Oddelek za gastroenterologijo

UKC MARIBOR | Univerzitetni klinični center Maribor

STROKOVNO SREČANJE

Zapleti jetrne ciroze

IZUM, Maribor, 20. april 2023

ZBORNIK PREDAVANJ

UREDNICA
Andreja Ocepek, dr. med.

RECENZENT
Vanja Kalacun, dr. med.

ZALOŽNIK
Univerzitetni klinični center Maribor
Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

PRIPRAVA
Dravski tisk, Maribor

OBJAVLJENO
https://www.ukc-mb.si/strokovna-srecanja/zborniki

CIP - Kataložni zapis o publikaciji
Univerzitetna knjižnica Maribor

616.36-004-06(082)(0.034.2)

STROKOVNO srečanje Zapleti jetrne ciroze (2023 ; Maribor)
Strokovno srečanje Zapleti jetrne ciroze [Elektronski vir] : zbornik predavanj : IZUM, Maribor, 20. april 2023 / [urednica Andreja Ocepek]. - E-zbornik. - Maribor : Univerzitetni klinični center, 2023

Način dostopa (URL): https://www.ukc-mb.si/strokovna-srecanja/zborniki
ISBN 978-961-7039-89-4 (PDF)
COBISS.SI-ID 149467139

ORGANIZACIJSKI ODBOR

Vanja Kalacun,

Darinka Purg,

Taja Lah,

Sara Nikolić,

Tina Škerbinc Muzlovič

STROKOVNI ODBOR

Andreja Ocepek,

Vanja Kalacun,

Darinka Purg

KAZALO

Program 7

UVODNIK
Andreja Ocepek 9

PRISTOP BOLNIKU Z ASCITESOM
Darinka Purg 13

SPONTANI BAKTERIJSKI PERITONITIS
Robert Pernek 23

HEPATORENALNI SINDROM
Daniel Dodić 29

PRISTOP BOLNIKU S SUMOM NA VARIKOZNO KRVAVITEV
Vanja Kalacun 39

MOTNJE ZAVESTI PRI BOLNIKIH S CIROZO JETER
Taja Lah 51

PRESEJANJE BOLNIKOV ZA HCC – KDO, KDAJ, ZAKAJ IN KAKO?
Sara Nikolić 61

PROGRAM

12:30	Registracija
12:50	Ocepek Andreja **Otvoritev in uvod**
13:00	Purg Darinka **Pristop bolniku z ascitesom**
13:30	Pernek Robert: **Spontani bakterijski peritonitis**
14:00	Dodić Daniel: **Hepatorenalni sindrom**
14:30	**Satelitski simpozij (SOBI)**
14:50	Odmor
15:00	Kalacun Vanja: **Pristop bolniku s sumom na varikozno krvavitev**
15:30	Lah Taja: **Motnje zavesti pri bolniku s cirozo jeter**
16:00	Nikolić Sara: **Presejanje bolnikov za HCC – kdo, kdaj in zakaj?**
16:30 – 17:30	**Delavnice UZ 1 (Point of Care Ultrasound - POCUS)** Vodja: Dodić, Lah
16:30 – 17:30	**Delavnice UZ 2 (Point of Care Ultrasound - POCUS)** Vodja: Nikolić, Pernek
16:30 – 17:30	**Delavnice - interpretacija patološkega hepatograma** Vodja: Purg, Kalacun

17:30 Zaključek srečanja

UVODNIK

Andreja Ocepek

Predstojnica Oddelka za gastroenterologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor

BREME JETRNE CIROZE

Jetra so največja žleza v človeškem telesu in imajo pomembno vlogo pri najrazličnejših procesih v telesu, naj bi imela kar 500 različnih funkcij. Presnavljajo večino snovi, ki jih zaužijemo s hrano, izločajo žolč, skladiščijo glukozo, vitamine, železo, razstrupljajo kri in tvorijo številne pomembne beljakovine, kot so dejavniki strjevanja krvi, encimi, hormoni, vnetne beljakovine,.... Nahajajo se v trebušni votlini pod desno prepono, pri odrasli osebi tehtajo okrog 1,5 kg. So organ z veliko sposobnostjo regeneracije, a različni toksini npr. alkohol, virusi, droge, nekatera zdravila, maščobe, ipd., jih lahko trajno okvarijo.

Kronične bolezni jeter prizadenejo ljudi obeh spolov po celem svetu, neodvisno od starosti, rase in regije. Jetrno cirozo ima po podatkih WHO 4,5-9,5% vse svetovne populacije (1). Po podatkih iz literature je imelo leta 2017 okrog 112 milijonov ljudi kompenzirano obliko jetrne ciroze, cca. 10,4 milijona pa napredovalo jetrno cirozo z znaki dekompenzacije. Zaradi jetrne ciroze je umrlo 1,32 milijona ljudi, kar je predstavljalo takrat 2,4% vseh smrti na svetu (2).

Vodilni vzroki ciroze v nerazvitih deželah so virusni hepatitisi B in C, alkohol prevladuje kot vzrok ciroze v vzhodni Evropi in centralni Aziji, ne-alkoholna zamaščenost jeter pa postaja prevladujoči etiološki dejavnik v razvitih deželah v zadnjih letih (3). Drugi vzroki npr. imunsko

pogojene bolezni, hemokromatoza, Wilsonova bolezen, cistična fibroza, bolezni žolčevodov, so manj pogosti, a moramo nanje pomisliti v diferencialni diagnostiki. V Sloveniji je vodilni vzrok jetrne ciroze še vedno alkohol, podobno kot v ostalih razvitih državah Evrope pa je tudi pri nas v porastu ne-alkoholna oz. metabolna zamaščenost jeter. Smrtnost zaradi z alkoholom povzročenih jetrnih boleznih je bila po podatkih iz leta 2013 pri nas visoka, med evropskimi državami smo bili Slovenci na 4. mestu, Slovenke pa na 5. mestu (4).

Omenjeni vzročni dejavniki sprožijo vnetje jetrnega tkiva, poškodovane jetrne celice nadomesti vezivo, razvije se ciroza, organ se skrči, njegovo delovanje oslabi. Jetrna ciroza je progresivna okvara, za katero je značilna difuzna poškodba tkiva z nekrozo hepatocitov, fibrozo ter pretvorbo normalnega jetrnega tkiva v strukturno nenormalne nodule. Ciroza jeter pomeni nepovratno okvaro organa, v zgodnji fazi je asimptomatska in jo zaznamo šele, ko pride do zapletov. Pri napredovali jetrni cirozi se pričnejo pojavljati znaki odpovedovanja jeter, kot so zlatenica, otekanje, večanje obsega trebuha zaradi nabiranja ascitesa, motnje strjevanja krvi z različnimi krvavitvami, pogoste okužbe zaradi oslabljene imunske odpornosti, pojavijo se lahko motnje zavesti (zaspanost, razdražljivost, zmedenost, celo koma) zaradi kopičenja toksičnih presnovkov v telesu ter okvare drugih organov, najpogosteje ledvic, pljuč in srca.

Zdravljenje jetrne ciroze je v primeru nekaterih etioloških dejavnikov lahko vzročno (npr. zdravljenje hepatitisa B in C z virustatiki), vedno pa zajema simptomatsko zdravljenje jetrne insuficience in zdravljenje zapletov. Pri obravnavi bolnika z jetrno cirozo ne smemo pozabiti na prehransko obravnavo in terapijo, pomemben del sledenja je presejanje za hepatocelični karcinom. Preživetje bolnikov s kompenzirano jetrno cirozo je cca. 6,5 let, ko pride do dekompenzacije pa se preživetje skrajša na cca. 2,5 let (5). Pri nekaterih bolnikih je presaditev jeter rešilna oblika zdravljenja.

LITERATURA:

1. Sarin SK, Maiwall R. Global Burden Of Liver Disease: A True Burden on Health Sciences and Economies!! http://www.worldgastroenterology.org.
2. GBD 2017 Cirrhosis Collaborators. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet Gastroenterol Hepatol 2020; 5: 245–66.
3. Paik JM, Golabi P, Younossi Y, Mishra A, Younossi ZM. Changes in the Global Burden of Chronic Liver Diseases From 2012 to 2017: The Growing Impact of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Hepatology 2020;72(5):1605-16.
4. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. J Hepatol 2013;58(3):593-608.
5. Poordad FF. Presentation and complications associated with cirrhosis of the liver. Curr Med Res Opin 2015;31(5):925-37.

PRISTOP BOLNIKU Z ASCITESOM

APPROACH TO THE PATIENT WITH ASCITES

Darinka Purg

Oddelek za gastroenterologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor

POVZETEK

Ascites je navzočnost proste tekočine v peritonealni votlini. Najpogosteje se pojavi zaradi portalne hipertenzije v sklopu jetrne ciroze, lahko pa je posledica drugih bolezenskih stanj. Je najpogostejši zaplet jetrne ciroze. Glede na količino ga delimo na blagega, zmernega in tesnega. Zdravimo ga z omejitvijo vnosa soli s hrano, zaviranjem delovanja mineralokortikoidov in povečanjem natriureze z diuretiki. V primeru tesnega ascitesa opravimo izpraznilno paracentezo in nadomestimo albumin. Ob pojavu refraktarnega ascitesa ukinemo diuretike in bolnika zdravimo z razbremenilnimi paracentezami ter nadomeščanjem albumina. Razmislimo o možnosti zdravljenja s presaditvijo jeter.

Ključne besede: portalna hipertenzija, splanhnična vazodilatacija, jetrna ciroza, zaviralci mineralokortikoidov, izpraznilna paracenteza

ABSTRACT

Ascites is the abnormal accumulation of free fluid in peritoneal cavity. It occurs most commonly due to portal hypertension and liver cirrhosis. It can have other etiologies as well. Depending on quantity, it is divided into three stages - mild, moderate and sever. Treatment constitutes of limiting salt intake with food, inhibiting the action of mineralocorticoids and increasing urine sodium excretion with diuretics. In case of tension ascites large-volume paracentesis and albumin replacement is the treatment of choice. Once refractory ascites develops, diuretic treatment should be discontinued and repeated paracentesis with albumin replacement performed. We need to consider treatment with liver transplantation in such patients.

Key words: portal hypertension, splanchnic vasodilatation, liver cirrhosis, anti-mineralocorticoids, large-volume paracentesis

UVOD

Ascites je navzočnost proste tekočine v peritonealni votlini. Najpogosteje se pojavi zaradi jetrne ciroze, lahko pa se pojavi še zaradi drugih bolezenskih stanj, kot so portalna hipertenzija brez jetrne ciroze, srčno popuščanje, rakasta obolenja, tuberkuloza ali bolezni trebušne slinavke. Ascites je najpogostejši zaplet jetrne ciroze (1,2).

PATOFIZIOLOŠKI MEHANIZEM

Sprožilni dejavnik za razvoj sprememb v sistemskem krvnem obtoku je pojav portalne hipertenzije. Razvoj jetrne ciroze preko vnetja in brazgotinjenja povzroči strukturne spremembe jeter, kot so depoziti kolagena, tvorba psevdonodulov in arhitekturne spremembe v sinusoidalnem obtoku. Posledica je pojav portalne hipertenzije. Gre za razliko zagozditvenega in prostega jetrnega venskega tlaka (HVPG), ki ga lahko izmerimo z jetrno vensko kateterizacijo. Normalna vrednost je 5 mm Hg, klinično pomembna portalna hipertenzija pa se pojavi pri vrednostih višjih od 10 – 12 mm Hg. Splanhnična arterijska vazodilatacija vodi do zmanjšanja žilnega upora in zmanjšanja efektivnega arterijskega cirkulirajočega volumna (EACV) ter posledično arterijskega tlaka. Aktivirajo se sistemi vazokonstrikcije (sistem renin – angiotenzin – aldosteron, simpatični živčni sistem in vazopresin). Aktivacija omenjenih sistemov poviša EACV in poskuša ponovno vzpostaviti homeostazo. Zaradi vpliva na ledvice, zadrževanja soli in vode pa povzroči pojav ascitesa in edemov. Bolniki z zmanjšano sposobnostjo izločanja natrija z urinom bodo imeli več ascitesa oz. se bo pri njih razvil refraktarni ascites (2).

POSTAVITEV DIAGNOZE

Ko pri bolniku potrdimo ascites, ocenimo količino in ga opredelimo kot blagi, zmerni ali tesni oz. tenzijski ascites. Ponavljajoči ascites se

kljub zdravljenju ponovi vsaj 3 – krat v enem letu (2).

Z anamnezo, kliničnim pregledom in laboratorijskimi preiskavami opredelimo kronično jetrno bolezen in izključimo druge vzroke ascitesa. Priporoča se naslednji nabor preiskav: kompletna krvna slika, jetrni encimi, bilirubin, albumin, koagulogram, dušični retenti, elektroliti, količina natrija in beljakovin v urinu. Preiskave opravimo pred uvedbo diuretikov. Izločanje natrija z urinom ocenjujemo, ko je bolnik vsaj 5 dni upošteval dieto z nizko vsebnostjo natrija in je brez diuretične terapije. Pri bolnikih z vrednostjo natrija v urinu > 10 mEq/dan lahko pričakujemo uspešnejše zdravljenje z diuretiki in boljše preživetje kot pri bolnikih z manjšo natriurezo. Od drugih preiskav se poslužujemo še ultrazvoka trebuha, ezofagogastroduodenoskopije in laboratorijske analize ascitesa. V ascitesu določimo število nevtrofilnih levkocitov in biokemične preiskave – specifično težo, albumin, celokupne beljakovine, LDH, glukozo, amilazo, lipazo. Opravimo citološke, mikrobiološke in glede na diferencialne diagnostične podatke še nekatere druge preiskave. Diagnostična paracenteza se opravi v aseptičnih pogojih (1,2).

V kolikor je ascites posledica jetrne ciroze brez zapletov, pričakujemo transudat z naslednjimi kriteriji:

- število nevtrofilcev je < 250 celic/µL;
- celokupna koncentracija beljakovin v ascitesu < 25 g/L; izračunamo lahko gradient albumina med serumom in ascitesom (SAAG > 1.1 g/dL je diagnostičen za postavitev diagnoze portalne hipertenzije kot vzroka za ascites)
- specifična teža < 1016 g/L (1,2).

O nezapletenem ascitesu govorimo, ko le-ta ni okužen, refraktaren ali povezan s hepatorenalnim sindromom (1).

