

MÁJZUGOR

Dr. Vitális Zsuzsanna, Dr. Papp Mária

Debreceni Egyetem Gasztroenterológia Klinika

ÖSSZEFOGLALÁS: *A májzsugor a krónikus májbetegségek végstádiuma, azonban a korábbi dogmával szemben ez nem jelenti azt, hogy ezekkel a betegekkel már nincs teendő, hogy az állapotukat, az életkilátásaikat nem lehet javítani. Az utóbbi évek kutatásai nyomán nyilvánvalóvá vált, hogy korai felismeréssel, a betegek megfelelő vezetésével, az akut dekompenzáció észlelésével és terápiájával a betegek élete meghosszabbítható, az életminőség javítható, sok esetben a májtranszplantáció elkerülhető lehet. A közlemény az új ismereteket összefoglalva ad részletes útmutatást a májzsugoros betegek kezeléséhez.*

Kulcsszavak: *akut dekompenzáció, ascites, encephalopathia, infekció, varixvérzés, cirrhosisasszociált immundiszfunkció, bakteriális transzlokáció, veseelégtelenség*

Vitális Zs, Papp M: LIVER CIRRHOSIS

SUMMARY: *Liver cirrhosis is the end stage of chronic liver diseases. However, in contrast to the previous dogma, this does not mean that there is nothing to do with these patients, that their condition and life prospects cannot be improved. Research in recent years has shown that early diagnosis, appropriate patient care, detection and therapy of acute decompensation can prolong patients' survival, improve quality of life, and in many cases prevent liver transplantation. This paper summarizes the new knowledge and provides detailed guidance for the treatment of patients with cirrhosis.*

Keywords: *acute decompensation, ascites, infection, bacterial translocation, encephalopathy, cirrhosis associated immune dysfunction, renal insufficiency*

Magy Belorv Arch 2021; 74: 245–298.

Májzsugorról akkor beszélhetünk, ha a krónikus károsító hatások következményeként a máj jellegzetes szerkezete átalakul, a szabályos lemezkes szerkezet helyett állbebenyék képződnek, közöttük kötőszövet halmozódik fel. Az átalakulásnak klinikai következményei vannak, amelyek a betegség kezdetén rejtettek, azonban a dekompenzálódást követően nyilvánvalóvá válnak.

A májzsugor epidemiológiája

A májcirrhosis a különböző etiológiájú krónikus májbetegségek előrehaladott stádiuma, amely a gazdaságilag fejlett országokban a morbiditás és mortalitás jelentős oka. Világszerte a 11. míg Közép-Európában a 4. leggyakoribb halálok. A betegség évente 170 000 em-

ber haláláért felelős Európában, az országonkénti különbségek azonban jelentősek. Az Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization, WHO) adatbázisa alapján a 2000 és 2002 közötti időszak adatait tekintve 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.^{1, 2} A Központi Statisztikai Hivatal adatai alapján hazánkban 2019-ben 3303 esetben állapítottak meg májbetegséget a halálozás hátterében. A vírusos hepatitisz gyógyítása területén elért sikereknek köszönhetően 1994 és 2013 között csökkenő trend (8712 → 3324)

Rövidítések: ACLF: acute-on-chronic liver failure, AD: akut dekompenzáció, AKD: akut vesebetegség (acute kidney disease), AKI: akut vesekárosodás (acute kidney injury); ALF: akut májkárosodás (acute liver failure), BT: bakteriális transzlokáció, CAID: cirrhosisasszociált immundiszfunkció, CCM: cardiomyopathia, CKD: krónikus vesebetegség (chronic kidney disease), EBL: endoszkópos ligáció, GFR: glomeruláris filtrációs ráta (glomerular filtration rate), GNB: Gram-negatív baktérium, GPB: Gram pozitív baktérium; HCC: hepatocellularis carcinoma, HE: hepatikus encephalopathia, HRS: Hepatorenalis szindróma, HVP: hepatikus vénás nyomásgradiens, LSM: liver stiffness measurement, LVP: paracentesis, NAFLD: nem alkoholos zsírmáj (non-alcoholic fatty liver disease), PPCD: posztparacentesis keringési zavar, PRRs: szolubilis mintázattal felismerő receptorfehérjék, SBP: spontán bakteriális peritonitis, sCr: szérum-kreatinin, TIPS: transzjuguláris intrahepatikus portoszisztémás shunt, VV: Varixvérzés

volt megfigyelhető, ez azonban az utóbbi években megtorpant.³ Az Európai Unióban 47 000-en halnak meg évente májrákban, amely az esetek több mint 80%-ában a májcirrhosis talaján alakul ki. A májcirrhosis miatti májátültetések száma meghaladja az 5500 esetet évente. E betegségről egészségügyi költségei jelenleg 15,8 milliárd Euro/év kiadást jelentenek Európában. Tekintve, hogy a májcirrhosis miatti halálos esetek jelentős része a 20–64 év közötti korosztályban fordul elő, ez még további jelentős nemzetgazdasági terheket von maga után.¹

A májcirrhosis előfordulási gyakorisága nem ismert pontosan, mivel a betegség a kezdeti stádiumában tünetmentes, így aluldiagnosztizált. A májfibrosis és azon belül a májcirrhosis becsült előfordulási gyakoriságát a 40 év feletti lakosság körében egy francia lakossági szűrőprogramban 2,8%-nak, illetőleg 0,3%-nak találták.⁴ Az újonnan felismert májcirrhosisos esetek száma az Egyesült Királyságban és Svédországban végzett felmérések szerint 100 000 lakosra vonatkoztatva évente mintegy 15.^{5, 6} A kórképet egyértelműen a férfi túlsúly jellemzi, azonban ennek mértéke régióként igen eltérő lehet, a férfi/nő arány 1,4 és 6 között változik.²

A májzsugor etiológiája

A betegség kialakulásában számos oki tényező ismert, azonban Európában leggyakrabban a túlzott mértékű alkoholfogyasztás és egyre növekvő arányban a nem alkoholos zsírmáj (NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease) áll a háttérben. Ez utóbbi leggyakrabban elhízás, metabolikus szindróma, illetőleg 2-es típusú cukorbetegség talaján alakul ki. Egy francia tanulmányban az alkohol és a NAFLD együttesen 66%-ban, míg a NAFLD vagy az alkohol önmagában 13%, illetőleg 9%-ban volt oki tényező a májbetegség háttérben. A vírusos eredetű krónikus májgyulladás, elsősorban a hepatitis C (HCV) és B (HBV) vírus a betegek 6%-át érintette.⁵ A májcirrhosis háttérben álló ritkább okok közé az autoimmun folyamatok, az anyagcsere-betegségek vagy más ritka kórképek (mindössze 6%-ban) tartoztak. A krónikus májbetegséghez vezető négy fő ok mindegyike megelőzhető lenne, amellyel a betegség okozta jelentős terhek csökkenthetők volnának és nőne a megmentett életek száma. Az európai és sajnos világvizonylatban is kiemelkedőnek számító hazai alkoholfogyasztás mértéke az elmúlt években azonban nem mutatott csökkenést, és az elhízás is egyre gyakoribb ('obesitas epidémia'), a felnőtt lakosság közel negyedét érinti.⁷ Ez magyarázhatja, hogy hazánkban az 1990-es évektől mutatkozó csökkenő májspecifikus halálosági trend megállt, és várható, hogy újra növekedni kezd.⁸

A májzsugor kialakulásának patomechanizmusa

Ép körülmények között a májsejtek gerendákba rendeződnek. A hepatocyták közvetlen kapcsolatban vannak

a máj sinusoidális rendszerével, amely a portális keringés és a vena hepatica rendszer összeköttetését jelenti. A sinusoidoknak nincs szabályos bazális membránjuk⁹ az endothelsejtek fenesztáltak. Ez a szerkezet biztosítja a hepatocyták számára a bélből felszívódó anyagokhoz való könnyű hozzáférést. A fenesztált endothelsejtek és a májsejtek közötti virtuális résben (Disse-tér) található a csillagsejtek (hepatic stellate sejtek, Ito-sejtek).¹⁰ A májat tartósan károsító hatások következtében a májban gyulladáshoz vezető jelenségek zajlanak. A betegség előrehaladásával fokozódó bakteriális transzlokáció (BT) miatt a keringésbe jutó baktériumok és baktérium-alkatrészek további gyulladást provokálnak. A gyulladás prothrombotikus állapotot hoz létre, a kis intrahepatikus vénák és sinusoidok thrombosisa aktiválja a csillagsejteket, amik összehúzódásra képes myofibroblastokká differenciálódnak,^{11, 12} és endotelin-1 (ET-1)-et szekretálnak. Az ET-1-nek erős érösszehúzó hatása van, valamint sejtproliferációt és fibrogenézist indukál. Emellett angiogenetikus vaszkuláris endoteliális növekedési faktort (VEGF) és angiopoetint is szekretál. Ezeknek fontos szerepe van a portális hipertenzió kialakulásában.¹³ Az aktiválódott csillagsejtek mátrix fehérjét termelnek. Az endothelsejtek közötti fenesztációk záródnak, bazális membrán jelenik meg a sinusoidokban (sinusoid kapillarizáció), amely rontja az anyagcserét a vér és a májsejtek között. Károsodik az endothelműködés,¹⁴ ami a vazodilatátorok termelésének, felszabadításának a csökkenésével jár. Csökken a nitrogén-oxid (NO) szintetáz aktivitás, miközben fokozódik a vazokonstriktorok termelése (főként adrenerg stimuláció és tromboxán A2, renin-angiotenzin, antidiuretikus hormonszint- és endotelin-szint-emelkedés következik be).¹⁵ A jelentős parenchymavesztés miatt megszakad a hepatocyták közötti kapcsolat, ami a megfelelő szerkezet visszaépülésével járó regenerációt vezérelné, ezért a szabályos lebenyikes szerkezet eltűnik, regenerációs göbök, úgynevezett pszeudolobulusok képződnek. Közük vaskos kötőszöveti septumok épülnek. Ez torzítja a máj vaszkulaturáját.¹⁶ Az erek elzáródása a parenchymás funkció károsodásával jár.¹⁷

A portális hipertenzió kialakulása

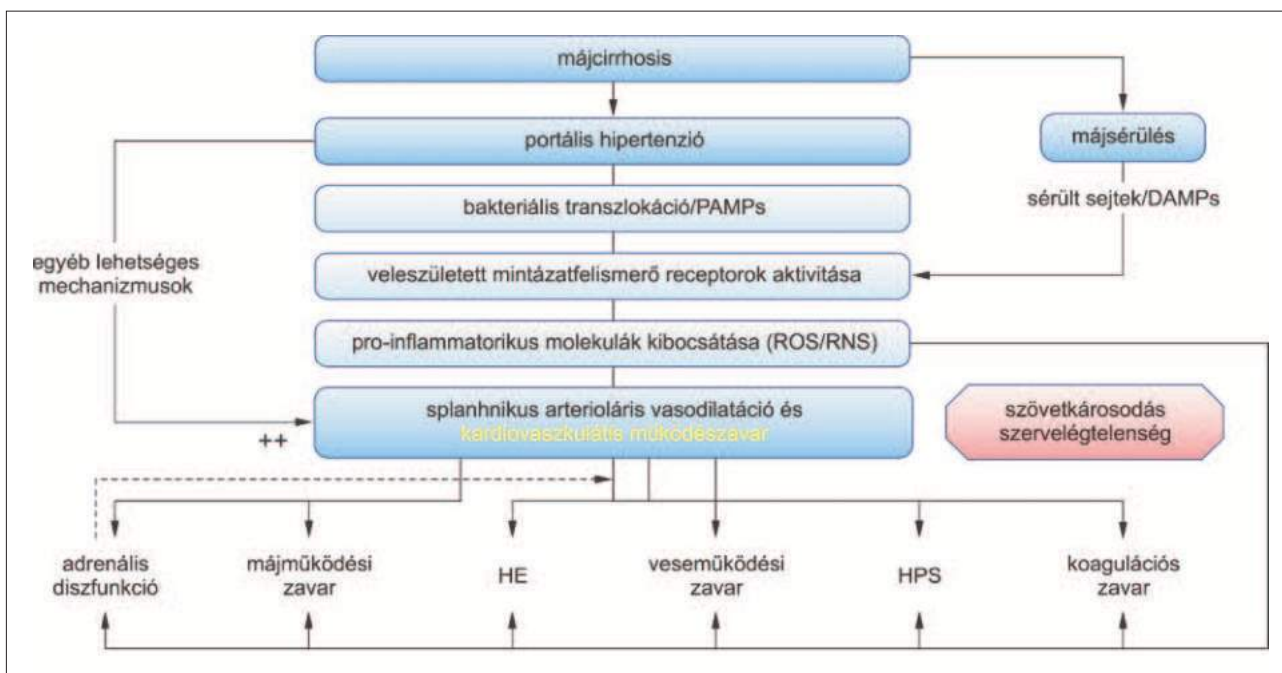
Az említett változások miatt torzul a máj vaszkulaturája, az összesített vérérintettség csökken. Az érösszehúzó hatások, valamint a csillagsejtekből kialakult myofibrocyták összehúzódása miatt pedig egy aktív érösszehúzó is társul az anatómiai változáshoz. E két hatás következményeként megnövekszik a májon belül az érellenállás. A mechanikus összenyomás felel a vaszkuláris rezisztencia kb. 70%-áért, a funkcionális eltérések pedig a kb. 30%-áért. Emellett a portális nyomásemelkedésben fontos szerepet játszik a splanchnikus értágulat. A hepaticus vaszkuláris rezisztencia növekedésével elinduló nyomásemelkedés, valószínűleg a fokozódó nyíró feszültség miatt, aktiválja az endoteliális nitrogén-monoxid szintetáz (eNOS) és az NO

túltermelést a véna gyűjtő területén. A portális nyomás kis növekedését a bél mikrocirkulációja érzékeli a leg hamarabb, és kezdetben VEGF termeléssel, majd az eNOS szint emelkedésével reagál. A portális nyomás további növekedésével a mesenterialis artériákban alakul ki tágulat.¹⁸ A folyamat előrehaladásával a bélen át történő BT során a keringésbe jutó baktériumok, bakteriális termékek (patogénekhez asszociált molekuláris mintázat – PAMP), valamint a máj károsodásával (lokális gyulladás, apoptosis és necrosis) összefüggő molekuláris mintázatok (danger associated molecular patterns – DAMP) a veleszületett immunrendszer sejtjeinek mintázatfelismerő molekuláihoz (PRR, pattern recognition receptor) kapcsolódva proinflammatorikus citokineket termelnek és szabadítanak fel reaktív oxigéngyökökkel és nitrogénszármazékokkal együtt. Mindez egy gyulladásos állapotot hoz létre,¹⁹ ami a csillagsejteket indukálja a fibrosis mértékének fokozódásához vezet. A bélből a keringésbe jutó PAMP-oknak vazodilatációs hatásuk van, ami a splanchnikus értágulat mértékét növeli.²⁰ Mindkét változás a porta nyomásának további emelkedését provokálja. A splanchnikus értágulat miatt a keringő vér nagyobb hányada kerül a splanchnikus erekbe, ami a szisztémás területen önmagában is térfogathányat eredményez. Ehhez hozzáadódik, hogy előrehaladott májbetegség esetén a portoszisztémás shuntökön át a vazodilatátor anyagok a szisztémás keringésbe jutnak, és kifejtik hatásukat. A

csökkent effektív térfogat aktiválja a szimpatikus idegrendszert és a renin-angiotenzin-aldoszteron (RAAS) rendszert, emeli az ADH szintjét, amelyek érösszehúzóást, só- és vízvisszatartást okoznak. Ez egy ideig – hiperdinamias keringés kialakulása árán – kompenzálja a relatív folyadékhiányt, azonban, ahogy a folyamat előre halad, tovább nő a máj vaszkuláris rezisztenciája, fokozódik a splanchnikus értágulat, és a kompenzációs lehetőségek kimerülnek.

Az érösszehúzó hatásokra a vese különösen érzékeny.²¹ A vérátáramlása csökken, amely egy bizonyos határon túl a vizeletkiválasztás csökkenését okozza. Emiatt fokozott a hajlam a shock kialakulására, és csökken a kardiovaszkuláris válaszkészség különböző élettani és farmakológiai érszűkítő stimulusokra. Emellett azonban a májcirrhosishoz társuló cardiomyopathia (CCM) következtében kialakuló kardiális diszfunkciónak²² is szerepe van az effektív hypovolaemia patogenezisében.²³ A CCM elsősorban a dekompenzáció előrehaladott stádiumában jelentkezik, megakadályozza, hogy a perctérfogat a keringés igényének megfelelően növekedjen. A kialakuló keringési zavar okozta hipoperfúzió és gyulladásos aktivitásnak fontos szerepe van a többszervi működési zavar és elégtelenség kialakulásában (1. ábra).²⁴

A portában uralkodó nyomás a hepatikus vénás nyomásgradienssel (HVPG) jellemezhető, ami a vena hepaticában mérhető wedge és szabad nyomás különb-



1. ábra. A szövődmények és a különféle szervi elégtelenségek kialakulásának új elképzelése májcirrhosisos betegekben

DAMP: damage associated molecular pattern (károsodással összefüggő molekuláris mintázat); HE: hepatikus encephalopathia; HPS: hepatopumonális szindróma; PAMP: pathogen-associated molecular pattern (patogénhez kapcsolódó molekuláris mintázat); RNS: reaktív nitrogén species; ROS: reaktív oxigén species

sége. Mérése invazív úton történik, ezért a mindennapi gyakorlatban nem terjedt el. Bizonyos jelekkel azonban szoros kapcsolatot mutat, ami alapján indirekt módon következtethetünk az értékére: a nyelőcső varixok kialakulása 10 Hgmm HVPG felett indul meg, és 12 Hgmm esetén várható varixvérzés. Ez azt jelenti, hogyha valakinek van nyelőcső varixa, a HVPG biztosan ≥ 10 Hgmm, és ha már vérzése is származott belőle, akkor a HVPG ≥ 12 Hgmm. A 10 Hgmm-s értéktől nevezzük klinikailag szignifikáns portális hipertenzió-nak.²⁵

A májsugor stádiumai

A szöveti szerkezet átépülését követően a beteg sokáig tünetmentes marad – ezt nevezzük kompenzált stádiumnak – annak ellenére, hogy a háttérben az ismertett folyamatok miatt fokozatosan nő a portális nyomás, és hanyatlik a máj funkcionális kapacitása, észrevétlenül progrediál a betegség. A betegek még jó az életminősége. A dekompenzált stádium kezdetét a látványos klinikai tünetek kialakulása jelzi, mint az ascites, a varixvérzés, az encephalopathia és a sárgaság. Az első tünetek megjelenését követően a betegség progressziója felgyorsul. Újabb komplikációk kialakulása, mint az ismételt vérzés, az akut veseelégtelenség (HRS-sel vagy a nélkül), a pulmonalis (HPS PPHT) és kardiális szövödmények (CCM), a bakteriális infekciók és a hepatocellularis carcinoma (HCC) tovább súlyosbíthatják a dekompenzált betegséget.²⁶

A kompenzált, tünetmentes májcirrhosisos betegek 5–7%-a dekompenzálódik évente.²⁷ Ha a dekompenzáció kialakul, a májsugor szisztémás betegséggé válik, amelyet több szerv elégtelensége kísér.²⁴ A betegségnek ebben a szakaszában a cirrhosisasszociált immun-diszfunkció (CAID) miatt a betegek nagyon fogékonyak a bakteriális fertőzésekre, amelyek során súlyos lefolyás és nagy arányú halálozás várható.²⁸ A dekompenzáció egy prognosztikai vízválasztó, mivel a dekompenzáció kialakulását követően a hosszú távú túlélés valószínűsége jelentősen csökken.²⁷

A májcirrhosist korábban egységesen végstádiumú betegségnek tartották, amely májtranszplantáció nélkül szükségszerűen és elkerülhetetlenül a beteg halálához vezet. A megelőző intézkedések pedig csak a nyelőcsővarixok és a HCC szűrésére és kezelésére korlátozódtak.²⁹ Napjainkban egységes kórkép helyett egy dinamikus változó betegségnek tekintjük. Az etiológia kezelésével a dekompenzált májsugor kompenzálódhat, a fibrosis – még a cirrhosis stádiumában is – bizonyos mértékig reverzibilis lehet (2. ábra).^{30, 31}

Jelenleg a májcirrhosisban négy klinikailag különböző alcsoport határozható meg, ahol a betegség progressziója és a várható halálozás igen eltérő. A kezdeti stádiumot (kompenzált májcirrhosis) a tünetmentesség és a betegség specifikus szövödményeinek hiánya jellemzi. Ez további három szakaszra bontható. A 0. szakaszban a beteg kompenzált, még nincs nyelőcsővarixa, a portális hipertenzió nem éri el a klinikailag szignifikáns szintet, azaz a HVPG nem haladja meg a 10

szövettani	F1–F3		F4 (cirrhosis)	
klinikai	nem cirrhotikus	kompenzált	kompenzált	dekompenzált
tünet	nincs	nincs, varix nincs	nincs, varixok vannak	ascites, varixvérzés, encephalopathia
alcsoport	-	1. stádium	2. stádium	3–4. stádium
hemodinamikai (HVPG, Hgmm)		> 6	> 10	> 12
biológiai	fibrogenézis angiogenezis	hegesedés keresztartók	vastag heg göbök	irreverzibilis hegesedés

2. ábra. A krónikus májbetegség osztályozása a szövettani, a klinikai, a hemodinamikai és a biológiai paraméterek alapján

Nem cirrhotikus stádiumokban (METAVIR F1-F3) klinikailag májcirrhosis nem áll fenn, a HVPG 6 Hgmm alatti, és erre a stádiumra fibrogenézis és neovaszularizáció jellemző. A cirrhotikus stádiumot (METAVIR F4) általánosságban két további csoportra osztják: kompenzált és dekompenzált stádiumokra, ahol a dekompenzáció kritériuma az ascites, nyelőcső varix vérzés, encephalopathia és sárgaság kialakulása. A kompenzált stádiumon belül a cirrhosist ismét két alcsoportra szokás bontani: varix nincs (1. stádium) és a varixok megjelenése (2. stádium). A varixok hiánya esetén a betegek ismét két csoportba sorolhatók aszerint, hogy a HVPG kisebb vagy nagyobb 10 Hgmm-nél. Ez a nyomásérték jelenti a választóvonalat ugyanis, ami fölött a varixok és dekompenzáció kialakulása várható. A 10 Hgmm-nél magasabb HVPG (klinikailag szignifikáns portális hipertenzió) összefügg a vastag hegek és az apró göbök kifejlődésével a májban

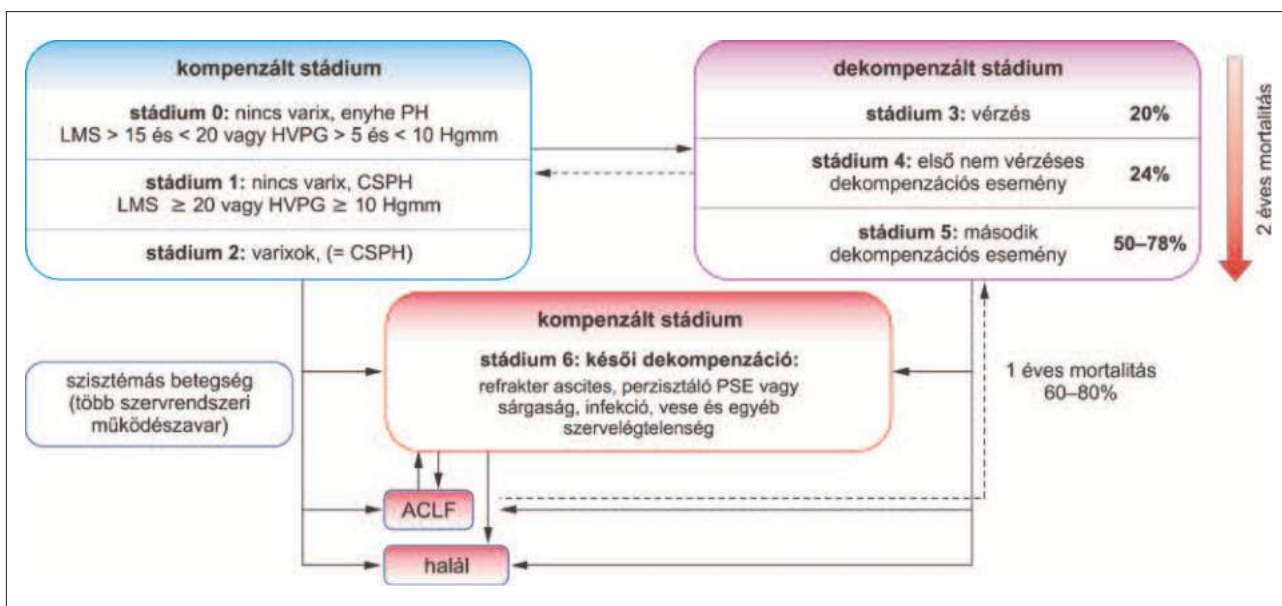
Hgmm-t. A máj keménysége (Liver stiffness measurement: LSM) <20 kPa. Az 1. szakaszban a HVPG már klinikailag szignifikáns ugyan, de mivel a varixok kialakulásához idő kell, ez még endoszkóposan nem észlelhető, azonban az LSM >20 kPa. A 2. szakaszban a varixok megjelennek. Ebben a kompenzált stádiumban mind a dekompenzáció kialakulásának (7–10%), mind pedig a halálzásnak (1–3,4%) az éves kockázata alacsony. A májtranszplantáció nélküli túlélés pedig akár 15–20 év is lehet. Az előrehaladott stádiumban (dekompenzált májcirrhosis) már jelen vannak a betegség-specifikus szövődmények (nyelöcsővarix-vérzés = 3. stádium, az első nem vérzéses dekompenzációs esemény, pl. ascites, hepatikus encephalopathia = 4. stádium), melyek a tüneteket okozzák. Az 5. stádiumot a második dekompenzációs esemény kialakulása jelzi. Ezek hátterében a jelentős májsejtpusztulás következtében kialakult elégtelen működés, valamint a klinikailag szignifikáns portális hipertenzió állnak. A becsült éves halálzás ugrásszerűen megnő, 20% és 57% közötti. A májtranszplantáció nélküli túlélés legfeljebb 3–5 év lehet.³² Vannak, akik a hepatorenalis szindróma és az infekciók megjelenését a 6. szakaszba sorolják, mivel ekkor a halálzás még magasabb, évi 67%.^{33, 34} Az egyes szakaszok szoros összefüggésben állnak a fibrosis mértékével. Ebben a késői dekompenzált stádiumban (6. stádium) jellemző a refrakter ascites, a perzisztens HE v. sárgaság, a visszatérő bakteriális fertőzések, a veseelégtelenség és egyéb szervi elégtelenségek megjelenése. A májcirrhosis klinikai lefolyását (multi-stage modell) a 3. ábra foglalja össze. A megelőzés és

a szövődmények kezelése a klinikai stádiumok szerint változik. A kezelés legújabb törekvései a megelőzés és a korai intervenció, ami arra irányul, hogy a betegséget stabilizáljuk, azaz megakadályozzuk, vagy legalábbis késleltessük a klinikai dekompenzáció kialakulását és így a májtranszplantáció szükségességét. A XXI. század nagy kihívása, hogy minél több beteg esetén megelőzhető legyen a májtranszplantáció.³⁵

Prognosztikai becslés céljából pontrendszereket használunk, amelyek közül a Child–Pugh (C-P) (1. táblázat) és a MELD (model of end-stage liver disease) a leggyakrabban használtak. Az C-P pontrendszer a bilirubin, az albumin szinteket, az INR (nemzetközi normalizált arány) értéket, az ascites és az encephalopathia jelenlétét és fokát veszi figyelembe, míg a MELD pontrendszer a kreatinin, a bilirubin és az INR alapján számol (<https://www.mdcalc.com/meld-score-original-pre-2016-model-end-stage-liver-disease>).

A májsugor tünetei

Kompenzált stádiumban a májsugornak nincsenek látványos klinikai tünetei. A beteg lehet fáradékony, de ez nem specifikus és nem is állandó jel. Fizikális vizsgálattal a máj lehet a szabályszerűen nagyobb, ilyenkor élesszélűnek, tömöttek tapintjuk, a beteg nyomásérzékenységet nem jelez. Mások azonban a máj alsó szélére nem nyúlik a bordaív alá. Tapinthatóvá válhat a lép. A mellkas bőrén csillagaevasok lehetnek jelen, és a tenyerek, talpak vöröses színe (erythema palmare, plantare), gynecomastia megjelenése utalhat májsu-



3. ábra. A májcirrhosis klinikai lefolyása (multi-stage modell)

PH: portális hipertenzió, HVPG: a hepatikus vénás nyomásgradiens, CSPH: klinikailag szignifikáns portális hipertenzió, LSM: elasztográfia (measure of liver stiffness), ACLF: krónikus májbetegségre rakódott akut májelégtelenség szindróma (acute-on-chronic liver failure)³²

1. táblázat. Child-Pugh (C-P) pontrendszer					
Pont	Bilirubin $\mu\text{mol/l}$	Albumin g/l	Protrombin v. INR	Encephalopathia	Ascites
1	<34	>35	<4 s <1,7	nincs	nincs
2	34-51	28-35	4-6 s 1,7-2,3	enyhe-közepes (G1-2)	enyhe-közepes
3	>51	<28	>6 s >2,3	súlyos (G 3-4)	súlyos-refrakter

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)

gorra. A testszövet gyűrűlése korai elváltozás lehet. A porta nyomásának növekedését a hasfali vénák tágulata jelezheti (Caput medusae). A tényleges tünetek akkor észlelhetők, amikor a betegség dekompenzálttá válik, azaz megjelennek a szövödmények.

A májzsugor diagnózisa

Kompenzált májzsugor esetén a látványos tünetek hiányában a betegség gyakran nehezen felismerhető.³⁶ Ismert krónikus májbetegségek követése során azonban felmerül a cirrhosis kezdeti stádiumban történő diagnózisának igénye. Szöveti vizsgálat igazolja a szöveti szerkezet átalakulását, azonban invazív jellegéből fakadóan a követésre ez a vizsgálat nem alkalmas. Korai cirrhosisban a hagyományos képalkotók álnegatív eredményt adhatnak.⁷ A fibrosis hatékony észlelése azonban májbiopszia elvégzése nélkül, nem invazív módszerekkel is lehetséges.⁴ Ilyen a különféle szérumban paraméterek eredményét értékelő FibroTest (FT), vagy a máj tömörségét vizsgáló elasztográfia (LSM, measure of liver stiffness), a fibroscan vagy újabban a shear-wave technika. Ezek a módszerek szűrésre is alkalmasak lehetnek.³⁸

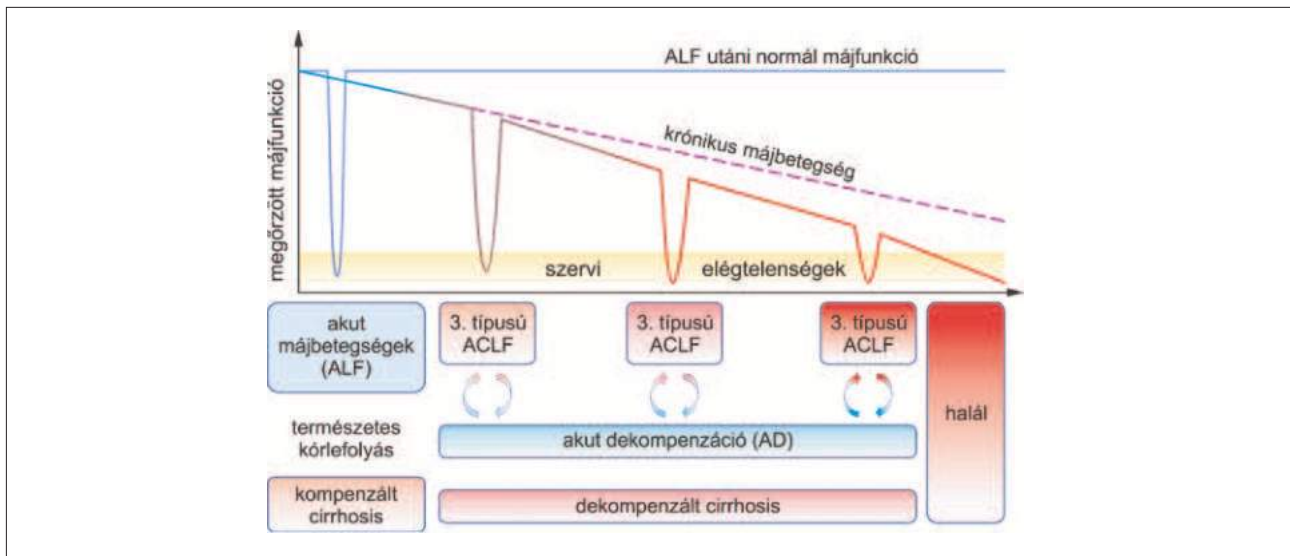
A dekompenzációt követően a típusos szövödmények és jelek alapján a májzsugor diagnózisa nem nehéz. Az ascites, a varixvérzés megjelenése, a HE kialakulása (l. később) kórjelző, a máj működési elégtelenségét bizonyító laboratóriumi eltérésekkel, valamint a képalkotókkal látható jellegzetes elváltozások (lépnagyobbodás, durva, noduláris májszerkezet, collaterálisok) alapján a betegség azonosítható.

A máj funkcionális kapacitáscsökkenésének értékelése. A máj számos anyag szintézisében, metabolizmusában és méregtelenítésében játszik szerepet. A működés hanyatlása ezen anyagok szintjének értékelése alapján becsülhető. Kiemelt szerepe van a fehérjesszintézisben. Két fontos fehérje szintjének csökkenése alapján becsülhető a proteinképző kapacitás: albumin, amely 35 g/l alatt kóros, illetve a véralvadási fehérjék szintje, amelyek meghatározzák a PI és APTI hosszát. Ezek mellett azonban számos egyéb fehérjének csökken a szintje, amelyet a mindennapi klinikai gyakorlatban nem

szoktunk mérni. Ilyenek pl. az antikoagulációs faktorok. A májnak a lipidanyagcserében is központi szerepe van, csökkent működésével párhuzamosan csökken a koleszterinszint, ami viszonylag korai tünet. A szénhidrát-anyagcsere zavara miatt üresek a hepatocyták glikogén raktárai, amelynek egyik következménye a hypoglykaemia hajlam. A detoxikáló funkció csökkenésének fő indikátora a bilirubin, de érdemes számolni azzal is, hogy változik a gyógyszerek, toxinok (pl. az ammónia) eliminálása is. Májbiopsziára ritkán, bizonytalanság esetén van szükség, de a minta vizsgálata biztos diagnózist ad. Lehetőség van transzjuguláris mintavételre, amely nem jár vérzéses kockázattal és egyidejűleg lehetséges a máj-véna nyomás-gradiens (HVPG) meghatározása.²⁹

A májzsugor kórlefordulása

A májzsugort lassú folyamatos progresszió jellemzi, amely alapvetően függ attól, hogy a májbetegség etiológiai tényezőjét sikerül-e kiküszöbölni. A krónikus rosszabbodás folyamata során, annak bármelyik klinikai stádiumában kialakulhat hirtelen, napok vagy hetek alatt bekövetkező romlás (ún. akut dekompenzáció [AD]), amely felgyorsíthatja a betegség progresszióját és/vagy a beteg halálához vezethet. A heveny rosszabbodás hátterében rendszerint valamilyen akutan fellépő károsító hatás áll, amelyet azonban csak az esetek közel felében sikerül azonosítani. Amennyiben az AD epizód során a májelégtelenség tovább romlik, és egy vagy több szerv (máj, vese, agy, véralvadás, keringés és tüdő) működése is elégtelenné válik, krónikus májbetegségekre rakódott akut májelégtelenség szindrómáról (*acute-on-chronic liver failure*, ACLF) beszélünk. Az ACLF szindróma rövid távú halálózása igen nagy arányú, meghaladja az 50%-ot, előfordulása az AD miatt hospitalizált májcirrhosisos betegekben gyakori, az esetek mintegy 24-40%-a.³⁹ A kórképet nemcsak az egyszerű AD epizódtól, hanem az egészséges májban kialakuló akut májelégtelenségtől (*acute liver failure*, ALF) és a májcirrhosis krónikus rosszabbodásától is el kell különíteni⁴⁰ (4. ábra). A kórlefordulást tekintve az ACLF szindróma nem egységes. A betegek mintegy



4. ábra. A májműködés rosszabbodásának mechanizmusai

ALF (*acute liver failure*): akut májelégtelenség, ACLF (*acute-on-chronic liver failure*): krónikus májbetegsége rákódott akut májelégtelenség szindróma

negyede esetén rapid rosszabbodás észlelhető, és ez az a csoport, amelyben a halálozás különösen magas, és az a kialakult szervi elégtelenségek számával arányosan nő.⁴¹ Az akut dekompenzáció halálozása magasabb azokban a betegekben, akik megelőzően kompenzált stádiumban voltak, mint azokban, akikben dekompenzált stádiumban jelentkezett.³⁹

A májsugor szövődményei

Ascites

A peritoneumon belül, a belek között megjelenő folyadékgyülem, amely leggyakrabban májsugor következménye, de kialakulhat a hashártya tumoros infiltrációja, szívelégtelenség, valamint akut vagy kónikus pancreatitis esetén, ha a pancreasnedv a hasüregbe jut. Az ascites a leggyakoribb dekompenzációs esemény májcirrhosisban. Megjelenése a kompenzált klinikai stádiumban lévő betegek mintegy 5–10%-ában várható évente.⁴² Kialakulásának legfontosabb oka a nátrium retenciója. Előrehaladott májsugorban csökken a filtált nátrium mennyisége. A szimpatikus tónus növekedése a proximalis tubulusban, az aldosteron a distalis tubulusban fokozza a nátrium visszaszívását. A só visszatartásához jelentős vízvisszatartás társul, amely leginkább az ADH aktivitás növekedésével függ össze. A vízvisszatartásnak a nátrium visszatartásnál jelentősebb mértéke magyarázza a dilúciós hyponatraemia kialakulását. A fentiek miatt megnövekedett vértérfogát növeli a portában uralkodó hidrosztatikus nyomást, amely nagyobb mennyiségű nyirokképződéssel jár. A nyirokelvezetés kapacitása kompenzatórikusan foko-

zódik, kimerülését követően azonban megindul a hasüri folyadékképződés. Ehhez hozzájárul a párhuzamosan fokozódó parenchymás elégtelenség miatt csökkenő albuminszint, amely az onkotikus nyomás csökkenésével jár.⁴³

Az ascites mennyisége alapján 3 stádiumba sorolható (2. táblázat). A másik felosztás az ascites kezelhetősége alapján történik. Recidív ascites képződésről akkor beszélünk, ha a sómegszorítás és a megfelelő adagú diuretikumkezelés ellenére 12 hónapon belül legalább három alkalommal visszatér az ascites.⁴⁴ Refrakternek tartható az ascites, ha az ascites gyógyszeres kezeléssel nem mobilizálható, vagy annak korai visszatérése (pl. LVP-t követően) nem akadályozható meg kielégítően.⁴⁵ A refrakter ascites diagnosztikus kritériumrendszerét a 3. táblázat foglalja össze.

2. táblázat. Ascites stádiumbeosztása

2. táblázat. Ascites stádiumbeosztása	
1. fokozatú	Enyhe ascites: csak ultrahang vizsgálattal detektálható
2. fokozatú	Mérséklet ascites: mérsékelt, szimmetrikus hasi feszülést okoz
3. fokozatú	Jelentős, nagy mennyiségű ascites: jelentős hasi feszülést okoz

Amennyiben az ascites lassan alakul ki, a beteg többnyire csak akkor észleli, amikor annak mennyisége már jelentős. Kezdetben a beteg haskőrfogata növekszik, nagyobb mennyiség kialakulásakor a has elődomborodóvá, feszessé válik. Nagy mennyiségű ascites nehézlégzést vált ki, akadályozza a beteget a

3. táblázat. Májcirrhosisban a refrakter ascites definíciója és diagnosztikus kritériumai

Definíció	
<i>Diuretikumrezisztens ascites</i>	Nem mobilizálható ascites, vagy a korai kiújulása nem védhető ki a sóbevitel megszorítással és diuretikummal
<i>Diuretikummal nem kezelhető ascites</i>	Ascites, amelynek mobilizálása, vagy korai kiújulásának megakadályozása a diuretikumok okozta mellékhatások miatt nem lehetséges. (A diuretikumok nem alkalmazhatóak hatékony dózisban)
Diagnosztikus kritériumok	
<i>Kezelés hossza</i>	Az intenzív diuretikumkezelést (spironolacton 400 mg/nap és furosemid 160 mg/nap) legalább 1 hétig kell alkalmazni sóbevitel-megszorítással egyidejűleg (< 90 mmol/nap, mely 4,6 g/nap-nak felel meg)
<i>Terápiás válasz hiánya</i>	Az átlagos testtömegvesztés < 0,8 kg 4 nap alatt és a vizelettel ürített nátrium mennyisége alacsonyabb, mint a bevitt nátrium
<i>Korai rekurrens ascites</i>	4 héten belül 2. vagy 3. fokozatú ascites visszatérése, annak kezdeti mobilizálását követően.
<i>Diuretikumok kiváltotta mellékhatások</i>	Diuretikumindukálta hepatikus encephalopathia: hepatikus encephalopathia kialakulása egyéb precipitáló tényező hiányában Diuretikumindukálta veseelégtelenség: a szérumkreatinin-szint >100%-os növekedése >177 µmol/L értékre az ascites kezelésre válaszoló betegekben Diuretikumindukálta hyponatraemia: a Na szint >10 mmol/L értékkel való csökkenése <125 mmol/L értékre Diuretikumindukált hypo- és hyperkalaemia: megfelelő intézkedések ellenére a a szérumkáliumszint <3 mmol/l, vagy <6 mmol/l Mozgáskorlátozottságot okozó izomgörcsök

mozgásban. Tartós fennállás esetén köldöksérv, vagy hasfali sérv jelenik meg. Legfontosabb szövődménye a spontán bakteriális peritonitis kialakulása (1. később) és a köldöksérvruptura.

