

MÁJCIRRHOZIS MÁJELÉGTELENSÉG

Prof. Dr. Hunyady Béla
Pécsi Tudományegyetem

DIAGNOSZTIKA

Klasszikus cirrhosis diagnosztika

Klinikum: **Dekompenzáció jelei** (icterus, ascites, encephalopathia, egyéb fizikális jelek)

Képalkotók: **UH, CT, MR** (diagnózist támogathatják, szövődményeket, biliáris eredetet igazolhatják)

Szövettan: Ritkán szükséges (differenciáldiagnosztika, gócos májbetegség)

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, thrombocytá alapján

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

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

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

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

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

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

<0,5 (F0-F1) versus >1,0 (F3-F4)

$$\text{FIB-4} = \frac{\text{Age (years)} \times \text{AST Level (U/L)}}{\text{Platelet Count (10}^9\text{/L)} \times \sqrt{\text{ALT (U/L)}}} = \text{Yellow oval}$$

<1,45 (F0-F1) versus >3,25 (F3-F4)

MÁJMŰKÖDÉS ÉRTÉKELÉSE

Klinikai osztályozás: Child-Pugh

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 pontszám 5 – 6 (kompenzált)

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

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

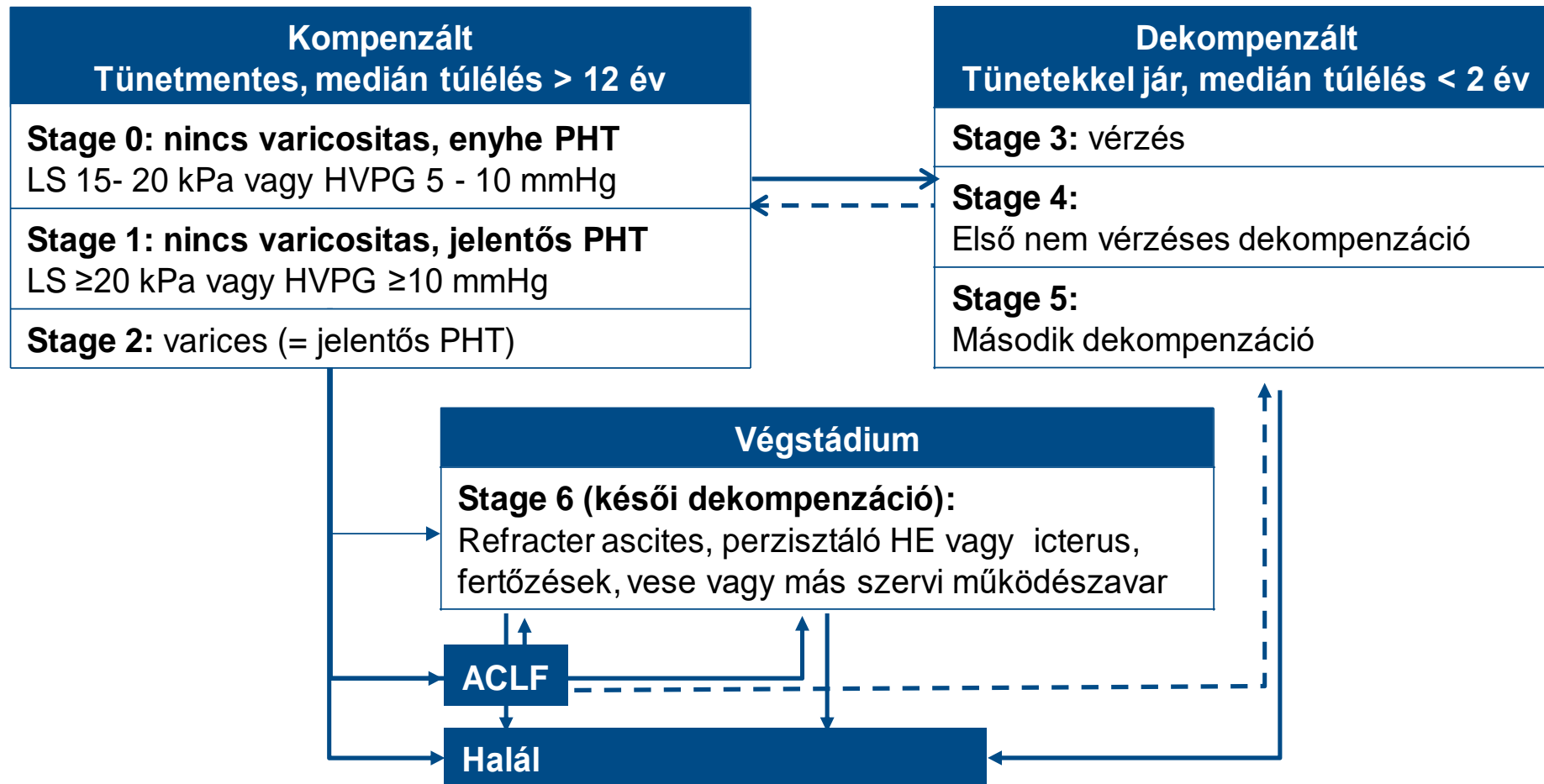
Model for Endstage Liver Disease (MELD) score

