ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΠΑΤΡΩΝ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΓΩΓΟΣ ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ

ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΑ ΜΟΝΤΕΛΑ ΣΤΗΝ ΚΙΡΡΩΣΗ

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ Α. ΖΗΣΙΜΟΠΟΥΛΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΠΑΤΡΑ 2017

ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΠΑΤΡΩΝ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΓΩΓΟΣ ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ

ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΑ ΜΟΝΤΕΛΑ ΣΤΗΝ ΚΙΡΡΩΣΗ

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ Α. ΖΗΣΙΜΟΠΟΥΛΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΠΑΤΡΑ 2017

ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΠΑΤΡΩΝ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΓΩΓΟΣ ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ

ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΑ ΜΟΝΤΕΛΑ ΣΤΗΝ ΚΙΡΡΩΣΗ

Ημερομηνία εγγραφής: 15/10/2007

Η τριμελής Συμβουλευτική επιτροπή αποτελείται από τους κ.κ:
Ομότιμη Καθηγήτρια Παθολογίας Χρυσούλα Λαμπροπούλου – Καρατζά
Ομότιμη Καθηγήτρια Γαστρεντερολογίας Βασιλική Νικολοπούλου
Αναπληρωτή Καθηγητή Γαστρεντερολογίας Κωνσταντίνο Θωμόπουλο

Η επταμελής εξεταστική επιτροπή αποτελείται από τους κ.κ.:
Ομότιμη Καθηγήτρια Παθολογίας Χρυσούλα Λαμπροπούλου – Καρατζά
Ομότιμη Καθηγήτρια Γαστρεντερολογίας Βασιλική Νικολοπούλου
Αναπληρωτή Καθηγητή Γαστρεντερολογίας Κωνσταντίνο Θωμόπουλο
Καθηγητή Παθολογίας Χαράλαμπο Γώγο
Καθηγητή Παθολογίας – Λοιμώξεων Μάρκο Μαραγκό
Καθηγητή Παθολογίας Ιωάννη Σταράκη
Επικουρο Καθηγητή Παθολογίας Δημήτριο Βελισσάρη

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

σελ

Βιογραφικό σημείωμα 11

Ευχαριστίες 19

Εισαγωγή 23

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ 27

Κεφάλαιο 1. Ανατομία και ιστολογία του ήπατος 29

1. Ανατομία ήπατος 31

2. Τμηματική ανατομία ήπατος 33

3. Μεγάλα αγγεία ήπατος 35

4. Λεμφικά αγγεία 39

5. Νεύρωση ήπατος 40

6. Χοληφόρο σύστημα 40

7. Μικροσκοπική ανατομία 43

8. Οργάνωση του ηπατικού παρεγχύματος 44

Κεφάλαιο 2. Πυλαία υπέρταση 49

1. Φυσιολογική πυλαία κυκλοφορία 51

2. Αιμοδυναμικές αρχές πυλαίας υπέρτασης 54

3. Αίτια πυλαίας υπέρτασης 66

Κεφάλαιο 3. Επιπλοκές της κίρρωσης 69

1. Ηπατική εγκεφαλοπάθεια 71

2. Ασκίτης 75

3. Ηπατονεφρικό σύνδρομο 76

4. Αυτόματη Βακτηριακή Περιτονίτιδα 79

5. Κιρσοί οισοφάγου 81

Κεφάλαιο 4. Προγνωστικά μοντέλα 87

1. Child – Pugh Score 89

2. MELD Score 95

3. Child – Pugh VS MELD Score 103

4. Τροποποιημένο MELD score: MELD – Na, iMELD & ΔMELD 105

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ 109

Κεφάλαιο 5. Σκοπός της μελέτης 111

Κεφάλαιο 6. Πρωτόκολλο της μελέτης 115

Ασθενείς και Μέθοδοι

1. Μελετώμενος Πληθυσμός 117
2. Στόχοι Μελέτης 119
3. Στατιστική ανάλυση 120
4. Δήλωση του θεσμικού ελέγχου 121

Κεφάλαιο 7. Αποτελέσματα της μελέτης 123

1. Αποτελέσματα – Χαρακτηριστικά ασθενών 125

2.Σύγκριση προγνωστικών μοντέλων για επιβίωση 3, 6, 12 μηνών και για τη συνολική επιβίωση 127

3. Ασθενείς με αλκοολική, κίρρωση ιογενούς αιτιολογίας και MELD > ή = 15 129

4. Προγνωστικοί παράγοντες για τη συνολική επιβίωση 131

5. Πρωτοπαθής χολική κίρρωση 133

6. Βαθμονόμηση - Calibration 136

Κεφάλαιο 8. Συζήτηση της μελέτης 137

1. Συζήτηση της μελέτης – Εισαγωγή 139

2. Πλεονεκτήματα της μελέτης 140

3. Συμπερίληψη χρονίων παθήσεων 140

4. Ενσωμάτωση ηλικίας 141

5. Σύγκριση προγνωστικών μοντέλων 142

6. Μελέτη της επίδρασης της νεφρικής λειτουργίας 145

7. Ανάλυση υποομάδων 149

8. Περιορισμοί μελέτης 154

9. Συμπέρασμα 155

Abstract 157

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 159

Βιβλιογραφικές αναφορές 187

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΠΡΟΣΩΠΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

- Ονοματεπώνυμο : ΖΗΣΙΜΟΠΟΥΛΟΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ
- Τόπος γέννησης : ΠΑΤΡΑ
- Ημερομηνία γέννησης : 06-07-1977
- Διεύθυνση : ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ 63-67, Τ. Κ. 26441, ΠΑΤΡΑ
- Τηλέφωνο : 2610 429539, 6974790941
- e-mail : condoczisimo@hotmail.com

ΣΠΟΥΔΕΣ & ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

- 01/05/2017 έως σήμερα: Ακαδημαϊκός Υπότροφος του Γαστρεντερολογικού Τμήματος της Παθολογικής Κλινικής του Π.Γ.Ν.Πατρών.
- 16/01/2013 έως σήμερα: Επιστημονικός συνεργάτης Γαστρεντερολογικής Κλινικής Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Πατρών.
- 07/01/2013 έως σήμερα: Άσκηση της ειδικότητας της Παθολογίας ώς ιδιώτης Ιατρός.
- 30/12/2010 έως 29/12/2012

  Εξειδίκευση στην Πολυδύναμη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Πατρών.
- 2007

  Πανεπιστήμιο Πατρών

  Σχολή Επιστημών Υγείας – Π.Μ.Σ.

Υποψήφιος Διδάκτωρ

Γνωστικό αντικείμενο: «Προγνωστικά μοντέλα στην κίρρωση» .

- 15/10/2007 – 06/2008

  Πανεπιστήμιο Πατρών

  Σχολή Επιστημών Υγείας

  Τμήμα Ιατρικής

  Εγγραφή και ολοκλήρωση του κύκλου μαθημάτων του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Κλινικές & Κλινικοεργαστηριακές Ιατρικές Ειδικότητες» με Α.Μ. 1351.

- 06/02/2006 – 05/08/2010

  Άσκηση και απόκτηση Τίτλου Ιατρικής Ειδικότητος της Παθολογίας στην Παθολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Πατρών με την Αρ. Πρωτ. Υ10δ/138202 – 04/01/2006 του Υπουργείου Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης. Χορήγηση τίτλου ιατρικής ειδικότητος Παθολογίας με την ΑΥ 6 α / Γ.Π. 112783/16-09-2010 έγγραφο του Υπουργείου Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης.

- 16/06/2005- 28/08/2005

  Εργασία ως Ιατρός της παιδικής κατασκήνωσης «Ροδέα» στην Κοινότητα Μάνεσι Καλαβρύτων.

- 09/11/2004 – 06/06/2005

  Στα πλαίσια εκπλήρωσης της στρατιωτικής θητείας παροχή υπηρεσιών υγείας ως Ιατρός του 88^{ου} Τάγματος Υγειονομικού στη Λήμνο.

- 30/07/2003 – 31/08/2004

  Εκπλήρωση υποχρεωτικής υπηρεσίας υπαίθρου στο Π.Ι. Μαχαιράς του Κ.Υ. Αστακού Αιτωλοακαρνανίας με την αρ.Υ10γ/οικ.34975/0204-2003

απόφαση του Υπουργείου Υγείας & Κοινωνικής Αλληλεγγύης.

- 30/04/2003 – 29/07/2003

  Τρίμηνη άσκηση στο Γενικό Νοσοκομείο Μεσολογγίου.

- 1996 – 2002

  Εθνικό & Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

  Τμήμα Επιστημών Υγείας

  Σχολή Ιατρική

  Βαθμός Πτυχίου: 7,07 - Λίαν Καλώς

- 1995

  Απολυτήριο Λυκείου

  Βαθμός : 18,6

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΕΡΓΑΣΙΕΣ

- Αναρτημένη ανακοίνωση (P 93):

  «Επινεφριδιακή ανεπάρκεια σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος και κιρσορραγία».

  30ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας

  Αθήνα, 11-14/10/2010

- Αναρτημένη ανακοίνωση (P 98):

  «MELD vs CPS στην κίρρωση του ήπατος. Αποτελέσματα μιας πολυκεντρικής μελέτης».

  30ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας

  Αθήνα, 11-14/10/2010

- Αναρτημένη ανακοίνωση (P 207):

"MELD vs CPS for prognosis in cirrhosis, results from a multicentre study".

The International Liver Congress 2010

European Association for the Study of the Liver

Austria, Vienna, 14-18/04/2010

- Αναρτημένη ανακοίνωση (P 429):

"Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis and variceal bleeding".

The International Liver Congress 2010

European Association for the Study of the Liver

Austria, Vienna, 14-18/04/2010

- Υπότροφος του European Association for the study of the Liver το 2010.

- Πλήρης δημοσίευση:

«Serum HCV RNA levels and HCV genotype do not affect insulin resistance in

nondiabetic patients with chronic hepatitis C: a multicentre study».

Aliment Pharmacol Ther. 2009 Nov 1;30(9):947-54

- Αναρτημένη ανακοίνωση:

"Endogenous heparinoids detected by anti-Xa activity are present in

blood during variceal bleeding in cirrhosis".

European Association for the Study of the Liver

Hungary, Budapest, 22-24/01/2009

- Υπότροφος του European Association for the Study of the Liver το 2009.

- Αναρτημένη ανακοίνωση (P 147):

«Αντίσταση στην ινσουλίνη στη χρόνια ηπατίτιδα C : Μια πολυκεντρική μελέτη».

28ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας

Αθήνα, 13-16 Νοεμβρίου 2008

- Ομιλία στο περιθώριο του 28ου Πανελλήνιου Συνεδρίου Γαστρεντερολογίας με θέμα «Ιογενής ηπατίτιδα: Πρόληψη και επαγγελματική έκθεση».

Αθήνα, 16/11/2008

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΕΡΓΑΣΙΕΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΠΡΟΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΦΟΙΤΗΣΗΣ

- 2002

«Χορήγηση υπερβαρικού οξυγόνου».

Εργαστήριο πειραματικής φυσιολογίας

Συντονιστής: Καθηγητής Μπεχράκης Παναγιώτης

- 2001

«Ογκογονίδια και αυξητικοί παράγοντες στη βιολογία του καρκί-νου».

Έδρα Ιατρικής Βιολογίας

Συντονιστές: κα Ε. Κιτράκη – κ. Ν. Τρούγκος

- 2000

«Ανασκόπηση σημαντικών αντινεοπλασματικών παραγόντων».

Εργαστήριο Υγιεινής & Επιδημιολογίας

Συντονιστής: κα Λινού Αθηνά

- 2000

«Το AIDS σε Ελλάδα και Ευρώπη»

Εργαστήριο Υγιεινής & Επιδημιολογίας

Συντονιστής: κ. Χατζάκης Άγγελος

- 1998

«Η θεωρία της φλεγμονής στην ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης».

Εργαστήριο Πειραματικής Φυσιολογίας

Συντονιστής: κα Κάμπερ Έλλη

- 1998

«Κλινική Ανατομική Κοιλίας».

Έδρα Ανατομίας

Συντονιστής: καθηγητής Παπαδόπουλος Νικόλαος

- 1998

«Κλινική Ανατομική Θώρακος».

Έδρα Ανατομίας

Συντονιστής: καθηγητής Παπαδόπουλος Νικόλαος

- 1997

«Μεσαιωνικές περιπλανήσεις στη Ρόδο των ιπποτών».

Έδρα Φυσικής Ανθρωπολογίας

Συντονιστής: κ. Πίτσιος Θεόδωρος

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΑ ΠΙΣΤΟΠΟΙΗΤΙΚΑ

- Μέλος του Ιατρικού Συλλόγου Πατρών (12/2002 – 04/2003 & 16/05/2005 εώς σήμερα)
- Μέλος της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης Ήπατος από το 2007
- Μέλος του European Association for the Study of the Liver από το 2008
- Μέλος της Ελληνικής Εταιρείας Λοιμώξεων από το 2008
- Κάτοχος Άδειας Άσκησης Ιατρικού Επαγγέλματος (Αρ. Πρωτ. Ε2/33248 -2002)
- Κάτοχος Τίτλου Ιατρικής Ειδικότητος της Παθολογίας (Αρ. Πρωτ. 6941/2010, Απ. Απόφασης 6525/16-09-2010 ΚΕ.Σ.Υ.)
- Κάτοχος A.T.L.S (24/06/2011)
- Κάτοχος πιστοποίησης Εξειδικευμένης Διαχείρισης Αεραγωγού
- Πιστοποιημένος Εκπαιδευτής Ενηλίκων της μη Τυπικής εκπαίδευσης Ε.Ο.Π.Π.Ε.Π με κωδικό Πιστοποίησης ΕΒ 32213
- Πιστοποιημένος εισηγητής Λ.Α.Ε.Κ. με κωδικό πιστοποίησης 61597.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Για την εκπόνηση και ολοκλήρωση της διδακτορικής μου διατριβής συνέβαλαν καθοριστικά πολλοί άνθρωποι. Θα ήταν μεγάλη τιμή για οποιονδήποτε βρισκόταν στη θέση μου να τύχει της εμπιστοσύνης και της συνεργασίας ανθρώπων εγνωσμένου κύρους στον τομέα της Ηπατολογίας. Θα αποτελούσε παράλειψη, αν στους ανυρώπους αυτούς δεν απηύθηνα από τα βάθη της καρδιάς μου τις θερμές ευχαριστίες και την ευγνωμοσύνη μου. Θα ήθελα να ευχαριστήσω έναν – έναν ξεχωριστά:

Την Ομότιμη Καθηγήτρια Παθολογίας του Πανεπιστημίου Πατρών κυρία Χρυσούλα Λαμπροπούλου – Καρατζά, για την εμπιστοσύνη που επέδειξε στο πρόσωπό μου για την εκπόνηση της διδακτορικής διατριβής, καθώς και για τη συμπαράστασή της στην εκτέλεση και ολοκλήρωση της μελέτης, της οποίας είχε την εποπτεία.

Την Ομότιμη Καθηγήτρια Γαστρεντερολογίας του Πανεπιστημίου Πατρών κυρία Βασιλική Νικολοπούλου, για την αμέριστη συμπαράστασή της κατά τη διάρκεια της εκπόνησης της διδακτορικής διατριβής μου. Επιπλέον, θα ήθελα να την ευχαριστήσω για την μεγάλη τιμή να υπάρξω συνεργάτης της για μία σειρά ετών και την παροχή κάθε δυνατής βοήθειας που μου παρείχε για την επίτευξη του τελικού στόχου.

Τον Αναπληρωτή Καθηγητή και διευθυντή του Γαστρεντερολογικού Τμήματος της Παθολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Πατρών κύριο Κωνσταντίνο Θωμόπουλο με τη βοήθεια του οποίου υπερβήκαμε κάθε εμπόδιο που ανέκυψε στην πορεία υλοποίησης της

διατριβής. Υπήρξε άοκνος συμπαραστάτης και εξαιρετικός συμβουλάτορας στην πάροδο όλων αυτών των ετών.

Ευχαριστώ ιδιαιτέρως τον κύριο Χρήστο Τριάντο, Επιμελητή Α' του Γαστρεντερολογικού Τμήματος της Παθολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Πατρών. Χωρίς την πολύτιμη βοήθειά του, την καθοδήγησή του και το συντονισμό μεταξύ των διαφόρων κέντρων που συμμετείχαν στη συλλογή των περιστατικών, η ολοκλήρωση της μελέτης δε θα είχε λάβει σάρκα και οστά.

Ιδιαίτερη μνεία θα πρέπει να γίνει στην συνάδελφο Ιατρό κυρία Καλαφατέλη Μαρία της οποίας η συμπαράσταση και η συμβολή υπήρξε καθοριστική στην υλοποίηση των στόχων της μελέτης μας.

Θα ήθελα επιπλέον να ευχαριστήσω όλους τους συναδέλφους Ιατρούς που συνεργαστήκαμε από τα εξής τμήματα:

1) Γαστρεντερολογικό Τμήμα της Παθολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Πατρών

2) Τμήμα Υγειινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

3) The Royal Free Sheila Sherlock Liver Centre του νοσοκομείου Royal Free του Λονδίνου

4) Τμήμα Εσωτερικής Παθολογίας (4^{ο} τμήμα) του Ιπποκράτειου Γενικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης της Ιατρικής Σχολής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης

5) Τμήμα Εσωτερικής Παθολογίας (2ο τμήμα) του Ιπποκράτειου Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών της Ιατρικής Σχολής Αθηνών

6) Γαστρεντερολογικό Τμήμα του Γενικού Νοσοκομείου «Πολυκλινική»

7) Παθολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Πατρών

Τέλος, θα ήθελα να αφιερώσω το παρόν πόνημα στους γονείς μου με αγάπη, σεβασμό και ευγνωμοσύνη για όλα όσα μου έχουν προσφέρει, και στη σύζυγό μου για τη συμπαράστασή της και την υπομονή την οποία έχει επιδείξει όλα αυτά τα χρόνια.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η κίρρωση του ήπατος αποτελεί μία νοσολογική οντότητα, η οποία καθορίζεται τόσο κλινικά όσο και παθολογοανατομικά και χαρακτηρίζεται από ένα ευρύ φάσμα χαρακτηριστικών κλινικών εκδηλώσεων.

Οι κύριες εκδηλώσεις της κίρρωσης του ήπατος αντανακλούν μία χρόνια βλάβη του ηπατικού παρεγχύματος. Παθολογοανατομικά υπάρχει ανάπτυξη εκτεταμένων περιοχών ίνωσης του ηπατικού παρεγχύματος και ταυτόχρονη ανάπτυξη αναγεννητικών οζιδίων με συνέπεια διαταραχή της αρχιτεκτονικής του ήπατος. Αυτέ οι βλάβες είναι απώτερο αποτέλεσμα της νέκρωσης των ηπατοκυττάρων και ποικίλων διεργασιών που ξεκινούν από αυτή.

Την ηπατοκυτταρική νέκρωση ακολουθεί η δημιουργία ινωδών διαφραγμάτων, απότοκη της σύμπτυξης των λοβίων του ήπατος και της ανάπτυξης νέου κολλαγόνου συνδετικού ιστού, στη θέση των ηπατοκυττάρων τα οποία έχουν νεκρωθεί ως αποτέλεσμα των διεργασιών που λαμβάνουν χώρα στα πλαίσια της ανάπτυξης της κίρρωσης.

Η έντονη αναγεννητική δραστηριότητα που παρατηρείται και αφορά τις εναπομείνασες υγιείς περιοχές του ηπατικού παρεγχύματος δεν οδηγεί σε αποκατάσταση της αρχικής φυσιολογικής αρχιτεκτονικής του ήπατος. Η ίνωση η οποία αναπτύσσεται στα αρχικά στάδια εξέλιξης της κίρρωσης αποτελεί μια διεργασία αναστρέψιμη, εφ’όσον εκλείψει το γεννεσιουργό αίτιο. Καθώς όμως με την εξέλιξη της νόσου αναπτύσσονται ινώδη διαφραγμάτια τόσο στα πυλαία διαστήματα, όσο και ενδολοβιακά η διαδικασία της ίνωσης λαμβάνει

χαρακτηριστικά μη αναστρέψιμα, οδηγώντας εντέλει στην εγκατάσταση μόνιμων παθολογοανατομικών βλαβών.

Οι κλινικές εκδηλώσεις της κίρρωσης του ήπατος διακρίνονται σε αυτές που χαρακτηρίζουν την κίρρωση σε μη αντιρροπούμενη και στις εκδηλώσεις από άλλα συστήματα.

Η διαταραχή της αρχιτεκτονικής του ήπατος και η συνακόλουθη ανάπτυξη πυλαίας υπέρτασης είναι υπεύθυνες για την ανάπτυξη των επιπλοκών της κίρρωσης, οι οποίες την χαρακτηρίζουν μη αντιρροπούμενη και οι οποίες είναι η ανάπτυξη κιρσών και οι εξ αυτών αιμορραγία, ο ασκίτης, η ηπατική εγκεφαλοπάθεια και ο ίκτερος. Σοβαρά επακόλουθα αυτών των επιπλοκών είναι η αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα καθώς και η εκδήλωση ηπατονεφρικού συνδρόμου.

Η κίρρωση του ήπατος έχει ταξινομηθεί σε κλινικά στάδια που αντανακλούν διαφορές στα ποσοστά θνητότητας μεταξύ των πασχόντων [1]. Έτσι, έχει πολύ μεγάλη σημασία η ύπαρξη ενός συστήματος βαθμονόμησης που θα μπορεί να προβλέψει με ακρίβεια τη θνητότητα. Δύο μοντέλα χρησιμοποιούνται ως επί το πλείστον στην κλινική πρακτική, το Child-Pugh grade/score (βαθμολογία CP) και το μοντέλο για την ηπατική νόσο τελικού σταδίου (MELD - model for end-stage liver disease). Ωστόσο, και τα δύο προγνωστικά μοντέλα αναπτύχθηκαν για την βραχυπρόθεσμη πρόγνωση ασθενών που υπεβλήθησαν σε διαδικασίες αντιμετώπισης της πυλαίας υπέρτασης, όπως η πυλαιοσυστηματική αναστόμωση και η διασφαγιτιδική ενδοηπατική πυλαιοσυστηματική αναστόμωση [2,3].

Αρκετές μελέτες έχουν συγκρίνει την αποτελεσματικότητα των δύο συστημάτων βαθμολόγησης στην πρόβλεψη επιβίωσης ασθενών με κίρρωση οδηγώντας σε αντικρουόμενα αποτελέσματα. Σε μια συστηματική ανασκόπηση [4] που συγκρίνει την ακρίβεια στην πρόγνωση χρησιμοποιώντας το MELD έναντι του CP, μόνο 4 από τις 11 μελέτες, που συμπεριέλαβαν 12.532 ασθενείς, έδειξαν υπεροχή του MELD σε σύγκριση με το CP στην πρόβλεψη της 3μηνης επιβίωσης. Επιπλέον, η ικανότητα του MELD να προβλέψει τη θνητότητα μετά από μεταμόσχευση ήπατος ήταν χαμηλή (c-statistics < 0,7 και στις 6 μελέτες).

Η χρήση και των δύο μοντέλων παρουσιάζει περιορισμούς, παρόλο που βρίσκουν εφαρμογή ως εργαλεία για τη βραχυπρόθεσμη πρόγνωση [5]. Η βαθμονόμηση κατά CP χρησιμοποιεί τον κλινικά εκτιμώμενο ασκίτη και την εγκεφαλοπάθεια ως παραμέτρους, οι οποίες μπορούν να επηρεαστούν από την υποκειμενικότητα της εκτίμησης του εξεταστή. Από την άλλη πλευρά, η βαθμολογία MELD απαιτεί μαθηματικό υπολογισμό και στερείται της απλότητας της βαθμολογίας CP και δεν περιλαμβάνει κλινικά χαρακτηριστικά [6]. Αυτοί οι περιορισμοί έχουν οδηγήσει στην ανάπτυξη παραλλαγών των αρχικών συστημάτων βαθμολόγησης, συμπεριλαμβανομένου του MELD-Na (το οποίο λαμβάνει υπόψη το νατρίο του ορού, ενός σημαντικού προγνωστικού στοιχείου της πρώιμης θνητότητας και έμμεσου δείκτη της παρουσίας ασκίτη) [7, 8] και του CP-Cr που περιλαμβάνει τη νεφρική λειτουργία για να αυξήσει την προγνωστική ακρίβειά του [9].

Ο σκοπός της παρούσας πολυκεντρικής μελέτης είναι να αξιολογήσει τα συστήματα βαθμονόμησης MELD, CP, MELD-Na, CP-Cr και του UKELD

(United Kingdom End-stage Liver disease) ως προγνωστικά μοντέλα μακροπρόθεσμης πρόγνωσης όσον αφορά την 3μηνη, 6μηνη, και 12μηνη επιβίωση σε ασθενείς με σταθερή κίρρωση. Παράλληλα αξιολογήθηκαν τα αντικρουόμενα αποτελέσματα στη βιβλιογραφία.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

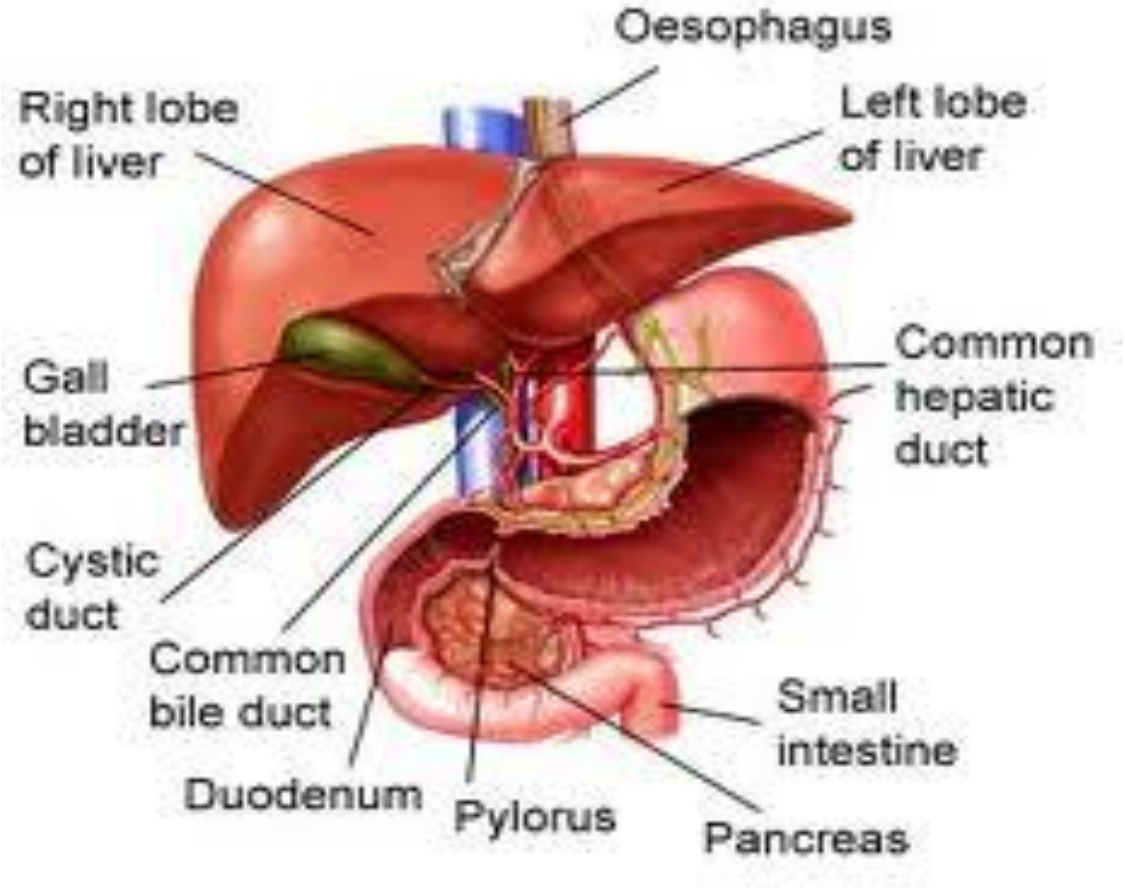
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΚΑΙ ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ

1. ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΗΠΑΤΟΣ

Το φυσιολογικό ήπαρ καταλαμβάνει το δεξιό υποχόνδριο εκτεινόμενο από το πέμπτο μεσοπλεύριο διάστημα έως το δεξιό πλευρικό τόξο κατά μήκος της μεσοκλειδικής γραμμής. Το κατώτερο όριο του ήπατος καταλήγει κάτω από το δεξιό πλευρικό τόξο κατά τη διάρκεια της εισπνοής. Το μέσο φυσιολογικό βάρος του ήπατος είναι 1800 g για τους άνδρες και 1400 g για τις γυναίκες [10, 11].

Το ήπαρ έχει τρία χείλη: το πρόσθιο, το δεξιό και το αριστερό και τρεις επιφάνειες: την άνω την κάτω και την οπίσθια [12]. Η ανώτερη και η δεξιά πλάγια επιφάνεια του ήπατος είναι λείες και κυρτές, ενώ η κατώτερη επιφάνεια είναι υπόκοιλη. Η οπίσθια πλευρά έχει εγκοπές από το κόλον, το δεξιό νεφρό και το δωδεκαδάκτυλο στο δεξιό λοβό και το στόμαχο στον αριστερό λοβό (Εικόνα 1).



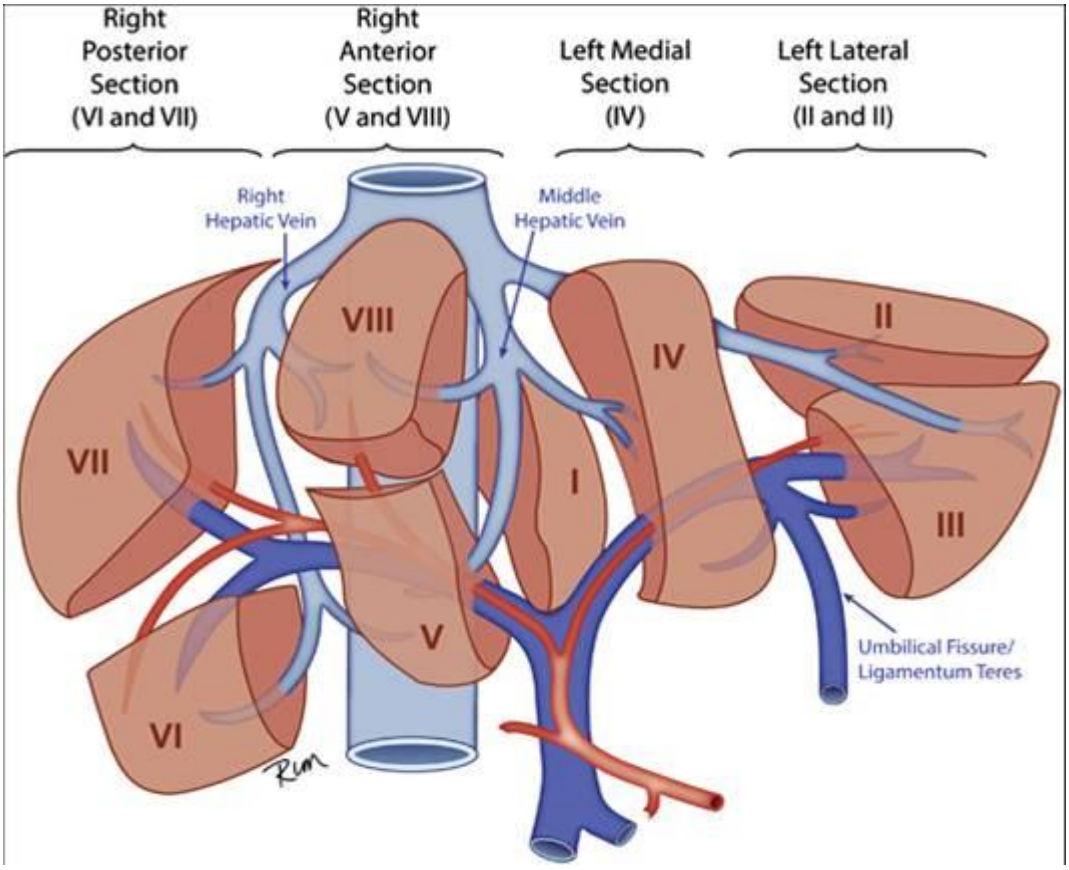
Εικόνα 1. Πρόσθια άποψη του ήπατος.

Στην οπίσθια πλευρά του ήπατος η ινώδης κάψα του Glisson ανακάμπτει στο διάφραγμα και στο οπίσθιο κοιλιακό τοίχωμα αφήνοντας μια ακάλυπτη περιοχή όπου το ήπαρ συνέχεται με το οπισθοπεριτόναιο. Το ήπαρ υποστηρίζεται και αναρτάται από τις περιτοναϊκές ανακάμψεις, οι οποίες σχηματίζουν τους στεφανιαίους συνδέσμους, το δεξιό και τον αριστερό στρογγύλο σύνδεσμο, ο οποίος σε μεγάλο μέρος αποτελείται από την αποφραγμένη ομφαλική φλέβα. Ο δρεπανοειδής σύνδεσμος ενώνει την πρόσθια επιφάνεια του ήπατος με το διάφραγμα. Προς τα πάνω, ο δρεπανοειδής σύνδεσμος ενώνει τις περιτοναϊκες ανακάμψεις με την αριστερή πλευρά της κάτω κοίλης φλέβας. Ο ηπατοδωδεκαδακτυλικός σύνδεσμος

συνδέει το ήπαρ με το ανώτερο τμήμα του δωδεκαδάκτυλου. Το ελεύθερο όριο αυτού του συνδέσμου περιέχει την ηπατική αρτηρία, την πυλαία φλέβα, το χοληδόχο πόρο, τα νεύρα και τα λεμφαγγεία. Οι δομές αυτές συνδέονται με το ήπαρ στην εγκάρσια πυλαία σχισμή. Ο κερκοφόρος λοβός του ήπατος και ο τετράπλευρος λοβός βρισκονται οπισθίως της πυλαίας σχισμής. Ο τετράπλευρος λοβός οριοθετείται περαιτέρω στα δεξιά από τη χοληδόχο κύστη και στα αριστερά από την ομφαλική σχισμή.

2. ΤΜΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΗΠΑΤΟΣ

Το ήπαρ διαιρείται από το δρεπανοειδή σύνδεσμο σε δύο λοβούς, τον δεξιό και τον αριστερό, χωρίς αυτός ο διαχωρισμός να ανταποκρίνεται στις εσωτερικές υποδιαιρέσεις του. Μια λειτουργικότερη ταξινόμηση δημιουργήθηκε από τους Hjortso και Couinaud βασιζόμενη στην κατανομή των αγγείων και των πόρων μέσα στο ήπαρ [13, 14]. Σε αυτήν την ταξινόμηση, η γραμμή που εκτείνεται μεταξύ της κάτω κοίλης φλέβας και της χοληδόχου κύστεως (γραμμή του Cantile) οριοθετεί το δεξιό και αριστερό τμήμα του ήπατος που περιλαμβάνουν το καθένα το δικό του αγγειακό και χοληφόρο δίκτυο. Το ήπαρ μπορεί να διαιρεθεί περαιτέρω σε 8 τμήματα, καθένα από τα οποία περιέχει ένα μίσχο αγγείων και πόρων που παροχετεύονται στις ηπατικές φλέβες που βρίσκονται στα επίπεδα μεταξύ των τμημάτων (Εικόνα 2) [13]. Επειδή η διακλάδωση της αριστερής πυλαίας φλέβας είναι ακανόνιστη, έχει προταθεί από τον Strasberg [14] τα τμήματα να ορίζονται από τις διακλαδώσεις των αρτηριών ή των πόρων.



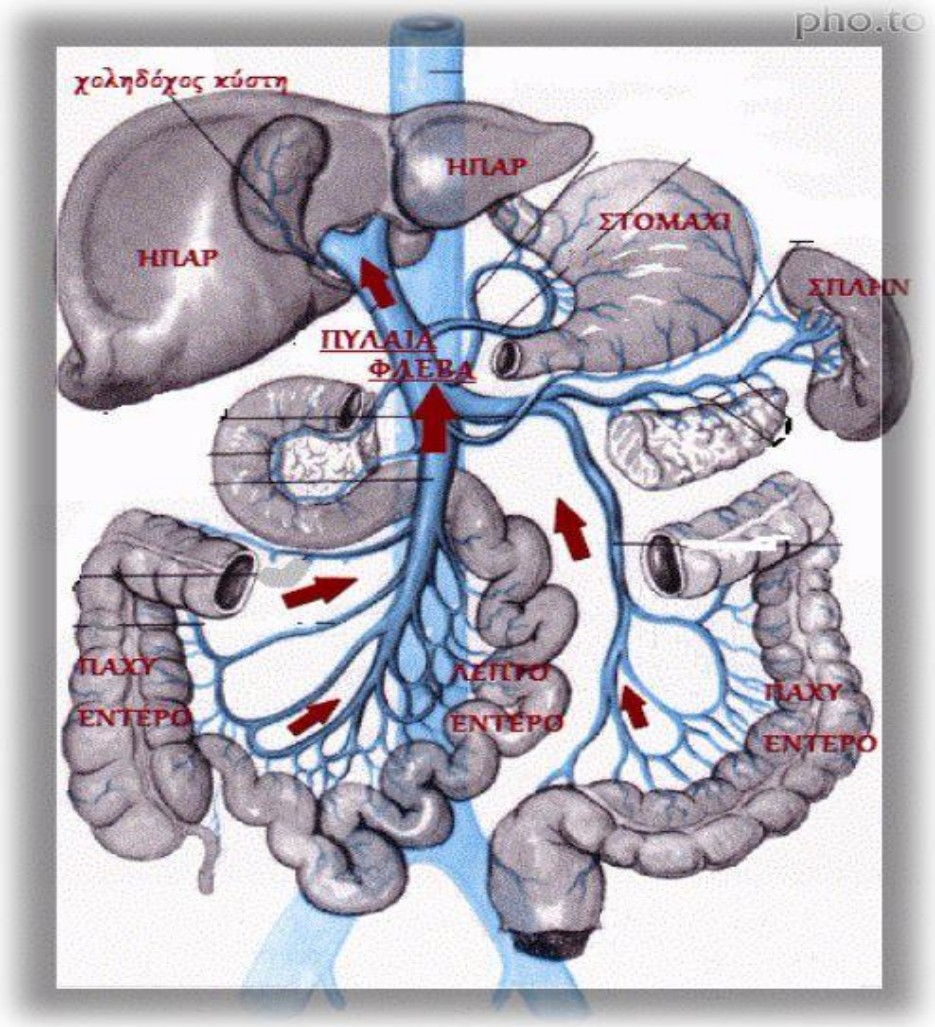
Εικόνα 2. Διάγραμμα των λειτουργικών τμημάτων χρησιμοποιώντας την ταξινόμηση του Couinaud.

Τα ηπατικά τμήματα δεν διαθέτουν επιφανειακές σχισμές που να επιτρέπουν τον εμφανή διαχωρισμό μεταξύ τους. Το αριστερό ήμισυ του ήπατος αποτελείται από τον κλασικό αριστερό λοβό μαζί με τον κερκοφόρο λοβό και τον τετράπλευρο λοβό με την προς τα άνω επέκταση του. Υπάρχει διαφορά από άτομο σε άτομο όσον αφορά την τοπογραφία των τμημάτων, ιδιαίτερα στο δεξιό ήμισυ του ήπατος [15, 16].

3. ΜΕΓΑΛΑ ΑΓΓΕΙΑ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ

Πυλαία φλέβα

Η πυλαία φλέβα παρέχει υπό φυσιολογικές συνθήκες το 70% της αιματικής ροής στο ηπατικό παρέγχυμα. Η πυλαία φλέβα παραλαμβάνει σχεδόν όλη την αιματική ροή από τον πεπτικό σωλήνα μεταξύ του στομάχου και του ανώτερου τμήματος του πρωκτικού σωλήνα, καθώς επίσης από τον σπλήνα, το πάγκρεας και την χοληδόχο κύστη (Εικόνα 3). Η σπληνική και η άνω μεσεντέριος φλέβα ενώνονται πίσω από το πάγκρεας για να σχηματίσουν την πυλαία φλέβα. Η σπληνική φλέβα επικάθεται σε μια αύλακα του παγκρέατος και δέχεται την αιματική ροή από τις βραχείες γαστρικές φλέβες, τις παγκρεατικές φλέβες, την αριστερή γαστροεπιπλοϊκή φλέβα και την κάτω μεσεντέριο φλέβα. Η πυλαία φλεβα δέχεται την αιματική ροή από την ανω παγκρεατοδωδεκαδακτυλική φλέβα και την αριστερή γαστρική (στεφανιαία) φλέβα. Η άνω μεσεντέριος φλέβα δέχεται την αιματική ροή από την κατω παγκρεατοδωδεκαδακτυλική φλέβα και τη δεξιά γαστροεπιπλοϊκή φλέβα. Υπάρχουν διάφορες φυσιολογικές ανατομικές παραλλάγες στις φλέβες που παροχετεύονται στο πυλαίο σύστημα.



Εικόνα 3. Διάγραμμα της πυλαίας κυκλοφορίας. Παρουσιάζονται τα κυριότερα σημεία όπου σχηματίζονται πυλαιοσυστηματικές αναστομώσεις. Α, οισοφαγικές φλέβες που αρδεύονται από την αριστερή γαστική φλέβα και παροχετεύουν στην άνω κοίλη φλέβα μέσω της αζύγου φλέβας. Β. παραομφαλικές φλέβες, που αρδεύονται από το ομφαλικό τμήμα της αριστερής πυλαίας φλέβας και παροχετεύουν στις φλέβες του κοιλιακού τοιχώματος κοντά στον ομφαλό. Γ. ορθικές φλέβες που αρδεύονται από την κάτω μεσεντέριο φλέβα μέσω της άνω πρωκτικής φλέβας και παροχετεύουν στις έσω ειλεϊκές φλέβες μέσω των μέσης και κάτω ορθικών φλεβών. Δ. Σπληνονεφρικές φλέβες που δημιουργούνται αυτόματα ή χειρουργικά. Ε. βραχείες γαστρικές φλέβες που αρδεύονται από τις οισοφαγικές υποβλεννογόνειες φλέβες και παροχετεύουν στη σπληνική φλέβα.

Η πυλαία φλέβα διακλαδίζεται στην πυλαία σχισμή. Ο αριστερός κλάδος της πυλαίας έχει ένα εγκάρσιο τμήμα που στρέφεται ουραία για να σχηματίσει το ομφαλικό τμήμα, το οποίο τερματίζει στην ομφαλική φλέβα η

οποία φυσιολογικά είναι αποφραγμένη. Η αριστερή πυλαία φλέβα αρδεύει τον τετράπλευρο, τον κερκοφόρο και τα αριστερά τμήματα του ήπατος. Η δεξιά πυλαία φλέβα συνήθως δέχεται την κυστική φλέβα. Το περιπορικό πυλαίο πλέγμα αποτελείται από διάφορες φλέβες που αναδύονται από το πάγκρεας, το δωδεκαδάκτυλο και το στόμαχο. Το πλέγμα διατρέχει κατά μήκος του κοινού χοληδόχου πόρου και παροχετεύει στα περιπυλαία τμήματα του ήπατος ή μέσα σε μεγάλους κλάδους της πυλαίας φλέβας [17].

