

Transjugularna biopsija jeter in invazivna hemodinamska ocena portalnega tlaka

Transjugular liver biopsy and invasive portal hemodynamics evaluation

Andrej Hari*

Oddelek za bolezni prebavil, Splošna bolnišnica Celje

Gastroenterolog 2021; 1: 25–38

Ključne besede: *transjugularna biopsija jeter, portalna hemodinamika, portalna hipertenzija, ciroza jeter*

Key words: *transjugular liver biopsy, portal hemodynamics, portal hypertension, liver cirrhosis*

IZVLEČEK

Analiza tkiva jeter s histološkim pregledom postaja manj pomemben del obravnave in zdravljenja nekaterih bolezni jeter. Predlog zmanjšanja števila preventivnih endoskopskih pregledov za oceno nastanka varic zgornjih prebavil spreminja tudi področje obravnave portalne hipertenzije. Oboje zaradi pojava ne invazivnih metod, ki omogočajo natančno oceno stopnje jetrne fibroze in izključitev nastanka klinično pomembne portalne hipertenzije, in z namenom zmanjšati število invazivnih kliničnih posegov na najni minimum. Kljub temu je biopsija jeter še zmeraj ključna v obravnavi stanj, kjer je zdravljenje odvisno od opredelitve etiologije, stopnje, stadija in aktivnosti številnih patoloških procesov v jetrnem tkivu. Podobno nam invazivna ocena hemodinamskega stanja v portalnem žilnem sistemu omogoča boljše opredeliti klinični stadij kronične jetrne bolezni in jasneje oceniti učinkovitost zdravljenja portalne hipertenzije. Članek predstavlja invazivni klinični metodi – transjugularno biopsijo jeter in meritev ocene tlaka v portalnem venskem sistemu – in možnosti njune uporabe v klinični praksi. Spekter indikacij omenjenih

ABSTRACT

Liver tissue histological analysis is becoming a less important part of some liver diseases evaluation. The proposal to reduce the number of endoscopic examinations to assess the upper gastrointestinal varices development also inevitably changed the field of portal hypertension. Both due to the emerging non-invasive methods that allow accurate liver fibrosis degree assessment and exclusion of the clinically significant portal hypertension occurrence, according with the tendency to reduce the number of invasive clinical procedures to the necessary minimum. Nevertheless, liver biopsy is still crucial where pathologic evaluation and treatment depends on the etiology, stage and activity of many processes involved in liver tissue. Similarly, invasive hemodynamic assessment of the portal vascular system allows us to better stratify the clinical stage of the chronic liver disease and more clearly define and guide the treatment of portal hypertension. The article presents invasive clinical methods - transjugular liver biopsy and invasive evaluation of portal venous pressure - and their clinical use. The indication spectrum of the aforementioned

*asist. dr. Andrej Hari, dr. med.

Oddelek za bolezni prebavil, Splošna bolnišnica Celje, Oblakova ulica 5, 3000 Celje

E-pošta: andrej.hari@sb-celje.si

metod je seveda ozek, namenjen subspecialistični rabi, a v obravnavi zahtevnih stanj kroničnih in akutnih obolenj jeter pogosto izjemnega pomena.

methods is, of course, narrow, intended for subspecialist use, but in the treatment of complex chronic and acute liver diseases, often of utmost importance.

UVOD

Kronična jetrna bolezen je pomembna klinična entiteta sodobnega časa, posebej v primeru nastanka napredovale stopnje fibroze – jetrne ciroze (JC) in najpomembnejše posledice tega stanja – portalne hipertenzije (PH). Z namenom zgodnjega odkrivanja, spremljanja in zdravljenja obeh bolezenskih stanj, so v obravnavi bolnika s kronično jetrno boleznijo pomembno vlogo prevzele ne invazivne diagnostične preiskave. Vse z namenom olajšati bolnikovo obravnavo in zmanjšati število invazivnih posegov v njegov organizem. Zdravnik specialist področja jetrnih bolezni se tako čedalje pogosteje upravičeno vpraša, ali je pri bolniku z boleznijo jeter sploh smiselno opravil histološki pregled jetrnega tkiva – jetrno biopsijo. Čeprav biopsija jeter na številnih področjih hepatologije ni zlati standard sodobne obravnave, pa ostaja pomembna za opredelitev vrste in stopnje prizadetosti jetrnega tkiva v sklopu številnih akutnih in kroničnih jetrnih bolezni. Različne vrste primarnih in sekundarnih poškodb jeter vodijo v značilne histološke vzorce, tako glede lokacije, stopnje in stadija vnetja, nekroze, apoptoze, fibroze, steatoze in imunske celične reakcije v področju portalnih polj, kar je trenutno še zmeraj možno oceniti le s histološkim pregledom tkiva (1).

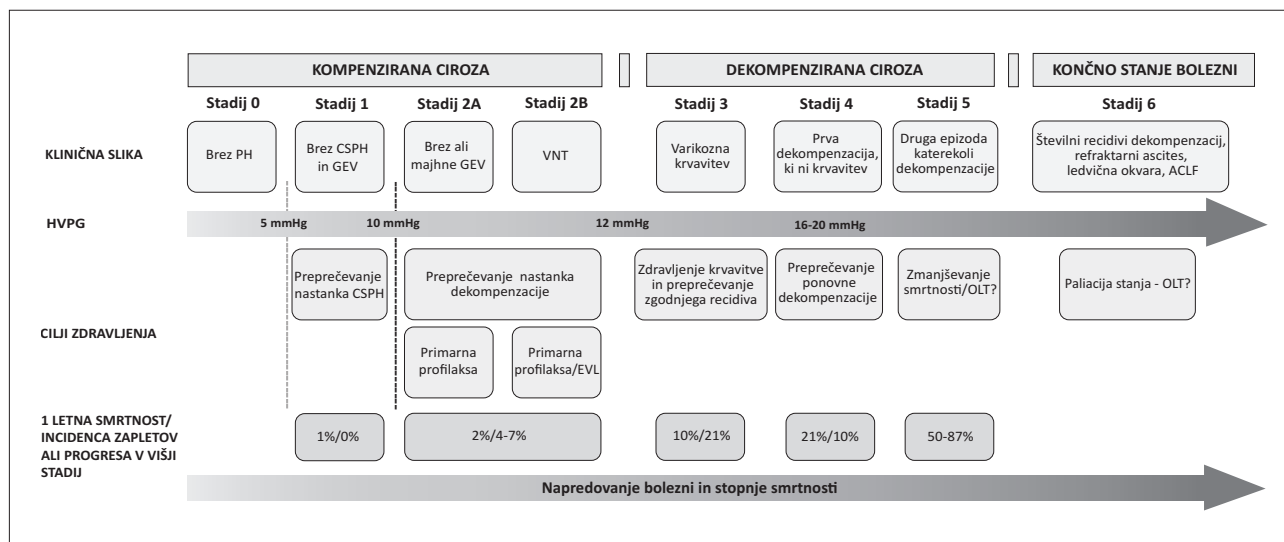
Izvedba perkutane jetrne biopsije (PLB) lahko pri bolniku s kronično jetrno boleznijo predstavlja pomemben tehnični izziv, pogosto pa je zaradi pridruženih stanj (debelost, ascites, motnje strjevanja krvi, itd.) tudi neizvedljiva ali kontraindicirana. V prvem delu članka s tem namenom predstavljamo področje transjugularne jetrne biopsije (TJLB), ki se ponuja kot varna alternativa za pridobitev vzorca jetrnega tkiva.

