

Dr. Tornai István

Debreceni Egyetem, Belgyógyászati Intézet, Gasztroenterológiai Tanszék
Debrecen

A nem-vírusos eredetű májbetegségek belgyógyászati vonatkozásai

A nem vírusos eredetű májbetegségek témakörben számos nagyon érdekes közlemény született 2007-ben is. A nem-alkoholos zsírmáj és ezen belül a progresszív forma a nem-alkoholos steatohepatitis kezelése változatlanul nem megoldott. A diétás tanácsok mellett számos gyógyszerrel történtek próbálkozások. Ma első helyen a cukorbetegségben is egyre inkább használt glitazonok kerültek előtérbe, de egyelőre számos negatív hatásukra derült fény, emiatt a vélemény még nem egyértelmű a használatukkal kapcsolatban. Az autoimmun májbetegségekkel kapcsolatban nagy átütő újdonság nem jelent meg, de nagyon érdekes új megfigyelés az autoimmun pancreatitishez társuló májbetegség leírása. Komoly újdonságok vannak a végstádiumú májbetegségek kezelése során. Megjelent a portalis hypertonia, varixvérzés kezelésére az új amerikai ajánlás. Egyre inkább elfogadott kezelés a hepatorenalis syndroma kezelésére a vasopresszor kezelés. Egy új meta-analysis szerint a TIPS mégis javítja a refrakter ascitesben szenvedő betegekben a transzplantáció-mentes túlélést. Szintén a refrakter ascitesben új gyógyszercsoport jelent meg: a vaptanok. Szelektált beteganyagban az antibiotikus profilaxis (norfloxacin egy évig) a spontán bakteriális peritonitis gyakoriságát szignifikánsan csökkenti, ill. a túlélést is növeli.

Nem-alkoholos zsírmáj

A nem-alkoholos zsírmáj (NAFLD) jelenti a legnagyobb számú betegséget a nyugati társadalmakban. A hátérben elsősorban az obesitas, a 2. típusú cukorbetegség, a metabolikus X syndroma és az ezek következtében kialakult inzulin rezisztencia áll. A zsírmáj kialakulása a máj válasza az inzulin rezisztenciára. A zsírmáj gyakorisága folyamatosan növekszik, a legtöbb nyugati társadalomban 20-30% körüli az előfordulása az un. egészséges populációban. Pontosan nem tisztázott hatások következtében (pl. oxidatív stressz stb.) a betegek egy részében gyulladásos folyamat indul meg, ennek következtében alakul ki a nem-alkoholos steatohepatitis (NASH), mely már tovább progrediál cirrhosisba és esetleg még tovább hepatocelluláris carcinoma is kialakulhat. Tehát a NASH-ben a máj-eredetű halálozás egyértelműen fokozódik. Ugyanakkor ebben a csoportban a cardiovascularis halálozás is növekszik a társuló egyéb betegségek miatt. Több nagy összefoglaló jelent meg az idén a betegségről. Ezekből hármat idézünk. Az első az inzulin rezisztenciával, annak mechanizmusával foglalkozik (1). A második a betegség nem-invazív diagnosztikájával és követésével (2). A harmadik a kezelés jelenleg elfogadott legfontosabb lehetőségeit foglalja össze (3).

Az elméleti ismereteket összefoglaló cikkben az inzulin rezisztencia hatásait elemzik. Az egyik legmarkánsabb alapvető eltérés a magasabb vércukor és a kompenzáló hyperinzulinaemia, melyhez krónikus oxidatív stressz társul. Megváltozik a zsírszövet által termelt adipocytokinek aránya. Ezek a peptidek is befolyásolják a az inzulin érzékenységet, a zsírmétabolizmust, a gyulladásos és immun reakciókat. Az adiponectin az egyik legfontosabb ilyen cytokin a plazmában. Fontos gyulladáscsökkentő hatása van, a májsejtekben fokozza az inzulin érzékenységet. A NAFLD -ben az adiponectin szintje fordítottan arányos az inzulin rezisztencia mértékével. Egyelőre az inzulin rezisztenciában elsősorban a májsejteket szerepét vizsgálták. A hepatocytákon kívül számos jelentős sejtcsoport van a májban. Ezek is résztvesznek az inzulinrezisztencia által okozott folyamatokban, bár ezen a területen az adatok lényegesen szerényebbek. A sinusoidalis sejtek, a csillagsejtek és a Kuppfer sejtek aktiválódása gyulladásos sejteket vonz. Növelhetik az oxidatív stressz mértékét, ill. gyulladásos cytokineket termelhetnek. Ezen adatok birtokában, tehát szinte a májban található összes fontos sejtípus érintett és részt vesz a folyamat progressziójában.

A NAFLD előrehaladott formájának a NASH-nek a non-invazív diagnosztikája egyre inkább fontos probléma, mivel ez a betegcsoport mutat progressziót, a felismerése tehát terápiás konzekvenciákkal jár. Ugyanakkor a tömegesen jelenlévő betegség miatt, minden betegben a májbiopsia nem tűnik kivihetőnek. Ezzel együtt ma is a májbiopsia az egyedüli elfogadott módszer a progresszív betegség kimutatására. Számos vizsgálat történt, mellyel a különböző biomarkereket vizsgálják. Az alap máj-funkciók nem kellően érzékenyek (GOT, GPT, GGT, prothrombin stb). Ebben a betegségben külön kellene vizsgálni az oxidatív stressz, a gyulladás, a májsejt apoptózis és a fibrosis markereit. A NASH noninvazív diagnosztikája egyelőre nincsen megnyugtatóan megoldva (2).

A terápiás összefoglalóban (3) az életmódbeli változások, diéta, kalóriabevitel megszorítás, a fizikai aktivitás növelése az első helyen ajánlott és alkalmazott beavatkozás. Sajnos ezek azonban csak a betegek kis részében jelentenek megoldást. Emiatt számos farmakológiai lehetőség került már kipróbálásra (metformin, glitazonok, antioxidánsok, E vitamin, pentoxiphyllin, ursodeoxycholsav, probiotikumok, sztatinok). Egyelőre egyik készítménytől sem lehetett tartós vagy végleges megoldást látni. Kiemelhető, hogy a sztatinok, ismert hepatotoxikus hatásuk ellenére, ebben a betegcsoportban biztonságosan adagolhatók. A gyógyszeres kezelés mellett, a terápiás fegyvertárban van az obesitas kezelésére alkalmazott sebészi módszerek felsorolása is. Amennyiben szignifikáns fogyás következik be, úgy a májbetegség súlyossága is csökken.

