



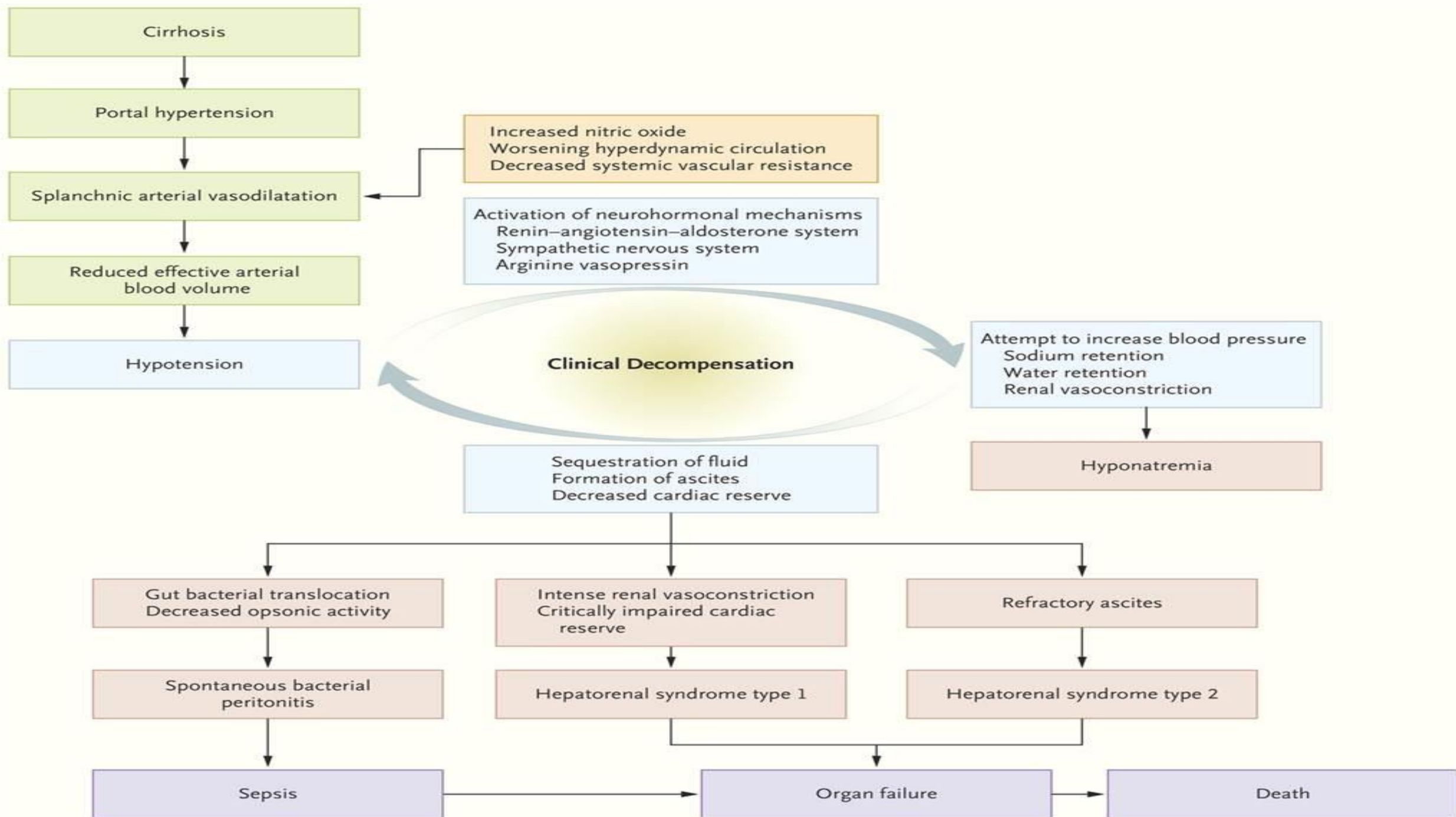
SİROZLU HASTADA BETA-BLOKÜR KULLANIMI

Dr. Canan Alkım

Şişli Hamidiye Etfal Eğitim Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği

3. Türkiye-Azerbeycan Ortak Hepatoloji Kursu

Eylül 2017-İstanbul



Hikayenin başladığı an

- 1981 yılında Lebrec ve ark.
 - 74 hasta (38 hastada propranolol-36 hastada placebo)
 - Randomize çalışma
 - 1 yıllık takip
 - Beta-blokörlerin sirozlu hastalarda kanamanın tekrarlamasına engel olduğunu gösterdiler

Lebrec D et al. New England of Medicine 1981;305:1371-4.