Ηπατικές φλέβες

Υπάρχουν τρεις κύριες ηπατικές φλέβες. Περίπου στο 80% των περιπτώσεων η μέση και αριστερή ηπατική φλέβα ενώνονται πριν την είσοδο στην κάτω κοίλη φλέβα. Συνήθως απαντώνται αναστομώσεις μεταξύ των κλάδων των ηπατικών φλεβών. Αρκετές επιπλέον φλέβες, όπως αυτές από τον κερκοφόρο λοβό, παροχετεύουν άμεσα στην κάτω κοίλη φλεβα. Οι φλέβες του κερκοφόρου λοβού παραμένουν συνήθως ακέραιες σε περίπτωση θρόμβωσης των ηπατικών φλεβών όπως στο σύνδρομο Budd-Chiari, επιτρέποντας έτσι στον κερκοφόρο λοβό να παρουσιάσει αντιρροπιστική υπερπλασία [18]. Μετά από θρόμβωση είναι συνήθης η ανάπτυξη αναστομωτικών δικτύων τόσο στις ηπατικές φλέβες όσο και προς την κάτω κοίλη φλέβα [19]. Σπανίως, απαντώνται αναστομωτικά φλεβικά δίκτυα ως αποτέλεσμα συγγενών διατα

Ηπατικές αρτηρίες

Η κοινή ηπατική αρτηρία αποτελεί κλάδο της κοιλιακής αρτηρίας. Ανέρχεται μπροστά από την πυλαία φλέβα, συνήθως αριστερά και όπισθεν του χοληδόχου πόρου και διακλαδίζεται στην αριστερή και δεξιά ηπατική αρτηρία. Η χοληδόχος κύστη αρδεύεται από μία ή δυο κυστικές αρτηρίες που αναδύονται από τη δεξιά ηπατική αρτηρία. Παρόλο που η αριστερή και δεξιά ηπατική αρτηρία αποτελούν τελικές αρτηρίες, αναστομώνονται συχνά μεταξύ τους εντός των πυλαίων διαστημάτων [20]. Απαντώνται επίσης άφθονα αναστομωτικά δίκτυα μεταξύ των κλάδων του κοιλιακού άξονα και των κλάδων της άνω μεσεντέριας αρτηρίας [21]. Σε αυτές τις μεγάλες αρτηρίες οι ανωμαλίες είναι συχνές. Η δεξιά ηπατική αρτηρία μπορεί να αναδύεται από την άνω μεσεντέριο αρτηρία και η αριστερή ηπατική αρτηρία από την αριστερή γαστρική αρτηρία [21, 22]. Παρόλο που η απολίνωση αυτών των αρτηριών είναι συνήθως καλά ανεκτή σε άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία [23], το κιρρωτικό ήπαρ εξαρτάται πολύ από την αρτηριακή ροή, λόγω της εκσεσημασμένης απώλειας αιμάτωσης από τη πυλαία φλέβα.

Ηπατική αναστομωτική κυκλοφορία

Όταν η πυλαία φλεβική αιματική ροή παρεμποδίζεται από την κίρρωση ή τη θρόμβωση των πυλαίων ή των ηπατικών φλεβών, δημιουργούνται σε πολλά σημεία διατεταμένα αναστομωτικά αγγεία. Αυτές οι αναστομώσεις είναι ευάλωτες σε ρήξη, ιδιαίτερα στον υποβλεννογόνιο χιτώνα του οισοφάγου και

του στομάχου και λιγότερο συχνά στο κόλο και στα σημεία κολοστομίας. Αναστομωτικές φλέβες είναι δυνατόν να συναντήσουμε και σε άλλα σημεία, ιδιαίτερα σε διάφορους ηπατικούς συνδέσμους, στις οπισθοπεριτοναϊκές προσκολλήσεις άλλων ενδοκοιλιακών οργάνων, και στις δυο πλευρές του διαφράγματος και στο κατώτερο επίπλουν όπως επίσης κοντά στην ουροδόχο κύστη και στο ορθό. Αυτές οι φλέβες παροχετεύουν το αίμα στη συστηματική κυκλοφορία κυριως μέσω της αζύγου, των νεφρικών, επινεφριδιακών φλεβών και της κάτω αιμορροϊδικής φλέβας. Οι διατεταμένες παραομφαλικές φλέβες προέρχονται από το ομφαλικό τμήμα της αριστερή πυλαίας φλέβας, εκτείνονται στον ομφαλό μέσω του στρογγύλου συνδέσμου και συνδέονται με τις επιγαστρικές και έσω μαστικές φλέβες για να δημιουργήσουν τους ομφαλικούς κιρσούς καθώς και τους κιρσούς του κοιλιακού τοιχώματος. Σε ένα κιρρωτικό ήπαρ, υπάρχει σημαντική αναστομωτική ροή στις μικρές φλέβες που συνδέουν κλάδους των πυλαίων και ηπατικών φλεβών [24].

4. ΛΕΜΦΙΚΑ ΑΓΓΕΙΑ

Η ηπατική λέμφος σχηματίζει μεσα στο συνδετικό ιστό χώρους κάτω από τα κολποειδικά ενδοθηλιακά κύτταρα (χώρος του Disse), στα πυλαία διαστήματα και περίξ των ηπατικών φλεβών [25]. Λεμφικά αγγεία εντοπίζονται επίσης στα μικρά πυλαία διαστήματα και στα τοιχώματα των μικρών ηπατικών φλεβών. Αυτά τα λεμφαγγεία παροχετεύουν σε λεμφαδένες του ομφαλού και της κάτω κοίλης φλέβας αντίστοιχα. Επιπλέον, λεμφαγγεία στην ηπατική κάψα

παροχετεύουν σε διάφορους συνδέσμους, κατά μήκος του διαφράγματος σε οισοφαγικούς και ξιφοστερνικούς λεμφαδένες και κατά μήκος του χοληδόχου πόρου. Η συχνή επίπτωση πλευριτικής συλλογής σε ασθενείς με μεγάλο ασκίτη μπορεί να εξηγηθεί από την ύπαρξη λεμφικής ροής στα διαφραγματικά λεμφαγγεία.

5. ΝΕΥΡΩΣΗ

Το ήπαρ διαθέτει πλούσια νεύρωση από το συμπαθητικό και παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα [26, 27]. Νευρικές ίνες από τα κατώτερα θωρακικά γάγγλια, το κοιλιακό πλέγμα, τα πνευμονογαστρικά και το δεξιό φρενικό νεύρο σχηματίζουν πλέγματα πέριξ της ηπατικής αρτηρίας, της πυλαίας φλέβας και του χοληδόχου πόρου. Οι αρτηρίες νευρώνονται κυρίως από τις συμπαθητικές νευρικές ίνες. Τα χοληφόρα νευρώνονται και από συμπαθητικές και από παρασυμπαθητικές νευρικές ίνες. Αμύελες συμπαθητικές νευρικές ίνες αποστέλουν κλάδους σε μεμονωμένα ηπατοκύτταρα. Η απονευρωμένη κατάσταση του μεταμοσχευμένου ήπατος επιμένει για χρόνια [28] αλλά δεν επηρεάζει σε σημαντικό βαθμό την ηπατική λειτουργία [29].

6. ΧΟΛΗΦΟΡΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Ο κοινός χοληδόχος πόρος συνήθως εντοπίζεται μπροστά από την πυλαία φλέβα και έμπροσθεν και δεξιά της ηπατικής αρτηρίας. Υπάρχει

σημαντική παραλλαγή στη θέση του πόρου όσον αφορά τα αγγεία. Ωστόσο, τα ενδοηπατικά χοληφόρα ακολουθούν στενά την πορεία των ενδοηπατικών κλάδων της πυλαίας πυλαίων και των αρτηριών μέσα στα πυλαία διαστήματα [30]. Ο κοινός ηπατικός πόρος και ο κοινός χοληδόχος πόρος έχουν διάμετρο αυλού 4 – 6 mm. Οι λοβαίοι πόροι έχουν 2 – 4 mm. Οι τμηματικοί πόροι έχουν διάμετρο 0.4 – 0.8 mm. Όλοι αυτοί οι μεγάλοι πόροι έχουν κυλινδρικό επιθήλιο που υποστηρίζεται από μια καλά καθορισμένη θήκη κολλαγόνου [31]. Οι μεσαίου μεγέθους (διαφραγματικοί) πόροι έχουν διάμετρο 0.1 – 0.4 mm κι έχουν επίσης κυλινδρικό επιθήλιο. Οι μικροί (ενδολοβιακοί) πόροι έχουν διάμετρο μικρότερη από 0.1 mm και έχουν κυβοειδές επιθήλιο. Οι τερματικοί πόροι αποτελούν τα μικρότερα χοληφόρα που συνοδεύονται από αρτηρίες. Οι χοληφόροι πορίσκοι συνδέουν τους τερματικούς πόρους με τα κανάλια του Hering [32]. Τα κανάλια του Hering συνδέουν τους πορίσκους με τα ηπατοκυτταρικά κανάλια και αποτελούνται από ηπατοκύτταρα και χολαγγειοκύτταρα [33]. Ο πόρος του Hering έχει αναγνωριστεί ως το μέρος των ηπατικών προγονικών κυττάρων [32, 34, 35]. Τα προγονικά κύτταρα μπορούν να διαφοροποιηθούν είτε σε ηπατοκύτταρα είτε σε κύτταρα των πόρων αναλόγως με την παρουσία και τη φύση ενός τοπικού διεγέρτη. Τα μεγάλα ενδοηπατικά χοληφόρα και όλοι οι εξωηπατικοί πόροι συνοδεύονται από περιπορικούς αδένες και σπάνια από έκτοπο παγκρεατικό ιστό [36].

Ανατομικές παραλλαγές του χοληφόρου συστήματος

Υπάρχει μεγάλη ποικιλία σε ό,τι αφορά την ανατομία των εξωηπατικών και ενδοηπατικών κλάδων του χοληφόρου δέντρου [37]. Οι μεγάλοι πόροι οι οποίοι βρίσκονται στη μια πλευρά του ήπατος μπορεί να παροχετεύουν στην αντίθετη πλευρά. Ο κυστικός πόρος μπορεί να παροχετεύει στο δεξιό ηπατικό πόρο. Ο κοινός χοληδόχος πόρος μπορεί να είναι βραχύς ή να λείπει με τους δεξιούς και αριστερούς πόρους να ενώνονται λίγο πριν την είσοδο στο δωδεκαδάκτυλο. Οι μεσαίου μεγέθους πόροι συχνά αναστομώνονται μεταξύ των λοβών, παρέχοντας μερικές φορές αυτόματη λύση της απόφραξης μετά ατυχηματική απολίνωση. Οι πόροι του Luscha είναι πόροι μέσα στη χοληδόχο κύστη που αν αφαιρεθούν κατά τη διάρκεια χολοκυστεκτομής μπορεί να διαρρεύσει χολή μεσα στην περιτοναϊκή κοιλότητα [38]. Μια χοληδοχολική κύστη αποτελεί μια εστιακή διάταση του χοληφόρου δέντρου. Η νόσος του Caroli αποτελεί έναν υπότυπο χοληδοχολικής κύστης που χαρακτηρίζεται από διάχυτη διάταση. Αυτές οι καταστάσεις μπορεί να εκδηλωθούν ως χολαγγειίτιδα, αποστήματα, ίκτερος ή κίρρωση. Η διάταση του κοινού χοληδόχου πόρου εμφανίζεται συχνά μετα από χολοκυστεκτομή και μερικές φορές αποτελεί χαρακτηριστικό της πολυκυστικής νόσου του ήπατος [39]. Η ατρησία των μεγάλων χοληφόρων είναι μια από τις αιτίες κίρρωσης στα παιδιά. Η υποπλασία και η ατρησία συχνά συσχετίζονται και με άλλες ανωμαλίες και συνεπώς μπορεί να αποτελούν συγγενείς διαταραχές. Είναι πιθανό ότι επίκτητες λοιμώξεις μπορεί να προκαλέσουν ατρησία. Οι περιπορικοί αδένες είναι ευάλωτοι σε φλεγμονή και το σχηματισμό κύστεων

[37], οι οποίες συνήθως αποτελούν τυχαία ευρήματα αλλά σπάνια αποφράσουν τα χοληφόρα στα σημεία της διακλάδωσής τους [40].

7. ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΑ

Τα ηπατοκύτταρα έχουν σχήμα πολυεδρικό με κεντρικό σφαιρικό πυρήνα. Είναι τοποθετημένα σε δοκίδες και έχουν κολποειδή σε κάθε πλευρά. Η κυτταροπλασματική μεμβράνη έχει ειδικές περιοχές με κανάλια στα πλάγια τοιχώματα και πολυάριθμες μικρολάχνες στις κολποειδικές (βασικοπλάγιες) επιφάνειες. Τα παρακείμενα ηπατοκύτταρα συνδέονται μεταξύ τους με στενές συνδέσεις για να σχηματίσουν χοληφόρα κανάλια που ενώνονται και τελικά παροχετεύουν σε πόρους μέσα στα πυλαία διαστήματα. Η κολποειδική επιφάνεια καλύπτεται από ένα στρώμα ενδοθηλιακών κυττάρων περικλείοντας τον εξωκυττάριο χώρο του Disse. Μέσα σε αυτό το χώρο βρίσκονται λεμφοκύτταρα και αστεροειδή κύτταρα (Ito). Τα αστεροειδή κύτταρα περιέχουν πολύαριθμα σταγονίδια εστέρα βιταμίνης Α. Όταν ενεργοποιούντια από διάφορες κυτοκίνες, τα αστεροειδή κύτταρα χάνουν τα σταγονίδια λίπους και λειτουργούν ως βασικοί ηπατικοί ινοβλάστες. Τα κύτταρα του Kupffer είναι ηπατικά μακροφάγα που βρίσκονται στα κολποειδή και έχουν ψευδοπόδια αγκιστρωμένα σε υπενδοθηλιακές δομές. Τα ηπατικά κολποειδή διαφέρουν από τα συστηματικά τριχοειδή στο ότι τα ενδοθηλιακά κύτταρα έχουν πόρους και η υπενδοθηλιακή στρωματική ουσία είναι πενιχρή, αυξάνοντας τη διαπερατότητα για τα μεγάλα μακρομόρια όπως οι λιποπρωτεΐνες. Τα

κολποειδικά τοιχώματα υποστηρίζονται από ένα λεπτό δίκτυο κολλαγονικών ινών που χρωματίζεται με τη χρώση ρετικουλίνης.

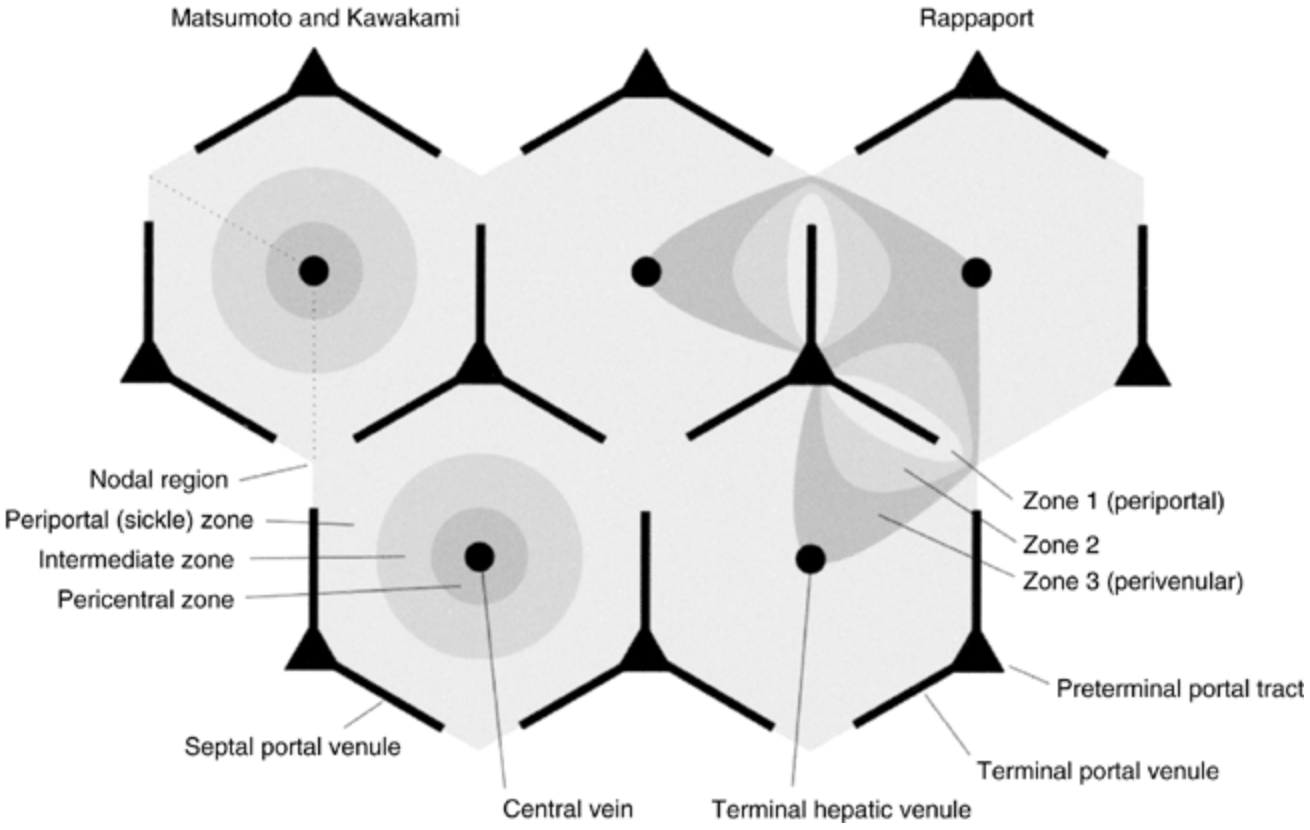
Κολποειδική παθολογία

Κατά τη διάρκεια ανάπτυξης κίρρωσης, τα κολποειδή αλλάζουν μορφολογία αποκτώντας κάποια χαρακτηριστικά που απαντώνται στα συστηματικά τριχοειδή. Ο χώρος του Disse διευρύνεται λόγω εναπόθεσης κολλαγόνου, η βασική μεμβράνη αυξάνει σε πάχος, οι ενδοθηλιακοί πόροι μικραίνουν και μειώνονται σε αριθμό και οι ηπατοκυτταρικές μικρολάχνες εξαλείφονται. Αυτές οι αλλαγές ενδεχομένως μειώνουν τη μεταφορά ουσιών κατά μήκος των κολποειδικών τοιχωμάτων. Η λέπτυνση των ινών ρετικουλίνης προδιαθέτει σε ρήξη των κολποειδικών τοιχωμάτων και στο σχηματισμό κύστεων με αίμα, μια κατάσταση γνωστή ως πελίωση του ήπατος.

8. Οργάνωση του ηπατικού παρεγχύματος: οι αδενοκυψέλες και το λόβιο

Η οργάνωση του ηπατικού παρεγχύματος έχει περιγραφεί από δυο μοντέλα, την αδενοκυψέλη και το λόβιο (Εικόνα 4) [41]. Οι τερματικές πυλαίες φλέβες διαπλέκονται με τα τερματικά ηπατικά φλεβίδια, με τα κολποειδή να γεφυρώνουν τα κενά μεταξύ αυτών των αγγείων. Τα τερματικά ηπατικά

φλεβίδια μπορούν να θεωρηθούν ως το κέντρο ενός λοβίου ή ως περιφέρεια αρκετών αδενοκυψελών. Το πλεονέκτημα του μοντέλου της αδενοκυψέλης είναι ότι η παροχή αίματος ενός μικρού τμήματος του παρεγχύματος και το χοληφόρο που παροχετεύει αυτό το παρέγχυμα εντοπίζονται στην ίδια πυλαία τριάδα. Συνεπώς, η δομική, κυκλοφοριακή και λειτουργική ενότητα εδραιώνεται σε αυτή τη μικρή περιοχή του παρεγχύματος. Αντιθέτως, το κλασικό λόβιο αρδεύεται από αρκετούς ξεχωριστούς κλάδους της πυλαίας φλέβας, ο καθένας από τους οποίους αρδεύει επίσης γειτονικά λόβια.



Εικόνα 4. Το μοντέλο της αδενοκυψέλης όπως θεωρήθηκε από τους Rappaport και Wanless και τροποιήθηκε από τους Matsumoto και Kawakami. Ο περιπυλαίος ιστός (ζώνη 1) δέχεται αίμα με μεγαλύτερη περιεκτικότητα σε οξυγόνο συγκριτικά με τον περιφλεβιδιακό (ζώνη 3) ιστό. Η αδενοκυψέλη έχει σχήμα βολβού και το κλασικό λόβιο αποτελείται από αρκετά σφηνοειδή τμήματα (ονομάζονται κύρια

λόβια, ενδείκνυνται από διακεκομμένες γραμμές, πάνω αριστερά) τα οποία έχουν κυλινδρικά ισοβαρή. Η ηπατική μικροκυκλοφορία αποτελεί τη μικρότερη λειτουργική ενότητα στην οποία υπάρχει δυνατότητα για αντίθετη ροή (φαίνεται ως κόκκινη σφήνα, αριστερά).

Το αίμα της πυλαίας φλέβας κατανέμεται μέσω πολυάριθμων μικρών φλεβιδίων εισόδου, παρέχοντας με αυτό τον τρόπο μια πυλαία παροχή που είναι πιο διάχυτη και λιγότερο κοκκώδης από αυτήν που απεικονίζεται στην πρωτότυπη περιγραφή της αδενοκυψέλης [42]. Έχει περιγραφεί μια μικρότερη κωνική υποενότητα, η ηπατική μικρο-κυκλοφοριακή υποενότητα (HMS) [43]. Κάθε τέτοια υποενότητα ορίζεται από την πυλαία παροχή της από ένα φλεβίδιο εισόδου. Κάθε φλεβίδιο συνήθως σχηματίζει ζεύγος με έναν μοναδικό πορίσκο. Στο φυσιολογικό ήπαρ δεν υπάρχουν σαφή όρια μεταξύ γειτονικών υποδιαιρέσεων, οπότε οι αδενοκυψέλες είναι δύσκολο να αναπαρασταθούν. Ωστόσο, οι αδενοκυψέλες γίνονται ορατές σε παθολογικές καταστάσεις όπως η οζώδης αναγεννητική υπερπλασία, στην οποία υπάρχει περικοπή της πυλαιοφλεβικής παροχής. Όταν οι μεμονωμένες πυλαίες μονάδες περικόπτονται, οι εναπομείνασες μονάδες υφίστανται υπερπλασία για να σχηματίσουν μια σειρά σφαιρικών μονάδων, αποκαλύπτοντας την υποκείμενη δομή της αδενοκυψέλης. Ανεξάρτητα από τη διάταξη των αγγείων, τα ηπατοκύτταρα που βρίσκονται κοντά στην πυλαία παροχή (ζώνη 1 αδενοκυψέλης) προσαρμόζονται σε ένα περιβάλλον πλούσιο σε οξυγόνο και θρεπτικά στοιχεία. Τα πιο απομακρυσμένα κύτταρα από την πυλαία παροχή (ζώνες 2 και 3) έχουν διαφορετικό ενζυμικό φαινότυπο και ανταποκρίνονται διαφορετικά στην υποξία και στην έκθεση σε τοξίνες [44,45].

Ηπατική μικροκυκλοφορία

Οι τελικοί πυλαίοι κλαδίσκοι αρδεύουν τα κολποειδή άμεσα και παρέχουν μια συνεχή αλλά βραδεία αιματική ροή. Οι αρτηρίες σχηματίζουν ένα πλέγμα πέριξ των χοληφόρων που περιβάλει και παρέχει θρεπτικά συστατικά στους μικρούς χοληφόρους πόρους. Η απαγωγός ροή από το πλέγμα παροχετεύει σε τερματικά πυλαία φλεβίδια και σε εγγύς κολποειδή (ζώνη 1). Μερικά αρτηριόλια παροχετεύουν άμεσα σε κολποειδή της ζώνης 1. Η αρτηρία δίνει μια σφύζουσα αλλά μικρού όγκου ροή που ενισχύει την κολποειδική ροή, ιδιαίτερα σε περιόδους αντιδραστικής αρτηριακής ροής, όπως σε μεταγευματική κατάσταση. Η αρτηριακή ροή κυμαίνεται αντίστροφα από τη πυλαιοφλεβική ροή [47]. Ο τοπικός έλεγχος της μικροκυκλοφορίας εξαρτάται από τους σφιγκτήρες των αρτηριολίων, και στο επίπεδο των κολποειδών, από την κατάσταση της συστολής των ενδοθηλιακών κυττάρων και των αστεροειδών κυττάρων.

Η μικροκυκλοφορία στη χρόνια ηπατοπάθεια

Μετά από ηπατοκυτταρική νέκρωση, τα κολποειδεί φυσιολογικά ανασυστήνωνται από ηπατοκύτταρα. Αν η αναγέννηση καθυστερήσει, συνήθως λόγω απόφραξης των αγγείων, το στρώμα των κολποειδών γίνεται ινωτικό και δεν μπορεί να υποστηρίξει την ηπατοκυτταρική αναγέννηση. Η επηρεασμένη αδενοκυψέλη εξαφανίζεται και αντικαθίσταται από μια τοπική ουλή. Όταν πολυάριθμες αδενοκυψέλες εξαφανιστούν, οι ινωτικές και

αναγεννητικές αλλαγές αναγνωρίζονται ως κίρρωση [46]. Στην κίρρωση, οι μικρές πυλαίες και ηπατικές φλέβες μειώνονται σημαντικά σε αριθμό, οδηγώντας σε αυξημένη ενδοηπατική αντίσταση και πυλαία υπέρταση. Το κιρρωτικό ήπαρ προδιαθέτει σε δευτεροπαθή θρομβωτικά γεγονότα, τα οποία δε σχετίζονται με την αρχική αιτιολογία και οδηγούν σε μεγαλύτερη εξαφάνιση του ηπατικού ιστού και μεγαλύτερη κλινική νοσηρότητα [48].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΠΥΛΑΙΑ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Η κιρσορραγία, ο ασκίτης και η ηπατική εγκεφαλοπάθεια αποτελούν τις κυριότερες επιπλοκές της κίρρωσης και είναι αποτέλεσμα της πυλαίας υπέρτασης, η οποία ορίζεται ως μια αύξηση στην ηπατική κολποειδική πίεση ≥6 mmHg. Οι πυλαιοσυστηματικές αναστομώσεις προκαλούν αποσυμφόρηση των ηπατικών κολποειδών που έχουν αυξημένη πίεση οδηγώντας στη δημιουργία κιρσών. Επιπλέον, αυτές οι πυλαιοσυστηματικές αναστομώσεις μπορούν να οδηγήσουν στην ανάπτυξη ηπατικής εγκεφαλοπάθειας λόγω του ότι μπορεί να επιτρέψουν σε ουσίες που προέρχονται από το έντερο να εισχωρήσουν στον εγκέφαλο. Επιπλέον, η πυλαία υπέρταση συσχετίζεται με νεφρική κατακράτηση νατρίου και νερού και ανάπτυξη ασκίτη.

1. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΠΥΛΑΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ

Το πυλαίο φλεβικό σύστημα μεταφέρει στο ήπαρ τριχοειδικό αίμα από τον οισοφάγο, το στόμαχο, το λεπτό και παχύ έντερο, το πάγκρεας, τη χοληδόχο κύστη και το σπλήνα. Η πυλαία φλέβα σχηματίζεται από τη συμβολή της σπληνικής και της άνω μεσεντέριας φλέβας πίσω από τον αυχένα του παγκρέατος [49]. Η κάτω μεσεντέρια φλέβα συνήθως παροχετεύει στη σπληνική. Η αριστερή γαστρική φλέβα συνήθως παροχετεύει στην πυλαία φλέβα στη συμβολή της σπληνικής φλέβας και της άνω μεσεντέριας. Η πυλαία φλέβα έχει μήκος περίπου 7.5 cm και διατρέχει ραχιαία από την ηπατική αρτηρία και τον κοινό χοληδόχο πόρο στην πύλη του ήπατος. Τα ανώτερα 5 cm της πυλαίας φλέβας δεν δέχονται κανέναν κλαδίσκο [50]. Στην πύλη του

ήπατος, η πυλαία φλέβα διαιρείται σε αριστερή και δεξιά πυλαία φλέβα οι οποίες αρδεύουν την αριστερή και δεξιά πλευρά του ήπατος αντίστοιχα. Η κυστική φλέβα από τη χοληδόχο κύστη παροχετεύει στον δεξιό κλάδο της πυλαίας φλέβας. Τα πυλαία φλεβίδια φέρονται στα ηπατικά κολποειδή, τα οποία με τη σειρά τους παροχετεύουν στην κάτω κοίλη φλεβα μέσω των ηπατικών φλεβών. Η αριστερή και μέση ηπατική φλέβα συνήθως ενώνονται και παροχετεύουν στην κάτω κοίλη ξεχωριστά αλλά πλησίον της συμβολής της δεξιάς ηπατικής φλέβας με την κάτω κοίλη φλέβα. Ο κερκοφόρος λοβός παροχετεύει ξεχωριστά στην κάτω κοίλη φλέβα.

Το αγγειακό σύστημα του φυσιολογικού ήπατος είναι ένα σύστημα υψηλής ενδοτικότητας και χαμηλών αντιστάσεων, που είναι ικανό να μεταφέρει μεγάλο όγκο αίματος, όπως συμβαίνει μετά από ένα γεύμα, χωρίς ωστόσο να οδηγεί σε αύξηση της πίεσης εντός της πυλαίας. Το ήπαρ δέχεται παροχή αίματος τόσο από την πυλαία φλέβα όσο και από την ηπατική αρτηρία που αποτελεί το 30% της καρδιακής παροχής. Το πυλαίο φλεβικό αίμα που προέρχεται από το μεσεντέριο φλεβικό σύστημα αποτελεί περίπου το 75% της ολικής ηπατικής αιματικής ροής, ενώ το υπόλοιπο προέρχεται από την ηπατική αρτηρία που παρέχει αίμα υψηλής περιεκτικότητας σε οξυγόνο ως απευθείας κλάδος της κοιλιακής αορτής. Η αιματική ροή από την ηπατική αρτηρία και τη πυλαία φλεβα συγκλίνουν σε ειδικά αγγειακά κανάλια υψηλής ενδοτικότητας που ονομάζονται ηπατικά κολποειδή. Μια δυναμική και αντισταθμιστική αλληλεπίδραση συμβαίνει μεταξύ της ηπατικής ροής από την πυλαία φλέβα και αυτής από την ηπατική αρτηρία. Πιο ειδικά, όταν η πυλαία φλεβική ροή μειώνεται όπως συμβαίνει στη θρόμβωση της πυλαίας, η

αρτηριακή ροή αυξάνεται σε μία προσπάθεια να διατηρήσει ακέραιη την ολική αιματική ροή. Ομοίως, όταν συμβεί απόφραξη της ηπατικής αρτηρίας, η ροή στην πυλαία φλέβα αυξάνει αντισταθμιστικά. Τα κολποειδή έχουν υψηλή διαπερατότητα και επομένως επιτρέπουν τη μεταφορά μακρομορίων στα παρεγχυματικά ηπατοκύτταρα που εδράζονται στην εξωαυλική πλευρά των ενδοθηλιακών κυττάρων. Τα ηπατικά κολποειδή έχουν υψηλή διαπερατότητα λόγω απουσίας κανονικής βασικής μεμβράνης και επειδή τα ενδοθηλιακά κύτταρα που περιβάλουν τα κολποειδή έχουν «τρύπες». Άλλα μοναδικά χαρακτηριστικά των ηπατικών κολποειδών είναι ο χώρος του Disse, ένας χώρος που βρίσκεται εξωαυλικά του ενδοθηλιακού κυττάρου και πλησίον του ηπατοκύτταρου, και τα ηπατικά αστεροειδή κύτταρα και τα κύτταρα του Kupffer. Αυτοί οι δυο κυτταρικοί τύποι πιθανώς εμπλέκονται στη ρύθμιση της αιμοδυναμικής κατάστασης των κολποειδών και στην ομοιόσταση και πιθανώς συμβάλουν στις κολποειδικές διαταραχές που συμβαίνουν στην πυλαία υπέρταση. Σε κανονικές συνθήκες, τα αστεροειδή κύτταρα διατηρούν ένα σιωπηλό φαινότυπο και αποθηκεύουν βιταμίνη Α. Όταν ενεργοποιηθούν, όπως συμβαίνει στην κίρρωση και στην πυλαία υπέρταση, αναπτύσσουν συσταλτικές ικανότητες που τους επιτρέπουν να λειτουργούν ως κολποειδικά περικύτταρα. Επίσης, παράγουν αγγειοδραστικές ουσίες και διαθέτουν υποδοχείς των ουσιών αυτών (π.χ. NO, ενδοθηλίνες κ.α). Τα κύτταρα του Kupffer συμβάλλουν στην ομοιόσταση με την παραγωγή κυτοκινών με σημαντικές κυτταρικές και αγγειορυθμιστικές δράσεις, όπως ο TNF-α. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα λεία μυικά κύτταρα στα μη κολποειδικά ηπατικά αγγεία όπως το πυλαίο φλεβίδιο και το τερματικό ηπατικό φλεβίδιο είναι

σημαντικά για την αγγειορύθμιση, ειδικά στο φυσιολογικό ήπαρ, όπου τα αστεροειδή κύτταρα είναι μη ενεργοποιημένα και πιθανώς λιγότερο συσταλτά.

2. ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΤΗΣ ΠΥΛΑΙΑΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

Στην κίρρωση, όπως επίσης σε άλλες αιτίες πυλαίας υπέρτασης μη κιρρωτικής προέλευσης, η πυλαία υπέρταση είναι αποτέλεσμα μεταβολών στην αντίσταση στην πυλαία φλεβα σε συνδυασμό με μεταβολές της αιματικής ροής στην πυλαία κυκλοφορία. Η επίδραση της ροής και της αντίστασης στην πίεση μπορεί να αναπαρασταθούν από τη φόρμουλα του νόμου του Ohm: ΔP = F x R όπου η κλίση πίεσης στην πυλαία κυκλοφορία (ΔP) αποτελεί συνάρτηση της πυλαίας ροής (F) και της αντίστασης στη ροή (R). Αυξήσεις είτε στην πυλαία αντίσταση είτε στη ροή μπορούν να συμβάλουν σε αυξημένη πίεση. Η πυλαία υπέρταση είναι σχεδόν πάντα αποτέλεσμα αυξήσεων τόσο της αντιστάσεως στην πυλαία κυκλοφορία, όσο και της ροής στο σύστημα της πυλαίας. Εξαίρεση αποτελεί το αρτηριοφλεβικό συρίγγιο το οποίο στα αρχικά στάδια προκαλεί πυλαία υπέρταση κυρίως μέσω αύξησης στην πυλαία ροή χωρίς να παρατηρείται αυξηση της αντίστασης. Ο μηχανισμός αύξησης της αντίστασης στην πυλαία εξαρτάται από το σημείο και την αιτία της πυλαίας υπέρτασης. Η πιο κοινή αιτία είναι η κίρρωση του ήπατος. Λόγω της αύξησης στην ηπατική αντίσταση και της μείωσης στην ενδοτικότητα του ήπατος, μικρές αλλαγές στη ροή, που δεν έχουν επίδραση στην πίεση στο φυσιολογικό ήπαρ, μπορεί να έχουν σημαντική επίδραση στην πίεση στην πυλαία στο κιρρωτικό ήπαρ. Η αύξηση στην πυλαία φλεβική ροή οφείλεται σε σπλαγχνική αγγειοδιαστολή, που γίνεται λόγω τοπικής υπερπαραγωγής NO

και σε αύξηση της καρδιακής παροχής, που οφείλεται σε αύξηση του ενδαγγειακού όγκου λόγω κατακράτησης Na και H_2O. Αναστομωτικά αγγεία που διαστέλλονται και νέοι αγγειακοί σχηματισμοί που δημιουργούνται, συνδέουν το πυλαίο φλεβικό σύστημα υψηλής πίεσης με τις συστηματικές φλέβες χαμηλής πίεσης. Δυστυχώς, η διαδικασία της αγγειογένεσης και των αγγειακών αναστομώσεων είναι ανεπαρκής για να επαναφέρει την πυλαία πίεση σε φυσιολογικά επίπεδα και παράλληλα προκαλεί επιπλοκές της πυλαίας υπέρτασης όπως η δημιουργία οισοφαγικών κιρσών [51]. Οι αλλαγές στην πυλαία ροή και στην αγγειακή αντίσταση μπορεί επίσης να θεωρηθούν ότι προέρχονται από μηχανικούς και αγγειακούς παράγοντες. Οι μηχανικοί παράγοντες περιλαμβάνουν την ίνωση και την οζώδη διαμόρφωση του κιρρωτικού ήπατος με παραμόρφωση της αγγειακής αρχιτεκτονικής ως απόκριση στις χρόνιες αυξήσεις στη ροή και στη διατμητική τάση που χαρακτηρίζουν την υπερδυναμική κυκλοφορία. Οι αγγειακοί παράγοντες περιλαμβάνουν την ενδοηπατική αγγειοσύσπαση, η οποία συμβάλλει στην αύξηση της ενδοηπατικής αντίστασης, και στη σπλαχνική αγγειοδιαστολή που συνοδεύει την υπερδυναμική κυκλοφορία. Οι αγγειακοί παράγοντες που συμβάλουν στην πυλαία υπέρταση είναι ιδιαίτερα σημαντικοί επειδή είναι δυνητικά αναστρέψιμοι και συνεπώς κατάλληλοι στόχοι για πειραματικές θεραπείες. Αντιθέτως, αποτελεσματικές θεραπείες για το μηχανικό στοιχείο της πυλαίας υπέρτασης που προκαλείται από την σχηματιζόμενη ουλή, τους αναγεννητικούς όζους και την αγγειακή αναδόμηση μεχρι στιγμής δεν υπάρχουν. Πράγματι, οι περισσότερες από τις διαθέσιμες θεραπείες για την πυλαία υπέρταση εστιάζουν στην επιδιόρθωση των αιμοδυναμικών αλλαγών στην πυλαία κυκλοφορία. Οι προσεγγίσεις περιλαμβάνουν τη χρήση μη

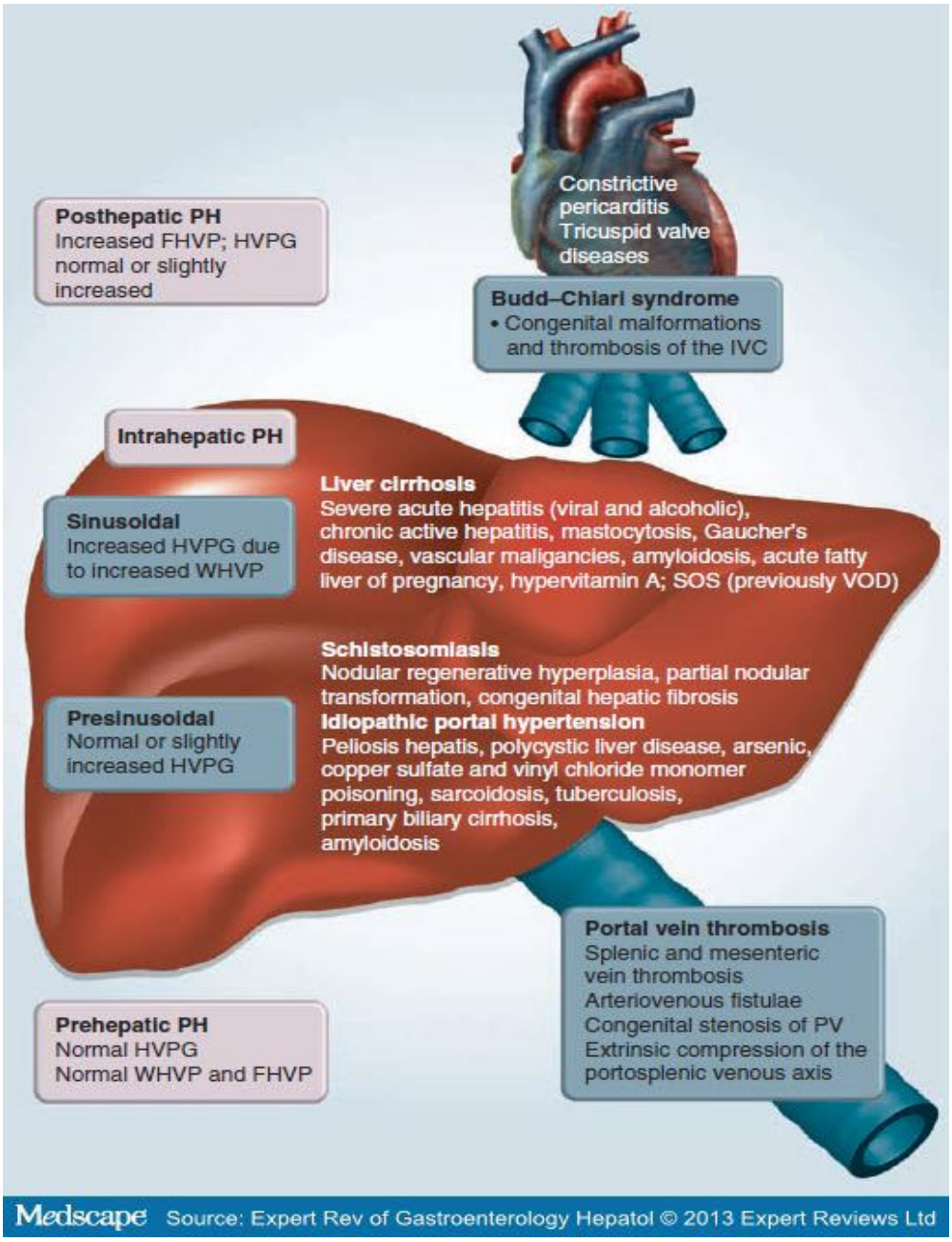
εκλεκτικών β-αποκλειστών, τη σωματοστατίνη, το οκτρεοτίδιο και την τερλιπρεσσίνη προκειμένου να μειωθεί η υπερδυναμική κυκλοφορία, η πυλαία φλεβική ροή και η σπλαχνική αγγειοδιαστολή [52, 53]. Εναλλακτικοί παράγοντες είναι αυτοί που μειώνουν την αυξημένη ενδοηπατική αντίσταση και περιλαμβάνουν τους αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης και τα νιτρώδη των οποίων, ωστόσο, η κλινική σημασία δεν έχει αποδειχθεί.

