

Dr. Tornai István
 Debreceni Egyetem, Belgyógyászati Intézet,
 Gasztroenterológiai Tanszék

Hepatologia

A krónikus B vírus hepatitis kezelése

A krónikus B vírus hepatitisek két nagy csoportra oszthatók. A korai fázisban Hepatitis B e antigén (HBeAg) pozitívak a betegek, ezek kezelése valamivel könnyebb, ill. több sikerrel járhat. A HBeAg negatív forma a meglehetősen késői fázisát reprezentálja a betegségnek, és potenciálisan progresszív. A spontán remisszió igen ritka. Mindkét formában jelentős vírus replikáció észlelhető. A HBeAg negatív kórképek gyakorisága egyre növekszik, és ezek kezelése sokkal nehezebb, mint a HBeAg pozitív krónikus hepatitisé. A krónikus hepatitisek kezelésében nagy fejlődés történt az elmúlt években. A kezelésnek két fő formája ismert. Az egyik a határozott időtartamú interferon kezelés, a másik a hosszabb időtartamú, sok esetben évekig tartó nucleosid analóg kezelés. A krónikus B vírus hepatitis kezeléséről Marcellin és mtsai közöltek egy hosszú összefoglalót (1).

Pegilált interferonok

A krónikus B vírus hepatitisek kezelésében is egyértelműen előretört a pegilált interferonok (pegINF) használata. Két, farmakokinetikai tulajdonságaiban igen jelentősen eltérő készítmény áll rendelkezésre. Egyelőre még csak a pegINF alfa-2a van a krónikus B vírus hepatitis kezelésére regisztrálva, de 2005-ben mindkét pegINF-nal jelentek meg nagy tanulmányok.

Janssen és mtsai a Lancetben publikálták munkájukat (2). A vizsgálatba 307 HBeAg pozitív beteget vontak be. Közülük végül 130 beteg kapott kombinált kezelést, azaz 100 µg/hét pegINF alfa-2b-t és 100 mg/nap lamivudinet, és 136 beteg kapott monoterápiát, azaz 100 µg/hét pegINF alfa-2b-t és placebot 52 hétig, melynek során a pegINF dózist a 32-52 hét között mindkét csoportban felére, azaz 50 µg/hét-re csökkentették. A betegeket a kezelés befejezése után további 26 hétig követték. A követési idő végén a HBeAg a kombinált csoportban 35%-ban, a monoterápiás csoportban 36%-ban tűnt el. A HBV DNS ettől lényegesen kisebb arányban, csak 7 ill. 9%-ban volt negatív (<400 copy/ml). Érdekes módon relatíve magas volt a HBsAg szerokonverzió aránya (7% mindkét csoportban). Eredményeik alapján a pegINF alfa-2b lamivudine kombinációt nem tartják jobbnak a pegINF monoterápiánál. A kedvező válasz fő előrejelzői a HBV genotípus és a kezelés előtti ALT szint volt. Alacsonyabb ALT esetén a betegek 34%, míg magas ALT esetén a betegek 60%-a reagált. Az A genotípus esetén 60%, B genotípus esetén 42%, C genotípusban 32% és D genotípus esetén 28% volt a reagálók aránya.

Lau és mtsai szintén HBeAg pozitív betegek pegINF kezeléséről számoltak be a New England Journal of Medicine-ben (3). Ebben a tanulmányban 814 beteget vontak be három különböző csoportba. Az első karban 180 µg/hét pegINF alfa-2a-t, a második karban kombinált kezelést (180 µg/hét pegINF alfa-2a-t és 100 mg/nap lamivudinet), míg a harmadik karban lamivudine (100 mg/nap) monoterápiát kaptak a betegek 48 hétig, és további 24 hétig tartott a követés. Az interferonnal kezelt betegek szignifikánsan nagyobb arányban értek el HBeAg szerokonverziót (32 vs. 19%), HBV DNS szuppressziót (32 vs. 22%) ill. HBsAg szerokonverziót, mint a lamivudine monoterápiás karban. A pegINF alfa-2a monoterápiás karban a kombinált kezelésnél is jobbak voltak az eredmények. A pegINF alfa-2a kezelésben részesülőkben a kezelés befejezését követően a HBeAg szerokonverzió aránya tovább növekedett a 24 hetes követés alatt. Ez arra utal, hogy a pegINF alfa-2a immunmoduláló hatása a kezelés befejezését követően is tart. További fontos megfigyelés volt, hogy a lamivudine monoterápiás karhoz viszonyítva, a kombinált kezelési csoportban szignifikánsan kevesebb volt a lamivudine rezisztens mutáns (YMDD) kialakulása (27 vs. 4%). Ebben a tanulmányban is az A genotípus reagált a legjobban és a D genotípus a leggyengébben. Hasonló megfigyelésről mások is beszámoltak (4).

A harmadik nagy tanulmányról Chan és mtsai (5,6) két közleményben is beszámolnak. Az elsőben a kezelés után 24 hétig követték a betegeket, a második tanulmányban a hosszútávú (közel 3 éves) követés eredményeiről számolnak be. Száz beteg kapott randomizált módon pegINF alfa-2b és lamivudine kombinált vagy lamivudine monoterápiát. A kezelés után 24 héttel 33 vs. 13%, míg 72 héttel 29 vs. 9% volt a HBeAg szerokonverzió aránya. Azaz, a félévvel a kezelés befejezése után kialakult eredmények általában tartósan is megmaradnak.

A HBeAg pozitív krónikus B vírus hepatitis pegINF interferon kezeléséről, már metaanalysis is megjelent, ezen eredményekről számol be Hui és mtsainak közleménye (7). Kiemelik, hogy az eddigiekből is nyilvánvaló, hogy a pegINF sokkal hatékonyabb a B vírus hepatitis kezelésében is, mint a hagyományos INF, hasonlóan, mint a C vírus hepatitis esetén. A kezelt betegek nagy többsége ázsiai volt, akikben a B és C genotípus dominál. Ebben a két genotípusban még elfogadható a pegINF hatása. Az európai betegekben inkább az A és D genotípus a domináló. A legtöbb tanulmányban az A genotípusban kiválóak az eredmények, de a D genotípusban a leggyengébb. Az összefoglaló alapján is egyértelmű, hogy krónikus B vírus hepatitisben az elsődleges kezelés a pegINF-alfa, melyet HBeAg pozitív esetben legalább hat hónapig kell adni. A lamivudine kombinálása a hosszútávú eredményeken eddig nem javított.

HBeAg negatív krónikus hepatitises betegek kezeléséről ebben az évben újabb tanulmány nem jelent meg, Marcellin és mtsai 2004-ben közölték az első és eddig egyetlen tanulmányt ebben a kérdésben (8). A pegINF alfa-2a ebben a csoportban is hatékony volt, a lamivudine kombináció itt sem javított az eredményeken.

Nucleoside analógok

A krónikus B vírus hepatitis és következményes cirrhosis kezelésének másik gyógyszeres lehetősége a reverz transzkriptáz gátló nucleosid analógok használata. Ezek közül a lamivudine és az adefovir van itthon és Európában regisztrálva, az USA-ban már az entecavir is hivatalosan használható. A többi készítmény egyelőre még csak tanulmányok keretében elérhető. A nucleosid analóg kezeléssel irt összefoglaló szerkesztőségi cikket JL Dienstag a J Hepatologyban (9).

Lamivudine

A lamivudinet már több mint tíz éve használják és nagyon sok adat gyűlt össze vele. Hosszú ideig egyeduralkodó volt, de mostanában már egyre több adat gyűlik az egyéb készítményekkel is. A lamivudine monoterápiás közleményekből néhányat emelnék ki. Moskovitz és mtsai Kanadából azt vizsgálták, hogy a lamivudine kezelés kimenetelét befolyásolja-e a vírus genotípusa (10). Hetvenegy beteg adatait vizsgálták retrospektív analysis során, a betegek több éven keresztül kaptak kezelést. A biokémiai és virológiai eredményességet ill. a rezisztens mutánsok megjelenését a vírus genotípusa nem befolyásolta. A májbetegség súlyossága azonban összefüggésbe hozható volt a genotípussal. B genotípus mellett nem találtak cirrhosist, míg a D genotípusú összes betegükben cirrhosis alakult ki.

Rizzetto és mtsai (11) lamivudine kezelés alatt ismételt májbiopsiát végeztek 48 betegen legalább két éves kezelést követően. Ezenkívül részletes virológiai vizsgálatok is történtek. Azokban a betegekben akiknél YMDD mutáns nem alakult ki, 64%-ban szövettani javulást észleltek, míg a mutáns jelenlétében csak 15%-ban volt javulás és 31%-ban romlást észleltek a kezelés alatt.

