

A primer biliaris cholangitis (PBC) diagnosztikája és kezelése

Az Európai Májkutató Társaság Klinikai Gyakorlati Útmutatója nyomán

Balogh Boglárka dr.^{1,2*}, Pályu Eszter dr.^{1,2*}, Villám Bence^{1,2}, Sipeki Nóra^{1,2}, Vitális Zsuzsanna^{1,2}, Kovács György dr.^{1,2}, Tornai István^{1,2}, Papp Mária dr.^{1,2}

Konzultáló szerzők: Christoph Schramm prof. dr.^{3,4}, Hunyady Béla prof. dr.^{5,6}, Szalay Ferenc prof. dr.⁷

Debreceni Egyetem, ¹Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Gasztroenterológiai Tanszék; ²Klinikai Központ, Ritka Májbetegségek Európai Referenciahálózata (ERN RARE-LIVER) Társult Centrum, Debrecen; ³University Medical Center Hamburg-Eppendorf, I. Department of Medicine, Hamburg, Németország; ⁴ERN RARE-LIVER Project Management, Hamburg, ERN.RareLiver@uke.de; ⁵Somogy Megyei Kaposi Mór Oktatókórház, Gasztroenterológiai Osztály, Kaposvár; ⁶Pécsi Tudomány Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Pécs; ⁷Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest
Correspondence: papp.maria@med.undib.hu

A primer biliaris cholangitis (PBC) egy krónikus gyulladással járó ismeretlen eredetű autoimmun cholestaticus májbetegség, amely kezeletlen esetben végstádiumú biliaris cirrózis kialakulásához vezet. A diagnózis a cholestaticus májenzimek emelkedett szintjén és ezzel egyidejűleg a szérumban kimutatható anti-mitochondriális (AMA) és/ vagy PBC specifikus antinukleáris antitestek (ANA) jelenlétén alapszik. A májbiopszia elvégzése a diagnózis felállításához ritka esetektől eltekintve nem szükséges. Az AMA-pozitivitás önmagában normál májenzimértékek esetén nem elégséges a PBC diagnózisának felállításához. A PBC a betegeknek mind a májbetegség progressziója (májcirrózis kialakulása), mind pedig tünetei révén (cholestaticus viszketés, sicca komplex, fáradtság) hatással van. A betegség klinikai megjelenése és lefolyása különböző lehet, ezért a betegek személyre szabott kezelésének és gondozásának biztosítása fontos élethosszig tartóan. A kezelés és a gondozás célja a végstádiumú májbetegség kialakulásának megelőzése és az ezzel összefüggő tünetek enyhítése. Az elsővonalbeli kezelésre az urzodeoxikólsav (UDCA) javasolt. Az orális obetikólsav- (OCA) kezelést feltételelesen jóváhagyták PBC-betegek kezelésére, UDCA-val kombinációban azon esetekre, akik nem megfelelően reagálnak az UDCA-ra, vagy monoterápiaként azon betegekben, akiknél UDCA-intolerancia észlelhető. Magyarországon társadalombiztosítási keretek között nem elérhető. A betegek májtranszplantációs előkészítése szükséges, ha a májcirrózis szövődményei alakulnak ki, vagy ha a betegség progrediál, mint pl. folyamatosan emelkedett bilirubinérték vagy MELD-pontszám >15, vagy súlyos, kezelésre nem reagáló viszketés jelentkezik. Minden PBC-s betegnél figyelembe kell venni, hogy fokozott osteoporosis kockázat állhat fenn, ezért ennek szűrése és kezelése szükséges. Jelen összefoglaló az EASL klinikai gyakorlati útmutatója nyomán ismerteti a PBC-s betegek ellátásának strukturált, élethosszig tartó és egyéni megközelítését, amely keretet nyújt az ellátó hepatológusnak a diagnózis felállításához, a hatékony kezeléséhez és gondozásához. KULCSSZAVAK: primer biliaris cholangitis, diagnózis, prognózis, kezelés

Diagnosis and treatment of primary biliary cholangitis (PBC) – Counsel of current clinical practice guidelines (CPG) of European Association for Study of Liver (EASL)

Primary biliary cholangitis (PBC) is a chronic cholestatic autoimmune liver disease of unknown origin, which can result in end-stage biliary cirrhosis without proper treatment. Diagnosis is based on elevated cholestatic liver enzymes and the presence of anti-mitochondrial antibody (AMA) and/ or PBC specific anti-nuclear antibody (ANA). Liver biopsy is not necessary to establish the diagnosis with a few exceptions. AMA positivity in itself, without elevated cholestatic liver enzymes, is not enough to establish the

*Mindkét első szerző azonos mértékben járult hozzá a munkához.

diagnosis of PBC. PBC can affect patients' quality of life with the progression of the liver disease (development liver cirrhosis), and also with the associated symptoms (cholestatic pruritus, sicca complex, fatigue). The clinical presentation and the disease course can vary thus the treatment and disease management should be tailored to the individual needs and should be lifelong. The primary goal of care is to prevent the progression to end-stage liver disease and to alleviate the associated symptoms. Recommended first-line treatment is ursodeoxycholic acid (UDCA). Oral obeticholic acid (OCA) was conditionally approved for the treatment of PBC. It can be prescribed in combination with UDCA for cases where treatment response for the first-line therapy was insufficient, or in monotherapy in case of UDCA-intolerance. In Hungary, OCA is not reimbursed for patients. Preparation for liver transplantation should be initiated when complications of the liver cirrhosis occur, or the markers of disease severity, like constantly elevated bilirubin level or MELD score >15, suggest advanced disease stage or when pruritus is severe or refractory to treatment. Higher risk for osteoporosis should be kept in mind when treating PBC patients, screening and treatment are essential parts of the care. This review covers the structured, lifelong and individual approach of clinical management for PBC patients, based on the latest EASL guideline, to provide help for the attending hepatologists with the establishment of diagnosis, delivery of effective treatment and patient care.

KEYWORDS: primary biliary cholangitis, diagnosis, prognosis, treatment

Bevezetés

A primer biliaris cholangitis (PBC; korábbi nevén primer biliaris cirrózis) (1) egy ritka, de fontos autoimmun cholestaticus májbetegség, amely világszerte előfordul, és túlnyomórészt nőket érint (2–5). Számos ismertetőjegye van, beleértve a cholestasist (epepangást), a specifikus antitestképződést: antimitokondriális antitestek (AMA) vagy specifikus antinukleáris antitestek (ANA), és a típusos májszöveti képet (krónikus, nem gennyes, granulomatosus, limfociták, kis epeutakat érintő cholangitis). A betegség krónikus lefolyású és progresszív, idővel végstádiumú májbetegséget és ehhez társuló problémákat eredményezhet (6–8). Gyermekekben nem fordul elő (9, 10).

A betegség kialakulásához vezető tényezők kevésbé ismertek. A környezeti hatások, az immunogenetikai és epigenetikai kockázati tényezőkkel együttesen, valószínűleg jelentős szerepet játszanak a PBC kialakulásában. Ezek krónikus immunmediált epeúti hámsérüléshez és később epepangáshoz, az epeutak mennyiségének csökkenéséhez, és a progresszív biliaris fibrosis kialakulásához vezetnek (11–13). Világszerte kb. 1000 negyven év feletti nőből 1 szenved PBC-ben (14). Az európai populációban a hozzávetőleges incidenciája 1-2/100 000 lakos/év. Általánosságban az említett incidenciája 0,3-5,8/100 000, a prevalenciája pedig 1,9-40,2/100 000 (15–17). A női dominancia pontos oka továbbra sem ismert (18). Epidemiológiai vizsgálatokkal a PBC kockázati tényezőiként azonosították a nyálkahártya-fertőzéseket (különösen a visszatérő húgyúti fertőzéseket) és a dohányzást.

A PBC a betegek mind a májbetegség progressziója (májcirrózis és végstádiumú májelégtelenség kialakulása, amely májátültetést tesz szükségessé), mind pedig a tünetei révén hatással van, és csökkenti a várható élettartamot. A PBC-vel kapcsolatos tünetek, mint a cholestaticus viszketés, a sicca komplex, a hasi diszkomfort és a fáradtság (19, 20) befolyásolják az életminőséget (QoL, quality

of life). Nyugtalanláb-szindrómáról, álmatlanságról, depresszióról és kognitív diszfunkcióról is beszámoltak. Az élethosszig tartó kezelés célja a progresszív májbetegség feltartóztatása, és a kórképpel összefüggő, a beteg életminőségét rontó tünetek enyhítése. A betegség klinikai megjelenése és lefolyása különböző lehet, éppen ezért fontos a progresszió szempontjából a magas és alacsony kockázatú betegségforma megkülönböztetése, amely az ursodeoxikólsavra (UDCA) (elsővonalbeli kezelési lehetőség) adott terápiás válasz értékelésével lehetséges (21).

A jelenlegi nemzetközi regisztertanulmányok szerint az UDCA-val kezelt betegek tíz éves túlélése megközelíti a 80%-ot, ugyanakkor a kezeletlen PBC-ben szenvedő betegek átlagos élettartama ~9-10 év a betegség diagnosztikától számítva (22). A tünetmentes betegekben jobb, akár 16 év is lehet a medián túlélés (23), amely mutatja a betegséggel kapcsolatos kockázat heterogenitását.

A PBC-s betegek ellátása során fontos az életre szóló és egyénre szabott megközelítés.

A PBC diagnózisának felállítása

Az epepangás (cholestasis) diagnosztikus megközelítése

A PBC gyanúját elsőként a laborértékekben észlelt krónikus cholestasis veti fel, ugyanis a betegség akár hónapokon vagy éveken keresztül is tartóan tünetmentes lehet. Az epepangás krónikusnak tekinthető, ha több mint 6 hónapja áll fenn (24). Korai biokémiai markerek közé tartozik az emelkedett szérumszintű alkalikus foszfatáz (ALP) és gamma-glutamil-transzpeptidáz (GGT), amelyet előrehaladottabb stádiumban konjugált hyperbilirubinaemia követ. Ritkán korai jelként csak GGT-emelkedés észlelhető önmagában és az ALP-szint normális. Az ALP és/vagy a GGT-emelkedés mértékének alsó küszöbértékére vonatkozóan az EASL CPG nem fogalmaz meg javaslatot. Ugyanakkor már viszonylag szerény $\geq 1,5 \times \text{ULN}$ -emelkedés is utalhat PBC-re (CS-sel folytatott személyes

1. táblázat: Az intra- és extrahepatikus cholestasis differenciáldiagnózisa felnőttekben**Hepatocelluláris cholestasis**

- Alkoholos és nem-alkoholos steatohepatitis
- Jóindulatú infiltratív betegségek (amiloidózis, szarkoidózis)
- Gyógyszer-indukálta cholestasis (DILI, cholestaticus forma)
- (Monogénes) genetikai betegségek (pl. jóindulatú visszatérő intrahepatikus cholestasis 1-3 típus, progresszív familiáris intrahepatikus cholestasis 1-3 típus, intrahepatikus terhességi cholestasis, perzisztáló hepatocelluláris szekretoros elégtelenség, eritropoetikus protoporfiria)
- Rosszindulatú betegségek általi infiltráció
- Noduláris regeneratív hiperplázia
- Paraneoplasztikus (Hodgkin-betegség, vesesejtes karcinóma)
- Szepszis
- Teljes parenterális táplálás
- Vaszkuláris betegségek (pl. *Budd-Chiari-szindróma*, szinuszoidális obstrukció szindróma, pangásos hepatopátia)
- Vírushepatitisz, cholestaticus forma

Kolangiocelluláris/ biliaris cholestasis

- Autoimmun májbetegségek:
 - Primer biliaris cholangitis
 - Primer szklerotizáló cholangitis
 - IgG4-asszociált cholangitis
- Szekunder szklerotizáló cholangitis, pl. epeúti kövesség, iszkémia (sokk, politrauma, intenzív osztályos ellátás), teleangiectasia, vasculitis, fertőző betegségek (AIDS vagy egyéb immunhiány) következtében
- Cisztás fibrózis
- Gyógyszer-indukálta cholangiopathia („gyógyszer-indukálta májkárosodás”)
- „Duktális lemez rendellenességek”: von Meyenburg komplexek (biliaris hamartómák), *Caroli-szindróma*, veleszületett májfibrózis
- Graft versus host betegség
- Idiopátiás ductopenia
- Langerhans-sejtes hisztiocitózis

megbeszélés nyomán). A krónikus cholestasist a PBC-n kívül számos egyéb, az epeutakat érintő intrahepatikus vagy extrahepatikus kórkép is okozhatja, illetve a károsodott epeképződés hepatocelluláris és kolangiocelluláris formái is (1. táblázat). A kivizsgálás során tehát minden esetben egy komplex, klinikai, biokémiai és képalkotó diagnosztikai vizsgálóeljárásokból álló algoritmust célszerű követni (1. ábra). A biokémiai markerekkel kapcsolatosan fontos tudni, hogy a szérumban ALP több helyről származhat (mint pl.: máj, béltraktus, csont, vagy placenta). Ebből adódóan, ALP-emelkedést nemcsak a cholestaticus májbetegségek okozhatnak, hanem gyors csontnövekedés gyermekekben, extrahepatikus betegségek (mint pl.: csontbetegségek – Paget-kór, csontáttétek, osteoporosis), D-vitamin-hiány vagy terhesség is. A klinikai gyakorlatban az emelkedett szérumban ALP máj eredetét támogatja az egyidejűleg emelkedett GGT (vagy 5'-nukleotidáz) és/vagy konjugált bilirubinszint. Lehetséges a különböző eredetű ALP-izoformák differenciálása is elektroforézissel, amennyiben annak forrása nem nyilvánvaló. A gyermekgyógyászati gyakorlatban a szérumban GGT-t az epepangás jobb markerekként tartják, mint az ALP-t.

A betegek cholestasis miatti kivizsgálása során alkalmazandó algoritmus hat lehetséges lépésből áll:

1. Vírushepatitisek kizárása;
2. Kórtörténet, fizikális vizsgálat, hasi ultrahang;
3. Immunszerológiai vizsgálatok;

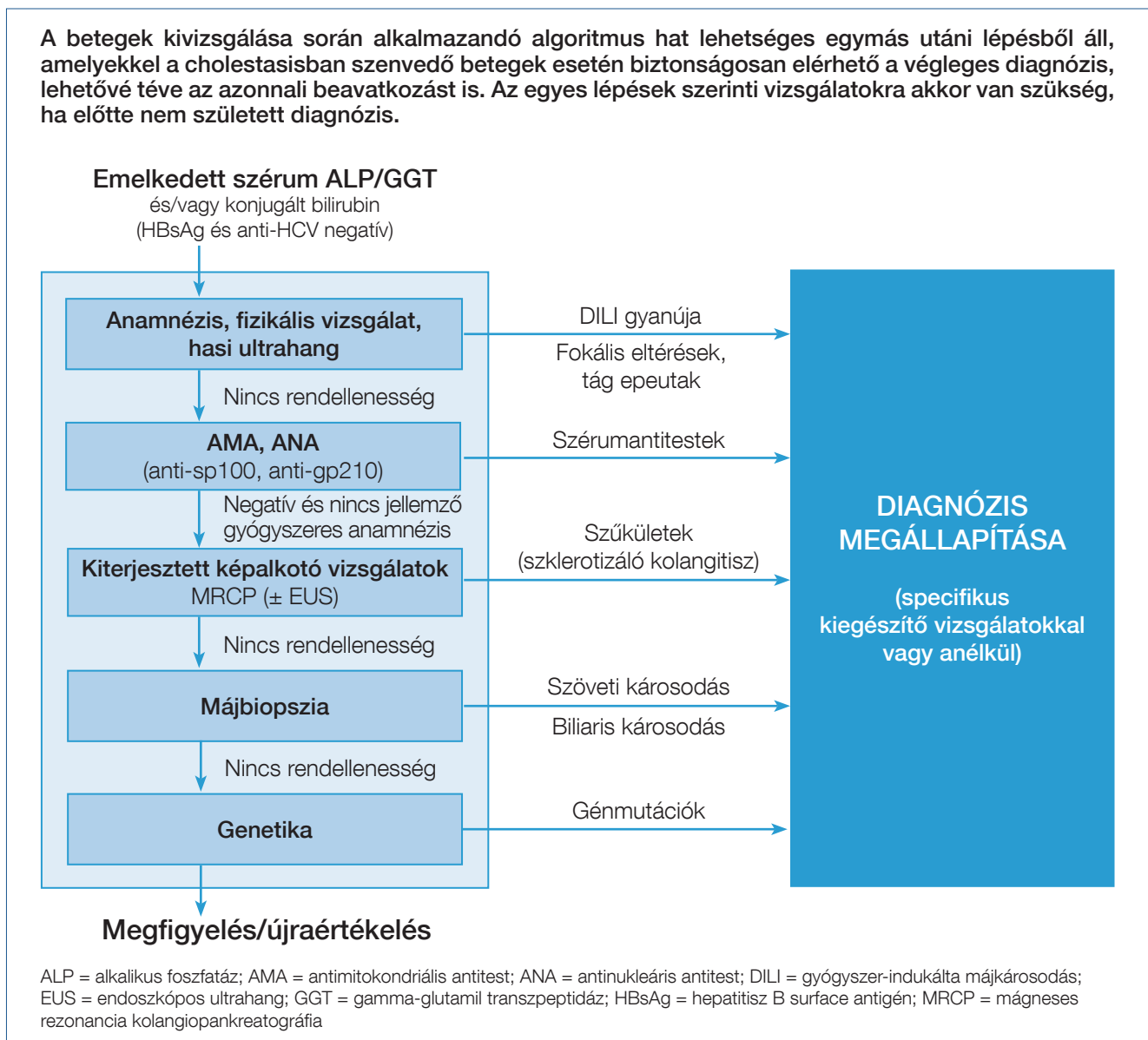
4. Kiterjesztett képalkotó vizsgálatok;