Αυξημένη ενδοηπατική αντίσταση

Στην κίρρωση, η αυξημένη ενδοηπατική αντίσταση συμβαίνει ως επί το πλείστον ως αποτέλεσμα των μηχανικών παραγόντων που προκαλούν μείωση της διαμέτρου των αγγείων. Επιπροσθέτως των αναγεννητικών όζων και των ινωδών δεσμών, αυτοί οι μηχανικοί παράγοντες περιλαμβάνουν την τριχοειδοποίηση του διαστήματος του Disse και το οίδημα των κυττάρων, όπως τα ηπατοκύτταρα και τα κύτταρα του Kupffer. Εντούτοις, η μειωμένη διάμετρος των ηπατικών αγγείων που οδηγεί σε αυξημένη πυλαία αντίσταση, ακόμα κι όταν προκαλείται από την κίρρωση, δεν αποτελεί ένα μονάχα μηχανικό φαινόμενο [54,55]. Οι αιμοδυναμικές αλλαγές στην ηπατική κυκλοφορία συμβάλουν επίσης στην αυξημένη ενδοηπατική αντίσταση [56, 57]. Αυτές οι αλλαγές χαρακτηρίζονται από ηπατική αγγειοσύσπαση και διαταραχή των αποκρίσεων στο αγγειοδιασταλτικό ερέθισμα. Η αύξηση στην ενδοηπατική αντίσταση καθορίζεται σε μεγάλο βαθμό από αλλαγές που αφορούν στην ακτίνα του αγγείου, με μικρές αλλαγές στην ακτίνα να οδηγούν σε σημαντική αύξηση της αντίστασης. Η αντίσταση μπορεί επίσης να επηρεαστεί από το ιξώδες του αίματος και το μήκος του αγγείου, αν και σε μικρότερο βαθμό. Οι παράγοντες που ρυθμίζουν την αντίσταση

παρουσιάζονται στην εξίσωση του νόμου του Poiseuille: $R=8\eta L/\pi r^4$ στην οποία R είναι η αντίσταση, η L είναι το παράγωγο του ιξώδους του αίματος και του μήκους του αγγείου και r είναι η ακτίνα του αγγείου.

Παρόλο που οι αγγειοδραστικές αλλαγές εκτιμήθηκε αρχικά ότι ευθύνονται για το 10 – 30% της αύξησης της αντίστασης στην πυλαία στην κίρρωση, μεταγενέστερες μελέτες έδειξαν ότι αυτοί οι υπολογισμοί πιθανώς υποεκτιμούν την επίδραση της ηπατικής αγγειοσύσπασης στην αυξημένη αντίσταση που παρατηρείται στο κιρρωτικό ήπαρ. Στις μη κιρρωτικές αιτίες πυλαίας υπέρτασης, η αύξηση στην αντίσταση μπορεί να συμβεί σε σημεία προ-ηπατικά και μεθηπατικά, όπως στη θρόμβωση της πυλαίας και στην θρόμβωση της ηπατικής φλέβας, αντίστοιχα (Εικόνα 5). Επιπλέον, το σημείο της αυξημένης ενδοηπατικής αντίστασης μπορεί να περιγραφεί περαιτέρω ως κολποειδικό, προ-κολποειδικό ή μετα-κολποειδικό, όπως στην αλκοολική κίρρωση (κολποειδικό), στη σχιστοσωμίαση (προκολποειδικό) και στο σύνδρομο απόφραξης των κολποειδών (μετακολποειδικό), αντίστοιχα. Στη μεμονωμένη θρόμβωση της πυλαίας, η ηπατική λειτουργία συχνά διατηρείται σε μεγάλο βαθμό παρά τη σημαντική πυλαία υπέρταση.



Εικόνα 5. Ταξινομηση της πυλαίας υπέρτασης βάσει του σημείου αυξημένης αντίστασης και των αιμοδυναμικών ευρημάτων. FHVP: ελεύθερη ηπατική φλεβική πίεση, HVPG: ηπατική φλεβική πίεση, IVC: κάτω κοίλη φλέβα, PH: πυλαία υπέρταση, PV: πυλαία φλέβα, SOS: σύνδρομο κολποειδικής απόφραξης, WHVP: ηπατική φλεβική πίεση ενσφήνωσης.

Τα περισσότερα δεδομένα καταδεικνύουν ότι μια μείωση της παραγωγής του αγγειοδιασταλτικού μονοξειδίου του αζώτου (NO) σε συνδυασμό με μια αύξηση της παραγωγής της αγγειοσυσπαστικής ενδοθηλίνης (ET-1) συμβάλουν στην αύξηση της ηπατικής αγγειακής

αντίστασης. Σε πειραματικά μοντέλα κίρρωσης, η βιοδιαθεσιμότητα του ηπατικού ΝΟ μειώνεται λόγω της μείωσης παραγωγής ΝΟ από τα ενδοθηλιακά κύτταρα [56, 58, 59]. Ένα παρόμοιο παράδειγμα παρατηρείται στο ανθρώπινο κιρρωτικό ήπαρ [60]. Ανεξάρτητα από το μηχανισμό μείωσης, η ελλιπής διαθεσιμότητα του ΝΟ επιτρέπει στα αστεροειδή κύτταρα, τα οποία ενεργοποιούνται και συστέλονται σε μεγάλο βαθμό στην κίρρωση, να περισφίξουν τα κολποειδή που περιβάλλουν, οδηγώντας με ααυτόν τον τρόπο σε αύξηση της πίεσης στην πυλαία. Εντούτοις, ο ρόλος των αστεροειδών κυττάρων σε αυτή τη διαδικασία παραμένει αντιφατικός, επειδή δεν είναι ξεκάθαρο εάν το σημείο αύξησης της ενδοηπατικής αντίστασης στην κίρρωση είναι τα κολποειδή, όπου βρίσκονται τα αστεροειδή κύτταρα, ή τα προ- ή μετα-κολποειδικά φλεβίδια (ή και τα δύο), τα οποία στερούνται αστεροειδών κυττάρων και στα οποία τα ενδοθηλιακά κύτταρα στέλνουν σήμα σε λεία μυικά κύτταρα. Στην κλινική πράξη, το ΝΟ μπορεί να χορηγηθεί από δότες ΝΟ όπως τα μονονιτρικά. Οι δότες ΝΟ ασκούν τις ευοδωτικές τους δράσεις εν μέρει μέσω χαλάρωσης των ενεργά συσταλτών αστεροειδών κυττάρων [61, 62]. Εντούτοις, οι συστηματικές δράσεις αυτών των παραγόντων τείνουν να προκαλέσουν παρενέργειες και να επιδεινώσουν την υπερδυναμική κυκλοφορία. Στην κίρρωση, η ελαττωματική παραγωγή ΝΟ από τα ενδοθηλιακά κύτταρα μπορεί να συνοδεύεται από διαταραχή της χάλασης των αστεροειδών κυττάρων ως απόκρισης στο ΝΟ [61,63]. Σε αυτήν την περίπτωση, υπάρχει μειωμένη πιθανότητα σημαντικής ευοδωτικής επίδρασης των δοτών ΝΟ. Η αυξημένη ενδοθηλίνη (ΕΤ-1) συμβάλει επίσης στην αυξημένη ενδοηπατική αγγειοσύσπαση στην πυλαία υπέρταση μέσω αγγειοσυσπαστικών επιδράσεων στο ήπαρ, κυρίως ενισχύοντας την

συσταλτικότητα των αστεροειδών κυττάρων [64, 65]. Σε ασθενείς με πυλαία υπέρταση, τα επίπεδα ET-1 στο πλάσμα και στο ήπαρ αυξάνονται [66, 67]. Η αιτία ενεργοποίησης του συστήματος ET-1 στην πυλαία υπέρταση παραμένει άγνωστη, αλλά αυτή η επίδραση μπορεί να είναι αποτέλεσμα της δράσης του TGF-β ενός σημαντικού αυξητικού παράγοντα [68]. Ορισμένες θεραπείες για την πυλαία υπέρταση που μπορεί να ωφελήσουν δρουν στο μονοπάτι της ET. Για παράδειγμα, η σωματοστατίνη που μειώνει την πίεση στην πυλαία μέσω αγγειοσύσπασης στη σπλαχνική κυκλοφορία, μπορεί εκτός των άλλων τρόπων δράσης της να δρα μέσω αναστολής της σύσπασης των αστεροειδών κυττάρων μέσω της ET [69]. Άλλοι αγγειοσυσπαστικοί διαμεσολαβητές, όπως τα κυστεϊνυλ-λευκοτριένια, η θρομβοξάνη και η αγγειοτενσίνη έχουν επίσης εμπλακεί στην ανάπτυξη αυξημένης ενδοηπατικής αντίστασης στην κίρρωση [70, 71]. Μερικοί από αυτούς τους μεσολαβητές, ιδιαίτερα η αγγειοτενσίνη, που προκαλεί σύσπαση των αστεροειδών κυττάρων, έχουν μελετηθεί σε ανθρώπους. Προσπάθειες μείωσης της πυλαίας πίεσης με τη χρήση φαρμακολογικών παραγόντων που μειώνουν την ενεργοποίηση της σύσπασης των αστεροειδών κυττάρων μέσω της αγγειοτενσίνης έχουν δείξει αντιφατικά αποτελέσματα έως τώρα [72].

Υπερδυναμική κυκλοφορία

Ένας σημαντικός παράγοντας που επηρεάζει την ανάπτυξη και διαιώνιση της πυλαίας υπέρτασης, εκτός από τις αυξήσεις στην πυλαία αντίσταση, είναι η αύξηση στην πυλαία φλεβική ροή. Ο όρος πυλαία φλεβική ροή υποδεικνύει το συνολικό αίμα που παροχετεύεται στην πυλαία

κυκλοφορία, και όχι μόνο την αιματική ροή στην ηπατική φλέβα, η οποία μπορεί να ελαττωθεί στην πυλαία υπέρταση λόγω ανάπτυξης πυλαιοσυστηματικών αναστομώσεων. Η υπερδυναμική κυκλοφορία χαρακτηρίζεται από περιφερική και σπλαχνική αγγειοδιαστολή, μειωμένη μέση αρτηριακή πίεση και αυξημένη καρδιακή παροχή. Η αγγειοδιαστολή, ιδιαίτερα στη σπλαχνική κυκλοφορία, οδηγεί σε αύξηση της ροής του συστηματικού αίματος στην πυλαία κυκλοφορία [73]. Η σπλαχνική αγγειοδιαστολή προκαλείται ως επί πλείστον λόγω χάλασης των σπλαχνικών αρτηριολίων και επακόλουθη σπλαχνική υπεραιμία. Σχετικές μελέτες έχουν δείξει ότι τα σπλαχνικά αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα είναι υπεύθυνα κυρίως για τη σπλαχνική αγγειοδιαστολή και την ενίσχυση της πυλαίας φλεβικής ροής μέσω αυξημένης παραγωγής NO [74-82]. Η αυξημένη παραγωγή NO και η επακόλουθη αγγειοδιαστολή, η υπερδυναμική κυκλοφορία και η υπεραιμία στη σπλαχνική και συστηματική κυκλοφορία, έρχεται σε αντίθεση με ό,τι συμβαίνει στην ηπατική κυκλοφορία, στην οποια η ανεπάρκεια NO συμβάλει σε αυξημένη ενδοηπατική αντίσταση. Τα φυσιολογικά ερεθίσματα που εμπλέκονται σε αυτή τη διαδικασία δεν είναι πλήρως κατανοητά αλλά μπορεί να περιλαμβάνουν την ET-1, που είναι αυξημένη στον ορό ασθενών με πυλαία υπέρταση και τον TNF-α, καθώς αναστολείς του TNFα μειώνουν την πίεση στην πυλαία και βελτιώνουν τις σπλαχνικές διαταραχές της κυκλοφορίας τόσο σε ανθρώπους όσο και σε πειραματικά μοντέλα πυλαίας υπέρτασης. Ο TNF-α μπορεί να προέρχεται από την δράση ενδοτοξίνης εντερικής προέλευσης, και η εντερική εκρίζωση των μικροβίων φαίνεται να βελτιώνει την υπερδυναμική κυκλοφορία [83].

Η συστηματική και σπλαχνική αγγειοδιαστολή οδηγεί σε μείωση του δραστικού κυκλοφορούντος όγκου αίματος με μειωμένη πλήρωση του αγγειακού δένδρου και μειωμένη φλεβική επιστροφή στην καρδιά. Ακολούθως διεγείρονται οι κεντρικοί ογκοϋποδοχείς και τασεοϋποδοχείς με αποτέλεσμα την αντιρροπιστική ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και του συστήματος ρενίνης - αγγειοτενσίνης, την έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης με αποτέλεσμα την κατακράτηση νερού και ύδατος από τους νεφρούς και την αύξηση του κυκλοφορούντος όγκου αίματος.

Αναστομωτική κυκλοφορία και κιρσοί

Η πυλαιοσυστηματική αναστομωτική κυκλοφορία αναπτύσσεται ως απόκριση στην αύξηση της πίεσης στην πυλαία φλέβα [84]. Η αιματική ροή σε αυτές τις αναστομώσεις και η ροή προς την πυλαία κυκλοφορία αναστρέφονται στην πυλαία υπέρταση, επειδή η αυξημένη πίεση στην πυλαία υπερβαίνει την πίεση στις συστηματικές φλέβες. Συνεπως, η ροή αναστρέφεται σε αυτά τα αναστομωτικά αγγεία, και το αίμα ρέει από την πυλαία κυκλοφορία προς τη συστηματική φλεβική κυκλοφορία. Οι περιοχές σχηματισμού αναστομώσεων είναι το ορθό, όπου η κάτω μεσεντέρια φλέβα συνδέεται με την αιδοιική φλεβα και δημιουργούνται οι πρωκτικοί κιρσοί, ο ομφαλός, όπου η υπολειμματική ομφαλική φλέβα επικοινωνεί με την αριστερή πυλαία φλέβα και δημιουργεί τις κύριες αναστομώσεις πέριξ του ομφαλού (εικόνα κεφαλής μέδουσας), ο οπισθοπεριτοναϊκός χώρος, όπου οι αναστομώσεις, ιδιαίτερα στις γυναίκες, επικοινωνούν μεταξύ των ωοθηκικών αγγείων και των ειλεϊκών φλεβών, και ο άπω οισοφάγος και ο εγγύς

στόμαχος, όπου οι γαστροισοφαγικοί κιρσοί αποτελούν τις κύριες αναστομώσεις που δημιουργούνται μεταξύ του πυλαίου φλεβικού συστήματος και του συστηματικού φλεβικού συστήματος. Τέσσερις απομακρυσμένες ζώνες φλεβικής παροχέτευσης στη γαστρο-οισοφαγική συμβολή σχετίζονται ιδιαίτερα με τον σχηματισμό οισοφαγικών κιρσών [85]. Η γαστρική ζώνη, που εκτείνεται 2-3 εκατοστά κάτω από τη γαστρο-οισοφαγική συμβολή, περιέχει φλέβες που είναι διαμήκεις και βρίσκονται στον υποβλεννογόνιο και στη βασική μεμβράνη. Αυτές εκτείνονται μαζί στο ανώτερο άκρο της καρδίας του στομάχου και παροχετεύουν στις βραχείες γαστρικές και αριστερές γαστρικές φλέβες. Η πασσαλώδης ζώνη εκτείνεται 2 – 3 εκατοστά εγγύς της γαστρικής ζώνης στον κατώτερο οισοφάγο. Οι φλέβες σε αυτή τη ζώνη διατρέχουν διαμήκως και παράλληλα σε τέσσερις ομάδες βάσει των οισοφαγικών βλεννογόνιων πτυχών. Αυτές οι φλέβες αναστομώνονται με φλέβες στη βασική μεμβράνη. Οι διάτιτραίνουσες φλέβες σε αυτή τη ζώνη δεν επικοινωνούν με τις περι-οισοφαγικές φλέβες στον άπω οισοφάγο. Η πασσαλώδης ζώνη αποτελεί την περιοχή μεταξύ πυλαίας και συστηματικής κυκλοφορίας. Περισσότερο εγγύς της πασσαλώδους ζώνης στον οισοφάγο βρίσκεται η διάτιτραίνουσα ζώνη, όπου ανευρίσκεται ένα δίκτυο φλεβών. Αυτές οι φλέβες ονομάζονται διατιτραίνουσες φλέβες επειδή συνδέουν τις φλέβες στον οισοφαγικό υποβλεννογόνιο και τις εξωτερικές φλέβες. Η ζώνη κορμού, η μεγαλύτερη ζώνη, είναι περίπου 10 εκατοστά σε μήκος, βρίσκεται εγγύς της διατιτραίνουσας ζώνης στον οισοφάγο και συνήθως αποτελείται από τέσσερις φλέβες στη βασική μεμβράνη. Οι φλέβες στη πασσαλώδη ζώνη στον οισοφάγο είναι περισσότερο εύκολο να ραγούν και να αιμορραγήσουν, καθώς δεν υπάρχουν διατιτραίνουσες φλέβες που να ενώνουν τις φλέβες

στον υποβλεννογόνιο με τις περι-οισοφαγικές φλέβες. Οι κιρσοί στη ζώνη κορμού είναι απίθανο να αιμορραγήσουν επειδή οι διατιτραίνουσες φλέβες επικοινωνούν με τις περι-οισοφαγικές φλέβες, επιτρέποντας στους κιρσούς αυτής της ζώνης να αποσυμφορηθούν. Οι περι-οισοφαγικές φλέβες παροχετεύουν στο σύστημα της αζύγου, και ως αποτέλεσμα μια αύξηση στην αιματική ροή της αζύγου αποτελεί σημείο πυλαίας υπέρτασης. Η φλεβική παροχέτευση του κατώτερου τμήματος του οισοφάγου γίνεται μέσω της στεφανιαίας φλέβας, η οποία επίσης παροχετεύει την καρδία του στομάχου, στην πυλαία φλέβα. Το σώμα του στομάχου παροχετεύει μέσω των βραχείων γαστρικών φλεβών στη σπληνική φλέβα. Σε περίπτωση πυλαίας υπέρτασης, κιρσοί μπορεί να σχηματιστούν στο σώμα του στομάχου. Η θρόμβωση της σπληνικής φλεβας συνήθως οδηγεί σε μεμονωμένους γαστρικούς κιρσούς στον θόλο. Λόγω της εγγύτητας της σπληνικής φλέβας με τη νεφρική, μπορεί να δημιουργηθούν αυτόματες σπληνονεφρικές αναστομώσεις οι οποίες είναι πιο συχνές σε ασθενείς με γαστρικούς κιρσούς συγκριτικά με ασθενείς που έχουν οισοφαγικούς κιρσούς [86, 87]. Το κυρίαρχο πρότυπο αναστομωτικής ροής στην ενδοοηπατική πυλαία υπέρταση είναι μέσω των δεξιών και αριστερών στεφανιαίων φλεβών, με ένα μικρό ποσοστό της ροής μέσω των βραχείων γαστρικών. Συνεπώς, οι περισσότεροι ασθενείς με ενδοηπατικές αιτίες πυλαίας υπέρτασης έχουν οισοφαγικούς ή γαστρικούς κιρσούς σε συνδυασμό με οισοφαγικούς κιρσούς. Η πυλαία υπέρταση που προκαλείται από την κίρρωση επιμένει και εξελίσσεται παρά την ανάπτυξη μιας εκτεταμένης αναστομωτικής κυκλοφορίας. Η εξέλιξη της πυλαίας υπέρτασης είναι αποτέλεσμα: 1) της προεξάρχουσας αποφρακτικής αντίστασης στο ήπαρ, η οποία οφείλεται στις θρομβώσεις που συμβαίνουν σε κλάδους της

πυλαίας φλέβας ποικίλων διαμέτρων (θεωρία του Wanless των ενδοηπατικών θρομβώσεων) [99], 2) της αντίστασης μέσα στις ίδιες τις αναστομώσεις και 3) της συνεχιζόμενης αύξησης στην πυλαία φλεβική ροή [51, 88].

Για την ανάπτυξη γαστροισοφαγικών κιρσών απαιτείται μια κλιση πίεσης πυλαίας – ηπατικών φλεβών τουλάχιστον 10 mm Hg. Επιπλέον, μια κλίση πίεσης τουλάχιστον 12 mm Hg θεωρείται ότι απαιτείται για τη ρήξη των κιρσών [89]. Όμως απαιτούνται και άλλοι τοπικοί παράγοντες που αυξάνουν την τάση ρήξεως του κιρσικού τοιχώματος, καθώς δεν αιμορραγούν όλοι οι ασθενείς με κλίση πίεσης άνω των 12 mm Hg. Οι παράγοντες που επηρεάζουν την τάση του κιρσικού τοιχώματος απεικονίζονται στην εξίσωση του νόμου του Laplace: T=Pr/w, όπου T είναι η τάση του κιρσικού τοιχώματος, P είναι η κλίση διατοιχωματικής πίεσης μεταξύ του κιρσικού αυλού και του οισοφαγικού αυλού, r είναι η ακτίνα του κιρσού και w είναι το πάχος του κιρσικού τοιχώματος. Όταν λεπταίνει το κιρσικό τοίχωμα και ο κιρσός αυξάνει σε διάμετρο και πίεση, αυξάνεται η ανεκτή τάση του τοιχώματος και ο κιρσός υφίσταται ρήξη. Ασθενείς με μεγάλους κιρσούς (r) σε σημεία με μειωμένη υποστήριξη από μαλακό ιστό (w) και με αυξημένη πίεση στην πυλαία (P) τείνουν να έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ρήξης λόγω της μεγάλης αύξησης στην τάση του κιρσικού τοιχώματος (T). Ένα σημείο όπου η στήριξη από μαλακό ιστό είναι περιορισμένη είναι η γαστρο-οισοφαγική συμβολή. Η έλλειψη ιστικής υποστήριξης και η μεγάλη αγγειακή πυκνότητα μπορεί να συμβάλουν στη μεγαλύτερη συχνότητα αιμορραγίας από κιρσούς της γαστροισοφαγικής συμβολής. Ο νόμος του Laplace παρέχει επίσης στόχους δράσης των διάφορων θεραπειών για τη μείωση της πυλαίας πίεσης. Η μείωση στην πίεση

της πυλαίας θα ελαττώσει την κλίση της διατοιχωματικής κιρσικής πίεσης, μειώνοντας τον κίνδυνο αύξησης της τάσης του κιρσικού τοιχώματος και ρήξης των κιρσών. Κλινικά, μια μείωση στην κλίση της ηπατικής φλεβικής πίεσης κάτω από 12 mm Hg σχεδόν μηδενίζει τον κίνδυνο κιρσορραγίας. Εντούτοις, οι αλλαγές στην πίεση της πυλαίας και οι τοπικοί κιρσικοί παράγοντες είναι δυναμικές καταστάσεις και επηρεάζονται από έναν αριθμό φυσιολογικών (αυξήσεις στην ενδοκοιλιακή πίεση και αυξήσεις στην πυλαία πίεση μεταγευματικά), ημερήσιων (κιρκάδιες αλλαγές στην πίεση στην πυλαία) και παθοφυσιολογικών (οξεία χρήση αλκοόλ) παραγόντων, και συνεπώς η πίεση στην πυλαία και στους οισοφαγικούς κιρσούς μπορεί να διαφέρει σε διαφορετικές χρονικές στιγμές.

3. ΑΙΤΙΑ ΠΥΛΑΙΑΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

Η ταξινόμηση των αιτιών της πυλαίας υπέρτασης βασίζεται στο σημείο αυξημένης αντίστασης στη πυλαία φλεβική ροή. Τα αίτια της πυλαίας υπέρτασης διαιρούνται ως εκ τούτου σε προηπατικά, ενδοηπατικά και μεθηπατικά. Τα ενδοηπατικά σημεία αυξημένης αντίστασης μπορεί να είναι προ-κολποειδικά, κολποειδικά ή μετα-κολποειδικά. Μερικές ηπατικές παθήσεις ωστόσο μπορούν να αυξήσουν την αντίσταση σε πολλά σημεία. Για παράδειγμα, η αλκοολική κίρρωση μπορεί να σχετίζεται με αυξημένη αντίσταση σε προ-κολποειδικά, κολποειδικά και μετα-κολποειδικά επίπεδα. Συνεπώς, η ταξινόμηση που βασίζεται στο σημείο της αντίστασης μπορεί να μην είναι δυνατή για όλα τα νοσήματα που προκαλούν πυλαία υπέρταση. Μια

πιο χρήσιμη ταξινόμηση βασίζεται σε κλινικά κριτήρια και λαμβάνει υπόψη συχνές και λιγότερο συχνές αιτίες πυλαίας υπέρτασης.

Αίτια πυλαίας υπέρτασης [90]

Πρωτοπαθής αύξηση της ροής

- Ενδοηπατική
- Ενδοσπληνική
- Σπλαχνική
- Σπληνική τριχοειδική αιμαγγειωμάτωση

Πρωτοπαθής αύξηση της αντίστασης

Προηπατική

- Θρόμβωση της πυλαίας φλέβας
- Θρόμβωση της σπληνικής φλέβας

Προκολποειδική

- Σχιστοσωμίαση
- Σαρκοείδωση
- Μυελουπερπλαστικά νοσήματα / Μυελοΐνωση
- Συγγενής ηπατική ίνωση
- Ιδιοπαθής πυλαία υπέρταση
- Χρόνια ηπατοπάθεια από αρσενικό
- Χρόνια ηπατοπάθεια από αζαθειοπρίνη
- Χρόνια ηπατοπάθεια από χλωρίδιο του βινυλίου30

- Πρώιμη πρωτοπαθής χολική κίρρωση
- Πρώιμη πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα

Κολποειδική

- Κίρρωση δευτεροπαθής σε χρόνια ηπατίτιδα
- Αλκοολική κίρρωση
- Κρυπτογενής κίρρωση
- Μεθοτρεξάτη
- Αλκοολική ηπατίτιδα
- Υπερβιταμίνωση Α
- Ατελής διαφραγματική ίνωση
- Οζώδης αναγεννητική υπερπλασία

Μετακολποειδική

- Φλεβοαποφρακτική νόσος του ήπατος
- Budd Chiari

Μεθηπατική

- Διάφραγμα κάτω κοίλης φλέβας
- Συμπιεστική περικαρδίτιδα
- Ανεπάρκεια της τριγλώχινας
- Σοβαρή δεξιά καδιακή ανεπάρκεια
- Σύνδρομο Budd – Chiari

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΚΙΡΡΩΣΗΣ

ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΠΥΛΑΙΑΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

1. Ηπατική εγκεφαλοπάθεια

Η ηπατική εγκεφαλοπάθεια είναι διαταραχή του κεντρικού νευρικού συστήματος η οποία οφείλεται στην ηπατική ανεπάρκεια. Περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα νευροψυχιατρικών διαταραχών και χαρακτηρίζεται από διαταραχές στη συμπεριφορά και την εγρήγορση του ασθενούς, διαταραχή προσωπικότητας και των ανώτερων πνευματικών λειτουργιών. Σχετίζεται με ποικιλία παθοφυσιολογικών διαταραχών, οι οποίες μπορεί να παρουσιαστούν τόσο στην οξεία όσο και στη χρόνια ηπατική ανεπάρκεια και είναι πιθανώς αναστρέψιμες (91).

Ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο μπορεί να είναι κλινικά ασυμπτωματικοί ή να εμφανίζουν υποτροπιάζοντα ή χρόνια συμπτώματα από την ψυχική σφαίρα και το επίπεδο συνείδησης σε συνδυασμό με διαταραχές της κινητικής λειτουργίας, αστηριξία ή πτερυγοειδή τρόμο. Στον έλεγχο με ηλεκτροεγκεφαλογράφημα παρατηρούνται μη ειδικές μεταβολές. Ποσοστό 50-80% των αρρώστων με κίρρωση και ηπατική εγκεφαλοπάθεια μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί.

Το 1998 στο Παγόσμιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας (Βιέννη) καθιερώθηκε η ταξινόμηση της Ηπατικής Εγκεφαλοπάθειας η οποία περιλαμβάνει 3 τύπους:

Α) Την εγκεφαλοπάθεια που σχετίζεται με Οξεία Ηπατική Ανεπάρκεια (acute).

Β) Την εγκεφαλοπάθεια που σχετίζεται με πυλαιο-συστηματική αναστόμωση και ηπατοκυτταρική βλάβη (bypass).

Γ) Την εγκεφαλοπάθεια που σχετίζεται με κίρρωση και πυλαία υπέρταση/ ή πυλαιοσυστηματική αναστόμωση (cirrhosis). Η περίπτωση αυτή εγκεφαλοπάθειας διακρίνεται περαιτέρω σε επεισοδιακή, εμμένουσα και ήπια ή υποκλινική.

Ορισμένοι παράγοντες που εκλύουν ηπατική εγκεφαλοπάθεια σε αρρώστους με χρόνια ηπατοπάθεια είναι η αυξημένη πρόσληψη πρωτεϊνών με τη τροφή, η αιμορραγία του πεπτικού συστήματος, οι λοιμώξεις, η δυσκοιλιότητα, η ουραιμία, η αλκάλωση, η υποκαλιαιμία, η αφυδάτωση, η πτώση της αρτηριακής πίεσης, η αρτηριακή υποξαιμία, η χρήση φαρμάκων όπως οι βενζοδιαζεπίνες, οι πυλαιοσυστηματικές αναστομώσεις, η επιδεινούμενη ηπατική βλάβη και η ανάπτυξη ηπατώματος (92).

Η παθογένεση της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας βασίζεται στην συσσώρευση τοξικών ουσιών στον εγκέφαλο, όπως η αμμωνία, που προέρχεται από το μεταβολισμό των πρωτεϊνών στο έντερο (93, 94). Στους νεφρούς σε υποκαλιαιμία και αλκάλωση, καταστάσεις που δημιουργούνται από διουρητικά, παρατηρείται επίσης αυξημένη παραγωγή αμμωνίας. Η ηπατική βλάβη και οι πυλαιοσυστηματικές αναστομώσεις έχουν σαν αποτέλεσμα την μη εξουδετέρωση της αμμωνίας στο ήπαρ και την συσσώρευσή της σε υψηλές συγκεντρώσεις στο αίμα. Άλλες απόψεις, οι

οποίες σχετίζονται με την αιτιοπαθογένεια της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας περιλαμβάνουν :

- την αυξημένη παραγωγή γ-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA), που αποτελεί ανασταλτικό νευροδιαβιβαστή στον εγκέφαλο, στο έντερο και στο αίμα (95)
- την παραγωγή ψευδών νευροδιαβιβαστών (96)
- την ύπαρξη ενδογενών ουσιών που συνδέονται με υποδοχείς βενζοδιαζεπινών (97)
- τη συγκέντρωση μαγγανίου στα βασικά γάγγλια του εγκεφάλου (98)
- μεταβολές του εγκεφαλικού μεταβολισμού και διαταραχές της δραστικότητας της Na/K – ATPase
- αγγειοδιαστολή με μεσολάβηση του αγγειοδιασταλτικού μονοξειδίου του αζώτου (NO)
- αυξημένη διαπερατότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού
- εγκεφαλικό οίδημα για την πρόκληση του οποίου ενοχοποιούνται τα αυξημένα επίπεδα της αμμωνίας στο αίμα κ.α.

Στα αρχικά στάδια της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας η διάγνωση είναι δυσχερής, γιατί τα συμπτώματα είναι αμβληχρά, με εξαίρεση ίσως δραστηριότητες που απαιτούν λεπτούς χειρισμούς και επιδεξιότητα (π.χ. οδήγηση, γραφή, σχεδίαση κ.α.). Τα πρώτα εμφανή συμπτώματα της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας είναι υπνηλία με αναστροφή του ύπνου (ο ασθενής μένει άυπνος τη νύχτα και κοιμάται την ημέρα), ο βραδυψυχισμός, η απάθεια και η καθήλωση του βλέμματος. Συχνά παρατηρείται βραδεία ομιλία με μονότονη και μπερδεμένη φωνή. Με την πάροδο του χρόνου προστίθενται

διαταραχές της ισορροπίας, η υπνηλία εξελίσσεται σε λήθαργο και τελικά πιθανόν ο ασθενής να πέσει σε κώμα.

Στην οξεία Ηπατική Εγκεφαλοπάθεια παρατηρούμε απότομη αλλαγή στη συμπεριφορά του ασθενούς, πτερυγοειδής τρόμος (frapping tremor), έντονη διέγερση, βίαιη συμπεριφορά, ταχεία έκπτωση του επιπέδου συνείδησης και τελικά κώμα. Συνήθως συνυπάρχει εγκεφαλικό οίδημα που συνοδεύεται από συστολική υπέρταση, αύξηση του μυικού τόνου, ταχύπνοια, αντίδραση απεγκεφαλισμού, μυοκλονίες, σπασμούς, τρόμο και οπισθότονο.

Η ηπατική εγκεφαλοπάθεια, αναλόγως των συμπτωμάτων που παρουσιάζει ο ασθενής, διακρίνεται σε τέσσερα κλινικά στάδια, όπως φαίνεται στον παρακάτω πίνακα:

Πίνακας 1. Κλινικά στάδια Ηπατικής Εγκεφαλοπάθειας

Στάδιο	Διανοητική κατάσταση	Αστηριξία	ΗΕΓ
I	Ευφορία ή κατάθλιψη, αλλοιώσεις ομιλίας, ακατάστατος ύπνος (αναστροφή)	+/-	Συνήθως φυσιολογικό
II	Λήθαργος, μέτρια σύγχυση	+	Ανώμαλο
III	Έντονη σύγχυση, ακατανόητη ομιλία, υπνηλία έντονη	+	Ανώμαλο
IV	Κώμα	-	Ανώμαλο

2. Ασκίτης (100)

Ασκίτης καλείται η συλλογή υγρού στην περιτοναϊκή κοιλότητα, το οποίο γίνεται αντιληπτό κατά την κλινική εξέταση όταν φθάσει σε ποσότητα περίπου τα 1500 ml. Η πυλαία υπέρταση που οφείλεται σε κίρρωση του ήπατος είναι η κύρια αιτία δημιουργίας ασκίτη. Άλλες αιτίες είναι η καρδιακή ανεπάρκεια, η κεραυνοβόλος και η υποξεία ηπατική ανεπάρκεια, η οξεία αλκοολική ηπατίτιδα, οι παθήσεις του περιτοναίου κ.α

Το ασκιτικό υγρό διακρίνεται σε διίδρωμα εάν περιέχει λέυκωμα λιγότερο από 25gr/dl και το ειδικό του βάρος είναι μικρότερο από 1016 και σε εξίδρωμα εάν οι μετρηθείσες τιμές είναι μεγαλύτερες. Στην πυλαία υπέρταση το υγρό είναι κατά κανόνα διίδρωμα, ενώ στην φυματίωση και στις κακοήθεις εξεργασίες εξίδρωμα. Στην κλινική πράξη οι παραπάνω ορισμοί παρουσιάζουν αρκετά προβλήματα λόγω της ποικιλίας των κλινικών καταστάσεων που μπορεί να συνυπάρχουν όπως π.χ η φυματιώδης περιτονίτιδα σε κιρρωτικό ασθενή με ασκίτη. Ιδιαίτερα χρήσιμη είναι η μέτρηση της διαφοράς της λευκωματίνης του πλάσματος και του ασκιτικού υγρού (gradient). Αν η τιμή είναι μεγαλύτερη από 1,1gr/dl τότε πρόκειται για πυλαία υπέρταση.

Η επικρατέστερη θεωρία της αιτιοπαθογένειας του ασκίτη είναι αυτή της αγγειοδιαστολής με αποτέλεσμα την ελάττωση του δραστικού όγκου αίματος. Η ελάττωση του δραστικού κυκλοφορούντος όγκου αίματος οδηγεί σε κατακράτηση νατρίου και νερού, οδηγώντας σε αύξηση του όγκου του

πλάσματος. Οι αυξημένες πιέσεις στο σύστημα της πυλαίας και η υπαλβουμιναιμία προκαλούν έξοδο του υγρού στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Η κατακράτηση νατρίου και νερού οφείλονται σε αύξηση της δραστικότητας του συμπαθητικού συστήματος, ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης και υπερέκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης.

Η αντιμετώπιση του ασκίτη συνίσταται σε:

1. Περιορισμό της πρόσληψης άλατος με την τροφή
2. Φαρμακευτική αγωγή με διουρητικά, κυρίως με τη χορήγηση σπιρονολακτόνης ή/και φουροσεμίδης
3. Εκκενωτικές παρακεντήσεις αν πρόκειται για «υπό τάση» ασκίτη ή ανθεκτικό ασκίτη
4. Περιτοναιοφλεβικές αναστομώσεις σε περιπτώσεις ανθεκτικού ασκίτη (στο παρελθόν)
5. Διασφαγιτιδική ενδοηπατική πυλαιοσυστηματική αναστόμωση (TIPS)
6. χειρουργικές πυλαιοσυστηματικές παρεμβάσεις
7. Μεταμόσχευση ήπατος

3. Ηπατονεφρικό σύνδρομο

Το ηπατονεφρικό σύνδρομο χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη λειτουργικής νεφρικής ανεπάρκειας – νεφρικής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια και πυλαία υπέρταση, όταν δεν ανευρίσκεται άλλη αιτία

υπεύθυνη για την επιδείνωση των παραμέτρων της νεφρικής λειτουργίας. Οι ασθενείς παρουσιάζουν σοβαρή δυσλειτουργία στην αιμοδυναμική τους κατάσταση που αφορά τη συστηματική κυκλοφορία, η οποία αιμοδυναμική κατάσταση συνοδεύεται από χαμηλή αρτηριακή πίεση και ελάττωση της καρδιακής παροχής. Η σπλαχνική κυκλοφορία σε ασθενείς με ηπατονεφρικό σύνδρομο υπόκειται στην επίδραση αγγειοδιασταλτικών ουσιών που προέρχονται από το ενδοθήλιο των αγγείων προκαλώντας στη συνέχεια ενεργοποίηση ενδογενών αγγειοσυσπαστικών ουσιών. Η κύρια εκδήλωση στην παθοφυσιολογία του ηπατονεφρικού συνδρόμου είναι η αγγειοσύσπαση στο επίπεδο της νεφρικής κυκλοφορίας. Σε προχωρημένη ηπατική ανεπάρκεια η αδυναμία παραγωγής τοπικά αγγειοδιασταλτικών ουσιών (προσταγλανδινών, NO και νατριουρητικού πεπτιδίου) ικανών να αντιμετωπίσουν τους αγγειοσυσπαστικούς παράγοντες οδηγεί σε μείωση της GFR και την ανάπτυξη ηπατονεφρικού συνδρόμου.

Τα κύρια κριτήρια που οδηγούν στη διάγνωση του ηπατονεφρικού συνδρόμου είναι α) η μειωμένη GFR (κρεατινίνη > 1,5 mg/dl ή 24ωρη κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη των 40 ml/min), β) η απουσία υποογκαιμίας, βακτηριακής λοίμωξης, μεγάλης απώλειας υγρών και θεραπείας με νεφροτοξικά φάρμακα, γ) μη βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας μετά την απόσυρση των διουρητικών και χορήγηση 1,5 λίτρου υγρών με σκοπό την αποκατάσταση του όγκου αίματος και δ) δεν υπάρχει πρωτεϊνουρία (< 500 mg/ημέρα), ούτε υπερηχογραφική ένδειξη αποφρακτικής ουροπάθειας ή παρεγχυματικής νεφρικής νόσου. Η χορήγηση τερλιπρεσίνης και αλβουμίνης φαίνεται να είναι ο τρόπος αντιμετώπισης με τα καλύτερα αποτελέσματα αλλά

τυχαιοποιημένες μελέτες απαιτούνται για την καθιέρωσή τους σαν θεραπεία του ηπατονεφρικού συνδρόμου (101, 102).

Η ανταπόκριση στη χορήγηση αλβουμίνης και τερλιπρεσσίνης θα πρέπει να εκτιμάται διαρκώς. Η χορήγηση τερλιπρεσσίνης δεν θα πρέπει να παρατείνεται πέραν των 2 εβδομάδων. Η χορήγηση αλβουμίνης και αλβουμίνης δεν αποτελεί οριστική θεραπεία σε ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών και θα πρέπει πάντα να λαμβάνεται υπόψη το ενδεχόμενο μεταμόσχευσης ήπατος, εφ'όσον δεν υπάρχουν αντενδείξεις, ως οριστική θεραπεία του ηπατονεφρικού συνδρόμου [102].

Ο συνδυασμός μιδοδρίνης και οκτεοτριδίου μαζί με αλβουμίνη έχει χρησιμοποιηθεί σε χώρες όπου δεν είναι διαθέσιμη η τερλιπρεσσίνη. Ωστόσο, μελέτες έχουν δείξει ότι η ανταπόκριση των ασθενών ήταν μικρότερη σε σχέση με τη χορήγηση τερλιπρεσσίνης [103].

Πρόσφατη μετα – ανάλυση κατέδειξε ότι η χορήγηση νοραδρεναλίνης σε συνδυασμό με αλβουμίνη έχει παρόμοια αποτελεσματικότητα με τη χορήγηση τερλιπρεσσίνης [104]. Η χορήγηση νοραδρεναλίνης, ωστόσο, απαιτεί αιμοδυναμική παρακολούθηση του ασθενούς σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας.

Για την αντιμετώπιση του ηπατονεφρικού συνδρόμου έχει, επίσης, χρησιμοποιηθεί η ντοπαμίνη, χωρίς ωστόσο η χρήση της να έχει οδηγήσει σε

εντυπωσιακά αποτελέσματα, καθώς βελτιώνει μεν την νεφρική αιμάτωση, αλλά δε βελτιώνει τον GFR ή την επιβίωση [105,106].

Επιπλέον, στην αντιμετώπιση του ηπατονεφρικού συνδρόμου έχει χρησιμοποιηθεί η διασφαγιτιδική ενδοηπατική πυλαιοσυστηματική αναστόμωση, όπως επίσης και η αιμοκάθαρση, ωστόσο τα δεδομένα είναι περιορισμένα με αποτέλεσμα να μην μπορούν να καθιερωθούν στην κλινική πράξη [107 – 109]

4. Αυτόματη Βακτηριακή Περιτονίτιδα (ΑΒΠ) [110]

Η Αυτόματη Βακτηριακή Περιτονίτιδα είναι μια συχνή και πολλές φορές θανατηφόρα επιπλοκή της κίρρωσης του ήπατος. Η διάγνωση τίθεται σε κιρρωτικούς ασθενείς με κλινική εικόνα περιτονίτιδας επί απουσίας σαφούς ενδοκοιλιακής εστίας λοίμωξης.

