

6.4. Az IBD-ben alkalmazott kezelések leggyakrabban előforduló **hepatológiai** mellékhatásai és szövődményei, valamint azok kezelési módjai

Prof. Dr. Papp Mária

papp.maria@med.unideb.hu

Debreceni Egyetem

Klinikai Központ, Gasztroenterológiai Klinika

Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Gasztroenterológiai Tanszék



European
Reference
Networks



A májenzim értékek emelkedésének osztályozása

(következő diagnosztikai lépés időzítésének meghatározásához)

Emelkedés mértéke	Glutamát-piruvát transzamináz (GPT)	Alkalikus foszfatáz (ALP)	γ -Glutamil transzferáz (GGT)	Szérum totál bilirubin (TBi)	Az etiológiai szűrés időzítése
Enyhe	>1–3× ULN	>1–2,5× ULN	>1–2,5× ULN	>1–1,5× ULN	1 hónapos várakozás
Mérsékelt	3–5× ULN	2,5–5× UL	2,5–5× UL	1,5–3× ULN	Azonnal
Jelentős	>5× ULN	>5× ULN	>5× ULN	>3× ULN	Azonnal

Hepatológus bevonása szükséges (!)

Májenzim eltéréssel kapcsolatos általános megfontolások

Májenzim, nem májfunkció!

- GOT

- GPT

- LDH

- ALP

- γ -GT

Hepatocelluláris károsodás
(transzaminázok)

Kolesztatikus
enzimek

**Szintetikus funkció
károsodás**
(ismeretlen eredetű
icterus)

VAGY

Testsúlycsökken
Jelentős kolesztázis

AZONNALI SÜRGŐS
ellátás

FUNKCIÓ

- Prothrombin
- Faktor 5
- Bilirubin
- Albumin

FIBROSIS

- Teljes vérkép
(Thrombocita)
- Hasi UH

~ **zajló KÁROSODÁS mértéke**
~ **májsejttömeg**

Emelkedett májenzimek – általános megfontolások

- **Értelmezése csak az alábbiak tükrében lehetséges**
 - Korábbi laborértékek áttekintése (*heveny/ krónikus*)
 - Megelőző anamnézis
 - Társbetegségek: metabolikus szindróma – BMI, derék/csípő körfogat; HgbA1c, VC, lipidek
 - Gyógyszerszedés (jelenlegi és megelőző 6 hónap), étrend kiegészítők, élvezeti szerek
 - Fizikális vizsgálat – krónikus májbetegség jelei
- **Emelkedés mértéke nem feltétlenül tükrözi annak klinikai jelentőségét**
 - Klinikai környezet meghatározó szerepe

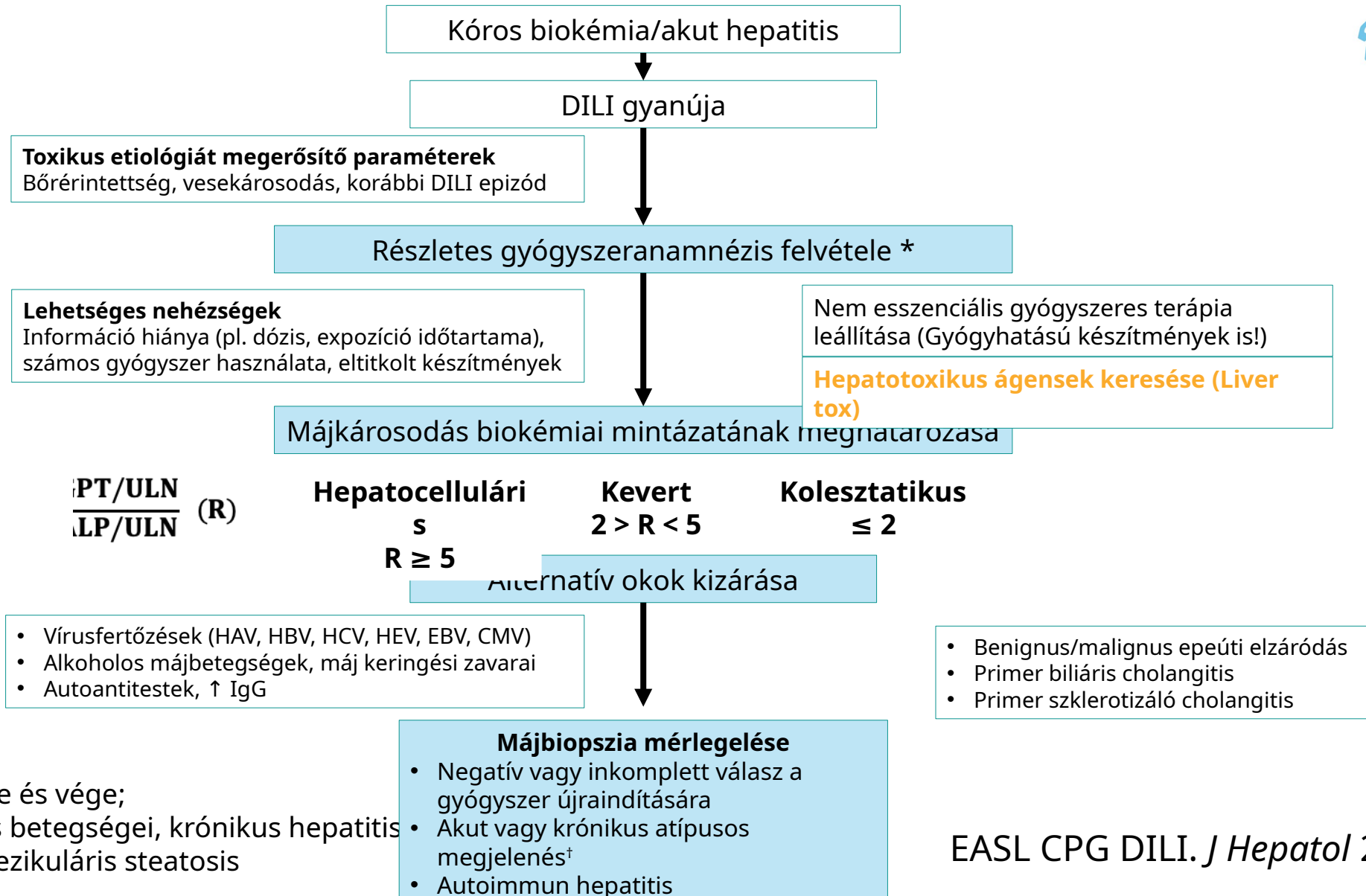
Emelkedett májenzimek – általános megfontolások

