



EASL klinikai ajánlás (2018)

# Májcirrhosis szövődményei

Hunyady Béla

Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház  
Pécsi Tudományegyetem

# A májcirrhosis szövődményei



- *Ascites*
  - *Refracter ascites*
- *Vesműködés-zavar*
  - Dilúciós hyponatraemia
  - *Akut vesekárosodás (AKI)*
  - *Hepatorenalis syndroma (HRS)*
- *Pulmonalis szövődmények*
  - *Hepaticus hydrothorax*
  - *Hepatopulmonalis syndroma*
  - *Porto-pulmonalis hypertensio*
- *Cirrhosisos cardialis myopathia*
- *Mellékvese dysfunctio*
- *Infekciók*
  - *Spontán bakteriális peritonitis*
  - *Húgyúti, légúti, bőr infekciók*
- *Coagulopathia*
- *Gastrointestinalis vérzés*
  - *Varix, fekély, GAVE*
- *Hepaticus encephalopathia*
- *Osteopathia*
- *Hepatocellularis carcinoma*
- *Acute-on-chronic liver failure*
- *Májelégtelenség, májkóma*

**Komplikáció, dekompenzáció kialakulásakor  
májátültetés mérlegelése szükséges!**

# Májműködés Child-Pugh osztályozása



Pont	Bilirubin $\mu\text{mol/l}$	Albumin g/l	INR	Encephalo pathia	Ascites
1	< 34	> 35	< 1.7	Nincs	Nincs
2	34 – 51	28 – 35	1.7 – 2.3	1 – 2	Enyhe
3	> 51	<28	> 2.3	3 – 4	Közepes Súlyos

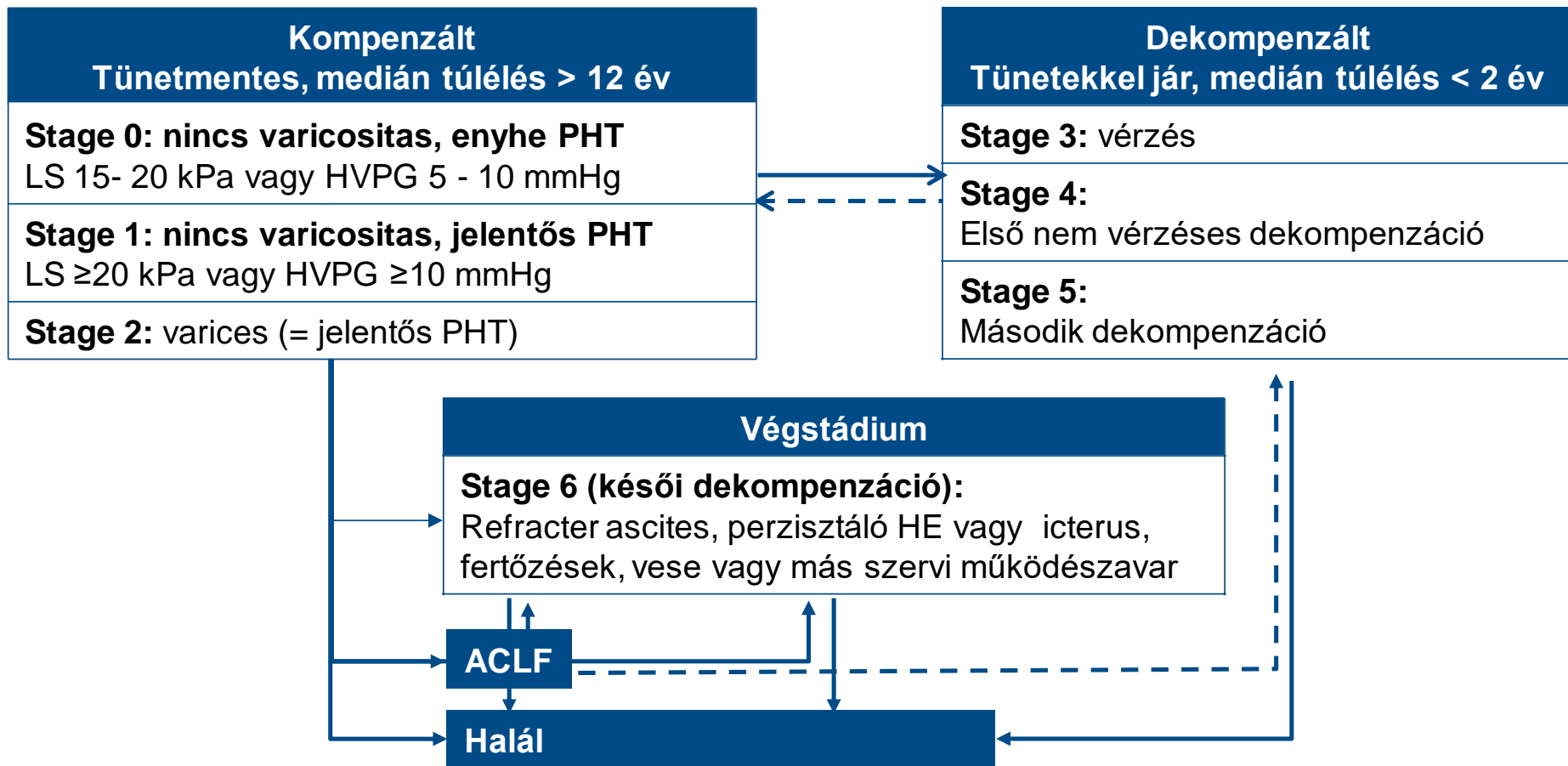
Child-Pugh A: össz pont 5 – 6 (kompenzált)

Child-Pugh B: össz pont 7 – 9 (dekompenzált)

Child-Pugh C: össz pont 10-15 (súlyosan dekompenzált)

