

A krónikus májbetegségek gyógyszeres kezelésének lehetőségei

Hagymási Krisztina, Lengyel Gabriella, Fehér János

Az idült májbetegségek körébe az alkohol és gyógyszer okozta toxikus károsodás, a nem alkoholos steatohepatitis, a hepatitis B- és a hepatitis C-vírusok által okozott krónikus hepatitisek, az autoimmun (primer biliaris cirrhosis, primer sclerotisalo cholangitis, autoimmun hepatitisek) és az anyagcsere-betegségek (haemochromatosis, Wilson-kór) tartoznak. A szerzők a legújabb ismeretek alapján összefoglalják a krónikus májbetegségek főbb formáiban alkalmazható gyógyszeres kezelési lehetőségeket, kiemelve a mindennapi gyakorlatban alkalmazott terápiákat. A krónikus alkoholos májbetegségek kompenzált formáinak kezelését a természetes és mesterséges antioxidánsok alkalmazása jelenti, az alkoholfogyasztás abbahagyása és a minőségben, valamint mennyiségben megfelelő diéta mellett. A krónikus hepatitis B első vonalbeli szerei a nukleozidanalógok (lamivudin), az interferon csak a betegek bizonyos csoportjaiban választandó. A krónikus hepatitis C-ben szenvedő egyének standard kezelését az interferon-ribavirin kombináció alkalmazása jelenti. Primer biliaris cirrhosisban és primer sclerotisalo cholangitisben az ursodeoxycholsav az elsőként választandó szer. A jövőben valószínű, hogy bizonyos immunszuppresszívumok kombinációja jelenti a megoldást. Az autoimmun hepatitisek bázisterápiáját a prednizolon és az azathioprin kombinációja képezi. A haemochromatosis kezelésében a kelátképző deferoxamin csak alárendelt szerepet játszik. A Wilson-kór kezelésében a D-penicillamin alkotja a bázisterápiát.

alkoholos májbetegség, krónikus hepatitis B, krónikus hepatitis C, primer biliaris cirrhosis, primer sclerotisalo cholangitis, autoimmun hepatitis, haemochromatosis, Wilson-kór

DRUG TREATMENT POSSIBILITIES IN CHRONIC LIVER DISEASES

Alcoholic and drug induced liver diseases, non-alcoholic steatohepatitis, hepatitis C and B chronic hepatitis, autoimmune diseases (primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis) and metabolic disorders (hemochromatosis, Wilson's disease) are the main chronic liver diseases. Authors summarize, based on the latest literature data, the medications of chronic liver diseases, emphasizing the treatment of the everyday practice. Natural and synthetic antioxidants are approved for the treatment of chronic alcoholic liver diseases besides abstinence, with diet of adequate quality and quantity. Nucleoside analogues (lamivudin) are recommended for the first-line therapy of the treatment of chronic hepatitis B. Interferon is presently considered the optimal treatment for only certain patients. Interferon and ribavirin combined therapy is well-established in the treatment of chronic hepatitis C. Ursodeoxycholic acid is the beneficial treatment option for primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. Prednisolon and azathioprine constitute the basic therapy of autoimmune hepatitis. Presumably, in the future, new strategies based on immunosuppressive combinations will play a crucial role. The chelating deferoxamine has less important part in the treatment of hemochromatosis. D-penicillamine still plays principle role in the medication of Wilson's disease.

alcoholic liver diseases, chronic B hepatitis, chronic C hepatitis, primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis, hemochromatosis, Wilson's disease

dr. Hagymási Krisztina, dr. Lengyel Gabriella (levelező szerző/correspondence), dr. Fehér János:
Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika/
Semmelweis University, Faculty of Medicine, 2nd Department of Internal Medicine
H-1088 Budapest, Szentkirályi u. 46. E-mail: lengyel@bel2.sote.hu

Érkezett: 2002. július 4 Elfogadva: 2002. szeptember 11.

Az utóbbi évtizedben jelentősen megsaporodtak a májbetegségek patogenezisével és terápiájával kapcsolatos ismeretek. Ennek hatására számos új gyógyszert vezettek be, s ezek megváltoztatták a hazánkban oly gyakori krónikus májbetegségek kezelési lehetőségeit. Dolgozatunkban a krónikus májbetegségek főbb formáinak – alkoholos májbetegség (steatosis, hepatitis, cirrhosis), hepatitis B- és C-vírusok okozta krónikus hepatitisek, primer biliaris cirrhosis, primer sclerotisalo cholangitis, autoimmun hepatitisek, haemochromatosis, Wilson-kór – korszerű kezelését kívánjuk áttekinteni.

Alkohol okozta májbetegségek

Zsírímáj

Alkohol okozta zsírímáj esetén kiemelt jelentőségű az alkoholfogyasztás abbahagyása, a mennyiségében és minőségében megfelelő diéta; egyéb kezelés nem szükséges. Vitaminkiegészítő diétát, folsavat alkalmaznak, de oki hatásuk nem egyértelműen bizonyított. Lipotrop anyagok, például a kolin alkalmazása a gyorsabb zsírmobilizáció céljából ugyancsak elterjedt, a bizonyítékok azonban e tekintetben is hiányosak. Szabadgyök-fogó gyógyszerek, vegyületek (silymarin, E-vitamin) alkalmazása is szóba jöhet (1–7).

Magyarországon 1998-ban törzskönyvezték a metadoxin hatóanyagú tablettát és ivóoldatot. A metadoxin (piridoxin és pirrolidon-karboxilát ionpár) fokozza az etanol, az acetaldehid metabolizmusát, plazma-clearance-ét, serkenti az acetaldehid-dehidrogenáz aktivitását, növeli a hepatocyták glutation-, NADH- és ATP-koncentrációját. Kedvezően hat az alkoholfogyasztás okozta kóros értelmi és érzelmi működésekre. A metadoxin-kezelés előfeltétele a teljes absztinencia. Ajánlott napi dózisa 1000 mg, napi két részletben. Kontraindikációját a manifeszt encephalopathia jelenti. Injekciós formájának egyik alkotójával szembeni túlérzékenység előfordulhat. Az L-DOPA idegrendszeri hatásait antagónizálja, így a Parkinson-kórban szenvedő betegek kezelése óvatosságot igényel (1, 3, 8).

A metadoxin kedvezően hat az alkoholfogyasztás okozta kóros értelmi és érzelmi működésekre.

