatnak fel, ennek kapcsán összefoglalják a legfontosabb eddig ismert tényeket. Azonos mértékű congenitális alvadási faktor defektussal a betegek általában gyakrabban véreznek. Fontos klinikai különbség, hogy a cirrhotosisos beteg vérzési típusai és a vérzés helye is különböző, elsősorban a gasztrointesztinális traktusra lokalizálódik. A súlyos májbetegséghez társuló haemosztázis zavart komplex eltérések jellemzik. Többszörös alvadási

faktor defektus van, thrombocytopenia és thrombocytopathia észlelhető, hyperfibrinolysis is bizonyítható, magas a szöveti plazminogén aktivátor és alacsony a thrombin aktivált fibrinolysis inhibitor szint. Ugyanakkor, számos egyéb tényező kompenzáló mechanizmusként működve ellenirányú eltérést mutat. Az alvadási faktorokhoz közel hasonló mértékben csökkent az anticoagulánsok szintézise (protein C, protein S, antithrombin, szöveti faktorút inhibitor). Csökkent néhány profibrinolytikus faktor szintje, mint elsősorban a plazminogén szintje és emelkedett a legfontosabb gátló tényező a plazminogén aktivátor inhibitor-1 (PAI-1) szintje. A májcirrhosisban régóta ismert, hogy a VIII. alvadási faktor és a legfontosabb thrombocyta adhezív faktor, a von Willebrand faktor (vWF) szintje is igen magas. Számos korábbi vizsgálat kérdőjelezte meg a krónikus májbetegségekben is használt alvadási tesztek és a vérzékenységi tendencia közötti összefüggést. Ebben az évben három meghatározó cikk jelent meg a témakörből, mindegyik a Hepatology-ban, jelezve, hogy a téma nagyon a figyelem középpontjába került.

Tripodi és mtsai (51) hasonlóan a tavalyi publikációjukhoz, a cirrhosisban észlelt alvadási paramétereket vizsgálták. Arra keresték a választ, hogy az alvadási folyamat fő enzime, a thrombin, milyen mennyiségben termelődik májcirrhosisban. Egy speciális teszt segítségével (endogén thrombin potenciál), a thrombin generációt mérték cirrhosisos betegek plazmájában. Az előző közleményben thrombocytamentes körülmények között, a thrombin generációt azonos mértékűnek találták a cirrhosisos betegek plazmájában és a kontrollban. Ez azzal volt magyarázható, hogy ugyan kevesebb az alvadási fehérjék szintje, de hasonló mértékben csökken az anticoagulánsok szintje is, az egyensúly alacsonyabb szinten van. Ebben a közleményben a thrombocyták szerepét vizsgálták, ugyanabban a rendszerben. Ismert, hogy in vivo a thrombocytáknak is komoly szerepe van az alvadási folyamatok generálásában. Amennyiben a cirrhotikus betegek és a normál kontrollok plazmáját azonos thrombocyta szintre állították be, a thrombin generáció is azonos volt a két rendszerben (1,063 nmol/l vs. 1,167 nmol/l, p:NS). Amennyiben a rendszerhez csak annyi thrombocytát adtak, amennyi a beteg teljes vérében valóban volt, akkor a thrombin generáció a kontrollhoz képest szignifikánsan kisebb volt. Ha emelték a thrombocytaszámot a rendszerben, akkor a keletkezett thrombin mennyisége is arányosan növekedett. Ezekből az adatokból arra következtetnek, hogy a súlyos thrombocytopenia korlátozhatja a thrombin képződést cirrhosisban. Ez indokolhatja thrombocyta készítmény adását spontán vérzések, vagy invazív beavatkozások előtt. Az eddigi adatok plazma adását nem támasztják alá.

Lisman és mtsai (52) elsősorban a vWF szerepét vizsgálták cirrhosisos betegekben. A cirrhosisban észlelhető vérzékenységi tendencia mellett, számos kompenzáló mechanizmus van, közöttük az egyik nagyon fontos a magas vWF szint. Normál kontrollban és különböző súlyosságú cirrhosisos betegekben (Child A-B-C) vizsgálták a vWF különböző jellemző paramétereit (antigén szint-vWF_{Ag}, collagen kötő kapacitás, ristocetin cofaktor-RiCoF, multimer szerkezet, thrombocyta adhesio). Azt találták, hogy bár az antigén szint igen jelentősen növekedett mindhárom cirrhosisos csoportban (vWF_{Ag}: 380-500-760%), a funkcionális aktivitás ettől szignifikánsan elmaradt (RiCoF: 300-290-610%). A collagen kötő aktivitás kb. azonos volt a RiCoF értékekkel. Ezt a megváltozott multimer szerkezettel lehet magyarázni, azaz a kis és nagy multimerek arányának változásával. A betegek plazmájában reszuszpendált normál thrombocyták egyértelműen fokozott adhézio képességet mutattak áramlási kamrában. A cikk végső következtetése, hogy az emelkedett vWF_{Ag} szint, és az arányaiban ugyan kisebb, de szintén fokozott vWF funkcionális aktivitás, a cirrhosisban észlelhető thrombocytopeniát és thrombocytopathiát igyekszik kompenzálni. Ezért a primer haemosztázis szintjén is bizonyos egyensúly alakul ki cirrhosisban.

