

TORNAI ISTVÁN DR.

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Gasztroenterológiai osztály, Debrecen

TERÁPIÁS ÚJDONSÁGOK A HCV, HBV ÉS NASH KEZELÉSÉBEN. QUO VADIS HEPATOLÓGIA?

A MÁJBETEGSÉGEK FELISMERÉSE ÉS KEZELÉSE AZ ELMÚLT NÉHÁNY ÉVTIZEDBEN JELENTŐS FEJLŐDÉSEN MENT KERESZTÜL. A KRÓNIKUS B- ÉS C-VÍRUS HEPATITIS ESETEIBEN RENDKÍVÜL HATÉKONY KEZELÉSEK ÁLLNAK RENDELKEZÉSRE. A HEPATITIS C-VÍRUS (HCV) FERTŐZÉS LEGFONTOSABB KÉRDÉSEI 25 ÉV ALATT SZINTE TELJES MÉRTÉKBEN MEGOLDÁSRA KERÜLTEK. A BETEGSÉG VÉGLEGESEN MEGGYÓGYÍTHATÓ, TULAJDONKÉPPEN SZINTE EGYEDÜLIKÉNT A MÁJBETEGSÉGEK KÖZÜL. A HEPATITIS B-VÍRUS (HBV) FERTŐZÉS IS JÓL KONTROLLÁLHATÓ ÉS MEGELŐZHETŐ A MÁJELÉGTELENSÉG ÉS A MÁJRÁK. AZ ELHÍZÁSHOZ, INZULINREZISZTENCIÁHOZ TÁRSULÓ ZSÍRMÁJ ÉS NEM-ALKOHOLOS STEATOHEPATITIS LETT EPIDEMIOLÓGIAI SZEMPONTBÓL A LEGFONTOSABB BETEGSÉG. ENNEK GYÓGYSZERES KEZELÉSÉRE INTENZÍV KUTATÁSOK FOLYNAK, DE A LEHATÉKONYABB KEZELÉS AZ ÉLETMÓD-VÁLTOZTATÁS ÉS A FOGYÁS LENNE.

Kulcsszavak: krónikus C-vírus hepatitis, krónikus B-vírus hepatitis, nem-alkoholos steatohepatitis

Therapeutic novelties for the treatment of HCV, HBV and NASH. Quo vadis hepatology? Significant development has been achieved for the diagnosis and treatment of liver diseases during the last decades. Effective therapies are available for chronic B and C virus hepatitis. The most important problems of hepatitis C virus infection have been completely solved during the last 25 years. Chronic C virus hepatitis has become a curable disease. The hepatitis B virus infection is also well controlled and in most of the cases liver failure as well as liver cancer can be prevented. Nowadays non-alcoholic fatty liver and consequent steatohepatitis due to obesity and insulin resistance became epidemiologically the most important liver disease. Intensive research is carried on for the development of drug therapy, although, the most effective treatment would be the lifestyle change with weight loss.

Keywords: chronic C virus hepatitis, chronic B virus hepatitis, non-alcoholic steatohepatitis

BEVEZETÉS

A hepatológia az elmúlt közel harminc évben kifejezetten nagy fejlődésen és változásokon ment keresztül és remélhetően még nagyon sok újdonság jelenhet meg a következő években. A változások a hepatológia majdnem teljes spektrumára kiterjedtek, de a legnagyobb fejlődés a krónikus vírushepatitis területén volt megfigyelhető. Röviden kijelenthető, hogy a krónikus C-vírus hepatitis kérdése megoldódott.

A hepatitis C-vírus (HCV) 1989-es felfedezésétől kezdve jelenleg már számos rendkívül hatékony gyógyszeres terápia áll rendelkezésre, amelyekkel a betegség véglegesen meggyógyítható (1). A krónikus hepatitis B-vírus (HBV) fertőzés vonatkozásában kétségtelen, hogy hasonló teljes sikerről még nem lehet beszélni, de a jelenleg rendelkezésre álló gyógyszerekkel a betegség megfelelő remisszióban tartható, ami hasonló kimenetelt eredményezhet, mint a HCV-fertőzés esetén, ugyanis a krónikus máj-

betegség progressziója leáll a betegek döntő többségében és így a májelégtelenség és a májrák kialakulásának a kockázata szignifikánsan csökken (2). A jelen közlemény harmadik fókuszpontja a nem-alkoholos steatohepatitis (NASH) azonban sajnos még nem a valódi terápiás siker miatt került a figyelem előterébe. A betegség lassan komoly pandémiát okoz, a betegek száma egyre növekszik világszerte és már nemcsak a felnőttek, de sajnos egyre inkább a gyerekek körében is (3).