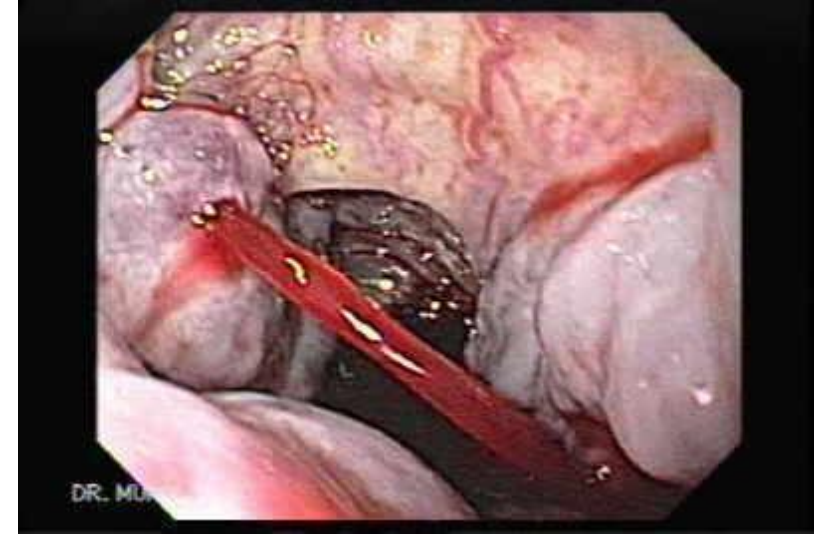
Beta-blokörler

- Özofagus varis kanamasından koruma konusunda başarılı olduğuna dair bir çok çalışma yayınlandı
- Bu çalışmalarda sadece kanamadan korumayıp sağkalımı arttırdığı da ortaya çıktı
- Karaciğer sirozu ve portal hipertansiyonun tedavisindeki etkileri konusunda çalışmalar arttı

Beta-Blokörleri ne için kullanıyoruz?

Özofagus varisinde

- Pre primer proflakside etkili bulunmadı
- Primer proflakside tek başına
- Sekonder proflakside band ligasyonu ile birlikte



Groszmann RJ et al. NEJM 2005; 353: 2254-61

Mandorfer M et al. Dig Liver Dis 2017; 49:3-10

Baveno VI konsensusu

- Özofagus varisi yoksa yada küçükse beta-blokör başlama
- Küçük varis üzerinde kanama riski belirtileri varsa yada Child C ise başla
- Orta-büyük varisde primer koruma için beta-blokör veya band ligasyonu
- Beta-blokör olarak geleneksel (propranalol ve nadolol) ve kalvedilol

de Francis R et al. J Hepatol 2015;63:743-752

Hangilerini kullanıyoruz?

Nonselektif beta-blokörleri kullanıyoruz

- Propranolol
- Nadolol
- Timolol
- Kalvedilol

Etkilerini nasıl ölçeriz ?

- Hepatik ven basınç gradienti (HVPg) tedaviye yanıtı gösterir
- **YANIT:** Bazaldan % 10 düşme yada 12 mmHg'in altına inmesi
- **Akut YANIT:** İV propranole verilen basınç düşmesi
- HVPg yanıtı varis kanaması riskini ve dekompanzasyonu azaltır
- Baveno Konsensusunda HVPg ölçümü çalışmalar için önerilmekte
- **Pratikte bazal nabız ve tansiyonun %25 azalması**

Beta-blokörlerin etkileri

- Hemodinamik etkileri:

- β_1 adrenarjik reseptör: kardiyak outputun azaltılması
- β_2 adrenarjik reseptör: Splanknik vazokonstriksiyon

- Hemodinami dışı etkileri:

- Bakteriyel translokasyonu azaltır
- Spontan bakteriyel peritonite engel olur
- Sistemik inflamasyonu azaltır
- HCC yi azaltır

