

MÁJBETEGEKÉRT ALAPÍTVÁNY

Fővárosi Szent István – Szent László Kórház Hepatológia, Szt. László Kórház
Bejegyzve: Főv. Bír. 60492/96 OTP Bank: 11709002-20095998 Adószám: 18227743-2-43
Telefon (36-1) 455 8228 Fax: (36-1)4558117 e-mail: villert@lamb.hu
1097 Budapest Gyáli út 5-7

14. Májnap

Időpont: 2009. május 8 péntek 9.00 – 16.00

Helyszín: Aesculap Akadémia, 1115 Halmi út 20-22 (Tétényi Kórház, B.Braun)

Program:

- Krónikus májbetegségek biztosításvizsgáló vonatkozásai -*
Dr. med.habil. Lengyel Gabriella, Ph.D., SE II. Belklinika
- Májbeteg a háziorvosi gyakorlatban – tanulságos esetek –*
Dr. Magyar Anna, MGT Családorvosi Sectio
- Dilemma: Kóros májenzimek = májbetegség? Normális májenzimek = ép máj? –*
Prof. Dr. Nemesánszky Elemér, Szt János Kórház Hepatológia
- A gyógyszer-metabolizmus változásai májbetegségek különböző stádiumaiban –*
Dr.Makara Mihály, Szt.István – Szt. László Kórház Hepatológia
- Ultrahang által észlelt solidumok a májban – teendők, további vizsgálatok –*
Dr. Gervain Judit, Ph.D., Szent György Kórház, Székesfehérvár
- Primer biliaris cirrhosis, primer sclerotizáló cholangitis, overlap syndroma –*
Dr.Péter Zoltán, Ph.D., SE II. Belklinika
- Fibrogenézis a májban, új lehetőség a progresszió vizsgálatára: fibroscan –*
Dr Horváth Gábor, Ph.D., Budai Hepatológiai Centrum
- A máj-transzplantáció jelenlegi helyzete és eredményei Magyarországon – új eljárások*
Dr. Kóbori László, Ph.D., SE Transzplantációs Klinika
- Májátültetésen átesett betegek gondozása –*
Dr. Gerlei Zsuzsa, SE Transzplantációs Klinika.
- Lipidcsökkentő kezelés kóros májfunkciók esetén – indikáció, ellenjavallat? –*
Prof. Dr. Szalay Ferenc, SE I. Belklinika

A krónikus májbetegségek biztosítás - orvostani vonatkozásai

Dr. med. habil. Lengyel Gabriella

Semmelweis Egyetem, II. sz. Belgyógyászati Klinika

A biztosítási orvos munkája, szemlélete eltér a gyógyító orvosétól. A biztosítás kockázatkezelés. A biztosítási - orvostan a biztosítói kockázatkezelést segítő orvos - szakmai ismeretek összessége, olyan speciális szakterület, amely ötvözi a klinikumot, a társadalom - orvostant, a statisztika tudományát abból a célból, hogy a különböző életkorú, egészségi állapotú, különböző betegségekben szenvedő egyéneknél megfelelő módon történjen a biztosítás, valamint a káresemény megítélése. A biztosítási orvos a szaktudását a kockázatkezelés folyamatában gazdasági célok érdekében hasznosítja. A biztosítási - orvostan kialakulását, létét a biztosítási piac határozza meg.

Az előadás áttekintést ad a biztosítás - orvostan kialakulásáról külföldön és Magyarországon, bemutatja a gyógyító orvos és a biztosítási orvos szemléletének különbségeit. Tárgyalja az orvos szerepét a biztosítási szakmában, a struktúra kialakításában, a konkrét kockázat elbírálásban, a kárrendezésben. Az életbiztosítások esetében az orvosnak a halandóságot kell megítélnie, az általános halandóság mellett a konkrét személy egyéni kockázatát, prognózisát. Az egészség - biztosításnál fontos a káresemények megfelelő értékelése.

Az előadásban a kockázat elbírálás általános feltételeinek említése mellett ismertetésre kerül a krónikus vírus hepatitis, az autoimmun hepatitis, a cholestatikus májbetegség, a gyógyszer okozta májkárosodás, az alkoholos májbetegség, a nem alkoholos zsírmáj és a májzsugor biztosítás - orvostani szempontból történő megítélése.

Májbetegek a háziorvosi gyakorlatban: tanulságos esetek

Dr. Magyar Anna, háziorvos:

Kedves hepatológia iránt elkötelezett kollégák! A háziorvosi praxisban naponta találkozunk májenzim eltérésekkel, májbetegségekre gyanús tünetekkel. Nincs mindig kéznél a hepatológus, sokszor az anamnézis, a beteg alapos vizsgálata és a háznál is kivihető laboratóriumi diagnosztika alapján empirikusan kell meghoznunk döntéseinket, és csak az idő igazolja, hogy jó volt-e a diagnózis. Máskor betegünk elvész a szakorvosok útvesztőjében, és szerencsés esetben pont a leleteket szintetizáló háziorvos találja fején a szöveget. Két kedves betegem esetével szeretném demonstrálni a praxisbeli hepatológiai orvoslás nehézségeit. Az első hétköznapi eset, ahol a diagnosztikai gondokat a beteg súlyos polimorbiditása valamint kórházi ellátás elleni tiltakozása okozta. A másik egy lassan születő diagnózis reméljük, szép története. Ennél többet nem írhatok, hadd vegyen részt a hallgatóság is ebben az izgalmas és megunhatatlan detektívmunkában az előadás során.

Dilemma: kóros májenzimek = májbetegség? normális májenzimek = ép máj?

Dr Nemesánszky Elemér
Szent János Kórház Hepatológiai Szakambulancia

Magyarországon kb. 1 millió ember májfunkciókra utaló laboratóriumi paramétereit meghaladják a normál értéktartományt. Leggyakrabban az amino-transzferázok (a GOT= AST és a GPT= ALT) valamint a gamma-glutamitranszferáz (GGT) kóros értékével találkozunk.