Adefovir dipivoxil

Hadziyannis és mtsai (12) naiv HBeAg-negatív krónikus hepatitises betegek 3 éves adefovir monoterápiás kezeléséről közöltek egy nagy tanulmányt. A vizsgálatban 185 beteg vett részt, az első ill. a második évben placebo kontroll csoport is volt. Három éves kezelés után az átlagos HBV DNS szint csökkenés 3.63 log₁₀ copy/ml volt, a betegek 79%-ában volt <1000 copy/ml a HBV DNS szint és az adefovir rezisztencia csak 5.9%-ban jelent meg. Azokban a betegekben, akiknek a kezelést felfüggesztették, gyorsan relapsus jelentkezett.

Adefovir és lamivudine kombináció

Két nucleoside analóg kombinációja már régen felmerült. A koncepció háttérében az a hypothesis áll, hogy ez maximális vírus szuppressziót eredményezhet, és egyben a rezisztencia kialakulását csökkenti. Az elmúlt évtizedben nagyon sok beteget kezeltek lamivudine-nal, és így a lamivudine rezisztens mutáns számos betegben kialakult. Ezekben a betegekben más nucleosid analóggal történő kezelés szükséges. Papatheodoridis és mtsai (13) retrospektív analysis alapján hosszú távú kezelés (átlagosan 3.8 ± 1.4 év) eredményeit ismertetik. 201 HBeAg-negatív krónikus hepatitiszes beteg lamivudine kezelése történt, melyhez 209 INF-alfa kezelésben részesült és 195 nem kezelt beteg adatait dolgozták fel, mint történelmi kontrollt. A fontosabb eseményeket, mint dekompenzáció, májtranszplantáció, vagy halálozás, dolgozták fel. A 201 lamivudinnal kezelt betegek közül, 79 esetben adefovir kezelésre is sor került, mivel virológiai-biokémiai áttörés jelentkezett, vagy nem reagált a beteg. A lamivudine monoterápiára vagy a kombinációra reagáló betegek esemény-nélküli túlélése azonos volt az interferonra reagálókéval és lényegesen jobb volt, mint az interferonra nem reagáló vagy a nem kezelt betegek esetén. Ebben a tanulmányban az adefovir rezisztenciát nem vizsgálták.

Ismert, hogy a naiv krónikus B vírus hepatitiszes betegekben az adefovir kezelés az első két évében alig okoz adefovir rezisztenciát (12). Ugyanakkor Fung és mtsai (14) lamivudine rezisztens betegekben, jelentősebb számban találtak adefovir rezisztens eseteket, ha a kezelés szekvenciális monoterápia volt. Marcellin P és Asselah T (15) szerkesztőségi közleményükben csak felvetik a lamivudine-adefovir kombináció esetleges előnyeit. Ugyanakkor Lampertico és mtsai (16) publikálták az első igazán bizonyító erejű közleményt a lamivudine és adefovir kombinált adagolásáról. HBeAg negatív krónikus B vírus hepatitiszes betegek követtek szorosan a lamivudine kezelés idején. A rezisztens mutáns megjelenését követően adefovir kezelést is kezdtek, és a két szert kombinálva adták tovább. A lamivudine rezisztenciát genotípusos (csak virológiai) és fenotípusos (virológiai és biokémiai) formára csoportosították. A fenotípusos rezisztencia értelemszerűen később alakul ki, azaz hosszabb ideig meglevő rezisztenciát jelent. A genotípusos rezisztencia idején elkezdett adefovir kezelés hatékonysága egyértelműen gyorsabb és jobb volt, mint a fenotípusos rezisztencia esetén. A lamivudine-adefovir kombinációt eddig két éven keresztül adagolták. Egyik csoportban sem alakult eddig ki adefovir rezisztencia. A szerzők határozottan ajánlják, hogy lamivudine rezisztencia kialakulás esetén kizárólag kombinált kezelés történjen. A lamivudine kezelést követő, szekvenciális adefovir monoterápia nem kellően hatékony minden betegben. A kombináció kérdése még nem biztosan lezárt, további tanulmányok még biztosan szükségesek a végleges tisztázáshoz.

Entecavir

Egyelőre csak az USA-ban törzskönyvezett a krónikus B vírus hepatitis kezelésére Baraclude néven. Naiv, nagyszámú betegpopuláción kivitelezett tanulmány még nem jelent meg, csak abstract formájában, ez feltehetően 2006-ban várható. Chang és mtsai (17) közleménye viszont 182 lamivudine kezelésben már részesült és rezisztenssé vált betegben szerzett tapasztalatokról szól. Az entecavir dózisa 1.0 mg, 0.5 mg ill. 0.1 mg/nap volt. A két magasabb dózis egyértelműen hatékonyabb volt, mint a 0.1 mg/nap dózis. Az 1.0 mg/nap dózis mellett 24 hét után a betegek 79%-ában már nem volt a HBV DNS kimutatható. Ezen közlemény alapján a lamivudine rezisztensek reagálnak entecavirra. Ebben a közleményben esetleges entecavir rezisztenciáról nem számolnak be.

Telbivudine

Nagyon előrehaladott állapotban van a készítmény, mely a lamivudine-hoz rendkívül hasonló szerkezetű. Az eddigi adatok alapján jóval hatékonyabb lehet. Lai és mtsai egy IIb fázisú vizsgálatról számolnak be (18). Randomizált kettős vak tanulmány során a 104 beteget 5 különböző karba soroltak. Három monoterápiás kar volt, melyben napi 400 vagy 600 mg telbivudine vagy napi 100 mg lamivudine volt a kezelés. A két kombinált kezelési karban 400 mg vagy 600 mg telbivudine és 100 mg lamivudine volt a kezelés 52 hétig. A kezelés végén a telbivudine monoterápia eredménye szignifikánsban jobb volt ($p < 0.05$), mint a lamivudine monoterápia hatása. Az átlagos HBV DNS

csökkenés (6.01 vs. 4.57 log₁₀ copies/ml), a nem detektálható HBV DNS aránya (61% vs. 32%) és az ALT normalizálódás aránya (86 vs. 63%) volt a két kezelés hatására. A kombinált kezelés eredménye nem volt jobb, mint a telbivudine egyedül.

Az egyéb analógokkal (emtricitabine, clevudine, tenofovir) is gyűlnek az adatok, de még mindegyik korábbi fázisban van az előzőeknél.

Összefoglaló

A krónikus B vírus hepatitises betegek kezelését az immunmoduláns hatással is rendelkező interferonnal, manapság pegINF-nal ajánlott kezdeni, a HBeAg statustól függően 6-12 hónapig. A leggyengébben reagáló D genotípus esetén már egyes szerzők nem javasolják az INF kezelést, de ez még nem eljelen elfogadott. A pegINF-ra nem reagáló vagy utána relabáló esetekben nucleosid analóg kezelés javasolt. Amerikában már lamivudine kezdést már nem javasolnak a magas rezisztencia arány kialakulása miatt. Az adefovirt csak a relative nem magas HBV DNS szinttel járó esetekben ajánlják első szerként. Így az USA-ban az entecavir ajánlott első vonalbeli szerként. Európában egyelőre csak az adefovir jelenti a terápiás alternatívát, ezért itthon még mindig lamivudinnal kezdhető a kezelés. Hat havonta érdemes a HBV DNS szintet és a mutáns kialakulását vizsgálni. Lamivudine rezisztencia kialakulása esetén minél korábban elkezdett adefovir kombinálása látszik a követendőnek, entecavirt erre a célra eddig nem ajánlottak. A nucleosid analógok esetén a kezelés felfüggesztését követően nagy a relapsus ráta, még a kezelés alatt bekövetkezett HBeAg szerokonverzió esetén is. Amennyiben a HBeAg szerkonverzió kialakult, úgy a kezelés felfüggeszthető, de a relapsus irányában mindenképpen szorosan követni kell a beteget. Amennyiben relapszus bekövetkezett, újabb kezelés minél hamarabbi kezdése indokolt. HBeAg negatív esetekben tartós eredmény csak a folyamatos kezeléstől várható.

Az akut C vírus hepatitis

Az utóbbi években számos közlemény jelent meg ebben a témában, mégis sok kérdés megoldatlan. Heterogének az adatok, a beteg populációk és az alkalmazott kezelési sémák eltérőek. A betegség pontos lefolyása, a spontán gyógyulás, az epidemiológiai adatok sem teljesen ismertek.