Krag A et al. Gut 2012;61:967-9

Hikayenin deđiřtiđi an

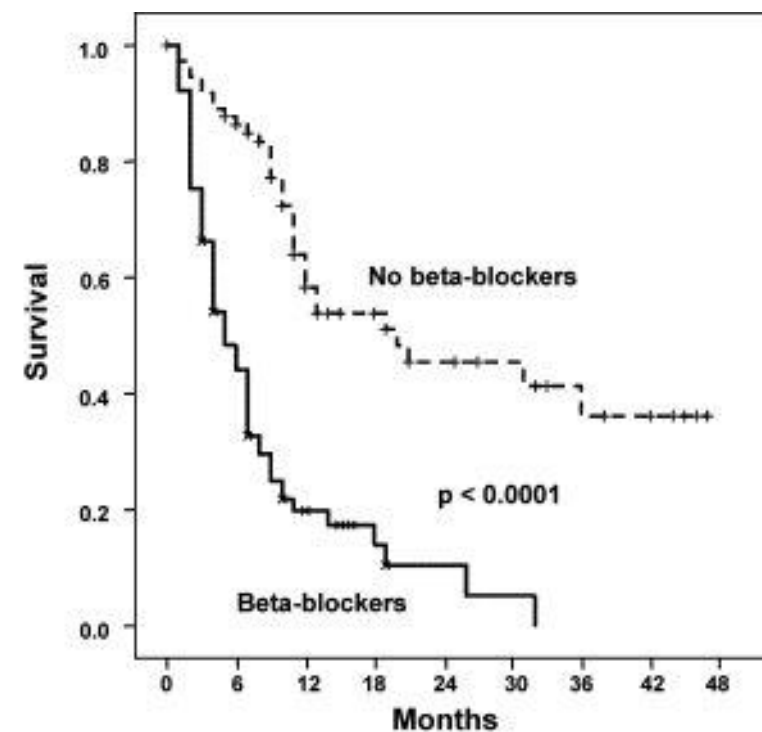
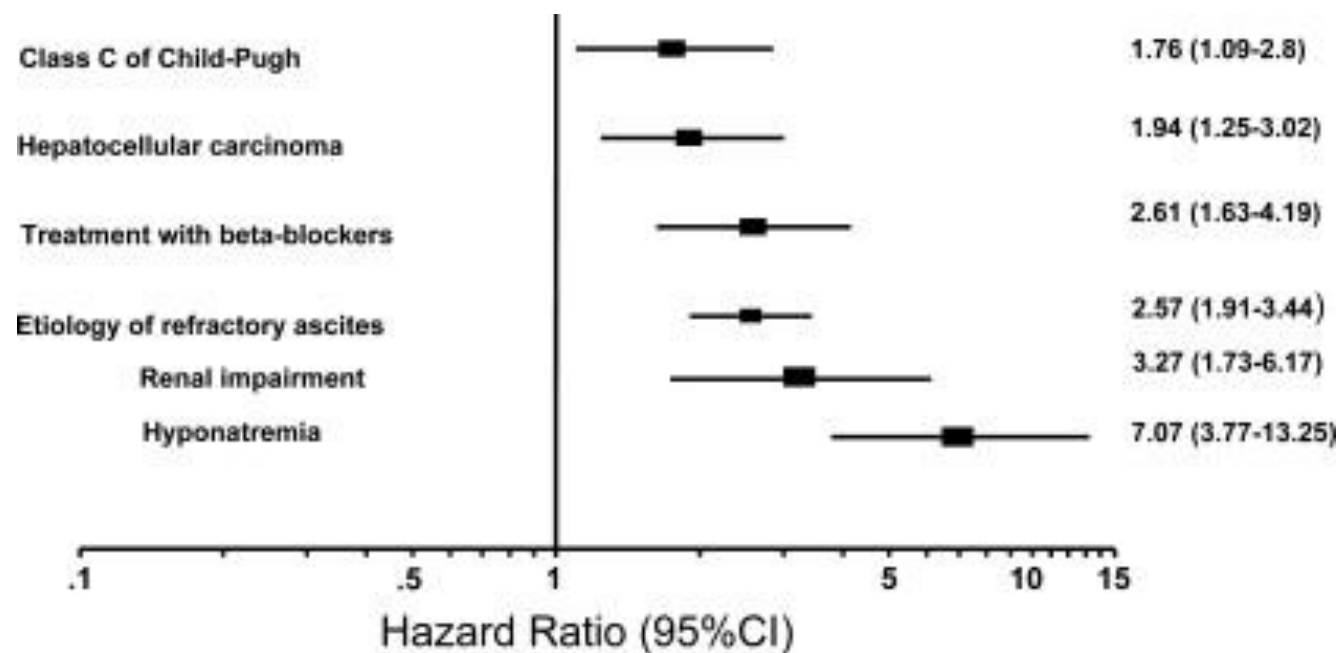
Deleterious Effects of Beta-Blockers on Survival in Patients With Cirrhosis and Refractory Ascites

