

Dr. Tornai István¹, Dr. Nemesánszky Elemér²

¹Debreceni Egyetem, Belgyógyászati Intézet, Gasztroenterológiai Tanszék, Debrecen

²Szent János Kórház, I. sz. Belgyógyászat, Budapest

A májbetegségek belgyógyászati vonatkozásai

Krónikus B vírus hepatitis témakörben a legfontosabb fejlemény a kombinált nucleozid analóg kezelés megjelenése, mellyel a kezelés alatt jelentkező rezisztens mutánsok kialakulását szeretnék megelőzni. Fontos tudni, hogy a HBV fertőzésből gyógyultak májában is közel 100%-ban megmarad az integrálódott vírus DNS. A krónikus C vírus hepatitis esetében, viszont a tartós virológiai választ mutatók valószínűleg véglegesen gyógyulnak, tehát minden erővel a teljes eradikációra kell törekedni. A HCV fertőzés kezelésében a proteáz gátlók, a telaprevir és boceprevir, komoly reményekkel kecsegtetnek. A korábbi kezelésekre nonresponder betegek esetén sok reményt fűztek a fenntartó kezelés eredményességéhez, de az első tanulmány negatív eredménnyel zárult. Az autoimmun hepatitisek diagnosztizálására egy a korábbinál lényegesen egyszerűbb kritérium rendszert vezettek be. A primer sclerotizáló cholangitis kezelésére használt ursodeoxycholsav emelt dózisu adagolásával kapcsolatban homlokegyenest ellenkezők az amerikai ill. európai tapasztalatok. A májcirrhisz szövődményeinek kapcsán az akut varixvérzés kezelése során most már véglegesnek tekinthetően hatástalannak bizonyult az aktivált FVII azaz a Novoseven®. Spontán bakteriális peritonitis diagnosztikájában az eddig fehérvérsejt számolás mellett, a lactoferrin szint mérése is nagyon megbízhatónak bizonyult. A hepatorenalis szindróma esetén két nagy randomizált kontrollált tanulmányban igazolták a terlipressin jelentős hatékonyságát. Az előrehaladott májfibrosis diagnosztikájára egyre inkább előtérbe kerülnek a non-invazív módszerek, elsősorban a fibroscan, mely Magyarországon is hozzáférhető.

Hepatitis B vírus fertőzés

A hepatitis B vírus (HBV) fertőzés hazánkban szerencsére, viszonylag ritka, de a betegség lefolyása, kimenetele sokkal veszélyesebb, mint a hepatitis C vírus (HCV) fertőzés következményei. Emiatt rendkívül fontos, hogy a kezelés lehetőségeivel tisztában legyünk. Ebben az évben egy kitűnő összefoglaló jelent meg a hazai irodalomban (**Horváth G.**), mely részletezi a pegilált interferon (PegIFN) alfa-2a és a nucleos(t)id analógok adta kezelési lehetőségeket. Egy nagyobb külföldi összefoglaló, ill. útmutató is megjelent (**Keefe és mtsai**), mely foglalkozik az összes, jelenleg az USA-ban regisztrált készítménnyel. Amerikában már hét készítmény jöhet számításba a krónikus hepatitis B kezelésére: IFN-alfa-2b, PegIFN alfa-2a, lamivudine, adefovir, entecavir, telbivudine és tenofovir. Mindegyiknek vannak előnyei és hátrányai. Az első kezelésre preferált szerek a PegIFN alfa-2a, az entecavir és a tenofovir. A lamivudint az USA-ban már nem ajánlják első választandó szernek, feltehetően már betöltötte a szerepét az elmúlt tíz évben, az adefovir antivirális hatékonysága kisebb, mint a lamivudiné, bár jobb a rezisztencia profilja, a telbivudinnal még relative kevesebb tapasztalat van, és még keresik a helyét.

Ebben az évben PegIFN alfa-2a kezeléssel viszonylag kevés publikáció jelent meg, de egy nagy tanulmány mindenképpen említést érdemel. **Fried és mtsai** egy korábbi nagy regisztrációs tanulmány során kezelt HBeAg pozitív krónikus B hepatitises betegek adatait elemezték tovább. Azt vizsgálták, hogy a mennyiségi HBeAg meghatározás mennyire hasznos a HBeAg szerokonverzió előrejelzésére és ez a paraméter egyben hogyan viszonyul a HBV DNS szinthez. A HBeAg szintet enzim immunoassay módszerrel mérték 271 betegben, a 48 hetes kezelés alatt több időpontban. A HBeAg szerokonverziót néhány százalékkal még jobban tudta előre jelezni, mint a HBV DNS szint. A módszer egyszerűbb, mint a molekuláris biológiai mérés a HBV DNS-re, feltehetően olcsóbb is. Elterjedése várható.

Kinából egy nagy kettős vak, randomizált tanulmány jelent meg (**Hou és mtsai**), ahol főleg HBeAg pozitív betegekben hasonlították össze a telbivudine és a lamivudine hatékonyságát. A telbivudine lényegesen nagyobb arányban eredményezte a HBV DNS teljes eltűnését a szérumból (85% vs.

62% $p=0.001$), a HBeAg eltűnése is gyakoribb volt (31% vs. 20%), ez persze még nem azonos a szerokonverzióval, azaz az anti-HBe megjelenésével, mely a tartósabb végpont. Erről még a most is folytatódó tanulmányban még nincsen szó. A nucleozid analógok vonatkozásában a másik nagyon fontos szempont a vírus rezisztencia, mely nem volt szignifikánsan kisebb, mint a lamivudin csoportban! Ez sajnos a későbbiekben még komoly hátránya lehet ennek a szernek.

Az entecavirról már eddig is tudtuk, hogy kitűnő szer, rendkívül gyorsan és hatékonyan csökkenti a HBV DNS szintet és jó a rezisztencia profilja naív betegekben. Ugyanakkor a már lamivudinnal kezelt, és arra rezisztenssé váló betegekben az entecavir rezisztencia sokkal gyakoribb. Összesen 286 HBeAg pozitív, lamivudin rezisztens beteg két éves kezeléséről számolnak be **Sherman és mtsai**. A betegeket napi 1 mg entecavir vagy tovább napi 100 mg lamivudin kezelésre randomizálták. Az entecavir csoportban a betegek fele reagált virológiailag és a betegek 10%-ában lehetett HBeAg szerokonverziót elérni. A második évben 13/77 betegben észleltek entecavir rezisztenciát vagy rezisztencia nélkül virológiai áttörést azaz hatástalanságot.

Számos korábbi közleményben az entecavirt a lamivudinnal hasonlították össze, most már van direkt összevetés naív betegekben adefovirral is. Kínai közleményben **Leung és mtsai** egy randomizált vizsgálatban naív betegekben a napi 0.5 mg entecavir és 10 mg adefovir hatékonyságát vizsgálták és hasonlították össze. Eredményeik szerint már 10 napos entecavir kezelés után szignifikánsan nagyobb volt a HBV DNS szint csökkenés, mely tovább növekedett és végig megfigyelhető volt az egy év alatt. Globálisan -6.23 log vs. -4.42 log csökkenés volt megfigyelhető a két csoportban, azaz majdnem 2 nagyságrenddel nagyobb volt a HBV DNS szint csökkenés az entecavir javára.

A nucleozid analógok egyelőre csak felnőtteknek adhatók. **Jonas és mtsai** egy tanulmányban most az adefovir hatékonyságát és biztonságosságát vizsgálták 2-18 éves kor között. Placebo kontrollált tanulmányban meglepetésre csak a 12 évnél idősebbekben lehetett szignifikáns eredményt elérni. A fiatalabbakban az adefovir nem volt jobb, mint a placebo.