A krónikus májbetegségek incidenciáját és prevalenciáját figyelembe véve a kóros májenzimek háttérben leggyakrabban toxikus hatások illetve rendszeres alkoholfogyasztás áll. Egyre nagyobb szakmai problémát jelentenek a metabolikus-szindróma (obesitas, diabetes mellitus, hyperlipidaemia) által indukált kórképek. A steatosis hepatis előfordulhat normál BMI eseteiben és diabetes társulása nélkül is, a patomechanizmus spektruma széles. (1). Fontos hangsúlyozni, hogy a GGT emelkedés önmagában nem utal májbetegségre és nem igazol egyértelműen rendszeres alkoholfogyasztást.

A tartósan kóros enzimaktivitások esetén tesztelni kell az autoimmun háttérű megbetegedésekre informatív laborparamétereket valamint a hepatotrop vírusmarkereket is.

A hepatotoxikus tényezők közül legtöbb gondot a gyógyszerek, a gyógytermékek, a táplálék-kiegészítők, az energia-italok, a testépítők és a kábítószeres okoznak.

Az egyes laborparaméterek kórosságának mértéke és a májbetegség súlyossága között nincs szoros korreláció! A kontrollvizsgálatok optimális időpontjának megítélése nagy gyakorlatot igényel. Krónikus májbetegeket gondozó szakambulanciákon a betegek többsége 3-4 havonként kerül ellenőrzésre.

A hepatológiai diagnosztika nagy kihívását jelenti az a tény, hogy a normál értéktartományon belül lévő májenzimek esetén is előfordul krónikus májbetegség. Ez az utóbbi években a krónikus B- ill. C vírushepatitisben szenvedő betegek vizsgálata során derült ki. Több tanulmány adatainak elemzése révén tudjuk, hogy a vírusszerológiai aktivitást mutató betegek májbiopsziás mintáinak 25-30%-ban kifejezett fibrosis igazolható. Ezeket a betegeket indokolt antivirális kezelésben részesíteni (2, 3, 4).

Irodalom:

1. Ioannou GN. Et al.: Contribution of metabolic factors to alanine aminotransferase activity in persons with other causes of liver disease. *Gastroenterology* 2005, 128, 627-635.
2. Lai M. et al.: The clinical significance of persistently normal ALT in chronic hepatitis B infection. *J. Hepatol.* 2007, 47, 760.
3. Snoeck E. et al.: Predicting efficacy and safety outcomes in patients with hepatitis C virus genotype-1 and persistently normal alanine aminotransferase levels treated with peginterferon alfa-2a plus ribavirin. *Liver International* 2008, 28, 61-71.
4. Hunyady B.: A szérum alanin-aminotranszferáz-értéke krónikus C-vírus hepatitisben. Mennyi a „normális”, és kit kezeljük? *LAM* 2007;17(4-5):283-7.

A gyógyszer-metabolizmus változásai májbetegségek különböző stádiumaiban

Dr.Makara Mihály

A gyógyszerek metabolizmusában a máj központi szerepet játszik. Mind az első fázis (oxidáció, redukció), mind a második fázis (konjugáció) enzimeinek többsége a májsejtekben működik. Számos gyógyszer választódik ki az epén keresztül, illetve vesz részt az enterohepatikus körforgásban. Ennek megfelelően mind hepatocellularis károsodásokban, mind hepatobiliáris betegségekben a gyógyszerek metabolizmusa sérül.

A lebomlás lassulását nemcsak a betegség súlyossága, hanem az enzimrendszerek genetikája, a gyógyszer kölcsönhatások, az általános metabolikus állapot, illetve társbetegségek is befolyásolják.

Sajnálatos módon jelenleg nem ismert olyan vizsgálati módszer, mely pontos és általános tájékoztatást nyújtana a gyógyszer-metabolizmus állapotáról. Ennek megfelelően számos tényező együttes vizsgálata és értékelése szükséges a májbetegék gyógyszer-metabolizáló képességének megítéléséhez.

Ezeket a kérdéseket tovább bonyolítja a gyógyszerek májkárosító potenciálja. A statinok és corticosteroidok terápiás alkalmazása során különös gonddal kell mérlegelni a fennálló javallatokat és ellenjavallatokat.

Ultrahang vizsgálattal észlelt solidumok a májban -teendők, további vizsgálatok.

Dr. Gervain Judit PhD

Fehér Megyei Szent György Kórház, Székesfehérvár, IV. Belgyógyászat

Bevezetés: A hasi ultrahang vizsgálatok széleskörű, rutinszerű használatával és új technikák bevezetésével egyre több és egyre kisebb méretű májléziót is ki tudunk mutatni. A véletlenszerűen felfedezett góccok nagy része jóindulatú, némelyek azonban lehetnek malignus átalakulásra hajlamosak vagy már felismerésük idején malignusak. Elkülönítésük sokszor nehéz. A differenciáláshoz, a diagnózis helyes felállításához ismerni kell az elváltozások képi, szövettani és laboratóriumi jellemzőit, klinikai lefolyásukat. Amennyiben benignus, ún. „incidentalóma”, akkor a beteg megnyugtatása a feladat. Terápiát igénylő tumor esetén pedig a beteg állapota, a kísérő betegségek, és a daganat stádiuma alapján kell az alkalmazható leghatékonyabb kezelést javasolni.

Morfológiai kép: A máj tumorok hepatocytákból, biliaris epitheliumból, mezenchymalis szövetből alakulhatnak ki, vagy extrahepatikus malignomák metastasisai. Nagyságuk változó, néhány mm-től 20 cm-ig terjedhetnek. Az 1 cm-nél kisebbek általában jóindulatúak, a gyors növekedést mutatók azonban szoros ellenőrzést igényelnek. Szerkezetük alapján cystás vagy solid elváltozások lehetnek.

Cystás léziók: egyszerű cysta, polycystás májbetegség, cystadenoma, cystadenocarcinoma.

Solid léziók: haemangioma, focalis nodularis hyperplasia (FNH), hepaticus adenoma, cirrhoticus nodulusok (benignus: regenerációs, praemalignus: dysplastikus, malignus: HCC), hepatocellularis carcinoma (HCC), fibrolamellaris HCC, intrahepaticus cholangiocarcinoma, angiosarcoma, haemangioendothelioma, hepatoblastoma, lymphoma, metastasisok.

Egyéb fokális elváltozások: fokális zsír depozitum, tályog, haematoma, fibrózis.