Külön érdemes foglalkozni a glitazonokkal ebben a betegcsoportban, hiszen ezek a gyógyszerek az inzulin rezisztenciát mérséklék. A glitazonok az un. peroxiszoma proliferátor-aktivált receptor-gamma (PPAR- γ) agonistái, ezen hatásuknál fogva csökkentik a plazma glucose szintet, a triglycerid és a szabad zsírsav szintet. Egy évvel ezelőtt Belfort és mtsai 6 hónapos pioglitazon kezelés hatásáról számoltak be a New Eng J Med hasábjain. Abban a cikkben már leírták, hogy bár a NASH összes szövettani jellegzetességét a kezelés javította, de a kezelés hatására a betegek testsúlya nőtt. Ezt a jelenséget vizsgálták tovább Balas és mtsai (4). Ugyanezekben a betegekben vizsgálták a teljes test zsír és a teljes test víz mennyiségét. A vizsgált betegek súlya kb. 2.5 kg-ot nőtt a pioglitazont szedőkben, a placebo csoportban a diéta hatására keveset fogytak. A testzsírt a kettős energia röntgen absortiometriával (DEXA), a teljes test vízmennyiséget tritiummal jelölt víz segítségével mérték. A teljes test zsír mennyiség növekedett, a test víz mennyisége nem változott, nem volt különbség az extracelluláris és intracelluláris vizes területek arányában sem. A pioglitazon kezelés tehát valós zsírmennyiség növekedést és nem vízretentiót jelent. A kapcsolódó szerkesztőségi közlemény (5) ennek megfelelően arra koncentrál, hogy amit a beteg nyer a révén, azt veszítheti a vámon, hiszen az amúgy is nagy testsúly további növekedése a társuló cardiovascularis rizikót hosszabb távon mindenképpen rontja. Az utolsó mondatokban egyenesen azt jelenti ki a szerző, hogy az ursodeoxycholsav (UDCA, Ursofalk) biztonságosabb, mint a glitazonok. Ugyanezt látszik alátámasztani az a cukorbetegségben folytatott rosiglitazone kezelés, melynek eredményeként a myocardialis infarctus aránya növekedett (6). Egy következő közlemény pedig arról számolt be, hogy az egy éves pioglitazone kezelés hatására bekövetkezett biokémiai, szövettani javulás, a kezelés felfüggesztését követően egy éven belül jelentős mértékben újra romlott (7). Eredetileg 21 beteg szedett napi 30 mg pioglitazonet, a kezelés előtt és a végén májbiopsia történt, majd 13 beteget tovább tudtak újabb egy évre követni, ezek közül 9-ben újabb biopsia történt. A kezelés befejezése után a GPT megduplázódott, az adiponectin szint újra felére csökkent, romlott az inzulin szenzitivitás (HOMA index). A szövettanon újra megjelent a gyulladás, növekedett a steatosis, azaz 7 betegben a 9-ből visszatért a NASH. A cikk szerzői szerint tehát hosszabb ideig kellene adni a glitazonokat, annak ellenére, hogy a kezelés alatt súlynövekedés következett be. A szerkesztőségi csatlakozó közlemény (8) szerint ez messze nem biztos. Összefoglalóan az ezévi eredmények alapján, a thiazolidindionok hatékonysága bizonytalanná vált a NASH-ben. Rövidebb távon kedvező a biokémiai és szövettani hatás, de nem tekinthető tartósnak az eredmény, sőt a cardiovascularis rizikó valószínűen növekszik. Ezek alapján a gyógyszeres csoport jövője még a cukorbetegségben is megkérdőjelezhető.

Számos további vizsgálatban foglalkoztak az energiahasznosítással. Felvetődött, hogy a bevitt energia nem azonos mértékben hasznosul a különböző egyénekben (9), azaz kevesebb kalóriával is nőhet a súly, vagy nagyobb bevitel mellett sem hízik az illető. Ebben központi idegrendszeri hatások szerepe

merült fel. A cannabinoidokról ismert, hogy az étvágyat javítják, ill. stimulálják. A rimonabant a cannabinoid receptor 1 antagonistája, eddig obesitasban került kipróbálásra. Az eddigi adatok szerint ez a szer is, hasonlóan a glitazonokhoz, bár egészen más mechanizmussal, javítja az inzulin rezisztenciát. Az eddigi eredmények szerint az elért javulás nagyobb, mint amit a testsúly csökkenéssel önállóan meg lehet magyarázni. A szer az adiponectin szintet is emeli. Az állatkísérletes adatok alapján azt feltételezik, hogy a rimonabant csökkenti az energiahasznosulást, melynek pontos mechanizmusa egyáltalán nem ismert. Sajnos a szernek sok pszichiátriai mellékhatása van. Ennek ellenére úgy látszik, hogy érdemes az endocannabinoid rendszer további vizsgálatát folytatni, hiszen az elhízás és a következményes egészségügyi, társadalmi problémák a népesség kb. egy harmadát érintik.

Autoimmun májbetegségek

Az autoimmun májbetegségek közül a primer biliaris cirrhosis (PBC) és az autoimmun hepatitis (AIH) néhány vonatkozása érdemel figyelmet. Ezzel együtt, ebben az évben átütő erejű közlemény nem jelent meg. A PBC diagnosztikájának egyik legfontosabb alappillére az antimitochondriális antitest (AMA) jelenléte. Az AMA nem egyetlen autoantigén elleni antitestet jelent, ezek közül vannak fontosabbak és minor jelentőségűek. Az AMA negatív esetek száma a tesztek érzékenységének növekedésével egyre kevesebb. A jelenleg elfogadott tesztekkel általában az esetek 95%-ában lehet pozitivitást kimutatni. Az egyik legnagyobb amerikai központból egy saját fejlesztésű új tesztet mutattak be, mely az eddig AMA negatívnak tartott esetek 20%-ában mégis pozitivitást tudott kimutatni (10). A módszer alapja egy bead technika, melyet fluorescens módszerrel ötvöztek. Ismert rekombináns antigéneket egy fúziós fehérjén keresztül kötöttek a beadekhez. A vizsgált szérumokat sorozat hígításban vizsgálták (1:1000 – 1:100.000-ig) és a korábban minden módszerrel AMA – negatív szérumok között további pozitívakat találtak. Ez is aláhúzza, hogy az egyébként a betegség pathogenezisében alapvetően fontosnak gondolt autoantitest jelen lehet azokban a betegekben is, akikben ezt eddig kimutatni nem sikerült. Az assay érzékenységén is múlik a kimutatás.

