

A MÁJCIRRHOSIS KEZELÉSE ÉS GONDOZÁSA

Balogh Boglárka, Dr. Papp Mária

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

ÖSSZEFOGLALÁS: A szerzők az összefoglalóban a májcirrrosisos betegeket gondozó orvosok számára a betegség kezelésével és gondozásával kapcsolatos legújabb ismereteket foglalják össze, hogy elősegítsék e betegcsoport hatékony, bizonyítékokon alapuló ellátását. A májcirrrosis kiváltó tényezőjének ismerete és annak célzott kezelése elengedhetetlenül fontos a dekompenzált stádium kialakulásának és a májbetegség progressziójának lassítása céljából. Az egészséges életmód fenntartása és a különféle megelőző eljárások alkalmazása szintén ezt a célt szolgálják. A májat érő minden további károsító hatás hátrányos és kerülendő. Az alkoholfogyasztás és a dohányzás teljes mellőzése szükséges. A normál testsúly fenntartása a cél, amely megfelelő energiatartalmú táplálkozással és a rendszeres, főként aerob jellegű testmozgással érhető el. A fehérjemegszorítás tilos, napi 1,2–1,5 g/tskg fehérjebevitelre van szükség. Diabetes egyidejű fennállása esetén annak gyógyszeres kezelése különös figyelmet igényel. Az osteoporosis szűrése és időben történő kezelése javítja az életminőséget és a beteg túlélését is. A fertőzésekkel szembeni fokozott fogékonyság, és ezek egyértelműen súlyosabb lefolyása miatt a vakcináció, az antibiotikum-profilaxis, valamint a bakteriális infekciók korai felismerése és kezelése kiemelten fontos. A májcirrrosis heveny rosszabbodásának hátterében leggyakrabban kiváltó okként bakteriális fertőzés áll. A dekompenzált betegségstádium kialakulását követően mielőbb kezdeményezni kell a májtranszplantációs listára vételt. Ezzel egy időben kezelni kell a portalis hipertenzióval kapcsolatos szövődeményeket, amelyek enyhítik a tüneteket. Ascites esetén sómegszorítás (4,6–6,9 g/nap) és diuretikumok vagy rendszeres, nagy volumenű paracentesis albuminpótlással, nyelőcsővarixok esetén endoszkópos kezelés és nem kardioszelektív béta-receptor-blokkoló kezelés, míg terápia-refrakter esetben TIPS-beültetés szükséges. A hepaticus encephalopathia szekunder prevenciójára pedig laktulóz ± rifaximin javasolt. Hepatocellularis carcinoma korai felismerésére szűrővizsgálatként félévente hasi ultrahangvizsgálat végzése szükséges. Elengedhetetlenül fontos továbbá a veseműködés gyakori monitorozása és az alkalmazott gyógyszerek rendszeres felülvizsgálata.

Kulcsszavak: májcirrrosis, megelőző eljárások, gondozás

Balogh B, Papp M: Outpatient care of liver cirrhosis

SUMMARY: In this review, authors outline the current prevention and therapeutic options of the diseases specific complications for attending physicians to enhance the appropriate care of cirrhosis. Awareness of underlying cause of the liver disease and thus cause-specific treatments of cirrhosis has utmost importance to stop the disease progression and prevent the and advent of decompensation events. Patients with cirrhosis should have preventative measures and regular health maintenance that are the followings. All kinds of deleterious agents for liver function should be avoided and ceased. Adherence to alcohol and tobacco abstinence is inevitable. Maintenance of ideal body weight is an important issue and can be reached by adequate calorie intake and regular but mainly aerobic type physical activity. Protein restriction is absolutely forbidden and instead, nutrition of high protein content (1,2-1,5 g/bwkg/day) is suggested. Presence of diabetes mellitus and its treatment needs special attention in cirrhosis. Screening for osteoporosis and its timely treatment is associated with better quality of life and certainly increase the survival. Patients with cirrhosis are to be considered as immunocompromised. Due to increased susceptibility for bacterial infection and more severe courses of these episodes, vaccination, antibiotic prophylaxis, early diagnosis and treatment are vital issues. Development of the bacterial infection is the most common trigger event in the acute deterioration of cirrhosis. Advent of decompensated disease stage is an indication of the evaluation for liver transplantation. At the same time, appropriate management of the portal hypertension related complications that cause the symptoms is essential. In patients with ascites, salt restriction (4,6-6,9 gram/day) and diuretics or regular large volume paracentesis with albumin supplementation, while those with esophageal varices, endoscopic treatment and non-selective beta blocker are the choices of therapy. In therapy refractory cases, TIPS placement can alleviate the problems. For the secondary prevention of hepatic encephalopathy, lactulose +/- rifaximin is recommended. Screening for hepatocellular carcinoma, abdominal ultrasonography is needed in every half year. Frequent monitoring of kidney function and regular checking of medication are also necessary.

Keywords: liver cirrhosis, preventive measures, health maintenance issues

Magy Belorv Arch 2019; 72: 186–194.

A májcirrhosis a különböző etiológiájú krónikus májbetegségek előrehaladott stádiuma. Előfordulási gyakorisága nem ismert pontosan, aminek egyik oka, hogy a betegség a kezdeti stádiumban tünetmentes, így aluldiagnosztizált. A májfibrosis és annak legsúlyosabb formája, a májcirrhosis becsült előfordulási gyakoriságát a 40 év feletti lakosság körében egy francia lakossági szűrőprogramban 2,8%, illetőleg 0,3%-nak találták.¹ Az újonnan felismert májcirrhosisos esetek száma az Egyesült Királyságban és Svédországban végzett felmérések szerint pedig 100 000 lakosra vonatkoztatva mintegy 15. A kórképet egyértelműen férfi túlsúly jellemzi, azonban ennek mértéke régióként igen eltérő lehet, a férfi : női arány 1,4–6 : 1 között változik.²

A májcirrhosis a gazdaságilag fejlett országokban a morbiditás és mortalitás jelentős oka. Világszerte a 14., míg Közép-Európában a 4. leggyakoribb halálok. Európán belül Magyarországon a legmagasabbak a májcirrhosishoz kapcsolódó halálozási mutatók: férfiak esetében 103, míg nők esetében 32 eset 100 000 felnőtt lakos-évre számítva. Ez a környező országokhoz képest 4-5-ször magasabb érték. Még jelentősebb különbség észlelhető a mediterrán országokhoz viszonyítva.² A Központi Statisztikai Hivatal adatai alapján hazánkban 2015-ben 3306 esetben állt májbetegség a halálozás hátterében. Tekintve, hogy a májcirrhosis miatti halálozások jelentős része a 20–64 év közötti korosztályban fordul elő, ez még további jelentős nemzetgazdasági terheket von maga után.

