

A fertőzések megelőzésének lehetőségei krónikus hepatitis és cirrhosis esetén

Pár Alajos, Nemesánszky Elemér

Krónikus májbetegségekben szenvedőkön – főleg időseknel – a károsodott immunválasz miatt gyakran fordul elő a kórlefolást súlyosbító fertőzés, s ez sokszor nem kap figyelmet a gyakorlatban.

Alkoholos májbetegségeken mind a hepatitis A-vírus- (HAV-), mind az akut hepatitis B-vírus- (HBV-) infekció fulmináns májelégtelenséghez vezethet, ezért számukra HAV- és HBV-vakcináció javasolt, akárcsak az influenza és a Pneumococcus elleni védőoltás.

Idült vírushepatitisekben az alkoholabúzus gyorsítja a cirrhosisba való progressziót, csökkenti az antivirális kezelés hatékonyságát. Krónikus C-hepatitises betegekben a HAV-, illetve a HBV-superinfekciók megelőzését is az említett immunizációk jelentik. A humán immundeficienciavírus (HIV) okozta fertőzés nemritkán társul hepatotrop vírusfertőzéssel, ekkor a HBV-vakcináció hatékonysága a CD₄-sejtszám függvénye, ugyanez determinálja a hepatitis B-vírus- vagy hepatitis C-vírus antivirális kezelésének időzítését is.

Cirrhosisban a bakteriális infekciók közül a spontán bakteriális peritonitis a legsúlyosabb szövődmény. Az ismétlődő spontán bakteriális peritonitis prevenciója a Gram-negatív kórokozókra ható szelektív intestinalis dekontamináció: hosszasan tartó antibiotikus profilaxis – a béltraktusból gyengén felszívódó kinolonszármazékkal (norfloxacinnal) – a már egyszer spontán bakteriális peritonitisen átesettek számára indokolt.

Tuberkulózisra különösen az alkoholos májbetegségben szenvedők fogékonyak. A portalis hypertonia és a nyelőcsővarix-ruptura kialakulásában szerepet tulajdonítanak a bakteriális fertőzésnek, másrészt a vérzés és az invazív endoszkópos beavatkozások növelik az infekció kockázatát. Ilyen esetekben rövid tartamú (öt–nyolc napos) norfloxacinnal vagy ciprofloxacinnal profilaxis szükséges. Mindezen szempontok figyelembevétele meghatározó jelentőségű a krónikus májbetegség gyógyítása során.

alkoholos májbetegségek, vírushepatitis, humán immundeficienciavírus, spontán bakteriális peritonitis

PREVENTION OF INFECTIONS IN CHRONIC HEPATITIS AND CIRRHOSIS

Patients with chronic liver disease, mostly the elderly, due to their impaired immune response, frequently suffer from infections worsening the clinical course. This is sometimes overlooked in the everyday praxis. In patients with alcoholic liver disease both hepatitis A virus (HAV) and acute hepatitis B virus (HBV) infections can lead to fulminant hepatic failure, therefore their immunization with HAV and HBV vaccines is highly recommended, similarly, vaccination against flu and pneumococcus also may be indicated for alcoholics. In chronic viral hepatitis, alcohol abuse can result in rapid progression to cirrhosis and reduces the efficacy of antiviral treatment. Patients with chronic hepatitis C should also be vaccinated against superinfections by HAV and HCV. Co-infections by hepatotropic viruses and human immunodeficiency virus (HIV) are frequent due to the shared routes of transmission. In HIV-positive patients the efficacy of the vaccination against HAV and HBV depends on the CD4 cell count, which also determined the timing of anti-HBV or anti-HCV treatment. Concerning the bacterial infections, spontaneous bacterial peritonitis (SBP) is the most severe complication of cirrhosis. The prevention of SBP is orally administered, moderately absorbed quinolon (norfloxacin) as long-term selective intestinal decontamination against Gram-negative pathogens. Alcoholic patients are also susceptible for tuberculosis. Bacterial infections play a role even in portal hypertension and variceal rupture, furthermore, both gastrointestinal haemorrhage and invasive endoscopic procedures increase the risk of infection, therefore in such situations a short-term (5–8 day) antibiotic profilaxis is necessary with norfloxacin or ciprofloxacin. Taking into consideration these points of view, it may be of pivotal significance for the management of patients with liver disease.

alcoholic liver diseases, viral hepatitis, human immunodeficiency virus, spontaneous bacterial peritonitis

dr. Pár Alajos (levelező szerző/correspondent): Pécsi Tudományegyetem,
Általános Orvostudományi Kar, I. Sz. Belgyógyászati Klinika/
University of Pécs, Faculty of Medicine, 1st Department of Internal Medicine, Pécs
H-7643 Pécs, Ifjúság u. 13. E-mail: alajos.par@aok.pte.hu
dr. Nemesánszky Elemér: Budai Irgalmasrendi Kórház,
Belgyógyászat és Gasztroenterológia/Polyclinic of the Hospitaler Brothers,
Department of Internal Medicine and Gastroenterology, Budapest

Érkezett: 2005. augusztus 24. Elfogadva: 2005. október 4.

