

Chẩn đoán và quản lý bệnh viêm gan tự miễn ở người lớn và trẻ em: Hướng dẫn Thực hành năm 2019 và Hướng dẫn của Hiệp hội Nghiên cứu Bệnh gan Hoa Kỳ

Phần 4: Các điều trị đặc biệt

I. CÁC LIỆU PHÁP HÀNG ĐẦU THAY THẾ

MMF đã được sử dụng thay cho AZA như một liệu pháp điều trị tuyến đầu kết hợp với prednisolone. (360) Trải nghiệm đơn trung tâm với MMF làm điều trị ban đầu kết hợp với prednisone được báo cáo tỷ lệ thuyên giảm ~ 75% sau 24 tháng. (361) Một phân tích tổng hợp gần đây đã tìm thấy một số nghiên cứu có giá trị

BẢNG 9. Hồ sơ bằng chứng và kết quả của việc xem xét có hệ thống và phân tích tổng hợp các liệu pháp đầu tay cho AIH

Budesonide + AZA versus
Predniso(ol)ne + AZA

Outcome	Kết quả	ĐỘ chất lượng chứng cứ
Sự thuyên giảm sinh hóa	Hai nghiên cứu (một RCT (351) và một không RCT (20))	Cao
Tính nhanh chóng của phản ứng	Không có nghiên cứu nào báo cáo về tính nhanh chóng của phản ứng	
Tác dụng phụ (bệnh xương, giảm tế bào, tăng cân, huyết khối TM cửa	Một nghiên cứu (351) đã báo cáo nhiều tác dụng phụ đặc hiệu với steroid hơn ở nhóm prednisone so với nhóm budesonide	Thấp
Tử vong	Không có nghiên cứu nào báo cáo tử vong	
Ghép gan	Không có nghiên cứu nào báo cáo LT	
Phân tích tổng hợp p kiểm tra tính không đồng nhất	$p = 0,0\%$, $P = 0,495$	
Phân tích gộp cho sự thuyên giảm sinh hóa	OR, 2,19; KTC 95%, 1,30-3,67	
Phân tích tổng hợp: Kết luận	Ít nghiên cứu đủ điều kiện	

Kết quả kiểm tra đồng nhất giữa các nghiên cứu
Bảng chứng hiện tại không đủ để đánh giá việc lựa chọn bệnh nhân và kết quả lâu dài
Budesonide và AZA được ưa chuộng để thuyên giảm sinh hóa
Khuyến cáo có điều kiện với độ chắc chắn thấp để sử dụng budesonide và AZA ở trẻ em và người lớn bị xơ gan, viêm gan nặng cấp tính hoặc ALF

Viết tắt: RCT, randomized clinical trial.

so sánh MMF và prednisone với prednisone và AZA. (362) MMF / prednisone vượt trội hơn prednisone / AZA trong quá trình bình thường hóa mức ALT, AST, và IgG huyết thanh và tỷ lệ không đáp ứng. Điều trị đầu tay với MMF dường như ít nhất có hiệu quả giống AZA khi mỗi bệnh nhân được kết hợp với prednisone, nhưng dữ liệu không đủ để đề nghị sử dụng liệu pháp đầu tiên này. Các chất ức chế calcineurin đã được sử dụng ở mức độ hạn chế như là tác nhân đầu tay trong AIH. (16,363-367) Cyclosporine (CsA) đã gây ra thuyên giảm sinh hóa ở trẻ em bị AIH (364) với kết quả tốt trong quá trình theo dõi dài hạn. (368,369) CsA thường được duy trì ban đầu cao hơn (tức là 150-200 ng / mL) và sau đó giảm dần xuống 50-70 ng / mL sau 1 năm, bệnh thuyên giảm. (368). Tacrolimus (TAC) làm giảm AST và ALT huyết thanh mức 70% và 80% sau 3 tháng, (363) nhưng hứa hẹn này đã không được phát triển thêm. Tại lần này, không có đủ dữ liệu để đề xuất chất ức chế calcineurin như điều trị ban đầu.