Sajnos a nucleoz(t)id analógok hatékonyságát a rezisztens mutánsok megjelenése korlátozza. A mutánsok megakadályozására ma elvben két lehetőség van. Az egyik a minél gyorsabb és erőteljesebb vírus replikáció gátlás, a másik út talán a különböző nukleozidokon ható analógok kombinálása. A következő cikkek, ezeket a lehetőségeket taglalják. A kezdettől kombinált terápia még messze nem elfogadott kezelési mód, de már néhány kisebb tanulmány született. **Tan és mtsai** a tenofovir monoterápiát hasonlították össze a tenofovir és emtricitabin kombináció hatékonyságával, adefovirra rezisztenssé vált betegekben. A kezelés újdonsága miatt jellemző, hogy a két csoportban összesen csak 13 beteget kezeltek és nagyon jó lapban tudták közölni, sőt *szerkesztőségi közleményt* is írtak hozzá (**Reijnders és Janssen**). A tenofovir sokkal jobb szer, mint a szerkezetileg egyébként hasonló adefovir. Monoterápiában is hatékony volt a betegek 80%-ában. A kombinált kezelés során viszont még gyorsabb HBV DNS csökkenést észleltek. Szintén kombinációs kezelésről számoltak be **Hui és mtsai** (adefovir és emtricitabin vs. adefovir) ill. **Sung és mtsai** (lamivudin plusz adefovir vs. lamivudin). Ehhez a két közleményhez is csatoltak szerkesztőségi közleményt (**Jacobson**). A két éves adefovir plusz emtricitabin kombináció átlagosan több mint egy nagyságrenddel nagyobb HBV DNS csökkentést okozott és egyik szer ellen sem alakult ki rezisztencia a kombinált csoportban. A másik tanulmányban is egyértelműen a kombináció bizonyult virológiai szempontból hatékonyabbnak, azaz közel 2 nagyságrenddel nagyobb volt a HBV DNS csökkenés, kevesebb volt a mutáció, több betegben lehetett a GPT normalizálódását elérni. Ezzel szemben a kezelés szempontjából döntő fontosságúnak gondolt HBeAg szerokonverzió érdemben nem különbözött a két csoportban. Sőt a kezelés befejezését követően a HBeAg újra megjelent néhány betegben.

A hepatitis B vírus kezelése tehát máig nem megoldott, a mostani utak ugyan ígéretesek, de mégsem jelentenek biztos megoldást a betegek számára. Sajnos a HBV nemcsak az aktív betegek számára jelenthet gondot. Egyre többet közölnek az ún. occult HBV fertőzésről. A fogalom hátterében az a felismerés áll, hogy korábban HBV fertőzésen átesett és gyógyultnak gondolt betegekben alacsony szintű HBV DNS szintet találtak. Ezekben a betegekben a HBsAg negatív, az anti-HBc antitest viszont pozitív, jelezvén a korábbi fertőzést. Általában az anti-HBs titer alacsony szokott lenni. Az

occult HBV fertőzés igazi jelentősége még nem teljesen ismert. Erről egy nagyobb konferenciát is rendeztek, melynek a legfontosabb megállapításait egy összefoglaló közleményben publikálták (**Raimondo és mtsai**). Komolyan merül fel a kérdés, hogy ezekből az egyébként gyógyultnak tekintett egyénekből, alkalom adtán lehet-e szervet transzplantálni, azaz lehetnek-e donorok? Ezt a kérdést vizsgálták **Challine és mtsai** egy nagy francia tanulmányban. Összesen 11.155 szerv, szövet vagy sejt donort vizsgáltak HBV markerekre (HBsAg, anti-HBc és anti-HBs). Közülük 626 esetben találtak pozitivitást és ezekben HBV DNS meghatározást is végeztek. Azokban a donorokban, ahol a HBsAg pozitív volt, 85%-ban találtak HBV DNS-t is, ugyanakkor a HBsAg negatív és anti-HBc pozitív esetekben csak az esetek 3.1%-ában volt HBV DNS pozitivitás. A közlemény szerzőinek az a véleménye, hogy ezekben az esetekben, kizárólag a májtranszplantáció hordoz komoly veszélyt, egyéb szervek vonatkozásában lényeges fertőződési veszély nincsen.

A HBV fertőzés súlyosságáról és jelentőségéről ad egy további vizsgálat számot. Hong Kong-i szerzők 298 olyan beteget követtek, akiknek krónikus B vírus hepatitisük volt és a gyógyulásuk során még a HBsAg is eltűnt a szérumból (spontán vagy kezelés után). A betegeket 1980 és 2006 közötti időszakból tudták összegyűjteni. Virologiai, szövettani és klinikai kimenetel szempontjából vizsgálták a betegeket. Figyelték a hepatocelluláris carcinoma kialakulásának gyakoriságát, valószínűségét. Fibroscan módszerrel a fibrosis folyamatát követték. Rendszeresen történt HBV DNS mérés a betegek szérumból. Intrahepatikus HBV DNS-t és transcriptios RNS-t vizsgáltak májszövetből, melyet a már érdemben gyógyultnak gondolt, HBsAg negatív betegekből nyertek. A betegek átlagos követési ideje 3 év volt (6-222 hónap) a HBsAg eltűnését követően. Anti-HBs csak a betegek felében (51.7%) alakult ki a követési idő alatt. A szérum HBV DNS meghatározás rendkívül érzékeny módszerrel történt (1.1 IU/ml). A HBsAg eltűnését követően egy éven belül a betegek 13.4%-ában a HBV DNS volt kimutatható, mely 5-10 év között 6.1% volt. Ugyanakkor a májszövet vizsgálata során minden májban volt kimutatható HBV DNS (100%), de kétségtelenül igen alacsony replikációs szint volt bizonyítható. Hepatocelluláris carcinoma kialakulása viszont 2.4%-ban volt megfigyelhető, döntően azokban, akiknek a HBsAg eltűnésekor már májcirrhosisuk volt.

A HBV kérdéshez még egy jelentős publikáció csatlakozik. Már régóta foglalkoztatja a nemzetközi közvéleményt, hogy a HBV oltóanyag okoz-e valóban központi idegrendszeri gyulladást gyermekkorban, elsősorban sclerosis multiplexet? A francia tanulmányban (**Mikaeloff és mtsai**) 1994-2003 közötti gyermekkori demyelinatios syndroma eseteket és az esetleges oltással összefüggést vizsgálták. Először az idegrendszeri betegség megjelenése előtti 3 évet és az adott oltásokat vizsgálták, de ott nem találtak egyértelmű összefüggést. Amikor az idegrendszeri betegség megjelenésének ideje előtti >3 éves periódust vizsgálták, akkor az Engerix-B esetében a sclerosis multiplex esetek rizikója egyértelműen emelkedett (OR: 2.77) volt. Ez mindenképpen további vizsgálatokat és ellenőrzést igényel, hiszen rendkívül fontos következtetés! Ezt taglalja a csatlakozó szerkesztőségi közlemény is. Felhívják a figyelmet, hogy ez a kérdés már évek óta foglalkoztatja időről időre a kutatókat, de megnyugtató választ még nem sikerült adni. Ugyanakkor arra is rámutatnak, hogy ennyire alapos részletes analysis még nem történt. Mindenesetre felmerül, hogy az oltás időzítése és a típusa egyaránt fontos lehet. A globális realitást is ugyanakkor igyekeznek figyelembe venni, nevezetesen, hogy a HBV fertőzés reális rizikója lényegesen nagyobb, mint a sclerosis multiplex kifejlődésének teoretikus rizikója.