A krónikus májbetegségek – elsősorban a vírus és alkoholos eredetű kórformák – globális közegészségügyi problémát jelentenek. Hepatitis B-vírus- (HBV-) és hepatitis C-vírus- (HCV-) fertőzésben világszerte több mint félmilliárd ember – 370 millió HBV- és 180 millió HCV-hordozó – szenved, közülük évente fél-egy millióan halnak meg cirrhosisban, illetve hepatocellularis carcinómában. Hazánkban több tízezer idült HBV- és HCV-hepatitises beteg él; félmillióra tehető az alkoholos májbetegség száma, évi 7000 körüli mortalitással. Ugyanakkor ezeknek a súlyos végkifejlettel járó állapotoknak egy

része megelőzhető az alapbetegség prevenciójával – így például a HBV-vakcináció, illetve a túlzott alkoholfogyasztás mellőzése révén –, illetve a vírushepatitisek antivirális terápiájával. A már kifejlődött kórképek progressziója is gátolható az adott betegségben jelentkező szövődmények elhárításával, mint például a cirrhosisban gyakori és a prognózist súlyosbító fertőzések megelőzésével és kezelésével. Dolgozatunkat ez utóbbi kérdéskör tárgyalásának szenteljük; tesszük ezt amiatt is, mert a gyakorlatban nemritkán figyelmen kívül hagyják azt, hogy a súlyos – mintegy immunszupprimált állapotú – májbetegség különösen hajlamosak a fertőzésekre. Pedig ezeknek az infekcióknak a profilaxisa, illetve terápiája javíthatja az alapbaj kórjórólátát. A következőkben külön foglaljuk össze az alkoholos májbetegség fertőzéseit, a vírushepatitisekben előforduló társuló

infekciókat, és részletesen tárgyaljuk a cirrhosisok két életveszélyes szövődményével – a spontán bakteriális peritonitisszel és a nyelőcsővarix-vérzéssel – kapcsolatos problémákat.

Alkoholos májbetegség és vírusinfekciók

Hepatitis A-vírus

Az akut hepatitis A-vírus- (HAV-) fertőzés az előzőleg egészséges személyeken néhány hónap alatt spontán gyógyuló betegség; 15%-ban észlelhető elhúzódó *cholestatisszindróma* vagy – fél éven belül lezajló – relapsus. A fatális *fulmináns A-hepatitis* prevalenciája 0,1-0,2%. Ennek fő kockázati tényezői a 40 év feletti életkor és a krónikus májbetegség, nem utolsósorban az alkoholos cirrhosis, amikor jelentősen nő a hepatitis A-vírus-fertőzés okozta mortalitás. Emiatt indokolt az alkoholos májbetegségben szenvedők akut hepatitis A-vírus-fertőzés elleni prevenciója: anti-HAV-szűrést követően negatív esetben HAV-vakcina adása. [Az akut hepatitis A-vírus-fertőzés egyébként életre szóló immunitást eredm-

nyez, az anti-HAV IgG-antitest-pozitív egyének védettnek tarthatók (1, 2).]

Hepatitis B-vírus

Az akut hepatitis B-vírus-infekció ép immunrendszerű felnőtteken 90-95%-ban gyógyul; ritka a fulmináns hepatitis és az akut májelégtelenség. Ezzel szemben alkoholisták esetében akut B-hepatitis során gyakori a súlyosabb kimenetel és a HBV-fertőzés krónikussá válása (3).

Több évtizede ismert, hogy alkoholos májbetegség körében nagy (44-48%) gyakorisággal észlelhető HBV-fertőzöttség, erre saját adataink is utaltak (4). A jelenség hátterében az alkoholos májbetegség nagyobb expozíciós kockázata mellett a károsodott immunreaktivitás szerepel; ezt már a különböző vakcinációkra – diftéria, tetanusz, Pneumococcus – korábban kapott elégtelen válaszok is jelezték (5, 6).

Az alkoholos májbetegségről már régen kimutatták, hogy gyakran *anergiásak*, csökkent a keringő T-lymphocyták száma és a szabályozó (regulatorikus) T-sejtek funkciója, szemben a B-sejtek fokozott gamma-globulin-képzésével, aminek hátterében a T-sejt-independens antigének – például bakteriális polisaccharidák – által kiváltott fokozott antitesttermelés áll. Ugyanakkor károsodott a T-sejt-dependens antigénekre (virális proteinekre) bekövetkező immunválasz, csökkent a CD₄/CD₈ sejtarány. Az is felvetődött, hogy a károsodott celluláris immunfunkcióban szerepet játszhat az alkoholisták proteinkalória-malnutritiója (5).

Az alkoholos májbetegség hepatitis B-vírus elleni immunizálásának kérdése már a nyolcvanas években felmerült. Mendenhall és társai nulladik, egy, hat hónapos sémával 20 µg HBsAg-vakcinával végezték egészségesek, nem májbeteg alkoholisták (napi >80 g alkoholt fogyasztók) és alkoholos májbetegség HBV-vakcinációját. Szerokonverziót 89, 70, illetve 18%-ban értek el. A nem reagálóknál szignifikánsan alacsonyabb CD₄/CD₈ sejtarányt igazoltak. A vakcináció hatását az anti-HBs-titer meghatározásával ellenőrizték; elégtelen válasz esetén a védettség elérésére nagyobb dózist (40 µg-ot) javasoltak (6). Már ezek a korai közlések is felhívták a figyelmet arra, hogy várhatóan akkor eredményes az alkoholisták hepatitis B-vírus elleni vakcinációja, ha még a cirrhosis kifejlődése előtt oltják őket.

Később megerősítették, hogy a HBV-immunizáció sikere függ az alkoholos májbetegség stádiumától; a szerokonverzió aránya ennek alapján változhat 18%-tól 75%-ig. Másrészt kimutatták, hogy az úgynevezett gyorsított, nagy dózisú séma (40 µg a nulladik, első, második és hatodik hónapban) 75%-os hatékonyságú, míg a standard vakcináció esetén (20 µg a nulladik, első és hatodik hónapban) ez csak 46% (7).

A fentiek alapján ajánlott az alkoholisták HBsAg-szűrése és HBV-vakcinálása; előrehaladott májbetegség esetén megfontolandó a nagy dózissal (40 µg) végzett immunizálás. A HAV-HBV kombinált vakcina egyszerűbbé teszi a kockázati csoportokba tartozó májbetegség oltását (8).