A betegség kialakulásában Európában a leggyakoribb oki tényező a túlzott mértékű alkoholfogyasztás és egyre növekvő arányban a nem alkoholos zsírmáj (NAFLD), amely esetén az elhízás, a metabolikus szindróma, illetőleg a 2-es típusú cukorbetegség fontos tényezők. A vírusos eredetű krónikus májgyulladás, a hepatitis C- (HCV) és B-vírus (HBV), a betegek kb. 6%-át érinti, míg a kevésbé gyakran azonosított okok közé az autoimmun folyamatok, az anyagcsere-betegségek és más ritka kórképek tartoznak.³ A kiváltó tényező ismerete és annak célzott módon történő kezelése elengedhetetlenül fontos. A betegség korai stádiumban történő felismerése nem megoldott. A Southampton Egyetemi Kórházban 4313 beteg adatainak elemzése szerint a májcirrhosis vagy májelégtelenség miatt első alkalommal felvételre kerülő betegek 73%-a korábban nem járt hepatológiai szakrendelésen.⁴

A májcirrhosis nem egységes kórkép, hanem egy

dinamikusan változó betegség. Klinikailag különböző alcsoportok határozhatók meg, ahol a betegség progressziója és a várható halálozás is igen eltérő. A kezdeti stádiumot (kompenzált májcirrhosis) a tünetmentesség és a betegség specifikus szövődményeinek hiánya jellemzi. Ebben a stádiumban mind a dekompenzáció kialakulásának (7–10%), mind pedig a halálozásnak (1–3,4%) az éves kockázata alacsony. A májtranszplantáció nélküli túlélés pedig akár 15–20 év is lehet. Előrehaladott stádiumban (dekompenzált májcirrhosis) már jelen vannak a betegség-specifikus szövődmények (ascites, nyelőcsővarix-vérzés, hepaticus encephalopathia), amelyek a tüneteket okozzák. Ezek a jelentős májsejtpusztulás következtében kialakult elégtelen működés, valamint a klinikailag jelentős portalis hypertensio következményei. A becsült éves halálozás ugrásszerűen megnő, 20–57% közötti. A májtranszplantáció nélküli túlélés legfeljebb 3–5 év lehet.⁵ A májbetegség súlyosságának megállapításában a betegség fent említett klinikai stádiumai mellett különféle májspecifikus pontrendszereket is használunk, mint a Child–Pugh-osztályozás (CPS) és a MELD (Model for End-Stage Liver Disease) pontrendszer.

Fontos további jellegzetesség, hogy a májcirrhosis szerzett immundeficiens állapot, amelynek következménye a fertőzésekkel szembeni fokozott fogékonyság, és az epizódok egyértelműen súlyosabb lefolyásúak, mint az átlagnépességben.⁶ Ezek a betegek kétszer gyakrabban halnak meg szepszisben, mint nem cirrhosisos társaik. A betegség heveny rosszabbodásának, és így a kórházi felvételek mintegy 40%-ának hátterében valamilyen bakteriális fertőzés áll. Bakteriális fertőzés jelenlétében a halálozás mintegy négyszeresére emelkedik, függetlenül a májcirrhosis súlyosságától. A betegek 30%-a a felvételt követő egy hónapon belül, míg másik 30%-a 1 éven belül meghal az infekció következtében. Májcirrhosisban a bakteriális infekció ugyanakkor nemcsak a rövid távú halálozás fontos kockázati tényezője, hanem a betegség súlyosságától független prognosztikai stádium meghatározója is. A bakteriális infekción átesett betegek halálozási kockázata ugyanis a heveny epizód lezajlását követően is fokozott marad, függetlenül a májelégtelenség stádiumától. A bakteriális infekciók kialakulása tehát megváltoztatja a májcirrhosis természetes lefolyását is,⁷ és egyfajta dekompenzációs eseménynek kell tekinteni az ascites, a nyelőcsővarix-vérzés és a hepaticus encephalopathia mellett.

Rövidítések: CPS: Child–Pugh-osztályozás; CRP: C-reaktív protein; DPP-4: dipeptidil-peptidáz-4; EBL: endoszkópos ligáció; GFR: glomerularis filtrációs ráta; GLP-1: glukagonszerű peptid-1; GPT: glutamát-piruvát-transzamináz; HBV: hepatitis B-vírus; HCC: hepatocellularis carcinoma; HCV: hepatitis C, HE: hepaticus encephalopathia; LVP: nagy volumenű paracentesis; MELD: Model for End-Stage Liver Disease pontrendszer; NAFLD: nem alkoholos zsírmáj; NASH: nem alkoholos steatohepatitis; NSSB: nem kardioszelektív béta-receptor-blokkoló; OLT: ortotopikus májátültetés; PPI: protonpumpagátló; SBP: spontán bakteriális peritonitis; SGLT-2: nátrium–glukóz-kotranszporter-2; SIRS: szisztémás gyulladáshoz vezető válasz; TIPS: transjugularis intrahepaticus portosystemás szünt; ULN: normáltartomány felső határa

Májcirrhosisban a kezelés és a gondozás a klinikai stádiumok szerint változik. A kezelés legújabb törekvései a megelőzés, az egészségmegőrzésre irányuló rendszeres aktivitások és a korai beavatkozás, aminek célja a betegség stabilizálása, azaz a klinikai dekompenzáció kialakulásának és így a májtranszplantáció szükségességének megakadályozása vagy legalább késleltetése. A betegek számára rendszeres időközönként kontrollvizsgálat ajánlott; kompenzált betegség esetén háromhavonta, dekompenzált betegség esetén háromhavonta vagy gyakrabban.

Életmódbeli változtatások

Alkoholabsztinencia és dohányzási tilalom

Minden alkalommal, az orvosi tanácsadás részeként, fel kell hívni a figyelmet az alkoholabsztinencia és a dohányzási tilalom betartására, amelyre bármilyen eredetű és stádiumú májcirrhosis esetén szükség van a betegség további progressziójának megakadályozására. Májcirrhosis fennállása esetén a hepatocellularis carcinoma (HCC) kialakulásának kockázata fokozott. Az aktív alkoholfogyasztás és a dohányzás ezt a kockázatot még tovább növeli. A dohányból származó karcinogének többségének a máj a természetes célpontja. Az alkohol és a dohányzás egyéb malignus betegségek kialakulására is hajlamosít. A karcinogén hatáson túl a dohányzás fokozza a fibrosist, valamint az arteria hepatica thrombosis esélyét. A dohányzás a kardiovaszkuláris betegségek kialakulása szempontjából is kockázati tényező. Az alkoholbetegek nagy része egyéb pszichiátriai társbetegséggel is küzd, körükben gyakoribbak a szorongásos kórképek, a hangulatzavarok és a depresszió, ezért e kórképek korai felismerését célzó szűrővizsgálat mindenképpen szükséges.⁸