- Emelkedés mértékétől és fennállásának idejétől függetlenül etiológiai kivizsgálás szükséges, ill. a fibrózis jelenlétének és mértékének meghatározása.
- Mintázat fontossága (hepatocelluláris, kolesztatikus vagy kevert, ill. izolált Bi U).
- Nem feltétlenül jelent májbetegséget, akár “fiziológiásan” is előfordulhat.
- Nem elsősorban a máj, hanem egyéb szervrendszer betegsége az ok.

Májbetegség (akár előrehaladott stádium is) májenzim emelkedés nélkül is fennállhat

Gyógyszer-indukált májkárosodás (DILI)

DILI diagnózis: lépcsőzetes modell



*terápia kezdete és vége;

[†]máj vaszkuláris betegségei, krónikus hepatitis, májfibrozis, mikrovezikuláris steatosis

DILI gyanú esetén a differenciál diagnosztikai kivizsgálás

Képkalkotó	Doppler UH+/- CT vagy Bili-MRI – megerősíteni az alábbiak hiányát heterogén májszerkezet, máj metasztázis, v. porta vagy hepatica trombózis, epeúti tágulat vagy irregularitás
Vírusok	Szerológia (HAV, HBV, HCV, HEV, parvo), PCR (HEV, CMV, EBV, HSV 1 és 2, VZV, HHV 6 és 8)
Immunológiai	Immunglobulin G, A, M; Autoantitestek: ANA, ASMA, AMA, anti-LKM, anti-LC1
Bakteriális fertőzés	Vizelet tenyésztés, hemokultúra, mellkas rtg
Toxinok	Kórtörténet (gyógyszerszedés jelenlegi és korábbi, HDS, OTC) Alkohol fogyasztás Vizelet toxikológiai vizsgálat

Hepatotoxicitással összefüggésbe hozott IBD kezelésére alkalmazott gyógyszerek

Kategória A (No. Jelentés)	Kategória B (No. Jelentés)	Kategória C (No. Jelentés)
<p>Azathioprin/ 6-mercaptopurine (>100)</p> <p>Infliximab (> 100)</p> <p>Methotrexat (> 100)</p> <p>Sulfasalazin (> 100)</p> <p>Thioguanin (56)</p>	<p>Ciprofloxacin (28)</p>	<p>Adalimumab (10)</p> <p>Mesalazin (8)*</p> <p>Metronidazol (8)*</p> <p>Natalizumab (8)*</p>

*Roussel Uclaf Causality Assessment Method szerint oki összefüggés

Kategóriák: A >50, B 12-49, C 4-11, D 1-3 jelentés

Gyógyszer-indukált autoimmun-szerű hepatitis (DI-ALH)