Krónikus C vírus hepatitis

Az elmúlt években folyamatosan tartotta magát az a nézet, hogy a hepatitis C vírus (HCV) a kezelés után a tartós virológiai válasz (SVR) ellenére is perzisztálhat a májsejtekben és a mononukleáris sejtekben. Ezekből a sejtekből késői relapszus történhet, spontán is, vagy ha immunszupprimált állapot alakul ki. A korábbi, egyébként ellentmondásos vizsgálatokra reagálva jelent meg az eddigi legnagyobb tanulmány, francia szerzőktől. **Maylin és mtsai** 344 beteget követtek, átlagosan 3.3 (0.5-18) évig, akik valamilyen IFN-alapú kezelés hatására SVR-t értek el. Összesen 114 májbiopsia állt rendelkezésre a kezelés utáni időszakból, ill. 156 esetben gyűjtöttek perifériás vér mononukleáris sejtet (P BMC). Minden betegről több időpontban volt HCV RNS (összesen 1300 minta) meghatározás. A

HCV RNS meghatározás az összes szérum mintában és az összes PBMC-ben a követés ideje alatt negatív volt. A májbiopsziák közül összesen 2 esetben (1.7%) lehetett maradék HCV RNS-t kimutatni. A páros szövettani mintákban a fibrosis, vagy cirrhosis is a betegek kb. 60%-ában egyértelmű javulást mutatott. Ezen eredmények azt látszanak bizonyítani, hogy amennyiben tartós virológiai válasz kialakul, akkor a beteg valódi gyógyulásáról lehet beszélni. Ezek az adatok is bizonyítják, hogy a HCV fertőzés egyértelműen jobb prognózisú, mint a HBV. A másik rendkívül fontos konklúzió, hogy minden lehetséges eszközzel meg kell próbálni az SVR elérését.

Ma az elfogadott kezelés a pegylált IFN és ribavirin kombináció (PegIFN+Rib). Ennek minél eredményesebb alkalmazása még mindig az egyik fő témája a közleményeknek. Az individualizált kezelés elsősorban arról szól, hogy a szérum HCV RNS eltűnésének üteme arányban van az intrahepatikus HCV RNS eltűnésével. Egy nagy olasz tanulmányban 696 1-es genotípusú beteget vizsgáltak (**Mangia és mtsai**). A standard csoportban 48 hétig kezelték a betegeket, míg az individualizált csoportban 24, 48 vagy 72 hétig kaptak kezelést aszerint, hogy a 4., 8. vagy 12. hétre váltak HCV RNS negatívvá. Ennek megfelelően a standard csoportban a hasonló virológiai kinetikát mutató betegek 87.1%, 70.3% ill. 38.1%-ban ért el SVR-t. Az individualizált csoportban pedig 77.2%, 71.9% és 63.5% volt az elérhető SVR. A csak a 12. hétre negatívvá váló betegek, azaz az eddigi kritériumok szerint korai vírus választ mutatók, esetében szignifikáns különbség 38.1 vs. 63.5% volt a 48 ill. 72 hetes kezelés eredményei alapján. Ezek az első adatok, mely szerint már ebben a betegcsoportban is a nyújtott kezelés javíthat az eredményeken.

A jelenlegi standard kezelés mellett egyre több adat van az újabb gyógyszerekkel, elsősorban a proteáz gátlókkal. Ezek közül egyértelműen a telaprevir és a boceprevir a legígéretesebbek. **Lawitz és mtsai** telaprevir, pegIFN alfa-2a és Rib kombinációt adtak 28 napig HCV-1 genotípusú 12 betegnek. A 4. hét végére az összes beteg HCV RNS negatívvá vált. Ezt követően összesen 8 beteg kapott további 44 hétig pegIFN/Rib kombinált kezelést és mindenki SVR-t ért el. **Zeuzem** szerkesztőségi közleményben taglalja a hármas kezelés jelenlegi kérdéseit. Elsősorban, hogy kik azok a betegek, akiknek szükségük lehet a proteáz gátlókra, hogyan lehet megelőzni a rezisztens mutánsok kialakulását, hogy valóban szükséges-e a ribavirin vagy a pegIFN kombinálása, mennyi a mostani ajánlások szerint a proteáz gátló kezelés időtartama. Ezek közül számos kérdésre még nincsen teljesen bizonyos válasz. Az biztosnak látszik, hogy a rapid virológiai választ mutató naiv betegeknek (4. héten HCV RNS negatívak) nincsen szüksége proteáz gátlóra, mivel enélkül is 90% az SVR aránya. A legfontosabb probléma a rezisztens mutáns, ezek kiirtására egyelőre biztosan szükség van mindkét eddig is alkalmazott gyógyszerrel. A közeljövőben várható a PROVE és SPRINT tanulmányok eredményeinek közzétevése, melyekben a feltett kérdésekre további válaszok adhatók.

A proteáz inhibitorok mellett, a polymeráz gátlókkal is komoly vizsgálatok zajlanak. Erre példa az R1626, megfelelő dózisban adva 4 hét alatt a naiv HCV-1 genotípusú betegek 74%-ában eredményezte a HCV RNS eltűnését a szérumból (**Pockros és mtsai**). Sajnos a publikáció megjelenése után a szert kivonták a forgalomból, hasonlóan már több másik társához. Az IFN-alapú kezelés egyik fő szempontja a minél jobb farmakokinetikai profil. Az albinterferon alfa-2b ezt célozza. Az albumin kapcsolat megengedi a 2 vagy 4 hetente egyszeri adagolást. **Zeuzem és mtsai** erről számolnak be egy nagyobb fázis 2b tanulmányban. Összesen 458 beteget kezeltek pegIFN alfa-2a/Rib kombinációval, vagy albinterferon/Rib kombinációval (900 vagy 1200 µg/2 hét vagy 1200 µg/4 hét). A ribavirin dózisa minden karon azonos volt 1000-1200 mg/nap. A négyhetente történő albinterferon adagolás esetén 50.9% volt az SVR, míg a kéthetente adagolt albinterferonokkal ill. a heti egyszer adott pegIFN-nal az SVR 58.5 és 55.5% között volt. A mellékhatás profilban sem volt nagy különbség. Ezek szerint sok új gyógyszerrel próbálkoznak, mivel a HCV fertőzés eredményes kezelése a vírus teljes eradikációját jelenti, mely a májbetegség további progresszióját megakadályozza. Tehát érdemes mindenképpen a teljes sikerre törekedni.

Sajnos egyelőre messze vagyunk attól, hogy mindenkit meglehessen gyógyítani. Egyre több a nonresponder beteg, akik már akár több kezelésen is túl vannak. Ezek számára természetesen elsősorban a proteáz gátlók jelenthetnek további gyógyulási lehetőséget, de ezek még sok-sok beteg számára nem

elérhető, mivel még folynak a regisztrációs tanulmányok. **Ferenci és mtsai** egy további lehetőségről számolnak be. Az évtizedek óta alkalmazott májvédő a máriatövis (*Silybum marianum*) kivonat fő hatóanyagát a silibinint adták iv., HCV fertőzött, korábbi pegIFN/Rib kombinációra nonresponder betegeknek. Megfelelő dózisban adva antivirális potenciált mutatott és PegIFN/Rib mellett a kezelés 12. hetére HCV RNS negatív statust tudtak elérni. Az oralis silymarin erre nem megfelelő, mivel felszívódása nem jó, és nem lehet a kellő vérszintet ehhez elérni.