Zgodnje odkrivanje napredovale stopnje jetrne fibroze (tki. zgodnje ciroze) je vodilo v oblikovanje strokovnega termina kompenzirane napredovale kronične jetrne bolezni (cACLD) in razdelitev kliničnega poteka tega stanja v več kliničnih stadijev (Slika 1). Ključen dogodek v kliničnem poteku cACLD predstavlja nastanek klinično pomembne portalne hipertenzije (CSPH), ki močno poveča tveganje za pojav klinično zaznavnih dekompenzacij bolezni. PH je definirana kot rast tlaka v portalnem sistemu na > 5 mmHg. Ko tlak doseže mejo 10 mmHg pride do oblikovanja varic zgornjih prebavil, zato to mejno vrednost uporabljamo za definicijo CSPH (2). V eri ne invazivnih, predvsem elastografskih, metod za zgodnjo opredelitev/izključitev CSPH, pogosto pozabljamo na invazivno diagnostično metodo, ki predstavlja zlati standard natančne ocene tlaka v portalnem sistemu – meritev tlačnega gradienta v jetrni veni (HVPG). Drugi del članka se zato ukvarja s predstavitvijo in možnostmi uporabe te klinične metode.

Oba invazivna posega (TJLB/HVPG) imata pomemben diagnostični pomen, tako v pridobitvi zanesljive histološke diagnoze, kot opredelitvi dolgoročnih možnosti zdravljenja in oceni smrtnosti bolnikov s kronično jetrno boleznijo. Ker sta lahko izvedena v hkratnem diagnostičnem postopku, pa lahko predstavljata pomembno dodano vrednost vsakega terciarnega centra za obravnavo jetrnih bolezni (3).

KRATEK OPIS OBEH METOD

Bolnik ima predhodno jasno opredeljeno indikacijo za invazivni poseg. Podpiše zavestno privolitev, ki natančno opiše možne zaplete preiskave. Obvezen del laboratorijskih izvidov vsebuje vrednost trombocitov in protrombinski čas (PČ). Trombocitna plazma se nadomešča, kadar je število trombocitov v krvi $< 20 \times 10^9/L$, ob vrednosti PČ < 30 % pa običajno



Slika 1. Klinični stadiji kronične jetrne bolezni

PH – portalna hipertenzija. HVPG – hepatic venous pressure gradient. CSPH – clinically significant portal hypertension. GEV – gastroesophageal varices. VNT – varices needing treatment. ACLF – acute on chronic liver failure. EVL – endoscopic variceal ligation. OLT – orthotopic liver transplantation

nadomestimo volumen krvne plazme uravnotežen na bolnikovo telesno težo. Če ni kontraindikacij, lahko za boljše prenašanje preiskave bolniku apliciramo nizek odmerek sedativa, ki ne vpliva na vrednosti HVPG (npr. midazolam 0.02 mg/kg telesne teže).

Pred preiskavo z ultrazvočnim pregledom ocenimo prehodnost in anatomijo notranje jugularne vene desno, spodnje vene kave in vseh treh jetrnih ven. Bolnik je v položaju leže na hrbtu, lahko v rahlem Trendelenburgovem položaju in z rahlim nagibom vratu v levo. Za boljšo polnitev centralnih ven se aplicira počasna infuzija fiziološke raztopine. Uveden je osnovni nadzor bolnikovih življenjskih funkcij (kontinuiran EKG signal, meritev periferne saturacije krvi, intervalno ne invazivno merjenje vrednosti krvnega tlaka). Poseg se opravi s kirurško stopnjo sterlnosti. V sterilnem polju se pod nadzorom ultrazvoka igelno punktira desno jugularno veno in s pomočjo Seldingerjeve tehnike ter pod nadzorom diaskopije uvede žico v spodnjo veno kavo (VCI). Sledi razširitev kože/podkožja punkcijskega mesta in uvajanje vodilnega katetra preko žice v pozicijo VCI. Praviloma si nato za kateterizacijo ustja jetrne vene pomagamo s posebej prilagojenim uvajalnim kate-trom, ki nam omogoči, da žico položimo v področje proksimalnega ustja (praviloma desne, tudi srednje)

jetrne vene. Uvajalni kateter nato odstranimo. Sledi meritev HVPG, kjer preko vodilnega katetra v področje proksimalnega dela jetrne vene uvedemo dvo-lumenski balonski kateter. Opravimo meritev HVPG (glej spodaj). Po opravljeni meritvi v naslednji sekvenci v področje jetrne vene uvedemo Tru-Cut iglo. Položaj igle preverimo z diaskopijo in na primer-nem mestu opravimo pasažo igelne konice za 1–2 cm v jetrno tkivo. S sprožitvijo mehanizma sistema in večkratno pasažo igle opravimo odvzem histoloških vzorcev tkiva. Po uspešnem odvzemu vzorcev izključimo nastanek periproceduralnih zapletov z aplikacijo jodnega kontrastnega sredstva. Poseg zaključimo z izvlekom vodilnega katetra in lokalno kompresijo vbodnega mesta do dosežene hemostaze. Poseg traja od 30 do 60 minut. Po posegu se pred-vidi opazovanje bolnika 2–4 h po posegu. V primeru nastanka bolečine se aplicira analgetik. V primeru odsotnosti kliničnih znakov zapletov ni natančnih priporočil glede trajanja opazovanja in ultrazvočne ali laboratorijskih kontrol, oziroma so le ti prepuš-čeni lokalni bolnišnični ustanovi. Poseg je tehnično izvedljiv v 96 % primerov, neuspeh je večinoma posledica zapore pristopnih ven ali neuspele kateterizacije ustja jetrne vene (4).

TRANSJUGULARNA BIOPSIJA JETER

TJLB se je razvila kot alternativa PLB in v rokah izkušenega izvajalca predstavlja varno obliko posega s pomembno manjšim tveganjem za pojav krvavitve, kot pri PLB (1, 4). Za oceno možnosti varne izvedbe PLB se uporablja pravilo 50/50 (PČ > 50 % in število trombocitov > $50 \times 10^9/L$; 5). Možnost pojava krvavitve je še posebej pomembna v luči dejstva, da različne okvare primarne in sekundarnih poti hemostaze spremljajo veliko večino akutne jetrne okvare (> 90 %) in pomembno večino stanj napredovale kronične jetrne okvare (> 70 %; 1). Čeprav je TJLB časovno precej daljša preiskava, pa je glede na toleranco prenašanja preiskave s strani bolnika enakovredna PLB (4).

Specifične indikacije za TJLB predstavljajo bolniki z motnjami koagulacije, bolniki z ascitesom, morbidno debelostjo, akutno jetrno okvaro s fulminantnim potekom (ALF), bolniki s sumom na alkoholni hepatitis in bolniki po presaditvi jeter (OLT). Pri zadnjih treh naj bi TJLB predstavljala tudi biopsijsko metodo izbora (1). Dodatno še bolniki v sklopu presaditve kostnega mozga (opredelitev sindroma venookluzivne bolezni, opredelitev jetrne toksičnosti zdravil, bolezni presadka proti gostitelju ali infiltracije jeter z imunskimi oziroma levkemičnimi celicami), kjer histološke spremembe vplivajo tako na bolnikovo prognozo kot na natančnejšo izbiro terapije (4). Preostale indikacije vključujejo sum na cACLD nejasne etiologije (ki bi lahko bila etiološko zdravljena), potrebo po sočasni izvedbi hemodinamske meritve (HVPG), idiopatsko obliko CSPH (posebej v skupini bolnikov s HIV), majhen volumen jeter ali sum na prisotnost JC s CSPH, desnostranski plevralni izliv/empiem, sočasno izvedbo transjugularne biopsije ledvic, in sum na hemangiomsko spremenjena jetra ali peliozo jeter (4, 5). Relativno indikacijo za TJLB predstavlja skupina bolnikov z imunsko pogojenimi boleznimi jeter (primarni biliarni holangitis, avtoimuni hepatitis), ki imajo sočasno kontraindikacijo za izvedbo PLB in pri katerih z neinvazivnimi metodami ne uspemo opredeliti diagnoze (5). Pri bolnikih, ki prejemajo antikoagulantno zdravljenje, se pripo-

roča prehod na nizkomolekularni heparin (NMH) 3 dni pred posegom. Na dan posega se lahko aplicira polovični terapevtski odmerek NMH in v odsotnosti zapletov nadaljuje s peroralno terapijo že isto popoldne ali dan po posegu (4).