Thomas Serst , ^{1,2,3} Christian Melot, ⁴ Claire Francoz, ^{1,2,5} François Durand, ^{1,2,5} Pierre-Emmanuel Rautou, ^{1,2}
Dominique Valla, ^{1,2,5} Richard Moreau, ^{1,2,5*} and Didier Lebrec, ^{1,2,5*}

- Serste ve ark. 2010 yılında
- Tek merkez, gözlemsel prospektif bir çalışma
- 151 hasta

Refrakter asiti olan hastalarda beta-blokörlerin sağkalımı azalttığını gösterdiler

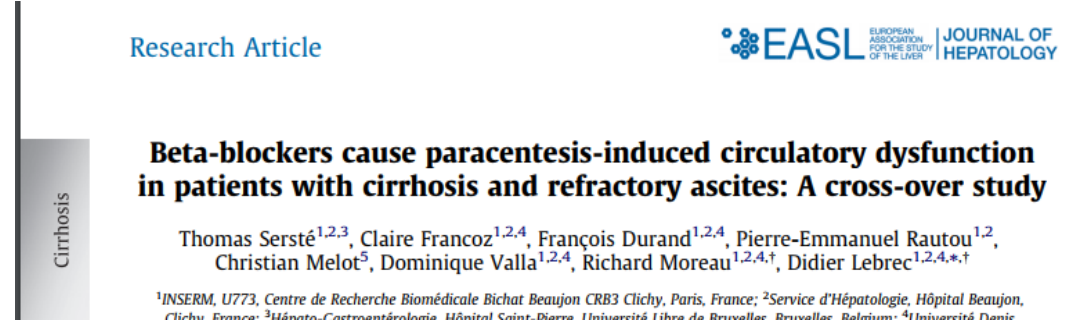
Serste T et al. Hepatology 2010;52:1017-22



Patients at risk : 74 63 34 21 15 11 8 6 1
(No beta-blockers)

Patients at risk : 77 33 10 5 2 1
(Beta-blockers)

1 yıl sonra



- Aynı grup, sirozlu ve refrakter asitli hastada beta-blokör kullananlarda parasentez yapıldığında ‘**parasenteze bağlı dolaşım bozukluğu**’ geliştiğini gösterdi
- Sağkalımı azaltan mekanizmanın bu olduğu düşünüldü

Serste T et al. Journal of Hepatology 2011; 55: 794-799

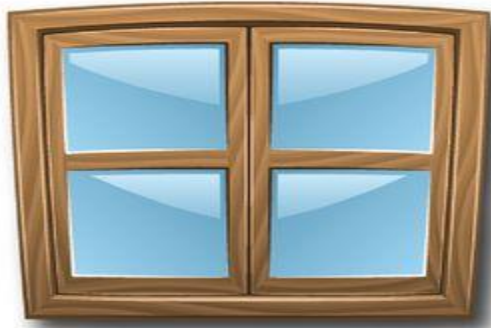
Sirozun penceresi

The window hypothesis: haemodynamic and non- haemodynamic effects of β -blockers improve survival of patients with cirrhosis during a window in the disease

Aleksander Krag,^{1,2} Reiner Wiest,³ Agustín Albillos,⁴
Lise Lotte Gluud²

- 2012 yılında Krag ve ark 'pencere hipotezi'ni ortaya koydular, kafa karışıklığını gidermek için

Krag A et al. Gut 2012;61:967-9



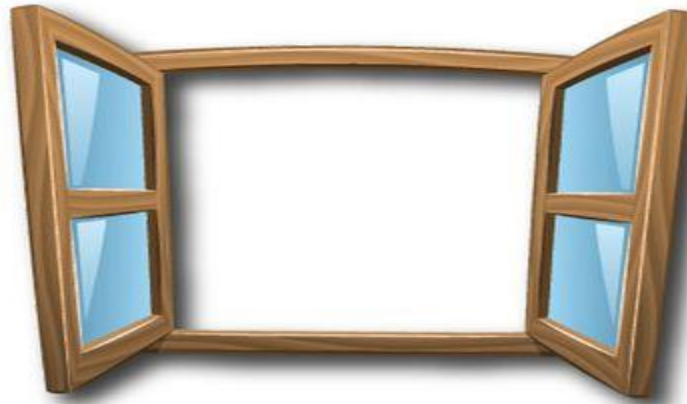
NO EFFECT

No risk of BT

No increased SNS activity

Cardiac compensatory reserve intact

EARLY CIRRHOsis



IMPROVED SURVIVAL

Increased risk of BT

Increased SNS activity

Cardiac compensatory reserve intact and adequate organ perfusion

COMPENSATED AND DECOMPENSATED CIRRHOsis



REDUCED SURVIVAL

Increased risk of BT

Maximum SNS activity

Cardiac compensatory reserve impaired

END-STAGE CIRRHOsis

PROPOSED EVENTS THAT CLOSES THE WINDOW

- RA
- Systolic BP <100mmHg, MAP < 82 mmHg
- AKI, HRS
- SBP, sepsis, infections.
- PICD

