

Autoimmun hepatitis

A nehezen kezelhető beteg

Kezelés nélkül az autoimmun hepatitis (AIH) progresszív lefolyású betegség, mely májcirrózis kialakulásához és a beteg halálához vezet. Megfelelő immunosuppresszív kezelés mellett, amennyiben sikerül teljes biokémiai remissziót elérni, a progresszió megállítható, és a májfibrózis akár jelentős regressziót is mutathat, a beteg hosszú távú életkilátásai pedig kitűnőek.

Az AIH-betegek jelentős része jól reagál a standard immunosuppresszív kezelésre (elsővonalbeli kezelés), melynek során a szteroidokat alkalmazzuk a remisszió indukciójára, míg az azathioprint a remisszió fenntartására. Az optimális dózisok tekintetében azonban továbbra is vannak vitatott pontok. A standard immunosuppresszív kezeléssel a teljes biokémiai remisszió általában 6 (de legalábbis 12) hónap alatt érhető el. A betegek 10–20%-a esetén azonban a kezelés változtatása szükséges, mert az elsővonalbeli kezelésre adott terápiás válasz elégtelen vagy intolerancia, azaz mellékhatások alakulnak ki. A másodikvonalbeli kezelés, az azathioprin (AZA) dózisének optimalizálása a metabolizmus mérés alapján, illetőleg a mikofenolat-mofetilre (MMF) történő váltás intolerancia esetén, viszonylag jól meghatározottak. A harmadvonalbeli kezelésre vonatkozó iránymutatások azonban kevésbé standardizáltak, és jelentős különbségek észlelhetők a klinikai gyakorlatban. A nehezen kezelhető AIH-beteg esetén mindenképpen a korai kapcsolatfelvétel és szakmai konzultáció javasolt szakértői központtal. A Ritka Májbetegségek Eu-

rópai Referenciahálózatának (ERN RARE-LIVER) keretein belül nemzetközi szakértői panel bevonására is sor kerülhet távkonzultációs rendszer (CPMS) használatával.

Az AIH-betegek jelentős része életre szóló immunosuppresszív kezelést igényel. A korai diagnózis és a hatékony kezelés esetén a betegek életkilátásai gyakorlatilag nem romlanak, és a májfibrózis regressziója is bekövetkezhet. Megfelelő kezelés nélkül ugyanakkor a betegség progresszív, májcirrózis kialakulásához vezet, mely végül is dekompenzált májsugort és végstádiumú májbetegséget (ESLD, end-stage liver disease) eredményez, és májátültetést tesz szükségessé.

ELSŐVONALBELI KEZELÉS

Az autoimmun hepatitis elsővonalbeli kezelésében a szteroidokat alkalmazzuk remisszióindukcióra (0,5–1 mg/ttkg/nap prednisolon), míg az azathioprint (AZA) a remisszió fenntartására (1–2 mg/ttkg/nap). A standard immunosuppresszív kezelésre a betegek 75–80%-a általában 6 (de legalábbis 12) hónap alatt jól reagál, májcirrózis esetén ez az arány alacsonyabb (60–70%). Az optimális

dózisok és a kezelési séma tekintetében azonban továbbra is vannak kérdéses pontok.

Az Európai Májkutató Társaság Klinikai Gyakorlati Útmutatója (EASL CPG) által meghatározott elvek mellett a gyakorlatban lényegében a kezelőorvosra van bízva az adott dózistartományon belül a pontos kezdő prednisolondózis megválasztása, mint ahogyan az is, meddig kellene pontosan az AZA dózist emelni. Továbbá az is, hogy a magas AZA-dózissal teljes szteroidmentességre célszerű-e törekedni, vagy inkább a kombinált terápia a jó választás: alacsonyabb AZA- és szteroiddózis, ami az AZA vonatkozásában 1 mg/ttkg/nap, míg a szteroid vonatkozásában 5–10 mg/nap dózist jelent. Individuális döntés szükséges, melyben a beteg esetleges kockázati tényezőit is figyelembe kell venni. Egy nemrégiben megjelent holland tanulmány alapján a kezdeti szteroiddózis nem annyira meghatározó a betegség kimenetele szempontjából, mint azt korábban gondoltuk. Az alacsony (0,5 mg/ttkg/nap) és a magas (1 mg/ttkg/nap) kezdeti dózisú prednisolonsorozatban nem volt különbség a transzaminázok normalizálódásának arányában 6 hónapnál, ugyanakkor ritkább volt a mellékhatások kialakulása. A betegek jelentős részében a 0,5 mg/ttkg/nap dózis nagy valószínűség szerint elegendő a remisszió indukciójára. A szteroidot fokozatosan, 2–3 hónap alatt kell leépíteni. Az AZA fenntartó kezelést pedig általában a szteroidkezelés megkezdését köve-

tően 2 héten belül érdemes elkezdni. Fontos azonban, hogy AZA csak abban az esetben indítható, ha a szérumszintje nem haladja meg a 100 µmol/l-t.