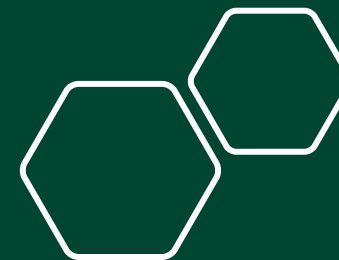
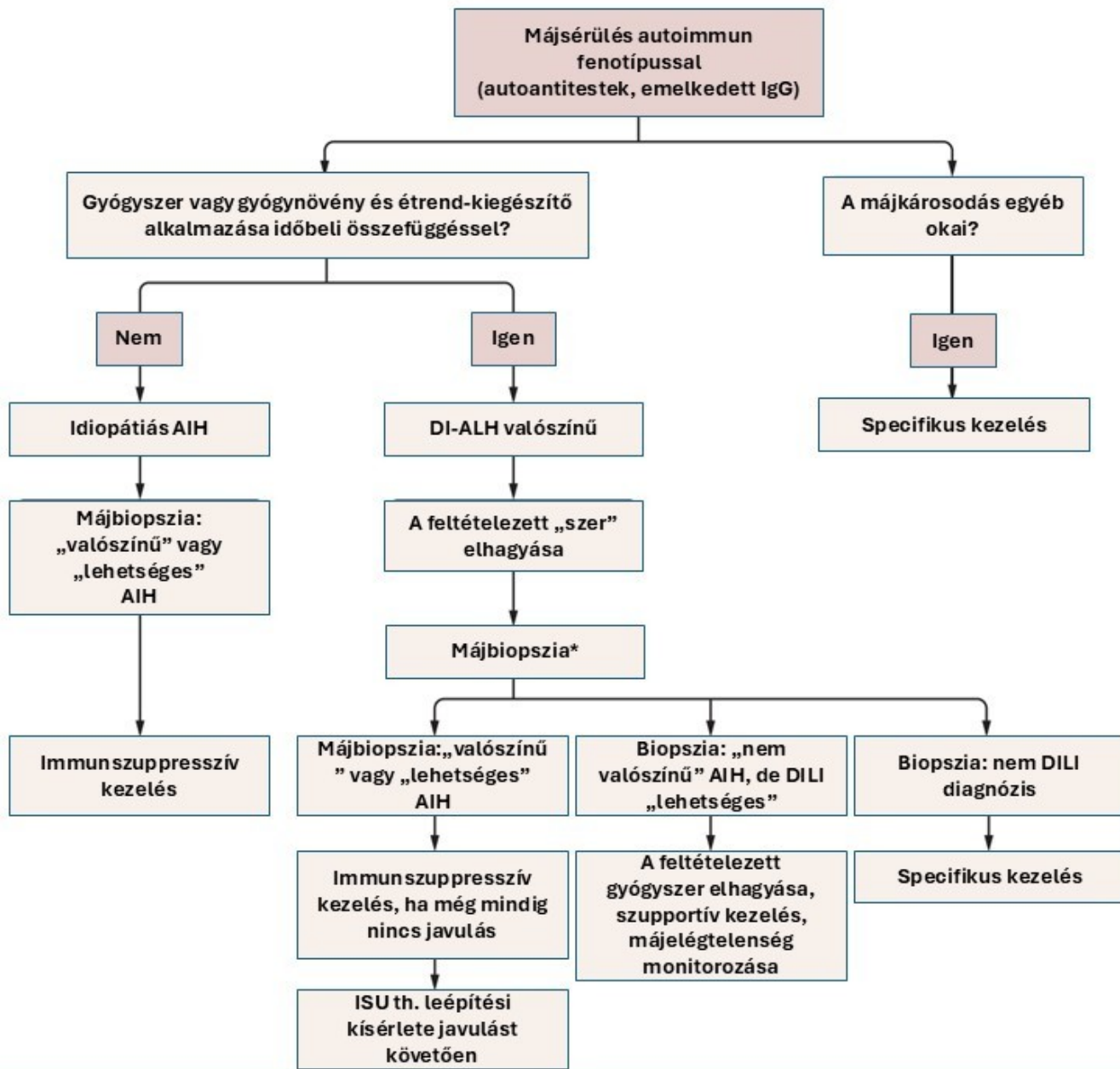
- Egy ritka, de egyre inkább elismert fenotípus, amely különböző gyógyszerekhez és étrend-kiegészítőkhöz kapcsolódik, olyan májkárosodásnak minősül, amelynek laboratóriumi és/vagy szövettani jellemzői nem/alig különböztethetők meg az autoimmun hepatitis (AIH) tüneteitől.
- **Epidemiológia:** AIH 1,37-17,4/100000; DILI 14-19/100000 -> DI-ALH/AIH 9.2% vs. DI-ALH/DILI 3-8.8%

