

## A dekompenzált májcirrózis kezelése

# Európai elvárások és hazai lehetőségek

A májcirrózist korábban egységesen végstádiumú betegségnek tartották. Az elmúlt évtizedben bekövetkező jelentős szemléleti változások következtében napjainkban azonban dinamikusán változó kórképnek tekintjük, mely a progresszió, a várható halálozás és a kezelés tekintetében is klinikailag igen különböző stádiumokra osztható. A megelőzés és a szövődmények kezelése ennek megfelelően változik.



A májcirrózis előrehaladott stádiumában (dekompenzált májcirrózis) már jelen vannak a tüneteket okozó, betegség-specifikus szövődmények (ascites, nyelőcsővarix-vérzés, hepatikus encefalopátia [HE]), melyek a jelentős májsejtpusztulás következtében kialakult elégtelen működés, valamint a klinikailag szignifikáns portális hipertenzió következményei. A becsült éves halálozás a májcirrózis dekompenzált stádiumában ugrásszerűen megnő (20%–57%). A májtranszplantáció nélküli túlélés legfeljebb 3–5 év lehet (1. ábra). A dinamikus betegség-lefolyást jelzi, hogy bizonyos esetekben a májbetegséget kiváltó ok kezelésével akár a dekompenzált stádiumból a kompenzált stádiumba való visszakerülés is lehetséges, ezért elengedhetetlenül fontos a májbetegséget kiváltó tényező ismerete és annak célzott kezelése.

### AKUT DEKOMPENZÁCIÓ

A krónikus rosszabbodás folyamata során, annak bármelyik klinikai stádiumában kialakulhat hirtelen, napok vagy hetek alatt bekövetkező romlás (akut dekompenzáció [AD]), mely felgyorsíthatja a betegség progresszióját és/ vagy a beteg halálához vezethet, mintegy rövidre zárva a betegség lefolyását.

### KRÓNIKUS MÁJBETEGSÉGRE RAKÓDOTT AKUT MÁJELÉGTELENSÉG SZINDRÓMA

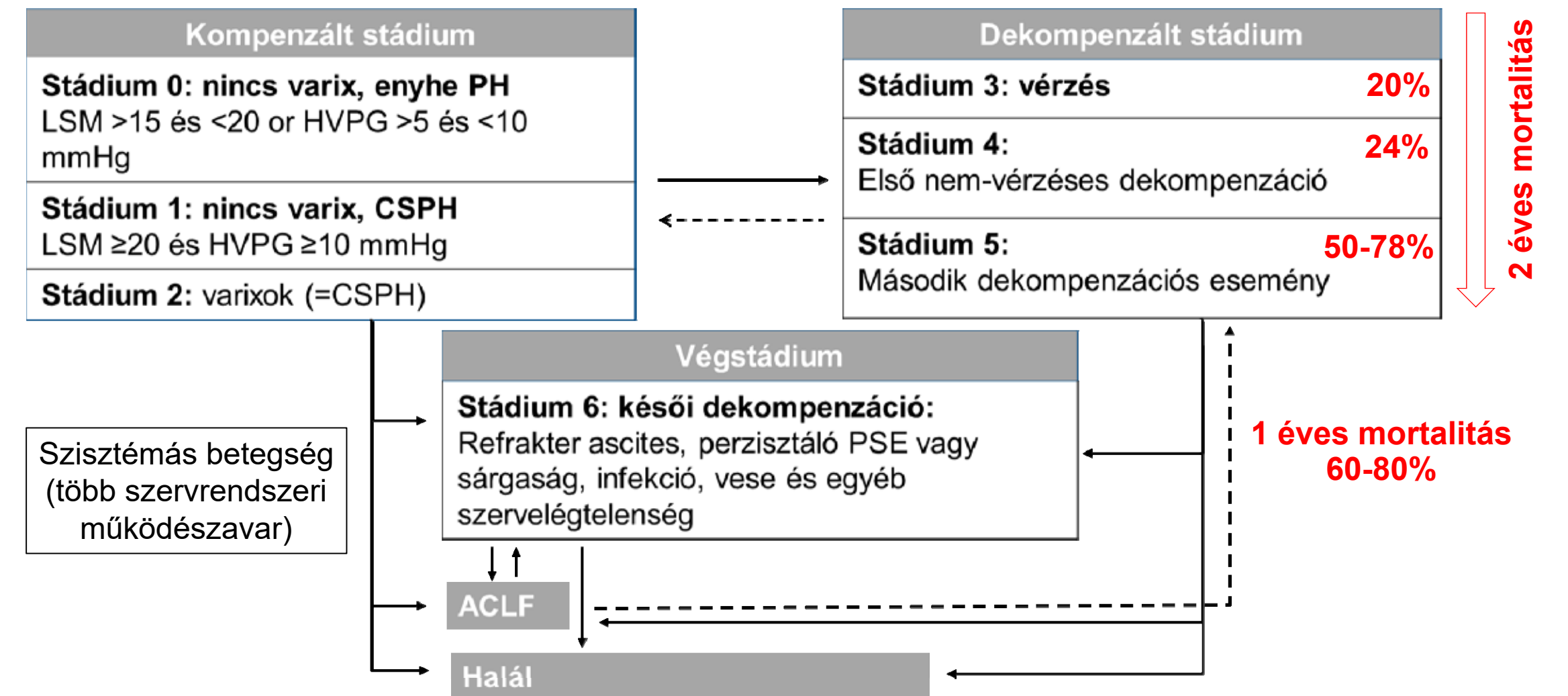
Amennyiben az akut rosszabbodás során a májelégtelenség tovább romlik, és egy vagy több extrahepatikus szerv (vese, agy, vérárvadás, keringés és tüdő) működése is elégtelenné válik, krónikus májbetegségekre rakódott akut májelégtelenség