Alkohol okozta hepatitis és cirrhosis

Az alkoholos hepatitis és cirrhosis terápiájában életvitelre vonatkozó (teljes absztinencia) és specifikus terápiát különböztethetünk meg. Az előbbi vonatkozásában általános az egyetértés, az utóbbi esetén az adatok ellentmondásosak.

A cirrhosis az alkoholos májbetegség irreverzibilis stádiumának tekinthető, kompenzált stádiumában kezelése megegyezik az alkoholos hepatitisével, ezért együtt tárgyaljuk őket.

Az alkoholos hepatitis és cirrhosis specifikus terápiáját elsősorban a természetes és mesterséges antioxidánsok (silymarin, E-vitamin) alkalmazása jelenti. Egyéb vegyületek (oxandrolon, propiltiouracil, kolchicin, liponsav, S-adenozil-metionin, foszfatidilkolin, pentoxifyllin) humán hepatológiai alkalmazásával kapcsolatban is rendelkezésünkre áll már néhány – néha egymásnak ellentmondó – eredmény, használatuk megerősítésére további kontrollált vizsgálatok szükségesek (1–7, 9–16). Az antiinflammációs és immun-suppresszív kortikoszteroidok (prednizolon: 40 mg/nap, metilprednizolon: 32 mg/nap; fenntartó dózisok: 5–10 mg/nap) is csak a krónikus májbeteggek bizonyos csoportjaiban (encephalopathia, icterus, alacsony protrombinszint) mutatnak szignifikáns hatást, különösen azokban az esetekben, ha infekció, gastrointestinalis vérzés, diabetes vagy veseelégtelenség nem áll fenn (1–3, 6, 7, 15, 17).

Silymarin

A silymarin, illetve annak egyik fő izomerje, a silibinin membránstabilizáló, fehérjeszintézist fokozó, szabadgyök-fogó, antioxidáns és immunmoduláns tulajdonsága révén előnyös hatást fejt ki alkoholos hepatitisben és cirrhosisban. Csökkenti a cirrhosisba való progressziót, javulnak a biokémiai paraméterek, mérsékli a lipidperoxidszintet, növeli az antioxidáns enzimaktivitást. Cirrhosisban csökkenti a kóros biokémiai paramétereket, javítja az általános közérzetet, csökkenti a hasi fájdalmat, puffadást, hányingert, növeli a betegek túlélését (58% versus placebo 39%) (1–5).

Ajánlott kezdő dózisa 400–600 mg naponta, 3–4 részletben, per os. Fenntartó adagja 150–350 mg/nap, egy vagy két részletben. Ellenjavallt ismert túlérzékenység esetén, valamint epeút-elzáródásban. Jelentős mellékhatása nincsen, enyhe laxatív hatásáról beszámoltak. Gyógyszer-interakciót nem írtak le (1–5).

Krónikus hepatitis B-fertőzés

A krónikus hepatitis B kezelésének célja a HBV eliminációja, a gyulladás mérséklése, a progresszió megakadályozása, a cirrhosis és a hepatocellularis carcinoma kialakulásának megelőzése.

Nukleozidanalógok

A krónikus hepatitis B kezelésének új lehetőségét a nukleozidanalógok jelentik. A lamivudin volt az első nukleozidanalóg, amelyet az FDA (Food and Drug Administration) engedélyezett (1998-ban) a krónikus hepatitis B kezelésére. Az immunválaszt nem befolyásolja, csakúgy, mint a többi nukleozidanalóg, ugyanakkor a vírus-DNS replikációját – a reverz transzkriptáz gátlásával – csökkenti. Minimálisan egyéves kezelés szükséges optimális dózisban (100 mg/nap) (18–20). A kezelés hatására a HBV-DNS szintje a betegek 93–

100%-ánál nem mutatható ki, a kezelés befejezésekor azonban a legtöbb betegnél ismét mérhetővé válik (18, 20, 21). A korábban antivirális kezelésben nem részesülők, illetve az interferonra nem reagálók 52–56%-ánál érhető el hisztológiai javulás (*versus* placebo-csoport 23–25%). A kezelték 17–33%-a válik HB_eAg-negatívvá az 52. hét végére (*versus* placebo-csoport: 11–13%). HB_e-szerokonverzió a betegek 16–18%-ánál következik be (placebo-csoport: 4–6%), az ALT (alanin-aminotranszferáz) normalizálódását a betegek 41–72%-ánál észlelik (*versus* placebo-csoport 7–24%) (20).

A terápia egy éven túli fenntartása a szövettani elváltozások további javulásához, a szerokonverzió arányának növekedéséhez vezet, ugyanakkor a HBV-DNS szintje emelkedhet is, amely lamivudinrezisztencia kialakulásának lehetőségét veti fel. Az egyéves terápia befejezése után 16–24 héttel a betegek 70–90%-a marad továbbra is HB_eAg-negatív (19–21).

A lamivudin az interferonterápiára nem reagáló HBV-mutánsok kezelésére is alkalmas. Biztonságosan alkalmazható dekompenzált cirrhosisban is, a kezelés elhagyásakor azonban az esetek egy részében az ALT kétszörös emelkedésével kell számolni. HBV-cirrhosisban szenvedő betegek transzplantáció előtti lamivudininterápiája csökkenti a reinfekció kockázatát (20, 21).

A lamivudin mellékhatásai nem jelentősek; egyes betegek fáradtságról, étvágytalanságról, légúti panaszokról, hasi diszkomfortérzésről számolnak be; kialakulhat pancreatitis, reverzibilis perifériás neuropathia. Számolni kell azzal, hogy a tartós lamivudininterápia következtében mutáns és lamivudinrezisztens HBV-törzsek alakulhatnak ki; kétéves kezelés után ennek aránya elérheti a 39%-ot (18).

A HBV-DNS-polimerázt gátló *famcyclovirrel* kapcsolatban előzetes eredményekkel rendelkezünk. 500 mg-os dózisban, naponta háromszor alkalmazva szupprimálja a HBV-DNS-t, és a betegek kis részénél HB_eAg-szerokonverziót is eredményez. Hatása a lamivudinhoz képest gyengébb, rezisztencia kialakulásával számolni kell (20, 21).