Absolutnih kontraindikacij za poseg skoraj ni. Relativne predstavljajo odsotnost žilnega pristopa (tromboza ali zapora področij zgornje in spodnje vene kave), policistična bolezen jeter, hidatidne ciste jeter, akutni holangitis, neobvladana sepsa, alergija na kontrastno sredstvo (alternativna možnost kontrastnega slikanja s CO₂) in ne sodelujoč bolnik (4).

S sodobno obliko diagnostične opreme in možnostjo večkratne pasaže biopsijske igle, ponuja TJLB diagnostično polje z odličnim varnostnim izkoristkom tudi pri bolnikih z napredovalo jetrno boleznijo. Uporaba Tru-cut igel in večkratna pasaža (> 3) zagotovi diagnostično kvaliteto odvzetega histološkega vzorca, ki ni podrejena kvaliteti vzorca pridobljenega s PLB, in brez sočasno povečane incidence zapletov (3). V kolikor pridobimo vsaj tri vzorce v dolžini 15 mm, je histološka analiza po poročilih literature možna v 95 % primerov (1, 4). Histološki odvzema tkiva s TJLB je glede na literaturo ključen za opredelitev dokončne diagnoze v 11 % primerov (3).

Za večjo diagnostično vrednost in zmanjšanje možnosti napake naključno odvzetega vzorca (ang. sampling error) se priporoča pridobitev vzorca, ki je dolg vsaj 15 mm in vsebuje 6–8, pa vse do 11 portalnih polj ob zahtevnejši diagnostični obravnavi. V študiji, ki je primerjala uspešnost PLB in TJLB so opazili, da možnost večkratnih pasaž izboljša pridobitev vzorcev z 11 polji v do 26 % pri PLB in v do 60 % v TJLB skupini (4). V skupini bolnikov z opravljeno TJLB so primerjali kohorto bolnikov brez JC in bolnike s prisotno JC. Opazili so, da je bila kvaliteta histoloških vzorcev boljša pri bolnikih brez JC, prav tako pa je opravljena TJLB v skupini bolnikov z JC manj pogosto vodila v uvedbo ali spremembo zdravljenja (6). Na področju ALF se je diagnoza postavljena s TJLB izkazala za primerljivo kasnejšemu histološkemu izvidu jetrnega eksplantata (7). V omenjeni študiji so

primerjali tudi vpliv opravljene TJLB na diagnostiko in zdravljenje. Histologija je v 19 % spremenila delovno diagnozo zdravljenja ALF in pravilno opredelila diagnozo v do 85 % odvzetih vzorcev (7).

VARNOSTNI PROFIL OPISOVANE KLINIČNE METODE

Večina izkušenih centrov poroča o 7 % incidenci pojava zapletov med preiskavo, od tega 6 % v razdelku manj pomembnih zapletov glede na SIR klasifikacijo (8). Sistematična študijska analiza je pokazala, da je TJLB v rokah izkušenega zdravnika hepatologa ne samo varna, ampak tudi zanesljiva diagnostična metoda, ki je bila povsem primerljiva rezultatom centrov, kjer je poseg opravljal interventni radiolog (1). Najpogostejši poročani zapleti TJLB so subklinična perforacija kapsule jeter in bolečina ali lokalna krvavitev na mestu punkcije (Slika 2). Nevarnejši zapleti so pojav pneumotoraksa, hematotoraksa, hematome diastinuma in pojav ventrikularnih motenj ritma ob pasaži katetra skozi srčne votline. Slednje so praviloma kratkotrajne in izzvenijo spontano. Poročanega smrtnega primera zaradi posega v literaturi ni. Zapleti nastajajo praviloma znotraj štirih ur po posegu in so pomembno odvisni od izkušenosti zdravnika operaterja ter se po opravljenih cca 100 posegih (meja izkušenosti) uravnotežijo na poročane incidenčne

vrednosti (1). Citirana študija je opredelila vpliv ionizirajočega sevanja, varnosti uporabe kontrastnega sredstva in pojav pomembnih zapletov glede na uveljavljeno radiointerventno SIR klasifikacijo. Preiskave je opravljal zdravnik hepatolog. Opažali so, da je 70 % bolnikov prejelo odmerek sevanja, ki je primerljiv nativni rentgenski sliki zgornjega abdomna. Količina prejetega sevanja je bila neposredno odvisna od telesne teže bolnika (debelost – višji prejeti odmerek). Priporoča se natančna opredelitev indikacije za TJLB/HVPG in sledenje principu ALARA (ang. As Low As Reasonably Achievable) ter dobra usposobljenost interventnega tima, tako kar se tiče znanja uporabe diagnostičnega materiala, kot tudi kar se tiče izrabe vseh vidikov varovalne opreme in izkoristka prostora, v katerem se poseg izvaja. Varnostni profil uporabljenega kontrastnega sredstva bi bil lahko pomembno povezan s tveganjem za pojav ledvične okvare pri bolnikih v kohorti akutnega poslabšanja kronične jetrne odpovedi (ACLF; 8).

MERITEV GRADIENTA TLAKA V PODROČJU JETERNE VENE

Kratka patofiziološka razlaga

Gradient tlaka (Δp) med portalno in jetrno veno je podan z Ohmovim zakonom, ki določa, da je razlika v tlaku zmnožek razmerja med pretokom krvi (Q – pretok v celotnem portalnem sistemu, vključno s kolateralami) in uporom proti pretoku (R – upor v celotnem portalnem sistemu). V zgodnji fazi bolezni je Δp odvisen predvsem od uravnavanja upora proti pretoku na nivoju jetrnih sinusoidov in tonusa žilja v portalnem žilnem sistemu. Povečan pretok v portalnem sistemu je značilen za napredovalo stopnjo PH in nastane kot posledica kompenzatorne splahnjične vazodilatacije. V

ZAPLETI TJLB/HVPG	
Pogosti	Obravnavana
Bolečina v vratu	Analgezija
Hematom vbodnega mesta	Opazovanje/lokalna kompresija
Punkcija karotidne arterije	Lokalna kompresija in punkcija kontralateralno
Bolečina v trebušni votlini	Analgezija
Supraventrikularna aritmija	Opazovanje/spontana konverzija
Redki	Obravnavana
Hornerjev sindrom	Opazovanje
Pneumotoraks	Opazovanje ali aspiracijska drenaža
Hemobilija	Opazovanje
Subklinična perforacija kapsule	Opazovanje
Hepatoportalna fistula	Opazovanje
Arteriovenska fistula	CT angio; embolizacija
Jetrni hematom	CT angio; transfuzija; embolizacija/operacija
Intraperitonealna krvavitev	CT angio; transfuzija; embolizacija
Biliarna fistula/leak	Opazovanje ali ERCP+stent
Punkcija ledvice	Opazovanje

Slika 2. Zapleti opisane klinične metode in njihova obravnava TJLB – transjugular liver biopsy. HVPG – hepatic venous pressure gradient

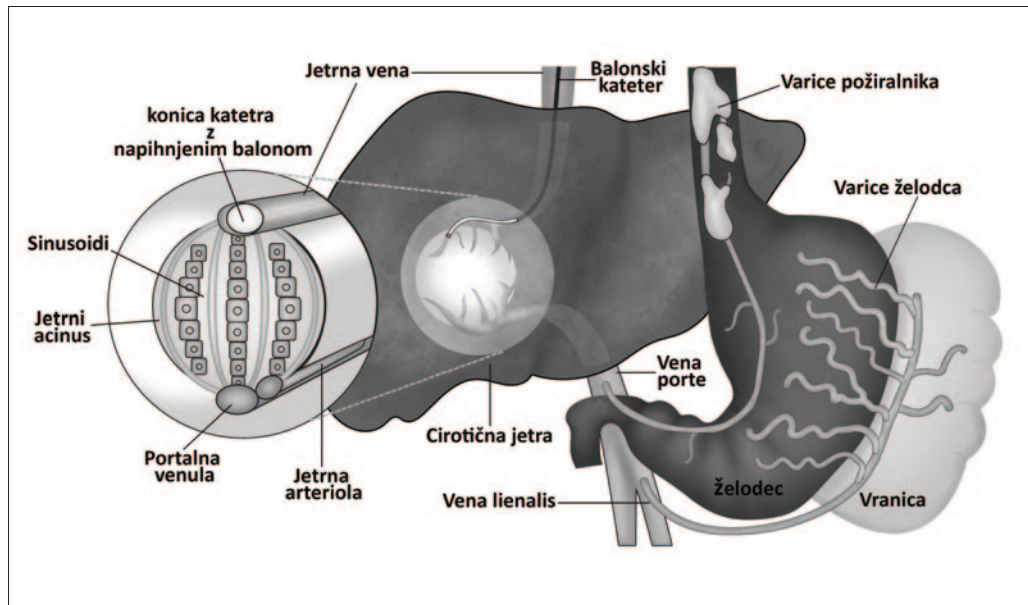
končni fazi bolezni pomembno prispeva k nastanku začaranega kroga sindroma PH (12).