Egy másik amerikai közlemény az AIH 1 típusának a kezelésével, a kezelés sikertelenségét befolyásoló tényezőkkel foglalkozik (11). A Mayo klinikáról származó közleményben 214 AIH-ben szenvedő beteg adatait dolgozták fel. Mindegyik beteg standard kezelésben részesült, azaz steroid-azathioprin kombinációt, vagy emelt dózisú steroidot kapott. Összesen 14 betegben (7%) észlelték hogy a kezelés sikertelen, azaz a GOT és/vagy a bilirubin progresszíve emelkedik. Ezekben a betegekben napi 30 mg prednisonolt és 150 mg azathioprint vagy 60 mg prednisonolt adtak, melyet általában 6 hét alatt újra lassan csökkentettek. A nem reagáló betegek egyértelműen fiatalabbak voltak (33 vs. 48 év), magasabb volt az induló bilirubin értékük (70 vs. 35 $\mu\text{mol/l}$), a betegség gyakrabban kezdődött heveny formában (43% vs 14%), és magasabb arányban volt jelen a HLA DRB1*03 (93 vs. 53%). A sikertelen kezelési csoportban 50%-os volt a halálozás (7 beteg), az emelt dózisú gyógyszeres kezelés ellenére összesen 2 beteg került remisszióba, a többi transzplantációra került. A betegség prognózisának megítélésére a MELD (model for end-stage liver disease) score megfelelőnek bizonyult, bár korábban a vég-stádiumú betegség súlyosságának megállapítására hozták létre.

Egy nagyon érdekes összefüggésre hívta fel a figyelmet egy japán közlemény az autoimmun pancreatitis (AIP) és a májban látható szövettani eltérések között, amit IgG4-hepatopathiának neveztek el (12). Az AIP-ben az IgG4 szint jelentősen magasabb, a pancreasban lymphoplasmocytás infiltráció látható és a kórkép kitűnően reagál steroidra. Az AIP-ben nagyon gyakoriak a májfunkciós eltérések. Emiatt kezdték vizsgálni a két eltérés összefüggéseit. Az adott kórházban 17 AIP beteg májbiopsiás és klinikai adatait hasonlították össze 63 másik beteg (autoimmun hepatitis, primer biliaris cirrhosis, primer sclerotizáló cholangitis, krónikus vírus hepatitis) azonos leleteivel. Az AIP májbiopsiás leleteit öt nagy csoportba lehetett sorolni: portális gyulladás interface hepatitis-szel vagy nélkül, nagy epeuti obstrukció, portális sclerosis, lobularis hepatitis és canalicularis cholestasis. Az IgG4 pozitív plazma sejtek száma szignifikánsan magasabb volt az AIP betegekben, mint kontrollokban. A steroid kezelés jelentősen csökkentette a májban is az IgG4 pozitív sejtek számát és jelentősen javította az egyéb szövettani eltéréseket is. A szerzők szerint az AIP betegekben a

májbiopsia nagyon komoly segítséget tud nyújtani, sőt a pancreas biopsia helyett is alkalmazható, hiszen sokkal könnyebb elegendő mennyiségű mintát nyerni.

Toxikus eredetű akut májbetegségek

A növényi eredetű szerek elsősorban étrendi kiegészítőként, fogyasztó szerként jelennek meg a piacon. Nagyon sok esetben a pontos összetétel nem ismert. A nyugati típusú társadalmakban a használatuk egyre terjed. A forgalomba hozatal feltételei nagyon egyszerűek, komolyabb biztonsági előírások nem mindig vannak. Svájcban és Izraelből jelent meg egy-egy esetriport sorozat, mindkettő a Herbalife készítményekkel összefüggő toxikus hepatitiseket elemezte (13, 14). Mindkét közleményben 12 heveny toxikus hepatitis került leírásra, melyek kiváltásában a gondos kivizsgálás eredményeként elsősorban a betegek által rendszeresen fogyasztott étrendi kiegészítő volt felelőssé tehető. Több betegben egyértelműen lehetett bizonyítani a készítmény káros hatását, mivel az ismételt szedéskor a tünetek újra jelentkeztek. Minkét közleményben több fulmináns hepatitis volt, két beteget transzplantálni is kellett és csak az egyik élte túl. A cikk szerzői megpróbáltak a gyártó cégtől pontos információkat szerezni az összetételről, de nem jártak sikerrel. A két cikk szerzői és a társuló szerkesztőségi közlemény is (15) egyetértenek, hogy feltehetően csak a jéghegy csúcsa került most látótérbe, hiszen a legsúlyosabb, kórházi esetek kerültek most felfedésre viszonylag rövidebb időn belül. Ez a cég is kb. 60 országban forgalmazza a számos készítményét. Korántsem biztos, hogy ezek közül melyik lehet felelős a májkárosodásért. A betegek általában legalább egy évig vagy hosszabb ideig szedték a készítményeket, amíg az akut tünetek nyilvánvalóvá váltak. Több betegben történt májbiopsia, mely során hepatocelluláris károsodás volt, ballonizáció, enyhe steatosis, fokális necrosis és kifejezett gyulladásos infiltráció, lymphoid és eosinophil sejtes és plazma sejtes infiltráció volt látható, egy-egy esetben sinusoidális fibrosis is megfigyelhető volt. A termék fogyasztásának felfüggesztését követően a májtoxikus hatás megszűnt és távoli következmény nem jelentkezett. Az orvosoknak tisztában kell lenni feltehetően a mainál nagyobb mértékben ezekkel, az ún. természetgyógyászati szerekkel is, hiszen súlyos károsodásokat is okozhatnak.