A budesonid (3×3 mg/nap) a prednisolonkezelés alternatívája lehet a remisszió indukciójában nem cirrótisos AIH-betegekben. A legnagyobb esetszámú klinikai tanulmány, amellyel a kérdéssel foglalkozott, bizonyította, hogy a budesoniddal a klinikai remisszió elérhető, a szteroid okozta mellékhatások előfordulása pedig ritkább. Magyarországon a budesonid csak gyulladásos bélbetegségben érhető el 90%-os támogatással, AIH esetén nem.

Autoimmun hepatitisben általában életreszólóan kell alkalmazni az immunosuppresszív kezelést. Annak felfüggesztését követően az esetek jelentős részében relapsusra lehet számítani. Az immunosuppresszív kezelés felfüggesztését csak abban az esetben érdemes megkísérelni, ha a beteg legalább 2 éve stabilan teljes remisszióban van alacsony dózisú immunosuppresszív kezelés mellett. Az immunosuppresszív kezelés megvonását azonban egyáltalán nem javasolják AIH 2. típusa esetén, és akkor sem, ha a betegség gyermekkorban kezdődött.

ELSŐVONALBELI KEZELÉSRE ADOTT VÁLASZ – DEFINÍCIÓ

A kezelés megkezdését követően a terápiás válasz hatékonyságának időbeni lemérésére vonatkozóan nincs

egyértelmű álláspont, általában 6–12 hónapban határozzák meg. Az ERN RARE LIVER 6 hónapra teszi azt az időtartamot, amelyen belül várható a teljes biokémiai remisszió elérése. Ez azonban individuálisan kezelendő a betegsúlyosság, illetőleg a társbetegségek tükrében. A hisztológiai remisszió eléréséhez ugyanakkor mindenképpen hosszabb idő szükséges, ezt 12 hónapnál hamarabb semmiképpen nem javasolják értékelni. Szükség pedig akkor lehet rá, ha a biokémiai válasz alapján a terápiás válasz hatékonysága nem dönthető el biztonságosan. Mint pl. a transzaminázok vagy az IgG határértékek vannak, vagy az értékek egymásnak ellentmondóak.

A kezelés célja minden esetben a teljes remisszió elérése és hosszú távú fenntartása, mert csak ebben az esetben várható a kedvező betegségfolyás.

TELJES REMISSZIÓ

Teljes remisszióról mind szövettani, mind pedig biokémiai értelemben beszélhetünk. A biokémiai remisszió definíciója a normál transzaminázok és az IgG-értékek együttes jelenléte. A szövettani remisszió pedig a <3/18 hisztológiai aktivitási index (HAI) érték, ugyanis ez az, amely mellett nem észleltek betegségprogressziót. Egyelőre arra vonatkozóan nincs bizonyíték, hogy a májbiopsziában szövettanilag bizonyított remisszió vagy csak minimális megmaradó gyulladásos aktivitás (<3/18) jelenléte megbízhatóbb lenne a betegségfolyás előrejelzésében, mint a biokémiai remisszió.

ELÉGTLEN VÁLASZ

Elégtelen terápiás válaszról beszélünk, ha szövettanban a HAI >3/18 és/vagy a transzaminázok (GOT, glutamát-oxalacetát-transzamináz és GPT, glutamát-piruvát-transzamináz) >2 ULN (upper limit of normal) 6–12 hónapos kezeléssel és megfelelő adherenciával.

INTOLERANCIA

A kezeléssel kapcsolatos intolerancia elsősorban az AZA vagy a 6-merkaptopurin (6-MP) esetén jelentkezhet, idioszinkráziás reakció a betegek 2–5%-ában jelentkezik és általában <2 hét a terápia megkezdését követően. Ezek az alábbiak lehetnek: 1) akut gastroenteritisnek megfelelő tünetegyüttes (hányinger, általános gyengeség, hasi fájdalom és/vagy láz, hányás, hasmenés, ízületi, ill. izomfájdalmak), melyek 2–3 nap alatt rendeződnek a gyógyszer kihagyását köve-

1. táblázat. Az autoimmun hepatitis harmadvonalbeli kezelésében alkalmazható gyógyszerek, azok dózisa és az alkalmazás időtartama