ÚJDONSÁGOK ÉS KIHÍVÁSOK A KRÓNIKUS C-VÍRUS HEPATITIS KEZELÉSÉBEN

A krónikus C-vírus hepatitis kezelésében az interferon (IFN)-alapú kezelés több mint 20 éven keresztül az egyetlen lehetőség volt. A pegilált IFN plusz ribavirin kombinációval is sok beteget lehetett meggyógyítani, de ma már mondhatjuk, hogy nem eleget. A legelterjedtebb 1-es genotípusban (GT1) csak 40-50% körüli volt a tartós virológiai válasz (SVR). Az elnevezés még akkor született, amikor még nem lehetünk bizonyosak, hogy a betegség véglegesen meggyógyítható, de ma is ezt a terminológiát használjuk. A többi GT-ben ettől magasabb, 60-90%-os SVR is elérhető volt, ugyanakkor sok betegben az IFN-alapú kezelés már kontraindikált volt az előrehaladott májbetegség miatt. Az IFN-mentes gyógyszerek első reprezentánsai 2011-ben jelentek meg és 2017-ben törzskönyvezték az utolsó kombinációt (4, 5). Az alkalmazott gyógyszereket közös néven direkt ható antivirális ágenseknek (DAA) nevezzük és 3 nagy hatástani csoportba sorolhatók (6). A HCV szaporodásában fontos szerepet játszó nem-strukturális (NS) fehérjék működését gátolják. Az NS3/4 fehérje működését gátló gyógyszerek a proteázgátlók, és nevük a – previr végződést kapta (pl. paritaprevir, glecaprevir stb.). Az NS5A-gátlók mindegyikének – asvir végű elnevezése van (pl. ledipasvir, ombitasvir stb.). Az NS5B-fehérje gátlóit a – buvir végződés azonosítja. Az NS5B a HCV ribonukleinsav (RNS) polimeráz enzim, a gátló hatású szereket két csoportba lehet osztani, a nukleotid típusú és a nem nukleotid típusúakra. Mindkét típusban csak egy reprezentáns van, a sofosbuvir, illetve a dasabuvir és már nem is lesz több. Az IFN-mentes gyógyszer-kombinációknak számos előnye van a korábban adott IFN-alapú készítményekkel szemben. A kezelés időtartama lényegesen lerövidült, az átlagos időtartam 12 hét. A mellékhatásprofil sokkal kedvezőbb, a legtöbb kombináció esetén elenyésző számban regisztráltak valós mellékhatásokat, ugyanakkor a kezelés következtében 95% feletti arányban következik be SVR (1, 7). Általánosan megfogalmazható, hogy a korábban nehéznek tartott betegcsoportok

(májcirrózis, máj- és vesetranszplantáció, idős életkor, HIV-koinfekció, veseelégtelenség, hemodialízis stb.) esetében is hasonlóan magas SVR érhető el, azaz ezek a kezelések is könnyebbé váltak. Az eddig INF ellenjavallat miatt nem kezelhető betegek, pl. dekompenzált cirrózisban szenvedők számára is alkalmazható kombinációk váltak elérhetővé (8, 9). Hangsúlyozni kell a kombinációt, mivel a fenti gyógyszerek közül egyik sem adható sikeresen monoterápiában, mert akkor gyorsan rezisztens mutáns alakul ki, a kezelés pedig hatástalan lesz. A rezisztens vírus megjelenésének hátterében az áll, hogy a vírusreplikáció során magas a hibaráta, és folyamatosan keletkeznek mutánsok. Amennyiben az antivirális kezelés során az adott gyógyszer hatékonyságát csökkentő mutáció keletkezik, a mutáns kibújik a gátló gyógyszer hatása alól. Megtartva szaporodó képességét, kialakul egy ún. szelekciós nyomás, aminek következtében az eredeti vad víruspopuláció helyét átveszi és a kezelés sikertelenné válik (10). A jelenleg elérhető kombinációk két vagy három hatóanyagot tartalmaznak. A különböző támadáspontú hatóanyagok kombinálásával ez a jelenség döntően kiküszöbölhető, de még így sem reális a 100%-os hatékonyság. Az 1. táblázatban a jelenleg elfogadott kombinációkat tüntettük fel. A kezdeti

