

Az akut vesekárosodás sajátosságainak és kezelésének vizsgálata májcirrózissal hospitalizált betegekben

Multicentrikus, interkontinentális, prospektív, obszervációs tanulmány (ICA – GLOBAL AKI)

Balogh Boglárka dr., Papp Mária dr., Vitális Zsuzsanna dr.
Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Gasztroenterológiai Klinika, Debrecen
Correspondence: ????????

Az akut vesekárosodás gyakori és magas mortalitású kórkép májcirrózisos betegekben, ennek ellenére sok megválaszolendő kérdés kapcsolódik hozzá. A GLOBAL AKI-vizsgálat a legnagyobb nemzetközi együttműködési projekt, amely a májcirrózishoz társuló akut vesekárosodást vizsgálja. A vizsgálat sikeres lefolytatása esetén választ adhat az AKI diagnosztikájában, kezelésében és prognózisában tapasztalható regionális különbségekkel kapcsolatos kérdésekre, valamint segíthet a jelenleg általánosan elfogadott kezelési ajánlások újraértékelésében.

KULCSSZAVAK: hepatológia, májcirrózis, akut vesekárosodás, veseelégtelenség, szervelégtelenség, krónikus májbetegségre rakódott akut májelégtelenség (ACLF)

Angol cím?

Angol lead?

KEYWORDS:?

Akut vesekárosodás (acute kidney injury, AKI) kialakulása gyakori komplikáció dekompenzált májcirrózisban szenvedő betegcsoportban, a hospitalizált betegek akár 50%-ában, intenzív osztályon kezelt betegek akár 58%-ában kialakulhat (1). Számíthatunk rá megelőzően ép, vagy akár már korábban károsodott vese (IgA nephropathia, diabetes mellitushoz vagy hipertóniához társuló vesebetegség

stb.) esetén is. Az AKI kialakulása korrelál a rövid és hosszú távú halálozással (2). A definíciója az elmúlt évtizedben sokat változott, jelenleg dinamikus diagnosztikus kritérium van érvényben a korábbi statikus küszöbértékkel szemben. A kreatininérték a veseműködésen kívül számos olyan tényezőtől függ, amelyek májsugorokban érintettek lehetnek. A kreatint a máj szintetizálja, majd az izomban

foszforilálódik, így keletkezik kreatinin. Ez azt jelenti, hogy szintjét befolyásolja a táplálkozás (alacsony fehérje-, kalóriatartalom), a máj működési kapacitása és az izomtömeg is. Előfordulhat tehát, hogy romló veseműködés esetén közel normális a kreatinin értéke. Mindez érthetővé teszi, hogy a vesefunkciót jelző paraméter abszolút értékénél fontosabb annak változását figyelembe venni.

Akut vesekárosodásról akkor beszélünk, ha a kreatinin szint 48 óra alatt legalább 26,5 $\mu\text{mol/l}$ -rel nő, vagy 7 nap alatt a bazális érték 1,5-szeresére emelkedik. Három stádiumot különböztetünk meg:

- 1-es stádiumú, ha a növekedés mértéke nem haladja meg a bazális érték kétszeresét;
- 2-es stádium esetén a kreatininszint több mint a bazális érték kétszeresére, de kevesebb mint háromszorosára növekszik.
- 3-as stádiumról a bazális érték háromszorosát meghaladó kreatininszint, vesepótló kezelés szükségessége vagy 353,6 $\mu\text{mol/l}$ abszolút értéket elérő kreatininszint (amelyből $\geq 26,5 \mu\text{mol/l}$ akut emelkedés) esetén beszélünk. A bazális kreatininszint a hospitalizációhoz időben legközelebb eső kreatininszint 3 hónapon, vagy egyes javaslatok szerint 1 éven belül. Ha nem áll rendelkezésre mérési eredmény ebből az időszakból, a hospitalizáció első kreatininmérési eredménye a bazális érték. Jelen kritérium hátránya, hogy azon

betegek esetén, akiknél nem áll rendelkezésre 1 éven belüli kreatininérték, és már felvétel idején magas a kreatininszint, hivatalosan nem állítható fel az AKI diagnózisa, hiszen ez jelenthet a hospitalizáció előtt már kialakult akut vesefunkció-romlást vagy korábban nem ismert krónikus veseelégtelenséget is. Ilyen esetben különösen fontos a precipitáló tényező azonosítása, amely támogathatja a diagnózist.