5. Májbiopszia és

6. Genetikai vizsgálatok (1. ábra).

Gondos anamnézisérvétel szükséges (személyes, szociális, utazási és családi) (24). Fontos a PBC-hez kapcsolódó társbetegségek felismerése, amelyek a következők lehetnek: autoimmun Hashimoto-thyreoiditis, sicca szindróma (száraz szem, száraz száj), cöliákia, vagy szisztémás szklerózis. Gyulladásos bélbetegséghez a primer szklerotizáló cholangitis (PSC) társul gyakran. A kórtörténetben szereplő intenzív osztályos kezelés és/vagy súlyos politrauma másodlagos szklerotizáló cholangitishoz vezethet; immunglobulin (Ig)G4 asszociált cholangitist festékekkel, gázolajjal és más olajtermékekkel vagy ipari gázokkal való hosszú távú érintkezést követően figyeltek meg. A gyógyszeres anamnézisnek nemcsak a jelenleg szedett vagy korábban felírt gyógyszereket kell tartalmaznia, hanem a gyógynövénytartalmú készítményeket, illetve más gyógyászati termékeket és bármely típusú szerhasználatot is (mint pl. anabolikus szteroid, hashajtók), valamint az alkoholfogyasztást és a dohányzást is. Gyógyszer-indukálta májkárosodás (DILI) esetén a betegek kb. 30%-ánál figyelhető meg cholestaticus májenzim-emelkedés (24). Az antibiotikumok, mint az amoxicillin/klavulánsav és a trimetoprim/szulfamethoxazol, az anabolikus szteroidok vagy az azathioprin potenciálisan károsító tényezők lehetnek (25). Ha ezen gyógyszereket a

1. ábra: A krónikus cholestasis klinikai, biokémiai és képalkotó diagnosztikus vizsgálatainak algoritmususa



cholestasis észlelése előtt 5-90 napos periódusban kezdte el szedni a beteg, akkor ezeket el kell hagyni (ha eddig még nem hagyta el), és követni kell a cholestasis mértékének változását. DILI kockázatának becslésében a Roussel Uclaf oksági elemző pontrendszer, illetve a National Institute of Health weboldal (<http://livertox.nih.gov>) segíthet. Korábbi műtéteket, transzfúziókat szintén tisztázni szükséges. A fizikális vizsgálatnak ki kell terjednie a máj- és lépmegegyesülés, valamint az előrehaladott májbetegség extrahepatikus jeleinek azonosítására. A hasi ultrahang az első ajánlott képalkotó vizsgálat minden betegnél a mechanikai epeúti elzáródás, a szövetszaporulat (a májban, vagy azon kívül) és az epehólyag/nagy epeúti eltérések kizárására. Normál hasi ultrahanglelet esetén az intrahepatikus cholestasis diagnózis a legvalószínűbb. Akiknél krónikus intrahepatikus cholestasis áll fenn, következő diagnosztikus lépésként szerológiai vizsgálatot szükséges végezni: szérum AMA- és PBC-specifikus ANA

[immunfluoreszcens és/vagy specifikus anti-sp100/anti-gp210 antitestek vizsgálata Western-blott vagy enzimhez kötött immunoszorbens assay (ELISA) technikával] (26, 27). Az AMA korlátozott specificitású lehet akut májkárosodás esetén (28), azonban PBC-re jóval szenzitívebb és specifikusabb tisztázatlan eredetű krónikus cholestasis esetén. AMA-pozitivitás cholestasis jelenléte nélkül, egészséges egyénekben is előfordulhat (legfeljebb 1/1000) (29, 30). Cholestasis esetén a kiterjesztett képalkotó vizsgálatok, mint a mágnesesrezonancia kolangiopankreatográfia (MRCP) biztonságos és pontos képalkotó vizsgálati eljárás az intra- és extrahepatikus epeutak vizsgálatára, amennyiben azt tapasztalt szakember végzi (24). A primer vagy szekunder biliaris cholangitis diagnózisához alapvető az intra- és/vagy extrahepatikus szűkületek és tágulatok észlelése. Különösen a disztális epeutak esetében az endoszkópos ultrahang (EUS) az MRCP-vel klinikailag egyenértékű az epeúti kövek és az extrahepatikus elzáródást okozó eltérések észlelésében.

Májbiopsziát indokolt végezni, ha a fent összefoglalt diagnosztikus lépésekkel nem igazolható a krónikus intrahepatikus cholestasis oka, de nem jelentős aktivitású, nem előrehaladott stádiumú, nem progresszív esetekben mérlegelhető a követés, és a fenti vizsgálatok időszakos ismétlése is (a szerzők véleménye). Májbiopszia esetén a megfelelő minőségű biopsziának legalább 11 portális mezőt kell tartalmaznia. A biopsziás eredmények a következőképpen osztályozhatók:

1. Rendellenességek, amelyek érintik az epeutakat, mint a krónikus nem-gyulladásos cholangitis vagy fibrotizáló cholangitis, illetve a kevésbé gyakori cholangiopathiák (2. táblázat).
2. Rendellenességek, amelyek nem érintik az epeutakat, mint például a különböző tárolási betegségek, az infiltráló vagy gyulladásos májbetegségek, a noduláris regeneratív hiperplázia, a pelyosis hepatitis, a szinuszoidok kitágulása és a különböző etiológiájú májcirrózisosok.
3. Hepatocellularis cholestasis minimális szövettani eltérésekkel vagy azok nélkül, ahogyan az a jóindulatú, visszaterő intrahepatikus cholestasisnál (BRIC), az ösztrogén vagy anabolikus szteroidkezelésnél, szepszisben, teljes parenterális táplálás vagy paraneoplasia esetén megfigyelhető.

Légvégül pedig, genetikai vizsgálat végezhető erre specializálódott laboratóriumban, amely akkor jön szóba, ha minden egyéb diagnózis kizárásra került, és a családi anamnézis, a klinikai tünetek, a biokémiai és képalkotó vizsgálatok eredményei azt sugallják, hogy monogénes cholestaticus kórkép áll a háttérben. Számos, epepangással járó genetikai szindróma került leírásra (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/?term=cholestasis>).

2. táblázat: Az epeútkárosodás differenciál-diagnóza a májbiopszia szövettani vizsgálata után

Non-szuppuratív cholangitis
<ul style="list-style-type: none"> • Primer biliaris cholangitis • Primer szklerotizáló cholangitis • Autoimmun hepatitisz • Gyógyszer-indukálta májkárosodás • Szarkoidózis • ABCB4-hiány
Fibrotizáló obliteratív cholangitis
<ul style="list-style-type: none"> • Primer szklerotizáló cholangitis • Szekunder szklerotizáló cholangitis • IgG4-asszociált cholangitis • Szarkoidózis • ABCB4-hiány
Egyéb cholangiopathiák
<ul style="list-style-type: none"> • Rosszindulatú cholangiopathia • Limfóma • Szisztémás mastocytosis • Neutrofil cholangitis • Eozinofil cholangitis • Langerhans-sejtes hystiocytosis

A PBC kezdeti diagnosztikája

Klinikai és biokémiai eltérések

Perzisztáló cholestasisra utaló laboreltérések vagy tünetek, mint pl. viszketés vagy gyengeség esetén fel kell vésztődnie a PBC esetleges fennállásának. A PBC-s betegek jellemző a kóros szérumszám ALP-érték, amely az epeutak számának csökkenésével és a betegség progressziójával hozható összefüggésbe. A PBC másik biokémiai jellemzője az immunglobulin-koncentrációk, különösen az IgM emelkedése (31). PBC-s betegeknek a szérumszám transzaminázok szintén emelkedettek lehetnek (aszpartát-aminotranszferáz (AST/ GOT) és alanin-aminotranszferáz (ALT/ GPT), amelyek a májparenchyma gyulladásának és nekrozisának mértékét tükrözik, különösen, amikor IgG-emelkedéssel társul (32–34). Amennyiben az AST/ALT (GOT/GPT) arány >1, az zajló májfibrózis jele lehet, illetve a GGT-emelkedés már az ALP-emelkedés előtt észlelhető. A PBC progressziója során hyperbilirubinaemia alakul ki, a bilirubinszint jelentős emelkedése az előrehaladott betegség jellemzője. Az ezzel egyidejűleg csökkenő trombocitaszám, albuminkoncentráció és kolinészteráz- (KÉ) szint (ez utóbbi Mo-n rutinvizsgálat), illetve a nemzetközi normalizált ráta (INR) emelkedése a klinikailag szignifikáns májcirrózis kialakulását jelzi. Az epesavszintek meghatározása (bár nem rutinvizsgálat) szintén hasznos (a szerzők véleménye). A cholestasis a vérsírok szintjét is befolyásolja, a PBC-s betegek szérumszám koleszterin értéke emelkedett, valamint fokozott a xanthoma és xanthelasma kialakulása. Ennek ellenére PBC-s beteg esetén nem számoltak be jelentősen emelkedett kardiovaszkuláris rizikóról (35, 36, 37).

Immunológiai markerek

A PBC diagnózisában kulcsfontosságú az AMA-pozitivitás, amelynek célpontja a piruvat-dehidrogenáz komplex E2-alegysége (PDC-E2), amely a mitokondrium külső membránrétegében található. Számos AMA-szubtípus került azonosításra (M1-9), amelyek közül az M2, M4, M8 és M9 mutat kapcsolatot a PBC-vel. Manapság ezen epitópokat lefedő kombinált peptidket tudnak előállítani és a szolid fázis tesztekben alkalmazni (38). AMA-pozitivitás a PBC-s betegek több mint 90%-ában megfigyelhető (39) (>1:40 titer az immunfluoreszcens-vizsgálat során). Az AMA-pozitivitás a PBC-re utal kóros, másképpen nem magyarázható májenzim-eltérések esetén, ugyanakkor az AMA-reaktivitás csak akkor elégséges a PBC diagnózisához, ha az kóros cholestaticus májenzim-eltérésekkel társul (17).

Az ANA-pozitivitás a PBC-s betegek megközelítőleg kb. 30%-ában figyelhető meg. Az ANA-mintázatok közül néhány specifikus PBC-re (>95%), de a szenzitivitásuk alacsony. Az immunfluoreszcens festéssel kimutatható magpontosozottság (sokpettyes mintázat [több nukleáris pont néven is ismert] anti-sp100 reaktivitásra utal) és a magmembrán-pontosozottság (anti-gp210 reaktivitásra utal) a betegek azon 5-10%-ában (a vizsgálati módszertől függően) hasznos segítség a PBC diagnosztikájában, akik egyébként AMA-negatívak (24, 39–42).

Képkalkotók

A PBC korai stádiumban nem okoz a májban olyan specifikus morfológiai elváltozást, amelyet képkalkotó vizsgálatokkal észlelni lehetne. Viszont a PBC gyanús betegek esetén mindenképp szükséges a hasi ultrahang elvégzése a cholestasis extrahepatikus okainak, illetve a máj daganatainak kizárása céljából. Más, krónikus májbetegségekhez hasonlóan a máj képkalkotó vizsgálata hasznos továbbá az előrehaladott betegség jeleinek azonosítására: fokális májléziók, portális hipertónia, lépmegnagyobbodás, ascites. A hilaris nyirokcsomók megnagyobbodása gyakori PBC-s betegekben.

Szöveti vizsgálat

A PBC krónikus, nem szuppuráló gyulladásként jellemezhető, amely körülveszi és károsítja az interlobuláris és szeptális epeutakat, amelyet „florid duktális léziók”-nak neveznek. Ez gyakran már a betegség korai stádiumában azonosítható. A gyulladással infiltrátum döntően T-limfocitákból áll, kevés B-limfocitával, makrofággal és eozinofil sejttel; epitelioid granuloma szintén megfigyelhető lehet. Az epeutak progresszív károsodása ductopeniához, gyulladáshoz és kollagénlerakodáshoz vezet, ez alapján a PBC négy stádiumát különböztetik meg (1–4) (Ludwig és Scheuer írta le). A 4-es stádium májcirrózis fennállását jelenti (43–45). A közelmúltban PBC esetén egy olyan új stádiumbeosztást javasoltak, amely a krónikus cholangitis és hepatitis aktivitásának felmérésén alapszik (46–48) és sokkal pontosabban jelzi előre a betegség 10 éves kimenetelét, különösen a májcirrózis és komplikációinak kialakulását (48).

Tekintettel a nagy specifitású szerológiai markerekre, májbiopszia elvégzése általában nem szükséges a diagnózis felállításához; azonban továbbra is alapvető vizsgálat PBC-specifikus antitestek hiánya esetén, valamint a differenciáldiagnosztikában, pl. amennyiben AIH vagy nem-alkoholos steatohepatitis (NASH) együttes fennállása gyanítható. A májbiopszia lehet indokolt továbbá egyéb társbetegségek (szisztémás/extrahepatikus) fennállása esetén is. Mindamelllett a májbiopszia hasznos lehet olyan betegekben, akiknél az UDCA-kezelésre adott válasz nem megfelelő; a szövettani elváltozások jellemzése és mennyiségi meghatározása segíthet felderíteni a kezeléssel szembeni rezisztencia hátterében álló esetlegesen kezelhető okokat is (49, 50).

Kockázatbecslés PBC esetén

A PBC még UDCA-kezelésben részesülő betegek esetén is progresszivitást mutathat, és a májjal összefüggő szövődmények kialakulását és a halálozás magasabb kockázatát (51–53). Éppen ezért, a diagnózis felállítását követően minden beteg esetében fel kell mérni a progresszív betegségfolyás kockázatát (2. ábra). A klinikai gyakorlatban ennek az első és legfontosabb alkalmazási területe a másodvonalbeli terápiára szoruló betegek kiválasztása, mind a rutinellátás során, mind pedig az elérhető terápiás kutatások során. A második, hogy a kockázatbecsléssel a klinikai vizsgálatokban lehetőség adódik a beválogatásakor a betegek közötti prognosztikai különbségek kiegyenlítésére. Jelenleg a betegségfolyás szempontjából a kockázati csoportok kialakításának két megközelítése:

1. az UDCA-kezelésre adott biokémiai válasz felmérése;
2. a betegség felfedezéskori stádiumának megállapítása (korai vagy előrehaladott).

A kezelés hatékonyságának lemérése az UDCA-kezelés indításától számított 12. hónapnál javasolt, de újabb irodalmi adatok szerint a 6. hónapnál végzett felmérés ugyanolyan hatékonyságú (54). Diszkrét bináris változókon alapuló kvalitatív, vagy folyamatos paraméterekből számolt kvantitatív pontrendszerek használhatók (3. táblázat). A legtöbb vizsgálatban a betegek 25-50%-ában találtak nem megfelelő biokémiai választ UDCA-ra, attól függően, hogy melyik definíciót használták (54, 55). A nemzetközi megegyezés szerint az UDCA-ra adott válasz megítélésére használt két legfontosabb paraméter az ALP és a totál bilirubin (7) (kvalitatív bináris határozókat tartalmazó modellek). A dichotóm kritériumokon alapuló prognosztikai eszközök egyszerűek és a klinikai gyakorlatban könnyen használhatók, mint pl. a Paris-I/II kritérium, amelyek jelentős szétválasztó erővel is bírnak. Az újonnan kifejlesztett folyamatos pontrendszerek azonban egyesítik mind a kezelésre adott választ, mind a betegség súlyosság paramétereit (56, 57) (a Globális PBC Kutatócsoport [<http://www.globalpbc.com/globe>] és az Egyesült Királyság-PBC [UK-PBC] konzorcium [www.uk-pbc.com] pontrendszerei), így a halálozás vagy a májtranszplantáció szükségességének a becslésében megbízhatóbbak, mint a Paris-I kritérium, amelynek a bináris modellek közül a legjobb a teljesítőképessége (58). A Paris-I kritériumokhoz képest a GLOBE-pontrendszer a betegek alacsony- és magas kockázatú csoportba sorolásának pontosságát mintegy 10%-kal növeli (56). A GLOBE-pontrendszer alapján, az UDCA-val kezelt betegek mintegy 40%-ánál alacsonyabb a várható transzplantációmentes túlélés az egészséges egyénekhez viszonyítva (56). Hasonló adat az UK-PBC-pontrendszer esetén nem áll rendelkezésre.

A szerzők a klinikai gyakorlatban az UDCA-kezelésre adott válasz értékelésére a diszkrét bináris változókon alapuló kvalitatív pontrendszerek közül a Paris-II kritériumokat használják (57), azaz elégtelen terápiás válasznak tekintik, amennyiben az 1 éves UDCA-kezelést követően az ALP $\geq 1,5 \times \text{ULN}$ vagy AST/GOT $\geq 4,5 \times \text{ULN}$ vagy bilirubin $> 17,1 \mu\text{mol/l}$ (1 mg/dl). Ugyanakkor az UDCA-ra adott válaszhoz tartozó ALP-szintet befolyásolja maga a kiindulási ALP-szint is. Minél nagyobb a csökkenés, annál kedvezőbb a prognózis; a legalább 60%-os csökkenés a kiindulási ALP-értékhez képest azonban mindenképpen kívánatos és már elfogadhatónak tartható (ez utóbbi CS véleménye). A folyamatos pontrendszereknek a mindennapi klinikai gyakorlatban való használata nehézkes, és ritkán használják csak. Leginkább úgy lenne reális az alkalmazásuk, ha az orvosinformatikai rendszerbe beépítésre kerülnének, és az aktuális vizit során automatikusan kalkulálnának.