II.XEM XÉT ĐẶC BIỆT: AIH NẶNG CẤP TÍNH HOẶC ALF DO AIH

Bệnh nhân có biểu hiện AIH nặng cấp tính (370) hoặc ALF (100,136,371) (xem định nghĩa trong Bảng 2) đưa ra một tình huống khó xử về mặt quản lý trong đó lợi thế của liệu pháp glucocorticoid phải được cân bằng chống lại các rủi ro của việc điều trị, cụ thể là nhiễm trùng (372) và trì hoãn LT. (373,374). Liệu pháp glucocorticoid (thường là prednisone hoặc prednisolone đơn lẻ, 0,5-1 mg / kg hàng ngày ở người lớn và lên đến 2 mg / kg ở trẻ em) có có hiệu quả ở 20% -100% bệnh nhân cấp tính AIH nghiêm trọng và không liên quan đến tăng nhiễm trùng huyết. (136,370,372,375-377) . Ở bệnh nhân AIH và ALF, liệu pháp glucocorticoid chưa được liên quan đến việc cải thiện khả năng sống sót tổng thể, và tỷ lệ sống sót ít hơn ở những bệnh nhân được điều trị với Bảng điểm Bệnh gan giai đoạn cuối > 40. (371). Các báo cáo về các cải thiện ở bệnh nhân ALF và bệnh não nhẹ đã thừa thớt, và liệu pháp glucocorticoid có thể có hại ở những bệnh nhân mất bù trừ nặng. (370,372) Chìa khóa thành công trong việc quản lý AIH nặng cấp tính là từ bỏ phương pháp điều trị không hiệu quả một cách nhanh chóng (trong 1-2 tuần tùy thuộc vào tình trạng lâm sàng và đáp ứng điều trị) và tiếp tục đến LT. (370,373,374,376,378) Không cải thiện bất kỳ kết quả XN nào phản ánh viêm hoặc chức năng gan, đặc biệt là tăng bilirubin trong máu, hoặc bất kỳ bằng chứng nào về tình trạng xấu đi trên lâm sàng hoặc bệnh não gan trong khi điều trị chứng minh việc xem xét LT ngay lập tức. (370,376,378) . Bệnh não gan khi xuất hiện xác định AIH với

ALF và LT có nhiều khả năng cải thiện khả năng sống sót hơn điều trị glucocorticoid kéo dài. (370,372,376)

TABLE 10. Determinants of Recommendation Strength by GRADE Assessment of Clinical Studies

Strength Determinant	SR1: "First-Line Treatment" (budesonide/AZA versus predniso(lo)ne/AZA)	SR2: "Second-Line Treatment" (MMF versus TAC)	SR3: "Steroid Withdrawal Post-LT" (pred versus no pred)
1. Benefits versus harms	Budesonide > pred	MMF > TAC	No pred > pred
2. Certainty	Limited	Limited	Limited
3. Cost	High cost/co-pay for budesonide	+MMF	No pred
4. Patient values	Budesonide	+MMF (ease of use) +TAC (pregnancy)	No pred
5. Feasibility	Co-pay may make it harder to get budesonide	Equal	Equal
6. Accessibility	Co-pay may make it harder to get budesonide	Equal	Equal
7. Equity	Equal	Equal	Equal

Abbreviations: no pred, no predniso(lo)ne; pred, predniso(lo)ne.

Chú ý

- Bệnh nhân bị AIH nặng cấp tính nên nhận được một thử nghiệm điều trị với prednisone hoặc prednisolone một mình, trong khi bệnh nhân AIH và ALF nên được đánh giá trực tiếp để LT.
- Bệnh nhân mắc AIH nặng cấp tính không cải thiện các xét nghiệm CLS hoặc LS xấu đi trong 1-2 tuần điều trị glucocorticoid nên được đánh giá xác định LT.

III. CÁC DỰ BÁO TIỀM NĂNG CỦA ĐÁP ỨNG ĐIỀU TRỊ

Sự nhanh chóng của phản ứng với điều trị là chỉ số quan trọng nhất về kết quả và mức độ amino transferase trong huyết thanh sẽ cải thiện trong vòng 2 tuần. (378). Bệnh nhân cao tuổi (≥ 60 tuổi) đáp ứng nhanh chóng hơn đối với điều trị hơn so với những người trẻ tuổi, và họ được đặc trưng bởi HLA DRB1 * 04: 01. (379,380) Sự thuyên giảm sinh hóa đạt được trong 6 tháng có liên quan đến mức thấp hơn đáng kể tần suất tiến triển thành xơ gan hoặc cần LT và các điều chỉnh cá nhân trong liệu pháp có thể được chỉnh sửa để cải thiện tốc độ đáp ứng .