Η πυλαία υπέρταση, η σπλαγχνική αγγειοδιαστολή και η ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης οδηγεί σε κατακράτηση νατρίου και νερού και συνακόλουθα στην ανάπτυξη ασκιτικής συλλογής. Το ασκιτικό υγρό αποτελεί ένα πολύ καλό υπόστρωμα για βακτηριακή ανάπτυξη. [111]

Ποικιλία παραγόντων έχει ενοχοποιηθεί για την ανάπτυξη ΑΒΠ, μεταξύ των οποίων εξέχουσα θέση κατέχει η μετάθεση μικροβίων από τον εντερικό αυλό εντός της περιτοναϊκής κοιλότητας. Τα Gram- βακτήρια είναι τα μικρόβια

στην παρουσία των οποίων οφείλεται κυρίως η ανάπτυξη ΑΒΠ, χωρίς να αποκλείεται και η πρόκλης ΑΒΠ από άλλα είδη μικροβίων. Τα 3 μικρόβια που απομονώνονται συχνότερα από καλλιέργειες ασκιτικού υγρού είναι : E.Coli, Streptococcus & Klebsiella [111-113].

Η διάγνωση της ΑΒΠ δεν μπορεί να τεθεί χωρίς τη λήψη με παρακέντηση δείγματος ασκιτικού υγρού για μικροβιολογική ανάλυση και καλλιέργεια. Με την ανάλυση του ασκιτικού υγρού προσδιορίζεται ο τύπος των λευκοκυττάρων,που βρίσκονται σε αυτό, και προσδιορίζεται ο αριθμός των πολυμορφοπυρήνων. Αν ο αριθμός των πολυμορφοπυρήνων υπερβαίνει τα 250 κυτταρα/ mm^3 , τότε τίθεται η αρχική διάγνωση της ΑΒΠ. Θετική καλλιέργεια του ασκιτικού υγρού επιβεβαιώνει την παρουσία ΑΒΠ, ωστόσο, δεν είναι σπάνια η ύπαρξη ΑΒΠ με αρνητική καλλιέργεια σκιτικού υγρού [114].

Συμπτώματα με τα οποία μπορεί να εκδηλωθεί η ΑΒΠ είναι ο πυρετός, το κοιλιακό άλγος, η σύγχυση, ο λήθαργος κ.α. Υπάρχει, ωστόσο, περίπτωση τα συμπτώματα να είναι αβληχρά.

Η έγκαιρη διάγνωση και η έναρξη θεραπείας σε κιρρωτικούς ασθενείς με Αυτόματη Βακτηριακή Περιτονίτιδα είανι κεφαλαιώδους σημασίας και βελτιώνει την πρόγνωση των ασθενών αυτών. Η χορήγηση ενδοφλεβίων αντιβιοτικών αποτελεί πρώτης γραμμής επιλογή, με τις κεφαλοσπορίνες 3ης γενεάς ή τις κινολόνες να αποτελούν μια καλή επιλογή, καθώς υπερέχουν σε αποτελεσματικότητα σε σχέση με άλλα αντιβιοτικά και ταυτόχρονα στερούνται σημαντικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Ηπατοτοξικά ή νεφροτοξικά φάρμακα

θα πρέπει να αποφεύγονται, καθώς ελλοχεύει πάντα ο κίνδυνος επιδείνωσης τόσο της ηπατικής όσο και της νεφρικής λειτουργίας [115,116].

Μελέτες έχουν δείξει ότι συγχορήγηση αντιβιοτικών με αλβουμίνης σε ασθενείς με ΑΒΠ, προφυλάσσει από την ανάπτυξη νεφρικής δυσλειτουργίας. Επιπλέον, χορήγηση προφυλακτικής θεραπείας με κινολόνη μπορεί να εφερμοστεί ως δευτερογενής πρόληψη σε κιρρωτικούς ασθενείς που έχουν στο παρελθόν ένα τουλάχιστον επεισόδιο ΑΒΠ [117-120].

5. Κιρσοί οισοφάγου

Ανατομία κιρσών οισοφάγου

Οι αυξημένες αντιστάσεις που αναπτύσσονται στο σύστημα της πυλαίας φλέβας σε κιρρωτικούς ασθενείς έχουν σαν αποτέλεσμα την ανάπτυξη ενός εκτεταμένου δικτύου παράπλευρης κυκλοφορίας με σκοπό τη μεταφορά του αίματος της πυλαίας φλέβας στις φλέβες της συστηματικής κυκλοφορίας.

Οι αναστομώσεις μεταξύ της πυλαίας φλέβας και της συστηματικής κυκλοφορίας είναι οι εξής (121):

1) Στην καρδία του στομάχου, όπου η αριστερή γαστρική, και οι βραχείες γαστρικές φλέβες του πυλαίου συστήματος αναστομώνονται με τις μεσοπλεύριες, διαφραγματοοισοφαγικές και

την ελάσσονα άζυγο φλέβα. Η εκτροπή του αίματος έχει σαν αποτέλεσμα τη δημιουργία κιρσοειδών διευρύνσεων στην υποβλεννογόνιο στοιβάδα του κατώτερου οισοφάγου, στην καρδία και το θόλο του στομάχου.

2) Στο ορθό όπου η άνω αιμορροϊδική φλέβα του πυλαίου συστήματος αναστομώνεται με τη μέση και κάτω αιμορροϊδικές φλέβες του συστήματος της κάτω κοίλης φλέβας. Η αναστόμωση αυτή έχει σαν αποτέλεσμα τη δημιουργία κιρσών στο ορθό.
3) Στο δρεπανοειδή σύνδεσμο, διαμέσου των υπολειμμάτων των παραομφαλικών φλεβών της ομφαλικής κυκλοφορίας του εμβρύου, οι οποίες εκβάλλουν στον αριστερό κύριο κλάδο της πυλαίας φλέβας.
4) Σε σημεία όπου τα ενδοκοιλιακά όργανα έρχονται σε επαφή με οπισθοπεριτοναϊκούς ιστούς ή αναρτώνται από το κοιλιακό τοίχωμα
5) Αναστομώσεις μπορεί να αναπτυχθούν μεταξύ της σπληνικής και της αριστερής νεφρικής φλέβας είτε μέσω άμεσης εκτροπής είτε εμμέσως μέσω διαφραγματικών, παγκρεατικών, γαστρικών φλεβών ή φλεβών του αριστερού επινεφριδίου.

Φυσική ιστορία ανάπτυξης των κιρσών οισοφάγου

Κατά τη διάγνωση της κίρρωσης του ήπατος περίπου στο 30% των ασθενών με καλά αντιρροπούμενη κίρρωση έχουν ήδη αναπτυχθεί κιρσοί οισοφάγου. Το αντίστοιχο ποσοστό σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη

κίρρωση προσεγγίζει το 60% (122). Η συνολική ετήσια επίπτωση της ανάπτυξης κιρσών προσεγγίζει το 8% (123).

Από τη στιγμή που θα δημιουργηθούν οι κιρσοί το μέγεθος τους σταδιακά αυξάνεται και υπάρχει πιθανότητα να αιμορραγήσουν. Στο 10 – 20% των ασθενών με κιρσούς του οισοφάγου παρατηρείται αύξηση του μεγέθους εντός των πρώτων 2 ετών από την πρώτη ενδοσκοπική παρατήρησή τους (124). Μετά την πάροδο 6 ετών παρακολούθησης ανάπτυξη μεγάλων κιρσών παρατηρείται σε ποσοστό 4% σε κιρρωτικούς ασθενείς χωρίς κιρσούς και 25% σε ασθενείς με μικρούς κιρσούς κατά την πρώτη ενδοσκοπική εκτίμηση (125).

Πρόβλεψη της ύπαρξης και της εξέλιξης των κιρσών οισοφάγου

Έχουν λάβει χώρα αρκετές προσπάθειες για τον προσδιορισμό παραγόντων πρόβλεψης της ύπαρξης και της εξέλιξης των κιρσών του οισοφάγου. Τα αποτελέσματα των μελετών είναι αντικρουόμενα, πράγμα που οφείλεται στον διαφορετικό τρόπο προσδιορισμού του μεγέθους των κιρσών του οισοφάγου.

Η ανεύρεση κιρσών οισοφάγου έχει συσχετισθεί με μία ποικιλία παραμέτρων, όπως ο αριθμός των αιμοπεταλίων, το μέγεθος του σπλήνα, η παρουσία ασκιτικής συλλογής, η αλβουμίνη, το Child Pugh score και η παρουσία αραχνοειδών αγγειωμάτων (126).

Μία μελέτη Γάλλων ερευνητών (127) μελέτησε 116 κιρρωτικούς ασθενείς και πρότεινε τον αριθμό των αιμοπεταλίων και το χρόνο προθρομβίνης ως δείκτες παρουσίας κιρσών οισοφάγου, όπως επίσης τον αριθμό των αιμοπεταλίων , το χρόνο προθρομβίνης και τα αραχνοειδή αγγειώματα ως δείκτες ύπαρξης μεγάλων κιρσών. Σε άλλη μελέτη (128) που συμπεριέλαβε 143 ασθενείς με Child Pugh A και B κίρρωση του ήπατος - κυρίως ιογενούς αιτιολογίας - η παρουσία κιρσών συσχετίσθηκε με PT index < 70%, αιμοπετάλια < 100000/mm3 και διάμετρο πυλαίας φλέβας > 13mm.

Είναι αποδεκτό σήμερα ότι κιρσοί οισοφάγου σχηματίζονται όταν η πίεση στην πυλαία, εκτιμώμενη έμμεσα με την πίεση ενσφήνωσης των ηπατικών φλεβών (HVPG) ξεπεράσει τα 10 – 12 mmHg. Όμως όλοι οι κιρρωτικοί ασθενείς που ανήκουν σε αυτή την ομάδα δεν παρουσιάζουν κιρσούς κατά την ενδοσκοπική εκτίμηση (129).

Κιρσορραγία

Μηχανισμοί πρόκλησης κιρσορραγίας

Έχουν προταθεί διάφοροι πιθανοί μηχανισμοί πρόκλησης κιρσορραγίας. Μεταξύ αυτών έχει προταθεί ως αιτία η ύπαρξη εξωτερικών παραγόντων που προκαλούν βλάβη στο τοίχωμα του κιρσού. Σύμφωνα με άλλη υπόθεση η αυξημένη υδροστατική πίεση στον κιρσό οδηγεί στην αύξηση του μεγέθους και την λέπτυνση του τοιχώματος [130, 131]. Η τάση του

τοιχώματος του κιρσού (Τ) υπολογίζεται από το νόμο του Laplace: Τ = ΤΡχ r/w όπου ΤΡ η διατοιχωματική πίεση, r η ακτίνα και w το πάχος του τοιχώματος. Ο συνδυασμός των παραμέτρων της πίεσης των κιρσών, του μεγέθους των κιρσών και του πάχους του τοιχώματος στην ενδοσκοπική και υπερηχο-ενδοσκοπική εικόνα [132 – 134], πιθανώς να προσφέρει ικανοποιητική εκτίμηση του κινδύνου αιμορραγίας στους ασθενείς με πυλαία υπέρταση. Νεώτερες απόψεις υποστηρίζουν την εμπλοκή μικροβιακών παραγόντων ή/και φλεγμονωδών παραγόντων και κυττοκινών στην πρόκληση της κιρσορραγίας.

Παράγοντες κινδύνου ρήξεως κιρσών οισοφάγου

Στους παράγοντες κινδύνου ρήξης των κιρσών του οισοφάγου περιλαμβάνονται ο μεγάλος βαθμός της ηπατικής ανεπάρκειας , όπως αυτός εκτιμάται με το Child- Pugh score, το μεγάλο μέγεθος των κιρσών και η παρουσία κατά την ενδοσκόπηση ερυθρών στιγμάτων (red spots) επάνω στο τοίχωμα των κιρσών. Ωστόσο, αυτοί οι παράγοντες κινδύνου απαντώνται μόνο στο 1/3 των ασθενών με κιρσορραγία [135]. Κατά συνέπεια κάποιοι επιπρόσθετοι παράγοντες θα πρέπει πιθανώς να λαμβάνονται υπόψη στην εκτίμηση του κινδύνου κιρσορραγίας.

Τελευταία το ενδιαφέρον εστιάζεται ιδιαίτερα σε αιμοδυναμικούς παράγοντες. Φαίνεται ότι η HVPG αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου αιμορραγίας και θανάτου [136, 137]. Γενικά είναι αποδεκτό ότι αιμορραγία είναι περισσότερο πιθανή όταν η HVPG υπερβεί το όριο των 12 mmHg [138].

Η πίεση εντός του κιρσού αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου του πρώτου επεισοδίου αιμορραγίας [139] και έναν σημαντικό προγνωστικό παράγοντα σε ασθενείς με πυλαία υπέρταση κιρρωτικής ή μη αιτιολογίας [140]. Έχει υποστηριχθεί ότι αποτελεί πιο αξιόπιστο προγνωστικό δείκτη ρήξης των κιρσών σχετικά με την HVPG, αλλά η μέτρησή της παρουσιάζει τεχνικές δυσκολίες και προβλήματα αξιοπιστίας [141].

Κατά καιρούς ως παράγοντες κινδύνου έχουν ενοχοποιηθεί η αιτιολογία της κίρρωσης, η ύπαρξη ηπατοκυτταρικού καρκινώματος, η βατότητα της πυλαίας φλέβας και των ηπατικών φλεβών, η ταχύτητα και η ροή του αίματος στην πυλαία φλέβα, η λήψη μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών, και η λήψη αλκοόλ [142 – 143]. Τέλος, έχει αποδειχθεί πλέον ότι η βακτηριακή λοίμωξη αποτελεί έναν κρίσιμο παράγοντα που ωθεί στη ρήξη των κιρσών του οισοφάγου [144].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΑ ΜΟΝΤΕΛΑ

1.1. Child – Pugh score: ΒΑΣΙΚΕΣ ΕΝΝΟΙΕΣ [145]

Η αρχική εκδοχή του Child ή του Child-Turcotte score [146] περιελάμβανε δύο συνεχείς μεταβλητές, τη χολερυθρίνη και τη λευκωματίνη, και τρεις διακριτές ποσοτικές μεταβλητές τον ασκίτη, την εγκεφαλοπάθεια και τη διατροφική κατάσταση [145].

Πινακας 2 . Το Child–Turcotte score

Group	A	B	C
Χολερυθρίνη (μmol/l)	< 34	34 – 51	> 51
Αλβουμίνη (g/l)	> 35	30 – 35	< 35
Ασκίτης	Απών	Ελεγχόμενος	Ανθεκτικός
Εγκεφαλοπάθεια	Απούσα	Μέτρια	Προχωρημένη
Κατάσταση θρέψης	Καλή	Μέτρια	Πτωχή

Η επιλογή αυτών των πέντε μεταβλητών καθώς και οι cut - off τιμές της χολερυθρίνης και της λευκωματίνης είναι εμπειρικές. Οι πέντε μεταβλητές και οι αντίστοιχες cut – off τιμές κατηγοριοποιήθηκαν έτσι ώστε να ορίσουν τρεις ξεχωριστές ομάδες αυξανόμενης σοβαρότητας (A, B και C).

Στις μεταβλητές αποδόθηκαν 1, 2 και 3 βαθμοί ανάλογα με τη μετρηθείσα τιμή καθεμιάς παραμέτρου. Η τελική βαθμολογία (Score) προκύπτει από το άθροισμα της βαθμολόγησης κάθε μεταβλητής και κυμαίνεται από 5 έως 15. Έτσι, οι ασθενείς με βαθμολογία μεταξύ 5 και 8

εντάχθηκαν στην ομάδα Α, οι ασθενείς με βαθμολογία μεταξύ 9 και 11 στην ομάδα Β και οι ασθενείς με βαθμολογία μεταξύ 12 και 15 στην ομάδα C.

Δέκα χρόνια περίπου αργότερα προτάθηκε μια τροποποιημένη εκδοχή του συστήματος βαθμονόμησης που ονομάστηκε Child-Pugh score [147].

Πίνακας 3. Η ταξινόμηση κατά Child–Pugh

	1 βαθμός	2 βαθμοί	3 βαθμοί
Χολερυθρίνη (mg/dl)	< 2	2 – 3	> 3
Αλβουμίνη (g/dl)	< 3.5	2.8 – 3.5	> 2.8
PT[b] prolongation (sec)	1 – 3	4 – 6	> 6
Ασκίτης	Απών	Μέτριος	Ανθεκτικός
Εγκεφαλοπάθεια	Απούσα	Μέτρια (grades 1–2)	Σοβαρή (grades 3–4)

Child classes: A: 5 – 6 βαθμοί, B: 7 – 9 βαθμοί, C: 10 – 15 βαθμοί

Σε αυτή την τροποποιημένη εκδοχή, η κατάσταση της θρέψης αντικαταστάθηκε από τον χρόνο προθρομβίνης. Ωστόσο, καθώς η προθρομβίνη εκφραζόταν με διαφορετικό τρόπο σε διάφορες χώρες (είτε ως τιμή προθρομβίνης σε συνάρτηση με το χρόνο είτε ως ποσοστό της δραστηριότητας του φυσιολογικού πλάσματος υπήρχε μία δυσκολία ως προς την εφαρμογή του score και την εξαγωγή συγκρίσιμων συμπερασμάτων. Με την εφαρμογή του νέου score τροποποιήθηκαν τα cut-offs της αλβουμίνης

με αποτέλεσμα η βαθμολογία που προέκυπτε από το άθροισμα των μεμονωμένων τιμών των μεταβλητών να επιτρέπει την κατηγοριοποίηση των ασθενών σε 3 ομάδες: grade A (5-6 βαθμοί), grade B (7-9 βαθμοί) και grade C (10-15 βαθμοί).

Οι μεταβλητές που περιλαμβάνονται στην βαθμολογία Child-Pugh θεωρούνται συχνά ότι αντικατοπτρίζουν τις συνθετικές λειτουργίες του ήπατος (λευκωματίνη και προθρομβίνη) και τις απεκκριτικές λειτουργίες του (χολερυθρίνη).

Η βαθμολογία Child-Pugh μπορεί να θεωρηθεί ως ένας δείκτης εκτίμησης της λειτουργίας πολλαπλών οργάνων ασθενών με υποκείμενη κίρρωση και όχι απλή εκτίμηση των λειτουργιών του ήπατος, καθώς οι τιμές των μετρηθεισών μεταβλητών επηρεάζονται από πολλές καταστάσεις πέραν της ηπατικής λειτουργίας. Για παράδειγμα, η αλβουμίνη επηρεάζεται όχι μόνο από τη συνθετική λειτουργία του ήπατος αλλά και από την εξαγγείωση που ευνοείται από τη σήψη [148] και τον ασκίτη [149] καταστάσεις που οδηγούν σε υπαλβουμιναιμία από αραίωση. Παρομοίως, η χολερυθρίνη αυξάνεται σε περίπτωση νεφρικής ανεπάρκειας, αιμόλυσης και σηψαιμίας [150], οι οποίες δεν είναι ασυνήθιστες σε ασθενείς με κίρρωση. Ο μειωμένος δείκτης προθρομβίνης μπορεί να σχετίζεται με την ενεργοποίηση της πήξης, η κύρια αιτία της οποίας είναι η σήψη [151]. Η μεταβολική εγκεφαλοπάθεια μπορεί να επιδεινωθεί σε σήψη ή νεφρική ανεπάρκεια [152]. Συνεπώς, η αλβουμίνη, η χολερυθρίνη, η προθρομβίνη και η εγκεφαλοπάθεια αντιπροσωπεύουν

προγνωστικούς δείκτες που αντικατοπτρίζουν γενικότερες λειτουργίες του οργανισμού και όχι μόνο των λειτουργιών του ήπατος.

1.2. Επικύρωση

Σε μία πρώτη φάση το Child Score και στη συνέχεια και το Child-Pugh score προτάθηκαν για χρήση σε ένα πολύ περιορισμένο πεδίο, αυτό της χειρουργικής παρέμβασης στην αντιμετώπιση της πυλαίας υπέρτασης στο περιορισμένο πλαίσιο της αξιολόγησης της επιβίωσης (πυλαιοσυστηματική αναστόμωση και διατομή του οισοφάγου) [147].

Ωστόσο, η προγνωστική τους αξία έχει αποδειχθεί σε πολλές άλλες καταστάσεις που αφορούν την κίρρωση. Πολυπαραγοντικές αναλύσεις που έχουν λάβει χώρα και χρησιμοποιούν ως παράμετρο το Child-Pugh score έχουν δείξει ότι το score αυτό έχει μια ανεξάρτητη προγνωστική αξία σε καταστάσεις όπως η παρουσία ασκίτη [153], η ρήξη των κιρσών του οισοφάγου [154], η υποκλινική εγκεφαλοπάθεια [155], το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα [156] (157), η πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα [158], η πρωτοπαθής χολική κίρρωση [159] και το σύνδρομο Budd-Chiari [160].

1.3. Εφαρμογές

Η κύρια εφαρμογή του Child-Pugh score ήταν η διαστρωμάτωση ή η επιλογή ασθενών για προγνωστικές αναλύσεις, αναδρομικές αξιολόγησεις ή για τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές. Σε αντίθεση με την ευρεία επικύρωσή

του ως προγνωστικού δείκτη, η βαθμολογία Child-Pugh σπάνια ενσωματώνεται σε αλγόριθμους για τη διαχείριση μεμονωμένων ασθενών, με εξαίρεση την επιλογή ασθενών για χειρουργική εκτομή ηπατοκυτταρικού καρκινώματος [161] ή για χειρουργικές επεμβάσεις εκτός ήπατος [162]. Ωστόσο, παρά τη κλίνη του ασθενούς, η βαθμολογία Child-Pugh χρησιμοποιείται ευρέως ως απλός περιγραφικός ή προγνωστικός δείκτης και συσχετίζεται συχνά με άλλους προγνωστικούς δείκτες, ενώ βρίσκει εφαρμογή κατά τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων που αφορούν κιρρωτικούς ασθενείς.

1.4. Περιορισμοί

Ο εμπειρικός τρόπος επιλογής των πέντε παραμέτρων που λαμβάνονται υπόψη στον υπολογισμό του Child-Pugh score αποτελεί έναν αρχικό περιορισμό [3, 163 – 167]. Ωστόσο, μπορεί να υποστηριχθεί, για παράδειγμα, ότι η αλβουμίνη και οι παράγοντες πήξης, οι οποίοι συντίθενται από το ήπαρ, συσχετίζονται ισχυρά μεταξύ τους.

Ένας δεύτερος περιορισμός προέρχεται από την αυθαίρετη χρήση cut-offs τιμών για τις ποσοτικές μεταβλητές. Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι οι εν λόγω cut-offs τιμές που χρησιμοποιούνται είναι οι βέλτιστες για τον προσδιορισμό σημαντικών μεταβολών στον κίνδυνο θνητότητας, καθώς επίσης δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι ο κίνδυνος θνητότητας αυξάνεται γραμμικά στους βαθμούς A, B και C του Child score.

Ένας τρίτος περιορισμός είναι ότι κάθε μεταβλητή έχει την ίδια βαρύτητα κατά τον υπολογισμό του τελικού score. Πολυπαραγοντικές αναλύσεις έχουν δείξει ότι η επίπτωση των διαφόρων προγνωστικών παραγόντων στη θνητότητα είναι αρκετά μεταβλητή. Για παράδειγμα, η προγνωστική βαρύτητα της χολερυθρίνης και του INR διαφέρει κατά ένα έυρος τιμών 1-3 αν χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικός δείκτης το MELD score [3]. Ως εκ τούτου, δίνοντας την ίδια βαρύτητα σε διαφορετικές μεταβλητές οδηγούμαστε σε υπερεκτίμηση ή υποεκτίμηση της πραγματικής σημασίας τους. Επιπλέον, τα cut-offs για ποιοτικές μεταβλητές, όπως ο ασκίτης και η εγκεφαλοπάθεια είναι ασαφή και μπορεί να υποκεινται σε διαφορετικές ερμηνείες. Στην κλινική πρακτική, η εγκεφαλοπάθεια, η οποία μπορεί να εκτιμηθεί ως απούσα, ως ελάχιστη ή ως προχωρημένη στο Child score, συχνά μεταβάλλεται με την πάροδο του χρόνου και μπορεί να μεταβληθεί με τη χρήση διαφόρων φαρμάκων.

Ένας τέταρτος περιορισμός οφείλεται στο γεγονός ότι δεν λαμβάνονται υπόψη σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες. Συγκεκριμένα, πολλές μελέτες έχουν τονίσει την καθοριστική επίδραση της νεφρικής λειτουργίας κατά τη διαδρομή της κίρρωσης [3, 153, 164, 166]. Για παράδειγμα, η βαρύτητα της κρεατινίνης είναι μεγαλύτερη από τη βαρύτητα της χολερυθρίνης όταν χρησιμοποιείται το MELD score [3].

Άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι οι δείκτες της πυλαίας υπέρτασης, συμπεριλαμβανομένων των οισοφαγικών κιρσών [168], της ταχύτητας ροής του αίματος στην πυλαία [143] και της κλίσης της ηπατικής φλεβικής πίεσης

[169] παρέχουν πρόσθετες προγνωστικές πληροφορίες όταν προστίθενται στις μεταβλητές της βαθμολογίας Child-Pugh.

Τέλος, η βαθμολογία Child-Pugh δεν λαμβάνει υπόψη την αιτία της κίρρωσης, την πιθανή συνύπαρξη αρκετών αιτιολογικών παραγόντων και την συνεχιζόμενη εξέλιξη μιας βλαπτικής διαδικασίας όπως η επίμονη κατάχρηση οινοπνεύματος, η συνεχής αναπαραγωγή του HBV ή HVC ή η φλεγμονώδης δραστηριότητα της αυτοάνοσης ηπατίτιδας [165, 170].

2. MELD Score

2.1. ΒΑΣΙΚΕΣ ΕΝΝΟΙΕΣ

Για μεγάλο χρονικό διάστημα η διάθεση των μοσχευμάτων του ήπατος στους υποψήφιους λήπτες βασίστηκε στον χρόνο αναμονής. Ωστόσο, σημαντικές μελέτες έδειξαν σαφώς ότι ο χρόνος αναμονής δεν αποτελεί κατάλληλο δείκτη του κινδύνου θανάτου για ασθενείς που βρίσκονται στη λίστα αναμονής [171]. Η ανάγκη για τον καθορισμό κριτηρίων για τη μεταμόσχευση ήπατος και η ανάγκη για ιεράρχηση της διάθεσης των μοσχευμάτων οδήγησαν στην ανάπτυξη και τη διάδοση ενός συστήματος βαθμολόγησης, του MELD. Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι η βαθμολογία MELD δημιουργήθηκε αρχικά με στόχο την πρόβλεψη της επιβίωσης μετά από τη διασφαγιτιδική ενδοηπατική πυλαιοσυστηματική αναστόμωση (TIPS)

[3]. Πολυπαραγοντικές αναλύσεις έδειξαν ότι μεταξύ ενός πλήθους προκαθορισμένων μεταβλητών, τέσσερις αντικειμενικές μεταβλητές ήταν εκείνες οι οποίες είχαν σημαντικό και ανεξάρτητο αντίκτυπο στην επιβίωση. Δηλαδή η χολερυθρίνη, η κρεατινίνη, το INR και η αιτία της κίρρωσης (αλκοολική και χολοστατική έναντι άλλων αιτιών). Μια σημαντική πρωτοτυπία του MELD έναντι του παραδοσιακού συστήματος CTP είναι ότι η νεφρική λειτουργία περιλαμβάνεται στην εξαγωγή των αποτελεσμάτων. Η νεφρική δυσλειτουργία είναι ένα συνηθισμένο συμβάν που εμφανίζεται σε ποσοστό έως και 75% των ασθενών με κίρρωση κατά τη διάρκεια της νόσου και η σοβαρότητα της κίρρωσης του ήπατος προσδιορίστηκε ως ένας καθοριστικός παράγοντας στην ανάπτυξη νεφρικής ανεπάρκειας [172 – 175].

Για την απλοποίηση του score χρησιμοποιήθηκε ο λογαριθμικός μετασχηματισμός των ποσοτικών τιμών για να μειωθεί μία ενδεχόμενη επίδραση ακραίων τιμών στη στατιστική ανάλυση. Δυστυχώς, αυτή η βαθμολογία δεν επιτρέπει άμεση εκτίμηση της πιθανότητας επιβίωσης σε δεδομένο χρόνο για έναν ασθενή με δεδομένες τιμές κρεατινίνης, χολερυθρίνης και INR. Η εκτίμηση της πιθανότητας επιβίωσης απαιτεί περαιτέρω υπολογισμό με τη χρήση μαθηματικών μοντέλων. Η τρέχουσα φόρμουλα που χρησσιμοποιείται για τον υπολογισμό του MELD είναι η εξής: MELD= 9.6 X loge (creatinine mg/dl) + 3.8 X loge (bilirubin mg/dl) + 11.2 loge (INR) + 6.4

Μελέτες έχουν δείξει ότι η βαθμολογία MELD προβλέπει επαρκώς τη θνητότητα τόσο σε νοσοκομειακούς όσο και περιπατητικούς ασθενείς με

κίρρωση, χρησιμεύει σε ασθενείς με διάφορες αιτίες και σοβαρότητα της κίρρωσης, είναι ένα χρήσιμο score για την αξιολόγηση της βραχυπρόθεσμης επιβίωσης και ότι ο αποκλεισμός της αιτιολογίας της κίρωσης ως μεταβλητής για τον υπολογισμό του score θα είχε ελάχιστη μόνο επίδραση στην ακρίβεια των εξαγόμενων αποτελεσμάτων. Τούτων δοθέντων το MELD score υιοθετήθηκε τελικά στις Ηνωμένες Πολιτείες το 2002 ως το σύστημα αναφοράς για την ταξινόμηση ασθενών για μεταμόσχευση ήπατος.

Πρακτικά, έχουν ακολουθήσει επιπλέον τροποποιήσεις στο αρχικό μοντέλο βαθμολόγησης. Αρχικά, η μεταβλητή που αναφέρεται στην αιτία της κίρρωσης (χολοστατική ή αλκοολική έναντι άλλων αιτιών) έχει εγκαταλειφθεί και αντικατασταθεί από μια σταθερή τιμή. Επιπλέον, οι υποψήφιοι με HCC, καταγράφονται με MELD score ισοδύναμο με 3 – μηνη θνητότητα 10% ή 15% σύμφωνα δε με την καταγραφή αυτή ο όγκος ταξινομείται ως στάδιο I ή II. Οι ασθενείς αυτοί, εάν δεν μεταμοσχευθούν εντός 3 μηνών, λαμβάνουν πρόσθετους βαθμούς στην κλίμακα MELD που ισοδυναμούν με αύξηση κατά 10% της θνητότητας προ της μεταμόσχευσης κάθε 3 μήνες έως ότου μεταμοσχευθούν ή διαπιστωθεί ότι είναι ακατάλληλοι για μεταμόσχευση λόγω υπερβολικής εξέλιξης του όγκου. Αυτή η τελευταία τροποποίηση έλαβε χώρα καθώς μια σημαντική αναλογία ασθενών με HCC είχε αντιρροπούμενη κίρρωση, πράγμα που οδηγούσε σε χαμηλή βαθμολογία με το MELD.

2.2. Επικύρωση

Σε αντίθεση με την βαθμολογία Child-Pugh, οι μεταβλητές της βαθμολογίας MELD έχουν επιλεγεί σε δεδομένο πληθυσμό και η βαθμολογία έχει επικυρωθεί στη συνέχεια σε ένα ανεξάρτητο δείγμα ασθενών [3, 176]. Υπάρχουν μελέτες που επιβεβαιώνουν ότι το MELD είναι ισχυρό προγνωστικό μοντέλο σε ασθενείς που υποβάλλονται σε TIPS, με c-statistics για ετήσια επιβίωση περίπου 0,70 [164, 177].

Επιπλέον, το MELD score έχει δοκιμαστεί σε περιπτώσεις οξείας ηπατικής ανεπάρκειας και επαναμεταμοσχεύσεις ήπατος σε πρώιμες απορρίψεις μοσχεύματος. Έχει προταθεί ότι το MELD score συσχετίζεται σημαντικά με τη θνητότητα σε ασθενείς με οξεία ηπατική ανεπάρκεια που δεν προκαλείται από παρακεταμόλη, ενώ αντίθετα δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του MELD score και της θνητότητας σε ασθενείς με υπερδοσολογία παρακεταμόλης ή πρώιμη απόρριψη μοσχεύματος [178]. Η χρησιμότητα του MELD score σε ασθενείς με οξεία ηπατική ανεπάρκεια, είτε σχετίζεται είτε όχι με παρακεταμόλη, επιδέχεται αμφισβητήσεις καθώς δεν λαμβάνεται υπόψη η νευρολογική κατάσταση του ασθενούς, η οποία αποτελεί σημαντικό προγνωστικό δείκτη στις περιπτώσεις αυτές.

2.3. Εφαρμογές

Συγκρίνοντας τα δεδομένα από δύο χρονικές περιόδους πριν και μετά την εφαρμογή του MELD score, φάνηκε ότι η εφαρμογή του MELD score για ιεράρχηση των υποψηφίων ληπτών οδήγησε σε μείωση κατά 12% του συνολικού αριθμού νέων υποψήφιων για μεταμόσχευση [179], παρατηρήθηκε μείωση της θνητότητας κατά 3,5% στη λίστα αναμονής, ενώ δεν παρατηρήθηκε καμία σημαντική μεταβολή στην επιβίωση μετά τη μεταμόσχευση [179].

Μετά τη χορήγηση επιπλέον βαθμών σε ασθενείς με μικρό ΗΚΚ, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στο διάστημα μεταξύ καταγραφής του περιστατικού και μεταμόσχευσης καθώς και σημαντική μείωση του ποσοστού απένταξης από τη λίστα αναμονής εξαιτίας της εξέλιξης του όγκου [180]. Το παράδοξο από τη χρήση του νέου συστήματος βαθμολόγησης ήταν ότι παρατηρήθηκε τριπλασιασμός του αριθμού των ασθενών που διεγνώσθησαν με διάγνωση ΗΚΚ. Σημαντικό στοιχείο ήταν επίσης η σημαντική αύξηση του ποσοστού των ασθενών που διεγνώσθησαν λανθασμένα ως πάσχοντες από ΗΚΚ, ενώ δεν αναγνωρίστηκε όγκος στο εξαιρεθέν ήπαρ [181]. Στην πραγματικότητα είναι δύσκολο να εξακριβωθεί η κακοήθης φύση των μικρών οζιδίων (< 1 cm) μέσα σε ένα κιρρωτικό ήπαρ, ακόμη και με τις τρέχουσες σύγχρονες τεχνικές απεικόνισης [182].

Σε αντίθεση με την προγνωστική αξία του MELD score προμεταμοσχευτικά σε υποψήφιους για μεταμόσχευση, δε φαίνεται να έχει την ίδια προγνωστική αξία σε ότι αφορά την επιβίωση μετά τη μεταμόσχευση, εξαιρουμένων των περιπτώσεων με πολύ υψηλή βαθμολογία. Η διαφορά αυτή οφείλεται προφανώς στο γεγονός ότι η επιβίωση μετά τη μεταμόσχευση εξαρτάται από πολλούς άλλους παράγοντες εκτός από την κατάσταση των ληπτών, οι περισσότεροι από τους οποίους είναι άγνωστοι ή αόριστοι κατά τη στιγμή της επέμβασης. Η κρεατινίνη ήταν η μόνη συνιστώσα της βαθμολογίας MELD που σχετίζεται σημαντικά με τη θνητότητα μετά τη μεταμόσχευση (HR 1.16, 95% CI 1.01-1.32) [4, 183].

Η βαθμολογία MELD για την επιβίωση μετά από 3 μήνες ήταν πολύ χαμηλή (c-statistics 0,54). Αυτά τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι μόνο τα υψηλά ποσοστά MELD επηρεάζουν την επιβίωση μετά την μεταμόσχευση και ότι το MELD δεν είναι καλός προγνωστικός παράγοντας μετά την μεταμόσχευση.

2.4. Περιορισμοί [145]

Τόσο το MELD score όσο και το Child-Pugh παρουσιάζουν αρκετούς περιορισμούς στη χρήση τους. Πρώτον, η χρήση πολυπαραγοντικής ανάλυσης για τον προσδιορισμό των μεταβλητών που θα συμπεριληφθούν στην τελική βαθμολογία μπορεί να θεωρηθεί ως πιο αξιόπιστη από την εμπειρική επιλογή των μεταβλητών. Ωστόσο, η πολυπαραγοντική ανάλυση πραγματοποιείται με βάση τις μεταβλητές, οι οποίες επιλέχθηκαν αρχικά

επίσης εμπειρικά επειδή θεωρούντο ότι είχαν πιθανή προγνωστική αξία. Συνεπώς, δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι ορισμένες σημαντικές μεταβλητές δεν έχουν περιληφθεί για τον υπολογισμό του score.

Δεύτερον, οι μεταβλητές που περιλαμβάνονται στο MELD score, σε αντίθεση με την εγκεφαλοπάθεια και τον ασκίτη, είναι θεωρητικά αντικειμενικές και δεν επηρεάζονται από την υποκειμενική εκτίμηση του εξεταστή. Ωστόσο, στην πράξη, τόσο η κρεατινίνη όσο και η χολερυθρίνη μπορούν να τροποποιηθούν από θεραπευτικές παρεμβάσεις (ιδιαίτερα διουρητικά), σηψαιμία ή αιμόλυση. Η επιλογή του INR αντί άλλων δεικτών πήξης, συμπεριλαμβανομένου του χρόνου προθρομβίνης και του δείκτη προθρομβίνης, είναι ένα αμφιλεγόμενο ζήτημα. Το INR δεν έχει χρησιμοποιηθεί καθολικά ως δείκτης της λειτουργίας της πήξης σε ασθενείς με κίρρωση. Φαίνεται δυνατό να ξεπεραστεί αυτή η δυσκολία, καθώς σε αυτούς τους ασθενείς βρέθηκε μια στενή συσχέτιση μεταξύ του δείκτη προθρομβίνης (εκφρασμένου ως ποσοστό του φυσιολογικού) και του INR.

Τρίτον, ενώ η κύρια εφαρμογή του MELD score ήταν στη μεταμόσχευση ήπατος και τη διάθεση των μοσχευμάτων, το score αυτό καθιερώθηκε χρησιμοποιώντας ένα πολύ συγκεκριμένο πληθυσμό, αυτόν που περιελάμβανε ασθενείς υποψηφίους για TIPS. Παρόλο που το MELD αποδείχθηκε ότι είναι ένα ισχυρός και αποτελεσματικός προγνωστικός δείκτης σε υποψήφιους για μεταμόσχευση [172], είναι πιθανό ότι μια βαθμολογία ειδικά προσαρμοσμένη για την επιβίωση μετά την μεταμόσχευση ήπατος θα

μπορούσε να είναι ακόμη πιο αποτελεσματική ως προς την προγνωστική ικανότητα.

Ένας άλλος περιορισμός βασίζεται στην απουσία ξεκάθαρων διακριτικών τιμών του MELD score που να οδηγούν στην κατηγοριοποίηση των ασθενών. Σε ό,τι αφορά το Child – Pugh κατέστη δυνατή η ομόφωνη κατηγοριοποίηση των ασθενών στα στάδια A, B & C, πράγμα που δεν ισχύει για το MELD score.

Ο κύριος περιορισμός της βαθμολογίας MELD στο παρελθόν ήταν η ανάγκη για σύνθετους μαθηματικούς υπολογισμούς, περιορίζοντας τη χρησιμότητά του παρά τη κλίνη του ασθενούς. Το MELD, που προέκυψε από μια μελέτη που επικεντρώνεται σε ασθενείς με TIPS, δεν αναμένεται να χρησιμοποιηθεί ευρέως. Ο λογαριθμικός μετασχηματισμός των ποσοτικών μεταβλητών έχει επιλεγεί για να βελτιώσει τη σημασία και να προσαρμοστεί στο στατιστικό μοντέλο. Ωστόσο, δεν υπάρχουν σαφείς ενδείξεις ότι οι στατιστικές βελτιώσεις μεταφράζονται σε μια αναγνωρίσιμη βελτίωση της ακρίβειας και της αναπαραγωγιμότητας [3, 176].

3. Child – Pugh score ή MELD score; [145]

Τα κύρια χαρακτηριστικά του Child-Pugh score και του MELD score έχουν ήδη περιγραφεία και συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 4. Σύγκριση Child – Pugh & MELD scores

	Child - Pugh	MELD
Αριθμός παραμέτρων	5	3
Ποσοτικές παράμετροι	3/5	3/3
Επιλογή παραμέτρων	Εμπειρική	Στατιστική
Στάθμιση μεταβλητών σύμφωνα με την επιρροή τους	ΟΧΙ	ΝΑΙ
'Ceiling' effect για ποσοτικές παραμέτρους	ΝΑΙ	ΟΧΙ
Λογαριθμικός μετασχηματισμός μεταβλητών	ΟΧΙ	ΝΑΙ
Μαθηματικός υπολογισμός	ΟΧΙ	ΝΑΙ
Οι μεταβλητές μπορούν να επηρεαστουν από την προσωπική κρίση	ΝΑΙ	ΟΧΙ
Τύπος του score	Διακεκριμένες τιμές	Συνεχείς τιμές

Για τη μελέτη ή τη διαχείριση ασθενών με κίρρωση του ήπατος, το MELD παρουσιάζει ορισμένα πλεονεκτήματα έναντι του Child-Pugh. Το MELD

score βασίζεται σε τρεις απλές και αντικειμενικές μεταβλητές πράγμα που διευκολύνει τη σύγκριση μεταξύ διαφορετικών ομάδων ασθενών. Αυτές οι μεταβλητές, σε αντίθεση με τον ασκίτη και την εγκεφαλοπάθεια που λαμβάνονται υπόψη στο Child – Pugh score, δεν επηρεάζονται από την ατομική κρίση και μπορούν να τροποποιηθούν ελαφρώς μόνο από εξωτερικούς παράγοντες.

Το ίδιο το MELD score είναι μια συνεχής μεταβλητή που συμβάλλει στην ακριβή ταξινόμηση των ασθενών σε μεγάλους πληθυσμούς ανεξαρτήτως της αιτίας της κίρρωσης. Ένα πλεονέκτημα του MELD score είναι ότι λαμβάνει υπόψη τη νεφρική λειτουργία των ασθενών πράγμα που δε συμβαίνει με το Child – Pugh score [184].

Η υπεροχή του MELD έναντι του Child-Pugh παύει να ισχύει όταν η χρήση του προγνωστικού δείκτη αφορά μεμονωμένους ασθενείς. Η παρά τη κλίνη του ασθενούς ενός εύχρηστου προγνωστικού δείκτη αναδεικνύει την υπεροχή του Child – Pugh score έναντι του MELD score δεδομένου ότι στην κλινική πράξη διαχειριζόμαστε και αντιμετωπίζουμε μεμονωμένους ασθενείς πάσχοντες από κίρρωση του ήπατος

Ένα άλλο πλεονέκτημα του Child – Pugh score γίνεται απλά η διάκριση και κατηγοριοποίηση των ασθενών σε ό,τι αφορά τη σοβαρότητα της πάθησης χρησιμοποιώντας τα απλά στάδια A, B & C. Αντίστοιχος εύκολος και εύχρηστος διαχωρισμός δεν υφίσταται όταν ως προγνωστικό δείκτη χρησιμοποιούμε το MELD score.

