

# Εξελίξεις στη θεραπεία επιπλοκών της κίρρωσης

Ηλιάνα Μάνη  
Παθολόγος

ΎΒ Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική και Ομώνυμο Εργαστήριο,  
ΓΝΑ Ιπποκράτειο

# 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
- Κιρσοραγία
- 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  $\geq 1.1$  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 ασκίτικη συλλογή βαθμού 2 & 3
- Επιδείνωση γνωστής ασκίτικης συλλογής
- Οποιαδήποτε άλλη επιπλοκή της κίρρωσης

Αριθμός – τύπος κυττάρων

Ολικά λευκώματα

Αλβουμίνη

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 τορασεμιδη 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.*

# 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  $\geq 1$  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 : ↑ Cr 100% από τη βασική τιμή σε τιμή > 2mg/dl
- Υπονατριαιμία : ↓ Na > 10 mmol/l σε τιμή < 125 mmol/l
- Υποκαλιαιμία < 3 mmol/l ή υπερκαλιαιμία > 6 mmol/l
- Μη ανεκτές μυικές κράμπες

# Αντιμετώπιση ανθεκτικού ασκίτη

- ❑ Παρακέντηση μεγάλου όγκου με χορήγηση λευκωματίνης
- ❑ Διουρητικά : Μόνο επί Na ούρων > 30 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/mm<sup>3</sup>

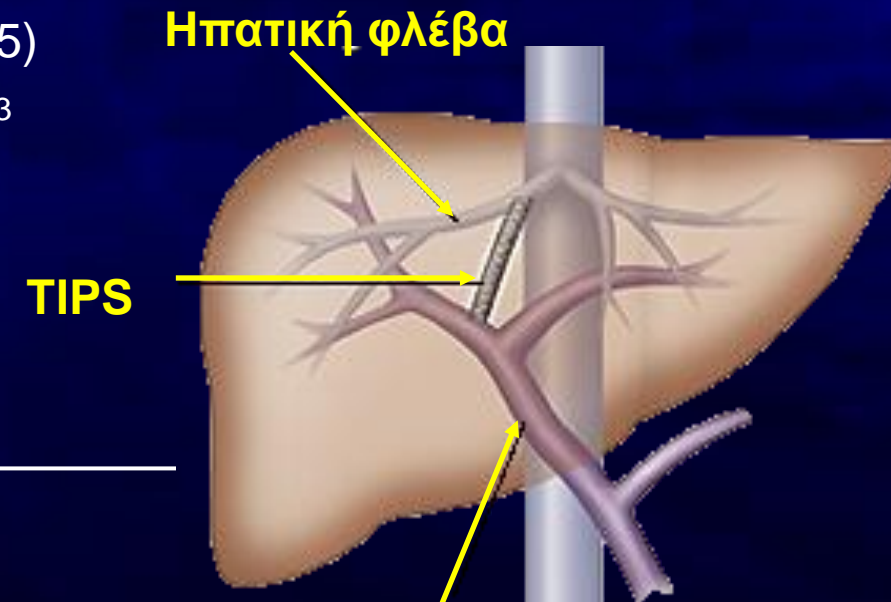
Χολερυθρίνη > 3 mg/dl

Μέτρια πνευμονική υπέρταση

Πολλαπλές ηπατικές κύστες

Επιδεινούμενη νεφρική λειτουργία

Ηπατική εγκεφαλοπάθεια ≥ βαθμού 2



Πυλαία φλέβα

# Παρεμβάσεις υπό μελέτη

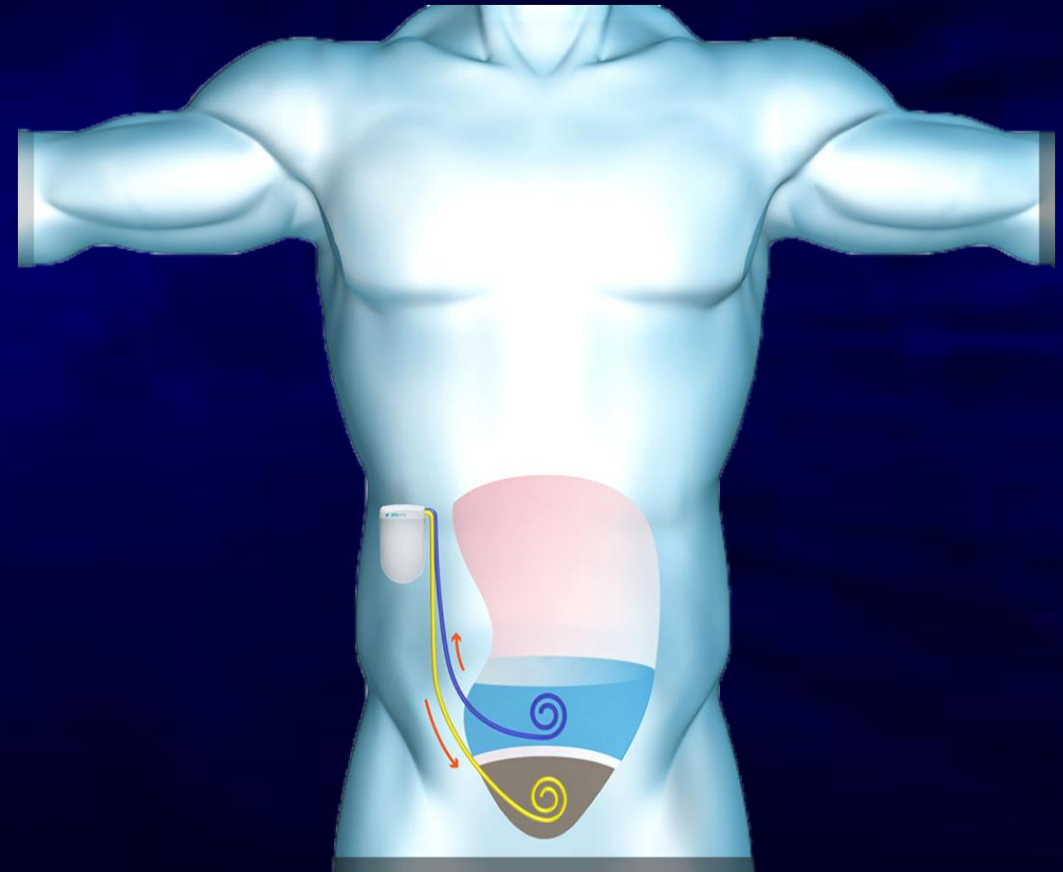
❑ **Φαρμακευτικοί παράγοντες:** Μιντοδρίνη , μιντοδρίνη-ριφαξιμίνη