Cardiac compensatory reserve

Gut bacterial translocation

Sympathetic nervous system activity

BB have no effect on survival

BB improve survival by reducing the risk of variceal bleeding and bacterial translocation

BB reduce survival due to a negative impact on the cardiac compensatory reserve. The inability to increase the cardiac output during stress compromises organ perfusion.

Window opens

Window closes

Early cirrhosis

- I. No risk of bacterial translocation
- II. No increase in sympathetic nervous system activity
- III. Cardiac compensatory reserve intact

Compensated and decompensated cirrhosis

(Medium-large varices)

- I. Increased risk of bacterial translocation
- II. Increased sympathetic nervous system activity
- III. Cardiac compensatory reserve intact and blood pressure and organ perfusion protected

End-stage cirrhosis

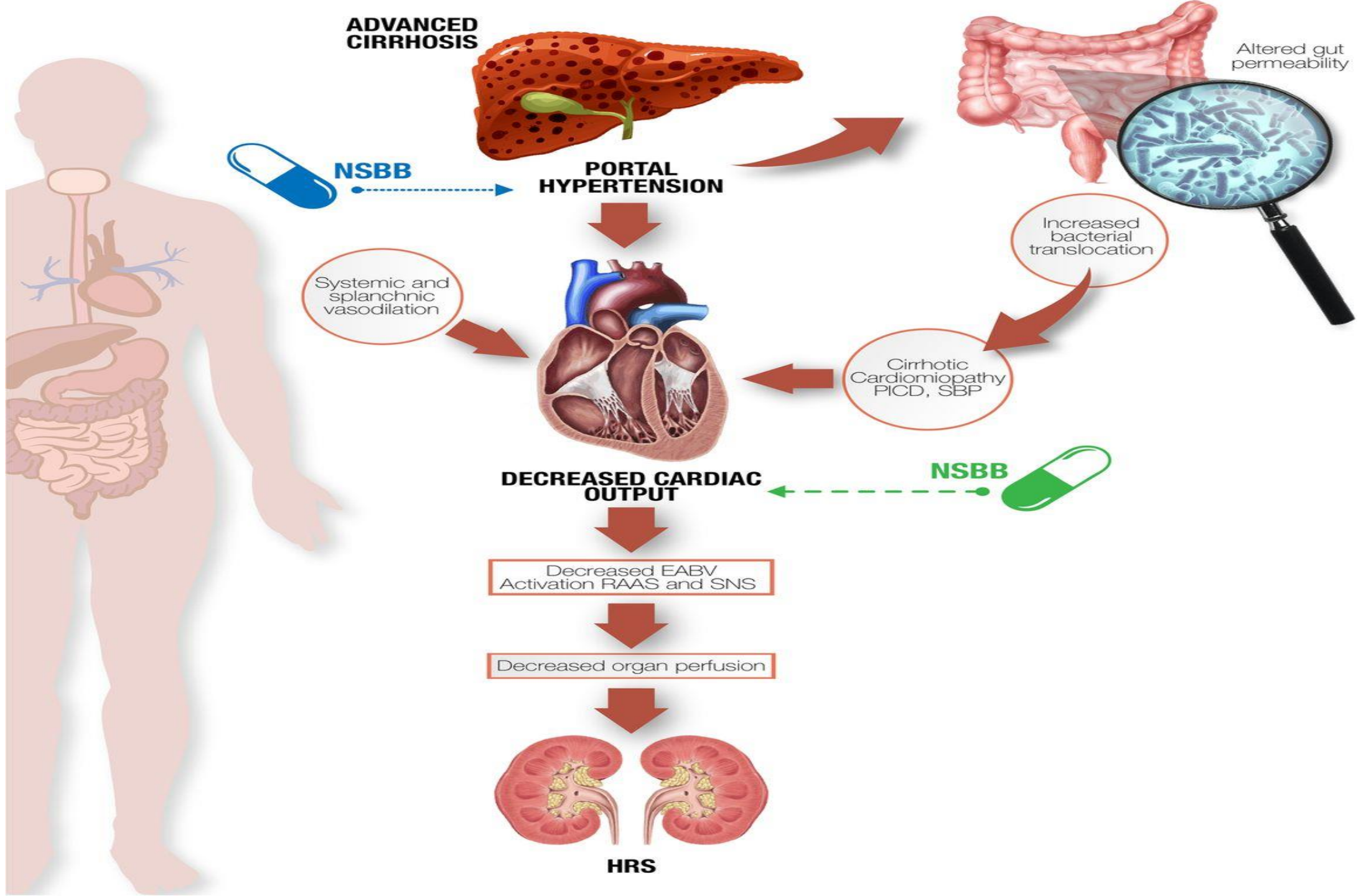
(Refractory ascites)