A kiindulási betegségstádium vonatkozásában a korai, vagy előrehaladott betegség meghatározása az alábbiak alapján történhet:

1. szövettani eredmény (amennyiben a biopszia elérhető)
 - hiányzó vagy mérsékelt fibrózis szemben a bridging fibrózissal vagy cirrózissal;
2. tranziens elasztográfiás vizsgálat eredménye – az LSM $\leq 9,6 \text{ kPa}$ szemben $> 9,6 \text{ kPa}$;

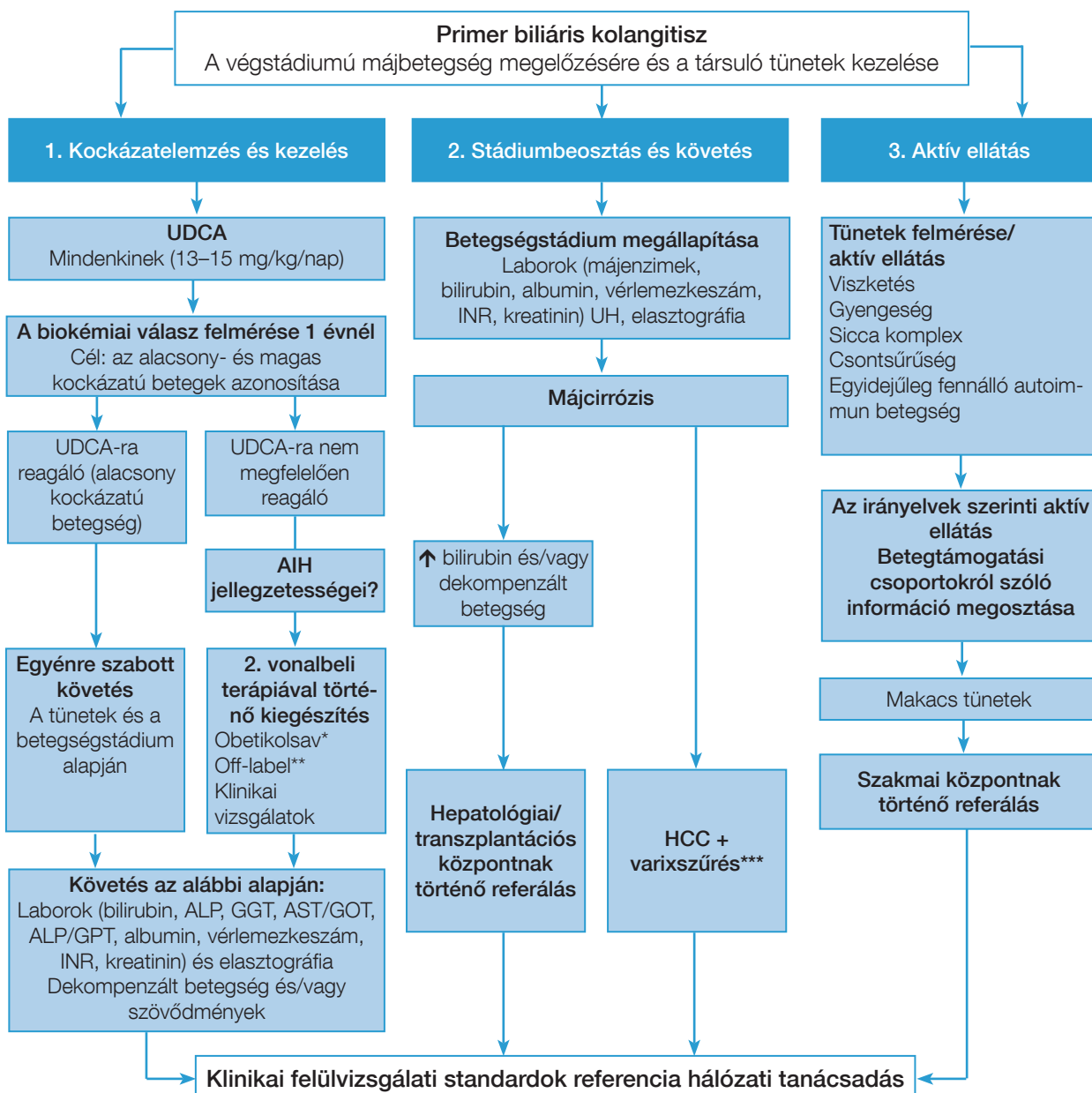
3. szérumbilirubin- és albuminértékek – mindkét paraméter normális, szemben legalább az egyik paraméter káros értékével.

Diagnosztizált májcirrózis esetén a Child-Pugh (CP) score és/vagy a MELD-score rögzítése minden vizit kapcsán ajánlható (a szerzők javaslata).

A tranziens elasztográfiával (FibroScan) történő májtömöttség-mérés (liver stiffness measurement, LSM) az egyik legmegbízhatóbb módszer PBC-s betegekben a májcirrózis vagy a súlyos fibrózis (azaz bridging fibrózis) észlelésére (59–61). A >9,6 kPa LSM-értékek esetén 5× nagyobb a dekompenzált májbetegség kialakulásának, a májtranszplan-

2. ábra: A primer biliaris cholangitis (PBC) kezelésének és gondozásának algoritmus

A PBC-ben szenvedő betegek kezelése és gondozása egész életre szól. Három „pillére”: a) progresszív májbetegség kockázatának felmérése, és ezen alapuló kezelés; b) stádiumbeosztás, és ezen alapuló követés; és c) társuló tünetek felmérése és aktív kezelése. Az ellátást mindig egyénileg, a beteghez és az egészségügyi ellátó környezethez kell igazítani. Amennyiben AIH karekterisztika megállapítható, ennek megfelelő kezelés szükséges (szteroid/budezonid, azathioprin).



* megfelelő dózisban, csak kompenzált májműködés mellett adható;

** Pl. Fibrátok, budezonid. csak kompenzált májműködés mellett adható; ***ezekre vonatkozó szakmai ajánlásoknak megfelelően

AIH = autoimmun hepatitisz; ALP = alkalikus foszfatáz; ALT/GPT = alanin-aminotranszferáz/glutamát-piruvát transzamináz;

AST/GOT = aszpartát-aminotranszferáz/ glutamát-oxálacetát-transzamináz; GGT = gamma-glutamil-transzpeptidáz;

HCC = hepatocelluláris karcinóma; INR = nemzetközi normalizált ráta, UDCA = urzodeoxikólsav; UH = ultrahang

táció szükségességének vagy az elhalálozásnak a kockázata 5 éves intervallumban (56). Emellett a romló LSM-érték nagyobb mértékben jelzi a betegség várható kimenetelét, mint az LSM értéke önmagában (56). A tranzien elasztográfiát javasolják a betegségprogresszió ellenőrzésére PBC-ben, azonban több adatra van még szükség az optimális prognosztikai küszöb és az ismételt vizsgálatok közötti időintervallum megállapítására (59). Erre a kérdésre az ERN Rare Liver R-Liver Research Registry a jövőben adhat majd választ. A regiszterbe prospektíven beválasztásra kerülő PBC-betegek esetén tudományos céllal évente történik tranzien elasztográfiás vizsgálat. A szerzők a saját klinikai gyakorlatukban, az erőforrások optimalizálását is figyelembe véve az alábbiak szerint végzik az ellenőrző tranzien elasztográfiát a betegség követése folyamán: az F0-2 kiindulási stádiumok esetén amennyiben az első 1-2 évben az LSM kPa-értékben nincs szignifikáns változás és a beteg betartja az előírt gyógyszeresedési javaslatot, valamint az UDCA-kezelés stabil, akkor elegendőnek tartják a 2-3 évente történő ellenőrzést. (Ez megegyezik CS személyes véleményével is.) Amennyiben azonban a diagnózis felállításakor F3-4 stádium igazolódik, évente történik ellenőrzés, az LSM kPa-érték változásának követésére és a progresszió időben történő felismerésére. Amióta a szövettani mintavételt nem ajánlják a diagnózis felállításához, és a tranzien elasztográfia kényelmes lehetőségként használható a májcirrózis vagy a súlyos fibrózis észlelésére, a máj szövettani vizsgálata korlátozott értékű a PBC prognózisának megítélésében. Az előrehaladott szövettani stádiumok azonban következetesen rossz prognózissal társulnak (33, 53, 63–65).

Az LSM-mérésre egyéb noninvazív eszközös vizsgálatok is léteznek, mint az akusztikus lökéshullámon alapuló képalakítás (acoustic radiation force impulse (ARFI), amely point shear wave elasztográfia [pSWE] néven is ismert), valamint

a szuperszonikus nyírshullámmal működő elasztográfia (2D-shear wave elasztográfia [2D-SWE]) (59). Krónikus vírushepatitisekben számos vizsgálatban bizonyították, hogy a májfibrózis stádiummeghatározásában a 2D-SWE azonos értékű vagy jobb a tranzien elasztográfiához viszonyítva. PBC-ben eddig mindössze két tanulmány ismert, amelyben a 2D-SWE-módszer diagnosztikus hatékonyságát vizsgálták a májfibrózis stádiummeghatározásában. *Yan et al.* (2019) a jelentős fokú fibrózis (F2), a súlyos fibrózis (F3) és a cirrózis (F4) küszöbértékének a következőket találta PBC-s betegekben: 10,7 kPa, 12,2 kPa, 14,1 kPa. (66) *Zeng et al.* (2013) PBC-s és AIH-s betegekből álló kohorszában a 9,7 kPa, 13,2 kPa, 16,3 kPa voltak az F2-F3-F4 fibrózisstádiumok alsó küszöbértékai (67). ARFI/pSWE esetén egy vizsgálat történt, amibe PBC-s és AIH-es betegeket is bevontak (68). Ezekben a tanulmányokban a szövettani vizsgálat eredményét tekintették referenciastandardnak és nem történt direkt összehasonlítás tranzien elasztográfiával. PBC-s betegekben a tranzien elasztográfiával történő májtömöttség-mérés a 8,8 kPa, 10,7 kPa, 16,9 kPa értékeket találta a jelentős fokú fibrózis (F2), a súlyos fibrózis (F3) és a cirrózis (F4) küszöbértékének (59). Számos egyéb paraméterrel kapcsolatosan is közöltek olyan adatokat, miszerint előre jelezhetik a PBC-s betegek kezelésre adott választ és a progresszív betegség lefolyást, azonban ezek alkalmazhatósága általában korlátozott és további megerősítésük szükséges.

A különféle demográfiai jellemzők közül az életkor és a nem emelhető ki. A fiatalabb életkorban (<45 év) jelentkező betegség gyakran tünetes és kevésbé reagál UDCA-kezelésre (6). Ez összefüggésben van a fiatalabb életkori kategóriában diagnosztizáltaknál megfigyelhető, elsősorban a májbetegséggel összefüggő magasabb halálozási aránnyal. Ezzel szemben az idősebb korban diagnosztizált betegek halála inkább a nem-májbetegséggel kapcsolo-

3. táblázat Az urzodeoxikólsav (UDCA) kezelésre adott válasz értékelése primer biliaris cholangitisben (PBC)

Kvalitatív bináris definíciók	Idő (hónap)	Elégtelen terápiás válasz
Rochester (218)	6	ALP $\geq 2 \times$ ULN vagy Mayo-pont $\geq 4,5$
Barcelona (52)	12	ALP $\leq 40\%$ -os csökkenése és ALP $\geq 1 \times$ ULN
Paris-I (53)	12	ALP $\geq 3 \times$ ULN vagy AST/GOT $\geq 2 \times$ ULN vagy bilirubin $> 1 \times$ ULN
Rotterdam (55)	12	Bilirubin $\geq 1 \times$ ULN és/vagy albumin $< 1 \times$ ULN
Toronto (219)	24	ALP $> 1,67 \times$ ULN
Paris-II (220)	12	ALP $\geq 1,5 \times$ ULN vagy AST/GOT $\geq 4,5 \times$ ULN vagy bilirubin $> 17,1 \mu\text{mol/l}$ (1 mg/dl)
Ehime (221)	6	GGT $\leq 70\%$ -os csökkenése és GGT $\geq 1 \times$ ULN
Folyamatos pontrendszerek	Idő (hónap)	Pontozási paraméterek
UK-PBC (57)	12	Bilirubin, ALP és GOT/AST (vagy GPT/ALT) 12 hónapnál. Albumin és vérlemezkeszám a kiindulásnál.
GLOBE (56)	12	Bilirubin, ALP, albumin és vérlemezkeszám 12 hónapnál. Életkor a kiindulásnál.

ALP = alkalikus foszfatáz; ULN = a normál érték felső határa; AST/GOT = aszpartát-aminotranszferáz/glutamát-oxalacetát-transzamináz; GGT = gamma-glutamil-transzpeptidáz

latos okokra vezethetők vissza (69). A férfinem a későbbi diagnózissal, a diagnóziskor észlelhető előrehaladottabb betegséggel mutat összefüggést, a UDCA-kezelésre adott válasz rosszabb, és a hepatocelluláris karcinóma (HCC) kialakulásának is magasabb a kockázata (6, 8, 70).

A fáradékonyság és a viszketés a PBC-s betegek több mint 50%-át érinti (22). Előrehaladottabb betegségben gyakoribbak a tünetek. A tünetek jelenléte önmagában rosszabb UDCA-ra adott választ, illetve rosszabb prognózist jelezhet (71, 72). Az irodalomban ugyanakkor nem találunk egységes adatokat arra vonatkozóan, hogy a tünetek mennyire befolyásolják a prognózist (22, 73). Leírtak egy korai ductopeniával járó PBC-variánst, amelyben a súlyos viszketés progresszív icterusos epepangással társul és nem reagál UDCA-kezelésre. A szövettani vizsgálat az epeutak számának csökkenését mutatja szignifikáns fibrózis vagy cirrózis nélkül. Ezen betegeknél általában transzplantáció szükséges (74).

A szerológiai markerek közül a PBC-specifikus ANA (gp210 és sp100 antigének elleni antitestek) jelenléte a kedvezőtlen betegséglefolyás előrejelzője, a szérumbilirubin értéktől függetlenül (53, 75–78). A centromer elleni antitest lehetséges prognosztikai értékéről (portális hipertenzióval járó fenotípus) szintén beszámoltak (78–80). Hasonlóképpen a fibrózis szérummarkereiről [ELF, enhanced liver fibrosis (81, 82), APRI score (83), WFA + M2BP, wisteria floribunda agglutinin pozitív mac-2 kötő fehérje és a citokeratin 18 (84, 85)] is igazolták, hogy prognosztikai értékük lehet PBC-ben.

A PBC kezelése

A kezelés célja egyrészt a májbetegség végstádiumú komplikációinak megelőzése, másrészt a társuló tünetek kezelése. A betegségprogresszió lassítására szolgáló elsővonalbeli készítmény az orális ursodeoxikólsav (UDCA), reagáló betegeknél általában élethossziglan alkalmazandó. Az UDCA-refrakter betegeknél a másodvonalbeli kezelés mellett kiegészítő kezelésként az UDCA-terápia folytatását javasolják. További randomizált kontrollált vizsgálatok szükségesek, hogy magas minőségű evidenciák álljanak rendelkezésre a nehezen kezelhető PBC-s betegek egységes kezelési elvének kidolgozásához (86).

Az orális UDCA hatékonyságát széles körben vizsgálták (87). Használata minden PBC-s betegnek ajánlott az Amerikai Májkutató Társaság (AASLD, American Association for the Study of Liver Diseases), az EASL, valamint a legújabb ajánlások nyomán (83–93). Az UDCA az epesavak kb. 1–3%-át teszi ki, de a gyógyszeres kezeléssel a domináló epesavvá válik; az epe dúsultságának mértéke a biokémiai eredmények javulásával korrelál (4, 99–101). Az UDCA egy poszttranszkripciószekretagóg a hepatocytákban és cholangiocytákban, egy hatásos poszttranszkripciószekretagóg jelrendszeren keresztül fokozza a transzportfehérjék és csatornák célmembránhoz való eljutását. Epepangás során ezen mechanizmus, valamint a HCO_3^- , epesavak, bilirubin és számos egyéb kofaktorok felszabadulása károsodik (4). Az UDCA citoprotektív (mint pl. antiapoptotikus) hatást is kifejti a hepatocytákra és cholangiocytákra (4). Az UDCA terápiás hatékonyságának legerősebb, nem gyógyszer-tanulmányból származó bizonyítékát a Global PBC Kutatócsoport által végzett me-

taanalízis nyújtotta (7) (n=4845), amely különböző időpontokban szignifikánsan jobb transzplantációmentes túlélést mutatott a kezelt egyénekben, a nem kezeltékhez képest (5 évnél, 10 évnél és 15 évnél sorrendben: 90%, 78%, 66% vs. 79%, 59% és 32%; p <0,001 minden összevetésben). Egy frissített Cochrane-metaanalízis (98) alapján valószínűleg a betegség korai fázisában elkezdett, hosszú távú UDCA-kezelés szükséges ahhoz, hogy a gyógyszer a maximális pozitív hatását kifejtsse.

Az optimális dózis 13–15 mg/kg/nap, amely napi egyszeri adagban, vagy több része osztva adható, ha úgy jobban tolerálható; egyes betegek a folyékony készítményt jobban tolerálják. PBC esetén a 13–15 mg/kg/nap dózis igazoltan előnyösebb, mint az 5–6 mg/kg/nap vagy a 23–25 mg/kg/nap dózis. Az UDCA-vizsgálatok eredményeinek értékelésénél fontos megjegyezni az alkalmazott terápiás dózisban mutatkozó különbségeket – néhány korai vizsgálat alacsonyabb dózist alkalmazott, mint amit jelenleg optimálisnak tartunk.

Az UDCA az ajánlott dózisban alkalmazva nagyon biztonságos, kevés mellékhatással rendelkezik (kb. 3 kg testsúlynövekedés az első 12 hónapban, hajhullás, illetve ritkán hasmenésről és puffadásról is beszámoltak). Nincs arra utaló adat, hogy az UDCA teratogén hatású lenne. A terhesség és szoptatás alatti alkalmazásra vonatkozó, evidencián alapuló ajánlások hiányoznak, azonban biztonságosnak tekinthető a használata az első trimeszter alatt, valamint azt követően, beleértve a szoptatást is. Biztonságosan használható terhesség alatti intrahepatikus cholestasis (ICP) esetén is (103, 104).

Az orális obetukólsavat (OCA) feltételesen jóváhagyták kompenzált stádiumú PBC-s betegek kezelésére. UDCA-val kombinációban azon esetekben javasolják, akik nem megfelelően reagáltak az UDCA-ra (ALP >1,67×ULN és/vagy a bilirubin <2×ULN emelkedett), monoterápiaként pedig azon betegeknél, akiknél UDCA-intolerancia észlelhető. A kezdeti dózis nem cirrózisos betegeknél 5 mg; dózistitralás szükséges (10 mg-ra hat hónap alatt) a tolerabilitásnak megfelelően. Kompenzált cirrózis esetén lényegesen alacsonyabb dózis adható, dekompenzált májműködés esetén pedig ellenjavallt. Alkalmazhatóságát mellékhatásai, és ára is korlátozhatják (Magyarországon egyelőre ártámogatással nem rendelkezik).

Az OCA egy félig szintetikus, hidrofób epesavanalóg, nagy szelektivitással az FXR-re. Az endogén hasonmásához, a kenodeoxi-kólsavhoz viszonyítva exponenciális aktivációs hatással rendelkezik. Az OCA a bélből származó hormonok expresszióját is fokozza, különösen az FGF-19-ét. Az FXR egy sejtmagban található „ligand aktivált” receptor, amely nagy számban expresszálódik az epesavak enterohepatikus körforgásában részt vevő szövetekben (4, 105–107). Az UDCA-val ellentétben, amely poszttranszlációs szinten működik, az FXR-jelátvitel direkt úton szabályozza az epesavak szintézisében, szekréciójában, transzportjában, abszorpciójában és a detoxifikációban résztvevő géneket; emellett az FXR-jelátvitel hatással van a gyulladásra, metabolikus szabályozásra és a májfibrózisra.

