

Εξελίξεις στη θεραπεία επιπλοκών της κίρρωσης

Ηλιάνα Μάνη
Παθολόγος

ΈΒ Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική και Ομώνυμο Εργαστήριο,
ΓΝΑ Ιπποκράτειο

Δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων με τις Χορηγούς Εταιρείες:



Φυσική πορεία κίρρωσης - Επιπλοκές

Επιπλοκές κίρρωσης

Αντιρροπούμενη
Κίρρωση

Ασυμπτωματική
νόσος



↑ πυλαίας υπέρτασης
↓ ηπατικής λειτουργίας

Μη αντιρροπούμενη
κίρρωση

5-7% έτος

Συμπτωματική νόσος –
Πολυσυστηματική προσβολή

1. Συμβάματα ρήξης της αντιρρόπησης

- Ασκίτης
- Κιρσορραγία
- Ηπατική εγκεφαλοπάθεια
- Ίκτερος

2. Γενικές επιπλοκές κίρρωσης

- Λοιμώξεις
- Ηπατοκυτταρικός καρκίνος
- Θρόμβωση πυλαίας φλέβας

3. Επιπλοκές μη αντιρροπούμενης κίρρωσης

- Ηπατονεφρικό σύνδρομο
- Ηπατοπνευμονικό σύνδρομο
- Κιρρωτική καρδιομυοπάθεια

Ασκιτική συλλογή

- ❑ Το πιο συχνό σύμβαμα ρήξης της αντιρρόπησης: 5-10% / έτος
- ❑ Θνητότητα: 40% στο έτος / 50% στα 2 έτη
- ❑ Ταξινόμηση ασκιτικής συλλογής :

Βαθμός	Ευρήματα
1	Ανιχνεύσιμος υπερηχογραφικά
2	Μέτρια συμμετρική διόγκωση κοιλίας
3	Εκσεσημασμένη διόγκωση κοιλίας

- ❑ Γενικά χαρακτηριστικά
 - Κλίση λευκωματίνης ορού – λευκωματίνης ασκιτικού υγρού ≥ 1.1 g/dl
 - Ολική πρωτεΐνη < 2.5 g/dl (0.5-6 g/dl)
 - Ολικά κύτταρα λίγα $< 300-500/ \text{mm}^3$ (μονοκύτταρα)

Γενικές αρχές αντιμετώπισης ασκίτη

□ Διαγνωστική παρακέντηση σε:

- Νέα ασκίτική συλλογή βαθμού 2 & 3
- Επιδείνωση γνωστής ασκίτικής συλλογής
- Οποιαδήποτε άλλη επιπλοκή της κίρρωσης

Αριθμός – τύπος κυττάρων

Ολικά λευκώματα

Λευκωματίνη

LDH

Καλλιέργεια : Φιάλες αιμοκαλλιέργειας !!!

□ Αντενδείξεις παρακέντησης :

- Μη συνεργάσιμος ασθενής
- Λοίμωξη κοιλιακού τοιχώματος
- Κύηση
- Σημαντική εντερική διάταση
- Σοβαρή διαταρχή πήξης : Ινωδόλυση, ΔΕΠ

Αντιμετώπιση μη επιπλεγμένου ασκίτη

□ Όχι λοίμωξη, μη ανθεκτικός, μη σχετιζόμενος με ηπατονεφρικό σύνδρομο

1. Βαθμού 1: Ανεπαρκή δεδομένα

2. Βαθμού 2 :

Μείωση πρόσληψης άλατος: 80-120 mmol/ημέρα ή 4.6-7gr άλατος ➡ 10% αποδρομή

Διουρητική αγωγή

Μείωση πρόσληψης ύδατος ΜΟΝΟ επί σοβαρής υπονατριαιμίας (< 120)

3. Βαθμού 3 :

- Εκκενωτική παρακέντηση μεγάλου όγκου με χρήση λευκωματίνης 8gr / λίτρο ασκίτη
- Διενέργεια και επί λοίμωξης ή ONB επί ενδείξεων
- Διουρητική αγωγή

Γενικές αρχές χρήσης διουρητικών στην κίρρωση

❑ Ασθενείς με πρώτο επεισόδιο βαθμού 2 ασκίτη:

- Σπιρονολακτόνη 100mg/ημέρα
- Αύξηση ανά 3 ημέρες, κατά 100 mg. Μέγιστη δόση 400mg
- Προσθήκη φουροσεμίδης 40-160mg/ημερησίως αν όχι ανταπόκριση ($\downarrow < 2$ kg/εβδομάδα) ή υπερκαλιαιμία

❑ Μεγάλος ή μακράς διάρκειας ασκίτης :

- Έναρξη ταυτόχρονα σπιρονολακτόνης – φουροσεμίδης

❑ Στόχος:

↓ έως **0.5 kg/ημέρα** αν όχι περιφερικά οιδήματα

↓ έως **1 kg/ημέρα** επί περιφερικών οιδημάτων

❑ Η τορασεμίδα μπορεί να αντικαταστήσει τη φουροσεμίδα επί ανεπαρκούς ανταπόκρισης

❑ Η επλερενόνη μπορεί να αντικαταστήσει τη σπιρονολακτόνη επί γυναικομαστίας

EASL 2018

Dimitriadis et al, Hepatol Int 2011, 5(2): 738–739.

Αντιμετώπιση ανθεκτικού ασκίτη

Ορισμός : Ασκίτης μη ανταποκρινόμενος στη διουρητική αγωγή ή αδύνατη η λήψη διουρητικών λόγω επιπλοκών

- ❑ Παρακέντηση μεγάλου όγκου με χορήγηση λευκωματίνης
- ❑ Διουρητικά : Μόνο επί Na ούρων $> 30 \text{ mmol/ημέρα}$
- ❑ Διασφαγιτιδική – ενδοηπατική πυλαιοσυστηματική επικοινωνία (TIPS)

Βελτίωση πυλαίας υπέρτασης σε 4-6 εβδομάδες

Όφελος επιβίωσης?

Επιπλοκές

- Ηπατική εγκεφαλοπάθεια :50%
- Θρόμβωση 80%

Διασφαγιτιδική – ενδοηπατική πυλαιοσυστηματική επικοινωνία

❑ Αντενδείξεις τοποθέτησης:

Απόλυτες

Σχετικές

Σοβαρή συμφορητική ΚΑ

Όγκος ήπατος

Ανεπάρκεια τριγλώχινας

Απόφραξη όλων των ηπατικών φλεβών

Μη ελεγχόμενη συστηματική
λοίμωξη/σήψη

Σημαντικού βαθμού θρόμβωση
πυλαίας φλέβας

Απόφραξη χοληφόρων

Σοβαρή διαταραχή πήξης (INR>5)

Σοβαρή πνευμονική υπέρταση

Θρομβοπενία < 20 -75. 000/mm³

Πολλαπλές ηπατικές κύστες

Μέτρια πνευμονική υπέρταση

Χολερυθρίνη > 3 mg/dl

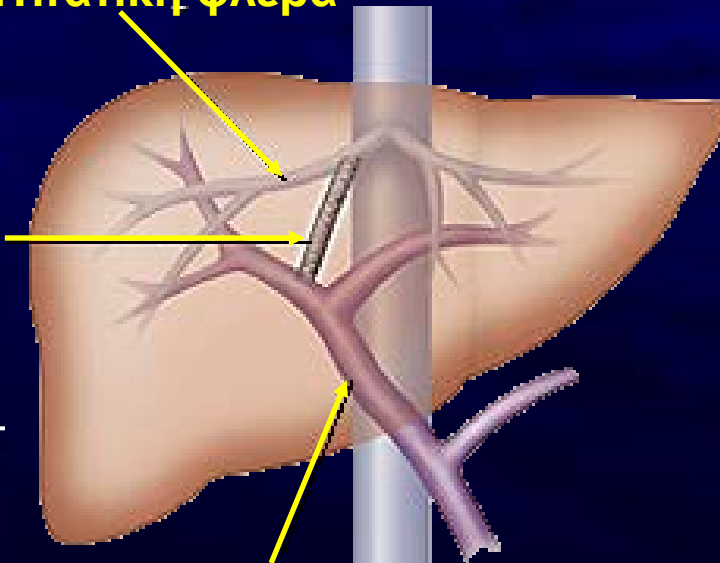
Επιδεινούμενη νεφρική λειτουργία

Ηπατική εγκεφαλοπάθεια ≥ βαθμού 2

Ηπατική φλέβα

TIPS

Πυλαία φλέβα



Παρεμβάσεις υπό μελέτη

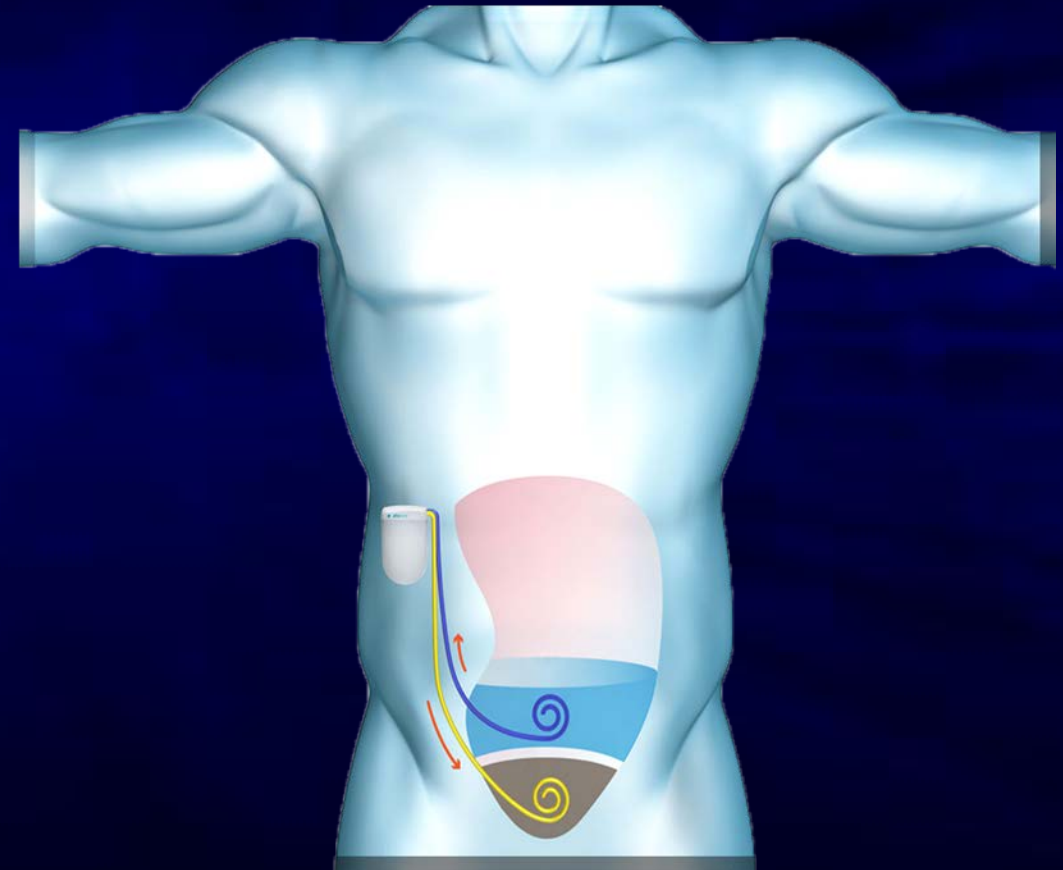
❑ **Φαρμακευτικοί παράγοντες:** Μιντοδρίνη , μιντοδρίνη-ριφαξιμίνη