Az alkoholmegvonás drámai javulást eredményezhet, a dekompenzált betegség akár kompenzált stádiumba kerülhet vissza, és javul a túlélés is. A májtranszplantációs program kiválasztási feltételei között a legtöbb országban 6, míg Magyarországon legalább 12 hónapos alkoholabsztinencia szerepel, és az alkoholfüggőséget megítélő pszichiátriai vizsgálat is szükséges a májátültetés előtt. A teljes absztinencia hosszú távú, sikeres betartásához orvosi tanácsadás, a járó betegként igénybe vehető alkoholrehabilitáció, pszichiátriai vagy pszichológiai segítség, de akár segítő csoportok bevonására is szükség lehet.⁸

A megfelelő tápláltsági állapot fenntartása

Májcirrhosisban, annak bármely, de különösen előrehaladott stádiumában fehérje-energia malnutritio állhat fenn, amely multifaktoriális eredetű. Így ennek szűrése minden betegben már a májcirrhosis diagnózisának felállításakor, majd azt követően rendszeresen javasolt. A malnutritio fennállása elősegíti a bakteriális fertőzések, továbbá a különféle dekompenzációs események

kialakulását és növeli a halálozást. Amennyiben a malnutritióhoz izomtömegvesztés is társul, sarcopeniáról beszélünk. A sarcopenia különösen kedvez a hepaticus encephalopathia kialakulásának. A hosszas éhezést mindenképpen kerülni kell, mert a glükoneogenezis korai fokozódása további izomtömegvesztéssel jár. A gyakori étkezés mellett a késő esti „snack” bevezetése is javasolt az éjszakai éhezés elkerülése céljából. A korábbi tévhitell ellentétben, májcirrhosisos betegben fehérjemegszorítás nem kell, sőt tilos, hiszen a fehérjeszükségletük eleve magasabb, illetőleg a sarcopenia kialakulásának megelőzése és annak kezelése is csak magasabb fehérjetartalmú étkezéssel érhető el. Az ajánlott napi kalóriabevitel 35–40 kcal/tskg, míg a megfelelő napi fehérjebevitel 1,2–1,5 g/tskg. Ez érvényes hepaticus encephalopathia fennállásakor is. Mindamelllett, hogy a hepaticus encephalopathia kiváltó okát meg kell szüntetni és gyógyszeresen is kezelni kell, nem szabad a fehérjebevitelt csökkenteni. Hepaticus encephalopathiás betegben előnyben kell részesíteni a növényi és a tejfehérjék fogyasztását. Amennyiben a beteg a napi energia- és fehérjeszükséglet bevitelére nem képes, kiegészítő enteralis táplálást kell alkalmazni.⁹

Az elhízás egyre növekvő gond világszerte. Amennyiben a BMI meghaladja a normálértéket (>25 kg/m²), mérsékelt és tartós súlycsökkenést javasolt, bármely eredetű májcirrhosis esetén. Ez ugyanis javítja az aminosztransferáz-értékeket, csökkenti a steatosist, mérséklődik a steatohepatitis, és a májfibrosis folyamata is visszafejlődhet. Az obesitas elősegíti a klinikai dekompenzációt, valamint az inzulinrezisztencia és a diabetes mellitus kialakulása miatt a HCC esélyét is fokozza. Retrospektív adatok alapján az 1988 és 1996 között májátültetésen átesett betegek legnagyobb része túlsúlyos volt. A súlyosan elhízott egyének körében mind a rövid, mind a hosszú távú túlélés esélye csökkent. A legtöbb transzplantációs programban éppen ezért szigorú kritérium a megfelelő testsúly, amelyvel csökkenthető a posztoperatív halálozás. Minden orvos-beteg találkozó alkalmával bátorítanunk kell a betegeket a megfelelő ütemű és mértékű testsúlycsökkentésre. Megfelelő fehérjebevitel (1,2–1,5 g/tskg) mellett alkalmazott, egyénre szabott, mérsékelt alacsony energiataralmú (a testsúly és az aktivitás alapján kiszámolt kalóriaszükségletnél 500–800 kcal/nappal kevesebb) kalóriabevitel szükséges a testsúlycsökkenés fehérjeraktárak veszélyeztetése nélkül történő eléréséhez túlsúlyos májcirrhosisos betegekben. Az alacsonyagsere alatti étkezéstől és a koplalástól viszont mindenképpen óvakodni kell, hiszen a heti 1 kg-ot meghaladó mértékű fogyás a hepaticus paraméterek romlását és felgyorsuló fibrosist idéz elő, de akár májelégtelenséghez is vezethet.⁹ Elhízás és metabolikus szindróma jelenléte esetén az esetlegesen fennálló kardiovaszkuláris betegségek diagnosztizálására és kezelésére különös hangsúlyt kell fordítani, mert a beteg életkilátásait ez jelentősen befolyásolja.

1. táblázat. Diabetes mellitus kezelése májcirrhosisban³⁰

	Child–Pugh-stádium (CPS)			Dózismódosítás	Fokozott óvatosságot igénylő társbetegségek/állapotok	Hepatológiai szempontok
	A	B	C			
Metformin				Max. 1500 mg/nap	Vesebetegség (GFR <50 ml/min) Hypoxia „Nagyivók”	HCC rizikót csökkenti HE rizikót csökkenti OLTx után is adható
Szulfanilureák (?)	?	?		Kis dózisban alkalmazhatók	Alkoholfogyasztás	Hypoglykaemiát okozhat mellékhatásuk kifejezett
Acarbos				Nem szükséges		Átmeneti transzamináz-emelkedést okozhat (nőkben gyakrabban) HE javulása?
Pioglitazon (?)				Max. 30 mg/nap	Oedema	NASH-ban előnyös?
Nateglinid (?)					Nem szükséges	Hypalbuminaemia (?)
DPP-4-gátlók				Nem szükséges	GPT >3x ULN: vildagliptin kontraindikált	OLTx után is adható
GLP-1-receptor-agonisták				Nem szükséges		
SGLT-2-gátlók				Nem szükséges	Dehidráció Hypotensio Infekciók (?)	
Inzulinok				Gyakori módosításra lehet szükség	Akut dekompenzáció	

Alkalmazhatóság: zöld szín: igen, piros szín: nem, ?: kérdéses, (?): egyre inkább kizorulnak a klinikai gyakorlatból
DPP-4: dipeptidil peptidáz-4; GFR: glomerularis filtrációs ráta; GLP-1: glukagonszerű peptid-1; GPT: glutamát-piruvát-transzamináz; HCC: hepatocellularis carcinoma; HE: hepaticus encephalopathia; NASH: nem alkoholos steatohepatitis; OLT: ortotopikus májtültetés; SGLT-2: nátrium-glükóz kotranszporter-2, ULN: normál tartomány felső határa

Előrehaladott betegség esetén a károsodott glükoneogenezis miatt a hypoglykaemia valós veszély, ami miatt szoros kontroll javasolt. Májcirrhosis és diabetes együttes fennállása esetén ez utóbbi gyógyszeres kezelése különös figyelmet igényel mind a hypoglykaemia-hajlam, mind pedig a veseelégtelenség gyakori előfordulása miatt (1. táblázat).