(379) Các biểu hiện trên xét nghiệm CLS của sự ứ mật (tăng nồng độ phosphatase kiềm hoặc GGT trong huyết thanh) có được kết hợp với đáp ứng không đầy đủ hoặc chậm trễ và có thể chỉ ra một chẩn đoán thay thế (ví dụ: hội chứng chồng chéo). (173)

Các dấu ấn sinh học khác dự đoán đáp ứng đang phát triển. Trong AIH loại 1, sản xuất liên tục SMA hoặc antiactin trong quá trình thuyên giảm sinh hóa có liên quan đến các đặc điểm mô học của viêm gan hoạt động . (381) Mức ferritin tăng cao ($> 2,1$ lần ULN) tại thời điểm chẩn đoán đã được liên kết với sự thuyên giảm sinh hóa tiếp theo và giá trị trước hoạt động của sự thuyên giảm đã tăng lên khi cả hai tăng ferritin huyết thanh và giá trị IgG thấp ($< 1,9$ lần ULN) đã có mặt tại thời điểm ban đầu. (382) . Sự thiếu hụt Vitamin D khi phát hiện có liên quan đến mức độ nghiêm trọng về mô học, đáp ứng điều trị kém, chuyển sang xơ gan và tăng tỷ lệ tử vong hoặc nhu cầu LT (305-307); và tăng nồng độ enzym chuyển đổi angiotensin trong huyết thanh có tương quan với điểm số xơ hóa . (383)

IV. NGỪNG ĐIỀU TRỊ

Duy trì mức huyết thanh bình thường của AST, ALT và IgG trong ít nhất 2 năm đã được đề xuất trước khi cố gắng ngừng điều trị. (384,385) Bệnh nhân xơ gan có thể tăng mãn tính của mức IgG huyết thanh, và chúng không bị loại trừ ngừng điều trị nếu các xét nghiệm khác bình thường trong một thời gian ổn định kéo dài (≥ 2 năm). (386,387) Phục hồi mô gan trở lại bình thường làm giảm nguy cơ tái phát sau đó là 28%, (386) và sinh thiết gan trước khi ngưng thuốc là giai đoạn được ưu tiên. (386-388) Tuy nhiên, sinh thiết gan có thể không được thực hiện trước khi ngừng điều trị ở tất cả người lớn. (384) Ở bệnh nhân người lớn có và không có sinh thiết gan trước khi ngưng thuốc, tần suất tái phát (30% so với 21%, $P = 0,57$) tương tự sau khi điều trị ít nhất 2 năm, trong đó nồng độ AST và ALT huyết thanh bình thường hoặc gần bình thường. (389) Trong số 28 người được điều trị bệnh nhân mắc AIH đã được điều trị thuyên giảm sinh hóa ít nhất 2 năm trước khi ngưng thuốc, 15 (54%) vẫn trong tình trạng thuyên giảm sinh hóa sau khi ngưng điều trị trong thời gian theo dõi trung bình 28 tháng (phạm vi, 17-57 tháng). (385) Những bệnh nhân này được nhận biết bởi mức ALT huyết thanh $< 50\%$ ULN và mức IgG huyết thanh bình thường < 1.200 mg / dL. (385) Sinh thiết gan đã được thực hiện ở 13 bệnh nhân trước khi ngưng thuốc, và trong số 11 bệnh nhân có xét nghiệm gan bình thường và mô gan bình thường, 46% sau đó tái phát.

Những phát hiện này cho thấy rằng các xét nghiệm gan bình thường được duy trì trong quá trình điều trị có thể có sự phân cấp trong phạm vi bình thường dự đoán kết quả, có thể tốt hơn so với kiểm tra mô gan. Sinh thiết Gan trước khi ngưng thuốc vẫn được khuyến khích ở trẻ em để đảm bảo giải quyết tình trạng viêm. (108) Trong 1 nghiên cứu hồi cứu 35 trẻ mắc AIH, 16 trẻ (46%) không có tình trạng viêm trên sinh thiết gan trước khi ngưng thuốc sau 2 năm thuyên giảm sinh hóa và đã cai thuốc ức chế miễn dịch. (384) Mười bốn trong số 16 bệnh nhân (87%) có sự duy trì thuyên giảm khi ngưng ức chế miễn dịch, với thời gian theo dõi trung bình là 3,4 năm.

