View metadata, citation and similar papers at core.ac.uk
brought to you by CORE
provided by Repository of the Academy's Library



A májcirrhosis heveny rosszabbodásának új klinikai entitása

# A krónikus májbetegségre rakódott akut májelégtelenség

A májcirrhosis természetes lefolyása során annak bármelyik klinikai stádiumában napok vagy hetek alatt bekövetkezhet romlás, amely felgyorsíthatja a betegség progresszióját, és a beteg halálához is vezethet, drámaian lerövidítve a betegség lefolyását. A heveny rosszabbodás hátterében leggyakrabban bakteriális fertőzés áll.

Májcirrhosisban az akut dekompenzációs (AD) epizód kapcsán a betegek mintegy harmada nem tér vissza a kiindulási klinikai állapotba, hanem májelégtelenségük tovább romlik, és egyidejűleg egy vagy több extrahepaticus szerv működése is elégtelenné válik. A rövid távú halálozás ilyen esetekben akár az 50%-ot is meghaladhatja. Ezt a klinikai entitást a hepatológiai irodalomban több mint egy évtizede krónikus májbetegségre rakódott akut májelégtelenségnek (acute-on-chronic liver failure, ACLF) nevezik, megkülönböztetve az egyszerű AD-tól, azonban egységes definíciója sokáig nem létezett.

Az ázsiai (APASL, 2009, 2014), valamint az európai–amerikai májkutató társaságok (EASL-AASLD, 2011) által meghatározott definíciók eltérőek (1, 2). A két, nagy esetszámú európai CLIF-CANONIC (3) és kanadai–amerikai NACSELD (4) multicentrikus, prospektív, obszervációs tanulmány eredményei jelentősen hozzájárultak az ACLF konszenzusos definíciójának megszületéséhez (WCOG, 2014) (5).

## DEFINÍCIÓ

Az ACLF olyan szindróma, amely cirrhosisos és nem cirrhosisos, krónikus májbetegek esetében alakul ki, hevenyen romló májfunkció jellemzi, amely végül májelégtelenséghez vezet (sárgaság, az INR növekedése), valamint ezzel egyidejűleg egy vagy több extrahepatikus szervrendszer működése is elégtelenné válik, aminek következtében nagy a rövid távú (1–3 hónap) halálozás.

A nem cirrhotikus ACLF-nek (A típus) az akut és szubakut ALF-től való elkülönítése a klinikai tünetek alapján nem, csak a számottevő hepaticus fibrosis hisztopatológiai jelenléte alapján lehetséges. Oki tényező lehet a vírusreplikáció reaktivációja vagy a gyógyszeres kezelés felfüggesztése krónikus B-vírus-fertőzésben, de novo rárakódott fertőzés hepatotrop vírussal (típusosan hepatitis A vagy E) nem alkoholos steatohepatitisben, autoimmun hepatitisben és krónikus B-vírusfertőzésben, illetve gyógyszer indukálta májkárosodás meglévő zsírmáj esetén. Az ALCF B típus az eddig kompenzált, míg a C típus korábban vagy aktuálisan is dekompenzált májcirrhosisban alakul ki, leggyakrabban bakteriális infekció következtében. Egyéb kiváltó tényező lehet akut vírusfertőzés, gyógyszerhatás, portalis thrombosis, alkoholos hepatitis vagy sebészeti beavatkozás *(1. ábra)*. A kiváltó tényező(k), azonban az esetek mintegy 40%-ában nem azonosítható(k).