Mosley és mtsai (19) egy nagyon érdekes és tanulságos epidemiológiai tanulmányról számoltak be. 1974 és 1979 között azoktól a betegektől, akik transzfúziót kaptak az USA-ban a véradás biztonságosságának vizsgálatára vérmintákat gyűjtöttek a transzfúziót követően 6 hónapon keresztül 2-3 hetente. Amennyiben ALT emelkedése történt, úgy még további vizitek és vérvételek is történtek. A mintákat azóta is őrizték, és most az akut hepatitis C vírus fertőzés tanulmányozására, elővették. Több ezer mintából 94 beteget tudtak kiválasztani, akiknél bizonyíthatóan akkor történt a HCV fertőzés. Az első 120 nap alatt átlagosan 10.8 vizit történt. A 94 betegből 91-ben a HCV RNS pozitívvá vált már az első vérmintában, átlagosan a 7. napra. Az ALT szint átlagosan 46 (6-119) nap alatt emelkedett 90 IU/ml fölé. Minél nagyobb volt a beadott vírus mennyiség, melyet a donor mintából határoztak meg, annál rövidebb volt az ALT emelkedéséig eltelt idő. Az 1. genotípus esetén is rövidebb volt a lappangási idő. Az első 120 nap alatt senki sem lett HCV RNS negatív, de a további követési idő alatt átlagosan 9.5 (4.9-36.7) hónap alatt a vizsgáltak 26%-ánál spontán gyógyulás következett be.

Zekry és mtsai (20) az akut C vírus hepatitisről a legfontosabb ismereteket egy szerkesztőségi cikkben foglalták össze. Kiemelték, hogy az eddigi 10 legjelentősebb közleményben milyen nagyságrendben szórnak a spontán gyógyulási adatok (6-52% között), a kezelések általában már csak pegINF-nal történnek, a tartós virológiai remisszió 57-100% között van, de ez nagyban függ a kezelt betegcsoporttól is.

Santantonio és mtsai (21) 28 beteget értékelt akut HCV fertőzéssel. Tizenkét héten belül 16 betegben nem történt spontán gyógyulás és ezek a betegek mind kezelést kaptak. PegINF alfa-2b kezelésben részesültek 6 hónapig, 1.5 µg/kg/hét dózisban. A kezelés befejezését követően 6 ill. 12 hónappal 15

betegben (94%) volt normális ALT és negatív HCV RNS. A szerzők egyik fő következtetése, hogy a fertőzés bekövetkezte után 12 hétig biztonsággal lehet várakozni az esetleges spontán gyógyulásra, ennyi várakozás nem csökkenti a kezelés hatékonyságát.

Broers és mtsai (22) lényegesen kedvezőtlenebb eredményekről számoltak be, szintén akut HCV fertőzöttek kezelése kapcsán. Ennek fő oka az volt, hogy a vizsgált betegek többsége (82%) egy eddig alig vizsgált betegcsoportba, az aktív iv. drog-használók közé tartozott. A bevásztott 27 beteg közül 22-ben nem történt spontán vírus elimináció, így számukra kezelést ajánlottak. Több mint egyharmada a betegeknek nem vállalta a kezelést a mellékhatásoktól való félelmében. Összesen 14 beteg kezdte el a kezelést, ezekből 6 esetben lehetett csak a teljes dózist beadni. Emiatt a tartós virológiai remisszió (SVR) szignifikánsan alacsonyabb volt (57%), mint a korábbi eredmények.

Összefoglaló

A ritkán észlelt akut HCV fertőzés esetén a tünetmentesen zajló formában ritkán vagy egyáltalán nem várható spontán gyógyulás. A sárgasággal járó esetekben valószínűleg nagyobb arányban következik be gyógyulás. A fertőzés észlelésétől általában 12 hét várakozás megengedett. Ha ezalatt nem szűnik meg a májenzim emelkedés és nem tűnik el a HCV RNS a vérből, akkor 6 hónapig pegINF monoterápia javasolt, melytől 80-100%-ban várható gyógyulás.

A krónikus C vírus hepatitis

A jelenleg elfogadott és alkalmazott pegINF ribavirin kombinált kezelés az elmúlt években jelentősen javította a krónikus C vírus hepatitis kezelését, de messze nem oldott meg minden kérdést. Jelentős különbség van a különböző genotípusok kezelési eredményeiben. Az 1. genotípus eredményei még jelentős javításra várnak. Egyre növekszik a korábbi kezelés(ek)re nem reagáló betegek száma, akik további megoldásra várnak.

Romero-Gomez és mtsai (23) az inzulin rezisztencia hatását vizsgálták a kombinált kezelés kimenetelére. A tanulmányban 159 beteget vontak be. A tartós virológiai remisszió (SVR) és az életkor, genotípus, inzulin rezisztencia, body mass index, szövettan stb. összefüggését vizsgálták multivariációs regressziós analysissal. Független tényezőnek bizonyult a genotípus, az inzulin rezisztencia és a fibrosis mértéke. Az 1. genotípusú, inzulin rezisztens betegekben 32.8%, míg inzulin rezisztencia nélkül 60.5% volt az SVR ($p=0.007$). A szövettani egyéb tényezők, mint a gyulladásos aktivitás vagy a steatosis mértéke nem voltak összefüggésbe hozhatók az SVR-rel.

Más szempontból vizsgálták a kezelésre adott választ Chen és mtsai (24). A kanadai munkacsoport a hepatikus gén expressziót vizsgálták percutan májbiopsiás mintákban és 15 nonresponder, 16 responder és 20 normál májból kapott eredményeket vetették össze. Összesen 18 gént azonosítottak, melyek expressziója szignifikánsan különbözött a reagálók és a nonresponderek között ($p<0.005$). A gének közül több INF szenzitív és 2 gén egy új INF-szabályozó csatornához kötött. Számos további megerősítő vizsgálat után 8 génből álló csoportot különítettek el, mely pontosan megjósolta a kezelés kimenetelét, 31 betegből 30 esetben. A vizsgálat az 1. genotípusú betegben alkalmazható.

A tartós virológiai remissziót elérő betegekben sem sikerül azonban az esetek többségében teljesen kiirtani a vírust. Radkowski és mtsai (25) 17 virológiai remisszióban levő betegtől szérum és mononuclearis sejt mintákat gyűjtöttek 2-3 alkalommal, 3-6 havi időközönként, évekkel a kezelés befejezése után. Ezenkívül, 11 betegből a kezelés utáni májbiopsiás minta is rendelkezésre állt. Ezekből a mintákból igen érzékeny rtPCR technikával HCV RNS meghatározást végeztek. A 17 betegből összesen 2 betegben volt minden minta negatív. A betegek többségében kis mennyiségű vírus megmaradhat a májban a macrophagokban vagy a lymphocytaiban. A folyamatos perzisztálás a humoralis és celluláris immunitást is fenntarthatja, de reaktiváció forrása is lehet.

Egyre több közlemény foglalkozik a tartós virológiai remisszió valószínűségének előrejelzésével a kezelés során kapott eredményekből. Ferenci és mtsai (26) 1121 beteg kezelése során kapott adatokat retrospektív módon analizálták. A feldolgozásban a Fried tanulmányban szereplő betegek adatait dolgozták fel. A betegek 48 héten keresztül részesültek pegINF alfa-2a plusz placebo vagy ribavirin (1000/1200 mg/nap), vagy INF alfa-2b 3x3 MU/hét plusz ribavirin kezelésben. Ebben a feldolgozásban nemcsak az eddig alkalmazott 12 hetes un. korai vírus válasz és a tartós remisszió összefüggését vizsgálták, hanem az un. gyors vagy rapid vírus válasz és a tartós remisszió kapcsolatára kerestek választ. Azt találták, hogy azoknál volt a legvalószínűbb a tartós remisszió, akiknél a kezelés megkezdése után 4 héttel már negatív lett a HCV RNS, vagy legalább 2 log₁₀ csökkenés volt észlelhető.

A vírus kinetikai vizsgálatokkal, a kezelésre adott vírus válasz gyorsaságával érezhetően egyre többet foglalkoznak. Ennek alapján az eddigi tulajdonképpen statikus, standard kezelés az individualizált kezelés irányába mozdulhat. Ennek eredményeként a jelenlegi kezelés sokrétűbbé válhat. A jelenlegi kombinált kezelés egyesek számára bizonyára nem elegendő, míg mások esetében túl hosszú. A mostani kezelési elvek csak a genotípus alapján ajánlanak 24 vagy 48 hetes kezelést. A korábbi vírus kinetikai vizsgálatokból ismert, hogy ugyanarra a kezelésre gyorsabban vagy lassabban vagy egyáltalán nem reagálnak a betegek. Ebből a koncepcióból indulva tervezték az első prospektív, nagy beteganyagot bemutató tanulmányt, ahol a standard ill. az individualizált kezelés eredményességét hasonlították össze. Zeuzem és mtsai (27) 273 beteget kezeltek különböző kombinációban, különböző hosszan (24-48-72 hét) individualizált módon, és hasonlították össze a jelenleg ajánlott standard kezelés eredményeivel. A standard ill. az individualizált kezelés globális kimenetel ebben a tanulmányban nem különbözött szignifikánsan, de biztos, hogy ebbe az irányba mennek a kutatások és még sok hasonló tanulmány fog a közeljövőben megjelenni.