A beteg vizsgálatakor, már megtekintéskor látványos lehet a viszonylagosan vékony végtagok mellett a nagy elődomborodó has. Hanyatfekvő helyzetben a has a mellkas szintje felett van, legmagasabb pontjától sugár irányban történő kopogtatással észlelhető. Mennyiségét a tompulatnak a köldöktől mérhető távolsága jelzi. Pontosabb képet a képalkotó (UH, CT, MR) vizsgálatok adnak.

Az ascites, bár lehet egyéb oka, az esetek kb. 80%-ában májzsugor következtében alakul ki. Megjelenése nagyon gyakran az első dekompenzációs esemény. Ennek megfelelően az első észlelésekor nem csak a mértékéről kell nyilatkozni, de annak eredetét is tisztázni kell. Gyakori, hogy már a diagnózisa idején jelen van az egyik súlyos további szövődmény, a spontán bakteriális peritonitis (SBP), így a vizsgálatnak ki kell terjednie ennek igazolására is.

Diagnosztikus paracentesis elvégzése indokolt minden első alkalommal megjelenő, kopogtatással felismerhető ascites esetén, illetve májcirrhosisos beteg bármilyen típusú hospitalizációt igénylő akut dekompenzációs eseménye idején.⁴⁵ Az etiológia meghatározásában segítséget nyújt a szérum-ascites albumin gradiens (SAAG) meghatározása. Amennyiben ez ≥ 11 g/l, az ascites portális hipertenzív eredete biztosra vehető (97%-os pontosság).⁴⁶ Amennyiben felmerül a pancreas eredetű ascitesképződés, amiláz-, lipázsintet kell meghatározni. A malignus betegségek azonosításához

citológiai vizsgálat kérhető. Malignitásra gyanús az ascitesben mért 1,2 mmol/l szint feletti koleszterinérték és a karcinoembrionális antigén pozitivitása.⁴⁷ SBP jelenlétét igazolja, ha a peritonealis folyadékban a neutrophilszám meghaladja a 250 sejt/µl (0,25 G/l) értéket.⁴⁸ Amennyiben az ascitesmintában a totál protein szintje 15 g/l alatt van, a beteg fokozottan hajlamos SBP-re. A fertőzés igazolásának másik módja az ascitesminta tenyésztése. Sajnos ez sok esetben álnegatív, ráadásul az eredményre néhány napot várni kell. A tenyésztés eredményességének javítása érdekében a levett hasúri folyadékból még a betegágy mellett 10–10 ml-t kell 2 hemokultúrás palackba oltani.⁴⁹

Az ascites megjelenése májcirrhosisos betegekben rossz prognózisra utal az 1 és 2 éves mortalitás megközelítőleg 40 és 50%.³² Refrakter ascites esetén a medián túlélés kb. 6 hónap.⁵⁰ Emiatt az ascites kialakulását követően, amennyiben a beteget a terápiás próbálkozásokkal nem sikerül kompenzálni, meg kell fontolni a májtranszplantáció elvégzését.

Kezelés: Három lehetőségünk van. A kialakulásában jelentős nátriumtúlterhelés csökkentése céljából a táplálékkal bevitt só mennyiségének csökkentése, a visszatartott víz és nátrium kiürítését szolgáló diuretikumkezelés és a hasúri folyadék punkcióval történő lebocsátása. A betegek túlélését sem a diuretikumok, sem pedig a nagy volumenű paracentesis (LVP) nem javítják, tekintve, hogy azok nem befolyásolják a kórélettani folyamatokat, és így csak tüneti kezelésnek tekinthetők.

Sómegszorítás: Nincs bizonyíték arra, hogy a só megszorítása képes megelőzni az ascites első megjelenését. Önmagában csak az esetek 10%-ában hatékony,

elsősorban azokban, akiknek első alkalommal jelenik meg a hasúri folyadékképződés. Diuretikumokkal együtt alkalmazva segíti az ascites megszűnését, azonban a túlzott megszorításnak lehetnek szövődményei, mint pl. elősegíti a diuretikumok okozta hyponatraemia és veseelégtelenség kialakulását. Ha emiatt a beteg nem találja megfelelően ízletesnek a táplálékát, ez csökkentheti a kalóriabevitelt, amely a tápláltsági állapot romlása miatt komoly veszélyeket hordoz. Mindezek miatt a nátriumbevitel korlátozásának mérsékeltnak kell lennie (80–120 mmol/nap; 1840–2760 mg/nap), azaz csak a túlzott nátriumfogyasztást kell korlátozni.³²

Diuretikumok: Májcirrhosisban a másodlagos hyperaldosteronismus kiemelten fontos szerepet játszik a vese nátrium-visszatartásában, így az aldoszteronantagonisták (spironolakton, kanrenon vagy K-kanrenoát) az ascites gyógyszeres kezelésének legfontosabb szerepei.⁵¹ A legnagyobb javasolt adag 400 mg/nap. Hatásuk lassan alakul ki. Az aldoszteron-antagonista gyógyszerek adagját éppen ezért 72 órán túl érdemes csak megemelni, amennyiben az szükséges. Az amilorid a gyűjtőcsatornákon ható diuretikum, hatékonysága az aldoszteron-antagonistákhoz képest csekélyebb. Használata csak azokban a betegekben javasolt, akiknél az aldoszteron-antagonista szerek adása mellett súlyos mellékhatás alakul ki.⁵² Mivel a proximalis tubulusok fokozott nátrium visszaszívása viszonylagosan nagyobb jelentőségű azokban a betegekben, akik esetén az ascitesképződés már hosszú ideje fennáll, az ő esetükben kacsdiuretikumok adása is indokolt. A kacsdiuretikumok azonban nem helyettesítik az aldoszteron-antagonista szereket, és azokkal minden esetben kombinálni szükséges. Annak ellenére, hogy a kacsdiuretikumok hatékony gyógyszerek, hatásuk teljes mértékben elvész, amennyiben a hyperaldosteronismus nem kerül ellensúlyozásra. Azon májcirrhosisos betegek, akikben első alkalommal jelentkezik ascites, biztonsággal, általában eredményesen és kevés mellékhatással kezelhetők aldoszteron-antagonista monoterápiával. Azokban, akikben az ascites visszatérő és már hosszú ideje áll fenn, kombinált kezelést igényelnek, ami meggyorsítja a natriuresis megindulását és csökkenti a hyperkalaemia kialakulásának az esélyét.

Agresszív diuretikumterápia hatására hirtelen és jelentősen csökken a vértérfogat, ami veseelégtelenség és hyponatraemia kialakulását provokálhatja, ezért az adag beállításakor arra kell törekedni, hogy perifériás oedema hiányában a testtömeg veszítése ne haladja meg a 0,5 testtömeg kg/nap értéket, míg perifériás oedema fennállása esetén az 1 kg/nap ütemet.⁵³ Az ascites mobilizálását követően a mellékhatások kivédése céljából a diuretikum adagját csökkenteni kell. A cél a legkisebb hatékony adag elérése, amellyel a beteg vagy teljesen ascitesmentessé tehető, vagy csak minimális ascitese marad vissza. Ha lehetséges, a májcirrhosis etiológiai kezelése mindenképpen szükséges, mivel az esetek jelentős részében hozzájárul az ascites könnyebb kezelhetőségéhez is.

A diuretikus kezelés szövődményei: A májcirrhosisos asciteses betegek megváltozott hemodinamikai állapota fokozottan fogékonyra teszi őket az extracelluláris folyadéktér gyors csökkenésére, amely a kacsdiuretikumok alkalmazásakor gyakran előfordul. Ilyenkor veseelégtelenség,⁵⁴ valamint hepatikus encephalopathia jelenhet meg, amelyhez a fokozott renalis ammoniatermelés is hozzájárul. A kacsdiuretikumok hatására kialakulhat hypokalaemia, hyponatraemia és alacsony magnéziumszint is. Gátolják a Na-K-Cl transzportert és ezáltal a szabadvíz képződését.

A plazmatérfogat csökkenése fokozza az arginin-vazopresszin felszabadulását. Emiatt, viszonylag ritkán ugyan, de az aldoszteronantagonista-kezelés is kiválthat hyponatraemiát. A legtöbb szakember egyetért abban, hogy a vízhajtók adását átmenetileg fel kell függeszteni, ha a szérumnátrium koncentrációja 120–125 mmol/l alá esik. Aldoszteronantagonista-kezelés esetén a leggyakoribb mellékhatások a hyperkalaemia – különösen csökkent veseperfúzió esetén – és a fájdalmas gynecomastia. A vízhajtókat szedő betegek életminőségét jelentősen ronthatják az izomgörcsök is, aminek kezelése nem egyszerű. Az albumin infúzió csökkentheti az előfordulást,⁵⁵ valamint alkalmazható baclofen (10 mg/nap kezdődózis, amely hetente 10 mg/nappal emelhető, egészen 30 mg/nap összdózisig).⁵⁶ A vízhajtók okozta mellékhatások gyakorisága miatt – ami különösen a kezelés első hónapjában jelentkezik⁵⁷ – javasolt a szérumkreatinin, nátrium- és káliumszint rendszeres ellenőrzése.

Nem komplikált ascites kezelése. Nem komplikált ascitesről akkor beszélünk, amikor nem áll fenn ascites fertőzés, nem refrakter az ascites és az ascites nem társul HRS-vel.⁴⁵

1. fokozatú vagy enyhe ascites képződés esetén nem ismert, hogy kezelése megváltoztatja-e annak természetes lefolyását, emiatt ennek kezelése nem szükséges.

2. fokozatú vagy mérsékelt mennyiségű ascites képződés esetén a betegek nem igényelnek kórházi felvételt, hacsak egyidejűleg nem áll fenn egyéb szövődmény is. Ezekben a betegekben már jelen van a nátrium fokozott visszatartása. Helyreigazítása céljából a táplálékkal bevitt túlzott mennyiségű nátrium mérséklését (asztalról a sótartó eltávolítása) kell javasolni, másrészt kiválasztását diuretikumokkal lehet fokozni. Az ascites első megjelenésekor a fentebb leírtaknak megfelelően aldoszteron-antagonistával indítjuk (2×50 mg spironolakton háromnaponta 100 mg-mal emelve a dózist). A spironolaktonra nem reagáló betegek esetén, azaz amennyiben a heti testtömegvesztés kevesebb, mint 2 kg, vagy hyperkalaemia alakul ki, a kezelés furosemiddel történő kiegészítése szükséges emelkedő dózisban, 40 mg/nap kezdődózistól 160 mg/nap összdózisig (40 mg-os léptékben). Régebb óta jelenlévő, vagy visszatérő ascites esetén spironolakton és furosemid kombinálása ajánlott, amelyek adagját úgy kell meghatározni, hogy a napi testtömegvesztés 0,5–1 kg

között legyen. A korábban javasolt fektetés előnyös hatására az ascites kezelésében nincs bizonyíték, viszont a mozgásszegénység fokozhatja a sarcopeniát, emiatt alkalmazása nem javasolt.³²

3. fokozatú vagy jelentős mennyiségű ascites képződésekor első lépésként az ascites lebocsátását kell választani. Az ajánlások szerint egy ülésben a teljes mennyiséget le kell engedni.³² A paracentesis aszeptikus körülmények között kell elvégezni, egyszer használatos steril eszközökkel. A beavatkozás nem függ a spontán PI megnyúlástól és a thrombocytaszámtól sem. Májzsugorban az INR értéke nem jelzi, hogy a beteg vérzésre hajlamos-e. Helyi szövődmény, vérzés még azokban a betegekben is extrém ritka, akiknek a spontán INR értéke >1,5 és a thrombocytaszáma <50 G/l.⁵⁸ Friss fagyasztott plazma és poolozott thrombocytakészítmény profilaktikus adásának előnyét nem lehetett igazolni, ráadásul a megnyúlt alvadási értékek mellett gyakran jelenlévő thrombosiskészség miatt ezzel a kezeléssel a thrombosis kialakulása provokálható. Ennek ellenére ezt sok centrumban mégis alkalmazzák, helytelenül. A paracentesis nem végezhető el súlyos véralvadási zavar (fokozott fibrinolízis vagy disszeminált intravaszkuláris koaguláció) jelenléte esetén, a beteg együttműködésének hiányában, és akkor, ha abdominalis fertőzés van jelen a punkció tervezett helyén, terhességben, vagy súlyos fokú bélfeszülés esetén.

Nagy mennyiségű (> 5 liter) ascites eltávolítás az effektív vértérfogat további csökkenését okozhatja, amely veseelégtelenség, dilúciós hyponatraemia, HE megjelenését provokálhatja, akár a beteg halálához is vezethet. Az LVP-t követően kialakuló tüneteket postparacentesis keringési zavarnak (PPCD) nevezik. Az említett szövődmények megelőzése céljából LVP esetén a plazma térfogat expanziója szükséges. Amennyiben kevesebb, mint 5 liter ascites került eltávolításra salina-infúzió adható, de itt is az albumin adását kell előnyben részesíteni. Öt liter felett 20%-os albumin adása (lecsapolt ascites literenként 8 g) szükséges.⁵⁹ Az albuminpótlás nem csak a PPCD-t védi ki, de csökkenti a hyponatraemia kialakulásának kockázatát, és előnyös a hosszú távú halálozást tekintve is. Az albumin bár nem olcsó, mégis számítások szerint, ha figyelembe vesszük a betegség-specifikus szövődmények kialakulását és a kórházi költségeket, összességében alkalmazása olcsóbb, mint ha szintetikus plazmaexpandert használnánk.⁶⁰ Az ascitesképződés csökkentése céljából az LVP-t követően diuretikum adása szükséges.⁶¹

A refrakter ascites kezelése. Az LVP rendszeres alkalmazása javasolt albumin adásával, amely hatékony és biztonságos kezelési eljárás refrakter ascites fennállása esetén. Emellett a diuretikum terápia fenntartható, ha a nátriumkiválasztás meghaladja a napi 30 mmol/l-t, és a beteg a kezelést tolerálja. Ha ezt az értéket a nátrium-kiválasztás nem éri el, a vízajtókat el kell hagyni.⁴⁵

A transzjuguláris intrahepatikus portoszisztémás shunt (TIPS) a portális rendszert tehermentesíti általal,

hogy közvetlen összeköttetést biztosít az intrahepatikus porta ág és vena hepatica között. A vena jugularison át történő behatolásból a katéter először a vena cava superiorba, majd a vena cava inferiorba, majd innen a vena portaeba jut, végül a máj állományát átszűrve egy nagyobb vena portae ágba vezetik. Ebbe a mestersegesen kialakított lumenbe a két ér közé sztent kerül behelyezésre. A TIPS beültetését követően rövidtávon az artériás értágulat fokozódik, azonban 4–6 héten belül az effektív vérvolumen mennyisége nő és a vese-funkció is javul, amely végül is a renális nátrium kiválasztás fokozódását eredményezi.⁶² Ezek a hatások előrehaladott életkor és a TIPS beültetést megelőző csökkent GFR érték esetén késéssel, vagy egyáltalán nem jelentkeznek.³² Szövődményként a betegek kb. 50%-ában HE alakul ki, amely fedett, kisebb átmérőjű (8 mm) sztentek alkalmazása esetén ritkábban fordul elő.⁶³ Fedetlen sztentek alkalmazása esetén a másik probléma a TIPS elzáródása thrombosis, vagy oldalról történő kötőszövetes benövés miatt.⁶⁴

Rekurráló és refrakter ascites esetén a hasúri folyadék képződés TIPS-sel hatékonyabban kontrollálható, mint LVP-vel. A túlélést azonban valószínűleg nem befolyásolja. TIPS-beültetést követően a diuretikumok alkalmazását és a sóbevitel megszorítását folytatni kell az ascitesképződés megszűnéséig. Mivel a TIPS-nek negatív hatásai is lehetnek, fontos a megfelelő betegkiválasztás. Nem javasolt, amennyiben a szérumbilirubin-szint >51 µmol/l és a vérlemezkeszám <75 G/l, vagy ha ≥ 2. fokozatú HE áll fenn. Nem javasolt továbbá zajló infekciós epizód, progresszív veseműködési zavar, súlyos szisztolés vagy diasztolés szív működési zavar és pulmonális hipertenzió fennállása esetén sem. Emiatt a refrakter asciteses betegek jelentős része esetén a TIPS-beültetés nem lehetséges.³²

Alfapump®. Az alacsony áramlású automatizált ascites pumparendszer egy szubkután beültethető és programozható akkumulátoros pumpa, amely a katétercsatlakozásokon keresztül a peritoneális ürben termelődő ascitest a húgyhólyagba vezeti, amely aztán a vizelettel kiürül. Az eszköz belső érzékelőkkel van ellátva, amely ellenőrzi a pumpafunkciót. Alkalmazásával az LVP-k számát jelentősen csökkenteni lehet, javul az életminőség, valamint a tápláltsági állapot. Az Alfapump® nem befolyásolja a túlélést, de alkalmazása esetén jelentősen gyakoribb a veseelégtelenség előfordulása.⁶⁵

Hepaticus hydrothorax

A hepaticus hydrothorax a pleuraürben felhalmozódó transzszudátum dekompenzált májcirrhosisos betegekben, amennyiben a folyadékgyülem hátterében nem áll fenn kardiális, pulmonális vagy pleurális ok. A hátterében a diaphragmán kialakuló, általában a jobb oldalon elhelyezkedő kis defektus áll, amelyen keresztül az ascites a pleura ürbe jut a belégzés során kialakuló negatív mellúri nyomás miatt.³² Kis mennyiség esetén

nem okoz tünetet, nagyobb mennyiségű folyadékgyülem nehézlégzést provokál, légzési elégtelenség kialakulásához vezethet, valamint spontán bakteriális fertőzés (empyema) is kialakulhat.⁶⁶

Kopogtatással a rekeszizom várható szintjénél magasabban kopogtatható tompulat jelzi, gyanú esetén mellkasröntgen igazolja a mellüri folyadék jelenlétét. Észlelése esetén az egyéb lehetséges etiológiák kizárását követően diagnosztikus thoracocentesist kell végezni az esetleges bakteriális fertőzés felismerése céljából, amelynek diagnosztikus kritériumai megegyeznek az ascites esetén ismertettekkel. A pleurális folyadékban mért totál proteinkoncentráció nem komplikált hepatikus hydrothorax esetén alacsony, és a szérum-pleurális folyadék albumin gradiense $\geq 1,1$ g/dl.⁶⁷

A hepatikus hydrothorax megjelenése rossz prognózissal társul, a hepatikus hydrothoraxos betegek medián túlélése 8–12 hónap.^{67, 68}

A hepatikus hydrothorax elsődleges kezelése az ascites diuretikumokkal és/vagy LVP-vel történő kezelése, a korábban leírtak szerint. Nem ritka, hogy az ascites sikeres kezelés ellenére a hepatikus hydrothorax perzisztál (refrakter hydrothorax). Dyspnoe esetén terápiás thoracocentesist kell végezni. Ennek hatékonysága azonban csak átmeneti, és ismételt mellkascsapolások szükségesek, amelyek viszont fokozzák a szövődmények kialakulásának lehetőségét, mint a pneumothorax, a pleurális- és lágyrészfertőzés vagy a vérzés.⁶⁹ Ezek miatt a krónikus pleurális drenázs nem javasolt, amelynek következményeként a folyadékvesztés miatt veseműködési zavar is felléphet.⁷⁰ Nem befolyásolható hydrothorax esetén a beteget májtranszplantáció irányába kell terelni. Ez a szövődmény nem befolyásolja kedvezőtlenül a transzplantáció kimenetelét.⁷¹ Refrakter hepatikus hydrothorax esetén a TIPS is hatékonyan alkalmazható, akár mint definitív kezelési lehetőség, vagy mint áthidaló megoldás a májtranszplantációig. Azokban a betegekben, akik nem alkalmasak TIPS-beültetésre vagy májtranszplantációra, különféle szerekkel – mint talkum, tetracyclin, doxycyclin, bleomycin vagy povidone-iodine – elvégzett pleurodesis jön szóba mint kezelési lehetőség.³²

Hyponatraemia

A hyponatraemia gyakran alakul ki előrehaladott stádiumú májcirrhosisos betegekben, melyet a 130 mmol/l alatti szérum nátrium koncentráció értékkel definiálnak.⁷² A hyponatraemia lehet hypo-, vagy hypervolaemiás is. Utóbbi a gyakrabban előforduló állapot, amelyet az extracelluláris folyadékexpánzió, azaz az oedema és az ascites jellemez. Kialakulhat spontán, vagy jelentős mennyiségű hipotóniás folyadék (mint például 5%-os dextróz) bevitelének következtében. A májcirrhosisban észlelhető effektív keringő térfogatcsökkenés miatt az ADH nem ozmotikus hiperszkréciónak beindul, illetve a nephron proximalis szakaszán fokozódik a nátrium visszaszívása. Ezek miatt csökken a szabad

víz kiválasztása. Bár a nátrium visszatartása is fokozott, a jelentősebb mértékű vízvisszaszívás miatt hígulós hyponatraemia alakul ki, ami azt jelzi, hogy a szervezet fokozott össznátrium tartalma ellenére csökken annak koncentrációja a vérben.

A hypervolaemiás hyponatraemiával szemben a *hypovolaemiás hyponatraemia* gyakran ascites és oedema nélkül alakul ki. Kiváltó okként a hosszú ideje fennálló negatív nátrium-egyensúly és a jelentős extracelluláris folyadékvesztés szerepel, és elsősorban a túlzott diuretikum használat következménye.³²

Az alacsony nátriumszintet a beteg sokszor nem érzékeli. Általános gyengeséget okozhat, illetve súlyos hyponatraemia esetén tudatzavar léphet fel, amelyet gyakran hepatikus encephalopathiával tévesztenek össze.

Az állapot prognózisa rossz, a halálózása nagy, májtranszplantációt követően is rontja a túlélést.⁷³ Leggyakrabban neurológiai szövődményekkel jár.⁷⁴ Ezek miatt a szérumnátriumszintet beépítették a MELD pont-rendszerbe, amely pontosabban jelzi a beteg várható túlélését, mint az egyszerű MELD pont.⁷⁵

Általánosságban elfogadott, hogy a hyponatraemiát 130 mmol/l érték alatt kezelni kell, de nincs döntő bizonyíték arra, hogy milyen nátriumszinttől érdemes elkezdni a terápiát. A hypovolaemiás hyponatraemia fiziológiás sóoldattal történő plazmaexpánziót igényel, valamint a kiváltó ok ellátását. A hypervolaemiás hyponatraemia kezeléséhez negatív vízeqensúly elérése szükséges. A folyadékbevitel megszorítása (1000 ml/nap) ajánlott, amely megakadályozza a szérumnátriumszint további csökkenését. Májcirrhosisban a hipertóniás nátrium-klorid bevitele minimálisan javítja a hyponatraemiát,⁷⁶ és folyadék túlterheléssel jár, így fokozza az oedemát és az ascitesképződést. Ezért csak súlyos tüneteket okozó, életet veszélyeztető állapotok esetén használandó, mint például kardiorespiratorikus distressz szindróma, rendellenes és mély somnolencia, epilepsziás rohamok és kóma, amelyek nem gyakoriak májcirrhosisban. Ezen felül hipertóniás nátrium-klorid adása felmerülhet olyan súlyos hyponatraemiás esetekben is, ahol a beteg pár napon belül nagy valószínűséggel májtranszplantáción esik át. Ezekben az esetekben a hyponatraemiát nem szabad gyorsan és teljesen rendezni. Ezáltal megelőzhető a centrális pontin myelinolysis kialakulása, aminek előfordulása a májcirrhosis súlyosságának fokozódásával nő. Gyakorlatban a kezdeti, gyors korrekciót követően – ami a klinikai tünetek mérséklése érdekében történik (5 mmol/l az első órában) – a szérumnátriumszint növelése naponta nem haladhatja meg a 8 mmol/l-t.⁷² Albumin infúzió alkalmazása megpróbálható, mely az onkotikus nyomás növelése révén javítja a keringést és ezáltal a vese funkciója is javulhat, amely a hyponatraemia rendeződésének irányába hat. Ezzel kapcsolatban további megerősítésre van szükség.⁷⁷ A vaptánok az arginin-vasopresszin V2-receptorainak szelektív antagonistái, amelyek a gyűjtőcsatornák fősejtjein találhatóak, és a szabadvíz kiválasztást fokozzák.⁷⁸ Ezek a szerek hatéko-

nyan növelik a nátrium koncentrációját magas vazopresszinszinttel járó kórképekben, úgymint a SIADH szindróma vagy a szívelégtelenség.⁷⁷ A vaptánok hatásait hyponatraemiás májcirrhosisos, asciteses betegekben több tanulmány is vizsgálta. A tolvaptan, satavaptan és a lixivaptan az esetek 45–82%-ában növeli a vizelet mennyiségét, a szabadvíz kiválasztását és ezáltal javítja a hyponatraemiát.^{79, 80} A vaptánok viszont csak rövid távon használhatóak biztonságosan (egy héttől egy hónapig tartó kezelés). Diuretikumokkal együtt alkalmazva azonban hosszú távon növelik a halálozást,⁸¹ ezért májbetegben alkalmazásuk jelenleg ellenjavallott.

Gyomor-bél rendszeri vérzések

A tápcsatornai vérzések származhatnak a portoszisztémás collateralisok (nyelőcső, gyomor varixok, aranyeres vénatágulatok) megrepedéséből, a portanyomás fokozódása miatt megjelenő pangásos gyomor- és bélnyálkahártya eltérésekből, peptikus fekélyekből vagy daganatokból. Ebben a fejezetben a portális hipertenzió provokálta vérzésekről lesz szó.

Portoszisztémás collateralisok. A porta nyomás-emelkedésének következménye a portoszisztémás collateralisok megnyílása, amely a porta vérenek egy részét a máj elkerülésével a cava rendszerbe vezeti. A collateralisok megnyílásában a VEGF által indukált angiogenezisnek is szerepe van. A gyomornyálkahártya ereinek tágulata az ún. hipertenzív gastropathia kialakulásához vezet.¹⁶

A gastrooesophagealis varixok: A magas portanyomás miatt kialakuló vénatágulatok, amelyek leggyakrabban a nyelőcső alsó szakaszán jelennek meg, de előfordulnak a gyomor területén is. Májcirrhosisos betegekben tápcsatornai vérzés leggyakrabban ezekből a visszértágulatokból származik.

A portanyomással mutatott szoros összefüggés miatt a varixok megjelenése annál valószínűbb, minél előrehaladottabb stádiumú a májcirrhosis. Child A stádium esetén csak a betegek 42%-ában van jelen, Child B/C stádiumban ez az arány 72%.⁸² A varixok megjelenése a korábban varixmentes betegek 7-8%-ában várható évente. A varixok növekedésének (kis varixból nagy varix) nagyobb a valószínűsége dekompenzáltakban (évente a betegek kb. 20%-ában), mint kompenzált betegekben (évente 2%-ukban).⁸³ Mivel a porta nyomása a dekompenzációs események kialakulásában alapvető szerepet játszik, ha a dekompenzáció egy olyan betegben alakul ki, akinek korábban nem volt varixa, számíthatunk rá, hogy a megnövekedett portanyomás miatt a varix megjelenik.

A portális nyomás emelkedésével megnyílnak a porta és a cava rendszert összekötő collateralisok. A varixok megjelenése, mérete, vérzési hajlama szoros összefüggést mutat a porta nyomásával. Amikor a HPVG eléri a 10 Hgmm-t, akkor elkezdődik a varixok kialakulása, amelyek mérete fokozatosan növekszik,

majd a faluk elvékonyodik (ezt vörös foltok – cherry red spot – jelzik). Amikor a HVPG 12 Hgmm fölé kerül, megnő a varixvérzés kockázata.⁸²

A varixok stádiumát a mérete és a belőlük várható vérzés rizikója határozza meg, melynek megállapítása gasztroszkópiával történik.

Magának a varixnak nincs tünete, csak a belőle származó vérzésnek. Tekintettel arra, hogy a varixok megjelenésének rizikója kompenzált betegekben alacsony, a varixok noninvazív módszerekkel történő megtalálására erős a törekvés.⁸⁴ Dekompenzált betegekben a nagy kockázatú varixok gyakori előfordulása miatt a gasztroszkópia nélkülözhetetlen.⁸⁵

Kompenzált májzsugor esetén fontos vízváltató a varixok megjelenése, mivel ez a klinikailag szignifikáns portális hipertenziót jelzi. A portális hipertenzió szoros korrelációt mutat a máj keménységével. A vizsgálatok szerint amennyiben a tranziens elasztográfiával mérhető májkeménység (LSM) < 20 KPa, és a thrombocytaszám > 150 G/l, annak a valószínűsége, hogy nagy vérzésrizikót jelentő varixa van a betegnek 1% alatt van.⁸⁶ Ilyen esetekben a gasztroszkópia melőzhető.

A májzsugor diagnózisakor el kell végezni a felső panendoszkópiát a varixok jelenlétének igazolása és azok méretének megadása, a vörös jelek felismerése céljából. A mennyiben a betegnek nincs varixa és a betegsége kompenzált, a követés noninvazív módszerekkel történhet. Dekompenzációs esemény esetén azonban az endoszkópia ismétlése szükséges. Bár jelentős erőfeszítések történtek a varixok noninvazív módszerrel történő kimutathatóságára, egyelőre ezek a módszerek csak kompenzált cirrhosisban alkalmazhatóak.⁸⁴

A varixok leggyakrabban a nyelőcsőben láthatóak, azonban megjelenhetnek a gyomorban is (a betegek kb. 20%-ában). A nyelőcsővarixok méretének megítélésére többféle stádiumbeosztás létezik, egyik sem általánosan elfogadott. Meghatározhatunk kis (< 5 mm átmérő) és nagy varixokat (< 5 mm).⁸⁷ A méretbeli növekedésük jól követhető a négy fokozatba történő beosztással: I. stádium: egyenes lefutású varixok, melyek levegőbefúvásra elsimulnak, II. stádium: kanyargós varixok, amelyek a lumen kevesebb, mint egyharmadát foglalják el, III. stádium: a lumen több mint egyharmadát foglalják el, levegőbefúvásra nem simulnak el. A IV. stádium mérettől függetlenül, ha azokon vörös folt, cherry red spot látható.

A gyomorvarixok vérzési kockázata függ az elhelyezkedésétől. Jellemzésére a Sarin-beosztás használható.

A gastrooesophagealis csoportba tartoznak, ha a nyelőcsővarixok a cardián túlérve a kiscsőre (GOV1), vagy a fundusba (GOV2) futnak. Izolált gyomorvarixok megjelenhetnek a fundusban (IGV1), vagy a gyomor egyéb területein (IGV2).⁸⁸ Leggyakoribb a GOV1 (75%). A fundus varixai ritkán véreznek, de ilyenkor nehezen befolyásolhatóak, nagy az újrávérzési kockázat.⁸⁸ A cardiofundalis vénák gyakran a splanchnikus vénák thrombosisa esetén alakul ki, így észlelé-

se esetén a thrombositát keresni kell. Endoszkópia során nyilatkozni kell a varixok jelenlétéről, elhelyezkedéséről, méretéről, és a vörös jelek jelenlétéről.

Nagy a vérzési rizikó, ha a varixok nagyok, ha kicsik, de rajtuk vörös jelek láthatóak, vagy a betegség Child C stádiumban van.³²

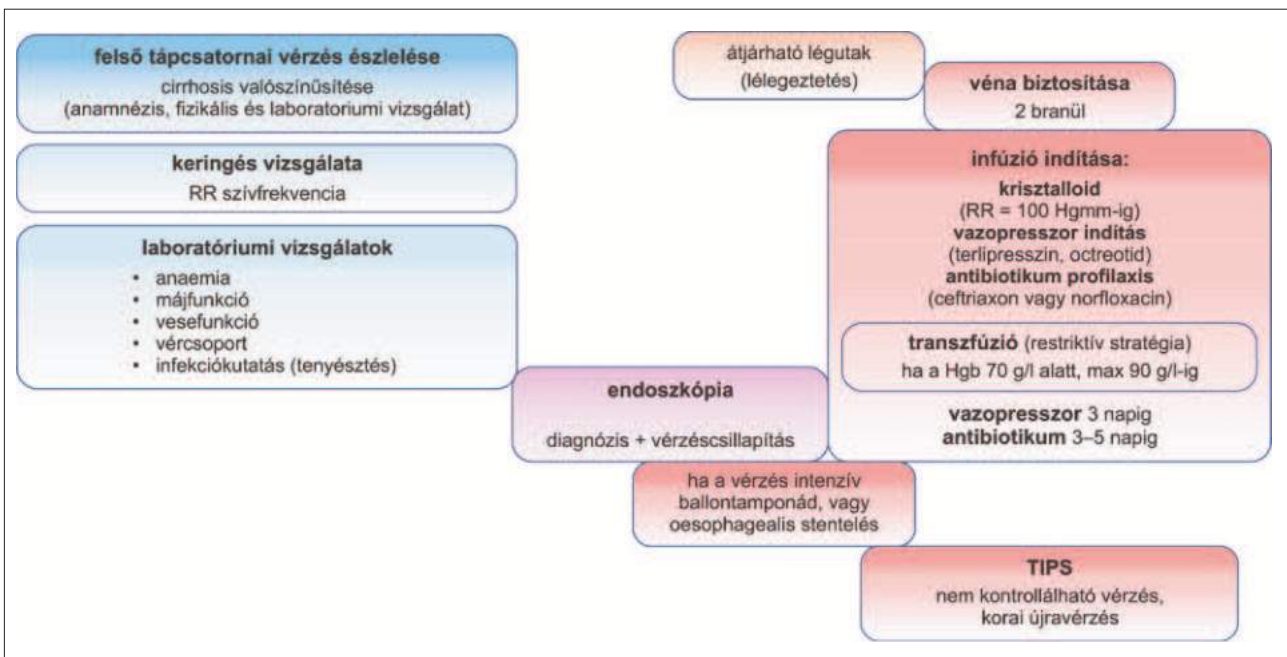
Amennyiben az endoszkópos szűrővizsgálat során varixok nem igazolódnak, de a májbetegséget kiváltó etiológiai tényező továbbra is jelen van és/vagy a dekompenzációs események folytatódnak, a varixok jelenlétének szűrésére a felső endoszkópiát évente el kell végezni. Egyéb esetben a szűrés halasztható, de annak pontos időtartamára vonatkozólag egységes álláspont nincs.

Varixvérzés (VV): A nyelőcsőben és a gyomorban lévő, az emelkedett portanyomás miatt kitáguló visszerek repedéséből származó vérzés. Májzsugoros betegekben a varixvérzés (VV) az ascites után a második leggyakoribb dekompenzációs esemény.⁸⁹ A VV rizikója 5–15% évente, és függ a varixok méretétől. Nagy a vérzés rizikója, ha a varixok nagyok (nem lapulnak el levegő befűvaskor), illetve kisméretű varixok esetén akkor, ha vörös jelek észlelhetők rajtuk. A varix méretétől függetlenül nagy a vérzés kockázata, ha a betegség Child C stádiumú. A VV halálozása – bár az elmúlt évtizedben a kezelése jelentősen javult – még mindig nagy, a betegek 15–25%-a meghal. Még ennél is nagyobb a kockázat, ha a VV egyéb dekompenzációs eseményhez társulva alakul ki, különösen akkor, ha veseelégtelenséggel vagy bakteriális fertőzéssel szövődik.⁹⁰ Az újravérzés kockázata egy-két éven belül 60–70%.⁹¹

Varixvérzés kapcsán az akut tápcsatornai vérzés tünetei észlelhetők. Megjelenhet hematemesis, melena, keringési instabilitás (kollapszus, tenzióesés, shock). A beteg gyenge, sápadt. A vérzésforrás pontos azonosítása gasztroszkópiával történik.

A varixvérzés kezelése: A gasztrointesztinális vérzés májcirrhosisban – akár varixból, akár más forrásból származik – nagy szövődmenyrátával és mortalitással járó sürgősségi állapot, amely intenzív ellátást, szoros monitorozást igényel. Mivel májcirrhosisos betegekben a gasztrointesztinális vérzések 70%-a VV, minden akut felső gasztrointesztinális vérzéssel jelentkező májcirrhosisos betegben akut VV-t kell feltételezni, és a kezelést ennek megfelelően kell elkezdeni⁹² (5. ábra). A kezelés célja a halálozás csökkentése. A felmérések szerint a VV-t követő első 5 napban a beteg a vérzés kortollálhatatlansága, illetve a vérzéses shock következményei miatt hal meg. Tartósan alacsony vérnyomás a szöveti perfúziót rontva a szervek károsodásához vezet. Ilyen pl. a hypoxiás májkárosodás. Az 5. nap után az első hat héten belül a halál a kialakuló szövődmenyek, a májzsugor dekompenzációjának súlyosbodása miatt következik be. A legsúlyosabb ilyen szövődmeny a bakteriális fertőzés.

A hemodinamikai stabilitás érdekében a vértér fogat helyreállítását azonnal el kell kezdeni a megfelelő szöveti perfúzió és az oxigénszükséglet biztosítása céljából, amellyel többek között a nagy halálozással járó hypoxiás májkárosodás megelőzhető. Amennyiben az aspiráció veszélye fennáll (mint pl. HE), a légút biztosításáról gondoskodni kell.³² A megfelelő folyadékbe-



5. ábra. A gasztrointesztinális vérzés kezelési algoritmusja májcirrhosis esetén

TIPS: transzjuguláris portoszisztémás shunt

vitelhez legalább két kellően nagy lumenű branül behelyezésére van szükség a gyors töltés biztosítása céljából. A vértérfogat helyreállítása krisztalloid oldatot kell alkalmazni (Isolyte, Ringer-laktát), bolusként 20 ml/ttkg mennyiségben, a vérnyomás és a pulzusszám normalizálásának eléréséhez.⁹³ Restriktív stratégia alkalmazása javasolt, vagyis, ha a beteg vérnyomása a normális alatti, nem törekszünk annak 100 Hgmm fölé emelésére. A kolloidok adásának a krisztalloidokkal szemben semmilyen előnyét nem lehetett bizonyítani.⁹⁴ A szöveti oxigénellátás javítása céljából a vörösvértest-transzfúzió indokolt, amennyiben az anaemia jelentős, de a vörösvértest-koncentráció megérkezése általában hosszabb időt vesz igénybe. Az ajánlás szerint restriktív transzfúziós stratégiát kell folytatni, ami azt jelenti, hogy transzfúzió csak akkor indokolt, ha a Hgb szint 70 g/l alatt van, és nem célszerű azt 90 g/l fölé emelni.⁹⁵ A vérnyomás 100 Hgmm fölé, vagy a Hgb érték 90 g/l fölé emelése növeli az újrávérzés kockázatát. A Hgb érték meghatározásakor azonban figyelembe kell venni, hogy a valós Hgb-csökkenés csak akkor ítéhető meg a laborértékek alapján, ha az el-vesztett vértérfogat az extracelluláris térből, vagy infúziók segítségével rendezésre került. Ez több órába is beletelhet. A transzfúziós célérték magasabb lehet masz-szív vérzés, illetve olyan társbetegség esetén, melyek miatt a szervezet anaemiára adott válaszképzése elégtelen (mint pl. súlyos szívbetegség). A jelenleg rendelkezésre álló adatok alapján nem adható bizonyítékokon alapuló egyértelmű javaslat a coagulopathia és a thrombocytopenia kezelésére.³² Erről a komplex he-mosztázis vizsgálatok alapján kell dönteni, de a jelenlegi álláspont szerint csak akkor javasolt, ha a vérzés egyéb úton nem uralható. Szem előtt kell tartani, hogy a VV oka a magas portális nyomás és nem a coagulopathia.

A vérzés csillapítása több módszerrel is történhet. A vazoaktív gyógyszerek alkalmazása nem igényel speciális képzetséget. Alkalmazhatunk szomatosztatint, szomatosztatin-analógot (oktreotid), illetve vazopresszin-analógot (terlipresszin). Hatásukra csökken a porta nyomása, amely akár egyéb vérzéscsillapítás nélkül is megállíthatja a VV-t (oktreotid 63%-ban, terlipresszin 75–80%-ban).⁹⁶ A vazoaktív gyógyszer alkalmazását a májsugorban szenvedő beteg felső tápcsatornai vérzése esetén azonnal el kell indítani, még mielőtt a VV igazolást nyert volna endoszkópiával. A gyógyszer a vizsgálat idején csökkenti az aktív vérzést, ezáltal megkönnyíti az endoszkópos kezelést, ami javítja a vérzéscsillapítás sikerességét, és talán a túlélést is.⁹⁷ Intravénásan alkalmazandó gyógyszerek. A terlipresszin kezdődózisa 2 mg/4 óra az első 48 órában, majd 1 mg/4 óra azt követően. A szomatosztatin kezdő dózisa 250 µg bolus, majd folyamatos infúzióban 250 µg/óra, mely 500 µg/óra dózissal emelhető. Az oktreotidot 50 µg bolus adaggal kell kezdeni, majd 50 µg/óra folyamatos infúzióval folytatni. A bolus adagok mind szomatosztatin, mind oktreotid esetén ismételhetőek, ha

a vérzés nem szűnik. Ha a VV megerősítést nyer, a vazoaktív szert 5 napig kell adni az újrávérzés megakadályozása céljából.⁸⁵ Rövidebb idejű alkalmazás (48–72 óra) elfogadható lehet enyhe vérzés esetén, de ezzel kapcsolatban kellő mennyiségű adat még nem áll rendelkezésre. A protonpumpa-gátlók (PPI) nem csökkentik a varixokból származó vérzést, ezért alkalmazásuk felesleges. Egyetlen indikációjuk van: endoszkópos ligációt (EBL) követően rövid ideig (5 napig) alkalmazott PPI kezelés csökkentheti az EBL helyén kialakuló fekélyek méretét, vérzési tendenciáját.⁹⁸

A gasztroszkópia elvégzése akkor szükséges és lehetséges, ha a vértérfogat helyreállítása megtörtént és a beteg hemodinamikailag stabillá vált. Mindenképpen törekedni kell azonban arra, hogy a felvételt követő 12 órán belül, amilyen hamar lehetséges megtörténjen. Ennek célja a vérzésforrás pontosítása, illetve ha szükséges, az endoszkópos kezelés elvégzése.⁸⁵ Sürgősségi endoszkópia előtt javasolták kontraindikáció hiányában (QT megnyúlás) eritromicin alkalmazását (250 mg iv. 30–120 perccel a vizsgálatot megelőzően), mely a prokinetikus hatásánál fogva gyorsítja a vér ürülését a gyomorból, így javítja a látási viszonyokat, növeli a sikerességi rátát.⁹⁹ Ez azonban ellentétes az antibiotikumrezisztencia elleni küzdelem „ne adj antibiotikumot, ha nem muszáj” elvével. Az aspirációs pneumónia nagy kockázata miatt komatózus, vagy encephalopathiás betegeket az endoszkópiát megelőzően intubálni kell. Amennyiben VV igazolódik, még az adott vizsgálat alkalmával el kell végezni az endoszkópos vérzéscsillapítást, nyelőcsővarixból származó vérzés esetén lehetőleg az endoszkópos ligációt (EBL). Ha ez végezhető, akkor szkleroterápia is alkalmazható, azonban az EBL hatékonyabban csökkenti a vérzést és kevesebb a szövődménye.³² Gyomorvarixból származó vérzés endoszkópos csillapítása céljából EBL-t, vagy a vérző véna cianoakriláttal történő feltöltését javasolják, melyek egyformán hatékonyak, de a cianoakrilát kezelést követően ritkábban jelentkezik ismételt vérzés.^{100, 48} Megfelelő felkészültség és eszközpark esetén a cianoakrilát kezelés endoszkópos ultrahang- (EUS) vezérléssel is történhet, illetve lehetőség van EUS segítségével az erekbe történő spirál behelyezésére is.¹⁰¹ Ez utóbbi két beavatkozást a gyomorban lévő vér nem zavarja, és kevesebb szövődménnyel jár, azonban speciális képzetségű szakembert igényel.