A mikrotápanyagokat és a vitaminokat, amennyiben klinikailag gyanított vagy megerősített hiányállapot áll fenn, pótolni kell. Májcirrhosisos betegekben vizsgálni kell a 25OH-D-vitamin-szintet, mert hiánya gyakori, és a betegség kimenetelét kedvezőtlenül befolyásolhatja. Ha a 25OH-D-vitamin-szint 20 ng/ml alatti, orális D-vitamin-pótlást kell alkalmazni a 30 ng/ml szint eléréséig.²⁰ Ha a májcirrhosis etiológiájában alkoholabúzus szerepel, gyakran társul a kórképhez hasnyálmirigy-elégtelenség, amely tovább növeli a zsíryanycsere zavarát és a malabsorptiót, így enzimpótló kezelés szükséges.⁸ Egyebekben jótékony hatású az antioxidánsokban gazdag táplálék, kávé ≥ 2 csésze/nap, étcsokoládé és C-vitamin rendszeres fogyasztása.³

Osteoporosisszűrés

A krónikus májbetegség körében az osteoporosis gyakori szövődmény, és bár a krónikus cholestasissal járó állapotokban jelenik meg legkifejezettebben, bármilyen más eredetű májcirrhosis esetén is fokozott a veszélyeztetettség. A csontsűrűség csökkenése törésekhez vezethet, jelentős morbiditással jár, az életminőség csökkenését vonja maga után és sokszor a túlélést is rontja. A WHO meghatározása szerint csonttrikulásról beszélünk, ha a DXA (dual X-ray absorptiometry) vizsgálattal mért csontsűrűség (ágyéki csigolya, combcsont proximális vége és vagy az alkarcsont disztális harmadoló pontja) T-score $< -2,5$, míg ostepeniáról, ha a T-score $-1,0$ és $-2,5$ közötti. DXA-vizsgálat minden májcirrhosisos betegnél javasolt. Ha az első vizsgálat eredménye negatív, 3–5 évente szükséges ismétetni. Ha osteoporosis igazolódik, akkor a megfelelő terápia beállítása szükséges endokrinológus szakorvos segítségével. Osteopenia esetén 2-3 évente kontroll csontsűrűségmérés szükséges.¹⁰ Osteopenia esetén pozitív kalciumegyensúly érhető el megfelelő kalcium- és D-vita-

min-pótlással. A rendszeres testmozgás és a megfelelő fehérje-, illetve kalóriabevitel is segíti a csontok ásványanyag-tartalmának növekedését.

Bakteriális infekciók korai felismerése

A májcirrhosis heveny rosszabbodásának hátterében kiváltó okként leggyakrabban bakteriális fertőzés áll.¹¹ Leggyakoribb fertőzés az asciteses betegekben jellegzetes spontán bakteriális peritonitis (SBP), de a különféle nem SBP típusú fertőzések is gyakoriak, mint a húgyúti infekció vagy a tüdőgyulladás.⁶ Legfontosabb a fertőzések időben történő felismerése és kezelése, ugyanakkor mind a klinikai, mind pedig a laboratóriumi diagnosztika nehézségekbe ütközik. A fertőzéses epizódok az esetek mintegy felében tünetszegényen vagy atípusos formában zajlanak. A láz gyakran hiányzik és sokszor csak a szervi elégtelenség(ek) kialakulása hívja fel fertőzésre a figyelmet. Ugyanakkor a gyulladás laboratóriumi jelzőinek – emelkedett C-reaktív protein (CRP) és a leukocytosis – diagnosztikus értéke korlátozott. A diagnózis felállításában minden esetben a „gondolj rá és keresd” elvnek kell érvényesülnie. Az abszolút leukocytaszám nem feltétlenül irányadó. Fontos a bazális fehérvérsejtszám ismerete a hyperspleniához társuló leukopenia miatt. Ebben az esetben ugyanis a normális fehérvérsejtszám (leukopenia normalizálódása) relatív leukocytosist jelent, és a granulocyták százalékos arányának egyidejű emelkedésével támogatja a szisztémás gyulladásos válasz (SIRS) fennállását. A CRP, mint májban termelődő akut fázis fehérje, emelkedésének mértéke szintén félrevezető lehet, és nem tükrözi kellőképpen a fertőzés súlyosságát, hiszen minél súlyosabb a mögöttes májelégtelenség, annál kevésbé tud az akut fázis fehérje szint emelkedni bakteriális fertőzés esetén (pl. 40 mg/l CRP-érték mellett is lehet már súlyos fertőzés, akár szepszis is). Ugyanakkor az emelkedett CRP nem jelenti feltétlenül a bakteriális fertőzés jelenlétét, és így az azonnali antibiotikus kezelés megkezdésének szükségességét sem. Májcirrhosisban a bakteriális transzlokáció által fenntartott gyulladásos állapot vagy súlyos alkoholos hepatitis nyílt infekció nélkül is elegendő lehet ahhoz, hogy a gyulladásos markerek szintjét jelentősen megemelje.¹²

Ezzel szemben a hosszú távú antibiotikum-profilaxis kérdése egyre inkább vitatott. Alkalmazását jelentősen korlátozza a bakteriális rezisztencia kialakulása, a multirezisztens törzsek megjelenése, amelyek esetén a septicus shock kockázata és a halálozás jelentősen fokozódik, valamint a *Clostridium difficile* infekció kockázata is nagyobb. Profilaktikus kezelésre orálisan rosszul felszívódó antibiotikumokat használunk, ilyen a norfloxacin (400 mg/nap). Elősegíti a „jótékony” anaerob baktériumok növekedését és visszaszorítja a „kártékony” Gram-negatív baktériumokat. Továbbra is indokolt az SBP primer profilaxisa – azaz a betegnek még nem volt SBP-je –, ha a beteg májtranszplantá-

ciós várólistán van és a fokozott kockázatú csoportba tartozik. A szisztémás infekció kialakulása ugyanis a beteg várólistáról való ideiglenes levételét jelenti. Fokozott az SBP kialakulásának kockázata akkor, ha az ascites fehérjetartalma alacsony (<15 g/l) és előrehaladott cirrhosis áll fenn. Az előrehaladott májcirrhosis meghatározása: CPS ≥ 9 pont és szérumbilirubin $\geq 51,3$ $\mu\text{mol/l}$, illetve az alábbiak közül legalább egy jelen van: veseelégtelenség (szérumkreatinin ≥ 106 $\mu\text{mol/l}$, urea $\geq 8,9$ mmol/l) vagy szérum-Na ≤ 130 mEq/l vagy malnutritio. Az SBP másodlagos profilaxisa továbbra is kötelező. Nem indokolt azonban akkor, ha az ascites megszűnik (alkoholabstinencia vagy sikeres antivirális kezelés következtében). Ha az index SBP-epizód esetén a kórokozó multirezisztens törzs volt, a másodlagos profilaxis szükségessége szintén nem tisztázott, de nagy valószínűség szerint e betegeknek nem kell antibiotikum-profilaxisban részesülniük.^{13, 14}