Korán jelezheti a kezdődő veseelégtelenséget a csökkenő vizeletmennyiség. Májzsugoros betegek esetén ennek értékelését több tényező nehezíti. Ezek a betegek gyakran oligúriások, és jelentős nátriumretenciójuk van, annak ellenére, hogy a GFR relatíve megtartott. A szedett diuretikumok megváltoztatják az ürített vizeletmennyiséget, ráadásul általános osztályon a betegekre bízott vizeletgyűjtés pontatlan, és időben kevésbé nyomon követhető. Mindezek miatt AKI-kritériumként történő használatát csak akkor tartja elfogadhatónak a Nemzetközi Ascites Klub (International Club of Ascites, ICA), ha a betegnek egyéb okból hólyagkatétere van (3), pl. intenzív osztályon fekvő betegek esetén értékes adat. (Ha a vizelet mennyisége 6 óra alatt kevesebb, mint 0,5 ml/ttkg/óra, AKI vélelményezhető (4).

Öt jól meghatározott típus létezik a különböző precipitáló faktorok alapján (1. táblázat). Ezek közül kiemelt jelentőségű a HRS-AKI, azaz a hepatorenális szindróma,

1. táblázat: Az akut vesekárosodás (AKI) 5 különböző típusa májcirrózisban

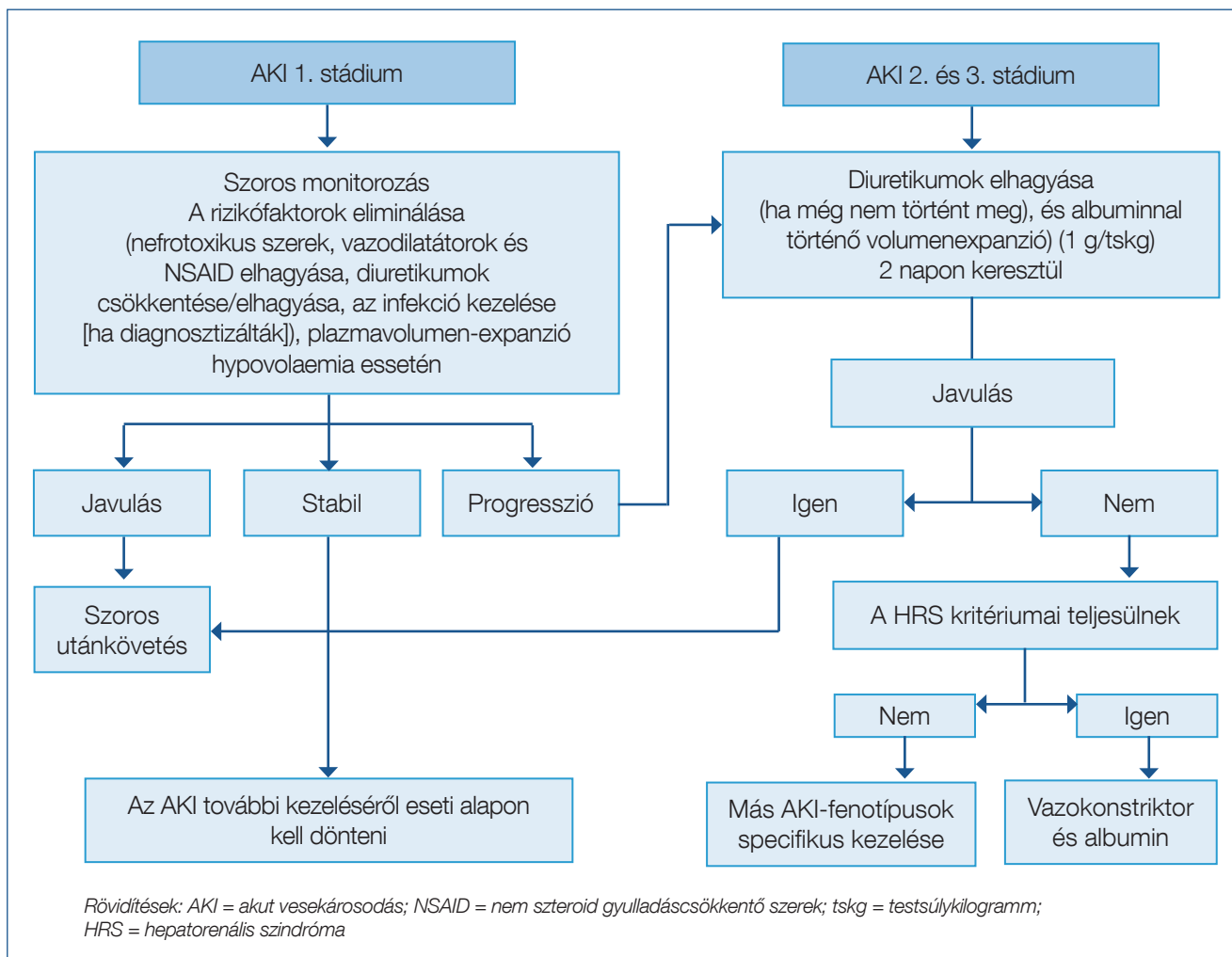
- **Hypovolaemia indukálta AKI (15-45%) (6)**
Megelőző napokban nagy mennyiségű folyadékvesztés (pl. nagymértékű diuresis vízajtó-terápia következtében, azaz több mint 500 g/nap súlyvesztés nem ödémás betegekben, vagy több mint 1000 g/nap súlyvesztés ödémás betegek esetében; súlyos hasmenés) vagy vérzés. Folyadékpótlásra javuló kórkép.