Kezelés	Felnőtt dózis	Megjegyzések
Tacrolimus	Napi 2×0,1 mg/kg vagy a tacrolimus elnyújtott hatóanyag-leadású formulája alacsonyabb dózisban Gyógyszer szérumszint <8 ng/ml	A legtöbbet tanulmányozott alternatíva Retrospektív és prospektív vizsgálatok változó és általában alacsonyabb dózisokat alkalmaztak (pl.: napi 0,5–6 mg vagy napi 2×2–3 mg). Több vizsgálat jelentős, de elégtelen hatásról számolt be (teljes remissziót nem sikerült elérni). Ezért a szakértői vélemény szerint javasolják a dózis standardizálását az ebben a táblázatban megadott magasabb szérumszintre, és a remisszió elérése után a trough szintek csökkentését A vesefunkció (eGRF) követése a kezelés előtt és közben is ajánlott, amennyiben a vesefunkció >25%-kal csökken, dóziscsökkentés javasolt
Cyclosporin	Napi 2×2 mg/kg Gyógyszer szérumszint <120 ng/ml	A 2–5 mg/kg/nap dózisokat egy alacsony esetszámú, nyílt klinikai vizsgálatban tanulmányozták. A nem transzplantációs indikációkban (pl. nephroticus szindróma) történő alkalmazásban gyakran ajánlott a napi 2×2,5 mg/kg adagolás, majd a gyógyszer trough szint fokozatos csökkentése a remisszió elérését követően A vesefunkció (eGRF) követése a kezelés előtt és közben is ajánlott, amennyiben a vesefunkció >25%-kal csökken, dóziscsökkentés javasolt
Infliximab	5 mg/kg/nap a 0., a 2., 6. héten, majd ezt követően 4–8 hetente	Az ajánlott adagolás megfelel az egyéb indikációkra (mint pl.: gyulladásos bélbetegségre, ankilizáló arthritésre) vonatkozó standard ajánlásoknak. Az AIH fenntartó terápiája a tapasztalatok szerint 4 hetes intervallumot igényel, ellentétben az IBD-s betegek többségével
Rituximab	1000 mg a 0. és a 2. héten Ha a transzaminázszintek emelkednek, meg kell ismétetni (pl.: 6–12 hónap után)	Ajánlott a CD20+ B-sejtek ellenőrzése. Szükség lehet immunoglobulin-pótlásra
Methotrexat	Heti 7,5–15 mg	Esetsorozatokra korlátozó adatok. Egyes esettanulmányok összefüggést vélnek az autoimmun hepatitis kialakulása és az egyéb indikációkban alkalmazott methotrexatkezelés között
Cyclophosphamid	1–1,5 mg/kg/nap vagy 4 hetente pulzusterápia 1 g iv.	Esetsorozatokra korlátozó adatok
Everolimus	0,75–1,5 mg/nap Gyógyszer szérumszint 3–6 ng/ml	Esetsorozatokra korlátozó adatok

eGRF, estimated glomerular filtration rate (becsült glomeruláris filtrációs ráta); IBD, inflammatory bowel disease (gyulladásos bélbetegség)

> Folytatás a 22. oldalról

tően, és ismételt gyógyszer-expozíciót követően rapidan újra jelentkeznek; 2) csontvelő-depresszió (neutrophil granulocita szám <4000/μl, mely jelentős is lehet <1000/μl) (Megj.: el kell különíteni a hiperszplénia miatt kialakuló citopéniától); 3) hepatotoxicitás (emelkedett transzaminázok) (Megj.: elkülönítendő az elégtelen terápiás választól/fennálló AIH-aktivitástól.); és 4) akut pankreatitisz.

MÁSODVONALBELI KEZELÉS

NEM MEGFELELŐ TERÁPIÁS VÁLASZ ESETÉN

Az ERN RARE LIVER ajánlás az AZA metabolitszint-mérést javasolja, azonban sajnos ez nem egyszerű, és nem is általánosan elterjedt.

Az AZA metabolitszint-mérés két szempontból is fontos. Egyrészt az AZA gyógyszer-metabolizmus jelentős individuális különbségeket mutat. A 6-thioguanin nukleotidok (6-TGN) csoportja a fő hatóanyagot, a 6-thioguanin-trifoszfátot (6-TGTP) tartalmazza, míg a 6-metil-merkaptopurin-metabolitoknak (6-MMP) nincs immunosuppresszív hatásuk, ugyanakkor a gyógyszer-toxicitásért felelős komponensek. Másrészt a beteg nem megfelelő gyógyszerzedése (non-adherencia) is az elégtelen terápiás válasz fontos oka lehet. A hiányzó vagy nagyon alacsony gyógyszermetabolit-szintek ezt megbízhatóan jelzik. Érdekes, hogy az AZA-val kezelt betegek normál MCV- (átlagos korpuszkuláris erythrocyta-térfogat) szintje miután a mikrocitózis egyéb okait – például vashiányt vagy thalassaemiát – kizártuk mindig fel kell, hogy keltse a gyógyszer célérték alatti szintjének gyanúját, legyen az a gyógyszerzedés be nem tartása vagy a gyógyszer metabolizmusának megváltozása miatt.

A 6-TGN-ok terápiás tartománya 235–450 pmol/8×10⁸ vörösvértest (VVT), míg a 6-MMP-szintek esetén a toxicitás definíció szerint >5700 pmol/8×10⁸ VVT-érték.