ZDRAVLJENJE

Blagi ascites ne zahteva zdravljenja. Bolniki **z zmernim ascitesom** imajo pozitivno bilanco natrija, zato je potrebna omejitev vnosa soli s hrano na 80 – 120 mEq/dan (to je 4,6 – 6,9 g) in povečanje natriureze z diuretiki. Uporaba diuretikov ne vliva na preživetje, vpliva pa na simptome in kvaliteto življenja. Nižanje telesne teže z diuretiki naj ne presega 0,5 kg/dan pri bolnikih brez oz. 1,0 kg/dan s pretibialnimi edemi. V primeru večjega upada telesne teže lahko povzročimo ledvično okvaro in hiponatriemijo. Ključni del zdravljenja so zdravila, ki zavirajo delovanje mineralokortikoidov. Maksimalni odmerek spironolaktona je 400 mg/dan. Zadrževanje natrija zaviramo s pomočjo diuretikov zanke – furosemida ali torasemida. Maksimalni odmerek furosemida je 160 mg/dan. Zaradi mehanizma delovanja najprej uvedemo spironolakton s postopnim višanjem odmerka. V kolikor z zdravljenjem nismo dovolj učinkoviti, uvedemo še diuretik zanke, katerega odmerek ravno tako višamo postopoma. Neustrezno ali prehitro višanje odmerkov lahko privede do zapletov, kot so ledvična okvara, hepatična encefalopatija, elektrolitsko neravnovesje (hipokaliemija, hiponatriemija in hipomagnezemija) ali pojav mišičnih krčev (1).

Ob pojavu **tesnega ascitesa** je zdravljenje izbire popolna izpraznilna paracenteza. Kljub napredovali jetrni cirozi in pričakovanih odstopanjih v koagulogramu je paracenteza pri večini bolnikov s tesnim ascitesom varna. Posega ne delamo v primeru hude koagulopatije - diseminirane intravaskularne koagulopatije ali pospešene fibrinolize. Kontraindiciran je pri bolnikih z vneto kožo na trebuhu, nosečnicah, bolnikih z distenzijo črevesa in nesodelujočih bolnikih. Tveganje za zaplete, npr. zmanjšanje EACV, ledvična okvara, dilucijska hiponatriemija, hepatična encefalopatija in posledično slabše preživetje, narašča z volumnom razbremenilnih paracentez. V izogib

zapletom se priporoča nadomeščanje 8 g albumina na liter odstranjenega ascitesa. Po opravljeni izpraznilni paracentezi se bolniku ponovno uvede diuretična terapija v najnižjem učinkovitem odmerku (1, 2).

Pri bolnikih z ascitesom se odsvetuje zdravljenje z:

- nesteroidnimi protivnetnimi zdravili zaradi možne akutne ledvične okvare, hiponatriemije in rezistence na diuretike,
- zaviralci angiotenzinske konvertaze in antagonisti angiotenzina II, zaviralci α1-adrenergičnih receptorjev, aminoglikozidi in dipiridamol. Omenjena zdravila lahko posredno ali neposredno vplivajo na delovanje ledvic in bolnikovo tekočinsko bilanco (1,2).

Zaradi možnega vpliva na delovanje ledvic se poskušamo izogniti uporabi kontrastnih sredstev (1,2).

REFRAKTARNI ASCITES

O refraktarnem ascitesu govorimo, ko:

- ascitesa z zdravili ni moč zadovoljivo odstraniti oz. se po popolni razbremenilni paracentezi ponovno nabere kljub diuretikom – to je na diuretike rezistenten ascites,
- bolnik več ne more prejemati diuretikov zaradi zapletov njihovega zdravljenja (1).

Diagnozo postavimo, ko:

- je bolnik na intenzivirani diuretični terapiji (spironolakton 400 mg/dan in furosemid 160 mg/dan) vsaj teden dni in upošteva manj slano dieto (< 5,2 g soli/dan),
- je izguba telesne teže < 0,8 kg v 4 dneh in je natriureza manjša od vnosa natrija s hrano ,
- se zmeren ali tesen ascites ponovno pojavi v 4 tednih od izpraznitve,
- se pojavijo zapleti diuretične terapije (hepatična encefalopatija, ledvična okvara, hiponatriemija, hipo - ali hiperkaliemija, pojav mišičnih krčev) (1).

Zdravljenje refraktarnega ascitesa

Zdravimo z izpraznilnimi paracentezami in nadomeščanjem albumina (8 g/L ascitesa). Diuretike ukinemo zaradi neučinkovitosti oz. zapletov njihovega zdravljenja. Prilagodimo ostala zdravila, ki jih bolniki prejemajo, kot so na primer neselektivni zaviralci receptorjev beta (NZRB). Le-ti se uporabljajo v primarni in sekundarni preventivi krvavitve iz varic. Priporoča se previdnost in natančno spremljanje zdravljenja s prilagoditvijo odmerka ali ukinitvijo NZRB v primeru pojava akutne ledvične okvare ali hipotenzije. Prehodno naj se NZRB ukinejo pri bolnikih z akutno krvavitvijo ali bakterijsko okužbo. Visoki odmerki NZRB se odsvetujejo. Uporaba karvedilola se zaradi dodatnega vazodilatatornega učinka preko α1-adrenergičnih receptorjev pri bolnikih z refraktarnim ascitesom ne priporoča (1 - 5).

Refraktarni ascites se lahko zdravi z vstavitvijo transjugularnega intrahepatičnega portosistemskega obvoda (TIPS). To je kovinska opornica, ki predstavlja znotrajjetrni obvod med hepatalnimi in portalnimi venami. Posledično se zmanjša portalna hipertenzija. Vstavitev TIPS-a je indicirana v primeru refraktarnega ali ponavljajočega se ascitesa kljub diuretični terapiji oz. v primeru neučinkovitih izpraznilnih paracentez (1). Večinoma predstavlja premostitveno zdravljenje do trajnejše rešitve, zdravljenja s presaditvijo jeter, in se za zdravljenje refraktarnega ascitesa v UKC Maribor po naših podatkih do sedaj še ni uporabil. Podatkov o drugih ustanovah v Sloveniji nimamo. V Sloveniji vstavljajo TIPS intervencijski radiologi na Kliničnem inštitutu za radiologijo v UKC Ljubljana. TIPS se zaradi zapletov ne priporoča pri bolnikih s povišanim serumskim bilirubinom (> 88 μmol/L), trombocitopenijo (< 75 x 10^9/L), akutno epizodo hepatične encefalopatije ali kronično hepatično encefalopatijo, pridruženo aktivno okužbo, napredujočo ledvično okvaro, težko sistolično ali diastolično srčno okvaro ali pljučno hipertenzijo.

Uspešnost delovanja vstavljenega TIPS-a je odvisna od izkušenosti centra ter vrste opornic. Vstavitev TIPS-a v primerjavi z izpraznilnimi paracentezami podaljša preživetje pri bolnikih s ponavljajočim ascitesom, ne pa tudi pri bolnikih z razvitim refraktarnim ascitesom. Zapleti vstavitve TIPS-a so hematom v jetrih, krvavitev v peritonealno votlino ali žolčila, pojav hepatične encefalopatije, akutnega pljučnega edema, zožitve oz. zapore ali bakterijske okužbe opornice (1,6,7).

V literaturi se omenja še uporaba Alfapump® oz. t.i. alfa-črpalke. To je podkožna naprava, ki črpa ascites iz peritonealne votline v sečni mehur. Poseg izvajajo abdominalni kirurgi ali interventni radiologi (8). V UKC Maribor z omenjeno napravo ne zdravimo nobenega bolnika z refraktarnim ascitesom, podatkov za druge ustanove v Sloveniji nimamo.

ZAKLJUČEK

Ascites je najpogostejši zaplet jetrne ciroze in je pomemben prognostični dejavnik. Klinično in na podlagi slikovnih preiskav ga razdelimo na tri stopnje ter pristopimo k zdravljenju. Povprečno preživetje bolnikov z zmernim in tesnim ascitesom je 1 leto. Bolniki z refraktarnim ascitesom v povprečju preživijo 6 mesecev. Pri bolniku z zmernim ali tesnim ascitesom je potrebno razmisliti o možnosti zdravljenja s presaditvijo jeter (1,2).

LITERATURA

1. 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 Aug;69(2):406-460. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.024. Epub 2018 Apr 10. Erratum in: J Hepatol. 2018 Nov;69(5):1207.
2. Solá E., Ginés P. Ascites and spontaneous bacterial peritonitis. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, ur. Sleisenger and Fortran's Gastrointestinal and Liver Disease. 11.izd. Philadelphia: Elsevier; 2021. p.1471-1480.
3. 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 Sep;63(3):743-52.
4. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, et al; Baveno VII Faculty. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. J Hepatol. 2022 Apr;76(4):959-974.
5. Bhutta AQ, Garcia-Tsao G, Reddy KR, Tandon P, Wong F, O'Leary JG, et al. Beta-blockers in hospitalised patients with cirrhosis and ascites: mortality and factors determining discontinuation and reinitiation. Aliment Pharmacol Ther. 2018 Jan;47(1):78-85.
6. Allaire M, Walter A, Sutter O, Nahon P, Ganne-Carrié N, Amathieu R, et al. TIPS for management of portal-hypertension-related complications in patients with cirrhosis. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2020 Jun;44(3):249-263.
7. García-Pagán JC, Saffo S, Mandorfer M, Garcia-Tsao G. Where does TIPS fit in the management of patients with cirrhosis? JHEP Rep. 2020 May 23;2(4):100122.
8. Bendel EC, Sniderman K, Shaw C, Frederick RT, Wong F, Sanyal A, et al. Feasibility and Procedural Safety of alfapump System Implantation by IR: Experience from the MOSAIC Study, a Multicenter, Open-Label Prospective Study in Cirrhotic Patients with Refractory Ascites. J Vasc Interv Radiol. 2020 Aug;31(8):1256-1262.

SPONTANI BAKTERIJSKI PERITONITIS

SPONTANEOUS BACTERIAL PERITONITIS

Robert Pernek

Oddelek za gastroenterologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor

POVZETEK

Bakterijske okužbe so pogost zaplet pri bolnikih z jetrno cirozo in so povezane s povečanim tveganjem za nastanek ali poslabšanje drugih zapletov jetrne ciroze, kot so akutna ledvična insuficienca ali hepatična encefalopatija. Bolniki s cirozo imajo zaradi svoje bolezni večje tveganje za bakterijsko okužbo. V članku je predstavljena obravnava in zdravljenje spontanega bakterijskega peritonitisa, ki je ob okužbi sečil med najpogostejšimi bakterijskimi okužbami pri bolnikih z jetrno cirozo in ascitesom.

Ključne besede: spontani bakterijski peritonitis, jetrna ciroza, ascites

ABSTRACT

Bacterial infections are a common complication in patients with liver cirrhosis and are associated with the development of other cirrhosis-related complications like acute kidney injury and hepatic encephalopathy. Patients with cirrhosis are also at a higher risk of developing bacterial infections. This article is an overview of the management and treatment of spontaneous bacterial peritonitis, which is one of the more frequent infections in patients with liver cirrhosis and ascites.

Key words: spontaneous bacterial peritonitis, liver cirrhosis, ascites

UVOD

Spontani bakterijski peritonitis (SBP) je eden težjih zapletov pri bolnikih z jetrno cirozo in ascitesom. Po definiciji gre za bakterijsko okužbo ascitesa, brez jasno opredeljivega žarišča intraabdominalne okužbe. Skupaj z okužbami sečil je SBP najpogostejši vzrok bakterijske okužbe pri bolnikih z jetrno cirozo. Sledijo respiratorne okužbe, okužbe mehkih tkiv in spontana bakteriemija. Zgodnja postavitev diagnoze in ustrezno zdravljenje je v zadnjih letih močno izboljšalo prognozo SBP, kljub temu pa je smrtnost še vedno okrog 20% (1,2).

KLINIČNA SLIKA

Klinična slika SBP je lahko zelo raznolika. Kaže se s simptomi, kot so bolečina v trebuhu, bruhanje, driska, lahko so prisotni znaki peritonealnega draženja in / ali sistemski znaki kot so vročina, tahikardija, slabšanje jetrne funkcije, hepatična encefalopatija in akutna ledvična insuficienca. Bolnik je lahko sprva brez simptomov bakterijske okužbe. Na SBP moramo pomisliti in ga izključiti pri vseh bolnikih z jetrno cirozo in novoodkritim ascitesom, pa tudi pri pojavu zapletov, kot so krvavitve iz prebavil, hepatična encefalopatija in akutna ledvična insuficienca (1-3).

PATOGENEZA

SBP je praviloma bakterijska okužba, povzročena z eno vrsto bakterij – monobakterijska. V 70% jo povzročijo gram negativne enterobakterije (E. coli, Klebsiella sp.), lahko pa tudi gram pozitivni koki (enterokoki in streptokoki). Okužba je posledica povečane prepustnosti črevesne stene in oslabljenega delovanja imunskega sistema pri bolnikih z napredovalo cirozo jeter. Nastanek SBP je povezan s translokacijo bakterij iz črevesja, bakteriemijo in naselitvijo bakterij v ascitesu. Zaradi zmanjšane opsonizacijske sposobnosti ascitesa, ki je odvisna od koncentracije beljakovin v ascitesu, pride do razrasti bakterij v ascitesu. Če je opsonizacija dobra, peritonealni makrofagi uničijo bakterije in zamejijo okužbo brez aktivacije nevtrofilcev. Če makrofagi ne uspejo odstraniti bakterij, se aktivirajo nevtrofilci, kar privede do SBP (1,4).

Dejavniki tveganja za razvoj SBP so napredovala jetrna bolezen, koncentracija beljakovin v ascitesu pod 1 -1,5 g/dL, krvavitev iz prebavil in že preboleli SBP (2,3).

DIAGNOZA

Diagnozo SBP potrdimo z laboratorijsko analizo ascitesa, kjer je vidno povečano število nevtrofilcev (≥ 250/mm^3). Istočasno se priporoča odvzem mikrobioloških kultur ascitesa, saj nam lahko pomagajo pri izbiri antibiotične terapije. Kljub pravilnemu odvzemu so odvzete kulture ascitesa v 60% negativne, zato samo na podlagi kultur SBP ne moremo izključiti (1,2).

Pri vseh bolnikih z nevtrofilnim ascitesom je potrebno pomisliti na in izključiti sekundarni vzrok peritonitisa. Klinična slika je namreč pri bolnikih s cirozo jeter lahko povsem neznačilna tudi pri morebitnem predrtju votlega organa, kjer se razvije klasični akutni abdomen. Na predrtje moramo pomisliti v primeru nevtrofilnega ascitesa z vrednostmi beljakovin nad 10 g/L, vrednostmi glukoze pod 2,8 mmol/L in LDH nad normalnimi serumskimi vrednostmi. V tem primeru bo v kulturi ascitesa poraslo več vrst bakterij – t.i. polimikrobna okužba. Izjema je predrtje žolčnika, kjer gre praviloma za monomikrobno okužbo. Pri intraabdominalni okužbi brez predrtja votlega organa je v pomoč ponovna paracenteza po 48 urah. V primeru spontanega bakterijskega peritonitisa bodo vrednosti nevtrofilcev pomembno nižje od izhodiščnih (upad za vsaj 25% glede na izhodiščno vrednost) in kultura bo že negativna (2,3).

ZDRAVLJENJE

Zgodnja diagnoza in hiter pričetek empiričnega antibiotičnega zdravljenja pomembno izboljša prognozo bolezni. Zato je priporočljivo, da se zdravljenje z empirično antibiotično terapijo prične takoj po postavitvi diagnoze SBP. Pri izbiri antibiotične terapije je potrebno upoštevati lokalno odpornost bakterij na antibiotike, resnost same trenutne okužbe ter možnost okužbe z multi-rezistentnimi sevi (1).