PH predstavlja glavni vzrok smrti ali potrebe po OLT pri bolnikih z JC. Predstavlja letni vzrok smrti pri okrog 150.000 bolnikih, kar jo v svetovnem merilu postavlja ob bok smrtnosti zaradi

raka dojke. Normalna višina Δp v portalnem sistemu je < 5 mmHg. Ob pojavu vrednosti, ki presežejo to mejo, govorimo o blagi stopnji PH (subklinična vrednost). Ko vrednost doseže ali preseže mejo 10 mmHg je to sprožilec za nastajanje zapletov PH, zato govorimo o CSPH. Koncept CSPH je iz kliničnega vidika pomemben, saj pomeni, da lahko stanje odkrivamo, zdravimo, potencialno preprečimo, zavremo ali ozdravimo (10). Zapleti ob nastanku CSPH vključujejo oblikovanje portosistemskih kolateral, krvavitev iz varic prebavil, pojav ascitesa in hepatične encefalopatije, nastanek z jetrno cirozo povezane ledvične okvare, hipoksemijo, moten metabolizem presnove zdravil in endogenih substanc, ki se presnavljajo preko jeter, bakteriemijo in hipersplenizem (7). Zapleti se pojavijo pogosteje, kadar ima bolnik sočasno prisotno preveliko telesno težo ali nizko serumsko vrednost albumina (10).

Dodaten opis metode

Kateterizacija jetrne vene in meritev HVPG je zlati standard za invazivno oceno tlaka v portalnem sistemu. Izračuna se kot razlika med z balonskim katetrom izmerjenim zagozditvenim (WHVP) in prosto izmerjenim (FHVP) tlakom. WHVP predstavlja stolpec tlaka ob napihnjem balonu na konici katetra, FHVP pa izmerjeno vrednost ob izpraznjenem ba-



Slika 3. Shema hemodinamske meritve in anatomskih razmer

lonu (Slika 3). V primeru zapore jetrnega pretoka preko jetrnih sinusoidov zaradi fibroznega preustroja tkiva in ob odsotnosti presinusoidalnega vzroka obstrukcije, na ta način opredeljen stolpec tlaka ustrezno odraža tlak v portalnem sistemu (7). Ker HVPG odraža tlak v portalnem sistemu, spremembe v HVPG odražajo spremembe v vzrokih, ki pogojujejo tlak v tem sistemu (spremembe v strukturi jetrnih sinusoidov, upor v osrednjem portalnem sistemu in sistemu kolateral, povečan priliv prebavnega krvnega obtoka). V eni sami meritvi so tako ocenjene številne patogenetske spremembe (7, 11). WHVP pravilno oceni tlak v portalni veni, kadar bolezen jeter povzroči sinusoidalno obliko portalne hipertenzije, kot je najpogosteje primer pri JC (12). Ocena je zato posebej zanesljiva na področju kroničnih bolezni jeter, ki so pogojene z vplivom alkohola in virusnih hepatitisov (7, 11). Stopnja jetrne steatoze glede na zadnja dognanja ne prispeva k nastanku ali povečanju vrednosti HVPG (13). Glede na navedbe s strani Stift J in sodelavcev, je tudi meritev HVPG v rokah izkušnega hepatologa metoda, ki zagotovi dobre diagnostične rezultate in odličen varnostni profil (1).

S hemodinamsko meritvijo in z dodatnimi morfološko kliničnimi preiskavami lahko opredelimo različne oblike PH, kar je razvidno iz značilne anatomske klasifikacije (Tabela 1; 10).

Tabela 1. Razdelitev portalne hipertenzije

Vrsta PH	Hemodinamski rezultati	Etiologija	Slikovne preiskave
Prehepatična	Normalen FHVP, WHVP, HVPG, povišan PP	Okluzija ekstrahepatične portalne vene (tumor, vnetje slinavke, tromboza)	Normalna jetra, okluzija portalne/lienalne/mezenterične vene, kolaterale, splenomegalija
Intrahepatična	Normalen FHVP, WHVP, HVPG, povišan PP	Shistosomoza, sarkoidoza, PBC, NRH, idiopatska PH	Prehoden portalni sistem, kolaterale, normalna jetra, lahko rahlo neravna površina jeter
<i>a) presinusoidalna</i>			
<i>b) sinusoidalna</i>	Normalen FHVP, povišan WHVP in HVPG	Ciroza, alkoholni hepatitis, sindrom sinusoidne obstrukcije	Prehoden portalni sistem, ascites, kolaterale, znaki napredovale fibroze jeter, splenomegalija
<i>c) postsinusoidalna</i>	Jetrne vene ni možno kateterizirati	Tromboza jetrnih ven (Budd-Chiari sy)	Okluzija jetrnih ven, kolaterale, ascites, znotraj jetrne kolaterale, splenomegalija, atrofija desnega jetrnega režnja
Posthepatična	Povišan FHVP in WHVP in normalen HVPG	Odpuved desnega srca, konstriktivni perikarditis	Razširjene jetrne vene, spremembe srčne ovojnice ali znaki bolezni desnega srca

PH – portal hypertension. FHVP – free hepatic venous pressure. WHVP – wedged hepatic venous pressure. HVPG – hepatic venous pressure gradient. PP – portal pressure. PBC – primary biliary cholangitis. NRH – nodular regenerative hyperplasia

KLINIČNA UPORABA

Meritev HVPG je uporabna za diagnostiko različnih oblik CSPH, oceno prognoze bolnikov s cACLD, oce-

no uspešnosti zdravljenja CSPH in stratifikacijo bolnikov s HCC, ki so kandidati za operativno resekcijo. HVPG ima boljšo diagnostično vrednost za napoved dekompenzacije jetrne bolezni kot CHILD ali MELD

Tabela 2. Mejne vrednosti HVPG v prognozi bolnikov s kronično jetrno boleznijo

Enkratna meritev HVPG
≥10 mmHg: definicija CSPH s povečanim tveganjem za nastanek zapletov (varice, ascites, HCC, ostale dekompenzacije); tveganje za pojav dekompenzacije po resekciji HCC
≥12 mmHg: tveganje za varikozno krvavitve
≥16 mmHg: povečana smrtnost bolnika
≥20 mmHg: ogroženost bolnika neposredno po varikozni krvavitvi
Večkratna meritev HVPG
Padec vrednosti pod 12 mmHg: brez tveganja za pojav ali ponovno varikozno krvavitve
Zmanjšanje vrednosti za ≥10%: zmanjšanje tveganja za pojav varic prebavil
Zmanjšanje vrednosti za ≥20%: zmanjšanje tveganja za pojav dekompenzacije in smrtnosti
Akutni odgovor za ≥10%: zmanjšanje tveganja za pojav varikozne krvavitve in smrtnosti

HVPG – hepatic venous pressure gradient. CSPH – clinically significant portal hypertension. HCC – hepatocellular carcinoma

no uspešnosti zdravljenja CSPH in stratifikacijo bolnikov s HCC, ki so kandidati za operativno resekcijo. HVPG ima boljšo diagnostično vrednost za napoved dekompenzacije jetrne bolezni kot CHILD ali MELD seštevek na področju cACLD, pri čemer ima MELD seštevek seveda bistveno prednost za oceno preživetja v skupini bolnikov z dekompenzirano boleznijo (dACLD). V kolikor različne mejne vrednosti HVPG postavimo v čas kliničnega poteka bolezni, lahko zelo natančno definiramo klinične stadije JC, ki imajo značilno različen klinični potek in smrtnost (Slika 1; 2, 7). Ker je CSPH najpomembnejši zaplet JC, predstavlja meritev HVPG ključno diagnostično metodo stratifikacije bolnikov z JC (5). Nekatere izmed pomembnejših prognostičnih vrednosti so predstavljene v Tabeli 2.