Terlipressin

Κλονιδίνη

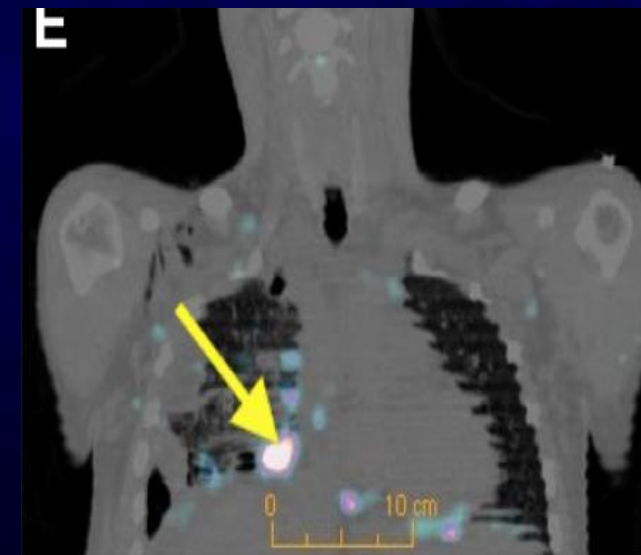
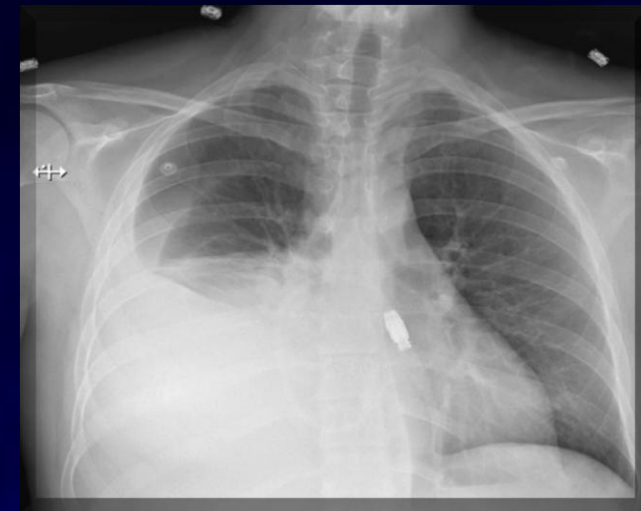
❑ **Alfarump:**

- 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



# 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

# Ηπατική εγκεφαλοπάθεια

- **Ορισμός :** Εγκεφαλική δυσλειτουργία εξαιτίας ηπατικής ανεπάρκειας και/ή πυλαιοσυστηματικών αναστομόσεων με ποικίλες νευρολογικές και ψυχιατρικές εκδηλώσεις που κυμαίνονται από υποκλινικές έως το κώμα
- Επίπτωση 16-21% στη διάγνωση, 30-40% στην πορεία νόσου. Υποκλινική 20-80%

## Κλίμακα West-Haven

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

# 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

# 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

❑ **Δευτερογενής:**

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

❑ **Μετά από TIPS:** χωρίς αγωγή προφύλαξης

# Αιμορραγία πεπτικού στην κίρρωση

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

❑ 2° συχνότερο σύμβαμα 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

# 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 [mm<sup>3</sup> 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/mm<sup>3</sup> : < 5% κίρσοι υψηλού κινδύνου

# 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

# 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

- ❑ Επανάιμορραγία **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.**
  - Ακολούθως : 1<sup>ος</sup> 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%**

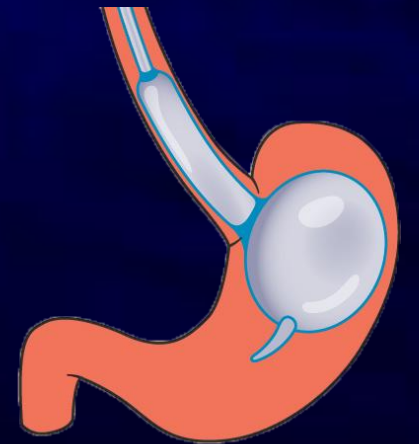
**Συνέχιση αιμορραγίας 15%**

↙ ↘  
**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**



# Αντιμετώπιση κίρσοραγίας

## ❑ 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 :

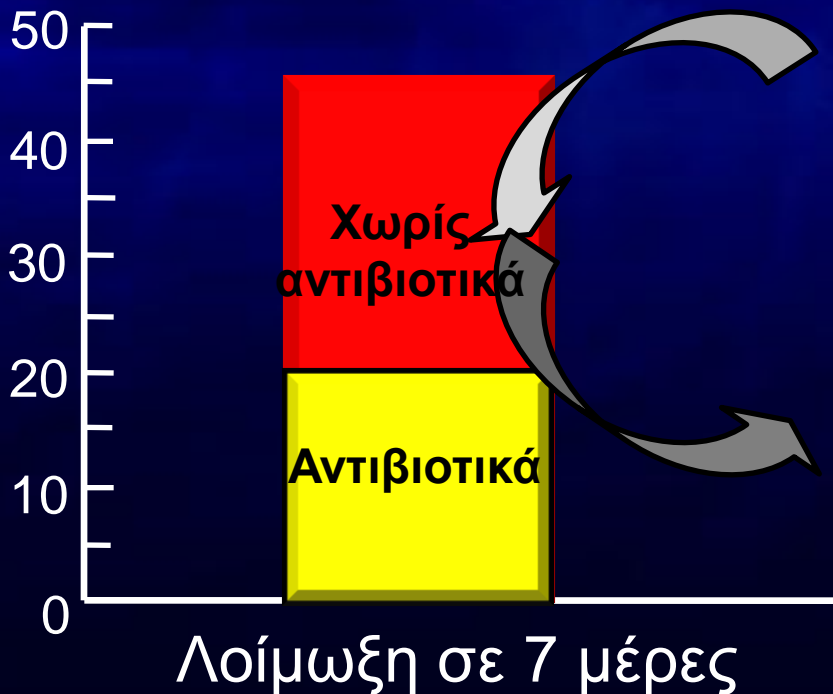
- Κλινικά σημαντική αιμορραγία  $\geq$  120 h από επιτυχή αιμόσταση

# Ο ρόλος των αντιβιοτικών

□ 20% λοίμωξη κατά την έναρξη του επεισοδίου

Προφύλαξη με αντιβιοτικά

Επίπτωση (%)



Παράγοντες ΚΙΝΔΥΝΟΥ:

- Child-Pugh C
- Υποτροπή αιμορραγίας

ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ

- Αποτυχία θεραπείας
- Πρώιμη υποτροπή αιμορραγίας
- Αύξηση θνησιμότητας

□ Κεφτριαζόνη 1gr/ημέρα για 7 ημέρες :

- Μη αντιρροπούμενη κίρρωση
- Υπό προφύλαξη με κινολόνη
- Υψηλά ποσοστά ανοχής στις κινολόνες

