

Mire figyeljünk krónikus májbeteg gyermekeknél a praxisban?

Dr. Szabó Dolóresz

Gyermekegyógyászati Klinika, Bókay utcai részleg
Semmelweis Egyetem

Magyar Gyermekegyógyászati Társaság
XIII. Kongresszusa
Esztergom, 2024.10.03-05.



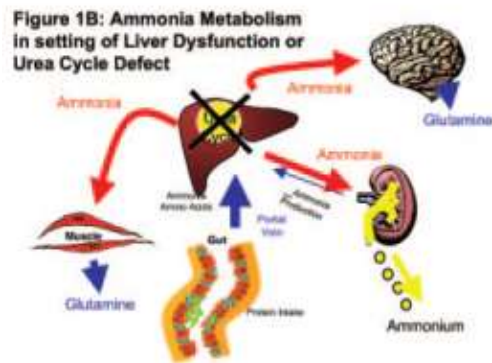
SEMMELWEIS
EGYETEM 1769

Krónikus májbeteggek gondozása

- Krónikus májbeteggek kezelésének, gondozásának komplex megközelítése
 - Rendszeres orvosi vizitek (házi gyermekorvos, hepatológiai kontroll)
 - Megfelelő tápláltság, vitaminok biztosítása (sz.e. dietetikus)
 - Védőoltások
 - Gyógyszeres kezelés, megváltozott gyógyszermetabolizmushoz való adaptálás
 - Krónikus májbetegség szövődményeinek kezelése
 - Pszichés támogatás
 - Szociális háló

Amiről szó lesz

- Krónikus májbetegek védőoltása



- Hyperammonaemia, hepatikus encephalopathia

- Antibiotikum használat cirrhotikus betegekben



Krónikus betegek védőoltása



Krónikus betegek oltása- általános megfontolások

- Egyéni oltási terv
 - Kezeléshez, immunstátuszhoz igazodó javaslat
 - Kockázatfelmérés alapján javasolt oltások meghatározása
 - Hepatitis A,B; influenza; SARS-CoV-2 is
 - *Fészekimmunitás*: Szoros kontaktusban lévők, családtagok oltási javaslata
- Részletes oltási anamnézis (pl. varicella?)
- Immunstátusz vizsgálata (csak közelítés, kontextusban kell vizsgálni)
 - Immunglobulin és spec. antitest vizsgálat → humorális immunrendszer
 - Lymphocytaszám → celluláris immunrendszer

Védőoltás megváltozott immunstátuszban I.

- Mi a kockázata a védőoltásnak? Van??
 - **Élő kórokozóval való oltás halasztása** az immunfunkció javulásáig/normalizálódásáig (immunszupp. th. leépítés, tx stb.)
 - **Betegbiztonsági megfontolás!** (az élő attenuált kórokozó korlátlan szaporodásának kockázata)
 - A beteggel egy háztartásban élő családtag oltható (varicella oltás utáni rash esetén kontaktus kerülése)
 - **Inaktivált vakcina** halasztása az immunfunkció javulásáig/normalizálódásáig (th. leépítés stb.)
 - **Hatékonysági megfontolás**, amúgy biztonságos!

Védőoltás immunszuppresszív kezelés mellett

- Milyen dózis jelent kockázatot?

Készítmény	Dózis
Szisztémás szteroid (prednison v equivalentis)	$\geq 2\text{mg/kg}$ vagy 20mg/nap >2 hét
Methotrexát	$\geq 0,4\text{ mg/kg/hét}$
Azathioprine	$\geq 3\text{ mg/kg/nap}$
6-mercaptopurin	$\geq 1,5\text{ mg/kg/nap}$
Biológiai terápia	

Kroger A, Bahta L, Hunter P. General Best Practice Guidelines for Immunization. Best Practices Guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).

Védőoltás szteroid kezelés mellett I.

- Nagy dózisú szteroid
 - Szisztémás szteroid > 2mg/kg vagy 20mg/nap, >2 hét v. alternáló
 - A kezelés leállítása után 1 hónappal javasolt védőoltás adása
- Immunszuppresszív th. indítása
 - 4 héttel az élő kórokozóval való vakcináció után
 - 2 héttel az inaktivált vakcinák után
 - Amennyiben a betegség aktivitása megkívánja, megkezdhető a kezelés, mérlegelés!