Elégtelen terápiás válasz esetén azon betegeknél, ahol a 6-TGN-szint alacsonyabb, mint 220 pmol/8×10⁸ VVT, mindenképpen meg kell vizsgálni a non-compliance kérdését. Amennyiben ez kizárható, a 6-TGN-szint optimalizálására kell törekedni vagy az AZA dózisának emelésével, vagy ún. kombinációs kezelést kell bevezetni. Ez jelentheti az AZA adagjának 2 mg vagy akár 2,5 mg/testtömeg-kilogrammig történő módosítását, ahogyan az a gyulladásos bélbetegségben szenvedő betegek kezelésében szokásos. Az ún. kombinációs kezelés pedig alacsony dózisu AZA és allopurinol együttes adását jelenti. Azokban a betegeknél, akikben szuboptimális a 6-TGN-szint,

azonban magas a 6-MMP, a háttérben álló probléma a megváltozott gyógyszer-metabolizmus. A beteg a gyógyszert az előírtaknak megfelelően szedi (jó adherencia). Itt a megoldás szintén az ún. kombinációs kezelés, ami nagyon hatásos. Az allopurinol blokkolja a 6-MMP útvonalat. Hazánkban az AZA-kezelés kombinálása allopurinollal egyelőre nem terjedt el, aminek az oka, hogy AZA metabolitszint-mérés rutinszerűen nem megoldott. A Debreceni Egyetem Klinikai Központjában (a Gasztroenterológiai Klinika és a Laboratóriumi Medicina Intézet közreműködésével) az AZA metabolitszint-mérés elérhető külsős bejelentők számára is. A nemzetközi gyakorlatban a kombinált kezelés úgy néz ki, hogy az AZA dózisát lecsökkentik az előző dózis ¼-ére és hozzáadnak 100 mg/nap dózisban allopurinolt, hogy ezzel érjék el a terápiás 6-TGN-szintet. (Az allopurinol esetén a terápiás hatás eléréséhez általában 2–3 mg/

okozta hepatotoxicitás is. Ennek bizonyítása májbiopsziával lehetséges (az azathioprin okozta májkárosodás szövettani képe nagyon jellegzetes; tapasztalt patológus nagy biztonsággal tudja elkülöníteni az AIH-aktivitástól), vagy a gyógyszer-kihagyással és reexpozícióval, mely mellett javulnak, aztán ismételen emelkedni kezdenek a májenzimek. Korábban szeronegativ betegekben Epstein-Barr-vírus (EBV)/cytomegalovírus (CMV) fertőzés is kialakulhat. Míg a nem alkoholos zsírmáj (NAFLD)/nem alkoholos steatohepatitis (NASH) az átlagpopulációban is gyakori, AIH-ban gyakorisága tovább nő (szteroid-mellékhatás). A NAFLD kialakulhat időközben is, akkor is, ha a kezdeti májbiopszián nem volt semmiféle erre utaló jel. Az elégtelen terápiás válasz esetén erre mindig gondolni kell, főként, ha a májenzimmintázat is alátámasztja ezt – GPT magasabb, mint GOT és GGT (gamma-glutamil-transzferáz) jelentősebb

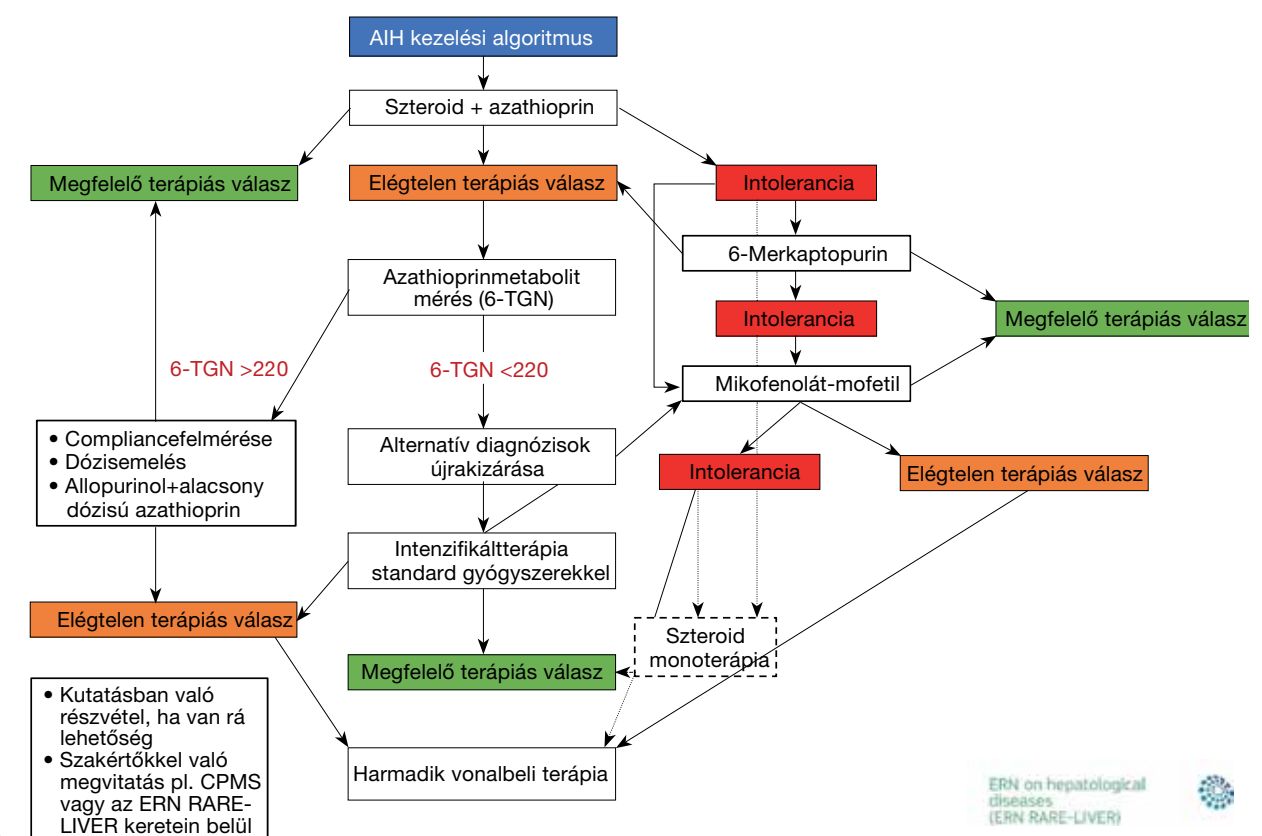
RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