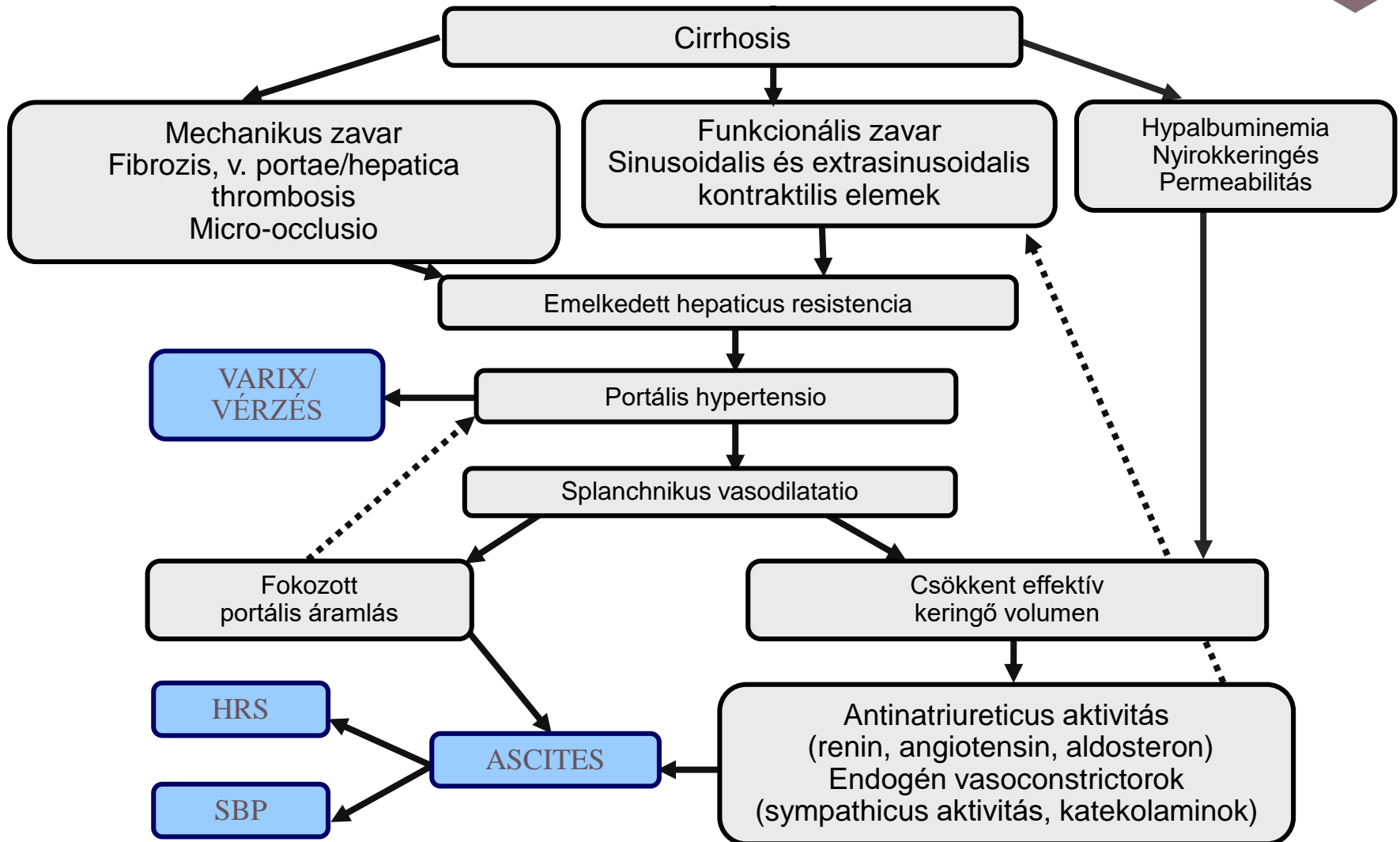
**MELD score: bilirubin, PTR, creatinin alapján**

# EASL 2018 májcirrhosis stádiumbeosztás



ACLF, acute-on-chronic mjelégtelenség; PHT, portális hipertenzió; DC, dekompenzált cirrhosis; HVPG, hepatico-venosus nyomás gárdiens; LS, liver stiffness (mjtömöttség); HE, hepaticus encephalopathia

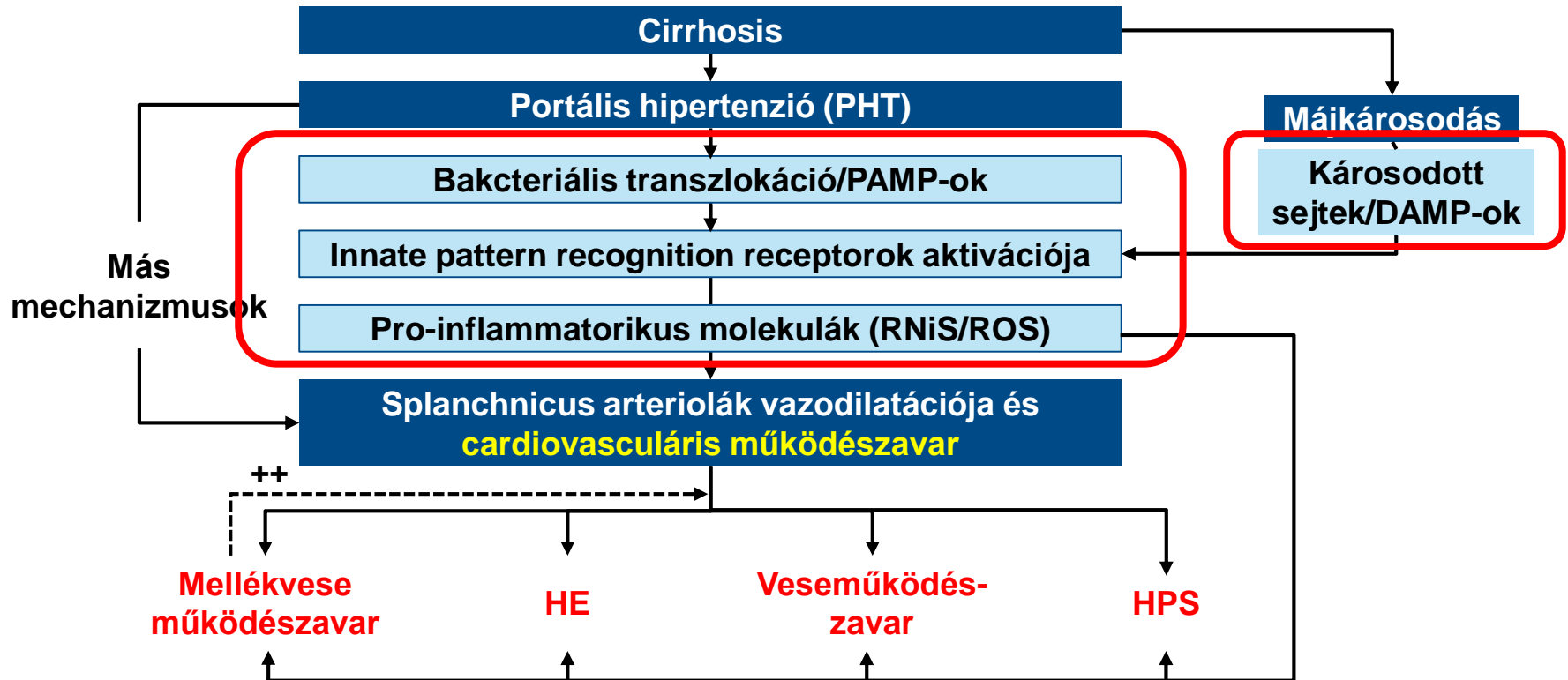
# Portális hypertensio pathomechanizmusa



# Gyulladás szerepe a dekompenzációban



- Szisztémás betegség, több-szervi működészavar



*DAMP, damage-associated molecular pattern*  
*PAMP, pathogen-associated molecular pattern*  
*RNI/ROS, reactive nitrogen/oxygen gyökök*



- Etiológia tisztázása
- Progresszió, HCC korai felismerése (labor, elasztográfia, UH)
- Progresszió megállítása, a dekompenzáció késleltetése

## **Alapbetegség**

Alkoholos májbetegség

Nem alkoholos steatohepatitis (NASH)

Gyógyszer okozta májkárosodás

Hepatitis B vírus

Hepatitis C vírus

Autoimmun hepatitis

Haemochromatosis

Primer biliáris cholangitis (PBC)

Primer sclerotizáló cholangitis

Wilson kór

Hepatocellularis carcinoma

## **Progresszió lassítása**

Absztinencia

Életmód/táplálkozás megváltoztatása

Kiváltó gyógyszer elhagyása

Antivirális kezelés (nukleozid analóg)

Antivirális kezelés (interferon-mentes)