A varixok kezelését akkor is el kell végezni, ha aktuálisan már nincs vérzés, de a korábbi vérzésnek látható jele van (fibrindugó), illetve, ha a nagy varixokon kívül egyéb vérzésforrás nem igazolódik. Az endoszkópos kezelés nem helyettesíti a vazoaktív gyógyszer adását, mivel együttes alkalmazásuk hatékonyabb, mint bármelyikük önmagában. Az endoszkópos ellátás helyi vérzéscsillapítást jelent, míg a vazoaktív gyógyszer a porta nyomását csökkenti.³²

A 6 héten belüli halálozást a kialakuló szövődmények határozzák meg, ezért a vérző májcirrhotikus beteg felvételekor a vérzéscsillapítással egyidőben el

kell kezdeni ezek prevencióját is. A legfontosabb szövődmények a bakteriális fertőzések (mint pl. az aspirációs pneumonia, vagy SBP), a HE és a veseelégtelenség. Bakteriális fertőzés a VV-t követően a betegek 50%-ában alakul ki, de 20%-ukban, a vérzést provokáló tényezőként, már korábban jelen van.³² Mivel a keringő bakteriális termékek emelik a porta nyomását, felelősek a vérzés megállításának sikertelenségéért, illetve az újrávérzésért is. A halálozás független előrejelzői.¹⁰² Profilaktikus antibiotikum adása javasolt, mivel csökkenti az infekciók kialakulását, javítja a vérzéscsillapítás eredményességét és a túlélést.⁹⁷ Úgy tűnik, hogy azok a betegek profitálnak elsősorban a megelőzés céljából alkalmazott antibiotikumterápiából, akiknek a májcirrhosisa súlyos. Ezért Child–Pugh A stádiumú beteg esetén az antibiotikumprofilaxis valószínűleg mellőzhető. Ceftriaxont (7 napig 1 g/24 óra) kell adni azoknak a dekompenzált betegeknek, akik megelőzően kinolon profilaxist kaptak, illetve olyan kórházi helyzetekben, ahol kinolonrezisztenciával kell számolni. A többi beteg számára 7 napon át szájon át alkalmazott kinolon (norfloxacin 400 mg naponta kétszer) javasolt.¹⁰³ A helyi rezisztencia adatokat célszerű figyelembe venni. A vesefunkció megőrzése céljából megfelelő folyadék és elektrolit terápiát kell alkalmazni.⁷⁹ Gyakori szövődmény a HE. Ismert, hogy kialakult tudatzavar esetén laktulózt alkalmazunk, de arról nincsenek pontos adatok, hogy a fel nem szívódó diszacharidok profilaktikus alkalmazása megelőzi-e a hepaticus encephalopathia kialakulását,⁸⁵ azonban a vér gyors kiürítése a bélből valószínűleg hasznos.

A vazoaktív gyógyszer és a profilaktikus antibiotikum adását az VV klinikai gyanú felállítását követően azonnal el kell kezdeni. A kezelés célja a vérzés megállítása, a korai újrávérzés megakadályozása és a 6 hetes mortalitás csökkentése.³² A varixvérző betegek 10–15%-ában vazoaktív gyógyszer és EBL kezelés, valamint a profilaktikus antibiotikum alkalmazása ellenére nem szűnik meg a vérzés, vagy megszűnik, de rövid időn belül újraindul. Ezekben az esetekben életmentő beavatkozásként a TIPS behelyezését meg kell fontolni.⁸⁵ Masszív vérzés esetén ballon tamponád behelyezésére kényszerülhetünk átmeneti megoldásként, amíg a végleges vérzéscsillapítás elvégezhető, de maximum 24 órán át, és lehetőleg intenzív ellátás keretében.⁸⁵ Léteznek még eltávolítható, fedett, öntáguló nyelőcsősztentek, melyek a ballontamponád alternatívái lehetnek.¹⁰⁴ A béta-blokkolókat és az értágító hatású gyógyszereket a vérzés idején kerülni kell.³²

A varixvérzés prevenciója, a gastrooesophagealis varixok kezelése: Mivel a VV elsősorban a portanyomás emelkedésének a következménye, megelőzése leghatékonyabban a nyomás csökkentésével valósítható meg. A másik lehetőség, a vérzés szemponyjából nagy kockázatúnak gondolt értágulatok eradikálása. A porta nyomását csökkentik a VV fejezetben említett vazoaktív gyógyszerek, azonban intravénás alkalmazhatóságuk miatt ezek profilaxis céljából nem adhatóak. A nem

szelektív béta-blokkolók (NSBB) csökkentik a cirrhotikus betegek jellemző fokozott szimpatikus aktivitást. A béta-receptor blokádi védi a szívet a katekolaminok kardiotoxikus hatásával szemben, emellett a mesenterialis erekben kifejtett α -adrenerg hatása miatt érösszehúzódot vált ki, mely a splanchnikus értágulat mérséklésén át csökkenti a porta nyomását.⁵⁰ Sajnos a betegek egy részében adásuk kontraindikált. A betegek egy másik csoportjában a HPVG méresek szerint nem csökkentik a portanyomást (az ún. nonresponder betegek). Bár kezdetben ez a gyógyszeres kezelés elsősorban a VV megelőzését célozta meg, később egyértelművé vált a porta nyomásának szerepe a betegség progressziójában, így egyéb szövődmények kezelésében és megelőzésében is jelentősége lehet. A VV szemponyjából nagy rizikójú (nagy, vörös foltokat mutató) varixokat EBL elvégzésével lehet eradikálni. Ez ugyan a vérzést megelőzi, de a portában uralkodó nyomást nem befolyásolja.³²

Elsődleges profilaxis. A VV megelőzését jelenti azokban a betegekben, akiknek korábban ilyen eseménye nem volt. Kompenzált betegek esetén addig, amíg a HPVG nem éri el a 10 Hgmm-t vérzésveszély nincs, hiszen a varixok képződése sem indult el. Fibroscan-nal, vagy elasztográfiával mért májkeménység 15 kPa alatt van. Amennyiben a 20 kPa-t meghaladja a májkeménység, már várható, hogy a varixok megjelennek. Az adatok azt mutatják, hogy ebben a korai stádiumban még nem javít a kimenetelen, ha NSBB-kezelést indítunk, nem akadályozható meg a varixok megjelenése. Ilyenkor a progresszió lassításának a kizárólagos eszköze, ha sikerül a májkárosító hatást, azaz az etiológiai faktort megszüntetni (az alkohol fogyasztásának elhagyása, a vírus eradikációja stb). Amikor endoszkópos vizsgálattal már varixokat észlelünk, az azt jelenti, hogy a betegnek klinikailag szignifikáns portális hipertenziója van. Bár ismert, hogy a NSBB-terápia a HVPG-t 10–30%-kal is képes csökkenteni,¹⁰⁵ azt nem sikerült bizonyítani, hogy ezzel a kezeléssel csökkenthető volna a kis varixoknak a nagy varixokká történő növekedési üteme.¹⁰⁶ A jelenlegi ajánlás értelmében a kezelést jelentős vérzési kockázat esetén kell elindítani. Első választandó kezelés a NSBB.¹⁰⁷ Hazánkban a propranolol áll rendelkezésre, amelynek kezdő adagja 2x10–20 mg, amelyet lassan, több nap alatt folyamatosan kell feltitralni. A maximum adagja napi 320 mg, amelyet ritkán sikerül elérni. Ha a vérnyomás 95 Hgmm, vagy a pulzus 60/perc alá csökken, az adag emelését nem lehet folytatni. Asciteses betegben a maximális napi adag 160 mg. A betegek egy részében a NSBB terápia hatására nem csökken a portanyomás, más részükben alkalmazásukkal szemben kontraindikáció áll fenn. A nonreszponderekben megpróbálható a carvedilol terápia. A carvedilol egy olyan NSBB, melynek intrinsic anti-alfa-1 receptor aktivitása van, amely miatt jelentősebben csökkenti a portális nyomást a hagyományos NSBB-hoz képest, azonban ennek a jelentősebb szisztémás artériális vérnyomáscsökkentő hatás az

ára, mely elsősorban dekompenzált betegekben lehet kifejezett és okozhat problémát. Kezdő dózisa 6,25–12,5 mg, amely maximum napi 50 mg-ig emelhető. NSBB terápia kapcsán a keringési hatások mellett mellékhatásként számolni kell impotenciával és apathiával.¹⁰⁸ Ha a beteg nem tolerálja az NSBB kezelést, vagy kontraindikáció áll fenn, nagy varixok esetén EBL is végezhető. Nagy vérzéskockázatú varixok jelenléte esetén a NSBB és az EBL hatékonysága megegyező az első vérzés megelőzésében. A két módszer (NSBB+EBL) kombinálásával azonban a monoterápiához képest nem csökken tovább a vérzés kockázata és a halálozás sem.¹⁰⁹ Gyomor varix esetén elsődleges prevenció céljából egy tanulmány szerint a cianoakriláttal történő injektálás hatékonyabb, mint a NSBB.¹¹⁰ Egyelőre erre még kellő bizonyíték nem áll rendelkezésre, így addig a javaslat a NSBB-kezelés.⁸⁵

Másodlagos profilaxis. Az újrávérzés kockázata nagy, egy-két éven belül 60–70%.⁹¹ Megfelelően alkalmazott profilaxis mellett azonban ez a kockázat jelentősen mérsékelhető. Az újrávérzés profilaxisára kombinált kezelés ajánlott (NSSB+EBL), mivel ez jelentősebben csökkenti az újrávérzés valószínűségét a monoterápiaként alkalmazott gyógyszeres vagy EBL kezeléshez képest.¹¹¹ Súlyosan dekompenzált betegekben azonban a NSBB alkalmazhatóságával kapcsolatban komoly kétségek merültek fel, mivel egyes adatok arra utalnak, hogy refrakter ascitesekben fokozzák a punkciót követő PPCD kialakulásának esélyét és a halálozást. Mások azonban ebben a csoportban is kedvezőnek találták. Valószínűleg a keringés monitorozása mellett az optimális (egyéb betegcsoportokhoz képest alacsonyabb) adag megtalálása lehet a kulcs.³² A súlyos hyponatraemia,¹¹² az alacsony artériás középnyomás¹¹³ vagy romló vesefunkció esetén a NSBB-k adagjának csökkentését vagy akár az időszakos felfüggesztését is meg kell fontolni. A béta-blokkolók 3–6 napra történő elhagyása sem a varixvérzés kockázatának növekedését, sem pedig hemodinamikai rebound effektust nem okoz.¹¹⁴ Mivel a carvedilol értágulatot okozó anti-alfa-1-adrenerg aktivitással is rendelkezik, amelynek káros hatása lehet dekompenzált betegekben, nagyobb valószínűséggel okoz szisztémás hemodinamikai rosszabbodást, ezért másodlagos profilaxisra történő alkalmazásukat dekompenzáció esetén helyesebb kerülni, vagy csak nagyon szoros monitorozás mellett szabad használni.¹¹⁵ Refrakter ascites, NSBB kontraindikáció esetén fedett TIPS behelyezését kell megfontolni, ha a beteg erre alkalmas.¹¹⁶ Gyomorvarixokból származó újrávérzés megakadályozására az ismételt cianoakrilát kezelés talán hatékonyabb, mint a NSBB,¹¹⁷ és a kombinált terápia ezen az eredményen nem javít.¹¹⁸ Gyakran ismétlődő VV esetén lokalizációtól függetlenül a TIPS behelyezését kell megfontolni.³²

Portális hipertenzív gastro- és intestinopathia. A portális hipertenzív gastropathiára utal az endoszkópia során látott kigyóbőr rajzolatú gyomornyálkahártya, amelyen a súlyosabb formák esetén vörös foltok is

megjelennek.¹¹⁹ Májzsugorosokban gyakori eltérés, de nem csak a gyomorban fordul elő (portális hipertenzív duodenopathia, portális hipertenzív enteropathia, illetve colonopathia). Kialakulásában a portális hipertenzió van meghatározó szerepe, azaz függ a májbetegség súlyosságától.³² Amennyiben a nyelőcsőben a varixok már megjelentek és a betegnek dekompenzált a májbetegsége, 30–45%-ban várható a portális gastropathia megjelenése.¹²⁰ Nem a gyomor antralis vaszkuláris tágulatáról (GAVE) van szó, amelyet görögdiynyegyomorként is emlegetnek, és amit nem a portális hipertenzió okoz. Az esetek egy részében a portális gastro- és intestinopathia nem okoz további szövődményt, de előfordulhat, hogy krónikus vérvesztés származik belőle, így vashiányos anaemia forrása lehet. Ritkán akut vérzés is indulhat belőle, ilyenkor kezelésük szükséges. Cél a porta nyomásának csökkentése, ezért BB adását javasolják.⁸⁵ Emellett szükség van folyamatos vaspótlásra. Vannak adatok arra, hogy nem befolyásolható anaemiával járó esetekben a TIPS csökkentette a transfúziós igényt.¹²¹ Az akut vérzés ritka, ilyenkor oktreotid és terlipresszin adása megpróbálható. Helyi, endoszkópos kezelésnek nincs értelme, mert az argonplazmakoaguláció érdemben nem javít a kimenetelen. Az antibiotikumprofilaxis ebben az esetben is kötelező. A belek pangásos nyálkahártya eltérései esetén a portális gastropathia során írtak az irányadóak.³²

Cirrhosisasszociált immundiszfunkciós szindróma, bakteriális fertőzések

Májcirrhosisban az immunrendszer működése számos ponton zavart szenved.^{122, 123} A betegség lefolyása során az immundeficiencia és a folyamatos jellegű szisztémás gyulladással válasz (SIRS) egyszerre van jelen, mely cirrhosis-asszociált immundiszfunkciós (CAID) szindrómaként ismert.¹²⁴ A májelégtelenség súlyosbodásával a betegek egyre fogékonyabbá válnak a fertőzések kialakulására.¹²⁵

Májzsugorban a különböző gyulladással választ indukáló hatások folyamatos jelenléte miatt perzisztáló gyulladás alakul ki a szervezetben. A szisztémás proinflammatorikus citokinválasszal egyidejűleg egy elhúzódó és jelentős mértékű kompenzatorikus antiinflammatorikus válasz is megjelenik (CARS, compensatory anti-inflammatory response syndrome), amely ún. immunparalízist okoz.^{126, 127} A reticuloendothelialis rendszer (RES) funkciójának hanyatlása és a Kupffer-sejtek számának csökkenése a máj bakteriális filter funkciójának romlásával jár. A szervezet RES sejtjeinek 90%-a a májban található. A sinusoidokban lévő Kupffer-sejtek fontos szerepet játszanak a bélből transzlokálódó baktériumok és a különféle bakteriális termékek, mint pl. az endotoxinok kiszűrésében. A kiszűrő tevékenységet emellett az is rontja, hogy a portosztatikus collateralis hálózat kialakulása miatt a vér egy része elkerülve a májat, közvetlenül a szisztémás keringésbe jut. Mindezek miatt a baktériumok és az en-

dotoxinok clearance jelentősen csökken^{128, 129} és annak következtében egy kontrollálatlan bakteriaemia alakul ki, az immunrendszer állandó stimulálásával.

A máj ugyanakkor számos olyan fehérjét is termel, amelyek a veleszületett és szerzett immunrendszer működésében elengedhetetlenül fontosak (komplementrendszer alkotóelemei¹³⁰ és a különböző szolubilis mintázatfelismerő receptorfehérjék [PRRs]),¹³¹ amelyek a kórokozók és a károsodott saját sejtek felismerésében, eliminálásában játszanak fontos szerepet.¹²⁴

A máj termeli az akut fázis fehérjék (APP) jelentős részét is a SIRS során felszabaduló pro-inflammatorikus citokinekre (pl. tumornekrózis faktor alfa [TNF- α], interleukin [IL]-6) adott válaszreakcióként. Az APP-k részt vesznek a veleszületett immunrendszer működésében, és szabályozzák a gyulladással válasz során létrejövő szövethárosodást és a regenerációt.

A máj immunológiai ellenőrző tevékenységének és a PRR-k szintézisének változásai mellett a szisztémás immunsejtek működése is széleskörűen károsodik. A neutrophil granulocyták a folyamatosan magas endotoxin szint miatt aktivált állapotban vannak, ez energetikailag kimeríti azokat, így a további bakteriális stimulusokra adott válaszuk csökkent mértékű, phagocyták funkciójuk pedig romlik. A hypersplenia következtében kialakuló neutropeniát tovább súlyosítja az apoptózis miatt csökkent élettartam.¹³² A leukopenia ellenére ugyanakkor gyakran észlelhető monocytosis, amely elsősorban a proinflammatorikus nem klasszikus CD14+CD16+ monocyták alcsoport túlsúlyba kerülését jelenti. Ennek az alcsoportnak a kapacitása korlátozottabb mértékű, ráadásul a keringő monocyták Fc-gamma receptor működése is csökkent, ami pedig szükséges lenne az IgG-vel fedett baktériumok megfelelő clearance-hez.¹³³ Az elhúzódó endotoxin hatásra a monocyták tolerancia kialakításával válaszolnak, működésük és citokinelválasztásuk csökken, úgynevezett immunparalízis jön létre.^{126, 134} Az adaptív immunitás zavarát jelzi, hogy a májcirrhosis T- és B-sejt deplécióval jár. T-sejtek esetén ez elsősorban a segítő (Th) és a citotoxikus (Tc) sejteket érinti, és kifejezettebb a naiv, mint a memória kompartmentben, míg a B-sejtek esetén a memóriasejtek működészavara áll előtérben. A cirrhosis a CD27+ memória B-sejtek elvesztését okozza, a B-sejteknek azt az alcsoportját, amelyek a T-sejtektől független antigénekre adott válaszreakcióhoz szükségesek. Csökkent válaszkészséget mutatnak aktiváció során. A tumornekrózis faktor béta (TNF- β) és az IgG termelés csökken, és károsodik a T-sejt allostimuláció.¹³⁵ A keringő természetes ölősejtek (NK sejtek) működése is csökken, és csekély mértékű a citokinekre adott válaszreakciójuk. Ez a működészavar intrahepatikusan is jellemző, ahol is az NK-sejteknek a fibrogenézis mérséklésében lenne jelentős szerepük.¹³⁶

Az immundeficienciához hozzájárul a májcirrhosisban gyakran jelenlévő malnutritio,¹³⁷ az esetlegesen alkalmazott immunuszuppresszív gyógyszerek és az alkoholfogyasztás hatása is.⁴¹

Az immunrendszer szintén jelentősen érintett további kompartmentje a bélhez kapcsolódó lymphoid szövet (GALT, gut-associated lymphoid tissue), amely a szervezetünkbe a bélrendszer felől bekerülő antigének és patogének elleni első fontos védelmi rendszer. A GALT működészavara májcirrhosisban a BT kórossá válásának egyik fontos összetevője. A kóros BT során a különféle luminalis baktériumoknak és/vagy bakteriális termékeknek, mint pl. az endotoxinok, a bélből a mesenterialis nyirokcsomókba (MLN) történő folyamatos és jelentős mennyiségben történő beáramlása, valamint a szisztémás keringésbe való bekerülése a perzisztáló SIRS fontos másik oka. A perzisztáló szisztémás gyulladás károsíthatja a különféle szervek működését és hatással van a májcirrhosis klinikai lefolyására is. A szisztémás gyulladással válaszolnak a hemodinamikai működészavar kialakulásban is fontos szerepe van, és ezáltal kedvezőtlenül befolyásolja a májcirrhosis prognózisát.¹³¹

Bakteriális transzlokáció: A gyomor-bél-rendszer felszíne összesen kb. 400 m², amelyen az elhelyekedéstől függően nagyszámú mikroorganizmus él anélkül, hogy a szervezet gyulladással válaszolna. A BT alatt a baktériumoknak, illetve különböző bakteriális antigéneknek, endotoxinoknak (lipopoliszacharid [LPS], peptidoglikán [PG], lipopeptid [LP]), glikopolimereknek, flagellineknek és a bakteriális dezoxiribonukleinsavnak (DNS) – összefoglaló néven PAMPs – a bél falon történő átjutását értjük, amelyek innen a mesenterialis nyirokcsomókba jutnak.¹³⁸

A bél barriert legbelül egy antibakteriális nyákréteg biztosítja, amely IgA-t, nyálkaféhrjéket és antimikrobiális peptideket (AMP-eket) tartalmaz. Ez a réteg gátolja a baktériumok kötődését. A zárt epithelréteg szabályozza a különböző anyagok, partikulumok, baktériumok átjutását. Az epithelréteg mögötti védelmet a bél immunrendszere jelenti. Az innate immunrendszer felismeri a baktériumok bizonyos ősi antigénjeit, a helyi immunsejtek gyorsan felismerik és megölik az átlépő baktériumokat, így azok a bél falban, illetve a mesenterialis nyirokcsomókban semlegesítődnek, elpusztulnak anélkül, hogy az adaptív immunitás aktíválna. Szisztémás gyulladás nem jön létre, így az immunválasz lokalizált marad.¹³⁹

A BT tehát egy fiziológiás folyamat.^{140, 141} Májzsugorban azonban ez kórossá válik, az egészségesekhez viszonyítva nagyobb mennyiségben jutnak át a baktériumok és azok termékei a bél falon. Ennek oka a bél hármas védelmi vonalának sérülése. A betegség súlyosságától függően nő a porta nyomása, amely a tápcsatornában pangást okoz. Ez a bél integritásának károsodását okozza a nyálkahártya vérátáramlásának megváltozása, oedema és ischaemia, valamint az oxidatív stressz provokálása révén. Ezek miatt nő a proinflammatorikus citokinkoncentráció és az NO szint.¹⁴² Lazulnak az epithelsejtek közötti szoros kötések (tight junction), ami a permeabilitás fokozódásához vezet. Emellett a bél oedemája rontja a motilitást. Megválto-

zik a bélflóra összetétele, csökken a diverzitás,¹⁴³ nő az orális baktériumflórához tartozó speciesek aránya.¹⁴⁴ Ez befolyásolja a transzlokációt, mivel a különböző baktériumok bélfalon történő átlépésének a valószínűsége eltérő. A leggyakrabban transzlokálódó baktériumok az Enterobacteriaceae családhoz tartozó fajok (*Escherichia coli* [*E. coli*], *Klebsiella* spp, etc.), illetőleg az *Enterococcus* és *Streptococcus* speciesek. Az anaerob baktériumok ezzel szemben ritkán transzlokálódnak.^{145, 146} Az immunvédekezés zavara miatt a májzsugoros betegekben gyakrabban jelennek meg nagy számban bélbaktériumok a vékonybélben létrehozva a bakteriális túlnövekedés (SIBO, small intestinal bacterial overgrowth) jelenségét, amely az előbbiekkal együtt a BT kórossá válásához vezetnek. A fokozott BT következtében a kórokozók szabadon bejutnak a véráramba. Az innate immunrendszer működésének elégtelensége miatt a nagyobb mennyiségben átjutott baktériumok (elsősorban Gram-negatív baktériumok) semlegesítése nem történik meg komplett módon, így beindul a szisztémás válaszreakció, amely a bélben gyulladós folyamatot vált ki, a keringésben pedig emeli az immunológiailag aktív baktériumok, bakteriális produktumok, endotoxinok szintjét. A gyulladós citokinek károsítják az epithelsejteket borító nyákot, amely a védekezés további romlását jelenti.¹³⁸

A keringésbe jutott immunológiailag aktív részecskék által provokált gyulladás miatt megjelenő gyulladós citokinek károsítják a bélhámot és annak immunsejtjeit, így circulus viciosus kialakítva tovább rontják a bél barrierfunkcióját, és növelik a BT-t.¹⁴⁷

A májbetegség súlyosbodásával BT klinikailag egyre jelentősebbé válik, Child-Pugh C stádium esetén a legkifejezettebb.¹⁴⁸ Kísérletes állatmodellekben ascites jelenléte esetén gyakoribb, mint annak hiányában.¹⁴⁹ A kóros mértékű BT miatt az egészséges immunrendszerű egyénekhez képest májcirrhosisban öttízszor gyakrabban észlelhető a bélbaktériumok megjelenése a keringésben, és ezen epizódok elhúzódóak is.

A BT klinikai megnyilvánulása a májcirrhosisra jellegzetes fertőzés típus, az SBP kialakulása. Ugyanakkor az első lépésként kialakuló spontán bacteriaemia útján nemcsak az ascites fertőződhet, hanem egyéb lokalizációjú másodlagos infekciók is kialakulhatnak.¹⁵⁰ A magas szérumlipopoliszacharid-kötő fehérje (LBP) szintek esetén – amelyet infekció hiányában BT markernek tartanak – négyszer gyakoribbnak találták a súlyos infekciók kialakulását,¹⁵¹ ami alátámasztja a fenti feltevést. A kóros BT nyílt infekciók hiányában is jelentős szerepet tölt be a betegség kulcsfontosságú patogenetikai folyamataiban, tovább súlyosbítja a már zajló lokális és szisztémás gyulladást, emeli a portális nyomást, elősegítve ezáltal a betegség progresszióját és a különféle szövődmények kialakulását.^{152, 138}

A májcirrhosis egy szerzett immundeficiens állapot, ennek következtében a fertőzésekkel szemben a fogékonyság fokozódik, és ezen epizódok egyértelműen súlyosabb lefolyásúak, mint az átlag népesség-

ben.¹⁵³ Ezek a betegek kétszer gyakrabban halnak meg sepsisben, mint a nem cirrhotikus társaik.¹⁵⁴

A kórházi felvételre szoruló májzsugorosok 40%-ában valamilyen bakteriális fertőzés áll a háttérben, továbbá a betegek mintegy 25%-ában alakulnak ki kórházi fertőzések. A leggyakoribb fertőzés az asciteses betegekben jellegzetes SBP, de a különféle nem SBP típusú fertőzések is gyakoriak, mint a tüdőgyulladás vagy a húgyúti fertőzés.²⁸

A bakteriális fertőzések esetén a halálozás mintegy négyszeresére emelkedik, függetlenül a májcirrhosis súlyosságától. A betegek 30%-a a felvételt követő egy hónapon belül, még másik 30%-a egy éven belül meghal az infekciót követően.³³ A nyelőcsővarix-ruptura miatt hospitalizált betegek túlélése ennél sokkal kedvezőbb. Esetükben is a társuló infekció szerepének felismerése az egyik kulcslépése volt a mortalitás jelentős (20% alá) csökkenésének.¹⁵⁵ Az antibiotikumprofilaxis bevezetését követően látványosan javultak a mutatók mind a korai újravérzés, mind pedig a halálozás tekintetében.^{102, 156} Májcirrhosisban a bakteriális infekciók nemcsak a rövid távú túlélést rontják jelentősen, hanem a hosszú távút is. A fertőzésen átesett betegek halandósága ugyanis a heveny epizód lezajlását követően is fokozott marad, függetlenül a májelégtelenség stádiumától.^{157, 158} A bakteriális infekciók kialakulása tehát megváltoztatja a májcirrhosis természetes lefolyását is. Egyfajta dekompenzációs eseményeknek kell tekinteni az ascites, a varixvérzés és a hepatikus encephalopathia mellett.⁷ Az infekciók megjelenése a betegség súlyosságától független prognosztikai stádiumot is jelent.

Májcirrhosisban tehát a bakteriális infekciókkal szemben észlelhető fokozott fogékonyságért számos tényező együttesen felelős, amely magában foglalja a májműködés zavarát, a portoszisztémás shuntök jelenlétét, a bél dysbiosisát, a fokozott BT-t, a CAID szindrómát^{159, 160} és a genetikai tényezőket. Felismerésük sokszor nehézségbe ütközik,¹⁶¹ pedig időben történő kezelésük kiemelt jelentőséggel bír.

A fertőzések az esetek mintegy felében tünetszegényen vagy atípusos formában zajlanak.¹⁶² A betegek gyakran láztalanok, a fehérvérsejtszám önmagában nem informatív, hiszen a hypersplenia okozta leukopenia miatt elképzelhető, hogy a normális fehérvérsejtszám valójában már relatív leukocytosist jelez. Súlyos fertőzésekben természetesen előfordulhatnak akár extrém magas fvs-értékek. Sokszor csak a szerveleltelenség(ek) (HE, akut veselégtelenség) kialakulása hívja fel rájuk a figyelmet. A májzsugor okozta eltérések (a hiperdinamiás keringés miatt alacsony a vérnyomás, illetve az infekciók kapcsán többnyire jelenlévő HE légzésszám-emelkedéssel jár, alacsonyabb a thrombocytaszám stb.) a SIRS-re és a sepsisre jellegzetesnek tartott elváltozásokkal átfedést mutatnak. Emiatt a sepsis felismerése szintén sokszor késik.^{7, 163, 164} A CRP értékét több tényező is befolyásolja. Egyrészt mivel a máj termeli, így annak elégtelen működése esetén fer-

tőzéskor emelkedése kevésbé jellemző.^{165, 166} Másrészt viszont a BT által fenntartott gyulladós állapot nyílt infekció nélkül is elegendő lehet ahhoz, hogy a gyulladós markerek szintjét jelentősen megemelje.^{167, 165} A prokalcitonin értékelését zavarja az infekciók kapcsán gyakran jelenlévő veseelégtelenség.¹⁶⁸

Bakteriális fertőzések dekompenzálják a májzsugort, encephalopathia, veseelégtelenség, a máj parenchymalis elégtelensége, súlyos esetben ACLF, sepsis alakulhat ki.

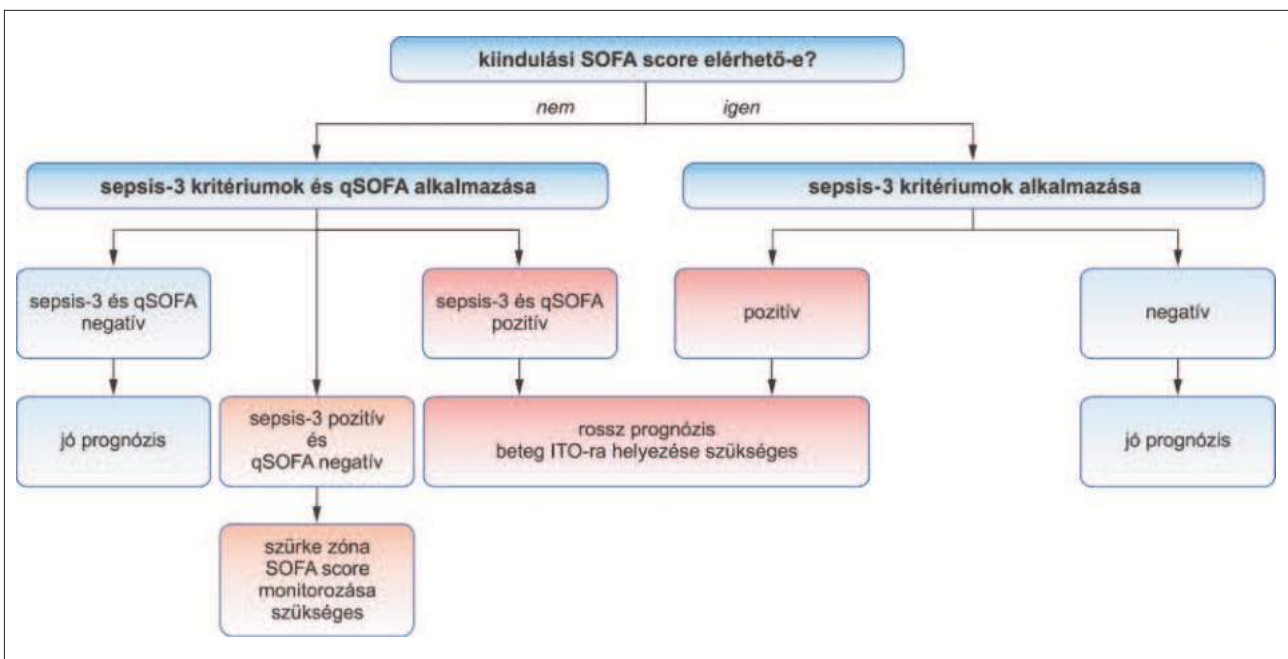
Az infekciók diagnózisa nem különbözik a nem májzsugoros betegekben előforduló fertőzések azonosításától. Nagyon fontos azonban a sepsis időben történő észlelése.

Sepsis: A bakteriális fertőzés jelenléte esetén a sepsis azonnali felismerése és a beteg intenzív osztályos elhelyezése szükséges. A hagyományos SIRS kritériumok májzsugor esetén nem jól használhatóak, mivel a leukopenia lehet a hypersplenia következménye, a légzésszám emelkedésének hátterében állhat encephalopathia, vagy feszülő ascites, a bradycardiát pedig a gyakran alkalmazott NSBB is okozhatja. A sepsis diagnózisa 2016 óta *Sepsis-3 kritériumok* alapján történik.¹⁶⁹ Ennek alapja az a felismerés, hogy a sepsis valójában az infekcióra adott kóros válaszreakció, aminek következtében szervi elégtelenségek lépnek fel. Ezért a sepsis diagnosztizálásának alapja a szervi elégtelenségek jelenléte, súlyossága lett, amit a szekvenciális szervi elégtelenség pontrendszer (Sequential Organ Failure Assessment [SOFA]¹⁷⁰) alapján értékelünk. A *Sepsis-3* kritérium szerint amennyiben a SOFA értéke

≥ 2 ponttal növekszik 24 órán belül, kimondható a sepsis diagnózisa.

Azon betegek számára, akik nem intenzív osztályon fekszenek, létrehoztak egy egyszerűbb, ún. gyors-SOFA (quick SOFA, qSOFA) rendszert. Eszerint sepsis gyanítható, ha 1. hipotenzió (sysRR < 100 Hgmm), 2. tachypnoe (légzésszám > 22/min), 3. megváltozott tudatműködés közül legalább 2 jelen van. A *Sepsis-3* kritériumokat és a *qSOFA Score*-t a májcirrhosisos betegekben is validálták, és alkalmazhatók az infekciók súlyosságának értékelésére. Májcirrhosisban a kiindulási SOFA értéket a betegség specifikus jellegzetességek befolyásolják (pl. thrombocytopenia vagy icterus stb), és problémát jelenthet, hogy nem ismertek a beteg kiindulási adatai. Amennyiben nem ismert korábbi szervi diszfunkció, a kiindulási SOFA-értéket 0-nak tekintjük, és ez esetben a *Sepsis-3* és a *qSOFA Score*-okat kombináltan alkalmazzuk a sepsis felismerésére. Használatukra vonatkozó algoritmus a 6. ábrán látható.

A jellemző kórokozók: A fertőzésekkel szembeni fokozott fogékonyság miatt a májzsugoros betegek gyakran kapnak antibiotikumot, fertőzések mellett egyéb okok miatt is gyakran kerülnek kórházi felvételre, illetve ellenőrzésük során sokszor jelennek meg az ambuláns vizsgálatokon. Emiatt kórházi ellátáshoz kötött és nosocomialis infekciók kialakulásával fokozottan kell számolni.¹⁷¹ Fertőzéseiket növekvő arányban rezisztens patogének okozzák,¹⁷² ami miatt egyre nehezebb az empirikus terápiák megválasztása. Mivel a bakteriális rezisztencia spektruma folyamatosan változik, mindenképpen szükséges a helyi rezisztenciavi-



6. ábra. A qSOFA és Sepsis-3 kritériumok alkalmazásának algoritmus a májcirrhosisos betegek bakteriális fertőzése során

ITO: intenzív osztály

szonyok ismerete. Májcirrhosisban a rezisztens baktériumok okozta fertőzések a halálozás kockázatát négy-szeresére növelik.¹³⁹ Fontos felhívni a figyelmet arra, hogy az extended spectrum béta-laktamáz (ESBL) termelő *Enterobacteriaceae* miatti világszerte jelentősen fokozódó karbapenemfelhasználás a karbapenem-rezisztens *Enterobacteriaceae* felbukkanásához vezetett. Ez azt is jelenti, hogy egyfajta eltolódás lehetséges az MDR baktériumok felől a különösen rezisztens (XDR) vagy panrezisztens kórokozók irányába. Az XDR baktériumok meghatározás szerint egy vagy két antimikrobiális szer kivételével, valamennyivel szemben rezisztenciát mutatnak, míg a panrezisztens kórokozók minden ismert antimikrobiális csoporttal szemben rezisztensek.¹⁷² Ezen eltolódás miatt a kockázatnak kitett betegek szoros követése szükséges, hogy azonosíthatóak legyenek azok a betegek, akikben XDR vagy panrezisztens baktériális kolonizáció áll fenn, illetőleg akikben ezek által okozott aktív infekció zajlik, a baktériumok szóródásának megakadályozása céljából. Továbbá, a bakteriális rezisztenciában észlelhető eltolódás komolyan érintheti a korábban az SBP és a nem-SBP típusú bakteriális fertőzések kezelésére javasolt legszélesebb spektrumú antibiotikumokra adott terápiás válasz hatékonyságát is. A karbapenemáz-termelő és karbapenem-rezisztens, karbapenemázt nem termelő, *Enterobacteriaceae* kórokozók kezelése önmagában adott tigecciklinnel vagy nagy dózísú tigecciklin és kontinuus infúzió formájában adott karbapenem kombinált adásával lehetséges. Súlyos fertőzések esetén szükséges lehet e kezelés kiegészítése iv. kolisztinnel. A karbapenemekre és kinolonokra rezisztens *Pseudomonas aeruginosa* okozta súlyos fertőzések kezelése esetén gyakran szükséges iv. amikacin/tobramicin vagy kolisztin és karbapenem/ceftazidim (szinergista hatású antibiotikumok rezisztens esetekben is). A vankomicin-rezisztens enterococcusok linezoliddal, daptomicinnel vagy tigecciklinnel kezelendők. Mindez azt jelenti, hogy azokat az antibiotikumokat, amelyekről ismert, hogy vesekárosodást okozhatnak, a májcirrhosisos betegekben ismét be kell vonni a terápiás fegyvertárba. Az aminoglikozidok és a vankomicin szérumszintek monitorozása feltétlenül szükséges a veseelégtelenség kialakulásának kockázatsökkentésére. Az MDR kórokozók XDR irányába történő eltolódása új antibiotikumok fejlesztésének szükségességére kell, hogy ösztönözze a gyógyszeripari kutatásokat. Számos új glikopeptid, mint az oritavancin, az új oxazolidinonok, mint a tedizolid-foszfát, az új cefalosporinok, mint a ceftarolin, ceftobiprole és razupenem, az új karbapenem, jelentős Gram-pozitív aktivitást mutatnak és hatékonyak a vankomicin-rezisztens *Enterococcus*okkal szemben. Ezzel ellentétben csak kevés újonnan kifejlesztett antibiotikum hatékony a Gram-negatív MDRO-kal szemben. A temocillin, amely egy tikarcillinszármazék, az ESBL-termelő baktériumok ellen hatékony. A cefalosporin-betalaktamáz inhibitor kombinációk közül, a ceftazidim/avibaktám és a ceftolozan/tazobaktám je-

lentik az új alternatívákat az ESBL-termelő, illetve a karbapenemrezisztens *Enterobacteriaceae* és *Pseudomonas aeruginosa* okozta fertőzések kezelésében. Egyelőre azonban ezen antibiotikumok használatával kapcsolatosan májcirrhosisos betegekben klinikai adatok nem ismertek.¹⁷¹

A baktériumok leggyakrabban a bélfalon át BT révén jutnak a szervezetbe. Gyakoriak a húgyúti fertőzések, valamint a dekompenzált betegben jelenlévő alsó végtagi oedema miatt a rossz vérellátású bőrön át a kórokozók a subcutisba jutva okozhatnak gyulladást. Szintén általános belépési kaput jelentenek a légutak és a szájüreg.