AIH: autoimmun hepatitis, **ALP:** alkalikus foszfatáz, **AZA:** azathioprin, **CMV:** cytomegalovírus, **CPMS:** clinical patient management system, klinikai betegadat-kezelő rendszer, **DILI:** gyógyszer indukálta májkárosodás, **EASL CPG:** Európai Májkutató Társaság Klinikai Gyakorlati Útmutatója, **EBV:** Epstein-Barr-vírus, **ERN:** Európai Referenciahálózat, **ESLD:** end-stage liver disease, végstádiumú májbetegség, **GGT:** gamma-glutamil-transzferáz, **GPT:** glutamát-piruvát-transzamináz, **HAI:** hisztológiai aktivitási index, **Ig:** immunglobulin, **MCV:** átlagos korpuszkuláris erythrocyta térfogat, **6-MMP:** 6-metil-merkaptopurin metabolit, **6-MP:** 6-merkaptopurin, **MMF:** mikofenolát mofetil, **NAFLD:** nem alkoholos zsírmáj, **NASH:** nem alkoholos steatohepatitis, **PBC:** primer biliáris kolangitisz (PBC), **PSC:** primer szklerotizáló kolangitisz, **6-TGTP:** 6-thioguanin-trifoszfát, **TNF:** tumornekrózis-faktor, **ULN:** upper limit of normal, normál érték felső határa, **VVT:** vörösvértest

az aktív metabolittá (6-TGN) történő alakulás során. Hatékonysága az AZA-hoz hasonló, de jobb mellékhatásprofilú. A 6-MP sajnos Magyarországon immunosuppresszív gyógyszerként AIH-ben nem törzs-

nál a betegeknél, akik nem reagálnak megfelelően az első vonalbeli terápiára, de erre vonatkozóan csak korlátozott adatok állnak rendelkezésre. Fontos, hogy az MMF adása azonban teljes mértékben kontraindikált ter-

1. ábra. Kezelési algoritmus az autoimmun hepatitis elsővonalbeli kezelésére adott elégtelen terápiás válasz esetén (6-TGN, 6-thioguanin nukleotid)



kg dózis szükséges, amely nagyon biztonságos.) A terápiás 6-TGN gyógyszer-szint eléréséhez az AZA óvatos emelése szükséges stabil allopurinoldózis mellett a 6-TGN-szint monitorozásával.

Elégtelen terápiás válasz esetén azon betegeknél, ahol a 6-TGN-szint magasabb, mint 220 pmol per 8×10⁸ VVT, keresni kell a májbetegségük alternatív diagnózisát vagy egyidejűleg az AIH mellett egyéb májbetegség fennállását is, mielőtt a szteroid- és az AZA-kezelést intenzifikáljuk vagy harmadvonalbeli kezelésre térünk át.