Szükséges védőoltások

A májcirrhosisos beteg immunrendszere ugyan károsodott, de a vakcináció szempontjából nem tekintjük a beteget immunszupprimálnak, így megkaphatja a kötelező oltásokat, legyen az inaktivált vagy élő kórokozót tartalmazó vakcina.¹⁵

Hepatitis A-vírus (HAV) okozta akut fertőzés kialakulása májcirrhosisal élő betegek esetében különösen veszélyes. A krónikus májbetegség fennállása nem jelent fokozott fogékonyságot HAV-infekcióra, ugyanakkor nagy a fulmináns betegségelefolyás (akut májelégtelenség) kialakulásának kockázata.¹⁶ Minden májcirrhosisban szenvedő beteget szűrni kell hepatitis A-ra, illetve ha az IgG anti-HAV titere nem megfelelő, akkor vakcináció is szükséges. Hasonlóképpen kötelező a HBV elleni vakcináció is, a HBV-fertőzés terjedésének és egy esetleges fertőzés esetén a májbetegség dekompenzációjának megelőzésére, amennyiben a betegben nincs védő anti-HBs-titer (>10 IU/l). Ha mindkét vírussal szemben fogékonyság áll fenn, a legmegfelelőbb a HAV és HBV ellen is védettséget nyújtó kombinált vakcina, a Twinrix (1 adag, 1 ml vakcina 720 ELISA egység inaktivált HAV törzset és 20 μg HBV rekombináns felszíni antigént tartalmaz). Az alkalmazási séma 3 oltásból áll, amelyből az elsőt választott időpontban (Twinrix), a másodikat 1 hónap múlva, a harmadikat pedig 6 hónap múlva szükséges beadni, mely már csak a B vírus elleni vakcina (pl. Engerix B). Az aktív immunizációra adott válasz az utolsó adagot követően 3 hónappal mért anti-HAV IgG és anti-HBs-titer mérésével ellenőrizhető, amennyiben az antitestválasz nem megfelelő, a beteget védőoltás-szakrendelésre kell irányítani és az újraoltási sémát ott kell meghatározni.⁸ *Influenza* fertőzés kapcsán a súlyos szövődmények kialakulásának kockázata szintén nagy. Évente szükséges a májcirrhosisos betegek influenza elleni vakcinációja (elölt vírust tartalmazó, inaktivált

oltóanyag), amint az influenzaszegzon elkezdődik, szeptember tájékán. Általában már az oltást követően 2 héttel aktív védettséggel rendelkeznek az oltott egyének. Fontos megjegyezni azonban, hogy az influenzaszzerű, de nem influenzavírusok által okozott fertőzések ellen nem véd a vakcina. Pneumococcus okozta tüdőgyulladás gyakran influenza vagy kanyaró bakteriális felülfertőződésének következménye, de elsődleges infekció is előfordul pneumococcusbacteriaemia, de akár meningitis formájában is.¹⁷ *Pneumococcus elleni vakcina* beadása kiemelt fontosságú a májcirrhosisos betegpopulációban is a fertőzésre való fokozott fogékonyság miatt. A pneumococcusfertőzésre való fokozott érzékenységet a kórokozó egyik virulenciafaktora magyarázza. A pneumolizin sejtkárosító hatása mellett a komplementrendszer aktiválja, ennek következtében a komplementszint csökken (konszumpció). Ez tovább súlyosbítja a májcirrhosisban a máj fehérjeszintézisének zavara miatt eleve is észlelhető alacsonyabb komplementszintek – elsősorban a C3-szint – következtében észlelhető opszonizációzavart. A régóta alkalmazott 23 komponensű poliszacharid vakcina (PPV23, *Pneumovax 23 inj.*) mellett a közelmúltban elérhetővé vált a 13 komponensű konjugált vakcina (PCV13, *Prevenar 13 inj.*). Az oltást a PCV13-mal kell kezdeni, amennyiben a beteg korábban nem részesült pneumococcus elleni védőoltásban. A védelmet – legálább 2 hónap eltelte után – ki lehet szélesíteni a PPV23 vakcinával. Revakcináció a PPV23 esetén szükséges, 5 év elteltével.¹⁸ Az említett vakcinákon felül ajánlják a *tetanusdiphtheria elleni oltást* és annak 10 évenkénti ismétlését is.

A portalis hypertensio szövődményeinek kezelése

Az *ascites* a leggyakoribb dekompenzációs esemény májcirrhosisban, amely rontja a betegek munkaképességét és szociális aktivitását, a kórházi felvételek gyakori oka, krónikus kezelést igényel és közvetlen további szövődmények kialakulásához is vezet, mint az SBP, restriktív ventilációs zavar vagy hasfali sérvek. Az ascites stádiumbeosztása annak mennyisége alapján, 1–3 fokozatba történik. A 2. és 3. fokozatú ascites kialakulása májcirrhosisban a túlélést rontja, a májátültetést mint lehetséges kezelési módot meg kell fontolni.¹⁹ Az újonnan megjelenő ascites vagy mennyiségének hirtelen fokozódása mindenképpen kórházi beutalást és kivizsgálást igényel és heveny dekompenzációs eseménynek tartandó. *Szövődménymentes 2. fokozatú asciteses* esetén a nátriumbevitel mérsékelt korlátozása javasolt (80–120 mmol/nap, mely 4,6–6,9 g konyhasóznak felel meg). Ez általánosságban annyit jelent, hogy a táplálék hozzáadott sóit ne tartalmazzon és az üzletekben megvásárolható, fogyasztásra kész élelmiszerek fogyasztását lehetőleg kerülni kell. Az étkezés sótartalmára vonatkozóan megfelelő diétás tanácsadás szükséges. A nagyon alacsony sótartalmú diéta alkalmazását (<40 mmol/nap) kerülni kell, ugyanis ez elősegíti a