Highly probable drug and HDS association (n = 18)	Possible drug association (n = 4)	Reported but unproven (n = 21)	Reported only in the 1970s and 1980s (n = 15)
Nitrofurantoin ¹⁴	Etanercept ²¹	Cephalexin ¹⁴	Halothane ⁴
Minocycline ¹⁴	Efalizumab ²¹	Clometacine ⁴	Tienilic acid ⁴
Methylidopa ²⁰	Atovaquone/Proguanil ⁸⁴	Echinacea ⁴	Oxipensation ⁴
Hydralazine ²⁰	Turmeric ²¹	Pemoline ⁴	Sulfonamide ⁴
Infliximab ³⁵		Ma Huang ²¹	Propylthiouracil ⁴
Interferon- α & β ²¹		Prometrium ¹⁴	Isoniazid ⁴
Atorvastatin ²⁰		Hydroxycut ⁴	Dantrolene ⁴
Simvastatin ²⁰		Meloxicam ⁴	Perhexiline maleate ⁴
Fluvastatin ²⁰		Methotrexate ⁴	Amiodarone ⁴
Rosuvastatin ²⁰		N-Nitroso-fenfluramine ⁴	Papaverine ⁴
Imatinib ²¹		Ambrisentan ⁴	Benzarone ⁴
Masitinib ²¹		Glucosamine/chondroitin sulfate ⁴	Terbinafine ⁴
Adalimumab ²¹		Camostat/benzbromarone ⁴	Methylphenidate ⁴
Diclofenac ²¹		Xiang-tian-guo ⁴	Bupropion ⁴
Methylprednisolone ²¹		Indometacin ⁴	Olmесartan ⁴
Cyproterone ⁴		Varenicline ²¹	
Khat ²¹		Menotrophin ²¹	
Tinospora cordifolia ^{21,83}		Indometacin ⁴	
		Fenofibrate ⁴	
		Pazopanib ⁴	
		Phenprocoumon ⁴	

Milyen gyógyszerek okozzák?