Hepatitis C-vírus

Az akut C-hepatitis az esetek 80%-ában tünetmentesen zajlik, de ezt követően 60–80%-ban idültté válik. A krónikus C-hepatitiszes betegek 33–50%-ában a kórfolyamat tartósan inaktív; 25–33%-ban 50 év, míg az esetek 25–33%-ában 20 év alatt alakul ki a cirrhosis. HCV-hordozó alkoholista betegeken ez utóbbi eshetőséggel kell számolni (9). A hepatitis C-vírus-infekció viszonylag magas, 14–37%-os gyakoriságát igazolták alkoholos májbetegeken, s ez aktív vírusreplikációval, gyorsan progrediáló fibrosissal, valamint a hepatocellularis carcinoma kockázatának megkétszereződésével járt együtt (10).

A hepatitis C-vírus elleni vakcináció jelenleg nem megoldott. A poszttranszfúziós C-hepatitis megelőzésében kulcsfontosságú a véradók anti-HCV-szűrése; a prevenciót szolgálhatja az intravénás kábítószer használók felvilágosítása és számukra tűcsereprogramok megvalósítása. Krónikus C-hepatitisben az interferon-ribavirin terápia átlagosan az esetek 50%-ában vezet tartós virológiai remisszióhoz, ez az arány alkoholisták esetében jelentősen csökken, bár az absztinenssé vált – még nem cirrhotikus – hepatitis C-vírust hordozó betegeknél a kombinált kezelés hatásos lehet. Krónikus C-hepatitisben aktív alkoholizálás esetén ellenjavallt az antivirális terápia; hat hónap bizonyított absztinencia után azonban indikálható a kezelés.

Influenzavírus

Az alkoholos májbetegségben szenvedőkön az influenza is különösen súlyos lefolyást mutathat, ezért az *influenza elleni védőoltás* évenként javasolt (11).

Krónikus hepatitisek és víruskoinfekciók

A hepatitis A-vírus-szuperinfekció hepatitis B-vírust hordozókon – különösen a szövettanilag igazolt krónikus B-hepatitiszes és idősebb egyének körében – gyakran okozhat *fulmináns hepatitis*.

Egy 1980-as sanghaji A-hepatitis-járvány idején az akut hepatitis A-vírus-fertőzés halálózása krónikus B-hepatitiszes betegeknél – a hepatitis B-vírus-negatív egyénekhez képest – 5,6-szeres volt (12). Az USA-ban ötéves periódusban észlelt 115 551 A-hepatitiszes megbetegedés analízise szerint a HBV-negatív populációban 0,2%, a HBsAg-hordozók körében 11,7% volt a mortalitás aránya (13). Egyéb hepatitis A-vírus-járványokban mások nem erősítették meg ezeket a különbségeket (1).

Az akut A-hepatitis a *krónikus C-hepatitisben szenvedő* betegeken szintén súlyosabb lefolyású lehet, mint az egyébként egészségesek esetében, bár erre csak egy olaszországi felmérés utalt: hétéves periódusban 432 krónikus C-hepatitiszes beteget követtek, ez idő alatt akut A-hepatitis 3,9%-ukon, 17 betegnél lépett föl: hét

esetben fulmináns lefolyással, hat halálos kimenetellel (14). A fulmináns A-hepatitis ilyen gyakoriságát később sem olaszországi, sem brazilai, svájci, illetve finnországi felmérések során sem tapasztalták hepatitis C-vírus-fertőzött betegeken (1).

Mindenesetre, az alkoholos májbetegséghez hasonlóan, *krónikus B- és C-hepatitisben szenvedő betegek számára is ajánlott a hepatitis A-vírus elleni vakcináció*.

Indiai tapasztalatok alapján az *akut E-hepatitis-vírus* (HEV-) fertőzés *krónikus májbetegeken* ugyancsak rossz prognózissal, nagy mortalitással járhat, ezért ahol endémiás az akut hepatitis E-vírus, idült májbetegek számára indokolt volna ellene a vakcináció (15).

Krónikus C-hepatitisben az akut hepatitis B-vírus-szuperinfekció – akár májelégtelenséggel járó – *fulmináns B-hepatitishez* is vezethet (16), de akár később, a hepatitis B-vírus-fertőzés eliminálásával is járhat (17). A hepatitis B-vírus szupprimálhatja a meglévő hepatitis C-vírus replikációját, és a *vírus-interferencia* következtében *mindkét infekció gyógyulhat*; lehetséges, hogy az *infekció időzítése* dönti el a kimenetelt (17). Egyébként ezt a jelenséget *krónikus HBV/HCV koinfekcióban* is dokumentálták (18), sőt, felmerült, hogy ilyen alapon a hepatitis B-vírus elleni vakcináció is kedvező terápiás hatást gyakorolhat krónikus C-hepatitisben (19). Ezeknek az érdekes felvetéseknek a megerősítése további vizsgálatokat igényel.

Krónikus hepatitis B-vírus- és hepatitis C-vírus-koinfekcióban azt is kimutatták, hogy súlyosabb a gyulladás és a hisztológiai kép, kedvezőtlenebb az antivirális terápia hatékonysága, gyorsabb a cirrhosisba való progresszió és nagyobb a hepatocellularis carcinoma kockázata, mint izolált krónikus hepatitis C-vírus-fertőzés esetén (20, 21).

A krónikus C-hepatitiszes betegek HBsAg-szűrése és hepatitis B-vírus elleni vakcinációja indokolt tehát, lehetőleg *a kórfolyamat minél korábbi szakában*. *Cirrhosisban – így a transzplantáció előtti stádiumban is – korlátozott a HBV-immunizáció hatékonysága, ilyen esetekben megfontolandó a kettős dózisú (40 µg) vakcináció alkalmazása* (1, 22, 23). *A HBV/HCV koinfekciót interferonnal kezeljük* (18).