MELD score: Májátültetési lista alapja, bilirubin, PTR, creatinin, ± Na alapján
Extra pontok speciális helyzet (korai HCC), tünetek (viszketés) miatt

$$\text{MELD} = 3.78 \times \log_e(\text{bilirubin in mg/dL}) + \\ 9.57 \times \log_e(\text{creatinine in mg/dL}) + \\ 11.20 \times \log_e(\text{INR}) + 6.43 \text{ (Constant)}$$

- Note:
 - If bilirubin, Cr, or INR is <1.0, use 1.0. (In order to prevent scores <0; $\log_e 1=0$)
 - Creatinine value=4 if:
 - Creatinine >4.0mg/dL
 - ≥2 dialysis treatments within the prior 7 days
 - 24 hours of continuous veno-venous hemodialysis (CVVHD) within the prior 7 days
- Maximum MELD = 40

Májműködés kompenzálttságának stádiumai (EASL)



>20 kPa liver stiffness és/vagy <120 G/l TCT esetén nyelőcső varicositas vizsgálata szükséges

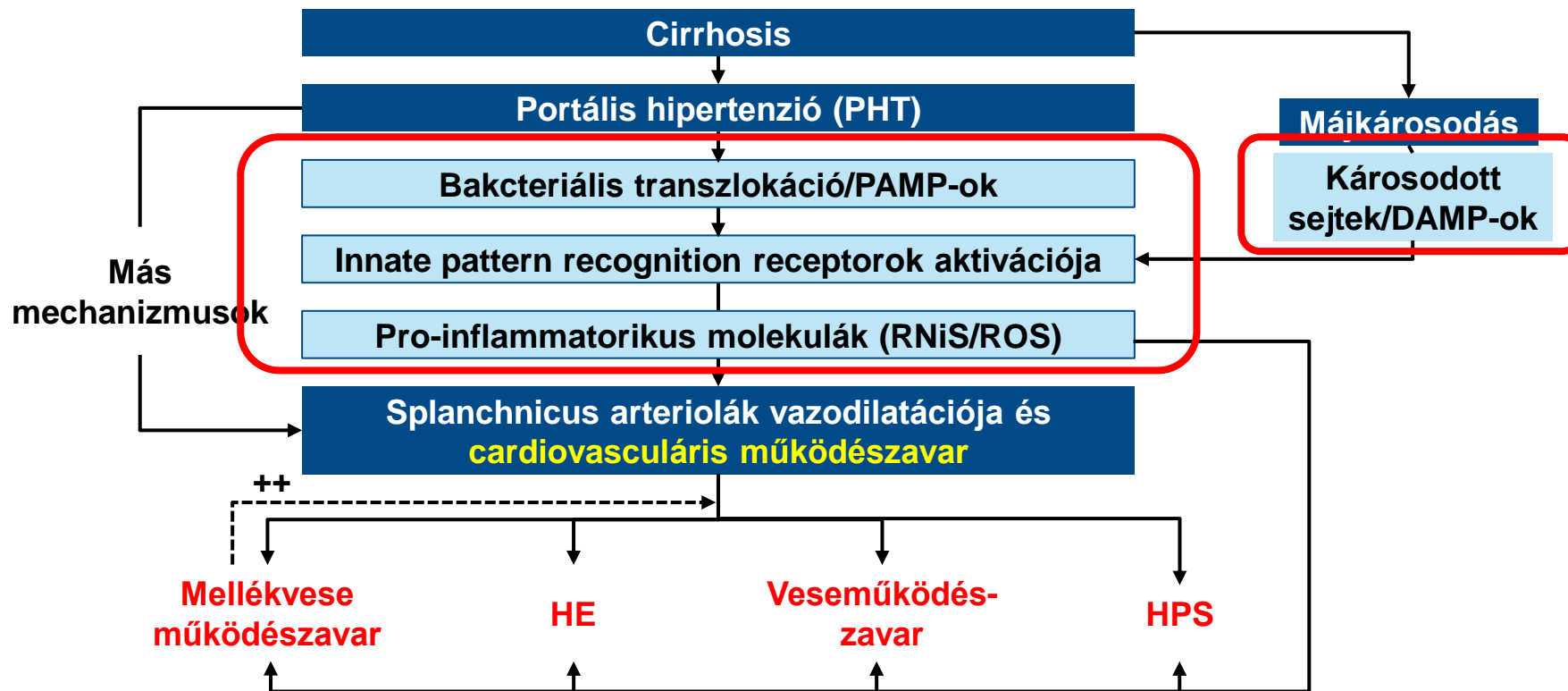
Májcirrhosis szövődményei (dekompenzáció, májelégtelenség formái)

