

MÁJCIRRHOSIS ÉS SZÖVŐDMÉNYEI

Prof. Dr. Hunyady Béla

Pécsi Tudományegyetem
Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház

Ajánlott irodalom: J Hepatol 2018;69(2):406-460.

Májcirrhosis

A májstruktúra krónikus májbetegségek végstádiumában kialakuló irreverzibilis kötőszövetes átalakulása, regenerációs nodulusokkal, ami a májműködés romlásához, majd májelégtelenséghez, és ennek következményeihez vezet.

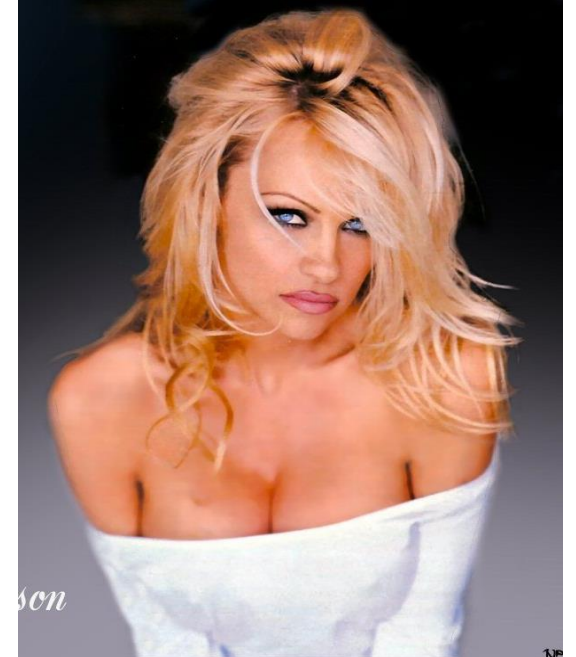
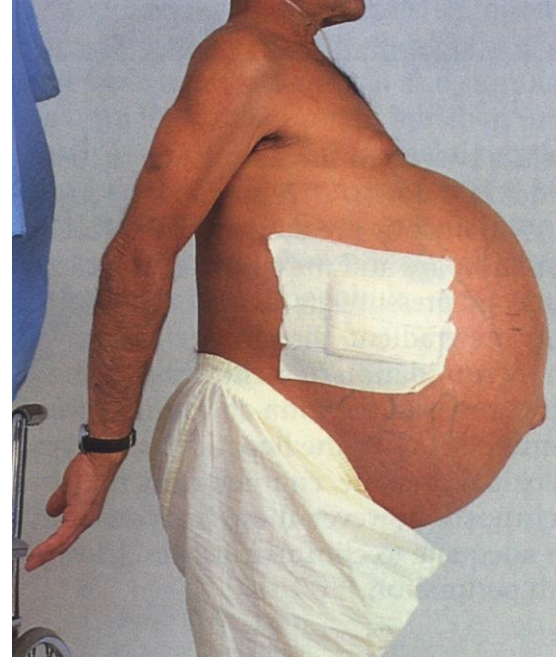
Évente 6-8.000 ember halálát okozza Magyarországon

Májcirrhosis osztályozása etiológia szerint

- Alkoholos (micronoduláris, Laennec cirrhosis)
- Metabolikus, enzimopathiák
 - Nem-alkoholos steatohepatitis (NASH)
 - Wilson kór, haemochromatosis, α 1 antitripszin hiány
- Post hepatitises (macronoduláris)
 - HBV, HCV
- Immun-eredetű
 - Autoimmun hepatitis
 - Primér biliaris cholangitis
 - Primér sclerotizáló cholangitis
- Szekunder biliáris
 - Tartós epeuti obstrukció, chr. pancreatitis
- Cardialis, vascularis
 - Krónikus szívelégtelenség
 - V. portae, v. hepatica obstrukció/occlusio
- Gyógyszer-okozta
- Cryptogen (ismeretlen eredetű, kb. 10%)

Májcirrhosis tünetei

- Aszimptomatikus – „véletlen” kerül felismerésre
- Szimptomatikus (előrehaladott, dekompenzált májcirrhosis)
 - Gyengeség, fáradékonyság, étvágytalanság, izomsorvadás
 - Sárgaság, ascites, oedema
 - Encephalopathia
 - Gasztrointesztinális vérzés



Májcirrhosis fizikális jelei

- Megtekintés
 - Fetor
 - Tudatzavar (number connection test, EEG), ataxia, flapping tremor
 - Icterus (se.bi > 40 $\mu\text{mol/l}$), subicterus (se.bi 20 - 40 $\mu\text{mol/l}$)
 - Ascites, oedema, scrotális oedema, umbilikális hernia
 - Tág hasfali vénák (caput medusae)
 - Anaemia
 - Csillag naevus
 - Palmar/plantar erythema
 - Dupuytren kontraktúra
 - Gynecomastia, testis atrophia, szőrzet elvesztése
- Kopogtatás
 - Máj nagysága, ascites, hydrothorax
- Tapintás
 - Máj, lép (nagyság, felület, szél, konzisztencia, érzékenység)

Diagnosztika

- Anamnézis, fizikális vizsgálat, alap laborok, kompenzálttság vizsgálata
 - GCS, RR, P, T, RDV; cirrhosis fizikális jelei
 - Vértkép, vércukor, máj enzimek, vesefunkciók, ionok
 - Kompenzálttság (Child-Pugh): bilirubin, INR, albumin, ascites, encephalopathia + cholinesterase
 - Dekompenzálttság formájának megítélése (akut májelégtelenség, végstádiumú cirrhosis, vagy ACLF)
- Májstruktúra vizsgálata
 - Szövettan (ritkán kerül rá sor)
 - Nem-invazív: biokémiai fibrosis score, elasztográfia
- Májbetegség eredetének, f szekvenciális vizsgálata, differenciál diagnózis
 - Anamnézis (alkohol, vegyszer, gyógyszer, családi környezet)
 - Vírus markerek (A, B, C, E hepatitis)
 - Immunológia (ANA, a-ds-DNA, AMA, ANCA, ASMA, immun elfo)
 - Anyagcsere: vas, transferrin, réz, ceruloplasmin, α 1-antitripszin
 - Epeúti paraméterek (ALP, GGT; UH, CT, MR, MR-cholangiográfia)
 - Cardio/vascularis-, egyéb okok keresése
- Hepatocellularis carcinoma vizsgálata
 - UH; gyanú esetén CT, MR, CE-UH, alpha-fetoprotein

Cirrhosis nem-invazív vizsgálata: tranzien্স elasztográfia (+ CAP)

FibroScan® 502 Touch

An innovative design which improves productivity. To date 1 000 FibroScan® devices have been installed worldwide. FibroScan® is used to diagnose 1.5 million men, women and children every year.



FibroScan® 502
touch
POWERED BY VCTE



head502t.jpg



INNOVATION
in liver disease management

WEEK 2012 - BANGKOK - THAI...

AASLD 09-13/11/2012
THE LIVER MEETING® 2012 -
BOSTON - USA ...

News

f echosens News feed

01/21/2013
Interview of Pr. Barreiro

12/08/2012
The 6th Fibroscan Dinner
Symposium Liver up date -

11/28/2012
29th Turkish National
Congress of Gastroentero

e echosens TV

Elasztográfián alapuló fibrosis diagnosztika

Fibroscan:	Vibráció-kontrollált tranziens elasztográfia
ARFI :	Akusztikus lökéshullámon alapuló képalkotás
SSWE:	Supersonic shear wave elasztográfia
ASWE:	Aixplorer shear wave elasztográfia
MRE:	Mágneses rezonancia elasztográfia

Biokémia/biológiai fibrosis diagnosztika

APRI score: GOT, thrombocyta alapján

FIB-4: életkor, thrombocyta, GOT, GPT alapján

Fibrotest: életkor, nem, a-2 makroglobulin, haptoglobin,
GGT, apolipoprotein A1, bilirubin

Fibrometer: életkor, prothrombin, a-2 makroglobulin,
hialuronsav

Hepascore: életkor, nem, bilirubin, GGT, hialuronsav, a-2
makroglobulin

ELF: hialuronsav, prokollagén-III-peptid,
metalloproteáz I szöveti inhibitor

$$\text{APRI} = \frac{\text{AST Level (IU/L)}}{\text{AST (Upper Limit of Normal) (IU/L)}} \times \frac{\text{Platelet Count (10}^9\text{/L)}}{\text{Platelet Count (10}^9\text{/L)}} \times 100 =$$

Klinikai osztályozás: Child-Pugh, MELD

Pont	Bilirubin μmol/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

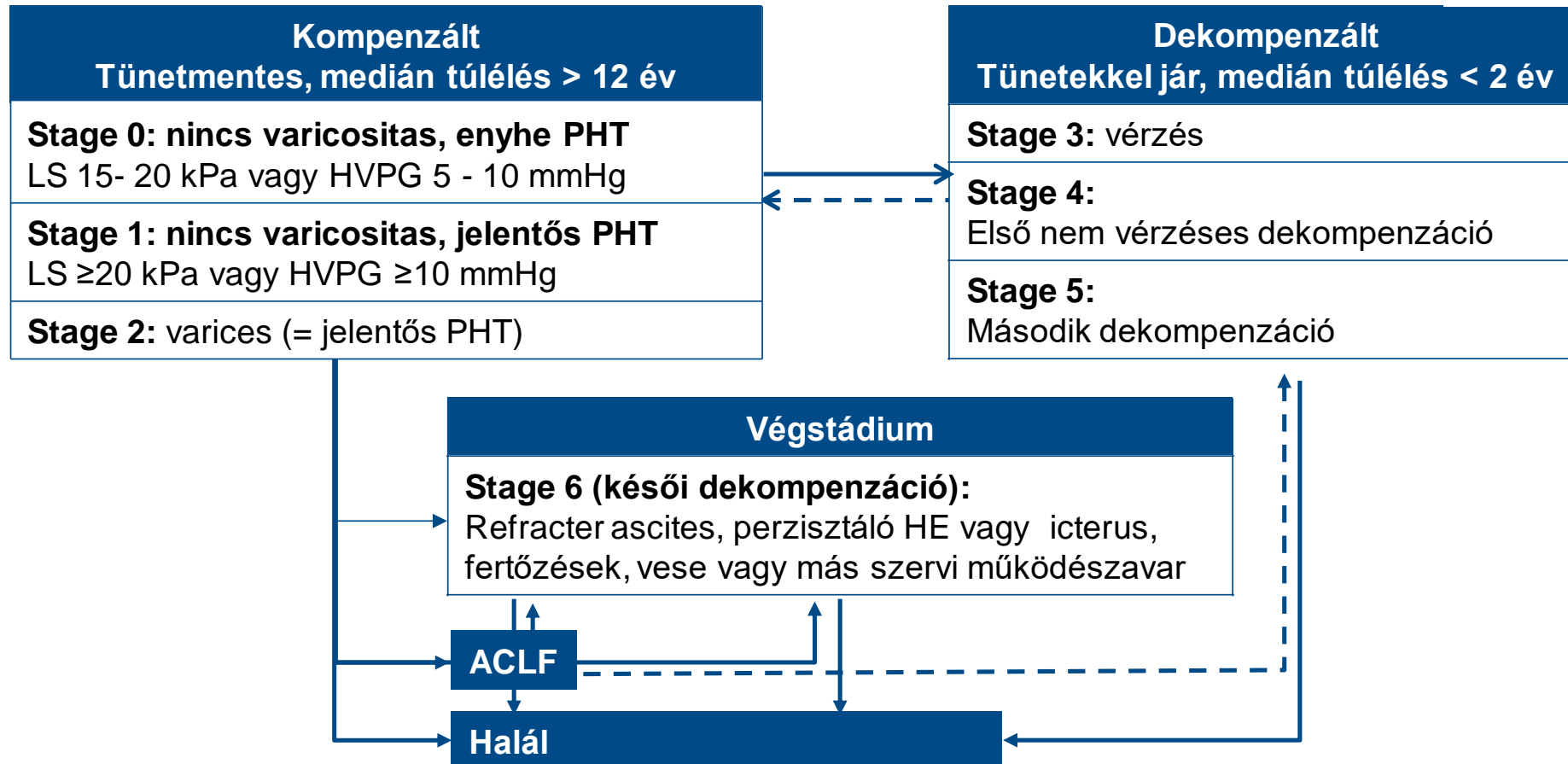
Child-Pugh A: össz pont 5 – 6 (kompenzált)