Fogászati góccok: A májcirrhosisos betegek 67%-ának carieses a fogazata.¹⁷³ A dohányzás segíti a plakkok képződését, ezek talaján szuvasodás és fogínybetegségek alakulhatnak ki. Bizonyos, gyakran használt gyógyszerek is hozzájárulnak a fogászati betegségek, szájüregi fertőzések kialakulásához. Az antidiuretikumok, antihipertenzív szerek, illetve az antikolinerg hatású hangulatjavítók a nyáltermelés csökkentése révén szájszárazságot okozhatnak.¹⁷⁴ A fogászati gócból sokszor szokatlan kórokozók juthatnak a véráramba (például *Micrococcus*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*), amelyek a szabályos szájüregi flóra tagjai.¹⁷³

Bőr- és lágyrészinfekciók. Alsó végtagi oedema mellett gyakoriak a bőrinfekciók, a lágyrészfertőzések, az alsó végtagi lymphangitis és a hasfal gyulladása, különösen diabetes mellitus társulása esetén. Felmérések szerint cellulitis a cirrhosisos betegek 2–11%-ában fordul elő. A *Staphylococcus aureus* és a *Streptococcus pyogenes* a leggyakoribb kórokozók, de az *Enterobacteriaceae* törzsek és az anaerobok okozta megbetegedésekkel is számolni kell. Előfordulnak GNB-k (*Eserichia [E.] coli*, *Klebsiella [K.] pneumoniae*) okozta bőr- és lágyrészgyulladások is. Elképzelhetőnek tartják, hogy GNB okozta bőrfertőzések esetén a valódi behatolási kapu az átteresztő bél, és a bélből a véráram útján a bőr alatti szövetekbe jutó baktériumok okoznak fertőzést.¹⁷⁵ Ezek korai felismerése és kezelése különösen fontos, mert rapid lefolyás, gyakran halálos kimenetel várható.¹⁷⁶

Lágyrész- és bőrinfekciók esetén a szokásos GPB-ra ható antibiotikumok hatástalansága esetén a sebváladék tenyésztésének elindítása után célszerű Gram-negatív spektrummal is bíró amoxicillin/klavulánsav (3×1,2 g), vagy moxifloxacin (1×0,4 g) kezelést választani legalább a tenyésztési eredmények megérkezéseig, különösen, ha bullosus, krepitáló elváltozás alakult ki, amely *E. coli* okozta fertőzésekre jellegzetes.¹⁷⁶

Légúti infekciók: Májzsugorban a második leggyakoribb fertőzés a pneumonia (az összes fertőzés 18,5%).¹⁷⁷ A tüdő különböző innate immunitás defektusai (az alveoláris folyadék csökkent lizozim tartalma, valamint csökkent komplement és egyéb opszonin szintje) miatt fokozott a májzsugorban szenvedő betegek fogékonysága, súlyosabb a lefolyás és a halálozás nagyobb minden más vizsgált populációban észlelhetőnél.¹⁷⁸ A korai, megfelelő terápia sorsdöntő.

A közösségben szerzett pneumoniák kórokozó spektruma nem különbözik az átlag népességétől. A pneumococcus infekciók különösen súlyos lefolyását annak egyik virulenciafaktora magyarázza. A pneumolizin sejtkárosító hatása mellett a komplementrendszer aktiválja, annak konzumpciója révén a májsugorban észlelhető eleve alacsonyabb opszoninszintet még tovább csökkenti.¹⁷⁸ Ez tovább rontja a neutrophilek phagocytosisát.¹⁷⁹ Gyakori kórokozók még a *K. pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamidia pneumoniae*, illetve a *Legionella* speciesek. Ugyanúgy, mint egyéb lokalizáció esetén, itt is várhatók opportunisták kórokozók, sőt gombás fertőzések is.

A májsugorban szenvedő beteg tüdőgyulladás esetén makrolid (clarithromycin 2×500 mg, azithromycin 1×250 mg) + III. generációs cephalosporin (ceftriaxon 2 g, vagy cefotaxim 3×2 g) megfelelő lehet. Alternatív lehetőség a makrolid + amoxicillin/klavulánsav (3×1,2 g) kombináció. A kezelés időtartama minimum 10 nap, általában a CRP normalizálódásához kell kötni az antibiotikum elhagyását. Az újabb, ún. légúti fluorokinolon származékok (levofloxacin, moxifloxacin) – amelyeknek már van Gram-pozitív kórokozók elleni spektruma is – mind a közösségben, mind pedig az atípusos kórokozók okozta pneumoniák kezelésében monoterápiában is hatékonyak.¹⁸⁰ Korai per os kezelésre is alkalmasak, mely igen költségkímélő teszt teszi őket. Levofloxacin dózisa: 1×0,5 g, (80 kg-ot meghaladó testsúly esetén 2×0,5 g), a moxifloxaciné pedig 1×0,4 g. A moxifloxacin jelenleg a leghatékonyabb pneumococcus ellenes gyógyszernek tekinthető.¹⁸¹

A nosocomialis pneumoniák nagy részét GNB és a *Staphylococcusok* okozzák. Cirrhotikus betegekben bizonyos beavatkozások, mint pl. az intratrachealis intubáció, a nyelőcső ballontamponád vagy a hepatikus encephalopathia kifejezetten hajlamosítanak tüdőgyulladás kialakulásra. Nagyon fontos a kórokozó azonosítása. GNB okozta pneumoniában első választás lehet a III. (ceftazidim 3×2 g) vagy IV. generációs cephalosporin (cefepim 2-3×2 g), piperacillin/tazobactam (3×4,5 g), imipenem (4×0,5 g v. 3×1 g) vagy meropenem (3×1 g). *Staphylococcus aureus* pneumoniában a leghatékonyabb, ezért első választandó az oxacillin/flucloxacillin (4–6×1-2 g) vagy emelt dóziszú amoxicillin/klavulánsav (4×1,2 g), esetleg moxifloxacin (1×0,4 g) adható. *Methicillinrezisztens Staphylococcus aureus* (MRSA) fokozott kockázata esetén, a kezelést ki kell egészíteni vankomicinnel (2×1 g). Amennyiben a fertőzést ESBL enzimet termelő törzs okozza, a kezelés általában csak imipenemmel (4×0,5 g) vagy meropenemmel (3×1 g) lehetséges. A tenyésztési eredmény megérkezése után, ha a kórokozó nem pseudomonas, szóba jöhet ertapenem (1 g/nap) adása. Ha karbapenemre is rezisztens törzs tenyészik, az utolsó fegyverként a kolisztin (250–720 mg/nap) marad. Aspiráció lehetőségének felmerülésekor, a terápia kiegészítése mindenképpen szükséges clindamycinnel (3×600 mg),

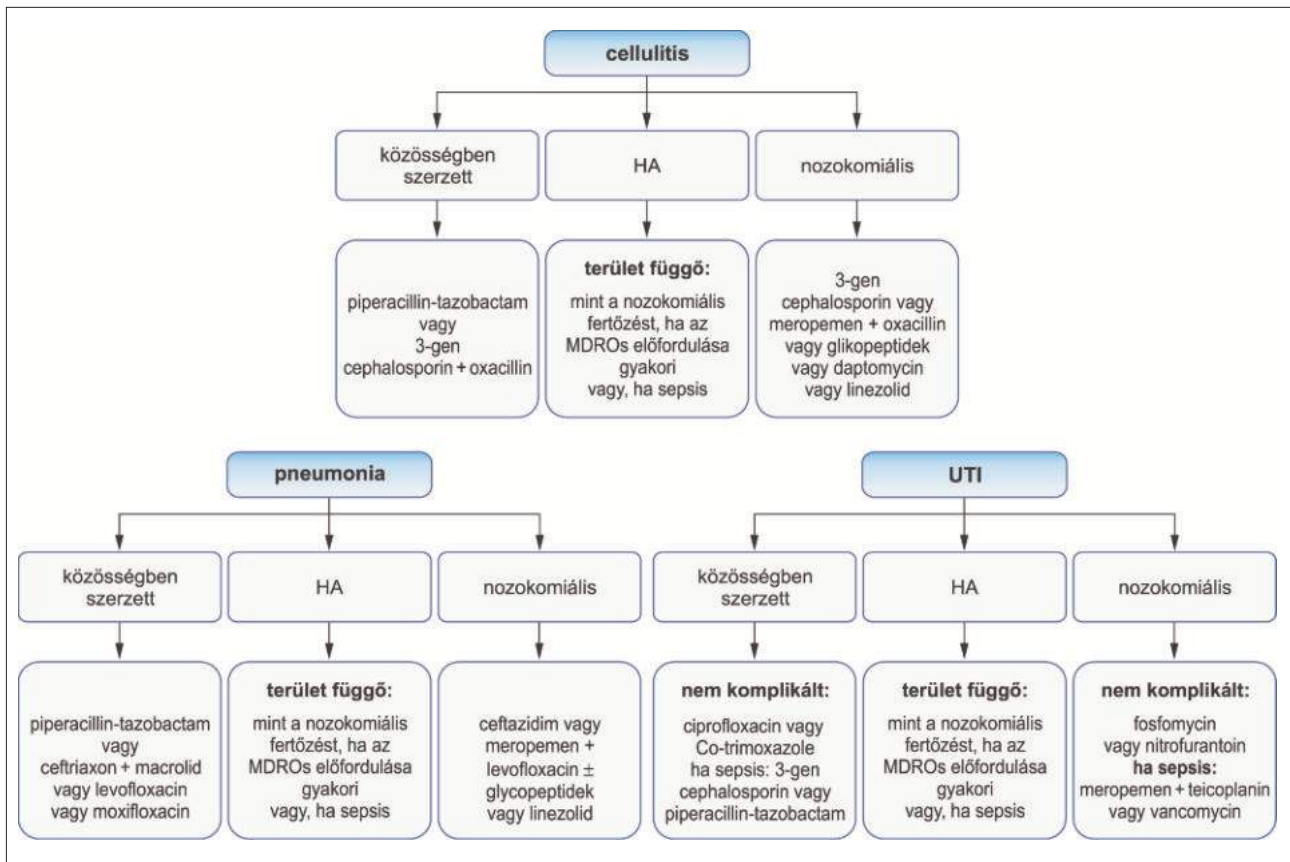
de az ampicillin/szulbaktam (iv.4×1,5 g), az amoxicillin/klavulánsav, a tazobactam (3×4,5g), illetve a moxifloxacin is jó választás ezen esetekben.¹⁸¹

A celluláris immunitás zavara miatt a cirrhotikus betegek, közülük is leginkább az alkoholos májsugorban szenvedők, *tuberculosisra* is hajlamosabbak.¹⁵⁰ Nagy a betegség halálozása és gyakrabban jelentkeznek az antituberculoitikumok mellékhatásai. A májműködés diszfunkciója miatt, különösen többszörös gyógyszer kombináció alkalmazása esetén, a mellékhatásokat monitorozni kell.¹⁸²

Húgyúti infekciók: Különös figyelmet érdemelnek, nem csak gyakoriságuk, hanem gyakori tünetmentességük miatt. Hospitalizált májcirrhotikus betegek mintegy 20%-ában fordul elő. Májtranszplantációra váró, nem hospitalizált, tünetmentes cirrhotikus betegekben végzett felmérés szerint a betegek közel 5%-ában volt igazolható vizeletinfekció.¹⁸³ A húgyúti infekciók ugyanakkor a hepatikus encephalopathia fontos, és gyakran egyetlen provokáló tényezői.¹⁸⁴ Tekintve, hogy ez a fertőzés ugyanúgy forrása lehet a bakteriemiának, szűrése mindenképpen indokolt. Hajlamosító tényezők a női nem, a hólyagkatéter viselése és a társuló diabetes mellitus. Leginkább GNB-ok tenyésznek ki (*E. coli*, *K. pneumoniae*). A húgyúti fertőzések tapasztalati antibiotikus kezelést igényelnek: modern kinolonszármazékokkal vagy régebbi, de a GNB ellen igen aktív és a vizeletben magas koncentrációt elérő trimetoprim/sulfamethoxazollal (400/80 mg-os tbl-ból 2x2 tbl) célszerű kezdeni. Más protokollok az amoxicillin/klavulánsav vagy per os cephalosporinok adását javasolják.¹⁸⁵ Mindenképpen figyelembe kell venni az utóbbi 1-2 hónapban az adott betegnél alkalmazott antibiotikumokat és ez esetben más antibiotikumcsoport választása javasolt. A visszatérő húgyúti fertőzések esetén – de ez igaz egyéb lokalizációjú infekciók esetén is – a korábban adott szerekekkel szemben gyakori a rezisztencia. A megkezdett empirikus kezelést a tenyésztési lelet birtokában célzott terápiával folytatjuk (7. ábra).

Másodlagos infekciók. Az elsődleges belépési kapun át a kórokozók a véráramba juthatnak. A csökkent védekezőképesség miatt cirrhotikus betegekben a bacteriaemia öt-tízszer gyakrabban fordul elő és tartósabb, mint egészséges immunrendszerű egyéneknél.¹⁸⁶ Ez magyarázza, hogy nagyobb az esélye a bakteriális szóródásnak.

Spontán bakteriális peritonitis (SBP). Az ascites folyadék olyan fertőzése, ahol egyértelmű, sebészileg kezelendő intraabdominalis fertőző forrás nincs. Májcirrhotikusban ascites jelenléte esetén igen gyakori. A kórházi ellátást igénylő cirrhotikus betegek körében a legtöbbször előforduló fertőző megbetegedés.¹⁶² Előfordulási gyakorisága járóbeteg körében 1,5–3,5%, míg hospitalizált betegek esetén mintegy 10%-ra tehető.¹⁸⁷ Az SBP az esetek kb. felében már a kórházi felvételnél fennáll, a másik fele pedig a hospitalizáció során alakul ki.¹⁸⁸



7. ábra. Bakteriális fertőzések kezelése májcirrhosisban a fertőzés típusa és lokalizációja szerint az EASL útmutató nyomán

HA: egészségügyi ellátás során fellépő, UTI: húgyúti fertőzés

Alap- és klinikai kutatások is arra utalnak, hogy az esetek döntő többségében a fokozott intestinalis transzlokáció következtében a keringésbe jutó baktériumok a rossz antibakteriális tulajdonságú ascitesben elszaporodva hozzák létre.¹⁸⁹ Korábban a fertőzéshez társuló halálozás meghaladta a 90%-ot, azonban a korai diagnózisnak és kezelésnek köszönhetően napjainkban 20%-ra csökkent.¹⁹⁰

Az SBP általában tünetszegény vagy teljesen tünetmentes. Lokális tünetei lehetnek a hasi fájdalom, nyomásérzékenység, amelyet gyakran a feszülő ascitesnek tulajdonítunk. Emellett jelentkezhet hányás, hasmenés, vagy ileus is.¹⁸⁸ A szisztémás gyulladás jeleként a beteg lázas lehet, hidegrázás jelentkezhet. Tachycardia, tachypnoe, fehérvérsejtszám eltérés lehet észlelhető. Gyakran azonban a szervi elégtelenségek dominálják a klinikai képet: romló májműködés, hepatikus encephalopathia, shock, veseelégtelenség, GI vérzés.

Az SBP diagnózisának felállítása a diagnosztikus paracentesis eredményén alapul.⁴⁸ Mivel az SBP tünetmentes lehet, de a terápia késése a kimenetelt jelentősen negatívan befolyásolja, a diagnosztikus paracentesis minden esetben el kell végezni, ha a betegnek ascitese van, és a májsugor miatt kórházi felvételt ígé-

nyel. A hatékony kezelésnek a felvételhez viszonyított 12 órás késése a halálozást 2,7-szeresére növeli.¹⁹¹ A peritoneális fertőzés gyulladást vált ki, ennek következtében az ascitesfolyadékban megemelkedik a neutrophil granulocyták száma. Az ascites granulocytaszám meghatározás áramlási citometriás hematológiai automatával végezhető.³¹⁴ Az SBP diagnózisa $\geq 0,25$ G/l neutrophilszám esetén mondható ki.¹⁸⁸ A szenzitív módszerek alkalmazása mellett, valamint az SBP-re jellegzetes klinikai tünetek és az ascitesben észlelt emelkedett neutrophil granulocytaszám ellenére is az ascites tenyésztés az esetek 60%-ban negatív, ezért a pozitív tenyésztési lelet nem feltétele a diagnózisnak. Ennek ellenére el kell végezni, mert sikeresség esetén segítséget jelent az antibiotikus kezelés megválasztásában. Vannak esetek, amikor az ascites tenyésztés pozitív, azonban az ascites neutrophil granulocytaszám normális, azaz $< 0,25$ G/l. Ezt a jelenséget „bakterascites”-nek nevezzük,¹⁸⁸ amely átmeneti jelenség. Vagy spontán rendeződik, vagy később SBP alakul ki. Gomba ritkán okoz peritonitist, de nagyon rossz prognózissal társul.¹⁹²

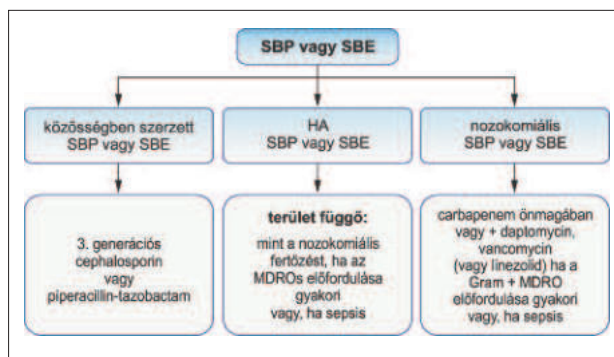
Az SBP-t el kell különíteni az úgy nevezett másodlagos bakteriális peritonitistól, amely egy intraabdomi-

nalis szerv perforációja vagy gyulladása következtében alakul ki.¹⁸⁸ A gyanú akkor merül fel, ha lokalizált hasi tünetek és fizikális jelek észlelhetők, vagy ha az ascites tenyésztése során többféle kórokozó igazolódik. Mindig fel kell, hogy vetődjön, ha az ascites neutrophil granulocytaszám jelentősen emelkedett és/vagy magas a fehérjetartalom, illetőleg, ha a beteg a megkezdett antibiotikus kezelésre nem reagál megfelelően.¹⁹³

Spontán bakteriális pleuralis empyema (SBE). Az SBE a mellüri folyadékknak az SBP-hez hasonló fertőzése, mely nem gyakori, az esetek felében SBP-vel együtt jelentkezik. Az SBE diagnózisa a mellüri folyadék pozitív tenyésztési eredménye és a $\geq 0,25$ G/l granulocytaszám, vagy negatív tenyésztési eredmény esetén $\geq 0,5$ G/l neutrophil granulocytaszám alapján mondható ki, amennyiben pulmonalis fertőzés nem áll fenn. A hemokultúrák palackba levett pleurális folyadék tenyésztése az esetek 25%-ában álnegatív.⁶⁶

A spontán bakteriális peritonitis kezelése: Az empirikus antibiotikus kezelést az SBP igazolását követően azonnal meg kell kezdeni.¹⁸⁸ A potenciálisan nephrotoxikus antibiotikumok (pl. aminoglikozidok) empirikus kezelésként nem alkalmazhatóak.¹⁹⁴ Az antibiotikumválasztás szempontja, hogy az ascitesben megfelelő koncentrációt érjen el, valamint, hogy lefedje a várható baktériumok jelentős részét. Az 1990-es években a 3. generációs cefalosporinok hatékonysága ezeknek a szempontoknak mindenben megfelelt.¹⁸⁸ Az infekció rezolúciója az esetek 77–98%-ban elérhető volt. (4 g/nap cefotaxim, 2 g/nap ceftriaxon).¹⁹⁵ Alkalmazható amoxicillin/klavulánsav,¹⁹⁶ vagy ciprofloxacinnal is. A választáskor figyelembe kell venni azonban, hogy az amoxicillin viszonylagosan gyakran okoz gyógyszer indukálta májkárosodást (DILI).¹⁹⁷ Amennyiben az SBP nem komplikált, azaz nem társul az infekcióhoz veseelégtelenség, hepatikus encephalopathia, GI vérzés, ileus, vagy shock, az orálisan adott ofloxacin is megfelelő választás.¹⁹⁸ Sajnos napjainkban a bakteriális rezisztencia egyre elterjedtebb, emiatt a fenti empirikus terápia hatékonysága csökken. Nagyon fontos, hogy a kezelés kiválasztáskor figyelembe vegyünk a korábbi kórházi kezeléseket, és azt, hogy kapott-e antibiotikumot a beteg a közelmúltban. Az egészségügyi ellátáshoz kapcsolódó SBP esetén a piperacillin/tazobaktám javasolt elsődleges kezelésként, amennyiben az MDRO okozta infekciók helyi előfordulása alacsony. Amennyiben azonban ezek előfordulása magas, vagy súlyos fertőzés áll fenn, önmagában adott meropenem vagy annak glikopeptiddel, illetve daptomicinnel való kombinálása javasolt. Nosocomialis SBP esetén minden esetben ez utóbbi kezelési sémát kell alkalmazni.¹⁹⁸ (8. ábra).

Az alkalmazott antibiotikum hatékonyságát az ascites neutrophil granulocytaszámának ellenőrzésével lehet meghatározni. A kezelés elindítását követően 48 órával a sejtszám legalább 25%-os csökkenése, illetőleg a 7. napon mért $250/\text{mm}^3$ alatti értékek esetén az



8. ábra. Spontán bakteriális peritonitis kezelése májcirrhosisban az EASL útmutató nyomán

SBP: spontán bakteriális peritonitis, SBE: spontán bakteriális empyema, MDRO: multidrugrezisztens organizmus, HA: health care associated, egészségügyi ellátáshoz kötött

antibiotikum megfelelő.¹⁹⁹ Ellenkező esetben két dolog merül fel: 1) az SBP-t okozó mikrobarezisztens az adott antibiotikumra, az antibiotikum váltása szükséges. Ilyenkor nagy segítség, ha sikerült az ascitesből a kórokozót kitenyészteni, 2) „másodlagos peritonitis” áll a háttérben. A terápiát többnyire 5 napig elegendő alkalmazni, de az antibiotikumkezelés befejezését az ascites neutrophilszám normalizálódásához kell kötni.⁴⁶

Az SBP kialakulás bacteriaemiához kötött, ami befolyásolja a splanchnikus értágulat mértékét. A következményes keringési átrendeződés miatt shock jelenléte nélkül is provokálhatja a portális hipertenzióhoz kötődő szövődmények kialakulását súlyos májelégtelenséggel, hepatikus encephalopathiával és HRS-sel. A kórházi halálozás a fertőzés gyógyulását követően is magas, mintegy 20%.²⁰⁰ Az antibiotikum mellé adott albumin (1,5 g/ttkg a diagnóziskor és 1 g/ttkg a 3. napon) a kizárólag antibiotikummal kezeltékhez képest jelentősen csökkenti a szövődmények kialakulásának esélyét (HRS kialakulásának kockázatát 30%-ról 10%-ra) és a halálozást is (29%-ról 10%-ra). Az albumin adása magas kiindulási bilirubin ($\geq 68 \mu\text{mol/l}$) vagy a seKreat ($\geq 88 \mu\text{mol/l}$) esetén mindenképpen indokolt, nem ismert azonban, hogy kevésbé előrehaladott májszugarban van-e kedvező hatása, ezért egyelőre ilyen esetekben nem javasolt az alkalmazása.²⁰⁰

Az SBP profilaktikus kezelése: Tekintve, hogy az SBP epizódok jelentős hányada a bélbaktériumok transzlokációjának a következménye, megelőzése céljából antibiotikumprofilaxis alkalmazása javasolt. Cél a szelektív bélrendszeri dekontamináció, azaz csak a transzlokálódó baktériumok ellen ható, a protektív hatású és az anaerob flórát érintetlenül hagyó kezelés. Erre leginkább napi 400 mg norfloxacinnal alkalmas. Bár alkalmazása hatékonyan előzi meg az SBP megjelenését/visszatérését, azonban az antibiotikum kezelés terápiás költsége nagy és az alkalmazása a rezisztens kórokozók megjelenési esélyét fokozza. Emiatt kizárólag az

SBP szempontjából nagy kockázatnak kitett csoportban javasolt. Három ilyen nagy kockázatú csoport ismert: i) akut GI vérzésben szenvedő betegek, ii) ascites alacsony totál protein tartalma esetén azok a betegek, akiknek korábban nem volt SBP epizódjuk (elsődleges profilaxis), iii) korábban SBP fertőzéssel már át-
 esett betegek (másodlagos profilaxis).²⁰¹

Elsődleges profilaxis: Azon májcirrhosisos betegekben, akiknek az ascitesében alacsony a totál proteintartalom (<15 g/l), és/vagy akiknek magas a szérumbilirubin szintjük, az első SBP epizód kialakulásának kockázata nagy.¹⁷¹ Norfloxacin, illetve ciprofloxacinnal profilaxis csökkenti az első SBP megjelenését és a 3 hónapon belüli halálozást is. A tartós antibiotikumhasználattal összefüggő rezisztencia kialakulásának kockázata miatt alkalmazása csak azon betegekben indokolt, ahol az ascites totál proteinszintje <15 g/l és a májsugor előrehaladott stádiumú (Child–Pugh-pontszám ≥ 12 , a szérumbilirubin szint $\geq 51 \mu\text{mol/l}$, és/vagy veseműködési zavar és/vagy hyponatraemia jelen van) és a transzplantáció néhány hónapon belül sorra kerülhet.^{202, 203} Az antibiotikumprofilaxist le kell állítani, ha hosszú távú javulás észlelhető a klinikai állapotban és az ascitesképződés megszűnik.

Korábban SBP epizódon átesett betegek (szekunder profilaxis): Az SBP-ből felépülő májcirrhosisos betegek esetén egy újabb epizód kialakulásának esélye nagy, egy éven belül a valószínűsége 70%.¹⁸⁸ A lezajlott SBP rontja a túlélési esélyt, az epizódot követően az egyéves túlélés valószínűsége 30–50%, mely két évnél 25–30%-ra csökken. Ezért az SBP epizód lezajlását követően a beteg transzplantáció felé irányítása szükséges. Folyamatosan alkalmazott 400 mg per os norfloxacin az SBP visszatérésének a valószínűségét 20%-ra csökkenti.²⁰⁴ Az intermittáló kezelés fokozza a rezisztens kórokozók megjelenését ezért nem javasolt.²⁰⁵ Nyitott kérdés, hogy azokban a betegekben, akik rekurrens hepatikus encephalopathiás epizódok

megelőzése céljából rifaximin kezelésben részesülnek, szükséges-e profilaktikus norfloxacin kezelés indítása, vagy, hogy helyes-e a rifaximint ilyen esetekben norfloxacinra cserélni.

Adatok vannak arra, hogy a protonpumpagátló tartós szedése fokozza az SBP kockázatát, emiatt ezeket a gyógyszereket csak kellő indikációval és a lehetséges legrövidebb ideig szabad alkalmazni.²⁰⁶ Az NSBB-knek végstádiumú májcirrhosis esetén negatív hatásuk lehet a kimenetelre, az általuk okozott kedvezőtlen hemodinamikai változások miatt. A beteg szoros követése és szükség szerint a gyógyszer dózisének módosítása, amennyiben pedig kontraindikáció lép fel, annak felfüggesztése szükséges.²⁰⁷

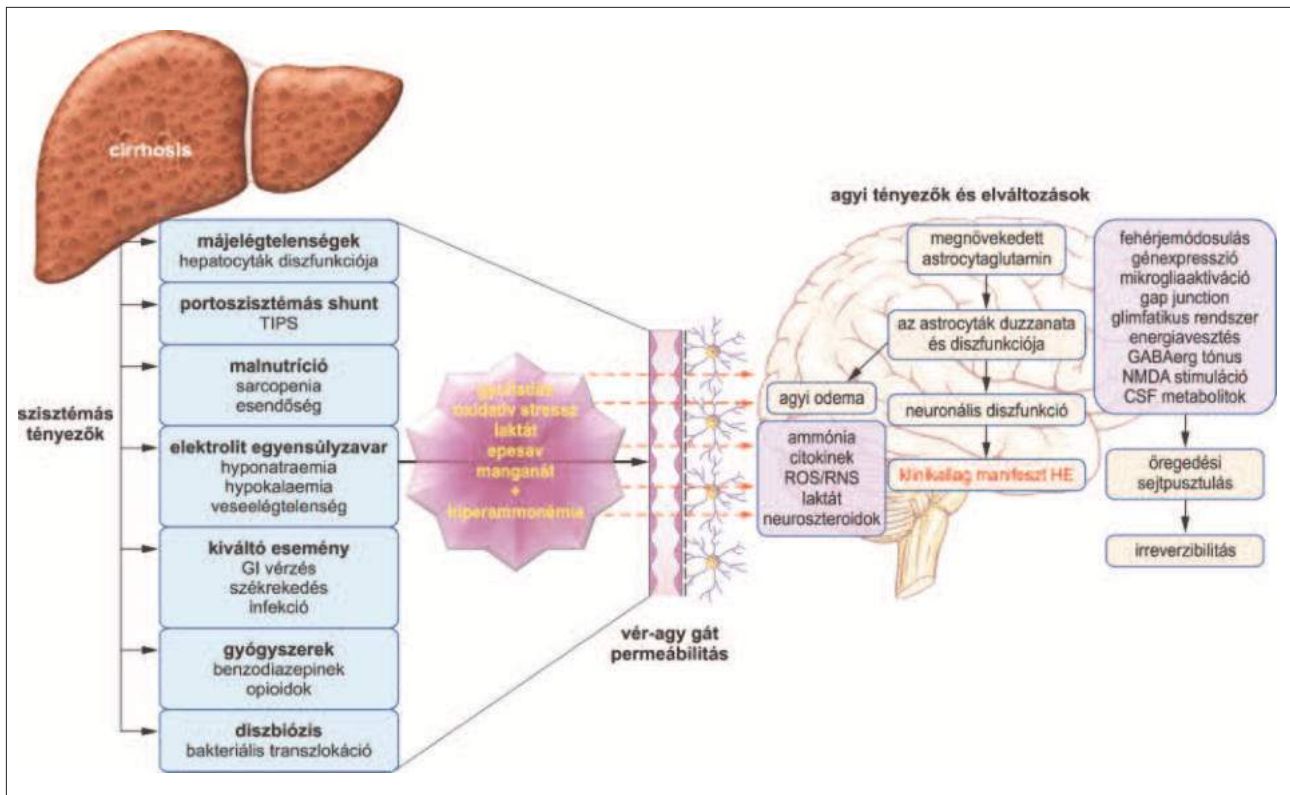
Hepatitis encephalopathia (HE)

Olyan agyműködési zavar, amely a májműködés elégtelenségének és/vagy a portoszisztémás shuntök (PSS) jelenlétének következtében alakul ki. Változatos neurológiai és pszichiátriai eltérésekben nyilvánul meg a szubklinikus eltérésektől a kómáig.²⁰⁸ (4. táblázat).

A HE patogenezisének minden részlete egyelőre nem tisztázott. Az ammóniaszint emelkedésének bizonyosan van szerepe a tudatzavar kialakulásában. A bélbaktériumok által bontott fehérjékből ammónia szabadul fel, amely a bél falon átjutva a portális keringésbe kerül. Szabályosan a májban folyó ureaciklusba belépve nem mérgező ureává alakul, majd a vesén át kiürül. Májsugorban egyrészt a máj csökkent funkcionális kapacitása miatt, másrészt mivel a collateralisok miatt a belek felől érkező vér egy része a májat kikerülve közvetlenül a szisztémás keringésbe jut, az ammónia detoxikálása elégtelen, a vérben a szintje megemelkedik. A szervezetben az izom és az agy astrocytái képesek még semlegesíteni glutamát-glutamin átalakulás során felhasználva az ammóniát. A májsugorosok jellemző izomvesztése miatt azonban a méregtelenítés

4. táblázat. A hepatikus encephalopathia tünetei

4. táblázat. A hepatikus encephalopathia tünetei	
PSZICHIÁTRIAI TÜNETEK	
	Figyelem- és memóriazavarok
	Személyiségváltozás (apátia, irritabilitás, gátlások csökkenése)
	Alvás-ébredési ciklus változása
	Zavartság, aluszékonyság, stupor, kóma
NEUROLÓGIAI TÜNETEK	
	Piramis jelek
	Izomtónus-okozódás, hiperreflexia, Babinski-jel
	Görcstevékenység – ritka
	Extrapiramidális jelek
	Lárvaarc, izomrigiditás, bradi- vagy hipokinézia, lassú beszéd, Parkinson-szerű tremor
	Asterixis (falping tremor, poszturális tónusvesztés)



9. ábra. Az encephalopathia kialakulásának lehetséges mechanizmusai

A krónikus májbetegség a májsejtek diszfunkciójához, portális hipertenzióhoz, portosisztémás shuntokhoz, a mikrobióták megváltozásához, bakteriális transzlokációhoz, malnutricióhoz, sarkopeniához, elektrolit-egyensúlyzavarhoz, valamint székrekedéshez és gyomor-bél rendszeri vérzéshez vezet. Következésképp olyan patogén faktorok lépnek fel, mint a hyperammoniaemia, a szisztémás gyulladás/oxidatív stressz, valamint a megnövekedett vérmangánszint és a keringő epesav és laktát. Ezek a szisztémás változások befolyásolják a vér-agy gát (blood-brain-barrier, BBB) átjárhatóságát és/vagy annak megváltozott integritását okozzák (olyan anyagok jutnak át a vér-agy gáton, melyek fiziológiás körülmények között nem). A vér-agy gáttól függetlenül az ammónia szabadon átjut az agyba, amelyet kizárólag az astrocyták távolítanak el a glutamát-szintetázon keresztül. A glutamináz hipertóniussá teszi az astrocytákat, duzzanatot, károsodott agyműködést és agyödémát okozva. Az astrocyták duzzanata károsodott idegsejt-kommunikációhoz, neuronális diszfunkcióhoz vezet. A cerebrospinális folyadék (cerebrospinal fluid, CSF) metabolitjainak változásai, valamint a neurotranszmisszió változásai figyelhetők meg, mint például a neurosteroidokkal és glutamát-indukált N-metil-D-aszpartát (NMDA) stimulációval fokozódó GABAerg tónus. A vérből származó agyi ammóniaszint növekedés központi szerepet játszik a HE kialakulásában. A neuroinflammáció és a mikroglia aktiváció jelentős modulátor a neurológiai hanyatlás kialakulásában. Az astrocyták öregedése, valamint az idegsejtek pusztulása kulcsfontosságú lehet a HE irreverzibilitásában. Az idegsejtpusztulás mértékének és mögöttes okainak meghatározása azonban még megoldásra váró feladat

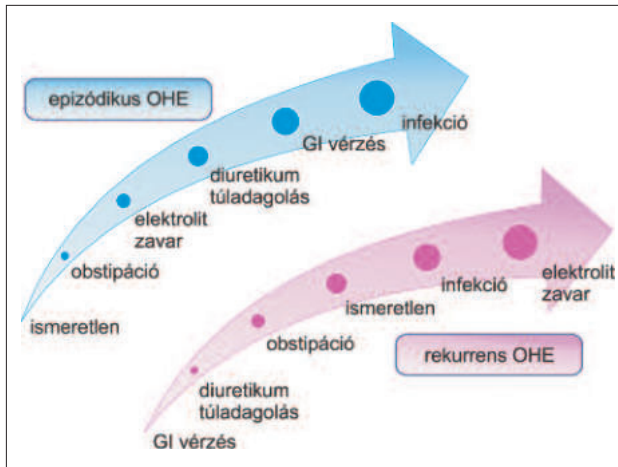
jelentős része az astrocytákra hárul. A keletkezett glutamin a sejten belül marad, bizonyos koncentráció felett sejtduzzadást provokál. Az ammónia csökkent excitációs neurotranszmissziót okoz.²⁰⁹ Emellett a benzodiazepin receptoroknak is szerepet tulajdonítanak, amelyekhez hamis neurotranszmitterek kötődnek benzodiazepin hatásokat indukálva.²¹⁰ Ezek mellett az MRI-vel igazolható mangánfelhalmozódásnak, a merkaptánoknak, a rövid szénatomszámú zsírsavaknak, laktát és dopamin metabolitoknak is lehet szerepük. Fertőzések kapcsán a gyulladásos citokinek fokozzák az ammónia neurotoxikus hatását.²¹¹ Az encephalopathia patogenezisét és patofiziológiáját a 9. ábra foglalja össze.

A hepaticus encephalopathia jellemző tüneteit a 4. táblázatban foglaltuk össze.²¹²

A HE az előfordulás jellege alapján lehet epizódikus, ilyenkor szinte mindig kideríthető valamilyen precipitáló faktor. Súlyos májbetegség esetén vissza-visszatérhet, vagy állandó jellegűvé válhat. A HE diagnosztika lépései: 1) a tudatzavar azonosítása (4. táblázat), 2) kiváltó okok felderítése (10. ábra), 3) alternatív okok kizárása (5. táblázat) és 4) súlyosság meghatározása (6. és 7. táblázat).²¹²

A HE osztályozása történhet a háttérben álló betegség, a megjelenés súlyossága és az előfordulás jellege alapján (11. ábra).

Májzsugorban a B, vagy C típusú HE fordul elő.



10. ábra. A hepaticus encephalopathia kiváltó tényezői
OHE: overt hepatic encephalopathy, nyilvánvaló hepaticus encephalopathia; GI: gasztrointesztinális

6. táblázat. West-Haven-stádium beosztás hepaticus encephalopathia okozta tudatzavar esetén

Stádium	Klinikai megjelenés
0	Nincs eltérés
1	Viselkedési zavar, enyhe zavartság
2	Letargia, középsúlyos zavartság, asterixis
3	Aluszékonyosság, de a beteg ébreszthető
4	Kóma

tetünk meg. Míg a manifeszt HE tüneti látványosak, addig az enyhébb formák felületes vizsgáló számára esetleg nem derülnek ki. A MHE olyan enyhe agyi működési zavar, amely fizikális vizsgálattal, klinikai jelekkel nem azonosítható, de specifikus tesztek igazolhatják. CHE esetén már vannak klinikai jelek is, de ezek enyhék. A beteg közeli hozzátartozója érzékeli a viselkedésbeli változást, de egy idegennek az enyhe hipokinézia, a pszichomotoros meglátszaltság, a figyelemhiány nem feltétlenül tűnik fel. Nincs asterixis vagy nyilvánvaló dezorientáció. Valójában ez a West Haven beosztás I. fokának felel meg (lásd később). Az enyhe formák jelentőségét nem ismerjük. Valószínűsíthető, hogy a manifeszt encephalopathiát megelőző állapotokról van szó, így prognosztikai értékük lehet, illetve ronthatják a beteg életminőségét. MHE és CHE gyanúja esetén az agyműködés zavarának felismerése céljából végeztetünk tesztet a beteggel, OHE esetén a tesztek a tudatzavar súlyosságának megítélését szolgálják. Az utóbbi diagnózisának felállítása alapvetően klinikai fizikális vizsgálaton alapszik. Jellegzetes tünetnek a dezorientációt és az asterixist (flapping tremor) tartják.²¹³

A HE súlyosságának megítélése tesztek segítségével történhet, melyek megbízhatósága bizonyos mértékű szubjektivitásuk miatt limitált. Figyelembe kell venni, hogy a HE változatos formában jelenhet meg, és a kép folyamatosan változhat.²¹⁴ A rendelkezésre álló tesztek közül önmagában egy sem alkalmas a teljes HE spektrum értékelésére.^{215, 216} Az egyszerű klinikai skálák mellett a kifinomult pszichometriai és neurofiziológiai vizsgáló módszerek állnak rendelkezésre.

A West-Haven Kritériumrendszert tartják a „gold standard”-nak (WHC; 6. táblázat). Tudatzavarok osztályozására széles körben használatos a Glasgow Kóma Skála is (GCS). A 7. táblázatban látható az az algoritmus, amely a HE súlyossága értékelhető a mindennapi klinikai gyakorlatban.²¹²

A kognitív zavarok felismerése nem nehéz, azonban nem mindig könnyű bizonyítani a HE-vel való ok-okozati összefüggést, hiszen számos olyan etiológia is felvetődik, amely ebben a betegcsoportban gyakori eltérés (gyógyszerhatás, alkoholfüggőség, drogok, alacsony nátriumszint és pszichiátriai betegségek). Nagyon fontos, hogy számoljunk azzal, hogy májzsugor esetén nem kizárólag a HE okozhat tudatzavart, vagy

5. táblázat. A hepaticus encephalopathia differenciáldiagnosztikája

Diabetes mellitus	hypoglykaemia, ketoacidózis, hiperozmolaritás, laktátacidózis
Alkohol	intoxicatio, elvonási tünetek, Wernicke-encephalopathia
Gyógyszerek	benzodiazepinek, neuroleptikumok, opioidok, antibiotikumok (béta-laktám, fluorokinolonok), protonpumpagátlók
Veseelégtelenség	uraemia
Elektrolitzavarok	hyponatraemia, hypercalcaemia
Központi idegrendszeri fertőzések	
Nonkonvulzív epilepszia	
Pszichiátriai zavarok	
Intrakraniális vérzés, stroke	
Súlyos orvosi stresszállapotok	szervelégtelenség és gyulladás
Egyéb megjelenési formák	
Demencia	primer és szekunder
Központi idegrendszeri léziók	traumás, tumoros, normális nyomással járó hydrocephalus
Obstruktív alvási apnoe	

Ezeket a formákat leginkább az különbözteti meg az akut májelégtelenségben észlelhetőtől, hogy nem jellemző az életet veszélyeztető agynyomásfokozódás kialakulása. Súlyosság szerint minimális encephalopathiát (MHE), rejtett encephalopathiát (CHE), vagy manifeszt/nyilvánvaló encephalopathiát (OHE) különböz-

7. táblázat. A HE súlyosságának értékelése a klinikai gyakorlatban

1. Állatok megnevezése teszt (ANT – Animal Naming Test)

Megnevezett állatok száma / perc: _____

Ha az iskolázottág <8 év, adjon hozzá 3 állatot!

Ha az iskolázottság <8 év, és az életkor >80 év, adjon hozzá 6 állatot!

>15 állat megnevezése (normális ANT) = nincs HE

<15 állat megnevezése (abnormális ANT), lépjen a 2. pontra!

2. Időben való tájékozódás

- Melyik évben járunk?
- Melyik évszakban vagyunk?
- Milyen hónapot írunk?
- Hányadika van ma?
- Milyen nap van ma? (hétfő–vasárnap)

Ha 3 vagy több válasz hibás = az időben való tájékozódás zavara, lépjen a 3. pontra!

3. Térben való tájékozódás

- Melyik országban élünk?
- Melyik megyében vagyunk?
- Melyik városban vagyunk?
- Hol vagyunk? (templom, park...)

Ha 3 vagy több válasz hibás = a térben való tájékozódás zavara, lépjen a 4. pontra!