□ Κινολόνες από του στόματος στις υπόλοιπες περιπτώσεις

# 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

# Πυλαία γαστροπάθεια-κολοπάθεια

---

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

αντιμετώπιση κιρσών

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

Σπάνια οξέα επεισόδια

• **Αντιμετώπιση :** NSBBs

**TIPS**

□ **Πυλαία κολοπάθεια :** Όπως η γαστροπάθεια

# Γαστρικοί κίρσοι

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

**GOV 1 :** όπως οι οισοφαγικοί κίρσοι

**GOV 2 + IGV 1:**

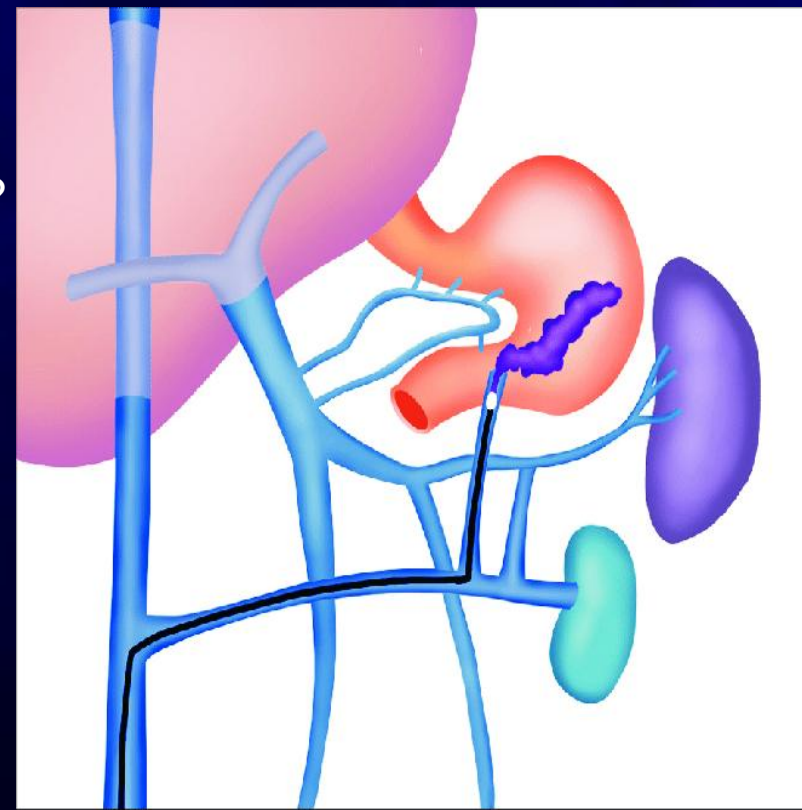
**Οξεία αιμορραγία :** Όπως οι οισοφαγικοί κίρσοι. Περίδεση vs Σκληροθεραπεία?  
TIPS

**Πρωτογενής Πρόληψη:**

- NSBBs
- Σκληροθεραπεία

**Δευτερογενής Πρόληψη:**

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



# Λοιμώξεις στους κίρρωτικούς ασθενείς - Παθογένεια

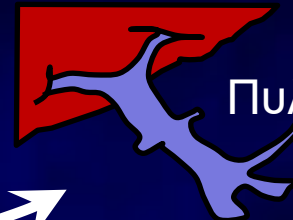


# Χλωρίδα εντέρου

Βακτηριακή υπερανάπτυξη  
Μεταβολή διαπερατότητας εντέρου  
Βακτηριακή μετατόπιση

Μεσεντέριοι  
λεμφαδένες

Πυλαία φλέβα



Πυλαιοσυστηματική αναστόμωση  
↓ Λειτουργίας ΔΕΣ στο ήπαρ

## Άλλες πηγές Μικροοργανισμών

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

## Συστηματική κυκλοφορία

↓ Δραστηριότητας ΔΕΣ  
↓ Δραστηριότητας συμπληρώματος  
↓ Κυτταρικής ανοσίας

## Αυτόματη βακτηριαιμία

## Βακτηριοσκήτις

Καλή οψωνική  
δραστηριότητα

Ενδιάμεση-πτωχή  
οψωνική  
δραστηριότητα

ΐαση

ΑΒΠ

# Επιπλοκές λοίμωξης στην κίρρωση

## Λοίμωξη

- ↑ Ενδοτοξιναιμίας
- ↑ 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



# 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**

# 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%

# Μεταβολές στην επιδημιολογία

1. Ανάπτυξη **ανθεκτικών στην κινολόνη** στελεχών σε ασθενείς που λαμβάνουν χρόνια προφύλαξη με τα συγκεκριμένα αντιβιοτικά : 50%
2. Αύξηση του **ποσοστού των λοιμώξεων από gram θετικούς** μικροοργανισμούς στις νοσοκομιακές λοιμώξεις, ιδίως από *Staphylococcus aureus* : 60%
  - Νοσηλεία σε μονάδα εντατικής θεραπείας
  - Επεμβατικές διεργασίες :τοποθέτηση κεντρικών φλεβικών καθετήρων, περίδεση κίρσων, TIPS, χημειοεμβολισμός
3. Αύξηση των **πολυανθεκτικών και των εξαιρετικά ανθεκτικών στελεχών**
  - 35-39%** των νοσοκομειακών λοιμώξεων, **14-20%** των σχετιζόμενων με τις υπηρεσίες υγείας και **0-4%** των λοιμώξεων κοινότητας
  - Εμπειρική αγωγή μη αποτελεσματική 60%**