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

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

Model for Endstage Liver Disease (MELD) score: bilirubin, PTR, creatinin, ± Na alapján

Májműködés kompenzáltságának stádiumai (EASL)



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

D'Amico G, et al. J Hepatol 2018;68:563–76;
EASL CPG dekompenzált cirrhosis. J Hepatol. 2018.

Májcirrhosis általános kezelési stratégiája

- Fibrózis-gátló gyógyszer nem áll rendelkezésre
- Fontos a 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

Kezelési lehetőség

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

Sorafenib, TACE, RFA

Táplálkozás szempontjai májcirrrosisban

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 májbetegéknél

Hiponatraemia lassú pótlása

Magas mangán tartalmú élelmiszerek (pl. olajos magvak) kerülése

Vörös húsok kerülése

MÁJCIRRHOSIS SZÖVŐDMÉNYEI (DEKOMPENZÁCIÓ)

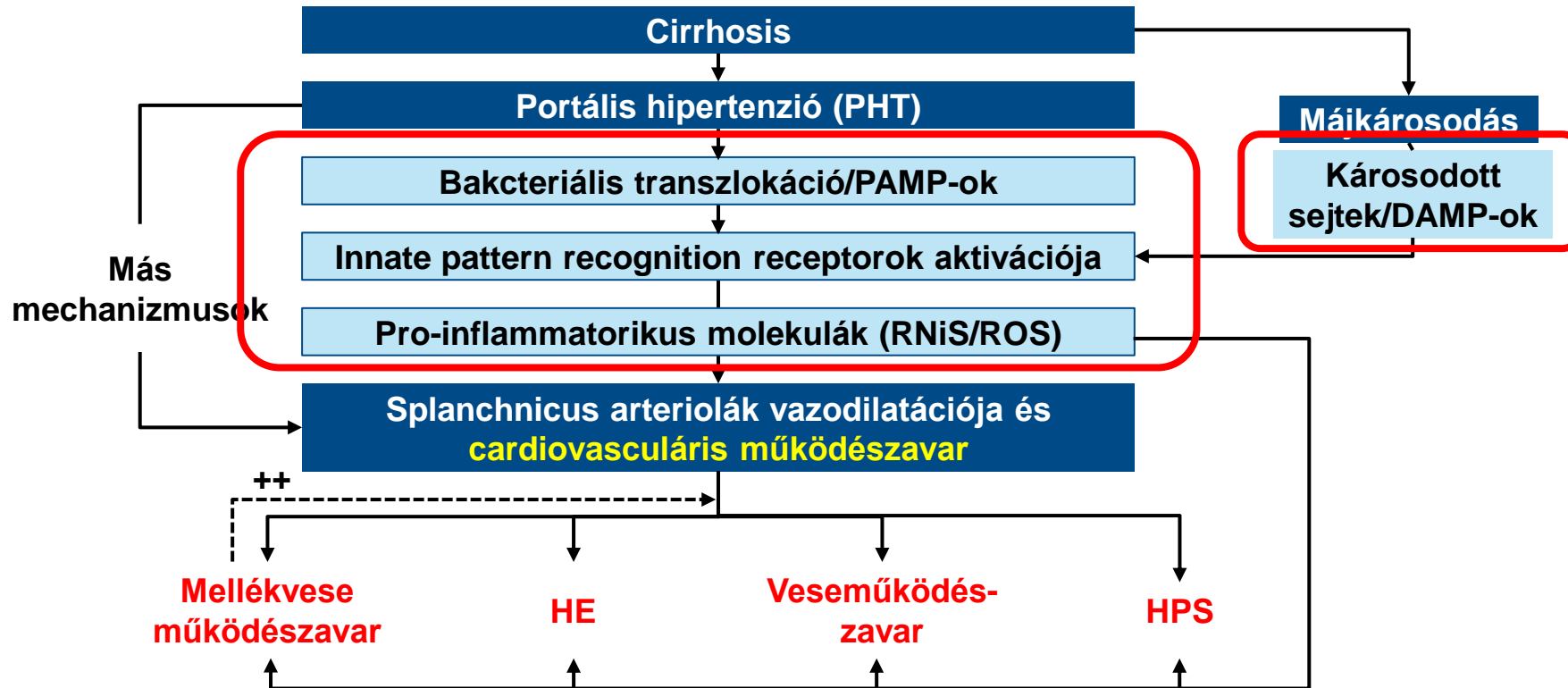
Májcirrhosis komplikációi, szövődményei (dekompenzáció formái)

- 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 (ACLF)
- Májelégtelenség, májkóma

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

Szisztémás gyulladás a dekompenzáció progressziójában

- Szisztémás betegség, több-szervi működészavar



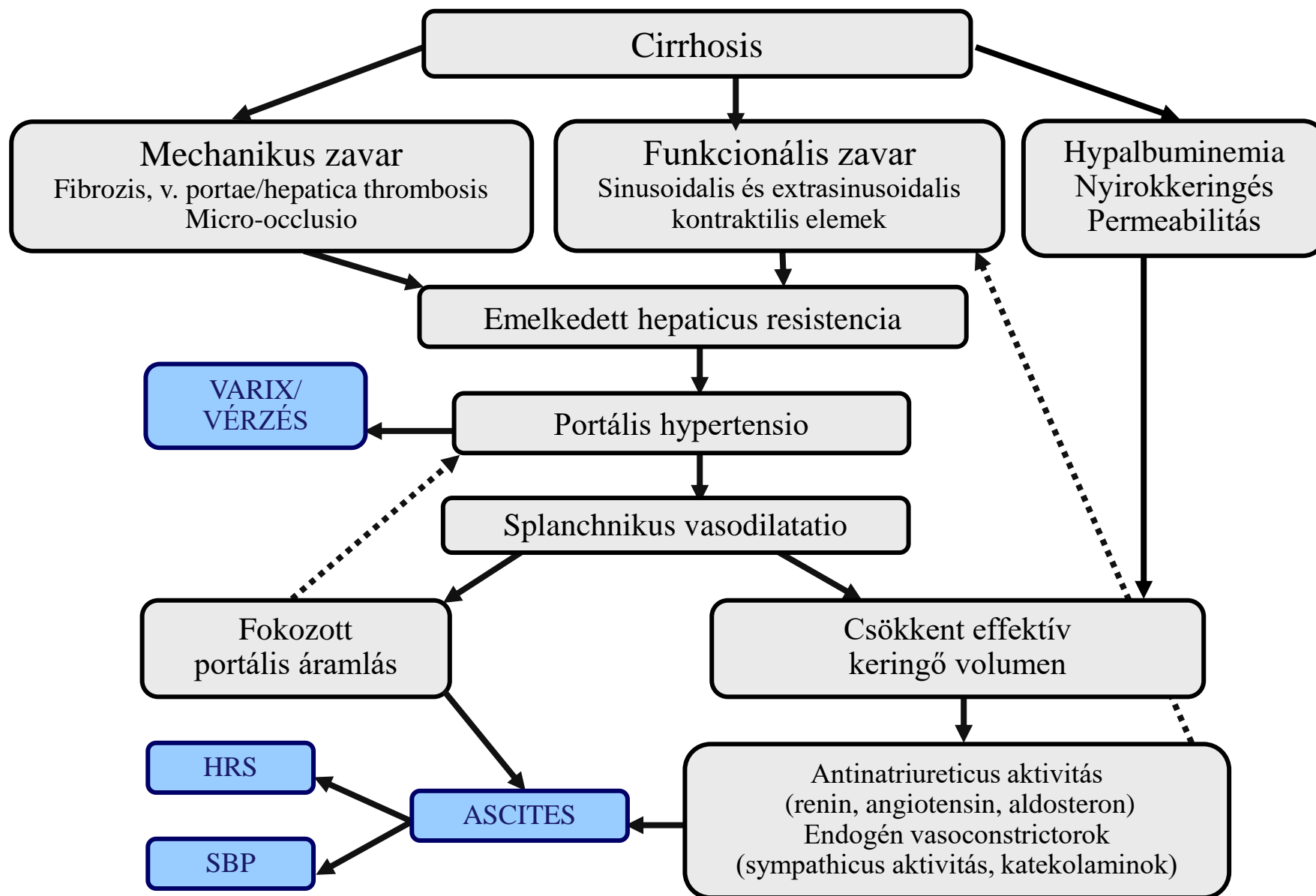
DAMP, damage-associated molecular pattern
PAMP, pathogen-associated molecular pattern
RNi/ROS, reactive nitrogen/oxygen gyökök

PORTÁLIS HIPERTENZIÓ

Portális hipertenzió (PHT)

- Vena portae nyomása >10 Hgmm
 - Presinusoidális, sinusoidális, postsinusoidális
- Okok
 - Cirrhosis
 - Vena portae/hepatica thrombosis
 - Kisér elzáródás (venoocclusive betegség)
- Következmény
 - Ascites, oedema, varixok (varixvérzés), splenomegália, alacsony TCT
- Diagnózis
 - UH, CT (indirekt: kollaterálisok)
 - Doppler UH (indirekt: áramlási irány és sebesség mérése)
 - Angio-CT
 - Endoscopia (indirekt: varixok; cirrhosis diagnózisakor kötelező)
 - Direkt nyomásmérés (invazív, napi gyakorlatban nem használjuk)

Portális hipertenzió patomechanizmusa és következményei



ASCITES

Ascites

- Ascites: szabad hasi folyadék
 - Nem komplikált: nem infektálódott, nem refrakter, nincs veseműködés-zavar
 - Grade 1: képalkotó vizsgálattal mutatható ki
 - Grade 2-3: fizikális vizsgálattal mutatható ki
 - Komplikált: infektálódott (SBP), refrakter, veseműködés-zavar
- Okok:
 - Cirrhosis (75%), malignitás (10%), szívelégtelenség (3%), pancreatitis (1%)
- Diagnosztikus paracentesis indikációi:
 - Új keletű grade 2 vagy 3 ascites
 - Az ascites rosszabbodik, vagy más komplikáció jelentkezik
- Ascites vizsgálata:
 - Neutrophil szám ($>0,25$ G/L SBP-t jelez), bakteriológia, citológia
 - Ascites total protein
 - Total protein <15 g/L SBP kockázatot jelent
 - Szérum-ascites albumin grádiens (SAAG)
 - $SAAG \geq 11$ g/L 97% megbízhatósággal az ascites PHT eredete mellett szól
 - LDH, amylase, bilirubin, Hb, stb.