A nonresponder betegek esetén nagy reményeket fűztünk az ún. fenntartó kezeléshez. Három nagy tanulmány indult korábban, ebből a HALT-C került publikálásra. A fenntartó kezelés hátterében az a teória áll, hogy a kisebb dózisban adott tartós antivirális kezelés talán képes lassítani a májbetegség progresszióját, a májelégtelenség, a hepatocelluláris carcinoma (HCC) és a halál bekövetkeztét. **Di Bisceglie és mtsai** 1050 beteg randomizált kontrollált kezeléséről számolnak be. Minden betegnek előrehaladott fibrosisa vagy cirrhosisa volt. A betegek fele heti egyszer kapott 90 µg pegIFN alfa-2a-t, a másik karon a betegek kezelést nem kaptak. A követés 3.5 évig tartott. A randomizálás után 1.5 és 3.5 évvel májbiopsia történt. A transzamináz szint, a HCV RNS szintje és a szövettani gyulladásos aktivitás szignifikánsan csökkent. Ugyanakkor a betegség progressziója, a májelégtelenség és a HCC, ill. a halálozás nem volt különböző a két csoportban. Sajnos hasonló eredményekről lehet hallani a másik két fenntartó kezelésről is, de ezek csak konferenciákon hangzottak el. A mostani adatok alapján úgy látszik, hogy a fenntartó kezelés létjogosultságára még nincsenek meg a bizonyító adatok.

Az már régen ismert, hogy a HCV fertőzés a betegség progressziójával szignifikánsan fokozza a HCC előfordulását. Most jelent meg egy nagy epidemiológiai tanulmány, melyben azt vizsgálták, hogy a HCV fertőzés növeli-e a hepatobiliáris vagy a pancreas carcinoma rizikóját. **El-Serag és mtsai** egy rendkívül nagy vizsgálatot végeztek. Az amerikai veteránok között zajlott a vizsgálat 1996 és 2004 között. Ebben az időszakban 572.293 kontroll és 146.394 HCV fertőzött beteget vizsgáltak és követtek. A HCC mellett a pancreas, az extra- és intrahepatikus cholangiocelluláris carcinoma rizikóját vizsgálták. Összesen 1.37 millió beteg-év alatt 1679 HCC, 617 pancreas carcinoma, 75 extrahepatikus és 37 intrahepatikus epeúti rák fordult elő. Ahogyan az várható volt, a HCC rizikója 15x-ös volt a HCV pozitív csoportban, ugyanakkor az intrahepatikus epeúti rák rizikója is 2.55x-ösnek bizonyult. A másik két rák esetében érdemi rizikónövekedést nem jelentett a HCV fertőzés.

A HCV fertőzés számos egyéb betegség rizikófaktorának is tekinthető. A diabetes mellitus 2 típusa számos vizsgálat tárgya volt. Egy nagy összefoglaló és egyben meta-analysis a két betegség összefüggését taglalja. **White és mtsai** 34 tanulmány eredményeit összesítik. Eszerint a HCV fertőzés során a rizikó 1.68x a HCV negatívakhoz képest. A fokozott inzulin rezisztenciának a betegség kezelésében is egyre nagyobb jelentőséget tulajdonítanak. Egyelőre még csak konferenciákon tárgyalt adat, hogy a standard kezelés mellett adott metformin a kezelés hatékonyságát jelentősen fokozhatja.

Autoimmun májbetegségek

Az autoimmun hepatitis (AIH) diagnosztikai kritériumait 1993-ban állapították meg, majd 1999-ben került felújításra. Azóta ez a rendszer van érvényben, mely 12 különböző paramétert vett figyelembe. Az idén szintén egy nemzetközi stáb jelentősen egyszerűsítette a korábbi kritérium rendszert. **Hennes és mtsai** közölték az új verziót, mely összesen 4 szempontot vesz figyelembe. Az új rendszerben az autoantitest titert (ANF, simaizom elleni antitest ill. máj vese mikroszóma elleni antitest), az immunoglobulin G szintet, a szövettani leletet és a vírusos májbetegség hiányát veszik figyelembe. **Czaja** azonnal 435 betegen értékelte az egyszerűsített változatot. A betegek krónikus májbetegségben szenvedtek, köztük a korábbi verzióval 153 esetben diagnosztizáltak AIH-t. Az új kritérium rendszer szenzitivitása 95% volt, a régi rendszer 100%-ával szemben. Néhány beteg esetében tehát, az új kritérium rendszer alapján, az AIH diagnózisa nem lett volna felállítható. Ugyanakkor az új rendszer specificitása jelentősen növekedett 73%-ról 90%-ra. A régi rendszer néhány atípusos betegben nagyobb szenzitivitást mutatott, míg az új kritériumok alkalmazásával jobban ki lehet zárni a nem AIH betegeket.

Az AIH -ben most diagnosztikusnak mondott és használt autoantitestek nem az igazi pathogenetikai jelentőséggel bíró antitestek. Igazából máig nem ismert(ek) pontosan az autoantigén(ek) és

ennek megfelelően a valódi autoantitest(ek). Van természetesen több jelölt is, de a kutatások most is folynak ebbe az irányba. **Tahiri és mtsai** is ezt a kérdést vizsgálták. A májsejt membránban kerestek potenciális antigéneket immunoblot vizsgálatban. Olyan fehérjéket kerestek, amelyekkel az AIH 1. típusú betegek széruma reagált és a kontroll szérumok pedig nem mutattak reakciót. További analysissal azonosították a potenciális antigéneket és hét különböző fehérjét találtak. Egyelőre azonban ezek jelentősége még nem ismert. Teljesen általános fehérjéket is találtak, mint pl. 3 különböző molekula súlyú hősokk fehérjét is.

Al-Chalabi és mtsai egy nagyobb epidemiológiai tanulmányban a nők és férfiak AIH-nek hosszú távú prognózisát, a túlélést hasonlították össze. 1971 és 2005 között észleltek 238 AIH beteget, köztük 51 volt férfi. A diagnóziskor a férfiak életkora 10 évvel volt alacsonyabb, mint a nőké (39 vs, 49 év). Nem volt szignifikáns különbség a kezdeti tünetekben. A betegek döntő többsége jól reagált a kezelésre, férfiakban több volt a relapsus, ennek ellenére a nők túlélése szignifikánsan rosszabb volt és többször volt szükségük májtranszplantációra is.

A primer sclerotizáló cholangitis (PSC) kezelése máig nem megoldott. A jelenleg alkalmazott gyógyszer az ursodeoxycholsav (UDCA). **Cullen és mtsai** egy kisebb tanulmányban azt vizsgálták, hogy a szokásos dózishoz nagyobb adag eredményez-e kedvezőbb hatást ebben a betegcsoportban. A prospektív, randomizált, kettős vak tanulmányban összesen 30 beteget randomizáltak, 10 mg/kg (kis dózis), 20 mg/kg (standard dózis) és 30 mg/kg (nagy dózis) csoportba és kezelték őket 2 évig. A kezelés végén májbiopsia történt és értékelték a kezelés alatt a májenzimek változását, a szérum epesav tartalmának változását, a Mayo risk score és a túlélés valószínűségének változását. Tulajdonképpen szinte minden paraméter egyértelmű javulását észlelték, mely a legkifejezettebb a nagy dózisú csoportban volt megfigyelhető. Különösen figyelemre méltó, hogy a Mayo risk score és a túlélés valószínűsége szignifikánsan javult a 30 mg/kg csoportban, a másik két dózishoz viszonyítva. Ugyanakkor érdemi mellékhatások nem voltak egyik csoportban sem. Mivel nagy jelentőségű a kérdés, nem lehet elhallgatni egy teljesen ellenkező eredményű vizsgálatot, melyet az AASLD-n mutattak be 2008-ban **Lindor és mtsai**. Hat éven keresztül 150 PSC-s beteget kezeltek 28-30 mg/kg/nap dózisú UDCA-val vagy placeboval. A primer végpont a dekompenzáció, a cholangiocelluláris carcinoma, a májtranszplantáció vagy a halál voltak. A gyógyszeres csoportban a primer végpont elérésének az esélye 2.2x nagyobb volt, mint a placebo csoportban, az UDCA csoportban 28 beteg (37%), a placebo csoportban 17 beteg (23%) érte el a végpontok valamelyikét, ezért a vizsgálatot leállították. Korábban is lehetett érezni, hogy az ún. standard dózisú UDCA nem olyan hatékony PSC-ben mint PBC-ben, de ez a tanulmány akár az egész UDCA kezelést is megkérdőjelezheti az USA-ban. Ha ez bekövetkezik, akkor csak idő kérdése a hasonló európai döntés!