## KÜLÖNBSÉG AZ ACLF ÉS A DEKOMPENZÁLT MÁJCIRRHOSIS KÖZÖTT

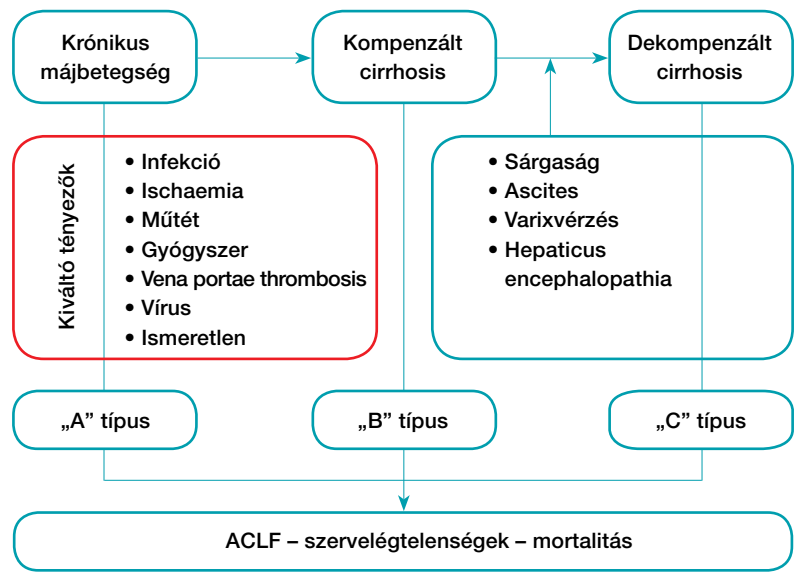
A hagyományos elképzelést cáfolva a CANONIC tanulmány eredményei rávilágítottak arra, hogy az akutan kialakult szervelégtelenségek megjelenése májcirrhosisban nem egyezik meg a régóta fennálló dekompenzált cirrhosis végstádiumával. Az ACLF-es betegek ugyanis fiatalabbak, 50%-uknak egyáltalán nem volt még kórházi kezelést igénylő AD epizódja vagy csak 3 hónapon belül először. Továbbá akiknek korábban nem volt AD epizódjuk, súlyosabb kórlefolyást mutattak, és magasabb volt a korai halálozásuk is (42% vs. 29%).

Az ACLF-es esetek 60%-ában volt a cirrhosis alkoholos eredetű. Az aktív alkoholfogyasztás azonban ettől kisebb arányban fordult elő, azaz az alkoholos hepatitis csak részben oki tényező az alkoholos cirrhosisban előforduló ACLF-ben.

## A SÚLYOSSÁG MEGHATÁROZÁSA

A hepaticus és a különféle extrahepaticus szervrendszer-elégtelenségek meghatározására a módosított SOFA pontrendszert (CLIF-SOFA) (2) használták, amelyet később egyszerűsítettek (CLIF-C Szervelégtelenség Score) *(1. táblázat)*. Ez hat szervrendszer működését összegzi: máj, vese, agy, véralvadás, keringés és tüdő szem előtt tartva a cirrhosisos betegcsoport néhány speciális vonatkozását. A pontrendszer alapján a betegek egy részében az ACLF megléte vagy hiánya a szervelégtelenségek számán alapul: 0, 2, ≥3. Ha nincs szervelégtelenség: ACLF 0, két szerv elégtelensége esetén ACLF 2, ≥3 szerv elégtelensége esetén ACLF 3. Egy szerv elégtelensége nem jelent automatikusan ACLF 1-et. Az izolált veseelégtelenség (kreatinin >176 μmol/l) ACLF 1-nek tekintendő, azonban a máj, az alvadási rendszer, a keringés és a tüdő működésének izolált zavara esetén csak abban az esetben, ha ahhoz veseműködési zavar (kreatinin 133–176 μmol/l) társul, és/vagy alacsonyabb súlyosságú hepaticus encephalopathia (grade 1 vagy 2) is fennáll, egyébként ACLF 0-nak tartandó (4).