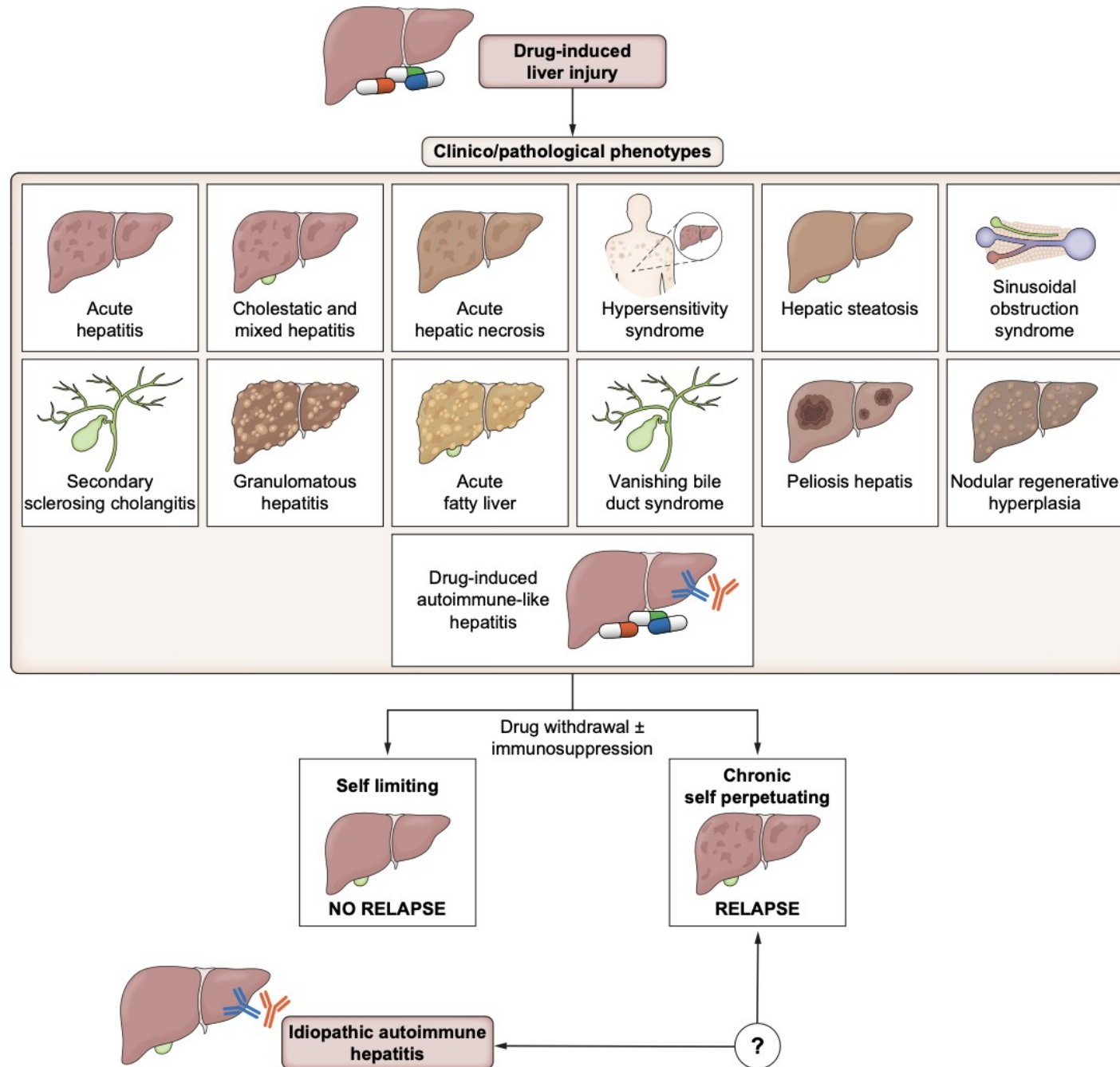
DI-ALH főbb jellemzői

- A DI-ALH az AIH morfológiai mintázatát utánozza
- Előrehaladott fibrózis kevésbé jellemző (mint az AIH-ban)
- Hosszútávú immunszuppresszió szükségessége nem jellemző
- A kiváltó ágens elhagyásával általában spontán megszűnik
- Hosszútávú követés szükséges lehet



DI-ALH Diagnózis/ Kezelés

* Alternatív megoldásként olyan enyhe esetekben, ahol a kiváló ágensről ismert, hogy ALH-t indukálhat, (pl.: infliximab), illetve klinikai/biokémiai javulás észlelhető a gyógyszer megvonását követően, nem mindig szükséges májbiopszia.



Hepatotoxicitás az IBD gyógyszeres kezelése során

Májkárosodás típusa	IBD Gyógyszer
Hepatocelluláris károsodás	Sulfasalazin, mesalazin, kinolonok, metronidazol, thiopurinok, methotrexate (fibrosis), TNF-alpha antagonisták, alpha-4 integrin inhibitorok
Kolesztatikus károsodás	Sulfasalazin, mesalazin, kinolonok, thiopurinok, alpha-4 integrin inhibitorok
Granulomatózus hepatitis	Sulfasalazin
Vaszkuláris eltérések (<i>sinusoidalis dilatáció, peliosis hepatis, venoocclusiv</i>	Thiopurinok

Név	Májat érintő mellékhatások
Azathioprin	<p>Hepatocelluláris (1-12 hét) és kolesztatikus károsodási mintázat (2-12 hónap)</p> <p>Krónikus májkárosodás (máj endothel sérülés): peliosis hepatis, vénás okkluzív betegség vagy regeneratív noduláris hiperplázia (NRH), perisinusoidalis fibrózis</p>
Metotrexát	Hepatocelluláris károsodási mintázat, zsírmáj, fibrózis*, cirrhosis

*Kockázati tényezők: alkohol fogyasztás, NAFLD, krónikus májbetegség, hepatotoxikus gyógyszerek, folsav szupplementáció hiánya

Nodularis Regenerativ Hyperplasia (NRH)

gyakran tévesen diagnosztizált állapot

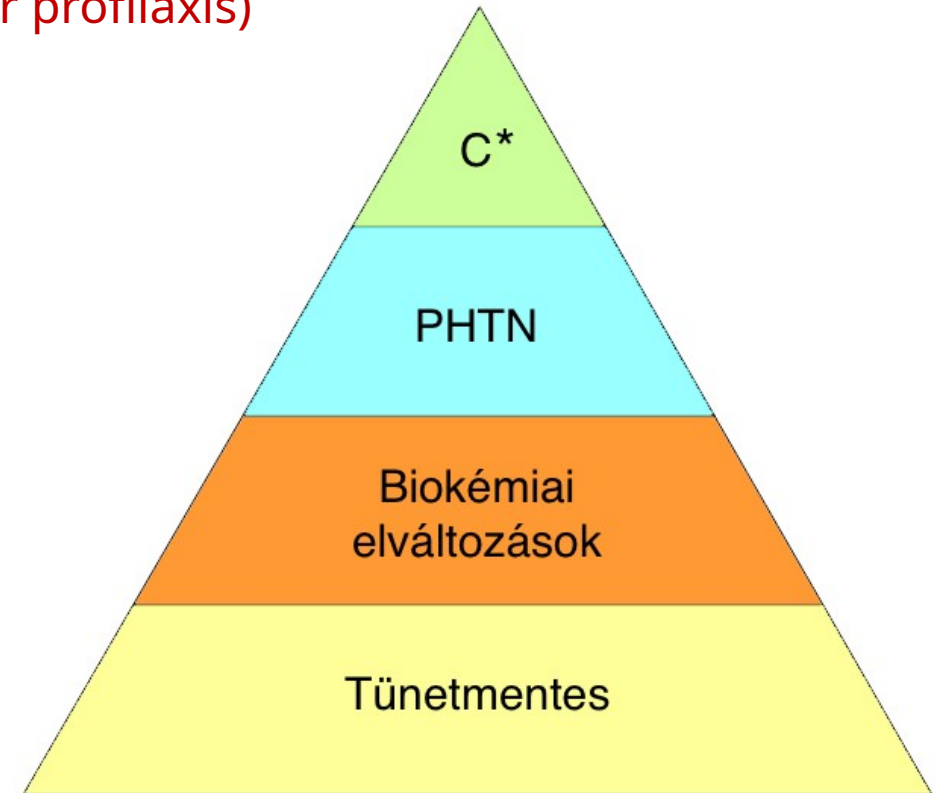
- **Nem-cirrhoticus idiopathias portalis hipertenzió (PHTN) leggyakoribb oka**