Májcirrhosis

A portális hypertonia diagnosztikája és kezelése minden évben komoly közleményeket eredményez. Egy monotematikus konferencia összefoglalója során minden fontos témát érintettek a szerzők (**Garcia-Tsao és mtsai**). A varixok kialakulásának megelőzésére jelenleg gyógyszeres kezelés nem javasolt. Más a helyzet, ha már varixok kialakultak. Amennyiben kis varixok vannak a gyógyszeres kezelés még nem kötelező. A növekedési tendencia követése fontos lehet a terápiás döntés előtt. Ismételtlen leszögezik, hogy a nem-szelektív béta-blokkolók (NSBB) ill. a varix ligatio (EVL) viszont egyformán használható az első varixvérzés megelőzésére a közepes/nagy varixok esetén és több randomizált vizsgálatra már ebben a kérdésben nincsen szükség. A kettő kombinációja nem bizonyult jobbnak primer profilaxisra, mint akármelyik önmagában. Egyelőre tehát az a vélemény, hogy kombinálni felesleges ill. egyértelműen nem ajánlott. A bavenoi konferencián még egyértelműen nem írták le, de most már megfogalmazzák, hogy akinek a kezelése NSBB-val elkezdődött, azt endoscoposan nem kell ellenőrizni, ha vérzése nincsen. Azokat, akiket EVL-val kezelnek, a visszatérés veszélye miatt viszont időszakosan endoscoposan vizsgálni kell. Acut vérzés idején a farmakológiai terápia és az endoscopos kezelés kombinációja ajánlott. A különböző farmakológiai szerek között a vizsgálatok nagyobb különbségeket nem találtak (vasopressin, somatostatin, terlipressin, octreotid), a vasopressinnel több

mellékhatás volt észlelhető. Az optimális időtartam egyelőre nem tisztázott, 8 óra és 6 nap között változott, de a legtöbbször 2 és 5 nap között ajánlják (függ a beteg állapotától, újrávérzéstől, Child stádiumtól). Az EVL mindenképpen hatékonyabb, mint a scleroterápia, jobban megállítja a vérzést, kevesebb az újrávérzés, kevesebb a mellékhatás, de nem jobb a mortalitás. Nincsen további összehasonlító vizsgálatra szükség. A korai TIPS szerepe még nem tisztázott varixvérzésben.

Az ismételt varixvérzés vérzés (secunder profilaxis) esetén elfogadott az EVL+NSBB kezelés. Sokan kombinálják ehhez az isosorbid-mononitrát készítményeket, de nagyobb tanulmány, mely egyértelmű kedvező hatást bizonyítana, egyelőre nem áll rendelkezésre. A jövőben indokoltnak tartják, hogy a farmakológiai kezelést a portoszisztémás nyomásgrádiens (HVPG) méréssel kellene monitorozni.

Egy nagy tanulmányban (**Qamar és mtsai**), neves társszerzők részvételével, azt vizsgálták, hogy a thrombocyta szám összefügg-e a nyelőcső varicositas megjelenésével. Több, mint 200 beteg kerül a vizsgálatba 1993 és 1999 között, akiknek az első vizsgálatkor nem volt a nyelőcsőben varicositas. 2002-ig követték őket, 3 havonta történt vérlemezke meghatározás és évente felső endoscopia ill. HVPG mérés. A betegek kb. 40%-ában jelent meg varix (84 beteg). A portális nyomásmérést a varix megjelenésének jó előrejelzőjének találták, de a thrombocyta szám nem bizonyult megfelelő prediktornak.

A nyelőcső varicositas vizsgálatára a betegek kényelme érdekében megjelent a capsulás endoscopia, mint szűrő módszer (**de Franchis és mtsai**). A tanulmányba 290 beteget vizsgáltak és a capsula után 1-2 órán belül hagyományos felső endoscopia is történt. Röviden összefoglalva, egyelőre a capsulás módszer nem bizonyult egyenértékűnek az endoscopos vizsgálattal. A vizsgálat szenzitivitása és specificitása egyértelműen elmaradt az un. gold standardnak tekinthető endoscopytól. Egyelőre nem született meg a javaslat, hogy ezt használják a nyelőcső varicositas szűrésére. De ne legyen kétségünk, hogy az ipar ebbe az irányba mozdul és további tanulmányokkal próbálják bizonyítani az egyenértékűséget.

Egy kínai vizsgálatban **Lo és mtsai** közel 8 éves időszakban vizsgálták 120 betegben a kimenetelt varixvérzést követően. A betegek fele gyógyszeres kezelést kapott (nadolol+ nitrát) a másik fele endoscopos ligatiót kapott. A varixvérzés gyakorisága szignifikánsan nagyobb volt a gyógyszeres csoportban (80 vs. 47%), ugyanakkor az EVL csoport halálozása magasabb volt.

Az akut varixvérzés ellátásában korábban felmerült az alvadási paraméterek korrigálása is. Kétségtelen, hogy a megnyúlt prothrombin idő komoly alvadási faktor defektust feltételez, de a májbetegék vérékenységét elsősorban egyéb faktorok még jobban befolyásolják. A ma leghatékonyabbnak ismert véralvadási készítmény, az aktivált FVII (Novoseven), használata vonatkozásában **Bosch és mtsai** tanulmánya egyelőre hosszú időre lezárja a kérdést. Child B és C stádiumú 256 varixvérző beteg randomizált kontrollált tanulmány keretében kapott két különböző dózisú aFVII-t vagy placebo. Természetesen emellett a standard vazoaktív, profilaktikus antibiotikus és endoscopos kezelést mindenki kapta. A tanulmány elsődleges kombinált végpontja szerint vizsgálták, hogy a vérzés megállt-e 24 órán belül, és mennyi volt az újrávérzés ill. halálozás 5 napon belül. A másodlagos végpont a mellékhatások ill. a 42 napos halálozás volt. A primer végpontban nem volt szignifikáns különbség a csoportok között. A placebo csoportban a kombinált primer végpont 23%-ban fordult elő, míg 20% volt a nagyobb dózisú aFVII csoportban. Az 5 napon belüli halálozás 13 ill. 12%-ban fordult elő. A 42 napos halálozás a placebo csoportban 29% volt, mely viszont szignifikánsan ($p:0.0035$) csökkent az aFVII csoportban (15%). A megbeszélésben a szerzők csalódottsága érződik a negatív eredmény miatt, amit részben azzal igyekeznek magyarázni, hogy a placebo csoportban váratlanul sokkal jobbak voltak az eredmények, mint azt előre várták!

A cirrhosis szintén nagyon gyakori szövődménye az ascites és ennek talaján a spontán bakteriális peritonitis (SBP). A ma alkalmazható és ajánlott diagnosztikus módszer elég érzéketlen ill. a 250/μl granulocyták szám bizonyos körülmények között nem mindig reprodukálható. **Parsi és mtsai** egy új és igen szenzitívnek bizonyult módszerről számolnak be. A lactoferrin egy vaskötő-fehérje és jelentős mennyiségben található a granulocytákban. 218 cirrhotikus betegben vizsgálták az ascites lactoferrin szintjét. A minták 10%-ában véleményeztek SBP-t a granulocytaszám alapján. A nem-SBP mintákban a lactoferrin szint 31 (12-67) ng/ml volt, míg az SBP mintákban 3744 (788-9617) ng/ml volt. A lactoferrin szint könnyen mérhető, a szenzitivitás és specificitás 95.5 ill 97% volt. A módszer könnyű, jól reprodukálható, feltehetően könnyebb lehet az SBP diagnosztikája ennek segítségével.