# 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

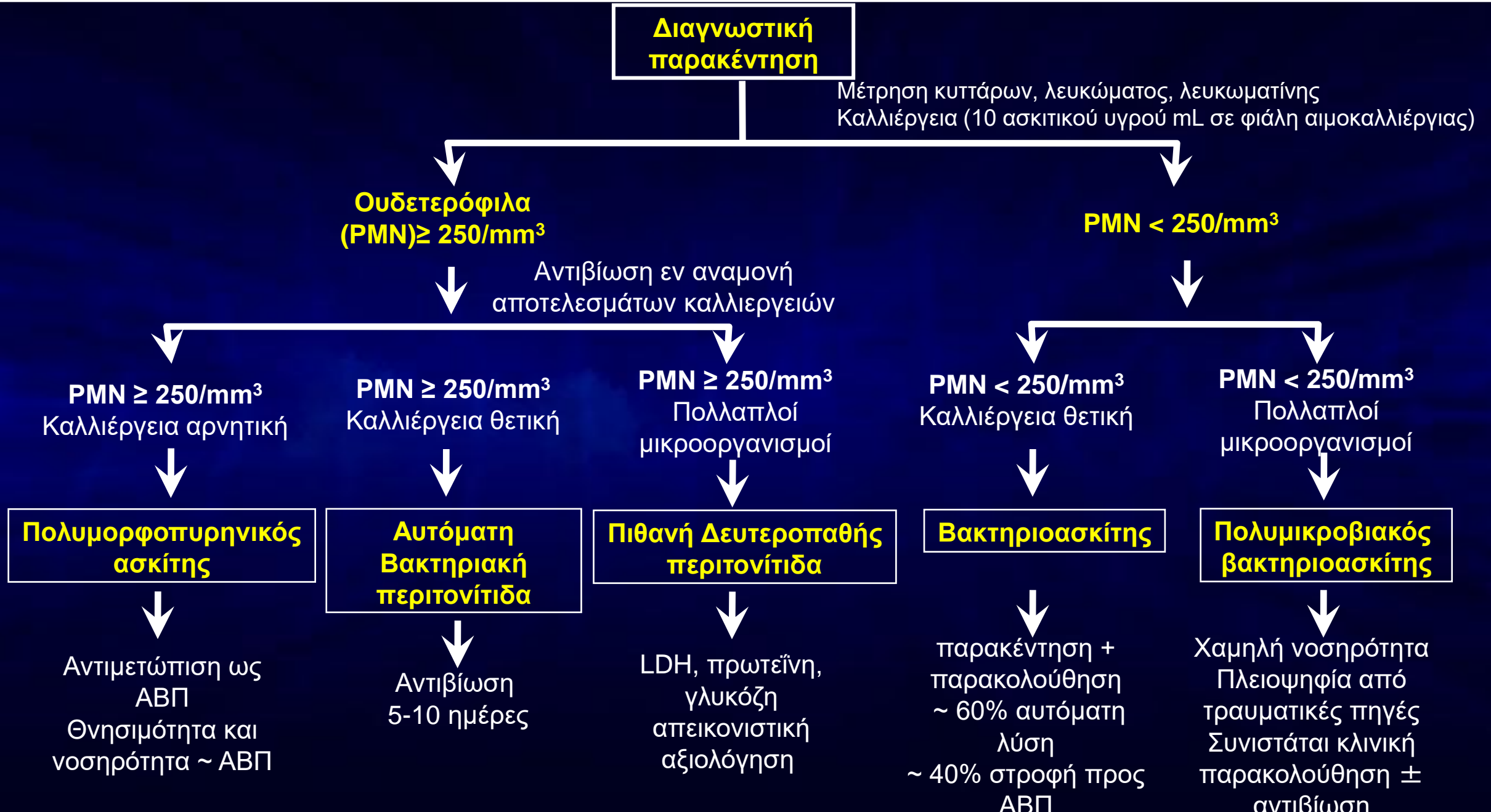
# Λοιπά μέτρα

- **Λευκωματίνη** : Χωρηγήση + αντιβιοτικά στην ΑΒΠ
- **Προφύλαξη στην ΑΒΠ**: Νορφλοξασίνη/σιπροφλοξασίνη στο Child –Pugh C

# Επιδημιολογία - Κλινική εικόνα αυτόματης βακτηριακής περιτονίτιδας

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

# 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

Αυτόματη βακτηριακή  
περιτονίτιδα

Λοίμωξη της  
κοινότητας

Σχετιζόμενη με  
παρόχους υγείας

Νοσοκομιακή  
λοίμωξη

3ης γενιάς κεφαλοσπορίνη  
Ή  
Πιπερακιλλίνη-ταζοβακτάμη

Ως νοσοκομιακή αν ↑  
επίπτωση πολυανθεκτικών Ή  
Επί σήψης

Καρβαπενέμη ±  
δαπτομυκίνη, βανκομυκίνη ή  
λινεζολίδη



# Προφύλαξη

□ Πρωτογενής : Child –Pugh  $\geq 9$  **ΚΑΙ** χολερυθρίνη  $\geq 3$  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 ασκίτικου  $< 15$  g/l

Παράγοντας : Νορφλοξασίνη 400 mg / ημερησίως

*ΡΙφαξιμίνη?*

*Συνδυαστική θεραπεία?*

□ Δευτερογενής: Όλοι οι ασθενείς

Παράγοντας : Νορφλοξασίνη 400 mg / ημερησίως (Μείωση επίπτωσης 68%  $\rightarrow$  20%)