4. Glasgow Kóma Skála (GCS)

Szemnyitás:

Semmilyen stimulusra nem nyitja a szemét (1 pont)

Fájdalomingerre nyitja a szemét (2 pont)

Megszólításra nyitja a szemét (3 pont)

Spontán nyitja a szemét (4 pont)

Verbális felelet:

Semmilyen verbális feleletre nem képes (1 pont)

Jelentéstartalom nélküli hangok kiadására képes (2 pont)

Nem megfelelő szavakat használ (3 pont)

Zavart (4 pont)

Orientált (5 pont)

Motoros válasz:

Nincs válasz még a legerősebb ingerre sem (1 pont)

Abnormális extenzió fájdalom hatására (2 pont)

Abnormális flexió fájdalom hatására (3 pont)

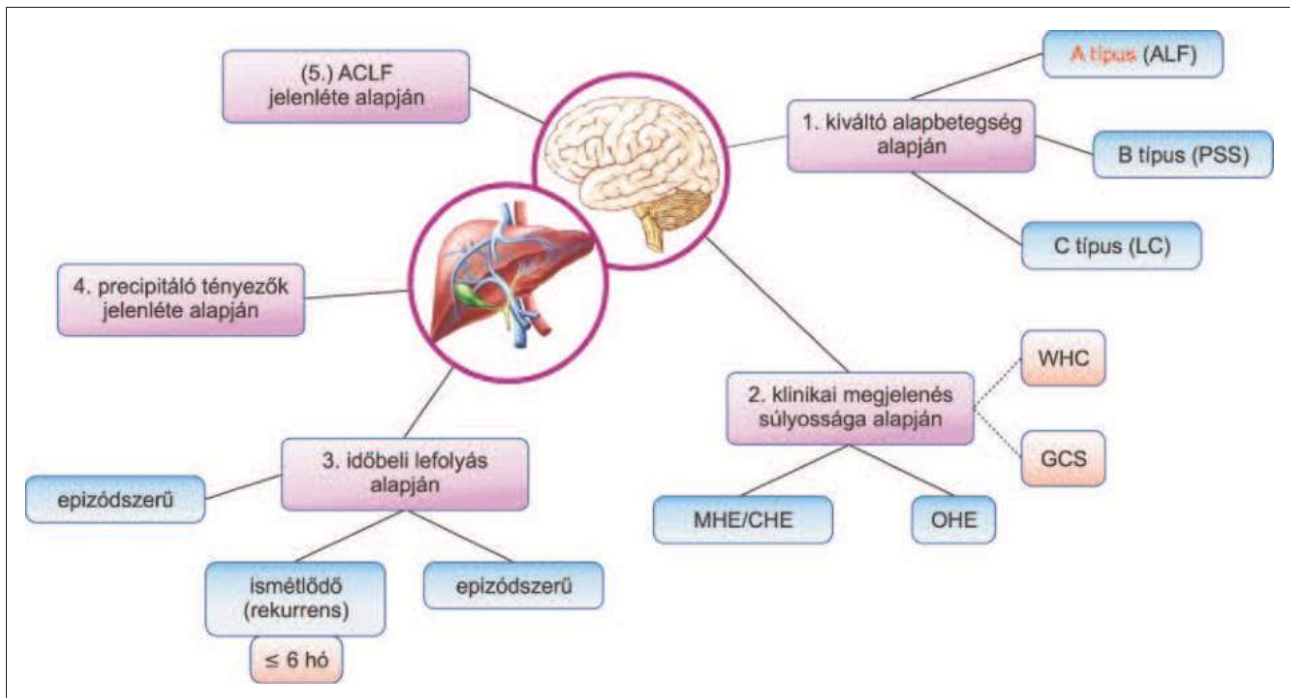
Céltalan fájdalomelhárítás, elhárító flexió (4 pont)

Célzott fájdalomelhárítás (5 pont)

Végrehajtja az utasításokat (karját, lábát emeli, nyelvét nyújtja stb.) (6 pont)

ÖSSZESÍTÉS

Nincs HE (0. stádium)	ANT>15 állat
Rejtett HE	időben tájékozott térben tájékozott ANT<15 állat
Nyilvánvaló HE (II. stádium)	térben tájékozott időben való tájékozódás zavara vagy flapping tremor
Nyilvánvaló HE (III. stádium)	időben való tájékozódás zavara térben való tájékozódás zavara GCS =>8
Nyilvánvaló HE (IV. stádium) (kóma)	időben való tájékozódás zavara térben való tájékozódás zavara GCS <8



11. ábra. A hepaticus encephalopathia osztályozása

ALF (*acute liver failure*): akut májelégtelenség, ACLF (*acute-on-chronic liver failure*): krónikus májbetegségekre rakódott akut májelégtelenség szindróma, CHE: rejtett encephalopathia, GCS: Glasgow Kóma Skála, LC: májcirrhosis, MHE: minimális encephalopathia, OHE: manifeszt/nyilvánvaló encephalopathia, PSS: portoszisztémás shuntök, WHC: West-Haven-kritériumrendszer

neurologiai eltéréseket. Diagnózisa a típusos tünetek mellett az alternatív kórokok kizárásán alapul (7. táblázat). A HE kialakulása súlyos májelégtelenség és/vagy porto-szisztémás shunt jelenléte esetén várható. Egyéb okok kizárása mellett támogatja a HE diagnózist, ha kiváltó (precipitáló) tényezőt tudunk azonosítani (10. ábra).²¹²

Bár krónikus májbeteggekben a HE diagnózisára általánosan használt laboratóriumi paraméter a magas ammónia vérszint, önmagában nem alkalmas a HE diagnosztikájára, a betegség súlyosságának megítélésére, de még prognosztikai célokra sem.²¹⁷ Jelentősége, hogy amennyiben az ammóniaszint a normális tartományba esik, az megkérdőjelezi a HE diagnózist. Ebben az esetben a tudatzavar egyéb okai után kell kutatni. Hasznos lehet sorozatos meghatározása az ammóniaszintet csökkentő terápia hatásosságának követésére, azonban pontos mérése nem egyszerű. Történhet vénás és artériás vérből, illetve plazmából is, melyek normálértékei egymástól különböznek.^{212, 32}

Bár a HE nem okoz agyi képalkotókkal (komputertomográfias [CT] vagy mágneses rezonancia [MR]) látható eltérést, és ezekkel a vizsgálatokkal a HE súlyossága sem jellemezhető, mégis tudatzavart provokáló egyéb okok kizárásához gyakran szükség van az alkalmazásukra. Ebben a betegcsoportban pl. a koponyán belüli vérzés kockázata nagyobb az átlagosnál.²¹⁹

A hepaticus encephalopathia kezelésének általános alapelvei: rutinszerűen az OHE-t kell kezelni.²¹² A MHE és a CHE szinte lehetetleni kézzel fogható eltéréssel jár, azonban a betegek életminőségét jelentősen befolyásolhatja (mint pl. zavarhatja az autózvezetést, a munkateljesítményt). Emiatt elképzelhető, hogy a későbbiekben ezen enyhe eltérések kezelése is beépül a terápiás útmutatásokba. A megváltozott tudatállapotú beteg terápiáját minél előbb el kell kezdeni. Amennyiben a tudatzavar hátterében valamilyen egyéb ok, nem HE áll, úgy annak terápiáját kell elkezdeni. A HE-t általában valamilyen kiváltó tényező provokálja. Ennek megtalálása és helyreigazítása elengedhetetlenül fontos. Amennyiben sikerül rendezni, az esetek 90%-ában a HE is megszűnik. A HE minden esetben súlyos májbetegség talaján, előrehaladott stádiumú májsugor, vagy annak akut dekompenzációja kapcsán alakult ki. A májbetegség kezelése, a cirrhosis stádiumának javulása egyúttal a HE javulását is jelenti.²¹² Korábban, tekintettel arra, hogy az ammónia a táplálékfehérjék baktériumok által történő bontásából származik, javasolták a fehérjefogyasztás csökkentését, amely rövid távon a HE javulásához hozzájárulhat. Tartós megvonás azonban az izomtömeg csökkenését, sarcopenia kialakulását idézi elő, ami viszont az ammónia átalakulásnak a májon kívüli jelentős helye. Az izomtömeg csökkenése miatt az ammónia detoxikálása az agy astrocy-

ta sejtjei felé tolódik, ami viszont a HE-ra való fokozott hajlammal jár. Emiatt kiemelten fontos a megfelelő mennyiségű fehérje fogyasztása (napi 1–1,5 g/tskg). Az éjjeli éhezés rövidítése céljából elalvás előtt pár falat fogyasztását kell javasolni a betegnek.²¹⁹

HE esetén amennyiben az 3 vagy 4. stádiumú és a GCS < 8 a légutak védelme érdekében endotrachealis intubáció szükséges és a beteg ITO-n elhelyezése. Rövidhatású szereket – propofol vagy dexmedetomidin – kell alkalmazni, az esetleges hemodinamikai mellékhatások szoros követése mellett. A dexmedetomidin mellett a kognitív funkciók megtartottak maradnak és a mechanikus ventiláció szükségességének ideje lerövidül. Továbbá, az alkohol megvonási szindróma kezelésére is alkalmazható és a benzodiazepinigény is csökken. A hemodinamikai mellékhatások a propofol és a dexmedetomidin esetén azonosak.

A HE terápiájára használt szerek:

Laktulóz: Fel nem szívódó diszaharid, amelyet a bélbaktériumok bontanak. A székletet lazítja és a keletkezett savanyú kémhatású metabolitjai bakteriosztatikus hatásúak, így eltolják a bélflóra összetételét az ammóniatermelő törzsektől az ammóniát nem termelő törzsek irányába. Emellett igazolható prebiotikus hatása (nem emészthető anyag, amely a bélben található hasznos mikroorganizmusok növekedését segíti elő).²²¹ Amennyiben HE igazolódik, laktulózterápiát kell kezdeni.²²¹ 25 ml szirupot kell adni 12 óránként, míg legalább napi két lazább székletszámot el nem érünk. Ezt követően az adagot úgy kell beállítani, hogy napi 2-3 széklete legyen a betegnek. A túladagolástól tartózkodni kell. A kisebb adagok hatástalanságát a jóval nagyobb mennyiségek alkalmazása nem javítja. A laktulóz túladagolása kiszáradáshoz, hypernatraemiához és súlyos perianális bőrirritációhoz vezethet, ezáltal maga lehet felelős a HE kialakulásáért, fenntartásáért.²²²

Rifaximin: Nem felszívódó antibiotikum, amely az ammóniát termelő speciestek arányát csökkenti a bélflórában.²²³ Hatékony és jól tolerálható. A HE kezelésére és megelőzésére is alkalmas.^{224, 225}

Elágazó láncú aminosavak: Elágazó láncú aminosavak (BCAA)-ban gazdag formulák szájon keresztül történő adagolása javítja az epizodikus HE tüneteit attól függetlenül, hogy tünetekkel járó, manifeszt (OHE) vagy minimális eltérésekkel járó (MHE) formáról van szó.^{226, 227}

L-ornitin-L-aszpartát (LOLA): A májban az urea ciklust serkenti (stimulálja az ornitin-transzkarbamoilázt és a karbamoil-foszfát-szintetázt, és szubsztrátja a karbamid képződésének). Emellett stimulálja a vázizom glutaminszintézisét és ennek következtében csökkenti az ammónia mennyiségét.²²⁸ Intravénásan alkalmazva javítja a HE tüneteit, perzisztáló HE esetén és hatására csökkent az ammónia vérszintje.²²⁹ A LOLA szájon át történő alkalmazása hatástalannak bizonyult.²²²

Probiotikumok: Mivel az egyes baktériumok nem egyforma valószínűséggel transzlokálódnak, az ureáz-

aktivitásuk, így az ammóniatermelő képességük különböző, a flóra megváltoztatásának jótékony hatása valószínű. Úgy gondolható, hogy a probiotikumok számos mechanizmussal csökkentik a vér ammóniaszintjét, ideértve a baktériumok ureázaktivitásának csökkentését, az ammónia abszorpciójának csökkentését a pH csökkentésével, a bél permeabilitásának csökkentésével és a bélhám tápláltsági állapotának javításával.²³⁰ Bár a bizonyítékok egyelőre nem kellően erősek, úgy tűnik, hogy a probiotikumok alkalmazása javítja a HE tüneteit, és a következő epizód megelőzésében is van szerepe. Minimal encephalopathiásokban az életminőség javulását észlelték.²³¹ Valószínű azonban, hogy a hatékonyság a probiotikum összetételétől is függ, és a későbbiekben kifejleszhető lesz az encephalopathiában hatékony formula.

Glutamináz-gátlók: Portoszisztémás shuntök hatására a bélben található glutamináz enzim génje felül szabályozódik (upregulálódik), így feltételezhető, hogy a bélrendszeri glutamináz enzim gátlása csökkentheti a bélben az ammóniaképződést.²¹²

Neomycin: Ezt az antibiotikumot korábban széles körben alkalmazták a HE terápiájában. Ismert glutamináz-inhibitor, amelynek továbbra is megvan a helye a HE kezelésében, amennyiben az egyéb szerekkel nem érhető el a megfelelő hatás.²³²

Metronidazol: Rövid távú terápiában²³³ szerepe lehet a metronidazol használatának is, azonban hosszú távon hallás-, vese- és idegrendszeri károsodást okozhat, így a folyamatos, hosszú távú használata nem ajánlott.

Az epizodikus HE kezelése: A kezelés célja a tudatállapot rendezése. Törekedni kell a kiváltó tényező megtalálására és terápiájára, mivel ez önmagában is akár 90%-ban hatékonyan befolyásolja az encephalopathia tüneteit. Ettől függetlenül el kell indítani a HE általános kezelését is. 12 óránként per os 25 ml laktulózt kell adni az első széklet megjelenéséig. Ezt követően az adagot úgy kell megválasztani, hogy a betegnek napi 2-3 lágy széklete legyen. Az adag emelése nem fokozza a hatékonyságot, de a hasmenés provokálta mellékhatások ellentétes hatásúak lehetnek. Ha a mély tudatzavar miatt a szájon át történő adagolás nem lehetséges, nazogasztrikus szondán, vagy beöntésben is adható (300 ml laktulóz/700 ml víz). Amennyiben ez nem elegendő, a kezelést 3×400 mg rifaximinnel kell kiegészíteni. Iv. LOLA, vagy szájon át adott BCAA alternatív vagy kiegészítő terápiás lehetőséget jelent a hagyományos kezelésre nem vagy nem megfelelően válaszoló esetekben.²⁰⁸

A rekuráló HE kezelése: A terápia célja a tudatállapot rendezése mellett a következő epizód megelőzése. Az első epizód után tartósan laktulózt kell adni. Ha ennek ellenére ismétlődik a tudatzavar, rifaximint adunk a laktulóz mellé. Mindezek elégtelensége esetén BCAA és LOLA orális készítményeivel próbálkozhatunk, azonban visszatérő, nehezen uralható OHE súlyos májelégtelenséggel szövődve májtranszplantáció indikációját képezi.²¹²

A hepatorenalis szindróma (HRS): olyan veseelégtelenség, amelyet a májzsugorban kialakuló keringés-átrendeződés provokál. Nem kizárólag HRS okozhat vese-funkcióromlást ebben a betegcsoportban, és az egyéb eredetű akut vesekárosodást (AKI = acute kidney insufficiency) nem mindig könnyű elkülöníteni a HRS-től. Ugyanakkor az életkilátásokat az AKI minden formája kedvezőtlenül befolyásolja, ezért a heveny vese-funkció-romlást célszerű közösen tárgyalni.³²

Korábban kizárólag a keringésváltozás (vagyis a splanchnikus artériás értágulat és a csökkent perctérfogat) okozta renális hipoperfúzióval magyarázták a HRS kialakulását.²³⁴ A megnövekedett mennyiségű keringő proinflammatorikus citokineknek és kemokineknek azonban közvetlen szerepük lehet a vesekárosodás kialakulásában.^{32, 235} Ezt támogatja, hogy kialakulását gyakran bakteriális fertőzés okozza. A gyulladás és a mikrocirkulációs zavar a proximális tubuláris epithel-sejtek működését a túlélés szempontjából prioritást élvező sejtfunkciók felé rendezi át.²³⁶ A feláldozott funkciók közé tartozik a nátrium és a klorid lumen felőli visszaszívódása is. A macula densa kerülő többlet nátrium és klorid tovább fokozza a RAAS intrarenális aktivációját, és csökkenti a glomeruláris filtrációs rátát (GFR). Ezek mellett a súlyos kolesztázis a tubulusokat közvetlenül károsítva tovább ronthatja a vese-funkciót. Mindezek az eredmények azt sugallják, hogy májcirrhosisos betegekben a HRS kórélettana sokkal összetettebb, mint korábban feltételeztük, és erősíti azt az elgondolást, hogy a HRS nem egyszerűen funkcionális eltérés.³²

Hagyományosan a veseelégtelenséget májcirrhosis esetén a 133 µmol/l feletti szérumkreatinin (sCr) értékkel, illetve a 40 ml/perc alatti GFR értékkel azonosították. A sCr érték azonban nem kizárólag a veseműködéstől függ. A kreatint a máj szintetizálja, majd az izomban történő foszforilációt követően keletkezik kreatinin. Ennek megfelelően szintjét befolyásolja a táplál-

8. táblázat. A veseelégtelenség leggyakoribb nem májzsugorral összefüggő okait mutatja

AKUT
HYPOVOLAEMIA
<ul style="list-style-type: none"> • Gasztrointesztinális vérzés • Diuretikum • Hasmenés (laktulóz)
• NEFROTOXIKUS SZEREK
<ul style="list-style-type: none"> • Nem szteroid gyulladáscsökkentők • Aminoglikozidok • Kontrasztanyag
• INFЕКЦИÓ, SZEPSZIS
KRÓNIKUS
<ul style="list-style-type: none"> • Glomerulonephritis – vírusos etiológia • IgA nephropathia (alkoholos) • Diabetéses nefropátia

kozás (alacsony fehérje-, kalóriatartalom), a májműködés és az izomtömeg. Ezek miatt még rosszabb vese-működés mellett is lehet közel normális a sCr.²³⁷ A májzsugoros beteg veseműködése nem csak a májbetegség következtében lehet kóros (8. táblázat), emiatt a sCr a májbetegségtől függetlenül a normális érték felett van. A beteg állapotának értékelésekor helyesebb a vese-funkció *változását* figyelembe venni.³² (9. táblázat).

Az AKI-nak három stádiuma van (10. táblázat). Vizsgálatok szerint májcirrhosisban szenvedők esetén 1. stádiumú AKI kialakulásakor rosszabb kimenetelre lehet számítani, ha a sCr 133 µmol/l felett van, mintha ennél alacsonyabb (AKI10 stádium).²³⁸ A Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) kritériumok szerint az ürített vizelet mennyiségét is figyelembe kellene venni, de a májzsugorban szenvedők gyakran oliguriásak, annak ellenére, hogy a GFR relatíve megtartott, a szedett diuretikumok pedig növelhetik az ürített vizelet mennyiségét. Ráadásul a beteg

9. táblázat. A veseelégtelenség definíciói

Definíció	Funkcionális kritérium	Strukturális kritérium
AKI	A sCr emelkedése ≥50%-kal 7 nap alatt, vagy a sCr emelkedése ≥0,3 mg/dl -rel 2 nap alatt	nincs kritérium
AKD	GFR 60 ml/perc per 1,73 m ² alá történő csökkenése, vagy a sCr legalább 50%-os emelkedése 3 hónap alatt	vesekárosodás 3 hónapon belül
CKD	GFR 60 ml/perc per 1,73 m ² alá történő csökkenése több mint 3 hónap alatt	vesekárosodás 3 hónap, vagy hosszabb idő alatt

AKD: akut vesebetegség (acute kidney disease); AKI: akut vesekárosodás (acute kidney injury); CKD: krónikus vesebetegség (chronic kidney disease); GFR: glomeruláris filtrációs ráta (glomerular filtration rate); sCr: szérumkreatinin (serum creatinine)

10. táblázat. Az AKI stádiumai májcirrhosisban

1. stádium: A sCr emelkedése $\geq 0,3$ mg/dl ($\geq 26,5$ $\mu\text{mol/l}$)-rel vagy a sCr emelkedése a kiindulási érték 1,5-2-szeresére;
 - a. sCr < 133 $\mu\text{mol/l}$
 - b. sCr ≥ 133 $\mu\text{mol/l}$
2. stádium: A sCr emelkedése a kiindulási érték több, mint 2-szeresére, de nem több, mint 3x-ára;
3. stádium: a sCr emelkedése a kiindulási érték több, mint 3-szorosára, vagy 4,0 mg/dl (353,6 $\mu\text{mol/l}$) érték elérése, amennyiben ez akut $\geq 0,3$ mg/dl ($\geq 26,5$ $\mu\text{mol/l}$)-es emelkedéssel történt, vagy a vesepótló kezelés bevezetésének szükségessége.

által történő vizeletgyűjtés gyakran nem megbízható, ezért ezt a kritériumot csak akkor lehet használni, ha a betegnek egyéb okból hólyagkatétere van.²³⁹ A súlyosság becsléséhez nélkülözhetetlen az alap, vagy kiindulási sCr ismerete. Ez azonban csak akkor áll rendelkezésre, ha a betegnek az előző héten, hetekben volt laboratóriumi vizsgálata. Ha nem volt, a legutolsó szérumkreatinin-értéket célszerű figyelembe venni.

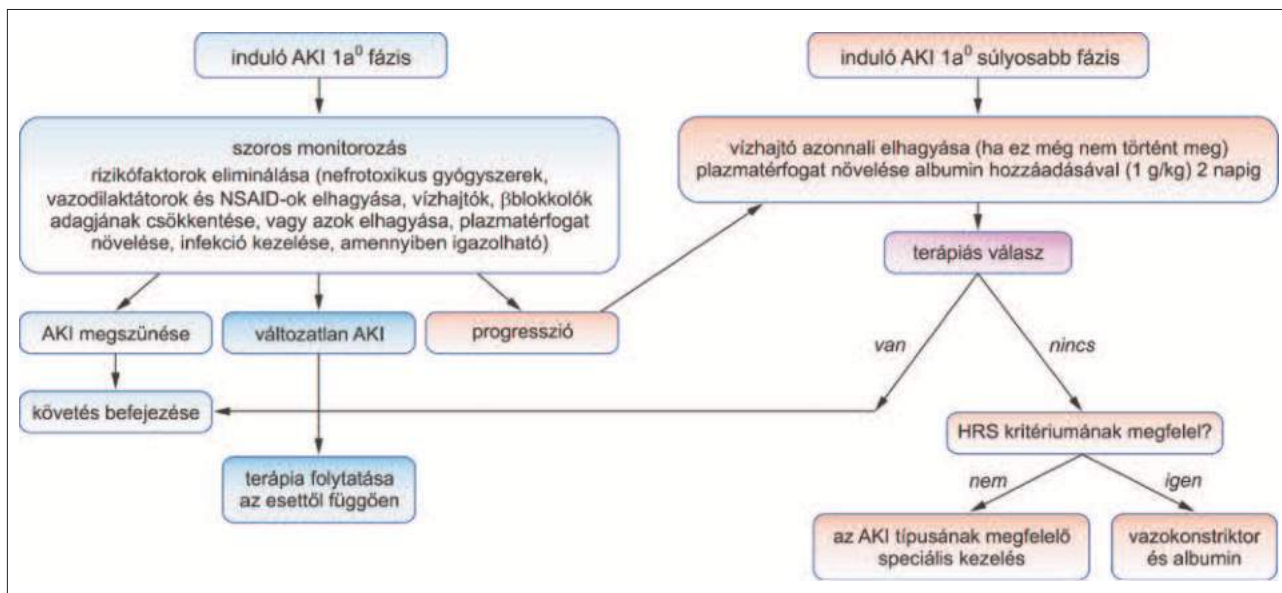
Mivel a májsugorral összefüggő veseelégtelenség a betegség akut rosszabbodásával párhuzamosan alakul ki, a tünetek az AD egyéb jeleitől nem választhatóak el. A betegnek feltűnhet azonban, hogy a vizeletmennyisége csökken.

Az AKI és AKD elkülönítéséhez tisztázni kell, hogy a vesefunkció károsodása milyen gyorsan alakult ki. Parenchymás veseelégtelenségre utal, ha a betegnek haematuriája, proteinuriája van, vagy ha erre utaló eltérés látszik az ultrahangon. Májcirrhosisos betegekben AKI kialakulása esetén keresni kell a provokáló tényezőt. Fertőzés, vízhajtó terápia (amennyiben az na-

gyon jelentős mennyiségű vizeletürítést okoz), GI vérzés, terápiás paracentesis megfelelő volumen expander alkalmazása nélkül, valamint nephrotoxikus gyógyszerek és NSAID alkalmazása provokálhatja az AKI kialakulását.^{240, 241, 242} A kontrasztanyagok nephrotoxicitása vita tárgyát képezi májcirrhosisban, de mindenképpen óvatosság indokolt a kontrasztanyagok alkalmazásakor, különösen ismert krónikus vesebetegség (CKD) esetén. Végül az ascites provokálta intraabdominális nyomásemelkedés is okozhat AKI-t a vena renalis nyomásának emelkedése miatt,²⁴³ ezért a feszülő ascites lebecsátása önmagában is javíthatja a vesefunkciót.

Dekompenzált májsugoros betegekben az AKI bármely típusa előfordulhat. Lehet praerenalis, HRS, intrarenalis vagy interstitialis és postrenalis AKI is. Dekompenzált májcirrhosis miatt kórházba kerülő betegekben a postrenalis AKI viszonylag ritka, az esetek kb. 68%-ában praerenalis. Az intrarenalis AKI leggyakrabban akut tubularis nekrozis (ATN).²⁴² A praerenalis AKI viszonylag egyszerűen azonosítható az alapján, hogy rendeződik volumenpótlás hatására. Mivel a postrenalis ok ritka, nehézséget a HRS és az ATN megkülönböztetése jelent, ami a klinikai gyakorlatban nem mindig lehetséges. Korábban egy gyorsan progrediáló 1-es típusú és egy elhúzódó lefolyású 2-es típust különböztettek meg. A legújabb beosztás szerint az 1-es típusú HRS az AKI-HRS, a régi 2-es típus egy nem AKI (NAKI) HRS-be sorolódik.

Amilyen gyorsan lehet, tisztázni kell az AKI okát a progresszió megakadályozása céljából. Előfordulhat, hogy nem sikerül egyértelműen azonosítani, de a kezelést ettől függetlenül is sürgősen el kell indítani (12. ábra).



12. ábra. A májcirrhosisos betegekben kialakuló AKI kezelésének algoritmus²³⁹

AKI: akut vesekárosodás (acute kidney injury); HRS: hepatorenalis szindróma; NSAID: nem szteroid gyulladáscsökkentő

A stádiumtól függetlenül a diuretikumot és a béta-blokkoló terápiát el kell hagyni.⁸⁵ Emellett minden egyéb olyan nephrotoxikus gyógyszer (pl. a vazodilatátorokat és a NSAID-okat) is el kell hagyni, amely összefügghet az AKI kialakulásával. Az AKI egyéb provokáló tényezőit azonosítani és kezelni kell. Ide értendő a fertőzések kezelése, a keringő vértérfogat rendezése, amennyiben szükséges.²³⁹ Excesszív hasmenés vagy túlzott diuretikumkezelés esetén krisztalloidot kell adni, míg akut GI vérzéskor krisztalloid oldat, majd vörösvértest transzfúzió szükséges. Amennyiben az AKI feszülő ascitissal társul, terápiás paracentesiszt kell végezni albumin pótlással, mivel ez javítja a vesefunkciót. Amennyiben az AKI 1A stádiumnál súlyosabb, és egyértelmű okot nem találunk, 1 g/ttkg (maximum 100 g) dózisban 20%-os humán albumin adása indokolt két egymást követő napon.²⁴⁴ AKI esetén, ha a betegnek feszülő ascitese van, akkor is szükséges albumin pótlást adni, ha kis volumen kerül lebecsátásra.

HRS-AKI diagnózisa esetén a terápia célja a vesepfúzió helyreállítása. A vazoaktív gyógyszerek a splanchnikus vazodilatációt csökkentve javítják a vese vérátáramlását.²⁴⁵ Az albumin valószínűleg a volumen növelésével ellensúlyozza a HRS provokálta perctérfogatot csökkentést.²³⁴ Emellett antioxidáns, gyulladásgátló tulajdonságainak is szerepet tulajdonítanak.²⁴⁶ A terlipresszin az elsőként ajánlott szer, amelyet albuminnal együtt alkalmazva a betegek kb. 70%-ában javítható a veseműködés,²⁴⁷ valamint a rövid távú túlélés is.^{248, 249} A terlipresszin induló adagja 4–6 óránként 0,5–1 mg iv. bolus formájában, majd folyamatosan emelni kell 4–6 óránként 2 mg-ig, amíg a SCr nem csökken a kiindulási érték 75%-ára. Ezt követően a terlipresszin adagját lépésről lépésre emelni kell, maximum 12 mg/nap összdózisig. Albuminnal történő kiegészítés a kezelés hatékonyságát növeli.^{250, 252} Ennek dózisa HRS-ben még nem pontosan definiált. A jelenlegi ajánlás szerint napi 20–40 g-ot kell adni, amelyet a komplett remisszió (SCr < 1,5 mg/dl = 133 μmol/l) eléréséig kell folytatni, de maximum 14 napon át. A keringés túltöltésének elkerülésére figyelni kell. Bár nem tökéletes módszer, de a centrális vénás nyomás mérése ebben segíthet. Újabban a terlipresszin folyamatos infúzióban történő alkalmazását javasolják (napi 2 mg), amely kevesebb mellékhatás (hasmenés, hasi fájdalom, a keringés túltöltése, kardiovaszkuláris ischaemia) mellett és tartósabban csökkenti a portanyomást, mint iv. bolusok. Ischaemiás szívbetegség esetén nem alkalmazható.²⁴⁸ A reagáló betegekben a kezelés befejezését követően a HRS recidívája 20%-ban fordul elő. Az ismételt kezelés általában hatékony, bár néhány esetben ismét relapszus következik be. Mivel a terlipresszin drága, egyéb vazokonstriktív gyógyszerek, mint az iv. noradrenalin és a midodrin + sc. vagy iv. oktreotid is kipróbálásra került. A noradrenalin folyamatos iv. infúzióban alkalmazva 0,5–3 mg/óra adagban ugyanolyan hatékonynak bizonyult, mint a terlipresszin.¹³⁴ A midodrin+oktreotid sokkal kevésbé hatásos.²⁴⁸ A vazo-

konstriktorok, különösen a terlipresszin albuminnal kombinálva HRS-NAKI kezelésére is hatékonyak, azonban ilyenkor a gyógyszerek elhagyását követően a visszaesés valószínű. Emiatt ebben a formában nem ajánlható.

A TIPS implantációja javíthatja a vesefunkciót 1-es típusú HRS-ben.³² A TIPS alkalmazhatósága ebben a vonatkozásban azonban nagyon limitált, mivel a legtöbb beteg esetén a súlyos májelégtelenség miatt nagy a következményként kialakuló HE kockázata, ezért kontraindikált. HRS-NAKI esetén azonban javítja a veseműködést.²⁵²

AKI esetén, amennyiben konzervatív kezeléssel nem érhető el javulás, meg kell fontolni a vesepótló kezelés (RRT) szükségességét. Ugyancsak indokolt végstádiumú vesebetegség esetén is. Az RRT indikációja májcirrhosisban megegyezik az általános népelességre vonatkozó ajánlásokkal: súlyos és/vagy refrakter elektrolit- vagy sav-bázis egyensúlyzavar, súlyos vagy refrakter volumen túltöltés, és/vagy tünettel járó azotæmia. A túlélésre gyakorolt kedvező hatás azonban nem egyértelmű. Számításba kell venni, hogy van-e kilátás májtranszplantációra.³² A súlyos állapotú, RRT-re szoruló májcirrhosisos betegek mortalitása azonban a májtranszplantáció kivitelezhetőségétől függetlenül nagyon magas. Az RRT ideális időzítése még nem egyértelmű, de úgy tűnik, hogy a korai RRT javítja a túlélést.³² Májcirrhosis esetén hemodialízis és folyamatos vesepótló kezelés (continuous renal replacement therapy – CRRT) is alkalmazható. A CRRT talán jobban tolerálható, jobb kardiovaszkuláris stabilitást biztosít és lehetővé teszi a súlyos refrakter hyponatraemia lassabb korrekcióját.³²

A dekompenzált májcirrhosis szövödményeinek kezelési lehetőségeit a 11. táblázat foglalja össze.

A veseműködési zavar – akár a kiinduló, akár az elért súlyossági stádiumot tekintjük – fontos indikátora az (AD) súlyosságának, a májsugor stádiumának, a várható túlélésnek. Az AKI jelentős negatív prognosztikai értékkel bír, a rövid és a középtávú túlélést is rontja. Még az átmeneti, epizodikus AKI esetén is rosszabb a középtávú túlélés.²¹²

Hemosztázisváltozások májcirrhosisban

A májcirrhosist hagyományosan vérzési hajlammal járó állapotnak tartják, mivel alacsonyabb az alvadási fehérjék koncentrációja (megnyúlik a protrombin idő [PI], az aktivált parciális tromboplastin idő [APTI], alacsonyabb a thrombocytaszám). Ezek az érvek azonban figyelmen kívül hagyják azokat a tényezőket, amelyek ellentétes hatásúak. A májban nem csak az alvadásban szerepet játszó fehérjék termelődnek, de azok gátlói is, mint pl. protein C (PC), protein S (PS), anti-trombin III. Ugyanakkor a magas endotoxin szint miatt indukálódó gyulladásnak trombogén hatása van, provokálja a vérlemezke aggregációt, a von Willebrand-faktor (vWF) konformáció változását idézi elő, amely

11. táblázat. Dekompenzált májcirrhosis szövődményeinek kezelési lehetőségei – ÖSSZEFOGLALÁS

Szövődmény	Specifikus kezelés	Alternatív kezelési lehetőségek		Megjegyzés
Feszülő ascites (3. fokozat)	LVP és iv. albumin (dózis: 8 g/l 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 lebecsajtás 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)
	LVP után kombinált diuretikumterápia beállítása (spironolacton+ furosemid) (I;1)	< 5 l	Albumin a preferált, de krisztalloid is elfogadható (dózis: max. 1000 ml) (III;1) kivéve AKI (III;1)	
Terápiarefrakter ascites	Diuretikum kezelés 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).
Nyelőcső varixvérzés	Vazokonstriktor szer 3-5 nap (I;1): Terlipresszin – iv. 2 mg/4 óra (első 48 óra), majd 1 mg/4 óra Nyelőcső varixligáció (I;1) Profilaxis: 1. antibiotikum (7 nap, ceftriaxon 1 g/24 óra vagy norfloxacín 400 mg 2x1) (I;1) 2. laktulóz (I;2)	Szomatostatin – iv. bólus 250 µg és kontinuos 250 µg/óra (500 µg/óra emelhető) Oktreotid – iv. bólus 50 µg és kontinuos 50 µg/óra		TIPS korai terápiás – 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) Ballon tamponád – átmenetileg (max. 24 óra) masszív, uralhatatlan vérzés esetén (I; 2), alternatíva: eltávolítható fedett öntáguló stent (Magyarországon nem elérhető)
Hepatitis encephalopathia	A kiváltó ok kezelése az elsődleges	Kiegészítő gyógyszeres kezelés: laktulóz (dózis titrálás: napi 2-3 laza széklet) +/- rifaximin (1200 mg/nap)		Kiváltó okok: infekció, GI vérzés, diuretikum túladagolás, elektrolit zavar, obstipáció GCS<8 endotracheális 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: szérumbilirubinszint 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 kontinuos 2 mg/nap (mellékhatások előfordulása ritkább) (I;1) Noradrenalin terlipresszin alternatívája lehet (iv. kontinuos 0,5-3 mg/ óra) (I;2). Nonreszponder esetben vesepótló kezelés		Nonreszponder: sCr csökkenés a csúcs érték < 25%-a 2. napra

AKI: akut vesekárosodás; GCS: Glasgow kóma skála; GI: gasztrointesztinalis; HRS: hepatorenális szindróma; LVP: nagy volumenű paracentézis; PPCD: posztparacentézises keringési zavar; NSSB: nem-szelektív béta blokkoló; PTFE: politetrafluoroetilén; SBP: spontán bakteriális peritonitis; sCr: szérumbilirubinszint; TIPS: transzjuguláris intrahepatikus portoszisztémás shunt

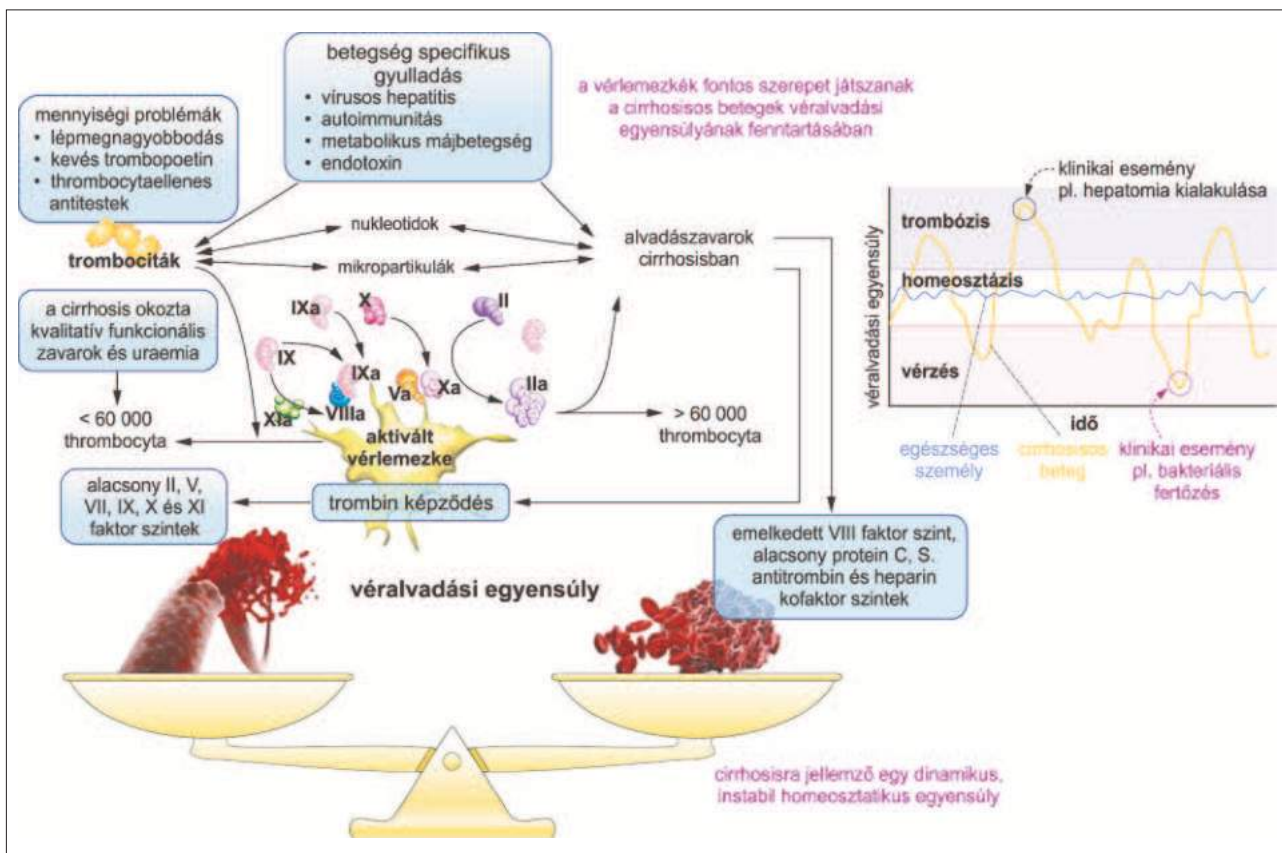
miatt az aktívabban kötődik a vérlemezkékhez. Ezek mellett a gyulladással kapcsolatos citokinek hatására az endothel-sejtek fokozott mennyiségben termelnek vWF-t.²⁵³ A máj szerkezeti változása és a keringés módosulása miatt kialakuló nagy nyíróerők is provokálják a vérlemezke aggregációt, illetve előidézik a vWF konformáció változását. Mindezek a hatások a véráramlás irányába tolják el, amelyek a kis erekben kialakulva a trombocyták és a véráramlás fehérjék konzumpcióját okozzák, vagyis egy alacsony aktivitású disszeminált intravaszkuláris koaguláció (DIC) alakul ki.²⁵⁴ A betegség kapcsán a hemostázis új, a normálisnál labilisabb egyensúlyi állapotba kerül, amely lehet klinikailag tünetmentes, járhat vérzéses hajlammal, de általában fokozott a trombocyták képződésének²⁵⁵ (13. ábra).

A trombocytaszám csökkenésének számos oka van. A legfontosabb a lép túlműködéséből fakadó hypersplenia, melynek oka a portális hipertenzió. A lép mérete és a hypersplenia mértéke nem mutat szoros összefüggést.²⁵⁶ A májban termelődő trombopoietin csökkent mennyisége miatt kevesebb trombocytá képződik.²⁵⁷ Májcirrhosisos betegekben vérlemezkék ellen termelődött antitestek jelenhetnek meg, amelyek az immu-

thrombocytopeniához hasonló, de annál enyhébb mértékű trombocytá károsodást okoznak. Hepatitis C vírus okozta májzsugorokban valódi immunmediált trombocytopenia (ITP) is kialakulhat.²⁵⁷ A trombocyták termelődését, érését a májban termelődő trombopoietin (TPO) szabályozza, amelynek mennyisége a májműködés hanyatlásával csökkenhet.²⁵⁸ Mindezekhez hozzáadódik a konzumpció is.

A véráramlás fehérjék alacsonyabb szintjéért elsősorban a máj szintetikus kapacitásának csökkenése felelős, azonban esetükben sem egyszerűen csökkent termelésről, hanem fokozott felhasználásról is szó van, amelyet a károsodott máj nem képes kompenzálni.²⁵⁹ Ugyanakkor a magas endotoxinszint által provokált endothel-sejt aktiváció miatt a vWF és az erős prokoaguláns aktivitású FVIII szint magasabb a normálisnál.²⁶⁰ Ráadásul a FVIII inhibitorának, a PC-nek, valamint az egyéb antikoagulánsoknak a szintje szintén csökkent. Módosul a fibrinogén szerkezete, amely miatt a trombocyták képződésének fokozódik, azonban a termelődött alvadék mérete és minősége is elmarad a szabályostól.