A portális hypertonia, a splanchnikus területi vasodilatatio egyik nagyon fontos következménye a bakteriális transzlokáció. Minden fajta infekciónak rendkívüli jelentősége van a cirrhotikus betegekben. Egy spanyol munkacsoport ennek a kérdésnek részleteivel kiemelten foglalkozik ebben az évben, 3 közleményük is megjelent, ebből talán a legfontosabbat említjük. **Zapater és mtsai** azt vizsgálták, hogy mi a jelentősége annak, ha a betegek szérumában és ascitesében bakteriális DNS-t lehet kimutatni. Egy prospektív tanulmányban 156 beteget követtek, akiknek csapolást igénylő ascitesük volt, de SBP-t nem lehetett kimutatni. Minden beteg szérumában és ascitesében bakteriális DNS-t kerestek. A következő 12 hónapban a betegek túlélését, a halálozást és a halálokokat elemezték. A betegek 1/3-ában (48 beteg) találtak DNS-t, a leggyakoribb az E. Coli volt (66.6%). A DNS negatív és pozitív esetekben egyaránt volt természetesen halálozás, de a DNS pozitív esetekben szignifikánsan több (16/108, azaz 15% ill. 18/48, azaz 38%, $p=0.003$). A leggyakoribb halálok a hirtelen fellépő májelégtelenség volt. A statisztikai elemzéssel azt találták, hogy a bakteriális DNS független prognosztikai tényező, mely a kedvezőtlen kimenetelre utal 15 alatti MELD score esetén is.

A cirrhosis és a SBP egyik legsúlyosabb következménye a hepatorenalis syndroma (HRS). Ennek kezelésében elsősorban a vasoconstrictor kezelést javasolják, mely elsősorban az 1. típusban átmenetet jelenthet a májtranszplantációig. A HRS mortalitása rendkívül magas. Mostanáig csak kis beteganyagot felölelő néhány tanulmány állt rendelkezésre. Ebben az évben jelent meg két a korábbiaknál lényegesen nagyobb vizsgálat. Érdekesség, hogy mindkettőt ugyanabban a folyóiratban, együtt publikálták. **Sanyal és mtsai** egy randomizált, prospektív, kettős-vak, placebo kontrollált tanulmány keretében a terlipressin hatékonyságát vizsgálták 112 HRS 1. típusú betegben. A terlipressin dózisa napi 4x1 mg volt, melyet a 4. napon dupláztak, ha a creatinin szint nem csökkent az indulási szint 30%-ával. A betegek fele volt az aktív karon, a másikon placebot kaptak. Mindkét karon az 1. napon 100 g albumint kaptak, majd utána naponta 25 g-ot a kezelés végéig, maximum 14 napig. Az elsődleges végpont a kezelési siker (creatinin szint $<133 \mu\text{mol/l}$) volt dialysis nélkül, vagy a halál ill. a HRS visszatérése 14 napon belül. A tanulmányba 2004 és 2006 között, 35 centrumban válogattak be betegeket (30 USA, 2 Németország, 3 Oroszország). A két csoport azonos paraméterekkel rendelkezett a randomizáláskor, az átlagos Child-Pugh score 11-12 között volt, a MELD score 33 volt, a creatinin szint közel $400 \mu\text{mol/l}$ volt. A kezelési siker a terlipressin karon 34% volt, a placebo kar 13%-ával szemben. A két kar 180 napos túlélése ugyanakkor érdemben azonos volt 42.9 vs. 37.5%. A halálokok elsősorban májelégtelenség, újabb HRS, több szervi elégtelenség voltak. **Martin-Llahi és mtsai** egy spanyol tanulmányról számoltak be. Itt már 2002-ben elkezdődött a betegek gyűjtése, és 67 beteget sikerült randomizálni 9 egyetemi centrumban. A tanulmány felépítése hasonló volt, mint az előző, azaz a betegek albumint és $\pm$ terlipressint kaptak. A terlipressin dózisa volt kissé magasabb, 6x1 mg/nap, melyet 3 nap után emeltek 6x2 mg-ra. Az albumin dózis 1g/kg volt az 1. napon, majd 40 g naponta. Mellette monitorozták a centrális vénás nyomást, melyet 10-15 vizcm közé emeltek. A terlipressin karon a betegek 43.5%-a reagált, míg a placebo karon csak 8.7%. A két tanulmány együttesen egyértelműen bizonyította a terlipressin hatékonyságát és egyben biztonságosságát is, ebben a rendkívül súlyos betegcsoportban. Hangsúlyozni kell, hogy májtranszplantációs háttér nélkül az egyébként igen drága kezelésre reagáló betegek túlélése is csak szerényen növekszik.

Fibroscan

Tudjuk, hogy a májbetegségek lassan progrediálnak. A legtöbb kísérő szövődmény az előrehaladott fibrosis, cirrhosis stádiumában jelentkezik. A fibrosis vizsgálatának mai un. gold standardja a szövettani vizsgálat. Még akkor is, ha ennek az eredményét is számos tényező befolyásolja, hiszen egy jelentős méretű szervből egy kis minta kell, hogy reprezentatív eredményt adjon. A nyert minta mérete, annak lokalizációja, a vizsgáló gyakorlottsága mindenképpen befolyásoló tényezők. Az orvosok és kutatók már régóta keresnek olyan módszert, amivel legalább olyan pontosan lehet a májbetegségek stádiumát megállapítani, mint a biopsiával. A non-invazív eszközös módszerek közül jelenleg magasan kiemelkedik a tranziens elastographia, a FibroScan. Az első adatokat 2002-ben publikálták ezzel a módszerrel, azóta egyre jobban elterjedt és ma már Magyarországon is működik egy készülék. **Rockey**

egy kitűnő összefoglaló közleményt publikált, melyben a fibroscan legfontosabb paramétereit ismerteti. A módszer lényege, hogy egy vibrátorra szerelt transducerrel ultrahang lökeshullámokat bocsátanak ki és ez terjed a májban, mely vibrációt és elasztikus nyíró hullámokat generál. A hullámok sebességét mérik, melyet kilopascalban (kPa), mérhető egységben adnak meg. A normál máj ellenállása (stiffness) 4-6 kPa, míg cirrhosisban >12-14 kPa. Az eddigi adatok szerint a szövettani eredmények (Metavir skála) és a FibroScan eredmények általában jól korrelálnak. A két módszerrel hasonló skálán (F0-F4) adható meg a fibrosis mértéke. A két módszer eredményei elsősorban az előrehaladott fibrosist jelzik megfelelő szenzitivitással és specificitással (F3-F4). Ma már arra is vannak adatok, hogy a fibroscan eredményei jól összevethetők a portalis hypertonia ill. a varixok jelenlétével is. A fibroscan módszerrel olyan sok adat összegyűlt, mely alapján már egy meta-analysis is elkészült (**Friedrich-Rust és mtsai**). Ötven tanulmány adatait gyűjtötték össze és analizálták. A meta-analysis végső konklúziója, hogy a fibroscan módszer (transziens elastographia) kitűnő diagnosztikus pontossággal tudja a cirrhosist megállapítani. A fibrosis korábbi fázisaiban a diagnosztikus pontosság csökken. A cirrhosis vs. nem-cirrhosis kérdés megállapítására mindenképpen elegendő pontosságúnak tartják a módszert. A szerzők kijelentik, hogy ennek a kérdésnek a megválaszolásához már nem szükséges a biopsia. Kétségtelen, hogy az ún. szignifikáns fibrosis (F2) stádiumában a diagnosztikus pontosság már jelentősen csökken, ebben a stádiumban már az alapbetegség is befolyásoló tényező, itt a variabilitás már nagyobb. A módszer országonként különböző mértékben elfogadott és elterjedt. Franciaországban praktikusán minden májcentrumban (kb. 300) van ilyen készülék.