Okkult hepatitis B-vírus-infekció esetén a beteg HBsAg-negatív, a szérumban és a májban azonban HBV-DNS igazolható. Ez az állapot általában alacsony vírusreplikációval jár, azonban kockázatot jelent az *immunszuppresszív kezelés* során: fellángolhat a hepatitis B-vírus-fertőzés (24, 25). *Georgiadou* és munkatársai HCV-infekcióban szenvedő betegek 26%-ánál okkult hepatitis B-vírus-infekciót igazoltak, ez azonban nem befolyásolta a C-hepatitis lefolyását (24).

Mindenesetre az immunszuppresszív terápiát igénylő betegeket ajánlott HBsAg-ra, anti-HBc-re szűrni, és a negatív eredményű személyeket hepatitis B-vírus ellen ol-

Az alkoholos májbetegséghez hasonlóan, krónikus B- és C-hepatitisben szenvedő betegek számára is ajánlott a hepatitis A-vírus elleni vakcináció.

1. TÁBLÁZAT

*A hepatitisvírusok elleni oltások javallati köre**Hepatitis A-vírus elleni vakcináció ajánlott:*

- alkoholos májbetegségben szenvedőknek,
- krónikus B- vagy C-hepatitises betegeknek,
- hepatitis A-vírusra endémiás területre utazóknak, kiküldött katonáknak, katasztrófa-segélyszervezetek munkatársainak,
- intézetben gondozott mentálisan retardáltak számára.

Hepatitis B-vírus elleni vakcináció javasolt:

- HBV-pozitív anyák újszülötteinek a születés után 24–48 órán belül (+HGIG passzív immunizáció),
- HBV-pozitív egyének szexuális partnereinek és a közös háztartásban élőknek,
- 13 éves kort elért fiataloknak,
- vérkészítményre, illetve véralvadási faktor adására gyakran rászorulóknak,
- hemodializált betegeknek,
- alkoholos májbetegségben, illetve hepatitis C-vírus okozta hepatitisben vagy cirrhosisban szenvedő betegeknek,
- szervtranszplantációs várólistára került betegeknek,
- HBV-pozitív vérrrel szennyezett eszközzel (tű, szike stb.) történt sérülés esetén, ha az anti-HBs-titer alapján nem igazolható a balesetet szenvedett védettsége,
- foglalkozás szempontjából nagy kockázatú csoportok tagjainak,
- egészségügyi dolgozóknak (nővérek, orvosok, laboratóriumi munkatársak),
- orvostanhallgatóknak,
- mentálisan retardáltakat gondozó intézetek személyzetének,
- vérrrel kontaktusba kerülő egyéb dolgozóknak (rendőrök, katonák, börtönőrök, segélyszolgálati önkéntesek),
- HBV-endémiás területre utazóknak, akik várhatóan szoros kapcsolatba kerülnek a helyi lakossággal (katonák, katasztrófa-segélyszervezetek tagjai),
- homoszexuális férfiaknak, intravénásan kábítószer használóknak, HIV-pozitív egyéneknek(?),
- börtönlakóknak.

tani. A HBV-pozitív betegek immunszuppressziója előtt – és alatt – a nukleozidanalóg lamivudin adása javasolt (23).

A hepatitis B-vírussal és a hepatitis D-vírussal való együttes fertőzés (koinfekció) következményeként a cirrhosis gyorsan progrediálhat, a hepatitis B-vírus-hordozók HDV-felülfertőződése (szuperinfekció) fulmináns hepatitiszt okozhat. Fulmináns HBV-hepatitis esetén a nukleozidanalóg lamivudin adása indikált (26). A HBV-HDV infekció terápiája a nagy dózisban adott (heti 3×10 ME) alfa-interferon egy évig, a HDV-infekció prevencióját a hepatitis B-vírus elleni vakcináció jelenti (27).

A hepatitis A-vírus és a hepatitis B-vírus elleni vakcináció indikációit az 1. táblázatban foglaltuk össze.

Külön hangsúlyozandó, hogy a terhes anyák szűrése, a HBV-pozitív anyák újszülötteinek a születés után azonnali vakcinálása és passzív immunizálása HBIG-vel 90–95%-ban kivédi az újszülött HBV-infekcióját. Ha a hepatitis B-vírus-negatív gravida a HBV-fertőzés nagy kockázatának van kitéve, vakcinálásának nincs akadálya a terhesség alatt (22). Egyébként a hepatitis B-vírus-hordozókkal közös háztartásban élők szűrése és vakcinálása is indokolt, nemcsak a házastársaké és gyermekeké.

Az utóbbi évtizedben felfedezett „új hepatitisvírusok” (HGV, TTV stb.) kérdését nem tárgyaljuk, mert vitatott, hogy egyáltalán okoznak-e hepatitiszt, és koinfekciójuknak sincs következménye a hepatitis B-vírus- vagy hepatitis C-vírus-fertőzött egyéneknek, amint

erre hazai tapasztalataink is utaltak (28). A HGV (GBV-C) annyiban érdemel említést, hogy nem hepatotrop, főleg a lymphocytákban replikálódik, nem befolyásolja a májbetegséget sem HBV-, sem HCV-hepatitisben, viszont *in vitro* csökkenti a HIV-replikációt, és – teljesen még meg nem erősített adatok szerint – HIV-pozitív egyéneken lassítja a progressziót, csökkenti a morbiditást és mortalitást (29, 30).