**1. ábra. A krónikus májbetegségre rakódott akut májelégtelenség (ACLF) szindróma osztályozása**




## A KÓRLEFOLYÁS ÉS ELŐREJELZÉSE

Az ACLF előfordulása gyakori, az AD miatt hospitalizált májcirrhosisos betegek 24–40%-a sorolható ide. A betegek kétharmadában már felvételkor, egyharmadukban a kórházi bennfekvés során alakul ki a szindróma. Az esetek mintegy 40%-ában visszafordítható. Az ACLF 28 és 90 napos halálozása 34% és 51% volt, szemben az egyszerű AD epizód 1,9% és 9,5%-os halálozásával. ACLF-ben a halálozás a szervelégtelenségek számával arányosan nőtt, amelyek közül a leggyakoribb a veseelégtelenség

Folytatás a 12. oldalon

Hirdetés

**1. táblázat. A CLIF-C szervelégtelenség-score**

| Szerv – paraméter | 1 | 2 | 3 |
|---|---|---|---|
| Máj – bilirubin (µmol/l) | <103 | 103–204 | ≥205 |
| Agy – HE* | 0 | 1–2 | 3-4 |
| Véralvadás – INR | <2,0 | 2,0–2,5 | >2,5 |
| Tüdő – PaO2/FiO2<br>SpO2/FiO2 | >300<br>>357 | 300–201<br>357–215 | ≤200<br>≤214 |
| Vese – kreatinin (µmol/l) | <177 | 177–309 | ≥310 |
| Keringés – MAP (Hgmm) | ≥70 | <70 | Vazopresszor igény |

*Hepaticus encephalopathia mértéke a West–Haven-klasszifikáció szerint
INR: nemzetközi normalizált ráta, MAP: artériás középnyomás
A 3 pont minden szervrendszer esetén szervelégtelenséget jelent, kivéve a vesét, ahol már a 2 pont is.

Folytatás a 11. oldalról

volt. Új prognosztikus pontrendszert (CLIF-ACLF score) is kidolgoztak, amely a szervelégtelenségek számát és súlyosságát, a fehérvérsejtszámot és az életkort veszi figyelembe, és hatékonyabbnak bizonyult az eddig használt májspecifikus Child–Pugh- vagy MELD-pontszámnál (6).

## PATOGENEZIS

A szervelégtelenség kialakulását mutató májcirrhosisos betegekre kóros immunválasz jellemző. A jelentős proinflammatorikus folyamatokat egyrészt a bakteriális transzlokáció és infekció váltja ki, másrészt a hepatocellularis károsodással kapcsolatos steril gyulladás, amelyet alkohol, sebészeti beavatkozás, különféle gyógyszerek vagy ischaemia-reperfúzió idéz elő. A szisztémás proinflammatorikus citokinválasszal egyidejűleg, illetve azt követően elhúzódó és túlméretezett kompenzatorikus antiinflammatorikus válasz is kialakul (CARS). Ilyenkor, az immunparalízis időszakában a betegek kifejezetten fogékonyak másodlagos nozokomiális fertőzések kialakulására (2, 7).

## KEZELÉS

Az ACLF-es betegek kezelésének intenzív osztályon kell történnie. Kezelésük azonban nem tér el jelentősen a nem cirrhoticus betegeknél alkalmazottaktól. Magában foglalja a kiváltó tényező azonosítását és mielőbbi eliminálását. Bakteriális fertőzés gyanúja esetén mikrobiológiai vizsgálatok indítása, ascitesvizsgálat a spontán bakteriális peritonitis diagnosztizálására és korai, megfelelő antibiotikus kezelés indítása szükséges. Elsődleges a mikrocirkulációs zavar és a szöveti hipoxia megszüntetése. A metabolikus eltérések és a hemodinamikai stabilitás mielőbb helyreállítandó, a megfelelő táplálás és az elégtelenül működő szerv(ek) egyidejű támogatásával. A betegek jelentős részében az intenzív szupportív kezelés önmagában elegendő lehet a szervek működésének helyreállításához és a májműködés kompenzálásához. Az ACLF-es betegek túlélésének javulása az intenzív kezelés széleskörű hozzáférhetőségének biztosításától várható, enélkül a betegek méltánytalanul hátrányos helyzetbe kerülnek.

Az extrakorporális májpótló kezelések ACLF-ben történő alkalmazása egyelőre kérdeses, mert a túlélést nem javították (8).