Minden fehérje, ami részt vesz a fibrinolízisben (a szöveti plazminogén aktivátort [tPA] és a plazminogén aktivátor inhibitor-1-t [PAI-1] kivéve), a májban szint-



13. ábra. A véráramlás új egyensúlyi állapota májcirrhosisban

AKI: akut vesekárosodás (acute kidney injury); HRS: hepatorenalis szindróma; NSAID: nem szteroid gyulladáscsökkentő

tetizálódik, ezért előrehaladott májzsugorban a szintjük csökken. Ugyancsak a máj termeli annak inhibitorát, a (TAFI)-t is. Sokáig úgy tartották, hogy a cirrhosisban fokozott a fibrinolízis, azonban véralvadéklízis vizsgálat során ezt nem tudták igazolni.²⁶¹ Nagyon valószínű, hogy a fibrinolízis esetén is egy új egyensúly kialakulásáról van szó. Súlyos, fokozott fibrinolízissel összefüggő vérzés májzsugorban nem jellemző.²⁶²

Hemosztázisvizsgálatok májzsugorban

Vérzési idő: A vérzési idő a trombocytaszámtól és a thrombocyta működéstől függ, valamint befolyásolja az érfal állapota is. Májzsugorban csökken a vérlemezkeszám, de csak az esetek 1%-ában alacsonyabb, mint 50 G/l, amely felett valójában a trombin generációja normális.²⁵³ Májcirrhosisban azonban a vérzési idő és a trombocytaszám között laza az összefüggés, mivel a vérlemezkeszám csökkenését és a kóros aggregációt a vWF emelkedett szintje ellensúlyozza. Előfordulhat megnyúlt vérzési idő 100 G/l feletti és alatti trombocytaszám esetén is, de bármely érték mellett lehet normális is.²⁶³ Valójában a vérzési idő sokkal szorosabb korrelációt mutat a májzsugor stádiumával.¹⁵³ Az értékelést tovább zavarja, hogy a hosszabb vérzési idő nem jelzi a vérzési rizikót. Dezmopresszinnel korrigálható a vérzési idő, azonban ez nem csökkenti a beavatkozásokkal kapcsolatos transzfúziós igényt és a mortalitást sem.²⁶⁴ A trombocytaszám rendezésének sem volt egyértelműen pozitív hatása a vérzések ellátásakor.²⁶⁵

Véralvadási idők: A prokoaguláns faktorok csökkent termelése miatt megnyúlik a PI és APTI. Mivel az antikoagulánsok szintje is alacsonyabb, a PI nem jelzi megbízhatóan a vérzékenységet ebben a betegcsoportban. A protrombin idő megnyúlása a máj szintetikus kapacitását tükrözi. (Az INR-t a K-vitamin antagonisták hatásának jellemzésére használjuk, ahol a véralvadás egyéb tényezői normálisak).²⁶⁶ A PI mellett az APTI is megnyúlik, de ez sem jellemzi az alvadékonyságot.²⁶⁷

Komplex hemosztázis vizsgálatok: Trombin generációs teszttel igazolták, hogy májcirrhosisos betegekben ugyanannyi trombin termelődik, mint egészségekben. A protein C aktivitását is figyelembe vevő technika alkalmazásával a betegek többségére inkább hiperkoagulabilitás jellemző egészen a súlyos thrombocytopenia megjelenéséig.²⁶⁸ Ennek oka, hogy az antitrombin- és protombinszintek csökkenése mellett nő az alfa-2 makroglobulin szintje, így a kevesebb protrombin gyorsabban alakul át trombinná, és lassabban inaktiválódik.²⁶⁹ A viszkoelasztikus tesztek eredményei is arra utalnak, hogy a megnyúlt alvadási idők ellenére sokkal inkább a hiperkoaguláció, mintsem a vérzékenység a jellemző.^{270, 271} A hagyományos tesztek kóros értékénél jobban jelzi a vérzékenységre való hajlamot a veseelégtelenség, az általa provokált thrombocytafunkció-romlás miatt. Fertőzések okozta endotoxaemia során aktiválódik a véralvadási rendszer,

nő a thrombosis hajlam, amely egyik oldalról mikrovaszkuláris érelzáródás miatt szöveti károsodást okozhat, másrészt konzumpció miatt fokozott vérzéshajlammal is járhat.²⁷² Mindezeket figyelembe véve helytelen egy megnyúlt INR érték, vérzési idő vagy alacsony trombocytaszám alapján arra következtetni, hogy a beteg vérzékeny. Különösen nagy hiba ennek az értéknek a helyreigazítására törekedni, mert egyrészt a legtöbb esetben ez sikertelen, másrészt hatására thrombosis alakulhat ki. Az INR a májfunkcióra jellemző paraméter, de nem mond semmit a beteg vérzésre való hajlamáról, hiszen azt nem kizárólag a prokoaguláns faktorok szintje határozza meg, hanem az egyéb fent említett tényezők eredője.

Kezelés

Thrombocytopenia: Tekintettel arra, hogy a trombocytaszám csökkenést leginkább a szekvesztrációval magyarázzuk, számos kísérlet történt a lép túlműködésének ellensúlyozására. Splenectomia, részleges lép-embolizáció, rádiófrekvenciás abláció, de ezek szövődményeik és invazivitásuk miatt nem terjedtek el. A trombocytaszám emelésének a másik módja a vérlemezke transzfúzió adása. Hatása rövid ideig tart, transzfúziós reakció léphet fel és az alloimmunizáció miatt vérlemezke elleni antitestek jelenhetnek meg.²⁷³ Vita-tott, hogy mely vérlemezkeszámnál indokolt a használata. Krónikus májbeteggekben általában 50 G/l-t ajánlanak, de valójában nem ismert az a küszöbérték, amely jó összefüggést mutatna a vérzéses szövődmények kialakulásával műtét vagy invazív beavatkozás kapcsán.²⁷⁴ Egészen bizonyos, hogy a vérlemezke transzfúziók egy része szükségtelen és több kárral jár, mint haszonnal.²⁷³ Az már kiderült, hogy a korábban javasolt 100 G/l trombocytaszám legtöbbször nem érhető el. (Egy egység beadását követően átlagosan 13 G/l-lel nő a vérlemezke szám, miközben a trombin generáció nem változik).²⁷⁶

A trombopoetin (TPO) receptor agonisták (eltrombopag, romiplostim) segítségével a vérlemezkeszám farmakológiai úton emelhető (akár 100 G/l fölé is) a thrombocyta transzfúziók mellékhatása nélkül.^{256, 276} Hatásuk kifejlődéséhez kb. 10 nap kell, ezért alkalmazásuk elsősorban elektív műtétet megelőzően merül fel. A kezdeti lelkesedés után azonban úgy tűnik, hogy a TPO fokozza a thrombosis hajlamot, különösen akkor, ha a trombocytaszám 200 G/l fölé emelkedik.²⁷⁷ Továbbra is kérdés, hogy amennyiben a trombingeneráció alacsony trombocytaszám mellett is normális, kell-e a vérlemezkeszám emelésére törekedni. Bizonyos adatok arra utalnak, hogy kompenzált májzsugorban az alacsony trombocytaszám nem jelent fokozott vérzési rizikót.²⁷⁸ Nem tudjuk azonban, hogy melyik az az érték, amely alatt valóban fennáll a vérzés veszélye.

A vazopresszinanalóg dezmozopresszin az endothel-sejteken és a vérlemezkéken lévő V2-receptorok aktiválásával emeli a keringő vWF, FVIII és a tPA szinte-

ket. Von Willebrand-betegségben és A típusú hemophiliában használatos.²⁷⁹ Májcirrhosisban a magas vWF-szint ellenére rövidíti a vérzési időt.²⁸⁰ Korrekciója azonban nem csökkenti az invazív beavatkozások során bekövetkező vérzések előfordulását.

A PI és az APTI korrekciója: A megnyúlt PI és APTI hatékonyan rendezhető faktorpótlással, ha egyszerű faktorhiány (veleszületetten, vagy K-vitamin antagonistá kezelés következtében) áll háttérben. Májcirrhosis esetén azonban a hagyományosan alkalmazott FFP és faktorkoncentrátumok hatékonysága megkérdőjeleződött. Az INR teljes korrekciója általában nem lehetséges (<1%), mivel ehhez nagy mennyiségű FFP-re volna szükség, ami jelentős volumenterheléssel jár.²⁸¹ Ráadásul nincs összefüggés az INR érték és a vérzési rizikó között. Az INR 3-4 érték mellett is lehet thrombosis irányú hemosztázis eltolódás, és a normális INR sem zárja ki a vérzéshajlamot. FFP adását követően csökkenhet az INR érték, de a trombin generáció változatlan marad.²⁸² A kérdéses hatékonyság mellett komoly mellékhatással kell számolni. A keringő volumen növekedése ugyanis növeli a porta nyomását,²⁸³ mely VV esetén paradox módon fokozza a vérzéses komplikációk esélyét.²⁵³ Faktorkoncentrátumok (krioprecipitátum,²⁸⁴ protrombin komplex²⁸⁵) ugyan a túltöltés veszélyével nem járnak, de profilaktikus alkalmazásukat követően is nő a trombotikus események kockázata.²⁸⁶ Aktív vérzés esetén adagolását a globális hemosztázis vizsgálat eredményére kell alapozni (koaguláció <75 s).²⁸⁷ Összességében tehát értelmetlen a PI és APTI értékének korrekciója, mert nincs összefüggés a jelzett értékek eltérései és a vérzési rizikó között.²⁷⁸

Antifibrinolitikumok: Az ϵ -amino-kapronsavval kapcsolatban megoszlanak a vélemények. Egyes eredmények arra utalnak, hogy hatékonyak és biztonságosak májcirrhosisos betegek esetén észlelt hiperfibrinolízis esetén. A mindennapi gyakorlatban azonban rendszeresen használják olyan vérzések kapcsán is, ahol a fokozott fibrinolízis nem bizonyítható. Más adatok szerint ez is fokozza a thrombosiskészséget.²⁸⁸ Alkalmazásáról helyesebb teljes hemosztázisvizsgálatok eredménye alapján dönteni.

Májcirrhosisban tehát a véralvadási rendszer több ponton is érintett. Az egyes elemek szintje csökken vagy emelkedik, az esetek döntő többségében thrombocytopenia jelentkezik. Összességében azonban ezek az eltérések gyakorlatilag nem befolyásolják a trombin generációt, mely kulcs lépése a hemosztázisnak. A változások következtében a véralvadásban egy új egyensúlyi állapot alakul ki, ami eltolódhat a hipo- vagy a hiperkoagulábilis irányába. A korábbi vélemények – melyek szerint a májcirrhosis alvadási zavarral és fokozott vérzékenységgel jár – megdőlni látszanak. Cirrhosisos betegben gyakoriak a trombotikus események, főleg a portális thrombosis.¹⁹ Ugyanakkor gyakoriak a vérzések is, melyek leginkább invazív beavatkozásokhoz köthetőek. Nem egyszerű ezek kezelése és megelőzése.

Vérzés

Profilaxis invazív beavatkozások előtt: Általánosan elfogadottnak tartják, hogy invazív beavatkozások előtt az 1,5-ös INR értéket kell elérni, azonban májzsugor esetén ennek semmilyen megfogható bizonyítéka nincsen. A tanulmányok szerint a vérzéskockázatot sokkal inkább befolyásolja a súlyos szisztémás gyulladás és az akut vesekárosodás, mert ezek a thrombocytafunkciót rontják.²⁷⁸

A minimál invazív beavatkozásokat követően a vérzésveszély kockázata alacsony, és nem mutat összefüggést sem a thrombocytaszámmal, sem pedig az INR-rel.²⁸⁹ Percutan májbiopszia, transzjuguláris májbiopszia, paracentesis, thoracocentesis, különböző intervenciós eljárások és endoszkópos beavatkozások esetén a vérzési rizikó 1% alatt van. A kockázat 10% körüli centrális véna katéter behelyezése, varixvérzések endoszkópos lekötése és az endoszkópos retrográd kolangiopankreatográfia során. A profilaktikusan alkalmazott thrombocytapótlás, vagy FFP adásából nem származik előny.²⁹⁰ Előrehaladott, fibrotikusan átépült májból vett biopszia végzésekor, ha 60 G/l alatti a thrombocytaszám, nagyobb a vérzéses szövődmények aránya.²⁹¹ Ilyen esetben célszerűbb a transzjuguláris májbiopszia elvégzése.²⁹² Major intervenciók, mint pl. májsebészeti beavatkozás esetén kialakult vérzés elsősorban a sebészeti műtéti technikával és vérzéscsillapítás módjával mutat összefüggést, nem a hemosztázis laboratóriumi paramétereivel.²⁹³ A hemosztázis egyensúlya szempontjából az INR értéknél fontosabb az optimális fibrinogén szint, amelynek elvárt szintje vérzés vagy sebészeti beavatkozás esetén >1 g/l. Ez az *in vitro* viszkoelasztikus tesztek során optimális idő alatt biztosítja a vérrögképződést.²⁹⁴ Sebészeti beavatkozások, májtranszplantáció során a véralvadás teljes jellemzésére a viszkoelasztikus tesztek rutinszerű használata javasolt, és ezek eredménye alapján meghatározott célzott faktorpótlás alkalmazása indokolt. A mindennapi gyakorlattal ellentétben tehát minimál invazív beavatkozások előtt, megnyúlt PI és APTI esetén, FFP és prokoaguláns infúzió rutinszerű alkalmazása profilaktikus céllal nem javasolt. Ugyancsak nem javasolt a thrombocytaszám növelésére szolgáló kezelés. Nagy beavatkozások előtt az átfogó tesztek nyújtanak segítséget, de ezekben a helyzetekben is inkább a „várni és figyelni” elvet kell előnybe részesíteni, és beavatkozás csak akkor indokolt, ha a vérzéses szövődmény valóban megjelent.

Vérzéscsillapítás aktív vérzés esetén: Portális hipertenzív vérzések (varixvérzés, gastropathia) esetén a vérzés súlyosságát, az újravérzés kockázatát elsősorban a porta nyomása határozza meg. Ezt egyéb körülmények, pl. az infekció befolyásolja, ezért ellátása során a lokális kezelés mellett, a vérzés diagnózisakor el kell indítani a profilaktikus vagy terápiás antibiotikumkezelést. Megnyúlt INR kapcsán sem javasolt FFP adása a nem megfelelő hatékonyság és a kontrollálhatatlan

volumenterhelés miatt. Nincs egyértelmű javaslat a faktorkoncentrátumok adására sem.³² Ez alól kivétel a masszív transzfúzió (több mint 10 E vörösvértest-koncentrátum igény súlyos kivérzés esetén).²⁹⁵ Az alvadékképződéshez legoptimálisabbnak tartható a 0,25 feletti hematokrit, 50 G/l felett thrombocytaszám és az 1,2 g/l feletti fibrinogén érték. Amennyiben a vérzés-kontrollt az említett egyéb úton nem sikerül elérni, meg lehet próbálni ezek korrekcióját, azonban nem volt bizonyítható pl. a thrombocytatranszfúzió előnye varixvérzés során.^{265, 296}

Traumás eredetű vérzés esetén az FFP-nél előnyösebbnek tűnik a faktorkoncentrátumok adása.²⁸⁵ Nem szűnő vérzés esetén megpróbálható még kis dózisú rekombináns aktivált FVII alkalmazása, mely javíthatja a kimenetelt, és csökkentheti a transzfúzió szükségességét traumatizált, koagulopátiás betegekben.²⁹⁷

Ha az átfogó tesztek elérhetőek, ezek segítségével pontosabban meghatározható a teendő.

Thrombosis

A májbetegek körében a megnyúlt alvadási paraméterek és alacsony thrombocytaszám ellenére gyakoriak a vénás trombotikus események (4–15%, ami az átlagos populációban észlelthez viszonyítva 8x magasabb)⁵⁴ A tüdőembólia viszont nem több, mint a nem májbetegek körében.²⁹⁷ Thrombosisra hajlamosít az előrehaladott májsugor, az alacsony albuminszint (28,5 g/l alatt), a vena portae-ban jelenlévő lassú áramlás, a hasúri gyulladások (SBP) és a társuló diabetes mellitus.²⁹⁷ A tromboemboliás rizikó minden INR értéknél hasonló,⁵⁴ még INR > 3 érték esetén is a betegek 6,3%-ában előfordul.²⁹⁷ Ezek miatt, amennyiben nagy thrombosiskockázat áll fenn, májsugoros betegek esetén is indokolt a profilaktikus antikoaguláns terápia.²⁹⁸

Thrombosis profilaxis: Megfelelő profilaxis mellett a thrombosiskockázat 40–60%-kal csökkenthető.²⁹⁹ Kevés az adat azonban az alkalmazható gyógyszerek biztonságosságát és hatékonyságát illetően májsugorban. A heparin az antitrombinhatást erősítve csökkenti a vér alvadékonyságát. Az antitrombinszint csökken májsugorban, mégis előrehaladott betegség esetén az LMWH hatása fokozott lehet.³⁰⁰ A vérzési rizikó azonban nem nagyobb, mint a nem antikoagulált betegekben.³⁰¹ Ráadásul az antikoagulált betegekben javul a betegség prognózisa, ritkábban jelenik meg akut dekompenzáció, és nő a transzplantációmentes túlélés.³² Kompenzált májsugorban a K-vitamin antagonisták (VKA) biztonságosan adhatóak, dekompenzált esetekben azonban jelentős vérzési kockázattal (elsősorban varixvérzéssel) kell számolni.³⁰³ A kezelést nehézé teszi, hogy az adagolást az INR alapján kellene megválasztani, ami előrehaladott májsugorban a spontán megnyúlás miatt bizonytalan támpont. Amennyiben a kezelés előtt a betegnek normális, vagy minimálisan emelkedett az INR-je, a terápiás célérték a nem májbetegekhez hasonló.³⁰⁴ Az új típusú orális antikoagulán-

sok (NOAC) (Apixaban, Rivaroxaban, Edoxaban, Betrixaban és Dabigatran) előnye, hogy a vesefunkció figyelembevételével fix dózisban alkalmazhatók. A jelenleg használt NOAC-oknak nincs ismert májkárosító hatása,³⁰⁴ ugyanolyan hatékonyan előzik meg a trombotikus eseményeket, mint a VKA-k, de kevesebb gyomor-bél rendszeri vérzéssel.

Indokolt tehát a thrombosisprofilaxis azokban a betegekben, akiknek ismertén fokozott thrombosisrizikójuk van (pitvarfibrilláció, immobilizáció, társult tumoros betegség, lezajlott mélyvénás thrombosis után stb.). Amennyiben Child–Pugh klasszifikáció szerinti 7–10 pont közötti a betegség súlyossága, célszerű megfontolni a vena portae thrombosisának profilaxisát, ennek céljából az LMWH tűnik optimálisnak.⁵⁴ Hagyományosan nem ajánlott a profilaxis elindítása, amennyiben a thrombosiskockázat csekély, illetve súlyos thrombocytopenia esetén, és aktív vérzés idején. A thrombocytaszámmal kapcsolatosan azonban még változások várhatók, mivel az újabb eredmények szerint még alacsony vérelemzészám esetén sem nő a vérzéses szövődmények száma.²⁹⁸

Thrombosiskezelés: Legalább ilyen kihívást jelent a diagnosztizált thrombosisok kezelése. Az antikoagulánskezelés nem provokálja vérzések (varixvérzést sem) kialakulását, azonban a terápia alatt megjelenő vérzés kontrollja komoly nehézséget jelenthet. Emiatt, amennyiben nem ismert, célszerű tisztázni a varixok méretét, és szükség esetén a ligációjukat elvégezni még a kezelés előtt, vagy azzal egy időben.³⁰⁵ A májsugorosok körében a vena portae thrombosis előfordulása gyakori, amely provokálhat akut dekompenzációt, de lehet tünetmentes is. Kezelésükkel és megelőzésükkel kapcsolatban nincs teljes konszenzus. A portathrombosis következtében fokozódik a varixvérzés rizikója, emiatt gyakori, hogy óvatosságból a beteg nem kap antikoaguláns kezelést. Paradox módon azonban az antikoagulált betegekben kisebb arányú a varixvérzés előfordulása.³⁰⁶ Ráadásul csak az antikoaguláns terápia mellett várható a rekanalizáció. A mellékhatások elhanyagolhatóak, nem nagyobb a vérzési rizikó, mint az LMWH krónikus alkalmazásakor, valamint az LMWH nem befolyásolta az esetleges varixvérzések kimenetelét.³⁰⁷ Kiterjedt mesenterialis érintettség társulása esetén az antikoaguláns kezelés mindenképpen indokolt,³⁰² a legbiztonságosabb választás az LMWH.³⁰⁷ A NOAC-ok hasonló biztonsággal alkalmazhatóak, mint a hagyományos alvadásgátlók (heparin, warfarin, LMWH), a vérzéses komplikációk nem gyakoribbak. Jók a tapasztalatok portális véna thrombosis kezelése során is. Hatékonyak voltak a trombusok részleges vagy teljes feloldásában.³⁰⁸ A bizonytalanságok ellenére a vena portae thrombosis esetén a kezelést általában LMWH-val kell kezdeni a rekanalizáció elérése és a progresszió megakadályozása érdekében. A terápiát 6 hónapig célszerű folytatni. Rövidebb kezelés mellett gyakoribb (35%) az ismételt thrombosis. A fenntartó terápia történhet LMWH folytatásával, kompenzált be-

teg esetén VKA-val, vagy NOAC-cal. Úgy tűnik, hogy a VKA-kal szemben a NOAC-ok előnyösebbek.³⁰⁸

Hypoglykaemia

A máj fontos szerepet játszik a glükózanyagcserében is. A glükoneogenezis során de novo glükóz képződik, glikogenolízis során pedig a májsejtekben raktározott glikogénből szabadul fel a szőlőcukor. Mindkettő a vércukorszint szabályozásának fontos tényezője. Az AD epizód, különösen, ha az ACLF szindrómával szövődik, a májsejtek funkciózavarának részeként a szénhidrát metabolizmus is károsodik. A glikogénraktárak üresek, a cukorépités lassul. Ezért ezek a betegek fokozottan érzékenyek a táplálékmegvonásra, illetve az esetlegesen fennálló diabetes mellitus miatt alkalmazott antidiabetikumokra.³⁰⁹ A vércukorszint szoros monitorozása indokolt AD és ACLF idején, és ennek megfelelően figyelni kell az antidiabetikum igény változására, nem ritka, hogy ezeket átmenetileg teljesen el kell hagyni. Az antidiabetikumigény változásának a májelégtelenség mellett az AD és ACLF során gyakran jelen lévő AKI egy még további tényezője (12. táblázat). Érdemes gondolni hypoglykaemiára hirtelen kialakuló tudatzavar esetén. Ráadásul a tiaminhiány következményeként kialakuló piruvátlebontási zavar miatt a laktátacidózis is könnyebben alakul ki, amelyre egyértelműen gyakrabban kell számítani, ha a májműködési zavar jelentős.²⁷⁴

Hepatopulmonalis szindróma (HPS)

A pulmonalis oxigenizáció zavara, amelyet az esetek nagyobb részében az intrapulmonalis értágulat, ritkáb-

ban a portális hipertenzió következtében kialakuló pleuralis és pulmonalis arteriovenosus összeköttetések okoznak. Ezek miatt a vénás vér oxigenizációja nem megfelelő, hypoxia alakul ki. Kialakulásának oka, hogy a szervezet emelkedett gyulladási szintje miatt indukálódik a NO és az angiogenetikus VEGF termelés a tüdőben. Ezt az eltérést leggyakrabban májcirrhosisos betegekben és portális hipertenzió esetén diagnosztizálják, de beszámoltak róla cirrhosis nélkül is prehepatikus portális hipertenzió, vénás elzáródás kapcsán, illetve akut, vagy krónikus hepatitisekben is. A HPS kialakulásának nem feltétele a májfunkciók súlyos károsodása, és független a májbetegség etiológiájától. A betegség prevalenciáját a krónikus vírusos hepatitis betegekben 10%-nak, a cirrhosisos betegekben 15–23%-nak, a Budd–Chiari-szindrómásokban 28%-nak találták. A HPS kialakulása mind az életminőség, mind a halálozás szempontjából rossz prognózist jelent.³²

Portopulmonalis hipertenzió

A portális hipertenzióban szenvedő betegekben a portopulmonalis hipertenzió (PPHT) feltételezhetően a pulmonalis artériás rendszerben kialakuló vazokonstrikció által provokált csökkent vérátáramlás miatt jön létre. Számos tényezőt tartanak felelősnek ezért a jelenségért, többek között: az endogén vazoregulátorok változását; a tüdő endothelsejtjeinek megnagyenedett ET-1 és csökkent prosztaciklin-szintetáz tartalmát; a simaizomsejtek proliferációját, az endothelialis aktivációt és a thrombocytá aggregációt.³²

12. táblázat. A vércukorszint-csökkentő gyógyszeres kezelések speciális szempontjai májcirrhosisos betegekben

	Child A	Child B	Child C	Dózismódosítás	Fokozott óvatosságot igénylő társbetegségek/állapotok	Hepatológiai szempontok
metformin				Max. 1500mg/nap	-vesebetegség (GFR<50 ml/min) -hypoxia -„nagyivók”	-HCC rizikó -encephalopathia -LTX után is adható
Szulfanilureák	?	?		Kis dózisban alkalmazhatók	-alkohol fogyasztás	
acarbose				Nem szükséges		-encephalopathia?
pioglitazon?				Max. 30 mg/nap	-oedema	NASH-ban előnyös
nateglinid ?				Nem szükséges	-hypalbuminaemia (?)	
DPP4-gátlók				Nem szükséges	GPT>3x ULN-vildagliptin kontraindikált	-LTX után is adható
GLP1-agonisták				Nem szükséges		
SGLT-2 gátlók				Nem szükséges	-dehidráció -hypotensio -(infekciók?)	
Inzulinok				Gyakori módosításra lehet szükség		

A krónikus májbetegségre rakódott akut májelégtelenség (ACLF)

Az ACLF az akut dekompenzáció legsúlyosabb formája, amely magas (50%-os) halálozással jár,³¹⁰ emiatt külön szindrómaként határozzák meg. A szervi elégtelenségek kialakulása jellemzi, amelyre az AD miatt kórházba felvett májcirrhosisos betegek kb. 30%-ában kell számítani.⁴⁵ Bár bármely AD kapcsán kialakulhat, mégis leginkább azokban a betegekben várható, akiknek az AD-t megelőzően betegsége előrehaladottabb stádiumban volt (ascites jelenléte, alacsony közepartériás nyomás (mean arterial pressure - MAP), anaemia és magas MELD pontszám),³¹⁰ valamint gyakoribb alkoholos májsugorosokban is.³¹¹

Kialakulásában fontos szerepet játszik a szervezet kóros immunválasza, illetve a szerveknek a gyulladásos válasszal szembeni csökkent toleranciája.⁴⁵ Az AD és az ACLF megjelenését valamilyen precipitáló faktor provokálja. Ezek a földrajzi adottságok szerint különböznek lehetnek. Míg a nyugati országokban (Európa, Észak- és Latin-Amerika) a gyakoriság sorrendjében a bakteriális fertőzések, folyamatos vagy alkalmi, nagy fokú alkoholfogyasztás jelentik a leggyakoribb kiváltó okokat,³⁹ addig a keleti régióban (Ázsia, csendes-óceáni térség) a legfontosabb provokáló faktor a Hepatitis-B exacerbáció az alkohol és a bakteriális fertőzések mellett.³¹² Ezen kívül még számos egyéb inzultus is vezethet ACLF kialakulásához. A leggyakrabban előforduló kiváltó okokat három nagy kategóriába sorolhatjuk: a hepatotoxicitás (alkohol, DILI), immunológiai inzultus (virális vagy autoimmun hepatitis fellángolása, bakteriális, virális vagy gombainfekciók – sokszor csak szubklinikus fertőzések – stb.) és a beavatkozásokat követően kialakuló hemodinamikai működési zavarok (vérzés, műtét, nagy volumenű ascites punkció albumin adása nélkül) csoportjaiba. Az ACLF-fel kórházba kerülő betegek egyharmadában, és a hospitalizáció alatt kialakuló ACLF epizódok kétharmadában bakteriális fertőzés a kiváltó tényező, ezért a bakteriális fertőzések elleni megelőző és korai terápiás lépések kulcsfontosságúak az ACLF megelőzése szempontjából.³² A másik fontos kiváltó tényező az alkoholfogyasztás, amelynek megkülönböztetett jelentősége van. Egyrészt, ahogy említettük, ACLF leggyakrabban alkoholos májbeteggekben alakult ki,^{277, 278} másrészt alkoholos eredetű májcirrhosisosokban az alkohol okozta AD-ACLF egy sokkal súlyosabb lefolyású szindróma, mint az egyéb provokáló tényezők hatására megjelenő dekompenzáció. Ennek oka pontosan nem ismert. A betegek kb. felében a kiváltó faktort nem sikerül megtalálni.³²

Az ACLF diagnózisát a májsugor AD epizódja során kialakuló szervi elégtelenségek jelentik. A szervi elégtelenségek és azok súlyossága a CLIF-C Szervelégtelenség Score segítségével határozható meg (13. táblázat). Az ACLF új pontozási rendszere alapján jól becsülhető a halálozás (14. táblázat).³¹³

13. táblázat. CLIF-C szervelégtelenség Score

Szerv – Paraméter	1	2	3
Máj – bilirubin (μmol/l)	<103	103-204	≥205
Agy – HE ^a	0	1-2	3-4
Véralvadás – INR	<2,0	2,0-2,5	>2,5
Tüdő – PaO ₂ /FiO ₂	>300	300-201	≤200
SpO ₂ /FiO ₂	>357	357-215	≤214
Vese – kreatinin (μmol/l)	<177	177-309	≥310
Keringés – MAP ^b	≥70	<70	Vazopresszor igény (Hgmm)

^a Hepitikus encephalopathia mértéke a West-Haven klasszifikáció szerint

^b Artériás közepnyomás

A 3 pont minden szervrendszer esetén szervelégtelenséget jelent, a vese kivételével, ahol már a 2 pont is.

HE: hepitikus encephalopathia, INR: nemzetközi normalizált ráta, paO₂: parciális oxigénnyomás, FiO₂: belélegzett levegő oxigén frakciója, spO₂: pulzoximétriával mért artériás oxigén szaturáció, MAP: artériás közepnyomás

14. táblázat. Az ACLF súlyossága és a halálozás

ACLF stádium	Definíció	Halálozás (28 nap)
ACLF-0	• nincs szervi elégtelenség • 1 szerv elégtelensége + kreat<133	4,7%
ACLF-1	• Veseelégtelenség (kreat≥177) • 1 szerv elégtelensége (máj, véralvadás, keringés, tüdő) + Kreat 133-176 +/- HE gr1-2 • HE gr3-4 + kreat 133-176	22,7%
ACLF-2	• 2 szerv elégtelensége	32%
ACLF-3	• ≥3 szerv elégtelensége	78,6%

Nincs ACLF(ACLF-0), ha nem észlelhető szervi elégtelenség, vagy normális vese-funkció mellett csak egy egyéb szerv érintett. 1. grádusú az ACLF (ACLF-1), ha a veseelégtelenség súlyos (kreat ≥ 177), vagy enyhe veseelégtelenség mellett (Kreat 133-176) még egy szerv működési zavara detektálható. ACLF-2 esetén két szerv, ACLF-3 esetén 3 szerv elégtelen működése észlelhető

A besorolásból látható, hogy a vese és az agy működési zavarának kiemelt szerepe van.³⁹ Nagy fokú vese- vagy agyi diszfunkció egyéb szervi elégtelenség jelenléte mellett jelentős rövid távú mortalitással jár.

Sajnos az ACLF-nek nincs specifikus kezelése.³¹⁴ Emiatt jelenleg a terápiát provokáló tényezők kezelésére, a szervek támogatására és a kapcsolódó szövődmények ellátására kell építeni. Az ACLF-s betegeket ideális esetben az ITO-n, vagy szubintenzív osztályon (átmeneti ellátó egység) kell elhelyezni, de ezt a döntést speciális szempontok alapján, mint pl. a beteg életkora és társbetegségei, individualizálni kell. Az ACLF-t

provokáló tényező gyors azonosítása (amennyiben lehetséges) és kezelése a beteg túlélése szempontjából meghatározó. Sajnos azonban a trigger korai kezelése nem minden betegben akadályozza meg az ACLF progresszióját. Ráadásul a betegek kb. felében nem találjuk meg a kiváltó okot.³⁹ A szervek működésének folyamatos észlelése szükséges.³¹⁴ A hemodinamikai paramétereket monitorozni kell, és jelentős artériás hipotenzio esetén vazopresszort kell indítani. A hepaticus encephalopathia kezelését korán el kell kezdeni a standard terápia szerint. Különös figyelmet kell fordítani az átjárható légutak fenntartására az aspirációs pneumonia elkerülése céljából. A koaguláció zavarát, akár az alvadási faktorok hiánya, akár alacsony thrombocytaszám miatt alakul ki, csak akkor kell kezelni, ha klinikailag jelentős vérzés észlelhető. Légzési elégtelenség esetén oxigénterápiát, illetve szükség esetén lélegeztetést kell alkalmazni. Végetetül, ha veseelégtelenség áll fenn, annak okát ki kell deríteni, és annak megfelelően kezelni kell. Folyadékhiány, illetve SBP esetén volumenpótlást kell alkalmazni. Kerülni kell az excesszív folyadékbevitelt. Azoknak a betegeknek, akikben teljesülnek az AKI-HRS kritériumok, terlipresszint és albumint kell adni, s ha terlipresszin nem érhető el, helyette noradrenalin adható. ATN gyanúja esetén, megfelelő feltételek teljesülése mellett RRT kezelést kell indítani.²⁷⁴

Specifikus kezelések:

Májpótló kezelések. Az extrakorporális májpótló rendszerek, albumin dialízis (MARS) és a fracionált plazma szeparációs és abszorpciós rendszer (Prometheus) eltávolítják az albuminhoz kötött és az egyéb felgyülemlett anyagokat, amelyeknek kedvezőtlen hatásuk lehet a szervek működése ACLF során. Egyelőre az eredmények ellentmondásosak, ezért e kezelés általánosan nem ajánlott.^{315, 316}

A krónikus B hepatitis antivirális kezelése. A világ egyes részein, nevezetesen Dél-Nyugat Ázsiában, az ACLF kialakulásának gyakori oka a B-hepatitis reaktivációja.³¹¹ Lamivudin, tenofovirral, vagy entacavirral történő kezelés a HBV replikációjának gátlása révén javítja a májfunkciót és a túlélést HBV infekció provokálta ACLF esetén.³¹⁷ Ezért minden ACLF esetén a HBV infekciót vizsgálni és amilyen gyorsan lehet, kezelni kell.

Egyéb kezelések. Számos terápiás lehetőséget értékelték ACLF-es betegekben, mint pl. a dexametazont, a plazmacserét, kínai gyógynövényeket, mezenchymális őssejt-transzplantációt és a granulocita kolóniastimuláló faktort (G-CSF).³² A G-CSF terápia ígértesnek tűnik.²²⁵ Hatékonyágát az ősejteknek a csontvelőből történő mobilizálásával és a májban való megtapadásával magyarázzák, de egyéb kedvező hatás is elképzelhető.

Májtranszplantáció. Elméletileg a májtranszplantáció az ACLF-nek végleges kezelése, amely nemcsak az ACLF-et, hanem a háttérben lévő alapbetegséget is

meggyógyíthatja.³¹⁸ Mivel azonban az ACLF gyors lefolyású, a transzplantációs központ felé történő referálás és a transzplantációs kivizsgálás nagyon gyorsan kell, hogy megtörténjen. Bár a májtranszplantációval kezelt ACLF-es betegek kimenetelével kapcsolatos adatok még nem elégségesek, eddig azt mutatják, hogy a májtranszplantációt követően a betegek 3 hónapos túlélése kb. 80%, ami sokkal jobb, mint ami a nem transzplantáltakban várható.^{318, 188} A transzplantáció után különösen ACLF-3 esetén gyakoribbak a szövődmények, illetve ilyenkor a beteg állapota már túl rossz lehet a májtranszplantáció elvégzéséhez, ezért a máj odaítélését mérlegelni kell.³¹⁹ Magyarországon az ACLF miatt sürgős transzplantációt nem végeznek. Amennyiben négy, vagy annál több szerv elégtelensége észlelhető, vagy amikor az ACLF-3 diagnózisát követő 3–7. napon a CLIF-C ACLF score > 64, az intenzív szervpótlás felfüggesztése mérlegelendő, mivel ez esetben már javulás nem várható.³¹⁸

Osteoporosis

A krónikus májbeteggekben, különösen a kolesztázissal járó állapotokban az osteoporosis kialakulása gyakori, amely csonttörésekhez vezethet. Ez az életminőséget és a túlélést is rontja. A DEXA-vizsgálat elvégzése javasolt. Ha az első vizsgálat eredménye negatív, 3–5 évente szükséges ismétetni. Ha fény derül csonttritkulásra, a beteget szakrendelésre kell utalni. Kalcium- és 25(OH) D-vitamin-pótlás beépítésével pozitív kalciumegyensúly érhető el. A rendszeres testmozgás és a megfelelő fehérje-, illetve kalóriabevitel is része a kezelésnek. Szükség esetén biszfosfonátkezelést kell alkalmazni szakorvosi javaslat alapján.²⁹

Tápláltsági állapot

A májsugor súlyosságával párhuzamosan romlik a tápláltsági állapot, mely a csökkent táplálékfelvétel, a csökkent felszívódás és kóros tápanyagmetabolizmus következtében alakul ki.³²⁰ A csökkent táplálékfelvétel háttérben részben étvágytalanság áll, melyet az étvágyat befolyásoló hormonoknak a citokinek által megzavart egyensúlya okoz. Emellett nagy ascites esetén korai teltségérzés jelentkezik. Zavarhatja a táplálékfelvételt a nem megfelelő ízű tartott diéta is (pl. túlzott sómegszorítás). A felszívódási zavarhoz hozzájárul a csökkent epetermelés, a bélfal – portális hipertenzio okozta – oedemája, motilitási zavara, a megváltozott bélflóra, a laktulóz alkalmazása, de minden részletében ez a változás nem ismert.

Változik a szénhidrát-anyagsere (pl. perifériás inzulinrezisztencia, hyperinsulinaemia, csökkent glikogénszintézis), fokozódik az aminosavakból, glicerolból, piruváttól és laktáttól történő glükoneogenezis. Ezek a hatások már rövid éjszakai éhezést követően is jelentkeznek. Ilyenkor az anyagsere-változás a 2-3 napja éhező egészséges emberben kialakuló kataboli-

kus állapotnak felel meg. A kóros aminosav-metabolizmus miatt alacsony a metionin és az elágazó aminosavak szintje, amely szoros összefüggést mutat az izomatrophiával. Jelentős a fehérje-katabolizmus. Az étkezésre adott válaszként megjelenő fehérjeszintézis lehet szabályos, de sokszor gyengült. A hipermetabolikus állapot kialakulásához jelentősen hozzájárul a szimpatikus idegrendszer aktiválódása. Kompenzált cirrhosisban a hipermetabolizmus nem jellemző.³²¹

A májcirrhosisos beteg ellátásának általános szempontjai

Teendők májcirrhosisos beteg akut felvétele esetén

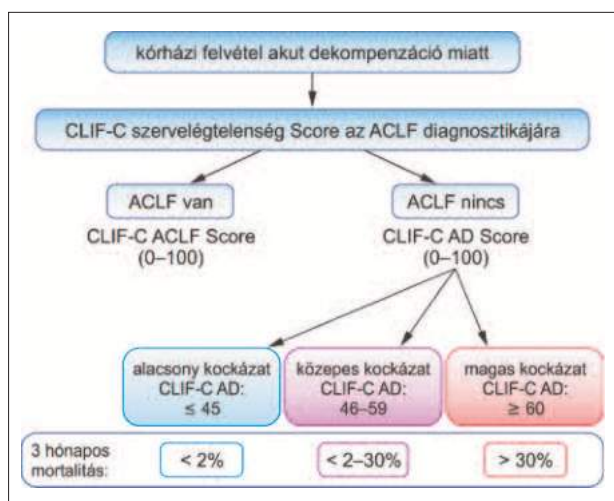
1. Tisztázni kell, hogy AD miatt történt-e a felvétel?
2. Ha igen, tisztázni kell annak súlyosságát, és hogy ACLF jelen van-e?
3. Keresni kell az AD kiváltó okát.

Hirtelen megjelenő vagy fokozódó ascites, varixvézés, akutan megjelenő hepatikus encephalopathia, infekció esetén AD-vel állunk szemben. Mivel ilyenkor infekció nagyon gyakran jelen van, de tünetei nem típusosak, ennek klinikai jeleit kutatni kell.

Mivel fontos, hogy a fertőzést a lehető legkorábban felismerjük, és a hagyományos használt laborparaméterek ilyen irányú értéke korlátozott, alkalmazni kell az infekció kivizsgálási útmutatást. Az MDR kórokozók előfordulási gyakoriságának jelentős növekedése alátámasztja a tenyésztések levételének fontosságát és az antibiotikum érzékenységi lelet birtokában a célzott antibiotikus kezelés alkalmazását. A tenyésztési eredmény és antibiotikumérzékenység ismerete nemcsak az antibiotikumkezelés eszkalációjában (hatástalanság esetén), hanem a deeszkalációjában is segítséget jelent. A deeszkaláció, az MDR kórokozók további terjedésének megelőzésén túl, javítja a kezelés költséghatékonyságát is. A tenyésztéseket minden esetben az empirikus antibiotikum elindítása előtt kell levenni.