A humán immundeficientiavírus és a hepatitisvírusok

A humán immundeficientiavírus (HIV), valamint a hepatitis B-vírus és hepatitis C-vírus azonos terjedési módja következtében gyakori az *együttes infekció*, ez homoszexuális férfiakon a legnagyobb jelentőségű. Európában a HIV-fertőzöttek 25%-a hepatitis C-vírus-, 8–10%-a HBsAg-pozitív, 80%-uk anti-HBc-pozitív. A HIV okozta károsodott immunválasz miatt *mindkét hepatotrop vírus* infekciója esetén fokozódik a vírus-replikáció, nő a krónikussá válás aránya, gyorsul a fibrosis progressziója, emelkedik a cirrhosis és a hepatocellularis carcinoma prevalenciája. Ennek ellenére Európában kevés HIV-fertőzött részesül hepatitis B-vírus vagy hepatitis C-vírus elleni antivirális terápiában, egyébként ennek a hatékonysága is mintegy 50%-kal mérsékeltebb a nem HIV-fertőzött májbeteggekhez képest (31–33).

A HIV új típusú kezelésének köszönhetően (highly active anti-retroviral therapy, HAART) az utóbbi évti-

zedben jelentősen javult a HIV-betegek túlélése, viszont előtérbe került a kórképben a hepatotrop vírusok koinfekciójának problémája, a hepatológiai eredetű mortalitás növekedése. A HAART-nak nincsen kedvezőtlen hatása a hepatitis B-vírus- vagy hepatitis C-vírus-infekciók, illetve a májbetegség lefolyására.

A HIV-fertőzötteket ajánlott szűrni hepatitis A-vírusra, hepatitis B-vírusra vagy hepatitis C-vírusra, és – ha a CD₄ sejtszám 500/mm³ feletti – megfontolandó a negatív eredményűek hepatitis A-vírus és hepatitis B-vírus elleni vakcinálása, bár nem egyértelmű az oltás hatékonysága és kockázatmentessége. Növelheti az oltás hatékonyságát a kétszeres HBV-vakcina-dózis, négy alkalommal adva (33).

Hepatitis B-vírus-pozitív HIV-fertőzöttek – szövettanilag is igazolt és >20 000 IU/ml HBV-DNS-szintű – krónikus hepatitis (ha a CD₄ sejtszám >500/mm³) heti 3×10 ME standard interferonnal (vagy heti 180 µg pegilált interferon-α2a-val) egy éven át kezelendők, alternatíva a lamivudin, illetve az adefovir.

A kis CD₄ sejtszám először a HAART bevezetését indokolja, a kombinációba javasolják beiktatni a lamivudint és a tenofovir (vagy az emtricitabint), ezek mindkét vírus szaporodását gátolhatják.

Hepatitis C-vírus-pozitív krónikus hepatitis HIV-betegek hepatitis C-vírus elleni terápiáját – a szokásos dózisu pegilált interferon-ribavirin kombinációt – minél korábban tanácsos elkezdni, 500/mm³-nél magasabb CD₄ sejtszám esetén azonban ilyenkor is a HAART jön szóba először. (Ez önmagában is csökkentheti a hepatológiai eredetű mortalitást, a proteázinhibitor-kezelés gátolja a fibrosist, bár a ritonavir és a nevirapin hepatotoxicus.) Az antiretrovirális didanosin és a stavudin mitochondrialis károsodást – pancreatitist, májkárosodást, laktacidózist – okozó hatása a terápia alatt monitorozandó, ezek együttadása nem javasolt ribavirinnel (33, 34).

Bakteriális fertőzések cirrhosisban

Régóta ismert a bakteriális infekciók gyakorisága cirrhosisban, ezt újabb prospektív vizsgálatok is megerősítették. A kórházba kerülő cirrhotikus betegek több mint egyharmadánál (30–50%-ban) kell számolni ezzel a szövődéssel, különösen az előrehaladott májkárosodásban és a gastrointestinalis vérzésben szenvedők körében. Cirrhotikus betegek halálzásában 25%-ban a bakteriális fertőzés a halál oka (35).

A cirrhosisban észlelt fokozott fertőzéshajlam hátterében a celluláris immunválasz károsodását igazolták, ez megfelelt a neutrophil leukocyták és monocyták szepszisben észlelt funkciózavarának. Súlyos, akutan dekompenzálódott cirrhotikus betegeken az interleukin-10 (IL-10) és IL-6 citokinek szérumszintjének emelkedését, a sejthez kötött immunreakcióban kulcsfontosságú tumornekrózis-faktor-alfa (TNF-α) ex vivo szekréciójának és a monocyták HLA DR-expressziójának csökkenését mutatták ki mint a szepsziszszervi

immunparalízis megnyilvánulását (36, 37). Lehetséges, hogy mindez a – bakteriális endotoxinok indukálta? – szisztémás gyulladásos kaskád aktivációjának a következménye, ami végső soron az infekciókkal szembeni védelem kimerüléséhez, a mortalitás növekedéséhez vezet. Felvetődött, hogy a granulocytakolónia-stimuláló faktor (G-CSF) az említett celluláris immundefektust szepszisben és dekompenzált cirrhosisban is kedvezően befolyásolhatná (36, 37).

A leggyakoribb fertőzés cirrhotikus betegek körében a spontán bakteriális peritonitis (SBP) (az esetek 25%-ában), a húgyúti fertőzés (20%), a pneumonia (15%) és a bakteremia (12%) (35, 38). Kórokozó az esetek körülbelül felében izolálható, Gram-negatív és Gram-pozitív baktériumok egyenlő arányban. A Gram-negatív baktériumok – főleg az *Escherichia coli* – spontán bakteriális peritonitis és uroinfekció esetén dominálnak, míg Gram-pozitív patogén – elsősorban *Streptococcus pneumoniae* – pneumoniában fordul elő, az invazív beavatkozásokhoz társuló bakteremiákban pedig *Staphylococcus*.

A cirrhosis kórházban fekvő betegek növekedett fertőzőkockázata az alacsony szérumalbuminszinttel, a gastrointestinalis vérzéssel, az intenzív osztályos ápolással és a terápiás endoszkópiával mutatott összefüggést (38).