A májtranszplantáció megfelelően kiválasztott betegcsoport esetén eredményes kezelési lehetőség. Elsősorban az akut rosszabbodást megelőzően már várólistára helyezett betegek számára lehet elérhető, akiknél az ACLF kialakulása során nem lép fel ellenjavallat (súlyos agyoedema, intracranialis vérzés, szepszis, gépi lélegeztetés és hemodinamikai instabilitás). ACLF-ben a sürgősségi májtranszplantáció kritériumai és annak időzítése azonban még nem pontosan meghatározott. Megfontolandó az ACLF-et túlélő és az intenzív osztályról elbocsátott betegek transzplantációs kivizsgálása (9).

**DR. TORNAI TAMÁS, DR. PAPP MÁRIA**
**Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Gasztroenterológiai Tanszék, Debrecen**

## IRODALOM

1. Sarin SK, Kumar A, Almeida JA, Chawla YK, et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the study of the liver (APASL). Hepatol Int 2009;3:269-82.
2. Jalan R, Gines P, Olson JC, Mookerjee RP, et al. Acute-on chronic liver failure. J Hepatol 2012;57:1336-48.
3. Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. Gastroenterology 2013;144:1426-37, 1437.e1-9. doi: 10.1053/j.gastro.2013.02.042. Epub 2013 Mar 6.
4. Bajaj JS, O'Leary JG, Reddy KR, Wong F, et al. Survival in infection-related acute-on-chronic liver failure is defined by extrahepatic organ failures. Hepatology 2014;60:250-6.
5. Jalan R, Yurdaydin C, Bajaj JS, Acharya SK, Arroyo V, Lin H-C, et al. Toward an Improved Definition of Acute-on-Chronic Liver Failure. Gastroenterology 2014;147:4-10.
6. Jalan R, Saliba F, Pavesi M, Amoros A, et al. Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. J Hepatol 2014;61:1038-47.
7. Albillos A, Lario M, Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: Distinctive features and clinical relevance. J Hepatol 2014;61:1385-96.
8. Kribben A, Gerken G, Haag S, Rosenthal SH, et al. Effects of Fractionated Plasma Separation and Adsorption on Survival in Patients With Acute-on-Chronic Liver Failure. Gastroenterology 2012;142:782-9.e3.
9. Bernal W, Jalan R, Quaglia A, Simpson K, et al. Acute-on-chronic liver failure. Lancet 2015;386:1576-87.

A nem szteroid gyulladásgátlók által okozott gastropathia

# Hogyan védhetjük meg betegeinket?

Az NSAID-ek a fájdalom és a gyulladás kezelésére világszerte leggyakrabban felírt gyógyszerek. Indikációs területük nem csökken, hanem egyre bővül, és sok készítmény ma már könnyen hozzáférhető. Az NSAID-et rendelő orvosoknak tisztában kell lenniük azzal, hogy miképpen tarthatják kontroll alatt a nem kívánt gyomor-bél rendszeri hatásokat betegeik védelme érdekében.

A reumatológiai kórképeken túl számos nőgyógyászati, ortopédiai, fül-orr-gégészeti, traumás, daganatos betegségben, illetve a posztoperatív fájdalomcsillapításban is használunk NSAID-eket, sőt, az utóbbi években az indikációs területek szélesednek. A kis dózisú acetilszalicilsavnak (ASA) a cardiovascularis betegségek szekunder profilaxisában betöltött szerepe évek óta bevett gyakorlat, de egyre gyakrabban merül fel az NSAID-ek alkalmazása bizonyos daganatos betegségek, a heredodegeneratív idegrendszeri kórképek vagy a dementiák kemoprofilaxisában is. Bár minden életkorban elterjedt az NSAID-használat, különösen gyakori az időskorú betegek között. Egyes felmérések szerint a 65 év feletti populáció 70%-a hetente szed valamilyen NSAID-et. Ennek megfelelően a felső gastrointestinalis (GI) mellékhatások is kiemelten érintik az idős, gyakran multimorbid betegeket, és súlyosságuk az enyhe dyspepsiától az életveszélyes szövődményekig (vérzés, perforáció) terjed.