Terlipressin

Κλονιδίνη

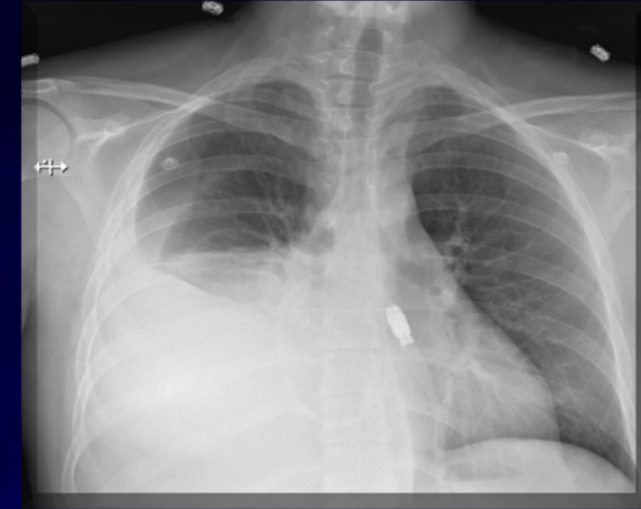
❑ **Alfarump:**

- Μείωση παρακεντήσεων 85%
- Βελτίωση ποιότητας ζωής
- Βελτίωση διατροφικής κατάστασης
- **Επιπλοκές 1/3 – 1/2 ασθενείς**
 - Επιδείνωση νεφρικής λειτουργίας
 - Λοιμώξεις
- Όχι όφελος επιβίωσης



Κιρρωτικός υδροθώρακας

- ❑ Δεξιά πλευριτική συλλογή
- ❑ Μηχανισμός : Ελλείματα δεξιού ημιδιαφράγματος
- ❑ Χαρακτήρες: ίδιοι με το ασκитικό υγρό
- ❑ Μέση επιβίωση: 8-12 μήνες
- ❑ **Διάγνωση:**
 - Παρακέντηση
 - Ραδιοϊσοτοπικές μέθοδοι
 - Μαγνητική τομογραφία
- ❑ **Θεραπεία :**
 - **Αντιμετώπιση ασκитικής συλλογής : Παρακέντηση, διουρητικά**
 - Παρακέντηση μόνο επί αναπνευστικής ανεπάρκειας: Ταχεία υποτροπή
 - **ΠΟΤΕ ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗ ΣΩΛΗΝΑ ΠΑΡΟΧΕΤΕΥΣΗΣ**
 - TIPS
 - Μεταμόσχευση ήπατος
 - Πλευροδεσία : 70% επιτυχία, 80% επιπλοκές
 - Αποκατάσταση διαφράγματος



Αιμορραγία πεπτικού στην κίρρωση

❑ **Κιρσορραγία: 70%** των αιμορραγιών ανωτέρου πεπτικού

- ❑ 2° συχνότερο σύμπτωμα ρήξης της αντιρρόπησης
- ❑ 7-8% έτος όταν δεν υπάρχουν στη διάγνωση
- ❑ 42% στο Child-Pugh A vs 72% στα B/C.
- ❑ Θνητότητα : 15-25% στις 6 εβδομάδες

❑ **Παράγοντες κινδύνου αιμορραγίας:**

- Βαρύτητα ηπατικής βλάβης: Child-Pugh B/C
- Μέγεθος κιρσών : μεσαίοι – μεγάλου μεγέθους
- Παρουσία ερυθρών στιγμάτων ακόμα και σε μικρούς κιρσούς

Πρόληψη κίρσορραγίας

❑ Πρωτογενής προφύλαξη: Μη εκλεκτικοί β-αναστολείς

- Προπρανολόλη: 20-40mg x 2.
max 160 mg/ημέρα επί ασκίτη vs 320 mg χωρίς
- Ναδολόλη: 20-40 mg x 1
max 80 mg/ημέρα επί ασκίτη vs 160 mg χωρίς
- Καρβεδιλόλη 6.25 x 1-2

Στόχος 55-60
σφύξεις / λεπτό
Όχι επαναληπτική
ενδοσκόπηση

❑ Περίδεση όταν δυσανεξία στους NSBBs:

- Συστολική αρτηριακή πίεση < 90mmHg
- Κρεατινίνη > 1.5 mg/dl
- Υπονατριαιμία < 130 mmol/L

Κάθε 2-8
εβδομάδες έως
εξάλειψης

Δευτερογενής πρόληψη κίρσορραγίας

- ❑ Επαναιμορραγία **60-70%** χωρίς δευτερογενή προφύλαξη
- ❑ Συνδυασμός NSBBs + περίδεσης
- ❑ **Όχι περίδεση ως μονοθεραπεία.** Επί μη ανοχής NSBBs: TIPS
- ❑ **Περίδεση :**
 - Ανά **1-4 εβδομάδες έως την εξάλειψη.**
 - Ακολουθώς : 1^{ος} Έλεγχος 3-6 μήνες από την εξάλειψη

Επανάληψη ανά 6-12 μήνες

Αντιμετώπιση κίρσοραγίας

Αιμορραγία πεπτικού και πυλαία υπέρταση

Αρχική αντιμετώπιση : Ιστορικό, φυσική εξέταση, καλλιέργειες, σταθεροποίηση

Φαρμακευτική θεραπεία: somatostatin, terlipressin
Αντιβιοτική προφύλαξη : Κεφτριαξόνη ή κινολόνη Pos

Ενδοσκόπηση < 12 h
Επί κίρσοραγίας : Περίδεση > σκληροθεραπείας

+

Διατήρηση φαρμακευτικής αγωγής για 3-5 ημέρες

Έλεγχος 85%

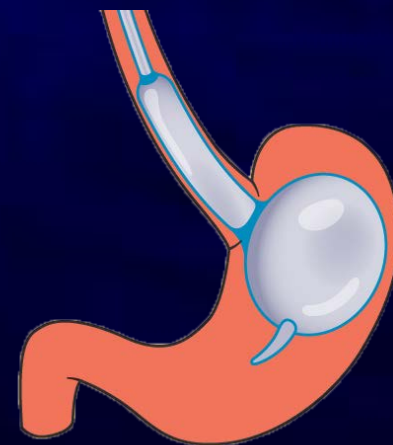
Συνέχιση αιμορραγίας 15%

TIPS

Επιπωματισμός με μπαλόνι

Αποκατάσταση όγκου: Κρυσταλλοειδή ή κολλοειδή
Μετάγγιση: Αν Hb < 7 g/dl, στόχος 7-9 g/dl
Παρεντερικώς Βιτ Κ. FFP???

Terlipressin: 2mg/4h για 48 ώρες, 1mg/4h
Somatostatin: 250μg bolus
250-500 μg/ώρα



Sengstaken-Blakemore
Έως 24 ώρες

Λοιπά μέτρα

❑ Αναστολείς αντλίας πρωτονίων :

- Χωρίς επίδραση στην κίρσορραγία
- Μείωση επίπτωσης ελκών μετά την περίδεση

❑ Λακτουλόζη:

- Μείωση επίπτωσης ηπατικής εγκεφαλοπάθειας

❑ Σίτιση :

- 48-72 ώρες σε αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς

❑ Triplex σπληνοπυλαίου άξονα

Ηπατική εγκεφαλοπάθεια

- Επίπτωση 16-21% στη διάγνωση, 30-40% στην πορεία νόσου. Υποκλινική 20-80%

Κλίμακα West-Haven

Στάδιο	Κλινική εικόνα
Υποκλινική	Παθολογικά ευρήματα σε ψυχομετρικές ή νευροψυχολογικές δοκιμασίες
Βαθμού I	Διαταραχή προτύπου ύπνου Ευφορία ή άγχος Διαταραχή συγκέντρωσης, προσοχής
Βαθμού II	Λήθαργος, απάθεια Αποπροσανατολισμός στο χρόνο Εμφανής αλλαγή προσωπικότητας / ακατάλληλη συμπεριφορά Δυσπραγία Πτερυγοειδής τρόμος
Βαθμού III	Υπνηλία, stupor Αποπροσανατολισμός στο χώρο
Βαθμού IV	Κώμα

Ο ρόλος της αμμωνίας :

- Φυσιολογικά επίπεδα αποκλείουν τη διάγνωση
- Υψηλά επίπεδα δεν έχουν προγνωστική ή διαγνωστική αξία

Αντιμετώπιση

❑ Μη απορροφήσιμοι δισακχαρίτες : **Λακτουλόζη** 25 ml ανά 12 ώρες και τιτλοποίηση με στόχο 2 μαλακές κενώσεις & **Λακτιτόλη**

❑ **Ριφαξιμίνη** 400mg x 3

❑ **Άλλοι παράγοντες** : (αμφίβολα)

- Αμινοξέα διακλαδισμένης αλύσου
- L-ornithine L-aspartate (LOLA)
- Νεομυκίνη 1 gr x2 ή 500 mg x 3
- Μετρονιδαζόλη
- Μόρια που επάγουν το μεταβολισμό της αμμωνίας (ornithine phenylacetate, glyceryl phenylbutyrate)
- Προβιοτικά
- Αναστολείς γλουταμινάσης
- Φλουμαζενίλη
- Καθαρτικά
- Λευκωματίνη

Butterworth RF et al, Drugs 2019, 79: 31–37.

EASL 2014

Kawaguchi T et al, Nutr Clin Pract 2013,28(5):580-8.

Πρόληψη

❑ **Πρωτογενής:** Δε συστήνεται (Ούτε μετά από TIPS)

❑ **Δευτερογενής:**

- Συστηματική χορήγηση λακτουλόζης
- Επί υποτροπής, προσθήκη ριφαξιμίνης 200 - 400 mg x 3
- Πρωτεΐνη διατροφής: 1.2-1.5 g/kg/ημέρα

Λοιμώξεις στους κίρρωτικούς ασθενείς-Επιδημιολογία

❑ **25-35%** των κίρρωτικών ασθενών : Νοσοκομειακές 36%

Σχετιζόμενες με τις δομές υπηρεσιών υγείας 32%

Κοινότητας 32%

❑ **Παράγοντες κινδύνου:**

- Χαμηλή λευκωματίνη ορού
- Αιμορραγία πεπτικού
- Λοίμωξη τους προηγούμενους 12 μήνες
- Βαρύτητα ηπατικής νόσου : Child-Pugh B/C, MELD $\geq$ 15
- Αυξημένος αριθμός ιατρικών παρεμβάσεων
- Νοσηλεία σε θαλάμους με πολλαπλές κλίνες
- Αιτιολογία ηπατικής νόσου?