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
 - Cél: napi 0.5 kg testsúlycsökkenés
 - Napi 1 kg, ha oedema is van
 - Első vonal: mineralocorticoid-antagonista
 - Spironolacton; kezdő dózis: 100 mg/nap
 - » Ha nincs eredmény, 72 óránként +100 mg emelés, max. 400 mg/nap dózisig
 - Nem kellő hatékonyság/spironolacton mellékhatás: kacs diuretikum
 - Furosemid; kezdő dózis: 40 mg/nap
 - » Ha nem eredményes, 40 mg/nap dózisémelés max. 160 mg/nap dózisig
 - Etakrinsav: ajánlásokban nem szerepel, de mérlegelhető
 - Torasemid: Magyarországon nem elérhető
 - GI vérzés, veseelégtelenség, HE, Na⁺, K⁺ a diuretikum kezdés előtt korigándó
 - Tartós HE esetén diuretikum nem ajánlott
 - Vesefunkció, elektrolitok, HE gyakori ellenőrzése szükséges; rosszabbodás esetén diuretikum csökkentése/kihagyása
 - Az ascites rendezése után csökkentés, a minimálisan szükséges diuretikum dózis adandó
 - Izomgörcsök esetén albumin vagy baclofen adható

Grade 3 nem komplikált ascites kezelése

- Grade 3
 - Paracentesis
 - Az ascites teljes lebocsátása javasolt egyszerre (grade 1 evidencia és A szintű ajánlás)
 - Egyidejű plazmaexpánzió 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

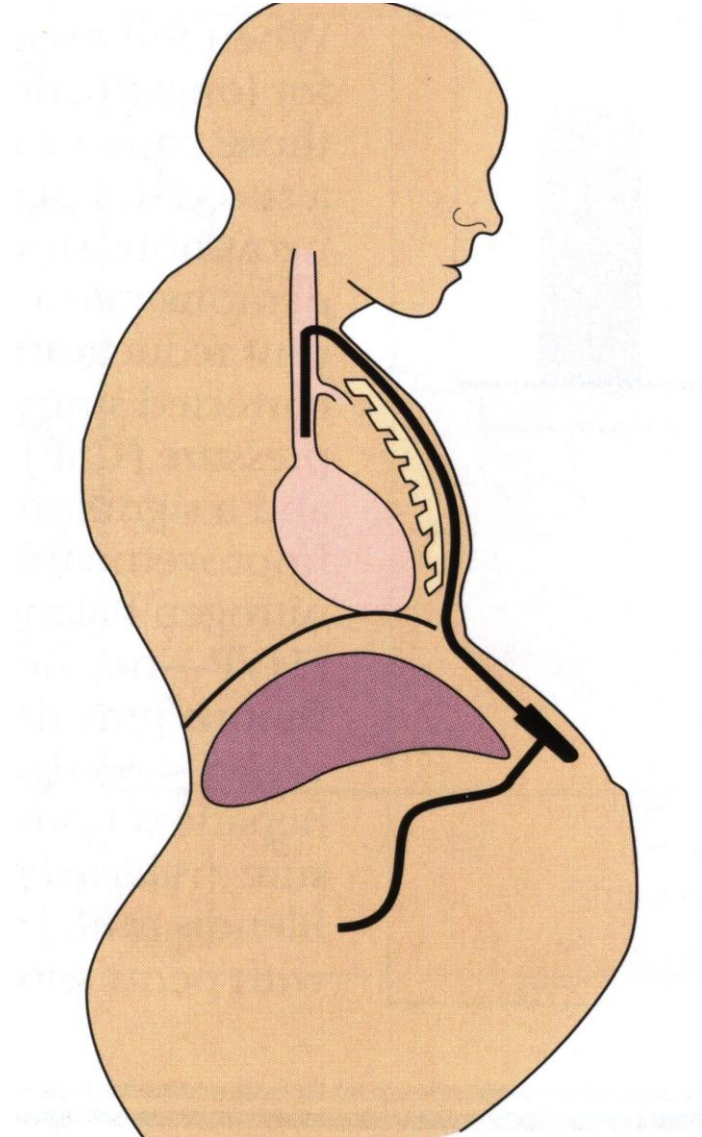
Refrakter ascites

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

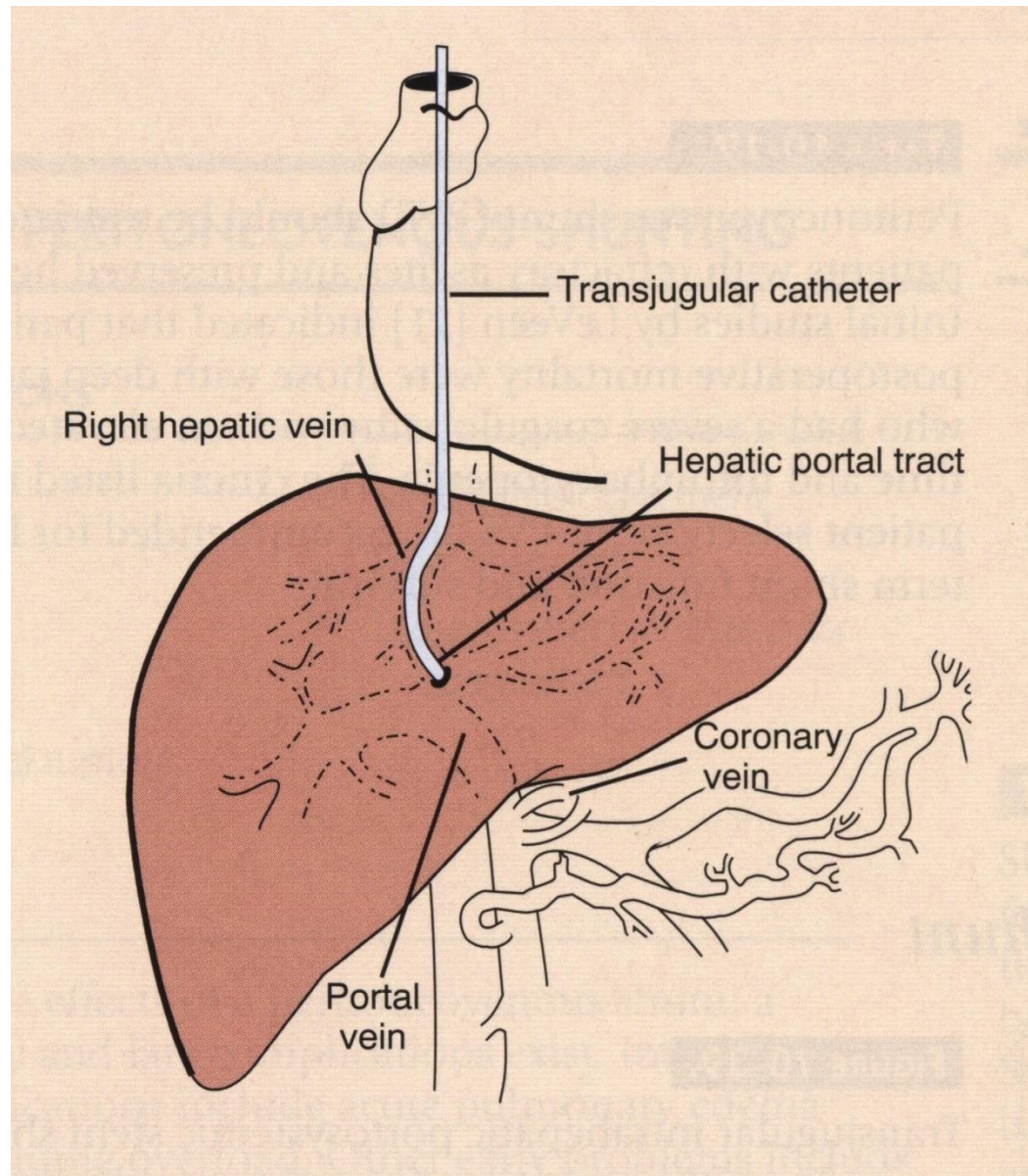
Diagnosztikus kritériumok	
Kezelés időtartama	Legalább 1 hetes intenzív diuretikus terápia* és só-megszorítás
Hatás hiánya	TS csökkenés <0.8 kg 4 nap alatt, és a Na^+ ürítés < Na^+ bevitel
Korai ascites rekurrencia	Grade 2 vagy 3 ascites visszatérése 4 héten belül
Diuretikum okozta komplikáció	<ul style="list-style-type: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

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

Peritoneo-venosus shunt



TIPS (májtültetés előtt)



Spontán bakteriális peritonitis (SBP)

- Definíció: ascites bakteriális infektálódása sebészi 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
 - Dysbiosis
 - Bakteriális diszlokáció
 - Cirrhosis miatti immunológiai működészavar
 - Genetikai faktorok

Spontán bakteriális peritonitis (SBP)

- 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**
- Kórokozók (pozitív leoltás nem feltétele az SBP diagnózisak)