- I. Increased risk of bacterial translocation
- II. Maximum sympathetic nervous system stimulation
- III. Cardiac compensatory reserve impaired

Sonra...

- Pek çok çalışma yapıldı

Makale	Hasta tipi	Hasta sayısı	Çalışma tipi	Limitasyonu	NSBB tipi-dozu	Sonucu
Leithead Gut 2015	Tx için listelenmiş refrakter asit	159 NSBB 169 nonNSBB	Retrospektif	Kısa takip Tx bazlı	Pro-%75(10-240 Kalv-%25(3-12,5	NSBB mortaliteyi AZALTIR
Mookerjee J Hepatol 2016	Akut on kronik KC yetm	155 NSBB 185 nonNSBB	Prospektif	NSBB hastalarının evresi düşük	Pro %70 (20-80 Kalv Nado	Mortaliteyi AZALTIR
Bossen Hepatol 2016	Refrakter asit	559 NSBB 629 nonNSBB	Satavaptan Çok merkez	Kısa takip-1 yıl	Düşük doz Yüksek doz	Mortaliteyi ARTTIRMAZ
Kalambokis Gut 2016	Primer proflaksi Child B-C küçük varis	53 NSBB 41 nonNSBB	Retrospektif	Hasta sayısı düşük	Propranolol	HRS ve mortaliteyi ARTIRIR
Chirapongsathorn Clin Gas hep 2016	Asit	3145 hasta	Metaanaliz	Metoprolol içermesi	Propranolol Nadolol Kalvedilol Metoprolol	Mortaliteyi ARTTIRMAZ
Mandorfer Gastroenterology 2014	İlk parasentez yapılanlar	245 NSBB 362 nonNSBB	Retrospektif HVPg ile	Retrospektif	Propranolol Kalvedilol	HRS ve mortaliteyi ARTIRIR



Pencere kapalı
*varis yok/küçük
HVPĞ düşük
NSBB etkisiz

Pencere açık
Orta/büyük varis
NSBB etkili

Pencere kapandı
Son dönem siroz
hastası
NSBB mortaliteyi
artırabilir

Pencere ne zaman açılır ?

- Pencerenin açılışında sorun yok orta/büyük varis görüldüğünde açılır
- Pencerenin kapandığını gösteren bir belirti yok. Ancak....

Pencere ne zaman kapanır?

Dekompanze siroz hastasında:

- Refrakter asit, parasenteze bağlı dolaşım yetmezliği
- Sistolik tansiyon < 100 mmHg
- Ortalama arter basıncı < 82 mmHg
- Akut böbrek hasarı
- Hepatorenal sendrom
- Spontan bakteriyel peritonit
- Sepsis varsa

BETA-BLOKÜRÜ KESMEYİ DÜŞÜNMEK GEREKLİ

Beta-blokör dozu....

- Serste ve ark, beta-blokörün mortaliteyi arttırdığını gösterdikleri çalışmada hastalar çoğunlukla 160 mg propranolol alıyordu
- Mortaliteyi arttırmadığını yada azalttığını bildiren çalışmalarda doz düşük 40-80 mg
- 40 mg günlük doz terminal dönem siroz hastasında bile güvenli olabilir

Kalvedilol

- Nonselektif betablokür etkisine ek anti-alfa 1 reseptör etkisi var
- Portal hipertansiyonu propranololden daha fazla düşürür
- Dekompanze sirozlarda sağkalımı arttırır
- Ancak ortalama arteriyel basıncı ve kardiyak outputu da daha fazla düşürür
- Son dönem siroz hastasında risk faktörleri varsa kesilmesi öneriliyor