❑ **4 x ↑ θνητότητας**

MERLI M et al, Clin Gastroenterol Hepatol 2010, 8:979-985
ARVANITI V et al, Gastroenterology 2010, 139:1246-1256

Τύπος λοιμώξεων-Επιδημιολογία

□ Τύπος λοιμώξεων:

- Αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα (ΑΒΠ) 25-31%
- Λοιμώξεις ουροποιητικού 20-25%
- Πνευμονία 15-21%
- Αυτόματη βακτηριαιμία 12%
- Λοιμώξεις μαλακών μορίων 11%

□ Τύποι παθογόνων:

- Gram αρνητικά βακτήρια 75%-80%
- Gram θετικά 20%
- Αναερόβια στο 3%
- Μύκητες (είδη Candida) 4-10%

1. ↑ **ανθεκτικών στην κινολόνη** στελεχών (50%)
2. ↑ **gram θετικών** μικροοργανισμών :
60% νοσοκομιακών λοιμώξεων (Staph aureus)
3. ↑ **πολυανθεκτικών και των εξαιρετικά ανθεκτικών:**
35-39% νοσοκομιακών
14-20% σχετιζόμενων με παρόχους υγείας

Θεραπεία λοιμώξεων

Πνευμονία

Λοίμωξη της κοινότητας

Πιπερακιλλίνη-ταζοβακτάμη Ή
Κεφτριαξόνη και μακρολίδη Ή
Αναπνευστική κινολόνη

Σχετιζόμενη με παρόχους υγείας

Ως νοσοκομιακή αν ↑ επίπτωση
πολυανθεκτικών Ή
Επί σήψης

Νοσοκομιακή λοίμωξη

Κεφταζιδίμη ή Μεροπενέμη +
Λεβοφλοξασίνη ±
Γλυκοπεπτίδιο ή λινεζολίδη

Λοίμωξη ουροποιητικού

Λοίμωξη της κοινότητας

Σιπροφλοξασίνη ή κοτριμοξαζόλη
ΣΗΨΗ: Πιπερακιλλίνη-ταζοβακτάμη Ή
3ης γενιάς κεφαλοσπορίνη

Σχετιζόμενη με παρόχους υγείας

Ως νοσοκομιακή αν ↑ επίπτωση
πολυανθεκτικών Ή
Επί σήψης

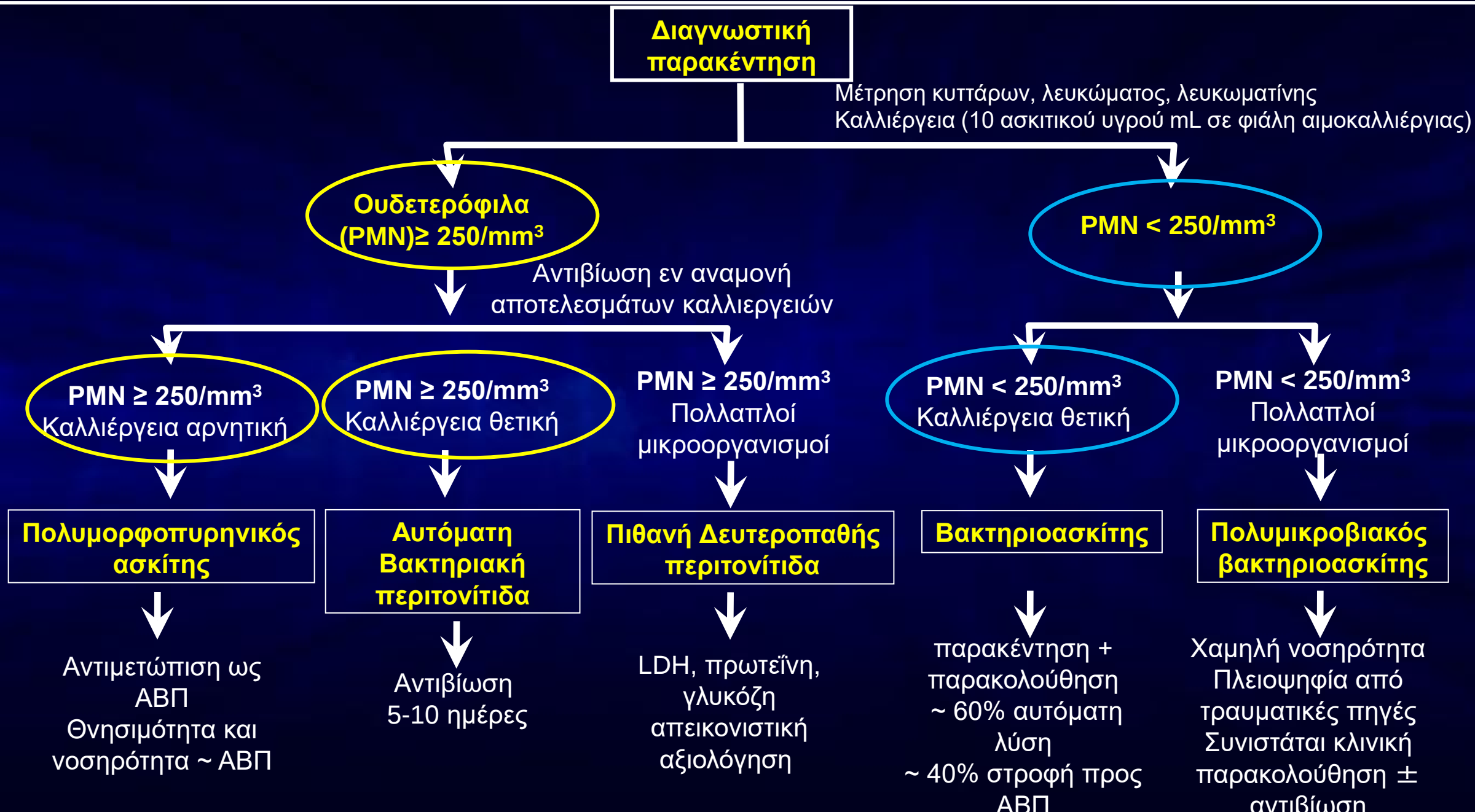
Νοσοκομιακή λοίμωξη

Φωσφομυκίνη ή νιτροφουραντοίνη
ΣΗΨΗ: Μεροπενέμη + βανκομυκίνη ή
τεικοπλανίνη

Επιδημιολογία - Κλινική εικόνα αυτόματης βακτηριακής περιτονίτιδας

- ❑ 1.5-3.5% εξωνοσοκομιακοί ασθενείς, 10% νοσηλευόμενοι
- ❑ 50% εισαγωγή, **50% νοσηλεία**
- ❑ **Θνητότητα 90% → 20%**
- ❑ > 12 h καθυστέρηση διάγνωσης: ↑ 2.7 x θνητότητα
- ❑ **Κλινική εικόνα:**
 - Πυρετός, κοιλιακό άλγος, συμπτώματα από το γαστρεντερικό σύστημα
 - **50 % ασυμπτωματική** / αμβληχρά
 - Επιπλοκές κίρρωσης

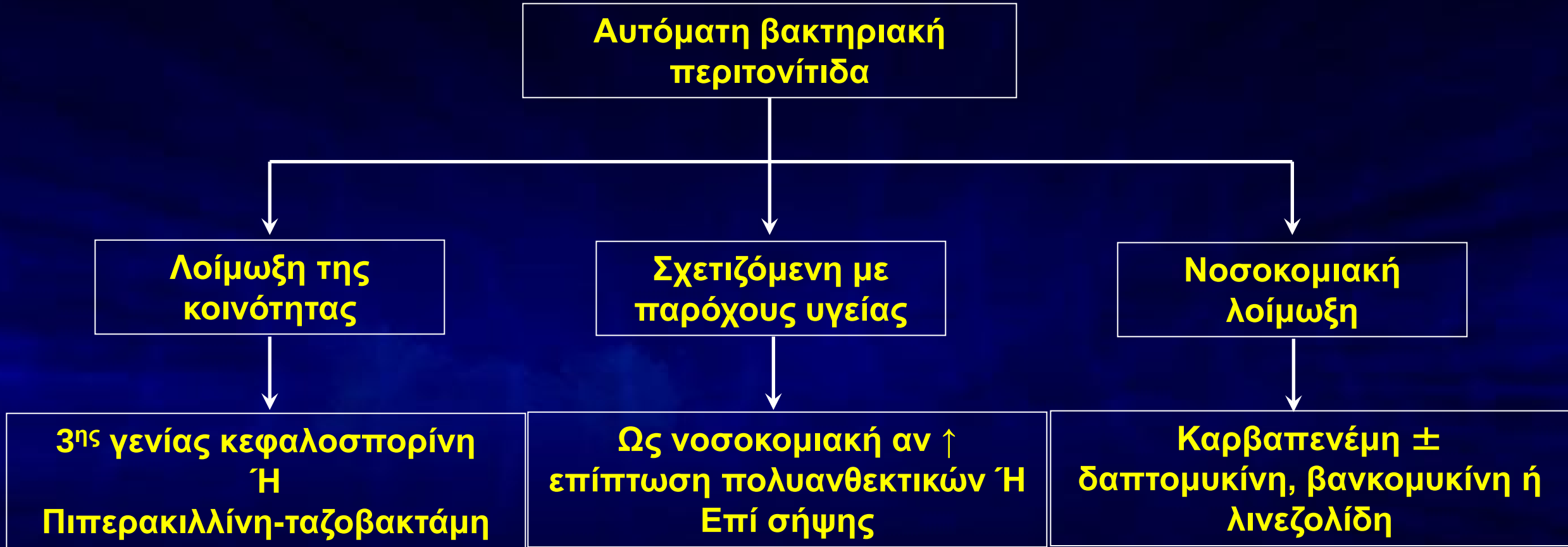
Λοιμώξεις περιτοναίου - Διάγνωση



Γενικές αρχές αντιμετώπισης

- Διαγνωστική παρακέντηση σε όλους τους ασθενείς με ασκίτη κατά την εισαγωγή ή επί αλλαγής κλινικής εικόνας
- Διάγνωση με μικροσκόπηση ή κυτταρομετρία
- **Καλλιέργεια** : 10 ml παρά την κλίνη σε φιάλη αιμοκαλλιέργειας. Όχι επαρκή δεδομένα για χρήση μοριακών μεθόδων. **Ευαισθησία 25-77%**
- Έναρξη εμπειρικής αγωγής άμεσα με τη διάγνωση
- **Επαναληπτική παρακέντηση μετά 48 h: Στόχος > 25% ↓ ουδετερόφιλων**
- Διάρκεια αγωγής 5-7 ημέρες
- **Λευκωματίνη**: 1.5 g/kg ημέρα 1 και 1 mg/kg ημέρα 3 : Μείωση ηπατονεφρικού συνδρόμου και θνητότητας

Θεραπεία αυτόματης βακτηριακής περιτονίτιδας



Προφύλαξη

❑ Πρωτογενής : Child –Pugh ≥ 9 **ΚΑΙ** χολερυθρίνη ≥ 3 mg/dl **ΚΑΙ ΜΕ**

Υπονατριαιμία ($\text{Na} \leq 125\text{-}130$ mEq/L)

Ή επηρεασμένη νεφρική λειτουργία ($\text{Cr} \geq 1.2$ mg/dl)

Ή πρωτεΐνη ασκτικού < 15 g/l

Παράγοντας : Νορφλοξασίνη 400 mg / ημερησίως

ΡΙφαξιμίνη?