VCTE đang nổi lên như một phương pháp không xâm lấn cũng có thể hỗ trợ trong quyết định ngưng thuốc. (260,265). Bệnh nhân đạt được sự thuyên giảm hoàn toàn về mặt sinh hóa, độ cứng gan giảm tăng $7,5\%$ / năm ($P = 0,003$), trong khi bệnh nhân không đạt được thuyên giảm sinh hóa cho thấy độ cứng gan tăng nhẹ nhưng không đáng kể bằng $1,7\%$ / năm. (265) Bệnh nhân đạt kết quả thuyên giảm sinh hóa có kết quả đo độ cứng gan trung bình là $6,4 \pm 3,2$ kPa so với độ cứng trung bình của gan đo $9,2 \pm 9,1$ kPa ở những bệnh nhân không đạt được sự thuyên giảm sinh hóa ($P = 0,06$). (265) Ngưỡng độ cứng của gan dưới ngưỡng sinh hóa thuyên giảm mong đợi đã không được xác định. Kết quả tìm thấy của VCTE không tương quan với kết quả sau khi ngừng điều trị hoặc so sánh với kiểm tra mô học để dự đoán bệnh thuyên giảm kéo dài sau khi điều trị và vai trò của nó trong việc dự đoán tái phát sau ngưng thuốc không rõ nguyên nhân.

Việc giám sát tái phát trong phòng thí nghiệm phải được tiếp tục thực hiện vô thời hạn trong các khoảng thời gian đều đặn với độ dài ngày càng tăng tùy thuộc vào độ ổn định của thử nghiệm. (390) Theo dõi lâu dài các nghiên cứu ở người lớn và trẻ em ít nhất 3 tuổi đã chỉ ra rằng tần suất đạt được tỷ lệ thuyên giảm không cần điều trị là 19% -40%. (391-393)

V. TÁI PHÁT

Tái phát xảy ra ở 50% -87% người lớn và 60% -80% của trẻ em sau khi ngưng thuốc (244,338,387,394,395) Ở những bệnh nhân đáp ứng tiêu chí thuyên giảm của bình thường sinh hóa trong ≥ 2 năm trong quá trình điều trị, tần suất tái phát là 46% ở người lớn (385) và 80% ở trẻ em. (108) Sự thuyên giảm sinh hóa lâu dài có thể xảy ra ở 20% trẻ em mắc AIH loại 1 nhưng hiếm khi ở trẻ em mắc AIH loại 2. (62,108) Tái phát thường không có triệu chứng, biểu hiện bằng tăng nhẹ mức độ AST hoặc ALT trong huyết thanh và đáp ứng nhanh chóng với tái tục điều trị. (394). Nguy cơ chính liên quan đến phát hiện chậm trễ hoặc không thành công, dẫn đến tăng xơ hóa gan ở 10% (243) và tình trạng xấu đi trên lâm sàng trong 3%. (243) Năm mươi phần trăm tất cả các trường hợp tái phát xảy ra trong 3 tháng đầu tiên sau khi ngưng thuốc, và tần suất tái phát giảm sau năm đầu tiên 3% mỗi năm trong vòng 3 năm tới. (390) Chín mươi phần trăm trường hợp tái phát xảy ra trong vòng 28 tháng (trung bình khoảng thời gian, $5 \pm 0,6$ tháng; trung bình, 3 tháng; phạm vi, 1-28 tháng), nhưng có thể tái phát muộn (phạm vi, 49-265 tháng sau khi cai thuốc). (390) Các yếu tố chính dẫn đến tái phát là thời gian và mức độ hoàn thiện của bệnh không hoạt động trước khi ngừng điều trị. (385,389) Các yếu tố khác nhau đã được đề xuất, bao gồm cả tâm lý căng thẳng, (323) bệnh tự miễn dịch đồng thời, (244) điều trị tâm lý bằng nhiều tác nhân, (244) tăng ALT huyết thanh và mức IgG khi ngừng thuốc, (106,338,385) tế bào huyết tương cửa trong mô gan trước khi ngừng thuốc, (106,388) chậm thuyên giảm sinh hóa, (396) và prednisolone đơn trị liệu. (397) Bệnh nhân tái phát hầu như luôn đáp ứng tốt với tái điều trị phác đồ ban đầu. (244,394) Chín mươi bốn phần trăm đạt được kết quả xét nghiệm trong 4 ± 1 tháng, và 59% đạt được kết quả mô học trong 8 ± 2 tháng. (391,394). Việc ngưng thuốc thường được theo sau bởi một tái phát, (394) và bệnh nhân người lớn nên được điều trị lâu dài sau lần tái phát đầu tiên. Xơ gan phát triển thêm thường ở những bệnh nhân bị tái phát nhiều lần sau khi ngừng thuốc hơn ở những bệnh nhân đã tái phát một lần và được điều trị lại (38% so với 10%, $P = 0,02$), và tử vong liên quan đến gan hoặc LT cũng phổ biến hơn (20% so với 3%, $P = 0,02$). (243) . Ngưng thuốc hoàn toàn có thể ở 12% bệnh nhân đã tái phát trước đó sau 69 ± 8 tháng điều trị lại, và có thể đã cố gắng ở những người mắc bệnh không hoạt động ít nhất 24 tháng. (387) Ở trẻ em bị tái phát và sự thuyên giảm sinh hóa tiếp theo khi tái điều trị, đánh giá lần hai để đo lường sự thuyên giảm mô học và việc ngừng điều trị có thể được xem xét sau khi thêm 2 năm các xét nghiệm về bình thường. Sự thuyên giảm sinh hóa đạt được với chế độ glucocorticoid và AZA tiêu chuẩn, sau đó là liều lượng của AZA được điều chỉnh lên đến 2 mg / kg mỗi ngày như liều của prednisone hoặc prednisolone được giảm xuống liều thấp nhất có thể hoặc ngừng hoàn toàn. (398,399) Các bệnh nhân không dung nạp AZA có thể được điều trị bằng MMF, hoặc ở người lớn, chỉ dùng predniso (lo) liều thấp ($\leq 7,5$ mg mỗi ngày) có thể được sử dụng. (400,401)