Az első randomizált, kettős vak kontrollált tanulmányban, amely az OCA alkalmazását vizsgálta PBC-ben, 3 külön-

féle dózis terápiai hatékonyságát elemezték (10, 25, 50 mg/nap) az UDCA mellé adott kiegészítő terápiként. A multicentrikus tanulmány tartósan emelkedett szérumszintű ALP ($>1,5 \times \text{ULN}$) értékkel rendelkező betegek korlátozódott (108). Ezen vizsgálatban az elsődleges végpont a szérumszintű ALP-érték szignifikáns csökkenése volt a kiindulási értékhez képest, amely mindhárom OCA-dózisnál teljesült, szemben a placebóval. Ráadásul, az összes OCA-val kezelt és a terápiát befejező beteg 87%-a, 69%-a és 7%-a elérte a szérumszintű ALP-érték legalább 10%, 20%-os csökkenését vagy annak teljes normalizálódását (vs. 14%, 8% és 0% a placebóval kezelt csoportban) (3). A PBC OCA International Study of Efficacy – POISE III. fázis tanulmány adatai is publikálásra kerültek (109). A POISE-tanulmányba olyan PBC-s betegek kerültek beválogatásra, akiknél tartósan emelkedett volt a szérumszintű ALP-érték (előzetesen biokémiaiilag nem reagáló a módosított Torontói kritériumok alapján; ALP $>1,67 \times \text{ULN}$ és/vagy emelkedett totál bilirubin $<2 \times \text{ULN}$). A kettős vak, 12 hónapos periódus elsődleges végpontja az ALP-érték $<1,67 \times \text{ULN}$ (a kiindulási értéktől számított $\geq 15\%$ -os csökkenés), és ezzel együttesen a normál szérumbilirubin érték elérése volt. Az intention-to-treat analízisben („kezelési szándék szerinti”) 10% volt a biokémiai válasz a placebocsoportban, a 47% és a 46%-hoz képest a 10 mg-os és az 5-ről 10 mg-ra feltitrált dózisú OCA-csoportokban ($p < 0,0001$ mindkét esetben). Ráadásul az ALP kiindulási értéktől számított átlagos csökkenése 39% és 33% volt a 10 mg-ot szedő és a feltitrált dózisú OCA-csoportban, míg 5% azon betegeknél, akik placebót kaptak ($p < 0,0001$ mindkét esetben). Mindkét OCA-csoport elérte az előre meghatározott másodlagos végpontokat, beleértve a szérumszintű AST és a totál bilirubin csökkenését (mindkettő $p < 0,001$ vs. placebo).

A PBC-ben alkalmazott OCA-ra vonatkozó kettős vak kontrollált adatok 12 havi követési időszakokra korlátozódnak, ezen időponton túl nyílt kiterjesztésű adatokkal rendelkezünk. Az OCA hosszú távú hatékonyságának és a betegpopulációra történő általánosíthatóságának megerősítésére prospektív követéses vizsgálatok szükségesek. A túlélési előny még nem bizonyított, ezirányban jelenleg is folyik egy hosszú távú randomizált vizsgálat. A terápiai hatékonyságra vonatkozóan nincsenek olyan elérhető adatok, amelyek a vizsgálatba való beválasztáskor mért szérumszintű ALP-emelkedés mértékén alapulnának. A klinikai kimenetel további releváns jelzőinek (beleértve az AST/trombocita arányt vagy a tranziens elasztográfia során származtatott LSM-et) értékelése további haszonnal járna.

Az OCA-val történő kezelés dóziszfüggő módon összefügg a viszketés kiújulásával, amely a betegek 4-10%-ánál a kezelés felfüggesztéséhez vezet (108, 109). Ezen megfigyelések hangsúlyozzák a dózistitrálás fontosságát, valamint a tüneti kezelés időben történő beállítását. A rifampicin előnyös lehet, azonban az epesavkiválasztó ágensekkel kölcsönhatásba kerülve a székllettel való OCA-vesztéshez vezet. Az OCA-val kezelt betegeknél a szérumszintű lipidekben is észlelhetők (reverzibilis) változások (109), különösen a nagy denzitású lipoprotein- (HDL) szint csökkenése, amelyet a totál koleszterin és az alacsony denzitású lipoprotein- (LDL) szint emelkedése kísér. Az egyelőre nem

ismert, hogy ezen változások befolyásolják-e a hosszú távú kardiovaszkuláris kockázatot. Továbbá ezidáig csak korlátozott számú költség-hatékonysági elemzés ismert.

Az „off-label” indikációkhoz tartozó, budezonid és fibrin-sav-származékoknak a PBC-kezelésben való alkalmazásával kapcsolatosan egyelőre az EASL nem tudott állásfoglalást megfogalmazni, ugyanis az UDCA-val kombinált budezonid (nem májcirrózisos betegeknél) vagy beza-fibrát alkalmazását vizsgáló III. fázis randomizált tanulmányok még nem zárultak le. PBC-ben az alkalmazásukat támogató bizonyítékok eddig csak kis betegcsoportra, és rövid követési időre korlátozódtak, akár első, akár másodvonalbeli kezelési alkalmazásokról volt is szó.

A budezonid egy szintetikus kortikoszteroid, magas first-pass metabolizmussal a májban, amely a prednizolonnal összehasonlítva minimális szisztémás mellékhatásokat eredményez (110). Mindazonáltal, a budezonid farmakokinetikája fokozódhat a májbetegség progressziójával, és kedvezőtlen kimenetelt eredményezhet májcirrózisos, portális hipertenzióval rendelkező betegeknél (110).

A fibrátok erős anticholestaticus hatást gyakorolnak a peroxiszóma proliferátor-aktivált receptorok (PPAR) aktivációján keresztül, továbbá számos epesav-képződéshez vezető útvonalat gátolnak (111). Régóta nagy a szerep iránti érdeklődés cholestaticus májbetegségeknél, némelyikül ellenjavallt PBC-ben, esetleges májkárosodás lehetősége miatt. A fibrátok nagy dózisban gátolnak néhány CYP-enzimet, különösen a CYP2C9-et. A CYP2C9 szabályozza a nem-szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID) farmakokinetikáját, ezért különösen figyelni kell, hogy ne írjanak fel NSAID-ot nagy dózisú fibráttal együtt. Terápiai dózisban a fibrin-sav-származékok emelik a szérumszintű ALT- és AST-szinteket, amely az ismert, máj transzamináz-szintézisre való transzkripció hatással lehet összefüggésben. Kreatininszint-emelkedés esetén az izomból származó fokozott termelés állhat fenn. Egyéb mellékhatásokat, mint pl. muszkuloszkeletális fájdalmak (leginkább beza-fibrát kezelésnél) a betegek 5-10%-ánál írtak le.

A PBC kezelésének speciális szempontjai

Terhesség

Fiatal életkorú PBC-s betegeknél gyakran a terhesség során kerül felismerésre a betegség (ICP megszűnésének elmaradása). Ismert PBC-s betegeknél, májcirrózis hiányában a terhességnek általában nincs jelentősebb orvosi kockázata. A terhesség PBC-ben jellemző módon jól tolerálható, a terápia vezetését azonban szakember végezze. A kezeléssel kapcsolatos tapasztalatok esetismertetésekre korlátozódnak, de a szakértő klinikusok véleménye az, hogy az UDCA biztonságos a fogamzás és a terhesség alatt, valamint a szülést követő időszakban is, így annak folytatása javasolt (100). Fontos a viszketés kezelése, és szakember tanácsát igényelheti, megjegyzendő, hogy a rifampicint szakértők már használták a harmadik trimeszterben.

A már kialakult májcirrózis és portális hipertenzió csökkentik a fertilitást, az anyai és magzati komplikációk magasabb kockázatával járnak. A terhesség vállalása előtt

fontos az orvosi konzultáció és a terhesség kapcsán mindenképpen PBC-betegek ellátásában tapasztalt hepatológus általi követés javasolt. A diagnosztika és kezelés nem különbözik az egyéb eredetű májcirrózisos betegektől (mint pl.: gasztroszkópia, ha portális hipertenzió merül fel; arteria lienalis aneurizma ultrahanggal történő kizárása). A portális hipertenzió fennállása esetén a legnagyobb a terhességgel összefüggő kockázat. Varixvérzés bármilyen eredetű májcirrózisos betegnél kialakulhat, a terhességhez társuló portális nyomásnövekedés következményeként. Az ilyen betegeknél a második trimeszterben elektív endoszkópia szükséges a varixok megítélése céljából, és megfelelően el kell látni azokat.

Ismert az is, hogy PBC-s betekben a terhesség során a viszketés rosszabbodhat. A kolesztiramin és a rifampicin (harmadik trimesztertől kezdve) biztonságosnak tekinthető terhességben, habár az adatok korlátozottak (103, 113). Ritka esetekben a terhesség alatti viszketés elviselhetetlenné válik, ilyenkor a plazmaferézis segíthet (114). A cholestasis súlyos eseteiben a zsírolékony vitaminok hiányára figyelni kell.

Posztpartum cholestaticus fellángolásról vannak klinikai beszámolók, fontos a követés a szülést követő időszakban is.

PBC autoimmun hepatitis jellegzetességeivel

A PBC változó mértékű hepatikus gyulladással jellemezhető. A klasszikus PBC csak minimális lobuláris és interface hepatitis aktivitást mutat, azonban a betegek kb. 8-10%-ánál az AIH jellegzetességei figyelhetők meg (115). Ezen betegeknél a betegség megnevezése „AIH-PBC overlap (átfedő) szindróma”, „PBC hepatikus formája”, vagy „PBC másodlagos AIH-val”. Ezen variánsok patogenezise kevésbé ismert (115–117). Többen gondolják úgy, hogy az AIH jellemzőivel társuló PBC a hepatitis aktivitásppektrum egyik vége PBC-ben, azonban mások szerint ez a szindróma egy különálló betegség. Itt a diagnózis útvonalán van a hangsúly, amelynek célja, hogy azonosítsuk azon betegeket, akik profitálhatnak az immunszuppresszív gyógyszereknek az UDCA-val történő kombinált alkalmazásából.

Definíció és diagnózis

A PBC és AIH típusos jellemzői általában egyszerre (1) jelentkeznek a betegeknél (115–117), de a korábban PBC-vel (2) vagy AIH-val (3) diagnosztizált betegeknél külön is jelentkezhet, akár évekkel az elsődleges diagnózist követően (118–120). Azon PBC-s betegeknél, akik 6-12 hónap után nem reagálnak megfelelően az UDCA-kezelésre, társuló AIH jellemzőit mindig vizsgálni szükséges.

Betegek, akiknél egyidejűleg észlelhetők a PBC és az AIH tünetei

A Paris-kritériumok használatosak a leginkább az AIH jellemzőivel társuló PBC diagnózisának felállításában (121), amelyet az EASL is jóváhagyott (24). A szövettani mintavétel minden esetben kötelező (mint AIH diagnózisához általában) (24). Ezen kritériumok szerint PBC-s betegeknél

az egyidejű AIH diagnózis akkor állítható fel, ha az alábbi három jellemző közül legalább kettő jelen van:

1. ALP $>2 \times \text{ULN}$ vagy GGT $>5 \times \text{ULN}$;
 2. AMA $>1:40$;
 3. Florid epeúti sérülés a szövettani vizsgálat során.
- Továbbá a következő három jellemzőből kettő jelen van:
- ALT $>5 \times \text{ULN}$;
 - IgG-szérumszint $>2 \times \text{ULN}$ vagy sima izom elleni autoantitest-pozitivitás;
 - közepes vagy súlyos interface hepatitis a szövettani vizsgálat során.

Szem előtt kell tartani, hogy a Paris-kritériumok különböznek a PBC vagy AIH, mint individuális betegségek meghatározásától (24, 122). A kritériumrendszer nagy specificitással, de közepes szenzitivitással segít azonosítani azon betegeket, akik kortikoszteroid-kezelésre szorultak a betegségük gyulladásos komponense miatt. A kezelés indikációja megfelel az AIH-ajánlásban leírtaknak (123). A legtöbb szakértő egyetért abban, hogy azon betegek esetén, akik kimerítik a Paris-kritériumokat, különösképpen a szövettani interface aktivitásra vonatkozóan, meg kell fontolni a kiegészítő immunszuppresszív kezelést. Azonban az nem tisztázott, hogy ezen kritériumrendszer azonosít-e minden olyan PBC-s beteget, akik számára potenciálisan előnyös lehet az immunszuppresszív kezelés. Ez azért fontos, mivel az aktuális EASL AIH-irányelv transzamináz- vagy IgG-szint vonatkozásában alacsonyabb küszöbértéket, illetve, a módosított szövettani aktivitási index vonatkozásában 18-ból 4 (vagy több) pont esetén javasolja a kezelést (122).

Mind az International Autoimmune Hepatitis Group (IAHG) átdolgozott (124), mind pedig a későbbiekben egyszerűsített AIH-pontrendszerit (125) retrospektíven alkalmazták a kortikoszteroiddal kezelt PBC-s betegek azonosítására. Ezen pontrendszereket azonban nem az AIH cholestaticus változatának vagy az AIH + PBC-s betegeknél való diagnosztizálására dolgozták ki, ebből adódóan nem feltétlenül alkalmazhatók a klinikai gyakorlatban.

A szolubilis májantigén (SLA)/máj-hasnyálmirigy (LP) és kettősszálú DNS-elleni autoantitestek jelenléte összefüggött az egyidejű AIH jelenlétével PBC-s betegeknél (126–128). Ezért ezen autoantitestek mérése kifejezetten javasolható az AIH gyanús PBC-s betegek kivizsgálása során, és pozitív esetén eleve májbiopszia mérlegelése indokolt.

Ismert PBC-s betegek, akiknél AIH-re jellemző tünetek alakulnak ki

Az UDCA-kezelésben részesülő PBC-s betegeknél még évekkel a kezdeti diagnózist követően is kialakulhat fokozódó hepatitiszes aktivitás (119, 120). Ezen betegeknél májbiopszia elvégzése szükséges az interface hepatitis mértékének meghatározására.

Ismert AIH-s betegek, akiknél PBC-re jellemző tünetek alakulnak ki

Azon AIH-val diagnosztizált betegeket, akiknél tartósan emelkedtek a cholestaticus májenzimek, PBC fennállásának irányában vizsgálni kell. A PBC-nek azon AIH-betegek differenciáldiagnózisában is szerepelnie kell, akiknél

idővel emelkedett cholestaticus enzimek alakulnak ki a PBC típusos tüneteivel együttesen (viszketés, sicca szindróma). Az AMA jelen lehet akut hepatitises betegekben, a szintje idővel általában csökken; ezt figyelembe kell venni, amikor ismert AIH-betegnél diagnosztizálunk PBC-t, továbbá az akut AIH számottevő epeúti sérüléssel is társulhat (129). Az AMA folyamatos jelenléte AIH-betegekben nem feltétlenül nyilvánul meg epeúti sérülésként a szövettani vizsgálat során vagy az AMA-negatív AIH-től eltérő klinikai kórlefolyás formájában (117, 130, 131). Összességében PBC kritériumát kimerítő ALP-emelkedés/cholestasis esetén az AIH kezelése mellett UDC egyidejű adása mérlegelendő, az AMA-státusztól függetlenül. (A szerzők véleménye.)

Kezelés és prognózis

Betegek, akiknél a PBC és az AIH jellegzetességei egyidejűleg, vagy először a PBC észlelhető

Azon PBC-s betegek prognózisa, akiknél az AIH jellemzői is egyidejűleg jelen vannak, rosszabb, mint akiknél kizárólag csak a PBC jellemzői. Az előbbi csoport hajlamosabb az előrehaladottabb fibrózis kialakulására (119, 132, 133). Ahogyan azt tárgyaltuk, az interface hepatitis jelenléte a PBC progressziójának egyik szövettani előrejelzője. Hiányoznak azonban a nagyobb betegszámú, hosszabb távú utánkövetéses vizsgálatok az UDCA-val és kortikoszteroiddal, vagy kombinált immunszuppresszív gyógyszerekkel kezelt betegek prognózisára vonatkozóan. Kontrollált klinikai vizsgálatok még nem történtek – és valószínűleg nem is lesznek – ilyen betegekben. A PBC-s komponens standard dózisu UDCA-val kell kezelni. Az elérhető adatok azt mutatják, hogy azon betegek, akik teljesítik a Paris-kritériumrendszer az AIH-diagnózis vonatkozásában, a PBC-betegségük kezdetekor vagy a kórlefolyás alatt, rövid- és középtávon profitálhatnak a kiegészítő immunszuppresszív kezelésből (119, 121, 134, 135). A súlyos interface hepatitis, mint a hepatitis aktivitás legmegbízhatóbb markere, immunszuppresszív kezelést igényel (134). A régi kontrollált AIH-val kapcsolatos vizsgálatok eredményeiből következtetve, azon betegeknek, akiknek az aminotranszferáz értéke $>5 \times \text{ULN}$ és a gamma globulinok $>2 \times \text{ULN}$, kezeletlenül hagyva rossz a prognózisa (122). Közepes aktivitású interface hepatitis esetén az immunszuppresszív kezelést meg kell fontolni. Még nem tisztázott, hogy mérsékelt aktivitású interface hepatitis esetén előnyös-e az immunszuppresszív kezelés, úgy, ahogyan az az AIH-betegeknek javasolt (122).

A legtöbb beteget kortikoszteroiddal kezelték (főleg prednizon/prednizon) és az AIH-betegekéhez hasonló volt a válaszarány (121, 128, 136–138). Az AIH-betegekkel összehasonlítva, a kombinált kortikoszteroid- és azathioprinkezelés esetén kevesebb a szteroid indukálta mellékhatás. Ezen kombinált kezelési módot nagy eredményességgel használták AIH jellemzőkkel is rendelkező PBC-s betegekben (119, 120, 134, 139). Az eredmények azt mutatják, hogy ezen betegek alacsonyabb dózisu immunszuppresszív kezelésre is reagálnak, és nagyobb arányban sikerül az immunszuppresszív kezelést elhagyni, mint a csak AIH-val

rendelkezők (134, 135). Figyelmet szükséges fordítani a kortikoszteroid mellékhatásokra, különösen társuló cholestaticus májbetegség esetén. Az immunszuppresszív kezelés leállítása megfontolandó AIH szempontjából remiszióban lévő betegeknek, hogy elkerüljük a szükségtelen, kezeléssel összefüggő mellékhatásokat. A kezelés időtartamát egyénileg kell meghatározni.

AIH-betegek, akiknél PBC alakul ki

Nem tisztázott, hogy azon AIH-betegek, akiknél a PBC-re jellemző szerológiai és hisztológiai jellemzők alakulnak ki, profitálnak-e a kiegészítő UDCA-kezelésből. Tekintettel az UDCA-kezelés biztonságosságára, és a lehetséges hosszú távú előnyére, célszerű az UDCA egyidejű adása, különösen fiatalabb betegekben, akiknél ductopenia és bilialis cirrózis alakulhat ki az életük során.