Szteroid (budenozid) ± azathioprin

Phlebotomia, desferoxamin, deferasirox

Ursodeoxycholsav, obeticholsav

Epeúti szűkületek tágítása/sztentelése

Réz sók, réz-szegény diéta, trientin, D-penicillamin

TACE, RFA, sorafenib, lenvatinib, regorafenib, nivolumab, (cabozantinib ramucirumab)



## **Szempont**

## **Mennyiség**

Napi energiabevitel	35-40 kcal/ideális ttkg
Napi fehérjebevitel	1,2-1,5 g/ideális ttkg
Napi rostbevitel	25-45 g
Napi étkezések száma	5-7

## **Egyéb szempontok**

Napi többszöri kis étkezés

Lefekvés előtt komplex szénhidrát tartalmú snack fogyasztása

Zöldségekben és tejtermékekben gazdag étrend

Elágazó láncú aminosavak preferálása

Klinikailag nyilvánvaló vitaminhiányok kompenzálása

Kéthetes multivitamin készítmény kúra dekompenzált májbetegyeknél

Hiponatraemia lassú pótlása

Magas mangán tartalmú élelmiszerek (pl. olajos magvak) kerülése

Vörös húsok kerülése



# ASCITES

---



- Nem infektálódott, nem refrakter, nincs veseműködés-zavar
- Diagnosztikus paracentesis indikciói:
  - Új keletű grade 2 vagy 3 ascites
  - Az ascites rosszabbodik, vagy a cirrhosis más komplikációja jelentkezik
- Ascites vizsgálata:
  - Neutrophil szám ( $>0,25$  G/L SBP-t jelez)
  - Mikrobiológia
  - Ascites total protein\*
  - Szérum-ascites albumin grádiens (SAAG)<sup>#</sup>
  - Citológia
  - Amylase, bilirubin, Hb, stb.

\*Total protein  $<15$  g/L SBP kockázatot jelent

<sup>#</sup>SAAG  $\geq 11$  g/L 97% megbízhatósággal az ascites PHT eredete mellett szól

# Grade 1, Grade 2 nem komplikált ascites kezelése



- **Grade 1:** Nem igazolt, hogy bármilyen kezelés javítja az életkilátásokat
- **Grade 2:**
  - Diétás só-megszorítása (4.6–6.9 g/nap)
  - Diuretikumok
    - Első vonal: mineralocorticoid-antagonista
      - Spironolacton 100 mg/nap kezdő dózis
      - Ha nincs eredmény, 72 óránként 100 mg emelés, max. 400 mg/nap dóziséig
    - Nem kellő hatékonyság/spironolacton mellékhatás: kacs diuretikum
      - Furosemid 40 mg/nap kezdődózis
      - 40 mg/nap dózisémelés max. 160 mg/nap dóziséig
      - Torasemid: Magyarországon nem elérhető
    - Napi 0.5 kg testsúlycsökkenés a cél
      - Napi 1 kg, ha oedema is van
    - GI vérzés, veseelégtelenség, HE,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  a diuretikum kezdés előtt korrigálandó
      - Tartós HE esetén diuretikum nem ajánlott
      - Vesefunkció, elektrolitok, HE gyakori ellenőrzése szükséges
    - Az ascites rendezése után a minimálisan szükséges diuretikum dózis adandó
    - Izomgörcsök esetén albumin vagy baclofen adható



- **Grade 3**
  - Paracentesis
    - Az ascites teljes lebocsátása javasolt egyszerre (grade 1 evidencia, A1 ajánlás)
    - Egyidejű plazmaexpansió szükséges (albumin 8 g/L lebocsátott ascites)
    - SBP vagy AKI esetén is végezhető paracentesis
  - Paracentesis kontraindikációk:
    - Nem kooperáló beteg
    - hasfali fertőzés a punkció helyén
    - Terhesség
    - súlyos coagulopathia
    - jelentős béldisztenzió



- Megfelelő gyógyszeres kezeléssel nem mobilizálható, vagy a paracentesist követően rövid időn belül rekuráló ascites, vagy diuretikum rezisztencia/diuretikum intraktabilitás

## Diagnosztikus kritériumok

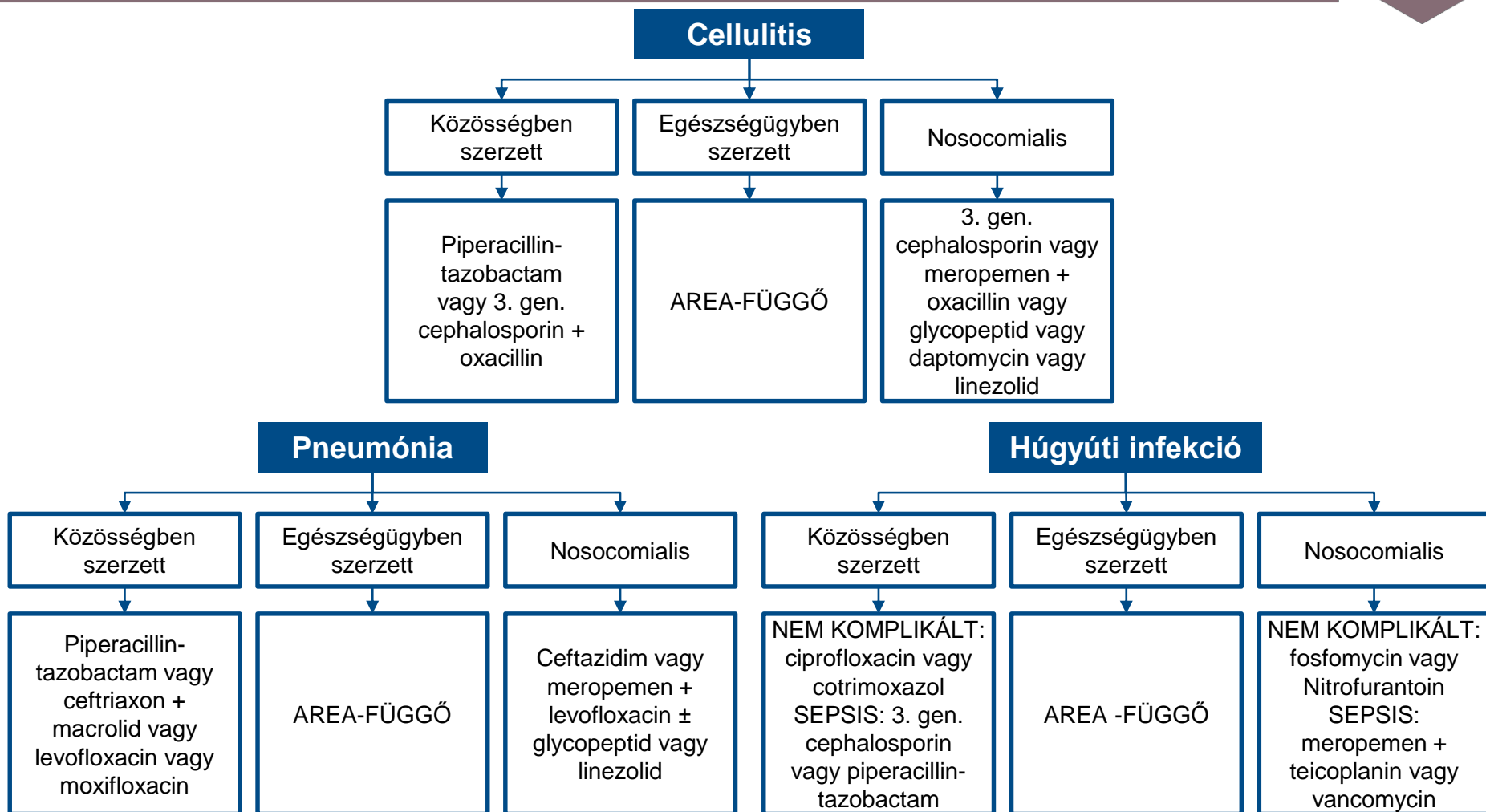
Kezelés időtartama	Legalább 1 hetes intenzív diuretikus terápia* és só-megszorítás
Hatás hiánya	TS csökkenés <0.8 kg 4 nap alatt, és a $\text{Na}^+$ ürítés < $\text{Na}^+$ bevitel
Korai ascites rekurrencia	Grade 2 vagy 3 ascites visszatérése 4 héten belül
Diuretikum okozta komplikáció	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>HE</b>: encephalopathia kialakulása más precipitáló tényező nélkül</li><li>• <b>Veseműködés-zavar</b>: se. creatinin emelkedése &gt;100%-kal, &lt;177 <math>\mu\text{mol/L}</math></li><li>• <b>Hiponatraemia</b>: se <math>\text{Na}^+</math> csökkenése &gt;10 mmol/L, &lt;125 mmol/L-re</li><li>• <b>Hipo-</b> vagy <b>hiperkalaemia</b>: se <math>\text{K}^+</math> &lt;3 mmol/L vagy &gt;6 mmol/L</li><li>• <b>Izomgörcsök</b></li></ul>