Chú ý

- Ngưng thuốc và việc thuyên giảm AIH thời gian dài hạn mà không cần điều trị có thể xảy ra trong một thiểu số bệnh nhân và cần được xem xét trong bệnh nhân có nồng độ aminotransferase và IgG huyết thanh bình thường hóa ít nhất 2 năm.

- *Kiểm tra mô gan trước khi ngừng thuốc có giá trị trong việc loại trừ tình trạng viêm nhiễm không nghi ngờ và giảm tần suất tái phát, nhưng nó không bắt buộc ở người lớn.*
- *Bệnh nhân phải được theo dõi chặt chẽ về khả năng tái phát với các đánh giá xét nghiệm thường xuyên trong lần đầu tiên 12 tháng sau khi ngừng điều trị và hàng năm sau đó để bảo hiểm rủi ro suốt đời.*
- *Tái phát đòi hỏi phải điều trị ngay từ đầu cho đến khi thuyên giảm sinh hóa và chuyển đổi tiếp theo sang phác đồ duy trì dài hạn.*

VI. CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ TUYẾN THỨ HAI

Các liệu pháp thứ hai đã được sử dụng để quản lý điều trị thất bại, đáp ứng không đầy đủ và không dung nạp thuốc (402,403) (xem định nghĩa trong Bảng 2). Thất bại trong điều trị xảy ra ở 7% -9% người lớn và liên quan đến tăng nguy cơ tiến triển thành bệnh viêm phổi và suy gan, với tỷ lệ tử vong cao như 30%. (403) Các liệu pháp điều trị thứ hai cho trường hợp thất bại trong điều trị bao gồm MMF, (404-410) chất ức chế calcineurin (CsA (411-416), TAC (417-420)), mercaptopurine (421,422) và các chất sinh học (rituximab, (423) infliximab (424)). Đáp ứng không đầy đủ biểu hiện như một sự cải thiện trong các phát hiện các xét nghiệm nhưng không có nồng độ AST, ALT hoặc IgG trong huyết thanh bình thường. Đáp ứng không hoàn toàn xảy ra ở ~ 15% người lớn và trẻ em. Bệnh nhân không thể bình thường hóa các xét nghiệm gan và mô gan trong vòng 36 tháng có tần suất xơ gan cao hơn và cần LT. (379,403) . Các liệu pháp thứ hai cho đáp ứng không hoàn toàn bao gồm MMF và chất ức chế calcineurin . Không dung nạp điều trị cho thấy không có khả năng tiếp tục điều trị do tác dụng phụ của thuốc. (341,350) Các tác dụng phụ khi kết thúc điều trị xảy ra ở 13%. Một vài bệnh nhân không dung nạp được AZA sẽ dung nạp MP để duy trì sự thuyên giảm. (421,422) Các liệu pháp khác để xem xét là MMF và TAC.