Ένα γενικώς αποδεκτό μειονέκτημα του MELD score είναι ότι δεν περιλαμβάνονται σε αυτό ορισμένοι σημαντικοί κλινικοί προγνωστικοί παράγοντες, όπως η ηπατική εγκεφαλοπάθεια, η αιμορραγία των οισοφαγικών κιρσών και η αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα, οι οποίες είναι συνήθεις δυσμενείς επιπλοκές στην κίρρωση. Η εμφάνιση αυτών των επιπλοκών υποδηλώνει κατάσταση συνεχιζόμενης επιδείνωσης της ηπατικής λειτουργίας. Συγκεκριμένα, υπήρχαν στοιχεία που έδειξαν ότι οι ασθενείς με αυτές τις επιπλοκές μπορεί να μην έχουν υψηλότερο βασικό MELD σε σχέση με άλλους ασθενείς με λιγότερο προχωρημένη νόσο [185]. Επιπλέον, άλλες μελέτες έδειξαν ότι η ηπατική εγκεφαλοπάθεια μπορεί να παρέχει πρόσθετες προγνωστικές πληροφορίες ανεξάρτητες από το MELD [186].

Παρόλο, λοιπόν, που διαθέτουμε δύο ισχυρές εναλλακτικές σε ό,τι αφορά τη χρήση προγνωστικών δεικτών στους ασθενείς με κίρρωση του ήπατος η αξιοπιστία και η απλότητα παραμένουν επιθυμητοί στόχοι.

Τροποποιημένο MELD score: MELD – Na, iMELD & ΔMELD [187]

Οι ασθενείς με κίρρωση του ήπατος παρουσιάζουν συχνά υπονατριαιμία λόγω αιμοδυναμικών μεταβολών. Συγκεκριμένα, η σοβαρή υπονατριαιμία συσχετίζεται συχνά με σοβαρές επιπλοκές στην κίρρωση του ήπατος, συμπεριλαμβανομένου του ασκίτη και του ηπατονεφρικού συνδρόμου αλλά και της θνητότητας που σχετίζεται με την ηπατική νόσο (153, 188 – 191).

Επίπεδα νατρίου του ορού χαμηλότερα από 126 mEq / L σε ασθενείς που βρίσκονται σε λίστα μεταμόσχευσης αποτελούν έναν ισχυρό ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα θνητότητας (192). Η προσθήκη του Na στο MELD βελτιώνει την προβλεπτική ακρίβεια, ειδικά για τους ασθενείς με βαθμολογίες MELD χαμηλότερης διακύμανσης (7, 193). Ωστόσο, όταν αυξάνεται η βαθμολογία MELD, το Na του ορού συμβάλλει πολύ λιγότερο στην πρόβλεψη της θνητότητας.

Ως εκ τούτου, αναπτύχθηκε μια μαθηματική εξίσωση βασισμένη τόσο στο MELD όσο και στο Na, γνωστή ως MELD-Na, για να προβλεφθεί η θνητότητα 6 μηνών σε ασθενείς με κίρρωση που βρίσκονταν σε λίστα αναμονής για μεταμόσχευση ήπατος [8]. Η υπονατριαιμία μπορεί να προβλέψει ανεξάρτητα την επιβίωση σε ασθενείς με κίρρωση με επιπλοκές, όπως ασκίτη, ηπατική εγκεφαλοπάθεια, αιμορραγία των κιρσών, αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα ή νεφρική ανεπάρκεια, με αναλογία κινδύνου (hazard ratio) 5,9 - 16,5 [194].

Ωστόσο, η προσθήκη του Na του ορού δεν βελτίωσε σημαντικά την ακρίβεια της προγνωστικής ικανότητας του MELD σε ό,τι αφορά την επιβίωση στους 3 και 12 μήνες. Αυτό το αποτέλεσμα υποδεικνύει ότι δεν υπάρχει γραμμική σχέση μεταξύ Na ορού και MELD score και ότι η συμβολή της υπονατριαιμίας στην πρόβλεψη της έκβασης των ασθενών είναι δυνατή μόνο κάτω από συγκεκριμένες προϋποθέσεις (π.χ. χαμηλή βαθμολογία MELD).

Για την περαιτέρω βελτίωση της δυνατότητας πρόβλεψης, δύο ανεξάρτητες μελέτες εισήγαγαν προγνωστικά μοντέλα βασισμένα στο MELD,

την ολοκληρωμένη βαθμολογία MELD (iMELD) (που περιέχει την ηλικία, MELD και Na) και τον δείκτη MESO – MESO index - (MELD προς Na ratio) [195, 196]. Είναι ενδιαφέρον ότι ο παράγοντας ηλικίας περιλαμβάνεται στο μοντέλο iMELD. Η ενσωμάτωση της ηλικίας σε οποιοδήποτε μοντέλο πρόβλεψης της θνητότητας μπορεί να οδηγήσει σε μεγαλύτερη προγνωστική ισχύ το μοντέλο, καθώς η προχωρημένη ηλικία αποτελεί έναν ξεχωριστό παράγοντα κινδύνου για κάθε άτομο ανεξαρτήτως της παρουσίας οποιασδήποτε ασθένειας.

Η μεταβολή του MELD score με την πάροδο του χρόνου (ΔMELD) αναφέρεται σε λίγες μελέτες ότι βελτιώνει την ακρίβεια πρόβλεψης της επιβίωσης σε ασθενείς με κίρρωση που βρίσκονται σε λίστα αναμονής για μεταμόσχευση ήπατος [4, 197], χωρίς ωστόσο, η προγνωστική αξία του ΔMELD να έχει επιβεβαιωθεί σε ευρύτερες μελέτες και να έχει τύχει καθολικής αποδοχής [198].

Σε μια αναδρομική μελέτη 760 ασθενών, [4, 199] το ΔMELD score είχε καλύτερη προβλεπτική ικανότητα σε ό,τι αφορά τη θνητότητα απ’ότι η αρχική τιμή του MELD (baseline). Για παράδειγμα, μια επιδείνωση του MELD score κατά 5 μονάδες κατά τη διάρκεια μιας περιόδου 30 ημερών οδηγούσε σε πρόβλεψη σημαντικά αυξημένου κινδύνου θανάτου ($P < 0,0001$). Έτσι, οι Merion et al. [199] πρότειναν το ΔMELD score ως εργαλείο κατηγοριοποίησης των ασθενών που βρίσκονται σε λίστα αναμονής για μεταμόσχευση ήπατος με πανομοιότυπες βαθμολογίες MELD. Αντιθέτως, οι Bambha et al. [198] μελέτησαν αναδρομικά 861 ασθενείς και οδηγήθηκαν σε διαφορετικά

αποτελέσματα. Ωστόσο, οι Huo et al. [197] αξιολόγησαν προοπτικά 58 ασθενείς και ανέλυσαν τους παράγοντες κινδύνου για το ΔMELD score στους 3 μήνες. Επιπρόσθετα, συνέκριναν αναδρομικά το ΔMELD, την αρχική τιμή του MELD score και το CTP σε 351 ασθενείς. Η στατιστική c για το ΔMELD ανά μήνα στους 6 και 12 μήνες ήταν 0.779 (95% CI 0.73-0.82) και 0.822 (95% CI 0.77-0.86), αντίστοιχα, που ήταν σημαντικά καλύτερη σε σχέση με την baseline τιμή του MELD score (0.718 και 0.744 αντίστοιχα) και το CTP score (0,528 και για τις δύο περιόδους). Είναι ενδιαφέρον ότι οι Huo et al. έδειξαν, ότι το ΔMELD συσχετιζόταν ανεξάρτητα μόνο με την ανάπτυξη ασκίτη (P = 0,005) και εγκεφαλοπάθειας (P = 0,003), που αποτελούν μεταβλητές του Child – Pugh score.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η κίρρωση του ήπατος έχει ταξινομηθεί σε κλινικά στάδια τα οποία αντικατοπτρίζουν τις διαφορές που υπάρχουν στα ποσοστά θνητότητας [1]. Έτσι, είναι κεφαλαιώδους σημασίας η ύπαρξη μίας βαθμολογίας (scoring system) η οποία να μπορεί να προβλέψει με ακρίβεια τη θνητότητα. Δύο μοντέλα χρησιμοποιούνται ως επί το πλείστον στην κλινική πρακτική, το Child-Pugh grade/score (CP score) και το μοντέλο για την ηπατική νόσο τελικού σταδίου (MELD score). Ωστόσο, και τα δύο προγνωστικά μοντέλα αναπτύχθηκαν για τη βραχυπρόθεσμη πρόγνωση μετά από επεμβάσεις που αφορούσαν την αντιμετώπιση της πυλαίας υπέρτασης και συγκεκριμένα την πυλαιοσυστηματική αναστόμωση (portacaval shunt) για το CP score [2] και τη διασφαγιτιδικκή ενδοπατική πυλαιοσυστηματική παράκαμψη (transjugular intrahepatic portosystemic shunt) (TIPS) για το MELD score [3].

Αρκετές μελέτες έχουν συγκρίνει την απόδοση και των δύο συστημάτων βαθμολόγησης στην πρόβλεψη της επιβίωσης επιδεικνύοντας αντικρουόμενα αποτελέσματα. Σε μια συστηματική ανασκόπηση [4] που συγκρίνει την προγνωστική ακρίβεια του MELD score έναντι του CP score, μόνο 4 από τις 11 μελέτες, οι οποίες συμπεριέλαβαν 12.532 ασθενείς, έδειξαν ανωτερότητα του MELD score σε σύγκριση με το CP score στην πρόβλεψη της 3-μηνης επιβίωσης. Επιπλέον, η διακριτική ικανότητα του MELD να προβλέψει τη θνητότητα μετά από μεταμόσχευση ήπατος ήταν χαμηλή (cocodance c-statistics λιγότερο από 0,7 και στις 6 μελέτες).

Παρά τη χρησιμότητά τους ως προγνωστικά μοντέλα για τη βραχυπρόθεσμη πρόγνωση, και τα δύο μοντέλα έχουν περιορισμούς [5]. Το CP score δεν έχει επικυρωθεί στατιστικά και χρησιμοποιεί ως παραμέτρους τον κλινικά εκτιμώμενο ασκίτη και την εγκεφαλοπάθεια, παράμετροι η εκτίμηση και η ερμηνεία των οποίων υπόκεινται στην υποκειμενικότητα του εξετάζοντος ιατρού. Από την άλλη πλευρά, το MELD score απαιτεί μαθηματικό υπολογισμό και στερείται της απλότητας του CP score [6]. Οι περιορισμοί αυτοί έχουν οδηγήσει στην ανάπτυξη παραλλαγών των αρχικών συστημάτων βαθμολόγησης, συμπεριλαμβανομένου του MELD-Na (όπου ενσωματώθηκε η τιμή του νατρίου του ορού, ενός σημαντικού προγνωστικού δείκτη πρώιμης θνητότητας και έμμεσου δείκτη της παρουσίας ασκιτικής συλλογής) [7, 8] και του CP-κρεατινίνης που λαμβάνει υπόψη τη νεφρική λειτουργία για να αυξήσει την προβλεπτική ακρίβειά του CP score [9].

Η παρούσα πολυκεντρική μελέτη κοόρτης διεξήχθη για την αξιολόγηση των προγνωστικών μοντέλων MELD, CP, MELD-Na, CP-κρεατινίνης και του βρετανικού προγνωστικού μοντέλου για την ηπατοπάθεια τελικού σταδίου (UKELD) ως προγνωστικά μοντέλα μακροπρόθεσμης πρόγνωσης καθώς και για την 3-μηνη, 6-μηνη, και δωδεκάμηνη επιβίωση σε ασθενείς με σταθερή κίρρωση, λαμβάνοντας υπόψη τα αντικρουόμενα αποτελέσματα που απαντώνται στη βιβλιογραφία.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Μελετώμενος πληθυσμός

Πρόκειται για μια αναδρομική πολυκεντρική μελέτη η οποία συμπεριέλαβε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος που εξετάστηκαν στα Εξωτερικά Ιατρεία των κέντρων αναφοράς μεταξύ 1974 και 2012. Τα κέντρα αναφοράς ήταν τα εξής πέντε: α) Τμήμα Γαστρεντερολογίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Πάτρας, Ελλάδα (n = 496), β) The Royal Free Sheila Sherlock Liver Centre, Royal Free Hospital and University College School of Medicine, London, UK (n=341), γ) 4ο Τμήμα Εσωτερικής Παθολογίας, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης, Ιατρική Σχολή Αριστοτελείου Πανεπιστημίου, Ελλάδα (n = 104). δ) 2ο Τμήμα Εσωτερικής Παθολογίας, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Γενικό Νοσοκομείο Ιπποκράτειο, Αθήνα (ε = 102) και ε) Τμήμα Γαστρεντερολογίας, Πολυκλινική - Γενικό Νοσοκομείο, Αθήνα (n = 92).

Οι συμμετέχοντες στη μελέτη ασθενείς κρίθηκαν κατάλληλοι να συμπεριληφθούν στην μελέτη από τους κλινικούς ιατρούς των ανωτέρω τμημάτων, που συμμετείχαν στη διεξαγωγή της μελέτης. Η μελέτη διεξήχθη σύμφωνα με τους κανόνες ηθικής και δεοντολογίας όπως αυτοί υπαγορεύονται από τη Διακήρυξης του Ελσίνκι και μετά από σύμφωνη γνώμη των Επιτροπών Δεοντολογίας των αντίστοιχων νοσηλευτικών ιδρυμάτων.

Στη μελέτη έλαβαν μέρος 1135 ασθενείς με κίρρωση του ήπατος. Οι ασθενείς με ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (ΗΚΚ) (n = 78) κατά την έναρξη της μελέτης καθώς και εκείνοι για τους οποίους δεν υπήρχαν οι απαραίτητες

πληροφορίες που αφορούσαν τα υπό εξέταση προγνωστικά μοντέλα (n = 10) αποκλείστηκαν από τη στατιστική ανάλυση. Κανένας από τους ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη δεν παρουσίαζε ταυτόχρονη λοίμωξη από τον ιό της ανθρώπινης ανοσολογικής ανεπάρκειας (HIV). Ο μελετώμενος πληθυσμός ανήλθε τελικά στους 1047 ασθενείς.

Η διάγνωση της κίρρωσης βασίστηκε σε κλινικά, εργαστηριακά, ακτινολογικά και ιστολογικά ευρήματα. Η διαχείριση των ασθενών αναλόγως της αιτιολογίας της κίρρωσης βασίστηκε στις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες [200 – 203]. Κανένας από τους ασθενείς με κίρρωση του ήπατος οφειλόμενη σε HCV δεν παρουσίαζε μόνιμη ιολογική ανταπόκριση πριν την ένταξή του στη μελέτη. Σε ασθενείς που συμμετείχαν πριν από το 1990, η διάγνωση της μόλυνσης από HCV τεκμηριώθηκε αργότερα και αυτοί οι ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη ως ομάδα ασθενών με κίρρωση «HCV αιτιολογίας» ή στην ομάδα ασθενών με κίρρωση «άλλης αιτιολογίας», αν δεν επιβεβαιώθηκε η οροθετικότητα του HCV. Το ιστορικό, η φυσική εξέταση και οι εργαστηριακές εξετάσεις ήταν διαθέσιμα για όλους τους ασθενείς κατά την εισαγωγή τους στη μελέτη. Οι ορισμοί του σακχαρώδους διαβήτη, της χρόνιας νεφροπάθειας, της υπέρτασης, της ισχαιμικής καρδιοπάθειας και των χρόνιων αναπνευστικών ασθενειών (συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας, του άσθματος, του συνδρόμου αποφρακτικής άπνοιας του ύπνου, της βρογχιεκτασίας, της πνευμονικής υπέρτασης) βασίστηκαν στην επεξεργασία του θεράποντος ιατρού βάσει των ισχυουσών διεθνώς αποδεκτών κατευθυντήριων οδηγιών. Οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν από έμπειρους ηπατολόγους μέχρι τον θάνατο, τη μεταμόσχευση ήπατος, το κλείσιμο της

μελέτης ή την τελευταία επαφή με το σύστημα υγείας. Η αντιμετώπιση του μέτριου / σοβαρού ασκίτη, της αυτόματης βακτηριακής περιτονίτιδας, του ηπατονεφρικού συνδρόμου, της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας και της οξείας κιρσορραγίας γινόταν σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες όπως αυτές ίσχυαν κατά την ένταξη των ασθενών στη μελέτη. Η τελική κατάσταση (ζωντανός, μεταμοσχευμένος, θάνατος) καταγράφηκε.

Στόχοι της μελέτης

Αρχικός στόχος της μελέτης ήταν να συγκρίνουμε την προγνωστική ακρίβεια των διάφορων προγνωστικών μοντέλων σε σχέση με τη θνητότητα στους 3, 6 και 12 μήνες και στο τέλος της παρακολούθησης. Επίσης, πραγματοποιήσαμε ανάλυση υποομάδων για αξιολόγηση της προγνωστικής αξίας σε διαφορετικές αιτίες της ηπατικής νόσου και για ασθενείς με MELD score ≥15. Τα προγνωστικά μοντέλα CP, MELD, MELD-Na και UKELD αξιολογήθηκαν όπως περιγράφηκε προηγουμένως [2, 14, 184, 206 – 207]. Το μοντέλο CP-κρεατινίνη υπολογίστηκε ως βαθμολογία CP + 1, 2 ή 3 (εάν η κρεατινίνη <1,3, 1,3-1,5 και ≥1,5 mg / dl, αντίστοιχα) [9]. Όσον αφορά τους ασθενείς με PBC, υπολογίστηκε επίσης η βαθμολογία κινδύνου κατά Mayo [207] και η βαθμολογία Royal Free [208]. Η βαθμολογία CP αξιολογήθηκε όπως προτείνεται από τους Pugh et al [2]. Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν μόνο ασθενείς με PBC με ιστολογική εικόνα σταδίου 3 και 4 [209].

Στατιστική ανάλυση

Για τα κατηγορικά χαρακτηριστικά παρουσιάστηκαν οι πληθάριθμοι και τα αντίστοιχα ποσοστά ανά κατηγορία, ενώ τα συνεχή χαρακτηριστικά συνοψίστηκαν ως διάμεσες τιμές και τα αντίστοιχα ενδοτεταρτημοριακά εύρη (ETE; IQRs). Οι πιθανοί προγνωστικοί παράγοντες της συνολικής επιβίωσης αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας μοντέλα αναλογικού κινδύνου Cox. Ως τέλος του διαστήματος παρακολούθησης θεωρήθηκε η τελευταία ημερομηνία παρακολούθησης ή η ημερομηνία της μεταμόσχευσης ήπατος. Η ικανότητα διάκρισης κάθε προτεινόμενης προγνωστικής βαθμολογίας αξιολογήθηκε τόσο από τον δείκτη C όσο και από τον D Sommer [210]. Για την αποφυγή υπερεκτιμήσεων κατά την εξαγωγή των συμπερασμάτων, τα αποτελέσματά μας επικυρώθηκαν εσωτερικά [211, 221]. Συγκρίσεις του δείκτη c (c-index) σε διάφορα μοντέλα πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας μη παραμετρικές δοκιμές [213]. Ως δεύτερη πτυχή της εγκυρότητας των μοντέλων, παρουσιάστηκαν τα γραφήματα βαθμονόμησης στους 3 και 12 μήνες [214]. Παράλληλα, χρησιμοποιήθηκαν ROC curves, κατάλληλες για δεδομένα επιβίωσης, για παρακολούθηση 3, 6 και 12 μηνών με τη χρήση του πακέτου R, βάσει προηγούμενων δημοσιευμένων εργασιών [215].

Για να ληφθούν υπόψη οι γνωστοί συγχυτικοί παράγοντες, όλα τα προγνωστικά μοντέλα αξιολογήθηκαν ξεχωριστά σε πολυπαραγοντικά μοντέλα διορθωμένα για ηλικία, φύλο, ισχαιμική καρδιακή νόσο, ολική χολερυθρίνη, κρεατινίνη, νάτριο, INR, λευκωματίνη, εγκεφαλοπάθεια και ασκίτη. Από τα μοντέλα αυτά εξαιρέθηκαν παράγοντες που λαμβάνονται υπόψιν στον ορισμό

του εκάστοτε προγνωστικού μοντέλου. Για παράδειγμα, το νάτριο, το INR, η χολερυθρίνη και η κρεατινίνη δεν συμπεριλήφθηκαν στο μοντέλο όταν αξιολογήθηκε το MELD-Na.

Διεξήχθησαν αρκετές αναλύσεις ευαισθησίας: α) για να ληφθούν υπόψη οι πιθανές διαφορές στα κέντρα, η ανάλυση επαναλήφθηκε αφού συμπεριληφθούν τα διαφορετικά κέντρα τόσο στα μονοπαραγοντικά όσο και στα πολυπαραγοντικά μοντέλα. β) πραγματοποιήθηκαν αναλύσεις υποομάδων, ασθενών με και χωρίς αντιρροπούμενη κίρρωση καθώς και ασθενών που υπεβλήθησαν σε anti- HBV θεραπεία και όσων δεν υπεβλήθησαν. Όλες οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με Stata11.2.

Δήλωση του θεσμικού ελέγχου

Η μελέτη εξετάστηκε και εγκρίθηκε από την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Πατρών.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στη στατιστική ανάλυση συμπεριλήφθηκαν συνολικά 1047 ασθενείς. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών παρουσιάζονται στους Πίνακες 5 – 7.

Πίνακας 5. Χαρακτηριστικά ασθενών – Δημογραφικά στοιχεία & συνοσηρότητα

Φύλο (Α / Θ) n (%)	620 / 427 (59.2 / 40.8)
Ηλικία (σε έτη), median, (IQR)	58 (48 - 66)
Σακχαρώδης Διαβήτης n (%)	176 (16.8)
Ισχαιμική καρδιοπάθεια n (%)	57 (5.4)
Χρόνια πνευμονοπάθεια n (%)	46 (4.4)
Υπέρταση n (%)	152 (14.5)
Κάπνισμα n (%)	283 (27.0)

Πίνακας 6. Χαρακτηριστικά ασθενών – Αιτιολογία ηπατοπάθειας

Αιτιολογία ηπατοπάθειας, n (%)	
HBV +/- HDV	141 (13.5)
HCV	128 (12.2)
Αλκοόλ	347 (33.1)
Πρωτοπαθής Χολική Κίρρωση	151 (14.4)
Προτωπαθής Σκληρυντική χολαγγειΐτιδα	2 (0.2)
Αυτοάνοση ηπατίτιδα	56 (5.3)
HBV +/- HDV / HCV	10 (1)
HBV +/- HDV + αλκοόλ	44 (4.2)
HCV + αλκοόλ	54 (5.2)
HBV +/- HDV /HCV + αλκοόλ	4 (0.4)
Άλλα	110 (10.5)

Πίνακας 7. Χαρακτηριστικά ασθενών – Κλινικοργαστηριακές παράμετροι & scores

INR, median (IQR)	1.3 (1.1 - 1.5)
Ολική χολερυθρίνη (mg/dl), median (IQR)	1.6 (0.9, 3.1)
Αλβουμίνη (g/dl), median (IQR)	3.5 (3.0, 3.9)
Ουρία (mg/dl), median (IQR)	30.5 (20.0, 41.0)
Κρεατινίνη (mg/dl), median (IQR)	0.9 (0.7, 1.0)
Νάτριο (mmol/L), median (IQR)	139.0 (136.0, 141.0)
Εγκεφαλοπάθεια n (%)	281 (26.8)
Ασκίτης n (%)	318 (30.4)
CP score, median (IQR)	7.0 (5.0, 9.0)
CP A / B /C , n (%)	493/357/147 (47.1/34.1/14)
CP – Cr score, median (IQR)	7.0 (5.0, 9.0)
MELD score, median (IQR)	12.0 (9.0, 16.0)
MELD – Na score, median (IQR)	14.0 (10.0, 20.0)
UKELD score, median (IQR)	52.0 (49.0, 57.0)
PBC Mayo risk score, median (IQR)	7.0 (5.8, 8.4)
PBC Royal Free Hospital score	-1.0 (-1.9, - 0.1)

INR: International normalized ratio, CP score: Child-Pugh score, CP: Child-Pugh class, MELD: Model for End-stage Liver Disease, UKELD: United Kingdom End-stage Liver Disease, IQR: interquartile range.

Οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν για ένα χρονικό διάστημα με διάμεση τιμή 33 μήνες (IQR 12-74). Πενήντα εννέα θάνατοι παρατηρήθηκαν εντός των πρώτων 3 μηνών και 121 θάνατοι κατά το πρώτο έτος παρακολούθησης. Κατά τη διάρκεια ολόκληρης της παρακολούθησης, 352 ασθενείς (33,6%) απεβίωσαν και 42 (4%) ασθενείς μεταμοσχεύθηκαν.

Σύγκριση των προγνωστικών μοντέλων (CP, CP-κρεατινίνη, MELD, MELD-Na και UKELD) για επιβίωση 3, 6, 12 μηνών και για τη συνολική επιβίωση

Συνολικός πληθυσμός

Οι διακριτές μετρήσεις, όπως εκτιμήθηκαν στο αρχικό δείγμα, δε διέφεραν ουσιαστικά από τις αντίστοιχες αρχικές (bootstrap) μετρήσεις, υποδεικνύοντας ότι τα αποτελέσματα της ανάλυσης δεν ήταν υπερεκτιμημένα. Το προγνωστικό μοντέλο CP-κρεατινίνη είχε καλύτερη απόδοση από τα άλλα εξεταζόμενα μοντέλα (bootstrap C-index : 0,672, 95% CI: 0,642-0,703, bootstrap Sommer's D: 0,344 (0,285-0,401)) (Πίνακας 8), αλλά αυτή η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική όταν η σύγκριση γινόταν με το CP score.

Πίνακας 8. Αποτελέσματα με βάση τα μοντέλα αναλογικού κινδύνου Cox που περιλαμβάνουν τα υπό μελέτη scores ως το μόνο προγνωστικό παράγοντα επιβίωσης στο συνολικό μέγεθος του δείγματος.

	Median (IQR)	HR (95% CI)	P value	C-index		Sommer's D	
				Naïve (95% CI)	Bootstrap (95% CI)	Naïve (95% CI)	Bootstrap (95% CI)
CP	7.0 (5.0, 9.0)	1.26 (1.20-1.32)	<0.001	0.667 (0.637-0.697)	0.664 (0.633-0.694)	0.333 (0.270-0.397)	0.329 (0.266 – 0.392)
CP + Cr	7.0 (5.0, 9.0)	1.24 (1.19-1.29)	<0.001	0.673 (0.642-0.703)	0.672 (0.642-0.703)	0.345 (0.288-0.401)	0.344 (0.879-0.401)
MELD score	12.0 (9.0, 16.0)	1.08 (1.06-1.10)	<0.001	0.643 (0.613-0.673)	0.643 (0.613-0.674)	0.286 (0.220-0.351)	0.285 (0.220-0.351)
MELD + Na score	14.0 (10.0, 20.0)	1.07 (1.05-1.09)	<0.001	0.623 (0.588-0.658)	0.625 (0.591-0.660)	0.246 (0.178-0.313)	0.246 (0.178-0.314)
UKELD score	52.0 (49.0, 57.0)	1.06 (1.04-1.08)	<0.001	0.605 (0.568-0.641)	0.605 (0.568-0.642)	0.209 (0.139-0.279)	0.208 (0.138-0.279)

Η ανάλυση υποομάδας έδειξε ότι όλα τα προγνωστικά μοντέλα παρουσίαζαν καλύτερη απόδοση σε ασθενείς με καλώς αντιρροπούμενη κίρρωση σε σύγκριση με τους ασθενείς με ρήξη της αντιρρόπησης, αν και το μοντέλο CP-κρεατινίνη είχε καλύτερη απόδοση συνολικά σε σύγκριση με τα άλλα εξεταζόμενα προγνωστικά μοντέλα, όπως ακριβώς διεπιστώθη και στην κύρια ανάλυση (Παράρτημα - Πίνακας 1). Τα C-indexes για το CP score και το μοντέλο CP-κρεατινίνη ήταν σημαντικά υψηλότερα σε σύγκριση με τα μοντέλα MELD, MELD-Na ή UKELD (Πίνακας 9).

Πίνακας 9. Σύγκριση (p-values) μεταξύ των δεικτών c- indexes όλων των προγνωστικών μοντέλων που αφορούν τη συνολική επιβίωση ολοκληρου του πληθυσμού.

	Child–Pugh	Child–Pugh + creatinine score	MELD score	MELD + Na score	UKELD score
Child–Pugh	–				
Child–Pugh + creatinine score	0.203	–			
MELD score	0.033	0.001	–		
MELD + Na score	0.026	0.001	0.764	–	
UKELD score	0.001	<0.001	0.090	0.054	–

MELD score model for end-stage liver disease score, *UKELD score* United Kingdom end-stage liver disease score

Η ανάλυση ευαισθησίας μετά τη συμπερίληψη όλων των κέντρων με κάθε προγνωστικό score σε ένα μοντέλο οδήγησε σε παρόμοια αποτελέσματα.

Στις Εικόνες 6 (a-c) φαίνονται οι καμπύλες (ROC) για τα προγνωστικά μοντέλα CP, CP-κρεατινίνης, MELD, MELD-Na και UKELD για την επιβίωση 3 μηνών, 6 μηνών και 12 μηνών.

Εικόνα 6 (a – c): Καμπύλες ROC για τα προγνωστικά μοντέλα CP, CP-κρεατινίνης, MELD, MELD-Na και UKELD για την επιβίωση 3 μηνών, 6 μηνών και 12 μηνών.

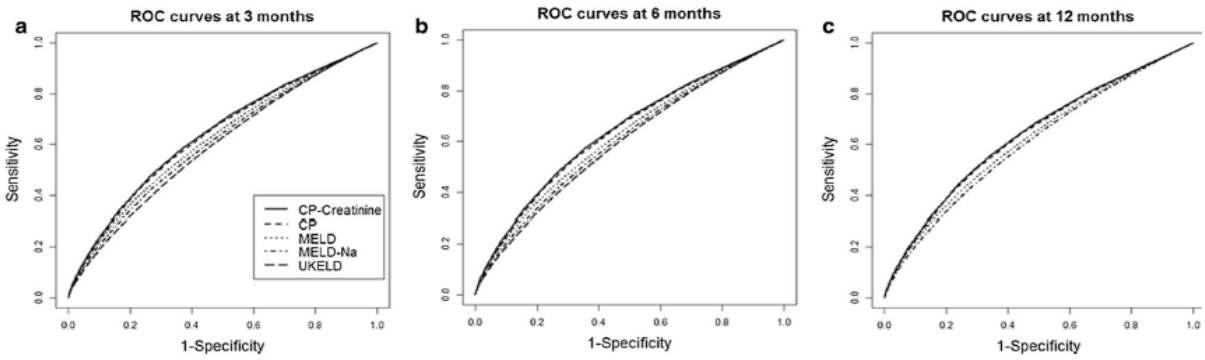


Fig. 1 Dynamic/incident ROC curves of Child–Pugh, Child–Pugh creatinine score, MELD score, MELD-Na score, and UKELD score for a 3 month, b 6-month, and c 12-month survival in the total population

Τα προγνωστικά μοντέλα CP-κρεατινίνης και CP είχαν την καλύτερη προγνωστική ικανότητα σε όλες τις χρονικές στιγμές. Παρόλα αυτά, δεδομένου ότι ο δείκτης C ήταν σχετικά χαμηλός σε όλες τις περιπτώσεις (ένας δείκτης C ίσος με 0,5 αναμένεται τυχαία και ο δείκτης Somer D ήταν πολύ μικρότερος από 1), η διακριτική ικανότητα όλων των προγνωστικών μοντέλων ήταν μέτρια έως χαμηλή.

Ασθενείς με αλκοολική, κίρρωση ιογενούς αιτιολογίας και βαθμολογία MELD ≥ 15

Στην ανάλυση της υποομάδας των ασθενών με αλκοολική και κίρρωση ιογενούς αιτιολογίας, τα αποτελέσματα ήταν τα ίδια όπως και στον συνολικό πληθυσμό, με το μοντέλο CP-κρεατινίνη και το CP score να έχουν καλύτερη απόδοση από τους άλλους προγνωστικούς δείκτες (bootstrap c-index (95%

CI): 0.630 (0.579-0.681) και 0.626 (0.569-0.684) αντίστοιχα για την αλκοολική κίρρωση και 0.691 (0.652-0.730) και 0.688 (0.643-0.732), αντίστοιχα για την κίρρωση ιογενούς αιτιολογίας) (Παράρτημα Πίνακας 2).

Σε ασθενείς με βαθμολογία MELD ≥15, το μοντέλο CP-κρεατινίνης είχε μεγαλύτερη προβλεπτική ικανότητα σε σχέση με τα υπόλοιπα προγνωστικά μοντέλα παρουσιάζοντας ένα δείκτη C-index 0,632 (95% CI: 0,576-0,688) (Παράρτημα, Πίνακας 2). Η σύγκριση των δεικτών C μεταξύ των βαθμολογιών για τις αναλύσεις των υποομάδων φαίνεται στον Πίνακας 3 του Παραρτήματος.

Διεξήχθη ξεχωριστή ανάλυση για ασθενείς με κίρρωση οφειλόμενη στον HBV για να διερευνηθεί εάν υπήρχαν διαφορές στην προγνωστική ακρίβεια των διαφόρων μοντέλων μεταξύ των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη πριν και μετά το 2000 προκειμένου να εκτιμηθεί η απόδοσή τους πριν και μετά την εποχή των νουκλεοσ(τ)ιδικών αναλόγων. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές. Ωστόσο, όταν τα δεδομένα διαχωρίστηκαν σύμφωνα με τη θεραπεία με αντι-HBV, όλες οι βαθμολογίες ήταν καλύτερες σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για HBV σε σύγκριση με ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί σε θεραπεία, αλλά η σειρά της σχετικής απόδοσης ήταν παρόμοια με αυτή της κύριας ανάλυσης (Παράρτημα, Πίνακας 4).

Προγνωστικοί παράγοντες για τη συνολική επιβίωση

Μονοπαραγοντική ανάλυση

Η μονοπαραγοντική ανάλυση με χρήση μοντέλου αναλογικού κινδύνου Cox έδειξε ότι η προχωρημένη ηλικία, το αρσενικό φύλο, η ισχαιμική καρδιακή νόσος κατά την έναρξη της παρακολούθησης, το INR, η ολική χολερυθρίνη, η λευκωματίνη, η κρεατινίνη, το νάτριο, η εγκεφαλοπάθεια και ο ασκίτης κατά την έναρξη συσχετίζονταν σημαντικά με την επιβίωση (Παράρτημα, πίνακας 5). Επιπλέον, όλα τα προγνωστικά μοντέλα (CP, CP-κρεατινίνη, MELD, MELD-Na και UKELD) συσχετίστηκαν σημαντικά με τη συνολική θνητότητα (Πίνακας 8).

Πολυπαραγοντική ανάλυση

Συνολικός πληθυσμός

Η πολυπαραγοντική ανάλυση με το μοντέλο Cox για τη συνολική επιβίωση, συμπεριλαμβανομένων όλων των σημαντικών χαρακτηριστικών της αρχικής εκτίμησης (baseline) των ασθενών μαζί με κάθε προγνωστικό μοντέλο, παρουσιάζεται στον πίνακας 6 του παραρτήματος. Η ενσωμάτωση στο μοντέλο Cox της ηλικίας μαζί με το προγνωστικό μοντέλο CP-κρεατινίνη βελτίωσε σημαντικά την προγνωστική ικανότητα του εν λόγω μοντέλου (bootstrap C-index (95% CI): 0.700 (0.661-0.740)). Παρομοίως, η συμπερίληψη της ηλικίας, της λευκωματίνης και του ασκίτη μαζί με τη

βαθμολογία MELD-Na (ή το UKELD) αύξησαν τον δείκτη C και τον δείκτη Somer's D του μοντέλου MELD-Na (ή του UKELD) (bootstrap C- index (95% CI): 0.699 - 0.735) και 0.698 (0.662 - 0.733), αντίστοιχα). Η ανάλυση ευαισθησίας μετά την καταχώρηση των κέντρων σε όλες τις προαναφερθείσες πολυπαραγοντικές αναλύσεις απέδωσε παρόμοια αποτελέσματα.

Σε όλες τις περιπτώσεις, οι διαφορές μεταξύ του συνολικού δείγματος των ασθενών και ασθενών που επιλέχθηκαν τυχαία για bootstrap ανάλυση ήταν μικρές. Δεν υπήρχαν διαφορές μεταξύ των δεικτών C-index που προέκυψαν από τα πολυπαραγοντικά μοντέλα για όλα τα προγνωστικά μοντέλα που εξετάστηκαν (Παράρτημα, Πίνακας 7).

Ασθενείς με κίρρωση ιογενούς αιτιολογίας, αλκοολική κίρρωση και βαθμολογία MELD ≥ 15

Όταν η ίδια ανάλυση διεξήχθη σε ασθενείς με κίρρωση ιογενούς αιτιολογίας, τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια με τα προαναφερθέντα, δηλαδή η ηλικία βρέθηκε να είναι σημαντικός παράγοντας για το προγνωστικό μοντέλο CP-κρεατινίνη και η αλβουμίνη, η ηλικία και ο ασκίτης να αποτελούν σημαντικούς παράγοντες για το MELD-Na (ή το UKELD). Στην ανάλυση της υποομάδας των ασθενών με αλκοολική κίρρωση και MELD ≥15, η ηλικία ήταν ο μόνος παράγοντας που βρέθηκε στατιστικά σημαντικός για όλες τις προγνωστικές βαθμολογίες.

Πρωτοπαθής χολική κίρρωση (PBC)

Σύγκριση των προγνωστικών μοντέλων (CP, CP-κρεατινίνη, MELD, MELD-Na, UKELD, PBC-RFH και βαθμολογία κινδύνου Mayo) για 3-, 6-, 12-μηνη και συνολική επιβίωση.

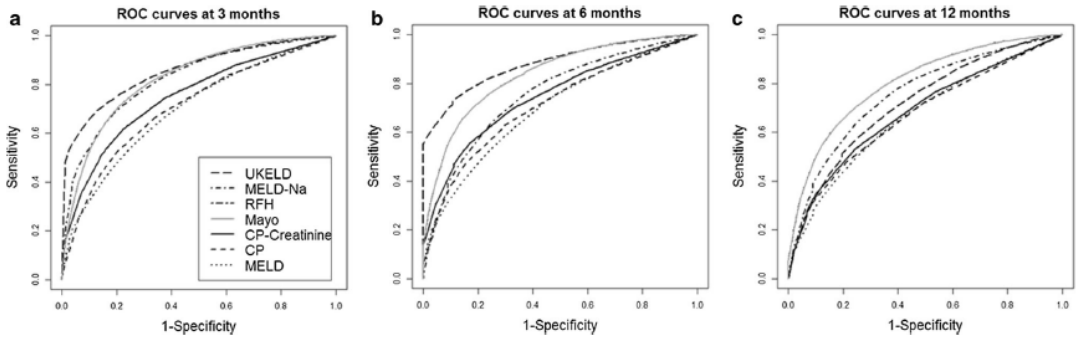
Το προγνωστικό μοντέλο UKELD είχε την υψηλότερη προγνωστική ακρίβεια (C-index > 0,8) (bootstrap C-index 0,828, 95% CI 0,733-0,923, bootstrap Somer's D 0.344 (0,285-0,401)), ακολουθούμενο από βαθμολογία κινδύνου κατά Mayo (bootstrap C-index (95% CI): 0,794 (0,683-0,906)) και βαθμολογία PBC RFH (bootstrap C-index (95% CI): 0,784 (0,682-0,887)). Τα μοντέλα CP, CP-κρεατινίνη και MELD είχαν τις χαμηλότερες επιδόσεις (Πίνακας 10).

Πίνακας 10. Αποτελέσματα βάσει ανάλυσης με το μοντέλο Cox. Περιλαμβάνει όλα τα εξεταζόμενα προγνωστικά μοντέλα ως δείκτη επιβίωσης σε ασθενείς με Πρωτοπαθή Χολική Κίρρωση (PBC).

PBCN = 151	HR (95% CI)	*p*	C-index		Somer's *D*	
Score			Naïve (95% CI)	Bootstrap (95% CI)	Naïve (95% CI)	Bootstrap (95% CI)
Child–Pugh	1.56 (1.18–2.06)	0.004	0.660 (0.532–0.798)	0.658 (0.525–0.791)	0.330 (0.078–0.581)	0.331 (0.079–0.582)
CP-creatinine score	1.58 (1.24–2.00)	<0.001	0.670 (0.560–0.789)	0.687 (0.573–0.802)	0.349 (0.071–0.628)	0.349 (0.070–0.627)
MELD score	1.15 (1.06–1.24)	0.003	0.690 (0.536–0.835)	0.683 (0.533–0.833)	0.371 (0.081–0.661)	0.371 (0.080–0.661)
MELD-Na score	1.23 (1.11–1.38)	<0.001	0.760 (0.571–0.959)	0.753 (0.559–0.947)	0.530 (0.158–0.901)	0.548 (0.176–0.920)
UKELD score	1.19 (1.09–1.29)	<0.001	0.830 (0.732–0.922)	0.828 (0.733–0.923)	0.654 (0.444–0.864)	0.655 (0.445–0.866)
RFH	2.45 (1.71–3.52)	<0.001	0.780 (0.681–0.887)	0.784 (0.682–0.887)	0.568 (0.341–0.795)	0.582 (0.355–0.809)
Mayo risk	1.87 (1.43–2.43)	<0.001	0.790 (0.678–0.902)	0.794 (0.683–0.906)	0.580 (0.359–0.801)	0.573 (0.353–0.794)

Hazard ratio estimates are based on the whole dataset. Discrimination measures, i.e., C-index and Somer's *D*, were estimated (a) using the whole sample (i.e., naïve) and (b) as the average of 100 bootstrap samples

Η σύγκριση των δεικτών C-index μεταξύ των διάφορων προγνωστικών μοντέλων έδειξε ότι τα προγνωστικά μοντέλα UKELD, PBC RFH και Mayo risk score είχαν υψηλότερη διαγνωστική ακρίβεια σε βαθμό στατιστικά σημαντικό σε σχέση με το CP score. Οι καμπύλες ROC για τα προγνωστικά μοντέλα CP, CP-κρεατινίνης, MELD, MELD-Na, UKELD, Mayo risk score και PBC RFH για την επιβίωση 3 μηνών, 6 μηνών και 12 μηνών σε ασθενείς με PBC φαίνονται στην Εικόνα 7 a-c.