Az AD súlyosságának megítélése

Az AD miatt hospitalizált májcirrhosisos betegek felvételekor a CLIF-C Szervelégtelenség Score alkalmazandó elsőként (10. táblázat). Amennyiben ennek alapján ACLF igazolódik, szubintenzív/intenzív osztályos kezelés szükséges. A beteg követése a CLIF-ACLF score naponta történő ismételt meghatározásával javasolt, ennek segítségével lemérhető a kezelés hatékonysága, illetőleg követhető a betegség lefolyása (progresszió vagy javulás). Amennyiben a betegnek nincs ACLF-je, akkor a CLIF-AD score az alkalmazandó. ≤45 pontszám esetén a beteg korai kórházi elbocsájtása, míg >60 pontszám esetén nagy valószínűséggel progresszió, ACLF kialakulása várható. Ez utóbbi beteget ezért szubintenzív/intenzív osztályon kell ke-



14. ábra. Alkalmazási algoritmus az EASL-CLIF Consortium predikciós pontrendszerek szekvenciális használatához akut dekompenzáció miatt hospitalizált májcirrhosisos betegek esetén

15. táblázat. Akut decompensatio miatt hospitalizált májbetegekre kidolgozott pontrendszerek: CLIF-C AD és CLIF-C ACLF Score

Score	Képlet
CLIF-C ADs ^a	$10^{\frac{1}{10} [0,03^{\frac{1}{10}} \text{Életkor} + 0,66^{\frac{1}{10}} \text{Ln}(\text{Kreatinin mg/dl}) + 1,71^{\frac{1}{10}} \text{Ln}(\text{INR}) + 0,88^{\frac{1}{10}} \text{Ln}(\text{Fehérvérszám}) - 0,05^{\frac{1}{10}} [\text{Na}]_{\text{szérum}} + 8]}$
CLIF-C ACLFs ^a	$10^{\frac{1}{10} [0,04^{\frac{1}{10}} \text{Életkor} + 0,33^{\frac{1}{10}} \text{CLIF-OFs} + 0,63^{\frac{1}{10}} \text{Ln}(\text{Fehérvérszám}) - 2]}$

^a (0-100 pont), minél magasabb a pontszám, annál rosszabb a prognózis (Internetes kalkulátorok segítségével gyorsan számolhatóak)

CLIF-C: Chronic Liver Failure – Consortium, AD: akut dekompenzáció, ACLF: acute-on-chronic liver failure

zeln. A 45–60 pontszám közötti betegek kórházban, általános osztályon kezelendők (14. ábra). A CLIF-C AD Score és ACLF-Score kalkulását a 15. táblázat tartalmazza.

A kiváltó ok felderítése igen fontos a szupportív kezelés mellett az oki kezelés mielőbbi megkezdése céljából. Az akut alkoholos hepatitisz azonosítása NIAAA kritériumok alapján történik. Igazolt AH esetén a Maddrey's score (<https://www.mdcalc.com/maddreys-discriminant-function- alcoholic-hepatitis>) meghatározása szükséges a súlyosság megítélésére. Akut vírusfertőzésre, vagy gyógyszer indukálta májkárosodásra (DILI) utal a jelentős transzaminázérték emelkedés (GOT, GPT ≥ 400 U/ml). A vírusfertőzést a szerológiai vizsgálatok bizonyítják. A DILI oki tényezőjeként potenciális hepatotoxicitás azonosításában segítség a National Institutes of Health LiverTox Database Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury honlap használata: <https://livertox.nih.gov>. A po-

tenciálisan nefrotoxikus gyógyszerek azonnali azonosítása is szükséges a fennálló veseelégtelenség kezelésére és annak megelőzésére is. DILI-ért leggyakrabban felelős szerek a nem szteroid gyulladáscsökkentők (vény nélkül kapható [OTC] szerek használatát is fel kell deríteni), az ACE-gátlók, az angiotenzin II-antagonisták, az α 1-adrenerg receptor blokkolók, az aminoglikozidok és a kontrasztanyag. Az akut kapuvéna trombózist a hasi UH-vizsgálattal egyidejűleg elvégzett color-Doppler vizsgálat igazolhatja.

A kórházi bennfekvés során a májsugor etiológiai kivizsgálását is el kell végezni, amennyiben az korábban még nem történt meg, illetve szükség esetén komplettálni kell. Diagnosztikus punkcióra alkalmas ascites jelenléte esetén (2. és 3. fokozat) az ascites laboratóriumi vizsgálata azonnali, azaz nem halasztható, kötelező vizsgálat minden AD miatt hospitalizált beteg esetén. A diagnosztikus ascites punkció biztonságosan, előkészítés nélkül elvégezhető thrombocytaszám <50 G/l és/vagy INR $>1,5$ esetén is, nincs fokozott vérzésveszély és nem kell profilaktikus vérkészítményt (FFP, thrombocyt) alkalmazni. Minden alkalommal kötelezően vizsgálandó ascites paraméterek: fehérvérsejtszám [G/l], cytospin – neutrophil granulocytaszám [G/l] és ascites tenyésztés [10–10 ml ascites betegágy melletti leoltása 1 aerob és 1 anaerob hemokultúrák palackba], valamint összfehérje [g/l] és albumin [g/l].

Amennyiben hepatikus hydrothorax igazolódik, diagnosztikus thoracocentesist kell végezni a bakteriális infekció kizárása céljából. A spontán bakteriális empyema diagnózisa a mellúri folyadék pozitív tenyésztési eredményén és az abban jelenlévő ≥ 250 G/l neutrophil granulocytá értéken vagy negatív tenyésztési eredmény esetén ≥ 500 G/l neutrophil granulocytá értéken és a pneumonia egyidejű jelenlétének hiányán alapul.

Gondozás

Ideális esetben a májcirrhosisban szenvedő betegek kezelésének alapja a progresszió megakadályozása (a dekompenzáció megelőzése) kellene, hogy legyen, mivel a kialakult szövödmények kezelése kevesebb sikerrel kecsegtet. Ez végső soron az elsődlegesen a májban zajló patológiai eltérések helyreállítását jelenti, a szabályos májszerkezet visszaállítását a fibrosist generáló gyulladás visszaszorításával, a portális és az artériás keringés, valamint a sejtszám és működés helyreállításával. Sajnos ilyen kezelés jelenleg nincs. Néhány fibrosis- és gyulladásgátló gyógyszer kísérletes fázisban van, de klinikai alkalmazásba még egyik sem került.³²²

A dekompenzált májsugor kezelésének két iránya lehet. Az egyik a máj gyulladását okozó és a cirrhosist kiváltó etiológiai faktor(ok) megszüntetését, a másik a májsugor dekompenzációjához és progressziójához vezető kórfolyamatok kulcsfontosságú faktorait célozza meg.

A kezelés legújabb törekvései a megelőzés és a korai beavatkozás, ami a betegség stabilizálására írá-

nyul. Ez nagyon hatékonyan megelőzi a dekompenzáció kialakulását és jelentősen javítja a dekompenzált májcirrhosisos betegek életkilátását. Dekompenzált betegség esetén azonban sajnos az eredmények szerényebbek, valószínűleg egyéb, a máj állapotát aktuálisan meghatározó faktoroktól is függenek. A dekompenzált alkoholos májcirrhosisos betegek egy részében az alkoholfogyasztás elhagyása a betegség látványos kompenzációjához vezet, és jelentősen javítja a hosszú távú kimenetelt. A betegek egy másik csoportjában ugyanakkor az alkohol elhagyása ellenére is progrediál a betegség.³²³ B és C vírus hepatitises betegek egy részében is az antivirális terápia általában javítja a túlélést, azonban vannak kivételek.^{324, 325} A májsugor meggyógyítását a májtranszplantáció jelenti, azonban ez, mivel sokkal több beteg van, mint ahánynak biztosítani tudjuk ezt a terápiát, a XXI. század nagy kihívása. Cél, hogy minél több beteg esetén megelőzhető legyen a májtranszplantáció.

Az etiológiai faktor felszámolása

Az etiológiai faktor felszámolására különös figyelmet kell fordítani a gondozás során. Mivel hazánkban a májsugor leggyakrabban alkoholfogyasztás, valamint az elhízás következtében kialakuló metabolikus szindróma miatt alakul ki, a beteg életmódját alapvetően meg kell változtatni. Ez vonatkozik az alkoholfogyasztás végleges elhagyására, a táplálkozás módosítására, a rendszeres testmozgás beépítésére, de a dohányzás mellőzésére is. Az etiológiától függetlenül a májsugoros beteg nem fogyaszthat alkoholt kis mennyiségben sem!

Az alkohol gyulladást provokáló hatásánál fogva gyorsítja a fibrosis progresszióját a májban, emellett mindenféle daganat előfordulását is gyakoribbá teszi. Különösen fontos rizikófaktora a HCC kialakulásának. Ezek kockázatát a dohányzás tovább fokozza. Az alkohol teljes megvonása és a dohányzás elhagyása az etiológiától és a betegség stádiumától függetlenül szükséges. A teljes absztinencia hosszú távú, sikeres betartásához minden eszközt igénybe kell venni.³²⁶

Táplálkozás

Az egészséges táplálkozásnak kétirányú hatása van. Egyrészt a súlyfelesleg csökkentése, másrészt a sarcopenia (izomtömegvesztés) kialakulásának megelőzése, kezelése.

Elhízott betegekben a fokozatos és tartós testsúlycsökkentés mérsékli a steatosist és a gyulladást, hatására regrediálhat a májfibrosis is. Ha nem sikerül a testsúlycsökkentés, korábban várható a klinikai dekompenzáció. Az inzulinrezisztencia és a gyakran társuló diabetes mellitus miatt nő a HCC kialakulásának esélye. A súlyosan elhízott betegek túlélése májátültetést követően is rosszabb, emiatt a transzplantáció szigorú kritériuma a megfelelő testsúly. A hirtelen fogyás

kerülendő, mert ez fokozza a máj anyagcserezavarát, akár májelégtelenséghez is vezethet. Mérsékelt alacsony kalóriaértékű (a korábbinál 500–800 kcal/nappal kevesebb) diéta mellett fontos a megfelelő fehérjebevitel (1,2–1,5 g/tskg), a proteinraktárak csökkenésének (izomvesztés) elkerülése céljából. A jelentős túlsúly ellenére a beteg lehet sarcopeniás (sarcopeniás obesitas). A súlycsökkentő kezelést, különösen diabetes társulása esetén, nehezíti, hogy előrehaladott májcirrhosisban a beteg hajlamos a hypoglykaemiára.³⁰⁹

Ugyanakkor a májsugor előrehaladottabb stádiumában a betegek gyakran alultápláltak. A malnutritio elősegíti a bakteriális fertőzések, továbbá a különféle dekompenzációs események kialakulását, valamint növeli a halálozást, ezért felismerése és kezelése mindenképpen fontos. Biztosan alultáplált az, akinek alacsony a testsúlya és a testtömeg indexe (body mass index, BMI) kisebb mint 18,5 kg/m²,³²⁷ illetve nagy rizikójúnak kell tekinteni az előrehaladott májsugoros betegeket (Child–Pugh C stádium).¹³⁷ Esetükben ajánlott a részletes tápláltsági állapot felmérés elvégzése a malnutritio diagnózisának megerősítése és súlyosságának megállapítása céljából.

Amennyiben a malnutritio igazolódik, a táplálásterápiát komolyan kell venni. Előfordulhat, hogy a beteg megfelelő táplálékfelvételre nem képes, ilyenkor kiegészítő enteralis táplálást kell alkalmazni (folyékony tápszerek).

A korábbi tévhit ellentétben tehát májcirrhosisos beteg esetén nem szükséges, sőt káros a fehérjebevitel megszorítása, amely a sarcopenia kialakulását segíti. 35–40 kcal/tkg napi kalóriabevitel mellett 1,2–1,5 g/tkg fehérjét kell fogyasztaniuk. Amennyiben a betegnek visszatérő HE-s epizódjai vannak, előnyben kell részesíteni a növényi és a tejfehérjék fogyasztását. Tartós étkezési szünetben, mivel a máj glikogénraktára üres, a gyors energiamobilizálás fehérjéből történik, amely izomvesztést okoz. Ezért gyakori étkezés mellett a késő esti „snack” bevezetése javasolt az éjszakai éhezés lerövidítése céljából.

Toxikus májcirrhosis esetén gyakran társul a kórképhez hasnyálmirigy elégtelenség, amely rontja a tápanyag hasznosulását, ilyenkor enzimpótlás válhat szükségessé.

A mikrotápanyagokat és a vitaminokat, hiányállapot esetén pótolni kell. A D-vitamin hiánya gyakori, és a betegség kimenetelét kedvezőtlenül befolyásolhatja. 20 ng/ml alatti D-vitamin-szint esetén orális D-vitamin-pótlást (25[OH]D) kell alkalmazni a 30 ng/ml szint eléréséig.²¹⁹

Jótékony hatású az antioxidánsokban gazdag táplálék, a kávé (max. 2 csésze/nap), a fekete csokoládé és a C-vitamin rendszeres fogyasztása.²⁹

Testmozgás

A megfelelő testmozgás elhízott betegekben segíti az optimális testsúly elérését, ugyanakkor gátolja az izom-

vesztést. Sarcopenia esetén megfelelő fehérjepótlás mellett az izomtömeg visszanyeréséhez elengedhetetlen.

Társbetegségek

Az alkoholbetegek nagy része pszichiátriai társbetegséggel is küzd (szorongásos kórképek, hangulatzavarok és depresszió), ezek szűrése és szükség esetén kezelése is indokolt. Mindenképpen követni kell az egyéb társbetegségeket is, pl. diabetes mellitus vagy szív-ér rendszeri betegségek, vesebetegségek.

Infekciók

Az életmód megfelelő irányítása mellett fontos feladat a szövödmények időben történő észlelése, kezelése. A beteget rendszeresen kontrollálni kell. Amennyiben az állapota stabil, félévente indokolt a panaszok felmérése, a fizikális, laboratóriumi és UH-vizsgálat.

Mivel a májcirrhosis akut rosszabbodásának hátterében legtöbbször bakteriális infekció áll, aminek felismerése sokszor nehézségbe ütközik, különös figyelmet kell fordítani a finom jelek észlelésére (tudatállapot változás, ascites hirtelen növekedése, tüdő feletti hallgatózási eltérés, bőrgyulladásra utaló jelek, vizeletvizsgálat, CRP és vérkép ellenőrzés). A leggyakoribb fertőzés az SBP, mely a hasvíz vizsgálatával igazolható. A vizeletfertőzés is gyakran tünetmentes, ezért mintát kell kérni a betegtől. A CRP emelkedése kevésbé jellegzetes, ezért ha a 10 g/l értéket meghaladja, keresni kell a fertőzést, noha tudjuk, hogy dekompenzált májsugor esetén a bakteriális transzlokáció jelentős mértéke is magyarázhatja. A fehérvérsejtszám szám értékeléséhez ismernünk kell a beteg korábbi adatait. Mivel az infekció sokszor vesefunkció romlást provokál a kontrollok során ezt is követni kell.

SBP-t követően az ismétlődés kockázata nagy, ezért az ajánlások szerint tartós antibiotikumprofilaxist kell alkalmazni (lásd korábban). Ebben a kérdésben azonban lehetséges változás a jövőben, mivel jelentősen fokozza a kinolonrezisztenciát. Nem szabad megfejeltekezni arról, hogy amennyiben a beteg kompenzálódik, ascitese eltűnik, az antibiotikum profilaxis elhagyandó. Amennyiben korábban multirezisztens baktérium okozta SBP zajlott, nem indokolt a kinolonprofilaxis. Primer SBP profilaxist akkor javasolt indítani, ha a beteg májtranszplantációs várólistán van, és fokozott az SBP kockázata.

Tekintettel a fertőzések súlyos következményeire a lehetséges *védőoltások*ot meg kell adni, lehetőleg még a kompenzált stádiumban.³²⁸ A májcirrhosisos beteg immunrendszere ugyan károsodott, de a vakcináció kapcsán létrejön olyan mértékű immunválasz, ami a betegeket legalább részben védi. Az akut hepatitis A-vírus- (HAV) fertőzés májcirrhosisal élőkben fulmináns májelégtelenséget provokálhat, ezért ezeket a betegeket szűrni kell hepatitis-A-ra, és nem megfelelő IgG anti-HAV-titer esetén vakcinálni kell őket. Hasonlókép-

pen kötelező a HBV-vakcináció is, mivel egy esetleges fertőzés esetén a májbetegség dekompenzációja várható, amennyiben a betegnek nincs védő anti-HBs titere. Mindkét vírussal szemben fennálló fogékonyság esetén kombinált vakcina, a Twinrix adása javasolt. Ha az oltást követően 3 hónappal mért anti-HAV IgG és anti-HBs titer nem megfelelő, a beteget védőoltás-szakrendelésre kell irányítani. A lehetséges súlyos szövődmények esélye miatt a májcirrhosisos betegek influenza elleni vakcinációja évente indokolt szeptember tájékán, amelyet követően 2 héttel a védettség kialakul. Fontos megjegyezni azonban, hogy az influenzaszerű, de nem influenzavírusok által okozott fertőzések ellen ez az oltás nem véd. A pneumococcus vakcina beadása is kiemelt jelentőségű. Az oltást a PCV13-mal kell kezdeni, amennyiben a beteg korábban nem részesült védőoltásban. A védelmet – 2 hónap eltelte után – ki lehet szélesíteni a PPV23 vakcinával.^{328, 329} Az említett vakcinákon felül ajánlják a tetanusz-diftéria oltást, valamint annak 10 évenkénti ismétlését is.³²⁸

Ascites

Az ascites megjelenését fizikális vizsgálattal, UH-val, illetve a testsúlymérésekkel követhetjük. Terápiáját korábban részleteztük. A gondozás során figyelni kell arra, hogy a vízretenció mérséklődésével a vízajtó adagjának csökkentése indokolt a legkisebb hatékony dózissal. Ha a betegség kompenzálódik, elhagyhatóvá válhat a vízajtó kezelés. Túladagolása exsiccósist provokálhat. Amennyiben a dózis emelésére van szükség, ezt az ionok és vesefunkció ellenőrzésével kell beállítani.³²

Varixok

A nyelöcsővarixok szűrése felső tápcsatornai endoszkópiával történik. A varixvérzés primer profilaxisa NSSB-vel vagy endoszkópos ligációval (EBL) lehetséges, amelyre akkor van szükség, ha a vérzés kockázata nagy. Amennyiben varix nem volt látható, 2-3 évente, kis varix esetén 1-2 évente javasolt endoszkópia követés céljából. Amennyiben az elsődleges profilaxis céljából NSBB-kezelés indul, további endoszkópos ellenőrzés nem szükséges, mivel a kombinált terápiának nincs előnye a monoterápiával szemben. Amennyiben az EBL-kezelés mellett döntünk, a varixok eradikációját követően a beteget ellenőrizni kell. Nyelöcsővarixvérzést követően, másodlagos profilaxisként kombinált kezelést kell alkalmazni (NSBB +EBL), mivel ez hatékonyabban csökkenti az újrávérzés kockázatát, kivéve, ha az NSBB-terápia kontraindikált. Az NSSB-kezelésnek lehetnek kontraindikációi, melyekre a kezelés elindításakor és a követés kapcsán is figyelemmel kell lenni. A carvedilol kis dózisban (12,5 mg/nap) és csak primer profilaxisként alkalmazható. Az NSBB és carvedilol adását fel kell függeszteni hipotenzió vagy a májbetegség akut rosszabbodása (vérzés, SBP

vagy akut veseelégtelenség) esetén. A felépülést követően a gyógyszer visszaadása megpróbálható.³²

Hepaticus encephalopathia

A HE mindig szekunder jelenség, hátterében kiváltó okot kell keresni (l. korábban). Visszatérő epizódok esetén a beteg tartós laktulóz=rifaximin terápiára szorul. A laktulóz hatását követni kell, mert túladagolása – a hasmenés következtében – a betegség akut dekompenzációját provokálhatja. A visszatérő HE súlyos májbetegséget jelent, májtranszplantációra való felkészítése indokolt.

Tiltott gyógyszerek

Dekompenzált májbetegségben nem alkalmazhatóak a nem szteroid gyulladáscsökkentők, angiotenzinkonvertáló-enzimgátlók, angiotenzin II antagonisták és az α_1 -adrenergreceptor-blokkolók, mert fokozzák a veseelégtelenség kialakulásának kockázatát. Úgy tűnik, a szelektív ciklooxygenáz-2-gátlóknak nincs ilyen hatásuk, biztonságosságuk azonban nem pontosan ismert. Fájdalom- és lázcsillapítóként paracetamol alkalmazható 2 g/nap dózissal (500 mg 6 óránként vagy 1 g 12 óránként), amennyiben a beteg nem fogyaszt alkoholt. A CT-kontrasztanyag vesekárosító hatásával veseelégtelenségben szenvedő májcirrhosisos betegekben kell számolni. A HE-hajlam miatt, a hosszú hatású benzodiazepinek alkalmazása kerülendő, mivel hatása elhúzódó, helyette hidroxizin adható. A protonpumpagátló kezelés alkalmazása szintén körültekintést igényel, tartós szedése fokozza az SBP- és a Clostridium difficile-fertőzés kialakulásának valószínűségét.³²

Megelőzés

A mediterrán térség országainak példája jól mutatja, hogy nemzeti összefogással a májcirrhosis okozta idő előtti halálozás csökkenthető. Az alkoholfogyasztási szokások megváltoztatásával a betegség egy jelentős részének kialakulása ugyanis megelőzhető. A II. világháború előtt Európában a mediterrán térség országai-ban volt a legmagasabb a májcirrhosis okozta halálozás, amelynek csúcspontja az 1960-as, 70-es évekre esett (46 eset/100 000 felnőtt lakos). Azóta azonban egyenletesen csökkenő tendenciát mutat, napjainkra gyakorlatilag megfeleződött.² A krónikus vírushepatitisek kialakulásának megelőzése, a HBV-védőoltás bevezetése, illetőleg a HCV átviteli lehetőségének csökkenése szintén hozzájárul a májcirrhosis csökkenéséhez. Komoly gondot okoz azonban, hogy Európában a HCV-vel fertőzött esetek 90%-a esetén nem ismert a vírus hordozás. Továbbá az új HBV fertőzés diagnózisakor a betegeknek csak mintegy 23%-ának van bármilyen ismeretanyaga a HBV-ről, és 27%-a tud egyáltalán arról, hogy ki volt téve a fertőzés kockázatának.¹ A kedvezőtlen érendi és életmódbeli változá-

sok miatt az elkövetkezendő évtizedekben a nem alkoholos steatohepatitis (NASH) a májcirrhosis kialakulásában vezető tényezővé fog válni. Az USA-ban a májtranszplantációs várólistára kerülő betegek körében a NASH mint etiológiai tényező, az elmúlt évtizedben mintegy megháromszorozódott.³³⁰

Irodalom

1. **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.
2. **Zatoński WA, Sulkowska U, Mańczuk M és mtsai:** Liver cirrhosis mortality in Europe, with special attention to Central and Eastern Europe. *Eur Addict Res* 2010; **16**: 193-201.
3. Központi Statisztikai Hivatal. Halálozások a gyakoribb halálokok szerint (1990–) [Internet] at <http://www.ksh.hu/docs/hun/xstadat/xstadat_eves/i_wnh001.htm>
4. **Poynard T, Muntenau M, Morra R és mtsai:** Methodological aspects of the interpretation of non-invasive biomarkers of liver fibrosis: a 2008 update. *Gastroenterol Clin Biol* 2008; **32**: 8-21.
5. **Gunnarsdottir SA, Olsson R, Olafsson S és mtsai:** Liver cirrhosis in Iceland and Sweden: incidence, aetiology and outcomes. *Scand J Gastroenterol* 2009; **44**: 984-993.
6. **Fleming KM, Aithal GP, Solaymani-Dodaran M és mtsai:** Incidence and prevalence of cirrhosis in the United Kingdom, 1992-2001: a general population-based study. *J Hepatol* 2008; **49**: 732-738.
7. **World Health Organisation:** Global status report on alcohol and health 2014. *Glob. status Rep. alcohol* [Internet]. 2014; 1-392.
8. **Mackenbach JP, Kulhánová I, Bopp M és mtsai:** Inequalities in Alcohol-Related Mortality in 17 European Countries: A Retrospective Analysis of Mortality Registers. *PLoS Med* 2015; **12**: e1001909.
9. **Bissell DM:** Hepatic fibrosis: cellular aspects. *Ital J Gastroenterol* 1990; **22**: 83-87.
10. **Hautekeete ML, Geerts A:** The hepatic stellate (Ito) cell: its role in human liver disease. *Virchows Arch* 1997; **430**: 195-207.
11. **Turco L, Schepis F, Villa E:** The Role of Anticoagulation in Treating Portal Hypertension. *Curr Hepatol Rep* 2018; **17(3)**: 200-208. doi: 10.1007/s11901-018-0406-x. Epub 2018 Jun 18. Erratum in: *Curr Hepatol Rep*. 2018; **17**: 511.
12. **Turco L, Garcia-Tsao G:** Portal Hypertension: Pathogenesis and Diagnosis. *Clin Liver Dis* 2019; **23**: 573-587.
13. **Li T, Shi Z, Rockey DC:** Preproendothelin-1 expression is negatively regulated by IFN γ during hepatic stellate cell activation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; **302**: G948-957.
14. **Fernández M, Semela D, Bruix J és mtsai:** Angiogenesis in liver disease. *J Hepatol* 2009; **50**: 604-620.
15. **García-Pagán JC, Gracia-Sancho J, Bosch J:** Functional aspects on the pathophysiology of portal hypertension in cirrhosis. *J Hepatol* 2012; **57**: 458-461.
16. **Schuppan D, Afdhal NH:** Liver cirrhosis. *Lancet* 2008; **371**: 838-8351.
17. **Wanless IR, Wong F, Blendis LM és mtsai:** Hepatic and portal vein thrombosis in cirrhosis: possible role in development of parenchymal extinction and portal hypertension. *Hepatology* 1995; **21**: 1238-1247.
18. **Abraldes JG, Iwakiri Y, Loureiro-Silva M és mtsai:** Mild increases in portal pressure upregulate vascular endothelial growth factor and endothelial nitric oxide synthase in the intestinal microcirculatory bed, leading to a hyperdynamic state. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; **290**: G980-7.
19. **Clària J, Stauber RE, Coenraad MJ és mtsai; CANONIC Study Investigators of the EASL-CLIF Consortium and the European Foundation for the Study of Chronic Liver Failure (EF-CLIF):** Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: Characterization and role in acute-on-chronic liver failure. *Hepatology* 2016; **64**: 1249-1264.
20. **Møller S, Bendtsen F:** The pathophysiology of arterial vasodilation and hyperdynamic circulation in cirrhosis. *Liver Int* 2018; **38**: 570-580.
21. **Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M és mtsai:** Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988; **8**: 1151-1157.
22. **Wiese S, Hove JD, Bendtsen F és mtsai:** Cirrhotic cardiomyopathy: pathogenesis and clinical relevance. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014 Mar; **11(3)**:177-86. doi: 10.1038/nrgastro.2013.210. Epub 2013 Nov 12. PMID: 24217347.
23. **Arroyo V, Terra C, Ginès P:** Advances in the pathogenesis and treatment of type-1 and type-2 hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 2007; **46**: 935-946.
24. **Bernardi M, Moreau R, Angeli P és mtsai:** Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. *J Hepatol* 2015; **63**: 1272-1284.
25. **Garcia-Tsao G, Friedman S, Iredale J és mtsai:** Now there are many (stages) where before there was one: In search of a pathophysiological classification of cirrhosis. *Hepatology* 2010; **51**: 1445-1449.
26. **D'Amico G:** The clinical course of cirrhosis. Population based studies and the need of personalized medicine. *J Hepatol* 2014 Feb; **60(2)**: 241-2. doi: 10.1016/j.jhep.2013.10.023. Epub 2013 Nov 6. PMID: 24211741.
27. **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.
28. **Jalan R, Fernandez J, Wiest R és mtsai:** Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol* 2014; **60**: 1310-1324.
29. **Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK:** Liver cirrhosis. *Lancet* 2014; **383**: 1749-61.
30. **Marcellin P, Gane E, Buti M és mtsai:** Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet* 2013; **381**: 468-475.
31. **Morgan TR, Ghany MG, Kim HY és mtsai; HALT-C Trial Group:** Outcome of sustained virological responders with histologically advanced chronic hepatitis C. *Hepatology* 2010; **52**: 833-844.

32. **European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver:** EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018; **69**: 406-460.
33. **Arvaniti V, D'Amico G, Fede G és mtsai:** Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology* 2010; **139**: 1246-1256, 1256.e1-5.
34. **Fede G, D'Amico G, Arvaniti V és mtsai:** Renal failure and cirrhosis: a systematic review of mortality and prognosis. *J Hepatol* 2012; **56**: 810-818.
35. **Friedman SL:** Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology* 2008; **134**: 1655-1669.
36. **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**: 179-185.
37. **Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK:** New therapeutic paradigm for patients with cirrhosis. *Hepatology* 2012; **56**: 1983-1992.
38. **Ferraioli G, Parekh P, Levitov AB és mtsa:** Shear wave elastography for evaluation of liver fibrosis. *J Ultrasound Med* 2014; **33**: 197-203.
39. **Moreau R, Jalan R, Gines P és mtsai; CANONIC Study Investigators of the EASL-CLIF Consortium:** Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013; **144**: 1426-1437, 1437.e1-9.
40. **Sarin SK, Kedarisetty CK, Abbas Z és mtsai; APASL ACLF Working Party:** Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) 2014. *Hepatol Int* 2014; **8**: 453-471.
41. **Gustot T, Fernandez J, Szabo G és mtsai:** Sepsis in alcohol-related liver disease. *J Hepatol* 2017; **67**: 1031-1050.
42. **Ginés P, Quintero E, Arroyo V és mtsai:** Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987; **7**: 122-128.
43. **Hou W, Sanyal AJ:** Ascites: diagnosis and management. *Med Clin North Am* 2009; **93**: 801-817.
44. **Arroyo V, Ginés P, Gerbes AL és mtsai:** Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *International Ascites Club. Hepatology* 1996; **23**: 164-176.
45. **Moore KP, Wong F, Gines P és mtsai:** The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003; **38**: 258-266.
46. **Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA és mtsai:** The serum-ascites albumin gradient is superior to the exudate-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. *Ann Intern Med* 1992; **117**: 215-220.
47. **Gerbes AL, Jünger D, Xie YN és mtsai:** Ascitic fluid analysis for the differentiation of malignancy-related and nonmalignant ascites. Proposal of a diagnostic sequence. *Cancer* 1991; **68**: 1808-1814.
48. **Ríos Castellanos E, Seron P, Gisbert JP és mtsa:** Endoscopic injection of cyanoacrylate glue versus other endoscopic procedures for acute bleeding gastric varices in people with portal hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 May 12; **(5)**: CD010180. doi: 10.1002/14651858.CD010180.pub2. PMID: 25966446.
49. **Runyon BA, Canawati HN, Akriviadis EA:** Optimization of ascitic fluid culture technique. *Gastroenterology* 1988; **95**: 1351-1355.
50. **Mookerjee RP, Mehta G:** All beta-blockers are created equal, but some beta-blockers are more equal than others. *Liver Int* 2013; **33**: 501-503.
51. **Bernardi M, Servadei D, Trevisani F és mtsai:** Importance of plasma aldosterone concentration on the natriuretic effect of spironolactone in patients with liver cirrhosis and ascites. *Digestion* 1985; **31**: 189-193.
52. **Angeli P, Dalla Pria M, De Bei E és mtsai:** Randomized clinical study of the efficacy of amiloride and potassium canrenoate in nonazotemic cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 1994; **19**: 72-9.
53. **Pockros PJ, Reynolds TB:** Rapid diuresis in patients with ascites from chronic liver disease: the importance of peripheral edema. *Gastroenterology* 1986; **90**: 1827-1833.
54. **Pincus KJ, Tata AL, Watson K:** Risk of venous thromboembolism in patients with chronic liver disease and the utility of venous thromboembolism prophylaxis. *Ann Pharmacother* 2012; **46**: 873-878.
55. **Angeli P, Albino G, Carraro P és mtsai:** Cirrhosis and muscle cramps: evidence of a causal relationship. *Hepatology* 1996; **23**: 264-273.
56. **Elfert AA, Abo Ali L, Soliman S és mtsai:** Randomized placebo-controlled study of baclofen in the treatment of muscle cramps in patients with liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016; **28**: 1280-1284.
57. **Angeli P, Fasolato S, Mazza E és mtsai:** Combined versus sequential diuretic treatment of ascites in non-azotaemic patients with cirrhosis: results of an open randomised clinical trial. *Gut* 2010; **59**: 98-104.
58. **Lin CH, Shih FY, Ma MH és mtsai:** Should bleeding tendency deter abdominal paracentesis? *Dig Liver Dis* 2005; **37**: 946-951.
59. **Ginés P, Titó L, Arroyo V és mtsai:** Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. *Gastroenterology* 1988; **94**: 1493-502.
60. **Moreau R, Valla DC, Durand-Zaleski I és mtsai:** Comparison of outcome in patients with cirrhosis and ascites following treatment with albumin or a synthetic colloid: a randomised controlled pilot trial. *Liver Int* 2006; **26**: 46-54.
61. **Fernández-Esparrach G, Guevara M, Sort P és mtsai:** Diuretic requirements after therapeutic paracentesis in non-azotemic patients with cirrhosis. A randomized double-blind trial of spironolactone versus placebo. *J Hepatol* 1997; **263**: 614-620.
62. **Wong F, Sniderman K, Liu P és mtsa:** The mechanism of the initial natriuresis after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gastroenterology* 1997; **112**: 899-907.
63. **Sauerbruch T, Mengel M, Dollinger M és mtsai; German Study Group for Prophylaxis of Variceal Rebleeding:** Prevention of Rebleeding From Esophageal Varices in Patients With Cirrhosis Receiving Small-Diameter Stents Versus

- Hemodynamically Controlled Medical Therapy. *Gastroenterology* 2015; **149**: 660-668.e1.
64. **Bureau C, Garcia-Pagan JC, Otal P és mtsai:** Improved clinical outcome using polytetrafluoroethylene-coated stents for TIPS: results of a randomized study. *Gastroenterology* 2004; **126**: 469-4675.
 65. **Bureau C, Adebayo D, Chalret de Rieu M és mtsai:** Alfapump® system vs. large volume paracentesis for refractory ascites: A multicenter randomized controlled study. *J Hepatol* 2017; **67**: 940-949.
 66. **Xiol X, Castellví JM, Guardiola J és mtsai:** Spontaneous bacterial empyema in cirrhotic patients: a prospective study. *Hepatology* 1996; **23**: 719-723.
 67. **Badillo R, Rockey DC:** Hepatic hydrothorax: clinical features, management, and outcomes in 77 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2014; **93**: 135-142.
 68. **Garbuzenko DV, Arefyev NO:** Hepatic hydrothorax: An update and review of the literature. *World J Hepatol* 2017; **9**: 1197-1204.
 69. **Alonso JC:** Pleural effusion in liver disease. *Semin Respir Crit Care Med* 2010; **31**: 698-705. PMID: 21213201.
 70. **Orman ES, Lok AS:** Outcomes of patients with chest tube insertion for hepatic hydrothorax. *Hepatol Int* 2009; **3**: 582-586.
 71. **Sersté T, Moreno C, Francoz C és mtsai:** The impact of pre-operative hepatic hydrothorax on the outcome of adult liver transplantation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; **22**: 207-212.
 72. **Spasovski G, Vanholder R, Allolio B és mtsai:** Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Intensive Care Med* 2014; **40**: 320-331.
 73. **Londoño MC, Guevara M, Rimola A és mtsai:** Hyponatremia impairs early posttransplantation outcome in patients with cirrhosis undergoing liver transplantation. *Gastroenterology* 2006; **130**: 1135-1143.
 74. **Córdoba J, García-Martínez R, Simón-Talero M:** Hyponatremic and hepatic encephalopathies: similarities, differences and coexistence. *Metab Brain Dis* 2010; **25**: 73-80.
 75. **Biggins SW, Kim WR, Terrault NA és mtsai:** Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD. *Gastroenterology* 2006; **130**: 1652-1660.
 76. **Cárdenas A, Ginès P, Marotta P és mtsai:** Tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in the treatment of hyponatremia in cirrhosis. *J Hepatol* 2012; **56**: 571-578.
 77. **McCormick PA, Mistry P, Kaye G és mtsai:** Intravenous albumin infusion is an effective therapy for hyponatraemia in cirrhotic patients with ascites. *Gut* 1990; **31**: 204-207.
 78. **Quittnat F, Gross P:** Vaptans and the treatment of water-retaining disorders. *Semin Nephrol* 2006; **26**: 234-243.
 79. **Cárdenas A, Ginès P, Uriz J és mtsai:** Renal failure after upper gastrointestinal bleeding in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors, and short-term prognosis. *Hepatology* 2001; **34**: 671-676.
 80. **Ginès P, Wong F, Watson H és mtsai, HypoCAT Study Investigators:** Effects of satavaptan, a selective vasopressin V(2) receptor antagonist, on ascites and serum sodium in cirrhosis with hyponatremia: a randomized trial. *Hepatology* 2008; **48**: 204-213.
 81. **Wong F, Watson H, Gerbes A és mtsai; Satavaptan Investigators Group:** Satavaptan for the management of ascites in cirrhosis: efficacy and safety across the spectrum of ascites severity. *Gut* 2012; **61**: 108-16.
 82. **Kovalak M, Lake J, Mattek N és mtsai:** Endoscopic screening for varices in cirrhotic patients: data from a national endoscopic database. *Gastrointest Endosc* 2007; **65**: 82-88.
 83. **Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J és mtsai; Portal Hypertension Collaborative Group:** Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 2005; **353**: 2254-2261.
 84. **Abraldes JG, Bureau C, Stefanescu H és mtsai; Anticipate Investigators:** Noninvasive tools and risk of clinically significant portal hypertension and varices in compensated cirrhosis: The "Anticipate" study. *Hepatology* 2016; **64**: 2173-2184.
 85. **de Franchis R, Baveno VI Faculty:** Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015; **63**: 743-752.
 86. **Thabut D, Bureau C, Layese R és mtsai; ANRS CO12 CirVir group:** Validation of Baveno VI Criteria for Screening and Surveillance of Esophageal Varices in Patients With Compensated Cirrhosis and a Sustained Response to Antiviral Therapy. *Gastroenterology* 2019; **156**: 997-1009.e5.
 87. **Garbuzenko DV, Arefyev NO:** Primary prevention of bleeding from esophageal varices in patients with liver cirrhosis: An update and review of the literature. *J Evid Based Med* 2020; **13**: 313-324.
 88. **Sarin SK, Lahoti D, Saxena SP és mtsai:** Prevalence, classification and natural history of gastric varices: a long-term follow-up study in 568 portal hypertension patients. *Hepatology* 1992; **16**: 1343-1349.
 89. **D'Amico G, De Franchis R; Cooperative Study Group:** Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology* 2003; **38**: 599-612.
 90. **D'Amico G, Pasta L, Morabito A és mtsai:** Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; **39**: 1180-1193.
 91. **Bosch J, García-Pagán JC:** Prevention of variceal rebleeding. *Lancet* 2003; **361**: 952-954.
 92. **Garcia-Tsao G, Bosch J:** Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *N Engl J Med* 2010; **362**: 823-832.
 93. **Gyökeres T, Schäfer E, Szepes A és mtsai:** Heveny gastro-intestinalis vérzések ellátása. Multidiszciplináris útmutató javaslat [Management of acute gastrointestinal bleeding. Multidisciplinary guideline proposal]. *Orv Hetil* 2020; **161**: 1231-1242.
 94. **Myburgh JA:** Fluid resuscitation in acute illness--time to reappraise the basics. *N Engl J Med* 2011; **364**: 2543-2544.
 95. **Villanueva C, Colomo A, Bosch A és mtsai:** Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2013; **368**: 11-21.
 96. **Augustin S, González A, Genescà J:** Acute esophageal variceal bleeding: Current strategies and new perspectives. *World J Hepatol* 2010; **2**: 261-24.
 97. **Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A és mtsai:** Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagno-