Az adenin nukleozidanalóg *adefovir* klinikai vizsgálatai is kedvező kezdeti eredményeket mutatnak. A HB_eAg-szerokonverzió aránya 20–27% a 12 hetes, legalább 30 mg napi dózisban alkalmazott adefovirkezelés hatására. Ez a nukleozidanalóg is jól tolerálható, az észlelt vesekárosító hatás miatt további vizsgálatok szükségesek (20, 22).

Az interferon és a nukleozidanalóg lamivudin kombinációs kezelés az interferonra nem reagáló betegknél nem bizonyult hatékonynak. A jövőben más kombinációs lehetőségek (nukleozidanalógok között, nukleozidanalóg és immunmoduláns) is felmerülnek (1, 20–23).

Alfa-interferon

Az antivirális, immunmoduláns és antiproliferatív hatású interferonterápia indikációját klinikai, laboratóri-

1. TÁBLÁZAT

Az interferonterápia kontraindikációi

Abszolút ellenjavallat
Dekompenzált májcirrhosis
Autoimmun hepatitis és más autoimmun megbetegedés
Depresszió az anamnézisben
Terhesség
Súlyos szív- és érrendszeri, keringési, metabolikus, anyagcserezavarok
Relatív ellenjavallat
Nem dekompenzált májcirrhosis
Leukocytopenia (<2500/ μ l)
Thrombocytopenia (<70 000/ μ l)
Immunszuppresszív állapot (HIV, krónikus veseelégtelenség, gyógyszer)

umi vizsgálatokkal (a normálérték felső határának kétszeresét meghaladó ALT, HB_eAg- vagy HBV-DNS-pozitivitás) és hisztológiával igazolt krónikus (hat hónapja fennálló) hepatitis B-fertőzés jelenti, amennyiben kontraindikáció nem áll fenn (1. táblázat) (18).

A kezelésre jó válasz várható a következő esetekben: alacsony HBV-DNS-szint (<200 pg/ml), magas aminotranszferáz-aktivitások (>100 U/l), aktív gyulladás szövettani jelei, női nem, akut icterusos hepatitis az anamnézisben (öt éven belül), rövid időt átfogó anamnézis, HDV-fertőzés hiánya, HIV-negativitás, vad típusú vírus (HB_eAg-pozitív), horizontálisan akvirált infekció (a perinatalissal szemben) (18–21).

A krónikus hepatitis B standard terápiája a rekombináns α -interferon adása 3×5-10 MU/hét sc., legalább hat hónapon keresztül. Ezzel a kezelési sémával a betegek 30-40%-ánál javulás érhető el (transzamináz-emelkedés normalizálódása, szerokonverzió, a HBV-DNS eltűnése, hisztológiai gyulladással aktivitás csökkenése). Tartós remisszióról beszélünk, amennyiben a javulás fél évvel az interferonterápia befejeztével is fennáll. A tartós remisszió aránya egyéves interferonterápiát követően magasabb (1, 18).

A betegek körülbelül egyharmadánál az interferonterápia alkalmazását követően – az ALT-aktivitás emelkedésével, a vírusreplikáció markereinek megjelenésével – relapsus következhet be. Ekkor az interferonterápia ismételt, több hónapos alkalmazása jön szóba, emelt dózissal (1).

A terápia hatékonyságát egyes esetekben a kialakuló interferon ellenes antitestek gátolhatják. Ezekben az esetekben érdemes felváltani a rekombináns α -interferont a humán fehérvérsejtekből előállított interferonnal. Bizonyos esetekben az α -interferon-terápia bevezetése előtt prednizonterápiát is ajánlatos alkalmazni, ennek hatásossága azonban kérdéses (1).

Az interferonkezelésnek számos mellékhatása van: influenzaszerű tünetek, láz, izomfájdalom, arthralgia, hányinger, hányás, fogyás, hajhullás, enyhe csontvelőszuppresszió, pajzsmirigy-rendellenességek (thyreoiditis, thyroidea-antitestek: 2-5%), alvászavarok,

suicidium, depresszió (15%). A mellékhatások fellépésének valószínűsége az első injekció beadása után, az első hetekben a legnagyobb (1, 18–23).

A krónikus hepatitis B kezelésében a nukleozid-analóg lamivudin kiszorította az interferon alkalmazását.

Immunmodulánsok

Krónikus hepatitis B-vírus-fertőzésben kezdeti eredmények vannak levamisollal, IL-2-vel és thymostimulinnal, amelyek megerősítésére további, megfelelően kontrollált vizsgálatok szükségesek (18).

Összefoglalás

A krónikus hepatitis B kezelésében a nukleozidanalóg lamivudin (100 mg/nap) kiszorította az interferon alkalmazását. A legtöbb HBV-fertőzésben szenvedő beteg esetén hatékony; gátolja a vírusreplikációt, javítja a szövettani elváltozásokat, de a HB_eAg-HB_c szerokonverzió aránya alacsony. Az interferon (3×5-10 MU/hét) csak a betegek bizonyos csoportjaiban választandó (horizontálisan akvirált infekció, vad típusú vírus – HB_eAg-pozitív, magas aminoszferáz-aktivitások, lamivudinrezisztencia) (20).

Krónikus hepatitis C-fertőzés

Azokat a HCV-RNS-pozitív betegeket, akiknél hat hónapja emelkedett szérumaminotranszferáz-szint (a normális felső határ kétszerese) észlelhető, akiknél a szövettan során krónikus hepatitis diagnózisát állítják fel és kontraindikáció nem áll fenn, kezelni kell.

Interferonkezelés

A krónikus hepatitis C általánosan elfogadott kezelési módja – amennyiben kontraindikáció nem áll fenn – az interferon. Számos randomizált, kontrollált tanulmány szerint a betegek 40–60%-a reagál a hetente háromszor, 6–12 hónapon keresztül alkalmazott 3–6 MU rekombináns α -interferon-kezelésre (18, 19, 24). A kezelés hatásosságának monitorozására a szérum-ALT-szint és –PCR-technikával – a hepatitis C-vírus meghatározását javasolják. A kezelésre reagáló betegek 50%-a a kezelés befejezése után relapsust mutat. A betegek 15–25%-a kerül tartós remisszióba. Hosszabb időtartamú (12 hónapos) interferonkezelés esetén nagyobb a tartós remisszió aránya, szemben a rövidebb, hat hónapos időtartamúval. Relapsus esetén a kezelés megismételhető. Ha 3 MU α -interferon-kezelés elkezdése után 2–3 hónapon belül nem mutatkozik eredmény (HCV-RNS-pozitivitás), a kezelést nem ajánlatos folytatni. Részleges válasz esetén az interferon dózisát hetente 3×5 MU-ra kell emelni (18, 21, 24, 25).