Klinikai tünetek

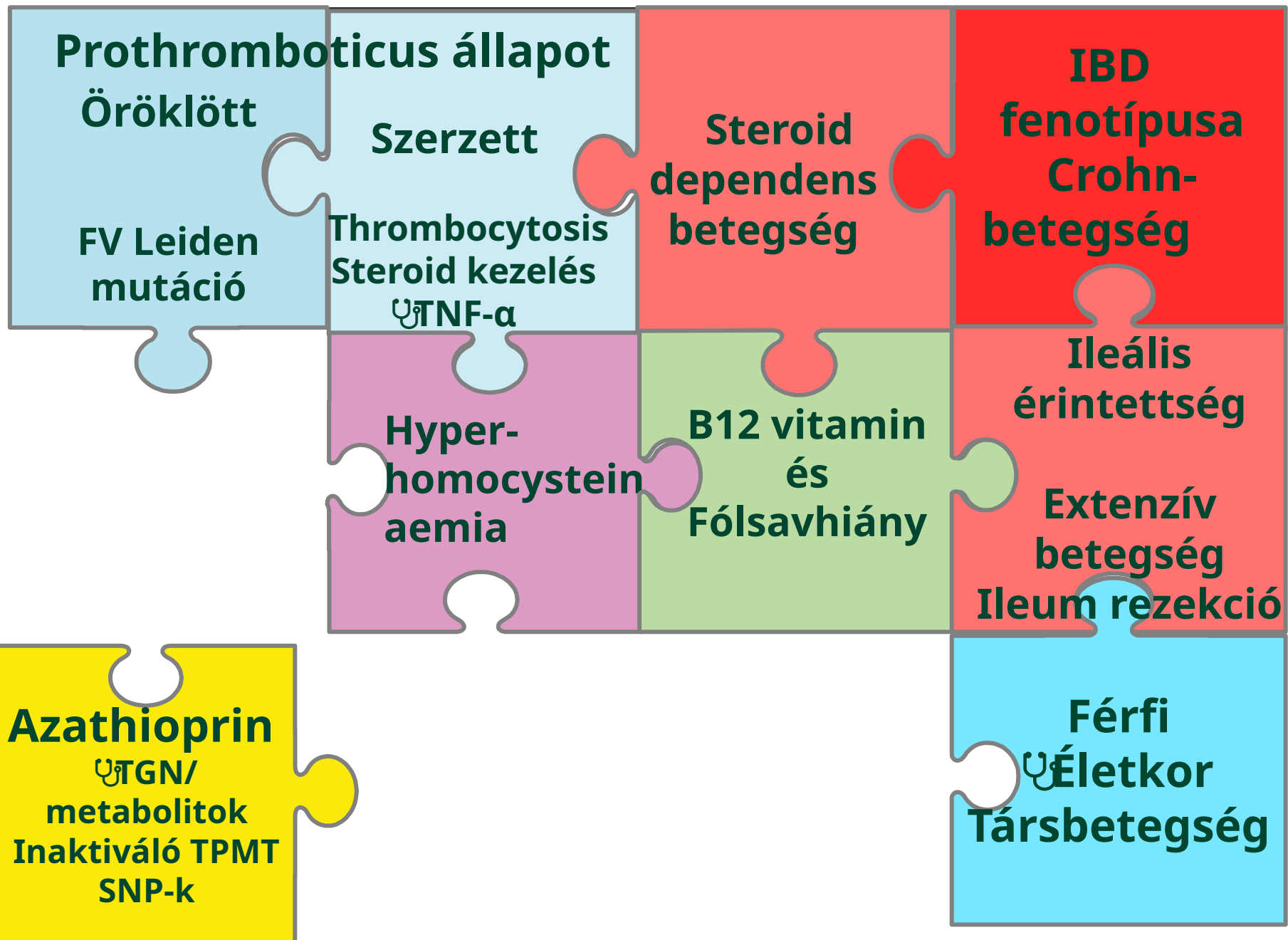
**Endoscopia -
Nyelőcső varix szűrés
(primer profilaxis)**