Dodaten vpogled v pomen HVPG nam ponuja Laennec-ova histološka klasifikacija JC, ki končni histološki stadij (stadij nastajanja tkivnih nodulov pregrajenih s fibroznimi septi)

dodatno opredeli v tri podstadije: stadij 4a – ciroza s tankimi vezivnimi septi in velikimi tkivnimi nodusi; stadij 4b – vsaj dvoje širokih sept in vsaj polovica vzorca sestavljenega iz majhnih tkivnih nodusov; in stadij 4c – zelo široka povezovalna fibrozna septa in preplet vzorca s številnimi drobnimi tkivnimi nodusi. Praviloma je stadij 4c tisti, kjer reverzibilnosti CSPH z obnovo jetrnega tkiva več ni. HVPG takrat praviloma preseže vrednosti 12 mmHg (5).

HVPG in opredelitev stadija kronične jetrne bolezni

HVPG nam pri bolniku z napredovalo kronično jetrno boleznijo omogoča uvrstitev bolnika v stadije in sprejemanje kliničnih odločitev glede ukrepanja in zdravljenja (Slika 1). Klinične odločitve naj bi v vsakem stadiju bile osredotočene na določitev podskupine bolnikov z visokim tveganjem za prehod v višji klinični stadij in uvajanje ustreznih preventivnih in terapevtskih ukrepov v tej podskupini (14).

V stadiju 0 (HVPG < 5 mmHg) nadziramo potek cACLD in pojav CSPH z elastografijo jeter in vranice ter opredelimo etiološke vzroke bolezni. Podoben pristop nam omogoča tudi stadij 1, kjer je stopnja CSPH še klinično nepomembna (HVPG \geq 5 in < 10 mmHg). V obeh zgodnjih stadijih se moramo zavedati, da bolniki v tem obdobju bolezni ne kažejo značilnosti hiperdinamičnega portalnega obtoka, zato je odziv na zdravljenje CSPH z neselektivnimi blokatorji receptorjev beta (NSBB) slab (10). Pri bolnikih je poleg zdravljenja etiologije bolezni smiselno urediti tudi telesno težo in prehranski status z ustrežno dieto in telesno vadbo. Priporoča se vključitev nutricionista in fizioterapevta v klinično obravnavo (10).

Stadij 2 (HVPG \geq 10 in < 12 mmHg) je razdeljen v podstadija A in B, odvisno od sočasne endoskopske najdbe. V stadiju 2A z endoskopijo zgornjih prebavil ne potrdimo obstoj varic, ki potrebujejo zdravljenje (VNT), medtem ko so v stadiju 2B VNT prisotne. V stadiju 2A je zadnja velika študijska analiza pokazala, da bi preprimarna profilaksa lahko bolniku ponudila ugoden varnosti profil pred dolgoročnim pojavom

dekompenzacij, posebej z ascitesom, v kolikor bi terapija z NSBB povzročila dober kronični hemodinamski odziv na zdravljenje (2, 15). V stadiju 2B imajo bolniki absolutno indikacijo za zdravljenje VNT, kjer so v ospredju zdravljenja še zmeraj NSBB, posebej zaradi njihovega ugodnega učinka na preprečevanje celotne palete dekompenzacij jetrne ciroze (2). Sočasno si lahko pomagamo z uveljavljenimi endoskopskimi posegi zdravljenja VNT. V primeru znižanja vrednosti HVPG na < 12 mmHg ali za > 20 % glede na izmerjeno izhodiščno vrednost lahko učinkovito preprečimo pojav prve epizode varikozne krvavitve (glej spodaj; 5).

Stadij 3 definira meja za pojav varikozne krvavitve (HVPG \geq 12 mmHg), stadij 4 pa predvideva visoko tveganje za nastanek ponavljajočih se dekompenzacij bolezni in povečano tveganje smrtnosti, posebej ob vrednostih HVPG > 16 ali > 20 mmHg (za razlago glej Slika 1; 5, 11, 16). Bolnikom v stadiju 3 lahko znotraj 24h po varikozni krvavitvi opravimo meritev HVPG, ki se je v tej skupini izkazala kot pomemben prognostični kazalec kliničnega izhoda. Bolniki z HVPG > 20 mmHg imajo 5x višje tveganje za obstoj težko obvladljive krvavitve, pojav ponovne krvavitve, povečano potrebo po nadomeščanju krvnih derivatov in podaljšano hospitalizacijo. V dobi možnosti izkustvene uporabe TIPSS (transjugularni intrahepatični portosistemski obvod) lahko meritev HVPG, skupaj s CHILD in MELD kriteriji ter upoštevanjem ostalih indikacij/kontraindikacij za poseg, uporabimo za opredelitev podskupine bolnikov, ki bodo imeli od tega zdravljenja pomembno korist (2). V kolikor bolniku v stadiju 3 uspemo vrednosti HVPG znižati v območje < 12 mmHg s tem izničimo možnost pojava ponovne varikozne krvavitve (5).

V zadnjih letih se v klinične stadije dodaja obdobje poznega poteka bolezni, za katerega je značilen nastanek na diuretično zdravljenje odpornega ascitesa, pojav pogostih okužb in epizod hepatične encefalopatije, napredovanje ledvične okvare in pogostejši pojav ACLF. Eno letna smrtnost teh bolnikov je ocenjena na 50 % pa vse do 97 % (17).

HVPG in ocena učinkovitosti zdravljenja CSPH

S pomočjo HVPG lahko ocenimo odgovor bolnikovega organizma na zdravljenje CSPH z zdravili. Ločimo tki. akutni odgovor na zdravljenje (ang. acute responders), ki temelji na oceni vpliva enkratnega intravenskega odmerka propranolola na vrednost HVPG. Aplikacija propranolola mora znižati vrednost HVPG pod mejo 12 mmHG ali > 20 % pod izhodiščno vrednost (4, 15). V posameznih študijah omenjajo kot pomožni cilj za izboljšanje preživetja teh bolnikov tudi akutni odgovor v višini 10 % (18). Če ocenjujemo dolgoročni odziv na zdravljenje (ang. chronic responders), moramo opraviti parno meritev HVPG pred in po uvedbi terapije z NSBB. S parnimi meritvami HVPG žal opažamo, da dober dolgoročni hemodinamski odziv dosežemo le pri do 50 % bolnikov, ki prejemajo NSBB, posebej če etiologija jetrne bolezni vztraja (4, 15, 18).