Caldwell és mtsai (53) a téma fontosságát aláhúзва egy szimpózium anyagát publikálják ebben az összefoglaló cikkben. Az alapmechanizmusok tárgyalásán kívül a jelenlegi kezelési lehetőségeket is vizsgálják. Kiemelik, hogy a haemosztázis egyensúlyában, az alvadási faktorokon kívül jelentős szerepe van a portális hypertóniának, az endothel funkciónak, a bakteriális infekciónak és a vese-funkcióknak is. Vérzés esetén ezek korrekciójára is nagyon fontos hangsúlyt kell helyezni. A gyógyszeres lehetőségek listája hosszú. K vitamint csak bizonyított hiány esetén kell adni. A vérkészítmények hatásossága nem bizonyított, a volumenterhelés nem mindig kívánatos, fertőzések veszélyét hordozza

és drága. Az elegendő és hatékony thrombocyta szám tulajdonképpen nem meghatározott. Az új haemosztatikus készítmények közül a rekombináns aktivált VII. faktor nagyon hatékony lehet a fiziológiás thrombin termelés fokozására a volumenterhelés elkerülésével. Ugyanakkor a felezési ideje 2 óra, nagyon drága, és a thrombotikus komplikációk sem elhanyagolhatóak. Nagyon nagy rizikóval járó beavatkozások előtt ajánlják (pl. intracraniális nyomásmonitorozás). A fibrinolysis gátlók szintén speciális esetekben adhatók, ahol a hyperfibrinolysis bizonyított. A desmopressint is alkalmazzák, de cirrhosisban eddig csalódást keltett. Egyelőre csak empirikus kezelés létezik cirrhosisban. Jól tervezett vizsgálatokra van szükség, hogy a jelenlegi nehéz helyzetben eligazodhassunk.

Portalis hypertonia, varixvérzés

Villanueva és mtsai (54) akut varixvérzés kezelésben a scleroterapia és a ligatio hatékonyságát hasonlították össze. Minden beteg 5 napig kapott somatostatin infúziót és 6 órán belül történt endoscopia. Randomizált formában 89 beteget kezeltek scleroterapiával és 90 betegben varixligatio történt. A scleroterapiás csoportban több mint kétszer több volt az összes sikertelen eset: 21 beteg (24%) vs. 9 beteg (10%). Ha csak az akut vérzéscsillapítást vizsgálták, akkor is a ligatio volt szignifikánsan jobb (15 vs. 4%). A hat-hetes túlélés is a ligatio csoportban volt jobb. Sürgős ellátásként a somatostatin és ligatio kombinációját javasolják.

Henderson és mtsai (55) egy prospektív, randomizált tanulmányról számolnak be. Ebben a varixvérzés szekunder gyógyszeres prevenciójára nem kellően reagáló betegek további kezeléseként a distalis splenorenalis shunt-öt (DSRS) és a transjuguláris intrahepatikus portosystemas shunt-öt (TIPS) hasonlították össze. 1996 és 2002 között 140 beteg került a vizsgálatba és az átlagos követési idő 46 hónap volt. Az elsődleges végpontok a vérzés és az encephalopathia, a másodlagos végpontok a halálozás, ascites, thrombosis, májfunkciók, életminőség, májtranszplantáció és a költségek voltak. Az egyetlen komolyabb különbség az elzáródási arányban volt (11% vs. 82%). Sem a vérzés, sem az encephalopathia, sem a többi vizsgált paraméter gyakoriságában nem találtak különbséget. Ez az első ilyen jellegű, prospektív összehasonlító vizsgálat. A szerzők azonos értékűnek ítélik meg a két beavatkozást, a választásban a helyi gyakorlat és járatosság kell, hogy a döntő szempont legyen.