Tünetek: legtöbbször tünetmentesek, gyakran szűrővizsgálatokon véletlenül kerülnek felfedezésre. Az epigastriális vagy jobb bordaív menti tompa fájdalom gyakran másodlagos, melyet a góc bevérvése, infarktusa vagy a májtok feszülése okoz. A teltségérzést, a hányingert, a hányást, vagy icterust a szomszédos szervek és az epeutak kompressziója idézheti elő.

Diagnosztikai lehetőségek:

- laboratóriumi eltérések: ALP, GGT lehet enyhén emelkedett, esetenként magasabb az AFP
A máj szintetizáló képessége megtartott, csak végstádiumban romlik
- képalkotó módszerek: UH (Power Doppler, 3-dimenziós UH, kontrasztanyag vizsgálat)
dinamikus kontrasztanyag CT (helical vagy multidetector helical)
MRI kontrasztanyag adásával (gadolinium kelát, vasoxid)
PET/CT
scintigraphia (Tc-99m colloid vagy Tc-99m RBC)
angiographia
(képi követéshez ugyanazt a módszert használjuk, mint a
kivizsgáláskor)
- percutan aspirációs cytológia vagy core-biopsia (UH, CT vezérelt)

Diagnózist befolyásoló faktorok: nem, életkor, gyógyszerszedés, társuló krónikus betegségek (HBV, HCV fertőzés, májcirrhosis), pozitív családi anamnézis

Terápia:

- Haemangioma: nem igényel kezelést, a 15 cm-nél nagyobb, tünetet okozó gócnál sebészi rezekció

- Adenoma: 5 cm alatt konzervatív terápia (képi követés, AFP kontroll), fogamzásgátló és szteroid terápia felfüggesztése, malignus transzformáció gyanújakor sebészi rezekció
- FNH: nem igényel kezelést
- intrahepaticus cholangiocarcinoma: tünetet okozó esetben sebészi rezekció (gyenge eredménnyel)
- HCC: a gócok számától és nagyságától függően:
 - transzplantáció,
 - sebészi rezekció
 - percutan abláció, radiofrekvencia, mikrohullám, kryo, lézer, alkohol infiltráció (PEI)
 - transzarteriális kemoembolizáció (TACE)
 - intraarteriális 131-jód-lipiodol vagy Ittrium-90 radioembolizáció
 - szisztémás kezelés: multikináz gátlás (sorafenib)

Szűrés, utánkövetés:

Rizikó csoportokat kell szűrni: fél-egy évente UH + AFP
Igen költséges (cost-benefit!)

Összefoglalás:

Irányelvek a gócos májléziók diagnosztikájához:

Előfordulásuk alapján a leggyakoribb benignus májgócok a cysták és a haemangiómák, a malignus tumorok közül a metastasisok és a HCC. Kevésbé gyakoriak az FNH, a hepaticus adenoma, a fibrolamellaris HCC, az intrahepaticus cholangiocarcinoma, biliaris cystadenoma, a cystadenocarcinoma, lymphoma, haemangioendothelioma, hepatoblastoma gyermekben és a különböző sarcomák. Esetenként a nem tumoros tömegek - mint a fokális zsír, a tályog vagy a haematoma - utánozhatják a májtumorokat. A cirrhotikus betegek speciális csoportot jelentenek, kiknél jóindulatú (regenerációs nodulus), praemalignus (displastikus nodulus), malignus (HCC), és nem tumoros tömegek (összefüggő fibrosis) gyakran ábrázolódnak. Fiatal, egészséges nőnél jelentkező solid lézió legnagyobb valószínűséggel haemangioma, FNH vagy adenoma. Az FNH és a haemangioma képalkotó vizsgálattal diagnosztizálható és általában nincs szükség további követésre. Az adenoma igazolásakor kötelező a fogamzásgátló és/vagy szteroid szedés felfüggesztése és a beteg szoros követése. A terhesség nem javasolt olyan betegeknél, ahol a góc nagyobb, mint 4 cm, mivel ezek a tumorok ösztrogén hatásra növekednek. Ha gócos májelváltozást találunk májcirrhotikus, krónikus B vagy C vírushepatitisben szenvedőknél, gondolni kell HCC-re, melynek a CT és MRI képe jellemző. Ebben a tumorban az AFP szint 80%-ban kórjelző. Kétes esetben májbiopsia végzése indokolt. A máj cystikus léziói méretükben és elhelyezkedésükben különbözőek. Általában nem szerepel májbetegség az anamnézisben. A legtöbb májcysta egyszerű cysta, melyek könnyen felfedezhetők, és UH vagy egyéb képalkotó vizsgálattal diagnosztizálhatók. Terápiát csak szövődményes esetben igényelnek: fertőzés, bevérzés, torzió és a környező szövetek kompressziója okozta tüneteknél. A cystadenomáknak szintén jellemző a képi megjelenése, melyek alapján megkülönböztethetők az egyszerű cystáktól. Mivel ezek a tumorok malignus transzformációra hajlamosak, a gócok rezekciója szóba jöhet. Ahol a tünetek fertőzésre utalnak, májtályogra kell gondolni. Többszörös cystáknál felmerül a polycystás májelváltozás és a Caroli-betegség lehetősége is. A kezelésnél figyelemmel kell lenni cholangitis vagy portalis hypertensio esetleges fennállására.

Megjegyzés:

A felvázolt diagnosztikai és terápiás módszerek javaslata tisztán szakmai szempontokon alapul. Nem vesz figyelembe költséghatékonyságot és feltételezi a jól képzett, megfelelő számú szakembert és a legszenzitívebb és specifikus diagnosztika rendelkezésre állását.

Primer biliáris cirrhosis, primer sclerotisáló cholangitis, overlap szindróma

Dr.Péter Zoltán Ph.D.

Immunológiai hátterű, cholestasissal járó májbetegségek.

A **primer biliáris cirrhosis (PBC)** alapját képező elváltozás a kis intrahepaticus epeutak progresszív destrukciója. Nevével ellentétben csak a betegek egy részében áll fenn cirrhosis, sőt a mai diagnosztikus lehetőségek és módszerek mellett többnyire korai, tünetmentes stádiumban kerül sor a betegség felismerésére. A májtranszplatáció rutinná válásával a korábbi évtizedekben gyakran látott előrehaladott stádiumú, valóban cirrhotikus betegeket ma már csak ritkán lehet látni.