GRAM-NEGATIVE BACILLI (70%)	ANAEROBES (5%)	GRAM-POSITIVE ORGANISMS (25%)
<i>E. coli</i>	<i>Bacteroides</i>	<i>Streptococcus viridans</i>
<i>Klebsiella</i>	<i>Clostridia</i>	Group D <i>Streptococcus</i>
<i>C. freundii</i>	<i>Lactobacillus</i>	<i>S. pneumoniae</i>
<i>Proteus</i>		<i>S. aureus</i>
<i>Enterobacter</i>		

SBP kezelése

- Terápia:
 - Albumin (1.5 g/ttkg majd a 3. naptól 1 g/ttkg)
 - Empirikus antibiotikum (3. generációs cefalosporin, kinolonok)
 - Magas antibiotikum rezisztencia vagy kórházi környezetben kialakult SBP: piperacillin/tazobactam vagy carbapenem
 - Pozitív leoltás esetén rezisztencia-vizsgálat szerint módosítandó
 - **Hatékonyság ellenőrzése: 48 óra elteltével ismételt paracentesis**
 - Kritérium: ascites ANC csökkenése/normalizálódása
- Megelőzés/prophylacticus antibiotikum:
 - Korábbi SBP után
 - Alacsony ascites fehérje koncentráció (<10 g/L)
 - Gasztrointesztinális vérzés
 - Norfloxacin, ciprofloxacin, sulfamethoxazol-trimethoprim

PULMONÁLIS MANIFESZTÁCIÓK ELŐREHALADOTT MÁJBETEGSÉGBEN

Pulmonalis manifesztációk cirrhosisban

- Hepaticus hydrothorax
 - Előfordulhat jelentős ascites nélkül is
 - Kezelés: az ascites kezelése + mellkas drainage
- Hepatopulmonalis syndroma (10-15%)
 - Kóros intrapulmonalis vasodilatatio előrehaladott májbetegeknél
 - Oka: fokozott NO termelés a tüdőben
 - Kezelés: vasoconstrictorok, korai transzplantáció
 - Új lehetőség: NO szintézis gátló (NG-nitro-L-arginine methyl észter)
- Portopulmonalis hypertensio (<1%)
 - Emelkedett pulmonalis arterias nyomás, megnövekedett pulmonalis vascularis rezisztencia és normál pulmonalis capillaris wedge nyomás portális hypertensio mellett (primer pulmonalis hypertensiohoz hasonló)
 - Kezelés: oxygen, Ca-csatorna blokkolók, anticoagulatio
 - Új lehetőségek: prostacyclinek, endothelin receptor antagonisták (bosentan)
 - Előrehaladott esetben májtranszplantáció nem végezhető

VESEMŰKÖDÉS-ZAVAR
ELŐREHALADOTT MÁJBETEGSÉGBEN

Veseműködés-zavar cirrhosisban

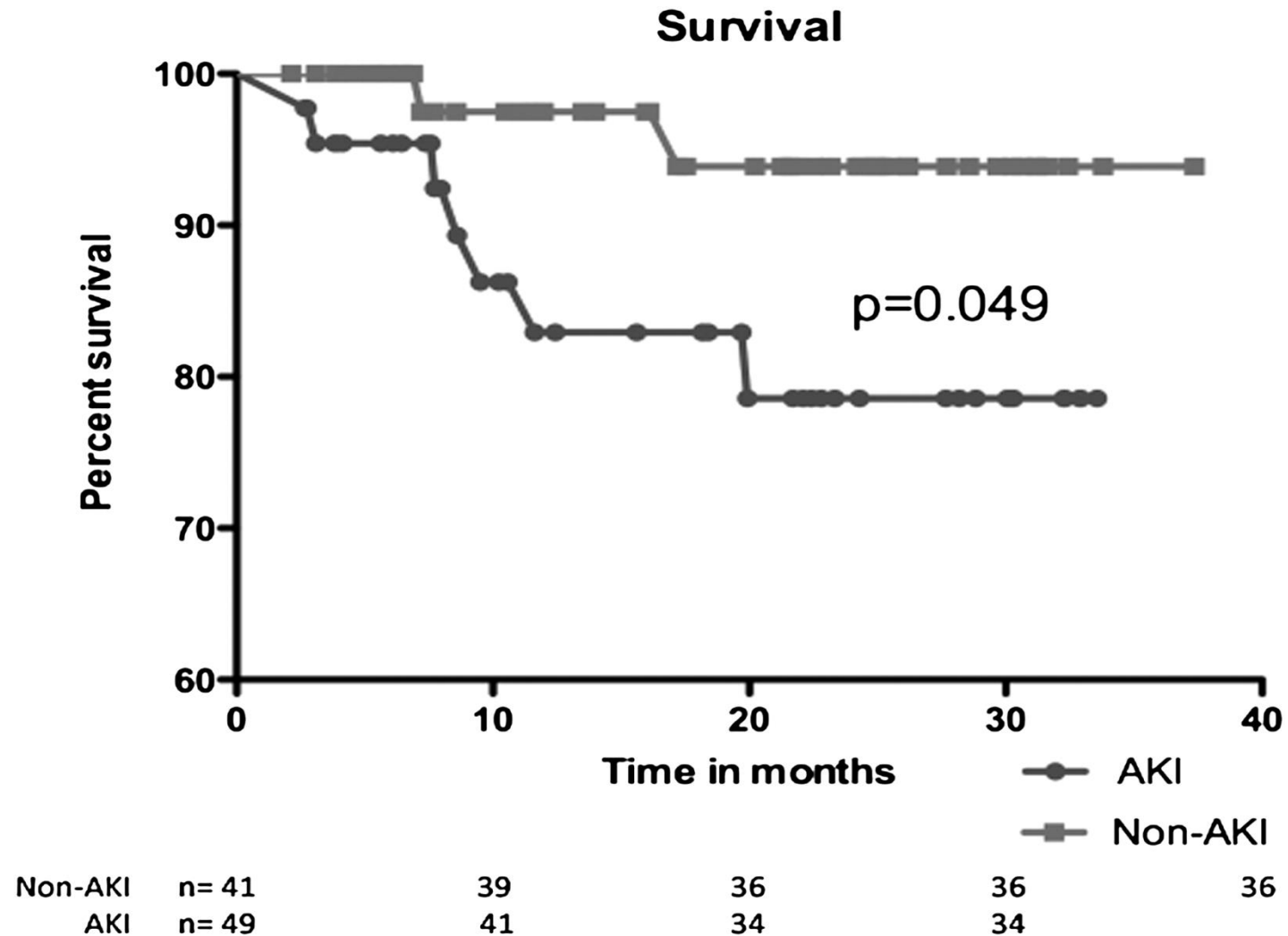
Kategória	Funkcionális kritérium	Strukturális kritérium
AKI	sCr növekedés $\geq 50\%$ 3 hónapon belül*	Nincs kritérium
AKD	GFR < 60 ml/min per 1.73m^2 < 3 hónapig, VAGY GFR csökkenés $\geq 35\%$ < 3 hónapig, VAGY sCr növekedés $\geq 50\%$ < 3 hónapig	Vese-károsodás < 3 hónapig
CKD	GFR < 60 ml/min per 1.73m^2 ≥ 3 hónapig	Vese-károsodás ≥ 3 hónapig

*International Club of Ascites osztályozás

Akut veseműködés-károsodás (acute kidney injury, AKI)

- Se. creatinin emelkedése $>26.4 \mu\text{mol/l}$ ($>0.3 \text{ mg/dl}$), vagy $>50\%$ a kiindulóhoz képest
 - lehet a normál tartományban!
- Se. creatinin nem kellően tükrözi a csökkent GFR-t
 - A változás mértéke megbízhatóbb
- A cirrhotikus betegek 50%-ánál jelentkezik AKI
 - Precipitáló tényezők: mint HRS
- 4 fokozat (grade 4 sem feltétlenül jelent HRS-t)
 - HRS-be progrediálhat
- AKI epizód: kedvezőtlen prognózis
 - Különösen veszélyes a kórházi kezelés alatt kialakuló AKI
- Vesefunkció (GFR) szoros követése szükséges
 - Járóbeteg-ellátásban és kórházi kezelés során is

AKI hatása a túlélésre dekompenzált cirrhosisban

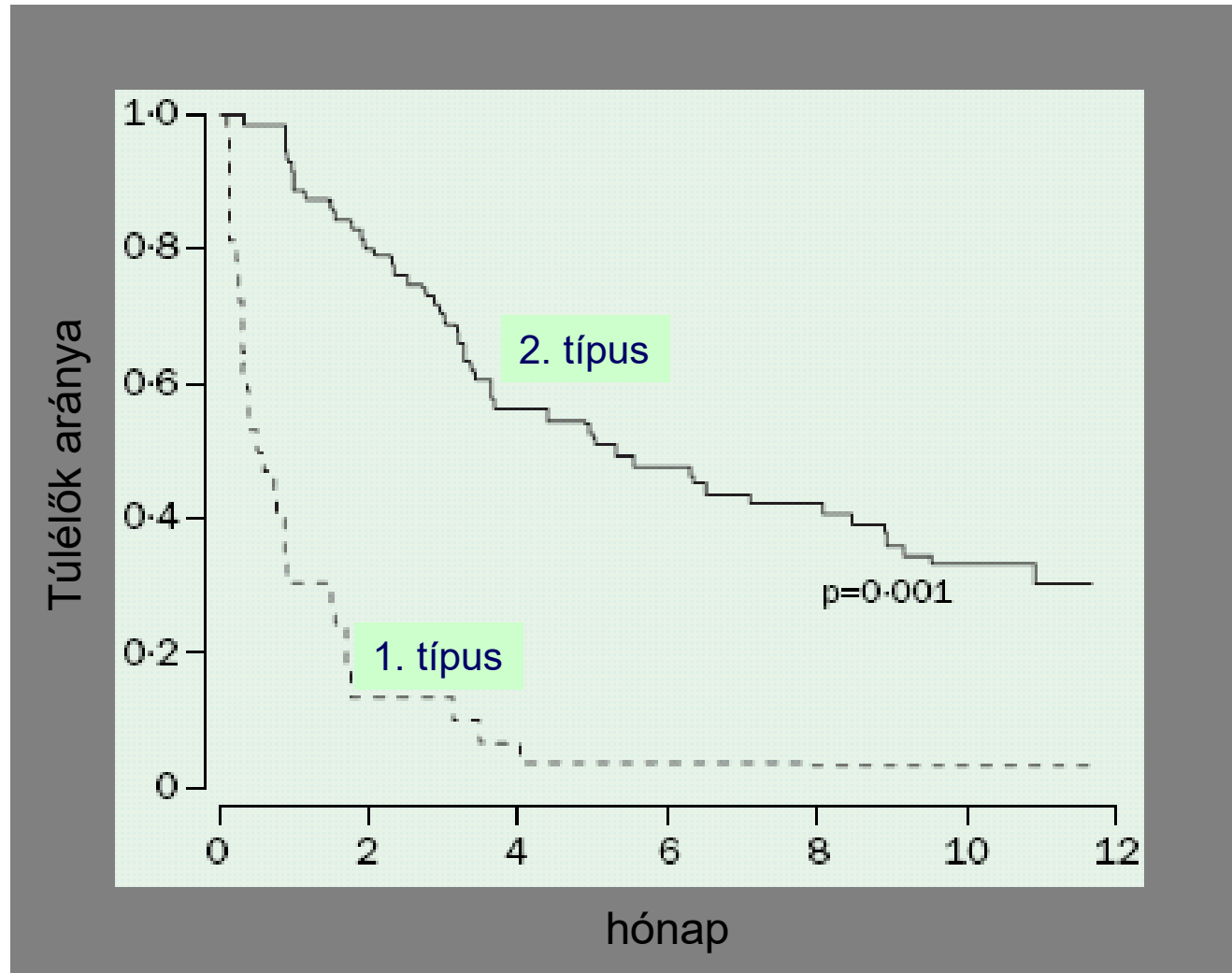


HRS diagnosztikus kritériumai

Előrehaladott, ascitessel járó májbetegségben kialakuló reverzibilis veseműködés károsodás, elsődleges vesebetegség nélkül