Ennek felel meg a következő tanulmány is. Jelenleg a 2. és 3. genotípusú betegek számára 24 hetes pegINF és ribavirin kombinált kezelés ajánlott. Mangia és mtsai (28) azt vizsgálták, hogy vannak-e olyan 2. és 3. genotípusú betegek, akiknek 12 hetes kezelés elég a tartós remisszió eléréséhez? Randomizált módon, a standard csoportban 70 beteget, az individualizált csoportban 213 beteget kezeltek pegINF alfa-2b-vel és ribavirinnel. A standard csoportban a jelenleg elfogadott 24 hetes kezelést kapták a betegek. Az individualizált csoportban a 4. heti HCV RNS eredménye alapján döntöttek a kezelés időtartamáról. Amennyiben negatív volt, akkor 12 hétig, ha a HCV RNS pozitív volt, 24 hétig kezelték a beteget. A 4 hetes kezelés után 64 ill. 62%-ban volt a HCV RNS negatív a standard ill. az individualizált csoportban. A standard csoportban 76%-os, az individualizált csoportban 77% volt a tartós remisszió aránya. A relapsus ráta a 12 hetes kezelés esetén kissé magasabb volt 8.9 vs. 3.6%, de a különbség nem volt szignifikáns. Szerintük, a gyors vírus választ mutató 2. és 3. genotípusú betegekben a mostani kezelés lerövidíthető 12 hétre.

Von Wagner és mtsai (29) szintén ugyanezt a kérdést vizsgálták, csak pegINF alfa 2-a plusz ribavirinnel. Négy hetes kezelést követően a betegek 93%-ában nem volt kimutatható a HCV RNS (<600 IU/ml, Cobas Amplicor). A 4 hetes kezelésnél negatív betegeket 16 vagy 24 hétig kezelték. A rövidebb ill. hosszabb kezelés után 82 ill. 80% tartós remissziót értek el. Eredményeik alapján valószínű, hogy a 2. és 3. genotípusú betegek kezelése megfelelő esetben rövidíthető. Ugyanebben a tanulmányban azt is találták, hogy a 3 genotípusú, de magas vírus számú betegek esetében 24 hetes kezelés során a tartós remisszió lényegesen alacsonyabb. Ezeknek a betegeknek valószínű, hogy a mostanitól hosszabb kezelésre van szüksége.

A 4. genotípusú betegekről eddig nagyobb számú beteganyagon szerzett kezelési tapasztalatokról nem volt beszámoló. Kamal és mtsai (30) 287 beteg kezelési eredményeiről számolnak be. A kezelési idő 24, 36 ill. 48 hét volt, melyet 48 hetes megfigyelési idő követett. Teljes dózisu pegINF alfa-2b-t (1.5 µg/kg) és 1000-1200 mg ribavirint kaptak a betegek. A 24 hetes csoportban 29%, míg a 36 ill. 48 hétig kezeltékben 66 ill. 69% volt a tartós remisszió. Eredményeik alapján a 4. genotípusú betegekben is kellő hatékonyság érhető el, melyet szeretnének tovább javítani.

Az 1. genotípusú betegekben is jelent meg komoly eredményt felmutató közlemény. Zeuzem és mtsai (31) az alacsony vírus titerű betegekben szintén a kezelés rövidítésének lehetőségét vizsgálták. Ebben a közleményben Ibrányi személyében magyar szerző is szerepel. Összesen 235 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 tartós virológiai válasz ugyan 50% volt a teljes csoportban, de a gyors virológiai választ adó, azaz 4 hetes kezelés után HCV RNS negatív betegekben ez 89% volt. Ezek alapján 1. genotípusban, alacsony induló vírus titer esetén, a gyorsan reagálók számára a 24 hetes kezelés elég lehet.

Az eddigiéknél mindenképpen hatékonyabb kezelési protokollra van szükség az 1. genotípusú és magas vírus titerű betegek számára. Lindahl és mtsai (32) az eddig alkalmazott ribavirin dózisinál lényegesen magasabbat adtak betegeknek. PegINF alfa-2a standard dózisa mellé egy farmakokinetikai formula segítségével a vesefunkciókra alapozva kiszámítottak egy kezdő dózist, majd a ribavirin szintet monitorozták, ennek megfelelően a gyógyszer adagját menetközben is módosították. Szükség esetén a betegek erythropoetint ill. transzfúziót is kaptak. A 10 betegben alkalmazott átlagos ribavirin dózis 2540 mg /nap (1600-3600) volt. Egy beteg esett ki 24 hétnél a vírus válasz hiánya miatt, egy másik pedig 39 hetes kezelés után, elsősorban INF mellékhatások miatt. A 48 hetes kezelés és 24 hetes követési idő után 9 betegben volt tartós remisszió (90%).

A tartós remisszió elérésének egyik fő kulcsa a teljes dózisú kezelés az egész év alatt. Elsősorban a haemopoetikus mellékhatások miatt szükséges a dózisredukció. Ennek kivédésére egyre többször ajánlják az erythropoetint. 3 közlemény is foglalkozik ezzel a kérdéssel (33, 34, 35). A ribavirin mellékhatásának kivédésére ma már egyértelműen ajánlott az erythropoetin, a kezelés alatti életminőséget javítja, a beadható ribavirin dózist emeli. Nagy beteganyagot felölelő tanulmány, mely végleges választ ad minden kérdésre, még nem áll rendelkezésre, de az eddigi adatok mindenképpen ebbe az irányba mutatnak.

A haemolytikus anaemia és neutropenia mellett a depressio miatt van szükség jelentős számú dózisredukcióra. Ezt INF hatásnak tartjuk. Schaefer és mtsai (36) ebben a közleményben a citalopram hatékonyságát vizsgálták pszichiátriai, depressziós betegcsoportban, akik HCV fertőzés miatt mindenképpen kezelésre szorultak. A depressio alapvetően kontraindikálja a kezelés elkezdését. A depressziós betegek egy részének a kombinált antivirális kezelés elkezdése előtt már adtak citalopramot, így ebben a csoportban csak 14% gyakorisággal fordult elő depressio. Citalopram kezelés nélkül a depressio lényegesen magasabb, 64% volt az interferonnal kezelt pszichiátriai betegekben. Ez a mellékhatás a pszichiátriai betegségben nem szenvedőkön is kialakult, a saját kontroll csoportjukban ez az arány 55% volt. Ez a tanulmány is aláhúzza a depressio fontosságát és kezelhetőségét az antivirális kezelés során HCV fertőzött betegekben. A megfelelő kezeléssel a betegek jobban tolerálják a kezelést, kevesebb dóziscsökkentésre van szükség.

A gyermekekben eddig nem volt adat a krónikus C vírus hepatitis kezeléséről. Ebben az évben két közlemény került publikálásra. Wirth és mtsai (37) 62 gyermek és serdülő (2-17 év) 1.5 µg/kg peg INF alfa-2b és 15 mg/kg ribavirin kezeléséről számoltak be Németországból. Az 1. genotípusban 48%, a 2. és 3. genotípusban 100% volt a tartós remisszió. A mellékhatások tolerálhatók voltak. A kezelés a felnőttekhez hasonló eredményt adott, a szerzők szükségesnek és kivihetőnek gondolják a gyermekek kezelését is. Nagyobb beteganyagon végzett tanulmányokra azonban még szükség van.

Egy nemzetközi tanulmány is közlésre került a Hepatology egy későbbi számában. González-Peralta és mtsai (38) a hagyományos INF alfa-2b-t használták, hasonló dózisú (15 mg/kg) ribavirinnel. A vizsgálatot 1998 és 2001 között végezték 29 centrumban Európában és Amerikában. Összesen 118 gyermeket (3-16 év) kezeltek. Az 1. genotípusban 36%, a 2. és 3. genotípusban 84% volt a tartós virológiai remisszió. A betegek 7%-ában kellett a kezelést mellékhatások miatt a kezelést felfüggeszteni.