Bizonytalan területek

Jelenleg számos bizonytalan terület van a PBC és AIH jellemzőit együttesen mutató betegek kezelésében:

1. Mi a klinikai gyakorlatban az az IgG-re/gammaglobulinokra és transzaminázokra vonatkozó küszöbérték, amelynél indokolt a májbiopszia elvégzése és azt követően az immunszuppresszív kezelés PBC-s betegeknek?
2. Mi az a hepatitis aktivitás (vagy az annak megfelelő paraméter), amellyel kiválaszthatók azok a betegek, akik profitálhatnak az immunszuppresszív kezelésből?
3. Létezik-e olyan pontrendszer, amely lehetővé teszi a klinikai gyakorlatban és a tanulmányokban az egyidejűleg PBC-s és AIH-betegek azonosítását?
4. Milyen mértékű szövettani epeúti sérülés esetén állítható fel a PBC diagnózisa, ha egyidejűleg AIH is fennáll, és igényelnek-e az ilyen betegek UDCA-kezelést az immunszuppresszív kezelés mellett?

A tünetek és az extrahepatikus-hepatikus manifesztációk kezelése

A PBC-hez kapcsolódó különféle tünetek jelentősen befolyásolják a betegek életminőségét (QoL) (19). A tünetek jellemzően nem korrelálnak a betegség súlyosságával és nem feltétlenül javulnak az első- (UDCA) és/vagy másodvonalbeli (+ OCA) kezelésre. A klasszikus tüneteken (viszketés, sicca szindróma, fáradtság) túl, a betegek által jelzett további tünetek a csontfájdalom-, az ízületi fájdalom, a hasi fájdalom és a nyugtalanláb szindróma (6).

A betegek célzott kikérdezésével tárhatók fel ezek a tünetek, és hatásuk a betegek életvitelére, életminőségére (számszerűsített módon). Mindezek alapvetően hozzájárulnak a betegség egyénre gyakorolt hatásának teljes körű megértéséhez. A vizsgáló eljárások tartalmazhatják a Likert (egy pszichometriás skála, általában kérdőíveket alkalmazó kutatásokban használják), vagy vizuális analóg skálát (viszketés tekintetében jól megalapozott), de használhatók jóval összetettebb, a betegek által kitöltött felmérések (patient generated questionnaires) is, mint például a több elemet tartalmazó PBC-40 életminőségfelmérés (3. A ábra) (140, 141). A tüneti terápia szükségességét folyamatosan kell értékelni, nem pedig csak ad hoc módon. Fontos továbbá a tünetek újraértékelése, illetve a terápiára adott

3. ábra: Életminőséget (QoL, quality of life) felmérő kérdőívek primer biliaris cholangitisben (PBC). A: PBC-40, B: Vizuális Analóg Skála (VAS), C: 5-D Viszketés Skála

PBC40 – Kérdőív primer biliáris kolangitiszben szenvedő betegek életminőségének felméréséhez						
Név:						
Dátum:						
<i>Karikázza be a megfelelő válaszokat.</i>						
Milyen gyakran jelentkeztek önnél az alábbi étkezéssel és emésztéssel kapcsolatos tünetek az ELMÚLT 4 HÉTBE?						
1. Meg tudtam enni, amit megkívántam.	Soha 5	Ritkán 4	Néha 3	Többnyire 2	Mindig 1	
2. Kis mennyiségű étel és ital fogyasztása után is puffadtam.	Soha 1	Ritkán 2	Néha 3	Többnyire 4	Mindig 5	
3. Alkoholfogyasztás után rosszul éreztem magam.	Soha	Ritkán	Néha	Többnyire	Mindig	Nem vonatkozik rám/nem iszom alkoholt.
	1	2	3	4	5	0
Milyen gyakran tapasztalta az alábbiakat az ELMÚLT 4 HÉTBE?						
4. Kellemetlen érzésem volt a jobb oldalamban.	Soha 1	Ritkán 2	Néha 3	Többnyire 4	Mindig 5	
5. Szemszárazságom volt.	Soha 1	Ritkán 2	Néha 3	Többnyire 4	Mindig 5	
6. A szám nagyon kiszáradt.	Soha 1	Ritkán 2	Néha 3	Többnyire 4	Mindig 5	
7. Fájdalmat éreztem a kar- ill. lábszárcsontjaimban.	Soha 1	Ritkán 2	Néha 3	Többnyire 4	Mindig 5	
A PBC-vel élő emberek egy részénél viszketés lép fel. Milyen gyakran tapasztalt viszketést az ELMÚLT 4 HÉTBE? Válassza a „Nem vonatkozik rám” opciót, ha nem tapasztalt viszketést.						
8. A viszketés zavart az alvásban.	Soha	Ritkán	Néha	Többnyire	Mindig	Nem vonatkozik rám/nem érzek viszketést.
	1	2	3	4	5	0
9. Annyit vakaróztam, hogy kisebesedett a bőröm.	Soha	Ritkán	Néha	Többnyire	Mindig	Nem vonatkozik rám/nem érzek viszketést.
	1	2	3	4	5	0
10. Kínosan éreztem magam a viszketés miatt.	Soha	Ritkán	Néha	Többnyire	Mindig	Nem vonatkozik rám/nem érzek viszketést.
	1	2	3	4	5	0
A PBC-vel élő embereknél gyakori lehet a fáradékonyság. Milyen gyakran teljesültek önre vonatkozóan az alábbi állítások az ELMÚLT 4 HÉTBE?						
11. Nehezemre esett fölkelni.	Soha 1	Ritkán 2	Néha 3	Többnyire 4	Mindig 5	
12. Aludnom kellett napközben.	Soha 1	Ritkán 2	Néha 3	Többnyire 4	Mindig 5	
13. A fáradtság zavart a mindennapi teendőim elvégzésében.	Soha 1	Ritkán 2	Néha 3	Többnyire 4	Mindig 5	
14. Nagyon kimerültnek éreztem magam.	Soha 1	Ritkán 2	Néha 3	Többnyire 4	Mindig 5	
15. Annyira fáradt voltam, hogy a legszükségesebb feladataim elvégzése is megterhelő volt számomra.	Soha 1	Ritkán 2	Néha 3	Többnyire 4	Mindig 5	
16. Olyan fáradt voltam, hogy korán le kellett feküdnöm.	Soha 1	Ritkán 2	Néha 3	Többnyire 4	Mindig 5	
17. Hirtelen fáradtság fogott el.	Soha 1	Ritkán 2	Néha 3	Többnyire 4	Mindig 5	
18. A betegség minden energiámat kiszívta belőlem.	Soha 1	Ritkán 2	Néha 3	Többnyire 4	Mindig 5	
Milyen gyakran voltak jellemzők önre az alábbi erőbefektetéssel és tervezéssel kapcsolatos állítások az ELMÚLT 4 HÉTBE?						
19. Egyes napokon sokáig tart rávenni magam, hogy bármit is csináljak.	Soha 1	Ritkán 2	Néha 3	Többnyire 4	Mindig 5	
20. Ha egy nap sok dolgom volt, akkor utána legalább egy napig tartott, hogy újra összeszedjem magam.	Soha 1	Ritkán 2	Néha 3	Többnyire 4	Mindig 5	
21. Be kellett osztani az energiámat, hogy el tudjam végezni a napi feladataimat.	Soha 1	Ritkán 2	Néha 3	Többnyire 4	Mindig 5	

Milyen gyakran voltak jellemzők önre az alábbi memóriával és a koncentráció képességgel kapcsolatos állítások az ELMÚLT 4 HÉT BEN?						
22. A PBC miatt nagy erőfeszítésbe került, hogy emlékezzek bizonyos dolgokra.	Soha 1	Ritkán 2	Néha 3	Többnyire 4	Mindig 5	
23. A PBC miatt nehezemre esett visszaemlékezni bizonyos dolgokra egyik napról a másikra.	Soha 1	Ritkán 2	Néha 3	Többnyire 4	Mindig 5	
24. A PBC miatt csak rövid ideig tudtam koncentrálni.	Soha 1	Ritkán 2	Néha 3	Többnyire 4	Mindig 5	
25. A PBC miatt nehezen tudtam követni a beszélgetések menetét.	Soha 1	Ritkán 2	Néha 3	Többnyire 4	Mindig 5	
26. A PBC miatt nehezemre esett, hogy koncentráljak bármire.	Soha 1	Ritkán 2	Néha 3	Többnyire 4	Mindig 5	
27. A PBC miatt nehezen jutott eszembe, hogy mit is akartam csinálni.	Soha 1	Ritkán 2	Néha 3	Többnyire 4	Mindig 5	
Kérem jelölje be, hogy milyen mértékben befolyásolja betegsége az ön személyes életét.						
28. A betegségem óta többet idegeskedek, mint azt megelőzően.	Egyáltalán nem 1	Egy kicsit 2	Bizonyos fokig 3	Eléggé 4	Nagyon 5	
29. A betegségem hatással van a szexuális életemre.	Egyáltalán nem 1	Egy kicsit 2	Bizonyos fokig 3	Eléggé 4	Nagyon 5	Nem vonatkozik rám. 0
30. Nyomaszt, hogy PBC-m van.	Egyáltalán nem 1	Egy kicsit 2	Bizonyos fokig 3	Eléggé 4	Nagyon 5	
31. Úgy érzem, hogy elhanyagolom a családom a PBC miatt.	Egyáltalán nem 1	Egy kicsit 2	Bizonyos fokig 3	Eléggé 4	Nagyon 5	Nem vonatkozik rám. 0
32. Bűntudatot érzek, hogy a betegségem miatt nem tudom megtenni azokat a dolgokat, amiket korábban meg tudtam tenni.	Egyáltalán nem 1	Egy kicsit 2	Bizonyos fokig 3	Eléggé 4	Nagyon 5	
33. Aggódok amiatt, hogyan alakul a betegségem a továbbiakban.	Egyáltalán nem 1	Egy kicsit 2	Bizonyos fokig 3	Eléggé 4	Nagyon 5	
A következő állítások a szabadidős tevékenységekre és a társas kapcsolatokra vonatkoznak. Az ön állapotát figyelembe véve, milyen mértékben ért egyet az alábbiakkal?						
34. Néha frusztrál, hogy nem tudok elmenni otthonról kikapcsolódni.	Határozottan egyetértek 5	Egyetértek 4	Nem értek egyet, de nem is ellenzem 3	Nem értek egyet 2	Határozottan nem értek egyet 1	
35. Általában nem osztom meg másokkal a betegségem tényét.	Határozottan egyetértek 5	Egyetértek 4	Nem értek egyet, de nem is ellenzem 3	Nem értek egyet 2	Határozottan nem értek egyet 1	
36. A betegségem miatt nem tudok nyaralást tervezni.	Határozottan egyetértek 5	Egyetértek 4	Nem értek egyet, de nem is ellenzem 3	Nem értek egyet 2	Határozottan nem értek egyet 1	
37. A társasági életem majdnem teljesen megszűnt.	Határozottan egyetértek 5	Egyetértek 4	Nem értek egyet, de nem is ellenzem 3	Nem értek egyet 2	Határozottan nem értek egyet 1	
A következő szakasz azzal foglalkozik, hogy betegsége milyen hatással van az ön életére általában véve. Milyen mértékben ért egyet az alábbiakkal?						
38. A PBC az életem minden részére kihatással van.	Határozottan egyetértek 5	Egyetértek 4	Nem értek egyet, de nem is ellenzem 3	Nem értek egyet 2	Határozottan nem értek egyet 1	
39. Betegségem miatt romlott az életminőségem.	Határozottan egyetértek 5	Egyetértek 4	Nem értek egyet, de nem is ellenzem 3	Nem értek egyet 2	Határozottan nem értek egyet 1	
40. Normális életet tudok élni a betegség ellenére is.	Határozottan egyetértek 1	Egyetértek 2	Nem értek egyet, de nem is ellenzem 3	Nem értek egyet 4	Határozottan nem értek egyet 5	

3B. ábra: 5-D Viszketés Skála

5-D Viszketés Skála						
Név:			Dátum:			
1. Időtartam	Naponta hány órán át tapasztalt viszketést az ELMÚLT KÉT HÉT BEN?					
	<input type="checkbox"/> Kevesebb, mint 6 óra/nap	<input type="checkbox"/> 6-12 óra/nap	<input type="checkbox"/> 12-18 óra/nap	<input type="checkbox"/> 18-23 óra/nap	<input type="checkbox"/> Egész nap	
2. Erősség	Milyen erősségű volt a viszketés az ELMÚLT KÉT HÉT BEN?					
	<input type="checkbox"/> Egyáltalán nem jelentkezett	<input type="checkbox"/> Enyhe	<input type="checkbox"/> Közepes	<input type="checkbox"/> Erős	<input type="checkbox"/> Elviselhetetlen	
3. Változás	Az ELMÚLT KÉT HÉT BEN a viszketés enyhébb vagy erősebb volt a korábbi hónapokhoz képest?					
	<input type="checkbox"/> Teljesen megszűnt	<input type="checkbox"/> Sokat enyhült, de nem múlt el	<input type="checkbox"/> Kicsit enyhült, de nem múlt el	<input type="checkbox"/> Változatlan	<input type="checkbox"/> Rosszabbodott	
4. Korlátozottság	Kérem értékelje az ELMÚLT KÉT HÉT BEN tapasztalt viszketés hatását a következő tevékenységekre.					
Alvás	<input type="checkbox"/> Sosem zavarta az alvást	<input type="checkbox"/> Néha később alszom el	<input type="checkbox"/> Gyakran később alszom el	<input type="checkbox"/> Később alszom el és időnként fel is ébredek miatta	<input type="checkbox"/> Később alszom el és gyakran fel is ébredek miatta	
Szabadidő/társasági élet	<input type="checkbox"/> Sosem zavarta	<input type="checkbox"/> Ritkán zavarja	<input type="checkbox"/> Alkalmanként zavarja	<input type="checkbox"/> Gyakran zavarja	<input type="checkbox"/> Mindig zavarja	<input type="checkbox"/> NA
Házimunka/napi teendők	<input type="checkbox"/> Sosem zavarta	<input type="checkbox"/> Ritkán zavarja	<input type="checkbox"/> Alkalmanként zavarja	<input type="checkbox"/> Gyakran zavarja	<input type="checkbox"/> Mindig zavarja	<input type="checkbox"/> NA
Munka/iskola	<input type="checkbox"/> Sosem zavarta	<input type="checkbox"/> Ritkán zavarja	<input type="checkbox"/> Alkalmanként zavarja	<input type="checkbox"/> Gyakran zavarja	<input type="checkbox"/> Mindig zavarja	<input type="checkbox"/> NA
5. Előfordulási helye	Kérem jelölje be, hogy az alábbi testrészek közül melyeken jelentkezett viszketés az ELMÚLT KÉT HÉT során. Ha a pontos testrész nincs a listán, akkor válassza az annak leginkább megfelelőt.					
	<input type="checkbox"/> Fej/hajás fejbőr	<input type="checkbox"/> Fenék	<input type="checkbox"/> Tenyér	<input type="checkbox"/> Ruhával érintkező területek		
	<input type="checkbox"/> Arc	<input type="checkbox"/> Comb	<input type="checkbox"/> Kézhat/kézujjak	<input type="checkbox"/> Övnél		
	<input type="checkbox"/> Mellkas	<input type="checkbox"/> Lábszár	<input type="checkbox"/> Alkar	<input type="checkbox"/> Fehérneműnél		
	<input type="checkbox"/> Has	<input type="checkbox"/> Lábhat/lábujj	<input type="checkbox"/> Felkar	<input type="checkbox"/> Egyéb:		
	<input type="checkbox"/> Hát	<input type="checkbox"/> Talp	<input type="checkbox"/> Ágyék			

3C. ábra: Vizuális Analóg Skála (VAS)

Vizuális Analóg Skála (VAS)	
6. Vizuális analóg skála	Kérem húzzon egy vonalat a skála azon pontjára, amely legjobban jellemzi a viszketés súlyosságát.
<p>Nincs viszketés</p> <p style="text-align: right;">A lehető legrosszabb viszketés</p>	
<p>Példa:</p> <p>Nincs viszketés</p> <p style="text-align: right;">A lehető legrosszabb viszketés</p>	

válasz értékelése. Fennáll annak a veszélye is, hogy a kezelés felfüggesztésével a tünetek visszatérnek, ezért a betegek többsége hosszú távú kezelést igényel. A betegtámogató szervezetek (lásd „Betegtámogatás” fejezet) fontos segítséget nyújthatnak abban, hogy a betegek kialakítsák a tüneteik saját maguk általi terápiás megközelítését.

Viszketés

A viszketés a PBC egyik jellemző cholestaticus tünete, és az egészséggel kapcsolatos életminőség (HRQoL, health related quality of life) csökkenését eredményezi (142, 143). Sok betegnél azonban nem tapasztalható, és hiánya nem szól PBC fennállása ellen. A viszketés a betegség bármely stádiumában előfordulhat, és arról számoltak be, hogy a májbetegség romlásával javulhat is (144). A PBC ductopeniás vari-

ánsa esetén a viszketés különösen problémát jelent (74). A betegek követése, és a viszketésben bekövetkező változások, valamint a lehetséges mellékhatások felmérése szükséges, amennyiben a viszketés elleni kezelésben módosítást tervezünk. A viszketés kezelésének strukturált megközelítése tűnik hatékonynak. Amennyiben a beteg viszketésről számol be, egyrészt annak súlyosságát felmérhetjük vizuális analóg skála (3. C ábra), vagy 5-D viszketési kérdőív segítségével (3. B ábra). Nincs arra utaló bizonyíték, hogy az UDCA a viszketésre bármilyen hatással lenne (6, 145), míg az OCA magasabb dózisban inkább súlyosbíthatja azt. A viszketés háttérben az epeúti elzáródást ki kell zárni, tekintettel az epeköves betegség és az ezzel összefüggő szövödmények fokozott kockázatára (146). A gyakorlatban ezek megkülönböztetése ritkán okoz problémát.

A betegeket gyakorlati tanácsokkal is el kell látni:

1. Bőrpuhítók és zabpehelykivonat használata javasolt a száraz és gyulladt bőr gyógyítására.
2. Hideg vízben való zuhanyzás vagy fürdés javasolt, hogy a meleg által fokozott vagy kiváltott viszketést enyhítsük (éjszakai ágynyugalom után).
3. Pszichológiai vezetés szükséges a függőséget okozó viszketés/vakaródzás miatt.
4. Keresni kell az egyidejű allergének jelenlétét is, különösen azon betegeknél, akiknél hypereosinophilia, vagy IgE-mediálta allergia is fennáll.