Jellemzően középkorú nők betegsége. Prevalenciája 5-40/100.000, a férfi/nő arány 1:9, gyakoribb az északi félteke mérsékelt égövi országaiban. Környezeti és örökletes tényezők szerepe egyaránt felmerül a betegség kialakulásában.

Általában emelkedett alkalikus foszfatáz hívja fel a figyelmet a betegségre, ehhez magasabb koleszterin szint és kezdetben többnyire normális bilirubin szint társul. A transzamináz értékek normálisak vagy enyhén emelkedettek, a normális felső határának 2-3-szorosát nem haladják meg. A szérum IgM szint is többnyire emelkedett és az esetek 95 %-ában AMA pozitívitás mutatható ki (az AMA negatív és ANA pozitív eseteket autoimmun cholangitisnek nevezik). Májbiopsziával a diagnózis igazolása mellett megállapítható a betegség előrehaladottsága és kizárhatók egyéb cholestasissal járó betegségek (pl. sarcoidosis, gyógyszer vagy toxikus tényezők okozta cholestasis). Teljesen típusos esetekben szakmailag elfogadott a májbiopszia mellőzése is. Differenciáldiagnosztikai szempontból fontos az extrahepaticus epeutak betegségeinek (pl. choledocholithiasis, egyéb extrahepaticus epeúti elzáródások, primer sclerotisáló cholangitis) ERCP vagy MRCP útján való kizárása.

Kevés tünettől jár a PBC, a legjellemzőbb a viszketés, ezen kívül fáradtság és az előrehaladott esetekben icterus léphet fel.

A PBC szövödményeként portális hypertensio alakulhat ki, oesophagus varixok jelenhetnek meg még a cirrhosis kialakulása előtt, ezt a portális terek gyulladása, microthrombusok kialakulása magyarázhatja. Leírták az oesophagus varixok eltűnését is a szövettani elváltozások kezelésre adott javulásával párhuzamosan. A PBC-ben fennálló tartós cholestasis következményeként a zsírban oldódó vitaminok felszívódása zavart szenved, a PBC-s betegek 33 %-ában A-vitaminhiány, 13 %-ában D-vitaminhiány, 8 %-ában K-vitaminhiány, 2 %-ában E-vitaminhiány mutatható ki. Részben a vitaminhiány, részben más, egyelőre nem teljesen tisztázott tényezők következtében PBC-s betegekben gyakori az osteoporosis is, ezért rendszeres ODM vizsgálatuk javasolt.

A PBC standard kezelése ma napi 13-15 mg/ttkg ursodeoxycholsav (UDCA), egy nem toxikus, hydrophil epesav, amelynek szedésével párhuzamosan az epesav pool úgy alakul át, hogy legnagyobb mennyiségben UDCA lesz benne. Az UDCA hatására nő a túlélés, csökken a serum alkalikus foszfatáz és bilirubin szintje, és egyes vizsgálatok szerint a szöveti kép is javul. A prednisolon javítja a közérzetet, a laboratóriumi leleteket, a szöveti képet, de rontja a csontok ásványi anyag tartalmát, ezért a szisztémás szteroidok helyett újabban budesonid alkalmazását javasolják kombinációs kezelésben UDCA-val. Azatioprin, cyclosporin A, methotrexat és colchicin kezeléssel is vannak kedvező adatok, de az eredmények nem meggyőzőek. A 100 µmol/l feletti serum bilirubin, mint rossz prognosztikai tényező, a májátültetés indikációját jelenti.

A **primer sclerotisáló cholangitis (PSC)** az intra- és extrahepaticus epeutak gyulladással és fibrosissal járó betegsége. Jellemzően fiatal férfiakban fordul elő, a férfi/nő arány 7:3. Az Egyesült Államokban becsült prevalenciája 13/100.000. Immunológiai háttere mellett örökletes és környezeti tényezők is szerepet játszanak kialakulásában. Az esetek 75 %-ában gyulladással járó bélbetegség (IBD) társul a PSC-hez.

Fáradékonyság, viszketés, sárgaság, bakteriális cholangitisek hívhatják fel rá a figyelmet. A laboratóriumi eltérések közül az alkalikus foszfatáz emelkedése a legjellemzőbb, a GOT és GPT értékek kismértékben emelkedettek lehetnek, a serum bilirubin a betegség előrehaladtával és bakteriális cholangitisek idején emelkedik. Az AMA ritkán, viszont a pANCA irodalmi adatok szerint kb. 80 %-ban pozitív. MRCP-vel vagy ERCP-vel láthatók a típusos, diagnosztikus értékű extra-, illetve intrahepaticus epeúti elváltozások (szegmentális szűkületek és tágulatok). A májbiopszia nem diagnosztikus értékű, de amennyiben az extrahepaticus epeutak radiológiailag épek bizonyulnak, abban az esetben mégis javasolt elvégzése differenciáldiagnosztikai szempontból. A májcirrhosis jól ismert szövődményein kívül PSC esetén epeúti stenosisok és recidiváló bakteriális cholangitisek mellett a betegek 8-15 %-ában számolni kell cholangiocarcinoma kialakulásával (diagnózisa nehéz, a 100 feletti CA 19-9 érték PSC-s betegben 80 %-os specificitással és szenzitivitással utal rá).

A PSC kezelése nagy kihívás a klinikusok számára. Az egyedüli gyógyszer, mellyel kedvező tapasztalatok vannak, az az UDCA, ezt napi 25-30 mg/ttkg adagban javasolják újabban. Klinikailag szignifikáns epeúti stenosis kialakulása esetén ERCP során végzett ballonos tágítás, esetleg epeúti endoprothesis behelyezése kedvező hatású lehet. A betegség definitív kezelését a májtranszplantáció jelenti, de nem szabad elfelejteni, hogy a colitis ulcerosában is szenvedő PSC-s betegekben a transzplantáció után megnő a colon carcinoma kialakulásának rizikója.