Συνδυαστική θεραπεία?

❑ Δευτερογενής: Όλοι οι ασθενείς

Παράγοντας : Νορφλοξασίνη 400 mg / ημερησίως (Μείωση επίπτωσης 68% ➡ 20%)

Όχι ριφαξιμίνη

Όχι διακοπτόμενη σιπροφλοξασίνη

Οξεία νεφρική βλάβη

International Club of ascites new definitions

Παράμετρος	Ορισμός
Κρεατινίνη αναφοράς	Η πιο πρόσφατη τιμή εντός 3 μηνών ή Κρεατινίνη εισαγωγής
Οξεία νεφρική βλάβη	$\uparrow \text{Cr} \geq 0.3 \text{ mg/dl}$ σε 48 h ή $\uparrow 50\%$ εντός 7 ημερών
Σταδιοποίηση	
Βαθμός 1	$\uparrow \text{Cr} \geq 0.3 \text{ mg/dl}$ ή $\geq 1.5\text{-}2 \times$ <i>1A : $\text{Cr} < 1.5 \text{ mg/dl}$</i> <i>1B : $\text{Cr} \geq 1.5 \text{ mg/dl}$</i>
Βαθμός 2	$\uparrow \text{Cr} > 2\text{-}3 \times$
Βαθμός 3	$\uparrow \text{Cr} > 3 \times$ ή $\text{Cr} \geq 4 \text{ mg/dl}$ και $\uparrow \text{Cr} \geq 0.3 \text{ mg/dl}$ ή έναρξη νεφρικής υποκατάστασης

Τύποι οξείας νεφρικής βλάβης

	Προνεφρική 68%	ΗΝΣ	Οξεία σωληναριακή νέκρωση
Εκλυτικοί παράγοντες	Απώλεια υγρών	Πιθανοί	Σήψη, φάρμακα, σκιαγραφικά, καταπληξία
Νάτριο ούρων (meq/l)	< 10	< 10	> 30
FeNa%	< 1	< 1	> 1.5
RFI	< 1	< 1	> 1
U Cr/ S Cr	> 30	> 30	< 30
U/P ωσμωτικότητα (mosmoL/kg H2O)	> 1.5	> 1.5	1
Ίζημα ούρων	ΚΦ	ΚΦ	Κύλινδροι



Ποικίλοι υπό μελέτη βιοδείκτες
NGAL

Ηπατονεφρικό σύνδρομο - Παθογένεια



Κολποειδική πυλαία υπέρταση

Αυξημένη σπλαχνική παραγωγή NO

Σπλαχνική αρτηριακή ΑΓΓΕΙΟΔΙΑΣΤΟΛΗ

↓ δραστικού όγκου αίματος

Διέγερση τασεουποδοχέων

ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΓΓΕΙΟΣΥΣΠΑΣΗ

↑ αγγειοσυσπαστικών, ↓ αγγειοδιασταλτικών ουσιών

ΗΠΑΤΟΝΕΦΡΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

Επαγόμενη από
χολικά οξέα άμεση
σωληναριακή
βλάβη

Άμεση σωληναριακή
βλάβη από τη
συστηματική
φλεγμονώδη
αντίδραση:
PAMPs,
DAMPs, κυτταροκίνες

Κριτήρια διάγνωσης

Κλασσικά Κριτήρια

Μείζονα κριτήρια

- ↓ ρυθμού σπειραματικής διήθησης ($Cr > 1.5 \text{ mg/dl}$) ή κάθαρση κρεατινίνης $< 40 \text{ ml/min}$
- Απουσία καταπληξίας, σοβαρής λοίμωξης, σημαντικής απώλειας υγρών, χρήσης νεφροτοξικών φαρμάκων
- Πρωτεινουρία $< 500 \text{ mg/24h}$, χωρίς ευρήματα αποφρακτικής νεφροπάθειας ή παρεγχυματικής νόσου νεφρών στο u/s
- Μη βελτίωση με διακοπή διουρητικών και χορήγηση 1.5 L φυσιολογικού ορού ή αντίστοιχου νατρίουχου διαλύματος

Ελάσσονα κριτήρια

- Όγκος ούρων $< 500 \text{ ml/24h}$
- Νάτριο ούρων $< 10 \text{ mEq/l}$
- Ωσμωτική πυκνότητα ούρων $>$ πλάσματος
- Ερυθρά ούρων $< 50 \text{ κ.ο.π}$
- Νάτριο ορού $< 130 \text{ mEq/l}$

Σύγχρονα Κριτήρια

- Κίρρωση και ασκίτης
- $Cr > 1.5 \text{ mg/dl}$ που δε διορθώνεται με ≥ 2 ημέρες διακοπή διουρητικών και χορήγηση λευκωματίνης 1 g/kg/ημέρα (έως 100 mg) για 2 ημέρες
- Απουσία καταπληξίας ή χρήσης νεφροτοξικών φαρμάκων
- Απουσία νεφροπαρεγχυματικής νόσου

Θεραπεία ηπατονεφρικού συνδρόμου

- ❑ **Λευκωματίνη 20-40 g / ημέρα +**
 - ❑ **Αγγειοσυσπαστικοί παράγοντες:**
 - **Terlipressin** : 0.5-1 mg bolus / 4-6 h έως 2 mg bolus / 4-6 h VS
- Μέχρι πλήρους αποδρομής ή max 14 ημέρες

Συνεχής έγχυση 2-3 mg/ημερησίως

Μη ανταπόκριση σε 2 ημέρες : ↑ έως 12mg/ ημέρα

Διακοπή λόγω ανεπιθύμητων : 20% (διάρροια, κοιλιακό άλγος, υπερφόρτωση όγκου, ισχαιμία μυοκαρδίου)

- **Noradrenalin** : 0.5/3 mg/h συνεχής έγχυση
- *Midodrine + octreotide*

❑ **Θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης** : Εξατομικευμένη απόφαση. Όχι απαραίτητα υποψήφιοι μεταμόσχευσης

❑ **Μεταμόσχευση ήπατος ή ήπατος νεφρού**

❑ TIPS ?

❑ Συσκευές υποκατάστασης ηπατικής λειτουργίας ?

Οξεία επί χρόνιας ηπατική ανεπάρκεια (ΟΕΧΗΑ)

Ορισμός : Οξεία ρήξη της αντιρρόπησης επί εδάφους κίρρωσης με συνοδό ανεπάρκεια οργάνων και υψηλή βραχυπρόθεσμη θνητότητα



Αντιρροπούμενη ή γνωστή μη αντιρροπούμενη κίρρωση

Εκλυτικό αίτιο

- Λοιμώξεις: 30-60%
- Κατάχρηση αλκοόλ
- Ιογενής ηπατίτιδα (νέα λοίμωξη, αναζωπύρωση)
- Άγνωστο αίτιο: 40-50%

A

Ρήξη της αντιρρόπησης

Ασκίτης

Ίκτερος

Εγκεφαλοπάθεια

Κιρσορραγία

Λοίμωξη



B

Ανεπάρκεια οργάνων

Γ

Αποδρομή

Θνητότητα 30-40%

Αντιμετώπιση

❑ Ειδική θεραπεία : HBV

❑ Λοιπές περιπτώσεις : Υποστηρικτική – Συμπτωματική

❑ Συστήματα υποστήριξης ηπατικής λειτουργίας (MARS, Prometheus): Όχι σαφές όφελος επιβίωσης

❑ Άλλες θεραπείες : G-CSF?

❑ Μεταμόσχευση ήπατος: 80% επιβίωση 3μήνου

❑ «Η διακοπή της εντατικής υποστήριξης μπορεί να συζητηθεί σε ασθενείς μη υποψήφιους για μεταμόσχευση ήπατος, με ανεπάρκεια ≥ 4 οργάνων, μετά από 1 εβδομάδα εντατικής υποστήριξης»

Θρόμβωση πυλαίας φλέβας στην κίρρωση

❑ Επίπτωση στην κίρρωση 11-17 % :

- Αντιρροπούμενη κίρρωση: 1%
- Λίστα μεταμόσχευσης : 8-25%
- Μεταμοσχευθέντες: 14-39%
- ΗΚΚ : 13-44%

❑ Διάγνωση:

- Doppler υπερηχογράφημα: 89% ευαισθησία. 92% ειδικότητα

❑ Αντιμετώπιση :

• Οξεία θρόμβωση:

- Ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους
- Κουμαρινικά αντιπηκτικά
- *Rivaroxaban/apixaban?*
- *Συστηματική θρομβόλυση?*
- *Διασφαγιτιδική θρομβεκτομή ± TIPS*

} ≥ 6 μήνες

❑ Κλινική εικόνα

- Ασυμπτωματική : 43%
- Κίρσορραγία: 39%
- Νέος ασκίτης ή επίταση γνωστού
- Επιδείνωση ηπατικής λειτουργίας
- Κοιλιακό άλγος

Χρόνια θρόμβωση:

- Μη επαρκή δεδομένα.
- Αντιμετώπιση επιπλοκών

Κίρρωτική μυοκαρδιοπάθεια

Διαστολική δυσλειτουργία + Ηλεκτροφυσιολογικές μεταβολές + Συστολική δυσλειτουργία

1^η εκδήλωση
50-70% κίρρωτικών

Παράταση QT
40-50% κίρρωτικών

Πλέον έκδηλη στο stress

Επιδημιολογικά δεδομένα

- Ανεξάρτητη αιτιολογίας ηπατικής νόσου
- Σε οποιοδήποτε στάδιο κίρρωσης
- Βαρύτητα αυξάνεται με πρόοδο ηπατικής νόσου

Διάγνωση :

- Υπερηχογράφημα με δοβουταμίνη
- Λόγος E/A
- MRI καρδιάς
- BNP

Κλινική εικόνα:

Οιδήματα κάτω άκρων, ασκίτης.