legtöbb sikertelen kezelés a kezdeti készítményekkel. A másik komoly nehézség pedig az első DAA-kombinációval nem gyógyultak újratekésítése volt, mert ott elsősorban rezisztens vírus jelenlétével kellett számolni. Jelenleg úgy tűnik, hogy a pangentípusos kombinációkkal (sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, illetve glecaprevir/pibrentasvir) ezek a problémák is leküzdhetőkké váltak. GT3-ban halmozott nehézségek (korábbi sikertelen DAA-kezelés, kialakult cirrózis) ellenére is 95%-os SVR-t lehetett elérni a sofosbuvir-velpatasvir-voxilaprevir kombinációval (4). A másik két pangentípusos kombináció is messzemenően alkalmas a legtöbb beteg kezelésére, köztük a korábbi DAA-val nem gyógyultakra is (9). Hazánkban jelenleg 3 gyógyszer érhető el a Viekirax+Exviera (Abbvie), a Harvoni (Gilead) és a Zepatier (MSD), alapvetően ezekkel is kiváló hatékonysággal lehetett a HCV-pozitív beteget kezelni. Amikor 2015-ben elérhetővé vált az első két készítmény, akkor kezeltük a legsúlyosabb betegeket, akiknek a legsürgősebben volt szüksége a kezelésre, hogy megelőzhető legyenek a legsúlyosabb szövődmények, a májelégtelenség és a májrák. Ebben az időszakban még ezekhez a készítményekhez individuális döntés alapján szükség volt a ribavirin kombinálására

1. TÁBLÁZAT: A NEMZETKÖZILEG ELFOGADOTT DIREKT HATÓ ANTIVIRÁLIS KOMBINÁCIÓK

GYÓGYSZER-KOMBINÁCIÓK	GENOTÍPUS
SOFOSBUVIR (SOVALDI®) + SIMEPREVIR (OLYSIO®)	1
SOFOSBUVIR (SOVALDI®) + DACLATASVIR (DACLINZA®)	1,2,3
SOFOSBUVIR/LEDIPASVIR (HARVONI®)	1,4,5,6
PARITAPREVIR/R/OMBITASVIR (VIEKIRAX®) ± DASABUVIR (EXVIERA®)	1,4
GRAZOPREVIR/ELBASVIR (ZEPATIER®)	1,4
SOFOSBUVIR/VELPATASVIR (EPLUSA®)	1,2,3,4,5,6
SOFOSBUVIR/VELPATASVIR/VOXILAPREVIR (VOSEVI®)	1,2,3,4,5,6
GLECAPREVIR/PIBRENTASVIR (MAVIRET®)	1,2,3,4,5,6

kombinációk csak bizonyos GT-kre voltak hatékonyak, főleg a GT1 és -4-re. A DAA-k bevezetésével egy időben, a GT1-ben elért rendkívüli sikerek mellett vált nyilvánvalóvá, hogy vannak további leküzdendő nehézségek. Ezek közé volt sorolható a GT3-mal fertőzött betegek kezelése, mert abban a betegcsoportban volt észlelhető a

is, főleg ha korábban már sikertelen pegIFN-kezelés történt, cirrózis esetén, és ha 1a GT észlelhető. A HCV-kezelés fejlődése során az is cél volt, hogy a ribavirin is kikerüljön a kombinációkból, a pangentípusos készítményekkel ez is megvalósíthatóvá vált. A nemzetközi célkitűzés mindenképpen az, hogy 2030-ra a HCV-fertőző-

sek terjedése megállítható legyen, a betegek összlétszáma a jelenlegi 10%-a alá legyen csökkenthető. A végső cél természetesen a teljes eradikáció. Ehhez rendkívül nagy erőfeszítéseket kell tenni, minden fertőzöttet meg kell találni, ami elsősorban összetársadalmi összefogást igényel, hiszen a fő terjesztési források az intravénás droghasználók. Számukra is különösen jelentős, hogy a kezelés mellékhatásaitól szinte teljesen mentes, továbbá a kezelés időtartama akár 8 hétre is lerövidíthető akkor, ha első kezeléssel van szó és nincsen előrehaladott májbetegség. Erre a rövid időszakra pedig remélhetően biztosítható a megfelelő gyógyszeresedés.