Az **overlap szindróma** megnevezést legelterjedtebben a PBC és autoimmun hepatitis, valamint PSC és autoimmun hepatitis jegyeit egyaránt viselő betegek esetén használják (ritkábban a PBC és PSC jegyeinek, illetve a chronicus C-vírus hepatitis és autoimmun hepatitis jegyeinek keveredésekor is). A PBC-s, PSC-s és autoimmun hepatitises betegek 7-9 %-ában fordul elő overlap szindróma. A GOT és GPT értékek magasabbak, mint PBC-ben vagy PSC-ben, IgM és IgG szaporulat egyaránt észlelhető és a PBC-re jellemző AMA valamint a PSC-re jellemző pANCA mellett ANA és SMA pozitívítás is kimutatható. Gyógyszeres kezelésként UDCA és immunszuppresszív szerek (szteroid, illetve azatioprin) adása javasolt. Előrehaladott esetekben májtranszplantációt kell végezni. Az overlap szindróma két betegsége nem mindig jelentkezik egyidejűleg, ahogy azt egy általam gondozott **beteg esete** is mutatja. A fiatal férfit már évek óta gondoztam IBD mellett fennálló PSC miatt, amikor GOT és GPT értékeinek fokozatos emelkedését, ezt követően szérumbilirubin szintjének emelkedését észleltük. A PSC-ben gyakori cholangiocarcinoma kialakulása volt az első felvetés, de ezt ismételt képalkotó vizsgálatokkal sem lehetett alátámasztani. Mélyülő icterusa miatt májtranszplantáció lehetőségét vetettük fel, de az ismételt immunológiai vizsgálatok ANA pozitívítást igazoltak a korábban ANA negatív betegben. Autoimmun hepatitis társulását feltételezve a korábbról ismert PSC mellé, az évek óta szedett UDCA kezelést szisztémás szteroiddal egészítettük ki. Ezt követően állapota javult, icterusa megszűnt és GOT, GPT értékei közel normálissá váltak.

A májfibrosis meghatározásának új, non-invazív módszere: tranziens elasztográfia (FibroScan®)

Horváth Gábor dr.
Budai Hepatológiai Centrum, Budapest

A máj krónikus betegségeinek közös jellemzője, hogy mindegyik aktiválja a kötőszövet termelését és májfibrosishoz vezet. A májfibrosis a májkárosodás mértékének pontos jelzője. Megítélésének „gold standardja” a mai napig a kórszövetteni vizsgálat, mely azonban, ha ritkán is, de szövődménnyel járhat, számos esetben kontraindikált lehet, és, mint invazív beavatkozás, az említettekén kívül, a betegek idegenkedése miatt is, utánkövetésre csak igen korlátozottan alkalmas. A májfibrosis stádiumának megítélésére egy új, már hazánkban is hozzáférhető vizsgálmódszer, a tranziens elasztográfia. Működési elve, hogy egy lökéshullám terjedési sebességét méri ultrahang segítségével, és ennek alapján határozza meg a máj rugalmasságát. A fibroticus, rugalmatlanabb szövetben a hullám terjedési sebessége gyorsabb. A vizsgálat rövid ideig tart, fájdalomtalan, és semmiféle előkészítést nem igényel. Az eredmény értékelésénél a májbetegség etiológiáját figyelembe kell venni. A legtöbb adat a krónikus HCV fertőzés okozta májbetegségekkel kapcsolatban áll rendelkezésre, de egyéb etiológiájú, idült diffúz májbetegségekben is jól alkalmazható. A vizsgálóeljárás igen jó pontossággal alkalmas az előrehaladott fibrosis ($F \geq 2$, Metavir score) kimutatására, valamint már a korai, klinikai tüneteket még nem okozó cirrhosis (F4) igazolására. A klinikai gyakorlatban elsősorban – ahogy azt az érvényben levő hazai szakmai protokoll is ajánlja – idült vírushepatitisekben az antivirális kezelés indikálásához szükséges májkárosodás igazolására használjuk, és igen alkalmas a kórlefolyás követésére, a kezelés hatásosságának megítélésére is. Ígéretes alkalmazási területe májtranszplantáció után a graft állapotának vizsgálata, az esetleges károsodás korai, non-invazív detektálása, valamint tervezett élődonoros májtranszplantáció előtt a donormáj alkalmasságának megítélésének egyik első lépéseként. Terápiás döntést befolyásoló, segítő szerepe lehet tervezett műtétek, vagy gyógyszeres kezelés (pl. kemoterápia, vagy hepatotoxicus szerek adása) előtt, az esetleges májkárosodás kimutatásában, mértékének megállapításában.

A tranziens elasztográfia minden esetben nem helyettesíti a máj kórszövetteni vizsgálatát, de lehetőséget ad májkárosodás mértékének (a fibrosis stádiumának) meghatározására májbiopsia nélkül.

Szerzők beszámolnak az új vizsgálóeljárás alkalmazása során szerzett tapasztalataikról is. 6 hónap alatt 348 vizsgálatot végeztek, 84%-át krónikus B (34) vagy C (258) vírus fertőzés miatt. 20, illetve 184 esetben a terápiás döntéshez kérték a vizsgálatot. Krónikus B hepatitisben az esetek 59%-ában, míg krónikus C hepatitisben 84%-ában utalt az eredmény az antivirális kezelést indikáló fibrosusra ($F > 0$). A kis esetszám ellenére említésre méltó, hogy 9 – fiziológiás transzamináz értékek alapján - „tünetmentes B vírus hordozó”-nak tartott beteg közül 4 esetben utalt az eredmény májkárosodásra.

A májtranszplantáció eredményei, korszerű lehetőségek

Kóbori László

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Transzplantációs és Sebészeti Klinika

A májtranszplantáció (OLTx) a különböző etiológiájú akut és krónikus májbetegség több mint húsz éve elfogadott kezelési módja. Az első sikeres májátültetést az Egyesült Államokban Thomas Starzl végezte 1963-ban. A '70-es évek elején már Európában is elindultak az első sikerekkal járó próbálkozások. Az első hazai májátültetést Szécsény Andor végezte 1983-ban, Budapesten. Közben az immunszuppresszió fegyvertára is bővült, az azathioprin és a szteroid mellett 1980 után-bevezették a cyclosporint, és a tacrolimust is. Ezáltal a túlélési eredmények sokat javultak, a rejekció már nem jelentett nagyobb veszélyt. A hazai májtranszplantációs program valójában 1995-ben indult el a Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinikáján Perner Ferenc majd Járay Jenő munkacsoportjának vezetésével. Az eltelt periódusban **400** májátültetés történt.