Az NSAID-ek hatásmechanizmusa alapvetően a ciklooxigenáz (COX) enzim gátlásán alapul. A sejtmembrán foszfolipidjeiből részben fiziológiás stimulusok, részben különféle mutagének és proinflammatorikus citokinek által aktivált foszfolipáz A2 és foszfolipáz C arachidonsavat hasít le, amelyből a COX enzim prosztaglandinszármazékokat képez. Ezek a prosztaglandinok egyrészt olyan fiziológiás funkciókat látnak el, mint a gyomornyálkahártya védelme, a vérlemezke-aggregáció és a vese véráramlásának fenntartása, másrészt gyulladáskeltő hatásúak. Az NSAID-ek első közelítésben a COX enzim gátlásával a gyulladáskeltő prosztaglandinok bioszintézisét gátolják meg, így vezetnek a láz, a fájdalom és a gyulladás csökkenéséhez. Az 1990-es évek elején derült fény arra, hogy a COX enzimnek több hasonló szerkezetű, de funkcionálisan csak részben azonos formája, izoformja létezik, melyeket COX-1 és COX-2 elnevezésekkel illettek. A COX-1 enzim alapvetően konstitutív, a legtöbb szervünkben állandóan jelen van, működése során kis mennyiségű, fiziológiás funkciók fenntartásához szükséges prosztaglandin termelődik. Ezzel szemben a COX-2 enzim jórészt indukálható forma, amely alapvetően nincs jelen a szövetekben, csak gyulladásos stimulusok hatására képződik és nagy mennyiségű proinflammatorikus prosztaglandint termel, amelyek a láz, a fájdalom és a gyulladásos tünetek kialakításában játszanak szerepet. E gondolatmenet szerint a COX-2 gátlása a gyulladás és fájdalomcsillapító hatással, míg a COX-1 gátlása a mellékhatásokkal hozható összefüggésbe. Miután az NSAID-ek használatát elsősorban a GI, ezen belül főleg gyomormellékhatások limitálták, a magasan szelektív COX-2-gátló coxib gyógyszercsaládot a gyomornyálkahártya védelme érdekében fejlesztették ki. A 2000-ben publikált két leghíresebb, GI végpontokra tervezett vizsgálat (a CLASS, majd a VIGOR study) a celecoxib, illetve a rofecoxib kedvezőbb GI mellékhatásbeli rizikóját igazolta (1, 2). A coxibok elterjedt használata valós körülmények („real life settings") között, sajnos, számos zavarba ejtő eredményt is produkált. Kiderült például, hogy a COX-2 enzimnek szerepe van a nyálkahártya-sérülések kijavításában, és a GI események incidenciája összességében nem alacsonyabb a coxibok, mint egyéb NSAID mellett, bár a fekélyképződés gyakorisága coxibok adása mellett kétségkívül szignifikánsan kisebb mértékű (1, 2). Meg kell említenünk, hogy a magas cardiovascularis rizikójú betegek esetén acetilszalicilsav-prevencióra van szükség, amelynek alkalmazása esetén már elvész a COX-2-szelektív szerek előnye a konvencionális NSAID-ekkel szemben (3).

## NSAID-GASTROPATHIÁRA HAJLAMOSÍTÓ TÉNYEZŐK

Az NSAID-gastropathia olyan gyomornyálkahártya-károsodás, amely hosszabb vagy rövidebb időtartamú NSAID-szedés mellett alakul ki, petechiákkal, nyálkahártya-bevérzésekkel, felszínes erózi-

a 65 évesnél idősebb életkor, az anamnesztikus fekélybetegség szövődménnyel vagy anélkül, több NSAID használata, emelt dózisú NSAID szedése, ASA, szteroid, antikoaguláns vagy SSRI antidepresszáns egyidejű szedése, az alapbetegség (rheumatoid arthritis, osteoarthritis stb.) súlyossága, Helicobacter pylori-pozitivitás, alkoholizmus és dohányzás. Igen magas rizikójúnak tekinthető az a beteg, akinek volt már szövődményes fekélybetegsége (perforáció, vérzés, stenosis), és magas rizikójú az a be-

Folytatás a 13. oldalon