A KRÓNIKUS B-VÍRUS HEPATITIS KEZELÉSI SZEMPONTJAI

A krónikus B-vírus hepatitis sokkal összetettebb betegség, mint a C-vírus hepatitis. Több klinikai megjelenési formája van és ennek megfelelően a lefolyása, kimenetele és a kezelése is változó. Mivel a HBV DNS véglegesen integrálódik a májsejt magjába, így teljes gyógyulást a jelenlegi ismereteink szerint nem lehet elérni. A betegség lefolyását az immunrendszer aktivitása jelentősen befolyásolja, és meghatározza a négy fő fázist. A hepatitis B felszíni antigén (HBsAg) mindegyikben pozitív, emellett a HBeAg is pozitív az immuntoleráns és az immunreaktív stádiumban. A HBV DNS mindkettőben magas, a fő különbség a májenzimek szintjében van, az alanin-aminotranszferáz (ALT vagy GPT) az immuntoleráns fázisban normális az immunreaktív stádiumban pedig magas, azaz ebben a fázisban komoly gyulladás zajlik, ez utóbbi a HBeAg-pozitív B-hepatitis fázisa. A következő két stádiumban a HBeAg már negatív. Amennyiben a GPT is normális és a HBV DNS is alacsony vagy negatív akkor a tünetmentes hordozó állapotról van szó, ebben a fázisban a vírusreplikáció nagyon alacsony szintű, immunkontroll-fázisnak is nevezik. A negyedik fázisban a GPT és a HBV DNS magas, azaz zajlik vírusreplikáció és a májban is van gyulladás. Ez a reaktiváció fázisa, más néven a HBeAg-negatív B-hepatitis. Egy nemzetközi szakértői bizottság a normális

GPT-vel járó fázisok nevének módosítását javasolta (11). Az immuntoleráns fázis új neve HBeAg-pozitív infekció lett, a tünetmentes hordozó állapot pedig HBeAg-negatív infekció nevet kapott. A HBeAg-pozitív, illetve HBeAg-negatív hepatitis fázisok elnevezését nem változtatták. A betegségnek egyre inkább elfogadott az ötödik fázisa is, ez az okkult HBV-infekció. Itt a HBsAg már negatív, csak az anti-HBc-antitest pozitivitása jelzi, hogy a beteg korábban már átesett B-vírus hepatitisen. Nagyon ritkán ebben a fázisban is lehet HBV DNS a keringésben, de a májsejtekben szinte mindig kimutatható. Ennek a fázisnak akkor van jelentősége, ha immunszupprimált állapotba kerül a beteg valamilyen kemoterápia vagy biológiai terápia következtében (12). Ilyenkor akár súlyos fulmináns B-hepatitis fellángolás következhet be, amely akár fatális kimenetelű is lehet. A HBeAg-pozitív, illetve negatív hepatitis fázisában a zajló vírusreplikáció megfékezése és ezzel a betegség progressziójának leállítását a cél. Az okkult B-hepatitis fázisában pedig a reaktiváció, a vírusreplikáció megindulásának megelőzése a cél, azaz profilaktikus kezelésre van szükség. A krónikus B-hepatitis kezelésére két kezelési stratégia áll rendelkezésre (13, 14). Az interferonnak direkt antivirális és immunmoduláns hatása együttesen van. A kezelés időtartama egy év. A kezelés elsődleges célja a HBsAg-negativitás elérése volna, de ez ritkán érhető el. HBeAg-pozitív betegeknél reálisabb cél az, hogy a betegség a HBeAg-negatív infekció (korábbi tünetmentes hordozó) állapotába kerüljön. Erre is csak a betegek 25-30%-ának van esélye. Viszont, mivel az immunrendszer megtartja az elért hatást, így ezek a betegek további kezelést általában nem igényelnek. Emiatt az erre várhatóan jól reagáló, és ezt jól toleráló betegeknél érdemes ezzel kezdeni a kezelést – az ismert, de ebben a betegségben elfogadható mértékű mellékhatások ellenére is. Abban az esetben, ha a kívánt cél (HBeAg-negatív státus, alacsony HBV DNS, normális GPT) nem érhető el, akkor mindenképpen folytatni kell a kezelést ún. nukleoz(t)id analóggal. Az ebbe a csoportba tartozó gyógyszerek a HBV DNS-polimeráz enzimet blokkolják és a vírusreplikációt direkt gátolják. Hatásukat döntő-