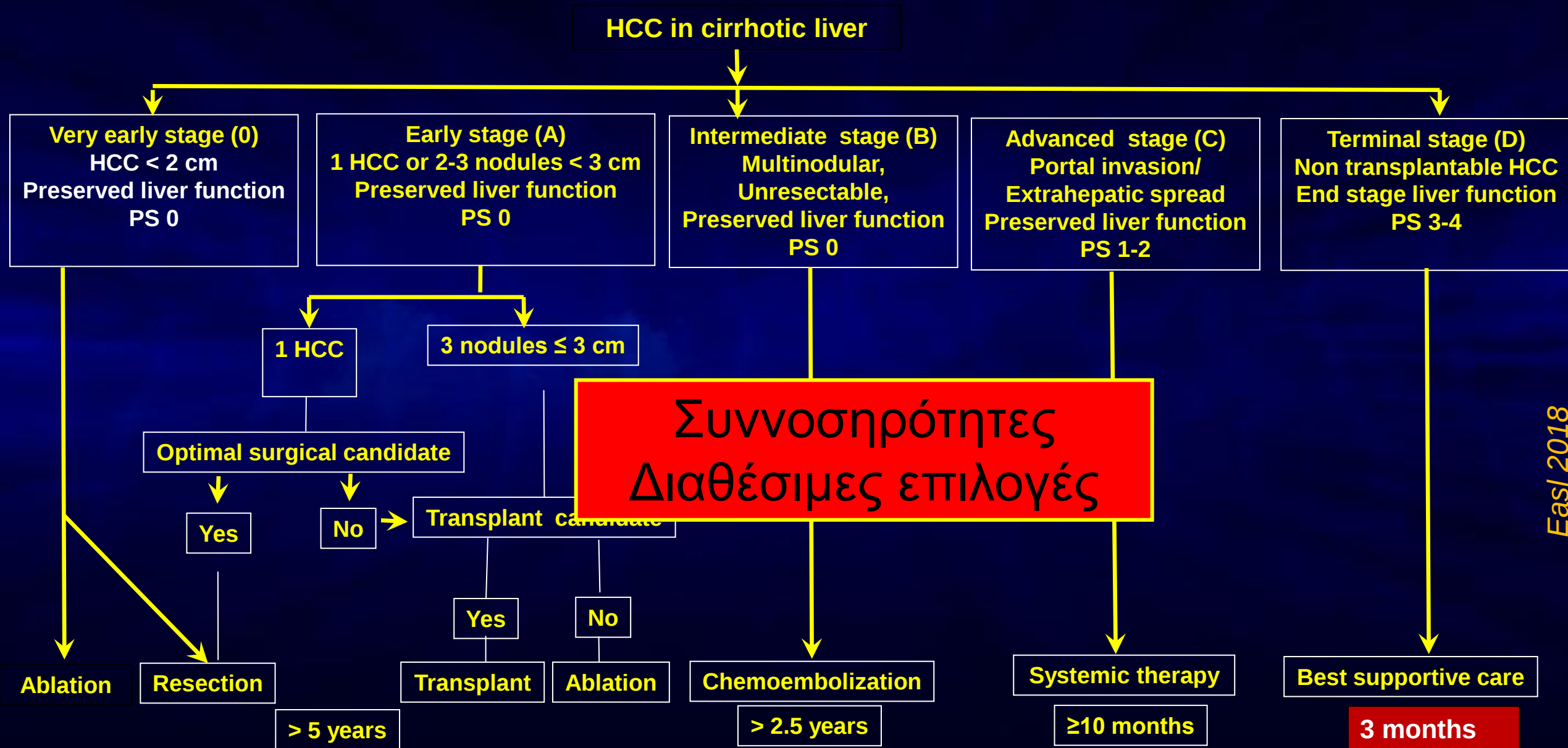
Όχι πνευμονική συμφόρηση εκτός:

- TIPS
- Άμεσα μετά από μεταμόσχευση ήπατος

Αντιμετώπιση:

- Όχι ειδικές οδηγίες
- Όχι ΑΜΕΑ, Β-αποκλειστές
- Μεταμόσχευση ήπατος
- Αλβουμίνη?

Barcelona clinic liver cancer staging classification and treatment algorithm



Συστηματική θεραπεία ηπατοκυτταρικού καρκίνου

Θεραπεία πρώτης γραμμής:

- Sorafenib
- Lenvatinib

Θεραπεία δεύτερης γραμμής:

□ Αύξηση ολικής επιβίωσης:

- Regorafenib (καλή ανοχή Sorafenib)
- Cabozantinib (2^η και 3^η γραμμή)
- Ramucirumab (AFP > 400)

□ Αντικειμενική ανταπόκριση

- Nivolumab
- Pembrolizumab

Ευχαριστώ πολύ

Ανθεκτικός ασκίτης

Ορισμός : Ασκίτης μη ανταποκρινόμενος στη διουρητική αγωγή ή αδύνατη η λήψη διουρητικών λόγω επιπλοκών

Διαγνωστικά κριτήρια

Διάρκεια ασκίτη

Μη ανταπόκριση στη μέγιστη ανεκτή διουρητική αγωγή για ≥ 1 εβδομάδα **ΚΑΙ**
Πρόσληψη Na < 90 mmol/ημέρα

Έλλειψη ανταπόκρισης

↓ **< 0.8 kg/4 ημέρες** και Na ούρων $<$ προσλαμβανόμενο Na

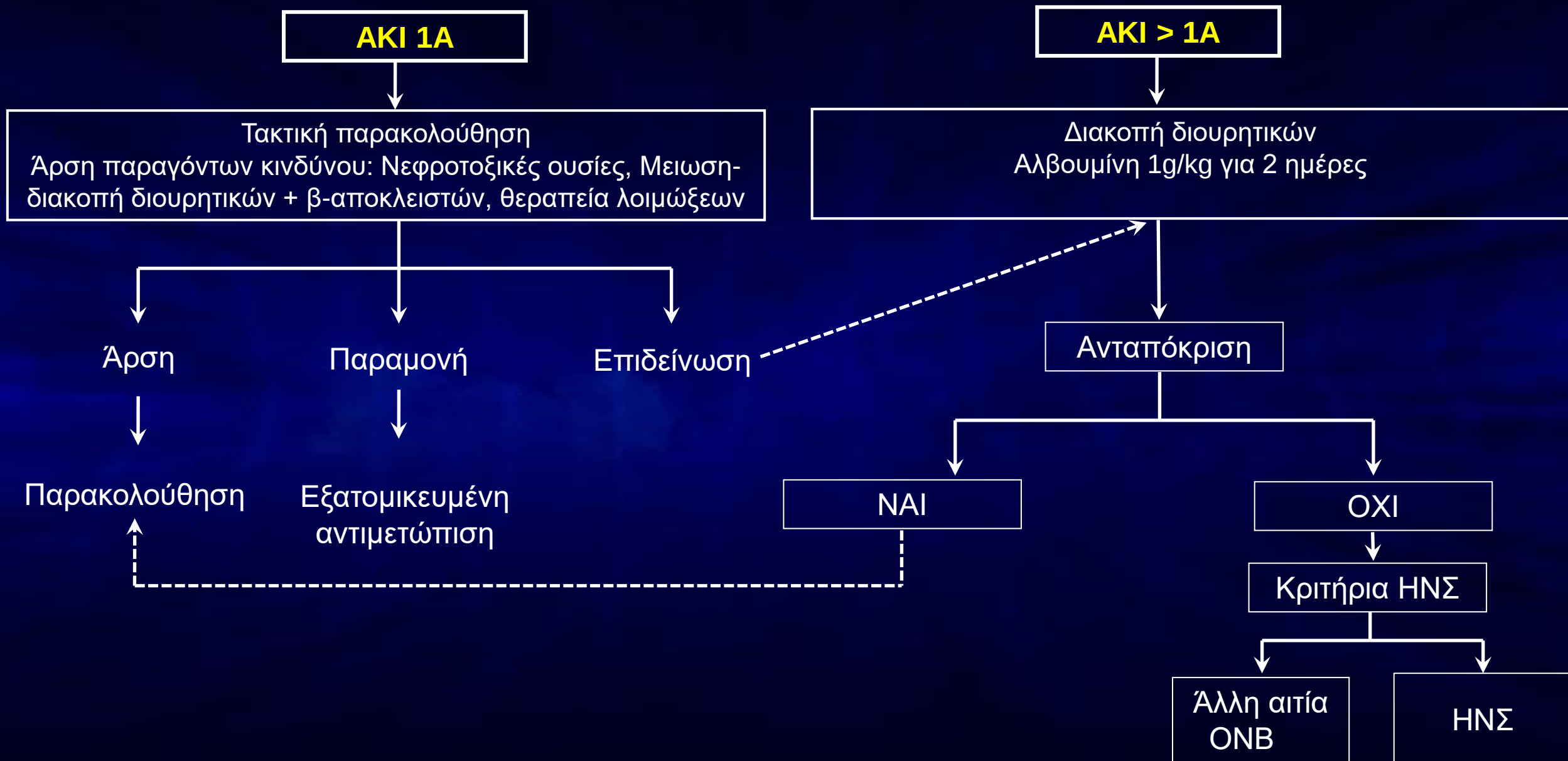
Πρόωρη επανεμφάνιση

Ασκίτης βαθμού 2-3 **εντός μηνός** από την αρχική παρέμβαση

Επιπλοκές διουρητικών

- Ηπατική εγκεφαλοπάθεια
- Επιδείνωση νεφρικής λειτουργίας : $\uparrow$ Cr 100% από τη βασική τιμή σε τιμή > 2 mg/dl
- Υπονατριαιμία : $\downarrow$ Na > 10 mmol/l σε τιμή < 125 mmol/l
- Υποκαλιαιμία < 3 mmol/l ή υπερκαλιαιμία > 6 mmol/l
- Μη ανεκτές μυϊκές κράμπες

Οξεία νεφρική βλάβη στην κίρρωση



Υπονατριαιμία

Ορισμός : Na ορού < 130 mmol/L



Υποογκαιμική



Υπερογκαιμική

Μείωση δραστικού όγκου



Ενεργοποίηση αντιδιουρητικής ορμόνης



Αύξηση κατακράτησης ύδατος +
Επαναρρόφησης νατρίου στον εγγύς
νεφρώνα

Υπονατριαιμία - αντιμετώπιση

Υποογκαιμική :

- Άρση εκλυτικής αιτίας
- Χορήγηση φυσιολογικού ορού

Υπερογκαιμική:

- Περιορισμός υγρών < 1000 ml/ημέρα
- Υπέρτονα διαλύματα μόνο επί : Συμπτωματικής – απειλητικής για τη ζωή υπονατριαιμίας (σπάνια στην κίρρωση) – Επιδείνωση ασκίτη & οιδημάτων.