- **Hepatorenális szindróma (HRS-AKI) (10-40%) (6)**
 - a) Ascites.
 - b) Az AKI alacsonyabb stádiumba való regressziójának vagy javulásának hiánya 2 napos diuretikummegvonás és albuminnal történő volumenpótlás hatására (1 g/tskg/nap, max. 100 g/nap).
 - c) Sokk hiánya.
 - d) Nefrotoxikus gyógyszerek kizárhatóak.
 - e) Parenchymás vesebetegségre utaló jelek hiánya: proteinúria (>500 mg/nap), mikrohematúria (>50 vvt./HPF)*, vesekárosodásra utaló biomarkerek és/vagy kóros veseultrahangkép.
- **Parenchymás nephropathia**
 - Akut tubuláris nekrosis (ATN-AKI) (15-60%) (6): 6 kritériumból legalább háromnak teljesülése kell
 - a) FENa >2%
 - b) Vizeletozmolalitás <400 mOsm/l
 - c) Vizeletnátrium >40 mEq/l
 - d) Sokk jelenléte vagy nefrotoxikus gyógyszerek használata
 - e) A vizeletüledékben granulumok vagy epithelialis sejtek
 - f) A vizeletüledékben renális tubuláris epithelialis sejtek láthatók
 - Egyéb, az ATN-AKI diagnosztikus kritériumán kívül eső parenchymás vesebetegségek (pl. IgA nephropathia, glomerulonephritis, nephrosis szindróma stb.)
- **Posztrenális AKI (1%) (6):** A vizeletelvezető rendszer obstrukciója (vese- vagy húgyhólyagkövek, prosztatahyperplasia), amely kezelése után javul az AKI.
- **Nem klasszifikálható/egyéb AKI:** Egyik fenti csoportba sem sorolható be.