Najprej je potrebno opredeliti ali gre za doma pridobljeno ali hospitalno

okužbo. Pri doma pridobljenih okužbah so pri SBP najpogosteje povzročitelji gram negativne bakterije, zato se priporoča zdravljenje s cefalosporini tretje generacije. Alternativa so lahko amoksicilin/klavulanska kislina ali fluorokinoloni.

Kadar gre za težjo okužbo ali obstaja sum na hospitalno okužbo, ki pa najverjetneje ni povzročena z multi-rezistentno bakterijo, se priporoča uporaba kombinacije piperacilin/tazobaktam. V primeru suma na okužbo z multi-rezistentno bakterijo se priporoča meropenem samostojno ali v kombinaciji z glikopeptidi s kasnejšo eskalacijo ali deeskalacijo glede na antibiogram in klinični potek (2,3).

V primeru ugodnega kliničnega poteka znotraj 48 ur kontrolna punkcija ascitesa ni potrebna, sicer se priporoča po 48 urah. Upad nevtrofilcev v ascitesu za manj kot 25% od prvotne vrednosti nakazuje, da terapija ni uspešna. Po zadnjih smernicah mora antibiotična terapija trajati vsaj 7 dni (2).

SBP tudi v primeru lažjega poteka (brez septičnega šoka) predstavlja povečano tveganje za nastanek hepatorenalnega sindroma, zato se priporoča aplikacija humanega albumina v odmerku 1,5 g/kg telesne teže ob postavitvi diagnoze ter 1 g/kg telesne teže tretji dan zdravljenja (3).

PROFILAKTIČNO ZDRAVLJENJE

Cilj profilaktične terapije je zmanjšanje pogostosti pojava SBP pri ogroženih bolnikih. Ker je vzrok za nastanek večine epizod SBP translokacija črevesnih bakterij, poskušamo s profilaktično terapijo doseči selektivno črevesno dekontaminacijo s tem, da zmanjšamo število potencialno problematičnih gram negativnih bakterij. Ob tem poskušamo ohraniti preostalo zaščitno anaerobno floro. Profilaksa preprečevanja SBP se je izkazala za učinkovito pri vseh bolnikih z jetrno cirozo, vendar se je potrebno zavedati, da dolgotrajna profilaksa

spodbuja nastanek multi-rezistentnih bakterijskih vrst. Zato se uporaba profilakse priporoča le pri bolnikih z visokim tveganjem za nastanek SBP. Govorimo o primarni preventivi pri bolnikih z visokim tveganjem za razvoj SBP ter sekundarni preventivi pri bolnikih po prebolelem SBP. Med bolnike z visokim tveganjem spadajo bolniki z vsebnostjo proteinov v ascitesu pod 1,5 g/dL, serumskim bilirubinom večjim kot 30 mg/L, kreatininom večjim kot 120 g/L ter jetrno cirozo po Child točkovniku več kot 8 točk. Smernice priporočajo profilakso z norfloksacinom 400 mg dnevno pri vseh bolnikih z visokim tveganjem za SBP ali po prebolelem SBP. V primeru nedostopnosti norfloksacina se lahko uporabi ciprofloksacin 500 mg dnevno. Pogosto so ogroženi bolniki že na terapiji z rifaksiminom zaradi preprečevanje hepatične encefalopatije. Tudi rifaksimin kaže pozitivne rezultate v preprečevanju SBP, vendar so na tem področju potrebne dodatne raziskave (2,3).

ZAKLJUČEK

SBP predstavlja eno najpogostejših okužb pri bolnikih z jetrno cirozo in ascitesom. Pomembna je čimprejšnja postavitev diagnoze, saj hitra in ustrezna antibiotična terapija pomembno izboljša prognozo bolezni.

LITERATURA

1. Feldman M,, Friedman L, Brandt L, Chung R, Rubin D, Wilcox Csleising, eds. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 11 th ed. Vol 1. Philadelphia PA, Elsevier 2021. Part IX Liver p. 1481-1485.
2. European Association for the Study of the Liver (EASL). Electronic address: easloffice@easloffice.eu. EASL Clinical Practice Guidelines fort he managment of patients with decompenstated cirhosis. J Hepatol. 2018;69:406-460.
3. Aithal G, Palaniyappan N, China L, Härmälä S, Macken L, et al. Guidlines on the managment of ascites in cirhosis. Gut 2020;0:1–21
4. Košnik M, Štajer D, Jug B, Kocjan T, Koželj M. Interna medicina 6th ed. Ljubljana, Medicinska fakulteta Ljubljana, Knjigotrštvo Buča d.o.o.. Spontani bakterijski peritonitis p653-654.

HEPATORENALNI SINDROM

HEPATORENAL SYNDROME

Daniel Dodić

Oddelek za gastroenterologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor

POVZETEK

Hepatorenalni sindrom (HRS) je končna manifestacija ledvične odpovedi pri bolnikih s cirozo jeter. Pri diagnozi je zelo pomembno izključiti znake parenhimske bolezni ledvic, kot so hematurija, proteinurija ali morfološke spremembe na ultrazvoku ledvic. Poznamo dve obliki hepatorenalnega sindroma glede na stopnjo in potek napredovanja okvare ledvic. Terminologija, definicija in klasifikacija hepatorenalnega sindroma so se precej spreminjale v zadnjih 10 letih. V tem članku se osredotočamo na zadnje veljavne smernice in klasifikacije, ki vsebujejo definicijo, diagnozo in zdravljenje hepatorenalnega sindroma.

Ključne besede: hepatorenalni sindrom, ledvična odpoved, ledvična okvara, ciroza jeter, presaditev jeter.

ABSTRACT

Hepatorenal syndrome (HRS) is the extreme manifestation of renal failure in patients with cirrhosis. In the diagnosis, it is very important to rule out signs of parenchymal kidney disease, such as hematuria, proteinuria or abnormal kidney ultrasound results. We distinguish two forms of hepatorenal syndrome depending on the degree and progression of kidney damage. The terminology, definition and classification of hepatorenal syndrome have changed considerably over the past 10 years. In this article, we focus on the latest valid guidelines and classifications that contain definition, diagnosis, and treatment of hepatorenal syndrome.

Key words: hepatorenal syndrome, renal failure, renal impairment, liver cirrhosis, liver transplantation.

UVOD

Hepatorenalni sindrom (HRS) je resen zaplet napredovale jetrne ciroze z visoko stopnjo obolevnosti in smrtnosti. Akutna ledvična okvara, ki se opredeli kot porast serumskega kreatinina, je zabeležena pri 19-26% hospitaliziranih bolnikih z jetrno cirozo in pri 32 % bolnikov s hudim alkoholnim hepatitisom (1-3). Poudariti je treba, da serumski kreatinin ni idealen biološki marker za oceno ledvične funkcije pri bolnikih s cirozo, saj je zaradi okrnjene sintetske funkcije jeter zmanjšana sinteza kreatina, ki je prekurzor kreatinina. Vpliv na izvid kreatinina imata tudi zmanjšana mišična masa in hiperbilirubinemija (vpliv bilirubina na kalorimetrsko določanje kreatitina). Kljub omejitvam za zdaj meritev serumskega kreatinina ostaja najbolj razširjen in dostopen test za oceno ledvične funkcije.

DEFINICIJA

Definicija in klasifikacija HRS se je v zadnjih dveh desetletjih precej spreminjala in predvsem usklajevala z nefrološkimi smernicami za akutno ledvično okvaro/odpoved. Leta 1990 je Mednarodni klub za ascites (International Club of Ascites - ICA) opredelil akutno odpoved ledvic pri cirozi kot povečanje serumskega kreatinina za vsaj 50% od izhodiščne vrednosti ali porast kreatinina nad 133 mmol/L. HRS je bil dodatno razvrščen v dva klinična tipa:

- tip 1, opredeljen kot naglo slabšanje ledvične funkcije s podvojitvijo začetnega serumskega kreatinina ali dvig kreatinina nad 250 mmol/L v prvih dveh tednih;
- tip 2, pri katerem je značilna relativno ohranjena jetrna funkcija in stabilno zmerno slabšanje ledvične funkcije.

Leta 2015 je Mednarodni klub za ascites revidiral priporočila za HRS. V prvi vrsti so dodali, da se koncentracija kreatinina v serumu v zadnjih treh mesecih lahko uporabi kot izhodišče, če koncentracija v

zadnjem tednu ni na voljo. Posodobili so tudi definicijo HRS in sicer tip 1 je preimenovan v HRS-AKI (Acute Kidney Injury/akutna ledvična okvara). Tip 2 je preimenovan v HRS-NAKI (Hepatorenal Sindrom Non-Acute Kidney Injury/ HRS ne-akutna ledvična okvara).

HRS - NAKI so razdelili na 2 podtipa in sicer HRS - Akutno ledvično bolezen ledvic (HRS - AKD), če je oGFR < 60 ml/min/1,73 m2 v zadnjih treh mesecih in HRS - Kronična ledvična bolezen (HRS - KLB), če je obdobje ledvične bolezni daljše kot tri mesece.

Merila za definicijo in razlike med starejšo in novejšo klasifikacijo so opisana v tabeli 1.

Tabela 1. Prejšnje in trenutne definicije HRS.

Stara klasifikacija	Nova klasifikacija
HRS tip 1	**HRS- AKI (HRS- akutna ledvična okvara)**
- podvojitev serumskega kreatinina do koncentracije > 2,5 mg/dL znotraj 2 tedna - Brez odgovora po ukinitvi diuretikov ali na 2-dnevno nadomeščanje tekočin z infuzijami albuminov - Ciroza z ascitesom - Odsotnost šoka - brez trenutne ali nedavne uporabe nefrotoksičnih zdravili (NSAR, kontrast, aminoglikozidi...) - Brez znakov za parenhimsko ledvično okvaro: > odsotnost proteinurije (več kot 5g/dan) > odsotnost hematurije > normalen izvid UZ ledvic	- Porast serumskega kreatinina za 0,3 mg/dl v 48 urah Ali porast serumskega kreatinina za 1,5 krat od izhodiščne vrednosti (šteje se srednja vrednost kreatinina v zadnjih 3 mesecih če je na voljo). - - Brez odgovora po ukinitvi diuretikov ali na 2-dnevno nadomeščanje tekočin z infuzijami albuminov - Ciroza z ascitesom - Odsotnost šoka - brez trenutne ali nedavne uporabe nefrotoksičnih zdravili (NSAR, kontrast, aminoglikozidi...) - Brez znakov za parenhimsko ledvično okvaro: > odsotnost proteinurije (več kot 5g/dan) > odsotnost hematurije > normalen izvid UZ ledvic
HRS tip 2	**HRS – NAKI (HRS – neakutna ledvična okvara)**
Postopni porast serumskega kreatinina, ki ne izpolnjuje zgornjih kriterijev	HRS-AKD (HRS- akutna ledvična bolezen) - Ocenjen oGFR < 60 ml/min/1,73 m2, ki traja do 3 mesecev - Porast kreatnina za manj kot 50% v zadnjih 3 mesecih HRS CKD (HRS-kronična ledvična bolezen) - Ocenjen oGFR < 60 ml/min/1,73 m2, ki traja več kot 3 mesece

AKD = acute kidney disease/ akutna ledvična bolezen; AKI = acute kidney injury/akutna ledvična okvara; CKD = chronic kidney disease/ kronična ledvična bolezen; NAKI = non-acute kidney injury/neakutna ledvična okvara

PATOFIZIOLOGIJA

Patofiziologija HRS ni dokončno pojasnjena. Še vedno prevladuje skupno mnenje kliničnih patofiziologov, da je odpoved kompenzatornih

mehanizmov pri zagotavljanju zadostne cirkulacije v ledvicah zaščitni znak HRS-AKI. V zadnjih letih raziskave usmerjajo v iskanje ostalih možnih dejavnikov za razvoj HRS kot so sistemsko vnetje, cirotična kardiomiopatija in insuficienca nadledvičnih žlez.

Zaradi povečane sinteze sistemskih vazodilatatorjev pride pri jetrni cirozi do dilatacije splanhničnega žilja, kar povzroči znižan srednji arterijski tlak. To povzroči povečano dejavnost kompenzatornih vazokonstrikcijskih mehanizmov (renin-angiotenzin in simpatični živčni sistem) in povečano izločanje anti-diuretičnega hormona. Posledica tega je konstrikcija ledvičnega žilja in zmanjšan pretok skozi ledvice s posledično oligurijo.

V zgodnjih fazah so ledvice sposobne vzdrževati normalne glomerularne filtracije zaradi vazodilatacijskega učinka kompenzatornih mehanizmov, kot je sinteza ledvičnih prostaglandinov, ki vplivajo na aferentne ledvične arteriole. Tako je lahko glomerulni tlak sprva ohranjen, kljub zmanjšanju pretoka skozi ledvice. Kasneje se to ravnovesje poruši zaradi napredovanja ciroze ali uporabe zdravil kot so nesteroidna protivnetna sredstva, ki zavirajo sintezo prostaglandinov.

Pri skoraj polovici bolnikov s HRS-AKI je bil objektiviziran sindrom sistemskega vnetnega odgovora ne glede na prisotnost okužbe (4). Še več, plazemska koncentracija protivnetnih citokinov kot so interlevkin - 6, faktor tumorske nekroze - α (TNF-α), interlevkin - 8 in koncentracije monocitov v urinu so bolj povišani pri bolnikih S HRS-AKI v primerjavi s tistimi z dekompenzirano cirozo brez AKI (5). Ti podatke nedvomno sugerirajo na verjetni vpliv sindroma sistemskega vnetnega odgovora (SIRS-a) na razvoj HRS, vendar natančnejši mehanizem še vedno ni zadovoljivo pojasnjen.

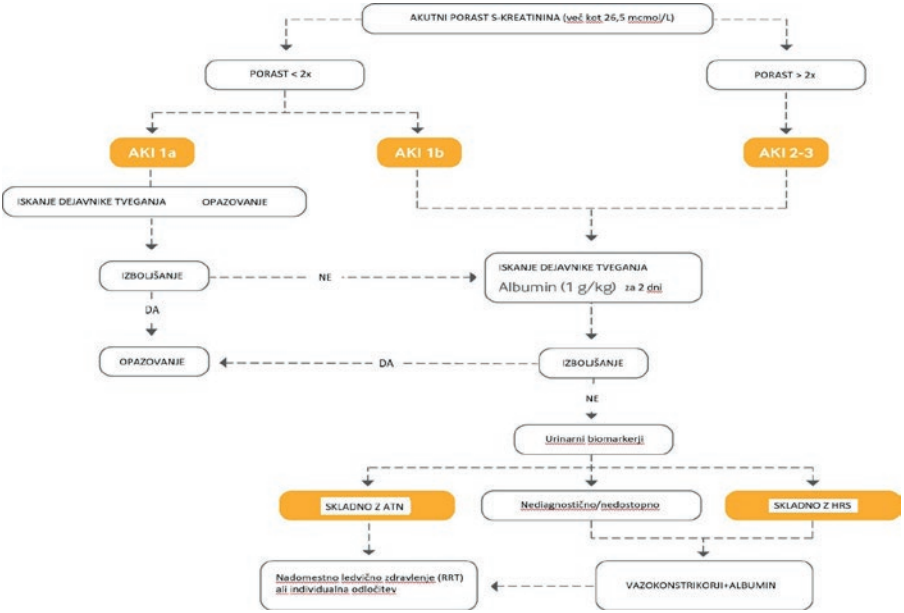
Vlogo pri razvoju HRS ima tudi relativna adrenalna insuficienca. Kar 24 - 47% bolnikov z dekompenzirano cirozo ima dokazano adrenalno insuficienco (6).