- Major diagnosztikus kritériumok:
 - Májelégtelenség, PHT, ascites
 - Se. creatinin > 1.5 mg/dL, alacsony GFR (< 40 ml/min)
 - Kizárható egyéb veseműködés-zavar: shock, bacterialis infekció, volumen depletio, nephrotoxicus gyógyszerek, stb.
 - Nincs javulás a diuretikumok leállítása és 1,5 l infúzió hatására
 - Proteinuria < 500 mg/dl
 - Negatív vese képalkotó (UH)
- Minor kritériumok: vizelet < 500 mL/nap
vizelet Na < 10 meq/L
vizelet osmolalitás $>$ plasma osmolalitás
vizelet vvt < 50 látóterenként
serum Na < 130 meq/L

HRS prognózisa (transzplantáció nélkül)



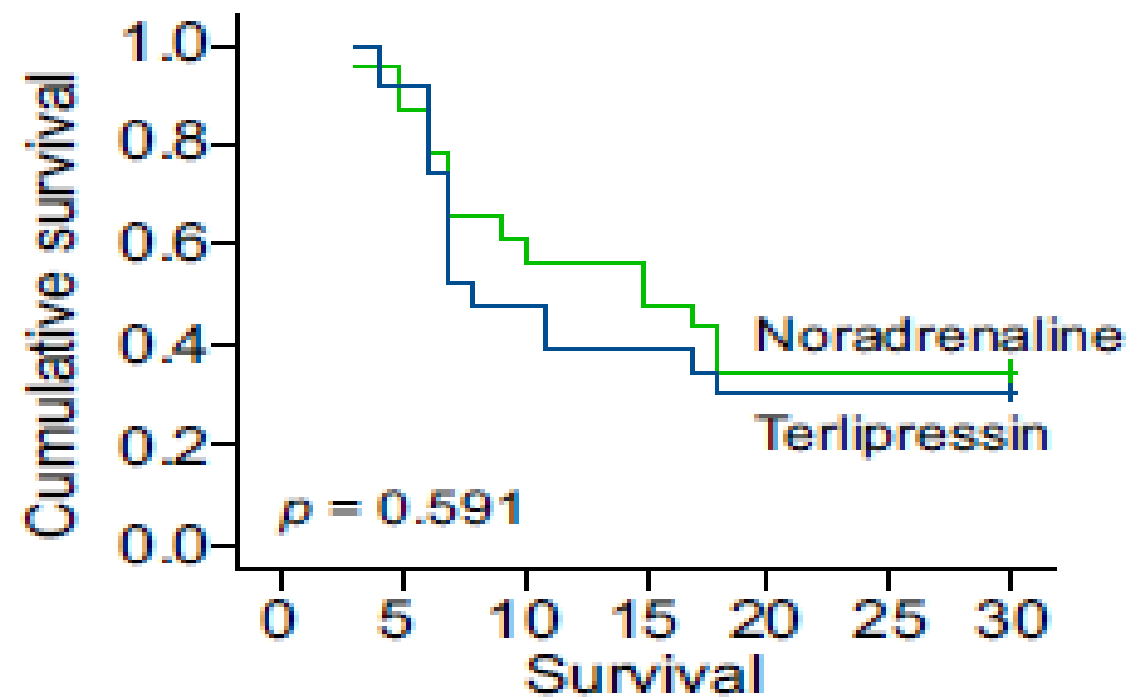
AKI/HRS precipitáló tényezők

- Hypovolaemia
 - Hányás, hasmenés, láz, exiccosis
- Keringésmegingás
 - Sokk, cardiovascularis vagy egyéb ok
- GI vérzés
- Túlzott diuretikus kezelés
- Nagy volumenű paracentesis albumin pótlás nélkül
- Bakteriális infekció (az esetek 30–57%-ában)
- Nephrotoxicus gyógyszer
- Alkohol abúzus

AKI-HRS kezelése

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

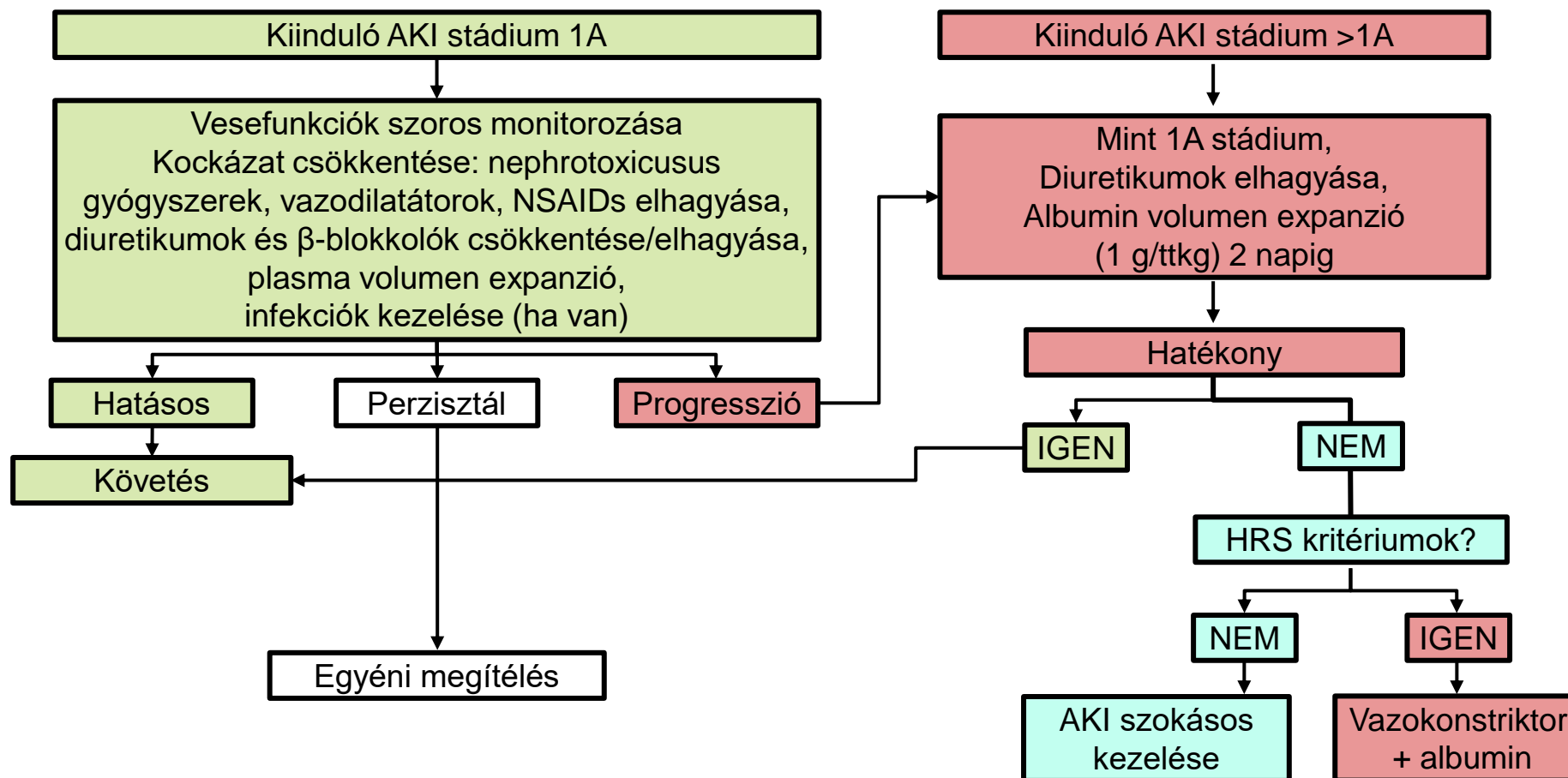
HRS-1 kezelése presszorokkal



Patients at risk	Day					
	5	10	15	20	25	30
Terlipressin group (n = 23)	20	11	9	7	7	7
Noradrenaline group (n = 23)	21	13	11	8	8	8

AKI, AKI-HRS ellátása cirrhosisban (EASL)

Késlekedés nélkül kivizsgálás és kezelés szükséges!