Kolesztázis esetén gondolni kell társuló primer biliáris kolangitisz (PBC)/primer szklerotizáló kolangitisz (PSC) lehetőségére. A gyógyszer indukálta májkárosodás (DILI) szintén fontos differenciáldiagnosztikai kérdés, ezen belül is az AZA

emelkedéssel is jár, anélkül, hogy lenne ALP- (alkalikus foszfatáz) emelkedés. A hasi ultrahangon a máj fokozott echogenitású, és a Fibroscan (tranzienst elasztográfia) során a CAP- (controlled attenuation parameter) érték magas, melyek szintén segíthetik a diagnózis felállítását. A májbiopszia ebben az esetben is szóba jön a végső diagnózis felállításához, és segít abban, hogy a gyulladásos komponenshez mennyiben járul hozzá a NAFLD/NASH és mennyiben az AIH komponens.

INTOLERANCIA ESETÉN

A standard kezelésre intoleráns betegek esetén a 6-merkaptopurinra (6-MP) történő váltás vagy mikofenolát mofetil (MMF) adása jön szóba, mint lehetséges terápiás alternatíva. A 6-MP az AZA első metabolitja

könnyezett, pedig az AZA-intoleráns betegek 50–75%-a jól tolerálja a 6-MP-t, és a mellékhatások jelentősen enyhébbek. A kezdő dózis általában 0,5–1 mg/ttkg/nap, az optimális dózis titrálása pedig a 6-TG-szint-méréssel lehetséges. Az AZA- és a 6-MP-intolerancia esetén másodvonalbeli kezelésként MMF választható, melynek kezdő dózisa 2×500 mg/nap és 2×1000 mg/napra kell emelni. Bár az MMF esetén, az AZA-val összehasonlítva általában véve kevesebb a mellékhatás, a betegek egy kis százalékában azonban szintén kialakulhatnak gasztrointesztinális tünetek vagy sebgyógyulási zavar, perforáció (pl. peptikus fekélybetegség esetén). Az MMF hatékonysága jó, az AZA-intoleráns betegek kétharmadában lehet vele teljes biokémiai remissziót elérni. Azonban úgy tűnik, hogy az MMF-nek kevés haszna van azok-

esség esetén. Férfiak esetén fontos a megbízható fogamzásgátlás, mert a genotoxicitás nem zárható ki teljes mértékben. Minden reproduktív korban lévő beteg esetén az MMF-kezelésre történő áttérés előtt fontos megvitatni a családtervezést. Amennyiben családtervezés előtt állnak, vagy ez a későbbiekben szóba jön, MMF-kezelés ne induljon. Az AZA-ra és az MMF-re is intoleráns betegek esetén a szteroid-monoterápia lehet alternatíva a harmadvonalbeli kezelésre történő váltás helyett, amennyiben a csont ásványianyag-sűrűsége jó, és a kezelés mellett is az marad azzal együtt, hogy a szteroidigény nem haladja meg a 10 mg/nap dózist. Fontos figyelembe venni, hogy a depresszió gyakori AIH-betegek esetén, és szoros kapcsolatot mutat

> Folytatás a 24. oldalon

> Folytatás a 23. oldalról

a szteroidkezeléssel, ami arra utal, hogy az AIH-asszociált depresszió patogenezisében a szteroid szerepet játszik. Ezért a depresszió fennállását vagy annak kockázatát mindenképpen vizsgálni szükséges és biztosítani a beteg pszichológiai támogatását.

HARMADVONALBELI KEZELÉS

Az AIH harmadvonalbeli kezelésére vonatkozó iránymutatások kevésbé standardizáltak, és jelentős különbségek észlelhetők a klinikai gyakorlatban az egyes centrumok között attól függően, hogy melyikkel áll rendelkezésre helyi tapasztalat, és a gyógyszerrendelési szabályok mit tesznek lehetővé. Az 1. táblázat foglalja össze az AIH harmadvonalbeli kezelésében hatékonyan talált gyógyszereket, azok dózist és az alkalmazás időtartamát. Az egyes gyógyszereket azonban csak kis esetszámú tanulmányokban vizsgálták, vagy esetsozrotokban számoltak be róluk. Az összehasonlító vizsgálatok hiánya miatt, és mivel az alkalmazott kezeléseket egyike sem engedélyezett még, nem lehet egyértelműen előnyben részesíteni egyik immunosuppresszív szert sem a másik szerrel szemben, a harmadvonalbeli terápia részeként. Ahogyan nincs határozott útmutatás a harmadvonalbeli terápia megválasztásához, úgy ahhoz sem, hogy a harmadvonalbeli gyógyszereket kombináljuk-e a standard gyógyszerekkel, vagy alternatívaként monoterápiában kerüljenek alkalmazásra. Ezekhez sem állnak ugyanis rendelkezésre megbízható adatok. A tapasztalatok azt mutatják, hogy azoknál a betegeknél, akik intoleránsak az első- és a másodvonalbeli kezelésre, a májgyulladás féken tartására elegendő lehet egy jól tolerálható harmadvonalbeli gyógyszer. Azokban az esetekben viszont, ahol az első- és másodvo-

nalbeli terápia nem váltott ki megfelelő immunosuppressziót, a remisszió kiváltásához gyakran szükség lehet kettős vagy akár hármas kombinációra is, legalábbis a harmadvonalbeli gyógyszer megkezdésének időszakában. De a harmadvonalbeli kezelés megkezdésének célja mindig az, hogy a harmadvonalbeli gyógyszer önmagában fenntartsa a remissziót.