#### 1. ábra. A májcirrózis klinikai lefolyása (multi-stage modell)

LSM: HVPG: a hepatikus vénás nyomásgradiens, CSPH: klinikailag szignifikáns portális hipertenzió, LSM: elasztográfia (measure of liver stiffness), ACLF: krónikus májbetegségekre rakódott akut májelégtelenség szindróma (acute-on-chronic liver failure)

Forrás: D'Amico G, et al. J Hepatol 2018;68:563–76; EASL CPG decompensated cirrhosis. J Hepatol 2018;doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.024

szindrómáról (acute-on-chronic liver failure, ACLF) beszélünk. Az AD epizód miatt hospitalizált májcirrózisos betegekben az ACLF szindróma gyakori (24–40%). Az ACLF szindróma felismerése és súlyosságának meghatározása a betegágy mellett egyszerűen és gyorsan elvégezhető a CLIF-OF pontrendszer segítségével. A 6 szervrendszer működésének értékelése fizikális vizsgálattal (vérnyomás, O<sub>2</sub>-szaturáció és tudatműködés), valamint rutin laboratóriumi paraméterek (bilirubin, INR, kreatinin) meghatározásával történik. Az ACLF szindróma egyszerű AD epizódtól való elkülönítése egyértelműen fontos, mert a rövid távú halálozás a két esetben jelentősen különbözik (13% vs. 51%) és az ellátás is.



### A MEGFELELŐ KORAI KEZELÉS FONTOSSÁGA

A májcirrózis AD-nak ellátása során az első 24 óra különösen fontos időszak, hiszen a korai hatásos beavatkozástól a beteg állapotának javulása és túlélés is egyértelműen várható. A korábbi krónikus stádiumnak megfelelő állapot elérése is lehetséges. Az AD epizód korai időszakában a hepatológus konzílium nem feltétlenül hozzáférhető, így a betegeket elsőként ellátó sürgősségi szakemberek és belgyógyász szakorvosok számára fontos, hogy ismerjék és alkalmazzák a májcirrózisos betegek kivizsgálására, elhelyezésére és kezelésére vonatkozó, bizonyítékokon alapuló, hatásos módszereket. Az ellátást a kivizsgálást követően azonnal,

lehetőség szerint 6 órán belül meg kell kezdeni, majd pedig azt 24 órán belül mindenképpen hepatológiai betegek ellátásában gyakorlott gastroenterológusnak kell irányítania, ezen célok megvalósítása hazánkban azonban még várat magára.