Kedvező válasz várható az interferonkezeléstől 50 év

alatti életkor, rövid időt átfogó anamnézis, cirrhosis hiánya, normális GGT-aktivitás, alacsony HCV-RNS-titer (2 millió copies/ml), és 1a, 2a, 2b és 3 HCV-genotípusok esetén, ha nincs egyidejű HIV-, illetve HBV-fertőzés, és nem áll fenn HLADR3-pozitivitás. Az interferonkezelés alatt álló betegeknek szigorúan tartózkodniuk kell az alkoholfogyasztástól. A kezelés kezdete előtt általában a hat hónapos absztinencia kötelező (18, 19).

Lehetőség van az interferonkezelés ursodeoxycholsavval, thymostimulinnal való kombinálására, de meggyőző eredmények nincsenek még birtokunkban (1).

A szintetikus *konszenzus interferon* különböző természetes α -interferonok aktív szakaszait tartalmazza. Korábban nem kezelt betegek 52%-ánál, illetve az előzőleg interferonra nem reagálók 17%-ánál eredményezett tartós remissziót (18).

A *polietilénlikol-interferonnal* (peginterferon- α 2a, - α 2b) a krónikus HCV-fertőzés kezelésének új fejezete kezdődött el. A PEG-gel való konjugáció javítja az α -interferon farmakodinamikáját és hatékonyságát, félélet-ideje nő. Heti egyszeri adagolással is konstans interferon-vérkoncentráció biztosítható. Hatékonyabbnak mutatkozik a standard interferonoknál, ugyanolyan mellékhatásprofil mellett (1, 18, 21, 26, 27).

Ribavirinkezelés

A krónikus hepatitis C-fertőzés kezelésében az utóbbi években az interferon mellett más kezelési módokkal is próbálkoznak. A ribavirin (1- β -D-ribofuronozil-1,2,4-triazol-3-karboxamid) egy guanozinanalóg, amely mind a DNS-, mind az RNS-vírusok ellen hatékony. A ribavirin az interferonra nem vagy csak részben reagáló, illetve a kezelés befejezése után relapsusba eső betegeknél jelent terápiai alternatívát. Alkalmazható továbbá olyan esetekben is, amikor az interferonkezelésnek ellenjavallata áll fenn (például thyroidantitestek, hypersplenía) (1, 18, 28).

Kontraindikációi: anaemia, haemoglobinopathia, végstádiumú vesebetegség, súlyos coronariabetegség, hypertonia, terhesség, megfelelő contraceptio hiánya (28).

Előnyös tulajdonsága, hogy orálisan adható, hatásos dózisa 800–1200 mg naponta, két részletben. Önmagában alkalmazva 30–50%-ban csökkenti az aminoszferáz-aktivitásokat és hisztológiai javulást eredményez. A kezelés következtében a HCV-RNS-szint nem csökken, a betegek többségénél a terápia befejeztével hamar relapsus következik be (29).

A ribavirinkezelés leggyakoribb mellékhatásai – haemolysis, anaemia, fáradtság, irritabilitás, bőrjelenségek, sinusitis, köhögés, aszthmaszerű tünetek – gyakran a dózis csökkentését vagy a kezelés befejezését teszik szükségessé (1, 18, 25–28, 30).

Interferon-ribavirin kombinált kezelés

Az interferon ribavirinnel alkalmazva nagyobb arányú gyógyulást hoz létre, mint a két szer külön-külön. Az

egy éven át alkalmazott α -interferon (3×3 MU/hét) és a ribavirin (800–1200 mg/nap) szinergista hatású. Kombinált terápia esetén a kezelés befejezésekor a betegek 40–60%-ánál a HCV-RNS eltűnését figyelték meg a szérumból, a máj gyulladási reakciójának jelentős javulásával; a tartós remisszió aránya körülbelül 35–45% (18, 19, 24–27, 31, 32).

Az antivirális terápiára adott választ számos tényező befolyásolja. A fiatal életkor, a női nem, a kismértékű fibrosis jól korrelál a tartós remisszió nagyobb valószínűségével. A 2-es, a 3-as genotípusnál a 24, illetve 48 hetes kombinált kezelés hatására a betegek azonos aránya, körülbelül $\frac{2}{3}$ -a kerül tartós remisszióba. Az 1-es genotípusnál a 48 hetes kezelés után nagyobb a tartós remisszió aránya (30% versus 17%). A tartós remisszió arányát általában növeli a kezelés időtartama (41% versus 33%, 12 hónapos versus 6 hónapos). A nagyobb kezdeti HCV-RNS-szint (>2 millió/ml) esetén a genotípustól függetlenül mérséklődik a tartós remisszió aránya (29).

A kombinált kezelés hatására a súlyos mellékhatások gyakoribbak, mint α -interferon monoterápiában (26).

A kombinált kezelés ellenjavallatai: haemolysis, anaemia, csontvelő-szuppresszió, coronaria-, cerebrovasculáris betegség, neuropszichiátriai állapotok, alkohol- vagy gyógyszerabúzus, veseelégtelenség, autoimmun betegség.

Az interferonnal önmagában végzett vizsgálatok eredménye szerint a tartós virológiai remissziót mutató betegek a kezelés befejezte után 5, 12 évvel is panaszmentesek, illetve normális aminoszintézis-aktivitást mutatnak (1, 18, 23–30).

Ursodeoxycholsav-kezelés

Közvetlen hepatoprotektív hatásánál fogva, illetve az epesavak enterohepaticus körforgására gyakorolt hatása, choloreticus, immunmoduláns tulajdonsága következtében előnyös hatást fejt ki krónikus hepatitis C esetén; ezt mind nyílt, mind prospektív, kettős vak vizsgálatok bizonyították. Monoterápiában alkalmazva (napi 3×500 mg dózisban) mind a cholestaticus, mind a hepatocellularis károsodást jelző enzimek aktivitásait csökkentette. Interferonkezeléssel kombinálva növelte a kezelésre adott tartós választ, mérsékelte a relapsusok arányát (1).