Májcirrhosis és szövődményei

A cirrhosis a közös végstádiuma sok májbetegségnek. A már kialakult cirrhosis számos szövődménye ismert, melyek kezelése egyre nagyobb feladat. A szövődmények pathomechanizmusa nagyon sokrétű és még nagyon sok alapvetően fontosnak tűnő részlet nem ismert. A különböző következményeket egymás után igyekszünk tárgyalni. A végső megoldás a májtranszplantáció (OLTx), de ez sehol a világon nem megoldás minden beteg számára, emiatt a belgyógyászati kezelés akár végig vagy csak az OLTx-ig rendkívül fontos.

A magyar májcirrhosisos mortalitási adatok sajnos évek óta nagyon rosszak, ezt a hazai statisztikák alapján már régen tudjuk. Ebben az évben jelent meg egy nagy epidemiológiai cikk (16), melyben az 1980-2002 közötti mortalitási adatokat mutatják be a világ 41 országában a WHO statisztikája alapján. Az 1980-as évek elején Mexikóban és Chilében (55/100.000 ffi és 14/100.000 nő), ill Franciaországban, Olaszországban, Portugáliában, Ausztriában, Magyarországon és Romániában (30-35/100.000 ffi és 10-15/100.000 nő) volt a legmagasabb a halálozás. A világon a legtöbb országban azóta folyamatosan csökken a mortalitás, mindkét nemben általában évi 2-5% közötti arányban. Van sajnos néhány kivétel és ezek között alapvetően első helyen áll Magyarország, ahol a férfiakban 33.9-ről 68.3/100.000-re emelkedett a halálozás, ugyanez a nőkben 12.9-ről 20.9/100.000-re nőtt. Amíg 20 éve még Ausztria előttünk járt, most 20.7 ill. 7.1/100.000 a két nemben a cirrhotikus halálozás, azaz most háromszor több ember hal meg hazánkban májsugorban évente, mint náluk. Külön kiemelendő a 35-65 év közötti korosztály, ahol szintén messze magasan Magyarország vezet a listát. A háttérben természetesen elsősorban az alkoholfogyasztás áll, de az egyéb eredetű májbetegségek is szerepet játszanak.

Portalis hypertonia

A májsugor egyik legfontosabb következménye a portalis hypertonia és a következményes gasztrointesztinális vérzés. Ebben a fejezetben 3 fontos cikk alapján próbáljuk a legfontosabb ismereteket

összefoglalni. Összefoglaló amerikai gyakorlati kezelési útmutató legutóbb 1997-ben jelent meg, ennek a felújítása történt meg 2007-ben (17). Természetesen, mivel ez is a nagyobb kontrollált tanulmányokra alapozódik, nincsen lényeges eltérés pl. a IV. Bavenoi konferencia ajánlásaitól. Ebből az összefoglalóból kiemelhető, hogy a kezelési eljárások sikere ellenére is a varixvérzés 6 hetes mortalitása még mindig 20% feletti. Általánosan elfogadott, hogy 12 Hgmm alatti porto-hepatikus nyomás grádiens (HVPG) alatt varixvérzés nem alakul ki. Amennyiben a kezelés hatására a HVPG 12 Hgmm alá csökken, vagy a kiindulási érték 20%-ával csökken, akkor az ismételt varixvérzés valószínűsége jelentősen csökken. A diagnosztikában egyszerűsítének, endoscoposan kis és nagy (>5 mm) varixokat kell megállapítani. Ha a varixokat három kategóriába osztják (kis, közepes, nagy), akkor az eltérés a két osztályozásban az, hogy az 5 mm átmérő feletti varixokat osztják tovább, közepes és nagy méretűre. A közepesek kanyargósak és a lumen maximum egyharmadát foglalják el. A nagy varixok a lumen több mint egyharmadát töltik ki. A terápiás következtetésekben a közepes és a nagy varixok azonos kategóriában vannak.

Primer profilaxis (pl. béta-blokkoló) nem ajánlott azoknak a betegeknek, akiknek nincsen varixa. Primer profilaxisra cirrhosis és kis varix esetén adható béta-blokkoló, de nem egyértelműen kötelező. Aki kap, annak további endoscopos követésre nincsen szüksége. Akik nem kapnak béta-blokkolót, két évente szükséges tükrözés a varixok méretének követésére és ennek megfelelően a kezelés, módosításra kerülhet. Nagy/közepes varixok és kis vérzési kockázat esetén (Child A stádium, nincs vörös folt a varixokon) béta-blokkoló adása javasolt, ha nem tolerálja a beteg, ligatio ajánlott. Közepes/nagy varixok és fokozott vérzési kockázat esetén (előrehaladott cirrhosis, Child B/C stádium, varixokon vörös jel) primer profilaxisra béta-blokkoló vagy ligatio ajánlott. Béta-blokkoló adását követően endoscopos követés nem szükséges. Ha ligatio történt, akkor 6-12 havonta kontroll endoscopia indokolt az esetleges varix recidiva észlelésére. Az ajánlásban szigorúan megfogalmazták, hogy milyen kezeléseket nem szabad primer profilaxisra használni, az eddigi összegyűlt tapasztalatok alapján: a gyógyszerek közül a béta-blokkoló és nitrátok kombinációja nem segít, de a shunt műtét és a sclerotherapia végzése sem indokolható!

Secunder profilaxisra a ligatio és béta-blokkoló kombinációja javasolt első helyen. A ligatiót 1-2 hetente kell végezni, majd ugyanúgy, mint a primer profilaxis esetén, 6-12 havonta indokolt az endoscopos ellenőrzés. Visszatérő vérzés esetén transjugularis intrahepatikus porto-systemas shunt (TIPS) javasolt, de a sebészi shunt is hasonló eredményű. A sclerotherapia secunder profilaxisra sem javasolt.

Akut vérzésben kiemelik az antibiotikus kezelés fontosságát (7 napig napi 1 g ceftriaxon iv. vagy 2x400 mg norfloxacin po). A farmakológiai terápia somatostatin vagy terlipressin adását jelenti 3-5 napig. A gastroscopos vizsgálat során sclerotherapia vagy ligatio végzése indokolt. TIPS indokolt, ha a farmakológiai és endoscopos kezelés kombinációja nem sikeres.