Kroger A, Bahta L, Hunter P. General Best Practice Guidelines for Immunization. Best Practices Guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).

Védőoltások szteroid kezelés mellett II.

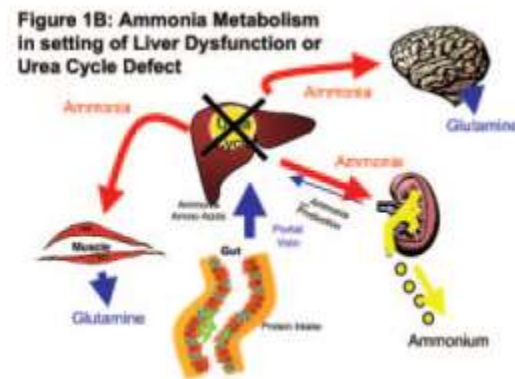
- Élő vírus vakcináció nem kontraindikált, ha
 - Rövid kezelés (<14 nap)
 - Alacsony-, közepes dózis (<20 mg/nap, < 2mg/kg)
 - Hosszú távú, de alternáló kezelés, rövid felezési idejű szerrel
 - Folyamatos pótlás (a fiziológiás szint eléréséhez)
 - Topikális, inhalatív, intra-articularis, bursalis kezelés

Kroger A, Bahta L, Hunter P. General Best Practice Guidelines for Immunization. Best Practices Guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).

Oltás végállapotú májbetegségben

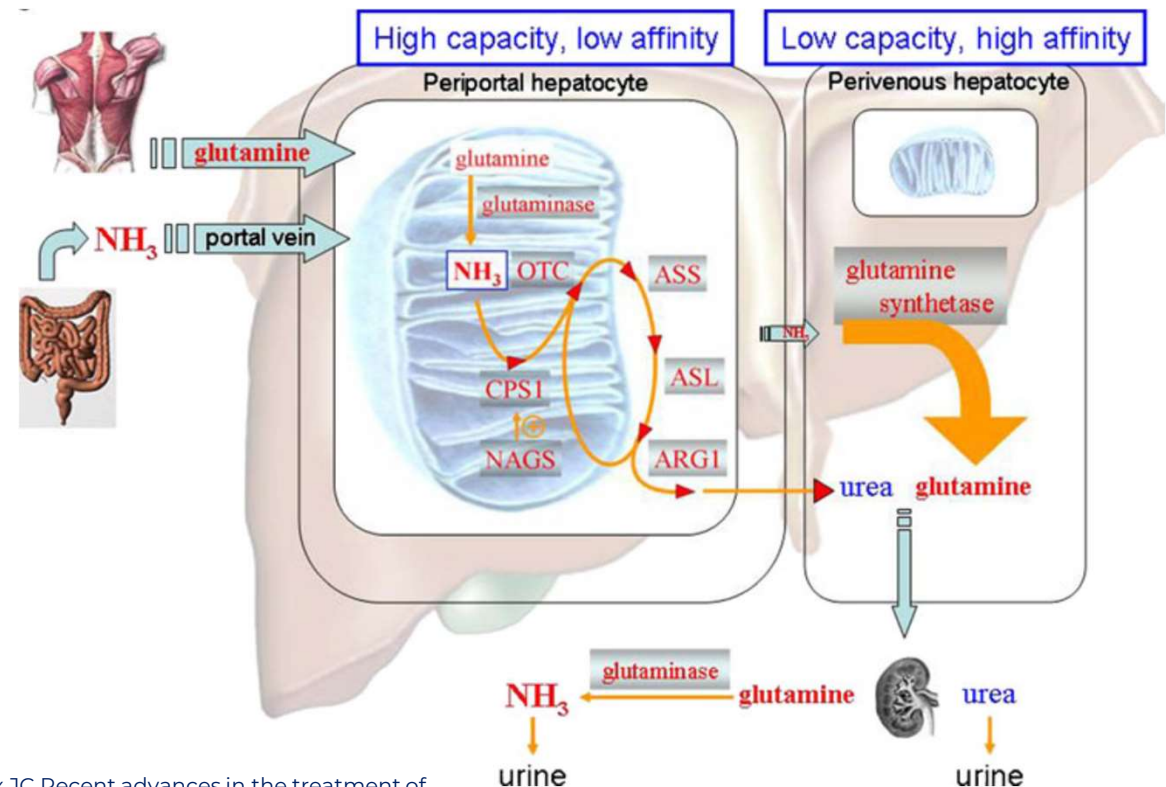
- Oltási anamnézis, kockázatbecslés
- Immunstátusz vizsgálata (csak közelítés, kontextusban kell vizsgálni)
 - Immunglobulin és spec. antitest vizsgálat → humorális immunrendszer
 - Lymphocytaszám → celluláris immunrendszer
- Leromlott állapotban többnyire az oltások halasztása szükséges
 - De egyéni oltási terv készüljön, szakember mérje fel az olthatóságot
- Tx után általában 1 évvel már olthatóak egyéni oltási terv szerint