Προ μεταμόσχευσης ήπατος

- Λευκωματίνη : Μπορεί να χορηγηθεί – περιορισμένα δεδομένα
- Βαπτάνες ? : Πιθανόν μη ασφαλείς μακροπρόθεσμα. Χωρίς έγκριση

Πυλαία γαστροπάθεια-κολοπάθεια

❑ **Πυλαία γαστροπάθεια:** 30-45%. Πιθανή επιδείνωση μετά από ενδοσκοπική

αντιμετώπιση κισμών

- **Εκδήλωση :** Χρόνια απώλεια αίματος, σιδηροπενική αναιμία

Σπάνια οξέα επεισόδια

- **Αντιμετώπιση :** NSBBs

TIPS

❑ **Πυλαία κολοπάθεια :** Όπως η γαστροπάθεια

Ηπατική εγκεφαλοπάθεια

Τύπος	Βαθμός	Χρόνος	Έκλυση
A: Οξεία ηπατική ανεπάρκεια	1	Επεισοδιακή	Αυτόματα
B : Πυλαιοσυστηματικές αναστομώσεις	2	Υποτροπιάζουσα	
C: Κίρρωση	3	Εμμένουσα	Υποκείμενη αιτία
	4		

Ο ρόλος της αμμωνίας :

- Φυσιολογικά επίπεδα αποκλείουν τη διάγνωση
- Υψηλά επίπεδα δεν έχουν προγνωστική ή διαγνωστική αξία

Πρόληψη κίρσορραγίας

❑ Ασθενείς χωρίς κίρσους στη διάγνωση:

Μη αντιρροπούμενοι : Ετήσια γαστροσκόπηση

Αντιρροπούμενοι :

- Παραμονή εκλυτικής αιτίας : Ανά 2 έτη
- Αντιμετώπιση της αιτίας και χωρίς παράγοντες κινδύνου : Ανά 3 έτη

❑ Αντιρροπούμενοι με μικρούς κίρσους:

- Παραμονή εκλυτικής αιτίας : Ανά 1 έτος
- Αντιμετώπιση αιτίας και χωρίς παράγοντες κινδύνου : Ανά 2 έτη

Μη επεμβατική εκτίμηση πυλαίας υπέρτασης

- ❑ Κλινικά σημαντική πυλαία υπέρταση: Κλίση πίεσης ηπατικών φλεβών $\geq 10\text{mmHg}$
- ❑ Υπερηχογράφημα:
 - Πυλαιοσυστηματικές αναστομώσεις
 - Αναστροφή ροής στην πυλαία φλέβα
- ❑ Ελαστογραφία : $> 20\text{-}25\text{ kPa}$
- ❑ Ηπατική σκληρία [kPa] x μέγεθος σπληνός [cm] / αριθμό αιμοπεταλίων [mm³ score) > 2.06 : 90% ειδικότητα και θετική προγνωστική αξία για κλινικά σημαντική πυλαία υπέρταση

Μη επεμβατικός αποκλεισμός υψηλού κινδύνου κίρσων

□ **Αντιρροπούμενη κίρρωση :** Ελαστογραφία < 20 kPa και αιμοπετάλια $>$

$150.000/\text{mm}^3$: $< 5\%$ κίρσοι υψηλού κινδύνου

Γαστρικοί κίρσοι

Τύπος	Εντόπιση	Συχνότητα	Κίνδυνος αιμορραγίας
GOV1	Οισοφαγικοί κίρσοι εκτεινόμενοι πέραν της καρδιάς, στο έλασσον τόξο	70%	28%
GOV2	Οισοφαγικοί κίρσοι εκτεινόμενοι πέραν της καρδιάς, στο θόλο	21%	55%
IGV1	Μεμονωμένοι κίρσοι θόλου	7%	78%
IGV2	Μεμονωμένοι γαστρικοί κίρσοι εκτός θόλου	2%	9%

GOV 1 : όπως οι οισοφαγικοί κίρσοι

GOV 2 + IGV 1:

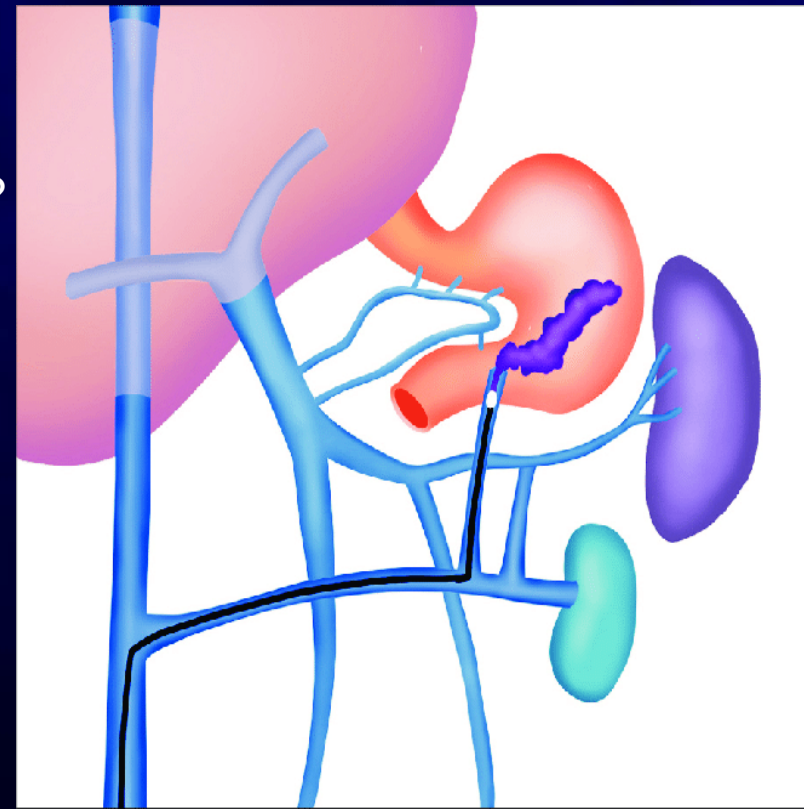
Οξεία αιμορραγία : Όπως οι οισοφαγικοί κίρσοι. Περίδεση vs Σκληροθεραπεία?
TIPS

Πρωτογενής Πρόληψη:

- NSBBs
- Σκληροθεραπεία

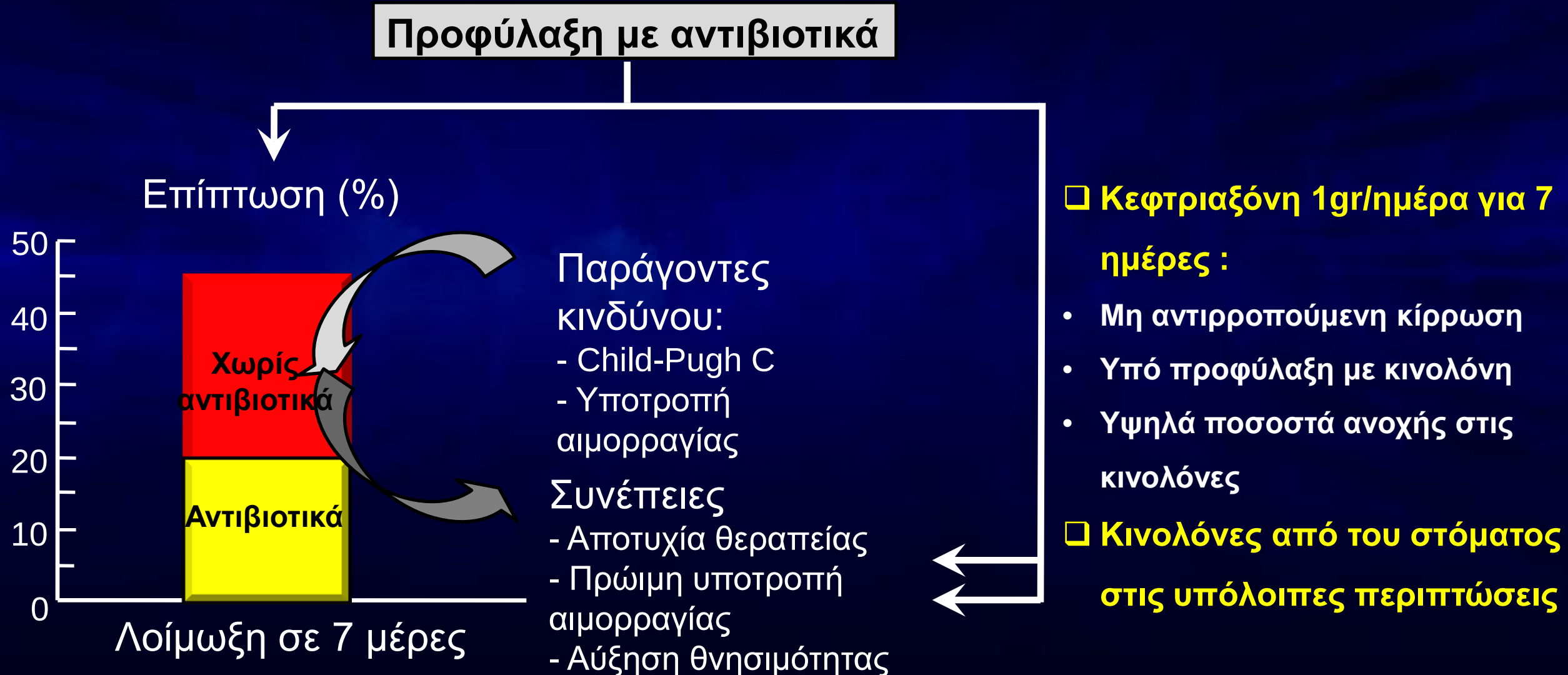
Δευτερογενής Πρόληψη:

- Σκληροθεραπεία ± NSBBs
- TIPS
- BRTO : Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration



Ο ρόλος των αντιβιοτικών

❑ 20% λοίμωξη κατά την έναρξη του επεισοδίου



Αντιμετώπιση кирσορραγίας

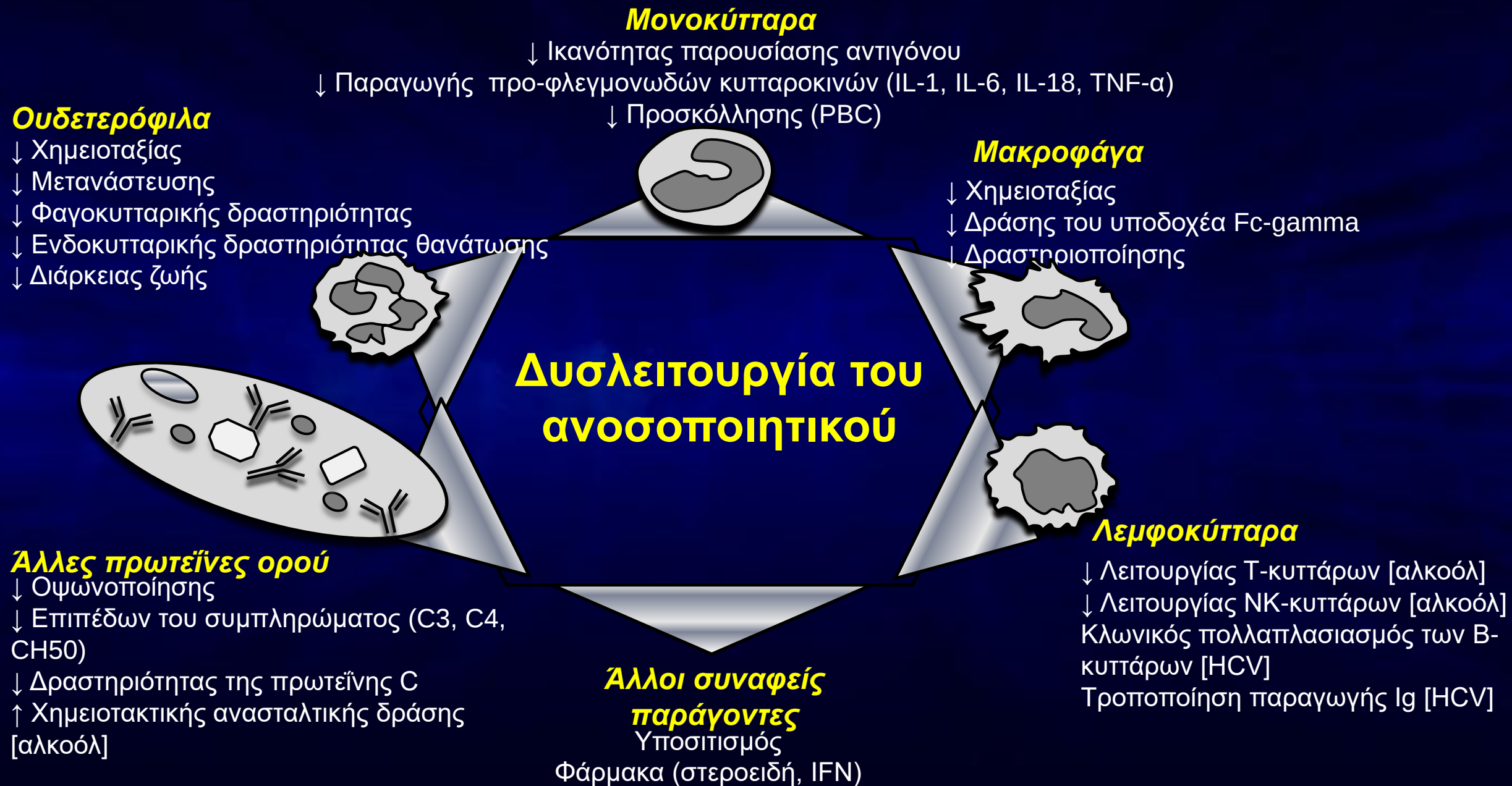
❑ Αποτυχία θεραπείας :

- Αιματέμεση > 100 ml φρέσκου αίματος > 2 ώρες από φαρμακευτική ή ενδοσκοπική θεραπεία
- Υποογκαιμική καταπληξία
- $\downarrow$ Hb $\geq$ 3 g/dl εντός 24 ωρών

❑ Υποτροπή αιμορραγίας :

- Κλινικά σημαντική αιμορραγία $\geq$ 120 h από επιτυχή αιμόσταση

Λοιμώξεις στους κίρρωτικούς ασθενείς - Παθογένεια



Χλωρίδα εντέρου

Βακτηριακή υπερανάπτυξη
Μεταβολή διαπερατότητας εντέρου
Βακτηριακή μετατόπιση

Μεσεντέριοι
λεμφαδένες

Πυλαία φλέβα

**Άλλες πηγές
Μικροοργανισμών**

Π.χ. IV καθετήρες,
δέρμα, ουροποιητικό,
αναπνευστικό

Συστηματική κυκλοφορία

Πυλαιοσυστηματική αναστόμωση
↓ Λειτουργίας ΔΕΣ στο ήπαρ

↓ Δραστηριότητας ΔΕΣ
↓ Δραστηριότητας συμπληρώματος
↓ Κυτταρικής ανοσίας

Αυτόματη βακτηριαιμία

Βακτηριοασκίτης

Καλή οψωνική
δραστηριότητα

ΐαση

Ενδιάμεση-πτωχή
οψωνική
δραστηριότητα

ΑΒΠ

Επιπλοκές λοίμωξης στην κίρρωση

Λοίμωξη

- ↑ Ενδοτοξιναιμία
- ↑ NO
- ↑ Φλεγμονωδών κυτταροκινών
- ↑ Αγγειοδιαστολής
- ↓ Αιμάτωσης των οργάνων

- Απόπτωση και νέκρωση ηπατοκυττάρων επαγόμενη από κυτταροκίνες
- ER αναστολή από το stress της σύνθεσης των πρωτεϊνών
- Μεταβολή του ηπατικού αποθέματος

ΟΕΧΗΑ

- Λειτουργική
- Ισχαιμική ΟΣΝ
- Τοξική ΟΣΝ

ΟΝΒ

24-27% στην ΑΒΠ- μη συσχετιζόμενη με σήψη
30-49% στην ΑΒΠ συσχετιζόμενη με σήψη

Θάνατος

Βραχυπρόθεσμη θνησιμότητα: 10-20% χωρίς ανεπάρκεια οργάνων
30-50% με ανεπάρκεια ενός οργάνου
55-100% με ανεπάρκεια > 1 οργάνου

Ανεπάρκεια κυκλοφορίας

- Δυσλειτουργία LV
- Καταπληξία

Αναπνευστική ανεπάρκεια

- ARDS

Διαταραχή της πήξης

- Ενεργοποίηση του ιστικού παράγοντα
- ΔΕΠ

Σχετική επινεφριδιακή ανεπάρκεια

- Μειωμένη αγγειακή απάντηση

Σηπτική εγκεφαλοπάθεια

Σύστημα βαθμολόγησης πρόβλεψης θνητότητας στην ΟΕΧΗΑ (CLIF-OF, THE CLIF-ORGAN FAILURE SCORE SYSTEM)

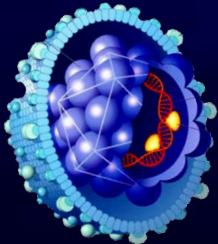
CLIF-SOFA score Organ/System	Sub-score		
	1	2	3
Ήπαρ Χολερυθρίνη(mg/dl)	<6	≥ 6 and < 12	≥ 12
Νεφρός Κρεατινίνη(mg/dl)	<2	≥ 2 and < 3.5	≥ 3.5ή αιμοκάθαρση
Εγκέφαλος West –Haven βαθμός για Ηπατική Εγκεφαλοπάθεια	Grade 0	Βαθμός1-2	Βαθμος 3-4
Πήξη INR	< 2.0	≥ 2.0 < 2.5	≥ 2.5
Κυκλοφοριακό Μεση Αρτ Πίεση -MAP (mm/Hg)	≥ 70	< 70	Αγγειοσυσπαστ ικά
Αναπνευστικό PaO2/FIO2 (mmHg) or SaO2/FIO2	>300 or >357	≤300 and >200ή >214&≤ 357	≤ 200ή ≤ 214

Εκλυτικό αίτιο

Λοιμώξεις
30-60%



Νέα λοίμωξη ή
Αναζωπύρωση
ιογενούς
ηπατίτιδας



π.χ HBe (+) HBV
HDV
HAV, HEV 14 -18%

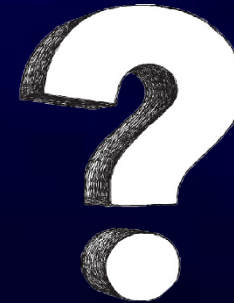
Εκλυτικό αίτιο



Κατάχρηση
αιθυλικής
αλκοόλης



Άγνωστο
40-50%



Θεραπεία δεύτερης γραμμής

Αύξηση ολικής επιβίωσης

Regorafenib

Καλή ανοχή
sorafenib

Cabozantinib

2^η και 3^η
γραμμή

Ramucirumab

AFP>400ng/dl

Child Pugh A, PS 0/1

Αντικειμενική ανταπόκριση

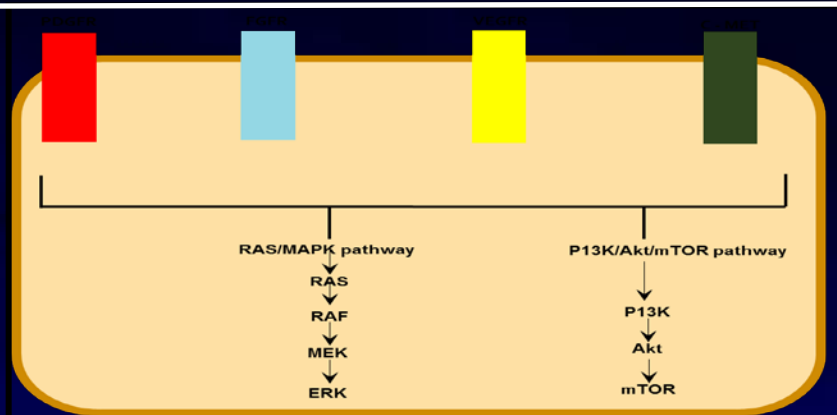
Nivolumab

Child Pugh A,B

Pembrolizumab

Child Pugh A,B

Συστηματικές θεραπείες στο ΗΚΚ



Sorafenib
VEGFR2
PDGFR
RAF



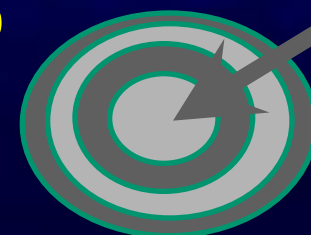
Lenvatinib
VEGFR1-3
FGFR1-4
RET
KIT
PDGFRα