Όχι ριφαξιμίνη

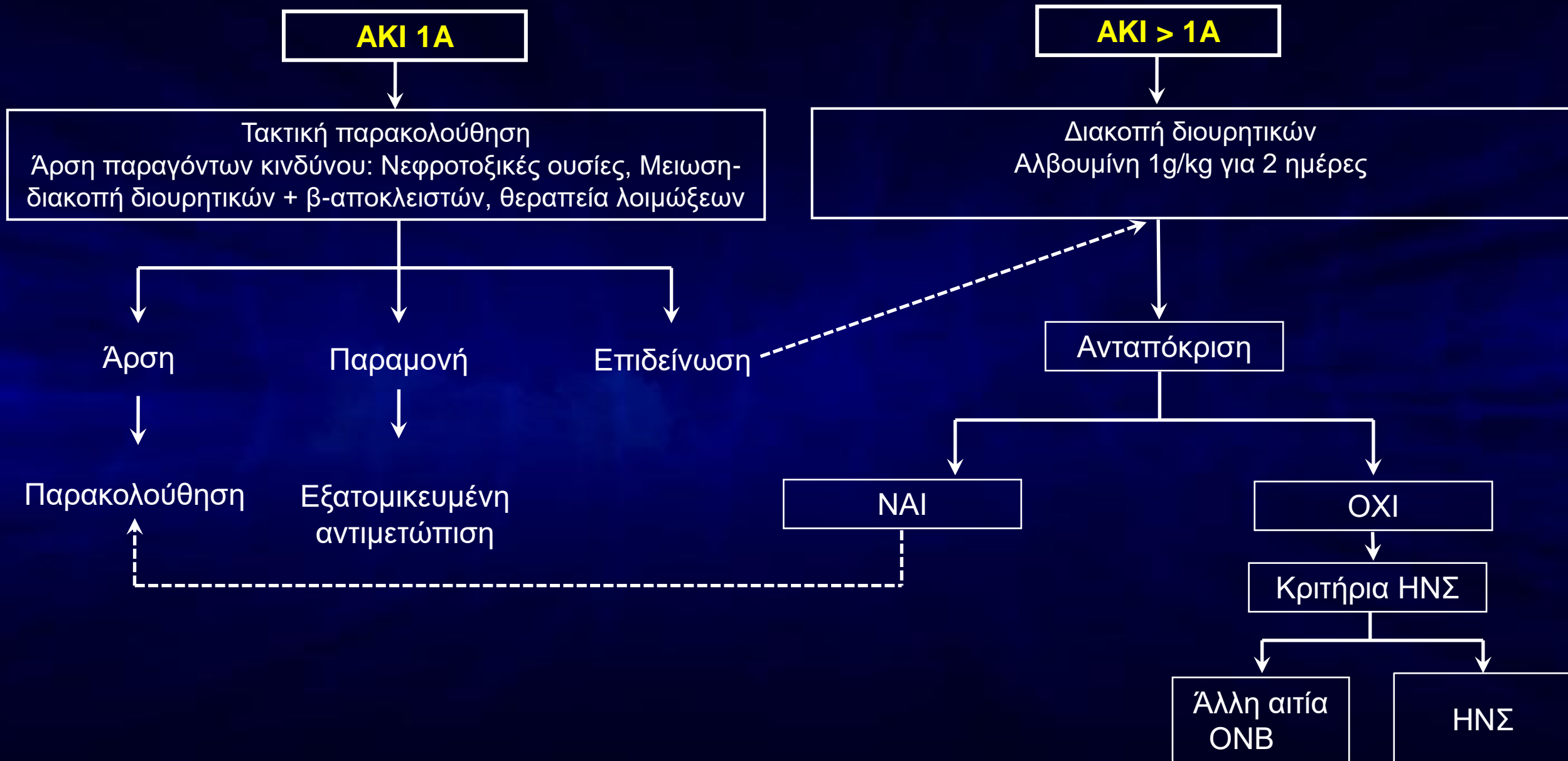
Όχι διακοπτόμενη σιπροφλοξασίνη

# 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	↑ Cr $\geq$ 0.3 mg/dl σε 48 h ή ↑ 50% εντός 7 ημερών
Σταδιοποίηση	
Βαθμός 1	↑ Cr $\geq$ 0.3 mg/dl ή $\geq$ 1.5-2 x 1A : Cr < 1.5 mg/dl 1B : Cr $\geq$ 1.5 mg/dl
Βαθμός 2	↑ Cr > 2-3 x
Βαθμός 3	↑ Cr > 3 x ή Cr $\geq$ 4 mg/dl και ↑ Cr $\geq$ 0.3 mg/dl ή έναρξη νεφρικής υποκατάστασης

# Οξεία νεφρική βλάβη στην κίρρωση



# Τύποι οξείας νεφρικής βλάβης

	ΗΝΣ	Προνεφρική 68%	Οξεία σωληναριακή νέκρωση
<b>Εκλυτικοί παράγοντες</b>	Πιθανοί	Απώλεια υγρών	Σήψη, φάρμακα, σκιαγραφικά, καταπληξία
<b>Νάτριο ούρων (meq/l)</b>	< 10	< 10	> 30
<b>FeNa%</b>	< 1	< 1	> 1.5
<b>RFI</b>	< 1	< 1	> 1
<b>U Cr/ S Cr</b>	> 30	> 30	< 30
<b>U/P ωσμωτικότητα (mosmoL/kg H<sub>2</sub>O)</b>	> 1.5	> 1.5	1
<b>Ίζημα ούρων</b>	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
- Πρωτεϊνουρία  $< 500 \text{ mg/24h}$ , χωρίς ευρήματα αποφρακτικής νεφροπάθειας ή παρεγχυματικής νόσου νεφρών στο  $u/s$
- Μη βελτίωση με διακοπή διουρητικών και χορήγηση  $1.5 \text{ L}$  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  $\geq 2$  ημέρες διακοπή διουρητικών και χορήγηση λευκωματίνης  $1 \text{ g/kg/ημέρα}$  (έως  $100 \text{ mg}$ ) 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

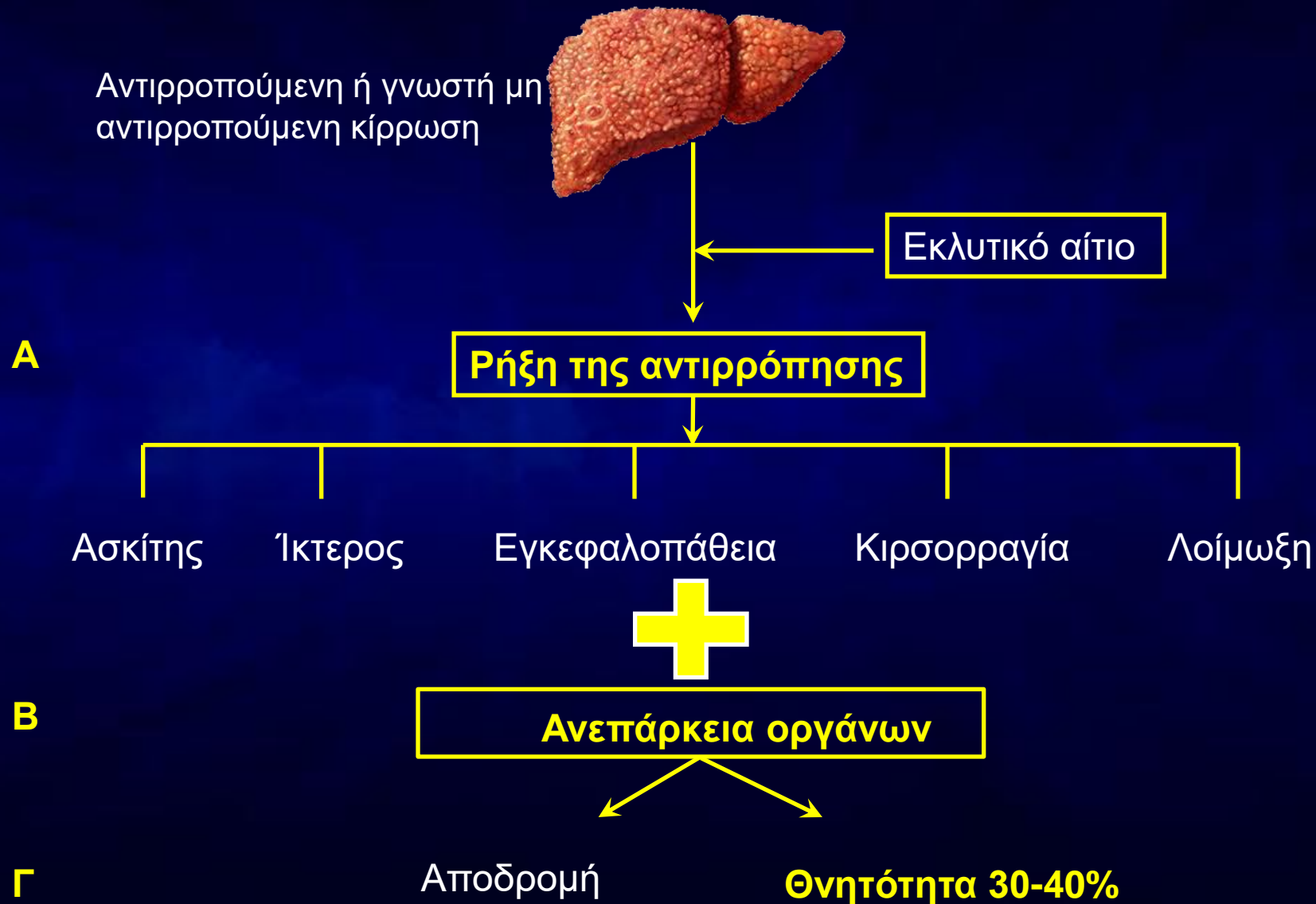
Διακοπή λόγω ανεπιθύμητων : 20% (διάρροια, κοιλιακό άλγος, υπερφόρτωση όγκου, ισχαιμία μυοκαρδίου)