Egy európai összefoglaló is megjelent, amely elsősorban a primer profilaxisra és a még most is meglevő bizonytalanságokra, problémákra koncentrál (18). A nem-szelektív béta-blokkolók hatásait elemzik elsősorban. Azokat a tanulmányokat vizsgálják elsősorban, ahol a betegekben HVPG mérések történtek a béta-blokkoló kezelés előtt és után. A nyomásmérések alapján egyértelműen elkülöníthető két nagy csoport: 1. akikben a HVPG 12 Hgmm alá, vagy az eredeti nyomás 20%-kal csökken (haemodinamikai responderek) ill. 2. akiknél ezek az értékek nem érhetők el (haemodinamikai non-responderek). A béta blokkoló kezelést kapók másik osztályozása azonban aszerint történik, hogy jelentkezik-e újrávérzés vagy nem. A két felosztás alapján azonban a csoportok nem fedik egymást. Azaz, a non-responderek között is jelentős számban vannak, akik mégsem véreznek. Ezek alapján a béta-blokkolók nagyobb arányban hatékonyak, mint ahány betegben haemodinamikai szempontból kedvező a válasz. Nyilvánvalónak érezhető, hogy a béta-blokkolóknak a nyomásviszonyok változtatásán felül is vannak kedvező hatásai. A béta-blokkolók csökkentik a bakteriális transzlokáció valószínűségét, a collateralis keringést is mérséklék. Ezek a hatások akkor is kedvezőek lehetnek, ha a HVPG csökkenés nem éri el a most elfogadott mértéket. A szerzők szerint ezek a tények is alátámasztják, hogy a nem-szelektív béta-blokkolók csoportja a hepatológusok "aspirin"-je.

A harmadik közlemény elsősorban anyagi szempontokat elemez (19). A varix ligatio és a béta-blokkolók költség-hatékonyságát hasonlítja össze varix vérzés primer profilaxisa során. Közepes és nagy varixok esetén a két kezelés alternatíva lehet. Amennyiben csak az életévekre számított költségeket vették figyelembe a ligatio nem költség-hatékony. Ha viszont az életminőséget is figyelembe vették, a beavatkozás már egyértelműen költség-hatékonyra vált.

Hepatorenalis syndroma

A hepatorenalis syndroma (HRS) nagyon gyakori komplikáció az ascitesszel járó esetekben. Egyre több adat áll rendelkezésre a két szövődmény mechanizmusáról. Több fontos közlemény foglalkozott ezzel a kérdéssel. A nagy összefoglaló cikkben (20) részletesen foglalkoznak a kórkép kialakulásához vezető nagyon összetett pathogenetikai tényezőkkel, a HRS két fő megjelenési formájával. A HRS tulajdonképpen a cirrhosisban észlelhető keringési elégtelenség extrém megjelenési formája. Az artériás hypotensio mellett, a renin-angiotensin rendszer, a szimpatikus idegrendszer és az antidiuretikus hormon erőteljesen fokozott aktivitása jellemzi. Ezek háttérében a jelenleg elfogadott hypothesis szerint a splanchnikus terület igen kifejezett artériás vasodilatációja áll, melyhez csökkent cardialis output is társul. Mindezek a keringés átrendeződéséhez, kifejezett renalis arteriás vasokonstriktióhoz, a vese funkcionális károsodásához vezetnek. Jelentős folyadék és nátrium retenció lép fel, előbbi kifejezettebb, mint a nátrium, emiatt jön létre ún. dilutios hyponatraemia. Az ascites képződés mindezek következményének tartható. Az ascitesszel járó állapotokban ritkábban spontán, sokkal gyakrabban bakteriális infekció következményeként társul a HRS, amikor a renalis perfúzió az eddigieknél tovább romlik. Mivel elsősorban funkcionális betegségről van szó, a diagnosztika nehézkes, elsősorban egyéb okok kizárása alapján lehet felállítani. A HRS 1. típusa rendkívül rossz prognózisú, néhány héten belül igen magas mortalitású kórkép, az esetek többségében spontán bakteriális peritonitis a kiváltó tényező. A 2. típus a legtöbb esetben a terápia rezisztens asciteshez társul, a veseelégtelenség lassabban progrediál. A betegek stabilabbak, de az ascites alig reagál a vízhajtókra, a creatinin általában 200-250 $\mu\text{mol/l}$ alatti. A prognózisa mindenképpen jobb, mint az 1. típusé. Az 1. típusú HRS-ban elsősorban a májtranszplantáció mentheti meg a beteg életét. Ezenkívül a vasoconstrictor kezelés és albumin adásával van a legtöbb kedvező adat. Számos vasoconstrictor (vasopressin, ornipressin, terlipressin, noradrenalin) került kipróbálásra. Ezek közül a két utóbbival van a legtöbb adat. Tizenegy tanulmányban eddig 154 beteg adatait közölték, a pozitív válasz aránya 61.6% (95 beteg). A HRS általában nem tér vissza a kezelés befejezése után. Hét másik tanulmányban ahol plasmapheresis, vagy vasodilatátor kezelést kaptak a betegek (dopamin, peritoneo-venosus shunt, stb) a javulási arány 2.9% volt. A követés során a halálozási adatok is rendelkezésre állnak, azok is messze magasan a vasoconstrictor kezelés hatékonyságát támasztják alá. További tanulmányok alátámasztják, hogy albumin kiegészítés tovább növeli a kedvező hatást (terlipressin+albumin). A terlipressin ajánlott dózisa napi 6x0.5 mg, mely maximum napi 12 mg-ra emelhető. Az albumin ajánlott dózisa 1 g/kg az első napon, majd napi 20-40 g. A szereket addig kell adni, amíg a creatinin 140 $\mu\text{mol/l}$ alá csökken. Noradrenalinval viszonylag kevesebb vizsgálat történt, de azok is hasonlóan jók. Egy kisebb prospektív, randomizált tanulmányban (21) direkt összehasonlítás történt 22 cirrhotikus betegben. A HRS megoldódásáig vagy maximum két hétig, 0.1-0.7 $\mu\text{g/kg/perc}$ dózisú noradrenalint vagy 1-2 mg/4 óra terlipressint adtak. A betegeket követték az OLTx-ig vagy a halálig. A két betegcsoportban 70 ill. 83%-os volt a túlélés, vagyis nem volt szignifikáns a különbség. A noradrenalin sokkal olcsóbb, könnyen elérhető és hasonlóan hatékony, mint a terlipressin.