* Megjegyzés: 500 mg/nap már jelentős proteinúriának számít, napi 150 mg-ig tekintjük normálisnak. Úgyszintén parenchymás vesebetegséget jelezhet, ha az üledékben 3 vagy több vvt. van látóterenként.

Rövidítések:

AKI = akut vesekárosodás; tskg = testsúlykilogramm; vvt. = vörösvértest; HPF = high power field (nagy nagyítású látótér); FENa = fractional excretion of sodium (nátrium frakcionált kiválasztása); mOsm/l = miliozmol/liter; mEq/l = milliekvivalens/liter; IgA = immunoglobulin A

1. ábra: A Nemzetközi Ascites Klub (ICA) AKI-kezelési algoritmus a májzsugoros betegekben



amely a májcirrózis progressziója során kialakuló portális hipertenzió és következményes hemodinamikai eltérések eredményeként kialakuló vesekárosodási forma. Jellemzője a vesevéráramlás és a glomeruláris filtrációs ráta (GFR) csökkenése, a prerenális komponens azonban nem reagál volumenpótlásra. Ennek a legrosszabb a prognóza az öt AKI-fenotípus közül. (5) Diagnózisa valójában az egyéb típusok kizárásán alapul. Érdeemes megemlíteni, hogy krónikus vesebetegekben is kialakulhat. A korábban 2-es típusú HRS-nek nevezett forma nem tartozik az AKI csoportba.

A májcirrózisban kialakuló AKI kezelése során a Nemzetközi Ascites Klub (ICA) szakértői konszenzuson alapuló algoritmusát javasolt követni. Első lépésként fontos a lehetséges precipitáló tényezők felmérése, lehetőség szerinti eliminálása. Fel kell függeszteni vízhajtók, nem szteroid gyulladáscsökkentő szerek (NSAID), ACE-gátlók, angiotenzinreceptor-blokkolók és nonszelektív béta-blokkolók alkalmazását. Szűrni kell, hogy nem áll-e fenn bakteriális fertőzés, különös tekintettel a spontán bakteriális peritonitisre (SBP). Ha infekció igazolható, antibiotikumkezelés elindítása szükséges. A gasztrointesztinális vérzést fel kell ismerni, és el kell látni. Májzsugoros betegek esetén nagy volumenű (> 5 l) ascites lebecsátása albuminpótlás nélkül

szintén provokálhat AKI-t, ugyanakkor az ascites okozta magas abdominalis nyomás csökkentése kis mennyiségű, 1-3 liter hasúri folyadék lebecsátásával javíthatja a veseműködést.

2-es, 3-as kezdeti stádium vagy ezekbe történő progresszió esetén az albuminnal (1 g/tskg, max. 100 g/nap) történő volumenexpanszió szükséges két egymást követő napon az intravaszkuláris volumen szoros követése mellett (3). A túltöltéstől tartózkodni kell. Javulás elmaradása esetén felállítható a HRS-AKI diagnózisa, ilyenkor vasoaktív szer és albumin együttes adása szükséges (7). Teljes a javulás, ha a kreatininszint a bazális értékhez képest $\pm 26,5 \mu\text{mol/l}$ értékre csökken. Részleges a javulás, ha az AKI alacsonyabb stádiumba regrediál, de a kreatininszint legalább $26,5 \mu\text{mol/l}$ -rel meghaladja a bazális értéket (1. ábra).

Nyitott kérdések

Jelenleg májzsugoros betegekben kevés adat áll rendelkezésre az AKI prevalenciájának és jellemzőinek regionális különbségeiről. Bár számos tanulmány vizsgálta már az AKI előfordulási gyakoriságát, etiológiáját és kimenetelét (8–11), ezek nagy része korlátozott értékű