A korlátozott bizonyítékok ellenére az epe kiválasztást fokozó szerek széles körben használatosak elsővonalbeli terápiaként; a tolerálhatóság gyakori probléma az olyan mellékhatások miatt, mint a puffadás és a székrekedés (147). A kolesztiramin egy nem felszívódó gyanta, ami enyhítheti a viszketést. Az epe kiválasztást fokozókat 2-4 órával az egyéb gyógyszerek (beleértve az UDCA-t vagy az OCA-t) bevétele előtt vagy után kell alkalmazni, mivel befolyásolják a bélből történő felszívódást. A betegek oktatása ebben az esetben fontos a gyógyszerkölcsonhatások elkerülése végett. A szerzők megjegyzése: Magyarországon a kolesztiraminra behozatali engedély szükséges (OGYÉI és NEAK engedélykészségek a gyógyszer rendeléséhez. Közeli jövőben újra forgalmazzák majd Magyarországon). Indulásként 2x4 g adható és 24 g összdózisig emelhető szükség szerint.

A rifampicin második vonalbeli készítmény a PBC-hez társuló viszketés kezelésében, amely valószínűleg a pregnán X-receptor-agonista funkcióján keresztül hat (148). Rando-mizált, placebokontrollált vizsgálatok igazolták a rifampicin hatékonyságát a cholestasis okozta viszketés kezelésében (149–152). A kedvező hatást metaanalízisekben is alátámasztották (153, 154). Az ajánlott adagolás általában napi 150–300 mg. A rifampicin lehetséges mellékhatásai miatt (beleértve a potenciális hepatotoxicitást és a hemolízist) a kezelés bevezetésétől kezdve rendszeres laboratóriumi vizsgálat szükséges (155): a terápia megkezdését követően 6 és 12 héttel, valamint dózisemelését követően is. Amennyiben toxicitás észlelhető, a gyógyszert le kell állítani. Fontos továbbá, hogy a rifampicin befolyásolja a K-vitamin metabolizmusát, ami az INR-érték emelkedéséhez vezethet, főként icterusos betegeknél (156).

A szerzők megjegyzése: Magyarországon a rifampicin csak tudógondozói hálózatban érhető el és csak tuberkulózisos betegek számára. A rifampicin folyamatos alkalmazása a májkárosító hatás mellett az antibiotikum-rezisztencia kialakulásának veszélyét is magában rejti, így a kockázat-hason mérlegelése mindenképpen szükséges. PBC-ben az off-label alkalmazás szabályai szerint rendelhető.

Az orális opiát-antagonisták (naltrexon és nalmefen) harmadik vonalbeli terápiaként használatosak (153, 157–159). A naltrexont alacsony dózisban kell elkezdni, hogy elkerüljük az opiátok megvonásszerű tüneteit a kezelés első néhány napján (160). Kérdéses lehet a hosszú távú tolerálhatóság, sok betegnél észlelhető opiáthoz társuló hányás, illetve megvonási reakció vagy csökkent fájdalomküszöb (161, 162).

Egyéb gyógyszerek alkalmazásának lehetősége is felmerült a viszketéskezelésben, mint a szelektív szerotonin-

visszavétel-gátlók (SSRI) (szertralin) (163) és gabapentin (164), azonban további vizsgálatok szükségesek az eddigi klinikai tapasztalat igazolása céljából. Az antihisztaminoknak időnként nonspecifikus viszketésellenes hatása van, valószínűleg a szedatív hatásuk miatt, de specifikus terápiaként nem ajánlottak; azonban használható kiegészítő kezelésként egyes esetekben. A fizikai megközelítések, mint a nazobiliaris drenázs (148, 165–167), a molekuláris abszorbanca recirkuláló rendszer (MARS) (168) és az ultraibolya (UV) fényterápia (169) mint kísérleti kezelések, esetismertetések/esetsorozatokban hatékonyságot mutattak, azonban klinikai vizsgálatokban még nem értékelték hatásukat (169, 170).

A cholestaticus viszketés miatt elvégzett májtranszplantáció kiemelten hatásos a viszketés súlyosságának gyors csökkentésére (gyakran a transzplantációt követő első 24 órán belül) (171). A viszketés, amely a terápiás próbálkozásokat követően „tartós és a kezelésre nem reagál”, azon PBC-szindrómák egyike, amely a jelenlegi ajánlások szerint a májtranszplantáció indikációját képezi.

Fáradtság

A betegek gyakran számolnak be fáradtságról (több mint 50%-uk) és amikor ez súlyos (a betegek 20%-ában), akkor az életminőség romlásának fontos faktora (19, 172–178). Perifériás és centrális komponensei vannak: a centrális fáradtság gyakran társul a kognitív funkciók romlásával (memóriazavar és koncentrációs képesség csökkenése), amely összetéveszthető a hepatikus encephalopathiával (176, 177). A fáradtság nem függ össze a májbetegség súlyosságával, kivéve a végstádiumot, aminek természetes velejáró (178). Általában nem reagál UDCA- vagy OCA-kezelésre (6, 109). Ezért a fáradtság kezelésének megközelítése a háttérben álló betegség kezelésével párhuzamosan kell történi, mint a viszketés esetén is. A PBC-s betegek jellemzően fáradtságot tapasztalnak transzplantációt követően is, ezért a súlyos fáradtság (egyéb indikáció hiányában) nem indokolja a májtranszplantációt (178). Ezen a területen a jó minőségű klinikai tanulmányok korlátozott számban érhetőek csak el, valamint nincs engedélyezett kezelés. PBC-ben a fáradtság, mint más krónikus betegségben, eredendően komplex természetű (179). Fontos a fáradtság mértékének és hatásainak mennyiségi meghatározása (mint pl. a PBC-40 életminőség-mérő kérdőív segítségével) (3. A ábra), a hozzájáruló tényezők felderítése, és a betegek segítése, hogy megbirkózzanak ezek hatásaival (179). Az újabb adatok azt mutatják, hogy fáradtság esetén a társadalmi elszigetelődés súlyosbíthatja az életminőség csökkenését PBC-ben. Ezt figyelembe kell venni a kezelési stratégia kialakításánál. A fáradtság észlelésekor fontos, hogy azonosítsuk az egyéb, PBC-hez közvetlenül vagy közvetve kapcsolódó betegségeket, tüneteket és kezelési lehetőségeket. Ilyenek például az egyéb autoimmun kórképek, mint a hypothyreosis vagy az autoimmun anémiák, valamint a nem autoimmun társbetegségek és ezek kezelése, mint a 2-es típusú cukorbetegség és a magasvérnyomás-betegség (180). Az éjszakai viszketés, autonóm diszfunkció, dehidráció, nyugtalanláb-szindróma és bizonyos gyógyszeres kezelések (mint pl. béta-blok-

kolók) mind a fáradtság fokozódásának additív tényezői lehetnek. Nem ismert, hogy a fizikai aktivitás vagy az inaktivitás káros hatású-e a PBC-s, fáradt betegeknél. Vannak ugyanakkor arra utaló előzetes adatok, hogy a szervezett tornagyakorlatok előnyösek lehetnek, amennyiben olyan szinten kezdjük el felépíteni azokat, amit a fáradt betegek tolerálnak (181). A modofenilt, mint kezelési lehetőséget alkalmazzák, azonban ennek használata csak alvásproblémával diagnosztizált betegekben lehetséges.

Sicca szindróma

A sicca komplex gyakori PBC-ben (180, 182). A tünetehez tartozik a szemszárazság és/vagy szájszárazság. A legtöbb betegnek inkább sicca tünete van, mint sem elsődleges Sjögren-szindrómája. Egyéb tünetek is idesorolhatók, mint a nyelési nehezítettség, vagy a hüvelyszárazság. A klinikusnak céltotán rá kell kérdeznie ezekre a tünetekre. A műkönny és a műnyál gyakran segít. Ha a tünetek refrakterek, pilokarpin vagy cevimelin (muszkarinreceptor-agonista) használhatók (183, 184). Súlyos szájszárazság esetén szájhigiénés tanácsokkal kell ellátni a beteget a fogszuvasodás megelőzése céljából. Súlyos szájszárazság esetén az orális candidiasis fokozott kockázata is figyelni kell. A hüvelyi hidratálók segíthetnek, de az ösztrogénkrémeket az alapellátásban vagy nőgyógyászaton kell javasolni (hepatológiai szempontból alkalmazásukkal kapcsolatosan nem merül fel aggály). A sicca tünetek és Sjögren-szindróma kezelésével kapcsolatos további részleteket az ezzel kapcsolatos specifikus irányelvek tartalmazzák (185). A kezelésre nem reagáló tünetes betegeket szakembernek kell referálni, mivel újabb terápiák léteznek.

Vegyes

A PBC-s betegek akár egynegyedének is lehet Raynaud-tünete, amelyet a görcsös artériás összehúzódás okoz a végtagokon (általában a kéz és láb ujjain, de néha az orron és a füleken is) (180). A betegeket céltotán ki kell kérdezni a klasszikus tünetekről: a végtagok fehér, majd kék és végül

vörös elszíneződése, amelyet gyakran kísér fájdalom/égő érzés/bizsergés, amikor a vérkeringés visszatér. Enyhe tünetek esetén a gyakorlati tanácsok, mint kesztyű viselése, kézmelegítő használata, hideg környezet kerülése gyakran elégségesek. Súlyosabb tünetek esetén vazodilatátorok, mint például kalciumcsatorna-blokkolók használhatók (186). Kifejezett tünetek esetén, és amennyiben az ujjak fekélyképződésének fokozott kockázata áll fenn specifikus reumatológiai szakvizsgálat szükséges. A PBC-s betegek kb. 8%-ában körülhatárolt szkleroderma figyelhető meg (CREST-szindróma: calcinosis, Raynaud-jelenség, nyelőcsődiszmotilitás, szklerodaktília, teleangiectasia) (180). Ezen tüneteket keresni kell, és ha fennállnak, a beteg reumatológiai véleményezése szükséges.

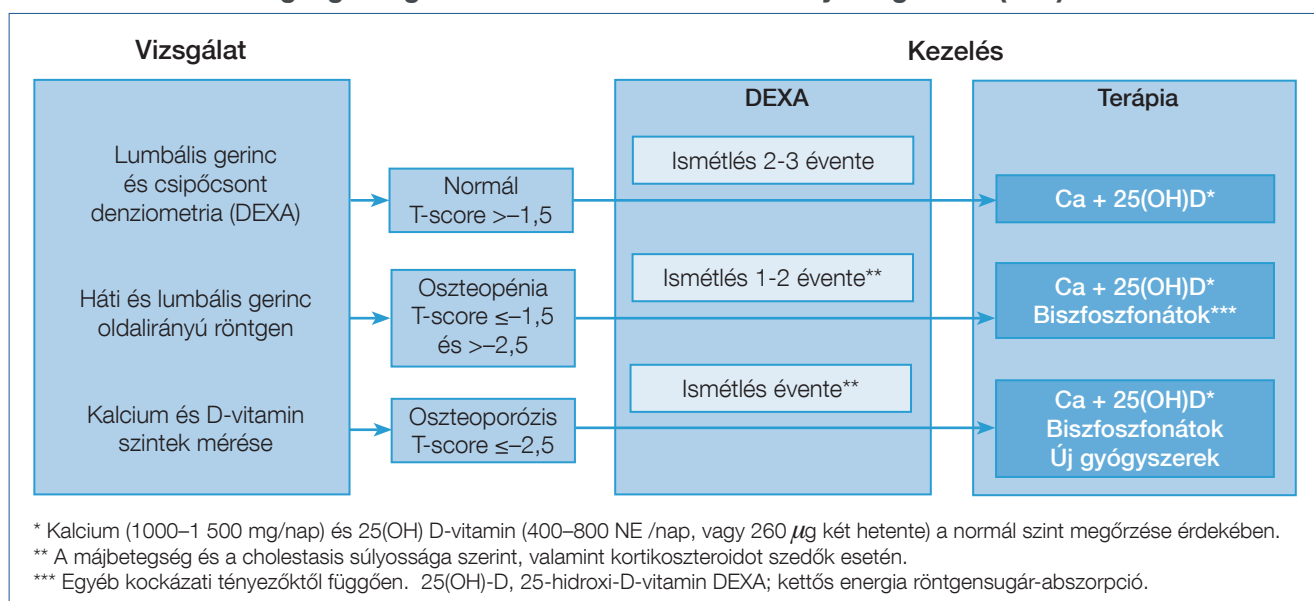
A májbetegség szövődményeinek kezelése

Osteoporosis

PBC-ben a kóros kalcium- és D-vitamin-metabolizmus azonosítását célzó laboratóriumi vizsgálatok elvégzése indokolt. Megfelelő életvitel és táplálkozás ajánlott a csontritkulás megelőzésére és kezelésére, továbbá az egyéb kockázati tényezők visszaszorítása (mint pl.: dohányzás és alkoholfogyasztás abbahagyása, saját testsúlyos edzés). Kalcium (ha nincs az anamnézisben vesekövesség) és D-vitamin pótlása szükséges. Napi 1000-1500 mg kalciumot és napi 400-800 NE, vagy kéthetente 260 μ g 25(OH) D-vitamint kell pótolni, vagy annyit, amennyi a normális szint eléréséhez szükséges. Különösen fontos ez azoknál, akik epesavkötő gyantát kapnak, amelynek használata csökkentheti a D-vitamin bélből való felszívódását. Normál tápláltságú betegeknél, akiknél a kalciumfelszívódás nem károsodott (mint pl.: savcsökkentés vagy alultápláltság következtében), a kalcium pótlása nem ajánlott.

A csontritkulás gyakori szövődmény PBC-ben (187, 188), azonban a kockázat pontos mértéke egyelőre nem tisztázott, függ a vizsgált betegpopulációtól és a diagnosztikus

4. ábra: A csontbetegség vizsgálata és kezelése krónikus májbetegeknél (191)



kritériumoktól. Osteoporosis és az osteomalacia megítélésére csont ásványianyag-sűrűség (bone mineral density, BMD) meghatározása javasolt. Aranystandardja a lumbális gerinc és a csípő vizsgálata. Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) ajánlása szerint osteoporosis akkor áll fenn, ha a BMD a fiatalokra jellemző értéktől 2,5 standard deviációnyival alacsonyabb (T-score $\leq -2,5$) és osteopenia, ha a T-score -1 és $-2,5$ között van. Súlyos osteoporosisra utal, ha a denzitometriás értékek a fentieknek megfelelnek és a betegnek egy, vagy több spontán csonttörése volt (189). A csigolyatörés kizárása céljából a dorsalis és lumbális gerinc esetén az oldalirányú röntgen (RTG) elvégzése is szükséges (190). A csont turnover metabolikus markereinek meghatározása elsősorban a terápia hatékonyságának monitorozására alkalmas.

Az EASL nemrégiben megjelent *A krónikus májbetegség táplálástérápiaja* CPG-je részletesen foglalkozik az osteopenia és az osteoporosis kezelésével, amelyet a 4. ábra foglal össze (191). A DEXA-vizsgálat eredménye hasznos iránymutató a kezeléshez és elvégzendő a betegség jelentkezésekor, valamint 1-5 évente újraértékelendő a betegség lefolyásától és az általános osteoporosis rizikótól függően (192). Mivel a $-1,5$ -es T-score érték esetén magas a csípő-, és csigolyatörések kockázata, ajánlott a gyakorlatban ezt egy olyan határértéknek tekinteni, amely esetén a specifikus kezelést el kell kezdeni (193). Minden csonttrikulás-irányú beavatkozás esetén figyelembe kell venni továbbá az összetett csonttörési kockázatot is, amely a WHO FRAX-pontszám alapján számolható ki (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/>), például (5. ábra). Az osteoporosis kialakulásának kockázati tényezőit a 4. táblázat foglalja össze. Számos vizsgálat igazolta, hogy a biszfoszfonátok, különösen a hetente adott alendronát és a havonta adott ibandronát, hatékonyak a csonttömeg növelésében PBC-s betegekben (194). A szájon át szedhető nitrogéntartalmú biszfoszfonátok felső tápcsatornai gastritist vagy oesophagitist okozhatnak, emiatt óvatosan alkalmazandók nyelőcsővarixszal rendelkező betegek esetén; ilyen betegeknek parenterális biszfoszfonátok (mint pl.: pamidronát, ibandronát, vagy zolendronát) adása megfontolandó (195). Hormonpótló kezelés (transzdermális ösztrogén) hatékony a menopauza utáni nőbetegekben, anélkül, hogy a máj vonatkozásában mellékhatása lenne (196).

4. táblázat Az osteoporosis kialakulásának kockázati tényezői krónikus májbetegség esetén (191)

- Rendszeres, jelentős alkoholfogyasztás
- Dohányzás
- 19 kg/m^2 alatti testtömegindex
- Férfi hipogonadizmus
- Korai menopauza
- Hat hónapnál hosszabb szekunder amenorrea
- Osteoporotikus csonttörés a családi anamnézisen
- Kortikoszteroid kezelés ($\geq 5 \text{ mg/nap}$ dózisz prednizolon legalább 3 hónapon át)
- Előrehaladott életkor

Zsíroldékony vitaminok pótlása

A PBC-s betegeket érintő epepangás és az ezt követő csökkent epesavszelekció a lipidmalabszorpció fokozott kockázatát eredményezheti. A zsíroldékony A-, D-, E- és K-vitaminok hiánya azonban ritka PBC-ben (197–199). A legtöbb PBC-s betegben a 25-hidroxi-D-vitamin és az 1-25-dihidroxi-D-vitamin szérumszintje normális, azoktól a betegektől eltekintve, akiknél elhúzódó sárgaság van jelen, akik májtranszplantációra várnak, vagy osteomalaciában szenvednek. Gyermekekben fokozottabb a zsír- és a zsíroldékony vitamin malabszorpció azokhoz a felnőttekhez képest, akiknél epepangás áll fenn. PBC-s betegeknek rutinszerűen a D-vitamin és az INR-érték meghatározására ajánlott. A más egyéb zsíroldékony vitaminok szintjének mérése bár az EASL szerint szintén ajánlott, Magyarországon csak térítéses betegellátás keretei között lehetséges. A zsíroldékony vitaminok pótlását már kisebb mértékű csökkenés esetén is el kell kezdeni különösen, ha sárgaság is jelen van. Súlyos epepangás esetén $\text{INR} > 1,5$ profilaktikusan minden invazív beavatkozás előtt K-vitamin-pótlás szükséges. Vérzés esetén az érvényben lévő, erre vonatkozó útmutatók szerint kell eljárni (200).