### ELHELYEZÉS CLIF-AD PONTSZÁM ALAPJÁN

Az egyszerű AD esetén a beteg kórházi osztályos elhelyezésének megválasztásában a CLIF-AD pontszám hasznos segítség, mely az életkort és laboratóriumi adatokat (kreatinin, INR,

> Folytatás a 26. oldalról

fehérvérsejtszám, nátrium) tartalmazó algoritmus alapján számolható. A >60 pontszám esetén nagy valószínűséggel progresszió, ACLF kialakulása várható, így ezeket a beteget szubintenzív osztályon érdemes kezelni. A ≤60, de >45 pontszám közötti betegek kórházban, általános osztályon kezelhetők, a ≤45 pontszám esetén a beteg korai felépülésére és kórházi elbocsátására lehet számítani. Amennyiben ACLF szindróma diagnosztizálható, a beteg intenzív osztályos (ITO) elhelyezése, és az aktív gyógyszeres és szervtámogató kezelés azonnali megkezdése szükséges, akkor is, ha a beteg állapota nagyon súlyos. Magyarországon az ACLF szindrómás betegek ITO-s elhelyezésének szakmai elfogadtatása még várat magára. A háttérben álló jelenlegi nehézségek: a kórkép magas mortalitása, a hepatológiai intenzív gyakorlat hiánya, a férőhelyek korlátozott száma, az ellátás magas költsége és az a szemlélet, miszerint „ha nincs májtranszplantáció, nincs értelme az áthelyezésnek”.

### A TÚLÉLÉSI ARÁNY JAVULÁSA

Az elmúlt évtizedben a hospitalizált májcirrózisos betegek túlélése az intenzív osztályos ellátás következtében drámaian javult. A halálozásban mintegy 41%-os csökkenés észlelhető. Az ACLF-es és a nem májbeteg ITO-s betegpopuláció között, amennyiben a kiindulási paraméterekre és a betegség súlyosságára illesztett módon hasonlították össze egymással az adatokat, a betegség kimenetelében és ellátásában nem volt szignifikáns különbség.

### KEZELÉSI DÖNTÉS ACLF SZINDRÓMA ESETÉN

Az ACLF szindróma dinamikus folyamat, és potenciálisan reverzibilis. Fontos tudni, hogy a diagnóziskori ACLF súlyossági fokozata alapján nem jósolható meg biztonsággal a tényleges betegségfolyás. Az aktív kezelés fenntartása 3–7 napig mindenképpen szükséges, és csak ezt követően lehet a betegség prognózisát biztonsággal meghatározni. Amennyiben nincs javulás vagy az állapot rosszabbodik, a nyugat-európai gyakorlattól eltérően, Magyarországon egyelőre akut transzplantációra nincs lehetőség. Amennyiben a beteg már a májátültetésre várók listáján van, és nincs kontraindikáció, mindenképpen javasolt felvenni a kapcsolatot a Transzplantációs Klinikával. A további aktív kezelés felfüggesztéséről és helyette a palliatív kezelésre történő áttérésről minden esetben a kezelő hepatológusnak és az intenzív szakembernek közösen kell döntenie. A döntéshozásba a családot is be kell vonni. A további kezelés hiábavalóságának („futility”) kimondásához szükséges kritériumok még nem kerültek pontosan definiálásra.

### OKI TÉNYEZŐK FELDERÍTÉSE

A májcirrózis heveny rosszabbodásának hátterében rendszerint valamilyen akut fellépő károsító hatás áll, amelyet tisztázni és kezelni kell. A bakteriális fertőzés a leggyakoribb oki tényező (az esetek mintegy 40%-ában). A cirrózisasszociált immundiszfunkciós szindróma (CAID) jellegzetessége, hogy a dekompenzált stádiumban az immundeficiencia előtérbe kerül, amelynek következtében a fertőzésekkel szemben

fokozott a fogékonyság, és azok egyértelműen súlyosabb lefolyásúak is az átlagnépességben zajló infekciókhoz képest. A bakteriális fertőzés jelenlétében a halálozás mintegy négyszeresére emelkedik. Az infekciók egyfajta külön, a betegség súlyosságától független prognosztikai stádiumot is jelentenek. A halálozás kockázata ugyanis az akut epizód lezajlását követően is fokozott marad. A bakteriális infekciók kialakulása tehát megváltoztatja a májcirrózis természetes lefolyását is, és egyfajta dekompenzációs eseményeknek kell tekinteni az ascites, a varixvérzés és a HE mellett. Asciteses betegekben legnagyobb valószínűséggel spontán bakteriális