DIAGNOZA IN ZDRAVLJENJE

Na HRS pomislimo pri vsakem bolniku z napredovalo jetrno boleznijo (običajno ciroza z ascitesom) in z napredujočo oligurično ledvično odpovedjo, ki se ne izboljša po ukinitvi diuretikov in po infuziji humanih albuminov. Ker ni klinične metode, s katero HRS ločimo od drugih vzrokov akutne ledvične odpovedi, je potrebno izključiti vzroke za ledvično okvaro, kot je prerenalna ledvična okvara zaradi dehidracije ob nesmotrni rabi diuretikov in odvajal, akutna tubulna nekroza, parenhimske bolezni ledvic, obstruktivna nefropatija in okvara zaradi neželenega učinka zdravil (predvsem aminoglikozidov, nesteroidnih protivnetnih zdravil ali kontrastnih sredstev).

Merila za postavitev diagnoze hepatorenalnega sindroma so navedena na sliki 1.

Slika 1. Algoritem ukrepanja ob akutni ledvični okvari (AKI/Acute kidney injuri) pri bolnikih s cirozo.



ATN = akutna tubularna nekroza. HRS = hepatorenalni sindrom

Dejavniki tveganja so nesmotrna uporaba diuretikov/odvajal/beta zaviralcev, uporaba nesteroidnih antirevmatikov, aminoglikozidov, bakterijska okužba (spontani bakterijski peritonitis).

Začetna stopnja ledvične okvare pri cirotikih – AKI stopnja 1A (serumski kreatinin < 133 mmol/L) je najpogosteje posledica hipovolemije in se skoraj vedno popravi po aplikaciji tekočin. Zaradi tega smernice Evropskega združenja za jetrne bolezni - European Association for the Study of the Liver (EASL) priporočajo uporabo vazokonstriktorjev pri bolj napredovali stopnji ledvične okvare in sicer pri bolnikih s stopnjo 1B (serumski kreatinin ≥ 133 mmol/L) ali več (7).

Ko je postavljena diagnoza AKI-HRS, se zdravljenje prične s parenteralno aplikacijo tekočine (1,5 L na dan) in albumina v odmerku 1 g/kgTT/dan za dva dni. Ti ukrepi niso potrebni le za postavitev diagnoze, temveč s tem povečamo krožeči volumen krvi, kar zmanjša za ledvični pretok škodljivo kompenzatorno delovanje sistemskih vazokonstriktornih mehanizmov. V začetni fazi zdravljenja moramo prekiniti zdravljenje z neselektivnimi zaviralci beta zaradi njihovega negativnega inotropnega učinka in izključiti ali ustrezno zdraviti bakterijske okužbe, zlasti spontani bakterijski peritonitis.

Specifično zdravljenje HRS-AKI vključuje vazokonstriktorje v kombinaciji z infuzijo albuminov. Cilj zdravljenja z vazokonstriktorji je doseči splanhnično vazokonstrikcijo pri bolnikih s cirozo in posledično povečati srednji arterijski tlak in ledvični krvni pretok. Na voljo imamo več zdravil s takšnim učinkom.

Terlipresin je zdravilo prve izbire glede na smernice EASL za države Evropske unije. Odmerja se v dozi od 2 do 12 mg/dan tako v bolusnih odmerkih kot v kontinuirani infuziji.

Noradrenalin (intravenozno) in *midodrin* (peroralno) se uporabljata predvsem v Združenih državah Amerike in v drugih državah, kjer terlipresin ni na voljo.

Infuzija *serumskih albuminov* je nujna za učinkovito zdravljenje HRS-AKI. Več študij je zagotovilo podporne dokaze za uspešno delovanje albumina, med drugim zaradi ekspanzije krvnega volumna in pozitivnega inotropnega učinka kot tudi antioksidativnega in imunomodulatornega delovanja. Ena pomembnih lastnosti albumina je med drugim tudi njegova sposobnost, da veže širok spekter snovi, vključno z žolčnimi kislinami, hormoni, citokini, dušikovim oksidom, endotoksini in drugimi bakterijskimi produkti, kar pozitivno vpliva na zdravljenje HRS.

Transjugularni intrahepatični portosistemski šant

Le nekaj študij je raziskalo vlogo transjugularne vstavitve intrahepatičnega portosistemskega šanta (TIPS) pri HRS-AKI. Metaanaliza, ki vključuje devet študij, v katerih je sodelovalo 128 bolnikov s HRS in pri katerih so vstavili TIPS (77 bolnikov s HRS tip 1 in 51 bolnikov s HRS tip 2), je pokazala znatno izboljšanje serumskega kreatinina, serumskega natrija in izločanja urina (10). Poudariti je treba, da so bolniki z izrazito povišanim bilirubinom, aktivno okužbo ali pomembno jetrno encefalopatijo bili izključeni iz metaanalize, zato je vloga TIPS-a pri HRS omejena na dobro izbrano skupino bolnikov.

Nadomestno ledvično zdravljenje

Nadomestno ledvično zdravljenje (Renal replacement therapy ali RRT) je indicirano pri bolnikih s HRS-AKI, ki se ne odzivajo na zdravljenje z zdravili in imajo sočasno volumsko preobremenitev, uremijo ali pomembne elektrolitske motnje. Takšno hemodializno zdravljenje ne izboljša preživetja pri HRS in je smiselno kot premostitveno zdravljenje do presaditve jeter.

Presaditev jeter

Presaditev jeter ostaja najboljša možnost zdravljenja HRS. Je edini način zdravljenja, s katerim spet vzpostavimo normalno jetrno in posledično tudi ledvično funkcijo. Glavni problem pri tem je naglo poglabljanje ledvične odpovedi, ki lahko prepreči pripravo bolnika na presaditev jeter. Pomembno jo je opraviti v začetni fazi razvoja HRS, saj je izboljšanje ledvične funkcije odvisno predvsem od trajanja ledvične okvare. Pri bolnikih, ki imajo HRS – KLB, bi bilo smiselno načrtovati sočasno presaditev jeter in ledvic, vendar to v praksi predstavlja velik klinični izziv.

BODOČI NAČINI ZDRAVLJENJA

Nujno so potrebne nove možnosti zdravljenja, saj je učinkovitost vazokonstriktorjev in albumina omejena na manj kot polovico bolnikov s HRS-AKI.

Serelaksin (rekombinantni humani relaksin-2) je nov preparat, ki deluje na ledvično ožilje in povzroči povečan ledvični krvni pretok, zmanjša ledvični žilni upor in odpravi endotelno okvaro. Poleg tega je dokazano, da serelaksin zmanjša intrahepatični žilni upor na živalskih modelih ciroze, s čimer se izboljša portalna hipertenzija (11). Zdravilo je še vedno v fazi 2 raziskav in ni objavljene študije o klinični uporabi zdravila. V raziskavi so tudi zdravila, ki ciljno delujejo na sistemsko vnetje.

ZAKLJUČEK

HRS je najresnejši zaplet napredovale kronične jetrne bolezni, nastane pa lahko tudi pri bolnikih z akutno jetrno odpovedjo. Nastala ledvična odpoved je rezultat prepletenih lokalnih ledvičnih in sistemskih hemodinamskih sprememb, ki so povezane z jetrno okvaro. Na nastanek HRS pomembno vplivata sistemsko vnetje (ob prisotnosti ali

odsotnosti okužbe) in adrenalna insuficienca. Zdravljenje, usmerjeno izključno v ledvično odpoved, zato ni uspešno. Presaditev jeter je trenutno edina metoda, ki tem bolnikom omogoča dolgoročno preživetje. Zaradi tega so nujno potrebne nove možnosti zdravljenja. V vmesnem času je treba dosledno izvajati preventivne ukrepe pri bolnikih s cirozo, pri katerih obstaja veliko tveganje za HRS, še posebej zdravljenje okužb, sekundarna antibiotična profilaksa po prvi epizodi SPB, dosledna uporaba albumina pri indikacijah.

LITERATURA

1. Fagundes C, Barreto R, Guevara M, et al. A modified acute kidney injury classification for diagnosis and risk stratification of impairment of kidney function in cirrhosis. J Hepatol 2013;59-81
2. Piano S, Rosi S, Maresio G, et al. Evaluation of the Acute Kidney Injury Network criteria in hospitalized patients with cirrhosis and ascites. JHepatol 2013;59-482
3. Sujan R, Cruz-Lemini M, Altamirano J, et al. A Validated Score Predicts Acute Kidney Injury and Survival in Patients With Alcoholic Hepatitis. Liver Transpl 2018; 55-64.
4. Thabut D, Massard J, Gangloff A, et al. Model for end-stage liver disease score and systemic inflammatory response are major prognostic factors in patients with cirrhosis and acute functional renal failure. Hepatology 2007;46-82
5. Sole C, Sola E, Huelin P, et al. Characterization of inflammatory response in hepatorenal syndrome: Relationship with kidney outcome and survival. Liver Int 2019;39-55.
6. Singh RR, Walia R, Sachdeva N, Bhalla A, Singh A, Singh V. Relative adrenal insufficiency in cirrhotic patients with ascites (hepatoadrenal syndrome). Dig Liver Dis 2018;50
7. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. J Hepatol 2018
8. Facciorusso A, Chandar AK, Murad MH, et al. Comparative efficacy of pharmacological strategies for management of type 1 hepatorenal syndrome: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol 2017; 94-102.
9. Song T, Rossle M, He F, Liu F, Guo X, Qi X. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for hepatorenal syndrome: A systematic review and meta-analysis. Dig Liver Dis 2018;50:323-30
10. Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: update 2012. https://www.aasld.org/sites/default/files/20196/141020_Guideline_Ascites_4UFb_2015.pdf
11. Snowdon VK, Lachlan NJ, Hoy AM, et al. Serelaxin as a potential treatment for renal dysfunction in cirrhosis: Preclinical evaluation and results of a randomized phase 2 trial.

PRISTOP BOLNIKU S SUMOM NA VARIKOZNO KRVAVITEV

APPROACH TO THE PATIENT WITH SUSPECTED VARICEAL HEMORRHAGE

Vanja Kalacun

Oddelek za gastroenterologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor

POVZETEK

Varikozna krvavitev je najhujši zaplet portalne hipertenzije z visoko umrljivostjo in velikim tveganjem za akutno poslabšanje jetrne funkcije ter razvojem drugih zapletov portalne hipertenzije, kot so hepatična encefalopatija, hepatorenalni sindrom, spontani bakterijski peritonitis in bakterijske okužbe. Algoritemski pristop obravnave bolnikov z varikozno krvavitvijo temelji na hemodinamski stabilizaciji, pravočasni uvedbi profilaktičnega antibiotičnega zdravljenja in sočasni uporabi vazoaktivnega in endoskopskega zdravljenja za doseganje uspešne hemostaze. Varikozno krvavitev pri bolnikih s klinično pomembno portalno hipertenzijo, ki še niso krvaveli iz varic, preprečujemo z uporabo neselektivnih zaviralcev beta receptorjev ali endoskopsko ligacijo varic (primarna profilaksa). Po prvi epizodi krvavitve iz varic pri vseh bolnikih uvedemo zdravljenje z neselektivnimi beta blokatorji

v kombinaciji z endoskopsko ligacijo do popolne eradikacije varic (sekundarna profilaksa). Bolnike po varikozni krvavitvi, ki izpolnjujejo kriterije za presaditev jeter, predstavimo na multidisciplinarnem konziliju.

Ključne besede: varikozna krvavitev, portalna hipertenzija, neselektivni beta blokatorji, endoskopsko zdravljenje

ABSTRACT

Variceal hemorrhage is the most severe complication of portal hypertension with high mortality and increased risk of acute deterioration of liver function and the development of other complicatons of portal hypertension such as hepatic encephalopathy, hepatorenal syndrome, spontaneous bacterial peritonitis and bacterial infections. The algorithmic approach to management of patients with variceal hemorrhage is based on haemodynamic stabilisation with timely administration of prophylactic antibiotics and concomitant use of vasoactive medications and endoscopic treatment to achieve succesful hemostasis. Treatment with nonselective beta blockers or endoscopic variceal ligation is indicated for primary prevention of variceal haemorrhage in patients with clinically significant portal hypertension. After the first episode of variceal hemorrhage, patients are treated with nonselective beta blockers in combination with endoscopic variceal ligation until the varices are completely eradicated (secondary prophylaxis). Patients with variceal bleeding who meet the criteria for liver transplantation are presented at a multidisciplinary conference.

Key words: variceal hemorrhage, portal hypertension, nonselective beta blockers, endoscopic treatment

UVOD

Varikozna krvavitev je najhujši zaplet portalne hipertenzije s še vedno visoko umrljivostjo, ki znaša 15-20% znotraj 6 tednov (1). Umrljivost zaradi krvavitve iz varic požiralnika se je v zadnjih nekaj desetletjih močno zmanjšala zaradi boljše obravnave bolnikov (2). Večina bolnikov ne umira zaradi neobvladane krvavitve, temveč zaradi pojava zapletov (okužbe, odpoved jeter, hepatorenalni sindrom). Pojav varikozne krvavitve in dekompenzacije jetrne ciroze je povezan s slabšim preživetjem bolnikov in povprečno umrljivostjo znotraj 2 let.

Progres portalne hipertenzije z vrednostjo tlačnega gradienta nad 10 mm Hg napoveduje razvoj klinično pomembne portalne hipertenzije. Najpogostejši manifestaciji klinično pomembne portalne hipertenzije sta pojav ascitesa in varic požiralnika in želodca. Diagnostična metoda izbire za odkrivanje varic je ezofagogastroduodenoskopija (EGDS). V zadnjih letih se za oceno prisotnosti klinično pomembne portalne hipertenzije uporablja tudi ultrazvočna elastografija jeter, s katero lahko na neinvaziven način ocenimo jetrno trdoto (angl. Liver Stiffness Measurement – LSM) in prisotnost napredovale fibroze.

Krvavitev iz varic se pojavi pri 25-40 % bolnikov s cirozo jeter pri vrednosti tlačnega gradienta nad 12 mm Hg (3). Letno tveganje za pojav varikozne krvavitve znaša 5-15 % (4). Dejavniki tveganja za krvavitev iz varic so prisotnost dekompenzirane jetrne ciroze stopnje C po točkovniku Child-Pugh, srednje velikih in velikih varic distalnega požiralnika ali majhnih varic z rdečim znamenjem (5). Krvavitve iz varic želodca so bolj redke v primerjavi s krvavitvami iz varic požiralnika, med njimi pa se najpogosteje pojavi krvavitev iz izoliranih kardio-fundičnih varic (tip IGV1 po Sarin klasifikaciji).