\*Spironolacton 400 mg/day és furosemid 160 mg/day (vagy a tolerálható legnagyobb dózis)

# BAKTERIÁLIS FERTŐZÉSEK SPONTÁN BAKTERIÁLIS PERITONITIS

---

# Bakteriális fertőzések: empirikus kezelés





- Definíció: ascites bakteriális infektálódása sebészi kiváltó ok nélkül
  - Ascites ANC > 0.25 G/l
  - $\pm$  pozitív bakteriológia,  $\pm$  tünetek,  $\pm$  HRS
- Másodlagos bakteriális peritonitis gyanúja ascites alapján
  - Nagyon magas ANC
  - Többféle kórokozó
  - Magas ascites fehérje koncentráció
  - Kezelésre nem megfelelő válasz
- SBP okai:
  - Májműködés zavara
  - Portoszisztémás shunt-ök
  - Diszbiosis
  - Bakteriális diszlokáció
  - Cirrhosis miatti immunológiai működészavar
  - Genetikai faktorok





- Tünetek (lehet tünetmentes!):
  - Hasi fájdalom, érzékenység, hányás, hasmenés, ileus
  - Hiper- vagy hipothermia, hidegrázás, FVS magas (vagy alacsony)
  - Májműködés romlása, HE, shock, veseműködés-zavar, GI vérzés
- Diagnosztikus kritérium: **ascites neutrophil >0,25 G/L**
  - Pozitív leoltás nem feltétele az SBP diagnózisának
  - Paracentesis indikációi: kórházi felvételt indokoló cirrhosis ascitessel, GI vérzés, shock, gyulladásos tünetek, romló máj/vesefunkció, HE
- Kezelés:
  - Albumin (1.5 g/ttkg majd a 3. naptól 1 g/ttkg)
  - Empirikus antibiotikum haladéktalan megkezdése (3. gen. cephalosporin)
    - Magas antibiotikum rezisztencia vagy kórházi környezetben kialakult SBP: piperacillin/tazobactam vagy carbapenem
  - Pozitív leoltás esetén rezisztencia-vizsgálat szerint módosítandó
  - **48 óra elteltével ismételt paracentesis a hatékonyság megítélésére**

# MÁJCIRRHOSISHOZ TÁRSULÓ VESEMŰKÖDÉS-ZAVAR

---

# Veseműködés-zavar formái (KDIGO)\*



Kategória	Funkcionális kritérium	Struktúra károsodás időtartama
<b>AKI</b>	sCr növekedés $\geq 50\%$ 7 napon belül, <b>VAGY</b> sCr növekedés $\geq 26.5 \mu\text{mol/l}$ 2 napon belül	Nincs kritérium
<b>AKD</b>	GFR $< 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ , <b>VAGY</b> GFR csökkenés $\geq 35\%$ , <b>VAGY</b> sCr növekedés $\geq 50 \%$	$< 3$ hónapig
<b>CKD</b>	GFR $< 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$	$\geq 3$ hónapig

\*Kidney Disease: Improving Global Outcomes osztályozás

# Veseműködés-zavar formái (ICA)\*



Kategória	Funkcionális kritérium	Struktúra károsodás időtartama
<b>AKI</b>	sCr növekedés $\geq 50\%$ <b>3 hónapon belül,</b> <b>VAGY</b> sCr növekedés $\geq 26.5 \mu\text{mol/l}$ 2 napon belül	Nincs kritérium
<b>AKD</b>	GFR $< 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ , <b>VAGY</b> GFR csökkenés $\geq 35\%$ , <b>VAGY</b> sCr növekedés $\geq 50\%$	$< 3$ hónapig
<b>CKD</b>	GFR $< 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$	$\geq 3$ hónapig