- **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



# Εκλυτικό αίτιο

Λοιμώξεις  
30-60%



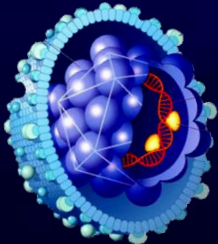
Εκλυτικό αίτιο



Κατάχρηση  
αιθυλικής  
αλκοόλης



Νέα λοίμωξη ή  
Αναζωπύρωση  
ιογενούς  
ηπατίτιδας



π.χ HBe (+) HBV  
HDV  
HAV, HEV 14 -18%

Άγνωστο  
40-50%



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

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

# Αντιμετώπιση

## ❑ Ειδική θεραπεία : HBV

❑ Λοιπές περιπτώσεις : Υποστηρικτική – Συμπτωματική

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

❑ Άλλες θεραπείες : G-CSF?

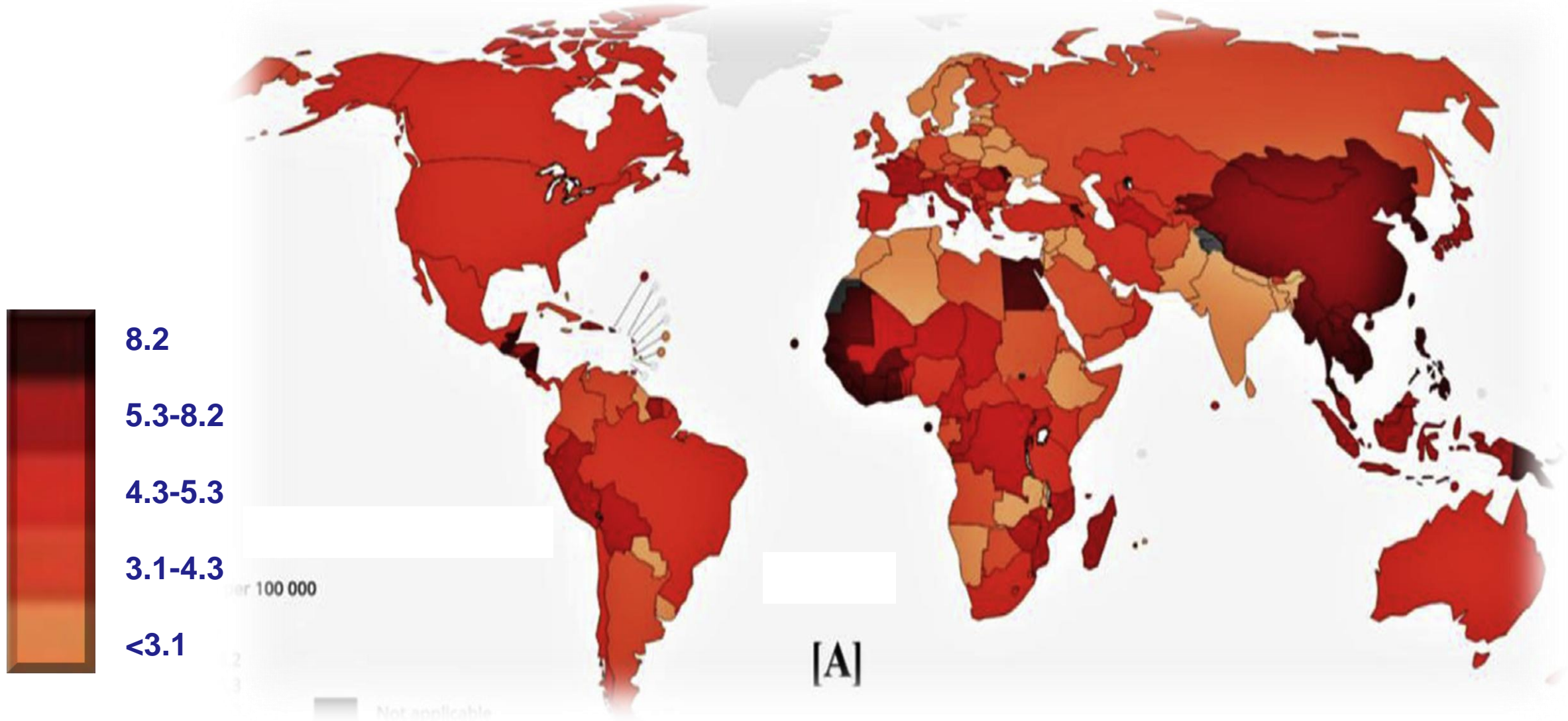
## ❑ Μεταμόσχευση ήπατος: 80% επιβίωση 3μήνου