Bolnikom s kompenzirano boleznijo in klinično pomembno portalno hipertenzijo z namenom preprečevanja krvavitve iz varic požiralnika

in dekompenzacije jetrne ciroze uvedemo preventivno zdravljenje z neselektivnimi beta blokatorji (NBB), in sicer propranololom ali karvedilolom, ki je zdravilo izbora pri kompenzirani obliki ciroze (6). Po Baveno smernicah lahko s kombinacijo elastografije jeter in števila trombocitov opredelimo prisotnost klinično pomembne portalne hipertenzije in ocenimo tveganje za prisotnost varic z velikim tveganjem za krvavitev. Bolniki s kompenzirano napredovalo jetrno okvaro in z elastografsko ocenjeno trdoto jeter oz. LSM nad 25 kPa imajo visoko tveganje za prisotnost klinično pomembne portalne hipertenzije (> 90 %), zaradi česar je indicirana napotitev na EGDS in uvedba primarne profilakse z NBB. Glede na priporočila Baveno smernic bolniki s kompenzirano napredovalo okvaro jeter in z elastografsko ocenjeno LSM pod 20 kPa ter številom trombocitov nad 150 x 10^9/L ne potrebujejo napotitve na EGDS, saj imajo nizko tveganje za prisotnost varic z velikim tveganjem za krvavitev (7). Bolnikom, ki zdravljenja z NBB ne prenesejo, a imajo varice požiralnika z velikim tveganjem za krvavitev, v primarni profilaksi opravimo endoskopsko ligacijo v ponavljajočih se seansah na 2- 4 tedne do popolne eradikacije varic. Po opravljeni eradikaciji varic bolnike endoskopsko sledimo na 3 - 6 mesecev v prvem letu.

OBRAVNAVA BOLNIKOV S SUMOM NA VARIKOZNO KRVAVITEV

Krvavitev iz varic se klinično kaže z masivnim bruhanjem krvi ali koagulov (hematemeza) z ali brez sočasno prisotnega odvajanja črnega, melenskega blata, neredko pa je prisotna masivna hemohezija. Na varikozno krvavitev posumimo pri vseh bolnikih s krvavitvijo iz zgornjih prebavil in znano jetrno cirozo neodvisno od etiološkega vzroka zanjo ali pri bolnikih s kliničnimi znaki za prisotnost jetrne okvare, saj je krvavitev iz varic lahko prvi znak napredovale jetrne

ciroze. Pristop bolniku z varikozno krvavitvijo po smernicah strokovnih združenj lahko razdelimo na tri obdobja: obdobje pred endoskopskim posegom, kjer je poglavitna hemodinamska stabilizacija, obdobje med endoskopskim posegom ter obdobje po endoskopskem posegu (5,6,8).

Obravnava pred endoskopskim posegom in hemodinamska stabilizacija

Primarna obravnava se začne že na terenu oz. v urgentni ambulanti. Najprej ocenimo resnost krvavitve in hemodinamsko stabilnost. Z usmerjeno anamnezo in kliničnim pregledom iščemo pridružene znake, ki ukazujejo na prisotnost sekundarnih zapletov krvavitve ali akutne anemije, kot so kolaps, vrtoglavica, bolečine v prsih, znaki možganske kapi ali aspiracije. Med pridruženimi boleznimi opredelimo prisotnost srčno-žilnih, ledvičnih ali pljučnih bolezni, ki bi lahko vplivale na način obravnave. Preverimo ali bolniki jemljejo beta blokatorje ali antihipertenzivna zdravila, sočasno uporabljajo protitrombotična zdravil, nesteroidne antirevmatike ali kortikosteroide. Ob kliničnem pregledu iščemo znake ciroze jeter in izključimo akutni abdomen, ocenimo stanje zavesti in zmožnost sodelovanja bolnika med posegom ter potrebo po sedaciji ali endotrahealni intubaciji. Posnamemo EKG zaradi ocene ev. ishemičnih sprememb. Odvzamemo kri za laboratorijske preiskave (hemogram, dušični retenti, elektroliti, jetrni testi, albumini, laktat, koagulogram), določimo krvno skupino in rezerviramo krvne pripravke. Zaradi hitre zgube večjih količin krvi so pogosto prisotni znaki razvijajočega se hemoragičnega šoka, kot sta tahikardija in hipotenzija, zaradi česar je od ključnega pomena čimprejšnja hemodinamska stabilizacija. Za hemodinamsko stabilizacijo bolniki potrebujejo nadzorovano nadomeščanje kristaloidnih tekočin in po potrebi transfuzije krvnih pripravkov s ciljem vzdrževanja vrednosti sistolnega krvnega tlaka okrog 100 mm Hg in srčnega utripa okrog 100/minuto ter zagotavljanja

primerne diureze. Pri korekciji posthemoragične anemije upoštevamo restriktivni pristop in z nadomestnim zdravljenjem s transfuzijami koncentriranih eritrocitov pričnemo pri padcu vrednosti hemoglobina pod 70 g/L s ciljem vzdrževanja vrednosti hemoglobina med 70 in 90 g/L, razen v primeru aktivne masivne krvavitve iz prebavil z znaki hemoragičnega šoka ali pri bolnikih z znano ishemično boleznijo srca (5). Transfuzija pripravkov sveže zmrznjene plazme ali uporaba rekombinantnega faktorja VIIa se odsvetuje, prav tako pri zdravljenju varikozne krvavitve ne uporabljamo traneksamične kisline.

Sočasno s hemodinamsko stabilizacijo začnemo zdravljenje z vazoaktivnimi zdravili (somatostatin, oktreotid ali terlipresin). Prvi odmerek vazoaktivnega zdravila, če je le mogoče, bolnik prejme že na terenu med urgentnim transportom oz. v urgentni ambulanti, in sicer priporočamo somatostatin 0,25 mg i.v. bolus, nato nadaljujemo s kontinuirano infuzijo s hitrostjo 0,25 mg/uro v trajanju do 5 dni. Po podatkih številnih raziskav je učinkovitost in varnost vseh vazoaktivnih zdravil podobna, je pa bistveno manj stranskih učinkov zabeleženih pri uporabi somatostatina in oktreotida. Z uporabo vazoaktivnih zdravil v kombinaciji z endoskopskim zdravljenjem izboljšamo uspeh endoskopskega zdravljenja, zmanjšamo število potrebnih transfuzij in število zgodnjih ponovitev varikoznih krvavitev ter pomembno zmanjšamo smrtnost bolnikov (9). S pravočasno hemodinamsko stabilizacijo preprečimo razvoj šokovnega stanja z ledvično odpovedjo, hipoperfuzijo jeter s posledičnim dodatnim poslabšanjem jetrne funkcije ter nastanek sekundarnih okužb, ki so povezani s povečanim tveganjem za ponovno krvavitev in smrt. Bolnikom z varikozno krvavitvijo prehodno ukinemo NBB, prav tako ukinemo vsa potencialno nefrotoksična zdravila in nesteroidne antirevmatike.

Pred napotitvijo na endoskopski poseg uvedemo profilaktično antibiotično zdravljenje, in sicer ceftriakson 1 g/24 ur i.v., s katerim

nadaljujemo do skupno 7 dni. Uporaba profilaktičnega antibiotičnega zdravljenja je pripomogla k zmanjšanju tveganja za razvoj okužb, pojava ponovne varikozne krvavitve in celokupne umrljivosti (5,6,10). Vsem bolnikom z znaki krvavitve iz zgornjih prebavil uvedemo zaviralec protonske črpalke in ga po opravljeni endoskopski hemostazi varic praviloma ukinemo razen v primeru jasne indikacije za nadaljevanje zdravljenja.

Obravnava bolnikov z varikozno krvavitvijo, ki prejemajo proti-trombotična zdravila pogosto zahteva multidisciplinarni pristop. Pri odločitvi glede ponovne uvedbe proti-trombotičnih zdravil upoštevamo tveganje za ponovno krvavitev iz prebavil in tveganje za tromboembolične dogodke. Antiagregacijska zdravila pri bolnikih z varikozno krvavitvijo prehodno ukinemo. Zdravljenje z acetilsalicilno kislino po opravljeni hemostazi ponovno uvedemo po konzultaciji s kardiologom pri bolnikih s sekundarno profilakso in visokim tveganjem za srčno-žilne dogodke. V primeru dvotirnega antiagregacijskega zdravljenja prekinemo tienopiridine in jih ponovno uvedemo 5 dni po doseženi hemostazi. Bolnikom z varikozno krvavitvijo na antikoagulantnem zdravljenju prehodno ukinemo antikoagulantno terapijo in apliciramo ustrezen antidot za zavoro antikoagulantnega učinka. Bolnikom, ki prejemajo antagoniste vitamina K (npr. varfarin) takoj apliciramo 10 mg vitamina K v počasni infuziji v kombinaciji s koncentratom protrombinskega kompleksa (50 E/kg telesne teže in po potrebi dodatnih 25 E/kg). Pri krvavitvi iz varic med zdravljenjem z novimi oralnimi antikoagulacijskimi zdravili (NOAK) zavoro antikoagulantega učinka dosežemo z aplikacijo specifičnega antidota (npr. idarucizumab 2 x 2,5 g i.v. v razmiku največ 15 minut za dabigatran) ali uporabimo koncentrat protrombinskega kompleksa (pri zaviralcih faktorja Xa) (11).

Rutinska endotrahealna intubacija vseh bolnikov s sumom na

varikozno krvavitev se ne priporoča, je pa indicirana pri bolnikih z aktivno hematemezo in hepatično encefalopatijo ali izrazito agitacijo zaradi zaščite dihalne poti pred aspiracijo. Po opravljeni uspešni hemostazi se svetuje čimprejšnja ekstubacija. Pred predvidenim endoskopskim zdravljenjem se po smernicah priporoča uporaba prokinetikov z namenom zagotavljanja boljše vidljivosti. V primeru odsotnosti zadržkov (alergija, podaljšana QT doba) se svetuje aplikacija eritromicina 250 mg v počasni infuziji ali metoklopramida 10 mg i.v. 30 do 120 minut pred endoskopskim posegom (5).

Obravnava bolnika med endoskopskim posegom

EGDS z namenom opredelitve vira krvavitve in zagotovitve endoskopske hemostaze opravimo znotraj 12 ur oz. neposredno po hemodinamski stabilizaciji. Bolnikom z znaki krvavitve iz varic požiralnika opravimo endoskopsko ligacijo varic, kar je ob sočasnem zdravljenju z vazoaktivnimi zdravili standard obravnave po Baveno smernicah (5,7). Zaradi velikega tveganja za razvoj zapletov se uporaba injekcijske skleroterapije v prvi liniji zdravljenja svetuje le izjemoma, in sicer pri bolnikih, pri katerih je endoskopska ligacija tehnično neizvedljiva. V primeru neuspeha endoskopske ligacije varic se svetuje uporaba samo-raztezne oplaščene kovinske opornice ali balonske tamponade v cilju premostitve do dokončnega zdravljenja z urgentnim transjugularnim intrahepatalnim portosistemskim obvodom (angl. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt ali TIPS). Za premostitveno zdravljenje se lahko uporabi tudi hemostatski prah. Pri bolnikih s ponovno krvavitvijo iz varic požiralnika znotraj 5 dni najprej poskusimo ponovno opraviti endoskopsko hemostazo, ob neuspehu le-te pa se svetuje reševalno zdravljenje s TIPS-om.

Bolnike z znaki krvavitve iz kardio-fundičnih varic želodca (tipa GOV 2 in IGV 1 po Sarin klasifikaciji) zdravimo z aplikacijo tkivnega adheziva. Endoskopsko hemostazo pri krvavitvi iz varic male krivine želodca (tip

GOV 1 po Sarin klasifikaciji) lahko opravimo z endoskopsko ligacijo ali aplikacijo tkivnega adheziva. V zadnjih letih se za zdravljenje krvavitve iz varic želodca lahko uporablja zdravljenje s tkivnim adhezivom v kombinaciji z embolizacijskimi zankami pod kontrolo endoskopskega ultrazvoka. V primeru zgodnje ponovne krvavitve iz varic želodca ali neuspeha primarne endoskopske hemostaze je indicirano reševalno interventno radiološko zdravljenje s postavitvijo TIPS-a ali retrogradne transvenske obliteracije z balonsko okluzijo (angl. Baloon-occluded Retrograde Transvenous Obliteration ali BRTO).

Po opravljeni endoskopski hemostazi opredelimo bolnike z visokim tveganjem za težji potek, visoko umrljivostjo in visokim tveganjem za ponovno varikozno krvavitev s pomočjo Child-Pugh-ove klasifikacije in točkovnika MELD. Bolniki s stopnjo A ali B po Child-Pugh klasifikaciji brez aktivne krvavitve med EGDS ali MELD < 11 točk imajo nizko tveganje za težji potek. Visoko tveganje za težji potek in visoko umrljivostjo imajo bolniki s stopnjo B in C po Child-Pugh klasifikaciji in prisotno aktivno krvavitvijo iz varic med EGDS kljub zdravljenju z vazoaktivnimi zdravili ter bolniki, ki imajo ≥ 19 točk po MELD točkovniku.

Obravnava bolnikov po opravljeni endoskopiji

Po opravljeni endoskopski hemostazi nadaljujemo zdravljenje z vazoaktivnimi zdravili do skupno 5 dni, prav tako nadaljujemo profilaktično antibiotično terapijo s cetriaksonom do skupno 7 dni. Za preprečevanje razvoja hepatične encefalopatije bolnikom uvedemo zdravljenje s pripravki laktuloze (peroralno ali v obliki klizem). V sklopu diagnostike bolnikom opravimo CT trebuha s kontrastom za izključitev prisotnosti morebitnega jetrno-celičnega raka ali tromboze spleno-portalnega žilja. Bolniki, ki so že krvaveli iz varic požiralnika ali želodca, imajo 70% verjetnost ponovne krvavitve v prvem letu (12). Zaradi visoke verjetnosti ponovne krvavitve vsem bolnikom v sklopu

sekundarne profilakse uvedemo zdravljenje z NBB v kombinaciji s ponavljajočimi se seansami endoskopske ligacije na 1 – 4 tedne do popolne eradikacije varic (5). Za sekundarno profilakso po krvavitvi iz varic male krivine želodca (tip GOV 1) uvedemo zdravljenje z NBB v kombinaciji s ponavljajočimi seansami endoskopske ligacije ali embolizacije s tkivnim adhezivom na 1- 4 tedne do popolne obliteracije varic. Sekundarna profilaksa po krvavitvi iz kardio-fundičnih varic želodca (tipa GOV 2 in IGV 1) je individualno prilagojena značilnostim vsakega bolnika. Po začetni endoskopski hemostazi krvavitve iz kardio-fundičnih varic želodca običajno izvajamo ponavljajoče seanse embolizacije s tkivnim adhezivom na 1– 4 tedne. Zdravljenje z NBB ne zagotavlja dodatne koristi v preprečevanju ponovne krvavitve ali umrljivosti pri bolnikih z izoliranimi varicami fundusa, je pa indicirano v primeru sočasno prisotnih varic požiralnika. Opisani so primeri sekundarne profilakse krvavitve iz varic fundusa želodca s kombiniranim zdravljenjem s tkivnim adhezivom in embolizacijskimi zankami pod kontrolo endoskopskega ultrazvoka. TIPS ali BRTO izvajamo pri bolnikih z neuspešno endoskopsko terapijo. Po opravljeni eradikaciji varic bolnike endoskopsko sledimo na 3 - 6 mesecev v prvem letu. Bolnike po varikozni krvavitvi, ki izpolnjujejo kriterije za presaditev jeter, predstavimo na multidisciplinarnem konziliju.