A 2. típusú HRS-ban elsősorban a terápia rezisztens ascites jelenti a fő problémát, ennek a mostani ajánlott kezelése a TIPS, de kevés olyan tanulmány van, ahol kifejezetten erre koncentrálna végezték a vizsgálatokat (20).

Egy nagyon fontosnak tűnő dán tanulmányban (22) cirrhotikus betegekben vizsgálták a terlipressin hatását. A betegeknek ascitese volt, vesefunkciós paramétereik normálisak voltak. Egy alkalommal kaptak 2 mg terlipressint iv és előtte ill. a beadás után vizsgálták a glomerularis filtrációs rátát (GFR), a Na-clearance-t, a lithium-clearance-t, a vizelet Na koncentrációt, az osmolaris clearance-t. A vasopressin

1 receptor agonista terlipressin növelte a natriuresist, a GFR-t, csökkentette a plazma noradrenalin és renin szintjét. A terlipressin tehát HRS nélkül is kedvező hatású volt az ascitesszel járó cirrhosisban.

A csatlakozó szerkesztősi közlemény (23) címe szerint határozottan eljött az idő a vasoconstrictor kezelésre. A történeti háttérrel is leírja, miszerint már 1956-ban S. Sherlock felvetette a perifériás artériás vasodilatáció és a funkcionális renalis vasokonstriktio lehetőségét, a következményes hyperdinámiás keringéssel és artériás hypotensióval. A Lancet-ben közölt cikkben noradrenalinot adott ezeknek a betegeknek, de utána más hypothesisek nagyobb figyelmet kaptak és más irányba terelték a kutatásokat. Az 1980-as években merült újra fel ez a teória és mára elegendő adat gyűlt össze, hogy elméletileg megalapozottan lehessen ezt a kezelést ajánlani a betegeknek. A refrakter ascites pathogenesisise hasonló a HRS-hoz, azaz a splanchnikus vasodilatáció a renin-angiotensin rendszer és az antinatriuretikus rendszer aktivációjához vezet. Ezt látszik nagyobb részben ellensúlyozni a terlipressin. A vasoconstrictor kezelés egyelőre a HRS kezelésére lassan teljesen polgárjogot nyer, de a terlipression ezen hatásai alapján akár a refrakter ascites kezelésére is szóba jöhet. Ennek akadálya az iv. adhatóság.

Több közleményben foglalkoznak a bakteriális fertőzés szerepével. A bakteriális fertőzés következtében egyértelműen fokozódik a veseelégtelenség valószínűsége. Egy olasz tanulmányban (24) prospektív módon vizsgálták a különböző eredetű fertőzések szerepét vascularisan dekompenzált cirrhosisban. A betegek 44.6%-ában találtak bakteriális infekciót. A betegek 33.6%-ában pedig renalis elégtelenség is megjelent. A progresszív veseelégtelenség spontán bakteriális peritonitisben (SBP), biliaris, gasztrointesztinális és húgyúti fertőzésben volt észlelhető. A francia tanulmányban a gyulladásos paraméterek és a heveny funkcionális veseelégtelenség, HRS gyakoriságát ill. a mortalitás valószínűségét vizsgálták (25). A funkcionális veseelégtelenséggel járó cirrhosisos betegekben, akikben ezen felül még gyulladásos paramétereket is észleltek (systemic inflammatory response system SIRS) a mortalitás jelentősen magasabb volt, mint a SIRS nélküli betegekben (68% vs. 33%). A SIRS jelenlétét egyértelműen nagyon komoly klinikai jelnek kell tekinteni és kutatni kell a fertőzést ill. kezelést is kell adni.

Spontán bakteriális peritonitis

Külön alfejezetben is megemlíjtük, de az előzőekben említett tényekkel rendkívül szorosan összefügg a spontán bakteriális peritonitis (SBP). Az ascitesszel járó cirrhosisban a béltraktusból a szisztémás keringésbe transzlokálódó bakteriális fertőzés következménye, mely gyakori halálókként is szerepel. Egyes betegekben a halálok a nem-kontrollált fertőzés és szeptikus shock. Másoknál viszont hepatorenalis syndroma alakul ki és máj ill. veseelégtelenségben halnak meg. Az SBP profilaxisának kérdése már számos korábbi tanulmány tárgya volt, de az eddigi tanulmányokban elsősorban a secunder profilaxist vizsgálták. Az eddigi eredmények alapján a túlélést a tartós norfloxacin profilaxis nem tudta növelni, bár az SBP visszatérést egyértelműen csökkentette. Primer profilaxisra pedig csak egy prospektív tanulmány volt eddig, mely negatív eredménnyel zárult. Ezt a kérdést vizsgálta egy újabb tanulmány spanyol szerzőktől (26), ahol igyekeztek az un. ideális populációt kiválasztani. Olyan betegeket vontak be a tanulmányba, akiknél a SBP és a HRS kialakulása a legvalószínűbb, azaz előrehaladott májelégtelenségük volt és az ascites protein tartalma alacsony. Ebben a tanulmányban kettős vak, randomizált, placebo kontrollált módon vizsgálták napi 1x400 mg norfloxacin hatását (n:35) vs. placebo (n:33). A fő végpontok a 3 hónapos ill. 1 éves túlélés valószínűsége volt. Az SBP valószínűsége 7% vs. 61%, a HRS valószínűsége 28% vs. 41% volt, míg a 3 hónapos túlélés 94% vs. 62%, az 1 éves túlélés pedig 60% vs. 48% volt. Minden vizsgált paraméterben a különbség szignifikáns volt a norfloxacin javára.

A csatlakozó szerkesztősi közleményben (27) a szerző, aki korábban az elsők között volt, aki a SBP-val behatóan foglalkozott, összefoglalja a kérdés legfontosabb elemeit. Az első leíráskor 1964-ben a mortalitás még 100% körül volt, a következő 35 éves fejlődés ezt kb. 10%-ra csökkentette. Az alacsony protein tartalmú ascitesben kevés védekező mechanizmus van (pl. opsonin stb), így ezek a betegek a leghajlamosabbak SBP-re. Ha csak ezekben alkalmazunk primer profilaxist, akkor kifejezett túlélési előnyt tudunk számukra biztosítani. A tartós norfloxacin kezelés egyébként előbb-utóbb baktérium rezisztenciához vezethet, amely miatt a kedvező hatás elveszhet. Az antibiotikus profilaxis elsősorban azok számára a legkedvezőbb, akik OLTx-re várnak.