Εικόνα 7. Καμπύλες ROC για την επιβίωση 3, 6 και 12 μηνών για τα προγνωστικά μοντέλα CP, CP-κρεατινίνης, MELD, MELD-Na, UKELD, Mayo risk score και PBC RFH σε ασθενείς με PBC

Το UKELD είχε τη μεγαλύτερη προγνωστική ικανότητα για επιβίωση 3 μηνών και 6 μηνών, αλλά για την επιβίωση στους 12 μήνες τα μοντέλα PBC RFH και Mayo Risk παρουσίασαν καλύτερη προγνωστική ικανότητα από όλα τα άλλα μοντέλα. βαθμολογίες.

Προγνωστικοί παράγοντες για τη συνολική επιβίωση ασθενών με PBC

Όλα τα προγνωστικά μοντέλα συσχετίστηκαν με τη συνολική θνητότητα στην μονοπαραγοντική ανάλυση. Τα αποτελέσματα από την πολυπαραγοντική Cox ανάλυση που περιέλαβε όλα τα σημαντικά βασικά χαρακτηριστικά μαζί με κάθε προγνωστικό μοντέλο παρουσιάζονται στον πίνακα 8 του Παραρτήματος. Η ηλικία ήταν ο μόνος παράγοντας που ήταν στατιστικά σημαντικός για όλα τα προγνωστικά μοντέλα, εκτός από τα μοντέλα Mayo Risk και PBC RFH στα οποία η ηλικία είναι ήδη ενσωματωμένη ως μεταβλητή. Η προσθήκη της ηλικίας στο Cox πολυπαραγοντικό μοντέλο ανάλυσης αύξησε τον δείκτη C-index και το δείκτη Somer's D του κάθε προγνωστικού σκορ (Παράρτημα, Πίνακας 8). Όσον αφορά τις βαθμολογίες PBC RFH και Mayo Risk, η κρεατινίνη συσχετίστηκε ανεξάρτητα με τη συνολική επιβίωση. Το αρσενικό φύλο ήταν επίσης ανεξάρτητα συνδεδεμένο με χειρότερη επιβίωση όταν εξετάστηκε μαζί με το προγνωστικό μοντέλο PBC RFH. Η σύγκριση μεταξύ των δεικτών C-index κάθε πολυπαραγοντικού μοντέλου δεν έδειξε στατιστική σημαντικότητα, εκτός από το μοντέλο MELD-Na / Ηλικία που βρέθηκε σημαντικά καλύτερο σε σχέση με το μοντέλο CP-κρεατινίνη / Ηλικία (bootstrap C-index (95% CI): 0,96 (0.896 - 1.02) και 0.897 (0.794-1.001), αντιστοίχως) (Παράρτημα, Πίνακας 8).

Βαθμονόμηση - Calibration

Η βαθμονόμηση μεταξύ των παρατηρούμενων και των προβλεπόμενων πιθανοτήτων επιβίωσης ήταν καλή στην πλειοψηφία των μοντέλων που εξετάστηκαν, τόσο στους 3 όσο και στους 12 μήνες. Εξετάσαμε με τη στατιστική μέθοδο Kaplan – Meier την παρατηρούμενη πιθανότητα επιβίωσης έναντι της προβλεπόμενης με το μοντέλο αναλογικού κινδύνου Cox πιθανότητας επιβίωσης για κάθε προγνωστικό μοντέλο. Από τις καμπύλες που προέκυψαν φάνηκε ότι το μοντέλο CP-κρεατινίνη κατέδειξε την καλύτερη βαθμονόμηση όταν εξετάστηκε στον συνολικό πληθυσμό (Παράρτημα, Σχήματα 1α-l).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8

ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η παρούσα μελέτη καταδεικνύει σαφώς την υπεροχή των προγνωστικών μοντέλων CP και CP-κρεατινίνη για την πρόγνωση της βραχυπρόθεσμης και μακροπρόθεσμης επιβίωσης σε μεγάλο πληθυσμό ασθενών με κίρρωση σε σύγκριση με τα προγνωστικά μοντέλα MELD, MELD-Na ή UKELD.

Οι διακριτές μετρήσεις (στατιστική ανάλυση) πραγματοποιήθηκαν στο αρχικό συνολικό δείγμα των 1047 ασθενών. Για την επιβεβαίωση της αξιοπιστίας των ευρημάτων ακολούθησε εσωτερική επικύρωση των αποτελεσμάτων με bootstrapping ανάλυση. Το συμπέρασμα ήταν ότι δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των αποτελεσμάτων της ανάλυσης του συνολικού δείγματος και της μελέτης τυχαίου δείγματος (bootstrap). Το προγνωστικό μοντέλο CP-κρεατινίνη είχε καλύτερη απόδοση από τα άλλα εξεταζόμενα μοντέλα, δηλαδή το MELD, MELD – Na, και UKELD, (bootstrap C-index : 0,672, 95% CI: 0,642-0,703, bootstrap Sommer's D: 0,344 (0,285-0,401)) (Πίνακας 8), αλλά αυτή η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική όταν η σύγκριση γινόταν με το CP score [bootstrap C-index: 0.664, 95% CI: (0.633-0.694), bootstrap Sommer's D: 0.329, 95%CI: (0.266 – 0.392)]. Η ανωτέρω εξέταση και σύγκριση μεταξύ των προγνωστικών μοντέλων πραγματοποιήθηκε με μοντέλο αναλογικού κινδύνου Cox.

Η αποτύπωση των αποτελεσμάτων σε καμπύλες ROC κατέδειξε την υπεροχή των προγνωστικών μοντέλων CP και CP-κρεατινίνη έναντι των MELD, MELD-Na και UKELD σε ό,τι αφορά τόσο την βραχυπρόθεσμη (3-

μηνη, 6-μηνη, 12-μηνη επιβίωση), όσο και την μακροπρόθεσμη (πέραν των 12 μηνών).

Πλεονεκτήματα της μελέτης

1) Συμπερίληψη χρονίων παθήσεων

Το κύριο πλεονέκτημα αυτής της μελέτης είναι ότι λαμβάνει υπόψη και άλλες χρόνιες ασθένειες όπως η ισχαιμική καρδιοπάθεια ή ο σακχαρώδης διαβήτης που μπορεί να επηρεάσουν ανεξάρτητα τη θνητότητα. Από την πολυπαραγοντική ανάλυση με μοντέλο αναλογικού κινδύνου Cox κατεδείχθη ότι η επίδραση της ανωτέρω συννοσηρότητας στην επιβίωση δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p > 0.1$). Αντιθέτως στην μονοπαραγοντική ανάλυση κατεδείχθη ότι η επίδραση της παρουσίας ισχαιμικής καρδιοπάθειας επηρέαζε τη θνητότητα των κιρρωτικών ασθενών σε βαθμό στατιστικά σημαντικό (HR:1.974, 95%CI 1.318-2.958, $p < 0.001$) (Παράρτημα – Πίνακας 6). Πιθανή εξήγηση για τα ευρήματα αυτά θα μπορούσε να είναι το γεγονός ότι η ισχαιμική καρδιοπάθεια μπορεί να επηρεάσει το αιμοδυναμικό προφίλ των πασχόντων. Η αιμοδυναμική επιβάρυνση των πασχόντων από ισχαιμική καρδιοπάθεια, όταν συνυπάρχει με τις αιμοδυναμικές μεταβολές κατά την ανάπτυξη της πυλαίας υπέρτασης και των επιπλοκών της κίρρωσης, οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο θανάτου. Πιθανώς η αλληλεπίδραση αυτή να αντανακλάται και στα αποτελέσματα από την εφαρμογή των προγνωστικών μοντέλων.

2) Ενσωμάτωση της ηλικίας

Η ενσωμάτωση της ηλικίας αύξησε την προβλεπτική ακρίβεια των μοντέλων. Η προχωρημένη ηλικία συνδέεται με μεγαλύτερη διάρκεια χρόνιας ηπατικής νόσου, μειωμένη κυτταρική αναγέννηση και ανοσολογική παρακολούθηση και υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν την προγνωστική της σημασία [1, 165].

Στη μελέτη μας η ενσωμάτωση της ηλικίας επιβεβαίωσε τα ευρήματα προηγούμενων μελετών, καθώς η ηλικία, τόσο στην μονοπαραγοντική ανάλυση που μελέτησε την επίδραση της ηλικίας στην επιβίωση των κιρρωτικών ασθενών, ως ανεξάρτητης μεταβλητής (HR:1.034, 95%CI:1.025-1.043, $p<0.001$), όσο και στην πολυπαραγοντική ανάλυση, όπου η ηλικία μελετήθηκε μαζί με άλλες μεταβλητές και για όλα τα μελετώμενα προγνωστικά μοντέλα, καταδείχθηκε στατιστικά σημαντική επίδρασή της στην επιβίωση ($p<0.001$) (Παράρτημα – Πίνακες 5 & 6). Η λογική εξήγηση που θα μπορούσε να δοθεί είναι στη βάση των μηχανισμών της γήρανσης. Σε μεγαλύτερες ηλικίες στις οποίες επιπροστίθεται, λόγω γήρανσης, δυσλειτουργία ή λειτουργική έκπτωση διαφόρων οργάνων οδηγούμαστε σε αύξηση της νοσηρότητας. Τελικά, η αύξηση της νοσηρότητας οδηγεί σε συνακόλουθη αύξηση της θνητότητας σε σχέση με νεότερες ηλικίες. Συνεπώς, όταν σε κιρρωτικό ασθενή επιπροστεθεί και συννοσηρότητα από τα υπόλοιπα συστήματα, αυξάνεται ο κίνδυνος θανάτου.

3) Σύγκριση προγνωστικών μοντέλων

Τα πλεονεκτήματα της βαθμολογίας MELD βρίσκονται στους στατιστικά σταθμισμένους "δείκτες" που λαμβάνονται υπόψη και στη συμπερίληψη της κρεατινίνης ως εξεταζόμενης μεταβλητής [5], ενώ το CP score είναι ένα απλό μοντέλο που δεν απαιτεί τη διεξαγωγή πολύπλοκων υπολογισμών [5].

Επιπλέον, θα πρέπει να τονιστεί το CP score υπολογίζεται χρησιμοποιώντας κλινικά στοιχεία, όπως η εγκεφαλοπάθεια και ο ασκίτης, τα οποία αποτελούν από μόνα τους ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες για την επιβίωση. Τα δεδομένα αυτά επιβεβαιώθηκαν και στη δική μας μελέτη. Στην μονοπαραγοντική ανάλυση, τόσο ο ασκίτης [HR:1.973, 95%CI: 1.583-2.46, p<0.001], όσο και η εγκεφαλοπάθεια [HR:1.473, 95%CI: 1.158-1.874, p<0.002], αποτέλεσαν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες επιβίωσης σε βαθμό στατιστικά σημαντικό.

Σε ό,τι αφορά την εκτίμηση των δύο αυτών κλινικών παραμέτρων (ασκίτη, εγκεφαλοπάθεια), δεν φαίνεται η υποκειμενικότητα του εξετάζοντος, η οποία αποτελεί περιορισμό στη χρήση του CP, να διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο. Στη μελέτη μας σε ανάλυση ευαισθησίας που πραγματοποιήθηκε για το κάθε κέντρο αναφοράς, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην κλινική εκτίμηση του ασκίτη και της εγκεφαλοπάθειας.

Ωστόσο, ενώ το CP score προσμετρά όλες τις μεταβλητές εξίσου, το MELD score τις λαμβάνει υπόψη με μη γραμμικό τρόπο. Η εφαρμογή των

μοντέλων MELD και CP έχει λάβει χώρα σε ασθενείς και τα εξαγόμενα συμπεράσματα είναι αντικρουόμενα [216 - 218]. Η πλειοψηφία των μελετών που συμπεριέλαβαν ασθενείς που υποβλήθηκαν σε TIPS έδειξε παρόμοια αποτελέσματα για τη θνητότητα 3 μηνών και 12 μηνών, εκτός από μια μελέτη του Salerno et al [216], όπου το MELD παρουσίαστηκε σημαντικά καλύτερο από το CP score για τη θνητότητα 3 μηνών [219]. Στις μελέτες που περιελάμβαναν ασθενείς χωρίς τοποθέτηση TIPS, η προβλεπτική ακρίβεια των προγνωστικών μοντέλων MELD και CP ήταν ίση, με υψηλότερες επιδόσεις στους 3 και 6 μήνες και σταδιακά χαμηλότερες σε μεγαλύτερες χρονικές περιόδους [165, 219].

Στην παρούσα μελέτη, τα μοντέλα CP και CP-κρεατινίνη είχαν σημαντικά υψηλότερη προβλεπτική ακρίβεια από τα προγνωστικά μοντέλα MELD ή MELD-Na για τη συνολική θνητότητα. Όπως προαναφέρθηκε, η αποτύπωση των αποτελεσμάτων σε καμπύλες ROC (εικόνα 6 , a-c) κατέδειξε την υπεροχή των προγνωστικών μοντέλων CP και CP-κρεατινίνη έναντι των MELD, MELD-Na και UKELD σε ό,τι αφορά τόσο την βραχυπρόθεσμη (3-μηνη, 6-μηνη, 12-μηνη επιβίωση), όσο και την μακροπρόθεσμη (πέραν των 12 μηνών). Για την αποφυγή συστηματικών σφαλμάτων κατά τη στατιστική ανάλυση, πραγματοποιήθηκε ανάλυση ευαισθησίας μετά τη συμπερίληψη όλων των κέντρων με κάθε προγνωστικό score σε ένα μοντέλο και τα εξαγόμενα συμπεράσματα ήταν παρόμοια.

Συγκρίνοντας μεταξύ τους το CP με το CP-Cr διαπιστώσαμε στην πολυπαραγοντική ανάλυση ότι έχουν παρόμοια προγνωστική αξία για την

μακροπρόθεσμη επιβίωση. Σε ό,τι αφορά το CP τα αποτελέσματα ήταν τα εξής: HR:1.24, 95%CI: (1.16, 1.32), p<0.001. Τα αντίστοιχα αποτελέσματα για το CP-Cr ήταν: HR:1.20, 95%CI: (1.14, 1.27), p<0.001. Στο ίδιο συμπέρασμα οδηγηθήκαμε όταν για την επιβεβαίωση των ευρημάτων πραγματοποιήθηκε επιπρόσθετη ανάλυση που κατέληξε σε καμπύλες ROC οι οποίες δε διέφεραν σημαντικά μεταξύ τους. Τα αποτελέσματα αυτά δεν ίσχυαν για τους ασθενείς με PBC, όπου μεγαλύτερη προγνωστική αξία είχαν το UKELD, το Mayo risk factor και το RFH.

Σε ό,τι αφορά την αξιολόγηση του MELD – Na με την προσθήκη του νατρίου στο αρχικό μοντέλο MELD [MELD – Na = MELD + 1.59 × (135 - Na)], δεν φάνηκε να προστίθεται προγνωστική αξία. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, η συμπερίληψη του νατρίου δεν προσέθεσε προγνωστική αξία σε κανένα από τα μελετώμενα μοντέλα. Μια πιθανή εξήγηση θα μπορούσε να είναι ότι όταν εγκαθίσταται η υπονατριαιμία, ο ασθενής βρίσκεται ήδη σε πολύ βεβαρυμένη κατάσταση, ένεκα της οποίας το προσδόκιμο επιβίωσης του μειώνεται. Συνεπώς, μετά την εγκατάσταση της υπονατριαιμίας θα ήταν δύσκολο να προβλεφθεί η μακροπρόθεσμη επιβίωση.

Κατά την εξαγωγή των συμπερασμάτων, παρατηρήσαμε διαφορές ανάμεσα στα αποτελέσματα της μελέτης μας και ορισμένων άλλων μελετών.Οι διαφορές μεταξύ της μελέτης μας και της μελέτης των Said et al [165], στην οποία υποστηρίζεται ότι το MELD αποτελεί καλύτερο προγνωστικό δείκτη, αλλά μόνο για την 3-μηνη & 6-μηνη επιβίωση, μπορεί να σχετίζονται με τη χαμηλότερη αναλογία HCV ασθενών και την υψηλότερη αναλογία

ασθενών με PBC, με την μέθοδο επιλογής των ασθενών, με την μεγαλύτερη περίοδο παρακολούθησης και με τη χαμηλότερη αναλογία ασθενών που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση ήπατος στη μελέτη μας. Ωστόσο, τα συμπεράσματά μας είναι συμβατά με εκείνα που αναφέρθηκαν από τον D'Amico et al [1]. Στη μελέτη αυτή η οποία αποτελεί μια συστηματική ανασκόπηση 118 μελετών που είχαν προηγηθεί, καταδεικνύεται σαφώς η αξία στην κλινική πράξη του CP score σαν ο πιο σημαντικός προγνωστικός παράγοντας επιβίωσης σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος. Ενδιαφέρον συμπέρασμα της μελέτης αυτής αποτελεί η άποψη για χρήση του MELD score σε κιρρωτικούς ασθενείς με ρήξη της αντιρρόπησης.

4) Μελέτη της επίδρασης της νεφρικής λειτουργίας

Είναι γνωστό ότι με την πάροδο της ηλικίας σε κάθε άνθρωπο υπάρχει σταδιακή έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας που αντανακλάται στην ελάττωση του GFR. Η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας επηρεάζει το ρυθμό απέκκρισης φαρμάκων, τη ρύθμιση του ισοζυγίου των υγρών και των ηλεκτρολυτών και πλήθος άλλων σημαντικών παραμέτρων που μπορούν να οδηγήσουν σε αύξηση της νοσηρότητας και της θνητότητας.

Δεδομένου ότι δεν ελήφθη υπόψη η νεφρική λειτουργία ως παράμετρος στο αρχικό μοντέλο CP, αναπτύχθηκε ένα τροποποιημένο μοντέλο CP που περιλάμβανε την κρεατινίνη ορού ως διχοτόμο μεταβλητή [220]. Στη μελέτη των Angermayer et al [220], τα c-στατιστικά στοιχεία για την επιβίωση 3 μηνών για το CP score, το MELD score και το μοντέλο CP – κρεατινίνη, σε

ασθενείς που υποβλήθηκαν σε TIPS ήταν παρόμοια. Αντίθετα, ο Giannini και συνεργάτες (221) διαπίστωσαν ότι για την πρόβλεψη θνητότητας 3 μηνών, τα c-στατιστικά του MELD score (0,947) ήταν οριακά καλύτερο σε σύγκριση με το μοντέλο CP-κρεατινίνη, αλλά σημαντικά υψηλότερο σε σύγκριση με το CP score (0,757). Οι Papatheodoridis et al [9] αξιολόγησαν την προγνωστική αξία του CP score, του MELD και του τροποποιημένου μοντέλου CP - κρεατινίνη σε 102 ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση. Τα AUROC για τη θνητότητα των 3, 6, 12 και 24 μηνών δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των τεσσάρων προγνωστικών μοντέλων. Σε μια πρόσφατη δημοσίευση, οι Kaplan et al προσάρμοσαν τα αποτελέσματα του CP score για να βελτιώσουν την προβλεπτική ικανότητα και αξιολόγησαν μια τροποποιημένη βαθμολογία CP-κρεατινίνης [222] χρησιμοποιώντας διαφορετικά cut-offs για το INR, την αλβουμίνη και τη χολερυθρίνη και εισάγοντας στο τροποποιημένο μοντέλο την τιμή της κρεατινίνης. Οι ανωτέρω συμπεραναν ότι το τροποποιημένο μοντέλο CP και τα μοντέλα CP που τροποποιήθηκαν με την συμπερίληψη της κρεατινίνης έδειξαν υπεροχή έναντι του αρχικού CP score και του MELD στην πρόβλεψη της επιβίωσης 1-, 2-, 3-, 4- και 5 έτη μετά τη μεταμόσχευση [222].

Στη μελέτη μας, η οποία περιελάμβανε κιρρωτικούς ασθενείς με αντιρροπούμενη και μη αντιρροπούμενη κίρρωση, η προσθήκη της κρεατινίνης ως μεταβλητής στο CP δεν βελτίωσε σημαντικά την προγνωστική ακρίβειά του. Τόσο οι καμπύλες ROC, όσο και τα στοιχεία της πολυπαραγοντικής ανάλυσης δεν έδειξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ CP και CP-Cr.

Όταν χωρίσαμε τους ασθενείς μας σε δύο ομάδες (με αντιρροπούμενη και χωρίς αντιρροπούμενη κίρρωση) και πραγματοποιήσαμε ανάλυση υποομάδων, αποδείχθηκε ότι όλα τα προγνωστικά μοντέλα ήταν καλύτερα σε ασθενείς με καλώς αντιρροπούμενη κίρρωση σε σύγκριση με αυτούς με ρήξη της αντιρρόπησης, αν και το μοντέλο CP-κρεατινίνη ήταν καλύτερο συνολικά. Τα αποτελέσματα παρατίθενται αναλυτικά στον πίνακα 1 του παραρτήματος. Αυτές οι αποκλίσεις μπορεί να αντανακλούν τις διαφορές στους πληθυσμούς της μελέτης, στα cut-offs που χρησιμοποιούνται για την κρεατινίνη, τη διάρκεια των περιόδων παρακολούθησης και τις διακυμάνσεις των μετρήσεων της κρεατινίνης μεταξύ διαφορετικών εργαστηρίων.

Φαίνεται ότι η υπεροχή του MELD score σε ασθενείς που βρίσκονται σε λίστα για μεταμόσχευση ήπατος [184] βασίζεται στο γεγονός ότι αυτός ο πληθυσμός έχει συχνά νεφρική δυσλειτουργία [153]. Προφανώς, η κρεατινίνη έχει μικρή επίδραση σε πληθυσμούς που δεν προρίζονται για μεταμόσχευση και στην σταθερή κίρρωση και αυτό πιθανότατα οφείλεται στο γεγονός ότι δεν έχει ακόμη αναπτυχθεί νεφρική δυσλειτουργία και η γενική κλινική κατάσταση των ασθενών αυτών είναι καλύτερη σε σχέση με τους προς μεταμόσχευση ασθενείς ή σε σχέση με τους ασθενείς με ρήξη της αντιρρόπησης.

Έχει προταθεί ότι η συμπερίληψη άλλων παραγόντων (όπως το νάτριο ορού, η ηλικία κ.α.) στο αρχικό MELD μπορεί να προσφέρει πρόσθετη προγνωστική αξία [5, 176, 184, 220, 223]. Αν και τα ποσοστά θνητότητας σε ασθενείς με κίρρωση που αναπτύσσουν επιπλοκές είναι υψηλότερα [224 – 226], η βαθμολογία MELD αδυνατεί να προβλέψει την επίπτωση των

επιπλοκών αυτών στην επιβίωση [1]. Η αδυναμία αυτή του MELD και των τροποποιήσεών του, προφανώς οφείλεται στο γεγονός ότι δεν περιλαμβάνει κλινικούς παράγοντες (π.χ. ασκίτη, εγκεφαλοπάθεια) οι οποίοι θα καταδείκνυαν την βαρύτητα των επιπλοκών της κίρρωσης. Κατά συνέπεια, μία κλινική επιδείνωση που θα επιβάρυνε την κατάσταση του κιρρωτικού με ρήξη της αντιρρόπησης και θα επηρέαζε την πιθανότητα της επιβίωσης, δε θα μπορούσε να αντικατοπτριστεί σε ένα προγνωστικό μοντέλο που δεν περιλαμβάνει κλινικές παραμέτρους. Έχει προταθεί [8] ότι η προσθήκη του νατρίου του ορού στο MELD μπορεί να βελτιώσει την ακρίβειά του [191, 227]. Η υπόθεση αυτή βασίζεται στο γεγονός ότι τα χαμηλά επίπεδα νατρίου που απαντώνται σε καταστάσεις όπως ο ασκίτης, η χρήση διουρητικών και η βακτηριακές λοιμώξεις (π.χ. αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα), μπορεί να αποτελούν έναν έμμεσο δείκτη κλινικής επιβάρυνσης των κιρρωτικών ασθενών με την ανάπτυξη επιπλοκών της κίρρωσης καθώς και ανάπτυξης νευρολογικών επιπλοκών.

Στην παρούσα μελέτη δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των προγνωστικών επιδόσεων των MELD [HR:1.05, 95%CI: (1.02, 1.08), p<0.003] και MELD-Na [HR:1.03, 95%CI: (1.00, 1.07), p<0.035] ή UKELD [HR:1.05, 95%CI: (1.02, 1.08), p< 0.003] κατά την πολυπαραγοντική ανάλυση χρησιμοποιώντας το μοντέλο αναλογικού κινδύνου Cox (παράρτημα – Πίνακας 6), όπως ακριβώς παρατηρήθηκε και στη μελέτη των Boursier et al [217] οι οποίοι, επιπλέον, υποστηρίζουν ότι το MELD score και οι τροποποιήσεις του βρίσκουν καλύτερη εφαρμογή στους ασθενείς με ρήξη της αντιρρόπησης. Ο Londono et al [228] διαπίστωσε ότι το MELD score και η

συγκέντρωση νατρίου στον ορό ήταν οι μόνοι ανεξάρτητοι παράγοντες πρόβλεψης της επιβίωσης στους 3 και 12 μήνες, αλλά η προσθήκη του νατρίου του ορού δεν βελτίωσε σημαντικά την ακρίβειά του. Επιπλέον, μέσω της μονοπαραγοντικής ανάλυσης δεν παρατηρήσαμε ανεξάρτητες σχέσεις μεταξύ νατρίου ορού και συνολικής θνητότητας [HR:0.978, 95%CI: 0.967-0.99, p<0.001] (Παράρτημα – Πίνακας 5) .

Στην παρούσα μελέτη, η απόδοση των προγνωστικών μοντέλων που προβλέπουν τη μακροχρόνια επιβίωση δεν ήταν τόσο καλή σε σύγκριση με άλλες μελέτες [217, 223]. Ωστόσο, οι επιδόσεις τόσο του MELD score όσο και του CP score σαν προγνωστικά μοντέλα μειώνονται καθώς αυξάνεται η περίοδος παρατήρησης και καθώς εξελίσσεται επί τα χείρω η ηπατοπάθεια [216].

5) Ανάλυση υποομάδων

Η κίρρωση είναι μια δυναμική οντότητα [229] και απαιτείται επανειλημμένη αξιολόγηση των προγνωστικών μοντέλων [165].

Ασθενείς με MELD≥15

Σε ασθενείς με MELD≥15 παρατηρήθηκε υπεροχή του μοντέλου CP-κρεατινίνη. Αυτή η cut-off τιμή για το MELD χρησιμοποιήθηκε λαμβάνοντας υπόψη ότι σε αυτό ακριβώς το όριο λαμβάνει χώρα σημαντική αλλαγή στην πιθανότητα επιβίωσης σύμφωνα με τις παρατηρήσεις των Londono et al

[194]. Στη μελέτη των Londono et al, παρατηρήθηκε αυξημένη θνητότητα των ασθενών που βρίσκονταν σε λίστα αναμονής για μεταμόσχευση, όταν το MELD υπερέβαινε το 15, προφανώς αντανακλώντας μία κλινική επιβάρυνση των ασθενών αυτών προϊόντος του χρόνου.

Το πιο σημαντικό είναι ότι η ενσωμάτωση της κρεατινίνης ως τριχοτομημένης μεταβλητής στο CP δείχνει να έχει υψηλότερη προγνωστική ακρίβεια για τη μακροπρόθεσμη επιβίωση σε σύγκριση με τη συμπερίληψη της κρεατινίνης στο MELD score ως συνεχούς μεταβλητής σε ασθενείς υψηλού κινδύνου.

Τα δεδομένα σχετικά με τις επιπτώσεις που μπορεί να έχει η συμπερίληψη της αιτιολογίας της ηπατικής νόσου στην ακρίβεια ενός προγνωστικού μοντέλου είναι πτωχά. Το αρχικό MELD [3] ενσωμάτωσε την αιτιολογία της ηπατικής νόσου, αλλά η μεταβλητή αυτή απομακρύνθηκε αργότερα όταν ο Kamath et al [176] έδειξε ότι η αιτιολογία είχε μικρή επίδραση στην ακρίβειά του [184].

Ασθενείς με κίρρωση αλκοολικής και ιογενούς αιτιολογίας

Στη μελέτη μας, σε ασθενείς με ιογενούς και αλκοολικής αιτιολογίας κίρρωση, τα μοντέλα CP-κρεατινίνη [HR(95%CI): 1.20 (1.11-1.31), p<0.001] και CP [HR(95%CI): 1.21 (1.11-1.32), p<0.001], είχαν την υψηλότερη προβλεπτική ακρίβεια όπως και στον συνολικό πληθυσμό. Για την εξαγωγή

αυτού του συμπεράσματος, πλήν της στατιστικής ανάλυσης με μοντέλο αναλογικού κινδύνου Cox, έγινε επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων και με boostrap ανάλυση (Παράρτημα – Πίνακας 2).

Οι επιδόσεις των μοντέλων MELD, MELD-Na και UKELD ήταν καλύτερες στην κίρρωση ιογενούς αιτιολογίας, σε σύγκριση με την αλκοολική κίρρωση. Αυτό υποδηλώνει ότι σε ασθενείς με αλκοολική κίρρωση, άλλοι παράγοντες όπως η ενεργός κατανάλωση αλκοόλ συμβάλλουν στη μακροχρόνια θνητότητα. Ένα δεύτερο συμπέρασμα που θα μπορούσαμε να καταλήξουμε είναι ότι στην περίπτωση της ιογενούς αιτιολογίας κίρρωσης, η προσθήκη αντιϊκής θεραπείας βελτιώνει την κλινική κατάσταση των ασθενών, πράγμα που αντανακλάται και στην απόδοση των προγνωστικών μοντέλων (Παράρτημα – Πίνακας 2).

Ασθενείς με κίρρωση HBV αιτιολογίας

Μια άλλη σημαντική παρατήρηση είναι ότι, στην κίρρωση που οφείλεται στον HBV, όλα τα προγνωστικά μοντέλα παρουσίαζαν εξίσου καλή απόδοση, ανεξάρτητα από το έτος συμπερίληψης στη μελέτη, δηλ. πριν ή μετά το έτος 2000, οπότε και ξεκίνησε η θεραπεία της ηπατίτιδας Β με λαμιβουδίνη. Αυτό σημαίνει ότι τα μοντέλα έχουν ίση διαγνωστική ακρίβεια ανεξάρτητα από την έναρξη της αντιικής θεραπείας. Επιπλέον, όταν διαχωρίσαμε τους ασθενείς σε δύο ομάδες ανάλογα με την λήψη ή όχι αντι-HBV θεραπείας, όλα τα score ήταν καλύτερα στους ασθενείς που έλαβαν αντι-HBV θεραπεία σε σύγκριση

με τους ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί σε θεραπεία, ωστόσο η σειρά της σχετικής απόδοσης του κάθε μοντέλου ήταν παρόμοια με αυτήν της κύριας ανάλυσης. Για την εξαγωγή αυτών των συμπερασμάτων πραγματοποιήθηκε στατιστική ανάλυση με μοντέλο αναλογικού κινδύνου Cox και επιβεβαιώθηκαν με bootstrap ανάλυση [Παράρτημα – Πίνακας 4].

Ασθενείς με PBC

Σε ασθενείς με PBC τα προγνωστικά μοντέλα UKELD, Mayo Risk και RFH-PBC είχαν άριστη και ισότιμη ακρίβεια για να προβλέψουν τη μακροχρόνια θνητότητα και παρουσίασαν σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση σε σύγκριση με τα CP, MELD και τις τροποποιημένες εκδόσεις τους. Σύμφωνα με όσα είναι γνωστα, αυτή είναι η πρώτη μελέτη που επιβεβαιώνει την εξαιρετική απόδοση του UKELD σε ασθενείς με PBC κατά τη διάρκεια μιας μακράς περιόδου παρακολούθησης [HR:1.27, 95%CI: 1.07, 1.51, $p<0.005$] (Παράρτημα – Πίνακας 8). Στην ανάλυση καμπύλης ROC, η απόδοση του UKELD ήταν καλύτερη για την πρόβλεψη της επιβίωσης 3 και 6 μηνών, ενώ τα μοντέλα Mayo risk και RFH-PBC για την πρόβλεψη της θνητότητας στους 12 μήνες. Αυτό δεν αποτελεί έκπληξη δεδομένου ότι το UKELD αναπτύχθηκε ειδικά για ασθενείς που βρίσκονταν σε λίστα για μεταμόσχευση ήπατος και ήταν υπό βραχυπρόθεσμη παρακολούθηση, ενώ τα άλλα δύο μοντέλα δημιουργήθηκαν για να προβλέψουν τη θνητότητα στους 24 μήνες.

Ασθενείς με καλώς αντιρροπούμενη και μη αντιρροπούμενη κίρρωση

Ένα σημαντικό στοιχείο της μελέτης μας είναι ότι στα πλαίσιά της πραγματοποιήσαμε ανάλυση και σύγκριση των αποτελεσμάτων για δύο υποομάδες ασθενών: αυτούς με καλώς αντιρροπούμενη κίρρωση και αυτούς χωρίς αντιρροπούμενη κίρρωση.

Πραγματοποιώντας στατιστική ανάλυση με μοντέλο αναλογικού κινδύνου Cox αποδείχθηκε ότι όλα τα προγνωστικά μοντέλα ήταν καλύτερα σε ασθενείς με καλώς αντιρροπούμενη κίρρωση σε σύγκριση με αυτούς με ρήξη της αντιρρόπησης. Την μεγαλύτερη προγνωστική αξία έδειξε το μοντέλο CP-κρεατινίνη. Για την επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων πραγματοποιήθηκε και εσωτερική ανάλυση (bootstrap) οδηγώντας σε παρόμοια αποτελέσματα. Τα αποτελέσματα παρατίθενται αναλυτικά στον πίνακα 1 του παραρτήματος.

Η καλύτερη προγνωστική αξία όλων των δεικτών στους ασθενείς με καλώς αντιρροπούμενη κίρρωση σε σχέση με τους ασθενείς με ρήξη της αντιρρόπησης, αντανακλά προφανώς τη βαρύτητα της κλινικής κατάστασης των ασθενών της κάθε υποομάδας. Οι ασθενείς με ρήξη της αντιρρόπησης έρχονταν αντιμέτωποι με την ανάπτυξη επιπλοκών που οδηγούσαν σε αύξηση της θνητότητας και ελάττωση της περιόδου παρακολούθησης.

Περιορισμοί Μελέτης

Η παρούσα μελέτη υπόκειται σε ορισμένους περιορισμούς. Πρώτον, έχει αναδρομικό / προοπτικό σχεδιασμό. Ωστόσο, όλες οι μεταβλητές συλλέχθηκαν προοπτικά από έμπειρους ιατρούς σε καλά οργανωμένες ιατρικές βάσεις δεδομένων. Υπήρχαν λίγα δεδομένα που δεν ήταν διαθέσιμα και τα αποτελέσματά μας είναι σε συμφωνία με τα αντίστοιχα αποτελέσματα άλλων ερευνητών [217].

Δεύτερον, συμπεριλάβαμε έναν μεγάλο αριθμό ασθενών με PBC που παρουσιάζουν όφελος στην επιβίωση σε σύγκριση με τους κιρρωτικούς ασθενείς ιογενούς ή αλκοολικής αιτιολογίας [230]. Ωστόσο, οι ασθενείς με PBC έχουν συμπεριληφθεί σε πολλές άλλες παρόμοιες μελέτες [9, 176, 231].

Τρίτον, υπήρξε ένας μικρός αριθμός μεταμοσχευμένων ασθενών στην ομάδα μας σε σύγκριση με άλλες μελέτες [165]. Ωστόσο, λόγω του μικρού αριθμού κέντρων μεταμόσχευσης ήπατος στην Ελλάδα και της μεγάλης ζήτησης οργάνων, μεγάλος αριθμός ασθενών δεν θα μεταμοσχευτεί τελικά. Έτσι, τα αποτελέσματά μας έχουν επίσης σημαντική εφαρμογή στα ηπατολογικά κέντρα που δε διαθέτουν τη δυνατότητα πραγματοποίησης μεταμοσχεύσεων.

Η πιθανότητα σύγχυσης που σχετίζεται με τις διάφορες διαφορές μεταξύ των νοσοκομείων (πρότυπο φροντίδας, διαφορετική κατανομή της αιτιολογίας της νόσου, διαφορές στις εργαστηριακές εξετάσεις που χρησιμοποιήθηκαν,

χρονική περίοδος πρόσληψης) εξετάστηκε σε ανάλυση ευαισθησίας. Όλα τα συμπεράσματα σχετικά με την επίδραση των προγνωστικών μοντέλων από την άποψη των αναλογιών κινδύνου, καθώς και την προβλεπτική τους ικανότητα όσον αφορά τους δείκτες C-indexes, παρέμειναν άθικτα, υποδεικνύοντας ότι δεν υπήρχαν πιθανότητες συγχύσεως.

Ένας άλλος περιορισμός αυτής της μελέτης είναι ότι συμπεριλάβαμε μόνο τα χαρακτηριστικά κατά την πρώτη επίσκεψη των ασθενών (baseline) ως παράγοντες πρόβλεψης της επιβίωσης προκειμένου να καταλήξουμε σε συμπεράσματα χρήσιμα στην καθημερινή κλινική πρακτική και να αποφύγουμε σφάλματα που σχετίζονται με έλλειψη στοιχείων.

Συμπέρασμα

Συμπερασματικά, τα μοντέλα CP και η CP-κρεατινίνη είναι ανώτερα από τα μοντέλα MELD, MELD-Na και UKELD για την πρόβλεψη βραχυπρόθεσμης και μακροχρόνιας θνητότητας. Αν και η βαθμολογία CP είναι πιθανό να χρειαστεί στατιστική επικύρωση, δεν θα πρέπει να εγκαταλειφθεί στην κλινική πρακτική.

ABSTRACT

BACKGROUND: Two models are mostly used to predict survival in cirrhosis, the Child-Pugh score (CP score) and the model for end-stage liver disease (MELD).

AIMS: The aim of this study is to evaluate the CP score and the MELD for short and long-term prognosis in cirrhosis, as well as CP-creatinine, MELD-Na and UKELD.

METHODS: 1047 patients from five referral centres were included. Men/women: 620/427, median age: 58 years (IQR: 48-66), median follow-up: 33 months (IQR: 12-74), CP (A/B/C): 493/357/147, CP score: 7 (IQR: 5-9), MELD: 12 (IQR: 9-16). The performance of each score was evaluated by the Cox hazard model in terms of their: discrimination ability (C-index and Sommer's D) and calibration (3, 12 months). Internal validation was done with bootstrapping (100 samples).

RESULTS: 352 patients (33.6%) died. All scores were significantly associated with overall mortality, when assessed by univariate Cox analysis. CP-creatinine score performed significantly better than all other scores (Bootstrap C-index 0.672, 95% CI 0.642-0.703, Bootstrap Sommer's D 0.344 (0.285-0.401)), apart from CP score, which showed similar performance. Inclusion in the multivariable Cox model of age together with CP-creatinine improved the discriminative ability of the model (Bootstrap C-index (95%CI): 0.700 (0.661-0.740)). In terms of calibration, CP-creatinine was the best for both 3-month and 12-month survival in the total population.

CONCLUSIONS: CP score and CP-creatinine have better prognostic value compared to MELD, MELD-Na and UKELD scores for predicting short and long term mortality in patients with stable cirrhosis.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Πίνακας 1. Αποτελέσματα βασισμένα στο Cox μοντέλο αναλογικού κινδύνου. Περιλαμβάνονται τα μελετώμενα προγνωστικά μοντέλα ως ο μοναδικός προγνωστικός δείκτης επιβίωσης στο συνολικό μελετώμενο δείγμα σε ασθενείς με και χωρίς ρήξη της αντιρρόπησης. Οι εκτιμήσεις του σχετικού κινδύνου (Hazard ratio) βασίστηκαν στο σύνολο των δεδομένων. Οι διακριτές μετρήσεις π.χ. C-index and Sommer's D εκτιμήθηκαν a) στο σύνολο του δείγματος και b) σε τυχαία δείγματα 100 ασθενών (bootstrap samples).

Decompensation	Score	HR (95% CI) p value	C-index, naive (95% CI)	C-index, bootstrap (95% CI)	Somer's D, naive (95% CI)	Somer's D, bootstrap (95% CI)
Yes	Child-Pugh	1.16 (1.06-1.26) 0.001	0.590 (0.539-0.640)	0.589 (0.539-0.640)	0.180 (0.078-0.281)	0.179 (0.077-0.280)
No	Child-Pugh	1.28 (1.16-1.41) <0.001	0.660 (0.617-0.704)	0.660 (0.616-0.703)	0.321 (0.234-0.408)	0.320 (0.233-0.407)
Yes	CP-creatinine	1.16 (1.08-1.25) <0.001	0.620 (0.567-0.664)	0.614 (0.566-0.662)	0.231 (0.135-0.327)	0.228 (0.131-0.324)
No	CP-creatinine	1.22 (1.11-1.33) <0.001	0.650 (0.598-0.698)	0.650 (0.600-0.700)	0.296 (0.195-0.396)	0.300 (0.200-0.400)
Yes	MELD	1.04 (1.01-1.08) 0.012	0.590 (0.540-0.640)	0.588 (0.538-0.638)	0.180 (0.080-0.281)	0.176 (0.076-0.277)
No	MELD	1.10 (1.05-1.14) <0.001	0.630 (0.579-0.680)	0.631 (0.581-0.682)	0.259 (0.158-0.360)	0.263 (0.161-0.364)
Yes	MELD-Na	1.03 (1.00-1.07) 0.067	0.560 (0.569-0.690)	0.556 (0.496-0.617)	0.114 (-0.007-0.234)	0.113 (-0.008-0.234)
No	MELD-Na	1.08 (1.04-1.12) <0.001	0.620 (0.580-0.679)	0.627 (0.577-0.676)	0.245 (0.147-0.344)	0.253 (0.154-0.352)
Yes	UKELD	1.03 (1.00-1.06) 0.065	0.550 (0.489-0.615)	0.554 (0.491-0.617)	0.104 (-0.021-0.230)	0.108 (-0.017-0.234)
No	UKELD	1.08 (1.04-1.13) <0.001	0.600 (0.556-0.650)	0.602 (0.555-0.649)	0.205 (0.111-0.299)	0.204 (0.110-0.298)

Πίνακας 2. Αποτελέσματα βασισμένα στο μοντέλο αναλογικού κινδύνου Cox. Περιλαμβάνουν όλα τα μελετώμενα scores ως μοναδικό προγνωστικό παράγοντα επιβίωσης στις υποομάδες: α) ασθενών με αλκοολική κίρρωση, β) ασθενών με Ιογενούς αιτιολογίας κίρρωσης γ) ασθενών με MELD score ≥15.