1. MMF

MMF đã được điều trị cho bệnh nhân AIH là những người không dung nạp AZA hoặc có một đáp ứng ko hoàn toàn hoặc điều trị thất bại với glucocorticoid / AZA. Trong một phân tích tổng hợp liên quan đến năm nghiên cứu và 309 bệnh nhân, (425) tỷ lệ đáp ứng chung được gộp chung là 58% (82% đối với không dung nạp AZA và 32% đối với điều trị thất bại). Các liệu pháp dựa trên MMF dung nạp rất tốt, với tỷ lệ tác dụng phụ tổng hợp là 14%, dẫn đến việc ngừng thuốc ở 8%. Một phân tích tổng hợp khác (426) dựa trên 15 trong số 1.532 nghiên cứu đã chỉ ra rằng sự kết hợp giữa MMF và prednisone là phương pháp điều trị thứ hai được sử dụng rộng rãi nhất. Chế độ MMF làm giảm nồng độ AST và ALT trong huyết thanh 79% và thuyên giảm mô học 89%. Hiệu quả của MMF như là hiệu pháp thứ hai cũng đã được hỗ trợ bởi một nghiên cứu gần đây chỉ ra sự tạo nên thuyên giảm sinh hóa trong 60%. (427) Như trong các nghiên cứu trước đây, liệu pháp MMF là thường có hiệu quả hơn ở những bệnh nhân không dung nạp liệu pháp đầu tiên hơn ở những bệnh nhân thất bại trong điều trị liệu pháp đầu tiên (62% so với 38%). Dự đoán của một đáp ứng thuận lợi bao gồm tuổi già và mức IgG và INR thấp hơn. Các phát hiện tương tự đã được báo cáo ở bệnh nhân trẻ em thất bại trong điều trị. (416) . Bình thường hóa nồng độ ALT và AST huyết thanh vào tháng thứ 6

đã đạt được ở 36% trẻ em được điều trị bằng MMF và 83% được điều trị bằng CsA và ở 50% bệnh nhân được điều trị bằng TAC. MMF được dung nạp tốt và các tác dụng phụ xảy ra ở 45% so với 78% được điều trị bằng CsA và 42% được điều trị bằng TAC.

2.CALCINEURIN INHIBITORS

Nhiều nghiên cứu về việc sử dụng TAC trong bệnh cảnh điều trị thất bại, đáp ứng không đầy đủ và dung nạp AZA đã khẳng định hiệu quả từ trung bình đến cao của nó.

Bảng 11. Hồ sơ bằng chứng và các kết quả các đánh giá tổng hợp và Phân tích gộp trên cá liệu pháp thử hai điều trị AIH

MMF versus TAC

Outcomes	Kết quả	Phân độ chất lượng bằng chứng
Sự truyền giảm sinh hóa	Hai nghiên cứu hồi cứu (418.430) báo cáo không có sự khác biệt đáng kể về tần suất truyền giảm miễn phí sinh hóa	Thấp
Không dung nạp thuốc	Một nghiên cứu (418) báo cáo tình trạng không dung nạp thuốc và không cho thấy sự khác biệt đáng kể giữa MMF và TAC về tần suất tác dụng phụ	Rất thấp
Tử vong hoặc LT	Một nghiên cứu (418) báo cáo tử vong hoặc LT (cùng nhau) và không có ý nghĩa sự khác biệt về tần số giữa MMF và TAC	Rất thấp
Phân tích tổng hợp: I2 kiểm tra tính không đồng nhất I2	= 59,6%, P = 0,116	
Phân tích gộp: Đối với sự truyền giảm sinh hóa	OR, 1,95; KTC 95%, 0,18-20,81	
Phân tích tổng hợp: Kết luận	Ít nghiên cứu đủ điều kiện Kết quả thử nghiệm không đồng nhất giữa các nghiên cứu Bằng chứng chất lượng thấp để đánh giá sự khác biệt về tần suất truyền giảm sinh hóa Bằng chứng chất lượng rất thấp để đánh giá sự khác biệt về tần suất tác dụng phụ, tỷ lệ tử vong hoặc nhu cầu về LT	