Refrakter ascites

A refrakter ascites kezelése még ma is az egyik nagyon súlyos következménye és szövődménye a májzsugornak. Elsősorban a már fent is többször említett következmények miatt (SBP és HRS). A rövid túlélés mellett az életminőség is jelentősen romlik. A jelenleg leginkább elfogadott standard kezelés a nagy-volumenű paracentesis, de ez nem befolyásolja az ascites keletkezésének mechanizmusát, és nem befolyásolja a túlélést. Több randomizált kontrollált tanulmányban hasonlították már össze a TIPS és a hascsapolás eredményességét. Bár mindegyikben, sőt a két 2005-ben megjelent meta-analysisben is egyértelmű volt, hogy a TIPS csökkenti a portális hypertóniát, csökkentette a hascsapolások számát, javította a betegek életminőségét, bár növelte az encephalopathia valószínűségét is. A túlélés vonatkozásában a vizsgálatok elég ellentmondásosak voltak. Ezt persze befolyásolja az időközben elvégzett OLTx és egyéb adatok. Emiatt ebben a cikkben (28), a szerzők összegyűjtötték a korábbi tanulmányok fővizsgálóinak bevonásával a korábbi publikációkból az individuális beteg adatokat. Így vizsgálták az OLTx-mentes túlélés, a hepatikus encephalopathia (HE) és az ascites előfordulás gyakoriságát, ill. vizsgálták a halálozást befolyásoló tényezőket. A részletes individuális adatok összegyűjtése után 305 beteg adatait elemezték, ebből 149 kapott TIPS-et és 156 beteget kezeltek csapolással. Feszülő ascites ismételt megjelenését 42%-ban észlelték a TIPS csoportban, míg 89%-ban a csapolási csoportban ($p < 0.0001$). Hatvanöt beteg halt meg a TIPS csoportban és 78-an a paracentesis csoportban. Az OLTx-mentes túlélés szignifikánsan jobb volt a TIPS csoportban mint a paracentesis csoportban: ($p: 0.035$). Az átlagos OLTx-mentes túlélés valószínűsége 6, 12, 24, 36 hónapnál 75%, 63%, 49% és 38% volt a TIPS csoportban, míg 65%, 53%, 35% és 29% volt a paracentesis csoportban. Ezek alapján minden időpontban 10%-kal nagyobb volt a TIPS csoport betegeinek a túlélésre. Amennyiben Cox regressziós analízissel a túlélést befolyásoló tényezőket vizsgálták, akkor független faktor volt az életkor, a szérumbilirubin, a plazma Na szint és az alkalmazott kezelés is (TIPS vs. paracentesis). A hepatikus encephalopathia epizódjainak átlaga a TIPS csoportban magasabb volt (1.13 ± 1.93 vs. 0.63 ± 1.18 ; $p = 0.006$), de az első HE megjelenésének összesített valószínűsége hasonló volt a két csoportban.

A mostani meta-analysis alapján az is bizonyított, hogy a TIPS javítja az OLTx-mentes túlélés valószínűségét refrakter ascites esetén. Emiatt a betegnek nagyobb esélye van a várólistán is, ha a donorra tovább kell várakoznia!

A refrakter ascites kezelésében újabb farmakológiai lehetőség is lassan rendelkezésre áll (29). Az előrehaladott cirrhosisban gyakran észlelhető hyponatraemia. Ennek háttérében együttesen van megnövekedett extracelluláris volumen és teljes test nátrium, ascites és oedema. A háttérben összetett mechanizmusok állnak. A végeredmény a dilutios vagy hypervolaemias hyponatraemia. Ilyenkor a vese nem képes a szabad víz kiválasztására, ebben a legfontosabb faktor az antidiuretikus hormon (ADH) fokozott szekréciója. Az ascites és hyponatraemia társulása attól függ, hogy hol szabjuk meg a Na szintet. A cirrhosisos betegek kb. 45-50%-ában 135 mmol/l alatti a Na szint és még súlyosabb a hyponatraemia (130 mmol/l alatti) a betegek kb. 20%-ában. A hyponatraemiás betegekben nagyobb a Na retentio, nehezebb az ascites kezelése, gyakoribb a veseelégtelenség, nagyobb az encephalopathia veszélye, a nagyobb cerebrális oedema gyakoriság miatt. A hyponatraemia mostanában önálló rizikó tényezőnek bizonyult a mortalitás vonatkozásában is. Az ADH hatása a vesetubulusok vasopressin 2 (V2) receptorain keresztül valósul meg. Jelenleg már több gyógyszer áll kifejlesztés alatt, melyek a V2 receptor működését gátolják. Ennek következtében elsősorban a szabad víz kiválasztása növekszik. A vizelet osmolalitása csökken, a vizeletmennyiség nő, a nátrium mennyisége általában nem változik. Ezek az ún. aquaretikumok vagy vaptanok (mozavaptan, tolvaptan, satavaptan stb). A gyógyszerek egy része már 3 fázisú kipróbálás alatt áll. Ígéretesek lehetnek az ascites kezelésére a hyponatraemiás cirrhosisban.

A haemostasis változásai májcirrhosisban

Két azonos témával és azonos eredménnyel záruló közlemény jelent meg 2007-ben, ahol a májzsugorban észlelhető prothrombin idő meghatározással foglalkoztak (30, 31), ill. a téma fontossága miatt még szerkesztőségi közlemény is csatlakozik (32). Közismert, hogy a prothrombin idő az egyik legjobb