Az Európai Máj-Transzplantációs Regiszter (ELTR) összesen **79044 (2007 végéig)** májátültetés elemzését teszi lehetővé amelyet 39 év alatt végeztek el Európában.

A májtranszplantációk száma egy exponenciális emelkedést követően stagnál a donor-szervek hiánya miatt. A kialakult helyzeten javított a split-transzplantáció és az élődonoros májtranszplantáció megjelenése.

A máj anatómiai sajátosságai lehetővé teszik a szegment (parciális) májátültetést. Ezért alakult ki a „split” és az élődonor májprogram. A split program lényege az, hogy a cadaver májat megfelezzük. A nagyobb jobb oldal (szegmentek) egy felnőtt, a kisebb bal oldal vagy a bal laterális szegmentek egy gyermek májátültetéséhez elégségesek. Az első split átültetést Pichlmayer végezte Hannoverben 1988-ban. Azóta számos tengerentúli és európai nagy központ rutinszerű beavatkozásként alkalmazza.

A fejlődés itt nem állt meg. Strong 1989-ben Brisbane-ben elvégezte az első sikeres élődonoros májátültetést. Élődonoros májátültetés esetén egy egészséges donor májának jobb vagy bal oldali szegmentjeit távolítják el és tervezetten ültetik át gyermekbe vagy felnőttbe. A donor-szövődmények ma már minimálisak, az eredmények kiválóak. Broelsch és Tanaka a 90-es években már sikeres élődonoros májátültetési programot vezetett, és ma már ez a módszer világszerte elterjedt. Európában számos nagy májközpontban folyik élődonoros program. Heaton monoszegment-átültetéséről is beszámolt Londonban 1999-ben, a III-as májszegment sikeres átültetést végezték el egy csecsemőben.

Élődonoros transzplantáció esetén különös figyelmet szentelnek a donor kockázatsökkenésének, melyet jelenleg 0,5% mortalitás és 21% morbiditás jellemez.

A főleg metabolikus és akut májelégtelenségben felmerülő májsejt átültetéssel kapcsolatban megjelentek biztató klinikai eredmények is, de ezek még kísérletes fázisnak tekinthetők. A xenotranszplantáció jövője még nagyon messze van.

Ezen alternatív megoldások jelenleg az összes OLTx 11%-át teszik ki. A transzplantált betegek egyéves túlélése 85-90%, az ötéves >70%. A javuló eredmények a tökéletesedő sebészeti technikának, intenzív terápiás ellátásnak, a megjelenő új, hatékony - talán a jövőben egyénre szabható - immunszuppresszióknak, donorszerv-prezervációknak, a hatékonyabb antirejekciós kezelésnek, az alapbetegség természetes lefolyása jobb megismerésének köszönhetőek. A túlélésbeli javulás főleg a tumorok kezelése esetén jelentős, melyeket főleg a hepatocellularis carcinoma (HCC) képvisel. A HCC 5 éves túlélése 17% javulást mutatott 1990 és 2000 között. Idősebb donorok bevonása igyekszik pótolni a szerv-hiányt, ugyanakkor a jobb műteti eredményeknek és a gondosabb beteg-szelekciónak köszönhetően idősebb recipienseket tudunk transzplantálni.

A transzplantációt igénylő májbetegség etiológiája nagyon változatos; Magyarországon a leggyakoribb diagnózis a hepatitis C, (HCV-30%), az alkoholos májbetegség (ALD-20%), a cholestaticus májbetegségek (25%) mint a primer sclerotizáló cholangitis (PSC), primer

biliaris cirrhosis (BPC), szekunder biliaris cirrhosis (SBC), hepatocellularis carcinoma (HCC) és egyéb tumorok, autoimmun hepatitis, cryptogen cirrhosis és egyéb kórképek (Wilson-kór, Budd–Chiari-szindróma, hepatitis B (HBV) cirrhosis, haemangioma, glycogenosis). Említést érdemel az akut májelégtelenség miatt végzett átültetések incidenciája is, 8-10%.

A májátültetés időzítése kidolgozott protokollok alapján történik. Az akut esetekre pontos kritériumok szolgálnak, de krónikus esetekben a betegeket részletes kivizsgálás után várólistára helyezzük. A listára helyezéskor a betegeket vércsoport, testméret és a májelégtelenség súlyossága (Child, ill MELD score) szerint soroljuk be. A daganatos betegek és gyermekek előnyt élveznek minden esetben. Elsősorban a cirrhotikus talajon kialakult 5 cm-nél nem nagyobb (Milánó kritériumok) HCC jön szóba indikáció szempontjából. Egyébként a transzplantációs „ablak” az időzítést jelenti amikor, a beteg irreverzibilis májbetegsége igazolt és a máj parenchymalisan (szintetizáló funkció) és/vagy vascularisan (portalis hypertensio) dekompenzálódott, indokolt az átültetés, ilyenkor a várható túlélés műtét nélkül általában (>50%-ban) nem több mint egy év. Ilyen stádiumban a beteget már listára kell helyezni, mert az előre haladott stádium már növeli a rizikót és mortalitást. A hazai máj várólistán 60-70 beteg van és az átlagos várakozási idő 220 nap.

Az 1995 óta fejlődő hazai májátültetés túl van a tanuló éveken és az évente elvégzett közel 50 májátültetés eredményei világszínvonalúak. A **2008** december végéig elvégzett **387** átültetésből **21** retranszplantáció történt. A gyermekek átültetését kezdetben főleg Németországban, majd lassan itthon is elkezdjük. Eddig **32** gyermek átültetését végeztük el itthon és a 2006-ban elkezdjük az élődonor programot is. A gyermekek 50%-át akután operáltuk, fulmináns májelégtelenség miatt. Összesen **20** parciális májgraft átültetésére került sor, főleg gyermekek részére. Ebből két esetben élődonorból származtak a májgraftok. **Négy** esetben sikeres kombinált máj-vese átültetés is történt. A recipiensek átlagéletkora **42,8**, a donoroké **37,6** év volt. Az átlagos műtési idő **473** perc, a hideg ischemiás idő **838** perc és a meleg ischemiás idő **47** perc volt. A betegek több mint 70 %-a Child B (MELD 15,3) stádiumban került műtőasztalra és az 5 éves Kaplan Meier görbe szerinti túlélése 80%-os. Az utolsó két évben csökkent a mortalitás, amely a tanuló évek végét jelentheti.