Összefoglalás

A krónikus hepatitis B és krónikus hepatitis C kezelésének javallatát hepatológiai centrumban kell megadni, egyértelműen alátámasztott diagnózis után. A krónikus hepatitis C standard, elsőként választandó terápiaja a rekombináns α -interferon (heti 3×3 MU) és ribavirin (800 mg/nap) kombinált kezelés, amely ambuláns kezelési módot jelent. Amennyiben rendelkezésre áll PEG-interferon, akkor PEG-interferon (1,5

$\mu\text{g}/\text{ttkg}$ – 180 $\mu\text{g}/\text{hét}$) és ribavirin (1000–1200 mg/nap) kombinált kezelés javasolt. A kezelés hat hónapig tart, amely a következő esetekben terjeszthető ki 12 hónapra: hídszerű (bridging) necrosis, cirrhosis fennállása, 1-es genotípussal történt infekció, magas viraemia (>2 millió/ml HCV-RNS) esetén. Ha hathavi kezelés után sem válik a beteg HCV-RNS-negatívvá, az interferon elhagyandó (18, 19, 25, 26).

Ribavirin kontraindikációja esetén interferon monoterápia javasolt: 3–5 MU, heti háromszor egy évig. Ha három hónap után HCV-RNS-pozitív a beteg, a kezelést be kell fejezni (18, 26, 28).

Relapsus esetén ismételten kombinált interferon- és ribavirinkezelés alkalmazandó hat hónapig, vagy nagyobb dózisú interferon (5–10 MU heti háromszor) 12 hónapig. Három hónap után fennálló HCV-RNS-pozitivitás esetén a terápiát be kell fejezni (18).

Interferonkezelés esetén az első hónapban hetente, majd havonta kell a vérképet és az enzimaktivitásokat kontrollálni. A PEG-IFN- α 2a dózist 30 000/mm³ alatti thrombocytaszám, valamint 500/mm³ alatti abszolút neutrophilszám esetén 180, majd 135, majd 90 $\mu\text{g}/\text{hétre}$ szükséges csökkenteni. Ajánlott háromhavonta a pajzsmirigyfunkció vizsgálata, és a pszichés status folyamatos ellenőrzése. Ribavirin-terápia alatt kiemelt jelentőségű a vérkép ellenőrzése. Szignifikáns anaemia esetén (Hgb < 10 g/dl, Hct < 30%) 200 mg-mal csökkenteni kell a ribavirin napi dózisát. 8,5 g/dl alatti Hgb-koncentráció, illetve 26% alatti hematokritérték alatt a ribavirint el kell hagyni (1, 18, 24–26, 28).

Primer biliaris cirrhosis és primer sclerotizáló cholangitis

A betegségek oki kezelése nem ismert. A tüneti kezelésen túl a cholestasis és tünetei csökkenthetők, valamint az immunfolyamatok mérsékelhetők. Az elsőként választandó szer jelenleg mindkét betegségben az epesavszármazék *ursodeoxycholsav*. Egyéb terápiai lehetőségek (*cholestyramin*, *phenobarbital*, *methyltestosteron*, *cimetidin*, *rifampicin*, *naloxon*, *azathioprin*, *D-penicillamin*, *chlorambucil*, *cyclosporin-A*, *methotrexát*, *malotilát*, *kolchicin* és a *talidomid*) nem váltották be a hozzájuk fűzött reményeket, illetve alkalmazásuk mellékhatásaik miatt nem terjedt el. A *kortikoszteroidok* kedvezően hatnak az immunológiai folyamatra (prednizolon: 30 mg/nap kezdő, 10 mg/nap fenntartó dózis). A biokémiai paraméterek, szövettani elváltozá-

A krónikus hepatitis C-fertőzés kezelésében a ribavirin az interferonra nem reagáló betegeknél jelent terápiai alternatívát.

Interferon-ribavirin kombinált kezelés a krónikus hepatitis C-fertőzés kezelésében nagyobb arányban eredményez gyógyulást, mint a két szer külön-külön.

A krónikus hepatitis B és C kezelésének javallatát hepatológiai centrumban kell megadni, egyértelműen alátámasztott diagnózis után.

sok gyors javulását okozzák, de a túlélést nem befolyásolják szignifikánsan és súlyosbíthatják az osteoporosist (1, 33, 34).

Ursodeoxycholsav-kezelés

Az ursodeoxycholsav (UDCA) kedvező hatását primer biliaris cirrhosisban és primer sclerosáló cholangitisben számos prospektív vizsgálat megerősítette. Jótékony hatásának hátterében cholere-ticus, a toxikus epesavak mennyiségét csökkentő és az immunológiai választ kedvezően befolyásoló tulajdonságai áll-

nak. Alkalmazásakor enyhülnek a szubjektív panaszok; a laboratóriumi paraméterek (szérumbilirubin-koncentráció, enzimaktivitások) javulása az első hónapokban a legszembetűnőbb, később lassul a javulás üteme, de a hatás hosszú távú. Nem egyértelmű a szövettani elváltozások progresszióját befolyásoló, mortalitáscsökkentő, a transzplantációra való alkalmasságot javító hatása (1, 33–37).

Az ursodeoxycholsav szokásos adagja 500–1000 mg naponta, két-három részletben. A gyógyszer biztonságos és jól tolerálható. Ellenjavallatát képezi az epehólyag és az epeutak akut gyulladással megbetegedései, gyulladással, illetve fekélyes gyomor- és bélbetegségek, pancreatitis, terhesség, szoptatás. Mellékhatás ritka, hasmenés jelentkezhet (33, 35, 37).

A jövőben valószínű, hogy a kombinációs kezelések (ursodeoxycholsav és prednizolon, vagy budesonid, cyclosporin és prednizolon) jelentik a megoldást (34, 37).

2. TÁBLÁZAT

Az autoimmun hepatitis kezelésének indikációja (38)

Abszolút indikációk	Relatív indikációk	Nem indikált
– AST \geq 10 \times normálérték felső határa	– szubjektív panaszok: fáradtság, arthralgia, sárgaság	– aszimptomatikus, enyhe interface vagy portalis hepatitis
– AST \geq 5 \times normálérték felső határa és a γ -globulin-szint \geq 2 \times normálérték felső határa	– az AST-érték és a γ -globulin-szint alacsonyabb, mint az abszolút kritériumoknál	– inaktív cirrhosis – dekompenzált inaktív cirrhosis
– hisztológia: bridging necrosis és multilobularis necrosis	– interface hepatitis	

Autoimmun hepatitis

Az autoimmun hepatitis kezelésének célja a gyulladás és a necrosis csökkentése, a cirrhosisba történő progresszió megelőzése. A kezelés abszolút és relatív indikációit a 2. táblázatban ismertetjük (38).