[†]SBP esetén az ott szükséges albumin mennyiség adandó

AKI, HRS, ascites: kerülendő gyógyszerek

Nem javasolt:

- NSAID, angiotenzin-konvertáz enzim gátló, angiotenzin II antagonistá, α 1-adrenerg receptor blokkoló

Kerülendő:

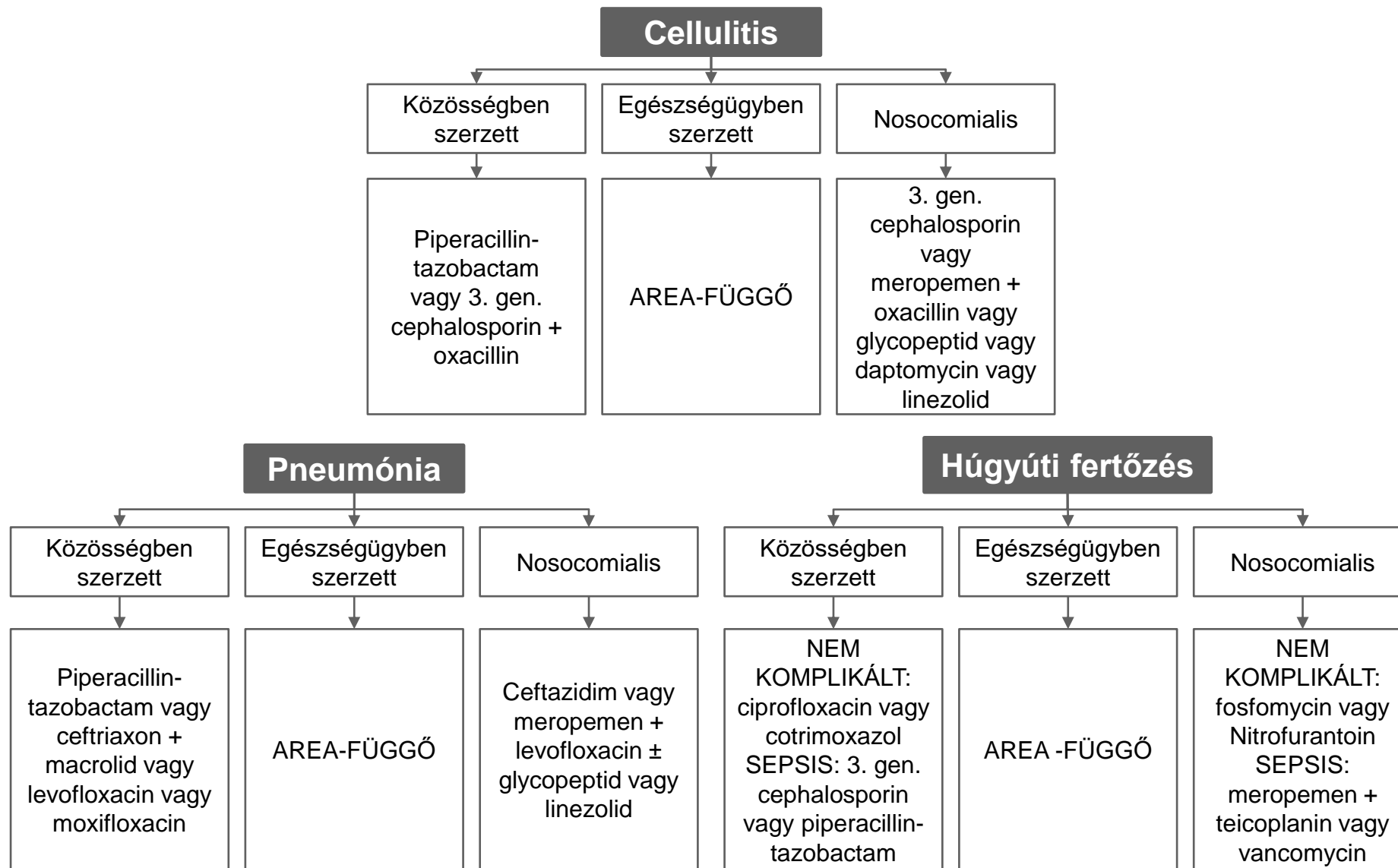
- Aminoglycosidok (más antibiotikumokra nem reagáló súlyos bakteriális infekcióban adható)

iv. kontrasztanyagok

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

IMMUNDEFICIENCIA, FERTŐZÉSEK

Bakteriális fertőzések: empirikus kezelés



HEPATICUS ENCEPHALOPATHIA

Hepaticus encephalopathia (HE)

***Akut vagy krónikus májelégtelenség talaján kialakuló,
potenciálisan reverzibilis KIR működészavar.***

- Ok: előrehaladott májelégtelenség, shunt-keringés
 - toxicus metabolitok (NH_3)
 - hamis neurotransmitterek (octopamin, phenylethanolamine),
 - excitátoros transmitterek túlsúlya
 - aromás aminosavak túlsúlya

HE fokozatai

Fokozat		Éberség	Klinikai tünet, jel
<i>Nincs HE</i>	Grade 0	Éber	Nincs
<i>Rejtett HE</i>	Minimális HE	Éber	Gyakran csak speciális vizsgálatokkal kimutatható Kezdeményezőképeség és koncentráció csökkenése, enyhe memóriazavar előfordulhat. Nincs érdemi személyiség- és viselkedésváltozás.
	Grade 1	Dezorientáció	Meglassultság, álmatlanság, depresszió, irritabilitás, nyugtalanság, agitáltság, alvási ritmus megváltozása, a logikus gondolkodás és a figyelem csökkenése. Flapping tremor megjelenhet.
<i>Nyílt HE</i>	Grade 2	Szomnolencia Letargia	Térben és időben tájékozatlan, agresszivitás, bizarr viselkedés. Ataxia, flapping tremor van.
	Grade 3	Szopor	Aluszékonyság, dezorientált, nyugtalan, agresszív. Fájdalomingerre reagál. Hiperaktív reflexek, Babinski tünet van.
	Grade 4	Kóma	Ébreszthetetlen. Mély tudatzavar, areflexia, tág pupillák.

HE: provokáló tényezők

- Megnövekedett fehérjekínálat
 - túlzott (>1 g/ttkg/nap) fehérjebevitel
 - gasztrointesztinális vérzés
 - székrekedés
- Fokozott fehérjelebomlás
 - fertőzések, szepszis
 - gyulladásos folyamatok
 - stressz-állapotok
 - Műtét
- Metabolikus zavarok
 - acidosis, laktát acidosis
 - azotaemia
 - cinkhiány
 - hypoglykaemia
 - alacsony Na⁺, alacsony K⁺, alacsony Mg⁺⁺
- Társuló akut májsejtkárosodás
 - alkoholfogyasztás
 - májkárosító gyógyszerek
 - addicionális vírushepatitis
 - endotoxin hatás
- KIR hatások
 - GABA-kötődést fokozó gyógyszerek (benzodiazepinek, barbiturárok, szedatívumok, tranquillánsok, phenothiazin)
- Keringési zavarok
 - hypovolaemia, hypotensio, hypoxia
 - TIPS beültetés
- Csökkent nitrogén ürítés
 - urea-ciklust gátló diuretikumok
 - veseelégtelenség

HE kezelése

- Akut, súlyos HE (G3-G4): magas mortalitás; intenzív ellátás szükséges
 - Provokáló tényező (infekció, vérzés) megszüntetése
 - Fehérje megszorítás, csak a szükséges ideig!
 - Glutarsin, Rochmalat, Hepa-Merz
 - Kevés bizonyíték hatásosságuk mellett
 - Extracorporalis májtámogatás (MARS, PROMETHEUS)
 - Válogatott esetekben akut májátültetés
- Krónikus/rekurráló G1-G2 HE
 - Provokáló tényezők kerülése
 - Fel nem szívódó diszacharid: laktulóz
 - Fel nem szívódó antibiotikum: rifaximin
 - Elágazó szénláncú aminosavak, L-ornitin-L-aszpartát
 - Májátültetés

MÁJCIRRHOSIS – GI VÉRZÉSEK

GI vérzésre hajlamosító tényezők, formák

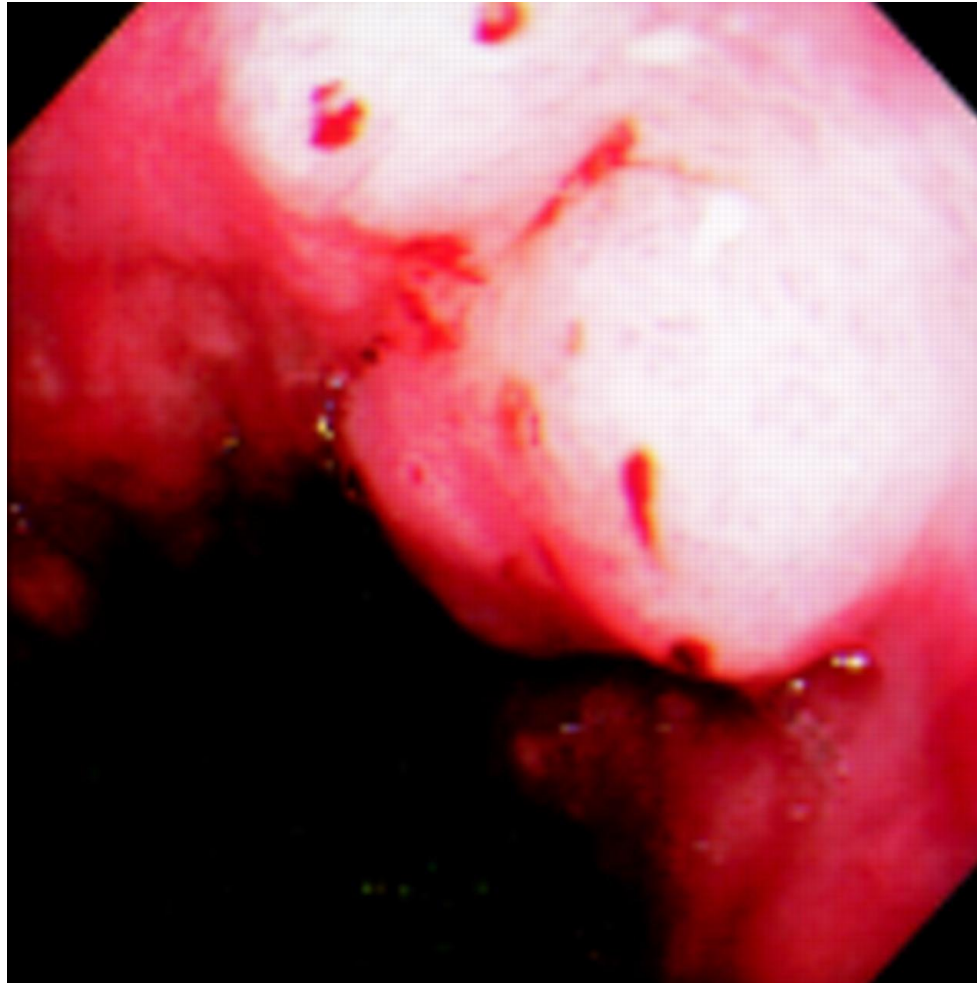
- Portális hipertenzió
 - Varixok
 - Trophicus zavarok (gastropathia)
- Coagulopathia
 - INR 1.5 felett fokozódó vérzéskockázat
- Thrombocytopenia (beavatkozásokat korlátozhat)

Fogászati kezelés: > 10 G/l	Kisebb műtét: > 50 G/l
Foghúzás: > 30 G/l	Nagyobb műtét: > 80 G/l
Hüvelyi szülés: > 50 G/l	Császármetszés: > 80 G/l
- Formák:
 - Varixvérzés (oesophagus, gyomor, vékonybél, haemorrhoid)
 - Fekélyvérzés
 - Portális gasztropathia, értágulatok (görögdinnye gyomor, GAVE)
 - Diffúz nyálkahártya vérzés