A harmadvonalbeli kezelésre szoruló AIH-beteg esetén mindenképpen a korai kapcsolatfelvétel és szakmai konzultáció javasolt szakértői központtal. A Ritka Májbetegségek Európai Referenciahálózatának (ERN RARE-LIVER) keretein belül nemzetközi szakértői panel bevonására is sor kerülhet távkonzultációs rendszer (CPMS) használatával. Az egyes harmadvonalbeli protokollok hatékonyságának értékeléséhez az összes ilyen beteget gondozó szakértői centrum összefogására van szükség. Az ERN RARE-LIVER regiszter indítását is tervezi ezen betegek részére.

A harmadvonalbeli kezelés megkezdésekor a terápia szükségességének az ajánlások mentén való ellenőrzése és igazolása mellett a beteg általános egészségi állapotának ismételt felmérése is szükséges, nemcsak a harmadvonalbeli terápia indikációjának értékelése végett, hanem a kockázatbecslés és a kockázatok minimalizálásának szempontjából is. Valóban az AIH-e a legmeghatározóbb betegség, és a progresszív betegség valóban jobban csökken-téné-e a várható élettartamot és az életminőséget, mint a magasabb dózisú standard kezelés mellékhatásai. A testsúlyt mindig vizsgálni kell, és folyamatosan kontrollálni szükséges, főképp azoknál a betegeknél, akik szteroidokat szednek. Továbbá ellenőrizni kell a kardiovaszkuláris és vesét érintő kockázati tényezőket, mivel számos harmadvonalbeli gyógyszernek vannak ilyen vonatkozású mellékhatásai. Tumornek-

rózis-faktor (TNF) alfa ellenes antitest-terápia esetén fontos kizárni a krónikus fertőzéseket, különös tekintettel a tuberkulózisra. Végül pedig fel kell mérni az oltottsági állapotot, és amennyiben szükséges, újraoltásokat végezni, lehetőség szerint a harmadvonalbeli kezelés megkezdése előtt. A harmadvonalbeli kezelés szükségességének felmérése a nehezen kezelhető betegek javát szolgálja a kórelőzmények, az adherencia, az egyéni kedvező tényezők és az alapbetegségek alapos felméréseivel.

Az 1. ábra foglalja össze a standard immunosuppresszív kezelésre (elsővonalbeli kezelés) nem megfelelően reagáló esetben javasolt kezelési algoritmust.

MÁJBIOPSZIA HELYE AZ AIH DIAGNOSZTIKÁJA ÉS KEZELÉSE SORÁN

Kontraindikáció hiányában a májbiopszia az AIH diagnózisának felállításához kötelező, és az immunosuppresszív kezelés megkezdése előtt szükséges azt elvégezni. Egyrészt a jellemző vonások jelenléte támogatja a diagnózist, másrészt segítség az egyéb etiológiájú májbetegségek kizárásában. Fontos a gyulladásos aktivitás (grading) és a fibrotikus stádium (staging) megállapítása, és ezen eredmények meghatározó szerepe van a kezelés szempontjából is. A remisszió felméréseiben azonban a májbiopszia a korábbiakhoz képest háttérbe szorul, egyrészt a májbiopszia ismert korlátai miatt („mintavételezési hiba”), másrészt pedig, mert a biokémiai remisszióval kapcsolatosan egyre több bizonyíték áll rendelkezésre arra vonatkozóan, hogy az a remisszió megbízható markere. Amennyiben a GPT az ULN felénél alacsonyabb, és egyidejűleg az IgG-érték is 12 g/l alatti, ezen biokémiai paraméterek együttese alapján, májbiopszia elvégzése nélkül is az immunosuppresszív

kezelés jó eséllyel sikeresen megvonható. Az AIH követése során a májbiopszia elsősorban annak elkülönítésében fontos, hogy az emelkedett transzaminázértékek fennmaradó AIH-aktivitást tükröznek vagy más ok áll a háttérben (mint pl. DILI, NASH stb.). Ennek ismerete alapvető fontosságú a további terápiás döntés meghozásában. A májbiopszia akkor is hasznos lehet, ha a biokémiai paraméterek megbízhatóságával kapcsolatosan a remisszió felméréseben kétségek merülnek fel, mint pl. nem volt IgG-emelkedés a kezelés megkezdésekor, vagy a transzaminázértékek közel vannak az ULN-értékhez. A szerológiai markerek és a hisztológia leginkább egymás komplementereként használhatóak, és individuálisan kell arról dönteni, hogy az adott esetben melyiket részesítsük előnyben. Májbiopszia akkor sem szükséges, ha az IgG- és a transzamináz-emelkedés egyöntetűen a nem megfelelő terápiás választ tükrözi. Minden más esetben javasolt a szövettani diagnózis, mivel az ebből eredő kezelési döntéseknek fontos következményei lehetnek, és valószínűleg meghatározzák a krónikus betegség hosszú távú kezelését.