ZAKLJUČEK

Krvavitev iz varic požiralnika je smrtno nevaren zaplet pri bolnikih s klinično pomembno portalno hipertenzijo. Hitra hemodinamska stabilizacija v kombinaciji z vazoaktivnimi zdravili, profilaktičnim antibiotičnim zdravljenjem ter endoskopsko hemostazo predstavlja standard zdravljenja bolnikov z varikozno krvavitvijo. Bolniki, ki so že krvaveli iz varic, imajo visoko tveganje za ponovno krvavitev iz varic, zaradi česar jih v sklopu sekundarne profilakse zdravimo s kombinacijo

NBB in endoskopskega zdravljenja.

LITERATURA

1. Reverter E, Tandon P, Augustin S, Turon F, Casu S, Bastiampillai R, et al. A MELD-based model to determine risk of mortality among patients with acute variceal bleeding. Gastroenterology 2014;146(2).
2. García-Pagán JC, Reverter E, Abraldes J, Bosch J. Acute variceal bleeding. Semin Respir Crit Care Med [Internet]. 2012 33(1):46–54.
3. Grace ND. Prevention of initial variceal hemorrhage. Gastroenterol Clin North Am. 1992;21(1):149–61.
4. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicenter study. N Engl J Med [Internet]. 1988 Oct 13;319(15):983–9.
5. Ian Gralnek AM, Camus Duboc M, Carlos Garcia-Pagan J, Fuccio L, Gásdal Karstensen J, Hucl T, et al. Endoscopic diagnosis and management of esophagogastric variceal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. Endoscopic diagnosis and ... Endoscopy. 2022;54:1094–120.
6. Tripathi D, Stanley AJ, Hayes PC, Patch D, Millson C, Mehrzad H, et al. UK guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients.
7. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C, Abraldes JG, et al. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. J Hepatol. 2022 Apr 1;76(4):959–74.
8. Zia HA, Aby ES, Rabiee A. An Official Learning Resource of AASLD review an Update on the Management of esophageal variceal Hemorrhage. 179 | CliniCal liver Disease 2021;18(4).
9. Huaringa-Marcelo J, Huaman MR, Brañez-Condorena A, Villacorta-Landeo P, Pinto-Ruiz DF, Urday-Ipanaqué D, et al. Vasoactive Agents for the Management of Acute Variceal Bleeding: A Systematic Review and Meta-analysis. J Gastrointestin Liver Dis. 2021;30(1):110–21.
10. Przybyszewski EM, Targher G, Roden M, Corey KE. An Official Learning Resource of AASLD review nonalcoholic Fatty liver Disease and Cardiovascular Disease. Vol. 17, 19 | CliniCal liver Disease. 2021.
11. Štabuc B. et al. Priporočila za obravnavo bolnikov na antiagregacijskem ali antikoagulacijskem zdravljenju pred in po endoskopskih posegih na prebavilih. Gastroenterolog 2022; 1: 5–25.
12. Graham DY, Smith JL. The course of patients after variceal hemorrhage. Gastroenterology. 1981 Apr 1;80(4):800–9.

MOTNJE ZAVESTI PRI BOLNIKIH S CIROZO JETER

DISORDERS OF CONSCIOUSNESS IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS

Taja Lah

Oddelek za gastroenterologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor

POVZETEK

Hepatična encefalopatija predstavlja širok spekter reverzibilnih nevroloških in psihiatričnih simptomov, ki se pojavljajo pri bolnikih s kronično jetrno odpovedjo in portalno hipertenzijo ter kot posebna entiteta pri akutni jetrni odpovedi. Je pogost zaplet jetrne ciroze in slab prognostični dejavnik poteka bolezni. Natančen patofiziološki mehanizem še ni povsem znan, vemo pa, da sodelujejo nevrotoksini, najbolj znan med njimi je amonijak. Pomembno vlogo igrata tudi spremenjena prepustnost hemato-encefalne bariere in spremenjena nevrotransmisija. Hepatično encefalopatijo opredelimo glede na osnovno bolezen, klinične znake, časovni interval ter sprožilni dejavnik. Pogosto je posledica drugih pridruženih stanj, kot so okužba, krvavitev, elektrolitsko neravnovesje in dehidracija. Ta stanja je potrebno zdraviti. Z uporabo laktuloze zmanjšamo nastajanje amonijaka v črevesju. Kljub ustrezni terapiji z laktulozo in zdravljenju morebitnih

sprožilnih dejavnikov lahko hepatična encefalopatija vztraja. Takrat uvedemo rifaksimin in bolnikom nudimo vso potrebno prehransko podporo. Edina trajna oblika zdravljenja je presaditev jeter.

Ključne besede: hepatična encefalopatija, jetrna ciroza, laktuloza, rifaksimin

ABSTRACT

Hepatic encephalopathy represents a wide range of reversible neurological and psychiatric symptoms occurring in patients with chronic hepatic failure, portal hypertension and acute hepatic failure. It is a common complication of liver cirrhosis and a poor prognostic indicator. The exact pathophysiological mechanism is not yet fully understood. Neurotoxins are involved, for example ammonia. Increased permeability of the blood-brain barrier and altered neurotransmission are also important. Hepatic encephalopathy is defined by underlying disease, severity of clinical signs, time course and precipitating factors. It is often caused by other associated conditions such as infection, bleeding, electrolyte disbalance and dehydration. These conditions need to be treated. With use of lactulose, we reduce production of ammonia in the gut. However if hepatic encephalopathy persists despite appropriate therapy with lactulose and possible trigger factors, rifaximin is used as secondary prevention. We also need to provide all necessary nutritional support. The only permanent form of treatment, however, is liver transplantation.

Key words: hepatic encephalopathy, hepatic cirrhosis, lactulose, rifaximin

UVOD

Hepatična encefalopatija (HE) je motnja delovanja možganov oziroma akutna encefalopatija, ki jo povzročata jetrna odpoved in porto-sistemski obvod. Kaže se s širokim spektrom nevroloških in psihiatričnih motenj, ki segajo od komaj zaznavnih odstopanj do kome (1). V osnovi gre za reverzibilno motnjo, ki se pojavi pri 50 – 70% bolnikov z jetrno cirozo. Jasno izražena epizoda HE je eden od zapletov, ob katerem govorimo o dekompenzirani jetrni cirozi in je slab prognostični dejavnik poteka bolezni. Ocenjeno 3 - letno preživetje bolnikov s HE je manj kot 25% (2).

PATOFIZIOLOGIJA

Številni dejavniki so vpleteni v nastanek hepatične encefalopatije in se razlikujejo pri akutni ter kronični jetrni odpovedi. Dejavniki, ki vplivajo na razvoj HE, so povečano nastajanje nevrotoksinov, spremenjena prepustnost hemato-encefalne bariere in nenormalna nevrotransmisija. Najbolj znan toksin je amonijak. Med presnavljanjem beljakovin in drugih dušikovih molekul v črevesju bakterije proizvajajo amonijak, enterociti pa ga sintetizirajo iz glutamina. V normalnih pogojih ga hepatociti odstranijo. V primeru zmanjšane funkcije hepatocitov ter portalne hipertenzije pride do povišanih ravni amonijaka v sistemskem krvnem obtoku, tako arterijsko hiperamoniemijo opažajo pri kar 90% bolnikov s HE (2). Amonijak je nevrotoksičen in povzroča edem astrocitov, okvarja glutaminergično nevrotransmisijo in obenem porablja energijo, potrebno za oksidativno celično presnovo (3).

KLINIČNA SLIKA

Bolnik s subklinično HE ima okrnjen delovni spomin in motnjo pozornosti, lahko je psihomotorično upočasnjen in ima okrnjeno prostorsko zaznavo. Ob napredovanju pride do osebnostnih

sprememb, pojavlja se apatija, razdražljivost in dezinhibicija. Pogoste so motnje ritma spanja (1,3).

Med nevrološkim pregledom ugotavljamo hipertonijo, hiper-refleksijo, pozitivni Babinski refleks. Pogosto je lahko prisotna ekstrapiramidna disfunkcija s hipomimijo, mišično rigidnostjo, hipo- in bradikinezijo, monotonijo, počasnim govorom. Redko vidimo fokalne nevrološke izpade ali epileptične napade. Tako imenovan »plahutajoči« tremor se pogosto pojavlja že v zgodnji fazi HE. V osnovi ne gre za tremor, ampak za negativni mioklonus, ki se pojavi ob izgubi posturalnega tonusa in ga zlahka izzovemo npr. ob hiperekstenziji dlani z razprtimi prsti (1, 3).

KLASIFIKACIJA

HE delimo glede na 4 dejavnike:

1. **Osnovno bolezen**, ki je privedla do HE:
   - Tip A - ob akutni jetrni odpovedi,
   - Tip B - je posledica portosistemskega obvoda brez jetrne bolezni,
   - Tip C - je posledica jetrne ciroze (1).

2. **Klinično sliko**, kjer si lahko pomagamo z West Haven kriteriji (WHK) (tabela 1), ki jih dodatno poenostavimo in HE razdelimo na prikrito (»covert«) in odkrito (»overt«). Za diagnosticiranje prikrite HE so pogosto potrebni nevrofiziološki in nevropsihološki testi. Pri bolnikih, ki imajo WHK stopnje 3 - 4 dodatno uporabimo Glasgowsko lestvico kome (1).

Tabela 1: West Haven kriteriji in klinična slika (1,3)

Stadij 0 (Minimalna HE)	Subklinična oblika, normalni mentalni status, minimalne spremembe v spominu, koncentraciji, intelektualnih sposobnostih, koordinaciji	Prikrita (covert) HE
Stadij 1	Blaga zmedenost, zvišana ali znižana čustvena lega z evforijo ali depresijo, zmanjšana koncentracija, upočasnjeni kognitivni procesi, agitacija, motnje spanja	
Stadij 2	Dremavost, letargija, osebnostne spremembe, neustrezno vedenje, nezmožnost kognicije	Odkrita (overt) HE
Stadij 3	Somnolenten bolnik, ki ga še lahko zbudimo, dezorientiranost v času in prostoru, zmedenost, amnezija, okrnjen govor, oslabljene zaznavne funkcije	
Stadij 4	Koma	

3. **Časovni interval:**
   - Epizodična
   - Ponavljajoča (dva pojava HE znotraj 6 mesecev)
   - Perzistentna (stalno odstopanje vedenja in je prekinjena z epizodami odkrite HE) (1).

4. **Sprožilni dejavnik** HE:
   - Spontana - sprožilnega dejavnika ne zaznamo.
   - Sprožena - aktivno iskanje in ustrezno zdravljenje sprožilnega dejavnika. Najpogostejši sprožilci so okužbe, gastrointestinalna krvavitev, elektrolitske motnje, previsoki odmerki diuretične terapije in zaprtje. (Tabela 2) (1, 3).

Tabela 2: Sprožilni dejavniki odkrite HE po pogostosti (3)

Epizodična	**Ponavljajoča**
Okužbe	Elektrolitske motnje (hipokaliemija in metabolna alkaloza)
Gastrointestinalna krvavitev	Okužba
Dehidracija zaradi neustrezne uporabe diuretikov, odvajal	Neopredeljen vzrok
Elektrolitske motnje	Zaprtje
Zaprtje	Dehidracija zaradi neustrezne uporabe diuretikov, odvajal
Neopredeljen vzrok	Gastrointestinalna krvavitev

DIAGNOZA IN PREISKAVE

Na HE posumimo pri bolnikih z akutno ali kronično napredovalo jetrno okvaro, s pridruženo ali izolirano portalno hipertenzijo s portosistemskimi obvodi. Pomisliti in izključiti pa moramo tudi druge vzroke motene zavesti, ki lahko sami povzročijo encefalopatijo oziroma se prekrivajo s HE (Tabela 3) (1).

Tabela 3: Diferencialna diagnoza HE (1)

Odkrita HE ali akutna motnja zavesti	
Sladkorna bolezen	Hipoglikemija, ketoacidoza, hiperosmolarnost, laktatna acidoza
Alkohol	Intoksikacija, odtegnitev, Wernickejeva encefalopatija
Droge	Benzodiazepini, nevroleptiki, opioidi
Okužbe centralnega živčnega sistema	
Elektrolitske motnje	Hiponatriemija, hiperkalciemija
Nekonvulzivna epilepsija	
Psihiatrične motnje	
Intrakranialne krvavitve in infarkti	
Življenje ogrožujoče stanje	Odpoved organa, septično dogajanje
Druge prezentacije	
Demenca	Primarna ali sekundarna
Možganske lezije	Poškodbe, neoplazme, normotenzivni hidrocefalus
Obstruktivna apneja v spanju	

Diagnozo postavimo ob upoštevanju pridruženih obolenj (jetrna ciroza, portalna hipertenzija) in prepoznavi sprožilnega dejavnika. Ob kliničnem pregledu iščemo znake jetrne bolezni (zlatenica, ascites, edemi, »caput meduse«, sarkopenija, pajkasti nevusi, palmarni eritem, modrice in opraskanine kože, povečani obušesni slinavki, ginekomastija in hipogonadizem...). V laboratorijskih preiskavah si pomagamo s povišanimi vrednostmi amonijaka, vendar le-ta ni specifičen pokazatelj HE in se lahko pojavlja tudi pri drugih obolenjih (Tabela 4). Pri bolnikih z motnjo zavesti, ki nimajo povišanih vrednosti amonijaka, moramo iskati druge vzroke (Tabela 3) (2-4).

Za prepoznavo blagih oblik HE so potrebni nevrofiziološki in

nevropsihološki testi. Enostaven test v vsakodnevni obravnavi je test poimenovanja živali, kjer bolnik v eni minuti našteje čim več živali. Poimenovanje manj kot 10 živali v eni minuti je patološko in ga prepoznamo pri blagih oblikah HE (4, 5).

Slikovna diagnostika (računalniška tomografija in magnetna resonanca) ter lumbalna punkcija nam pomagata zlasti pri izključitvi ali potrditvi drugih vzrokov motene zavesti.

Tabela 4: Vzroki hiperamoniemije (2)

Akutna jetrna odpoved
Kronična ledvična bolezen
Kajenje
Jetrna ciroza
Gastrointestinalna krvavitev
Prirojene motnje metabolizma (metabolizem prolina in okvare v ciklu sečnine)
Zdravila in toksini (alkohol, diuretiki, narkotiki, valproat)
Mišični napor in ishemija
Portosistemski obvodi
Način in razmere ob odvzemu krvi (vročina, dieta z visoko vsebnostjo beljakovin)

ZDRAVLJENJE

Osredotočimo se na zniževanje tvorbe amonijaka v prebavilih in spremembe aminokislin v krvnem obtoku.