Következtetésként elmondható, hogy a májátültetés minden nehézség ellenére sikeres programnak számít itthon is. Az évente történt átültetések száma 4,2 /millió esetet jelent, amely alacsonyabb az európai átlagnál, de ennek emelését csak a donorszám emelésével oldhatjuk meg. A mai 85% feletti Kaplan-Meier 5 éves túlélés nemzetközileg is jó eredménynek számít és az alternatív technikák, az élődonor program bevezetésével további sikerekben reménykedünk.

A májátültetésen átesett beteg gondozása

Gerlei Zsuzsanna dr.

A májtranszplantációt követő korai és késői szövődmények nagymértékben befolyásolják a graft és a beteg túlélését, ezért a rendszeres és szakszerű gondozásnak kiemelt jelentősége van. A sikeres májátültetésen átesett betegek gondozása a SE Transzplantációs és Sebészeti Klinikán történik

Az első három hónapban az ambuláns kontroll vizsgálat célja a sebészeti szövődmények, a korai oportunistá fertőzések és az akut rejeckió mielőbbi felismerése.

A késő szövődmények különböznek a koraiaktól és elsősorban az graft védelmében alkalmazott immunszuppresszív kezelés és az alapbetegség rekurrenciájának következtében alakulnak ki.

Az immunszuppresszió alkalmazása miatt kialakuló metabolikus zavarok közül leggyakoribb a vesefunkció romlása, a magasvérnyomás, posttranszplantációs diabetes mellitus, hypercholesterinaemia, hypertrigliceridaemia. A májtranszplantáltak diabetes prevalenciája 4,5-53 %. A hyperuricaemia előfordulása megközelíti az 50 %- t. A recipiensek jelentős részénél a transzplantációt megelőzően is jelenlévő osteoporosis a májátültetés után tovább súlyosbodhat, osteopenia, osteoporosis vagy együttes előfordulásuk 10-60 %-ban igazolható.

A transzplantációtól eltelt különböző időszakokban az immunszuppresszió mélységének és a különböző környezeti hatásoknak megfelelően oportunistá infekciók alakulhatnak ki. A megfelelő profilaxis és az infekció korai felismerése javítja a beteg és a graft túlélését.

A tartós immunszuppresszív kezelés miatt a tumor kialakulásának lehetősége nagy, amit az átlag populációhoz képest magasabb tumor előfordulás is bizonyít. A daganat lehet de novo kialakulású és rekurráló is.

Az OLT indikációját képező szinte valamennyi alapbetegség rekurrálhat, azonban elsősorban a HCV és a HCC rekurrencia az oka a legtöbb graft elégtelenségnek és transzplantáció utáni halálnak.

Differenciál diagnózis szempontjából romló graftfunkció esetén az akut és krónikus rejeckió lehetőségét ki kell zárni a transzplantáció utáni valamennyi időben, ami a máj szövettani vizsgálatával történik.

A rendszeres kontroll vizsgálat elősegíti szövődmények korai felismerését és lehetőség szerint a kezelését, ezzel javítva a graft és a beteg túlélését.

1. táblázat: A késői graft diszfunkció kiváltó okai

Rejekció	Akut Krónikus
Vascularis	Arteri hepatica Vena portae Vena hepatica
Biliaris szövődmények	Epeút szűkület/ leak <ul style="list-style-type: none"> • Az anastomosisban • Nem az anastomosisban
Rekurráló betegségek	PSC PBC Autoimmun Alkoholos májbetegség NASH
Fertőzések	Virális infekciók: <ul style="list-style-type: none"> • CMV • Herpes simplex • EBV • De novo HBA, HBV, HCV
De novo AIH	
Neoplasma	PTLD (EBV!) Rekurráló HCC
Gyógyszer toxicitás	

2. táblázat: OLT után kialakuló csökkent csonttömeget és csonttörést befolyásoló tényezők

Glucocorticoid	D vitamin hiány
Cyclosporin és egyéb immunsuppresszív szerek	Hypogonadismus
OLT előtti csontbetegség	Malnutritio
Secunder hyperparathyreosis	Immobilitás

Rövidítések:

CNI:	calcineurin inhibitor
MMF:	mikofenolát mofetil
LDL:	low density lipoprotein
IS:	Immunsuppresszió
NODM:	new-onset diabetes mellitus
HCV:	hepatitis C vírus
NSAID:	nem szteroid gyulladásgátló
PTLD:	posttranszplantációs lymphoproliferatív betegség
EBV:	
OLT:	orthotopicus liver transplantation
HCC:	hepatocellularis carcinoma
FCH	fibrotizáló cholestaticus hepatitis
HBV:	hepatitis B vírus
HBIG	hepatitis B immunglobulin
a-HBs	hepatitis B surface antitest
Ig:	immunglobulin
AIH	autoimmun hepatitis
PBC	primer biliaris cirrhosis
PSC	primer sclerotisalo cholangitis
UDCA	ursodeoxycholic acid

Lipidcsökkentő kezelés kóros májfunkciók esetén – indikáció, ellenjavallat?

Dr. Szalay Ferenc,
Semmelweis Egyetem I.sz. Belgyógyászati

A lipidcsökkentő kezelés bizonyítottan csökkenti a szív és érrendszeri betegségek következtében kialakuló szervkárosodásokat és a mortalitást, ezért a kardiovaszkuláris betegségek megelőzésének és kezelésének ma már általánosan elfogadott eszköze. A koleszterin szint csökkentő gyógyszerek leghatásosabb csoportja a szintézis kulcsenzimjének, a 3-hydroximetil-3-glutaril-koenzimA-nak (HMG-CoA) a gátlói, összefoglaló néven a statinok. Számos, különböző statin molekula került forgalomba. Az egyes statinok farmakokinetikájában, hatáserősségében és mellékhatás profiljában kisebb-nagyobb különbségek vannak a közös főhatás mellett. Már a korai tanulmányok jelezték, hogy statin kezelés közben a betegek kis százalékában a transzamináz értékek megemelkednek. Az alkalmazási előiratokba bekerült, hogy aktív májbetegség vagy ismeretlen eredetű tartós transzamináz emelkedés esetén, a statinok adása ellenjavallt.