- 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 szerepe a dekompenzáció progressziójában

- Szisztémás betegség, több-szervi működészavar



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

HEMOSTASIS MÁJCIRRHOZISBAN

Hemostasis májcirrhosisban

- ***A májcirrhosis krónikus gyulladós állapot, thrombosisra hajlamosít, a csökkent thrombocytaszám, megnyúlt INR ellenére***
 - Alvadási faktorok, antikoagulánsok és fibrinolízis faktorai is csökkennek
 - A hemostasis irányát a szintetikus májfunkciók és a gyulladós folyamatok eredője dönti el
 - A májban kialakuló kis thrombusoknak szerepe van a májbetegség progressziójában
- **A klasszikus alvadási vizsgálatok nem megbízhatóak cirrhosisban**
 - Javasolt módszerek: thrombin generációs teszt, thromboelasztográfia, thromboelasztometria
- **Magas thrombosis kockázat esetén cirrhosisban is preventív antikoaguláció szükséges**
 - LMWH: kompenzált cirrhosisban adható, dekompenzált cirrhosisban óvatossággal adható
 - K-vitamin antagonisták: csak kompenzált stádiumú májcirrhosisban adhatók
 - Új típusú antikoagulánsok
 - Ellenjavalltak véralvadási zavarral és klinikailag jelentős vérzési kockázattal járó májbetegségben
 - Rivaroxaban: ellenjavallt Child–Pugh B és C stádiumú cirrhoticus betegeknél
 - Apixaban: Child Pugh A vagy B stádiumban óvatosan kell alkalmazni (nem ellenjavallt)
 - Edoxaban: súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem ajánlott (nem ellenjavallt)

Beavatkozások vérzéskockázata májcirrhosisban

Procedure	Bleeding rate (%)
Low bleeding risk (<1.5%)	
Paracentesis	
1,100 procedures ⁴⁷	None
4,729 procedures ⁷⁶	0.2
Thoracentesis	
215 procedures ⁴⁹	None
Trans-oesophageal echocardiography	
24 procedures ⁷⁷	None
Percutaneous liver biopsy	
68,276 procedures ⁷⁸ ; 3,357 procedure ⁸⁰	0.06–0.69
Transjugular liver biopsy	
7,493 procedures ⁵¹	0.07
HVPG measurement	
238 procedures ⁷⁹	None
Percutaneous ablation of liver cancer	
1,843 procedures ⁵³	0.5

Procedure	Bleeding rate (%)
High bleeding risk (≥1.5%)	
ERCP	
2,620 endoscopic biliary sphincterotomy ⁷⁴	3.5
581 endoscopic papillary balloon dilation	1.9
Endoscopic polypectomy	
814 procedures ⁵⁴	7.9 immediate, 1.2 delayed
Endoscopic oesophageal varices ligation	
886 procedures ⁵⁶	2.8
Dental extraction	
333 extractions ⁷⁵	6.3 intraoperative, 6.3 postoperative

Kis vérzéskockázatú beavatkozások esetén általában nem szükséges az INR és a TCT szám korrekciója a beavatkozás előtt

ASCITES, KOMPLIKÁLT ASCITES

Ascites diagnosztika, spontán bakteriális peritonitis (SBP)