Prvi ukrep je prepoznava in zdravljenje sprožilnih dejavnikov. Prepoznamo in zdravimo okužbo, npr. spontani bakterijski peritonitis, ukinemo diuretike in bolnike dodatno hidriramo. Prepoznamo in korigiramo elektrolitske motnje, ob pridruženi krvavitvi iz prebavil le-to čim prej zaustavimo in odstranimo kri iz prebavil. Nastajanje amonijaka v prebavilih zmanjšamo s pomočjo laktuloze, ki jo apliciramo

preko ust ali v obliki klizme. Laktuloza je sintetični disaharid, ki se ne resorbira iz prebavil. Ko doseže debelo črevo, ga bakterije razgradijo v laktat in ocetno kislino. Ko se laktuloza razgrajuje, zniža pH črevesne vsebine in tako zmanjša ionizacijo in absorpcijo amonijaka. Deluje tudi kot osmotsko odvajalo. Odmerek prilagajamo tako, da bolnik odvaja 2 – 3 mehke stolice dnevno (2).

Ob stiku z bolnikom z motnjo zavesti zaradi HE je pomembno oceniti tveganje zapletov, kot je aspiracija, in s tem povezan intenzivnejši nadzor oz. potrebo po endotrahealni intubaciji. Potrebno je prepoznati bolnike, ki jim bo intenzivna oskrba koristila. Pri tem nam lahko pomagajo točkovniki, MELD (Model for end - stage liver disease), APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) and CLIF-C (Chronic Liver Failure consortium), s katerimi prepoznamo bolnike z visoko stopnjo umrljivosti, pri katerih je uspeh intenzivnega zdravljenja vprašljiv (4).

Ko pri bolniku izključimo sprožilne dejavnike HE in kljub terapiji z laktulozo kaže znake kronične perzistentne HE, v terapijo dodamo še rifaksimin, ki je lahko kronična terapija in zmanjša število ponovitev. Daje se v dveh dnevnih peroralnih odmerkih. Kratkotrajno lahko ob neodzivnosti poskusimo tudi z antibiotično terapijo z neomicinom, ki je inhibitor glutaminaze, ter metronidazolom, kot tudi z intravenskim dodajanjem L-ornitin L-aspartata (LOLA) (2).

Pri bolnikih s HE je pomembna dobra prehranska podpora, omejitev vnosa beljakovin ni potrebna. Živalske beljakovine omejimo zgolj ob neuspehu ostale terapije. Priporoča se 35 - 40 kcal/kg TT dnevno, ob tem naj bi bil vnos beljakovin približno 1,2 - 1,5 g/kg TT na dan. Svetovani so tudi manjši premostitveni obroki ter nočna malica, lahko pa dodamo tudi prehranska dopolnila, ki vsebujejo razvejane aminokisline (BCAA). Opredeliti in zdraviti je potrebno morebitno pomanjkanje vitaminov in mikrohranil (1).

Pri bolnikih z jetrno odpovedjo in ponavljajočo oz. perzistentno HE, ki se ne odzovejo na terapijo, je potrebno oceniti možnost zdravljenja s presaditvijo jeter (1,4).

ZAKLJUČEK

Hepatična encefalopatija je eden od simptomov dekompenzirane jetrne ciroze. Lahko je posledica porto-sistemskih obvodov oz. akutne jetrne odpovedi. Klinična slika sega od komaj zaznavnih nevroloških odstopanj vse do kome. Ob napredovali kronični jetrni odpovedi je pomembno prepoznati sprožilne dejavnike HE in jih ustrezno zdraviti. V serumu lahko določimo amonijak, ki je v večini primerov povišan. Cilj zdravljenja HE je med drugim zaviranje nastanka amonijaka v črevesju, za kar uporabljamo laktulozo. V primeru nezadostnega odgovora na terapijo lahko dodamo še rifaksimin in bolnikom nudimo primerno prehransko podporo.

LITERATURA

1. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, Weissenborn K, Wong P. 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 Aug;60(2):715-35.
2. Mehta S. S., Fallon M. B. Hepatic Encephalopathy. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, ur. Sleisenger and Fortran's Gastrointestinal and Liver Disease. 11.izd. Philadelphia: Elsevier; 2021. p.1486-1489.
3. Drnovšek J., Štabuc B. Hepatična encefalopatija. V: Košnik M. ... [et al.] Interna medicina 6. izd., Ljubljana, Slovensko zdravniško društvo, 2022: 672-675.
4. 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 the management of hepatic encephalopathy. J Hepatol. 2022 Sep;77(3):807-824.
5. Campagna F, Montagnese S, Ridola L, Senzolo M, Schiff S, De Rui M, Pasquale C, Nardelli S, Pentassuglio I, Merkel C, Angeli P, Riggio O, Amodio P. The animal naming test: An easy tool for the assessment of hepatic encephalopathy. Hepatology. 2017 Jul;66(1):198-208.

PRESEJANJE BOLNIKOV ZA HCC – KDO, KDAJ, ZAKAJ IN KAKO?

SCREENING FOR HEPATOCELLULAR CARCINOMA – WHO, WHEN, WHY AND HOW?

Sara Nikolić

Oddelek za gastroenterologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor

POVZETEK

Rak jetrnih celic je najpogostejši primarni jetrni tumor, ki se po navadi razvije v luči kronične jetrne bolezni. Kljub napredku terapevtskih možnosti, je pet letno preživetje v Sloveniji 10%, predvsem zaradi razširjene bolezni ob postavitvi diagnoze, ko je edina možnost paliativno zdravljenje. Posledično je pomembno odkriti bolezen v zgodnji fazi, zato ekspertne skupine na evropski in mednarodni ravni svetujejo presejanje bolnikov z visokim tveganjem za karcinom jetrnih celic. To so bolniki s cirozo stopnje A in B po Child klasifikaciji ne glede na etiologijo, s cirozo stopnje C po Child klasifikaciji, ki so kandidati za transplantacijo, bolniki brez ciroze, a z napredovalo fibrozo (stopnja F3) ne glede na etiologijo ter posebna podskupina bolnikov brez ciroze s kronično okužbo v virusom hepatitisa B ali C. Presejalni test je ultrazvok trebuha vsakih 6 mesecev. Cilj je zgodaj odkriti bolezen,

zmanjšati smrtnost in izboljšati kakovost življenja.

Ključne besede: rak jetrnih celic, ciroza jeter, presejanje, ultrazvok trebuha

ABSTRACT

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common primary liver cancer that usually develops in the setting of chronic liver disease. Despite significant progress of treatment options in recent years, five-year survival rate remains very poor and is approximately 10% in Slovenia. Poor survival is due to advanced stage at diagnosis in most patients, when only palliative treatment is available. Because survival is closely related to the stage of cancer at diagnosis, leading expert guidelines suggest regular screening and surveillance of patients at high risk for HCC with abdominal ultrasound every 6 months. Patients at high risk of developing HCC are all patients with cirrhosis Child-Pugh stage A and B regardless of etiology of liver disease, patients with Child-Pugh stage C who are candidates for liver transplantation, a subgroup of patients with chronic hepatitis B or hepatitis C infection and patients with advanced fibrosis (stage F3) regardless of etiology. The main goal of monitoring patients at high risk is to achieve a high rate of early-stage HCC at diagnosis, reduce mortality and improve quality of life.

Key words: hepatocelular carcinoma, liver cirrhosis, screening, abdominal ultrasound

EPIDEMIOLOGIJA IN DEJAVNIKI TVEGANJA

Rak jetrnih celic (HCC) je 6. najpogostejši karcinom globalno in 3. najpogostejši vzrok smrti zaradi raka (1). Pojavnost narašča s starostjo v vseh populacijah, povprečna starost bolnikov s HCC je najnižja v Afriki in na Kitajskem. Najvišja pojavnost HCC (85% vseh primerov) je v vzhodni Aziji in podsaharski Afriki (2). Globalno pet letno preživetje je 18.4%, v Sloveniji okrog 11%, najveretneje zaradi razširjene bolezni ob postavitvi diagnoze (3). Etiološko lahko opredelimo 90% vseh HCC-jev, najpogosteje so v ozadju zloraba alkohola, hepatitis B (HBV), hepatitis C (HCV) in izpostavljenost afla toksinu (v Aziji in Afriki). V zahodni Evropi je zloraba alkohola povezana z 32% primerov, HCV okužba pa s 44% primerov. V centralni Evropi je delež HCC zaradi zlorabe alkohola višji (46%), zaradi HCV okužbe nekoliko nižji (29%) (2). Ciroza je pomemben dejavnik tveganja za nastanek HCC in poleg omenjenih vzrokov jo lahko povzročajo še metabolne bolezni jeter kot je nealkoholna zamaščenost jeter (NAFLD), v redkih primerih tudi hemokromatoza in pomanjkanje alfa 1 antitripsina. Ena tretjina bolnikov s cirozo bo tekom svojega življenja razvila HCC, okrog 1-8% bolnikov letno. Največje tveganje imajo bolniki s kroničnim virusnim hepatitisom (letno 2% pri HBV, 2-8% pri HCV) (2).

POMEN PRESEJANJA

Cilj presejanja za HCC je odkrivanje čim večjega števila bolnikov s HCC v zgodnjem stadiju bolezni in posledično zmanjšanje smrtnosti ter izboljšanje kakovosti življenja (4). Večina podatkov o koristi presejanja za HCC prihaja iz raziskav pri bolnikih s kronično HBV okužbo z ali brez ciroze. Ker je etično sporno le eni skupini bolnikov omogočati presejanje, obstaja sao ena randomizirana kontrolna raziskava narejena na Kitajskem, kjer je presejanje zmanjšalo smrtnost za 37% kljub slabi adherenci bolnikov (55%) (5). Podobne rezultate

so dosegli tudi na Tajvanu, ki zaenkrat velja za državo z največjim odstotkom bolnikov z zgodnjim stadijem HCC in posledično najboljšim preživetjem (2).

PRESEJALNI TESTI

Presejalni testi so slikovni in serološki. Ultrazvok (UZ) je najpogosteje uporabljana slikovna preiskava za namen presejanja, ker ima spremljivo senzitivnost (58-89%) in visoko specifičnost (več kot 90%). Na žalost, je senzitivnost le 63% pri zelo zgodnjih HCC, najverjetneje zaradi otežene detekcije jetrne lezije v cirotično spremenjenih jetrih. Kljub temu, bolniki dobro sprejemajo redne UZ kontrole. UZ je poceni, neinvaziven, ponovljiv, lahko odkrije tudi druge zaplete ciroze (ascites, tromboza vene porte). Pomanjkljivost je od operaterja odvisna kakovost. Računalniška tomografija (CT) in magnetna resonanca (MR) sta stroškovno neustrezni za namen presejanja (2). Najpogosteje uporabljen serološki test je serumska koncentracija tumorskega označevalca alfa-fetoproteina (AFP). AFP se uporablja predvsem kot diagnostični in en kot presejalni označevalec zaradi dveh razlogov. Koncentracija AFP lahko zaniha ob zagonih okužbe s HBV ali HCV, ob poslabšanju osnovne jetrne bolezni in zaradi razvoja HCC. Drugi razlog je, da je AFP povišan v zgodnji fazi le pri 10-20% HCC. AFP prispeva le 6-8% dodatnih odkritih primerov spregledanih z UZ, je pa ob njegovi uporabi pri bolnikih z aktivno jetrno boleznijo veliko lažno pozitivnih rezultatov, ki obremenjujejo zdravstveni sistem z dodatno diagnostiko in stroški. Evropske smernice odsvetujejo uporabo AFP za namen presejanja HCC (2).

KAKO POGOSTO NAJ BO PRESEJANJE?

Idealni interval presejanja za HCC določajo dve značilnosti tumorja, hitrost rasti tumorja do nivoja detekcije in pojavnost tumorske spremembe pri tarčni populaciji. Na osnovi vseh dokazov je UZ trebuha vsakih 6 mesecev razumna izbira, saj krajši časovni interval (3 mesece) ni pokazal koristi, z daljšim (12 mesecev) pa je odkritih manj zgodnjih oblik HCC.

KOMU NAMENITI PRESEJANJE?

Bolniki s cirozo jeter

Preko 90% HCC se razvije v cirotičnih jetrih, zato se svetuje presejanje pri vseh bolnikih s cirozo ne glede na etiologijo. Pri bolnikih s cirozo stadij C po Child klasifikaciji HCC presejanje ni potrebno, razen če so kandidati za presaditev jeter, a se zaradi pomanjkanja z dokazi podprtih podatkov svetuje individualni pristop. Načeloma presejanje ni potrebno pri bolnikih, pri katerih je pričakovana življenska doba krajša od 12 mesecev zaradi jetrne ali druge bolezni (2,4).

Bolniki brez ciroze jeter

Bolniki s kroničnim hepatitisom B so ogroženi za HCC tudi ob odsotnosti ciroze. Večje virusno breme, višja starost ter moški spol so dejavniki tveganja za HCC v ne-cirotičnih jetrih pri teh bolnikih. Potrebno je opredeliti skupino z visokim tveganjem za HCC. Zaenkrat se pripoporoča točkovnik PAGE-B (iz angl. besed »platelets, age, gender, hepatitis B«), s katerim stratificiramo bolnike glede na tveganje za HCC v petih letih na tiste z: *visokim tveganjem* (več kot 19 točk, tveganje za HCC je 17%), *srednjim tveganjem* (10-17 točk, tveganje za HCC je 3%) in *nizkim tveganjem* (< kot 10 točk, tveganje za HCC je 0%). Presejanje izvajamo pri bolnikih z visokim in srednjim tveganjem (2). Bolniki s kroničnim hepatitisom C in Metavir F3 fibrozo kadarkoli

tekom poteka bolezni ne glede na zdravljenje so ogroženi za razvoj HCC. Evropske smernice zato svetujejo spremljanje in presejanje teh bolnikov (2,4). Sladkorna bolezen in debelost sta dejavnika tveganja za razvoj NAFLD in za razvoj HCC. Prav tako se več kot 50% primerov HCC pri nealkoholnem steatohepatitisu (NASH) pojavi v ne-cirotičnih jetrih (2). Posledično je pomembno bolnike z NAFLD stratificirati z elastografijo in uvesti presejanje za HCC pri fibrozi stopnje F3. Zankrat ne poznamo stopnje tveganje za HCC pri bolnikih z nižjimi stopnjami fibroze (4). Tabela 1 prikazuje bolnike, ki jim svetujemo presejanje za HCC.

Tabela 1: Bolniki z indikacijo za presejanje za HCC

Bolniki s cirozo stadij Child A in B ne glede na etiologijo
Bolniki s cirozo stadij Child C, ki čakajo na presaditev jeter
Bolniki brez ciroze z HBV okužbo, ki imajo srednje in večje tveganje za HCC (na osnovi točkovnika PAGE-B)
Bolniki brez ciroze z fibrozo stopnje F3 ne glede na etiologijo

ZAKLJUČEK

Preživetje bolnikov s HCC je tesno povezano s stadijem bolezni od postavitvi diagnoze. Cilj presejanja je, da odkrijemo čim več bolnikov z zgodnjo obliko HCC in zmanjšamo smrtnost. Zato moramo bolnikom z indikacijo za presejanje vsakih 6 mesecev opraviti UZ trebuha, ki je po evropskih smernicah edina priporočena presejalna metoda.