diuretikumok okozta mellékhatások kialakulását és veszélyezteti a beteg megfelelő tápláltsági állapotának fenntarthatóságát.²⁰ Gyógyszeresen pedig vagy aldosteronantagonista monoterápiával (kezdő adag 100 mg/nap és fokozatos emeléssel a napi maximális 400 mg dózis eléréséig), vagy arra nem reagáló esetekben vagy hyperkalaemia kialakulása esetén emelkedő dózisu furosemiddel kiegészítve (40 mg/nap kezdő adagtól 160 mg/nap dóziséig). A diuretikus kezelés során a javasolt napi maximális testtömegvesztés 0,5 kg/nap, amennyiben perifériás oedema nincs és 1 kg/nap, amennyiben az jelen van. Az ascites mennyiségének jelentős csökkenését követően a diuretikus kezelés adagjának csökkentése szükséges a legkisebb hatékony adagra. A diuretikus kezelés bevezetését követő hetekben gyakori klinikai és laboratóriumi ellenőrzés szükséges, főként azokban, akikben első alkalommal jelentkezik az ascites. A diuretikumok adását le kell állítani, amennyiben súlyos hyponatraemia (szérumnátriumszint <125 mmol/l), akut veseelégtelenség vagy a hepaticus encephalopathia rosszabbodása lép fel, illetőleg a mozgást zavaró izomgörcsök alakulnak ki. A furosemid adását súlyos hypokalaemia (<3 mmol/l), a mineralokortikoidantagonistát pedig súlyos hyperkalaemia (>6 mmol/l) esetén le kell állítani.²¹ A 3. fokozatú vagy jelentős mennyiségű ascites esetén a választandó kezelés a nagy volumenű paracentesis (LVP) albuminpótlással. Az LVP-t követően a betegnek diuretikumot kell adni az ascites ismételt felszaporodásának megelőzésére, a legkisebb lehetséges adagban. A *terápiarefrakter vagy visszatérő ascites* kezelése szakorvosi feladat. Intézetben végzett rendszeres LVP, illetőleg transjugularis intrahepaticus portosystemás sönt (TIPS) beültetés a kezelés lehetőségei.²² Terápiarefrakter asciteses betegekben alkalmazott nem szelektív béta-receptor-blokkoló (NSSB) kezeléssel kapcsolatos adatok ugyan ellentmondásosak, alkalmazásuk e betegcsoportban jelentős körültekintést igényel. A nagy adagban adott NSSB mindenképpen kerülendő (pl. propranolol >80 mg/nap). A carvedilol használata jelenleg nem javasolt.²³

Nyelőcsővarixok keresése felső tápcsatornai endoszkópiával a májcirrhosis diagnózisának felállításakor kötelező. A primer vérzésprofilaxis monoterápiával történik, mely lehet NSSB vagy endoszkópos ligáció (EBL). Erre a nagy vérzéskockázatot jelentő varixok észlelése esetén van szükség (kis varixok vörös jellel, közepes és nagy varixok Child-stádiumtól függetlenül, vagy kis varixok Child C stádium esetén). A két kezelési lehetőség közül a beteg kívánsága, a kontrindikációk és a várható mellékhatások alapján választunk. A nyelőcsővarixok endoszkópos követése, amennyiben nem volt varix 2-3 évente, kis varix esetén 1-2 évente javasolt. Dekompenzáció kialakulása esetén azonnali endoszkópos ellenőrzés szükséges. Amennyiben a primer profilaxis indokolt és NSBB-kezelést kezdünk, további endoszkópos ellenőrzés a későbbiekben már nem szükséges. Amennyiben EBL-kezelés mellett döntünk, 2–4 hetes intervallumokban történik a

varixok eradiciója, majd azt követően az esetleges kiújulás miatt az első évben 1, 6, 12 hónap múlva, a későbbiekben pedig évente. Nyelőcsővarix-vérzést követően, szekunder profilaxisként minden esetben kombinált kezelést kell alkalmazni (NSBB + EBL), mert ez a monoterápiánál hatékonyabban csökkenti az ismételt vérzés kockázatát. Az NSSB-terápiával kapcsolatosan: propranolol (20–160 mg/nap adag) mind primer, mind szekunder profilaxisként, míg carvedilol csak kis adagban (12,5 mg/nap) és csak primer profilaxisként alkalmazható. A dózis titrálására minden esetben szükség van: a pulzusszám 50–55/perc legyen, anélkül, hogy hypotonia alakulna ki (<90 Hgmm). Az NSSB szedésekor a kardiális (szívelégtelenség, bradycardia/AV-blokk) és nem kardiális mellékhatásokra (bronchospasmus, perifériás artériás betegség exacerbatiója, inzulin kiváltotta hypoglykaemia, depresszió, fáradtság, szexuális diszfunkció) figyelmet kell fordítani. A carvedilol – intrinsek alfa₁-receptor-gátló hatása miatt – szisztémás artériás vérnyomást csökkentő hatása kifejezettebb, amely elsősorban dekompenzált betegekben lehet jelentős és okozhat problémát. Fontos, hogy az NSSB-t azoknál a betegeknél, akiknek progresszív hypotensiójuk van vagy akut rosszabbodás következett be, mint pl. vérzés, SBP vagy akut veseelégtelenség, fel kell függeszteni. A felépülést követően a gyógyszer visszafüggesztése megpróbálható.^{21, 24}

A *hepaticus encephalopathia (HE)* a májműködés elégtelenségének és/vagy a portosystemás sőtök jelenlétének következtében kialakuló agyi működészavar, amely igen változatos neurológiai és pszichiátriai eltérésekben nyilvánul meg a szubklinikus eltérésektől egészen a comáig. A májcirrhosishoz társuló HE diagnózisának felállítása az agyműködés egyéb zavarainak kizárásán alapul, hátterében általában minden esetben van kiváltó ok (infekció, gyomor-bél rendszeri vérzés, dehidráció, elektrolitzavar, székrekedés), amelyet aktívan keresni és kezelni kell. Visszatérő HE esetén laktulózkezelés javasolt a dózis titrálásával, ami akkor megfelelő, ha a betegnek napi 2-3 laza széklete van. Amennyiben a laktulóz monoterápia nem hatékony, a második HE epizódot követően rifaximin hozzáadása javasolt (800–1200 mg/nap adagban, 2-3 részletre osztva). Amennyiben a HE kiváltó tényezőjének kezelése megoldott (mint pl. infekció, varixvérzés) vagy a máj állapota és a tápláltsági állapot javul, a profilaktikus kezelés abbahagyható. Visszatérő, nehezen uralható HE súlyos májelégtelenséggel szövődve májtranszplantáció indikációját képezi. Amennyiben a májcirrhosis visszatérő HE-vel szövődik, autóvezetésre és veszélyes munkakörök betöltésére a beteg nem alkalmas.^{24, 25}