D'Amico és mtsai (56) cikkével zárjuk ezt az összefoglalást. A spanyol nagyhírű munkacsoport egy meta-analysist végzett, mely során azokat a vizsgálatokat analizálták, ahol hepatic vein pressure gradient (HVPG) mérték két alkalommal. A HVPG csökkenés és a vérzés ismétlődés összefüggését vizsgálták. Tizenkét tanulmányt találtak (943 beteg), mely megfelelő feltételek mellett vizsgálta a kérdést. Azt találták, hogy ha a HVPG 12 Hgmm alá vagy, >20%-kal volt csökkenthető, akkor a vérzés kockázata szignifikánsan csökkent. A >20%-os redukció a mortalitást is csökkentette.

Irodalom:

1. ter Borg MJ et al: Patterns of viral decline during PEG-Interferon alpha-2b therapy in HBeAg-positive chronic hepatitis B: relation to treatment response. *Hepatology* 2006, 44:721-727.
2. Laras A et al: Intrahepatic levels and replicative activity of covalently closed circular hepatitis B virus DNA in chronically infected patients. *Hepatology* 2006, 44:694-702.
3. Wursthorn K et al: Peginterferon alpha-2b plus adefovir induce strong cccDNA decline and HBsAg reduction in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2006, 44:675-684.
4. Chang TT et al: A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Eng J Med.* 2006, 354:1001-1010.
5. Lai CL et al: Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Eng J Med.* 2006, 354:1011-1020.
6. Hoofnagle JH: Hepatitis B-Preventable and now treatable. Editorial. *N Eng J Med.* 2006, 354:1074-1076.
7. Sherman M et al: Entecavir treatment of lamivudine-refractory, HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2006, 130:2039-2049.

8. Colonna RJ et al: Entecavir resistance is rare in nucleoside naive patients with hepatitis B. *Hepatology* 2006, 44:1656-1665.
9. Zoulim F. Editorial: Hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside naive patients: does it exist? *Hepatology* 2006, 44:1404-1407.
10. Hadziyannis SJ et al: Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years. *Gastroenterology* 2006, 131:1743-1751.
11. van Bömmel F et al: Tenofovir for patients with lamivudine-resistant hepatitis B virus (HBV) infection and high HBV DNA level during adefovir therapy. *Hepatology* 2006, 44:318-325.
12. Wong SN, Lok ASF. Editorial: Tenofovir disoproxil fumarate: Role in hepatitis B treatment. *Hepatology* 2006, 44:309-313.
13. Niro GA et al: Pegylated interferon alpha-2b as monotherapy or combination with ribavirin in chronic hepatitis delta. *Hepatology* 2006, 44:713-720.
14. Castelnau C et al: Efficacy of peginterferon alpha-2b in chronic hepatitis delta: relevance of quantitative RT-PCR for follow up. *Hepatology* 2006, 44:728-735.
15. Farci P. Editorial: Treatment of chronic hepatitis D: new advances, old challenges. *Hepatology* 2006, 44:536-539.
16. Wiegand J et al: Early monotherapy with pegylated interferon alpha-2b for acute hepatitis C infection: the HEP-NET acute.HCV-II study. *Hepatology* 2006, 43:250-256.
17. Craxi A, Licata A. Editorial: Acute hepatitis C: in search of the optimal approach to cure. *Hepatology* 2006, 43:221-224.
18. Kamal et al.: Peginterferon alpha-2b therapy in acute hepatitis C: impact of onset of therapy on sustained virologic response. *Gastroenterology* 2006, 130:632-638.
19. Kamal et al: Duration of peginterferon therapy in acute hepatitis C: a randomized trial. *Hepatology* 2006, 43:923-931.
20. Zeuzem et al: Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alpha-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. *J Hepatol.* 2006, 44:97-103.
21. Craxi A, Cammà C. Editorial: Treating patients with HCV genotype 1 and low viraemia: More than meets the eye. *J Hepatol.* 2006, 44:4-7.
22. Jensen DM et al: Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alpha-2a (40 kD)/ribavirin therapy. *Hepatology* 2006, 43:954-960.
23. Davis GL. Editorial: Tailoring antiviral therapy in hepatitis C. *Hepatology* 2006, 43:909-911.
24. Berg T et al: Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alpha-2a plus ribavirin. *Gastroenterology* 2006, 130:1086-1097.
25. Sánchez-Tapias JM et al: Peginterferon-alpha2a plus ribavirin for 48 versus 72 weeks in patients with detectable hepatitis C virus RNA at week 4 of treatment. *Gastroenterology* 2006, 131:451-460.
26. Taliani G et al: Pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin in the retreatment of interferon-ribavirin non responder patients. *Gastroenterology* 2006, 130:1098-1106.
27. Fontana RJ. Editorial: Optimizing outcomes in hepatitis C: is treatment beyond 48 weeks ever justified? *Gastroenterology* 2006, 130:1357-1362.
28. Del Rio et al: Cost-effectiveness of hematologic growth factors for anaemia occurring during hepatitis C combination therapy. *Hepatology* 2006, 44:1598-1606.
29. Muir AJ, McHutchison JG. Editorial: Growth factors during HCV therapy may be "cost-effective", but are they "effective"? *Hepatology* 2006, 44:1400-1403.
30. Leandro G: Relation between steatosis, inflammation and fibrosis in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology* 2006, 130:1636-1642.
31. Charlton MR et al: Impact of obesity on treatment of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2006, 43:1177-1186.