LITERATURA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-49.
2. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2018;69(1):182-236.
3. Zadnik V, Zagar T, Lokar K, Tomsic S, Konjevic AD, Zakotnik B. Trends in population-based cancer survival in Slovenia. Radiol Oncol. 2021;55(1):42-9.
4. Frenette CT, Isaacson AJ, Bargellini I, Saab S, Singal AG. A Practical Guideline for Hepatocellular Carcinoma Screening in Patients at Risk. Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes. 2019;3(3):302-10.
5. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. J Cancer Res Clin Oncol. 2004;130(7):417-22.

USPEŠNO ZDRAVLJENJE BREZ PROTEAZNEGA ZAVIRALCA POMENI PREDPISOVANJE Z ZAUPANJEM, KLJUB NEZNANKAM[a,b]

EPCLUSA®
sofosbuvir/velpatasvir
400 mg / 100 mg tableta

Dokazani deleži ozdravitev[2], tudi v raziskavah z minimalnim spremljanjem bolnikov[1,f,g]

Zanesljiva shema, ki dopušča nekaj neadherence[8,9,i]

Za vse genotipe[2, e-f] in stadije fibroze[2,d,e,h]

1 tableta, enkrat na dan, brez prehranskih zahtev[2,e]

Potrjena možnost "testiraj in zdravi"[3-6,b]
Dobro opredeljeno spremljanje med zdravljenjem bolnikov s kompenzirano cirozo[2]

Malo klinično pomembnih **DDI[2,3]**

Brez zaviralcev proteaz

Primerno kljub negotovostim glede resnosti bolezni jeter[7,d,e,h]

Okrajšave: CPT = klasifikacija ciroze po Child-Pugh (Child–Pugh–Turcotte); DAA = neposredno delujoče protivirusno zdravilo (*Direct Acting Antiviral*); DDI = medsebojno delovanje zdravil (*Drug-Drug Interaction*); EASL = Evropsko združenje za preučevanje jeter (*European Association for the Study of the Liver*); GT = genotip; HBV = virus hepatitisa B; HCV = virus hepatitisa C; IZ = interval zaupanja; RBV = ribavirin; STR = enotabletna shema (*Single Tablet Regimen*); SVR = trajni virološki odziv (*Sustained Virologic Response*).

Opombe: **a** Kljub neznanim izhodiščem nekaterih bolnikov, kot so: genotip, stopnja fibroze, nekdanja/trenutna intravenska uporaba drog, uporaba zaviralcev protonske črpalke na začetku zdravljenja in zgodovina zdravljenja.[6] **b** Med zdravljenjem z DAA ali po takšnem zdravljenju so poročali o primerih reaktivacije virusa HBV, ki so bili v nekaterih primerih smrtni. Pred začetkom zdravljenja je treba pri vseh bolnikih opraviti presejanje za HBV. S HBV in HCV sočasno okuženi bolniki imajo tveganje za ponovno aktiviranje HBV, zato jih je treba kontrolirati in obravnavati v skladu z veljavnimi kliničnimi smernicami.[1] **c** Pri bolnikih s komorbiditetami ali določenimi kombinacijami zdravil se lahko zahteva spremljanje ob zdravljenju. Za dodatne informacije glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila Eplcusa.[1] **d** Raziskava 3. fazeje bila opravljena v 16 mestih v Indiji. Vključenih je bilo 129 odraslih bolnikov s kronično HCV okužbo katerega koli genotipa. Bolniki so prejemali sofosbuvir/velpatasvir (400–100 mg) 12 tednov enkrat na dan. Zdravilo so v raziskavi bolnikom razdeljevali enkrat mesečno, vendar ni bilo ocen raziskave med zdravljenjem. SVR12 je bil 93 % (120/129; 95 % IZ, 87–97 %; p = 0,009 v primerjavi s 85–% ciljem uspešnosti).[2] **e** Zdravilo EPCLUSA omogoča STR brez RBV večini bolnikov s HCV, razen tistih z dekompenzirano cirozo. Za dodatne informacije o omejitvah glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila Epclusa. Dodatek RBV je priporočljiv za zdravljenje bolnikov z dekompenzirano cirozo in pride v poštev za zdravljenje bolnikov s HCV GT3 in kompenzirano cirozo.[1] **f** V raziskavi 2. faze so HCV bolniki s kronično cirozo in CPT-C po 12-tedenskem zdravljenju z zdraviloma EPCLUSA + RBV dosegli SVR12 78 % (25/32). Zdravljenje so bolniki dobro prenašali, pri tem pa so opazili neželene učinke v skladu s pričakovanji pri bolnikih z napredovalo boleznijo jeter.[11] **g** Pri bolnikih, ki so si injicirali droge.[8,9] **h** V obsežni mednarodni raziskavi iz dejanske prakse so bili vsi bolniki zdravljeni 12 tednov z zdravilom EPCLUSA ob neznanem genotipu (n = 42), neznani stopnji fibroze (n = 82) in neznano zgodovino zdravljenja (n = 33).[6] EASL opredeljuje ozdravitev kot SVR12 (trajni virološki odziv 12 tednov po zdravljenju).[3]

Literatura: **1.** Povzetek glavnih značilnosti zdravila EPCLUSA, maj 2022 **2.** Sood A *et al. Hepatol Int* 2019;13(2):173–179. **3.** European Association for the Study of the Liver (EASL). J Hepatol 2020;73(5):1170–1218. **4.** Mangia A *et al.* Poster GS-03 predstavljen na International Liver Congress 2019, Dunaj, Avstrija. **5.** World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines 21st List (August 2019). Dostopno na: www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/. Dostopano; september 2020. **6.** Mangia A *et al.* Liver Int 2020;40:1841–1852. **7.** University of Liverpool. HEP Drug Interactions Checker. Dostopno na: https://www.hep-druginteractions.org/checker. Dostopano: oktober 2020. **8.** Grebely J *et al. Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3(3):153–161. **9.** Cunningham EB *et al.* Int J Drug Policy 2018;62:14–23. **10.** Lawitz E *et al.* Poster THU-273 predstavljen na International Liver Congress 2017, Amsterdam, Nizozemska. Dostopen na: www.natap.org/2017/EASL/EASL_07.htm. Dostopano: september 2020. **11.** Flamm S *et al.* Poster THU-138 predstavljen na the International Liver Congress 2019, Dunaj, Avstrija.

ZAUPAJTE V DOSLEDNO OZDRAVITEV[h] **Z ZDRAVILOM EPCLUSA[1,6,10]**

EPCLUSA®
sofosbuvir/velpatasvir
400 mg / 100 mg tableta

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA EPCLUSA

Ime zdravila: Epclusa 400 mg/100 mg filmsko obložene tablete. Epclusa 200 mg/50 mg filmsko obložene tablete. **Kakovostna in količinska sestava:** Ena filmsko obložena tableta vsebuje 400 mg sofosbuvirja in 100 mg velpatasvirja. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg sofosbuvirja in 50 mg velpatasvirja. Za celoten seznam pomožnih snovi glejte SmPC za zdravilo Epclusa 400 mg/100 mg, Epclusa 200 mg/50 mg filmsko obložene tablete. **Terapevtske indikacije:** Zdravilo Epclusa je indicirano za zdravljenje kronične okužbe z virusom hepatitisa C (HCV) pri bolnikih, starih 3 leta in več. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravljenje z zdravilom Epclusa mora uvesti in nadzirati zdravnik z izkušnjami v obravnavi bolnikov z okužbo s HCV. Odmerjanje: Priporočeni odmerek zdravila Epclusa pri odraslih je ena 400/100 mg tableta peroralno enkrat na dan s hrano ali brez nje. Priporočeni odmerek zdravila Epclusa pri pediatričnih bolnikih, starih 3 leta ali več, temelji na telesni masi. Za bolnike s telesno maso < 17 kg glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila Epclusa 200 mg/50 mg. Za informacije o priporočenem zdravljenju in trajanju zdravljenja za bolnike ne glede na genotipe HCV, glejte SmPC za zdravilo Epclusa 400 mg/100 mg, Epclusa 200 mg/50 mg filmsko obložene tablete. Če se uporablja v kombinaciji z ribavirinom, glejte tudi SmPC za ribavirin. Varnost in učinkovitost zdravila Epclusa pri otrocih, starih manj kot 3 leta nista bili dokazani. Način uporabe: Za peroralno uporabo. Bolnikom je treba naročiti, naj pogoltnejo celo(e) tableto(e) s hrano ali brez nje. Zaradi grenkega okusa je priporočljivo, da se filmsko obloženih tablet ne žveči in ne drobi. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov. Zdravila, ki so močni induktorji P-glikoproteina (P-gp) in/ali citokromov P450 (CYP) (karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifampicin, rifabutin in šentjanževka). **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Zdravila Epclusa se ne sme dati sočasno z drugimi zdravili, ki vsebujejo sofosbuvir. Amiodaron se lahko pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Epclusa, uporablja samo, če drugih nadomestnih antiaritmikov ne prenašajo ali če so ti pri njih kontraindicirani. Pri bolnikih s sočasno okužbo s HBV/HCV obstaja tveganje za reaktivacijo HBV, zato jih je treba spremljati in zdraviti po trenutno veljavnih kliničnih smernicah. Ni na voljo kliničnih podatkov, ki bi podprli učinkovitost sofosbuvirja in velpatasvirja pri zdravljenju bolnikov, pri katerih predhodno zdravljenje z režimom, ki je vključeval drugi zaviralec NS5A, ni bilo uspešno. Podatki o varnosti so omejeni pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (eGFR < 30 ml/min/1,73 m2) in pri bolnikih z boleznijo ledvic v končni fazi (ESRD), zaradi katere je potrebna hemodializa. Sočasna uporaba zdravil, ki so zmerni induktorji P-gp in/ali citokromov CYP, z zdravilom Epclusa ni priporočljiva. Pokazalo se je, da zdravilo Epclusa poveča izpostavljenost tenofovirju, zlasti, če se uporablja skupaj z režimom proti HIV, ki vsebuje dizoproksiltenofovirijev fumarat in farmakokinetični ojačevalec (ritonavir ali kobicistat). Pri sladkornih bolnikih, ki so se začeli zdraviti z neposredno delujočim protivirusnim zdravilom, je treba zlasti v prvih treh mesecih skrbno spremljati ravni krvnega sladkorja ter po potrebi prilagoditi zdravljenje sladkorne bolezni. Varnost in učinkovitost zdravila Epclusa pri bolnikih s cirozo jeter stopnje C po CPT in bolnikih z okužbo z virusom HCV po presaditvi jeter, nista bili ocenjeni. Pomožne snovi: To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Zdravilo Epclusa vsebuje sofosbuvir in velpatasvir, zato se pri uporabi zdravila Epclusa lahko pojavijo katere koli interakcije, ki so jih opazili pri uporabi teh posameznih učinkovin. Sočasna uporaba zdravila Epclusa z zdravili, ki so substrati prenašalca P-gp, lahko poveča izpostavljenost takšnim zdravilom. Uporaba zdravil, ki so močni induktorji P-gp in/ali citokromov CYP2B6, CYP2C8 ali CYP3A4 (npr. karbamazepin, fenobarbital in fenitoin, rifampicin, rifabutin in šentjanževka) skupaj z zdravilom Epclusa, je kontraindicirana. Sočasna uporaba zdravil, ki so zmerni induktorji P-gp in/ali citokroma CYP (npr. efavirenz, modafinil, okskarbazepin ali rifapentin), z zdravilom Epclusa ni priporočljiva. Klinično pomembnih medsebojnih delovanj z zdravilom Epclusa, pri katerih bi posredovali zaviralci P-gp, BCRP, OATP ali CYP450, se ne pričakuje; zdravilo Epclusa se lahko uporablja sočasno z zaviralci P-gp, BCRP, OATP in CYP. Ker se delovanje jeter v času zdravljenja z zdravilom Epclusa lahko spremeni, se priporoča natančno spremljanje vrednosti mednarodnega normaliziranega razmerja (INR). Na farmakokinetiko zdravil, ki se presnavljajo prek jeter (npr. imunosupresivna zdravila, kot so zaviralci kalcinevrina), lahko vplivajo spremembe delovanja jeter med zdravljenjem z DAA, ki so povezane z odstranitvijo virusa HCV. Za podrobnejši opis interakcij med zdravilom Epclusa in drugimi zdravili, glejte SmPC za zdravilo Epclusa 400 mg/100 mg, Epclusa 200mg/50mg filmsko obložene tablete. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Podatkov o uporabi sofosbuvirja, velpatasvirja ali zdravila Epclusa pri nosečnicah ni oziroma so omejeni, zato kot previdnostni ukrep uporaba zdravila Epclusa ni priporočljiva med nosečnostjo. Ni znano, ali se sofosbuvir in njegovi presnovki ali velpatasvir izločajo v materino mleko. Ker tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti, se zdravila Epclusa med dojenjem ne sme uporabljati. Če se ribavirin uporablja sočasno z zdravilom Epclusa, glejte podrobna priporočila glede nosečnosti, kontracepcije in dojenja v SmPC za ribavirin. **Neželeni učinki:** Neželenih učinkov zdravila Epclusa v kliničnih študijah niso ugotovili. V obdobju trženja so opazili primere hude bradikardije in srčnega bloka pri uporabi zdravil, ki vsebujejo SOF, v kombinaciji z amiodaronom, pri bolnikih s sočasno okužbo s HCV/HBV pa so po zdravljenju z DAA opazili reaktivacijo HBV. Zelo pogost neželen učinek ugotovljen pri zdravilu Epclusa je bruhanje, pogost izpuščaj, občasen pa angioedem. Za podrobnejši opis neželenih učinkov glejte SmPC za zdravilo Epclusa 400 mg/100 mg, Epclusa 200mg/50mg filmsko obložene tablete.

Način in režim predpisovanja ter izdaje zdravila: Rp/Spec - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom: Gilead Sciences Ireland UC, Carrigtohill, County Cork, T45 DP77, Irska.

Datum zadnje revizije besedila: 05/2022

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na: Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si

Pred predpisovanjem preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila.
Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na: Lenis d.o.o., Litostrojska cesta 52, 1000 Ljubljana, Slovenija, telefon: 01 235 07 00.

Samo za strokovno javnost.
Datum izdelave gradiva: marec 2023
PG-3-2023-307-SI

Lenis GILEAD

25 LET | *kliničnih raziskav v Sloveniji*

V 25 letih smo sponzorirali ali podprli 57 intervencijskih kliničnih raziskav, ki so gonilo razvoja in napredka v medicini, in s tem je več kot 780 bolnikov dobilo možnost inovativnega zdravljenja.

M-SI-00000814 (V2.0)
Informacija pripravljena v marcu 2023.