- Hemotológiai és autoimmun betegségekhez társul
- Gyógyszer mellékhatás (pl. thiopurinok, kemoth. szerek)
- **Megőrzött májfunkció, nincs HE, progresszió ritka - OLTx**
- **Nyelőcső varixvérzés (szekunder profilaxis)**
- **Preneoplasticus állapot (HCC)**
- *Diagnosztika:*
 - *Képalkotók megtévesztőek (májcirrhosis)*
 - *Májbiopszia szükséges*



Wanless IR. *Hepatology*. 1990.
Reshamwala PA. *Hepatology*. 2006.

NRH kialakulása IBD-ben multifaktoriális



Biológia kezelés és a májat érintő lehetséges mellékhatásai

Tumor nekrozis faktor alfa inhibitorok

Név	Típus	Májat érintő mellékhatások
Infliximab	Monoklonális egér-human kimerá antitest	Hepatocelluláris és kolesztatikus károsodási mintázat, HBV reaktiváció*, AIH/DI-ALD, ALF, <i>vanishing bile duct szindróma</i>
Adalimumab	Monoklonális ab	Hepatocelluláris és kolesztatikus károsodási mintázat, HBV reaktiváció, AIH/ DI-ALD
Certolizumab	Monoklonális ab Fab fragment	HBV reaktiváció
Golimumab	Humán monoklonális Ig ab	Hepatocelluláris károsodási mintázat, HBV reaktiváció

Kategória A (>50 jelentés) "a klinikailag nyilvánvaló májkárosodás jól ismert oka"

* Mérsékelt kockázat 1% a HBsAg-negatív HBcAb-pozitív és 1%-10% a HBsAg-pozitív HBcAb-pozitív betegeknél

Tumor nekrozis faktor alfa inhibitorok és a máj

- **Abszolút kockázat:** infliximab (1:120) és adalimumab (1:270) **Medián idő:** 3,3 hónap [3 nap-1 év] 2-5 kezelés (*fokozott fogékonysággal összefüggő genetikai tényezők – HLA régióban*)
- **Leggyakoribb típus** (92%): hepatocelluláris károsodás és autoantitestek (ANA, SMA, dsDNS), AIH szöveti kép; kezelés előtti ANA+ nem kockázati tényező
- **Keresztreaktivitás hiánya** mellékhatás szempontjából a különféle típusok között (eltérő molekulaszervezet)
- **Infliximab gyakrabban okoz autoimmun/ immun mediált hepatitist**, mint egyéb TNF-alfa gátló (*? egér-humán kimerá ab vs. teljesen humán ab*)
- **Rövidebb dózis intervallum** (gyorsabb clearance, csökkent féléletidő) **gyakoribb a mellékhatás** – súlyos gyulladás, alacsony albumin szint, nagy testsúly

Tumor nekrozis faktor alfa inhibitorok és a máj

Kezelés megkezdése előtt

- Fennálló májbetegség kizárása (májenzimek és májműködés paramétereit, hepatitis szerológia)

Kezelés megkezdése után (májenzimek és májműködés monitorozása)

- **2 hetente 8 hétig**, amennyiben **normális** a továbbiakban
8 hetente a kezelés végéig
- GPT <3 ULN és seBi normális **2 hetente** amíg rendeződik (önkorlátozó)
- GPT >3 +/- icterus – **egyéb ok kizárása (hasi UH, májbiopszia), romló értékek esetén kezelés felfüggesztése**

Kezelés felfüggesztése után

- nincs javulás (64-80%) vagy súlyos DILI – **kortikoszteroid kezelés**
 - methyl-prednisolon 60-120 mg/nap vagy prednisolon 40-60 mg/nap 3-5 napig, majd 20 mg/nap és leépítés 5-10 mg hetente
 - pulzus terápia – methyl-prednisolon 60-120 mg/nap 3-5 napig

TNF- α inhibitorok újraindítása májkárosodást követően

Prognózis kedvező a kezelés felfüggesztése és kortikoszteroid kezelés mellett (autoimmun gyulladás)