Na področju primarne profilakse varikozne krvavitve več kot polovica bolnikov, ki so akutno neodzivni na propranolol, doseže dober hemodinamski odgovor ob uporabi karvedilola. Priporoča se uporaba nizkih odmerkov (12,5 mg dnevno v deljenem odmerku), saj so le ti enako učinkoviti kot višji odmerki, vendar s pomembno nižjim vplivom na padec srednjega arterijskega tlaka, ki lahko poglobi zadrževanje natrija in s tem večanje količine ascitesa (4). Uporaba dodatne terapije s simvastatinom z namenom primarne profilakse v večji randomizirani študiji ni pokazala pomembnejšega vpliva zdravila na akutni hemodinamski odziv (19). Zadnja dognanja kažejo, da lahko v sklopu primarne profilakse, kjer zdravljenje prilagajamo glede na akutni ali dolgoročni hemodinamski odziv, vrednosti akutnega hemodinamskega odziva prilagodimo na > 10 % glede na izhodiščno vrednost v kolikor smo uspešni pri etiološkem zdravljenju jetrne ciroze in bolniki nimajo VNT. V študijski skupini so imeli bolniki z omenjeno mejno vrednostjo hemodinamskega odziva prisotno pomembno zmanjšano tveganje za pojav varikozne krvavitve, kljub nekoliko manj rigorozno postavljeni mejni vrednosti (20). Podobno oceno tveganja so pri bolnikih v sklopu

primarne profilakse opazili tudi glede uporabe HVPG pri napovedi za pojav dekompenzacije z ascitesom. Zanimiva je bila moč pozitivne napovedne vrednosti HVPG v tej kohorti bolnikov, saj je kar 90 % bolnikov, ki 10 % akutnega hemodinamskega odziva niso dosegli, kasneje doživelo epizodo dekompenzacije z ascitesom (21).

S kontrolno skupino pogojena študija (HVPG skupina vs. ne-HVPG skupina) na velikem številu bolnikov je pokazala, da uporaba HVPG kot vodilo prilagajanja terapije CSPH pri bolnikih z JC v sklopu sekundarne profilakse pomembno izboljša dolgoročno preživetje (29 vs. 43 %) in zmanjša možnost ponovnega nastanka krvavitve (19 % vs 31 %) ali dodatne dekompenzacije bolezni (55 % vs 72 %; 2). Do podobnih zaključkov je prišla tudi študija s strani Villanueva C in sodelavcev (22). Na področju sekundarne profilakse študijsko podprti dokazi kažejo, da se pri bolnikih s CHILD A cirozo izplača poskusiti zdravljenje s kombinacijo zdravil, pri čemer glavne omejitve predstavljajo toleranca zdravila s strani bolnika in predvidljivi stranski učinki. Verjetno bi pri z HVPG usmerjenemu vodenju terapije lahko pri bolnikih brez akutnega ali dolgoročnega odziva na terapijo z NSBB v nadaljnji kombinaciji uporabljali izosorbid mononitrat, prazosin ali karvedilol (še brez podatkov za sekundarno uporabo glede slednjega). Omenja se možnost uporabe simvastatina v odmerku do 20mg dnevno, ki sicer v sekundarni profilaksi ni zmanjšal pojava ponovne varikozne krvavitve, je pa v večji epidemiološki študiji pokazal pomembno zmanjšanje smrtnosti teh bolnikov zaradi okužb in/ali krvavitev, verjetno na račun zaviranja procesa fibroze v jetrnem tkivu (2, 15). Pri uvajanju statina se je potrebno zmeraj zavedati predvidljivih in potencialno škodljivih stranskih učinkov zdravila (povišanje vrednosti transaminaz, rhabdomioliza), zato uvajanje skrbno spremljamo do priporočenega odmerka. Uvajanje simvastatina se odsvetuje pri bolnikih z dACLD, posebej pri bolnikih z vrednostmi bilirubina, ki presegajo 50 umol/L (23, 24).

Pomembna sodobnejša študija tega področja se je ukvarjala z dejstvom, da kljub neodzivnosti HVPG

na terapijo z NSBB (ang. non responders), HVPG ni posebej senzitiven za napoved ponovne krvavitve v tej skupini bolnikov (približno polovica teh bolnikov vseeno ni ponovno zakrvavela). Z dodatno analizo podatkov v študijski skupini so tako predlagali oblikovanje podskupine bolnikov z nizkim tveganjem za ponovno krvavitev (brez ascitesa ali hepatične encefalopatije (HE) ob varikozni krvavitvi ali bolniki z ascitesom in/ali HE in HVPG < 16 mmHg) in podskupine bolnikov z visokim tveganjem za ponovno krvavitev (ascites in/ali HE ob varikozni krvavitvi, HVPG > 16 mmHg pred uvajanjem NSBB in odsotnost akutnega hemodinamskega odziva). Na ta način so lahko število meritev HVPG v usmerjanju terapije sekundarne profilakse prepolovili in pozornost usmerili v skupino bolnikov, ki verjetno potrebujejo natančnejši nadzor nad zdravljenjem. Zanimivo, da je takšen klinični pristop statistično značilno vplival tudi na odsotnost potrebe po OLT v skupini bolnikov z nizkim tveganjem, ki so jih spremljali še 4 leta po primarnem dogodku (25).

V skupini bolnikov s CHILD ≥ 8 se tako na področju primarne kot sekundarne profilakse priporoča terapija izključno z NSBB. Priporoča se previdnost pri titriranju ali vzdrževanju odmerka NSBB pri bolnikih s CHILD C cirozo in sočasno znižanimi vrednostmi srednjega arterijskega tlaka, saj bi lahko ta terapija povzročala pomembno tveganje za pojav z jetrno cirozo pogojene ledvične okvare. Zanesljivih podatkov in odgovorov glede tega pomembnega kliničnega vprašanja še ni (2).

Uporaba HVPG na preostalih področjih

Z HVPG lahko ocenimo tveganje nastanka po operativne dekompenzacije bolnikov z JC in jetrno celičnim rakom (HCC). Kirurška resekcija HCC naj bi bila rezervirana za bolnike brez CSPH, v nasprotnem primeru se je potrebno zavedati tveganja, da imajo bolniki s CSPH trikrat večjo tveganje za pojav po operativne dekompenzacije bolezni ali smrtnosti v primerjavi z bolniki brez CSPH (11, 14). Pojav vrednosti HVPG ≥ 16 mmHg je bil v določenih poro-

čilih povezan s šestkrat višjim tveganjem za pojav HCC pri bolniku s cirozo (26).

HVPG je v veliki prospektivno opravljeni študiji pokazal ključno vlogo pri napovedi smrtnosti v skupini bolnikov z jetrno cirozo, ki so bili kandidati za operacijo, ki ni bila opravljena na področju kirurgije jeter. S stratifikacijo bolnikov, ki spadajo v HVPG ≥ 16 mmHg, bi lahko izluščili skupino bolnikov, ki bi potrebovala natančnejšo pripravo in morebitno zdravljenje (izkustveni TIPS) pred takšne vrste operacijo (27).

V študijski kohorti bolnikov z alkoholno jetrno cirozo so opazili, da imajo bolniki s stadijem 1 in brez varic (HVPG < 10 mmHg) pomembno manjšo napoved smrtnosti kot bolniki v stadiju 2, pri čemer je bila vrednost HVPG statistično ocenjena kot referenčna točka povečane umrljivosti. Predlagajo, da se bolnike v prihodnjih študijah natančneje stratificira glede omenjene mejne vrednosti HVPG in njenega vpliva na preživetje bolnikov v stadiju 1 v primerjavi s stadijem 2, saj bi imela potrditev hipoteze pomembne posledice odkrivanja in spremljanja teh bolnikov (28).

Znižanje katerekoli vrednosti HVPG za > 10 % pomembno zmanjša možnost nastanka spontanega bakterijskega peritonitisa (11).

HVPG se lahko v kombinaciji z MELD uporabi za napoved preživetja bolnikov z dACL D. V poročani študiji je vsako zvišanje HVPG za 1 mmHg prispevalo k zvišanju smrtnosti bolnika za 3 % (29).

HVPG se lahko uporabi za diagnozo jetrne ciroze, kadar je njegova vrednost ≥ 10 mmHg pri bolnikih s sinusoidno obliko PH. HVPG namreč zaradi mehanizma meritve oceni veliko večjo področje jetrnega parenhima kot katerakoli oblika jetrne biopsije, kar pomembno zmanjša možnost napake odvzema naključnega vzorca (ang. sampling error), ki pri biopsiji pogosto nastane zaradi heterogene porazdelitve bolezni znotraj organa (29).