## A MÁJCIRRÓZISBAN A BAKTERIÁLIS FERTŐZÉSEK MEGELŐZÉSE ÉS A KORAI HATÉKONY DIAGNOSZTIKÁJA KULCSKÉRDÉSSÉ VÁLT.

peritonitis (SBP) alakul ki, de a különféle nem-SBP típusú fertőzések is gyakoriak, mint a pneumónia vagy a húgyúti infekció. A fertőzések nagyobb hányadát Gram-negatív bélbaktériumok okozzák, ugyanakkor a multidrugrezisztens kórokozók (MDR) előfordulási gyakorisága fokozatosan nő a májcirrózishoz társuló fertőzések epizódok során, mely miatt különösen indokolt a tenyésztések levétele, és az antibiotikum-érzékenységi lelet birtokában a célzott an-

tibiotikus kezelés. Májcirrózisban a bakteriális fertőzések megelőzése és a korai hatékony diagnosztikája kulcskérdéssé vált. A fertőzések klinikai és laboratóriumi diagnosztikája azonban nehézségekbe ütközik. A fertőzések mintegy fele tünetszegényen vagy atípusos formában zajlik. A láz gyakran hiányzik, és a szervi elégtelenség(ek) kialakulása hívja fel csak a fertőzésre a figyelmet. A diagnózis felállításában minden esetben a „gondolj rá és keresd elv”-nek kell érvényesülnie. A Sepsis-3 kritériumok és a qSOFA Score májcirrózisos betegekben is validálásra kerültek, és alkalmazhatók az infekciók súlyosságának értékelésére.

### ANTIBIOTIKUM-PROFILAXIS, VAKCINÁCIÓ

A hosszú távú antibiotikum-profilaxis alkalmazását korlátozza a bakteriális rezisztencia kialakulása, az MDR törzsek megjelenése, amelyek esetén a szepszis sokk kockázata és a halálozás jelentősen fokozódik, valamint a *Clostridium*

> Folytatás a 29. oldalon

1. táblázat. Dekompenzált májcirrózis szövődményeinek kezelési lehetőségei

Szövődmény	Specifikus kezelés	Alternatív kezelési lehetőségek		Megjegyzés
Feszülő ascites (3. fokozat)	LVP és iv. albumin (dózis: 8 g/eltávolított ascites [liter]) (I;1)	≥5 l	Minden esetben albumin szükséges (I;1)	Plazmatérfogat expanziója a PPCD megelőzésére szolgál, egyéb plazmaexpander nem javasolt. Az <5 l ascites lebecsátása esetén a PPCD kialakulásának kockázata csekély. LVP biztonsággal elvégezhető és előkészítést sem igényel: 1. SBP, 2. AKI vagy 3. INR >1,5 és Thr <50 g/l (III;1)
		<5 l	Albumin a preferált, de krisztalloid is elfogadható (dózis: max. 1000 ml) (III;1) kivéve AKI (III;1)	
	LVP után kombinált diuretikumterápia beállítása (spironolacton+furosemid) (I;1)			
Terápiarefrakter ascites	Diuretikumkezelés felfüggesztése (vizelet-Na-ürítés <30 mmol/nap) és regulárisan LVP+iv. albumin (I;1)	TIPS (kis átmérőjű PTFE-fedett sztent) (I;1) Kontraindikáció esetén Alfapump® (I;2) (Magyarországon nem elérhető)		NSSB kezelés különös körülményt igényel (≥80 mg/nap dózis esetén különösen) (II-2;1) Carvedilol használata nem javasolt (I;2).
Nyelőcsővarix-vérzés	Vazokonstriktor szer 3–5 nap (I;1): Terlipresszin – iv. 2 mg/4 óra (első 48 óra), majd 1 mg/4 óra Nyelőcsővarix-ligáció (I;1) Profilaxis: 1. antibiotikum (7 nap, ceftriaxon 1 gr/24 óra vagy norfloxacin 400 mg 2x1) (I;1) 2. laktulóz (I;2)	Szomatosztatin – iv. bólus 250 µg és kontinuus 250 µg/óra (500 µg/óra emelhető) Oktreotid – iv. bólus 50 µg és kontinuus 50 µg/óra		TIPS korai terápia – terápiarefrakter vérzés vagy korai újravérzés (24–72 óra) (I;1) (Magyarországon limitáltan elérhető) TIPS korai megelőző – válogatott, magas rizikójú betegeknél (magas kockázat kritériumai vitatottak még) (Magyarországon nem elérhető) Ballontamponád – átmenetileg (max. 24 óra) masszív, uralhatatlan vérzés esetén (I;2), alternatíva: eltávolítható fedett öntáguló stent (Magyarországon nem elérhető)
Hepatitisz encefalopátia	A kiváltó ok kezelése az elsődleges	Kiegészítő gyógyszeres kezelés: laktulóz (dózistitrálás: napi 2-3 laza széklet) +/- rifaximin (1200 mg/nap)		Kiváltó okok: infekció, GI vérzés, diuretikum-túladagolás, elektrolitzavar, obstipáció GCS<8 endotrachealis intubáció
AKI – Prevenció SBP esetén	iv. albumin 1,5 g/kg (1. nap) és 1 g/kg (3. nap)	Magas kockázat	Minden esetben albumin szükséges (I;1)	Alacsony kockázat: szérumbilirubin-szint és kreatinin normális (<68 és <88 µmol/l)
		Alacsony kockázat	Egyéni megfontolás kérdése az albumin adása (II;1)	
AKI – Diagnózis	iv. albumin 1 g/kg (max. 100 g) 2 egymást követő napon (III;1)			Amennyiben nincs nyilvánvaló ok, AKI stádium>1A (sCr≥133 µmol/l) vagy infekcióhoz társuló AKI)
AKI – HRS	Vazokonstriktor szer és iv. albumin (I;1). Terlipresszin: iv. bólus 1 mg 4–6 óránként (nonreszponder esetben fokozatos emelés max. 12 mg/nap) Albumin: 20–40 g/nap	Terlipresszin csökkentett napi dózisban: iv. kontinuus 2 mg/nap (mellékhatások előfordulása ritkább) (I;1) Noradrenalin terlipresszin alternatívája lehet (iv. kontinuus 0,5–3 mg/óra) (I;2). Nonreszponder esetben vesepótló kezelés		Nonreszponder: sCr-csökkenés a csúcscsérték <25%-a 2. napra