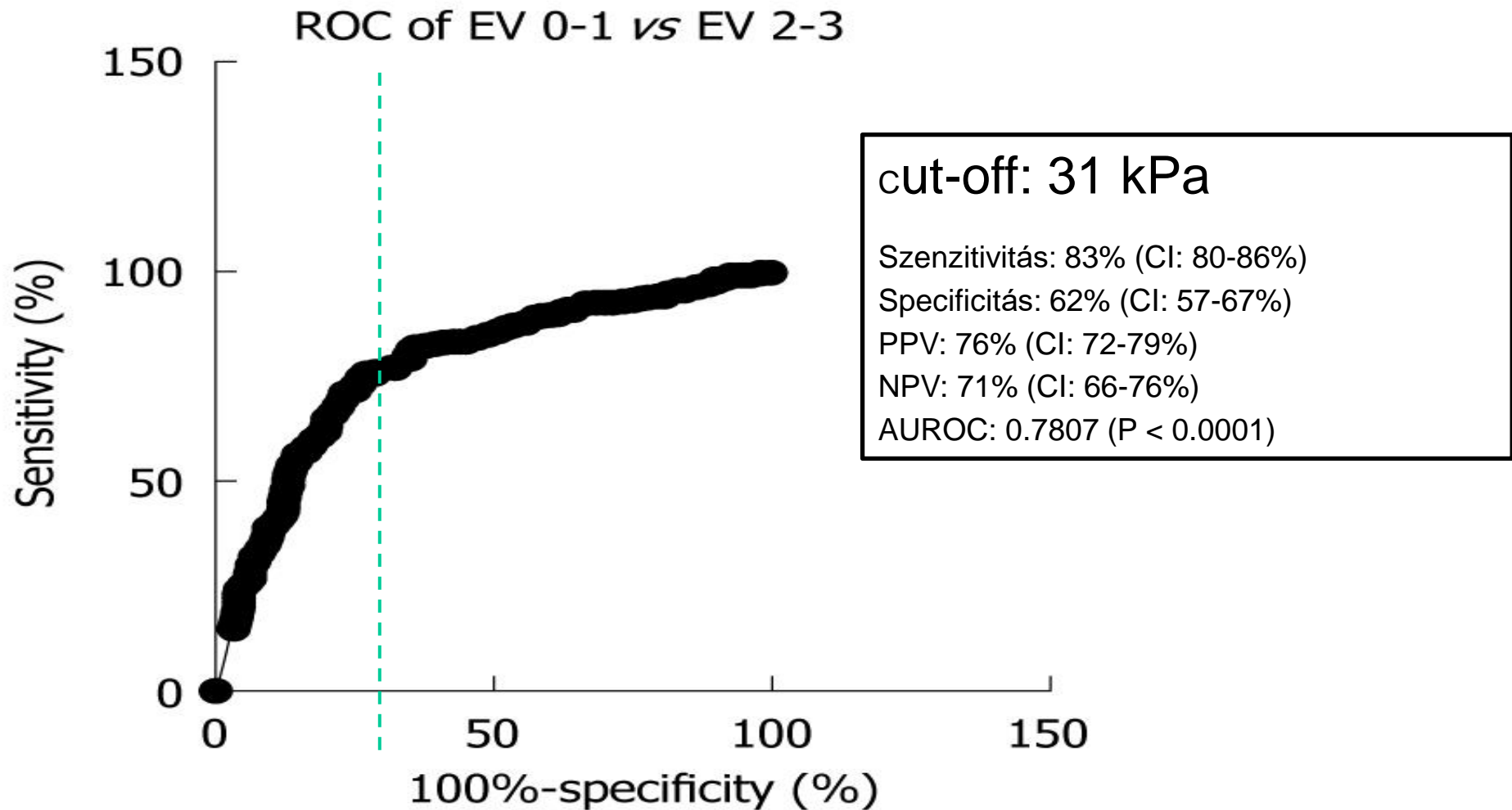
Oesophagus varicositas

- Cirrhosis diagnózisakor 30%-ban mutatható ki varicositas
 - Cirrhosis fennállása alatt 80-90%-ban alakul ki nyelőcső varicositas
- Első varixvérzés mortalitása: 15-20%
 - gyakori mortalitási ok a májelégtelenség, szepszis, MOF
 - Gyakori az újravérzés (hat héten belül 30-40%), magasabb mortalitás
- Varix-vérzés prediktorai:
 - előrehaladott cirrhosis (Child-Pugh B-C)
 - v. hepatica – v.p ortae nyomáskülönbsége (HVPG) > 16-20 Hgmm
 - Invazív vizsgálat, rutinszerűen nem végzik
 - endoscopos stádium
 - grade 3-4 varicositas, vörös foltok
 - Tranziens elasztográfia

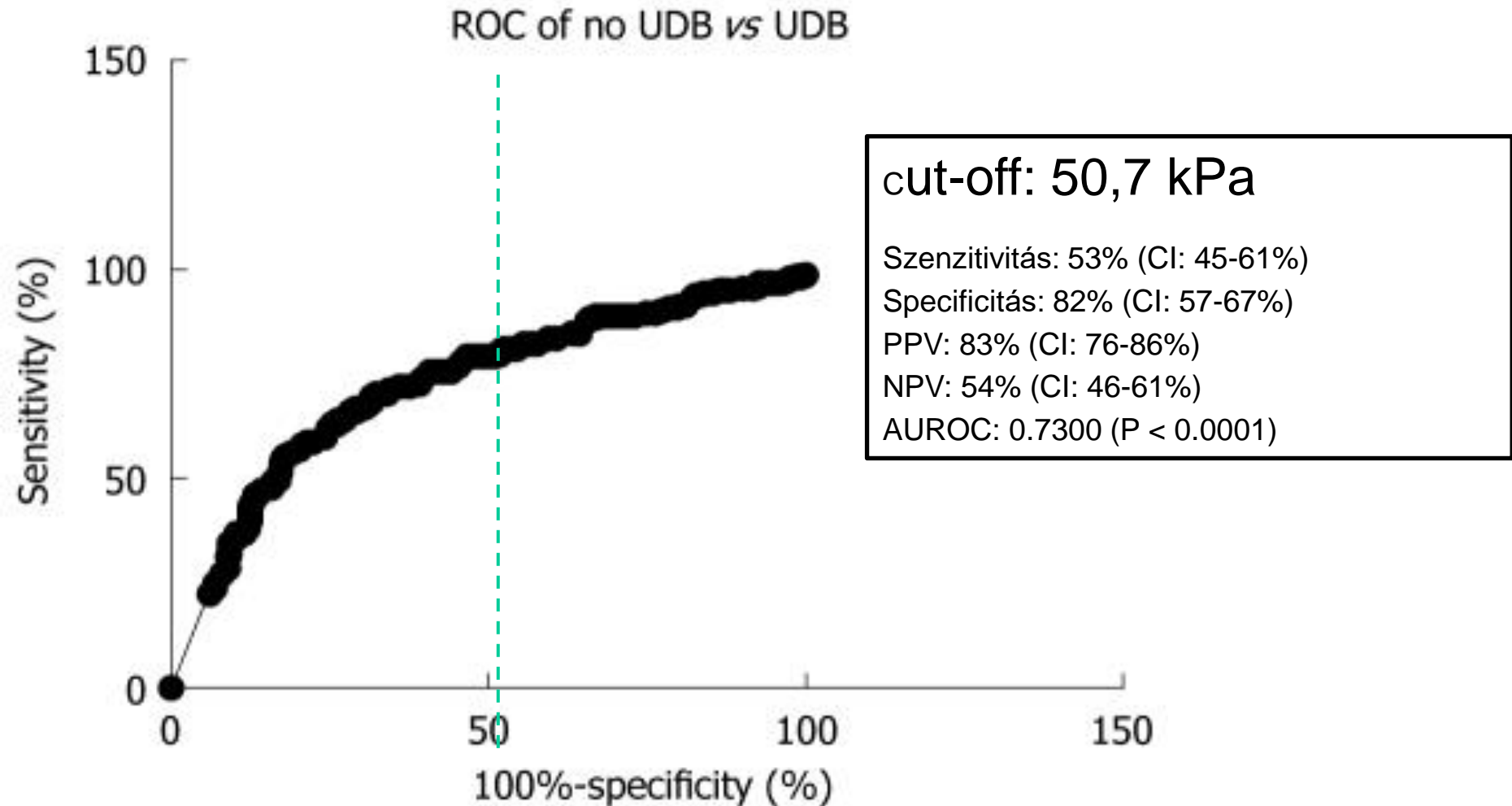
Grade 3, vörös foltok



Májtömöttség prediktív értéke G0-1 vs G2-3 nyelőcső varixok előrejelzésében



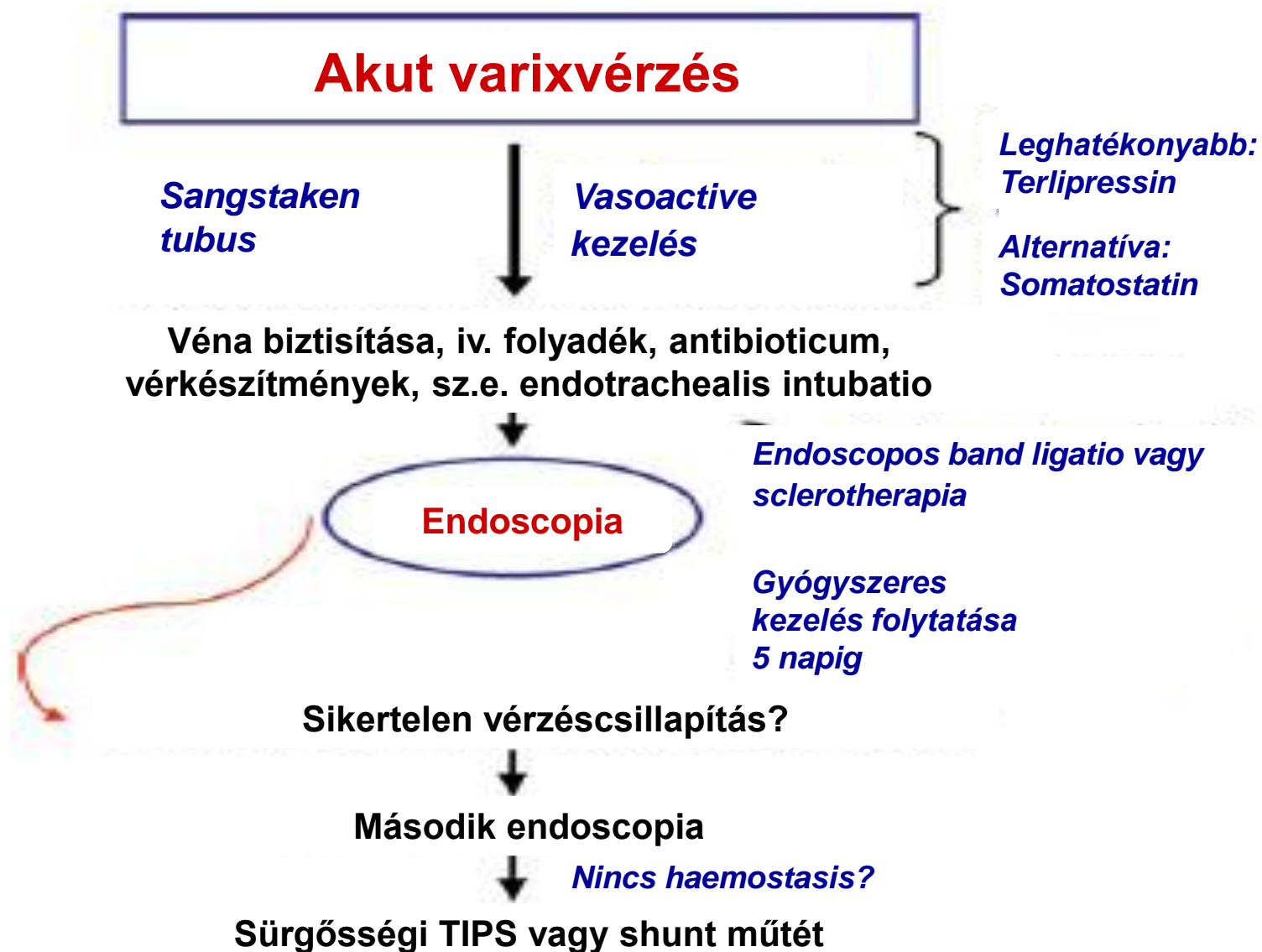
A májtömöttség prediktív értéke varixvérzés előrejelzésében