Khuyến nghị có điều kiện với độ chắc chắn rất thấp rằng MMF được sử dụng thay vì TAC dựa trên tính dễ sử dụng và các tác dụng phụ

TAC đã được sử dụng kết hợp với prednisone, budesonide, AZA hoặc MMF, với mức đáy huyết thanh dao động từ 1 đến 10 ng / mL. Hai nghiên cứu đơn trung tâm báo cáo sự bình thường hóa các amino transferase trong huyết thanh để đáp ứng với TAC ở 91% -92% các cases người trưởng thành (417,428) và một nghiên cứu đơn trung tâm thứ ba cho thấy bình thường hóa mức ALT hoặc IgG huyết thanh trong 79%. (420) Một nghiên cứu đa trung tâm về những bệnh nhân có hoặc không dung nạp AZA hoặc đáp ứng không hoàn toàn/ điều trị thất bại ghi nhận trong việc bình thường hóa các amino transferase trong huyết thanh ở 73% (94% với trường hợp không dung nạp AZA và 57% với đáp ứng không hoàn toàn hoặc điều trị thất bại). (418) Hai phân tích tổng hợp về việc sử dụng TAC ở người lớn như liệu pháp thứ hai cho thấy sự cải thiện hoặc bình thường hóa aminotransferase huyết thanh ở 75% -94%. (426,429) Tỷ lệ đáp ứng tương tự đã được báo cáo trong các nghiên cứu đơn trung tâm ở trẻ em. (366,419) cần giảm liều hoặc ngừng TAC

xảy ra trong ~ 25%. Tác dụng phụ được báo cáo thường xuyên nhất ảnh hưởng là các triệu chứng thần kinh (run, đau đầu), biến chứng thận (tăng huyết áp, suy nhược) và rụng tóc. CsA có thể được coi là Liệu pháp thứ hai được lựa chọn cho bệnh nhân mắc bệnh tiểu đường hiện tại khi so sánh với TAC là bệnh tiểu đường có thể phát triển như một tác dụng phụ của TAC. Đánh giá có hệ thống và phân tích tổng hợp của liệu pháp thứ hai Chúng tôi đã thực hiện một đánh giá có hệ thống để trả lời câu hỏi liệu 6-MP, MMF hay một chất ức chế calcineurin đã chứng minh hiệu quả vượt trội trong môi trường điều trị thất bại hoặc đáp ứng không đầy đủ ở người lớn và những đứa trẻ. Việc tìm kiếm toàn diện một số cơ sở dữ liệu đã xác định được 1.712 hồ sơ. Sau khi sàng lọc và loại trừ các bài báo cho các lý do phương pháp luận khác nhau, bốn bài báo được đưa vào một phân tích định tính và hai trong phân tích tổng hợp định lượng. (407,418,419,430)

Dựa trên các nghiên cứu có sẵn, so sánh trực tiếp được thực hiện giữa MMF và TAC. Đã có không đủ dữ liệu để đánh giá việc sử dụng mercaptopurine như một liệu pháp thứ hai. Không có sự khác biệt đáng kể trong kết quả (tỷ lệ thuyên giảm, tần suất cấy ghép hoặc tử vong) đã được báo cáo giữa liệu pháp MMF và TAC (Bảng 11). Các nhân tố quyết định được cấu thành để đánh giá sức mạnh cho sự gợi ý của liệu pháp thứ hai ưu tiên (SR2) được thể hiện trong Bảng 10.

VII. KẾT LUẬN

- Ở trẻ em hoặc người lớn mắc AIH đã điều trị thất bại, đáp ứng không đầy đủ hoặc không dung nạp thuốc với các tác nhân đầu tay, AASLD đề nghị việc sử dụng MMF hoặc TAC để đạt được và duy trì thuyên giảm sinh hóa (khuyến cáo có điều kiện, độ chắc chắn thấp).
- Dựa trên tính dễ sử dụng và hồ sơ tác dụng phụ vượt trội, AASLD đề xuất dùng thử MMF qua TAC như tác nhân thứ hai khởi đầu ở bệnh nhân với AIH (khuyến nghị có điều kiện, độ chắc chắn rất thấp).