Poleg ocene portalnega tlaka omogoča meritve HVPG med isto obravnavo tudi kateterizacijo desnih srčnih votlin, kar ob podaljšanju preiskovalne metode za obdobje desetih minut omogoča pridobitev informacij glede tlakov v pljučnem krvnem obtoku. Slednje je še posebej koristno pri bolnikih, ki so kandidati za OLT, TIPSS ali imajo postavljen sum na pojav (porto)pulmonalne hipertenzije (1).

HVPG kot študijska metoda

Ocena uspešnosti katerekoli nove terapije na področju zdravljenja CSPH, bi morala v kliničnih preskusih zmeraj opravila oceno s pomočjo študij, ki vključujejo HVPG meritve (11). Predstavitev natančnejše uporabe in napredka HVPG v zelo raznolikih študijskih področjih presega področje tega članka, zato ga podrobneje ne navajamo.

Omejitve preiskovalne metode HVPG

S kontrolo opredeljena študija na področju bolnikov z dACLD v sklopu nealkoholnega steatohepatitisa (NASH) je potrdila, da lahko v tej skupini bolnikov HVPG podceni portalni tlak za $> 10\%$, kar bi lahko razložilo pogostejši nastanek kliničnih znakov CSPH pri bolnikih z NASH cirozo in HVPG < 10 mmHg ter hkratno odsotnost nastanka dekompenzacij v dvehletnem opazovalnem obdobju podobne kohorte bolnikov o čemer poroča sorodna študija. Verjetno je v mehanizmu CSPH v tej skupini bolnikov vpletena presionusoidalna komponenta (tipično mesto zgodnje fibroze in pogostejše portalne tromboze pri NASH; 12).

Precenjena vrednost HVPG je lahko povezana s parcialno trombozo v portalnem venskem sistemu, pretokom v portalnem sistemu stran od jeter (narečno - tki, hepatofugalni tok krvi) in kadar obstajajo v trebušni votlini obsežni portostistemiški obvoji. Vsa tri stanja prispevajo, da so jetra pomembno odvisna od preskrbe preko arterijskega pretoka (12).

V dobro opredeljeni retrogradni študijski analizi histoloških vzorcev in HVPG meritev so Rodrigues S

in sodelavci ugotovili, da bi upoštevanje opredelitve diagnoze JC izključno z merilom HVPG ≥ 10 mmHg 16% bolnikov napačno uvrstilo med bolnike z JC. Večina bolnikov s CSPH, ki histološko ne kažejo znakov JC, je spadalo v skupino bolnikov z nodularno regenerativno hiperplazijo (NRH), ki občasno vsebuje tudi elemente sinusoidalne PH, in med bolnike z NASH. V slednji skupini je občasno prišlo do pojava CSPH še pred nastankom histološke oblike JC, kar je posredno omenjeno že v navedbah študij gornjega odstavka (12, 30). Za dodatno diagnostično opredelitev nam je lahko v skupini bolnikov z NASH v pomoč elastografija jeter in vranice (30).

Na merjenje HVPG lahko pomembno vplivajo zdravila, ki jih uporabljamo za sedacijo ali anestezijo bolnika med preiskavo. Globoka sedacija s propofolom in/ali remifentanimom je odgovorna za pomembne oscilacije HVPG, podoben vpliv na meritve pa ima lahko tudi uporaba podpore za umetno dihanje. Priporoča se, da se v tem primeru najprej opravi meritve HVPG in v primeru potrebe po sedaciji/umetni ventilaciji bolnika le to izvede v naslednji fazi postopka (TJLB; 31).

Meja HVPG ≥ 12 mmHg je manj natančna za predvidevanje krvavitve iz varic fundusa želodca, ki lahko občasno krvavijo tudi ob izmerjenih tlakih nižjih od podane mejne vrednosti (18).

Na področju sekundarne profilakse je dobro strukturirana študija opredelila, da je dolgoročna klinična uporabnost ene same HVPG meritve vprašljiva. Večina ponovnih krvavitev se namreč zgodbi v obdobju znotraj prvih dveh mesecev po primarnem dogodku. Kohorta je bila razdeljena glede na HVPG ≥ 20 mmHg in HVPG < 20 mmHg, ponovna ocena tveganja po obdobju 2 mesecev, pa pomembne razlike v nastanku ponovne krvavitve glede na vrednost HVPG ni potrdila (32).

Uporaba neinvazivnih preiskovalnih metod

Ker sta TJLB in HVPG krovni in invazivni preiskovalni metodi, je prav, da ju uporabljamo premišljeno

in šele potem, ko s preostalimi ne invazivnimi preiskovalnimi metodami ne uspemo pravilno ali zadovoljivo obravnavati bolnika s kronično ali akutno jetrno boleznijo. Povsem na kratko zato povzemamo nekatere izmed pomembnejših in dostopnejših preiskovalnih metod, ki dopolnjujejo klinični pregled, laboratorijsko in morfološko diagnostiko (UZ, CT, MRI) bolnika z jetrno boleznijo.

Elastografske metode so temelj ne invazivne ocene stopnje jetrne fibroze. Vrednosti meritve jetrne togosti < 10 kPa izključujejo pojav cACLD, vrednosti ≥ 15 kPa pa jo v visoki meri opredeljujejo. Vrednosti ≥ 21 kPa z veliko verjetnostjo napovedujejo pojav CSPH in s tem pojav dekompenzacij JC (5, 15). Za dodatno oceno prisotnosti CSPH se v zadnjih letih predlaga elastografija vranice. Pri uporabi elastografskih metod se moramo zmeraj zavedati, da je njihova korelacija s HVPG korektna v območju togosti jeter ≤ 12 kPa, kasneje pa se zaradi vpliva preportalne hemodinamike ta povezava izgubi, pretežno na račun čedalje večjega vpliva hiperdinamične cirkulacije na tlak v portalnem sistemu (5, 33). Druga velika omejitev trenutnih priporočil za elastografsko opredelitev CSPH je skrita v samem priporočilu referenčne skupine Baveno, ki glede na mejne vrednosti CSPH izključi ali potrdi. Zaradi precejšnje številske razlike obeh mejnih vrednostih ostane veliko število bolnikov v tki. sivi coni, ki zaenkrat ni natančneje opredeljena (20). Prav tako zaenkrat ni dovolj zanesljivih podatkov, da bi lahko elastografija jeter ali vranice pravilno odražala spremembe HVPG, hemodinamski odziv CSPH po uvedbi etiološkega zdravljenja, oceno zapletov CSPH, prisotnost CPSH pri bolnikih s HCC ali odziv HVPG po uvedbi terapije z NSBB (5, 20).

Pregled portalnega žilnega sistema z UZ Dopplerjem je preiskovalna metoda izbora za opredelitev obstoja kolateralnega žilnega spleta v trebušni votlini in ima ključno vlogo za diagnostiko žilnih bolezni jeter, ki lahko povzročijo različne manj pogoste oblike PH (npr. portalna venska tromboza ali Budd-Chiari sindrom; 20). Zanimivo je, da imajo bolniki, pri katerih se z UZ potrди obstoj portosistemskih kolateral, pra-

viloma prisotno hudo stopnjo CSPH (HVPG ≥ 16 mmHg) tudi v nizkem kliničnem stadiju bolezni (15).

Verjetno lahko za oceno stopnje in dinamike CSPH uporabljamo ultrazvok z uporabo kontrasta (CEUS). Ali bo uporaba CEUS na področju CSPH našla pot v vsakodnevno klinično rabo je sicer ob veliki dostopnosti in enostavnosti uporabe elastografskih metod vprašljivo (20).

V zadnjem obdobju se za manj invazivno opravljanje zahtevnih oblik jetrne biopsije in meritve ocene tlaka v portalnem sistemu uporabljajo metode, ki za poseg uporabljajo endoskopski ultrazvok (EUZ). Metodi kažeta odlične rezultate, dobro komplianco bolnikov in relativno nizko stopnjo proceduralnih zapletov. Obeti prehoda v široko klinično uporabo so relativno dobri.