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

# Ηπατοκυτταρικός καρκίνος



# Θνητότητα ΗΚΚ σε παγκόσμιο επίπεδο



# ΗΚΚ- Σταδιοποίηση νόσου

## 1. Χαρακτηριστικά κακοήθειας

- Αριθμός ηπατικών εστιών
- Μέγεθος
- Εξωηπατικές εντοπίσεις

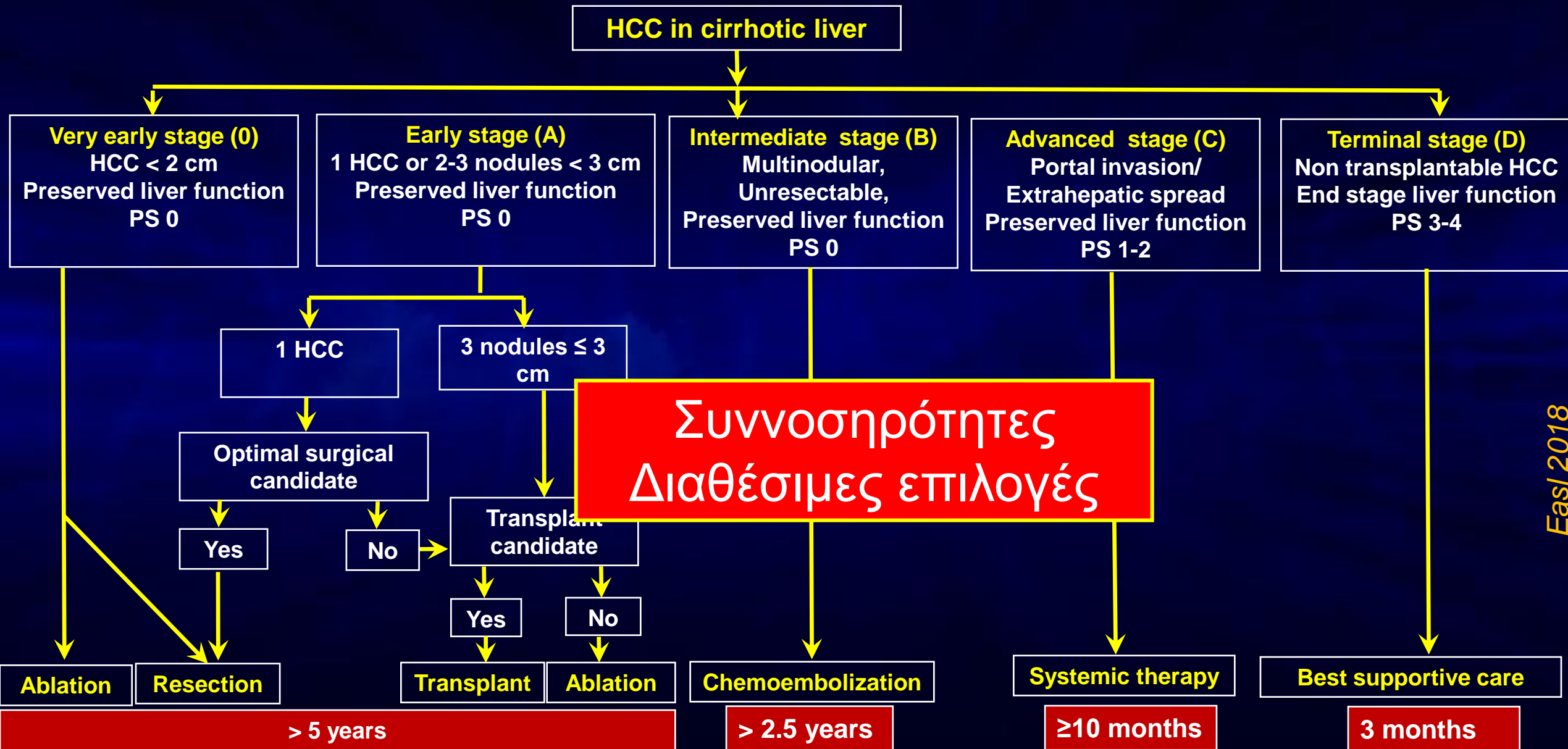
## 2. Ηπατική λειτουργία

- Child-Pugh score
- Πυλαία υπέρταση

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

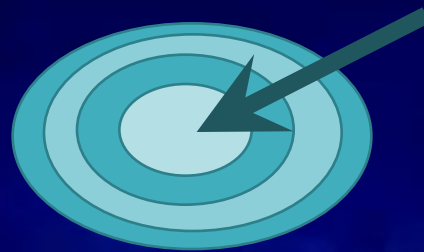
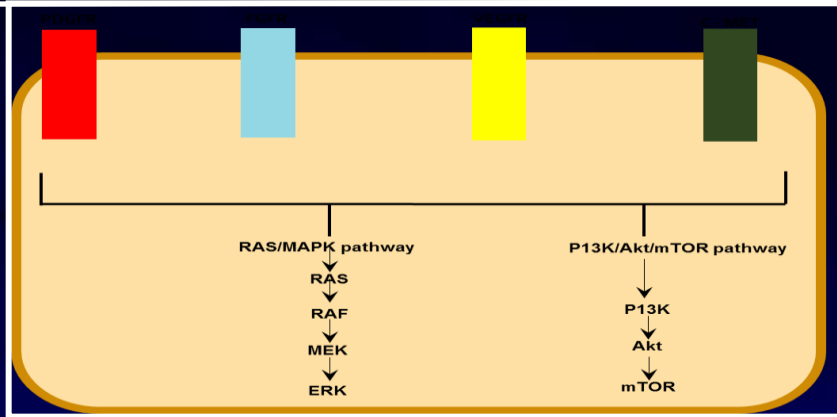
Stage	Description
0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work
2	Ambulatory and capable of all selfcare but unable 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

# Barcelona clinic liver cancer staging classification and treatment algorithm

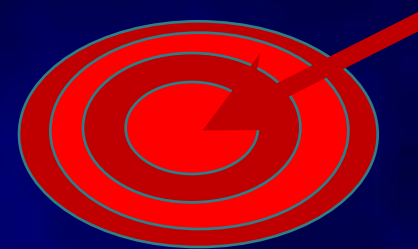




# Συστηματικές θεραπείες στο ΗΚΚ



**Sorafenib**  
VEGFR2  
PDGFR  
RAF



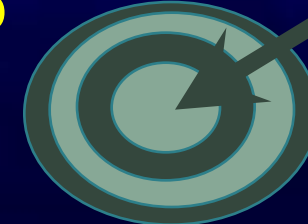
**Lenvatinib**  
VEGFR1-3  
FGFR1-4  
RET  
KIT  
PDGFR $\alpha$