- Ascites diagnosztika
 - Összfehérje (exsudatum: > 30 g/l), albumin (< 15 g/L: SBP hajlam)
 - Serum-ascites albumin grádiens (SAAG)
 - ≥ 11 g/l: hepaticus, cardialis
 - < 11 g/l: peritonitis, peritonealis carcinosis, peritonealis tuberculosis, pancreatitis, nephrosis szindróma
 - ANC (> 0,25 G/l: SBP)
 - Egyéb: mikrobiológia, citológia, amylase, Hb, LDH, bilirubin, etc
- SBP: Ascites bakteriális infektálódása fertőzésforrás nélkül. **DIAGNOSZTIKUS HASCSAPOLÁS!**
 - **Ascites ANC > 0,25 G/l**
 - **\pm pozitív bakteriológia**
 - **\pm tünetek, \pm HRS)**
- Másodlagos bakteriális peritonitis gyanúja:
 - Nagyon magas ANC
 - Többféle kórokozó
 - Magas ascites fehérje koncentráció
 - Kezelésre nem megfelelő válasz (**48 óra alatt nincs javulás: ismételt diagnosztikus hascsapolás!**)

SBP kezelése

- Terápia:
 - **Albumin (1.5 g/ttkg/nap majd a 3. naptól 1 g/ttkg)**
 - **Empirikus antibiotikum** (3. generációs cephalosporin, 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**
 - Hatékonyság kritériuma: ascites ANC csökkenése/normalizálódása
- Megelőzés/prophylacticus antibiotikum:
 - Korábbi SBP után
 - Alacsony ascites fehérje koncentráció (<10 g/L)
 - Gasztrointesztinális vérzés
 - Norfloxacin, ciprofloxacin, sulfamethoxazol-trimethoprim

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 <u>1 hetes intenzív diuretikus terápia*</u> 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 μmol/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)

VESEMŰKÖDÉS-ZAVAR
ELŐREHALADOTT MÁJBETEGSÉGBEN

A veseműködés-károsodás formái májcirrózisban

KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) osztályozás

Kategória	Kritérium	A vesekárosodás időtartama
AKI	sCr-növekedés $\geq 26,5 \mu\text{mol/l}$, 2 napon belül VAGY sCr-növekedés $\geq 50\%$, ismerten vagy feltételezhetően 7 napon belül.*	Nincs kritérium
AKD	GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ VAGY GFR-csökkenés $\geq 35\%$ VAGY sCr-növekedés $\geq 50\%$	< 3 hónap
CKD	GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$	≥ 3 hónap

*Cirrótisos betegeknél a 3 hónapon belüli $\geq 50\%$ sCr-emelkedés is kimeríti az AKI kritériumot, és kiinduló értéként elfogadott a 3 hónapon belüli (legutolsó) sCr-érték.

Rövidítések:

AKI = akut veseműködés-károsodás; AKD = akut vesebetegség; CKD = krónikus vesebetegség; GFR = glomeruláris filtrációs ráta;

sCr = szérumkreatinin

A HRS-AKI (HRS-1) kritériumai (AASLD, ICA)

Kritérium	Klinikai jellemző
Előrehaladott májcirrózis	Portális hipertónia, ascites
AKI-kritériumok teljesülése	A szérumkreatinin-szint $\geq 26,5$ $\mu\text{mol/l}$ emelkedése 48 órán belül, vagy a kiindulási érték $\geq 50\%$ -os emelkedése ismerten vagy feltételezetten 7 napon belül (vagy 3 hónapon belül a legutolsó értékhez képest).
ICA-kritérium	A vesefunkció nem javul a vízhajtók elhagyása és 1 g/ttkg/nap (legfeljebb 100 g/nap) intravénás albumin adásával két nap alatt (2).
Nincs sokk	Nincs szeptikus, kardiális, hypovolaemiás sokk stb.
Nincs vesekárosító gyógyszerhasználat	Nincs NSAID, aminoglikozid, jódos kontrasztanyag stb.
Nincs strukturális vesebetegség	Nincs proteinuria (<500 mg/nap) Nincs haematuria (<50 vt/nagyfelbontású látótér) Normális vese-UH-lelet (nincs veseparenchyma-károsodás vagy húgyúti obstrukció)
Nincs akut tubuláris nekrozis	A vizeletben a neutrofil zselatinázzal asszociált lipocalin (NGAL) nem emelkedett.

Rövidítések:

AKI = akut veseműködés-zavar; HRS = hepatorenális szindróma; ICA = International Club of Ascites; AASLD = American Association for the Study of Liver Diseases

AKI/HRS precipitáló tényezői

- Hypovolaemia
 - Hányás, hasmenés, láz, exiccosis
- Keringésmegingás
 - Sock, cardiovascularis vagy egyéb ok
- GI vérzés
- Túlzott diuretikus kezelés
- Nagy volumenű paracentesis albuminpótlás nélkül
- Bakteriális infekció (az esetek 30–60%-ában)
- Nephrotoxicus gyógyszer
 - **Nem javasolt:** NSAID, angiotenzin-konvertáz enzim gátló, angiotenzin II antagonistá, α 1-adrenerg receptor blokkoló
 - **Kerülendő:** Aminoglycosidok (csak más antibiotikumokra nem reagáló súlyos bakteriális infekcióban adható)
 - **Iv. kontrasztanyagok**
- Alkohol abúzus