Hyperammonaemia, Encephalopathy



Hyperammonaemia, Hepatikus encephalopathia

- Fő ammónia forrás: fehérje lebontás, bélbaktériumok termelése
- A nitrogén tartalmú vegyületek 90 %-a urea formájában választódik ki → vizelettel kiürül
- A fehérje lebontás nagyjából állandó, a szintézis hormonális, citokin, elérhető szubsztrát függő
- Az urea képződés normál esetben néhány nap alatt adaptálódik a fehérje bevitel változásához



Matoori S, Leroux JC Recent advances in the treatment of hyperammonemia. *Adv Drug Deliv Rev.* 2015

Hyperammonaemia, Hepatikus encephalopathiára hajlamosít

- Végállapotú májbetegségben az ammónia kiválasztás zavart szenved
- Hyperammonaemia kialakulhat lassan (krónikus) vagy akutan progrediálhat
- A csökkent metabolikus kapacitást kibillentheti:
 - Infekció
 - Hypokalemia és/vagy metabolikus alkalosis
 - Hyokalaemia emeli a renális ammónia produkciót
 - Veseelégtelenség
 - Hypovolemia
 - Hypoxia
 - Hypoglycemia
 - Obstipáció

Hepatikus encephalopathia

- Ammónia fontos szerep, de egyéb faktorok is feltételezhetők (IL-1 β , IL-6, TNF- α)
- Astrocyták a legérzékenyebbek az agyban az ammóniára
 - Glutamin koncentráció nő $\rightarrow$ intracelluláris osmolaritás nő $\rightarrow$ víz beáramlás $\rightarrow$ agyödéma

TABLE 4. Classification of hepatic encephalopathy in infants/children

Grade	Clinical findings	Reflexes
Grade 0	Normal	Normal
Grade 1	Confused, mood Changes, inconsolable crying; child is not acting like self	Normal or hyperreflexic
Grade 2	Drowsy, inappropriate behavior, inconsolable crying; child is not acting like self	Normal or hyperreflexic
Grade 3	Stupor, somnolence, combativeness but may obey simple commands.	Hyperreflexic, (+) Babinski
Grade 4	Comatose, arouses with painful stimuli, or no responses to painful stimuli	Absent

Matoori S, Leroux JC Recent advances in the treatment of hyperammonemia. *Adv Drug Deliv Rev.* 2015

Stádium	Klinikum	Reflexek	Neurologia tünet	EEG
0	None	Normal	None	None
I. stádium: Csecsemő/gyermek	Vigasztalhatatlan sírás, utasítások figyelmen kívül hagyása, a gyermek nem önmaga	Normál vagy hyperreflexia	Nehéz vagy nem lehet felmérni	Normál vagy diffúz meglassulás, theta rhythm, trifázisos hullámok
Adolescens/fiatal felnőtt	Zavart, hangulatváltozás, megváltozott alvás, feledékenység	Normal	Tremor, apraxia, romló íráskép	
II. stádium: Csecsemő/gyermek	Vigasztalhatatlan sírás, utasítások figyelmen kívül hagyása, a gyermek nem önmaga	Normál vagy hyperreflexia	Nehéz vagy nem lehet felmérni	Abnormális, generalizált meglassulás, lassú, trifázisos hullámok
Adolescens/fiatal felnőtt	Álmosság, nem megfelelő viselkedés, csökkent gátlások	Hyperreflexia	Dysarthria, ataxia	
III. stádium: Csecsemő/gyermek	Somnolencia, stupor, agresszivitás	Hyperreflexia	Nehéz vagy nem lehet felmérni	Abnormális, generalizált meglassulás, trifázisos hullámok
Adolescens/fiatal felnőtt	Stupor, egyszerű utasításokat végrehajt	Hyperreflexia, (+) Babinski	Rigiditás	
IV. stádium: Csecsemő/gyermek	Komatózus, fájdalomingerre ébred (IVa) fájdalomingerre sem ébred (IVb)	Hiányzik	Decerebráció vagy dekortikáció	Abnormális, nagyon meglassult, delta hullámok
Adolescens/fiatal felnőtt	Komatózus, fájdalomingerre ébred (IVa) fájdalomingerre sem ébred (IVb)	Hiányzik	Decerebráció vagy dekortikáció	