Spontán bakteriális peritonitis

A cirrhosis egyik legsúlyosabb komplikációja a spontán bakteriális peritonitis, 30%-os mortalitással. Patogenezisében kulcsszerepet játszik a béltraktusból származó baktériumok migrációja a mesenterialis nyirokcsomókba, majd a keringésbe. Kialakulásának fő kockázati tényezői a súlyos májkárosodás, az ascites alacsony albuminszintje és a gastrointestinalis vérzés (35, 39).

Asciteses májbetegnél spontán bakteriális peritonitisre kell gondolni láz, leukocytosis, encephalopathia, a vesefunkció romlása esetén (ez utóbbi – főleg idősekben – tünetmentesen is kialakulhat). Minden asciteses betegen kötelező a diagnosztikus paracentesis: a 250 polimorf magvú sejt/mm³ eredmény spontán bakteriális peritonitist igazol, függetlenül az ascites bakteriológiai leletétől. A bakteriológiai lelet mellett kell végezni, közvetlenül a táptalajra (a pozitív aránya 70%). Mivel a spontán bakteriális peritonitises megbetegedések felében bakteremia is fennáll, segíthet a kórokozó azonosításában az egyidejű vérmintavétel, hemokultúra céljából.

Cirrhotikus betegek fertőzésgyanúja és hydrothorax esetén diagnosztikus mellkaspunkció is indokolt, spontán bakteriális empyema irányában.

A spontán bakteriális peritonitis terápiája cefotaxim

A krónikus C-hepatitises betegek HBsAg-szűrése és hepatitis B-vírus elleni vakcinációja a kórfolyamat minél korábbi szakában indokolt.

(2×1–3×2 g/nap), *ceftriaxon* (2 g/nap), vagy *ciprofloxacin* (2×500 mg/nap), illetve *ampicillin-tobramycin*, lehetőség szerint a kórokozó antibiotikum-érzékenységének figyelembevételével. Enyhe esetekben – ha a spontán bakteriális peritonitist nem kíséri gastrointestinalis vérzés, vesekárosodás vagy encephalopathia –, per os *ofloxacin* is adható. Az újabb fluorokinolonok (*levofloxacin*, 2×500 mg, *moxifloxacin*, 400 mg) a *Streptococcus pneumoniae*-fertőzésben olyan hatásosak, mint az *amoxicillin-clavulansav*. Mivel cirrhotikus betegeken fokozódik az *aminoglikozidok* okozta nephrotoxicitas kockázata, ezek adása csak végső esetben jöhet szóba.

A spontán bakteriális peritonitis antibiotikus kezelésének öt–nyolc napig kell tartani; amennyiben két nap után a klinikai tünetek javulnak, az ascitesben lévő neutrofil sejtek száma több mint 25%-kal csökken, megfontolható az áttérés intravénás adagolásról per os alkalmazásra. A terápia bevezetése után 48 óra múlva kontrollparacentesis és az ascites fehérvérsejtszámának ellenőrzése szükséges az antibiotikum hatásának megítéléséhez.

Spontán bakteriális peritonitis kapcsán kialakuló súlyos vesekárosodás esetén az első nap 1,5 g/ttkg, majd a harmadik napon 1 g/ttkg *albumin* intravénás adásával csökkenthető a kórházi mortalitása (35, 39).

Az ismétlődő spontán bakteriális peritonitis *preveniójában* az orálisan adható, béltraktusból fel nem szívódó – és főleg a Gram-negatív enterális

patogéneket elimináló – antibiotikumok hosszan tartó alkalmazása (*szelektív intestinalis dekontamináció*) került előtérbe. Ma a kinolonszármazék norfloxacin (napi 400 mg per os dózisban) minden spontán bakteriális peritonitisen átesett beteg számára indokolt terápia. Azonban a kinolonrezisztens és trimethoprim-sulphamethoxazol kombinációra rezisztens törzsek kialakulása, valamint a methicillinrezisztens *Staphylococcus aureus*- (MRSA-) infekció kockázata miatt a spontán bakteriális peritonitisen még át nem esett cirrhotikus betegek primer norfloxacinpreveniója nem javasolt (35).

Ha előzően norfloxaccinnal kezelt betegen a fentiekben vázolt antibiotikus terápia hatástalan, Gram-pozitív-infekció gyanúja miatt *vancomycin* adása megfontolandó (35).

Felmerült, hogy a cirrhosisban jelentősnek tartott intestinalis bakteriális túlburjánzás csökkentésében hasznos lehet a *bélmotilitás fokozása*, a tranzitidő megrövidítése, például a prokinetikus *cisaprid* révén; hasonlóképp az intestinalis dekontamináció kiegészítése étkezési rosttal és *Lactobacillus*sal. Ezt spontán bakteriális peritonitisben kontrollált vizsgálatok nem bizonyították (35). A spontán bakteriális peritonitis klinikai vonatkozásaival kapcsolatos hazai tapasztalatokról *Osztrogonác* és munkatársai számoltak be (40).