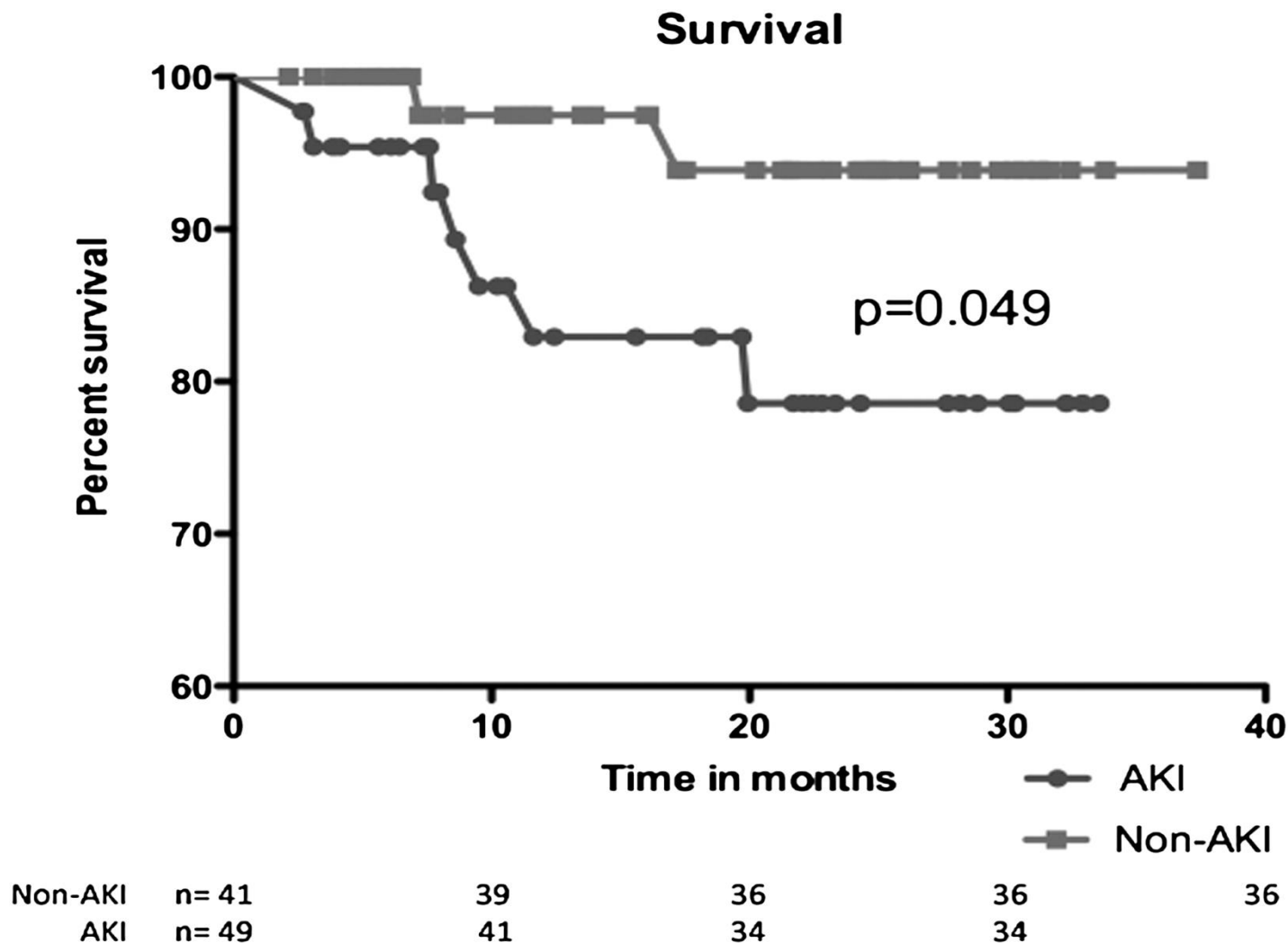
\*International Club of Ascites osztályozás



- Az AKI bármely formája előfordulhat cirrhosisban:
  - pre-renális (benne HRS)
  - renális (különösen ATN)
  - post-renális
- Cirrhosisban a sCR alapú eGFR túlbecsüli a ténylegest!

Subject	Definíció		
Stádiumok	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Stage 1:</b> sCr növekedés <math>\geq 26.5 \mu\text{mol/L}</math> vagy <math>\geq 1.5 - 2x</math> a szokásosnak                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stage 1A (sCr <math>&lt; 137.5 \mu\text{mol/L}</math>)*</li> <li>• Stage 1B (sCr <math>\geq 137.5 \mu\text{mol/L}</math>)*</li> </ul> </li> <li>• <b>Stage 2:</b> sCr növekedés <math>&gt; 2 - 3x</math></li> <li>• <b>Stage 3:</b> sCr növekedés <math>&gt; 3x</math> vagy sCr növekedés <math>\geq 26.5 \mu\text{mol/L}</math>, <math>\geq 353.6 \mu\text{mol/L}</math>-re, vagy dialízis szükséges</li> </ul>		
Progresszió/ regresszió	<b>Progresszió:</b> magasabb AKI stádium, vagy dialízis szükséges		<b>Regresszió</b> AKI stádium csökkenése
Kezelésre adott válasz	<b>Nincs</b> regresszió	<b>Részleges</b> regresszió AKI stádium csökkenése, a sCr $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$ -es csökkenésével	<b>Teljes</b> regresszió sCr csökkenése $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$ -rel, a szokásosra

# AKI hatása a túlélésre dekompenzált cirrhosisban





*Ascitessel járó előrehaladott májbetegségben kialakuló, potenciálisan reverzibilis, funkcionális veseműködés károsodás, elsődleges vesebetegség nélkül.*

- HRS új klasszifikációja:
  - AKI-HRS: megfelel HRS és AKI kritériumoknak is (= type 1 HRS)
  - Non-AKI-HRS = NAKI-HRS: HRS, AKI kritériumok nélkül (= type 2 HRS)
- AKI-HRS kritériumok
  - Cirrhosis + ascites + AKI kritériumok
  - Nincs shock (septicus, cardiális, hypovolaemiás, stb.)
  - Toxicus ok kizárható (gyógyszerek, mérgek, kontrasztanyag, stb.)
  - Nincs strukturális vesekárosodás:
    - Nincs proteinuria (<500 mg/day), nincs haematuria (<50 vvt/nagyfelbontású látótér), UH: normális vesestruktúra
  - Nincs akut tubuláris nekrozis (ATN)
    - Vizelet neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) vizsgálat
  - Diuretikum megvonás + napi 1 g/ttkg albumin ellenére nincs javulás



## Késlekedés nélkül kivizsgálás és kezelés szükséges!

Kiinduló AKI stádium 1A



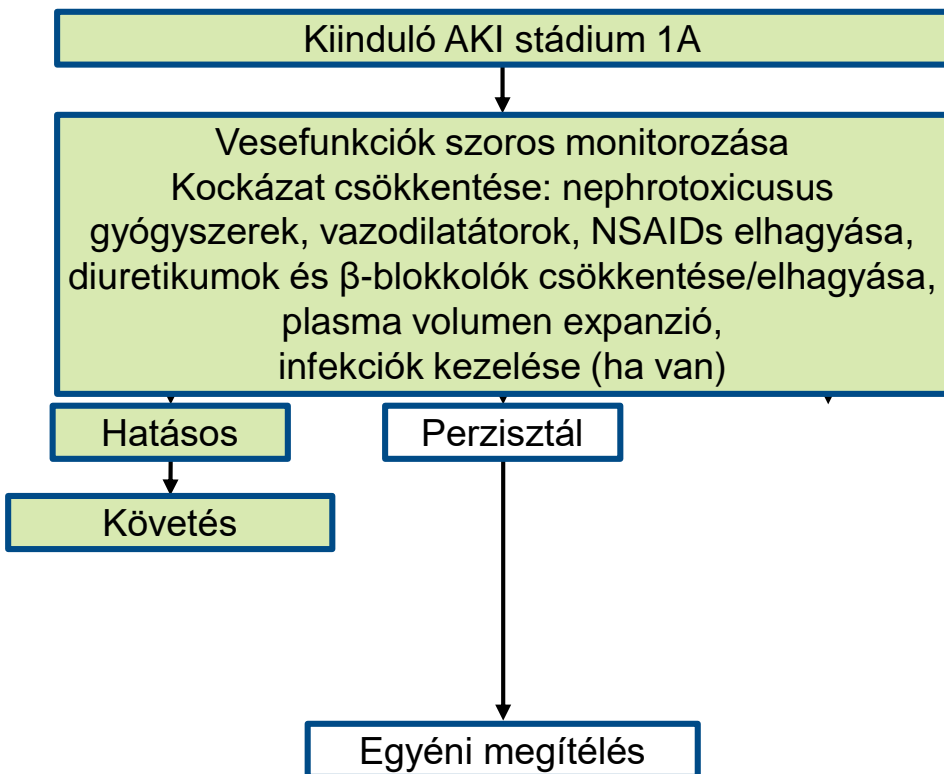
Subject	Definíció		
Stádiumok	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Stage 1:</b> sCr növekedés <math>\geq 26.5 \mu\text{mol/L}</math> vagy <math>\geq 1.5 - 2x</math> a szokásosnak<ul style="list-style-type: none"><li>• Stage 1A (sCr <math>&lt; 137.5 \mu\text{mol/L}</math>)*</li><li>• Stage 1B (sCr <math>\geq 137.5 \mu\text{mol/L}</math>)*</li></ul></li><li>• <b>Stage 2:</b> sCr növekedés <math>&gt; 2 - 3x</math></li><li>• <b>Stage 3:</b> sCr növekedés <math>&gt; 3x</math> vagy sCr növekedés <math>\geq 26.5 \mu\text{mol/L}</math>, <math>\geq 353.6 \mu\text{mol/L}</math>-re, vagy dialízis szükséges</li></ul>		
Progresszió/ regresszió	<b>Progresszió:</b> magasabb AKI stádium, vagy dialízis szükséges		<b>Regresszió</b> AKI stádium csökkenése
Kezelésre adott válasz	<b>Nincs</b> regresszió	<b>Részleges</b> regresszió AKI stádium csökkenése, a sCr $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$ -es csökkenésével	<b>Teljes</b> regresszió sCr csökkenése $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$ -rel, a szokásosra