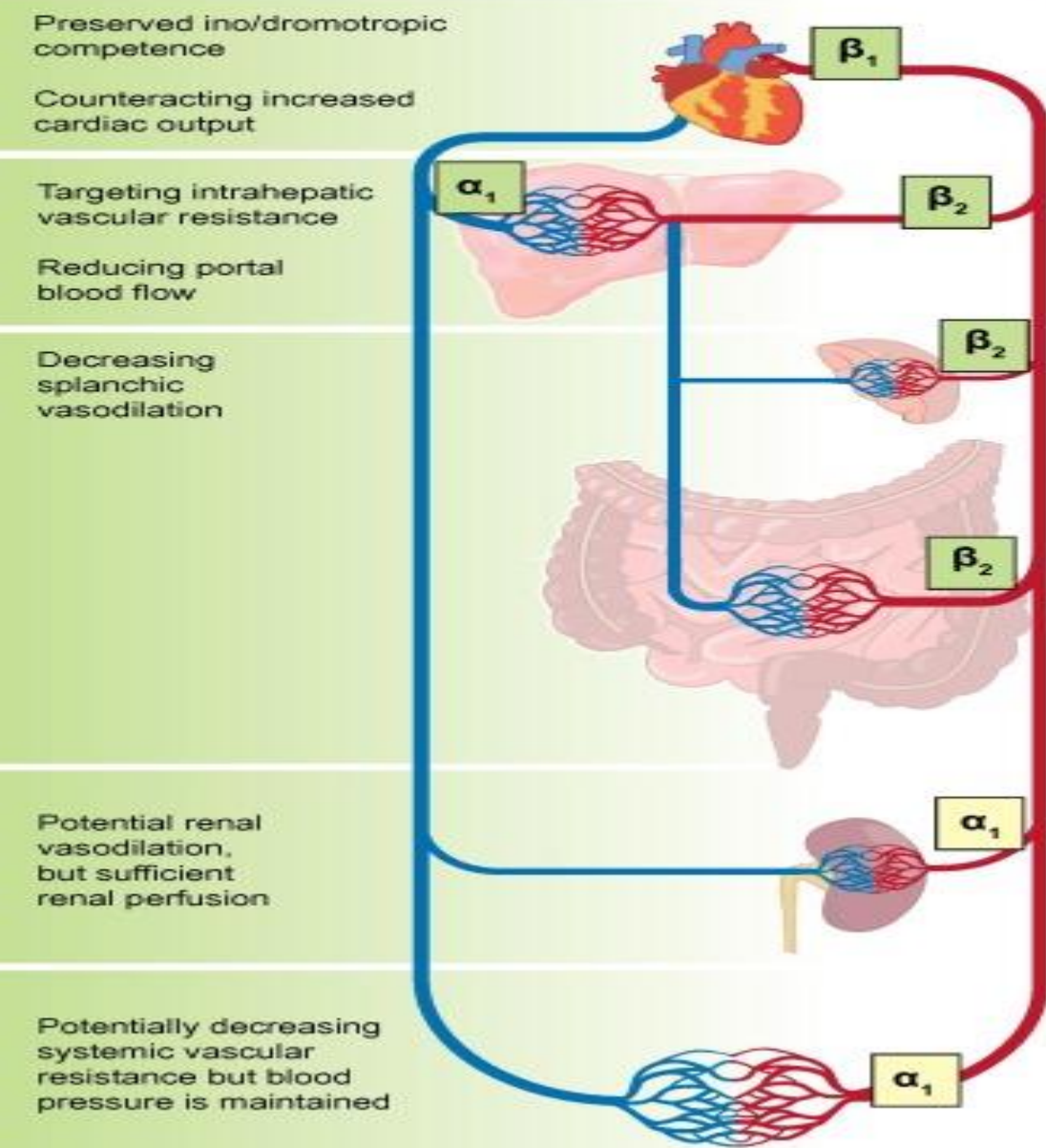
Sinha R et al. J Hepatol 2017;67:40-46

Kimake V et al. J Clin Exp Hepatol 2016; 6(3): 175-85

Effects of adrenergic blockade in compensated cirrhosis

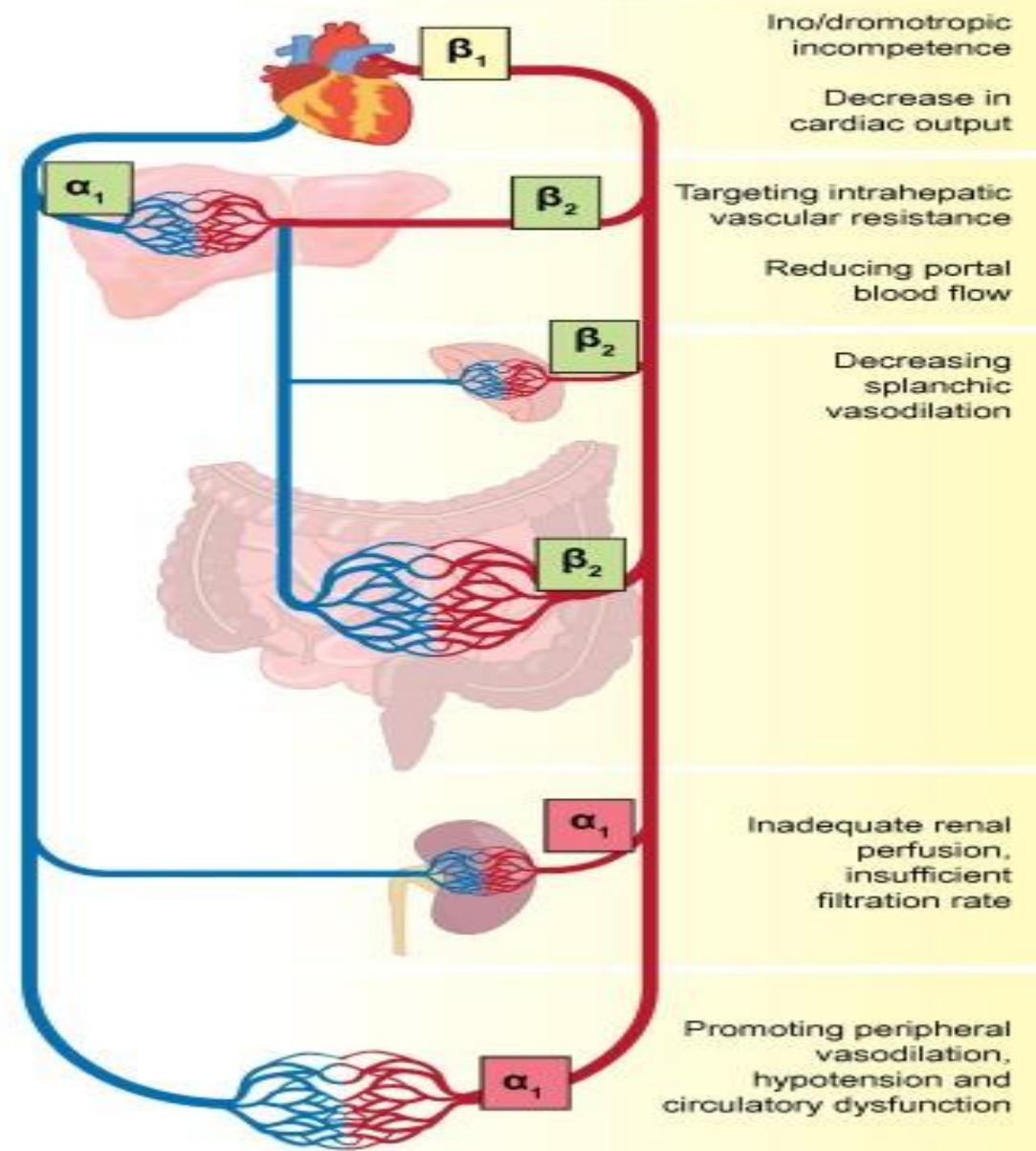
α_1 Carvedilol β_1 β_2 Propranolol Nadolol

Beneficial
Potential harm
Detrimental



Effects of adrenergic blockade in decompensated cirrhosis (refractory ascites)

α_1 Carvedilol β_2 β_1 Propranolol Nadolol



Baveno VI konsensüsü (yeni eklendi)

- Son dönem siroz hastasında refrakter asit, spontan bakteriyel peritonit varsa beta-blokör sorgulanmalı
- Beta-blokör başlanırken kontrendikasyon olmayabilir ancak hastalık ilerlerken yakın takip edilmeli
- Kan basıncı düşük olanlarda ve böbrek işlev bozukluğu olanlarda dozu azaltılmalı yada kesilmeli

de Francis R et al. J Hepatol 2015;63:743-752

Eve götürülecek mesajlar

- Beta blokürler halen portal hipertansiyonun tedavisinde elimizdeki tek ilaç
- Kompanze sirozda portal basınç henüz çok yüksek değilken etkili değil
- Ancak portal basınç yükselince etkin, yaşamı uzatıyor
- Son dönem dekompanze siroz hastasında dikkatli olunmalı
- Türkiye’de biz genellikle zaten düşük doz kullanıyoruz, bu konuda randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç var