monocentrumos kohorszvizsgálat, és csak kevés közülük a populációvizsgálaton alapuló tanulmány (12). Az egyes központok tapasztalatait figyelembe véve az AKI előfordulási gyakorisága és súlyossága a különböző földrajzi területeken eltéréseket mutat. Az európai központokban magasabb az AKI prevalenciája, míg az AKI súlyossága az észak-amerikai és indiai központokban nagyobb, mind a diagnózis felállításakor, mind az AKI csúcspontjában. A Nemzetközi Ascites Klub algoritmus-ajánlásainak nagy része szakértői véleményen alapszik. Randomizált, kontrollált vizsgálatok csak a vazóaktív szerek és az albumin használatát javasolják. Nem ismert, hogy a kezelési algoritmus ajánlásait milyen mértékben tartják be (regionális különbségek a gyógyszerek elérhetőségében és a vesepótló kezelés alkalmazásában), illetve az sem, hogy ezek valóban javítják-e a betegség kimenetelét.

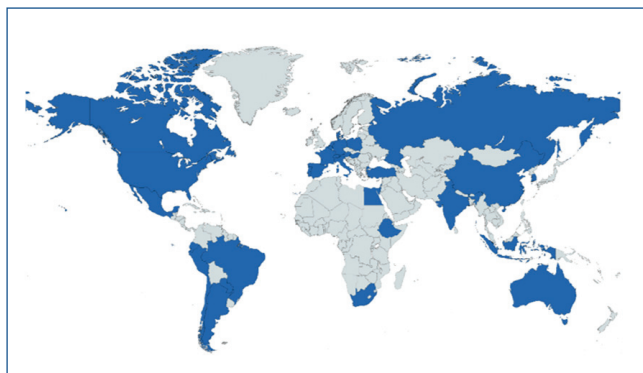
AKI-tanulmány

Az ICA GLOBAL AKI elnevezésű nemzetközi, multicentrikus, prospektív tanulmánya célja az eddig összegyűjtött tudásanyag hiányosságainak kiegészítése, azaz az AKI prevalenciájának, lefolyásának és kezelésének földrajzi régióként szerinti vizsgálata. További célkitűzése, hogy megállapítsa az AKI precipitáló tényezőiben, típusában és súlyossági fokában észlelhető regionális különbségeket, és meghatározza, hogy a különböző kezelési stratégiák milyen hatással vannak a klinikai változók és a betegek kimenetelére (2. ábra).

Az AKI kimenetelének értékelésére a betegség rezolúcióját, a kórházi halálozást, a 90 napos mortalitást és a krónikus vesebetegség kialakulását fogják használni. A vizsgálatba beválasztható minden 18. életévét betöltött, májsugorban szenvedő beteg, akit a májbetegség valamely akut szövödményének (ascites, gasztrointesztinális vérzés, hepatikus encephalopathia, bakteriális fertőzések, sárgaság stb.) kezelése miatt vettek fel a kórházba.

A vizsgálatban nem vehetnek részt azok a betegek, akiknél terhesség áll fenn, korábban szolid szervtranszplantációján estek át, ismert súlyos krónikus extrahepatikus betegség (pl. hemodialízist igénylő króni-

2. ábra: a GLOBAL AKI-vizsgálatban részt vevő 82 centrum földrajzi eloszlása



kus veseelégtelenség, súlyos szívelégtelenség [NYHA \geq III], súlyos krónikus obstruktív tüdőbetegség [GOLD $>$ III], pszichiátriai betegségek), HIV-fertőzés 250/mm³ alatti CD4-számmal, extrahepatikus daganat volt az elmúlt 5 évben (kivéve nem melanomás bőrrák), vagy a milánói kritériumon kívül eső hepatocelluláris karcinómát (HCC) ismertek föl.

A bevásztáskor zajló akut dekompenzáció (AD) miatti hospitalizáció az úgynevezett indexepizód. A vizsgálathoz összegyűjtendő adatok mennyisége attól függ, hogy az indexepizód alatt fellépett-e AKI. Részletesebb adatgyűjtés szükséges, ha a kórházi felvétel idején már zajlik az AKI-epizód, vagy az a hospitalizáció során kialakul. A kórházi felvételi adatok (demografikus adatok, a májcirrózis etiológiája, AD-események, laborértékek, májbetegség-specifikus pontszámok) megadása minden beteg esetén szükséges. Csak AKI-vel kezelt betegek esetén dokumentálni kell a társbetegségeket és a szedett gyógyszereket. Az AKI jellemzőiről, kezeléséről, lefolyásáról és kimeneteléről 4 időpontban gyűjtenek adatokat (0. nap, 48–72 óra, hazabocsátáskori jellemzők, 90 napos követés).