Autoimmun májbetegségek

Olsson és mtsai (39) egy 5-éves multicentrikus randomizált nagy dózisú ursodeoxycholsav (UDCA) kezelésről számoltak be primer sclerotizáló cholangitises betegekben. A PSC-ben nincsen egyértelműen hatékony gyógyszeres kezelés. Ebben a tanulmányban a szokásosnál magasabb dózisú (17-23 mg/kg) UDCA-t (n:110) vagy placebot (n:109) kaptak a betegek 5 éven keresztül. A kombinált végpont a halálozás vagy a máj transzplantáció volt. Az 5 év alatt javulási tendencia megfigyelhető volt a kezelt csoport javára 7.2 vs. 10.9%, de ez statisztikailag nem volt szignifikáns. Három beteg az UDCA és 4 beteg a placebo csoportból halt meg cholangiocellularis carcinomában. A tünetekben és az életminőségben nem volt különbség a kezelt és kezeletlen csoportban. A szokásos 15 mg/kg dózissnál mérsékelten magasabb UDCA nem bizonyult egyértelműen hatékonyabbnak. Most indítanak 28-30 mg/kg dózisú UDCA-val tanulmányt az USA-ban. Feltehetően hosszabb idejű megfigyelés is szükséges ebben a betegcsoportban.

Corpechot és mtsai (40) az eddigi leghosszabb követési periódus tapasztalatairól számolnak be primer biliaris cirrhosisban (PBC). A cikk utolsó szerzője R. Poupon, aki az UDCA kezelés egyik fő úttörője és elkötelezett hívője. Átlagosan 8 évig (1-22) kezeltek 262 beteget 13-15 mg/kg UDCA-val. Tíz évnél 92%, 20 évnél 82% volt az átlagos túlélési idő. Májtranszplantáció (OLTx) nélkül ezek az értékek 84% és 66% voltak. Az I. és II. stádiumban levő betegek túlélése azonosra vált a normál kontroll populációéhoz. Az előrehaladottabb szövettani stádiumokban a halálozás vagy az OLTx szignifikánsan nagyobb arányban vált szükségessé. Véleményük szerint az UDCA szignifikánsan javítja a betegek túlélését különösen a korai szövettani stádiumokban.

Egy finn munkacsoport, Rautiainen és mtsai (41) budesonide és UDCA kombinációval kezelt 3 évig randomizált tanulmány keretében 77 beteget. Budesonid 6 mg/nap és UDCA 15 mg/kg/nap volt a kezelés az A karban, UDCA monoterápia volt a B karban. A kezelés előtt és a végén májbiopsia történt. A kombinált csoportban a PBC stádiuma 22%-ban javult, a B karban a stádium 20%-ban romlott. A fibrosis 25%-ban javult a kombinált csoportban, míg az UDCA monoterápia mellett 70%-os romlást figyeltek meg. A gyulladásos aktivitás mindkét csoportban csökkent, de jobban a kombinált karban. A májenzimek mindkét csoportban javultak. A budesonide UDCA kombináció a PBC I-III. stádiumában egyértelműen kedvező hatású volt. További nagyobb tanulmányok indítását javasolják. A budesonide túlélésre kiváltott hatásáról egyelőre még nincsen adat (42).

A Royal Free Hospitalból szintén hosszú követési periódus után számoltak be Chan és mtsai (43). Most 209 PBC-s beteget követtek átlagosan 6 évig, ebből 69 beteg UDCA-t szedett, 140 pedig nem volt kezelve. A Kaplan-Meier analysis szerint volt különbség a két csoport között a kemény végpontokban (halálozás, OLTx) 22 vs. 31% (p:0.028). De amikor az adatokat Cox regressziós analysissel korrigálták a két csoport közötti indulási különbségek kiküszöbölésére, ill. a Mayo vagy Royal Free modell szerint illesztették a két csoportot, már semmiféle szignifikáns különbség nem volt a két csoport között. Szerintük, bár sokan hisznek benne, a tartós UDCA javítja a bilirubint ill. alkalikus phosphatase eredményt, de egyéb hatása nincsen. Burroughs és mtsai már második alkalommal fejezik ki, hogy nem tartják elegendőnek az UDCA-t PBC-ben.

Feld és mtsai (44) Torontóból egy retrospektív feldolgozást végeztek a tünetekkel és tünetmentesen jelentkező autoimmun hepatitiszes betegeiken. Azt vizsgálták, hogy a tünetmentes betegek prognózisa ill. kimenetele változik-e ha kapnak vagy nem kapnak kezelést. Szükséges-e kezelni ezeket a betegeket? A feldolgozás során értékelték a máj szövettani eredményét, a kezelésre adott választ és a túlélést. 1970 és 2002 között 126 betegben véleményeztek autoimmun hepatitiszt. Ebből 31 (25%) volt tünetmentes, ennek a fele nem kapott kezelést. A 10-éves túlélésük nem különbözött a teljes betegcsoporttól (80.0 vs. 83.3%). A már kezdetben is cirrhotikus betegek túlélése természetesen rosszabb volt 61.9 vs. 94% (p:0.003), függetlenül attól, hogy a tünetes vagy tünetmentes csoportba tartoztak, ill. hogy kaptak-e kezelést vagy nem. A fő konklúziójuk az, hogy a tünetmentes autoimmun hepatitiszes betegek nem igényelnek kezelést és jó a prognózisuk.

Májcirrhosis és szövődményei

A májbetegségek és az alvadási paraméterek kapcsolata jól ismert. A prothrombin idő és egyéb alvadási idők egyértelműen megnyúltak. Szerepük a májbetegség stádiumának megállapításában is jól ismert. Ugyanakkor a véralvadási paraméterek komplex változásának következtében, ezen paraméterek és a klinikai vérzékenység pontos összefüggései nem teljesen tisztázottak. Ezen kérdéskörhöz nagyon jelentős adatokat szolgáltat Tripodi és mtsainak (45) közleménye Milánóból, az egyik legjobb európai haemostasis laboratóriumból.

Különböző súlyosságú májcirrhosisos betegek plazmájában mérték a thrombin generációs teszttel az adott idő alatt megtermelhető thrombin mennyiségét. Nagyon pontos, jól kontrollált metodikával azt találták, hogy a cirrhosisos betegekben kb. ugyanannyi thrombin képződik az alvadási folyamatban, mint a kontrollban. Ezt azzal magyarázzák, hogy a cirrhotikus betegekben a haemostasis, elsősorban az alvadási paraméterek új egyensúlya jön létre, hiszen bizonyos anticoagulánsok szintje is alacsonyabb, mint pl. a protein C, protein S, antithrombin III. A cirrhosisos betegek vérzékenységét is elsősorban a thrombocytopeniával ill. a portalis hypertóniával magyarázzák, azaz haemodinamikai változások következményének tartják. Ebből kiindulva, még azt is feltételezik, hogy a cirrhosisos betegek vérzékenységét nem elsősorban plazmával lehet ill. kell kezelni. A prothrombin idő elsősorban májfunkciós teszt, és nem reprezentálja a valós vérzékenységet cirrhosis esetén. A cikkhez szerkesztősi közlemény is társul, mely több ponton megkérdőjelezi az állításokat (46), de alapvető vitába nem mer szállni az igen kiváló centrumból származó véleménnyel. Mindkét cikk egyik következtetése, hogy további vizsgálatokra van szükség ezen a területen.

A májcirrhosis egyik fő szövődménye a portalis hypertonia. A nem-szelektív bétablokkolók csökkentik a portalis nyomást. Nem ismert azonban, hogy adásukkal megelőzhet-e a nyelőcső varicositas kialakulása? Groszmann és mtsai (47) egy nagy multicentrikus nemzetközi tanulmány keretében erre a kérdésre kerestek választ. Összesen 213 beteget követtek átlagosan 55 hónapig, timololt kapott 108 beteg, placebo 105 beteg. Mindenkinek kialakult cirrhosisa volt és a minimális hepatikus vénás nyomás grádiens (HVPG) 6 Hgmm volt. Évente ismételték a nyomásmérést és az endoscopiát. A két csoport között a varixok megjelenése ill. varixvérzés (39 vs. 40%), az ascites, az encephalopathia, OLTx vagy halálozás arányában nem volt szignifikáns különbség. Kevesebb varix alakult ki azokban a betegekben, akikben az induló HVPG 10 Hgmm alatt volt, ill. akikben egy év alatt a HVPG több mint 10%-kal csökkent. A varixok pedig akkor növekedtek szignifikánsan, ha a HVPG több mint 10%-kal nőtt egy év alatt. A mellékhatások aránya szignifikánsan magasabb volt a timolol csoportban. A legfontosabb következtetésük, hogy a non-szelektív bétablokkolók nem hatékonyak a nem szelektált májcirrhosisos betegcsoportban, és több a mellékhatásuk.

A már kialakult varixokból történő első vérzés, primer prophylaxisa vizsgálatára több tanulmány jelent meg (48, 49), melyekhez szerkesztői kommentárok csatlakoznak (50, 51).