Kezelés újraindítása

- Teljes resolúciót követően, eltérő anti-TNF- α készítménnyel lehetséges
- További megerősítő adatok szükségesek a biztonságosságról

Biológia kezelés és a májat érintő lehetséges mellékhatásai

Név	Típus	Májat érintő mellékhatások
Vedolizumab D kategória	Humanizált monoklonális ab (anti- $\alpha 4\beta 7$ integrin)	hepatobiliaris károsodás, enyhe / mérséklet májenzim emelkedés ($\leq 2\%$ májenzimek $> 5 \times \text{ULN}$, [ALT]), HBV reaktiváció
Ustekinumab E kategória	Humán monoklonális IgG1 κ ab (anti-IL-12/23 p40)	$\leq 1,4\%$ hepatobiliaris károsodás, enyhe / mérséklet májenzim emelkedés (hepatocelluláris károsodási mintázat [AST]), HBV reaktiváció

Kategória D – "a klinikailag nyilvánvaló májkárosodás lehetséges ritka oka"

Kategória E – "nem bizonyított, de feltételezhetően ritka oka a klinikailag nyilvánvaló májkárosodásnak."

Kismolekulák májat érintő lehetséges mellékhatásai

Név	Típus	Májat érintő mellékhatások
Tofacitinib E kategória	JAK1/3 gátló&	≤2% májenzimek >3xULN, HBV reaktiváció
Ozanimod E kategória	Szvingozin 1-foszfát-receptor (S1P receptor) modulátor	1% májenzimek >5xULN, HBV reaktiváció

Kategória E – "nem bizonyított, de feltételezhetően ritka oka a klinikailag nyilvánvaló májkárosodásnak."

& máj CYP 3A4 útvonalán metabolizálódik, és toxikus vagy immunogén intermedier keletkezését követően májkárosodás léphet fel [! májcirrózis esetén adagolás változás]

Teendő az anti-HBc-pozitív, immunszuppresszív kezelésben, illetve biológiai terápiában részesülő betegek esetében

Kezelés	HBsAg-pozitív	HBsAg-negatív	HBsAg- és HBV-DNS-negatív	
	HBV-DNS-pozitív vagy -negatív	HBV-DNS-pozitív	Anti-HBs <100	Anti-HBs >100
Anti-CD20 vagy antraciklinderivátumok	NA	NA	NA	Obs1*
Szisztémás kortikoszteroid ≥4 hétig; vagy anti-TNF-alfa, egyéb citokin-, integrin- vagy tirozin-kináz-gátlók	NA	NA	Obs1	Obs1
Azatioprin, metotrexát	NA	Obs1	Obs1	Obs1
Intraarticularis kortikoszteroid vagy nagy dózisú (>20 mg/nap) szisztémás kortikoszteroid <4 hétig	Obs2	Obs2	NT	NT
Kis vagy közepes dózisú (≤20 mg/nap) szisztémás kortikoszteroid <4 hétig	Obs3	Obs3	NT	NT

NA = nukleozid/nukleotid analóg: entecavir vagy tenofovir; NT = nincs teendő; * = kivétel: onkohematológiai betegek rituximabot is tartalmazó kombinációval történő kezelése esetén NA adása szükséges; Obs1 = a 2. és a 4. héten, azután havonta GPT és 3 havonta HBV-DNS és/vagy anti-HBs-titer; Obs2 = a 2. és a 4. héten, azután havonta GPT 3 hónapig, a 3 hónap után HBV-DNS; Obs3 = a 2. és a 4. héten GPT

Horváth G, *et al.* A hepatitis B- és D-vírus-fertőzés diagnosztikája, antivirális kezelése. Magyar konszenzusajánlás. *Orv Hetil.* 2015

Javasolt Irodalom

- Gordon H. et al. **ECCO Guidelines on Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease.** *J Crohns Colitis.* 2024;18(1):1-37. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjad108.
- Shamberg L, et al. Hepatotoxicity of Inflammatory Bowel Disease Medications. *J Clin Gastroenterol.* 2018 Sep;52(8):674-684. doi:10.1097/MCG.0000000000001084.
- Massironi S, et al. Use of IBD Drugs in Patients With Hepatobiliary Comorbidities: Tips and Tricks. *Inflamm Bowel Dis.* 2023 Sep 1;29(9):1477-1487. doi: 10.1093/ibd/izac189.
- Shah P, et al. Biologic and Checkpoint Inhibitor-Induced Liver Injury: A Systematic Literature Review. *Hepatol Commun.* 2020;4:172-184. doi: 10.1002/hep4.1465. PMID: 32025603.
- Feher KE, Papp M.: A májenzimeltérések értékelése a klinikai gyakorlatban. *Magyar Belgyógyászok Arch.* 1-18:20, 2010.