32. Huang H et al: Identification of two gene variants associated with risk of advanced fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2006, 130:1679-1687.
33. Nieters A et al: Hepatitis C and risk of lymphoma: results of the European multicenter case-control study EPILYMPH. *Gastroenterology* 2006, 131:1879-1886.
34. Davern et al: Measurement of serum acetaminophen-protein adducts in patients with acute liver failure. *Gastroenterology* 2006, 130:687-694.
35. Blendis L: Unintentional acetaminophen-induced acute liver failure in the United States: time for action? *Gastroenterology* 2006, 131:963-964.
36. Patel RK et al: Prevalence of the activating JAK2 tyrosine kinase mutation V617F in the Budd-Chiari syndrome. *Gastroenterology* 2006, 130:2031-2038.
37. Primignani M et al: Role of the JAK2 mutation in the diagnosis of chronic myeloproliferative disorders in splanchnic vein thrombosis. *Hepatology* 2006, 44:1528-1534.
38. Janssen HLA, Leebeek FWG. Editorial: JAK2 mutation: the best diagnostic tool for myeloproliferative disease in splanchnic vein thrombosis. *Hepatology* 2006, 44:1391-1393.
39. Plessier A et al: Aiming at minimal invasiveness as a therapeutic strategy for Budd-Chiari syndrome. *Hepatology* 2006, 44:1308-1316.
40. Sanyal AJ et al: Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis C. *Hepatology* 2006, 43:682-689.
41. Ekstedt M et al: Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006, 44:865-873.
42. Ioannou GN et al: Elevated serum alanine aminotransferase activity and calculated risk of coronary heart disease in the United States. *Hepatology* 2006, 43:1145-1151.
43. Ratziu V, Poynard T. Editorial: Assessing the outcome of nonalcoholic steatohepatitis? It's time to get serious. *Hepatology* 2006, 44:802-805.
44. Tilg H, Hotamisligil GS: Nonalcoholic fatty liver disease: cytokine-adipokine interplay and regulation of insulin resistance. *Gastroenterology* 2006, 131:934-945.
45. Larter CZ, Farrell GC: Insulin resistance, adiponectin, cytokines in NASH: which is the best target to treat? *J Hepatol.* 2006, 44:253-261.
46. Belfort R et al: A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Eng J Med* 2006, 355:2297-2307.
47. McCullough AJ. Editorial: Thiazolidinediones for nonalcoholic steatohepatitis – Promising but not ready for prime time. *N Eng J Med* 2006, 355:2361-2363.
48. Valenti L et al: α 1-antitrypsin mutations in NAFLD: High prevalence and association with altered iron metabolism but not with liver damage. *Hepatology* 2006, 44:857-864.
49. Reverter JC: Abnormal hemostasis tests and bleeding in chronic liver disease: are they related? Yes. *J Thromb Haemost.* 2006, 4:717-720.
50. Mannucci PM: Abnormal hemostasis tests and bleeding in chronic liver disease: are they related? No. *J Thromb Haemost.* 2006, 4:721-723.
51. Tripodi A et al: Thrombin generation in patients with cirrhosis: the role of platelets. *Hepatology* 2006, 44:440-445.
52. Lisman T et al: Elevated levels of von Willebrand factor in cirrhosis support platelet adhesion despite reduced functional capacity. *Hepatology* 2006, 44:53-61.
53. Caldwell SH et al: Coagulation disorders and hemostasis in liver disease: pathophysiology and critical assessment of current management. *Hepatology* 2006, 44:1039-1046.
54. Villanueva C et al: A randomized controlled trial comparing ligation and sclerotherapy as emergency endoscopic treatment added to somatostatin in acute variceal bleeding. *J Hepatol.* 2006, 45:560-567.

55. Henderson JM et al: Distal splenorenal shunt versus transjugular intrahepatic portal systematic shunt for variceal bleeding: a randomized trial. *Gastroenterology* 2006, 130:1643-1651.
56. D'Amico G et al: Hepatic vein pressure gradient reduction and prevention of variceal bleeding in cirrhosis: a systematic review. *Gastroenterology* 2006, 131:1611-1624.