HCC-szűrést 6 havonta szükséges végezni hasi ultrahang vizsgálattal, amelynek során a májban fokális laesiót kell keresni, ami kiegészíthető a szérum-alfa-fötóprotein (AFP) vizsgálatával.²⁶

Más betegségek miatt alkalmazott gyógyszerek

Dekompenzált májbetegségben nem alkalmazhatóak a *nem szteroid gyulladáscsökkentők, angiotenzinokonvertáló enzim gátlók, angiotenzin II antagonisták vagy a J-adrenerg-receptor-blokkolók*, mert fokozzák a veseműködés romlásának kockázatát egyrészt a prosztaglandinszintézist gátló, másrészt az artériás hypotenziót és így veseperfúziós zavart okozó hatásuk miatt. Úgy tűnik, a *szelektív ciklooxygenáz-2-gátlók* nem okoznak veseműködési zavart és nem befolyásolják a diuretikumokra adott választ májcirrhosisos asciteses betegekben.²¹ Nem ismert azonban, hogy e gyógyszerek biztonságosan alkalmazhatóak-e fájdalomcsillapításra ebben a betegcsoportban. Ha fájdalom- és lázcsillapításra van szükség, *paracetamol* alkalmazható 2 g/nap dózissal (500 mg 6 óránként vagy 1 g 12 óránként), amennyiben a beteg nem fogyaszt alkoholt.⁸ Asciteses betegekben, amennyiben a vesefunkció megtartott, *kontrasztanyag használata* CT-vizsgálat során nem fokozza a veseelégtelenség kialakulásának kockázatát, ennek előfordulása azonban nem zárható ki, ha vesekárosodás már jelen van. Ezekben az esetekben a további vesefunkció-romlás megelőzésére különféle intézkedések jöhetnek szóba, mint például a plazmatérfogat expanziója iv. sóoldattal és N-acetil-cisztein alkalmazásával.²⁷ A HE-hajlam miatt, amennyiben altató szükséges, a *hosszú hatású benzodiazepinek* alkalmazása kerülendő, *hydroxyzin* adható.⁸ *Protonpompagátlók (PPI)* alkalmazása szintén körültekintést igényel, tartós szedése fokozza az SBP és a *Clostridium difficile* fertőzés kialakulásának kockázatát.²⁸ A portális hypertensio miatti vérzések – akár nyelőcsővarix-, akár pangásos gastropathia vérzés – prevenciójában a PPI szerepe nem bizonyított. Egyedül az EBL-t követően, rövid távon alkalmazva ismert hatékonysága a ligációs fekélyek méretének és előfordulásának csökkentésében.²⁹

Orvoshoz fordulás kérdése

Feladatunk, hogy a beteget megfelelő módon tájékoztassuk arról, hogy a legkisebb betegség esetén is mindenképpen forduljon orvoshoz. Ezt lehetőleg tegyük meg a diagnózis felállításának időpontjában, de legkésőbb, ha a májcirrhosis progrediál és kialakul a dekompenzált stádium (*2. táblázat*). Mindenképpen tájékoztassuk őket a fokozott fertőzéshajlamról, és arról, hogy szervezetük a dehidrációt is rosszul tűri. A gyors diagnózisalkotás és a fertőzések azonnali kezelése életmentő lehet számukra. Hányás és hasmenés esetén azonnali folyadékpótlás szükséges, mielőtt a dehidráció miatt hypotonia alakulna ki. Sürgősségi ellátásról vagy egyéb kórházi felvételről a beteg mindig tájékoztassa házi orvosát, hiszen együttműködése kulcsfontosságú. Bármilyen új, receptköteles vagy vény nélkül kapható gyógyszert ír fel számára más szakorvos, szedése előtt a beteg tanácskozzon házi orvosával és/vagy gondozó hepatológusával.¹⁸

2. táblázat. Betegtájékoztató májcirrhotikus betegek részére

1. Bármilyen új, receptköteles vagy vény nélkül kapható gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával!
2. Orvosi konzultáció nélkül ne szedjen aszpirint, egyéb nem szteroid gyulladáscsökkentőket vagy COX-2-gátló szert!
3. Ha fájdalom- és lázcsillapításra van szükség, paracetamol alkalmazható 2 g/nap adagban (500 mg 6 óránként vagy 1 g 12 óránként), amennyiben nem fogyaszt alkoholt!
4. Kerülje nyers ételek fogyasztását!
5. Kizárólag klórozott vízben fürödjön, kerülje az úszást tengervízben vagy óceánban!
6. Minden választott időben történő műtét előtt beszéljen kezelőorvosával, ugyanis ezek fokozott kockázattal járhatnak májcirrhotikus betegek esetében!
7. Győződjön meg róla, hogy megkapta-e a hepatitis elleni védőoltásokat! Influenza ellen évente, pneumococcus ellen egyszer, majd 5 év múlva ismétlődő oltást, míg a DPT vakcinát 10 évenként szükséges beadatni.
8. Hepatocellularis carcinoma szűrése szükséges 6 havonta hasi UH-vizsgálattal és vérből AFP mérésével.
9. Mindenképpen keresse fel orvosát, ha az alábbiakat tapasztalja:
 - a) 38 °C fölötti láz
 - b) zavartság
 - c) vérhányás
 - d) véres székürítés vagy fekete széklet
 - e) 24 óra alatt több mint egyszer jelentkező hányás
 - f) hasi vagy mellkasi fájdalom
 - g) légszomj
 - h) véres vizelet
 - i) a sárgaság megjelenése/súlyosbodása
 - j) lábszároedema vagy hasi folyadékgyülem megjelenése/súlyosbodása
 - k) hasmenés
10. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha sürgősségi ellátásban vagy osztályos kezelésben volt része!
11. Adja meg kezelőorvosának a sürgősségi osztály orvosának elérhetőségét, hogy tanácskozni tudjanak a sürgősségi ellátása ideje alatt!
12. Fontos, hogy a beteg ismerje összes gyógyszerét, illetve, hogy milyen gyakorisággal alkalmazza azokat, különös figyelmet fordítva a vízhajtókra és a hepaticus encephalopathia kezelésére.

Dr. Papp Mária a Magyar Tudományos Akadémia Bolyai János Kutatási Ösztöndíjasa (BO/00232/17/5) volt és az Emberi Erőforrások Minisztériuma Új nemzeti Kiválóság Programjának (ÚNKP-18-4) támogatásában részesült.