Alcohol N=347					
Score	**HR (95% CI) p value**	**C-index naive (95% CI)**	**C-index bootstrap(95 % CI)**	**Somer's D naive (95% CI)**	**Somer's D bootstrap (95% CI)**
Child-Pugh score	1.21 (1.11-1.32) <0.001	0.630 (0.571-0.686)	0.626 (0.569-0.684)	0.257 (0.151-0.363)	0.262 (0.157-0.368)
CP-creatinine score	1.20 (1.11-1.31) <0.001	0.630 (0.580-0.682)	0.630 (0.579-0.681)	0.262 (0.138-0.385)	0.270 (0.146-0.393)
MELD score	1.06 (1.03-1.09) <0.001	0.590 (0.532-0.644)	0.586 (0.530-0.642)	0.176 (0.069-0.284)	0.181 (0.073-0.288)
MELD-Na score	1.05 (1.02-1.08) 0.002	0.570 (0.518-0.619)	0.566 (0.516-0.616)	0.137 (0.013-0.261)	0.134 (0.010-0.258)
UKELD model	1.04 (1.01-1.07) 0.015	0.550 (0.500-0.610)	0.556 (0.501-0.611)	0.109 (-0.018-0.237)	0.109 (-0.018-0.236)

Viral N=381					
Score	**HR (95% CI) p value**	**C-index naive (95% CI)**	**C-index bootstrap(95 % CI)**	**Somer's D naive (95% CI)**	**Somer's D bootstrap (95% CI)**
Child-Pugh score	1.27 (1.18-1.37) <0.001	0.690 (0.643-0.733)	0.688 (0.643-0.732)	0.377 (0.292-0.462)	0.376 (0.291-0.461)
CP-creatinine score	1.24 (1.16-1.32) <0.001	0.690 (0.651-0.728)	0.691 (0.652-0.730)	0.379 (0.283-0.474)	0.382 (0.286-0.477)
MELD score	1.08 (1.05-1.11) <0.001	0.650 (0.594-0.701)	0.651 (0.598-0.704)	0.295 (0.186-0.404)	0.298 (0.189-0.407)
MELD-Na score	1.06 (1.03-1.10) <0.001	0.620 (0.569-0.673)	0.624 (0.572-0.677)	0.242 (0.130-0.354)	0.235 (0.124-0.347)
UKELD model	1.06 (1.03-1.09) <0.001	0.610 (0.556-0.674)	0.615 (0.556-0.674)	0.230 (0.109-0.351)	0.226 (0.105-0.347)

Πίνακας 2. (συνέχεια)

MELD≥15 N=302					
Score	**HR (95% CI) p value**	**C-index naive (95% CI)**	**C-index bootstrap (95% CI)**	**Somer's D naive (95% CI)**	**Somer's D bootstrap (95% CI)**
Child-Pugh score	1.17 (1.06-1.29) 0.003	0.600 (0.543-0.662)	0.605 (0.545-0.665)	0.205 (0.060-0.350)	0.213 (0.068-0.358)
CP-creatinine score	1.20 (1.10-1.31) <0.001	0.640 (0.579-0.691)	0.632 (0.576-0.688)	0.270 (0.152-0.389)	0.269 (0.151-0.388)
MELD score	1.05 (1.01-1.09) 0.016	0.560 (0.505-0.622)	0.561 (0.503-0.619)	0.127 (0.006-0.248)	0.125 (0.004-0.246)
MELD-Na score	1.02 (0.99-1.06) 0.142	0.520 (0.470-0.572)	0.523 (0.472-0.574)	0.042 (-0.080-0.163)	0.062 (-0.060-0.184)
UKELD model	1.02 (0.99-1.06) 0.129	0.530 (0.475-0.581)	0.533 (0.480-0.586)	0.056 (-0.050-0.161)	0.061 (-0.045-0.166)

Πίνακας 3. Σύγκριση των δεικτών c-indexes μεταξύ των διάφορων προγνωστικών μοντέλων για τις υποομάδες α) ασθενών με αλκοολική κίρρωση, β) ασθενών με Ιογενούς αιτιολογίας κίρρωσης γ) ασθενών με MELD score ≥15.

Alcohol					
	Child-Pugh	**Child-Pugh + Creatinine**	**MELD**	**MELD + Na**	**UKELD**
Child-Pugh	-				
Child-Pugh + Creatinine	0.808	-			
MELD	0.029	0.008	-		
MELD+Na	0.024	0.008	0.624	-	
UKELD	0.016	0.013	0.414	0.492	-

Viral					
	Child-Pugh	**Child-Pugh + Creatinine**	**MELD**	**MELD + Na**	**UKELD**
Child-Pugh	-				
Child-Pugh + Creatinine	0.658	-			
MELD	0.045	0.019	-		
MELD + Na	0.075	0.031	0.741	-	
UKELD	0.036	0.029	0.680	0.477	-

Πίνακας 3. (συνέχεια)

MELD ≥15					
	Child-Pugh	**Child-Pugh + Creatinine**	**MELD**	**MELD + Na**	**UKELD**
Child-Pugh	-				
Child-Pugh + Creatinine	0.055	-			
MELD	0.254	0.042	-		
MELD + Na	0.146	0.002	0.017	-	
UKELD	0.420	0.038	0.077	0.307	-

Πίνακας 4. Αποτελέσματα βασισμένα στο μοντέλο αναλογικού κινδύνου Cox. Περιλαμβάνουν όλα τα μελετώμενα scores ως μοναδικό προγνωστικό παράγοντα επιβίωσης στο συνολικό δείγμα ασθενών υπό ή χωρίς αγωγή έναντι του HBV. Οι εκτιμήσεις του σχετικού κινδύνου (Hazard ratio) βασίστηκαν στο σύνολο των δεδομένων. Οι διακριτές μετρήσεις π.χ. C-index and Sommer's D εκτιμήθηκαν a) στο σύνολο του δείγματος και b) σε τυχαία δείγματα 100 ασθενών (bootstrap samples).

Anti-HBV treatment	Score	HR (95% CI) p value	C-index, naive (95% CI)	C-index, bootstrap (95% CI)	Somer's D, naive (95% CI)	Somer's D, bootstrap (95% CI)
Yes	Child-Pugh score	1.51 (1.30-1.76) <0.001	0.730 (0.633-0.826)	0.720 (0.623-0.817)	0.459 (0.265-0.652)	0.440 (0.246-0.633)
No	Child-Pugh score	1.23 (1.16-1.30) <0.001	0.660 (0.621-0.690)	0.657 (0.622-0.691)	0.311 (0.242-0.380)	0.314 (0.244-0.383)
Yes	CP-creatinine score	1.45 (1.27-1.66) <0.001	0.750 (0.662-0.836)	0.742 (0.655-0.829)	0.498 (0.324-0.673)	0.484 (0.309-0.658)
No	CP-creatinine score	1.21 (1.15-1.28) <0.001	0.660 (0.622-0.697)	0.659 (0.621-0.697)	0.318 (0.243-0.394)	0.318 (0.243-0.393)
Yes	MELD score	1.14 (1.08-1.20) <0.001	0.700 (0.610-0.794)	0.694 (0.602-0.786)	0.405 (0.220-0.589)	0.388 (0.204-0.573)
No	MELD score	1.07 (1.05-1.09) <0.001	0.630 (0.596-0.668)	0.629 (0.592-0.665)	0.263 (0.191-0.336)	0.257 (0.185-0.329)
Yes	MELD-Na score	1.13 (1.07-1.20) <0.001	0.690 (0.527-0.736)	0.697 (0.593-0.802)	0.389 (0.180-0.599)	0.394 (0.185-0.604)
No	MELD-Na score	1.06 (1.04-1.08) <0.001	0.610 (0.592-0.671)	0.610 (0.570-0.649)	0.221 (0.142-0.300)	0.220 (0.141-0.299)
Yes	UKELD model	1.13 (1.06-1.19) <0.001)	0.650 (0.549-0.745)	0.642 (0.544-0.740)	0.294 (0.098-0.490)	0.283 (0.088-0.479)
No	UKELD model	1.06 (1.04-1.08) <0.001)	0.600 (0.553-0.638)	0.597 (0.555-0.640)	0.191 (0.106-0.276)	0.194 (0.110-0.279)

Πίνακας 5. Μονοπαραγοντική Cox ανάλυση παραγόντων που προβλέπουν την ολική επιβίωση σε κιρρωτικούς ασθενείς.

	Hazard Ratio	95% Confidence Interval	P value
Age (years)	1.034	1.025-1.043	<0.001
Sex (male)	1.318	1.056-1.644	0.015
Alcohol-related cirrhosis	1.138	0.822-1.575	NS
Viral cirrhosis	0.94	0.628-1.407	NS
PBC	0.662	0.41-1.07	NS
Chronic kidney disease	1.46	0.723-2.95	NS
Diabetes mellitus	1.304	0.999-1.705	0.052
Ischemic heart disease	1.974	1.318-2.958	0.001
Chronic respiratory diseases	1.687	0.998-2.799	NS
Smoking	0.809	0.63-1.038	NS
Hypertension	1.138	0.854-1.515	NS
Platelets	0.998	0.996-1.002	NS
INR	1.666	1.313-2.113	<0.001
Total bilirubin (mg/dl)	1.05	1.034-1.066	<0.001
Albumin (g/dl)	0.59	0.502-0.696	<0.001
Creatinine (mg/dl)	1.275	1.132-1.436	<0.001
Urea (mg/dl)	1.011	0.998-1.016	NS
Sodium (mmol/L)	0.978	0.967-0.99	<0.001
Encephalopathy	1.473	1.158-1.874	0.002
Ascites	1.973	1.583-2.46	<0.001

Πίνακας 6. Πολυπαραγοντική Cox ανάλυση παραγόντων που προβλέπουν την ολική επιβίωση σε κιρρωτικούς ασθενείς.

Factor	HR	95% CI	P value
Child-Pugh score	1.24	(1.16, 1.32)	<0.001
Age per unit	1.04	(1.03, 1.06)	<0.001
Sex			
male*	1	(0.63, 1.12)	0.241
female	0.84		
Ischaemic heart disease			
yes*	1	(0.47, 1.25)	0.283
no	0.77		
Creatinine per unit	1.23	(1.04, 1.45)	0.016
Sodium per unit	0.99	(0.97, 1.01)	0.212
	Naïve (95% CI)	**Bootstrap (95% CI)**	
C-index	0.700 (0.668-0.731)	0.702 (0.671-0.734)	
Sommer's D	0.400 (0.325-0.474)	0.415 (0.340-0.490)	
Factor	**HR**	**95% CI**	**P value**
CP-creatinine score per unit	1.20	(1.14, 1.27)	<0.001
Age per unit	1.04	(1.03, 1.06)	<0.001
Sex			
male*	1	(0.62, 1.11)	0.219
female	0.83		
Ischaemic heart disease			
yes*	1	(0.52, 1.36)	0.474
no	0.84		
Sodium per unit	0.99	(0.97, 1.00)	0.141
	Naïve (95% CI)	**Bootstrap (95% CI)**	
C-index	0.700 (0.657-0.736)	0.700 (0.661-0.740)	

Sommer's D	0.394 (0.322-0.465)	0.392 (0.321-0.463)	
Factor	**HR**	**95% CI**	**P value**
MELD score per unit	1.05	(1.02, 1.08)	0.003
Age per unit	1.04	(1.03, 1.06)	<0.001
Sex		(0.62, 1.10)	0.194
male*	1		
female	0.83		
Ischaemic heart disease		(0.47, 1.24)	0.281
yes*	1		
no	0.77		
Sodium per unit	0.98	(0.96, 1.00)	0.101
Ascites		(0.54, 1.00)	0.053
yes*	1		
no	0.74		
Albumin per unit	0.74	(0.58, 0.94)	0.012
Encepalopathy at first	1	(0.67, 1.63)	0.837
yes*	1.05		
no			
	Naïve (95% CI)	**Bootstrap (95% CI)**	
C-index	0.700 (0.661-0.738)	0.703 (0.664-0.741)	
Sommer's D	0.398 (0.329-0.467)	0.410 (0.341-0.479)	
Factor	**HR**	**95% CI**	**P value**
MELD-Na score per unit	1.03	(1.00, 1.07)	0.035
Age per unit	1.04	(1.03, 1.06)	<0.001
Albumin per unit	0.73	(0.58, 0.91)	0.006
Sex		(0.59, 1.02)	0.068
male*	1		
female	0.77		

Ischaemic heart disease		(0.45, 1.09)	0.118
yes*	1		
no	0.70		
Ascites		(0.50, 0.90)	0.007
yes*	1		
no	0.67		
Encephalopathy at first			
yes*	1		
no	0.94	(0.61, 1.46)	0.786
	Naïve (95% CI)	**Bootstrap (95% CI)**	
C-index	0.700 (0.659-0.731)	0.699 (0.663-0.735)	
Sommer's D	0.390 (0.323-0.458)	0.399 (0.331-0.466)	
Factor	**HR**	**95% CI**	**P value**
UKELD model per unit	1.05	(1.02, 1.08)	0.003
Age per unit	1.05	(1.03, 1.06)	<0.001
Albumin per unit	0.75	(0.60, 0.94)	0.013
Sex		(0.58, 1.01)	0.061
male*	1		
female	0.77		
Ischaemic heart disease		(0.44, 1.05)	0.083
yes*	1		
no	0.68		
Ascites		(0.50, 0.90)	0.008
yes*	1		
no	0.67		
Encepalopathy at first		(0.67, 1.61)	0.873
yes*	1		
no	1.04		
	Naïve (95% CI)	**Bootstrap (95% CI)**	

C-index	0.690 (0.658-0.730)	0.698 (0.662-0.733)	
Sommer's D	0.388 (0.314-0.463)	0.396 (0.322-0.471)	

Πίνακας 7. Σύγκριση (p-values) μεταξύ των δεικτών c- indexes (προκύπτουν από πολυπαραγοντικά μοντέλα ανάλυσης) των διάφορων προγνωστικών μοντέλων. Αφορούν την συνολική επιβίωση στο συνολικό μελετώμενο πληθυσμό και σε υποομάδες (alcoholic, viral, PBC cirrhosis and MELD ≥15).

Total population							
	Child-Pugh	**Child-Pugh+ Creatinine**	**MELD**	**MELD+Na**	**UKELD**		
Child-Pugh	-						
Child-Pugh + Creatinine	0.424	-					
MELD	0.622	0.385	-				
MELD+Na	0.866	0.838	0.344	-			
UKELD	0.808	0.909	0.268	0.875	-		
PBC-related Cirrhosis							
	Child-Pugh	**Child-Pugh+ Creatinine**	**MELD**	**MELD+Na**	**UKELD**	**RFH score**	**Mayo Risk score**
Child-Pugh	-						
Child-Pugh + Creatinine	0.783	-					
MELD	0.172	0.089	-				
MELD+Na	0.178	0.043	0.857	-			
UKELD	0.613	0.277	0.313	0.269	-		
RFH score	0.121	0.179	0.514	0.525	0.400	-	
Mayo Risk score	0.238	0.317	0.764	0.753	0.576	0.533	-

Alcohol-related Cirrhosis							
	Child-Pugh	**Child-Pugh+ Creatinine**	**MELD**	**MELD+Na**	**UKELD**		
Child-Pugh	-						
Child-Pugh + Creatinine	0.366	-					
MELD	0.911	0.570	-				
MELD+Na	0.961	0.650	0.935	-			
UKELD	0.900	0.601	0.956	0.777	-		
Viral Cirrhosis							
	Child-Pugh	**Child-Pugh+ Creatinine**	**MELD**	**MELD+Na**	**UKELD**		
Child-Pugh	-						
Child-Pugh + Creatinine	0.734	-					
MELD	0.203	0.384	-				
MELD+Na	0.601	0.791	0.390	-			
UKELD	0.334	0.550	0.657	0.515	-		
MELD ≥15							
	Child-Pugh	**Child-Pugh+ Creatinine**	**MELD**	**MELD+Na**	**UKELD**		
Child-Pugh	-						
Child-Pugh + Creatinine	0.954	-					
MELD	0.772	0.752	-				

MELD+Na	0.794	0.741	0.943	-			
UKELD	0.381	0.351	0.223	0.546	-		

Πίνακας 8. Πολυπαραγοντική Cox-regression ανάλυση παραγόντων που προβλέπουν τη συνολική επιβίωση σε ασθενείς με Πρωτοπαθή Χολική Κίρρωση (PBC).

Factor	HR	95% CI	P value
Child-Pugh score	1.71	0.98, 2.99	0.060
Age per unit	1.12	1.01, 1.24	0.034
Sex		0.07, 1.64	0.179
male*	1		
female	0.34		
Ischaemic heart disease		0.25, 7.3e+05	0.110
yes*	1		
no	432.54		
Creatinine per unit	16.23	1.15, 229.46	0.039
Sodium per unit	0.94	0.83, 1.05	0.281
	Naïve (95% CI)	**Bootstrap (95% CI)**	
C-index	0.890 (0.800-0.979)	0.918 (0.829-1.008)	
Sommer's D	0.779 (0.600-0.957)	0.837 (0.658-1.015)	
Factor	**HR**	**95% CI**	**P value**
CP-creatinine score per unit	1.91	1.12, 3.23	0.017
Age per unit	1.11	1.01, 1.20	0.022
Sex		0.07, 1.49	0.147
male*	1		
female	0.32		
Ischaemic heart disease		0.39, 93.15	0.201
yes*	1		
no	5.99		
Sodium per unit	0.94	0.83, 1.06	0.312

	Naïve (95% CI)	Bootstrap (95% CI)	
C-index	0.880 (0.776-0.983)	0.897 (0.794-1.001)	
Sommer's D	0.759 (0.552-0.965)	0.759 (0.552-0.965)	
Factor	**HR**	**95% CI**	**P value**
MELD score per unit	1.43	1.08, 1.89	0.013
Age per unit	1.16	1.04, 1.30	0.009
Sex		0.03, 1.10	0.064
male*	1		
female	0.19		
Ischaemic heart disease		0.24, 144.07	0.274
yes*	1		
no	5.94		
Sodium per unit	0.95	0.83, 1.08	0.408
Ascites		0.02, 4.47	0.394
yes*	1		
no	0.32		
Albumin per unit	0.28	(0.04, 1.98)	0.201
Encepalopathy at first presentation		0.55, 85.73	0.135
yes*	1		
no	6.85		
	Naïve (95% CI)	**Bootstrap (95% CI)**	
C-index	0.930 (0.881-0.985)	0.969 (0.917-1.022)	
Sommer's D	0.866 (0.761-0.970)	0.939 (0.834-1.043)	
Factor	**HR**	**95% CI**	**P value**
MELD-Na score per unit	1.46	1.14, 1.86	0.003
Age per unit	1.16	1.04, 1.29	0.006

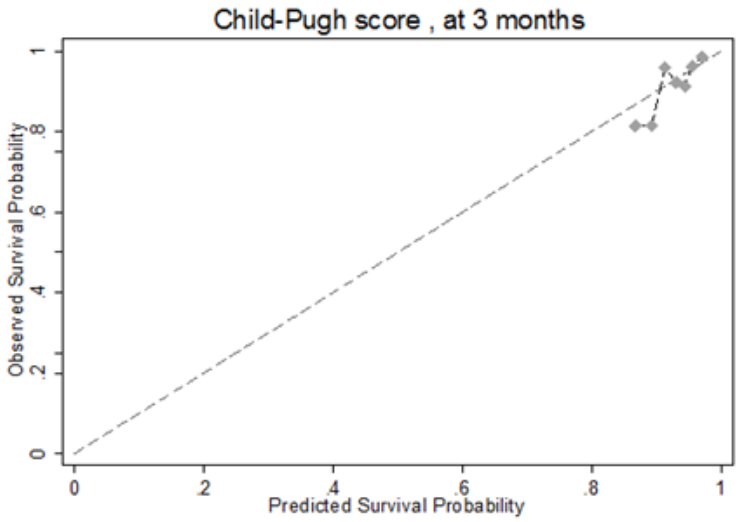
Albumin per unit	0.25	0.04, 1.70	0.156
Sex		0.04, 1.21	0.081
male*	1		
female	0.22		
Ischaemic heart disease		0.59, 705.70	0.096
yes*	1		
no	20.34		
Ascites		0.03, 3.98	0.393
yes*	1		
no	0.34		
Encephalopathy at first presentation			
yes*	1		
no	6.12	0.64, 58.49	0.116
	Naïve (95% CI)	**Bootstrap (95% CI)**	
C-index	0.920 (0.862-0.987)	0.958 (0.896-1.021)	
Sommer's D	0.850 (0.725-0.975)	0.916 (0.791-1.041)	
Factor	**HR**	**95% CI**	**P value**
UKELD model per unit	1.27	1.07, 1.51	0.005
Age per unit	1.11	1.03, 1.20	0.006
Albumin per unit	0.32	(0.05, 1.91	0.211
Sex		0.04, 1.04	0.056
male*	1		
female	0.21		
Ischaemic heart disease		0.06, 8.97	0.829
yes*	1		
no	0.76		
Ascites		0.01, 1.46	0.096
yes*	1		

no	0.12		
Encepalopathy at first presentation		0.71, 272.17	0.084
yes*	1		
no	13.86		
	Naïve (95% CI)	**Bootstrap (95% CI)**	
C-index	0.910 (0.847-0.975)	0.955 (0.891-1.019)	
Sommer's D	0.822 (0.694-0.951)	0.910 (0.782-1.039)	
Factor	**HR**	**95% CI**	**P value**
Mayo Risk Score per unit	2.92	1.52-5.63	0.001
Sex		0.04-1.4	0.112
male*	1		
female	0.235		
Creatinine Per unit	3.14	1.26-7.82	0.014
Sodium Per unit	0.95	0.81-1.12	0.53
Encepalopathy at first presentation		0.38-47.69	0.24
yes*	1		
no	4.25		
	Naïve (95% CI)	**Bootstrap (95% CI)**	
C-index	0.940 (0.892-0.984)	0.974 (0.928-1.019)	
Sommer's D	0.876 (0.785-0.967)	0.948 (0.856-1.039)	
Factor	**HR**	**95% CI**	**P value**
PBC RFH score per unit	5.2	2.08-13.04	<0.001
Sex		0.03-0.73	0.02
male*	1		
female	0.15		
Creatinine Per unit	2.76	1.23-6.2	0.014
Sodium Per unit	0.9	0.79-1.03	0.135
INR Per unit	0.31	0.004-23.07	0.596

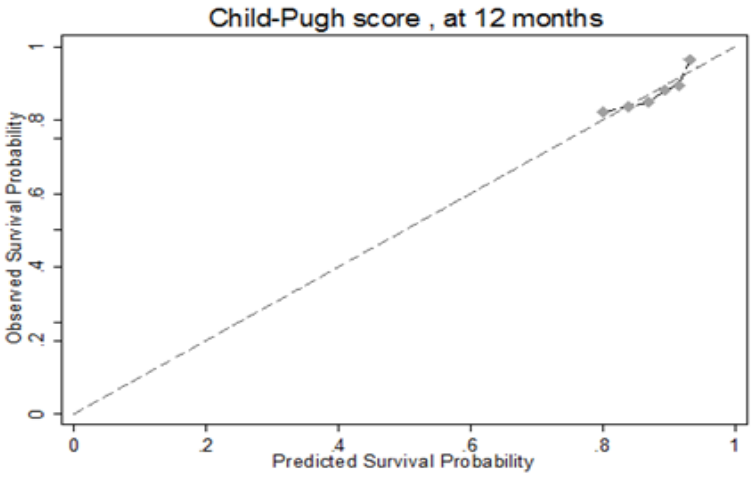
Encepalopathy at first presentation		0.99-554.8	0.052
yes*	1		
no	24.86		
	Naïve (95% CI)	**Bootstrap (95% CI)**	
C-index	0.950 (0.911-1.002)	0.964 (0.919-1.009)	
Sommer's D	0.964 (0.919-1.009)	0.928 (0.837-1.019)	

Εικόνα 1 (a-l). Calibration plots for all prognostic models at 3 and 12 months. The observed survival probability, as given by the Kaplan-Meier method is plotted against the predicted survival probability by the Cox model for each score. The straight line indicates perfect agreement, while the points illustrated by squares indicate survival probabilities for the different values of the score. The Child-Pugh Creatinine score demonstrated the best calibration (c, d). Due to the low number of PBC patients, only 1 event was observed until completion of follow up. Thus estimation of the 3-month survival probability in this subgroup was not feasible and only the 12-month calibration plots for the Mayo Clinic and the RFH scores are presented (k, l).

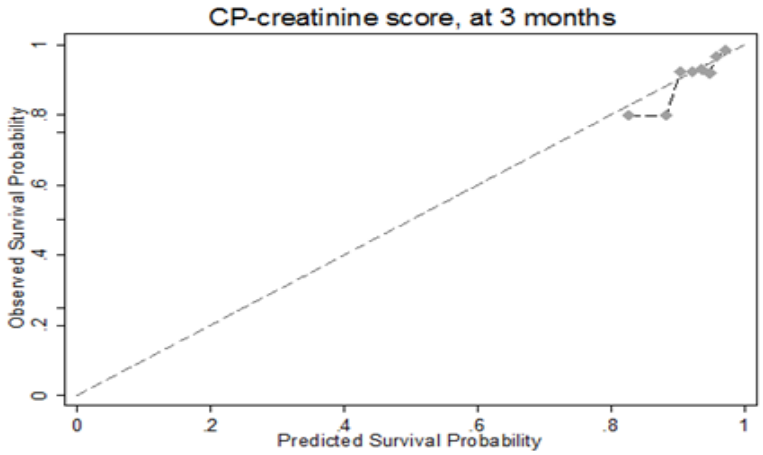
Εικ. 1a



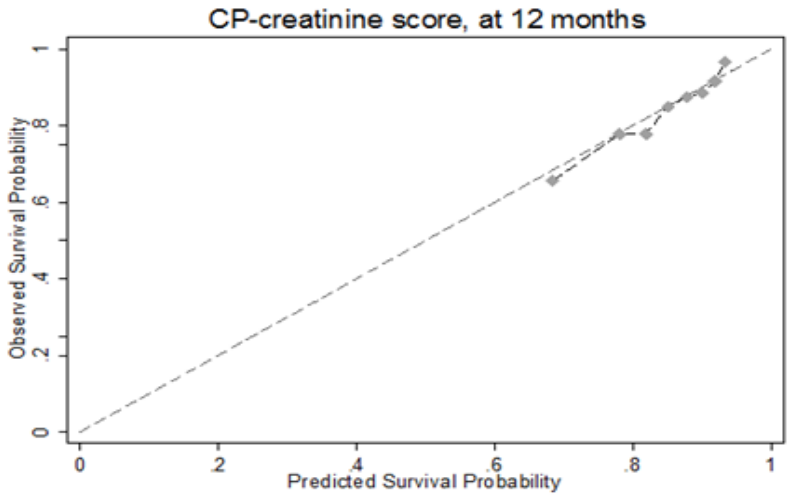
Εικ. 1b


Child-Pugh score , at 12 months
Observed Survival Probability
0
.2
.4
.6
.8
1
Predicted Survival Probability

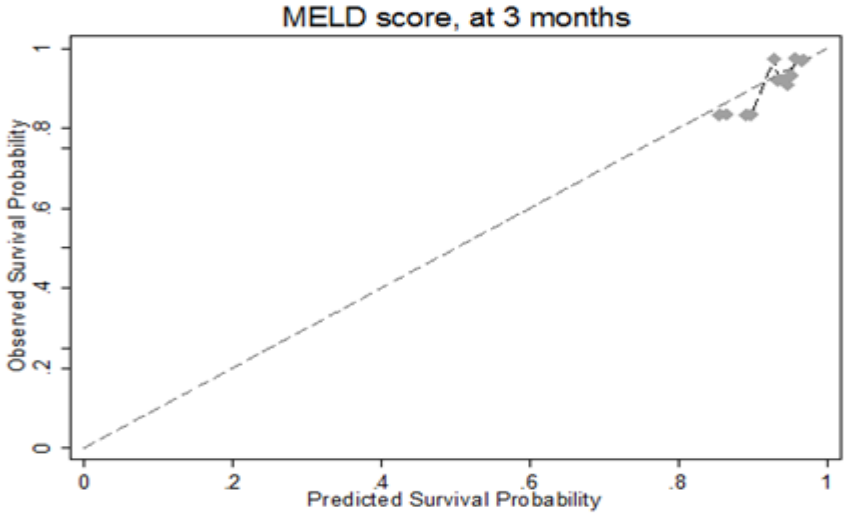
Εικ. 1c


CP-creatinine score, at 3 months
Observed Survival Probability
0
.2
.4
.6
.8
1
Predicted Survival Probability

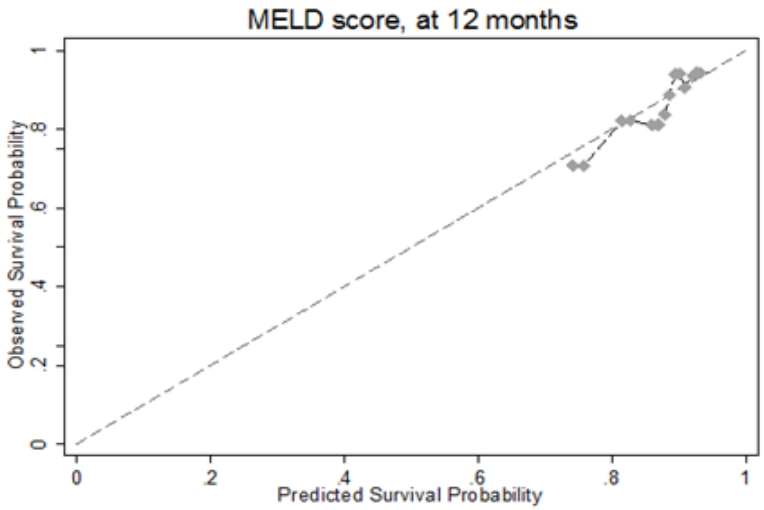
Εικ. 1d


CP-creatinine score, at 12 months
Observed Survival Probability
0
.2
.4
.6
.8
1
Predicted Survival Probability

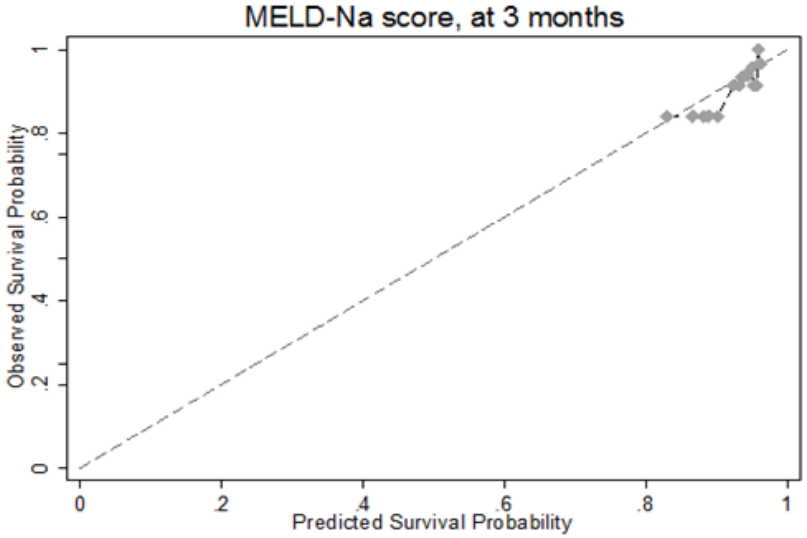
Εικ. 1e


MELD score, at 3 months
Observed Survival Probability
0
.2
.4
.6
.8
1
Predicted Survival Probability

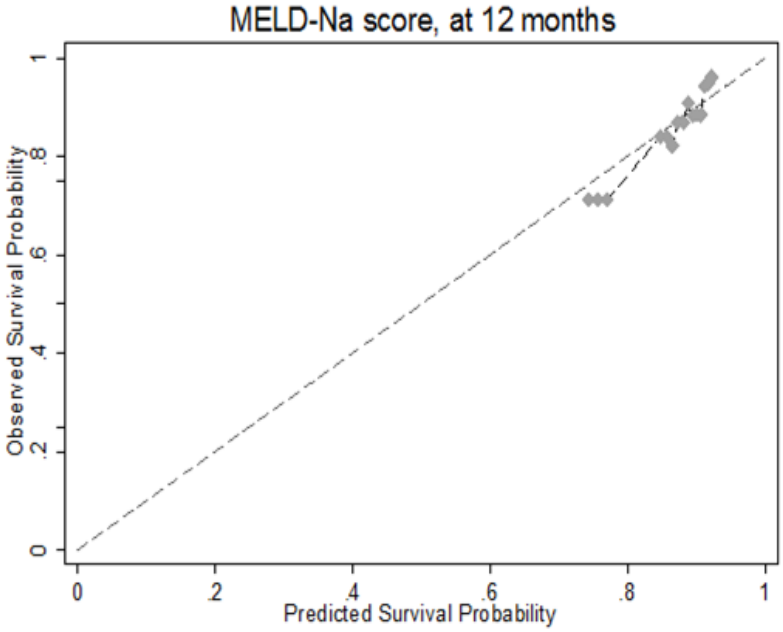
Εικ. 1f


MELD score, at 12 months
Observed Survival Probability
0
.2
.4
.6
.8
1
Predicted Survival Probability
0
.2
.4
.6
.8
1

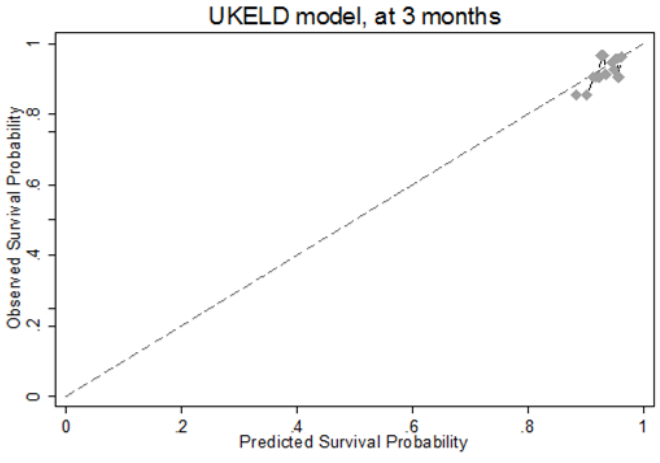
Εικ. 1g


MELD-Na score, at 3 months
Observed Survival Probability
0
.2
.4
.6
.8
1
Predicted Survival Probability
0
.2
.4
.6
.8
1

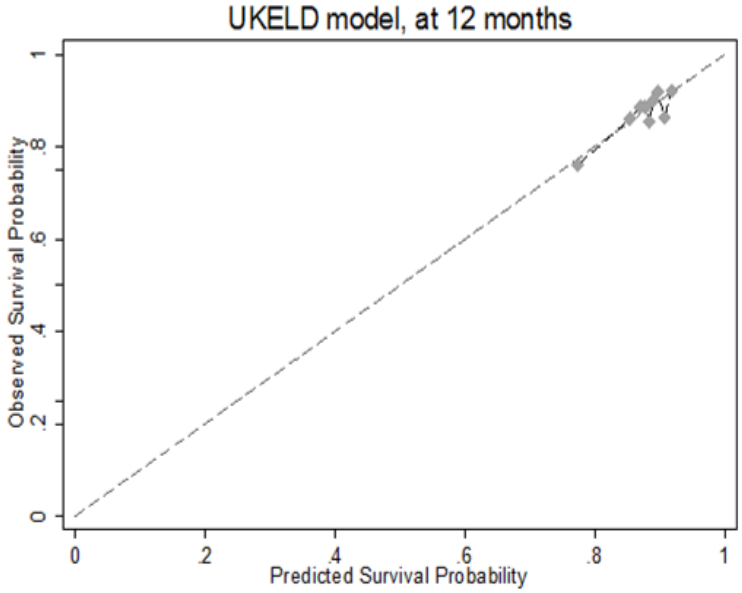
Εικ. 1h


MELD-Na score, at 12 months
Observed Survival Probability
0
.2
.4
.6
.8
1
Predicted Survival Probability

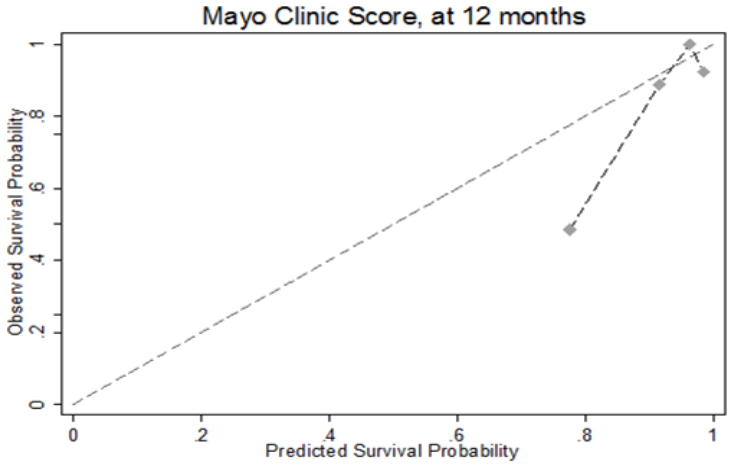
Εικ. 1i


UKELD model, at 3 months
Observed Survival Probability
0
.2
.4
.6
.8
1
Predicted Survival Probability

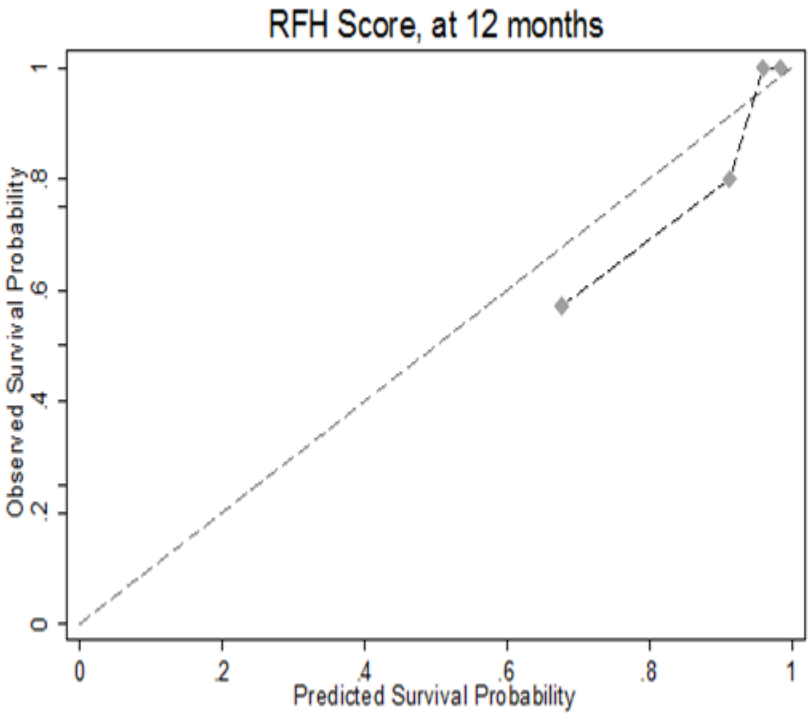
Εικ. 1j


UKELD model, at 12 months
Observed Survival Probability
0
.2
.4
.6
.8
1
Predicted Survival Probability
0
.2
.4
.6
.8
1

Εικ. 1k


Mayo Clinic Score, at 12 months
Observed Survival Probability
0
.2
.4
.6
.8
1
Predicted Survival Probability
0
.2
.4
.6
.8
1

Εικ. 1l


RFH Score, at 12 months
Observed Survival Probability
0
.2
.4
.6
.8
1
Predicted Survival Probability
0
.2
.4
.6
.8
1

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *Journal of hepatology* 2006; 44(1): 217-231 [PMID: 16298014 DOI: 10.1016/j.jhep.2005.10.013]

2. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *The British journal of surgery* 1973; 60(8): 646-649 [PMID: 4541913]

3. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000; 31(4): 864-871 [PMID: 10733541 DOI: 10.1053/he.2000.5852]

4. Cholongitas E, Marelli L, Shusang V, et al. A systematic review of the performance of the model for end-stage liver disease (MELD) in the setting of liver transplantation. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 2006; 12(7): 1049-1061 [PMID: 16799946 DOI: 10.1002/lt.20824]

5. Durand F, Valla D. Assessment of prognosis of cirrhosis. *Seminars in liver disease* 2008; 28(1): 110-122 [PMID: 18293281 DOI: 10.1055/s-2008-1040325]

6. Cholongitas E, Senzolo M, Triantos C, Samonakis D, Patch D, Burroughs AK. MELD is not enough--enough of MELD? *Journal of*

hepatology 2005; 42(4): 475-477; author reply 478-479 [PMID: 15763330 DOI: 10.1016/j.jhep.2005.02.002]

7. Heuman DM, Abou-Assi SG, Habib A, et al. Persistent ascites and low serum sodium identify patients with cirrhosis and low MELD scores who are at high risk for early death. *Hepatology* 2004; 40(4): 802-810 [PMID: 15382176 DOI: 10.1002/hep.20405]

8. Biggins SW, Kim WR, Terrault NA, et al. Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD. *Gastroenterology* 2006; 130(6): 1652-1660 [PMID: 16697729 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.02.010]

9. Papatheodoridis GV, Cholongitas E, Dimitriadou E, Touloumi G, Sevastianos V, Archimandritis AJ. MELD vs Child-Pugh and creatinine-modified Child-Pugh score for predicting survival in patients with decompensated cirrhosis. *World journal of gastroenterology : WJG* 2005; 11(20): 3099-3104 [PMID: 15918197 PMCID: 4305847]

10. Furbank RA: *Conversion data, normal values, nomograms, and other standards*. In: Simpson K, ed. *Modern Trends in Forensic Medicine*, New York: Appleton-Century-Crofts; 1967:344.

11. Ludwig J: *Current Methods of Autopsy Practice*, Philadelphia, WB Saunders, 1972.

12. Ν.Ι.Παπαδόπουλος & Ε.Δ. Κατρίτσης: Ανατομική του ανθρώπου, Τόμος 3ος , σελ.93 – 107 , Εκδόσεις Παρισιάνου

13. Bismuth H, Chiche L: *Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver*. In: Blumgart LH, ed. *Surgery of the Liver and Biliary Tract*, 2nd ed.. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1994:3.

14. Strasberg SM: Terminology of liver anatomy and liver resections: Coming to grips with hepatic Babel. *J Am Coll Surg* 1997; 184:413.

15. van Leeuwen MS, Noordzij J, Fernandez MA, et al: Portal venous and segmental anatomy of the right hemiliver: Observations based on three-dimensional spiral CT renderings. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 163:1395.

16. Fasel JHD, Selle D, Everetsz CJG, et al: Segmental anatomy of the liver: Poor correlation with CT. *Radiology* 1998; 206:151.

17. Couinaud C: The parabiliary venous system. *Surg Radiol Anat* 1988; 10:311.

18. Madding GF, Kennedy PA: *Trauma of the liver*. In: Calne RY, ed. *Liver Surgery with Operative Color Illustrations*, Philadelphia: WB Saunders; 1982:5.