Jutabha és mtsai (48) a propranololt ill. a varix leköttést hasonlították össze. A betegeket 1996 és 2001 között választották be a tanulmányba. A pulzusszám alapján titrálták a propranololt, átlagosan 87 mg volt a napi dózis, a legtöbb 160 mg. A varixlekötést havonta egyszer végezték, amíg a varixok eltűntek. A tanulmányt 62 beteg beválasztását követően leállították, mert a propranolol csoportban jelentősen több volt a vérzés és a halálozás. A szerkesztői kommentár (50) szerint ez elhamarkodott lépés volt, mivel a szerzők alulbecsülték a ligatios csoportban a várható vérzésarányt, és a követési idő sem volt elegendő hosszú. A kommentár szerint a két kezelési mód alapvetően azonos hatékonyságú, a korábbi számos tanulmány is ezt látszik bizonyítani.

Sarin és mtsai (49) a varix leköttés hatékonyságát vizsgálták propranolollal vagy nélküle. Húszer hónapos követési idő alatt a két csoportban 7 vs. 11% volt a vérzési kockázat, mely nem különbözött szignifikánsan. Azaz a leköttés hatékonyságát a bétablokkoló nem javította, ahogy korábban a

sclerotherapia sem javított tovább az eredményeken. A kommentárban (51) a korábbi eredményeket is figyelembe véve a szerzők elsősorban a bétablokkoló kezelést javasolják. A varixlekötés azok számára ajánlott, akik a bétablokkoló kezelést nem tudják megfelelő dózisban szedni a különböző ellenjavallatok miatt. A bétablokkoló kezelés hatékonyságát a mellette végzett HVPG méréssel lehet javítani, de ez invazív volta miatt rutinszerűen nem alkalmazható.

Egy spanyol tanulmányban a varix lekötés hatását vizsgálták nadolol kiegészítéssel vagy nélkül a varixvérzés secunder prophylaxisára. de la Pena és mtsai (52) 80 cirrhotikus beteget randomizáltak akut varix vérzés ellátását követően. Az első vérzéscsillapítás során 5 napig kaptak somatostatint, ill ligatio vagy sclerotherapia történt. Ezt követően csak ligatio vagy ligatio és bétablokkoló kezelés történt. A ligatio 10-12 naponként történt, a varixok eradiciójáig. Ez átlagosan 3.5 ± 1.3 beavatkozást jelentett a két csoportban. Az átlagos követési idő 16 hónap volt. A kombinált csoportban a varixvérzés 14% volt, míg a csak ligatio csoportban 38%. Egy év alatt a varix recidiva valószínűsége a kombinált csoportban 54%, a ligatios csoportban 77% ($p:0.06$). A szerzők a varixvérzés secunder prophylaxisára a béta blokkoló és lokális kezelés kombinációját javasolják.

Boyer és Haskal (53) a transjugularis intraheptikus portosystemas shunt (TIPS) alkalmazásáról írták az AASLD ajánlást, mely a kivitelezésről és az indikációkról szinte minden fontos adatot tartalmaz. Kiemeljük, hogy a TIPS primer kezelésre csak a vérző gyomor vagy ectopias varixok esetén ajánlott. Az egyéb indikációkban csak akkor, ha az egyéb kezelések (farmakológiai, endoscopos kezelés, vízajtók, nagy-volumenű paracentesis) nem járnak eredménnyel. Jó májfunkciók mellett visszatérő varixvérezések esetén kérdéses, hogy a sebészi shunt vagy a TIPS a hatékonyabb. Budd-Chiari syndroma esetén a jó betegválasztás lehet a döntő, a kérdés itt sem eldöntött. Hepatopulmonalis syndroma vagy hepatorenalis syndroma esetén a kedvező hatás nem bizonyított. Csak tanulmány keretében végezhető a beavatkozás.

A TIPS hatékonyságáról refrakter ascitesben két meta-analysis is jelent meg ebben az évben. Alapvetően ugyanazokat a közleményeket választották a vizsgálatok tárgyává, és nem meglepő módon mindkét közleményben hasonló következtetésre jutottak. Ezekhez egy szerkesztőségi közlemény is társult, jelezve a kérdés fontosságát (54, 55, 56).

Albillos és mtsai ill. D'Amico és mtsai is ugyanazt az 5 tanulmányt választották, mutatva, hogy hasonló kritériumrendszert használtak. Mind az 5 randomizált kontrollált tanulmány volt, ahol a TIPS és a nagy-volumenű paracentesis került összehasonlításra. Összesen 330 beteget vizsgáltak ezekben a tanulmányokban. A sikeres TIPS behelyezések aránya 77-100% volt, a portoszisztémás nyomás grádiens 6-14 Hgmm-rel csökkent. A fő következtetés, hogy a TIPS mellett a refrakter ascites jobban kontrollálható, de jelentősen növeli az encephalopathia előfordulását. A teljes halálozást azonban érdemben nem javítja, bár egyes tanulmányokban tendenciaszerűen ez is megfigyelhető volt.

A szerkesztőségi közleményben kiemelik (55), hogy TIPS-re az az ideális beteg, akinek relative megkímélt a máj és vesefunkciója. Refrakter ascites esetén akkor lehet a legtöbb hasznot várni a TIPS beültetésétől, ha az INR <2 , a bilirubin $<54 \mu\text{mol/l}$ és a creatinin szint $<200 \mu\text{mol/l}$. TIPS után jelentkező encephalopathia esetén lactoluse, metronidazol, rifaximin vagy neomycin adható. Nem világos, hogy van-e olyan optimális portalis decompressio, amikor az ascites megoldódik és az encephalopathia rizikója minimális. A HVPG nem korrelál az ascites javulásával. Szintén nem ismert, hogy Na-restrikció kell-e a sikeres TIPS után.

Bavenoban a IV. Konszenzus Konferencia zajlott le, mely a portalis hypertonia diagnózisával és kezelésével foglalkozott. Ennek az összefoglalása jelent meg a J Hepatologyban (57).

Az előrehaladott cirrhosis nagyon súlyos szövődménye a spontán bakteriális peritonitis (SBP) és a hepatorenalis syndroma (HRS). Ennek vizsgálatában igen jelentős eredményeket értek el a

barcelonai munkacsoport tagjai. Terra és mtsai (58) a veseelégtelenség gyakoriságát vizsgálták sepsisben. Erről viszonylag kevés adat áll rendelkezésre. Sokkal több van a SBP jelenlétében. Ebben a tanulmányban viszont az összes SBP beteget kizárták, egyéb okból kialakult septikus kórképek és a veseelégtelenség összefüggését vizsgálták. Összesen 106 beteg került a tanulmányba 1.5 év alatt, a kontroll csoportba sepsis nélküli cirrhotikus betegek kerültek. Veseelégtelenség 27%-ban alakult ki a septikus csoportban és 8%-ban a kontrollban. A veseelégtelenséget a glomerularis filtratio jelentős csökkenése jellemezte, a tubuláris funkciók megmaradtak (alacsony Na a vizletben, normál β 2-mikroglobulin kiválasztás). Alacsony volt az arteriás vérnyomás és magas a renin-angiotensin rendszer aktivitása. Ezek jelentős renalis vasokonstrikciónak utalnak. A betegek 76%-ában a folyamat reverzibilis volt, azokban a betegekben nem volt reverzibilis a veseelégtelenség, ahol a sepsist nem lehetett uralni. A prognózis szempontjából a MELD score volt az egyetlen megfelelő prediktív faktor.

Az infectio mellett a másik jelentős szövődmény a cirrhotikus betegekben, ami veseelégtelenséghez vezet, az ascites. Ruiz-del-Arbol és mtsai (59) a keringési tényezőket vizsgálták cirrhosisban a hepatorenalis syndroma (HRS) megjelenése előtt és után. Szisztémás és hepatis haemodinamikát és az endogen vasoaktív szisztéma aktivitását mérték 66 cirrhotikus betegben, akikben feszülő ascitest észleltek. Az arteriás középnyomás, a cardialis output, a HVPG, a plazma renin aktivitás és a noradrenalin koncentráció szignifikánsan alacsonyabb azokban, akikben később nem alakult ki HRS. A plazma renin aktivitás és a cardialis output voltak a független prediktív tényezői a HRS-nak. Arra következtetnek, hogy a HRS a csökkent cardialis output következménye, melyhez súlyos arterias vasodilatatio társul. Az igen részletes adathalmaz ellenére is a HRS kialakulásának még nagyon sok tényezője nem ismert.