Hyperlipidaemia

A PBC-s betegek akár 80%-ában is emelkedettek lehetnek a szérumvérzsírok (35); a háttérben álló mechanizmus azonban eltér az egyéb okból kialakuló hyperlipidaemiától. Korai betegségben a VLDL és az LDL koncentrációjának emelkedéséről számoltak be, valamint szignifikánsan emelkedett HDL-értékekről. A betegség progressziója során az LDL tovább emelkedhet, azonban a HDL-értékek csökkennek (habár a kontrollhoz képest így is emelkedettek maradhatnak). A trigliceridérték általában normális, vagy enyhén emelkedett. Néhány esetben az LDL-szaporulat rendellenes lipoprotein-részecskékből áll (lipoprotein-X), amely szabadkoleszterinben és foszfolipidekben gazdag, valamint anti-aterogén (201). Klinikailag jelentős, hogy a HDL-koleszterin emelkedett, míg az LDL-koleszterin nem, és a PBC-s betegekben az érlemezés okozta halálozás kockázata nem fokozott, míg a PBC nélküli, emelkedett vérzsírral rendelkező betegek esetében igen (35, 36, 37. PBC-s betegekben a hyperlipidaemia rutinszerűen nem kezelendő, azonban akiknél egyidejűleg a klasszikus kardiovaszkuláris rizikófaktorok is fennállnak, a terápiát a normál gyakorlatnak megfelelően kell alkalmazni. Ahol a klinikai kétség megmarad, lipidológiai szakvizsgálat indokolt lehet.

Varixok

PBC-s betegekben a biliaris cirrózis következtében portális hipertenzió alakulhat ki (202, 203), ez pedig rossz prognózissal társul. Egyéb májbetegséggel ellentétben, a portális hipertenzió PBC-s betegekben a betegség korai és precirrotikus stádiumában is kialakulhat, a nodularis regeneratív hiperpláziával társulva, noha ez ritka (204). A nyelőcsővarixok és a varixvérzés kezelése PBC-s betegekben a Baveno-VI irányelvek szerint történhet (205). A szűrési, megelőzési és kezelési stratégiák az egyéb kró-

5. ábra: Csonttörési kockázat becslése (191)

Csonttörési kockázat becslése

<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=27>

Kérjük, válaszoljon az alábbi kérdésekre, hogy a BMD (csont ásványianyag-sűrűség) segítségével ki tudjuk számolni a csonttörés valószínűségét az elkövetkező 10 évre vonatkoztatva!

1. Születési dátum: 19____.____.____.	7. Aktív dohányzás:	IGEN / NEM
Életkor:	8. Kortikoszteroid kezelés:	IGEN / NEM
2. Nem: FÉRFI / NŐ	9. Rheumatoid arthritis:	IGEN / NEM
3. Testsúly: _____ kg	10. Másodlagos oszteoporózis:	IGEN / NEM
4. Testmagasság: _____ cm	11. Napi 3 vagy több egység alkohol:	IGEN / NEM
5. Korábban előforduló törés: IGEN / NEM	12. Femur nyak BMD:	IGEN / NEM
6. Csípőtörés előfordulása a szülőknél: IGEN /NEM		

Kockázati tényezők

A klinikai kockázati tényezők kiszámítása eldöntendő kérdések megválaszolásán keresztül történik. Ha a mező üresen marad, akkor a NEM válasz kerül figyelembevételre. Lásd a kockázati tényezőkre vonatkozó megjegyzéseket is!

A vizsgált rizikófaktorok a következők

Életkor	Ez a modell a 40 és 90 év közötti betegeknek készült. Ha az életkor 40 év alá vagy 90 év fölé esik, a program a 40, illetve a 90 évet veszi alapul a kalkulálásakor.
Nem	Férfi vagy nő. Jelölje a megfelelőt!
Testsúly	Kilogrammban kérjük megadni.
Testmagasság	Centiméterben kérjük megadni.
Korábban előforduló törés	Ez az adat pontosan jelöli a felnőttkorban bekövetkezett spontán törést vagy egy trauma által bekövetkezett törést, amely egy egészséges egyénben nem feltétlenül következett volna be. Válasszon az IGEN és NEM közül (lásd a kockázati tényezőkre vonatkozó megjegyzéseket is)!
Csípőtörés előfordulása szülőknél	Ez a mező a beteg édesanyjánál vagy édesapjánál bekövetkezett csípőtörésekre kérdez rá. Válaszoljon IGEN-nel vagy NEM-mel!
Aktív dohányzás	Válaszoljon IGEN-nel vagy NEM-mel annak megfelelően, hogy a beteg aktívan dohányzik-e (lásd a kockázati tényezőkre vonatkozó megjegyzéseket is)!
Kortikoszteroid-kezelés	Válaszoljon IGEN-nel, ha a beteg jelenleg orális kortikoszteroid terápiában részesül, vagy minimum három hónapon keresztül szedett legalább napi 5 mg prednizolont, vagy azzal megegyező dózisú egyéb kortikoszteroidot (lásd a kockázati tényezőkre vonatkozó megjegyzéseket is)!
Rheumatoid arthritis	Válaszoljon IGEN-nel, amennyiben a betegnek rheumatoid arthritis diagnózisa van. Egyéb esetben válassza a NEM lehetőséget (lásd a kockázati tényezőkre vonatkozó megjegyzéseket is)!
Másodlagos oszteoporózis	Válaszoljon IGEN-nel, amennyiben a betegnek olyan betegsége van, amely szoros kapcsolatban áll az oszteoporózis kialakulásával. Ide tartozik: az I-es típusú (inzulin-dependens) diabétesz, felnőtteknél az osteoporosis imperfecta, a régóta fennálló, kezeletlen hipertireózis, a hipogonadizmus vagy korai menopauza (<45 év), a krónikus alultápláltság vagy malabszorpció és a krónikus májbetegség.
Napi 3 vagy több egység	Válaszoljon IGEN-nel, amennyiben a beteg naponta legalább 3 egység alkoholt fogyaszt! Az alkoholegységek az egyes országokban eltérőek lehetnek, 8-10 g alkoholt is jelölhetnek. Ez megegyezik egy átlagos pohár sörrel (285 ml), 30 ml tömény itallal, egy pohár borral (120 ml) vagy 60 ml aperitíffel (lásd a kockázati tényezőkre vonatkozó megjegyzéseket is)!
Csont ásványianyag-sűrűség (BMD)	Kérjük, válassza ki a használt DEXA-berendezés típusát, majd adja meg a femurnyak BMD értékét (g/cm ² -ben)! Alternatív megoldásként adja meg a T-score értékét a III. női NHANES referenciaadatok alapján! Ha a betegnek nincsenek mért BMD értékei, hagyja üresen a mezőt (lásd a kockázati tényezőkre vonatkozó megjegyzéseket is)! (Oregon Osteoporosis Centrum)

Mejegyzések:**Korábban előforduló törések**

A csigolyatörésekre vonatkozó anamnézis kiemelt jelentőségű. Kizárólag a radiológiai képalkotó módszerekkel diagnosztizált törések morfológiai gerinccsonttörés) vehetők figyelembe. Különösen erős kockázati tényezőnek számít a korábbi, klinikailag bizonyított csigolyatörés vagy csípőtörés.

Ezért a törések valószínűségét felmérő számítások a rizikót alábecsülhetik, különösen akkor, ha többszörös törés valószínűségét szeretnénk felmérni. Dohányzás, alkoholfogyasztás, kortikoszteroid.

Ezen kockázati tényezők hatása dóziszfüggő, vagyis minél nagyobb a fogyasztás, annál magasabb a rizikó. Ezt a számítások nem veszik figyelembe, hanem átlagos fogyasztással számolnak. Ha a fogyasztás alacsony vagy magas, ennek tudatában kell mérlegelni a kapott eredményt.

Rheumatoid arthritis (RA)

Az RA rizikófaktora a töréseknek. Az esetlegesen fennálló oszteoarthritis azonban nem hajlamosít a törésekre, inkább véd azok ellen.

Ezért nem szabad csak a beteg által mondott „ízületi gyulladásra” hagyatkozni, a diagnózis alátámasztásához mindenképpen szükséges klinikai vagy laboratórium bizonyíték.

Csont ásványianyag-sűrűség (BMD)

A mérés értékét a femurnyakon végzett DEXA-vizsgálat eredményei adják. A T-score értékei a 20-29 éves nők NHANES referenciaértékein alapulnak. Ugyanezek az abszolút értékek érvényesek a férfiaknál.

nikus májbetegségben használt protokollokkal egyező- en végzendők (205). Általánosságban klinikailag szignifi- káns portális hipertenzióra utal, ha az májtömöttség ≥ 20 kPa vagy a vérlemezkeszám $< 150 \times 10^9/l$; ilyen betegek- nél endoszkópos vizsgálat indokolt. A további teendőket – a vérzéses anamnézis és egyéb dekompenzációs jelensé- gek mellett – ennek eredménye határozza meg.

Hepatocelluláris karcinóma

Mint a májcirrózis szinte bármely formájában, a PBC-s betegek esetén is az egyik legsúlyosabb szövődmény a HCC kialakulása. A HCC incidenciáját a diagnosztizált PBC-s betegek között 0,36/100 betegévre becsülik. A májbiopsziában észlelt magasabb szövettani stádium fokozott HCC-kockázatot jelentett PBC-s betegekben (206). Egy közelmúltban végzett 4565 PBC-s beteg hosz- szú távú megfigyelésén alapuló tanulmány 1000 be- tegévre 3,4 HCC eset incidenciát mutatott (8). A nem- zetközileg reprezentatív betegcsoport vizsgálata azt is igazolta, hogy a férfinem, és az UDCA-kezelésre adott nem megfelelő válasz a HCC kialakulásának kockázati tényezője PBC-ben. Az EASL-irányelvek szerint májcir- rózisos betegekben javasolt a HCC rendszeres szűrése hasi ultrahang (esetleg egyéb keresztmetszeti képalko- tó módszerrel, alfa-fetoproteinnel (AFP) vagy anélkül, 6 hónapos időközönként (207).

Májtranszplantáció

Noha a PBC előfordulási gyakorisága nő, a PBC miatt szük- séges májátültetés az elmúlt évtizedekben csökkent (208– 210). A PBC-s betegek esetén a májátültetés indikációja az egyéb eredetű májbetegségekéhez hasonló. Májtranszp- lantáció szükségességét meg kell fontolni, ha

1. jelentkeznek a májcirrózis szövődményei;
2. ha a MELD-pontszám 15, vagy a fölötti;
3. ha a bilirubinérték folyamatosan $51,3 \mu\text{mol/l}$ (3 mg/dl) fölé emelkedik (211);
4. valamint válogatott esetekben, a gyógyszeres kezelésre nem reagáló, makacs viszketésben szenvedő betegek- ben (212, 213).

A májátültetés kimenetele általában kedvező, az 5 éves túlélési arány 80-85%, amely jobb, mint a májátültetés egyéb indikációi esetén (208–210). A tünetek, beleértve a fáradtságot, gyakran a májátültetést követően is fennáll- nak (178, 214).

Májátültetés után a PBC visszatéréséről átlagosan a be- tegek 20%-ánál számoltak be (211, 215), azonban a szö- vettani kiújulás aránya valószínűleg magasabb (216). Az AMA-pozitivitás a májátültetést követően is fennmarad. A rekurrens PBC-diagnózis felállítása a máj szövettani vizsgálatát igényli, mivel a májenzimek akár normálisak is lehetnek (215). Az UDCA-val történő kezelés csökken- ti a májenzimeket és csökkentheti a PBC-rekurrencia in- cidenciáját (216), azonban nincs elégséges bizonyíték, amely alapján abszolút ajánlást állíthatnánk fel a máját- ültetést követő UDCA alkalmazásra vonatkozóan. A máj- átültetést követő csontritkulást szintén proaktív módon kell kezelni.

A klinikai ellátási útvonal szervezése

Javasolt, hogy minden PBC-s beteget tervezett módon, élethossziglan kövessünk. Ugyanakkor fel kell ismerni azt, hogy az egyes betegeknek különböző a betegség le- folyása, ezért különböző fokú figyelmet igényelhetnek. Legalább évente egyszer történjen felülvizsgálat a máj- betegség progressziója (labor, UH, elasztográfia is) és a tüneti státusz vonatkozásában. Fel kell mérni a kezelés eredményességét és az esetleges módosítás szükséges- ségét mind a májbetegséget, mind pedig a társuló tüne- teket illetően.

A klinikai ellátás standardjai

A felülvizsgálat alapvető eszköz a helyi szinten történő ellátás hozzáféréseinek javításában. Ezidáig a PBC-s bete- gek kezelésével kapcsolatban nincsenek olyan elfogadott felülvizsgálati standardok, amelyek a helyi minőségfejlesz- tési programok kialakítására használhatók lennének. A bo- nyolultabb ellátási szemléletek megjelenése azonban ezt egyre fontosabbá teszi. A dokumentumban szereplő út- mutatások alapján a következő szabványokat javasolják a szakaszos végrehajtáshoz, a helyi erőforrások és az aktuális gyakorlat szerint.

- Az epepangás egyéb okainak kizárására minden PBC- gyanús beteg esetén hasi ultrahangot kell végezni az alapvizsgálás részeként (Elvárt, 90%).
- Az UDCA napi 13–15 mg/kg dózisban ajánlott első vo- nalban történő kezelésként minden PBC-ben szenvedő betegnél. (Elvárt, a betegek 90%-a megfelelő dózisú te- rápiában részesül vagy az intolerancia rögzítésre kerül a betegdokumentációban.)
- A progresszív betegséglefolyás kockázatának kitett bete- gek azonosításának megkönnyítése érdekében egyéni- szabott kockázatbecslést kell végezni az egyéves UDCA- kezelést követően, biokémiai válaszműtatók alkalm- zásával. (Elvárt, az UDCA-kezelésben részesülő betegek 80%-ánál szükséges a terápiás válasz és az alkalmazott kritérium dokumentálása.)
- A betegség életminőségre (QoL) gyakorolt hatás je- lentősége miatt, valamint a megfelelő kivizsgálás és a kezelés biztosítása érdekében minden betegnél fel kell mérni a tüneteket, különösen a viszketés, a száraz kom- plex és fáradtság jelenlétét. (Elvárt, az elmúlt évben a betegek 90%-ának legyen a viszketés, száraz komplex és fáradtság jelenléte/hiánya rögzítve a betegdokumen- tációban.)
- Annak érdekében, hogy minden beteg esetén bizto- sítsuk a májátültetés időben történő megfontolásának lehetőségét, amennyiben a bilirubinszint $> 51,3 \mu\text{mol/l}$ (3 mg/dl), vagy már kialakultak a dekompenzált májbe- tegség jelei (varixvérzés, ascites, encephalopathia, más- sal nem magyarázható hypalbuminaemia vagy meg- nyúlt INR alapján CP-B vagy C, MELD > 15), megbeszélést kell folytatni olyan hepatológussal, akinek közvetlen hozzáférése van a májtranszplantációs programhoz. (El- várt, a betegdokumentáció 90%-ában szerepel, hogy a jellegzetes klinikai események bekövetkezését követően

a megbeszélésre 3 hónapon belül sor került, és rögzíteni szükséges a végrehajtott intézkedéseket is.)

- Az osteoporotikus csonttörések megelőzésének érdekében minden PBC-s betegnél el kell végezni az osteoporosra vonatkozó kockázatbecslést. A kezelést és a követést a nemzeti irányelvek szerint kell végezni. (Elvárt, 80% esetén volt értékelés 5 éven belül.)
- Az időben történő, de átgondolt diagnózis és kezelés biztosítása érdekében az AIH jellemzőivel társuló PBC-t ritka kórképnek kell tekinteni, és ha felmerül ennek a gyanúja, akkor májbiopszia elvégzése szükséges a diagnózis felállításához, amit gyakorlott klinikopatológusnak kell értékelni. (Elvárt, a betegek 90%-ánál, akiknél az AIH jellegzetességeivel társuló PBC-t diagnosztizálnak, májbiopsziával történő megerősítés és klinikopatológiai megbeszélés szükséges, amelyet a betegdokumentációban rögzíteni kell.)

A betegek támogatása

Célja, hogy az érintettek betegségüket ne éljék meg negatív élményként. Ehhez a tudás és az információ átadása szükséges a betegek szintjén, valamint a pozitív megközelítés és a következetesség (217). Fontos lenne magyar nyelvű betegtájékoztató összeállítás, mint ahogyan az Nyugat-Európában elérhető a különféle betegszervezeteknél. A fáradtság az a tünet, amely a legnagyobb hatással van a betegekre. A kimerült betegek életminősége rossz, valamint kevésbé keresik a társas kapcsolatokat (19, 20). Kevés szakirodalom áll rendelkezésre a PBC-betegek társadalmi elszigeteltségével és a támogatási mechanizmusok fejlesztésével kapcsolatosan. Hasznos lehet a pszichológiai megközelítés, mint például a kognitív viselkedésterápia. Fontos, hogy a fáradtsággal járó, mély pszichés szorongással küzdő beteg megfelelő pszichológiai segítséghez jussanak. Fontos lehet továbbá a kiegészítő családi támogatás nyújtása is.

Következtetés

A PBC a krónikus epepangás gyakori oka, különösen a 40 év feletti nők esetében. A betegség progressziója végstádiumú májbetegség kialakulását eredményezheti, amelynek különféle, a kezelést megelőző és a kezelés alatti kockázati tényezői ismertek. A diagnózist biokémiai és szerológiai vizsgálatok alapján lehet felállítani – egyéb etiológiák kizárása, vagy egyidejű igazolása mellett. A diagnóziskor és a kezelés során is minden beteg esetén fel kell mérni a betegség stádiumát, és a progresszió egyéni kockázatát. Utóbbiban fontos szempont az elsővonalbeli (és általánosan alkalmazandó) UDCA-kezeléssel összefüggő biokémiai válasz. Az UDCA-ra nem kielégítő biokémiai választ adók számára – jelentős megkötésekkel és gondos szakmai mérlegelés alapján – másodvonalbeli szerként használható az OCA. PBC-ben folyamatosan figyelmet kell fordítani, nemcsak a végstádiumú májbetegség megelőzésére és szövődményeinek kezelésére, hanem az olyan párhuzamosan fennálló tünetek észlelésére és kezelésére is, mint például a viszketés, a száraz komplex és a fáradtság.

A kezelési irányelvek megkönnyítik a PBC-ben szenvedő betegek kezelésének holisztikus, élethosszig tartó kezelését. A gondozási útvonalakat helyileg kell kidolgozni a betegek igényeit figyelembe véve. Ezeket pedig független minőségértékelésnek lehet alávetni.