A CIKKBEN SZEREPLŐ HATÓANYAGOK HAZAI GYÁRI NEVEI

| |
|--|
| Cefotaxim: Cefalekol, Cefotax T3A, Claforan, Tirotax |
| Ceftriaxon: Cefotrix, Ceftriaxon, Lendacin, Megion, Rocephin |
| Ciprofloxacin: Cifloxin, Cifran, Ciphin, Ciloxan, Ciplox, Ciprinol, Ciprobay, Ciprofloxacin, Ciprofloxacin 1a Pharma, Ciprofloxacin Pliva, Ciprofloxacin-ratiopharm, Ciprolen, Cipropharm, Cydonin |
| Didanosin: Videx |
| Granulocita-kolóniasztimuláló faktor (G-CSF): Neupogen |
| Interferon: Egiferon, Infergen, Roferon, Intron |
| Lamivudin: Trizivir, Zeffix |
| Levofloxacin: Tavanic |
| Moxifloxacin: Avelox, Octegra |
| Norfloxacin: Nolicin, Norfloxacin-ratiopharm |
| Ofloxacin: Norfloxacin-K, Oflogen, Ofloxacin-B, Tarivid, Zanocin |
| Pegilált interferon: Pegasys, Peginteron |
| Ribavirin: Copegus, Rebetol, Virazole |
| Ritonavir: Kaletra, Norvir |
| Stavudin: Zerit |
| Tobramycin: Brulamycin |
| Vancomycin: Vancocin CP, Vancomycin |

A szerkesztőség összeállítása. Forrás: Pharmindex

Az ismétlődő spontán bakteriális peritonitis *preveniójában* a szelektív intestinalis dekontamináció került előtérbe.

Egyéb bakteriális fertőzések

A celluláris immunválasz defektusából is adódóan a cirrhotikus betegek – különösen az alkoholisták – nemcsak a *Streptococcus* okozta *pneumoniára*, hanem a *tuberkulózisra* is fogékonyak. Minden „ismeretlen eredetű láz” esetén – spontán bakteriális peritonitis és *uroinfekció* mellett – gondolni kell erre a lehetőségre is. Alkoholos eredetű májbetegségben szenvedőknek a *Pneumococcus* elleni vakcináció tízévenkénti ismétlése ajánlott (11).

Gastrointestinalis vérzés

Gastrointestinalis vérzéssel kórházba került cirrhotikus betegek 35–66%-ában *bakteriális fertőzés* észlelhető, ez egyúttal nagy kockázatot jelent a haemostasis (vérzéscsillapítás) elégtelenségére, a korai újrávérzésre és a nagyarányú mortalitásra is (35, 40).

Cirrhotis esetén maga a *bakteriális fertőzés szerepelhet a varixvérzést kiváltó egyik fő tényezőként*. Az endotoxinok hatására a Kupffer-sejtekből felszabaduló vasoconstrictor hatású citokinek – például az endotelin –, illetve ciklooxigenáztermékek megnövelik az intrahepaticus rezisztenciát, emelik a portális nyomást, növelik a varixruptura kockázatát (41). Mindezek alapján cirrhotikus betegek gastrointestinalis vérzése kapcsán az *antibiotikus kezelés* jogsultsága eldöntésére számos

randomizált klinikai vizsgálatot végeztek norfloxacin, ofloxacin, amoxicillin-clavulansav kombinációval és ciprofloxacinnal. Ezek metaanalízise igazolta, hogy az *antibiotikum-profilaxis* (a kontrollhoz képest) nemcsak az infekció gyakoriságát mérsékelte 45%-ról 14%-ra, de növelte a túlélést is, és csökkentette az újravérzés kockázatát (42). Cirrhotikus beteg gastrointestinalis vérzése esetén ezért *minden esetben a kórházi*

tartózkodás alatt, általában öt–nyolc napig rövid tartamú norfloxacin- (2×400 mg) vagy intravénás ciprofloxacinnalmedikáció javasolt (35).

Különösen cirrhosis esetén fontos szem előtt tartani, hogy *minden gastrointestinalis endoszkópos beavatkozás növeli a fertőzés kockázatát, ezért ilyen esetekben is indokolt az említett rövid tartamú antibiotikus profilaxis (42).*