en addig fejtik ki, amíg a beteg a gyógyszert szedi, azaz legtöbbször, különösen a HBeAg-negatív B-hepatitis betegek esetében életük végéig kell szedni. Amennyiben HBeAg-pozitív betegeknél bekövetkezett a HBeAg szerokonverzió, úgy 1-2 évig még adva, a relapszus esélye csökken. Jelenleg hazánkban az entecavir és a tenofovir két változata (disoproxilfumarat, illetve alafenamid) áll rendelkezésre, mint nagy hatású készítmények. Ellenük érdemben nem várható vírusrezisztencia, szemben a korábbi készítményekkel (lamivudin, adefovir, telbivudin). Hazánkban relatíve kevés a kezelést igénylő krónikus B-hepatitis betegek száma, az összes HBsAg-pozitívak aránya 0,5-1,0% a teljes populációra vetítve. Ezek jó része spontán a HBeAg-negatív infekció (korábban tünetmentes hordozó) stádiumában van, tehát kezelést nem igényel. A kezelést igénylők többsége HBeAg-negatív hepatitis. A kemoterápia és a biológiai terápia iránti felfokozott igény miatt egyre általánosabb a HBV-szűrés ezekben a betegcsoportokban, ilyen betegeknél a HBsAg, anti-HBs és anti-HBc kötelező vizsgálata bekerült a hazai és nemzetközi ajánlásokba. A szűréssel jelentős számú HBsAg-negatív, de anti-HBc-antitest pozitív beteg kerül a hematológusok, onkológusok, gasztroenterológusok, bőrgyógyászok és reumatológusok látókörébe. Az alkalmazandó kezelés meghatározza, hogy a beteg igényel-e azonnal profilaktikus kezelést vagy elegendő a szoros megfigyelés. A rituximab és a nagy dóziszú anthracyclin kezelés esetén mindenképpen szükséges a profilaxis indítása. Mivel ilyenkor még érdemi vírusreplikáció nincsen, így sokszor elegendő a lamivudin is, de alkalmazható az entecavir vagy a tenofovir is. A profilaxist a kemoterápia befejezését követően még egy évig fenn kell tartani. Ezekben az esetekben rendkívül fontos a társszakmák teljes kooperációja a hepatológusokkal. Egy esetleg elmaradó profilaxis esetén bekövetkezett fulmináns májelégtelenség kezelése nagyságrendekkel többbe kerül, és a beteg a legkorszerűbb kezelés ellenére is meghalhat (12).

A krónikus B-vírus hepatitis teljes gyógyítása jelenleg még nem lehetséges, de a megfelelő alkalmazással teljes remisszió érhető el. Ötéves folyamatos

tenofovir kezelés során bizonyítható volt, hogy még a cirrózis stádiumában is elérhető szövettani regresszió (15). Bizonyítható volt, hogy a hepatocelluláris karcinóma rizikója is szignifikánsan csökkenthető (2). Jelenleg legalább nyolc új támadásponton próbálnak még hatékonyabb gyógyszereket is fejleszteni, amivel az integrált HBV DNS kiirtása is akár elérhető lesz.

ÚJDONSÁGOK A NEM-ALKOHOLOS STEATOHEPATITIS VONAT- KOZÁSÁBAN

Az elmúlt évtizedekben egy új pandémia ütötte fel a fejét, amely minden világtáját érint és ez a nem-alkoholos zsírmáj betegség (non-alcoholic fatty liver disease – NAFLD). A betegség döntő módon a szociális jóléttel, a fokozott kalória-fogyasztással, az elkenyelmesedő életmóddal és a kialakult elhízással függ össze. Ennek következtében alakul ki az NAFLD, az inzulinrezisztencia, a hyperlipidaemia és társul a betegek legalább kétharmadában a 2-es típusú cukorbetegséggel és hipertóniával is. Ezt az állapotot a metabolikus szindróma hepatológiai megjelenési formájának tartják.