ZAKLJUČEK

V obdobju ne invazivnih metod, ki omogočajo natančno oceno stopnje fibroze jeter ter oceno prisotnosti klinično pomembne stopnje portalne hipertenzije, se spekter indikacij nekaterih invazivnih diagnostičnih preiskovalnih metod tega področja oži. Glede na podane indikacije, ki jih omenja članek, pa ostajata tako transjugularna jetrna biopsija kot invazivna meritev gradienta tlaka v jetrni veni pomembno diagnostično pomagalo zdravniku, ki obravnava bolnika z zahtevno diagnostično obravnavo. Posebej v luči učinkovite in relativno enostavne HVPG stratifikacije bolnikov z jetrno cirozo. Obe metodi sta zato pomemben člen vsakega dobrega terciarnega centra za obravnavo bolezni jeter.

Razlaga angleških kratic

TJLB – transjugular liver biopsy

cACLD – compensated advanced chronic liver disease

CSPH – clinically significant portal hypertension

HVPG – hepatic venous pressure gradient

WHVP – wedged hepatic venous pressure

FHVP – free hepatic venous pressure

OLT – orthotopic liver transplantation

ALF – acute liver failure

SIR – Society of Interventional Radiology (classification)

ACLF – acute on chronic liver failure

ALARA – as low as reasonably achievable (principle)

dACLD – decompensated advanced chronic liver disease

NSBB – non selective beta-blockers

TIPSS – transjugular intrahepatic porto-systemic shunt

HCC – hepatocellular carcinoma

NRH – nodular regenerative hyperplasia

Literatura

1. Stift J, Semmler G, Walzel C. Transjugular aspiration liver biopsy performed by hepatologists trained in HVPG measurements is safe and provides important diagnostic information. *Dig Liver Dis* 2019; 51(8): 1144–1151.
2. Magaz M, Baiges A, Hernández-Gea V. Precision medicine in variceal bleeding: Are we there yet? *J Hepatol* 2020; 72(4): 774–784.
3. Ble M, Procopet B, Miquel R. Transjugular liver biopsy. *Clin Liver Dis* 2014; 18(4): 767–78.
4. Cholongitas E, Quaglia A, Samonakis D. Transjugular liver biopsy: how good is it for accurate histological interpretation? *Gut* 2006; 55(12): 1789–94.
5. Procopet B, Berzigotti A. Diagnosis of cirrhosis and portal hypertension: imaging, non-invasive markers of fibrosis and liver biopsy. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2017; 5(2): 79–89.
6. Eichholz JC, Kirstein MM, Book T. Transjugular liver biopsy and hepatic venous pressure gradient measurement in patients with and without liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2020; Online ahead of print.
7. Wang MC, Wandrer F, Schlué J. Transjugular diagnostics in acute liver failure including measurements of hepatocentral venous biomarker gradients. *Hepatol Res* 2018; 48(11): 914–925.
8. Hari A, Nair HK, De Gottardi A, Baumgartner I, Dufour JF, Berzigotti A. Diagnostic hepatic haemodynamic techniques: safety and radiation exposure. *Liver Int* 2017; 37(1): 148–154.
9. Bosch J, García-Pagán JC. Complications of cirrhosis. I. Portal hypertension. *J Hepatol* 2000; 32(1 Suppl): 141–56.
10. Bosch J, Iwakiri Y. The portal hypertension syndrome: etiology, classification, relevance, and animal models. *Hepatol Int* 2018; 12(Suppl 1):1–10.
11. Bosch J, Abraldes JG, Berzigotti A. The clinical use of HVPG measurements in chronic liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6(10): 573–82.
12. Ferrusquía-Acosta J, Bassegoda O, Turco L. Agreement between wedged hepatic venous pressure and portal pressure in non-alcoholic steatohepatitis-related cirrhosis. *J Hepatol* 2021; 74(4):811–18.
13. Semmler G, Scheiner B, Schwabl P. The impact of hepatic steatosis on portal hypertension. *PLoS One* 2019; 14(11): e0224506.
14. Hernández-Gea V, Berzigotti A. Clinical Evaluation and Prognosis. *Dig Dis* 2015; 33(4): 515–23.
15. Brunner F, Berzigotti A, Bosch J. Prevention and treatment of variceal haemorrhage in 2017. *Liver Int* 2017; 37 Suppl 1:104–115.
16. Jindal A, Bhardwaj A, Kumar G. Clinical Decompensation and Outcomes in Patients With Compensated Cirrhosis and a Hepatic Venous Pressure Gradient ≥ 20 mm Hg. *Am J Gastroenterol* 2020; 115(10): 1624–1633.
17. D’Amico G, Morabito A, D’Amico M. New concepts on the clinical course and stratification of compensated and decompensated cirrhosis. *Hepatol Int* 2018; 12(Suppl 1):34–43.
18. Abraldes JG, Sarlieve P, Tandon P. Measurement of portal pressure. *Clin Liver Dis* 2014; 18(4): 779–92.
19. Vijayaraghavan R, Jindal A, Arora V. Hemodynamic Effects of Adding Simvastatin to Carvedilol for Primary Prophylaxis of Variceal Bleeding: A Randomized Controlled Trial. *Am J Gastroenterol* 2020; 115(5): 729–737.
20. Mandorfer M, Hernández-Gea V, García-Pagán JC. Noninvasive Diagnostics for Portal Hypertension: A Comprehensive Review. *Semin Liver Dis* 2020; 40(3): 240–255.
21. Poca M, Puente A, Graupera I. Prognostic markers in patients with cirrhosis and portal hypertension who have not bled. *Dis Markers* 2011; 31(3): 147–54.
22. Villanueva C, Graupera I, Aracil C. A randomized trial to assess whether portal pressure guided therapy to prevent variceal rebleeding improves survival in cirrhosis. *Hepatology* 2017; 65(5): 1693–1707.
23. Sung S, Al-Karaghoul M, Kalainy S. A systematic review on pharmacokinetics, cardiovascular outcomes and safety profiles of statins in cirrhosis. *BMC Gastroenterol* 2021; 21(1): 120.
24. Abraldes JG, Villanueva C, Aracil C. Addition of Simvastatin to Standard Therapy for the Prevention of Variceal Rebleeding Does Not Reduce Rebleeding but Increases Survival in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology* 2016; 150(5): 1160–1170.e3.
25. La Mura V, Garcia-Guix M, Berzigotti A. A Prognostic Strategy Based on Stage of Cirrhosis and HVPG to Improve Risk Stratification After Variceal Bleeding *Hepatology* 2020; 72(4): 1353–1365.
26. Maurice J, Pinzani M. The stratification of cirrhosis. *Hepatol Res* 2020; 50(5): 535–541.
27. Reverter E, Cirera I, Albillos A. The prognostic role of hepatic venous pressure gradient in cirrhotic patients undergoing elective extrahepatic surgery. *J Hepatol* 2019; 71(5): 942–950.

28. Zipprich A, Garcia-Tsao G, Rogowski S. Prognostic indicators of survival in patients with compensated and decompensated cirrhosis. *Liver Int* 2012; 32(9): 1407–14.
29. Albillos A, Garcia-Tsao G. Classification of cirrhosis: the clinical use of HVPG measurements *Dis Markers* 2011; 31(3): 121–8.
30. Rodrigues SG, Montani M, Guixé-Muntet S. Patients With Signs of Advanced Liver Disease and Clinically Significant Portal Hypertension Do Not Necessarily Have Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17(10): 2101–2109.e1.
31. Reverter E, Blasi A, Abralles JG. Impact of deep sedation on the accuracy of hepatic and portal venous pressure measurements in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2014; 34(1): 16–25.
32. Berzigotti A, Rossi V, Tiani C. Prognostic value of a single HVPG measurement and Doppler-ultrasound evaluation in patients with cirrhosis and portal hypertension. *J Gastroenterol* 2011; 46(5): 687–95.
33. Abralles JG, Araujo IK, Turón F. Diagnosing and monitoring cirrhosis: Liver biopsy, hepatic venous pressure gradient and elastography. *Gastroenterol Hepatol* 2012; 35(7): 488–95.