Nem-alkoholos zsírmáj

Adams és mtsai (60) az utóbbi évek egyik legjelentősebb epidemiológiai vizsgálatát közlik. Minnesota állam egyik megyéjében a Rochester Epidemiológiai Project keretében 1980-2000 között a lakók 87%-a egy évben legalább egyszer megfordult orvosi vizsgálaton. A vizsgált periódusban keresték a nem-alkoholos zsírmáj (NAFLD) diagnózisát. Mivel érdemben mindenki szerepelt az eü. rendszerben, a morbiditási és mortalitási adatok jól összevethetők voltak a normál populáció adataival. Összesen 420 beteget találtak, az átlagos követési idő 7.6 év volt. Az összes mortalitás ebben a csoportban 12.6% volt, mely a vártnál jóval magasabb. Ebben a csoportban a májbetegség a harmadik vezető halálok volt, míg az átlagos populációban csak a 13. A magasabb mortalitás összefüggött az életkorral, a magasabb éhgyomri vércukorral és a cirrhosis jelenlétével. A cikkhez csatlakozó szerkesztőségi közleményben (61) azt emelik ki, hogy a betegség lefolyása, ha még nincsen cirrhosis igen enyhe. Ebben az esetben 15-20 év alatt a cirrhosis kifejlődésének az esélye csak 1-2%. Ha a betegben már NASH és fibrosis észlelhető, akkor a cirrhosis esélye 10-12% is lehet 8 év után. Ha a cirrhosis kialakult, akkor már egyéb szövődmények is várhatók.

A nem-alkoholos zsírmáj és a következményes NASH kezelése nem megoldott. Számos gyógyszert próbáltak ki. Ezek között szerepelnek az inzulin rezisztenciát csökkentő glitazone készítmények is. Ezek a peroxisomális proliferator-activated receptor- γ (PPAR) agonista csoportba tartoznak. Ebből a csoportból a troglitazonet májkárosítás miatt visszavonták. Emiatt jelentős a következő tanulmány, ahol 210 cukorbeteg kezeltek, akiknek volt májenzim emelkedésük és NASH volt véleményezhető, míg a kontroll csoportban 628 cukorbeteg volt normális májfunkciókkal. Chalassan és mtsai (62) azt találták, hogy a gyógyszer nem okoz fokozott májtoxicitást az emelkedett májenzimű csoportban. A két csoportban hasonló arányban fordult elő májenzim emelkedés és hasonló arányban került a készítmény felfüggesztésre. A biztonsági paraméterek megfelelőek voltak. Az induláskor észlelt magas májenzimek a betegek 61%-ában normalizálódtak, ami alátámasztja, hogy ebben a betegcsoportban ez a típusú készítmény is használható.

Irodalomjegyzék

1. MARCELLIN P, ASSELAH T, BOYER N: *Treatment of chronic hepatitis B. J Viral Hepat* 2005, 12: 333-345.
2. JANSSEN HL, VAN ZONNEVELD M, SENTURK S, ZEUZEM S, AKARCA US, CAKALOGLU Y ET AL: *Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. Lancet*, 2005, 365:123-129.
3. LAU GKK, PIRATVISUTH T, LUO KX, MARCELLIN P, THONGSAWAT S, COOKSLEY G ET AL: *Peginterferon alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. N Eng J Med* 2005, 352:2682-95.
4. ERHARDT A, BLONDIN D, HAUCK K, SAGIR A, KOHNLE T, HEINTGES T, HAUSSINGER D: *Response to interferon alfa is hepatitis B virus genotype dependent: genotype A is more sensitive to interferon than genotype D. Gut*, 2005, 54:1009-13.
5. CHAN HL, LEUNG NW, HUI AY, WONG VW, LIEW CT, CHIM AM ET AL: *A randomized, controlled trial of combination therapy for chronic hepatitis B: comparing pegylated interferon-alpha2b and lamivudine with lamivudine alone. Ann Intern Med*, 2005, 142:240-50.
6. CHAN HL, HUI AY, WONG VW, CHIM AM, WONG M, SUNG JJ: *Long-term follow-up of peginteron and lamivudine combination treatment in HBeAg-positive chronic hepatitis B. Hepatology*, 2005, 41:1357-64.
7. HUI AZ, CHAN HL, CHEUNG AZ, COOKSLEY G, SUNG JJ. *Systematic review: treatment of chronic hepatitis B virus infection by pegylated interferon. Aliment Pharmacol Ther.* 2005, 22:519-28.
8. Marcellin P, Lau GKK, Bonino F et al: *Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. N Eng J Med.* 2004, 351:1206-17.
9. DIENSTAG JL. *The value and limitations of long-term nucleoside antiviral therapy in chronic hepatitis B. J Hepatol.* 2005, 42:158-162.
10. MOSKOVITZ DN, OSIOWY C, GILES E, TOMLINSON G, HEATHCOTE EJ. *Response to long-term lamivudine (up to 5 years) in patients with severe chronic hepatitis B, role of genotype and drug resistance. J Viral Hepat.* 2005, 12: 398-404.
11. RIZZETTO M, TASSOPOULOS NC, GOLDIN RD, ESTEBAN R, SANTANTONIO T, HEATHCOTE J ET AL. *Extended lamivudine treatment in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. J Hepatol.* 2005, 42: 173-179.
12. HADZIYANNIS S, TASSOPOULOS N, HEATHCOTE J, CHANG TT, KITIS G, RIZZETTO M ET AL. *Long-term therapy with adefovir dipivoxil (ADV) for HBeAg-negative chronic hepatitis B. N Eng J Med*, 2005, 352: 2673-2681.
13. PAPATHEODORIDIS GV, DIMOU E, DIMAKOPOULOS K, MANOLAKOPOULOS S, RAPT I, KITIS G ET AL: *Outcome of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B on long-term nucleos(t)ide analog therapy starting with lamivudine. Hepatology* 2005, 42:121-129.
14. FUNG SK, ANDREONE P, HAN SH, REDDY KR, REGEV A, KEEFFE E ET AL. *Adefovir-resistant hepatitis B can be associated with viral rebound and hepatic decompensation. J Hepatol.* 2005, 43: 937-43.
15. MARCELLIN P, ASSELAH T. *Resistance to adefovir: A new challenge in the treatment of chronic hepatitis B. J Hepatol.* 2005, 43: 920-23.
16. LAMPERTICO P, VIGANO M, MANENTI E, IAVARONE M, LUNGI G, COLOMBO M. *Adefovir rapidly suppresses hepatitis B in HBeAg-negative patients developing genotypic resistance to lamivudine. Hepatology* 2005, 42:1414-19.
17. CHANG T, GISH RG, HADZIYANNIS S, CIANCARA J, RIZZETTO M, SCHIFF ER ET AL. *A dose-ranging study of the efficacy and tolerability of entecavir in lamivudine-refractory chronic hepatitis B patients, Gastroenterology* 2005, 129:1198-1209.
18. LAI CH, LEUNG N, TEO E, TONG M, WONG F, HANN H ET AL. *A 1-year trial of telbivudine, lamivudine and the combination in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. Gastroenterology* 2005, 129:528-536.