Irodalom

1. **Poynard T, Lebray P, Ingiliz P és mtsai:** Prevalence of liver fibrosis and risk factors in a general population using non-invasive biomarkers (FibroTest). *BMC Gastroenterol* 2010; **10**: 40. doi: 10.1186/1471-230X-10-40. PubMed PMID: 20412588; PubMed Central PMCID: PMC2864202.
2. **Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M és mtsai:** The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol* 2013; **58**: 593-608. doi: 10.1016/j.jhep.2012.12.005. PubMed PMID: 23419824.
3. **Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK:** Liver cirrhosis. *Lancet* 2014; **383**: 1749-61. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60121-5. PubMed PMID: 24480518.
4. **Hazeldine S, Hydes T, Sheron N:** Alcoholic liver disease - the extent of the problem and what you can do about it. *Clin Med (Lond)* 2015; **15**: 179-85. doi: 10.7861/clinmedicine.15-2-179. PubMed PMID: 25824072.
5. **D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L:** Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006; **44**: 217-31. PubMed PMID: 16298014.
6. Vitális Z, Papp M: Bacterial Infections in Cirrhosis. In: *Cirrhosis: Causes, Treatment Options and Potential Complications*, Nova Science Publishers Inc 2013, 1-26.
7. **Dionigi E, Garcovich M, Borzio M és mtsai:** Bacterial Infections Change Natural History of Cirrhosis Irrespective of Liver Disease Severity. *Am J Gastroenterol* 2017; **112**: 588-596. doi: 10.1038/ajg.2017.19 PubMed PMID: 28220780.
8. **Mehta G, Rothstein KD:** Health maintenance issues in cirrhosis. *Med Clin North Am* 2009; **93**: 901-15. doi: 10.1016/j.mcna.2009.03.005. PubMed PMID: 19577121.
9. European Association for the Study of the Liver: *EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease*. *J Hepatol* 2019; **70**: 172-193. doi: 10.1016/j.jhep.2018.06.024. PubMed PMID: 30144956.
10. **Handzlik-Orlik G, Holecki M, Wilczyński K és mtsai:** Osteoporosis in liver disease: pathogenesis and management.

- Ther Adv Endocrinol Metab 2016; **7**: 128-35. doi: 10.1177/2042018816641351. PubMed PMID: 27293541
11. **Wong F, Bernardi M, Balk R és mtsai**: Sepsis in cirrhosis: report on the 7th meeting of the International Ascites Club Gut 2005; **54**: 718-25. PubMed PMID: 15831923
 12. **Papp M, Tornai T, Vitalis Z és mtsai**: Presepsin teardown - pitfalls of biomarkers in the diagnosis and prognosis of bacterial infection in cirrhosis. World J Gastroenterol 2016; **22**: 9172-9185. PubMed PMID: 27895404
 13. **Tornai T, Papp M**: A bél működésének változása és annak jelentősége májcirrhosisban. Magy Belorv Arch 2017; **70**: 198-207.
 14. **Fernández J, Tandon P, Mensa J és mtsai**: Antibiotic prophylaxis in cirrhosis: Good and bad. Hepatology 2016; **63**: 2019-31. doi: 10.1002/hep.28330. PubMed PMID: 26528864.
 15. **Leise MD, Talwalkar JA**: Immunizations in chronic liver disease: what should be done and what is the evidence. Curr Gastroenterol Rep 2013; **15**: 300. doi: 10.1007/s11894-012-0300-6. PubMed PMID: 23250700.
 16. **Radha Krishna Y, Saraswat VA, Das K és mtsai**: Clinical features and predictors of outcome in acute hepatitis A and hepatitis E virus hepatitis on cirrhosis. Liver Int 2009; **29**: 392-8. doi: 10.1111/j.1478-3231.2008.01887.x. PubMed PMID: 19267864.
 17. **Loulergue P, Pol S, Mallet V és mtsai**: Why actively promote vaccination in patients with cirrhosis? J Clin Virol 2009; **46**: 206-9. doi: 10.1016/j.jcv.2009.05.006. PubMed PMID: 19501019.
 18. **Ludwig E, Mészner Zs**: A Streptococcus pneumoniae (pneumococcus) infekciók megelőzése felnőttekben A Magyar Infektológiai és Klinikai Mikrobiológiai Társaság Vakcinológiai Szekciójának állásfoglalása (2014. október)
 19. **Piano S, Tonon M, Angeli P**: Management of ascites and hepatorenal syndrome. Hepatol Int 2018; **12**: 122-134. doi: 10.1007/s12072-017-9815-0. PubMed PMID: 28836115.
 20. **Haberl J, Zollner G, Fickert P és mtsai**: To salt or not to salt?- That is the question in cirrhosis. Liver Int 2018; **38**: 1148-1159. doi: 10.1111/liv.13750. PubMed PMID: 29608812.
 21. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. J Hepatol 2018; **69**: 406-460.
 22. **Adebayo D, Neong SF, Wong F**: Refractory Ascites in Liver Cirrhosis. Am J Gastroenterol 2019; **114**: 40-47. doi: 10.1038/s41395-018-0185-6. PubMed PMID: 29973706.
 23. **Reiberger T, Mandorfer M**: Beta adrenergic blockade and decompensated cirrhosis. J Hepatol 2017; **66**: 849-859. doi: 10.1016/j.jhep.2016.11.001. PubMed PMID: 27864004.
 24. **Bosch J, Sauerbruch T**: Esophageal varices: Stage-dependent treatment algorithm. J Hepatol 2016; **64**: 746-8. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.039. PubMed PMID: 26810377.
 25. American Association for the Study of Liver Diseases; European Association for the Study of the Liver. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. J Hepatol 2014; **61**: 642-59.
 26. **Forner A, Reig M, Bruix J**: Hepatocellular carcinoma. Lancet 2018; **391**: 1301-1314. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30010-2. PubMed PMID: 29307467.
 27. **Guevara M, Fernández-Esparrach G, Alessandria C és mtsai**: Effects of contrast media on renal function in patients with cirrhosis: a prospective study. Hepatology 2004; **40**: 646-51. PubMed PMID: 15349903.
 28. **Lewis JH, Stine JG**: Review article: prescribing medications in patients with cirrhosis – a practical guide. Aliment Pharmacol Ther 2013; **37**: 1132-56. doi: 10.1111/apt.12324. PubMed PMID: 23638982.
 29. **Zhu J, Qi X, Yu H és mtsai**: Acid suppression in patients treated with endoscopic therapy for the management of gastroesophageal varices: a systematic review and meta-analysis. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2018; **12**: 617-624. doi: 10.1080/17474124.2018.1456918. PubMed PMID: 29564926.
 30. **Gangopadhyay KK, Singh P** Consensus Statement on Dose Modifications of Antidiabetic Agents in Patients with Hepatic Impairment. Indian J Endocrinol Metab 2017; **21**: 341-354. doi: 10.4103/ijem.IJEM_512_16. PubMed PMID: 28459036.

Levelezési cím: Dr. Papp Mária
 Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Gasztroenterológiai Tanszék
 4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.
 e-mail: papp.maria@med.unideb.hu