AKI: akut vesekárosodás; GCS: Glasgow-kómaskála; GI: gasztrointesztinális; HRS: hepatorenális szindróma; LVP: nagy volumenű paracentézis; PPCD: posztparacentézises keringési zavar; NSSB: nem-szelektív béta blokkoló; PTFE: politetrafluoroetilén; SBP: spontán bakterális peritonitisz; sCr: szérumkreatinin; TIPS: transzjuguláris intrahepatikus portoszisztémás shunt; A bizonyítékok szintje és az ajánlások erőssége a GRADE rendszer alapján.

> Folytatás a 27. oldalról

*difficile*-infekció kockázata is nagyobb. Az SBP primer profilaxisa továbbra is indokolt azonban, ha a beteg májtranszplantációs várólistán van és a fokozott kockázatú csoportba tartozik, azaz az ascites fehérjetartalma alacsony és előrehaladott a betegség (Child–Pugh-score  $\geq 9$  pont és bilirubin  $\geq 51$   $\mu\text{mol/l}$ , illetve az alábbiak közül legalább még egy jelen van: veseelégtelenség, alacsony szérum-Na-szint vagy malnutríció). Az SBP másodlagos profilaxisa kötelező (norfloxacin 400 mg/nap) az ascites megszűnéséig és/vagy

évente javasolt, és tekintettel arra, hogy a májcirrózisos betegek különösen fogékonyak a pneumococcus okozta fertőzésekre, a pneumococcus elleni védőoltást is tanácsos ötévente beadni.

### MALNUTRÍCIÓ, SZARKOPÉNIA KEZELÉSE

Az infekciók kialakulását májcirrózisban a gyakran fennálló malnutríció is elősegíti. Amennyiben a malnutrícióhoz izomtömegvesztés is társul, szarkopéniáról beszélünk, ez utóbbi különösen kedvez a HE kialakulásának. A korábbi