A lipidcsökkentő kezelés kóros májfunkció esetén azért is érdemel külön figyelmet, mert bizonyos esetekben éppen a metabolikus szindróma részének tartott nem-alkoholos steatohepatitis következtében lehetnek kórosak a máj adatok. Tehát a lipidcsökkentő kezeléstől a máj adatok javulása is várható, továbbá külön mérlegelést igényel, hogy a transzaminázok mérsékelt emelkedése milyen arányban áll a súlyos következményekkel járó kardiovaszkuláris betegségek rizikójának csökkentésével.

A koleszterin szint csökkentésére a statinok, a triglicerid szint csökkentésére a fibrátok a legelfogadottabbak. A lipidcsökkentő kezelés és a máj kapcsolatában klinikai gyakorlati szempontból két megközelítés fontos. Az egyik az, hogy kóros máj adatok esetén mikor indikált vagy ellenjavallt a kezelés, a másik az, hogy a lipidcsökkentő kezelés során milyen gyakran és milyen mértékben válhatnak kórossá a máj adatok, és hogy emiatt mikor indokolt a kezelés abbahagyása.

Statinok által okozott májkárosodás

A statinok által okozott májkárosodás ritka, mindössze 1-2%-ban, az arra genetikailag hajlamos egyéneknél jelentkezik. A transzaminázok emelkedése ilyen esetekben dózisfüggő és reverzibilis, a kezelés elhagyása után az értékek visszatérnek a normális tartományba. A normális transzamináz érték 3-szorosát meghaladó emelkedés kis dózisú statin kezelés esetén kevesebb, mint 1%-ban, nagy dózis esetén is csak 2-3%-ban fordul elő.

Legtöbbször gyógyszerinterakció, a cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) aktivitását befolyásoló szerek együttadásakor jelentkezik a májeltérés. Erythromycin, azole típusú gomba ellenes gyógyszerek, fibrátok, főleg gemfibrozil együttadásakor növekszik a mellékhatások kockázata. A statinok milyensége is befolyásolja a toxicitást. A lipophil statinok (atorvastatin, simvastatin, lovastatin, fluvastatin) cytotoxicitása nagyobb, mint a nem lipophil statinoké (rosuvastatin, pravastatin). A cerivastatin májkárosító mellékhatás miatt vonták ki a piacról.

A transzamináz emelkedés általában a kezelés első 6 hónapjában jelentkezik, és többnyire nem jár klinikai tünetekkel. A gyakorlatban elegendő a transzaminázokat a kezelés megkezdésekor és három hónap múlva megnézni. Ha az emelkedés meghaladja a normális érték kétszeresét, akkor dóziscsökkentés vagy a statin cseréje indokolt, háromszoros emelkedés esetén a kezelést abba kell hagyni.

Kivételes esetekben a statin hepatitisz szindrómát, cholestasist okozhat. Az atorvastatin alkalmazása közben több akut hepatitisz szindróma esetről számoltak be. Legújabban közölték egy súlyos cholestatikus hepatitisz esetet, ami több mint három hónapig tartó icterussal járt, s aminek alapján az atorvastatin felkerült az ilyen hepatitiszt okozó gyógyszerek listájára.

Simvastatin-ezetimib kombinált kezelés során egy 70 éves nőbetegben májelégtelenség kialakulását figyelték meg, ami májtranszplantációt tett szükségessé

Fibrátok által okozott májkárosodás

A fibrátok célszerve a máj, a proxisoma proliferátor által aktivált receptor alfa (PPAR α) aktiválásának útján csökkentik a lipidek szintjét. A betegek kis százalékában reverzibilis transzaminázemelkedést okozhatnak. Statinnal való együttadáskor a májkárosodás kockázata nagyobb.

Kóros májfunkció esetén adhatók-e lipidcsökkentők?

A válasz természetesen minden esetben egyedi mérlegelést igényel. Ha nem súlyos, aktív májbetegségről vagy májcirrhosisról, hanem hyperlipidaemiás nem-alkoholos zsírmáj vagy steatohepatitis esetről van szó, és az induló transzamináz értékek nem haladják meg a normális kétszeresét, akkor a statinok adhatók, de monitorozás szükséges.

Japán szerzők egy 2008-ban közölt tanulmányban az atorvastatint hatékonynak és biztonságosnak találták a NASH-hoz társuló dyslipidaemia kezelésében. Érdekes módon néhány betegben nem volt javulás és a kezelés ellenére a fibrózis fokozódását észlelték a májbiopsziás kontroll vizsgálat során. Egyelőre nem ismert, hogy miért van egyéni különbség a kezelésre adott válaszban.

Egy USA tanulmányban azt találták, hogy a statinnal kezelt HCV pozitív betegekben a transzamináz értékek emelkedése nagyobb mértékű volt a statinnal nem kezelt betegekhez képest, de a súlyosabb fokú májeltérés gyakoriságában nem volt különbség. Tehát a statin kezelés nem növelte a súlyos fokú májkárosodás kockázatát HCV pozitív betegekben, és gyógyszer alkalmazását biztonságosnak találták.

Új, hepatológiai vonatkozású adat, hogy hosszú ideig alkalmazott statin kezelés csökkenti a hepatocelluláris carcinoma (HCC) rizikóját cukorbetegekben.

Összefoglalva, lipidcsökkentő kezelés kóros májfunkciós adatok esetén adható, de minden esetben egyéni mérlegelés és szükség esetén az adatok ellenőrzése, a beteg monitorozása szükséges. Kombinált gyógyszeres kezelés esetén az interakciók lehetősége miatt fokozott óvatosság szükséges. A jövő egyik útja a farmakogenomika fejlődésétől várható, aminek révén előre kiválaszthatók lesznek azok a betegek, akikben lipidcsökkentők súlyos májkárosító hatásával lehet számolni.