

Immunellenőrzőpont-gátló okozta hepatitis. Esetismertetés.

Kis I.¹, Izer J.¹, Takács E.¹, Beyaty S.¹, Schuller J.¹, Taller A.¹, II. Belgyógyászati Osztály, Uzsoki Utcai Kórház, Budapest

Esetismertetés

- 79 éves nő

- **Anamnézis:** hepatitis B fertőzés, világossejtes vesekarcinóma miatt bal oldali veserezekció, aortabillentyűt érintő aortektázia miatti Bentall műtét, warfarin kezelés szerepel.

- **2024. februárban** IV A stádiumú tüdő adenocarcinoma miatt **pembrolizumab-cisplatin-pemetrexed**, majd **pembrolizumab-pemetrexed** fenntartó terápia

- **2025. augusztusban** osztályos felvétel icterus, étvágytalanság miatt

- **Hasi-és kismedencei ultrahang:** epeelfolyási zavarra utaló eltérés, intrahepaticusan körülírt eltérés nincs

- **Labor:** Sebi-264/149umol/l; GOT-363U/l; GPT-370U/l; ALP-257 U/l; GGT - 422 U/l; Felvételi INR 2,5 (warfarin mellett)

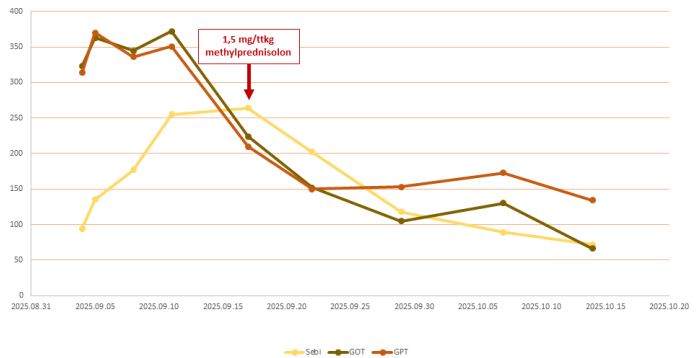
- **Hepatotrop víruszserológia:** aktuális fertőzés nincs, átvészelt Hepatitis A, B, E, CMV és EBV

- **Immunszerológia:** negatív

- **Potenciálisan májkárosító per os gyógyszer, táplálékkiegészítő:** Ø

GRADE 3 immun-related hepatitis

1,5 mg/ttkg dózisu i.v. methylprednisolon



Az immunellenőrzőpont-gátló okozta hepatitis

Epidemiológia, jellemzők

- A kezelés megkezdése után általában 4-12 héttel jelentkezik, de később is előfordul
- Hepatocelluláris, cholestaticus vagy kevert típus - R hányados: (GPT / GPT normál tart. felső határa) / (ALP / ALP normál tart. felső határa)
- Aszimptomatikus megjelenéstől az akut májelégtelenségig
- ICI monoterápia esetén 5-10%, CTLA-4 gátló esetén gyakrabban (1-2 %-ban súlyos, 3-as vagy 4-es fokú)
- Kombinált ICI terápia esetén 25-30% (15%-ban súlyos, 3-as vagy 4-es fokú)

Immunellenőrzőpont-gátló okozta hepatitis kialakulásának rizikófaktorai

- 1) Női nem
- 2) Fiatal életkor
- 3) Monoterápiában CTLA-4 gátló > PD-1 gátló > PD-L1 gátló
- 4) Kombinált ICI terápia (legalább 2)
- 5) CTLA-4 gátló esetén a magasabb dózis
- 6) Megelőző májbetegség (hepatitis B és C)
- 7) Máj tumor
- 8) Autoimmun betegség



Súlyossági besorolás, kezelés

- A diagnózishoz egyéb etiológia kizárása szükséges

- A terápia felfüggesztése 2. súlyossági foktól kezdődően javasolt

- 2. súlyossági fok esetén megfontolandó, 3. és 4. súlyossági fok esetén kortikoszteroid kezelés szükséges, hosszán - több mint négy hétig - tartó leépítéssel

- 2-3 nap szteroid kezelésre sem reagáló esetekben immunszuppresszív szerek (MMF, tacrolimus, azathioprine, cyclosporin, tocilizumab vagy anti-thymocyt globulin is megpróbálható)

- Adevkvát kezelés mellett 4-6 hét alatt az állapot rendeződése várható

Súlyosság	Követés és kivizsgálás	Kezelés
1. fokú GOT/GPT legfeljebb a norm. tartomány felső értékének háromszorosa	Májenzimek ellenőrzése 1-2 hetente	ICI megtartása
2. fokú GOT/GPT 3-5-ször nagyobb a norm. tartomány felső értékénél	- Heti 2x májfunkció, INR és albumin kontroll - Alkohol és egyéb DILI-t okozó szerek használatának kizárása - Hepatitis A, B, C, E szerológiai vizsgálatok - Autoimmun hepatitis kizárása - Vas anyagcsere vizsgálata - Képzőanyagvizsgálat - máj keringése, esetleges metastasisok kizárása	- ICI kezelés felfüggesztése - Hepatotikus gyógyszerek felfüggesztése - Romló állapot esetén 0,5-1 mg/ttkg kortikoszteroid indítása - Javulás esetén, napi 10 mg szteroid alatti dózis esetén ICI folytatható - Nem javuló állapot esetén 1-2 mg/ttkg szteroid adása
3. fokú GOT/GPT 5-20-szor nagyobb a norm. tartomány felső értékénél	- Egyéb okok kizárása, mint a 2. fokú esetben - Naponta májfunkció, INR és albumin kontroll - Képzőanyagvizsgálat vizsgálat - Kórházi kezelés és hepatológiai konzultáció megfontolandó - Májbiopszia megfontolandó	- ICI kezelés leállítás - Ha GOT/GPT kevesebb, mint 400 U/l, valamint a bilirubin, INR és albumin is normál tartományban van, akkor 1-2 mg/ttkg szteroid indítása - Ha GOT/GPT magasabb mint 400 U/l vagy a bilirubin/INR magas, vagy az albumin szintje alacsony, akkor 2 mg/ttkg intravénás szteroid indítása
4. fokú GOT/GPT 60-ból mint hússzor nagyobb a norm. tartomány felső értékénél	A3. fokúval megegyezik	- ICI kezelés leállítás - 2 mg/ttkg intravénás szteroid indítása - Refraktériás esetén MMF, azathioprin, tacrolimus, cyclosporin, tocilizumab, anti-thymocyt globulin megpróbálható

Adaptált forrás: Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up Haanen, J. et al., Annals of Oncology, Volume 33, Issue 12, 1217 - 1238