19. MOSLEY JW, OPERSKALSKI EA, TOBLER LH, ANDREWS WW, PHELPS B, DOCKTER J ET AL. *Viral and host factors in early hepatitis C virus infection*. Hepatology 2005, 42: 86-92.
20. ZEKRY A, PATEL K, MCHUTCHISON JG. *Treatment of acute hepatitis C infection: more pieces of the puzzle?* J Hepatol. 2005, 42:293-296.
21. SANTANTONIO T, FASANO M, SINISI E, GUASTADISEGNI A, CASALINO C, MAZZOLA M ET AL. *Efficacy of a 24-week course of PEG-interferon α -2b monotherapy in patients with acute hepatitis C after failure of spontaneous clearance*. J Hepatol. 2005, 42:329-33.
22. BROERS B, HELBLING B, FRANCOIS A, SCHMID P, CHUARD C, HADENGUE A ET AL. *Barriers to interferon α therapy are high in intravenous drug users than in other patients with acute hepatitis C*. J Hepatol. 2005, 42:323-328.
23. ROMERO-GOMEZ M, DEL MAR VILORIA M, ANDRADE RJ, SALMERON J, DIAGO M, FERNANDEZ-RODRIGUEZ CM ET AL. *Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients*. Gastroenterology. 2005, 128: 636-41.
24. CHEN L, BOROZAN I, FELD J, SUN J, TANNIS LL, COLTESCU C, HEATHCOTE J ET AL. *Hepatic gene expression discriminates responders and nonresponders in treatment of chronic hepatitis C viral infection*. Gastroenterology 2005, 128:1437-44.
25. RADKOWSKI M, GALLEGOS-OROZCO JF, JABLONSKA J, COLBY TV, WALEWSKA-ZIELECKA B, KUBICKA J ET AL. *Persistence of hepatitis C virus in patients successfully treated for chronic hepatitis C*. Hepatology 2005, 41:106-114.
26. FERENCI P, FRIED M, SHIFFMAN M, SMITH C, MARINOS G, GONCALES F ET AL: *Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40 KD)/ribavirin*. J Hepatol. 2005, 43:425-33.
27. ZEUZEM S, PAWLITSKY J, LUKASIEWICZ E, VON WAGNER M, GOULIS I, LURIE Y, ET AL. *International, multicenter, randomized, controlled study comparing dynamically individualized versus standard treatment in patients with chronic hepatitis C*. J Hepatol. 2005, 43: 250-57.
28. MANGIA A, SANTORO R, MINERVA N, RICCI GL, CARRETTA V, PERSICO M ET AL: *Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotypes 2 or 3*. N Eng J Med. 2005, 352:2609-17.
29. VON WAGNER M, HUBER M, BERG T, HINRICHSEN H, RASENACK J, HEINTGES T ET AL. *Peginterferon- α -2a (40KD) and ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C*. Gastroenterology 2005, 129:522-527.
30. KAMAL SM, EL TAWIL AA, NAKANO T, HE Q, RASENACK J, HAKAM SA ET AL. *Peginterferon alfa-2b and ribavirin therapy in chronic hepatitis C genotype 4: impact of treatment duration and viral kinetics on sustained virological response*. Gut 2005, 54: 858-66.
31. ZEUZEM S, BUTI M, FERENCI P, SPERL J, HORMANS Y, CIANCARA J, IBRANYI E ET AL. *Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with geotype 1 and low pretreatment viremia*. J Hepatol. 2006, 44:97-103.
32. LINDAHL K, STAHL L, BRUCHFELD A, SCHVARCZ R. *High-dose ribavirin in combination with standard dose peginterferon for treatment of patients with chronic hepatitis C*. Hepatology 2005, 41: 275-9.
33. LEBRAY P, NALPAS B, VALLET-PICHARD A, BROISSAND C, SOBESKY R, SERPAGGI J ET AL. *The impact of haematopoietic growth factors on the management and efficacy of antiviral treatment in patients with hepatitis C virus*. Antivir Ther. 2005, 10: 769-76.
34. RIVKIN AM, CHAWLA S. *Epoetin alfa for the treatment of combination therapy-induced hemolytic anemia in patients infected with hepatitis C virus*. Pharmacotherapy 2005, 25: 862-75.
35. CURRY MP, AFDAHL NH. *Use of growth factors with antiviral therapy for chronic hepatitis C*. Clin Liver Dis. 2005, 9: 439-51.
36. SCHAEFER M, SCHWAIGER M, GARKISCH AS, PICH M, HINZPETER A, UEBELHACK R ET AL. *Prevention of interferon-alpha associated depression in psychiatric risk patients with chronic hepatitis C*. J Hepatol. 2005, 42:793-8.
37. WIRTH S, PIEPER-BOUSTANI H, LANG T, BALLAUFF A, KULLMER U, GERNER P ET AL. *Peginterferon alfa-2b plus ribavirin treatment in children and adolescents with chronic hepatitis C*. Hepatology 2005, 41:1013-8.

38. GONZÁLEZ-PERALTA RP, KELLY DA, HABER B, MOLLESTON J, MURRAY KF, JONAS MM ET AL. *Interferon alfa-2b in combination with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in children: efficacy, safety and pharmacokinetics*. Hepatology 2005, 42:1010-18.
39. OLSSON R, BOBERG KM, SCHAFFALITSKY DE MUCKADELL O, LIDGREN S, HULTCRANTZ R, FOLVIK G ET AL. *High-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: a 5-year multicenter, randomized, controlled study*. Gastroenterology 2005, 129: 1464-72.
40. CORPECHOT C, CARRAT F, BAHR A, CHRETIEN Y, POUPON R, POUPON R. *The effect of ursodeoxycholic acid therapy on the natural course of primary biliary cirrhosis*. Gastroenterology 2005, 128: 297-303.
41. RAUTIAINEN H, KARKKAINEN P, KARVONEN AL, NURMI H, PIKKARAINEN P, NUUTINEN H ET AL. *Budesonide combined with UDCA to improve histology in primary biliary cirrhosis: a three-year randomized trial*. Hepatology 2005, 41: 742-52.
42. BLENDIS L. *Steroids in the management of PBC: why do we need them?* Gastroenterology 2005, 129:1350-52.
43. CHAN CW, GUNSAR F, FEUDJO M, RIGAMONTI C, VLACHOGIANNAKOS J, CARPENTERJR, BURROUGHS AK. *Long-term ursodeoxycholic acid therapy for primary biliary cirrhosis: a follow-up to 12 years*. Aliment Pharmacol Ther. 2005, 21: 217-26.
44. FELD JJ, DINH H, ARENOVICH T, MARCUS VA, WANLESS IR, HEATHCOTE EJ. *Autoimmune hepatitis: effect of symptoms and cirrhosis on natural history and outcome*. Hepatology 2005, 42: 53-62.
45. TRIPODI A, SALERNO F, CHANTARANGKUL V, CLERICI M, CAZZANIGA M, PRIMIGNANI M, MANNUCCI PM. *Evidence of normal thrombin generation in cirrhosis despite abnormal conventional coagulation tests*. Hepatology 2005, 41:553-8.
46. BOSCH J, REVERTER JC. *The coagulopathy of cirrhosis: myth or reality?* Hepatology 2005, 41: 434-5.
47. GROSZMANN RJ, GARCIA-TSAO G, BOSCH J, GRACE ND, BURROUGHS AK, PLANAS R, ET AL. *Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis*. N Eng J Med. 2005, 353: 2254-61.
48. JUTABHA R, JENSEN DM, MARTIN P, SAVIDES T, HAN S, GORNBEIN J. *Randomized study comparing banding and propranolol to prevent initial variceal hemorrhage in cirrhotics with high-risk esophageal varices*. Gastroenterology 2005, 128: 870-81.
49. SARIN SK, WADHAVAN M, AGARWAL SR. *Endoscopic variceal ligation plus propranolol versus endoscopic variceal ligation alone in primary prophylaxis of variceal bleeding*. Am J Gastroenterol. 2005, 100: 797-804.
50. BOYER T. *Primary prophylaxis for variceal bleeding: Are we there yet?* Gastroenterology 2005, 128: 1120-22.
51. CHALASSANI N, BOYER T. *Primary prophylaxis against variceal bleeding: beta-blockers, endoscopic ligation, or both?* Am J Gastroenterol. 2005, 100: 805-7.
52. DE LA PENA J, BRULLET E, SANCHEZ-HERNANDEZ E, RIVERO M, VERGARA M, MARTIN-LORENTE JL. *Variceal ligation plus nadolol compared with ligation for prophylaxis of variceal rebleeding: a multicentric trial*. Hepatology 2005, 41: 572-8.
53. BOYER TD, HASKAL ZJ. *The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of portal hypertension. AASLD practice guideline*. Hepatology 2005, 41: 386-400.
54. ALBILLOS A, BANARES R, GONZÁLEZ M, CATALINA M, MOLINERO L. *A meta-analysis of transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus paracentesis for refractory ascites*. J Hepatol. 2005, 43:990-996.
55. SANYAL AJ. *Pros and cons of TIPS for refractory ascites*. J Hepatol. 2005, 43:924-5.
56. D'AMICO G, LUCA A, MORABITO A, MIRAGLIA R, D'AMICO M. *Uncovered transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a meta-analysis*. Gastroenterology 2005, 129:1282-93.
57. FRANCHIS R. *Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension*. J Hepatol. 2005, 43: 167-76.

58. TERRA C, GUEVARA M, TORRE A, GILABERT R, FERNÁNDEZ J, MARTIN-LLAHÍ M ET AL. *Renal failure in patients with cirrhosis and sepsis unrelated to spontaneous bacterial peritonitis: value of MELD score*. Gastroenterology 2005, 129: 1944-53.
59. RUIZ-DEL-ARBOL L, MONESCILLO A, AROCENA C, VALER P, GINES P, MOREIRA V ET AL. *Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis*. Hepatology 2005, 42: 439-47.
60. ADAMS LA, LYMP JF, ST. SAUVER J, SANDERSON SO, LINDOR KD, FELDSTEIN A, ANGULO P. *The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study*. Gastroenterology 2005, 129: 113-21.
61. DAY CP. *Natural history of NAFLD: remarkably benign in the absence of cirrhosis*. Gastroenterology 2005, 129: 375-77.
62. CHALASSANI N, TEAL E, HALL SD. *Effect of rosiglitazone on serum liver biochemistries in diabetic patients with normal and elevated baseline liver enzymes*. Am J Gastroenterol. 2005, 100:1317-21.