**Regorafenib**  
VEGFR1-3  
TIE2  
PDGFR $\beta$   
FGFR  
KIT  
RET  
RAF



**Cabozantinib**  
C-MET  
VEGFR  
MEK  
AXL  
RET  
KIT  
FLT3

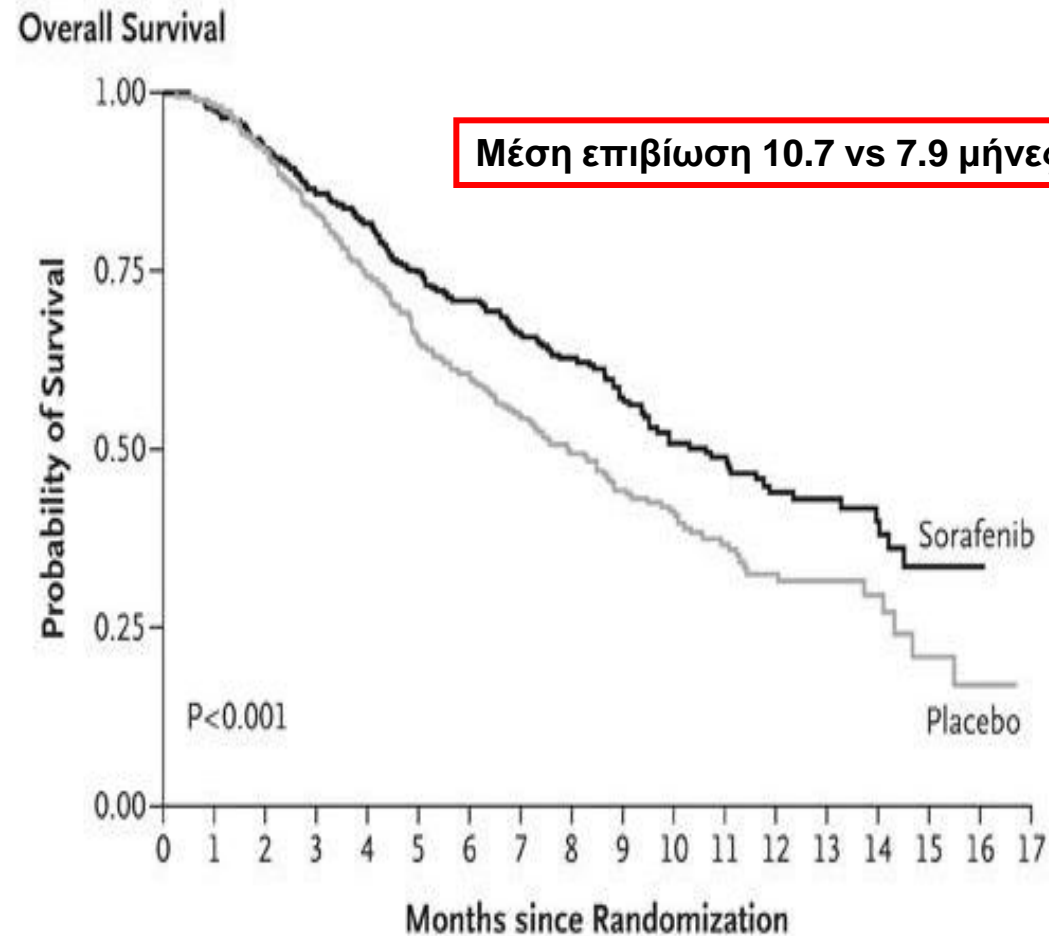


**Ramucirumab**  
VEGFR2

Νεοαγγειογένεση  
Πολλαπλασιασμός

# Θεραπεία πρώτης γραμμής

## Sorafenib

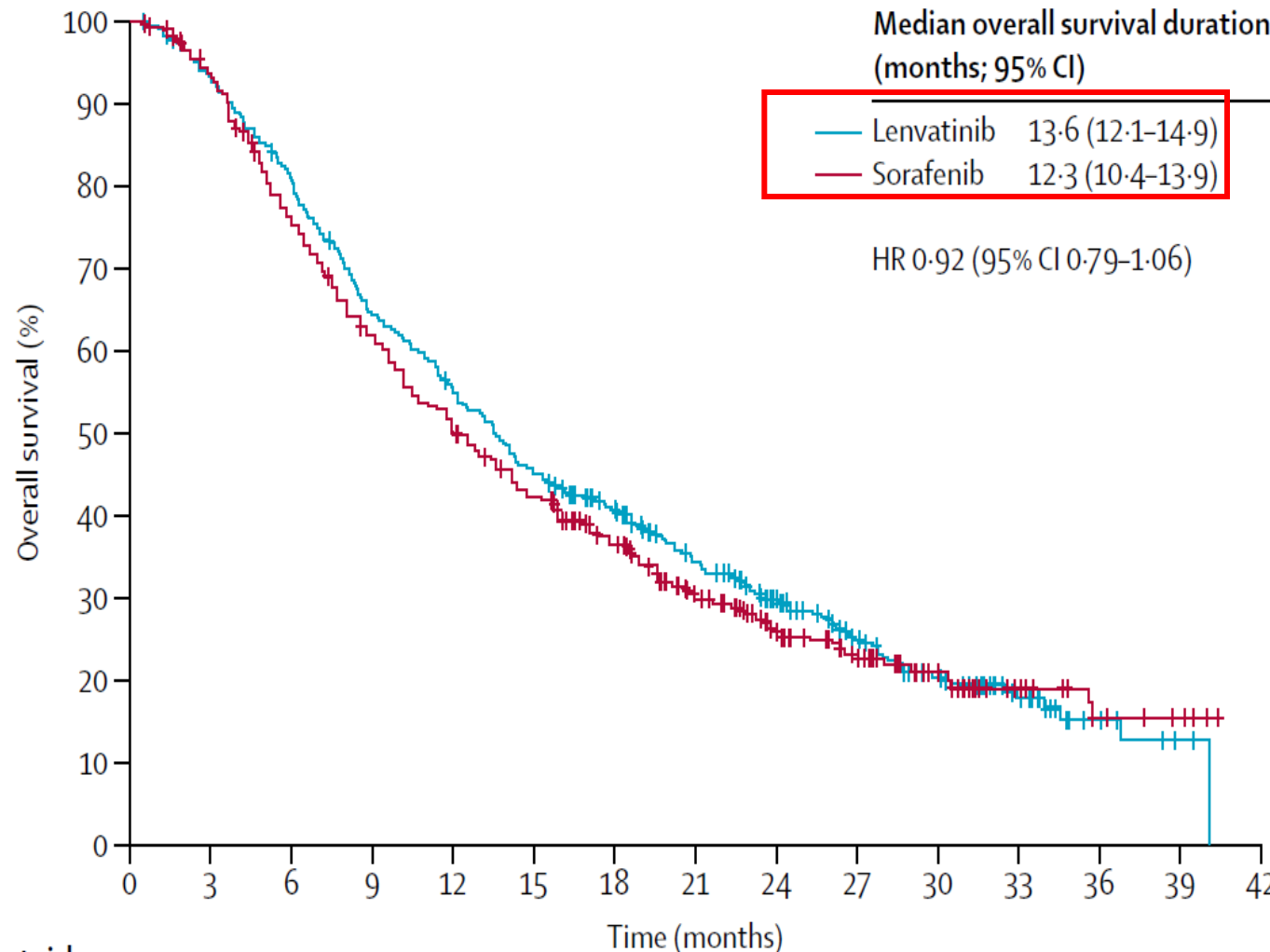


No. at Risk

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*

# Θεραπεία δεύτερης γραμμής

**Αύξηση ολικής επιβίωσης**

**Regorafenib**

Καλή ανοχή  
sorafenib

**Cabozantinib**

2<sup>η</sup> και 3<sup>η</sup>  
γραμμή

**Ramucirumab**

AFP>400ng/dl

**Child Pugh A, PS 0/1**

**Αντικειμενική ανταπόκριση**

**Nivolumab**

Child Pugh A,B

**Pembrolizumab**

Child Pugh A,B

**Ευχαριστώ πολύ**