## A KORÁBBI TÉVHITTEL ELLENTÉTBEN, NEMHOGY NEM KELL, HANEM TILOS A FEHÉRJEMEGSZORÍTÁS, HISZEN MÁJCIRRÓZISBAN A FEHÉRJESZÜKSÉGLET ELEVE MAGASABB, ILLETŐLEG A SZARKOPÉNIA KIALAKULÁSÁNAK MEGELŐZÉSE ÉS ANNAK KEZELÉSE IS CSAK MAGASABB FEHÉRJETARTALMÚ ÉTKEZÉSSSEL ÉRHETŐ EL

a májtranszplantációig. Ha az index SBP-epizód esetén a kórokozó Gram-pozitív vagy MDR törzs volt, a másodlagos profilaxis szükségessége vitatott kérdés. Fogékony-ság fennállása esetén fontos a hepatitis elleni védőoltások beadása (HAV és HBV) is. Az influenza elleni vakcináció

tévhitel ellentétben, nemhogy nem kell, hanem tilos a fehérjemegszorítás, hiszen májcirrózisban a fehérjeszükséglet eleve magasabb, illetőleg a szarkopénia kialakulásának megelőzése és annak kezelése is csak magasabb fehérjetartalmú étkezéssel érhető el (1,2–1,5 g/ttkg/nap).

### HEPATIKUS ENKEFALOPÁZIA

Ez érvényes a HE fennállásakor is. Tekintve, hogy a HE az esetek jelentős részében szekunder szövődmény, a kiváltó okát kell megszüntetni elsősorban. A kiegészítő gyógyszeres kezelést továbbra is a laktulóz +/- rifaximin jelenti.

### AKUT VESEFUNKCIÓ-ROMLÁS

Az AD epizód során gyakori az akut vesefunkció-romlás (AKI), az esetek mintegy 40%-ában van jelen, és különösen gyakori bakteriális fertőzések esetén. Az AKI bármely típusa előfordulhat májcirrózisban, úgymint a prerénális, a hepatorenális (HRS), az intrinzik, különösen az akut tubuláris nekrozis és a posztrenális AKI. Ezek elkülönítése fontos. A HRS súlyos májbeteggekben kialakuló, elsősorban funkcionális eltérés. Egyéb típusú vesefunkció-romlástól elkülöníteni nem egyszerű, 48 óra szükséges a diagnosztikus algoritmus elvégzéséhez, mely egyben a terápia elindítását is jelenti. Az AKI diagnózisának felállítását az adaptált KDIGO kritériumok alapján kell végezni; a bazális szérumkreatinin 48 órán belül  $>26,4$   $\mu\text{mol/l}$  értékkel történő emelkedése vagy 3 hónap alatt a kiinduló érték  $\geq 50\%$ -os emelkedése jelenti a diagnózist. A diuretikumokat, a béta-blokkolókat, illetve minden egyéb olyan nefrotoxikus gyógyszert (pl. a vazodilatátorokat és a NSAID-okat), melyek összefügghetnek az AKI kialakulásával, azonnal el kell hagyni. A volumenpótlást a folyadékvesztés okának és mértékének megfelelően kell végezni.

A dekompenzált májcirrózis szövődményeinek kezelési lehetőségeit az 1. táblázat foglalja össze.

DR. PAPP MÁRIA

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar,  
Belgyógyászati Intézet, Gasztroenterológiai Tanszék, Debrecen

### IRODALOM

1. D'Amico G, Morabito A, D'Amico M, et al. Clinical states of cirrhosis and competing risks. *J Hepatol.* 2018;68:563–576.
2. Bernal W, Jalan R, Quaglia A, et al. Acute-on-chronic liver failure. *Lancet.* 2015;386:1576–87.
3. Jalan R, Saliba F, Pavesi M, et al. Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol.* 2014;61:1038–47.
4. Meersseman P, Langouche L, du Plessis J, et al. The intensive care unit course and outcome in acute-on-chronic liver failure are comparable to other populations. *J Hepatol.* 2018;69:803–809.
5. Albillos A, Lario M, Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance. *J Hepatol.* 2014;61:1385–96.
6. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2018;69:406–460.
7. Fernández J, Tandon P, Mensa J, et al. Antibiotic prophylaxis in cirrhosis: Good and bad. *Hepatology.* 2016;63:2019–31.
8. Jalan R, Fernandez J, Wiest R, et al. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol.* 2014;60:1310–24.
9. Angeli P, Garcia-Tsao G, Nadim MK, et al. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document. *J Hepatol.* 2019;71:811–822.
10. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008;336:924–6.