EASL-ajánlások

1. Cholestaticus májbetegségekre utaló laboreltérések esetén a részletes kórtörténet felvétele és a fizikális vizsgálat javasolt (III, 1).
2. Az elsővonalbeli nem invazív vizsgálatként ultrahang végzendő az intrahepatikus és extrahepatikus cholestasis elkülönítésére (III, 1).
3. Minden tisztázatlan eredetű cholestasis esetén az AMA és a PBC-specifikus ANA immunfluoreszcens módszerrel történő szerológiai vizsgálatok elvégzése javasolt (III, 1).
4. Tisztázatlan eredetű cholestasis esetén MRCP elvégzése javasolt. Disztális epeúti betegségek vizsgálatára az EUS egy alternatíva lehet (III, 1).
5. Szerológiai és kiterjesztett képalkotó vizsgálatok ellenére is tisztázatlan intrahepatikus cholestasis esetén megfontolandó a májbiopszia elvégzése (III, 1).
6. Klinikailag felmerülő esetekben megfontolandó genetikai vizsgálatok elvégzése örökletes cholestaticus szindróma fennállásának igazolására erre specializálódott laboratóriumban (III, 1).
7. Azon felnőttkori cholestasissal járó esetekben, akiknél nem valószínűsíthető szisztémás betegség fennállása, a PBC diagnózisa az emelkedett ALP-érték és az AMA >1:40 titer alapján felállítható (III, 1).
8. A megfelelő kontextusban alkalmazva, az AMA-negatív PBC diagnózisa felállítható a cholestasis és specifikus ANA immunofluoreszcencia jelenléte (mag vagy magmembrán pontozottság) vagy WB/ELISA-pozitivitás (sp100, gp210) alapján (III, 1).
9. A májbiopszia elvégzése a diagnózis felállításához nem javasolt, kivéve, ha a PBC-specifikus antitestek hiányoznak, AIH vagy NASH társulása merül fel, vagy egyéb (általában szisztémás) társbetegség van jelen (III, 1).
10. Az AMA-pozitivitás önmagában nem elégséges a PBC diagnózisához. A normál májenzimekkel rendelkező, AMA-pozitív betegek esetén követés javasolt évenkénti laborvizsgálat formájában, májbetegség fennállásának megítélésére (III, 1).
11. A kezelés célja PBC-ben a májbetegség végstádiumú komplikációinak megelőzése és a társult tünetek kezelése (III, 1).
12. Minden beteg esetén javasolt a progresszív betegségforma kialakulásának kockázatát értékelni (III, 1).
13. A szövődményes PBC kialakulásának kockázata azon betegek esetén a legnagyobb, akiknél nem megfelelő a kezelésre adott biokémiai válasz, és akiknek májcirrhosis van (II-2,1).
14. A nem megfelelő biokémiai válasz legjelentősebb kockázati tényezői a diagnóziskori fiatal életkor (<45 év), és a felismeréskori előrehaladott betegségstádium (III, 1).

15. Minden betegnél a kiinduláskor, és a követés során is értékelni kell a betegség stádiumát, kombinált nem-invazív tesztek alkalmazásával (bilirubin, ALP, GOT, albumin, vérlemezkeszám, és elasztográfia) (III, 1).
16. PBC-ben az emelkedett szérumbilirubin és ALP-szintek, mint kiemelkedő jelentőségű markerek használандók a betegség kimenetelének megítélésére. A rutin biokémiai és hematológiai mérőszámokat is használni kell, hogy megerősítsék a klinikai megközelítést a betegség progressziójának egyéni kockázatbecslésében (II-2,1).
17. A korai stádiumú betegek (egy év UDCA-val való kezelést követően ALP <1,5×ULN és normál bilirubinérték) transzplantációmentes túlélése nem különbözik jelentősen az egészséges kontrollpopulációtól (II-2,1).
18. Elasztográfia és/vagy kockázatbecslő pontrendszerek (mint például a GLOBE- és UK-PBC-pontrendszer) használata javasolt a jövőbeni előrehaladott májbetegség szövödményeinek kialakulására vonatkozó egyéni kockázat pontosabb meghatározására (III, 1).
19. Elsővonalbeli kezelésként UDCA javasolt minden PBC-s betegnek, 13-15 mg/kg/nap dózisban szájon át alkalmazva. Az UDCA-kezelést általában élethosszig folytatni kell (I, 1).
20. Egy III. fázisú vizsgálat során a szájon át alkalmazott OAC biokémiai hatékonyságát igazolták olyan betegeknek, akiknél az ALP >1,67×ULN és/vagy a bilirubin <2×ULN emelkedett. Az orális OCA-kezelést feltételelesen jóváhagyták PBC-betegek kezelésére, UDCA-val kombinációban azon esetekre, akik nem megfelelően reagáltak az UDCA-ra, vagy monoterápiaként azon betegekben, akiknél UDCA-intolerancia észlelhető. Az EASL ilyen betegek esetén javasolja az OCA használatának megfontolását (nem cirrózisos betegeknek kezdeti dózis 5 mg; dózistitralás 10 mg-ra hat hónap alatt, a tolerabilitásnak megfelelően) (I, 2)
21. Az UDCA-val kombinált budesonid (nem májcirrózisos betegekben) vagy bezafibrát, alkalmazását vizsgáló III. fázis, randomizált tanulmányok adatai még nem ismertek, az EASL nem tud állást foglalni a használatuk tekintetében (II-2, 2).
22. Nem cirrózisos PBC-s betegben a terhesség kedvező kimenetele várható. Szakemberrel történő konzultáció azonban feltétlenül javasolt minden várandós beteg esetén a terápia vezetésével kapcsolatosan. Az UDCA-kezelés alkalmazásának folytatása javasolt a terhesség alatt, habár az ezt támogató adatok korlátozottak. Fontos a viszketés kezelése, ami szakember tanácsát igényelheti. Megjegyzendő, hogy a rifampicint használták már a harmadik trimeszterben (III, 1).
23. Májcirrózisos betegeknek a terhesség az anyai és magzati komplikációk magasabb kockázatával jár. Már a tervezett terhesség idején javasolt a konzultáció, a terhesség alatt pedig mindenképpen tapasztalt hepatológus által végzett követés indokolt (III, 1).
24. PBC-s betegekben az esetek kb. 10%-ában AIH-ra jellemző tünetek jelenhetnek meg, leggyakrabban egyidejűleg, de néha egymást követően, akár évekkel a PBC diagnózist követően. AIH gyanúja esetén kötelező a májbiopszia elvégzése az AIH jellemzőinek megerősítésére, és megfontolandó olyan betegeknek is, akiknél aránytalanul emelkedett az ALT és/vagy az IgG-szint (III, 1).
25. Azon PBC-s betegeknek, akiknél az AIH típusos tünetei jelen vannak, az UDCA mellé adott immunszuppresszív terápia hasznos lehet. Immunszuppresszív kezelés javasolt súlyos interface hepatitiset mutató betegeknek, és megfontolandó mérsékelt interface hepatitisrel rendelkező betegnek is. A betegek tájékoztatása szükséges az immunszuppresszív gyógyszerek mellékhatásairól (III, 2).
26. Minden beteg esetén javasolt a tünetek, különösen a viszketés, sicca komplex és a fáradtság jelenlétének felmérése. Míg a végstádiumú májbetegség általában a tünetek fokozódásával jár, a tünetek súlyossága nem feltétlenül korrelál a PBC-betegség stádiumával (III, 1).
27. A viszketés kezelésének lépcsőzetesnek kell lennie. A súlyos viszketéstől szenvedő betegeknek valószínű az agresszív ductopeniával járó PBC-variáns, ami rossz prognózisú. Az ilyen betegek szakmai központ felé történő referálása ajánlott (III, 1).
28. Kedvező mellékhatásprofilja miatt – korlátai ellenére – a kolesztiramin alkalmazása javasolt a viszketés elsővonalbeli kezelésére. Fel kell hívni a figyelmet a más gyógyszerekkel való kölcsönhatás elkerülésére, amelyet az anionkötő gyanta tulajdonsága eredményez (II-2, 1).
29. A viszketés másodvonalbeli kezelésére rifampicin ajánlott, általában napi 150-300 mg dózisban. A gyógyszer bevezetését követően (6 és 12 héttel), majd pedig a dózismelést követően a májenzimek ellenőrzése javasolt a lehetséges hepatotoxicitása miatt. Amennyiben toxicitás észlelhető, a gyógyszert le kell állítani (II-2, 1).
30. Keresni és kezelni kell a fáradtsággal összefüggő egyéb okokat, különösen az anémiát, hypothyreosist, és az alvászavart (III, 1).
31. A fáradékony betegeknek (amely egyes esetekben erőtlenséggel jár) a különféle megküzdési stratégiák kialakítása tanácsolandó, beleértve a szociális elszigetelődés kerülését, amely súlyosbíthatja a fáradtságot (III, 2).
32. A sicca tünetek jelentősek lehetnek, és ronthatják a betegek életminőségét; az ilyen betegeket a témában járatos szakembernek kell referálni (III, 1).
33. A kezelésre nem reagáló Raynaud-tünetek esetén a beteget immunológushoz kell irányítani, a betegség súlyosságától függetlenül (III, 1).
34. Minden PBC-s betegnél figyelembe kell venni, hogy fokozott osteoporosiskockázat áll fenn (III, 1).
35. Az osteoporosis rizikó értékelésének részeként a csontsűrűség meghatározására DEXA-vizsgálat javasolt a PBC-diagnózis felállításának időpontjában, és a követés során is, amelynek időintervallumát az induló DEXA-lelet és a beteg osteoporosis rizikófaktorai határozzák meg (III, 1).
36. Minden beteg esetén kalcium- és D-vitamin-pótlás javasolt (III, 2).
37. A biszofosfonátok biztonságosak és hatékonyak azoknak a PBC-s betegeknek a kezelésében is, akiknél jelentősen emelkedett az osteoporosis okozta csonttörési

- kockázat. Óvatosság indokolt azonban nyelőcsővarixok jelenléte esetén. A specifikus osteoporosis irányelvek követése javasolt a terápia indításakor (II-2, 1).
38. PBC-s betegekben előfordulhat a zsíroléköny vitaminnok hiánya, különösen elhúzódó sárgaság esetén. A pótlás szükségességét egyénileg kell mérlegelni (III, 2).
 39. A hyperlipidaemia az epepangás jellemzője, arra azonban nincs valódi bizonyíték, hogy fokozott kardiovaszkuláris kockázattal járna PBC-s betegekben. PBC és metabolikus szindróma társulásakor (magas koleszterin, alacsony HDL- és magas LDL-koleszterin-szintekkel) egyéni mérlegelés alapján koleszterincsökkentő gyógyszerekkel gyógyszeres kezelés javasolt; a kezelés nem kontraindikált (III, 2).
 40. A nyelőcső/gyomorvarixok szűrésére és kezelésére a Baveno-VI irányelvek alkalmazhatók PBC-s betegeknek is (III, 2).
 41. Májcirrózisos betegekben a HCC korai felismerésére az EASL ezzel kapcsolatos irányelvei érvényesek PBC-s betegeknek is: elsősorban hasi UH-val (de egyéb keresztmetszeti képalkotó módszerrel is lehetséges) (alfa-fetoproteinnel vagy anélkül 6 hónapos időközönként (III, 2).
 42. A betegek májtranszplantációs kivizsgálása szükséges, ha a májcirrózis dekompenzálódik, illetve szövödmény alakul ki, ha a betegség súlyosság markerei, mint pl. folyamatosan emelkedett bilirubinérték (51,3 $\mu\text{mol/l}$ vagy 3 mg/dl) vagy MELD-pontszám >15 észlelhető, vagy súlyos, kezelésre nem reagáló viszketés jelentkezik. A helyi (általában nemzeti) irányelvek követése javasolt a transzplantációs listára történő felterjesztéshez (II-2, 1).
 43. A májtranszplantációt követő rekurrens PBC-s betegekben (bizonyított vagy valószínűsített esetekben is) UDCA-kezelés javasolt, amely biztonságos és javíthatja a májenzim-értékeket (II-2, 2).
 44. Minden PBC-s beteget tervezetten, élethosszig szükséges követni, figyelembe véve, hogy a betegeknek különböző a betegségelefolyás és különböző fokú figyelmet igényelhetnek (III, 1).
 45. „A PBC Ellátási Útvonala” dokumentum kidolgozása javasolt (III, 2).
 46. Előre meghatározott, strukturált klinikai eszközöket kell alkalmazni a PBC-betegek gondozása során a betegeknek nyújtott ellátás javításához és jobb dokumentálásához (III, 2).
 47. A PBC-ben szenvedő betegek tájékoztatása szükséges a betegtámogatási csoportok által nyújtott támogatási lehetőségekkel kapcsolatosan, ideértve a betegoktatási anyagokhoz való hozzáférést is (III, 2).

Köszönetnyilvánítás:

A munkát az EFOP-3.6.1-16-2016-00022, EFOP 3.6.2-16-2017-00006 és GINO P-2.3.2-15-2016-00048 projektek támogatják. Az EFOP projektek részben az Európai Unió és az Európai Szociális Alap finanszírozásában valósulnak meg.

Dr. Papp Mária a Magyar Tudományos Akadémia Bolyai János Kutatási Ösztöndíjasa (BO/00232/17/5) volt.

A közlemény „Az Innovációs és Technológiai Minisztérium ÚNKP-19-4 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programja” szakmai támogatásával készült.

Irodalom

1. Beuers U, Gershwin ME, Gish RG, et al. Changing nomenclature for PBC: from “cirrhosis” to “cholangitis”. *J Hepatol* 2015; 63: 1285–1287. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.08.001
2. Selmi C, Bowlus CL, Gershwin ME, et al. Primary biliary cirrhosis. *Lancet* 2011; 377: 1600–1609. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61965-4
3. Hirschfield GM, Gershwin ME. The immunobiology and pathophysiology of primary biliary cirrhosis. *Annu Rev Pathol* 2013; 8: 303–330. DOI: 10.1146/annurev-pathol-020712-164014
4. Beuers U, Trauner M, Jansen P, et al. New paradigms in the treatment of hepatic cholestasis: from UDCA to FXR, PXR and beyond. *J Hepatol* 2015; 62: S25–S37. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.02.023
5. Webb GJ, Hirschfield GM. Primary biliary cholangitis in 2016: High-definition PBC: biology, models and therapeutic advances. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14: 76–78. DOI: 10.1038/nrgastro.2016.201
6. Carbone M, Mells GF, Pells G, et al. Sex and age are determinants of the clinical phenotype of primary biliary cirrhosis and response to ursodeoxycholic Acid. *Gastroenterology* 2013; 144: 560–569. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.12.005
7. Lammers WJ, van Buuren HR, Hirschfield GM, et al. Invernizzi P, Mason AL, et al. Levels of alkaline phosphatase and bilirubin are surrogate end points of outcomes of patients with primary biliary cirrhosis: an international follow-up study. *Gastroenterology* 2014; 147: 1338–1349. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.08.029
8. Trivedi PJ, Lammers WJ, van Buuren HR, et al. Stratification of hepatocellular carcinoma risk in primary biliary cirrhosis: a multicentre international study. *Gut* 2016; 65: 321–329. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308351
9. Dahlan Y, Smith L, Simmonds D, et al. Pediatric-onset primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 2003; 125: 1476–1479. DOI: 10.1016/j.gastro.2003.08.022
10. Invernizzi P, Alessio MG, Smyk DS, et al. Autoimmune hepatitis type 2 associated with an unexpected and transient presence of primary biliary cirrhosis-specific antimitochondrial antibodies: a case study and review of the literature. *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 92. DOI: 10.1186/1471-230X-12-92
11. Juran BD, Lazaridis KN. Environmental factors in primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2014; 34: 265–272. DOI: 10.1055/s-0034-1383726
12. Webb GJ, Hirschfield GM. Using GWAS to identify genetic predisposition in hepatic autoimmunity. *J Autoimmun* 2016; 66: 25–39. DOI: 10.1016/j.jaut.2015.08.016
13. Bianchi I, Carbone M, Lleo A, et al. Genetics and epigenetics of primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2014; 34: 255–264. DOI: 10.1055/s-0034-1383725
14. Jepsen P, Gronbaek L, Vilstrup H. Worldwide incidence of autoimmune liver disease. *Dig Dis* 2015; 33: 2–12. DOI: 10.1159/000440705
15. Boonstra K, Kunst AE, Stadhouders PH, et al. Rising incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis: a large population-based study. *Liver Int* 2014; 34: e31–e38. DOI: 10.1111/liv.12434
16. Griffiths L, Dyson JK, Jones DE. The new epidemiology of primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2014; 34: 318–328. DOI: 10.1055/s-0034-1383730
17. Dahlqvist G, Gaouar F, Carrat F, et al. Large-scale characterization study of patients with antimitochondrial antibodies but nonestablished primary biliary cholangitis. *Hepatology* 2017; 65: 152–163. DOI: 10.1002/hep.28859
18. Bianchi I, Lleo A, Gershwin ME, Invernizzi P. The X chromosome and immune associated genes. *J Autoimmun* 2012; 38: J187–J192. DOI: 10.1016/j.jaut.2011.11.012
19. Mells G, Pells G, Newton JL, et al. The impact of primary biliary cirrhosis on perceived quality of life: the UK-PBC National Study. *Hepatology* 2013; 58: 273–283. DOI: 10.1002/hep.26365
20. Dyson JK, Wilkinson N, Jopson L, et al. The inter-relationship of symptom severity and quality of life in 2055 patients with primary biliary cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44: 1039–1050. DOI: 10.1111/apt.13794
21. Trivedi PJ, Corpechot C, Pares A, et al. Risk stratification in autoimmune cholestatic liver diseases: Opportunities for clinicians and trialists. *Hepatology* 2016; 63: 644–659. DOI: 10.1002/hep.28128
22. Prince MI, Chetwynd A, Newman W, et al. Survival and symptom progression in a geographically based cohort of patients with primary biliary cirrhosis: follow-up for up to 28 years. *Gastroenterology* 2002; 123: 1044–1051. DOI: 10.1053/gast.2002.36027
23. Mahl TC, Shockcor W, Boyer JL. Primary biliary cirrhosis: survival of a large cohort of symptomatic and asymptomatic patients followed for 24 years. *J Hepatol* 1994; 20: 707–713. DOI: 10.1016/s0168-8278(05)80139-4
24. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009; 51: 237–267. DOI: 10.1016/j.jhep.2009.04.009

A további irodalom megtalálható a szerkesztőségben, valamint a www.gastronews.hu weboldalon.