A vizsgálatvezető, *dr. Salvatore Piano* (Azienda Ospedaliera di Padova), az EASL Registry Grant 2022 elnyerésével valósította meg ezt a vizsgálatot által kezdeményezett, multicentrikus, interkontinentális, prospektív, obszervációs vizsgálatot. Összesen 1250 beteg bevonását tervezik 1 év alatt. Magyarországról a vizsgálatban a Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Gasztroenterológiai Klinika Hepatológiai Munkacsoportja vesz részt.



Vizsgálatvezető:

Salvatore Piano dr.

salvatorepiano@gmail.com

Azienda Ospedaliera di Padova, Olaszország



Helyi vizsgálatvezető:

Papp Mária prof. dr.

papp.maria@med.unideb.hu

*Debreceni Egyetem, Klinikai Központ,
Gasztroenterológiai Klinika*

Koordinátor:

Balogh Boglárka dr.

balogh.boglarka@med.unideb.hu

*Debreceni Egyetem, Klinikai Központ,
Gasztroenterológiai Klinika*

Irodalom

1. Nadim MK, Garcia-Tsao G. Acute Kidney Injury in Patients with Cirrhosis. *N Engl J Med* 2023 Feb 23; 388(8): 733–745. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2215289> PMID: 36812435
2. Piano S, Rosi S, Maresio G, et al. Evaluation of the Acute Kidney Injury Network criteria in hospitalized patients with cirrhosis and ascites. *J Hepatol* 2013; 59(3): 482–9.
3. Angeli P, Ginès P, Wong F, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *J Hepatol* 2015 Apr; 62(4): 968–74. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.12.029> Epub 2015 Jan 28. Erratum in: *J Hepatol* 2015 Jul; 63(1): 290. PMID: 25638527.
4. Kellum JA, Lameire N; KDIGO AKI Guideline Work Group. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Crit Care* 2013 Feb 4; 17(1): 204. <https://doi.org/10.1186/cc11454> PMID: 23394211; PMCID: PMC4057151.
5. Martín-Llahí M, Guevara M, Torre A, et al. Prognostic Importance of the Cause of Renal Failure in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology* 2011 Feb 1; 140(2): 488–496.e4. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.07.043>
6. Bera C, Wong F. Management of hepatorenal syndrome in liver cirrhosis: a recent update. *Therap Adv Gastroenterol* 2022 Jun 14; 15: 17562848221102679. <https://doi.org/10.1177/17562848221102679> PMID: 35721838; PMCID: PMC9201357.
7. Angeli P, Gines P, Wong F, et al. International Club of Ascites. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *Gut* 2015 Apr; 64(4): 531–7. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-308874> Epub 2015 Jan 28. PMID: 25631669 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308874
8. Huelin P, Piano S, Solà E, et al. Validation of a Staging System for Acute Kidney Injury in Patients With Cirrhosis and Association With Acute-on-Chronic Liver Failure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15(3): 438–445.
9. 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(3): 474–81.
10. Belcher JM, Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, et al. Association of AKI With mortality and complications in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology* 2013; 57(2): 753–62.
11. Garcia-Tsao G, Parikh CR, Viola A. Acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology* 2008 Dec; 48(6): 2064–77. <https://doi.org/10.1002/hep.22605>
12. Desai AP, Knapp SM, Orman ES, et al. Changing epidemiology and outcomes of acute kidney injury in hospitalized patients with cirrhosis – A US population-based study. *J Hepatol* 2020; 73(5): 1092–1099. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.04.043>