HRS-AKI kezelése

- Cél: a „kiinduló” sCr elérése; legalább 25% sCr csökkenés 48 óra alatt
- **Precipitáló tényező(k) megszüntetése** (gyógyszerek!)
- **Albumin pótlás!**
 - Napi 1 g/ttkg (minimum 40 g/nap)
- **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 + albumin
 - 0.5–3 mg/óra, MAP>85 Hgmm (centrális vénán)
- (Midodrin + octreotid + albumin kevésbé hatásos, enyhébb esetekben)
- **Dialízis szükségessége egyénileg mérlegelendő, folyamatos vesepótló kezelés preferált**
- TIPS általában ellenjavallt
- Végső megoldás a májátültetés

AKUT MÁJELÉGTELENSÉG KRÓNIKUS MÁJELÉGTELENSÉG TALAJÁN (ACLF)

ACLF jellemzői

- Stabil krónikus májbetegség mellett akut májelégtelenség második ártalom miatt
- Máj- és más szervek elégtelensége, szisztémás inflammáció
- 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 megkísérelhető)
 - AIH aktiváció (szteroid adandó!)
 - Wilson kór aktiváció
 - Gyógyszer okozta májkárosodás

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, szepszis, többszerv elégtelenség: emelt szintű ellátóhely (ITO)
 - Általános kezelés
 - Vitális funkciók biztosítása (légzés, keringés, veseműködés monitorozása, fenntartása)
 - Precipitáló faktor (vérzés, infekció) megszüntetése
 - Ex juvantibus vagy célzott szisztémás (3. gen cephalosporin) + bélben ható (norfloxacin, rifaximin) antibiotikum
 - Agyi oedema csökkentése (mannitol, steroid)
 - Elektrolitok, sav-bázis egyensúly rendezése, savcsökkentő, B vitamin, thioctacid
 - Glucose + insulin + kálium infúzióban (glucagon)
 - HE: lactulose 30 ml/h hasmenés kialakulásáig (szondán át vagy enema), rifaximin, elágazó láncú aminosavak: L-ornithine - L aspartate (LOLA)
 - Haemostasis biztosítása: vérzéscsillapítás, FFP vérzés esetén
 - Extracorporalis májtámogatás: bridging potenciálisan reveribilis/transzplantálható betegeknél
 - Akut májtranszplantáció előkészítése (ALF vagy ACLF esetén mérlegelhető)
 - Detoxikálás speciális esetekben
 - Acetaminophen: N-acetylcystein
 - Amanita phalloides: penicillin G, thioctacid
 - Dializálható toxin/gyógyszer: haemodialysis
- ALF: akut májelégtelenség
ACLF: akut májelégtelenség krónikus májbetegség talaján
ESCLD: végstádiumú krónikus májbetegség

Terápiás plazmacsere májelégtelenségben (plasmapheresis, TPE)

- Az extracorporealis májtámogató kezelések egyik formája
 - Bridging terápia, néhányszor ismételhető
- Albuminhoz kötött és vízoldékony toxinokat távolít el (benne ammónia, bilirubin)
- Immunmodulációt segíti
- Gyulladásos folyamatok kontrollját segíti
- Plazmafehérjéket korigálja (benne alvadási faktorokat)
- Megfelelően szelektált ALF betegeknél a magas volumenű plazmacsere bizonyítottan hatékony a túlélés és az akut májátültetés szükségessége vonatkozásában
 - Más extracorporealis májtámogató kezeléseknél ellentmondóak az adatok
- Általánosságban nem javasolt ACLF-ben
 - DE: a TPE nem-transzplantált ACLF betegeknél javította a 30- és 90-napos túlélést
- Nem javasolt végstádiumú krónikus májbetegségben

CytoSorb kezelés májelégtelenségben (ALF, ACLF)

- Extracorporealis vértisztító eljárás a szisztémás gyulladásos állapot megszüntetésre
- Szeptikus shockban és más hyperinflammációval járó állapotokban
- Fertőzéssel járó májelégtelenségben is fontos a gyulladásos cytokinek szerepe
- Csökkenti a TNF-alpha, az IL-6, az indirekt bilirubin és az epesavak szintjét
- Bridging kezelés, főként ALF, esetleg ACLF esetén

KÖSZÖNÖM A FIGYELMET!