Regorafenib
VEGFR1-3
TIE2
PDGFRβ
FGFR
KIT
RET
RAF



Cabozantinib
C-MET
VEGFR
MEK
AXL
RET
KIT
FLT3

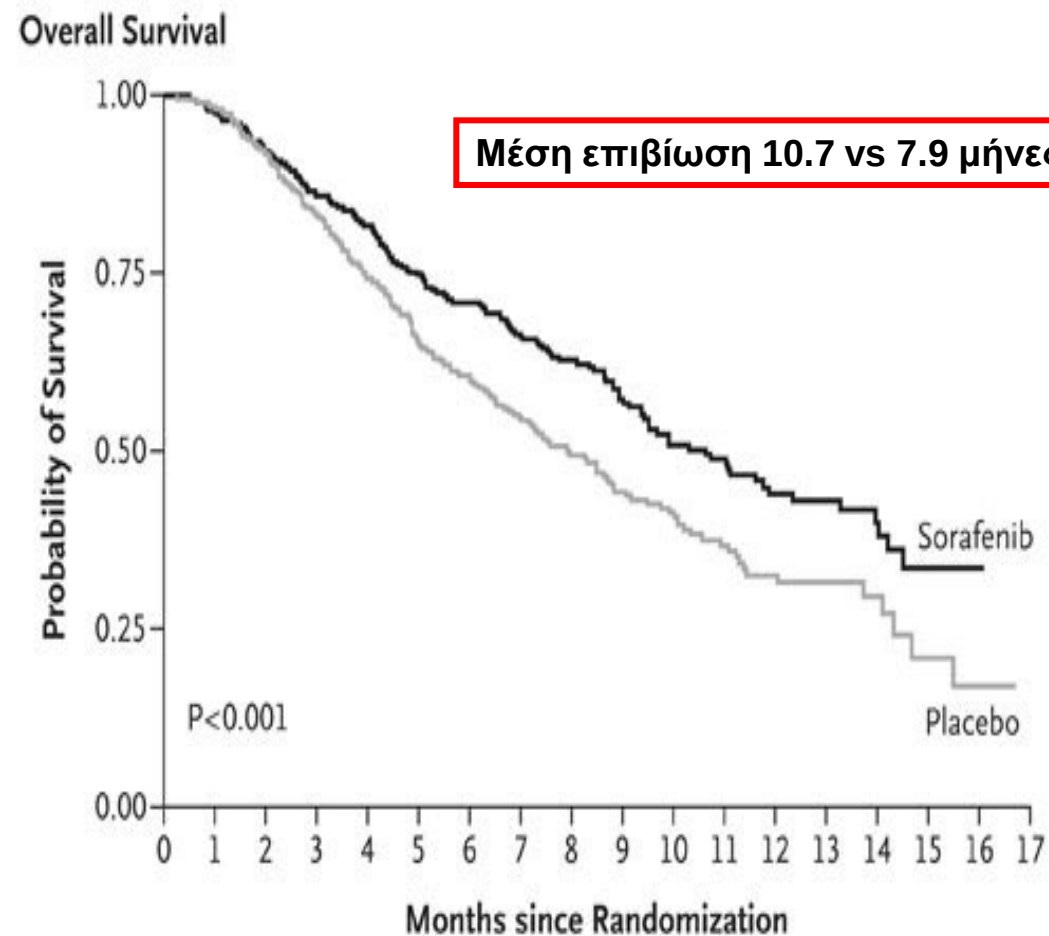


Ramucirumab
VEGFR2

Νεοαγγειογένεση
Πολλαπλασιασμός

Θεραπεία πρώτης γραμμής

Sorafenib

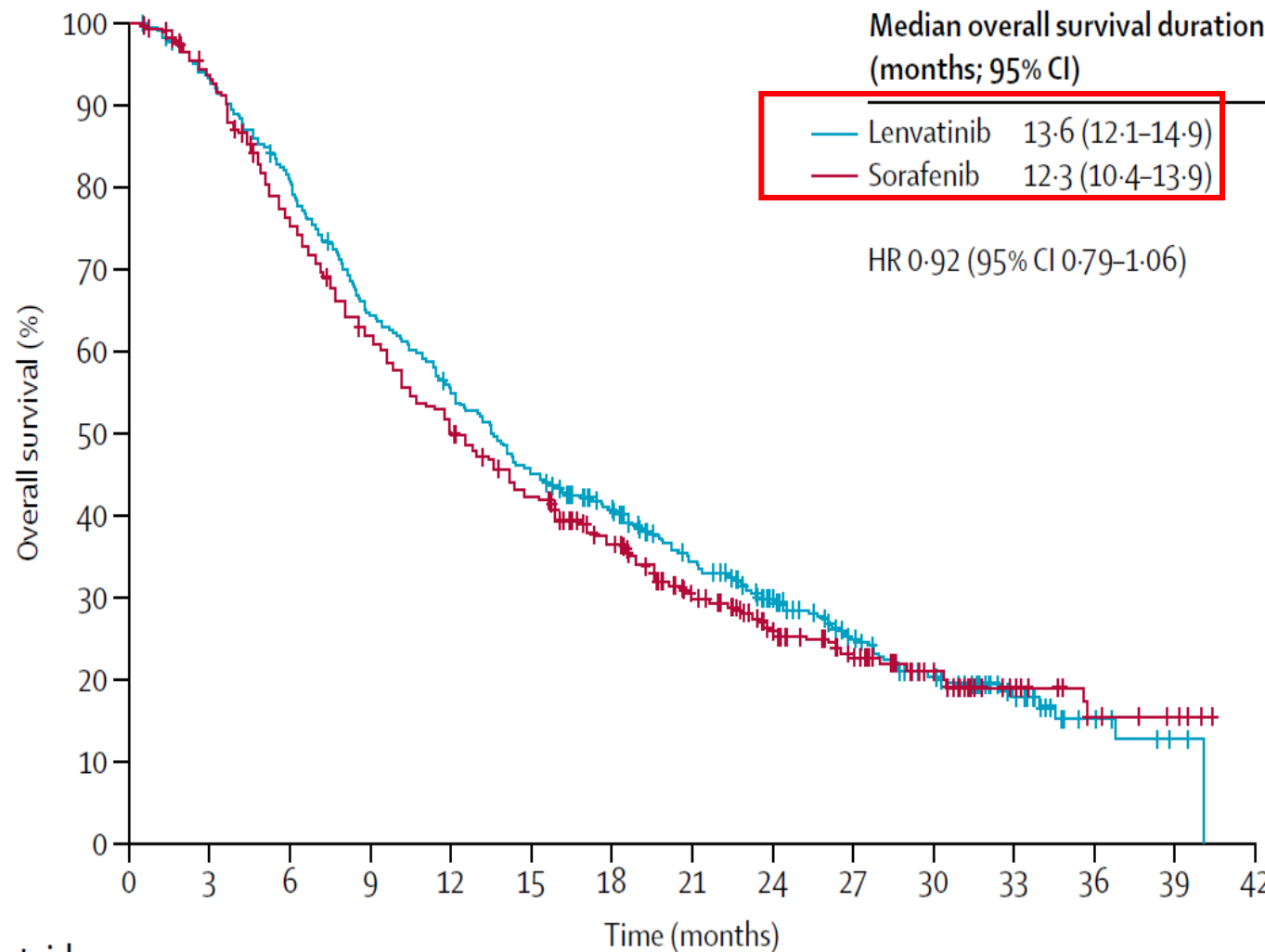


No. at Risk

Sorafenib	299	290	270	249	234	213	200	172	140	111	89	68	48	37	24	7	1	0
Placebo	303	295	272	243	217	189	174	143	108	83	69	47	31	23	14	6	3	0

N Engl J Med 2008, 359:378-90.

Lenvatinib

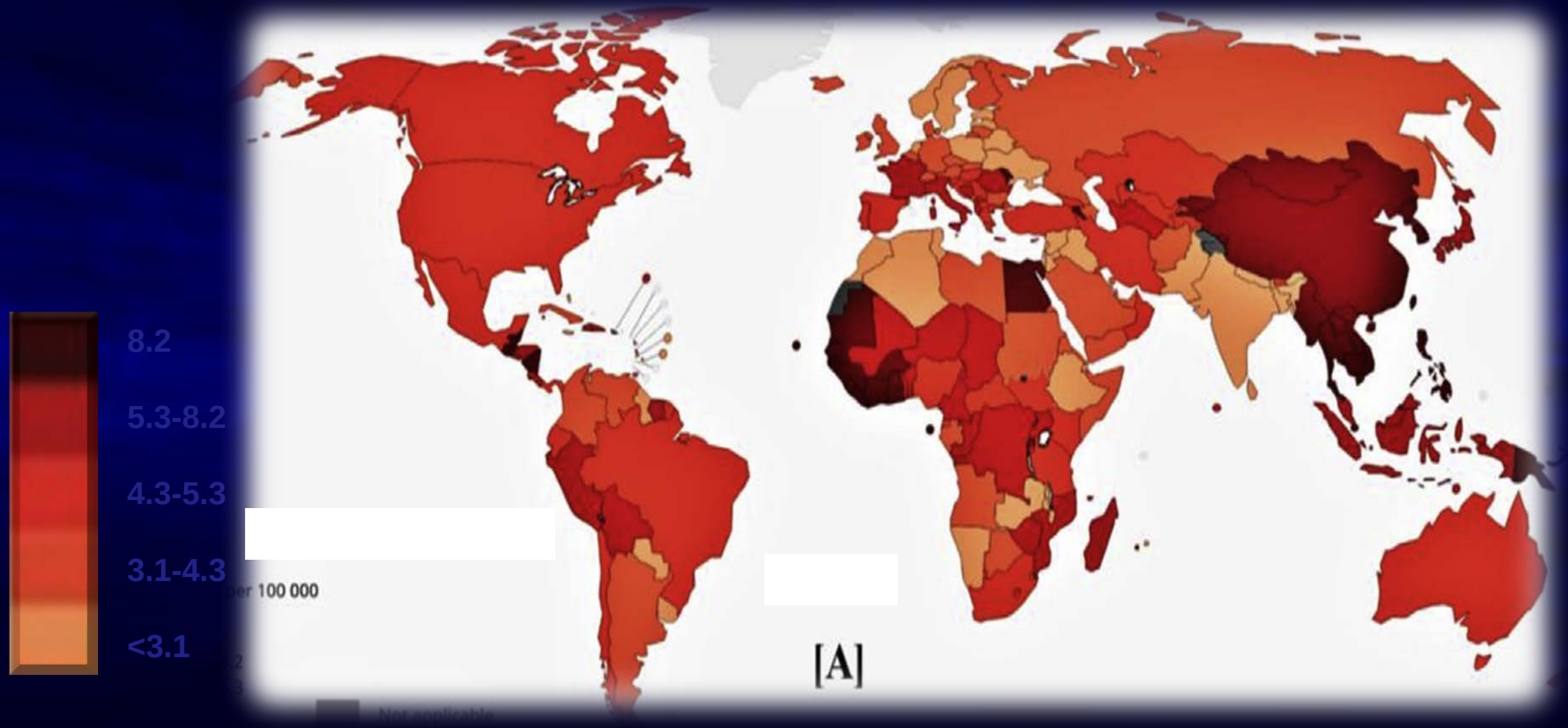


Number at risk

Lenvatinib	478	436	374	297	253	207	178	140	102	67	40	21	8	2	0
Sorafenib	476	440	348	282	230	192	156	116	83	57	33	16	8	4	0

Lancet 2018,391(10126):1163-1173

Θνητότητα ΗΚΚ σε παγκόσμιο επίπεδο



ΗΚΚ- Σταδιοποίηση νόσου

1. Χαρακτηριστικά κακοήθειας

- Αριθμός ηπατικών εστιών
- Μέγεθος
- Εξωηπατικές εντοπίσεις

2. Ηπατική λειτουργία

- Child-Pugh score
- Πυλαία υπέρταση

3. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (PS)

Stage	Description
0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work
2	Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities; up and about more than 50% of waking hours
3	Capable of only limited selfcare; confined to bed or chair more than 50% of waking hours
4	Completely disabled; cannot carry on any selfcare; totally confined to bed or chair
5	Dead