19. Tavill AS, Wood EJ, Creel L, et al: The Budd-Chiari syndrome: Correlation between hepatic scintigraphy and the clinical, radiological, and pathological findings in 19 cases of hepatic venous outflow obstruction. *Gastroenterology* 1975; 68:509.

20. Kage M, Arakawa M, Kojiro M, Okuda K: Histopathology of membranous obstruction of the inferior vena cava in the Budd-Chiari syndrome. *Gastroenterology* 1992; 102:2081.

21. Michels NA: Newer anatomy of liver: Variant blood supply and collateral circulation. *JAMA* 1960; 172:125.

22. Bengmark S, Rosengren K: Angiographic study of the collateral circulation to the liver after ligation of the hepatic artery in man. *Am J Surg* 1970; 119:620.

23. Brittain RS, Marchioro TL, Hermann G, et al: Accidental hepatic artery ligation in humans. *Am J Surg* 1964; 107:822.

24. Popper H, Elias H, Petty DE: Vascular pattern of the cirrhotic liver. *Am J Clin Pathol* 1952; 22:717.

25. Trutmann M, Sasse D: The lymphatics of the liver. *Anat Embryol* 1994; 190:201.

26. Sasse D, Spornitz UM, Maly IP: Liver architecture. *Enzyme* 1992; 46:8.

27. McCuskey RS, Reilly FD: Hepatic microvasculature: Dynamic structure and its regulation. *Semin Liver Dis* 1993; 13:1.

28. Kjaer M, Jurlander J, Keiding S, et al: No reinnervation of hepatic sympathetic nerves after liver transplantation in human subjects. *J Hepatol* 1994; 20:97.

29. Lindfeldt J, Balkan B, Vandijk G, et al: Influence of periarte-rial hepatic denervation on the glycemic response to exercise in rats. *J Autonom Nerv Syst* 1993; 44:45.

30. Smadja C, Blumgart LH: *The biliary tract and the anatomy of biliary exposure*. In: Blumgart LH, ed. *Surgery of the Liver and Biliary Tract*, Edinburgh: Churchill Livingstone; 1988:11.

31. Nakanuma Y, Hoso M, Sanzen T, Sasaki M: Microstructure and development of the normal and pathologic biliary tract in humans, including blood supply. *Microsc Res Tech* 1997; 38:552.

32. Roskams TA, Theise ND, Balabaud C, et al: Nomenclature of the finer branches of the biliary tree: Canals, ductules, and ductular reactions in human livers. *Hepatology* 2004; 39:1739.

33. Theise ND, Saxena R, Portmann BC, et al: The canals of Hering and hepatic stem cells in humans. *Hepatology* 1999; 30:1425.

34. Theise ND, Nimmakayalu M, Gardner R, et al: Liver from bone marrow in humans. *Hepatology* 2000; 32:11.

35. Roskams T, Libbrecht T, Desmet V: Progenitor cells in diseased human liver. *Semin Liver Dis* 2003; 23:385.

36. Terada T, Nakanuma Y, Kakita A: Pathologic observations of intrahepatic peribiliary glands in 1000 consecutive autopsy livers: Heterotopic pancreas in the liver. *Gastroenterology* 1990; 98:1333.

37. Prinz RA, Howell HS, Pickleman JR: Surgical significance of extrahepatic biliary tree anomalies. *Am J Surg* 1976; 131:755.

38. Braghetto I, Bastias J, Csendes A, Debandi A: Intraperitoneal bile collections after laparoscopic cholecystectomy: Causes, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Surg Endosc* 2000; 14:1037.

39. Terada T, Nakanuma Y: Congenital biliary dilatation in autosomal dominant adult polycystic disease of the liver and kidneys. *Arch Pathol Lab Med* 1988; 112:1113.

40. Wanless IR, Zahradnik J, Heathcote EJ: Hepatic cysts of periductal gland origin presenting as obstructive jaundice. *Gastroenterology* 1987; 93:894.

41. Phillips MJ, Poucell S, Patterson J, Valencia P: *The Liver: An Atlas and Text of Ultrastructural Pathology*, New York, Raven Press, 1987.

42. Rappaport AM, Wanless IR: *Physioanatomic considerations*. In: Schiff L, Schiff ER, ed. *Diseases of the Liver*, 7th ed.. Philadelphia: JB Lippincott; 1993:1.

43. Ekataksin W, Wake K: *New concepts in biliary and vascular anatomy of the liver*. In: Boyer J, Ockner RK, ed. *Progress in Liver Diseases*, Philadelphia: WB Saunders; 1997:1.

44. Lamers WH, Hilberts A, Furt E, et al: Hepatic enzymic zonation: A reevaluation of the concept of the liver acinus. *Hepatology* 1989; 10:72.

45. Jungermann K, Kietzmann T: Oxygen: Modulator of metabolic zonation and disease of the liver. *Hepatology* 2000; 31:255.

46. Hesselink EJ, Slooff MJ, Schuur KH, et al: Consequences of hepatic artery pathology after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 1987; 19:2476.

47. Lautt WW: Relationship between hepatic blood flow and overall metabolism: The hepatic arterial buffer response. *Fed Proc* 1983; 42:1662.

48. Wanless IR, Wong F, Blendis LM, et al: Hepatic and portal vein thrombosis in cirrhosis: Possible role in development of parenchymal extinction and portal hypertension. *Hepatology* 1995; 21:1238.

49. Kumar S, Sarr MG, Kamath PS: Mesenteric venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001; 345:1683.

50. Douglas BE, Baggenstoss AH, Hollingshead WN: The anatomy of the portal vein and its tributaries. *Surg Gynecol Obst* 1950; 91:562.

51. Sarin S, Groszmann R, Mosca P, et al: Propranolol ameliorates the development of portal-systemic shunting in a chronic murine schistosomiasis model of portal hypertension. *J Clin Invest* 1991; 87:1032.

52. Angelico M, Carli L, Piat C, et al: Effects of isosorbide-5-mononitrate compared with propranolol on first bleeding and long-term survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 1997; 113:1632.

53. Rodriguez-Perez F, Groszmann R: Pharmacologic treatment of portal hypertension. *Gastroenterol Clin North Am* 1992; 21:15.

54. Bhathal P, Grossman H: Reduction of the increased portal vascular resistance of the isolated perfused cirrhotic rat liver by vasodilators. *J Hepatol* 1985; 1:325.

55. Bhathal P, Grossman H: *Active contractile and mechanical factors in the pathogenesis of portal hypertension—a study utilizing three experimental models*. In: Sarin SK, Nayak NC, ed. *Animal Models of Portal Hypertension*, New Delhi: Kunj Publishing; 1988:111.

56. Gupta T, Toruner M, Chung M, Groszmann R: Endothelial dysfunction and decreased production of nitric oxide in the intrahepatic microcirculation of cirrhotic rats. *Hepatology* 1998; 28:926.

57. Shah V, Garcia-Cardena G, Sessa W, Groszmann R: The hepatic circulation in health and disease: Report of a single-topic symposium. *Hepatology* 1998; 27:279.

58. Rockey DC, Chung JJ: Reduced nitric oxide production by endothelial cells in cirrhotic rat liver: Endothelial dysfunction in portal hypertension. *Gastroenterology* 1998; 114:344.

59. Shah V, Toruner M, Haddad F, et al: Impaired endothelial nitric oxide synthase activity associated with enhanced caveolin binding in experimental liver cirrhosis. *Gastroenterology* 1999; 117:1222.

60. Sarela A, Mihaimeed F, Batten J, et al: Hepatic and splanchnic nitric oxide activity in patients with cirrhosis. *Gut* 1999; 44:749.

61. Failli P, DeFranco R, Caligiuri A, et al: Nitrovasodilators inhibit platelet-derived growth factor–induced proliferation and migration of activated human hepatic stellate cells. *Gastroenterology* 2000; 119:479.

62. Bellis L, Berzigotti A, Abraldes J, et al: Low doses of isosorbide mononitrate attenuate the postprandial increase in portal pressure in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2003; 37:378.

63. Dudenhoefer A, Loureiro-Silva M, Cadelina G, et al: Bioactivation of nitroglycerin and vasomotor response to nitric oxide are impaired in cirrhotic rat livers. *Hepatology* 2002; 36:381.

64. Rockey DC, Weisiger RA: Endothelin induced contractility of stellate cells from normal and cirrhotic rat liver: Implications for regulation of portal pressure and resistance. *Hepatology* 1996; 24:233.

65. Pinzani M, Milani S, De Franco R, et al: Endothelin 1 is overexpressed in human cirrhotic liver and exerts multiple effects on activated hepatic stellate cells. *Gastroenterology* 1996; 110:534.

66. Alam I, Bass NM, Bacchetti P, et al: Hepatic tissue endothelin-1 levels in chronic liver disease correlate with disease severity and ascites. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:199.

67. Salo J, Francitorra A, Follo A, et al: Increased plasma endothelin in cirrhosis. Relationship with systemic endotoxemia and response to changes in effective blood volume. *J Hepatol* 1995; 22:389.

68. Rockey D, Fouassier L, Chung J, et al: Cellular localization of endothelin-1 and increased production in liver injury in the rat: Potential for autocrine and paracrine effects on stellate cells. *Hepatology* 1998; 27:472.

69. Reynaert H, Vaeyens F, Qin H, et al: Somatostatin suppresses endothelin-1 induced rat hepatic stellate cell contraction via somatostatin receptor subtype 1. *Gastroenterology* 2001; 121:915.

70. Graupera M, Garcia-Pagan J, Titos E, et al: 5-Lipoxygenase inhibition reduces intrahepatic vascular resistance of cirrhotic rat livers: A possible role of cysteinyl-leukotrienes. *Gastroenterology* 2002; 122:387.

71. Yokoyama M, Xu H, Kresge N, et al: Role of thromboxane A2 in early BDL-induced portal hypertension. *Am J Physiol* 2003; 284:G453.

72. Blendis L, Wong F: Does losartan work after all?. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:1222.

73. Sikuler E, Groszmann RJ: Hemodynamic studies in long- and short-term portal hypertensive rats: The relation to systemic glucagon levels. *Hepatology* 1986; 6:414.

74. Atucha N, Shah V, Garcia-Cardena G, et al: Role of endothelium in the abnormal response of mesenteric vessels in rats with portal hypertension and liver cirrhosis. *Gastroenterology* 1996; 111:1627.

75. Sieber CC, Groszmann RJ: Nitric oxide mediates hyporeactivity to vasopressors in mesenteric vessels of portal hypertensive rats. *Gastroenterology* 1992; 103:235.

76. Sieber CC, Groszmann RJ: In vitro hyporeactivity to methoxamine in portal hypertensive rats: Reversal by nitric oxide blockade. *Am J Physiol* 1992; 262:G996.

77. Sieber C, Lopez-Talavera JC, Groszmann RJ: Role of nitric oxide in the in vitro splanchnic vascular hyporeactivity in ascitic cirrhotic rats. *Gastroenterology* 1993; 104:1750.

78. Niederberger M, Gines P, Martin P, et al: Comparison of vascular nitric oxide production and systemic hemodynamics in cirrhosis versus prehepatic portal hypertension in rats. *Hepatology* 1996; 24:947.

79. Cahill P, Foster C, Redmond E, et al: Enhanced nitric oxide synthase activity in portal hypertensive rabbits. *Hepatology* 1995; 22:598.

80. Cahill P, Redmond E, Hodges R, et al: Increased endothelial nitric oxide synthase activity in the hyperemic vessels of portal hypertensive rats. *J Hepatol* 1996; 25:370.

81. Garcia-Pagan J, Fernandez M, Bernadich C, et al: Effects of continued NO inhibition on portal hypertensive syndrome after portal vein stenosis in rat. *Am J Physiol* 1994; 267:G984.

82. Sogni P, Sabry S, Moreau R, et al: Hyporeactivity of mesenteric resistance arteries in portal hypertensive rats. *J Hepatol* 1996; 24:487.

83. Rasaratnam B, Kaye D, Jennings G, et al: The effect of selective intestinal decontamination on the hyperdynamic circulatory state in cirrhosis. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2003; 139:186.

84. Gupta T, Chen L, Groszmann R: Pathophysiology of portal hypertension. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1997; 11:203.

85. Vianna A, Hayes PC, Moscoso G: Normal venous circulation of the gastroesophageal junction. A route to understanding varices. *Gastroenterology* 1987; 93:876.

86. Watanabe K, Kimura K, Matsutani S, et al: Portal hemodynamics in patients with gastric varices. A study in 230 patients with esophageal and/or gastric varices using portal vein catheterization. *Gastroenterology* 1988; 95:434.

87. Dilawari JB, Chawla YK: Spontaneous (natural) splenoadrenorenal shunts in extrahepatic portal venous obstruction: A series of 20 cases. *Gut* 1987; 28:198.

88. Sumanovski L, Battegay E, Stumm M, et al: Increased angiogenesis in portal hypertensive rats: Role of nitric oxide. *Hepatology* 1999; 29:1044.

89. Escorsell A, Gines A, Llach J, et al: Increased intra-abdominal pressure increases pressure, volume, and wall tension in esophageal varices. *Hepatology* 2002; 36:936.

90. Bass N, Somberg K. Portal Hypertension and Gastrointestinal Bleeding. In: Feldman M, Scharschmidt B, Sleisenger M, editors. Gastrointestinal and liver Diseases. Pathophysiology/Diagnosis/Management. 6th ed. 2003. P.1284 – 1309.

91. ΑρχιμανδρίτηςΑ. : Ασκίτης, αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα, ηπατονεφρικό σύνδρομο, ηπατοπνευμονικό σύνδρομο, κιρσορραγία, πυλαία γαστροπάθεια. Από την Παθοφυσιολογία στη Θεραπεία. 1η έκδοση 1999, σελ 257 – 287

92. Riordan SM, Williams R.: Treatment of hepatic encephalopathy. N Engl J Med 1997 Aug 14;337(7):473-9

93. Butterworth RF. The neurobiology of hepatic encephalopathy. Semin Liver Dis 1996 Aug;16(3):235-44.

94. Norenberg MD. Astrocytic-ammonia interactions in hepatic encephalopathy. Semin Liver Dis 1996 Aug;16(3):245-53.

95. Jones EA. Pathogenesis of hepatic encephalopathy. Clin Liver Dis 2000 May;4(2):467-85.

96. Basile AS, Jones EA. Ammonia and GABA-ergic neurotransmission: interrelated factors in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. Hepatology 1997 Jun;25(6):1303-5.

97. Mullen KD, Jones EA. Natural benzodiazepines and hepatic encephalopathy. Semin Liver Dis 1996 Aug;16(3):255-64.

98. Rose C, Butterworth RF, Zayed J, Normandin L, Todd K, Michalak A, et al. Manganese deposition in basal ganglia structures results from both portal-systemic shunting and liver dysfunction. Gastroenterology 1999 Sep;117(3):640-4.

99. Ian R. Wanless, Florence Wong, Lawrence M. Blendis, Paul Greig, E. Jenny Heathcote, Gary Levy. Hepatic and Portal Vein Thrombosis in Cirrhosis: Possible Role in Development of Parenchymal Extinction and Portal Hypertension. HEPATOLOGY Vol. 21, No. 5 , 1995 ; p. 1238 – 1247

100. Runyon B. Ascites and spontaneous Bacterial Peritonitis. In: Feldman M, Scharschmidt B, Sleisenger M, editors. Gastrointestinal And Liver disease. Pathophysiology/Diagnosis/management. 6th ed. 1998. p. 1310-33.

101. Cardenas A, Arroyo V. Hepatorenal syndrome. Ann Hepatol 2003 Jan;2(1):23-9.

102. Juan G Acevedo, Matthew E Cramp. Hepatorenal syndrome: Update on diagnosis and therapy. World J Hepatol 2017 February 28; 9(6): 293-299

103. Angeli P, Gines P. Hepatorenal syndrome, MELD score and liver transplantation: an evolving issue with relevant implications for clinical practice. J Hepatol 2012; 57: 1135-1140

104. Nassar Junior AP, Farias AQ, D' Albuquerque LA, Carrilho FJ, Malbouisson LM. Terlipressin versus norepinephrine in the treatment of hepatorenal syndrome: a systematic review and metaanalysis. PLoS One 2014; 9: e107466 [PMID: 25203311 DOI: 10.1371/journal.pone.0107466]

105. Srivastava S, Shalimar S, Prakash S, Sharma H, Thakur B, Acharya SK. Randomized Controlled Trial Comparing the Efficacy of Terlipressin and Albumin with a Combination of Concurrent Dopamine, Furosemide, and Albumin in Hepatorenal Syndrome. J Clin Exp Hepatol 2015; 5: 276-285 [PMID: 26900268 DOI: 10.1016/j.jceh.2015.08.003]

106. Piano S, Angeli P. Dopamine and Furosemide for the Treatment of Hepatorenal Syndrome: A Reappraisal or Just Smoke and Mirrors? J Clin Exp Hepatol 2015; 5: 273-275 [PMID: 26900267 DOI: 10.1016/j.jceh.2015.12.003]

107. Guevara M, Ginès P, Bandi JC, Gilabert R, Sort P, Jiménez W, Garcia-Pagan JC, Bosch J, Arroyo V, Rodés J. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome: effects on renal function and vasoactive systems. Hepatology 1998; 28: 416-422 [PMID: 9696006 DOI: 10.1002/hep.510280219]

108. Rössle M, Gerbes AL. TIPS for the treatment of refractory ascites, hepatorenal syndrome and hepatic hydrothorax: a critical update. Gut 2010; 59: 988-1000 [PMID: 20581246 DOI: 10.1136/ gut.2009.193227]

109. Lavayssière L, Kallab S, Cardeau-Desangles I, Nogier MB, Cointault O, Barange K, Muscari F, Rostaing L, Kamar N. Impact of molecular adsorbent recirculating system on renal recovery in type-1 hepatorenal syndrome patients with chronic liver failure. J Gastroenterol Hepatol 2013; 28: 1019-1024 [PMID: 23425070 DOI: 10.1111/jgh.12159]

110. J. B. Dever & M. Y. Sheikh. Review article: spontaneous bacterial peritonitis – bacteriology, diagnosis, treatment, risk factors and prevention. Aliment Pharmacol Ther 2015; 41: 1116–1131

111. Rimola A, Garcia-Tsao G, Navasa M, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. J Hepatol 2000; 32: 142–53.

112. Guarner C, Runyon BA, Young S, et al. Intestinal bacterial overgrowth and bacterial translocation in cirrhotic rats with ascites. J Hepatol 1997; 26: 1372–8.

113. Bauer TM, Steinbruckner B, Brinkman F, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with cirrhosis: prevalence relation with spontaneous bacterial peritonitis. Am J Gastroenterol 2001; 96: 2962–7. Scarpellini E, Valenza V, Gabrielli M, et al. Intestinal permeability in

cirrhotic patients with and without spontaneous bacterial peritonitis: is the ring closed? Am J Gastroenterol 2010; 105: 323–7.

114. Carey WD, Boayke A, Leatherman J. Spontaneous bacterial peritonitis: clinical and laboratory features with reference to hospital-acquired cases. Am J Gastroenterol 1986; 81: 1156–61.

115. Francca AV, De Souza JB, Silva CM, et al. Long-term prognosis of cirrhosis after spontaneous bacterial peritonitis treated with ceftriaxone. J Clin Gastroenterol 2001; 33: 295–8.

116. Baskol M, Gursoy S, Baskol G, et al. Five days of ceftriaxone to treat culture negative neutrocytic ascites in cirrhotic patients. J Clin Gastroenterol 2003; 37: 403–5.

117. Jalan R, Schnurr K, Mookerjee RP, et al. Alterations in the functional capacity of albumin in patients with decompensated cirrhosis is associated with increased mortality. Hepatology 2009; 50: 555–64.

118. Franch-Arcas G. The meaning of hypoalbuminemia in clinical practice. Clin Nutr 2001; 20: 265–9. Herrmann FR, Saqfran C, Levkoff SE, et al. Serum albumin level on admission as a predictor of death, length of stay and readmission. Arch Intern Med 1992; 152: 125–30.

119. Sort P, Navasa M, Arroyo V, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. N Engl J Med 1999; 341: 403–9.

120. Signal SH, Stanca CM, Fernandez J, et al. Restricted use of albumin for spontaneous bacterial peritonitis. Gut 2007; 56: 597–9.

121. Sherlock S, Dooley J. Anatomy and Function. In: Blackwell Science Ltd, editor. Diseases of the liver and Biliary System. 1997. p. 1-16.

122. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. The treatment of portal hypertension: a meta-analytic review. Hepatology 1995 Jul;22(1):332-54.

123. Christensen E, Fauerholdt L, Schlichting P, Juhl E, Poulsen H, Tygstrup N. Aspects of the natural history of gastrointestinal bleeding in cirrhosis and the effect of prednisone. Gastroenterology 1981 Nov;81 (5):944-52.

124. D'Amico G, Luca A. Natural history. Clinical-haemodynamic correlations. Prediction of the risk of bleeding. Baillieres Clin Gastroenterol 1997 Jun;11(2):243-56.

125. Pagliaro L, D'amico G, Pasta L, et al. Portai hypertension in cirrhosis: Natural history. In: Bosch J, Groszmann RJ, editors. Portai hypertension. Pathophysiology and Treatment.Cambridge: MA:Blackwell Scientific; 1994. p. 72-92.

126. Ong J. Clinical predictors of large esophageal varices: how accurate are they? Am J Gastroenterol 1999 Nov;94(11):3103-5.

127. Pilette C, Oberti F, Aube C, Rousselet MC, Bedossa P, Gallois Y, et al. Non-invasive diagnosis of esophageal varices in chronic liver diseases. J Hepatol 1999 Nov;31(5):867-73.

128. Schepis F, Camma C, Niceforo D, Magnano A, Pallio S, Cinquegrani M, et al. Which patients with cirrhosis should undergo endoscopic screening for esophageal varices detection? Hepatology 2001 Feb;33(2):333-8.

129. Garcia-Tsao G, Groszmann RJ, Fisher RL, Conn HO, Atterbury CE, Glickman M. Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding. Hepatology 1985 May;5(3):419-24.

130. Boyer TD. Portal hypertensive hemorrhage: pathogenesis and risk factors. Semin Gastrointest Dis 1995 Jul;6(3): 125-33.

131. Polio J, Groszmann RJ. Hemodynamic factors involved in the development and rupture of esophageal varices: a pathophysiologic approach to treatment. Semin Liver Dis 1986 Nov;6(4):318-31.

132. Escorsell A, Bordas JM, Castaneda B, Llach J, Garcia-Pagan JC, Rodes J, et al. Predictive value of the variceal pressure response to continued pharmacological therapy in patients with cirrhosis and portal hypertension. Hepatology 2000 May;31(5):1061-7.

133. Escorsell A, Bordas JM, Feu F, Garcia-Pagan JC, Gines A, Bosch J, et al. Endoscopic assessment of variceal volume and wall tension in cirrhotic patients: effects of pharmacological therapy. Gastroenterology 1997 Nov; 113(5):1640-6.

134. Schiano TD, Adrain AL, Cassidy MJ, McCray W, Liu JB, Baranowski RJ, et al. Use of high-resolution endoluminal sonography to measure

the radius and wall thickness of esophageal varices. Gastrointest Endosc 1996 Oct;44(4):425-8.

135. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicenter study. The North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices. N Engl J Med 1988 Oct 13;319(15):983-9.

136. Feu F, Garcia-Pagan JC, Bosch J, Luca A, Teres J, Escorsell A, et al. Relation between portal pressure response to pharmacotherapy and risk of recurrent variceal haemorrhage in patients with cirrhosis. Lancet 1995 Oct 21 ;346(8982): 1056-9.

137. Merkel C, Bolognesi M, Bellon S, Zuin R, Noventa F, Finucci G, et al. Prognostic usefulness of hepatic vein catheterization in patients with cirrhosis and esophageal varices. Gastroenterology 1992 Mar;102(3):973-9.

138. Armonis A, Patch D, Burroughs A. Hepatic venous pressure measurement: an old test as a new prognostic marker in cirrhosis? Hepatology 1997 Jan;25(1):245-8.

139. Nevens F, Bustami R, Scheys I, Lesaffre E, Fevery J. Variceal pressure is a factor predicting the risk of a first variceal bleeding: a prospective cohort study in cirrhotic patients. Hepatology 1998 Jan;27(1):15-9.

140. El Atti EA, Nevens F, Bogaerts K, Verbeke G, Fevery J. Variceal pressure is a strong predictor of variceal haemorrhage in patients with

cirrhosis as well as in patients with non-cirrhotic portal hypertension. Gut 1999 Oct;45(4):618-21.

141. Rigau J, Bosch J, Bordas JM, Navasa M, Mastai R, Kravetz D, et al. Endoscopic measurement of variceal pressure in cirrhosis: correlation with portal pressure and variceal hemorrhage. Gastroenterology 1989 Mar;96(3):873-80.

142. Vlachogiannakos J, Goulis J, Patch D, Burroughs AK. Review article: primary prophylaxis for portal hypertensive bleeding in cirrhosis. Aliment Pharmacol Ther 2000 Jul;14(7):851-60.

143. Zoli M, lervese T, Merkel C, Bianchi G, Magalotti D, Marchesini G, et al. Prognostic significance of portal hemodynamics in patients with compensated cirrhosis. J Hepatol 1993 Jan;17(1):56-61.

144. Goulis J, Patch D, Burroughs AK. Bacterial infection in the pathogenesis of variceal bleeding. Lancet 1999 Jan 9;353(9147):139-42.

145. Francois Durand, Dominique Valla. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child–Pugh versus MELD. Journal of Hepatology 42 (2005) S100–S107

146. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. In: Child CG, editor. The liver and portal hypertension. Philadelphia: W. B. Saunders Co., 1964; 50.

147. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. Br J Surg 1973;60:646–649.

148. Fleck A, Raines G, Hawker F, Trotter J, Wallace PI, Ledingham IM, et al. Increased vascular permeability: a major cause of hypoalbuminaemia in disease and injury. Lancet 1985;1:781–784.

149. Henriksen JH, Parving HH, Christiansen L, Winkler K, Lassen NA. Increased transvascular escape rate of albumin during experimental portal and hepatic venous hypertension in the pig. Relation to findings in patients with cirrhosis of the liver. Scand J Clin Lab Invest 1981;41: 289–299.

150. Moseley RH. Sepsis and cholestasis. Clin Liver Dis 2004;8:83–94.

151. Plessier A, Denninger MH, Consigny Y, Pessione F, Francoz C, Durand F, et al. Coagulation disorders in patients with cirrhosis and severe sepsis. Liver Int 2003;23:440–448.

152. Kunze K. Metabolic encephalopathies. J Neurol 2002;249: 1150–1159.

153. Fernandez-Esparrach G, Sanchez-Fueyo A, Gines P, Uriz J, Quinto L, Ventura PJ, et al. A prognostic model for predicting survival in cirrhosis with ascites. J Hepatol 2001;34:46–52.

154. Merkel C, Bolognesi M, Sacerdoti D, Bombonato G, Bellini B, Bighin R, et al. The hemodynamic response to medical treatment of portal

hypertension as a predictor of clinical effectiveness in the primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. Hepatology 2000;32:930–934.

155. Hartmann IJ, Groeneweg M, Quero JC, Beijeman SJ, de Man RA, Hop WC, et al. The prognostic significance of subclinical hepatic encephalopathy. Am J Gastroenterol 2000;95:2029–2034.

156. Barbara L, Benzi G, Gaiani S, Fusconi F, Zironi G, Siringo S, et al. Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival. Hepatology 1992;16:132–137.

157. Planas R, Balleste B, Alvarez MA, Rivera M, Montoliu S, Galeras JA, et al. Natural history of decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis. A study of 200 patients. J Hepatol 2004;40:823–830.

158. Shetty K, Rybicki L, Carey WD. The Child–Pugh classification as a prognostic indicator for survival in primary sclerosing cholangitis. Hepatology 1997;25:1049–1053.

159. van Dam GM, Gips CH, Reisman Y, Maas KW, Purmer IM, Huizenga JR, et al. Major clinical events, signs and severity assessment scores related to actual survival in patients who died from primary biliary cirrhosis. A long-term historical cohort study. Hepatogastroenterology 1999;46:108–115.

160. Zeitoun G, Escolano S, Hadengue A, Azar N, El Younsi M, Mallet A, et al. Outcome of Budd–Chiari syndrome: a multivariate analysis of

factors related to survival including surgical portosystemic shunting. Hepatology 1999;30:84–89.

161. Johnson P, Bruix J. Hepatocellular carcinoma and the art of prognostication. J Hepatol 2000;33:1006–1008.

162. Friedman LS. The risk of surgery in patients with liver disease. Hepatology 1999;29:1617–1623.

163. Gines P, Quintero E, Arroyo V, Teres J, Bruguera M, Rimola A, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. Hepatology 1987;7:122–128.

164. Angermayr B, Cejna M, Karnel F, Gschwantler M, Koenig F, Pidlich J, et al. Child–Pugh versus MELD score in predicting survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt. Gut 2003;52:879–885.

165. Said A, Williams J, Holden J, Remington P, Gangnon R, Musat A, et al. Model for end stage liver disease score predicts mortality across a broad spectrum of liver disease. J Hepatol 2004;40:897–903.

166. Longheval G, Vereerstraeten P, Thiry P, Delhaye M, le Moine O, Deviere J, et al. Predictive models of short- and long-term survival in patients with nonbiliary cirrhosis. Liver Transpl 2003;9:260–267.

167. Christensen E. Prognostic models in chronic liver disease: validity, usefulness and future role. J Hepatol 1997;26:1414–1424.

168. Salerno F, Borroni G, Moser P, Sangiovanni A, Almasio P, Budillon G, et al. Prognostic value of the galactose test in predicting survival of patients with cirrhosis evaluated for liver transplantation. A prospective multicenter Italian study. AISF Group for the Study of Liver Transplantation. Associazione Italiana per lo Studio del Fegato. J Hepatol 1996;25:474–480.

169. Merkel C, Bolognesi M, Bellon S, Bianco S, Honisch B, Lampe H, et al. Aminopyrine breath test in the prognostic evaluation of patients with cirrhosis. Gut 1992;33:836–842.

170. Pessione F, Ramond MJ, Peters L, Pham BN, Batel P, Rueff B, et al. Five-year survival predictive factors in patients with excessive alcohol intake and cirrhosis. Effect of alcoholic hepatitis, smoking and abstinence. Liver Int 2003;23:45–53.

171. Freeman Jr RB, Edwards EB. Liver transplant waiting time does not correlate with waiting list mortality: implications for liver allocation policy. Liver Transpl 2000;6:543–552.

172. Eckardt KU. Renal failure in liver disease. Intensive Care Med 1999; 25: 14.

173. Hampel H, Bynum GD, Zamora E, El-Serag HB. Risk factors for the development of renal dysfunction in hospitalized patients with cirrhosis. Am J Gastroenterol 2001; 96: 2206–10.

174. Huo TI, Wu JC, Huang YH, et al. Acute renal failure after transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a retrospective

study of the incidence, risk factors, clinical course and long-term outcome. Aliment Pharmacol Ther 2004; 19: 999–1007.

175. Schepke M, Appenrodt B, Heller J, Zielinski J, Sauerbruch T. Prognostic factors for patients with cirrhosis and kidney dysfunction in the era of MELD: results of a prospective study. Liver Int 2006; 26: 834–9.

176. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with endstage liver disease. Hepatology 2001;33:464–470.

177. Schepke M, Roth F, Fimmers R, Brensing KA, Sudhop T, Schild HH, et al. Comparison of MELD, Child–Pugh, and Emory model for the prediction of survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunting. Am J Gastroenterol 2003;98:1167–1174.

178. Kremers WK, van IM, Kim WR, Freeman RB, Harper AM, Kamath PS, et al. MELD score as a predictor of pretransplant and posttransplant survival in OPTN/UNOS status 1 patients. Hepatology 2004;39:764–769.

179. Freeman RB, Wiesner RH, Edwards E, Harper A, Merion R, Wolfe R. Results of the first year of the new liver allocation plan. Liver Transpl 2004;10:7–15.

180. Sharma P, Balan V, Hernandez JL, Harper AM, Edwards EB, Rodriguez-Luna H, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: the MELD impact. Liver Transpl 2004;10:36–41.

181. Hayashi PH, Trotter JF, Forman L, Kugelmas M, Steinberg T, Russ P, et al. Impact of pretransplant diagnosis of hepatocellular carcinoma on cadveric liver allocation in the era of MELD. Liver Transpl 2004;10: 42–48.

182. Durand F, Regimbeau JM, Belghiti J, Sauvanet A, Vilgrain V, Terris B, et al. Assessment of the benefits and risks of percutaneous biopsy before surgical resection of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2001;35:254–258.

183. Baliga P, Merion RM, Turcotte JG, Ham JM, Henley KS, Lucey MR, et al. Preoperative risk factor assessment in liver transplantation. Surgery 1992;112:704-710.

184. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. Gastroenterology 2003;124:91–96.

185. Huo TI, Lin HC, Lee FY, et al. Occurrence of cirrhosis-related complications is a time-dependent prognostic predictor independent of baseline model for end-stage liver disease score. Liver Int 2006; 26: 55–61.

186. Stewart CA, Malinchoc M, Kim WR, Kamath PS. Hepatic encephalopathy as a predictor of survival in patients with end-stage liver disease. Liver Transpl 2007; 13: 1366–71.

187. Teh-Ia Huo, Shou-Dong Lee and Han-Chieh Lin. Selectingan optimal prognostic systemfor liver cirrhosis: the model for end-stage liver disease and beyond. Liver International ISSN 1478-3223.

188. Porcel A, Diaz F, Rendon P, Mac´ıas M, Mart´ın-Herrera L, Gir ´on-Gonz´alez JA. Dilutional hyponatremia in patients with cirrhosis and ascites. Arch Intern Med 2002; 162: 323–8.

189. Arroyo V, Colmenero J. Ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathophysiological basis of therapy and current management. J Hepatol 2003; 38(Suppl. 1): S69–89.

190. Gine`s A, Escorsell A, Gine`s P, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. Gastroenterology 1993; 105: 229–36.

191. Borroni G, Maggi A, Sangiovanni A, Cazzaniga M, Salerno F. Clinical relevance of hyponatraemia for the hospital outcome of cirrhotic patients. Dig Liver Dis 2000; 32: 605–10.

192. Biggins SW, Rodriguez HJ, Bacchetti P, Bass NM, Roberts JP, Terrault NA. Serum sodium predicts mortality in patients listed for liver transplantation. Hepatology 2004; 41: 32–9.

193. Ruf AE, Kremers WK, Chavez LL, Descalzi VI, Podesta LG, Villamil FG. Addition of serum sodium into the MELD score predicts waiting list mortality better than MELD alone. Liver Transpl 2005; 11: 336–43.

194. Londono MC, Cardenas A, Guevara M, et al. MELD score and serum sodium in the prediction of survival of patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. Gut 2007; 56(9): 1283-1290 [PMID: 17452425 PMCID: 1954951 DOI: 10.1136/gut.2006.102764]

195. Luca A, Angermayr B, Bertolini G, et al. An integrated MELD model including serum sodium and age improves the prediction of early mortality in patients with cirrhosis. Liver Transpl 2007; 13: 1174–80.

196. Huo TI, Wang YW, Yang YY, et al. Model for end-stage liver disease score to serum sodium ratio index as a prognostic predictor and its correlation with portal pressure in patients with liver cirrhosis. Liver Int 2007; 27: 498–506.

197. Huo TI, Wu JC, Lin HC, et al. Evaluation of the increase in model for end-stage liver disease (delta MELD) score over time as a prognostic predictor in patients with advanced cirrhosis: risk factor analysis and comparison with initial MELD and Child–Turcotte–Pugh score. J Hepatol 2005; 42: 826–32.

198. Bambha K, Kim WR, Kremers WK, et al. Predicting survival among patients listed for liver transplantation: an assessment of serial MELD measurements. Am J Transpl 2004; 4: 1798–1804.

199. Merion RM, Wolfe RA, Dykstra DM, Leichtman AB, Gillespie B, Held PJ. Longitudinal assessment of mortality risk among candidates for liver transplantation. Liver Transpl 2003;9:12-18.

200. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *Journal of hepatology* 2015 [PMID: 25911336 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.03.025]

201. European Association for the Study of L. EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease. *Journal of hepatology* 2012; 57(2): 399-420 [PMID: 22633836 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.04.004]

202. European Association For The Study Of The L. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *Journal of hepatology* 2012; 57(1): 167-185 [PMID: 22436845 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.02.010]

203. European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *Journal of hepatology* 2009; 51(2): 237-267 [PMID: 19501929 DOI: 10.1016/j.jhep.2009.04.009]

204. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *The New England journal of medicine* 2008; 359(10): 1018-1026 [PMID: 18768945 DOI: 10.1056/NEJMoa0801209]

205. Bonazzi PR, Bacchella T, Freitas AC, et al. Double-dose hepatitis B vaccination in cirrhotic patients on a liver transplant waiting list. *The Brazilian journal of infectious diseases : an official publication of the*

Brazilian Society of Infectious Diseases 2008; 12(4): 306-309 [PMID: 19030730]

206. Allocation Calculators/MELD/PELD Calculators.

207. Murtaugh PA, Dickson ER, et al. Primary biliary cirrhosis: prediction of short-term survival based on repeated patient visits. *Hepatology* 1994; 20(1 Pt 1): 126-134 [PMID: 8020881]

208. Hughes MD, Raskino CL, Pocock SJ, Biagini MR, Burroughs AK. Prediction of short-term survival with an application in primary biliary cirrhosis. *Statistics in medicine* 1992; 11(13): 1731-1745 [PMID: 1485056]

209. Ludwig J, Dickson ER, McDonald GS. Staging of chronic nonsuppurative destructive cholangitis (syndrome of primary biliary cirrhosis). *Virchows Archiv A, Pathological anatomy and histology* 1978; 379(2): 103-112 [PMID: 150690]

210. RH S. A new asymmetric measure of association for ordinal variables. *American Sociological Review* 1962; 27: 799–811

211. Al-Qabandi W, Buhamrah E, Al-Abdulrazzaq D, Hamadi K, Al Refaee F. Celiac disease in children: is it a problem in Kuwait? *Clinical and experimental gastroenterology* 2015; 8: 43-48 [PMID: 25565879 PMCID: 4284061 DOI: 10.2147/CEG.S73067]

212. Moons KG, Kengne AP, Woodward M, et al. Risk prediction models: I. Development, internal validation, and assessing the incremental value

of a new (bio)marker. *Heart* 2012; 98(9): 683-690 [PMID: 22397945 DOI: 10.1136/heartjnl-2011-301246]

213. Newson R. Parameters behind "nonparametric" statistics: Kendall's tau, Somers' D and median differences. *The Stata Journal* 2002; 2(1): 45-64

214. Vergouwe Y, Steyerberg EW, Eijkemans MJ, Habbema JD. Validity of prognostic models: when is a model clinically useful? *Seminars in urologic oncology* 2002; 20(2): 96-107 [PMID: 12012295]

215. Heagerty PJ, Zheng Y. Survival model predictive accuracy and ROC curves. *Biometrics* 2005; 61(1): 92-105 [PMID: 15737082 DOI: 10.1111/j.0006-341X.2005.030814.x]

216. Salerno F, Merli M, Cazzaniga M, et al. MELD score is better than Child-Pugh score in predicting 3-month survival of patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Journal of hepatology* 2002; 36(4): 494-500 [PMID: 11943420]

217. Boursier J, Cesbron E, Tropet AL, Pilette C. Comparison and improvement of MELD and Child-Pugh score accuracies for the prediction of 6-month mortality in cirrhotic patients. *Journal of clinical gastroenterology* 2009; 43(6): 580-585 [PMID: 19197195 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181889468]

218. Botta F, Giannini E, Romagnoli P, et al. MELD scoring system is useful for predicting prognosis in patients with liver cirrhosis and is

correlated with residual liver function: a European study. *Gut* 2003; 52(1): 134-139 [PMID: 12477775 PMCID: 1773509]

219. Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Vangeli M, Terreni N, Patch D, Burroughs AK. Systematic review: The model for end-stage liver disease--should it replace Child-Pugh's classification for assessing prognosis in cirrhosis? *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2005; 22(11-12): 1079-1089 [PMID: 16305721 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02691.x]

220. Angermayer B, Koenig F, Cejna M, et al. Creatinine-modified Child-Pugh score (CPSC) compared with MELD score to predict survival in patients undergoing TIPS. *Hepatology* 2002; 36: 378A

221. Giannini E, Botta F, Fumagalli A, et al. Can inclusion of serum creatinine values improve the Child-Turcotte-Pugh score and challenge the prognostic yield of the model for end-stage liver disease score in the short-term prognostic assessment of cirrhotic patients? *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2004; 24(5): 465-470 [PMID: 15482344 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2004.0949.x]

222. Kaplan DE, Dai F, Skanderson M, et al. Recalibrating the Child-Turcotte-Pugh Score to Improve Prediction of Transplant-Free Survival in Patients with Cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2016; 61(11): 3309-3320 [PMID: 27405990 PMCID: PMC5067291 DOI: 10.1007/s10620-016-4239-6]

223. Huo TI, Lin HC, Huo SC, Lee PC, Wu JC, Lee FY, Hou MC, Lee SD. Comparison of four model for end-stage liver disease-based prognostic systems for cirrhosis. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 2008; 14(6): 837-844 [PMID: 18508377 DOI: 10.1002/lt.21439]

224. Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. *Hepatology* 1996; 23(1): 164-176 [PMID: 8550036 DOI: 10.1002/hep.510230122]

225. Graham DY, Smith JL. The course of patients after variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1981; 80(4): 800-809 [PMID: 6970703]

226. Altman C, Grange JD, Amiot X, et al. Survival after a first episode of spontaneous bacterial peritonitis. Prognosis of potential candidates for orthotopic liver transplantation. *Journal of gastroenterology and hepatology* 1995; 10(1): 47-50 [PMID: 7620107]

227. Gines P, Berl T, Bernardi M, et al. Hyponatremia in cirrhosis: from pathogenesis to treatment. *Hepatology* 1998; 28(3): 851-864 [PMID: 9731583 DOI: 10.1002/hep.510280337]

228. Londono MC, Guevara M, Rimola A, et al. Hyponatremia impairs early posttransplantation outcome in patients with cirrhosis undergoing liver transplantation. *Gastroenterology* 2006; 130(4): 1135-1143 [PMID: 16618408 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.02.017]

229. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *The New England journal of medicine* 2004; 351(15): 1521-1531 [PMID: 15470215 DOI: 10.1056/NEJMoa033364]

230. Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, et al. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2009; 50(1): 291-308 [PMID: 19554543 DOI: 10.1002/hep.22906]

231. Giannini EG, Risso D, Caglieris S, Testa R. Longitudinal modifications of the MELD score have prognostic meaning in patients with liver cirrhosis. *Journal of clinical gastroenterology* 2005; 39(10): 912-914 [PMID: 16208118]