Vérző májbeteg ellátása

- GI vérzőkre vonatkozó általános szabályok
 - Speciális őrző vagy ICU, monitorozás, szupportív kezelés
- Szepszis, encephalopathia megelőzése
 - Antibiotikum prophylaxis (norfloxacin 400 mg, ciprofloxacin 200 mg)
 - Rifaximin (20-30 mg/kg/nap) és lactulose 2-3x10-30 ml hatékonyak a májkóma megelőzésében (szondán, beöntésben is adhatók!)
- Coagulopathia
 - K vitamin pótlás (2-3x10 mg/nap)
 - Kp. megnyúlt INR (1.7-2.3): 6-8 E FFP és/vagy prothromplex
 - Jelentősen megnyúlt INR: előbbiek és/vagy rekombináns VII. faktor
 - hatékonyabb, de rendkívül költséges
- Haemostaticum, antifibrinolyticum adható
 - etamsilate, tranexamsav, aminocaprionsav
- TCT készítmény általában nem szükséges
- Vérzésforrás keresése, endoscopos terápia: csak stabilizáció után! Intubáció javasolt.

Akut varixvérzés ellátása



Varixvérzés megelőzése

Ajánlás	Evidencia szintje	Ajánlás erőssége
Kompenzált cirrhosis: varicositas felmérésére OGD szükséges, ha LS > 20 kPa <u>vagy</u> TCT < 150 G/l		
Dekompenzált cirrhosis*: varicositas felmérésére OGD indokolt (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
Nagy kockázatú varixok#: primér prophylaxis szükséges	I	1
Kis varixok és „vörös foltok” vagy Child–Pugh C: NSBB	III	1
Közepes varixok: NSBBs vagy EBL	I	1

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

MÁJELÉGTELENSÉG

KRÓNIKUS + AKUT MÁJELÉGTELENSÉG
(ACUTE-ON-CHRONIC LIVER FAILURE, ACLF)

Májelégtelenség

***A májműködés összeomlása krónikus májbetegség végstádiumában,
vagy akut májsejt károsodás miatt.***

- Akut okok
 - Mérgezés/toxicus: CCl₄, Amanita phalloides, phosphor, ethanol
 - Gyógyszer: paracetamol, halothan, idiosyncrasias reakció
 - Vírushepatitis: A, B, D, E, CMV, HSV
 - Cardiális/vasculáris
 - congestiv szívelégtelenség, AMI, Budd-Chiari sy, HELLP sy, venoocclusive disease, antiphospholipid sy
 - Egyéb: autoimmun hepatitis, terhességi zsírmáj, Wilson kór, rejekció
- Precipitáló faktorok cirrhosisban („acute on chronic”)
 - Láz, szepszis, vérzés, diéta hiba (fehérje), második májbetegség, HCC
- Tünetek
 - Gyorsan romló mentális státus (ammónia 100-500 µmol/L)
 - Mélyülő icterus (se. bi 500-600 µmol/L)
 - Gyorsan romló haemostasis (nincs alvadás vagy megnyúlt PTR)
 - Veseműködés-zavar, hepatorenális szindróma
 - Gasztrointesztinális vérzés

ACLF jellemzői

- Akut hepaticus dekompenzáció krónikus májelégtelenség mellett
- Máj- és más szervek elégtelensége, szisztémás inflammáció
 - Vese, CNS, légzés, keringés, koaguláció
- Precipitáló tényezők:
 - Bakteriális infekciók (az esetek 30–60%-ában)
 - Alkohol abúzus
 - GI vérzés
 - Keringésmegingás
 - HBV reaktiválódás (tenofovir vagy entecavir adandó!)
 - HAV vagy HEV infekció (HEV esetén ribavirin megkísérélhető)
 - AIH aktiváció (szteroid adandó!)
 - Wilson kór aktiváció
 - Gyógyszer

ACLF súlyossági fokozatai

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

Súlyos májelégtelenség kezelése

- Súlyos HE: ICU!
- Általános kezelés
 - Vitális funkciók biztosítása (légzés, keringés, veseműködés monitorozása, fenntartása)
 - Precipitáló faktor (vérzés, infekció) megszüntetése
 - Ex juvantibus vagy célzott szisztémás antibiotikum (3. gen cephalosporin) + bél (norfloxacin, rifaximin)
 - Agyi oedema csökkentése (mannitol, steroid),
 - Elektrolitok, sav-bázis egyensúly, savcsökkentő, B vitamin, thioctacid
 - Glucose + insulin + kálium infúzióban (glucagon)
 - HE: lactulose 30 ml/h hasmenés kialakulásáig (szondán át vagy enema)
 - Elágazó láncú aminosavak: L-ornithine - L aspartate (kevés evidencia)
 - Haemostasis biztosítása: vérzéscsillapítás, FFP vérzés esetén
 - Extracorporalis májtámogatás (MARS, PROMETHEUS): potenciálisan reveribilis/transzplantálható
 - Májtranszplantáció előkészítése
- Detoxikálás speciális esetekben
 - Acetaminophen: N-acetylcystein
 - Amanita phalloides: penicillin G, thioctacid
 - Dializálható toxin/gyógyszer: haemodialysis

HEPATOCELLULARIS CARCINOMA

HCC - diagnosztika

- Cirrhotikus betegekben évente 3-5%-ban alakul ki
- Csak korai stádiumban van esély a gyógyulásra
- Minden cirrhotikus betegnél évenként jó minőségű máj UH vizsgálat szükséges HCC korai felismerésére
 - Egyes betegeknél félévenként (pl. HBV cirrhotikus)
 - Egyes HCV miatt kezelt betegeknél 3 havonként az első évben
- Dinamikus képalkotó vizsgálat (kétes vagy gyanús esetekben)
 - Kontraszt enhanced UH (CEUS)
 - Dinamikus CT vizsgálat
 - Dinamikus MR vizsgálat (új specifikus kontrasztanyag: Primovist)
 - Direkt angiográfia – TAE, TACE, TARE tervezésekor, végzése során
 - >2 cm: egy képalkotó típusos lelete elegendő
 - 1-2 cm: két képalkotó típusos lelete
 - <1 cm: általában követés szükséges
- Célzott mintavétel (core biopsia vagy aspirációs citológia)
 - Onkoterápia feltétele, de a klinikai diagnózishoz nem feltétlenül szükséges

HCC - terápia

- Barcelona (BLCL) kritériumok szerint
- Potenciális kuratív modalitások (nagyon korai vagy korai stádiumban):
 - Reszekció, ablatív terápiák (RFA vagy PEI), májátültetés
- Palliatív/downstaging modalitások
 - TAE, TACE, TA iztópterápa
 - Ablatív terápiák (RFA vagy PEI) – főként reziduális HCC kezelésére
 - Szisztémás kemoterápia – kiterjedt/metasztatizáló HCC kezelésére (jó májfunkció esetén)
 - Első vonal beli kezeléseik:
 - Sorafenib (raf-kináz gátló, SHARP vizsgálat) – néhány hónapos túlélési előny
 - Lenvatinib (VEGF gátló, REFLECT vizsgálat) – non-inferior a sorafenibhez képest
 - Második vonal beli kezeléseik:
 - Regorafenib (RESORCE vizsgálat) – három hónapos túlélési előny, kedvezőbb PFS
 - Nivolumab (CheckMate vizsgálat, gyorsított törzskönyvezés, fázis II-III vizsgálatok folyamatban)
 - Pembrolizumab (KEYNOTE-224 vizsgálat, gyorsított törzskönyvezés)
 - Cabozantinib (multikináz gátló: RET, MET, VEGFR-2; CELESTIAL vizsgálat)
 - Ramucirumab (VEGFR2 antagonista, REACH-2 vizsgálat)
 - Downstaging után kuratív terápia szóbajön (reszekció, májátültetés)

MÁJÁTÜLTETÉS

Májátültetés

- Indikáció: fulmináns májelégtelenség vagy cirrhosis
 - Alkoholos vagy HCV-cirrhosis a leggyakoribb indikáció
 - alkoholos májbetegeknél 1/2 év bizonyított absztinencia
- Kontraindikáció: súlyos egyéb betegség, malignitás
- Formák
 - Orthotop (cadaverből) transzplantáció
 - Osztott (split) transzplantáció
 - Élő donor transzplantáció
 - Részleges (auxiliary) transzplantáció
- Transzplantált máj védelme
 - Immunsuppressio: steroid, cyclosporin A, mycophenolate, tacrolimus
 - Rejekció és CMV hepatitis felismerése, kezelése
 - HBV pozitív recipiens: HB immunglobulin + chemoprophylaxis: entecavir, tenofovir
 - Rekurrens HCV kezelése
- Elektív májátültetés: > 90% ötéves túlélés

KÖSZÖNÖM A FIGYELMET!