# AKI, AKI-HRS ellátása cirrhosisban



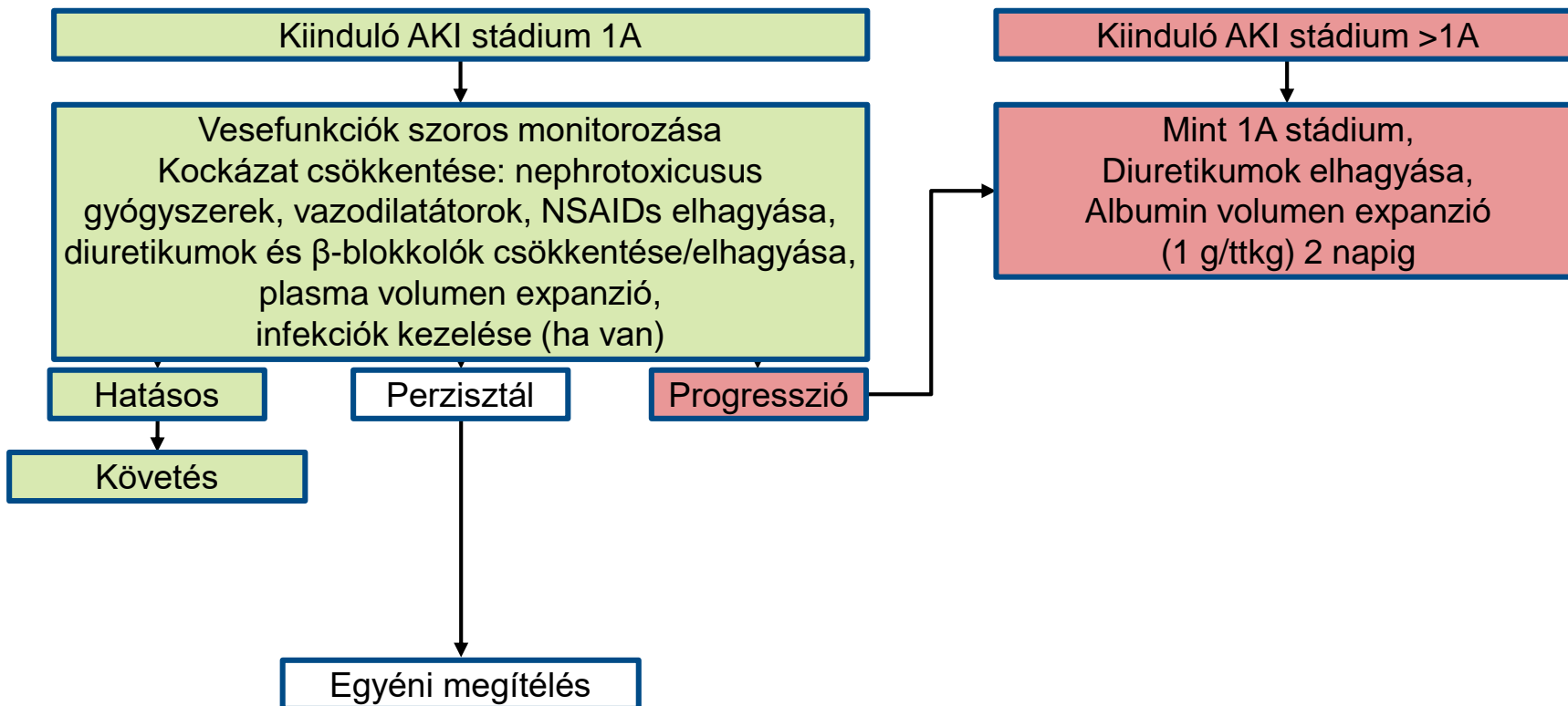
**Késlekedés nélkül kivizsgálás és kezelés szükséges!**



# AKI, AKI-HRS ellátása cirrhosisban



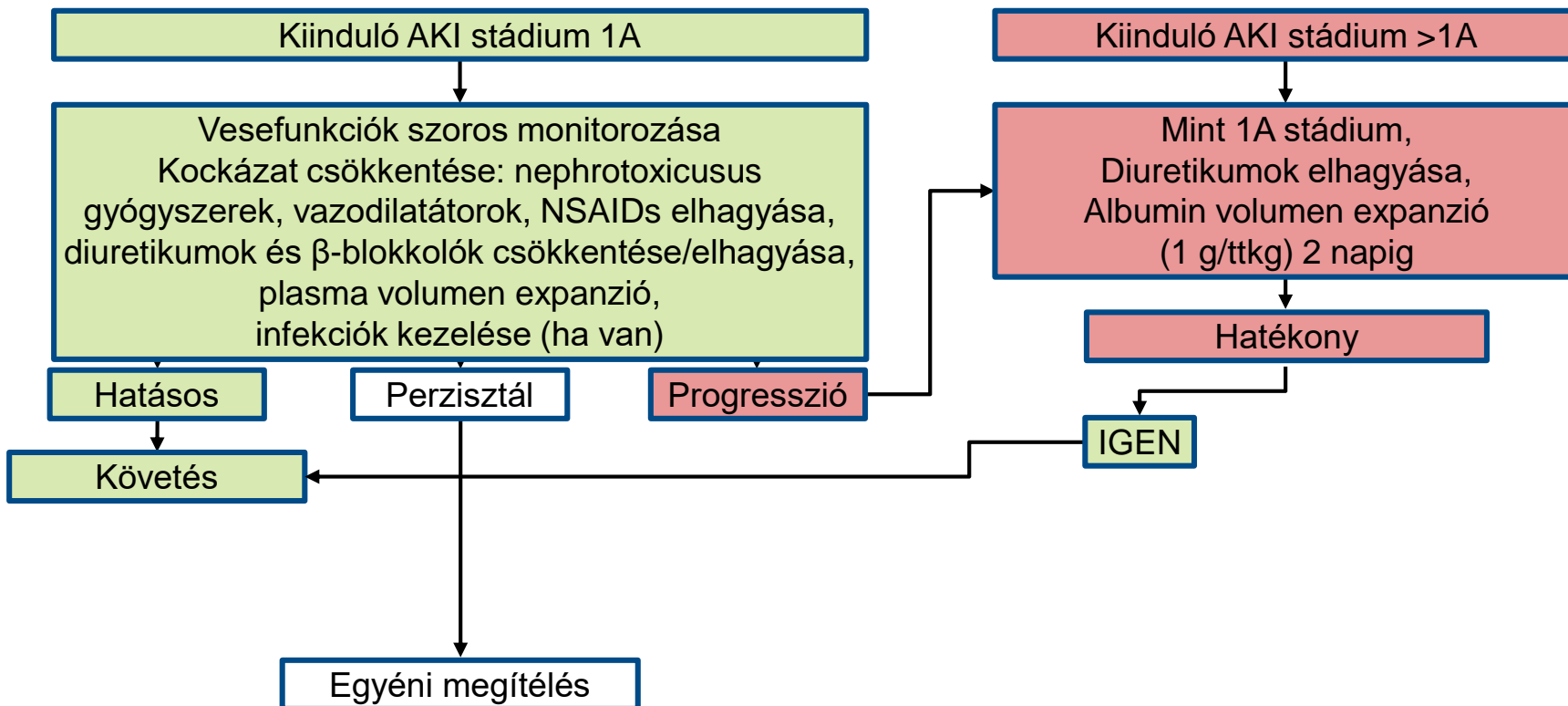
## Késlekedés nélkül kivizsgálás és kezelés szükséges!