Hepatocelluláris carcinoma

Bosetti és mtsai egy évvel ezelőtt a cirrhosis mortalitásáról jelentettek meg egy WHO statisztikán alapuló közleményt. Az idén a hepatocelluláris carcinoma európai gyakoriságát vizsgálták a szerzők. A hepatocelluláris carcinoma (HCC) prevalenciája egyértelmű növekedést mutat az USA-ban és Japánban. Ugyanakkor Európában nem teljesen azonos a kép. A szerzők 1980 és 2004 közötti időszakból újra WHO statisztikák alapján vizsgálták az Európai Unió 25 országának HCC mortalitását, melyet kiegészítettek néhány nem EU ország hasonló adatával. Külön közlik a férfiak és a nők adatait. A WHO statisztikát a halotti bizonyítványok és a Betegségek Nemzetközi Osztályozása (BNO) kódok alapján végezték. Európában a legmagasabb HCC mortalitást Franciaország, Olaszország és Spanyolország jelentett (6.79; 6.72; ill. 4.92/100.000 férfi lakos). Mindhárom országban enyhén emelkedő tendencia volt megfigyelhető. Magyarországon 1980-tól 2004-ig érdemi változást nem mutatnak a statisztikai adatok: 7.79 ill. 7.72/100.000 lakos férfiakra, mely a nők esetében 3.8; 2.9/100.000 lakos volt. Az összesítés szerint a magyar adatok jelentik a legmagasabb értékeket, de a szerzők szerint, néhány más európai országgal együtt a magyar statisztikai adatokból nem kizárólag HCC-re lehet következtetni. Valószínű, hogy egyéb eredetű májtumороk (pl. cholangiocelluláris carcinoma) is együtt vannak jelentve. A férfi és női adatok együttesen évente kb. 1000 májtumoros halált mutatnak, többségük mindenképpen HCC-nek tartható. Az európai országokban a halálozási tendencia igen komolyan divergáló, de a legtöbb országban stabil, de csökkenő tendencia is megfigyelhető.

Az epidemiológiai vizsgálatot követően egy fontos diagnosztikai cikket mutatunk be. A HCC halálozása az egyik legmagasabb világszerte. Sajnos sokáig a legtöbb tumor csak nagyon késői, előrehaladott stádiumban került felismerésre. Ugyanakkor a rizikócsoporthoz egy igen jól körülhatárolt betegcsoport, elsősorban a vírusos és alkoholos cirrhosis. Ezek rendszeres szűrésével a betegség lényegesen korábbi stádiumban ismerhető fel, amikor a kezelési eredmények is sokkal kedvezőbbek. **Forner és mtsai** egy prospektív tanulmányt mutatnak be, ahol cirrhotikus betegekben észlelt ≤ 20 mm-es nodulusokat értékelték szövettanilag és non-invazív radiológiai módszerekkel (kontrasztos UH ill. gadoliniumos MRI). A vizsgálatban 89 beteg vett részt. Első vizsgálatként mindenkiben vékonytű biopsia (FNB) és képalkotó vizsgálatok készültek. A szövettanilag negatívakat követték és újabb FNB ill. képalkotó vizsgálatok történtek. Összesen maximum 3 biopsia történt, különösen, ha a képalkotók szerint a megjelenés változott. Összesen 60 betegben volt bizonyítható a HCC, de az első biopsia csak 42 esetben volt pozitív, de a második biopsiával már 53/60 volt a diagnosztikus arány (88.3%).

Ugyanakkor az MRI ill. a kontrasztos UH (kisebb) szenzitivitással határozta meg a malignus léziókat. A diagnosztikus cikk végső konklúziója az, hogy amennyiben a két képalkotó egybehangzóan hypervascularizált léziót mutat, a szövettani vizsgálat nélkül azonos valószínűséggel lehet a HCC-t diagnosztizálni cirrhotikus betegekben. Ez azonban csak az esetek egyharmadában teljesült, a többi esetben a biopsia elvégzése kötelező.

A HCC kezelési lehetőségei is egyértelműen korlátozottak. Csak a korán felismert, kis tumorok esetén, tehát megfelelően szelektált beteganyagban van esély elfogadható 5-éves túlélési eredmény elérésére. **Livraghi és mtsai** korai HCC percutan radiofrekvenciás ablatio (RFA) eredményeiről számolnak be. Olaszországban 5 centrumban 1995 és 2006 között 218 beteget kezeltek RFA-val. A bevásztási periódus első 10 évében, azaz 2005-ig, minden esetben szövettanilag bizonyított kórképben, ha egyetlen ≤ 2 cm góc volt csak észlelhető, RFA-t végeztek. Vizsgálták a lokális eredményességet és a szövődeményeket. Másodlagos végpontként az 5-éves túlélést is kalkulálták. Az első kezelést rövid időn belül megismételték, ha a kontroll CT alapján még élő tumorszövet volt kimutatható. Amennyiben a második RFA kezelés után sem volt teljes tumor necrosis elérhető, akkor történt rezekció, kemoembolizáció, vagy ethanolos ablatio. Az RFA hatékonysága 97.2%-os volt, azaz rendkívül hatékony volt a primer kezelés. Ugyanakkor 5-éven belül az új daganat (más lokalizációban) megjelenési rátája 80%-os volt, ami rendkívül magas! A perioperatív mortalitás 0% volt, a nagyobb szövődemények rátája 1.8% és az 5-éves túlélés pedig 68.5% volt, mely érdemben azonosnak tekinthető az egyéb un. kuratív beavatkozások eredményességével, azaz a sebészi rezekcióval és a transzplantációval. Ezek alapján a szerzők szerint ilyen korai HCC esetén az RFA azonos értékű a rezekcióval, kisebb a szövődemények rátája, kevesebb költséggel jár és kevésbé invazív. Még akkor is felmerülhet az alkalmazása, ha egyébként a beteg a rezekcióra is megfelelő jelölt. A csatlakozó szerkesztőségi közlemény érdemben a nagyon magasnak tekinthető recidíva arányt kritizálja meg. Ténylegesen szokatlanul magas, bár ismert, hogy a tumor mérettel együtt a vascularis microinvázió gyakorisága jelentősen növekszik, ami az eredményes beavatkozások, rezekciók utáni recidíváért felelős. Azt is megkérdőjelezzük, hogy RFA után végeztek sebészi beavatkozást, tehát a szokásos logikával ellenkezően, bár viszonylag kis számban volt erre szükség, hiszen a primer siker ráta 98.1% volt. Érdemben, 1 esetben történt rezekció az RFA után. A szerkesztőségi közlemény szerint a recidíva ellen az egyetlen megoldás a transzplantáció, különösen akkor, ha a rezekciós minta szövettani vizsgálata vascularis microinváziót igazol.