Az NAFLD prevalenciája az elmúlt években fokozatosan növekedett, és jelenleg már kb. 25% körül van a legtöbb földrészen. A leggyakoribb Dél-Amerikában és Ázsiában, de Észak-Amerika és Európa sem marad el lényegesen. Nem meglepetésre Afrikában a legalacsonyabb a gyakoriság, ami egyenes arányban van az átlagos napi kalóriabevittel (3). A fejlett országokban nagyon aggasztó, hogy már fiatalok is egyre gyakoribb az elhízás. A serdülők akár 10%-ában már emelkedett májenzimeket találtak, és a társbetegségek is megjelennek. Az idősebb életkorban pedig tovább növekszik a gyakoriság, a 60 év feletti korosztályban az előfordulási

arány akár 30-50% közötti is lehet (16, 17).

A zsírmáj önmagában nem okoz komoly krónikus májbetegséget, de az esetek 25-30%-ában nem-alkoholos steatohepatitis (NASH) fejlődik ki. Ennek hátterében a lipidperoxidáció, az oxidatív stressz játszhat komoly szerepet, de a pontos mechanizmus nem ismert. A NASH kialakulása és annak felismerése azért fontos, mert a gyulladás megindulásával kezdődik a fibrosis is a májban. A NASH-betegek legalább 20%-ában alakul ki progresszív májbetegség, azaz jöhet létre végül cirrózis és teremtődik meg a májelégtelenség és egyes esetekben a hepatocelluláris karcinóma lehetősége is (18, 19). A társuló betegségek miatt az elmúlt években az is bizonyítottá vált, hogy a túlsúlyos betegek életkilátásait nemcsak a májbetegség progressziója rontja, sőt ez csak a harmadik leggyakoribb halálok ebben a nagyon jelentős számú betegcsoportban. A kardiovaszkuláris mortalitás a leggyakoribb halálok és második helyen pedig a malignus tumorokat kell említeni. Ezek közül is a májrákot követően a vastagbél-daganatot kell kiemelni. Ebben az irányban is szűrni kellene az előrehaladott májbetegségben szenvedőket.

A zsírmáj, a NASH, illetve a következők cirrózis kezelése egyre nagyobb feladatot fog jelenteni, de sajnos erre törzskönyvezett gyógyszer még nincsen (20). A folyamatba több támadásponton lehetne elvileg beavatkozni. A legfontosabb lépés a zsírmáj-NASH átalakulás megakadályozása lenne. Tekintve, hogy ennek a folyamatnak a lépései nem tisztázottak, így számos támadáspont jön számításba. Mindenki által elfogadott, hogy a legfontosabb lenne az életmód-változás, a kalóriabevitel csökkentése, a több mozgás és a fogyás. Ennek következtében csökken a máj zsírtartalma, javulnak a májenzimek, csökken az inzulinrezisztencia. Ennek hatékonyságát már szá-

mos vizsgálat bizonyította, de az is elfogadott, hogy ezt összesen a betegek kb. 10-15%-ában lehet tartósan elérni. A gyógyszeres lehetőségek között használják a lipidcsökkentőket és az inzulinrezisztenciát javító készítményeket. Ide tartoznak a statinok, ezetimib, metformin, pioglitazon, a dipeptidil-peptidáz-4-gátlók, azaz a gliptinek (pl. sitagliptin) és a glukagon-like peptid-1 analógok (pl. liraglutid). Az inzulinrezisztencia csökkentése a cukorbetegségben hatékony, de ezekkel a szerekekkel a zsírmáj csökkentése, vagy a NASH kialakulásának gátlása nem minden esetben bizonyított. Szövettanilag igazolt NASH és cukorbetegség együttes előfordulása esetén a pioglitazon adható, de mellette a testsúly növekedése is bekövetkezhet. A zsírmáj-NASH átalakulás megelőzésére próbálták az oxidatív stressz csökkentését E-vitaminnal, erre vannak biztató adatok (21). A legújabb amerikai ajánlás szerint a metformin, az ursodeoxicholsav vagy a statinok nem alkalmasak a NASH kezelésére (20). A kardiovaszkuláris mortalitás csökkentése miatt a statinok mégis egyértelműen indikáltak a potenciális májenzim-fokozó mellékhatás ellenére is. Próbálkoznak egy új úttal is, ez a Farnesoid X-receptor-agonista obeticholsav, amellyel egy III. fázisú vizsgálat van folyamatban, mivel a II. fázisban a NASH minden szövettani paramétere javítható volt, amíg a betegek a szert kapták (22). Fentieken kívül számos gyógyszer van kísérleti stádiumban. Mindezek ellenére jelenleg a NASH talaján kialakult dekompenzált cirrózis miatti májtranszplantációs igény fokozatosan növekszik, rövidesen az USA-ban az első helyre fog kerülni (23). Tekintve, hogy a fogyás a jelenlegi leghatékonyabb gyógymód, így ma még a bariatrikus sebészet számára is van terápiás tér. A gyomorsűkítő műtétek is hatékonyak a progresszív májbetegség megelőzésére extrém obesitas esetén.