# AKI, AKI-HRS ellátása cirrhosisban



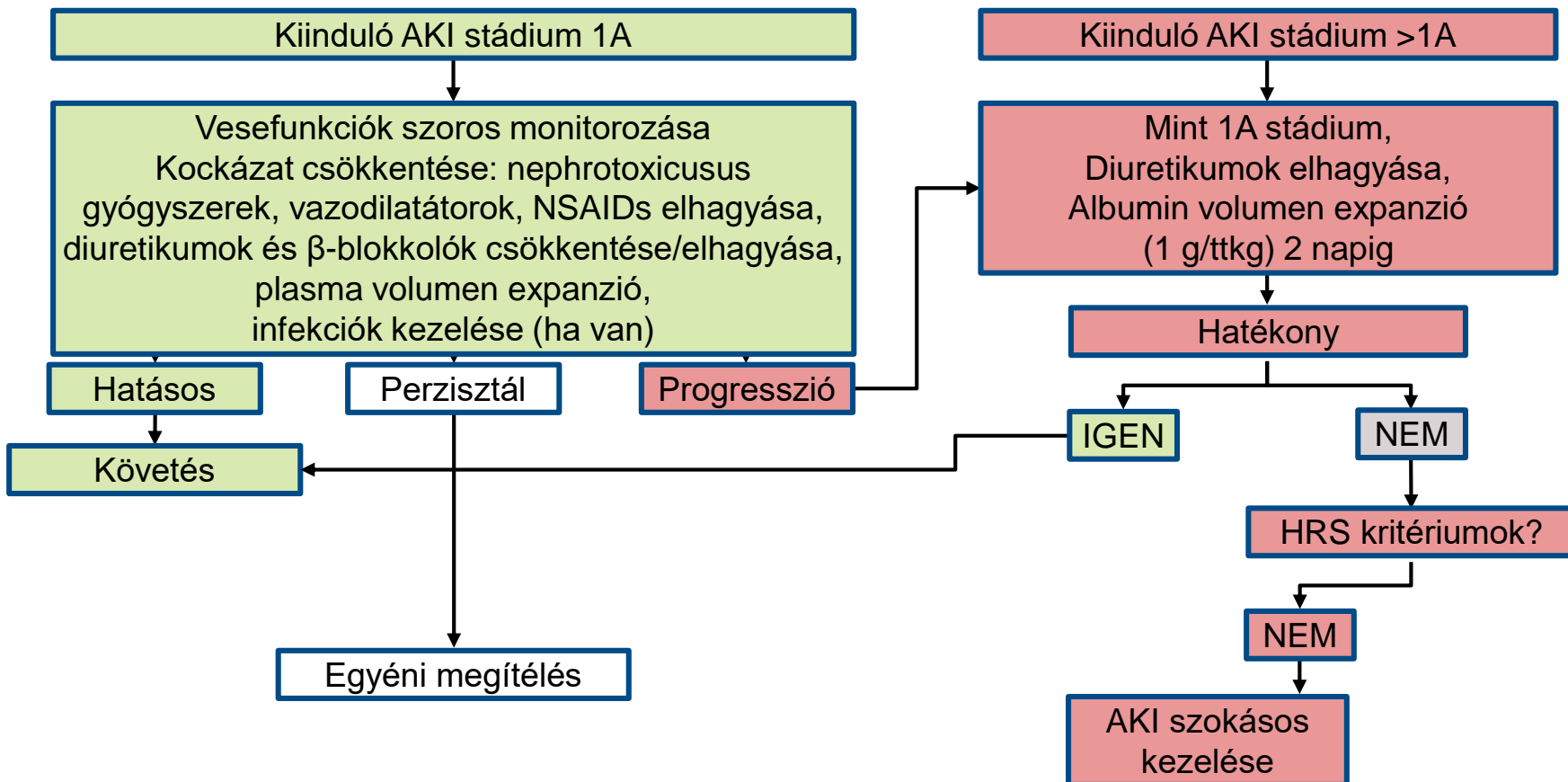
## Késlekedés nélkül kivizsgálás és kezelés szükséges!