DR. PAPP MÁRIA^{1,2,3}

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Gasztroenterológiai Tanszék, Klinikai Központ, Gasztroenterológiai Klinika, Klinikai Központ, Ritka Májbetegségek Európai Referenciahálózata (ERN RARE-LIVER) Társult Centrum, Debrecen

IRODALOM

1. Pape S, Gevers TJG, Bellas M, Mustafajev IF, Vrolijk JM, van Hoek B, Bouma G, van Nieuwkerk CMJ, Hartl J, Schramm C, Lohse AW, Taubert R, Jaeckel E, Manns MP, Papp M, Sticckel F, Heneghan MA, Drenth JPH. Prednisolone Dosage and Chance of Remission in Patients With Autoimmune Hepatitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019 Sep;17(10):2068-2075.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2018.12.035. Epub 2019 Jan 6. PMID: 30625402.

2. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: autoimmune hepatitis. J Hepatol 2015;63:971-1004.

3. Manns MP, Woynarowski M, Kreisel W, Lurie Y, Rust C, Zuckerman E, Bahr MJ, Günther R, Hultcrantz RW, Spengler U, Lohse AW, Szalay F, Färklilä M, Pröls M, Strassburg CP; European AIH-BUC-Study Group. Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. Gastroenterology. 2010 Oct;139(4):1198-206. doi:10.1053/j.gastro.2010.06.046. Epub 2010 Jun 22. PMID: 20600032.

4. Van Gerven NM, Verwer BJ, Witte BI, van Hoek B, Coenraad MJ, van Erpecum KJ, et al. Relapse is almost universal after withdrawal of immunosuppressive medication in patients with autoimmune hepatitis in remission. J Hepatol 2013;58:141-147. an Gerven NM, Verwer BJ, Witte BI, van Hoek B, Coenraad MJ, van Erpecum KJ, et al. Relapse is almost universal after withdrawal of immunosuppressive medication in patients with autoimmune hepatitis in remission. J Hepatol 2013;58:141-147.

5. Czaja AJ. Rapidity of treatment response and outcome in type 1 autoimmune hepatitis. J Hepatol 2009;51:161-177.

6. Pape S, Gevers TJG, Vrolijk JM, van Hoek B, Bouma G, van Nieuwkerk CMJ, Taubert R, Jaeckel E, Manns MP, Papp M, Sipeki N, Sticckel F, Efe C, Ozaslan E, Purnak T, Nevens F, Kessener DJN, Kahraman A, Wedemeyer H, Hartl J, Schramm C, Lohse AW, Drenth JPH, Heneghan MA. Rapid Response to Treatment of Autoimmune Hepatitis Associated With Remission at 6 and 12 Months. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020 Jun;18(7):1609-1617.e4. doi: 10.1016/j.cgh.2019.11.013. Epub 2019 Nov 9. PMID: 31715274.

7. Lohse AW, Sebode M, Jørgensen MH, Ytting H, Karlsen TH, Kelly D, Manns MP, Vesterhus M; European Reference Network on Hepatological Diseases (ERN RARE-LIVER); International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG). Second-line and third-line therapy for autoimmune hepatitis: A position statement from the European Reference Network on Hepatological Diseases and the International Autoimmune Hepatitis Group. J Hepatol. 2020 Dec;73(6):1496-1506. doi: 10.1016/j.jhep.2020.07.023. Epub 2020 Jul 21. PMID: 32707224.

8. Candels LS, Rahim MN, Shah S, Heneghan MA. Towards personalised medicine in autoimmune hepatitis: Measurement of thiopurine metabolites results in higher biochemical response rates. J Hepatol. 2021 Aug;75(2):324-332. doi: 10.1016/j.jhep.2021.03.023. Epub 2021 Apr 16. PMID: 33872691.

9. Snijders RJ, Milkiewicz P, Schramm C, Gevers TJ. Health-related quality of life in autoimmune hepatitis. World J Hepatol. 2021 Nov 27;13(11):1642-1652. doi: 10.4254/wjh.v13.i11.1642. PMID: 34904034; PMCID: PMC8637685.

10. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. Hepatology. 2010;51:2193-2193.

KABEG

A KABEG tartományi kórházüzemeltetési társaság a következő pozíciók betöltésére keres munkatársat a **Klagenfurt am Wörthersee-i klinikára**:

• **Fizioterápiával és általános rehabilitációval foglalkozó szakorvos teljes munkaidős foglalkoztatásban**

A hirdetéshez további információkat az interneten, a **www.kabeg.at** oldalon található állásbörzénken talál.