IRODALOM

1. Papatheodoridis GV, Hatzakis A, Cholongitas E, et al. Hepatitis C: The beginning of the end—key elements for successful European and national strategies to eliminate HCV

in Europe. *J Viral Hepat* 2018; Suppl. 1: 6–17.

2. Lim YS, Han S, Heo NY, et al. Mortality, liver transplantation and hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis B treated with entecavir vs. lamivudine. *Gastroenterology* 2014; 147: 152–161.

3. Younossi Z, Koenig A, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease—meta-analytic assessment of prevalence, incidence and outcomes. *Hepatology* 2016; 64: 73–84.

4. Bourliere M, Gordon SC, Flamm SL, et al. Sofosbuvir,

- velpatasvir and voxilaprevir for previously treated HCV infection. *N Eng J Med* 2017; 376: 2134–2146.
5. Zeuzem S, Foster G, Wang S, et al. Glecaprevir-pibrentasvir for 8–12 weeks in HCV genotype 1 or 3 infection. *N Eng J Med* 2018; 378: 354–369.
 6. Lange CM, Sarrazin C, Zeuzem S. Specifically targeted antiviral therapy for hepatitis C – a new era in therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 14–28.
 7. Tornai I. A HCV kezelése: jelen és jövő. *Orvostovábbképző szemle* 2017; 12: 17–23.
 8. Hunyady B, Gerlei Zs, Gervain J, et al. A hepatitis C-vírus – fertőzés szűrése, diagnosztikája, antivirális terápia, kezelés utáni gondozása. *Magyar konszenzus ajánlás. Orv Hetil* 2017; 158(Suppl 1): 3–22.
 9. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2018. *J Hepatol* 2018; 69: 461–511.
 10. Tornai I. A hepatitis C-vírus-bázis polimorfizmus jelentősége a kezelésben. *Orv Hetil* 2015; 156: 849–854.
 11. EASL 2017 clinical practice guideline on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017; 67: 370–398.
 12. Tornai I. Biológiai terápia, immunszuppresszió és a krónikus vírus hepatitisz. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2017; 22: 620–624.
 13. Tornai I. A krónikus B-vírus hepatitisz interferon vs. nukleozid analóg kezelése. *Orv Hetil* 2011; 152: 869–874.
 14. Horváth G, Gerlei Zs, Gervain J, et al. A krónikus B és D vírus hepatitisz diagnosztikája és kezelése. *Orv Hetil* 2017; 158(Suppl 1): 23–35.
 15. Marcellin P, Gane E, Buti M, et al. Regression of cirrhosis during tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. *Lancet* 2013; 381: 468–475.
 16. Alterio A, Alisi A, Liccardo D, Nobili V. Non-alcoholic fatty liver and metabolic syndrome in children: a vicious circle. *Horm Res Paediatr* 2014; 82: 283–289.
 17. Armstrong MJ, Houlihan DD, Bentham L, et al. Presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease in a large prospective primary care cohort. *J Hepatol* 2012; 56: 234–240.
 18. Bhalo N, Angulo P, Van derPoorten D, et al. The natural history nonalcoholic fatty liver disease with advanced fibrosis or cirrhosis: an international collaborative study. *Hepatology* 2012; 54: 1208–1216.
 19. Armstrong MJ, Adams LA, Canbay A, Sin WK. Extrahepatic complications of non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2014; 59: 1174–1197.
 20. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Disease. *Hepatology* 2017; doi/10.1002/hep.29367
 21. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for non-alcoholic steatohepatitis. *N Eng J Med* 2010; 362: 1675–1685.
 22. Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomized, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 956–965.
 23. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology* 2015; 148: 547–555.

XI. Szívelégtelenség Kongresszus 2019.

Hunguest Hotel Forrás

Szeged, 6726

Szent-Györgyi Albert u. 16–24.

2019. január 25–26.

<https://www.ekho94.hu>