Remisszió alatt a következőket értjük: teljes tünetmentesség, normális aminotranszferáz-aktivitások és γ -globulin-szint a szérumban és minimális aktivitás a portalis traktusban. A kezelést a remisszió elérése után még két évig kell folytatni, csak fokozatosan lehet elhagyni, hogy mérsékeljük a relapsus kockázatát. A relapsust jelzi, ha az AST aktivitása a normálérték felső határának háromszorosára emelkedik; biopszia nem szükséges az igazolásához; leggyakrabban a kezelés befejezése utáni első hat hónapban gyakori. Egyéves tartós remisszió után a relapsus valószínűsége 8% (1, 38).

Az autoimmun hepatitis kezelésének első vonalbeli szereit az immunosuppresszív készítmények (kortikoszteroidok, azathioprin). Ígéretesebb a kezdeti eredmények egyéb gyógyszerekkel is (cyclosporin, tacrolimus, mycophenolat-mofetil, ursodeoxycholsav és budesonid), önmagukban vagy prednizolonnal kombinálva egyes betegcsoportokban (eredménytelen bázisterápia, kortikoszteroid-intolerancia), de még nagyon kevés a tapasztalatunk (1, 38–44).

Kortikoszteroid- és azathioprinkezelés

Az autoimmun hepatitisek bázisterápiáját a prednizolon önmagában, illetve a prednizolon alacsonyabb dózisa és az azathioprin kombinációja képviselik. A két szer egymást kiegészítő hatású. A kortikoszteroid hatása gyorsan, míg az azathiopriné csak körülbelül három hónapos kezelés után alakul ki. Az azathioprin alkalmazása a szteroid dózisanak csökkentését teszi lehetővé, ez nagy jelentőségű az elhízott, hypertoniás, diabeteses, posztmenopauzás, osteoporosisos, emocionálisan labilis betegek kezelésekor. Az azathioprin ellenjavallatát a cytopenia, a terhesség, a malignus betegségek képezik. Ezekben az esetekben a prednizolon önálló alkalmazása javallt. Szintén prednizolon alkalmazandó önmagában a relatív javallatok fennállásakor, ha a kezelés várható időtartama hat hónapnál kisebb (1, 36, 38, 41–44).

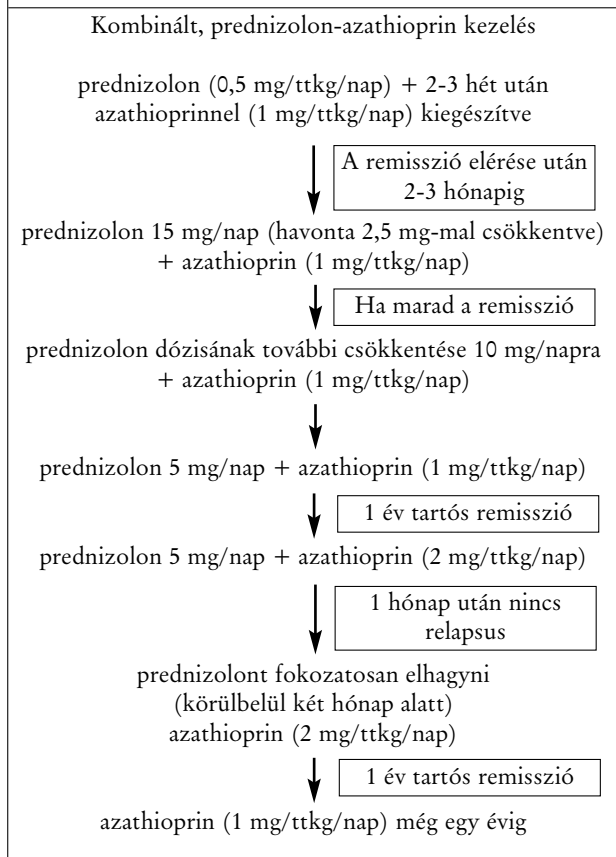
Az autoimmun hepatitisek kezelési stratégiáit a 3. és 4. táblázatok mutatják.

Remisszió körülbelül 65–80%-ban érhető el, 18 hónapos kezelés után. Relapsus esetén (körülbelül 20%) a kortikoszteroidot újból adni kell. Ha a beteg a kezdeti terápiára nem reagál (a betegek körülbelül 13%-a), indokolt a prednizolon dózisanak emelése (3. táblázat). Relapsus esetén az eredeti kezelés megismétlése javasolt, akár élethosszig tartó, kis dózisu immunosuppresszió is szóba jön (1, 38, 39, 42).

A kombinált kezelés mellékhatásai legtöbbször másfél éves kezelés után manifesztálódnak (10–15%): osteoporosis, hypertonia, pszichózis, diabetes mellitus, cataracta, cholestasis, myelosuppressio, cytopenia, malignoma (1, 38–44).

3. TÁBLÁZAT

Az autoimmun hepatitisek kombinált kezelési stratégiája (1, 38)

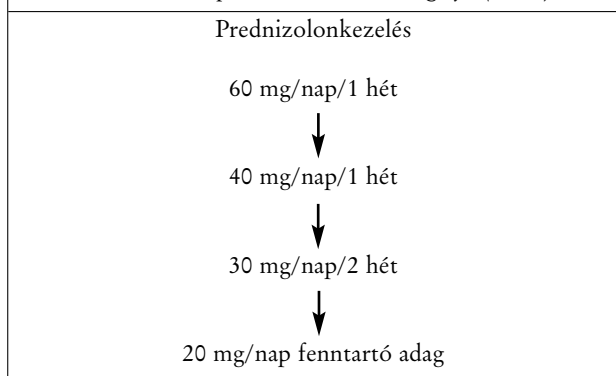


Haemochromatosis

A haemochromatosis terápiájának legfontosabb eleme a phlebotomia; alkalmanként 250–500 ml vér (400–500 mg vas) lebecsátása javasolt hetente, a vérkép – főleg a hematokrit –, a vaskötő kapacitás, a ferritinszint, transferrinszaturáció és szérumszint szoros kontrollja mellett. Kívánatos a <50 µg/l ferritinkoncentráció és a <50% transferrinszaturáció elérése. A későbbiekben a laboratóriumi paraméterek háromhavonkénti

4. TÁBLÁZAT

Az autoimmun hepatitis kezelési stratégiája (1, 38)



kontrollja szükséges, a fenntartó phlebotomia 3-4 hónapos gyakorisága mellett (1, 45–48).