Irodalom:

1. *Horváth G.*: A krónikus B vírus hepatitis kezelése. LAM 2008, 18:769-775.
2. *Keefe EB et al.*: A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: 2008 update. Clin Gastroenterol Hepatol 2008, 6:1315-41.
3. *Fried MW et al.*: HBeAg and hepatitis B virus DNA as outcome predictors during therapy with peginterferon alfa-2a for HBeAg-positive chronic hepatitis B. Hepatology 2008, 47:428-434.
4. *Hou J et al.*: Telbivudine versus lamivudine in Chinese patients with chronic hepatitis B: results at 1 year of a randomized double-blind trial. Hepatology 2008, 47:447-454.
5. *Shermann M et al.*: Entecavir therapy for lamivudine-refractory chronic hepatitis B: improved virologic, biochemical and serology outcomes through 96 weeks. Hepatology 2008, 48:99-108.
6. *Leung N et al.*: Early hepatitis B virus DNA reduction in hepatitis B e antigen-positive patients with chronic hepatitis B: a randomized international study of entecavir versus adefovir. Hepatology 2009, 49:72-79.
7. *Jonas MM et al.*: Safety, efficacy and pharmacokinetics of adefovir dipivoxil in children and adolescents (age 2 to <18 years) with chronic hepatitis B. Hepatology 2008, 47:1863-1871.
8. *Tan J et al.*: Tenofovir monotherapy is effective in hepatitis B patients with antiviral treatment failure to adefovir in the absence of adefovir-resistant mutations. J Hepatol. 2008, 48:391-398.

9. *Reijnders JGP, Janssen HLA. (szerk. közl.):* Potency of tenofovir in chronic hepatitis B: mono or combination therapy? *J Hepatol.* 2008, 48:383-386.
10. *Jacobson IM. (szerk. közl.):* Combination therapy for chronic hepatitis B: ready for prime time? *J Hepatol.* 2008, 48:687-691.
11. *Hui CK et al.:* 96 weeks combination of adefovir dipivoxil plus emtricitabine vs. adefovir dipivoxil monotherapy in the treatment of chronic hepatitis B. *J Hepatol.* 2008, 48:714-720.
12. *Sung JY et al.:* Lamivudine compared with lamivudine and adefovir dipivoxil for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B. *J Hepatol.* 2008, 48:728-735.
13. *Raimondo G et al.:* Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2008, 49:652-657.
14. *Challine D et al.:* Efficacy of serologic marker screening in identifying hepatitis B virus infection in organ, tissue and cell donors. *Gastroenterology* 2008, 135:1185-1191.
15. *Lavanchy D. (szerk közl.):* Hepatitis b virus transmission in organ, tissue and cell transplantation. *Gastroenterology* 2008, 135:1041-1043.
16. *Yuen MF és mtsai:* HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B in Asian patients: replicative level and risk of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008, 135:1192-1192.
17. *Mikaeloff Y et al.:* Hepatitis B vaccine and the risk of CNS inflammatory demyelination in childhood. *Neurology* 2009, 72:xxx-xxx.
18. *Ness JM, Bale JF. (szerk. közl.):* Hepatitis vaccines and pediatric multiple sclerosis. Does timing or type matter? *Neurology* 2009, 72:xxx-xxx.
19. *Maylin S és mtsai:* Eradication of hepatitis C virus in patients successfully treated for chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2008, 135:821-829.
20. *Mangia A et al.:* Individualized treatment duration for hepatitis C genotype 1 patients: a randomized controlled trial. *Hepatology* 2008, 47:43-50.
21. *Lawitz E et al.:* Antiviral effects and safety of telaprevir, peginterferon alfa-2a, and ribavirin for 28 days in hepatitis C patients. *J Hepatol* 2008, 49:163-169.
22. *Zeuzem S (szerk. közl):* Telaprevir, peginterferon alfa-2a, and ribavirin for 28 days in chronic hepatitis C patients. *J Hepatol* 2008, 49:157-159.
23. *Pockros P et al.:* R1626 plus peginterferon alfa-2a provides potent suppression of hepatitis C virus RNA and significant antiviral synergy in combination with ribavirin. *Hepatology* 2008, 48:385-397.
24. *Zeuzem S et al.:* Albinterferon alfa-2b dosed every two or four weeks in interferon-naïve patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology* 2008, 48:407-417.
25. *Ferenci P et al.:* Silibinin is a potent antiviral agent in patients with chronic hepatitis C not responding to pegylated interferon/ribavirin therapy. *Gastroenterology* 2008, 135:1561-1567.
26. *Di Bisceglie AM et al.:* Prolonged therapy of advanced chronic hepatitis C with low-dose peginterferon. *N Eng J Med* 2008, 359:2429-2441.
27. *El-Serag HB et al.:* Risk of hepatobiliary and pancreatic cancers after hepatitis C virus infection: a population-based study of US Veterans. *Hepatology* 2009, 49:116-123.
28. *White DL et al.:* Hepatitis C infection and the risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2008, 49:831-844.
29. *Hennes EM et al.:* Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008, 48:169-176.
30. *Choi G, Peters M (szerk közl):* The challenge of diagnosing autoimmune hepatitis: less is more.

Hepatology 2008, 48:10-12.

31. *Czaja AJ*: Performance parameters of the diagnostic scoring systems for autoimmune hepatitis. Hepatology, 2008,48:1540-1548.
32. *Tahiri F et al.*: Identification of plasma membrane autoantigens in autoimmune hepatitis type 1 using a proteomics tool. Hepatology 2008, 47:937-948.
33. *Al-Chalabi T et al.*: Impact of gender on the long-term outcome and survival of patients with autoimmune hepatitis. J Hepatology 2008, 48:140-147.
34. *Cullen SN et al.*: High dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. J Hepatol 2008, 48:792-800.
35. *Lindor KD et al.*: Randomized, double-blind controlled trial of high-dose ursodeoxycholic acid (UDCA) for primary sclerosing cholangitis (PSC). Hepatology 2008, 48:378A.
36. *Garcia-Tsao G et al.*: Portal hypertension and variceal bleeding-unresolved issues. Summary of an American Association for the Study of Liver Diseases and European Association for the Study of the Liver single-topic conference. Hepatology 2008, 47:1764-1772.
37. *Qamar AA et al.*: Platelet count is not a predictor of the presence or development of gastroesophageal varices in cirrhosis. Hepatology 2008, 47:153-159.
38. *de Franchis R et al.*: Esophageal capsule endoscopy for screening and surveillance of esophageal varices in patients with portal hypertension. Hepatology 2008, 47:1595-1603.
39. *Lo GH et al.*: Improved survival in patients receiving medical therapy as compared with band ligation for the prevention of esophageal variceal rebleeding. Hepatology 2008, 48:580-587.
40. *Bosch J et al.*: Recombinant factor VIIa for variceal bleeding in patients with advanced cirrhosis: a randomized, controlled trial. Hepatology 2008, 47:1604-1614.
41. *Parsi MA et al.*: Ascitic fluid lactoferrin for diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis. Gastroenterology 2008, 135:803-807.
42. *Zapater P et al.*: Serum and ascitic fluid bacterial DNA: a new independent prognostic factor in noninfected patients with cirrhosis. Hepatology 2008, 48:1924-1931.
43. *Sanyal AJ et al.*: A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome. Gastroenterology 2008, 134:1360-68.
44. *Martin-Llahi M et al.*: Terlipressin and albumin vs. albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study. Gastroenterology 2008, 134:1352-1359.
45. *Rockey DC.*: Noninvasive assessment of liver fibrosis and portal hypertension with transient elastography. Gastroenterology 2008, 134:8-14.
46. *Friedrich-Rust M et al.*: Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. Gastroenterology 2008, 134:960-974.
47. *Bosetti C et al.*: Trends in mortality from hepatocellular carcinoma in Europe, 1980-2004. Hepatology 2008, 48:137-145.
48. *Forner A et al.*: Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. Hepatology 2008, 47:97-104.
49. *Livraghi T et al.*: Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Is resection still the treatment of choice? Hepatology 2008, 47:82-89.
50. *Forner A, Bruix J. (Szerk. közl.)*: Locoregional treatment for hepatocellular carcinoma: from clinical exploration to robust clinical data, changing standards of care. Hepatology 2008, 47:5-7.