# AKI, AKI-HRS ellátása cirrhosisban



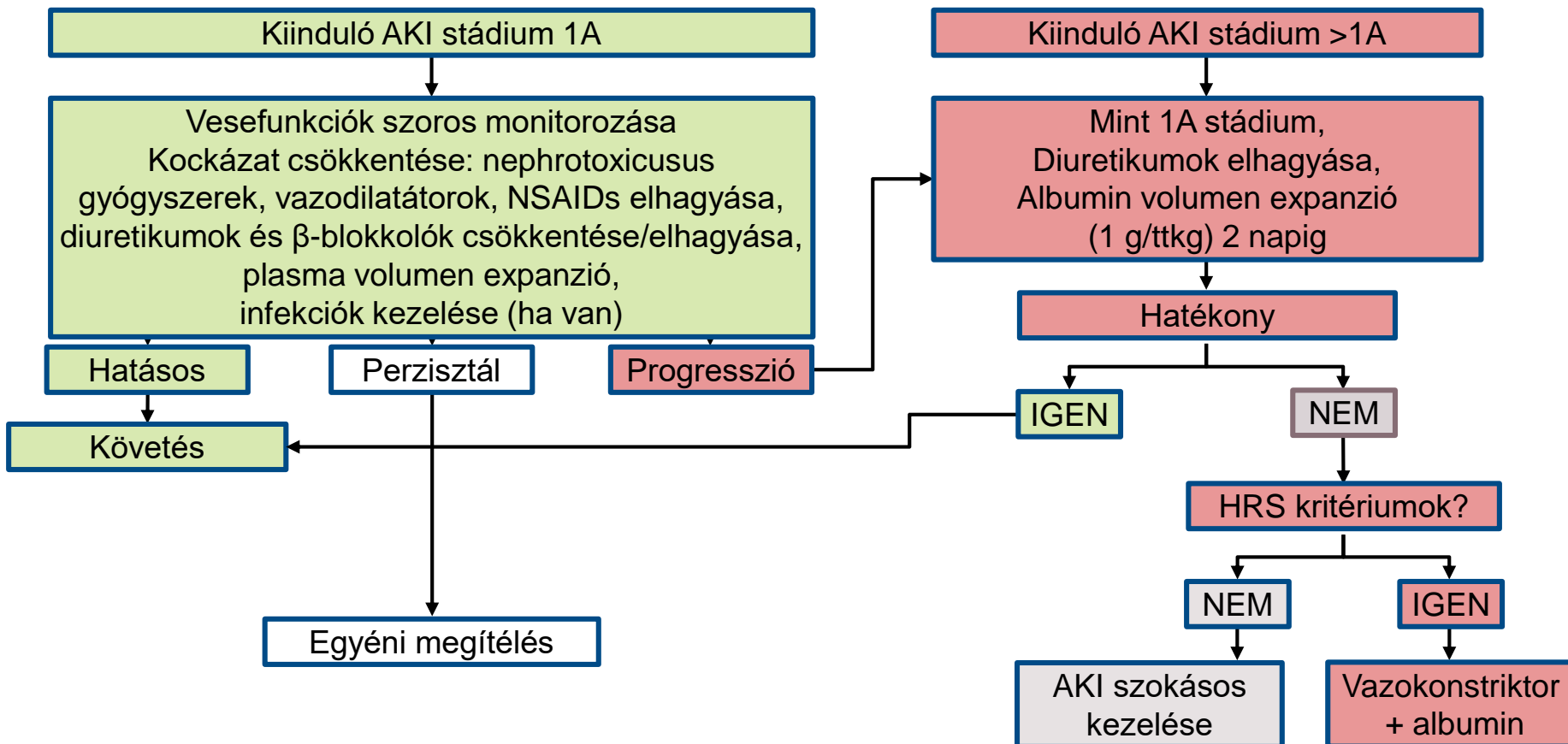
## Késlekedés nélkül kivizsgálás és kezelés szükséges!



# AKI, AKI-HRS ellátása cirrhosisban



## Késlekedés nélkül kivizsgálás és kezelés szükséges!





- EASL ajánlás:
  - Cél: a „kiinduló” sCr elérése; legalább 25% sCr csökkenés 48 óra alatt
  - Terlipressin
    - 2 mg/nap folyamatos infúzióban, vagy 1 mg iv bólusok 4-6 óránként
    - Amennyiben 48 órán belül nincs kellő hatás, fokozatosan 12 mg/nap-ig emelhető
  - Albumin
    - Napi 1 g/ttkg (20–40 g/nap)
  - Noradrenalin is hatásosnak bizonyult terlipressin helyett (centrális vénán)
    - 0.5–3 mg/óra
  - Midodrin + octreotid:
    - ha a terlipressin vagy noradrenalin nem áll rendelkezésre
  - Dialízis szükségessége egyénileg mérlegelendő
  - TIPS általában ellenjavallt
  - Végő megoldás a májátültetés



## Nem javasolt:

- NSAID, angiotenzin-konvertáz enzim gátló, angiotenzin II antagonistá,  $\alpha$ 1-adrenerg receptor blokkoló

## Kerülendő:

- Aminoglycosidok (más antibiotikumokra nem reagáló súlyos bakteriális infekcióban adható)

## IV. kontrasztanyagok

- Jó vesefunkciók esetén adásuk nem jelent magas kockázatot
- Veseelégtelenség: kevés adat, óvatosság javasolt

# NYELŐCSŐ VARICOSITÁS

---



# Varixvérzés megelőzése



Ajánlás	Evidencia szintje	Ajánlás erőssége
<b>Kompenzált cirrhosis:</b> varicositas felmérésére OGD szükséges, ha LS > 20 kPa <u>vagy</u> TCT < 150 G/I		
<b>Dekompenzált cirrhosis*:</b> varicositas felmérésére <b>OGD indokolt</b> (amennyiben nem történt korábban)	II-2	1
Amennyiben nincs varicositas, és az etiológiai faktor nem szüntethető meg és/vagy megmarad a dekompenzáció, OGD évente ismétlendő.	III	2

Ajánlás	Evidencia szintje	Ajánlás erőssége
<b>Nagy kockázatú varixok#:</b> primér prophylaxis szükséges	I	1
<b>Kis varixok</b> és „ <b>vörös foltok</b> ” vagy <b>Child–Pugh C: NSBB</b>	III	1
<b>Közepes varixok: NSBBs</b> vagy <b>EBL</b>	I	1

#Nagy rizikó: kis varixok és „vörös foltok” vagy Child-Pugh C stádium közepes vagy nagy varixok

# ACUTE-ON-CHRONIC MÁJELÉGTELENSÉG

---



- Akut hepaticus dekompenzáció krónikus májelégtelenség mellett
- Máj- és más szervek elégtelensége, szisztémás inflammáció
  - Vese, CNS, légzés, keringés, koaguláció
- Precipitáló tényezők:
  - Bakteriális infekciók (az esetek 30–57%-ában)
  - Alkoholfogyasztás/abúzus
  - GI vérzés
  - Keringésmegingás
  - HBV reaktiválódás (tenofovir vagy entecavir adandó!)
  - HAV vagy HEV infekció
  - AIH aktiváció (szteroid adandó!)
  - Wilson kór aktiváció
  - Gyógyszer



ACLF fokozat	Klinikai jellemzők
Nincs ACLF	Nincs szervelégtelenség, vagy csak egy, vesén kívüli szerv elégtelensége, creatinin <1.5 mg/dl, nincs HE
ACLF 1a	Csak veseelégtelenség
ACLF 1b	Csak egy, vesén kívüli szerv elégtelensége, creatinin 1.5–1.9 mg/dl és/vagy HE grade 1–2
ACLF II	Két szerv elégtelensége
ACLF III	Három vagy több szerv elégtelensége

- Terápia:
  - Precipitáló faktorok megszüntetése
    - HBV reaktiválódás: tenofovir vagy entecavir kezelés
    - AIH aktiváció: szteroid kezelés
  - Az egyes szervelégtelenségek kezelése
  - Kiemelt ellátó egységben kezelendő
  - Korai referálás potenciális transzplantációra



- Intenzív ellátás! (vitális funkciók biztosítása)
  - Respiráció
- Általános kezelés
  - Agyi oedema esetén: mannitol, steroid
  - Elektrolitok, sav-bázis egyensúly, savcsökkentő, B vitamin, thioctacid
  - Glucose + inzulin + kálium infúzióban (glucagon))
  - Lactulose 30 ml/h hasmenés kialakulásáig (szondán át vagy enema)
  - Fertőzés, szepszis megelőzése és kezelése
    - Szisztémás (Rocephin, Klion) + bélfertőtlenítés (neomycin, rifaximin)
  - Elágazó láncú aminosavak: L-ornithine - L aspartate (Rochmalat)
  - Haemostasis biztosítása:
    - Vérzéscsillapítás: endoscopia GI vérzés esetén, FFP
  - Extracorporalis máj támogatás, májtranszplantáció
- Detoxikálás speciális esetekben
  - Acetaminophen: N-acetylcystein
  - Amanita phalloides: penicillin G, thioctacid
  - Dializálható toxin/gyógyszer: haemodialysis

KÖSZÖNÖM A FIGYELMET!

---