A haemochromatosis kezelésében alárendelt szerep jut a gyógyszereknek. A kelátképző *deferoxamin* intramuscularisan vagy intravénásan adagolva serkenti a vas kiürülését a vizelettel; ritkán, csak a venasectio kontraindikációja esetén alkalmazzuk. A kezelés gyakran fájdalmas, és neurotoxicitás is előfordulhat, így rendszeres szemészeti és hallásvizsgálatot kell végezni a kezelés alatt. Alkalmazásával kapcsolatban urticariát, exanthemát, valamint májenzimaktivitás-fokozódást és szérumkreatininszint-emelkedést is leírtak. Kezdő dózisa legfeljebb 80 mg/ttkg/nap iv. cseppinfúzióban, vagy 500–1000 mg im. Fenntartó dózisa 500 mg im. Ellenjavallatát a terhesség képezi (1, 45–48).

Wilson-kór

Kezelésére az elsőként választandó szer a kelátképző *D-penicillamin*, amely a metallotionein szintézisét is serkenti és immunmoduláns hatása is van. A penicillaminkezelés következtében javulnak a neuropszichiátriai, hematológiai tünetek, mérséklődnek a hisztológiai eltérések, a májbetegség progressziója lassul, ugyanakkor a hepatosplenomegalia regressziója nem várható. A kezelés hatékonyságát jelzi a Kayser–Fleischer-gyűrű eltűnése, a szérumszabadréz-koncentrációjának csökkenése. Hatása egyes betegeknél igen gyorsan, másoknál lassan alakul ki; néha a neurológiai tünetek átmeneti romlásával is számolni kell. Kezdeti dózisa 1–2 g (15–25 mg/ttkg) naponta, kettő-négy részletben elosztva. Fenntartó adagja: 0,5–1 g naponta, amelyet étkezés előtt fél órával vagy étkezés után két órával kell bevenni. A penicillamin anti-pyridoxin hatása miatt a betegeknek napi 25–50 mg pyridoxint is szedniük kell. A kezelés hatását, a beteg compliance-át a vizelettel ürített rézmennyiséggel ellenőrizhetjük. 10 µg/dl alatti szérumszint és a 80 µg/nap alatti vizeletréz-mennyiség a kívánatos. A klinikai tünetek és a laboratóriumi paraméterek javulása leghamarabb a kezelés kezdete után hat hónappal várható. A D-penicillamint az élet végéig kell alkalmazni. A betegek körülbelül 20-30%-ánál a kezelés első három hetében jelentkezhet hiperszenzitív reakció: láz, bőrjelenségek, nyirokcsomó-megnagyobbodás, granul- és thrombocytopenia, amely szteroid adására, illetve a D-penicillamin dózisának csökkentésére megszűnik. A betegek 3–7%-ánál később immunológiai eltérések jelenhetnek meg: nephrosis syndroma, szisztémás lupus erythematosus, Goodpasture-szindrómához hasonló tünetek, myasthenia gravis, polymyositis. A tünetek jelentkezésekor a kezelést fel kell függeszteni (1, 49–51).

A szintén kelátképző *trietilén-tetramin-dihidroklorid* (trientin), *tetratiomolibdát-ammóniumsó* és a *cink* a Wilson-kór gyógyszeres kezelésének alternatív szerelei. Penicillinamin-intolerancia esetén, terhességben terápiás alternatívát jelenthetnek; jelenleg nem rendelkezünk elég tapasztalattal alkalmazásukat illetően (1, 49–54).