IRODALOM

1. Reiss G, Keeffe EB. Review article: hepatitis vaccination in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:715-24.
2. Kyrlagkitis I, Cramp ME, Smith H, Portmann B, O'Grady J. Acute hepatitis A virus infection a review of prognostic factors from 25 years experience in a tertiary referral center. *Hepatogastroenterology* 2002;49:524-8.
3. Brechot C, Nalpas B, Courouge AM, Degos F, Duhamel G, Tiollais P, et al. Detection of hepatitis B virus (HBV) DNA in liver of patients with alcoholic liver disease. Abstract. *Hepatology* 1981;1:499.
4. Pár A, Hollós I, Bajtai G, Ambrus M, Barna K, Kovács M, et al. Serologic studies of hepatitis viruses for their aetiological role in chronic liver disease. *Acta Med Acad Sci Hung* 1980;37:1-15.
5. Smith WJ, van Thiel DH, Whiteside T, Janoson Macovern J, Puet T, et al. Altered immunity in many patients with alcoholic liver disease. Evidence for defective immune regulation. *Alc Clin Exp Res* 1980;4:199-206.
6. Mendenhall C, Roselle GA, Lybecker LA, Marshall L, Grossman CJ, Myre SA, et al. Hepatitis B vaccination. Response of alcoholic with and without liver injury. *Dis Dig Sci* 1988;33:263-9.
7. Rosman AS, Basu P, Galvin K, Lieber CS. Efficacy of a high and accelerated dose of hepatitis B vaccine in alcoholic patients: a randomized clinical trial. *Amer J Med* 1997;103:217-22.
8. Stoffel M, Lievens M, Dieussaert I, Martin I, André F. Immunogenicity of Twinrix in older adults: a critical analysis. *Expert Rev Vaccines* 2003;2:9-14.
9. Schuppan D, Krebs A, Bauer M, Hahn EG. Hepatitis C and liver fibrosis. *Cell Death and Differentiation* 2003;10:559-67.
10. Degos F. Hepatitis C and alcohol. *J Hepatol* 1999;31(Suppl1):113-8.
11. Jelenik Zs. A vakcinológia aktuális kérdései. *LAM* 2004;14:649-55.
12. Yao G. Clinical spectrum and natural history of viral hepatitis in a 1988 Shanghai epidemic. In: Hollinger FB, Lemon SM, Margolis H (eds). *Viral hepatitis and liver diseases*. Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins; 1991. p. 76-8.
13. Keefe EB. Is hepatitis A more severe in patients with chronic hepatitis B and other chronic liver diseases? *Amer J Gastroenterol* 1995;90:201-5.
14. Vento S, Garofano T, Renzini C. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A superinfection in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;338:286-90.
15. Ramachandran J, Eapen CE, Kang G, Abraham P, Hubert DD, Kurian G, et al. Hepatitis E superinfection produces severe decompensation in patients with chronic liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:134-8.
16. Féray C, Gigou M, Samuel D. Hepatitis C virus RNA and hepatitis B virus DNA in serum and liver of patients with fulminant hepatitis. *Gastroenterology* 1993;104:549-55.
17. Liaw YF, Yeh C-T, Trai S-L. Impact of acute hepatitis B superinfection on chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2978-80.
18. Zarski JP, Boohn B, Bastie A. Characteristics of patients with dual infection by hepatitis B and C viruses. *J Hepatol* 1998;28:27-33.
19. Keeffe EB. Vaccination against hepatitis A and B in chronic liver disease. *Viral Hepatitis Rev* 1999;5:77-88.
20. Liaw YF, Chen YC, Shen IS, Chien RN, Yeh CT, Chu CM. Impact of acute hepatitis C virus superinfection in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 2004;126:1024-9.
21. Alberti A, Pontisso P, Chemello L. The interaction between hepatitis B virus and hepatitis C virus in acute and chronic liver disease. *J Hepatol* 1995;22(Suppl1):38-41.
22. Poland AG, Jakobson RM. Prevention of hepatitis B with the hepatitis B vaccine. *N Eng J Med* 2004;351:2832-8.
23. EASL. Jury EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. *J Hepatol* 2003;38:533-40.
24. Georgiadou SP, Zachou K, Rigopoulou E, Liaskos C, Mina P, Gerovasilis F, et al. Occult hepatitis B virus infection in Greek patients with chronic hepatitis C and in patients with diverse nonviral hepatic diseases. *J Viral Hep* 2004;11:358-65.
25. Chen C-J. Time dependent events in natural history of occult hepatitis B virus infection: the importance of population-based long-term follow-up study with repeated measurements. *J Hepatol* 2005;42:438-40.
26. Tillmann HL, Wedemeyer H, Manns MP. Treatment of hepatitis B in special patients groups: haemodialysis, heart and renal transplant, fulminant hepatitis, hepatitis B virus reactivation. *J Hepatol* 2003;39:S206-S211.
27. Farci P. Delta hepatitis: an update. *J Hepatol* 2003;39:S212-9.
28. Pár A, Takács M, Brojnás J, Berencsi Gy, Paál M, Horányi M, et al. Co-infections with hepatitis G and TT virus in patients with chronic hepatitis C in Hungary. *Acta Microbiol et Immunol Hung* 2004;51:437-47.
29. Tillmann HL, Heiken H, Knapik-Botor A, Heringlake S, Ockenga J, Wilber JC. Infection with GB virus C and reduced mortality among HIV-infected patients. *N Eng J Med* 2001;345:715-24.
30. Berzsenyi MD, Bowden DS, Roberts SK. GB virus C: Insight into co-infection. *J Clin Virol* 2005;33:257-66.
31. Alberti A, Clumeck N, Collins S, Gerlich W, Lundgren J, Palú G, et al. Short Statement of the First European Consensus Conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. *J Hepatol* 2005;42:615-24.
32. Salmon-Ceron D, Lewden C, Morlat P, Bévillacqua S, Jouglu E, Bonnet F, et al. The Mortality 2000 study group. Liver disease as a major cause of death among HIV infected patients: role of hepatitis C and B viruses and alcohol. *J Hepatol* 2005;42:799-805.
33. Vallet-Pichard, Pol S. Hepatitis viruses and human immunodeficiency virus co-infection: pathogenesis and treatment. *J Hepatol* 2004;41:145-66.
34. Thimme R, Spanenberg HC, Blum HE. Hepatitis B or hepatitis C and human immunodeficiency virus infection. *J Hepatology* 2005;42:S37-S44.
35. Garcia-Tsao G. Bacterial infections in cirrhosis: treatment and prophylaxis. *J Hepatol* 2005;42:S85-S92.
36. Antoniadou CG, Wendon J, Vergani D. Paralysed monocytes in acute on chronic liver disease. *J Hepatol* 2005;42:163-5.
37. Wasmuth HE, Kunz D, Yagmur E, Timmer-Stranghöner A, Vidacek D, Siewert E, et al. Patients with acute on chronic liver display „sepsis-like” immune paralysis. *J Hepatol* 2005;42:195-201.
38. Deschênes M, Villeneuve J-P. Risk factors for the development of bacterial infections in hospitalized patients with cirrhosis. *Amer J Gastroenterol* 1999;94:2193-7.
39. Ginés P, Cárdenas A, Arroyo V, Rodés J. Management of cirrhosis and ascites. *N Eng J Med* 2004;350:1646-54.
40. Osztragonác H, Horváth G, Tolvaj Gy, Machó M, Bauer E, Dávid K. A spontán bakteriális peritonitis gyakoriságának vizsgálata vascularisan dekompenzált májcirrhotikus betegekben. Kétéves prospektív tanulmány. *Orv Hetil* 1996;137:179-82.
41. Goulis J, Armonis A, Patch D, Sabin C, Greenslade L, Burroughs AK. Bacterial infection is independently associated with failure to control bleeding in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology* 1998;27:1207-12.
42. Hou MC, Lin HC, Liu TT, Kuo BI, Lee FY, Chang FY. Antibiotic prophylaxis after endoscopic therapy prevents rebleeding in acute variceal hemorrhage: a randomized trial. *Hepatology* 2004;39:746-53.