májfunkciós paraméter. Emiatt mindkét, a májbetegség súlyosságát felmérő pontrendszerben helye van: Child-Pugh ill. model for end-stage liver disease (MELD). Az előzőben több formában is megadható: secundum megnyúlás, aktivitási szint%, vagy INR, míg a MELD-ben csak az INR-ben kifejezett érték szerepel. A MELD-del jellemzik ma a legtöbb országban a májbetegség súlyosságát és ez az érték az alapja a májtranszplantációs várólistás helyezésnek is. Emiatt a matematikai pontrendszer pontossága alapján életekről, helyezésekről döntenek, elsősorban az USA-ban. Ez vezetett a vizsgálatokhoz, hiszen elsősorban az INR ingadozása miatt a MELD érték meghatározásában jelentős különbségeket észleltek. Szintén alapismeret, hogy a nemzetközi normalizált rátát (INR) a kumarin kezelés standardizálására vezették be. Ugyanakkor más eredetű prothrombin idő megnyúlásra is alkalmazni kezdték. A két tanulmányban pont ezt kezdték vizsgálni és a májcirrhosisos betegektől nyert plazmákban 7 ill. 5 különböző thromboplasztinnal végezték el a prothrombin idő meghatározást. Arra következtetésre jutottak, hogy a különböző thromboplasztinokra különbözőképpen érzékenyek a májcirrhosisos betegek, a kapott INR értékek nem csak az ún. elfogadható hibahatáron belül mozognak. Emiatt a thromboplasztinok ún. érzékenységi indexét a májbetegekre külön kellene megállapítani, mert nem azonos, mint a kumarinnal kezelt betegek esetén. A legnagyobb eltéréseket a különböző állati eredetű thromboplasztinoknál észlelték, míg a rekombináns eredetű thromboplasztinok esetén a különbség nem volt nagyon számottevő. A szerkesztőségi közlemény aláhúzza, hogy a haematologus és hepatologus közösségnek szorosan együtt kell dolgoznia a kérdésben, hogy a májbetegek statusát a legpontosabban fel lehessen mérni. Egyelőre az INR-t nem kell kivenni a MELD-ből, de nagyon gyorsan kell a standardizálás ügyében cselekedni.

Irodalom:

1. *Leclercq IA et al:* Insulin resistance in hepatocytes and sinusoidal liver cells: Mechanisms and consequences. *J Hepatol* 2007, 47:142-156.
2. *Wieckowska A et al:* Noninvasive diagnosis and monitoring of nonalcoholic steatohepatitis: Present and future. *Hepatology* 2007, 46:582-589.
3. *Chan H et al:* How should we manage patients with non-alcoholic fatty liver disease in 2007? *J Gastroenterol Hepatol* 2007, 22:801-808.
4. *Balas B et al:* Pioglitazone treatment increases whole body fat but not total body water in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2007, 47:565-570.
5. *Dufour JF:* NASH and thiazolidinedions: not to be taken lightly. *J Hepatol* 2007, 47: 451-453.
6. *Nissen SE et al:* Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Eng J Med.* 2007, 356:
7. *Lutchman G et al:* The effects of discontinuing pioglitazone in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2007, 46:424-429.
8. *Caldwell SH, Arga CK (Szerkesztőségi közl):* Divergent effects of peroxisome proliferator-activated receptor- γ ligands in human and mouse nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2007, 46:285-287.
9. *Neuschwander-Tetri BA (szerkesztőségi közl):* Food energy efficiency, cannabinoids and a slow death of the weight loss dogma. *Hepatology* 2007, 46:12-15.
10. *Oertelt S et al:* A sensitive bead assay for antimitochondrial antibodies: chipping away at AMA-negative primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2007, 45: 659-665.
11. *Montano-Loza AJ et al:* Features associated with treatment failure in type 1 autoimmune hepatitis and predictive value of the model of end-stage liver disease. *Hepatology* 2007, 46: 1138-1145.
12. *Umemura T et al:* Immunoglobulin G4-hepatopathy: association of immunoglobulin G4-bearing plasma

- cells in liver with autoimmune pancreatitis. *Hepatology* 2007, 46:463-471.
13. *Schoepfer AM et al*: Herbal does not mean innocuous: ten cases of severe hepatotoxicity associated with dietary supplements from Herbalife® products. *J Hepatol* 2007, 47:521-526.
 14. *Elinav E et al*: Association between consumption of Herbalife® nutritional supplements and acute hepatotoxicity. *J Hepatol* 2007, 47:514-520.
 15. *Stickel F (szerkesztőségi közl)*: Slimming at all costs: Herbalife®-induced liver injury. *J Hepatol* 2007, 47:444-446.
 16. *Bosetti et al*: Worldwide mortality from cirrhosis: an update to 2002. *J Hepatol* 2007, 46:827-839.
 17. *Garcia-Tsao G et al (AASLD practice guidelines)*: Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology* 2007, 46:922-938.
 18. *Thalheimer U et al*: How to prevent varices from bleeding: shades of grey – the case for nonselective β blockers. *Gastroenterology* 2007, 133:2029-2036.
 19. *Imperiale TF et al*: Cost-effectiveness analysis of variceal ligation vs. Beta-blockers for primary prevention of variceal bleeding. *Hepatology* 2007, 45:870-878.
 20. *Arroyo V et al*: Advances in the pathogenesis and the treatment of type-1 and type-2 hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 2007, 46:935-946.
 21. *Alessandria C et al*: Noradrenalin vs terlipressin in patients with hepatorenal syndrome: a prospective, randomized, unblinded, pilot study. *J Hepatol* 2007, 47: 499-505.
 22. *Krag A et al*: Terlipressin improves renal function in patients with cirrhosis and ascites without hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2007, 46: 1863-1871.
 23. *Ginés P et al (szerkesztőségi közl)*: Therapy with vasoconstrictor drugs in cirrhosis: the time has arrived. *Hepatology* 2007, 46:1685-1687.
 24. *Fasolato S et al*: Renal failure and bacterial infections in patients with cirrhosis: epidemiology and clinical features. *Hepatology* 2007, 45: 223-229.
 25. *Thabut D 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: 1872-1882.
 26. *Fernández J et al*: Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 2007, 133: 818-824
 27. *Runyon BA (szerkesztőségi közl)*: A pill a day can improve survival in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology* 2007, 133:1029-1031.
 28. *Salerno F et al*: Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology* 2007, 133:825-834.
 29. *Ginés P*: Vaptans: a promising therapy in the management of advanced cirrhosis. *J Hepatol* 2007, 46:1150-1152.
 30. *Tripodi A et al*: The international normalized ratio calibrated for cirrhosis (INR liver) normalizes prothrombin time results for model for end-stage liver disease calculation. *Hepatology* 2007, 46:520-527.
 31. *Bellest L et al*: A modified international normalized ratio as an effective way of prothrombin time standardization in hepatology. *Hepatology* 2007, 46:528-534.
 32. *Marlar R (szerkesztőségi közl)*: Determining the model for end-stage liver disease with better accuracy: neutralizing the international normalized ratio pitfalls. *Hepatology* 2007, 46:295-296.