IRODALOM

1. Fehér J, Lengyel G. (szerk.). *Hepatológia. Budapest: Medicina Könyvkiadó Rt.; 2001. p. 480-89., 499-522., 551-4., 604-9., 617., 627-8., 647-8.*
2. Fehér J, Deák Gy, Múzes Gy, et al. Silymarinkezelés májvédő hatás idült alkoholos májbetegségben. *Orv Hetil 1989;130:2723-7.*
3. Pár A. A kezelés lehetőségei alkoholos májbetegségekben (Absztinencia, táplálkozás, gyógyszerek, májtranszplantáció). *Orv Hetil 2000;141:827-33.*
4. Hagymási K, Fehér J, és a Multicentrikus Munkacsoport. A silymarin hatása és tolerálhatósága idült májbetegségekben. *Med Univ 2000;XXXIII:179-82.*
5. Kuntz E. Silymarin in the treatment of liver diseases. *Falk Foundation e.V., Freiburg, Germany.*
6. Hill DB, Kugelmas M. Alcoholic liver disease. Treatment strategies for the potentially reversible stages. *Postgrad Med 1998;103:261-4.*
7. Menon KVN, Gores GJ, Shah VH. Pathogenesis, diagnosis and treatment of alcoholic liver disease. *Mayo Clin Proc 2001;76:1021-9.*
8. Cabellera J, Pares A, Brú C, et al. Metadoxine accelerates fatty liver recovery in alcoholic patients: results of a randomized double-blind, placebo-control trial. *J Hepatol 1998;28:54-60.*
9. Sogni P, Hadenue A, Moreau R, et al. Acute effects of propylthiouracil on haemodynamics and oxygen content in patients with alcoholic cirrhosis. *J Hepatol 1997;26:628-33.*
10. Orrego H, Blake JE, Blendis LM, et al. Long-term treatment of alcoholic liver disease with propylthiouracil. Part 2.: Influence of drop-out rates and of continued alcohol consumption in a clinical trial. *J Hepatol 1994;20:343-9.*
11. Rambaldi A, Gluud C. Colchicine for alcoholic and non-alcoholic liver fibrosis and cirrhosis (Cochrane Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews 2001;(3):CD002148.*
12. Rambaldi A, Gluud C. Meta-analysis of propylthiouracil for alcoholic liver disease – a Cochrane Hepato-Biliary Group Review. *Liver 2001;21:398-404.*
13. Marshall AW, Graul RS, Morgan MY, et al. Treatment of alcohol-related liver disease with thioctic acid: a six months randomised double-blind trial. *Gut 1982;1088-1093.*
14. Rambaldi A, Gluud C. S-adenosyl-L-methionine for alcoholic liver diseases. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2001;(4):CD002235.*
15. Lieber CS. Alcoholic liver injury: pathogenesis and therapy in 2001. *Pathol Biol 2001;49:738-52.*
16. Lieber CS. Alcoholic liver disease: new insights in pathogenesis lead to new treatments. *J Hepatol 2000;32(Suppl.1):113-28.*
17. Christensen E, Gluud C. Glucocorticoids are ineffective in alcoholic hepatitis: A meta-analysis adjusting for confounding variables. *Gut 1995;37:113-8.*
18. Pár A, Nemesánszky E. A krónikus vírushepatitisek kezelésének indikációi és a terápia lehetőségei. *Eur J Gastroent Hepatol (magyar kiadás) 2001;5:85-9.*
19. Walsh K, Alexander GJM. Update on chronic viral hepatitis. *Postgrad Med J 2001;77:498-505.*
20. Malik AH, Lee WM. Chronic hepatitis B virus infection: treatment strategies for the next millenium. *Ann Int Med 2000;132:723-31.*
21. Sommerfield JA. Viral hepatitis up-date. *J R Coll Physicians L 2000;34:381-5.*
22. Leung N. Nucleoside analogues in the treatment of chronic hepatitis B. *J Gastroent Hepatol 2000;15(Suppl.):E53-60.*
23. Maddrey WC. Hepatitis B – an important public health issue. *Clin Laboratory 2001;47:51-5.*
24. Fehér J, Lengyel G, Bálint T és a Multicentrikus Tanulmány Munkacsoport. Interferon-alfa-2b és ribavirin kombinált kezelés krónikus C hepatitisben. 100 beteg egy évig tartó kezelése során szerzett tapasztalatok. *Orv Hetil 1999;140:1235-8.*
25. Ramadori G, Mier V. Hepatitis C vírusfertőzés: 10 évvel a vírus felfedezése után. *Eur J Gastroenterol Hepatol (magyar kiadás) 2001;5:176-82.*
26. *National Digestive Diseases Information Clearinghouse.* Chronic hepatitis C: Current disease management. www.niddk.nih.gov/health/digest/pubs/chnrhepc/chnrhepc.htm
27. Boyer N, Marcellin P. Pathogenesis, diagnosis and management of hepatitis C. *J Hepatol 2000;32(Suppl1.):98-112.*
28. *EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. Consensus Statement. J Hepatol 1999;30:956-61.*
29. Liang TJ, Rehermann B, Seeff LB, et al. Pathogenesis, natural history, treatment and prevention of hepatitis C. *Ann Int Med 2000;132:296-305.*
30. Larson AM, Carithers RL. Hepatitis C in clinical practice. *J Int Med 2001;249:111-20.*
31. Davis GL. Current therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterology 2000;118(2Suppl.1):S104-14.*
32. Cummings KJ, Lee SM, West ES, et al. Interferon and ribavirin vs interferon alone in the re-treatment of chronic hepatitis C previously nonresponsive to interferon: A meta-analysis of randomised trial. *JAMA 2001;285:193-9.*
33. Christensen E. Primary biliary cirrhosis (PBC) and primary sclerosing cholangitis (PSC): which treatments are of value? www.easl.ch/PGC/Erik@Christensen.pdf
34. Fong DG, Lindor KD. Future directions in the medical treatment of primary sclerosing cholangitis: the need for combination drug therapy. *Am J Gastroent 2000;95:1861-2.*
35. Poupon RE. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis: lessons from the past – issues for the future. *J Hepatol 2000;32:685-8.*
36. Nishio A, Keefe EB, Ishibashi H, et al. Diagnosis and treatment of primary biliary cirrhosis. *Med Sci Monit 2000;6:181-93.*
37. Gluud C, Christensen E. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database Systematic Reviews 2002;(1):CD000551.*
38. Al-Khalidi JA, Czaja AJ. Current concepts in the diagnosis, pathogenesis, and treatment of autoimmune hepatitis. *Mayo Clin Proceed 2001;76:1237-52.*
39. Heneghan MA, McFarlane IG. Current and novel immunosuppressive therapy for autoimmune hepatitis. *Hepatology 2002;35:7-13.*
40. van den Berg A.P. Autoimmune hepatitis: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Scand J Gastroenterol 1998;225:66-9.*
41. Fernandes NF, Redeker AG, Vierling JM, et al. Cyclosporine therapy in patients with steroid resistant autoimmune hepatitis. *Am J Gastroent 1999;94:241-8.*
42. Czaja AJ. Drug therapy in the management of type 1 autoimmune hepatitis. *Drugs 1999;57:49-68.*
43. Obermayer-Straub P, Strassburg CP, Manns MP. Autoimmune hepatitis. *J Hepatol 2000;32(Suppl.1):181-97.*
44. Krawitt EL. Medical progress: autoimmune hepatitis. *N Engl J Med 1996;334:897-903.*
45. Hash RB. Hereditary haemochromatosis. *J Am Board Family Practice 2001;14:266-73.*
46. Smolarek C, Stremmel W. Therapy of Wilson disease. *Z Gastroenterol 1999;37:293-300.*
47. Powell LW, Subramaniam N, Yapp TR. Haemochromatosis in the new millenium. *J Hepatol 1999;32(suppl.1):48-62.*
48. Bacon BR. Hemochromatosis: diagnosis and management. *Gastroenterology 2001;120:718-25.*
49. *EASL International Consensus Conference on Haemochromatosis. J Hepatol 2000;33:485-504.*
50. Shimizu N, Yamaguchi Y, Aoki T. Treatment and management of Wilson's disease. *Ped Int 1999;41:419-22.*
51. Gitlin N. Wilson's disease: the scourge of copper. *J Hepatol 1998;28:734-9.*
52. Walshe JM. Treatment of Wilson's disease: the historical background. *QJM 1996;89:553-5.*
53. Dahlman T, Westermark LLK, Hartvig P, et al. Long-term treatment of Wilson's disease with triethylene tauramine dihydrochloride (trientine). *QJM 1995;88:609-16.*
54. Brewer GJ. Zinc acetate for the treatment of wilson's disease. *Expert Op Pharmacother 2001;2:1473-7.*