- sis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology* 2017; **65**: 310-335.
98. **Shaheen NJ, Stuart E, Schmitz SM és mtsai**: Pantoprazole reduces the size of postbanding ulcers after variceal band ligation: a randomized, controlled trial. *Hepatology* 2005; **41**: 588-594.
 99. **Altraif I, Handoo FA, Aljumah A és mtsai**: Effect of erythromycin before endoscopy in patients presenting with variceal bleeding: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2011; **73**: 245-250.
 100. **Chau TN, Patch D, Chan YW és mtsai**: "Salvage" transjugular intrahepatic portosystemic shunts: gastric fundal compared with esophageal variceal bleeding. *Gastroenterology* 1998; **114**: 981-987.
 101. **Romero-Castro R, Ellrichmann M, Ortiz-Moyano C és mtsai**: EUS-guided coil versus cyanoacrylate therapy for the treatment of gastric varices: a multicenter study (with videos). *Gastrointest Endosc* 2013; **78**: 711-721.
 102. **Bernard B, Grangé JD, Khac EN és mtsai**: Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 1999; **29**: 1655-1661.
 103. **Fernández J, Ruiz del Arbol L, Gómez C és mtsai**: Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. *Gastroenterology* 2006; **131**: 1049-1056.
 104. **Escorsell À, Pavel O, Cárdenas A és mtsai; Variceal Bleeding Study Group**: Esophageal balloon tamponade versus esophageal stent in controlling acute refractory variceal bleeding: A multicenter randomized, controlled trial. *Hepatology* 2016; **63**: 1957-1967.
 105. **Tripathi D, Hayes PC**: Beta-blockers in portal hypertension: new developments and controversies. *Liver Int* 2014; **34**: 655-667.
 106. **Qi XS, Bao YX, Bai M és mtsai**: Nonselective beta-blockers in cirrhotic patients with no or small varices: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015; **21**: 3100-3108.
 107. **Garcia-Pagan JC, De Gottardi A, Bosch J**: Review article: the modern management of portal hypertension-primary and secondary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotic patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; **28**: 178-186.
 108. **Gluud LL, Krag A**: Banding ligation versus beta-blockers for primary prevention in oesophageal varices in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; **8**: CD004544.
 109. **Pfisterer N, Dexheimer C, Fuchs EM és mtsai**: Betablockers do not increase efficacy of band ligation in primary prophylaxis but they improve survival in secondary prophylaxis of variceal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; **47**: 966-979.
 110. **Mishra SR, Sharma BC, Kumar A és mtsai**: Primary prophylaxis of gastric variceal bleeding comparing cyanoacrylate injection and beta-blockers: a randomized controlled trial. *J Hepatol* 2011; **54**: 1161-1167.
 111. **Puente A, Hernández-Gea V, Graupera I és mtsai**: Drugs plus ligation to prevent rebleeding in cirrhosis: an updated systematic review. *Liver Int* 2014; **34**: 823-833.
 112. **Sersté T, Gustot T, Rautou PE és mtsai**: Severe hyponatremia is a better predictor of mortality than MELDNa in patients with cirrhosis and refractory ascites. *J Hepatol* 2012; **57**: 274-280.
 113. **Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodés J**: Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology*. 1988; **8**: 1151-1157.
 114. **Payancé A, Bissonnette J, Roux O és mtsai**: Lack of clinical or haemodynamic rebound after abrupt interruption of beta-blockers in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; **43**: 966-973.
 115. **Reiberger T, Mandorfer M**: Beta adrenergic blockade and decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2017; **66**: 849-859.
 116. **Bureau C, Thabut D, Oberti F és mtsai**: Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts With Covered Stents Increase Transplant-Free Survival of Patients With Cirrhosis and Recurrent Ascites. *Gastroenterology* 2017; **152**: 157-163.
 117. **Mishra SR, Chander Sharma B és mtsai**: Endoscopic cyanoacrylate injection versus beta-blocker for secondary prophylaxis of gastric variceal bleed: a randomised controlled trial. *Gut* 2010; **59**: 729-735.
 118. **Hung HH, Chang CJ, Hou MC és mtsai**: Efficacy of non-selective β -blockers as adjunct to endoscopic prophylactic treatment for gastric variceal bleeding: a randomized controlled trial. *J Hepatol* 2012; **56**: 1025-1032.
 119. **Thuluvath PJ, Yoo HY**: Portal Hypertensive gastropathy. *Am J Gastroenterol* 2002; **97**: 2973-2978.
 120. **Merli M, Nicolini G, Angeloni S és mtsai**: The natural history of portal hypertensive gastropathy in patients with liver cirrhosis and mild portal hypertension. *Am J Gastroenterol* 2004; **99**: 1959-1965.
 121. **Kamath PS, Lacerda M, Ahlquist DA és mtsai**: Gastric mucosal responses to intrahepatic portosystemic shunting in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2000; **118**: 905-911.
 122. **Bonnel AR, Bunchorntavakul C, Reddy KR**: Immune dysfunction and infections in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; **9**: 727-738.
 123. **Leber B, Mayrhauser U, Rybczynski M és mtsai**: Innate immune dysfunction in acute and chronic liver disease. *Wien Klin Wochenschr* 2009; **121**: 732-744.
 124. **Albillos A, Lario M, Álvarez-Mon M**: Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance. *J Hepatol* 2014; **61**: 1385-1396.
 125. **Moreau R**: The Pathogenesis of ACLF: The Inflammatory Response and Immune Function. *Semin Liver Dis* 2016; **36**: 133-140.
 126. **Clària J, Arroyo V, Moreau R**: The Acute-on-Chronic Liver Failure Syndrome, or when the Innate Immune System Goes Astray. *J Immunol* 2016; **197**: 3755-3761.
 127. **Bernsmeier C, Triantafyllou E, Brenig R és mtsai**: CD14+ CD15- HLA-DR- myeloid-derived suppressor cells impair antimicrobial responses in patients with acute-on-chronic liver failure. *Gut* 2018; **67**: 1155-1167.
 128. **Manifold IH, Triger DR, Underwood JC**: Kupffer-cell depletion in chronic liver disease: implications for hepatic carcinogenesis. *Lancet* 1983; **2**: 431-3.
 129. **Rimola A, Soto R, Bory F és mtsai**: Reticuloendothelial

- system phagocytic activity in cirrhosis and its relation to bacterial infections and prognosis. *Hepatology* 1984; **4**: 53-58.
130. **Homann C, Varming K, Høgåsen K és mtsai:** Acquired C3 deficiency in patients with alcoholic cirrhosis predisposes to infection and increased mortality. *Gut* 1997; **40**: 544-549.
 131. **Gao B, Jeong WI, Tian Z:** Liver: An organ with predominant innate immunity. *Hepatology* 2008; **47**: 729-736.
 132. **Kusaba N, Kumashiro R, Ogata H és mtsai:** In vitro study of neutrophil apoptosis in liver cirrhosis. *Intern Med* 1998; **37**: 11-17.
 133. **Gomez F, Ruiz P, Schreiber AD:** Impaired function of macrophage Fc gamma receptors and bacterial infection in alcoholic cirrhosis. *N Engl J Med* 1994; **331**: 1122-1128.
 134. **Sipeki N, Antal-Szalmás P, Lakatos PL és mtsai:** Immune dysfunction in cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014; **20**: 2564-2577.
 135. **Doi H, Iyer TK, Carpenter E és mtsai:** Dysfunctional B-cell activation in cirrhosis resulting from hepatitis C infection associated with disappearance of CD27-positive B-cell population. *Hepatology* 2012; **55**: 709-719.
 136. **Tian Z, Chen Y, Gao B:** Natural killer cells in liver disease. *Hepatology* 2013; **57**: 1654-1662.
 137. **Tandon P, Raman M, Mourtzakis M és mtsai:** A practical approach to nutritional screening and assessment in cirrhosis. *Hepatology* 2017 Mar; **65(3)**: 1044-1057. doi: 10.1002/hep.29003. Epub 2017 Feb 6. Review. PubMed PMID: 28027577.
 138. **Wiest R, Garcia-Tsao G:** Bacterial translocation (BT) in cirrhosis. *Hepatology* 2005; **41**: 422-33. doi: 10.1002/hep.20632. PMID: 15723320.
 139. **Wiest R, Krag A, Gerbes A:** Spontaneous bacterial peritonitis: recent guidelines and beyond. *Gut* 2012; **61(2)**: 297-310. doi: 10.1136/gutjnl-2011-300779. Epub 2011 Dec 6. Erratum in: *Gut* 2012 Apr; **61(4)**: 636. PMID: 22147550.
 140. **Sedman PC, Macfie J, Sagar P és mtsai:** The prevalence of gut translocation in humans. *Gastroenterology* 1994; **107**: 643-649.
 141. **Rosero O, Kovács T, Onody P és mtsai:** Bakteriális transzlokáció: rés a pajzson [Bacterial translocation: gap in the shield]. *Orv Hetil* 2014; **155**: 304-312.
 142. **Du Plessis J, Vanheel H, Janssen CE és mtsai:** Activated intestinal macrophages in patients with cirrhosis release NO and IL-6 that may disrupt intestinal barrier function. *J Hepatol* 2013; **58**: 1125-32.
 143. **Tilg H, Cani PD, Mayer EA:** Gut microbiome and liver diseases. *Gut* 2016; **65**: 2035-2044.
 144. **Qin N, Yang F, Li A és mtsai:** Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis. *Nature* 2014; **513**: 59-64.
 145. **Steffen EK, Berg RD, Deitch EA:** Comparison of translocation rates of various indigenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph node. *J Infect Dis* 1988; **157**: 1032-1038.
 146. **Wells CL:** Colonization and translocation of intestinal bacterial flora. *Transplant Proc* 1996; **28**: 2653-2656.
 147. **Tornai T, Papp M:** A bél működésének változása és annak jelentősége májcirrhosisban. *Magyar Belorv. Arch* 2017; **70**: 198-207.
 148. **Cirera I, Bauer TM, Navasa M és mtsai:** Bacterial translocation of enteric organisms in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2001; **34**: 32-37.
 149. **Wiest R, Lawson M, Geuking M:** Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. *J Hepatol* 2014; **60**: 197-209.
 150. **Christou L, Pappas G, Falagas ME:** Bacterial infection-related morbidity and mortality in cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2007; **102**: 1510-1517.
 151. **Albillos A, de-la-Hera A, Alvarez-Mon M:** Serum lipopolysaccharide-binding protein prediction of severe bacterial infection in cirrhotic patients with ascites. *Lancet* 2004; **363**: 1608-1610.
 152. **Giannelli V, Di Gregorio V, Lebba V és mtsai:** Microbiota and the gut-liver axis: bacterial translocation, inflammation and infection in cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014; **20**: 16795-16810.
 153. **Vitális Z, Papp M:** Bacterial Infections in Cirrhosis. In: *Cirrhosis: Causes, Treatment Options and Potential Complications* / eds. Ryan M. Blackwell, Arthur P. Tyson, Nova Science Publishers Inc., New York, 1-26, 2013.
 154. **Foreman MG, Mannino DM, Moss M:** Cirrhosis as a risk factor for sepsis and death: analysis of the National Hospital Discharge Survey. *Chest* 2003; **124**: 1016-1020.
 155. **Garcia-Tsao G, Bosch J:** Varices and Variceal Hemorrhage in Cirrhosis: A New View of an Old Problem. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; **13**: 2109-2117.
 156. **Chavez-Tapia NC, Barrientos-Gutierrez T, Tellez-Avila F és mtsai:** Meta-analysis: antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding – an updated Cochrane review. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; **34**: 509-518.
 157. **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.
 158. **Nahon P, Lescat M, Layese R és mtsai; ANRS CO12 CirVir and Microcir Groups:** Bacterial infection in compensated viral cirrhosis impairs 5-year survival (ANRS CO12 CirVir prospective cohort). *Gut* 2017; **66**: 330-341.
 159. **Mookerjee RP, Stadlbauer V, Lidder S és mtsai:** Neutrophil dysfunction in alcoholic hepatitis superimposed on cirrhosis is reversible and predicts the outcome. *Hepatology* 2007; **46**: 831-840.
 160. **Wasmuth HE, Kunz D, Yagmur E és mtsai:** Patients with acute on chronic liver failure display "sepsis-like" immune paralysis. *J Hepatol* 2005; **42**: 195-201.
 161. **Wong F, Bernardi M, Balk R és mtsai; International Ascites Club:** Sepsis in cirrhosis: report on the 7th meeting of the International Ascites Club. *Gut* 2005; **54**: 718-725.
 162. **Borzio M, Salerno F, Piantoni L és mtsai:** Bacterial infection in patients with advanced cirrhosis: a multicentre prospective study. *Dig Liver Dis* 2001; **33**: 41-48.
 163. **Cazzaniga M, Dionigi E, Gobbo G és mtsai:** The systemic inflammatory response syndrome in cirrhotic patients: relationship with their in-hospital outcome. *J Hepatol* 2009; **51**: 475-482.
 164. **Bone RC, Balk RA, Cerra FB és mtsai:** Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference

- Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992; **101**: 1644-1655.
165. **Papp M, Vitalis Z, Altorjay I és mtsai:** Acute phase proteins in the diagnosis and prediction of cirrhosis associated bacterial infections. *Liver Int* 2012; **32**: 603-611.
 166. **Park WB, Lee KD, Lee CS és mtsai:** Production of C-reactive protein in *Escherichia coli*-infected patients with liver dysfunction due to liver cirrhosis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005; **51**: 227-230.
 167. **Pieri G, Agarwal B, Burroughs AK:** C-reactive protein and bacterial infection in cirrhosis. *Ann Gastroenterol* 2014; **27**: 113-120.
 168. **Vijayan AL, Vanimaya, Ravindran S és mtsai:** Procalcitonin: a promising diagnostic marker for sepsis and antibiotic therapy. *J Intensive Care* 2017; **5**: 51.
 169. **Piano S, Brocca A, Mareso S és mtsai:** Infections complicating cirrhosis. *Liver Int* 2018; **38 Suppl 1**: 126-133.
 170. **Vincent JL, Moreno R, Takala J és mtsai:** The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996; **22**: 707-710.
 171. **Fernández J, Acevedo J, Castro M és mtsai:** Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology* 2012; **55**: 1551-1561.
 172. **Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB és mtsai:** Multi-drug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012; **18**: 268-281.
 173. **Borowsky SA, Hasse A, Wiedlin R és mtsai:** Dental infection in a cirrhotic patient. Source of recurrent sepsis. *Gastroenterology* 1979; **76**: 836-839.
 174. **Guggenheimer J, Eghtesad B, Close JM és mtsai:** Dental health status of liver transplant candidates. *Liver Transpl* 2007; **13**: 280-286.
 175. **Chang CM, Lee HC, Lee NY és mtsai:** Community-acquired *Klebsiella pneumoniae* complicated skin and soft-tissue infections of extremities: emphasis on cirrhotic patients and gas formation. *Infection* 2008; **36**: 328-334.
 176. **Horowitz Y, Sperber AD, Almog Y:** Gram-negative cellulitis complicating cirrhosis. *Mayo Clin Proc* 2004; **79**: 247-250.
 177. **Rosa H, Silvério AO, Perini RF és mtsai:** Bacterial infection in cirrhotic patients and its relationship with alcohol. *Am J Gastroenterol* 2000; **95**: 1290-1293.
 178. **Propst-Graham KL, Preheim LC, Vander Top EA és mtsai:** Cirrhosis-induced defects in innate pulmonary defenses against *Streptococcus pneumoniae*. *BMC Microbiol* 2007; **7**: 94.
 179. **Ono Y, Watanabe T, Matsumoto K és mtsai:** Opsonophagocytic dysfunction in patients with liver cirrhosis and low responses to tumor necrosis factor-alpha and lipopolysaccharide in patients' blood. *J Infect Chemother* 2004; **10**: 200-207.
 180. **García-Tsao G:** Bacterial infections in cirrhosis: treatment and prophylaxis. *J Hepatol* 2005; **42**: S85-92.
 181. **Credito K, Kosowska-Shick K, McGhee P és mtsai:** Comparative study of the mutant prevention concentrations of moxifloxacin, levofloxacin, and gemifloxacin against pneumococci. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; **54**: 673-677.
 182. **Saito A, Nagayama N, Yagi O és mtsai:** [Tuberculosis complicated with liver cirrhosis]. *Kekkaku* 2006; **81**: 457-465.
 183. **Cruz Rde C, Tanajura D, Almeida D és mtsai:** Urinary tract infection in non-hospitalized patients with cirrhosis and no symptoms of urinary tract infection: a case series study. *Braz J Infect Dis* 2006; **10**: 380-383.
 184. **Strauss E, da Costa MF:** The importance of bacterial infections as precipitating factors of chronic hepatic encephalopathy in cirrhosis. *Hepatogastroenterology* 1998; **45**: 900-904.
 185. **Gómez-Jiménez J, Ribera E, Gasser I és mtsai:** Randomized trial comparing ceftriaxone with cefonicid for treatment of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; **37**: 1587-1592.
 186. **Thulstrup AM, Sørensen HT, Schönheyder HC és mtsai:** Population-based study of the risk and short-term prognosis for bacteremia in patients with liver cirrhosis. *Clin Infect Dis* 2000; **31**: 1357-1361.
 187. **Evans LT, Kim WR, Poterucha JJ és mtsai:** Spontaneous bacterial peritonitis in asymptomatic outpatients with cirrhotic ascites. *Hepatology* 2003; **37**: 897-901.
 188. **Rimola A, García-Tsao G és mtsai:** Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club. *J Hepatol* 2000; **32**: 142-53.
 189. **Teltschik Z, Wiest R, Beisner J, Nuding S, Hofmann C, Schoelmerich J, Bevins CL, Stange EF, Wehkamp J:** Intestinal bacterial translocation in rats with cirrhosis is related to compromised Paneth cell antimicrobial host defense. *Hepatology*. 2012; **55**: 1154-1163.
 190. **Fernández J, Navasa M, Gómez J és mtsai:** Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002; **35**: 140-148.
 191. **Kim JJ, Tsukamoto MM, Mathur AK és mtsai:** Delayed paracentesis is associated with increased in-hospital mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol* 2014; **109**: 1436-42.
 192. **Gravito-Soares M, Gravito-Soares E, Lopes S és mtsai:** Spontaneous fungal peritonitis: a rare but severe complication of liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017; **29**: 1010-1016.
 193. **Soriano G, Castellote J, Alvarez C és mtsai:** Secondary bacterial peritonitis in cirrhosis: a retrospective study of clinical and analytical characteristics, diagnosis and management. *J Hepatol* 2010; **52**: 39-44.
 194. **Cabrera J, Arroyo V, Ballesta AM és mtsai:** Aminoglycoside nephrotoxicity in cirrhosis. Value of urinary beta 2-microglobulin to discriminate functional renal failure from acute tubular damage. *Gastroenterology* 1982; **82**: 97-105.
 195. **Rimola A, Salmerón JM, Clemente G és mtsai:** Two different dosages of cefotaxime in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: results of a prospective, randomized, multicenter study. *Hepatology* 1995; **21**: 674-679.
 196. **Ricart E, Soriano G, Novella MT és mtsai:** Amoxicillin-clavulanic acid versus cefotaxime in the therapy of bacterial infections in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2000; **32**: 596-602.

197. **deLemos AS, Ghabril M, Rockey DC és mtsai: Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN): Amoxicillin-Clavulanate-Induced Liver Injury.** *Dig Dis Sci* 2016; **61**: 2406-2416.
198. **Navasa M, Follo A, Llovet JM és mtsai: Randomized, comparative study of oral ofloxacin versus intravenous cefotaxime in spontaneous bacterial peritonitis.** *Gastroenterology* 1996; **111**: 1011-1017.
199. **Piano S, Fasolato S, Salinas F és mtsai: The empirical antibiotic treatment of nosocomial spontaneous bacterial peritonitis: Results of a randomized, controlled clinical trial.** *Hepatology* 2016; **63**: 1299-1309.
200. **Sort P, Navasa M, Arroyo V és mtsai: Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis.** *N Engl J Med* 1999; **341**: 403-409.
201. **Fernández J, Tandon P, Mensa J és mtsai: Antibiotic prophylaxis in cirrhosis: Good and bad.** *Hepatology* 2016; **63**: 2019-2031.
202. **Saab S, Hernandez JC, Chi AC és mtsai: Oral antibiotic prophylaxis reduces spontaneous bacterial peritonitis occurrence and improves short-term survival in cirrhosis: a meta-analysis.** *Am J Gastroenterol* 2009; **104**: 993-1001.
203. **Krag A, Wiest R, Gluud LL: Fluoroquinolones in the primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis.** *Am J Gastroenterol* 2010; **105**: 1444.
204. **Ginés P, Rimola A, Planas R és mtsai: Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial.** *Hepatology* 1990; **12**: 716-724.
205. **Terg R, Llano K, Cobas SM és mtsai: Effects of oral ciprofloxacin on aerobic gram-negative fecal flora in patients with cirrhosis: results of short- and long-term administration, with daily and weekly dosages.** *J Hepatol* 1998; **29**: 437-442.
206. **Dam G, Vilstrup H, Watson H és mtsai: Proton pump inhibitors as a risk factor for hepatic encephalopathy and spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis with ascites.** *Hepatology* 2016; **64**: 1265-1272.
207. **Mandorfer M, Bota S, Schwabl P és mtsai: Nonselective β blockers increase risk for hepatorenal syndrome and death in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis.** *Gastroenterology* 2014; **146**: 1680-90.e1.
208. **Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J és mtsai: Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver.** *Hepatology* 2014; **60**: 715-735.
209. **Butterworth RF, Giguère JF, Michaud J és mtsai: Ammonia: key factor in the pathogenesis of hepatic encephalopathy.** *Neurochem Pathol* 1987; **6**: 1-12.
210. **Butterworth RF: Neurosteroids in hepatic encephalopathy: Novel insights and new therapeutic opportunities.** *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016; **160**: 94-97.
211. **Odeh M: Pathogenesis of hepatic encephalopathy: the tumour necrosis factor- α theory.** *Eur J Clin Invest* 2007; **37**: 291-304.
212. **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**: 642-659.
213. **Montagnese S, Amodio P, Morgan MY: Methods for diagnosing hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a multidimensional approach.** *Metab Brain Dis* 2004; **19**: 281-312.
214. **Bajaj JS, Wade JB, Sanyal AJ: Spectrum of neurocognitive impairment in cirrhosis: Implications for the assessment of hepatic encephalopathy.** *Hepatology (Baltimore, Md)* 2009; **50**: 2014-2021.
215. **Córdoba J: New assessment of hepatic encephalopathy.** *J Hepatol* 2011; **54**: 1030-40.
216. **Bajaj JS, Cordoba J, Mullen KD és mtsai: Review article: the design of clinical trials in hepatic encephalopathy-an International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) consensus statement.** *Aliment Pharmacol Ther* 2011; **33**: 739-747.
217. **Lockwood AH: Blood ammonia levels and hepatic encephalopathy.** *Metab Brain Dis* 2004; **19**: 345-349.
218. **Grønbaek H, Johnsen SP, Jepsen P és mtsai: Liver cirrhosis, other liver diseases, and risk of hospitalisation for intracerebral haemorrhage: a Danish population-based case-control study.** *BMC Gastroenterol* 2008; **8**: 16.
219. **European Association for the Study of the Liver: Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver: EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease.** *J Hepatol* 2019; **70**: 172-193.
220. **Bajaj JS, Gillevet PM, Patel NR és mtsai: A longitudinal systems biology analysis of lactulose withdrawal in hepatic encephalopathy.** *Metab Brain Dis* 2012; **27**: 205-215.
221. **Conn HO, Lieberthal MM: The hepatic coma syndromes and lactulose.** Baltimore, MA: Williams and Wilkins; 1979.
222. **Bajaj JS, Sanyal AJ, Bell D és mtsai: Predictors of the recurrence of hepatic encephalopathy in lactulose-treated patients.** *Aliment Pharmacol Ther* 2010; **31**: 1012-1017.
223. **Debbia EA, Maioli E, Roveta S és mtsai: Effects of rifaximin on bacterial virulence mechanisms at supra- and sub-inhibitory concentrations.** *J Chemother* 2008; **20**: 186-194.
224. **Bass NM, Mullen KD, Sanyal A és mtsai: Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy.** *N Engl J Med* 2010; **362**: 1071-81.
225. **Patidar KR, Bajaj JS: Antibiotics for the treatment of hepatic encephalopathy.** *Metab Brain Dis* 2013; **28**: 307-312.
226. **Gluud LL, Dam G, Borre M és mtsai: Lactulose, rifaximin or branched chain amino acids for hepatic encephalopathy: what is the evidence?** *Metab Brain Dis* 2013; **28**: 221-215.
227. **Gluud LL, Dam G, Borre M és mtsai: Oral branched-chain amino acids have a beneficial effect on manifestations of hepatic encephalopathy in a systematic review with meta-analyses of randomized controlled trials.** *J Nutr* 2013; **143**: 1263-1268.
228. **Leise MD, Poterucha JJ, Kamath PS és mtsai: Management of hepatic encephalopathy in the hospital.** *Mayo Clin Proc* 2014; **89**: 241-253.
229. **Kircheis G, Nilus R, Held C és mtsai: Therapeutic efficacy of L-ornithine-L-aspartate infusions in patients with cirrhosis**

- and hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled, double-blind study. *Hepatology* 1997; **25**: 1351-1360.
230. **Poh Z, Chang PE**: A current review of the diagnostic and treatment strategies of hepatic encephalopathy. *Int J Hepatol* 2012; **2012**: 480309.
 231. **Dalal R, McGee RG, Riordan SM és mtsai**: Probiotics for people with hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; **2**: CD008716.
 232. **Hawkins RA, Jessy J, Mans AM és mtsai**: Neomycin reduces the intestinal production of ammonia from glutamine. *Adv Exp Med Biol* 1994; **368**: 125-34.
 233. **Morgan MH, Read AE, Speller DC**: Treatment of hepatic encephalopathy with metronidazole. *Gut* 1982; **23**: 1-7.
 234. **Krag A, Bendtsen F, Henriksen JH és mtsai**: Low cardiac output predicts development of hepatorenal syndrome and survival in patients with cirrhosis and ascites. *Gut* 2010; **59**: 105-110.
 235. **Shah N, Mohamed FE, Jover-Cobos M és mtsai**: Increased renal expression and urinary excretion of TLR4 in acute kidney injury associated with cirrhosis. *Liver Int* 2013; **33**: 398-409.
 236. **de Seigneux S, Martin PY**: Preventing the Progression of AKI to CKD: The Role of Mitochondria. *J Am Soc Nephrol* 2017; **28**: 1327-1329.
 237. **Francoz C, Glotz D, Moreau R és mtsai**: The evaluation of renal function and disease in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2010; **52**: 605-613.
 238. **Piano S, Rosi S, Maresio G és mtsai**: Evaluation of the Acute Kidney Injury Network criteria in hospitalized patients with cirrhosis and ascites. *J Hepatol* 2013; **59**: 482-489.
 239. **Angeli P, Ginès P, Wong F és mtsai**: Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *J Hepatol* 2015; **62**: 968-974.
 240. **Ginès P, Schrier RW**: Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med*. 2009 Sep 24; **361**(13): 1279-90. doi: 10.1056/NEJMra0809139. Erratum in: *N Engl J Med* 2011; 364: 389.
 241. **Fasolato S, Angeli P, Dallagnese L és mtsai**: Renal failure and bacterial infections in patients with cirrhosis: epidemiology and clinical features. *Hepatology* 2007; **45**: 223-229.
 242. **Garcia-Tsao G, Parikh CR, Viola A**: Acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology* 2008; **48**: 2064-2077.
 243. **Umgelter A, Reindl W, Franzen M és mtsai**: Renal resistive index and renal function before and after paracentesis in patients with hepatorenal syndrome and tense ascites. *Intensive Care Med* 2009; **35**: 152-156.
 244. **Salerno F, Gerbes A, Ginès P és mtsai**: Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007; **56**: 1310-1318.
 245. **Durand F, Graupera I, Gines P és mtsai**: Pathogenesis of hepatorenal syndrome: implications for therapy. *Am J Kidney Dis* 2016; **67**: 318-328.
 246. **Garcia-Martinez R, Caraceni P, Bernardi M és mtsai**: Albumin: pathophysiologic basis of its role in the treatment of cirrhosis and its complications. *Hepatology* 2013; **58**: 1836-1846.
 247. **Cavallin M, Kamath PS, Merli M és mtsai; Italian Association for the Study of the Liver Study Group on Hepatorenal Syndrome**: Terlipressin plus albumin versus midodrine and octreotide plus albumin in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized trial. *Hepatology* 2015; **62**: 567-74.
 248. **Cavallin M, Piano S, Romano A és mtsai**: Terlipressin given by continuous intravenous infusion versus intravenous boluses in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized controlled study. *Hepatology* 2016; **63**: 983-992.
 249. **Facciorusso A, Chandar AK, Murad MH és mtsai**: Comparative efficacy of pharmacological strategies for management of type 1 hepatorenal syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; **2**: 94-102.
 250. **Ortega R, Ginès P, Uriz J és mtsai**: Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, nonrandomized study. *Hepatology* 2002; **36**: 941-948.
 251. **Boyer TD, Sanyal AJ, Wong F és mtsai; REVERSE Study Investigators**: Terlipressin Plus Albumin Is More Effective Than Albumin Alone in Improving Renal Function in Patients With Cirrhosis and Hepatorenal Syndrome Type 1. *Gastroenterology* 2016; **150**: 1579-1589.e2.
 252. **Testino G, Ferro C, Sumberaz A és mtsai**: Type-2 hepatorenal syndrome and refractory ascites: role of transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in eighteen patients with advanced cirrhosis awaiting orthotopic liver transplantation. *Hepatogastroenterology* 2003; **50**: 1753-1755.
 253. **Blasi A**: Coagulopathy in liver disease: Lack of an assessment tool. *World J Gastroenterol* 2015; **21**: 10062-10071.
 254. **Raparelli V, Basili S, Carnevale R és mtsai**: Low-grade endotoxemia and platelet activation in cirrhosis. *Hepatology* 2017; **65**: 571-581.
 255. **Baccouche H, Labidi A, Fekih M és mtsai**: Haemostatic balance in cirrhosis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2017; **28**: 139-144.
 256. **Boyer TD, Habib S**: Big spleens and hypersplenism: fix it or forget it? *Liver Int* 2015; **35**: 1492-1498.
 257. **Mitchell O, Feldman DM, Diakow M és mtsai**: The pathophysiology of thrombocytopenia in chronic liver disease. *Hepat Med* 2016; **8**: 39-50.
 258. **Gangireddy VG, Kanneganti PC, Sridhar S és mtsai**: Management of thrombocytopenia in advanced liver disease. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2014; **28**: 558-564.
 259. **Mackavey CL, Hanks R**: Hemostasis, coagulation abnormalities, and liver disease. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2013; **25**: 435-444.
 260. **Carnevale R, Raparelli V, Nocella C és mtsai**: Gut-derived endotoxin stimulates factor VIII secretion from endothelial cells. Implications for hypercoagulability in cirrhosis. *J Hepatol* 2017; **67**: 950-956.
 261. **Lisman T, Leebeck FW, Mosnier LO és mtsai**: Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor deficiency in cirrhosis is not associated with increased plasma fibrinolysis. *Gastroenterology* 2001; **121**: 131-9.
 262. **Rijken DC, Kock EL, Guimarães AH és mtsai**: Evidence for an enhanced fibrinolytic capacity in cirrhosis as measured with two different global fibrinolysis tests. *J Thromb Haemost* 2012; **10**: 2116-2122.

263. **Blake JC, Sprengers D, Grech P és mtsai:** Bleeding time in patients with hepatic cirrhosis. *BMJ* 1990; **301**: 12-15.
264. **Wong AY, Irwin MG, Hui TW és mtsai:** Desmopressin does not decrease blood loss and transfusion requirements in patients undergoing hepatectomy. *Can J Anaesth* 2003; **50**: 14-20.
265. **Garcia-Tsao G, Bosch J, Groszmann RJ:** Portal hypertension and variceal bleeding-unresolved issues. Summary of an American Association for the study of liver diseases and European Association for the study of the liver single-topic conference. *Hepatology* 2008; **47**: 1764-1772.
266. **Tripodi A:** Liver Disease and Hemostatic (Dys)function. *Semin Thromb Hemost* 2015; **41**: 462-467.
267. **Warnaar N, Lisman T, Porte RJ:** The two tales of coagulation in liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2008; **13**: 298-303.
268. **Tapper EB, Robson SC, Malik R:** Coagulopathy in cirrhosis – the role of the platelet in hemostasis. *J Hepatol.* 2013; **59**: 889-890.
269. **Kremers RMW, Kleinegris MC, Ninivaggi M és mtsai:** Decreased prothrombin conversion and reduced thrombin inactivation explain rebalanced thrombin generation in liver cirrhosis. *PLoS One* 2017; **12**: e0177020.
270. **Krzanicki D, Sugavanam A, Mallett S:** Intraoperative hypercoagulability during liver transplantation as demonstrated by thromboelastography. *Liver Transpl* 2013; **19**: 852-861.
271. **Ben-Ari Z, Panagou M, Patch D és mtsai:** Hypercoagulability in patients with primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis evaluated by thrombelastography. *J Hepatol* 1997; **26**: 554-549.
272. **Thalheimer U, Triantos CK, Samonakis DN és mtsai:** Infection, coagulation, and variceal bleeding in cirrhosis. *Gut* 2005; **54**: 556-563.
273. **Peck-Radosavljevic M:** Thrombocytopenia in chronic liver disease. *Liver Int* 2017; **37**: 778-793.
274. **Nadim MK, Durand F, Kellum JA és mtsai:** Management of the critically ill patient with cirrhosis: A multidisciplinary perspective. *J Hepatol* 2016; **64**: 717-735.
275. **Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V és mtsai:** Global hemostasis tests in patients with cirrhosis before and after prophylactic platelet transfusion. *Liver Int* 2013; **33**: 362-367.
276. **Kawaguchi T, Komori A, Seike M és mtsai:** Efficacy and safety of eltrombopag in Japanese patients with chronic liver disease and thrombocytopenia: a randomized, open-label, phase II study. *J Gastroenterol* 2012; **47**: 1342-1351.
277. **Moullis G, Bagheri H, Sailler L és mtsai; French Association of Pharmacovigilance Centers:** Are adverse drug reaction patterns different between romiplostim and eltrombopag? 2009-2013 French Pharmacovigilance assessment. *Eur J Intern Med* 2014; **25**: 777-780.
278. **Turco L, de Raucourt E, Valla DC és mtsa:** Anticoagulation in the cirrhotic patient. *JHEP Rep* 2019; **1**: 227-239.
279. **Svensson PJ, Bergqvist PB, Juul KV és mtsa:** Desmopressin in treatment of haematological disorders and in prevention of surgical bleeding. *Blood Rev* 2014; **28**: 95-102.
280. **Mannucci PM, Vicente V, Vianello L és mtsai:** Controlled trial of desmopressin in liver cirrhosis and other conditions associated with a prolonged bleeding time. *Blood* 1986; **67**: 1148-53.
281. **Abdel-Wahab OI, Healy B, Dzik WH:** Effect of fresh-frozen plasma transfusion on prothrombin time and bleeding in patients with mild coagulation abnormalities. *Transfusion* 2006; **46**: 1279-85.
282. **Tripodi A:** Thrombin Generation Assay and Its Application in the Clinical Laboratory. *Clin Chem* 2016; **62**: 699-707.
283. **Zimmon DS, Kessler RE:** The portal pressure-blood volume relationship in cirrhosis. *Gut* 1974; **15**: 99-101.
284. **Kujovich JL:** Hemostatic defects in end stage liver disease. *Crit Care Clin* 2005; **21**: 563-587.
285. **Hanke AA, Joch C, Görlinger K:** Long-term safety and efficacy of a pasteurized nanofiltrated prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N): a pharmacovigilance study. *Br J Anaesth* 2013; **110**: 764-772.
286. **Tischendorf M, Fuchs A, Zeuzem S és mtsa:** Use of prothrombin complex concentrates in patients with decompensated liver cirrhosis is associated with thromboembolic events. *J Hepatol* 2019; **70**: 800-801.
287. **Saner FH, Kirchner C:** Monitoring and Treatment of Coagulation Disorders in End-Stage Liver Disease. *Visc Med* 2016; **32**: 241-248.
288. **Lisman T, Bernal W:** Management of Hemostatic Disorders in Patients With Advanced Liver Disease Admitted to an Intensive Care Unit. *Transfus Med Rev* 2017; **31**: 245-251.
289. **Castellote J, Xiol X, Cortés-Beut R és mtsai:** Complications of thoracentesis in cirrhotic patients with pleural effusion. *Rev Esp Enferm Dig* 2001; **93**: 566-575.
290. **Schepis F, Turco L, Bianchini M és mtsa:** Prevention and Management of Bleeding Risk Related to Invasive Procedures in Cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2018; **38**: 215-229.
291. **Seeff LB, Everson GT, Morgan TR és mtsai; HALT-C Trial Group:** Complication rate of percutaneous liver biopsies among persons with advanced chronic liver disease in the HALT-C trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; **8**: 877-783.
292. **Kalambokis G, Manousou P, Vibhakorn S és mtsai:** Transjugular liver biopsy-indications, adequacy, quality of specimens, and complications-a systematic review. *J Hepatol* 2007; **47**: 284-294.
293. **Wei AC, Tung-Ping Poon R, Fan ST és mtsa:** Risk factors for perioperative morbidity and mortality after extended hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2003; **90**: 33-41.
294. **Levy JH, Welsby I, Goodnough LT:** Fibrinogen as a therapeutic target for bleeding: a review of critical levels and replacement therapy. *Transfusion* 2014; **54**: 1389-405.
295. Országos Vérellátó Szolgálat Transzfúziós Szabályzat http://www.ovsz.hu/sites/ovsz.hu/files/kepzes/szakmai_anyagok/transzfuzios_szabalyzat_2_kiadas/transzf_szab_2.pdf
296. **O'Leary JG, Greenberg CS, Patton HM és mtsa:** AGA Clinical Practice Update: Coagulation in Cirrhosis. *Gastroenterology* 2019; **157**: 34-43.e1.
297. **Harrison MF:** The Misunderstood Coagulopathy of Liver Disease: A Review for the Acute Setting. *West J Emerg Med* 2018; **19**: 863-871.
298. **Khoury T, Ayman AR, Cohen J és mtsai:** The Complex Role of Anticoagulation in Cirrhosis: An Updated Review of Where We Are and Where We Are Going. *Digestion* 2016; **93**: 149-159.
299. **Jaffer AK, Amin AN, Brotman DJ és mtsai:** Prevention of venous thromboembolism in the hospitalized medical patient. *Cleve Clin J Med* 2008; **75 Suppl 3**: S7-16.

300. **Senzolo M, Rodriguez-Castro KI, Rossetto V és mtsai:** Increased anticoagulant response to low-molecular-weight heparin in plasma from patients with advanced cirrhosis. *J Thromb Haemost* 2012; **10:** 1823-1829.
301. **Northup PG, Intagliata NM:** Anticoagulation in cirrhosis patients: what don't we know? *Liver Int* 2011; **31:** 4-6.
302. **Villa E, Cammà C, Marietta M és mtsai:** Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology* 2012; **143:** 1253-1260.e4.
303. **Lee SJ, Uhm JS, Kim JY és mtsai:** The safety and efficacy of vitamin K antagonist in patients with atrial fibrillation and liver cirrhosis. *Int J Cardiol* 2015; **180:** 185-191.
304. **Elhosseiny S, Al Moussawi H és mtsai:** Direct Oral Anticoagulants in Cirrhotic Patients: Current Evidence and Clinical Observations. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2019; **2019:** 4383269.
305. **Sasso R, Rockey DC:** Anticoagulation Therapy in Patients with Liver Cirrhosis is Associated With an Increased Risk of Variceal Hemorrhage. *Am J Med* 2019; **132:** 758-766.
306. **Loffredo L, Pastori D, Farcomeni A és mtsai:** Effects of Anticoagulants in Patients With Cirrhosis and Portal Vein Thrombosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* 2017; **153:** 480-487.
307. **Leonardi F, Maria N, Villa E:** Anticoagulation in cirrhosis: a new paradigm? *Clin Mol Hepatol* 2017; **23:** 13-21.
308. **Weinberg EM, Palecki J, Reddy KR:** Direct-Acting Oral Anticoagulants (DOACs) in Cirrhosis and Cirrhosis-Associated Portal Vein Thrombosis. *Semin Liver Dis* 2019; **39:** 195-208.
309. **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.
310. **Piano S, Tonon M, Vettore E és mtsai:** Incidence, predictors and outcomes of acute-on-chronic liver failure in outpatients with cirrhosis. *J Hepatol* 2017; **67:** 1177-1184.
311. **Shalimar, Kumar D, Vadiraja PK és mtsai:** Acute on chronic liver failure because of acute hepatic insults: Etiologies, course, extrahepatic organ failure and predictors of mortality. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; **31:** 856-864.
312. **Shalimar, Saraswat V, Singh SP, Duseja A és mtsai:** Acute-on-chronic liver failure in India: The Indian National Association for Study of the Liver consortium experience. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; **31:** 1742-1749.
313. **Jalan R, Saliba F, Pavesi M és mtsai; CANONIC study investigators of the EASL-CLIF Consortium:** Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol* 2014; **61:** 1038-1047.
314. **Hernaiz R, Solà E, Moreau R és mtsai:** Acute-on-chronic liver failure: an update. *Gut* 2017; **66:** 541-553.
315. **Bañares R, Nevens F, Larsen FS és mtsai, RELIEF study group:** Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute-on-chronic liver failure: the RELIEF trial. *Hepatology* 2013; **57:** 1153-1162.
316. **Kribben A, Gerken G, Haag S és mtsai; HELIOS Study Group:** Effects of fractionated plasma separation and adsorption on survival in patients with acute-on-chronic liver failure. *Gastroenterology* 2012; **142:** 782-789.e3.
317. **Zhang Y, Hu XY, Zhong S és mtsai:** Entecavir vs lamivudine therapy for naive patients with spontaneous reactivation of hepatitis B presenting as acute-on-chronic liver failure. *World J Gastroenterol* 2014; **20:** 4745-4752.
318. **Gustot T, Fernandez J, Garcia E és mtsai; CANONIC Study Investigators of the EASL-CLIF Consortium:** Clinical Course of acute-on-chronic liver failure syndrome and effects on prognosis. *Hepatology* 2015; **62:** 243-52.
319. **Artru F, Louvet A, Ruiz I és mtsai:** Liver transplantation in the most severely ill cirrhotic patients: A multicenter study in acute-on-chronic liver failure grade 3. *J Hepatol* 2017; **67:** 708-715.
320. **Cheung K, Lee SS, Raman M:** Prevalence and mechanisms of malnutrition in patients with advanced liver disease, and nutrition management strategies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; **10:** 117-125.
321. **Dasarathy S, Merli M:** Sarcopenia from mechanism to diagnosis and treatment in liver disease. *J Hepatol* 2016; **65:** 1232-1244.
322. **Trautwein C, Friedman SL, Schuppan D és mtsai:** Hepatic fibrosis: Concept to treatment. *J Hepatol* 2015; **62:** S15-24.
323. **Alvarez MA, Cirera I, Solà R és mtsai:** Long-term clinical course of decompensated alcoholic cirrhosis: a prospective study of 165 patients. *J Clin Gastroenterol* 2011; **45:** 906-911.
324. **Shim JH, Lee HC, Kim KM és mtsai:** Efficacy of entecavir in treatment-naïve patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2010; **52:** 176-182.
325. **Cheung MCM, Walker AJ, Hudson BE és mtsai; HCV Research UK:** Outcomes after successful direct-acting antiviral therapy for patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2016; **65:** 741-747.
326. **Mehta G, Rothstein KD:** Health maintenance issues in cirrhosis. *Med Clin North Am* 2009; **93:** 901-915.
327. **Cederholm T, Bosaeus I, Barazzoni R és mtsai:** Diagnostic criteria for malnutrition – An ESPEN Consensus Statement. *Clin Nutr* 2015; **34:** 335-340.
328. **Loulergue P, Pol S, Mallet V és mtsai; GEVACCIM Group:** Why actively promote vaccination in patients with cirrhosis? *J Clin Virol* 2009; **46:** 206-9. doi: 10.1016/j.jcv. 2009.05.006. Epub 2009 Jun 4. PMID: 19501019.
329. **Ludwig E, Mészner Zs:** A Streptococcus pneumoniae (pneumococcus) infekciók megelőzése felnőttekben. A Magyar Infektológiai és Klinikai Mikrobiológiai Társaság Vakcinológiai Szekciójának állásfoglalása (2014. október)
330. **Wong RJ, Aguilar M, Cheung R és mtsai:** Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology* 2015; **148:** 547-555.

Levelezési cím: Dr. Vitális Zsuzsanna
 Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Gasztroenterológia Tanszék
 4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.
 e-mail: vitalis@med.unideb.hu