Squires JE, McKiernan P, Squires RH. Acute Liver Failure. *Clin Liver Dis* . 2018;22(4):773-805

Hyperammonaemia, Hepatikus encephalopathia kezelése III.

• Laktulóz:

- Bélbaktériumok → acetát, laktát (colon) → pH ↓ → ureáz termelő bakt. ↓
→ NH_3 - NH_4^+ arány eltolás
- Hashajtás → ammónia is ürül
- Cél: napi 3 laza széklet
- Adagolás: 0,5 ml/kg/dózis (csecsemőknél max. 10 ml/nap, max 30 ml/dózis, naponta max. 90 ml)

• Rifaximin:

- A leggyakrabban használt dózis 2-12 éves gyermekek esetén naponta 2-4x20-30 mg /ttkg
- >12 év (>50 kg): 3x 400 mg, 7-15 nap

Arya et al. Management of hepatic encephalopathy in children. Postgrad Med J 2010;86:34e41.
Pharmndex-online.hu

Hyperammonaemia, Hepatikus encephalopathia kezelése III.

- **L-ornithine L-aspartat (Hepa-Merz®)**

- Aktiválja a carbamyl phosphate synthetase-t és a glutamine- synthetaset
- 1-2 tasak Hepa-Merz granulátum naponta 3x (felnőtt, serdülő)
- Másik cikk: max 20 g/nap (gyerek)
- Bőséges folyadékban kell feloldani (pl. egy pohár víz, tea vagy gyümölcslé) és étkezés közben vagy azt követően beadni
- Ureaciklus betegségeken egyéb szerek is szóba jönnek
- Fehérje megszorítás – 1-2 g/kg/nap, ne legyen katabolizmus (kívülről ellenőrizetlen, kevésbé szabályozott folyamatokhoz vezethet)
- CRRT (continuous renal replacement therapy)
- Agyödéma prevenció
- Kiváltó ok kezelése (lehetőség szerint)

	Beadási mód	Hatásmechanizmus	Ajánlott indikáció
Laktulóz	p.o.	Intestinális acidifikálás, intestinális flóra szuppresszió	Hepatikus encephalopathia (HE) (prevenció, kezelés)
Rifaximin, Neomycin	p.o.	intestinális flóra szuppresszió	HE (prevenció) Adjuváns hepatikus kómában
Na-benzoát és Na-phenylacetát	i.V.(CVK) (p.o.)	Glycin és glutamin elimináció	Ureaciklus def. akut kezelése
Na-phenylbutarát	p.o.	Glutamin elimináció	Ureaciklus def. akut és krónikus kezelése
Glicerol-phenylbutarát	p.o.	Glutamin elimináció	Ureaciklus def. krónikus kezelése (>2 év)
Carglumic sav	p.o.	N-acetylglutamát-szintáz funkció pótlás	N-acetylglutamate synthase def. kezelése
Arginin	i.v.	Parciális helyreállítása az Ureaciklus aktivitásnak	Ureaciklus def. akut kezelése

Az FDA által jóváhagyott gyógyszerek (2015.)

Hyperammonaemia, Hepatikus encephalopathia kezelése III.

- Encephalopathia:
 - Nyugalomba helyezés, szorítkozni kell a szükséges beavatkozásokra
 - Folyamatos neurológiai státusz ellenőrzés!
 - Gyakori neurológiai vizsgálat
 - Hyperammonaemia gyógyszeres ellátása, sz.e CRRT
 - Motilitást csökkentő gyógyszerek lehetőség szerinti kerülése
 - Fehérje bevitel megszorítás, de ne legyen katabolizmus!
 - Megemelt fej 20-30° -ban
 - Agresszív lázcsillapítás
 - Előrehaladott encephalopathiában elektív gépi lélegeztetés a légutak védelmére

Antibiotikum használata cirrhosisban

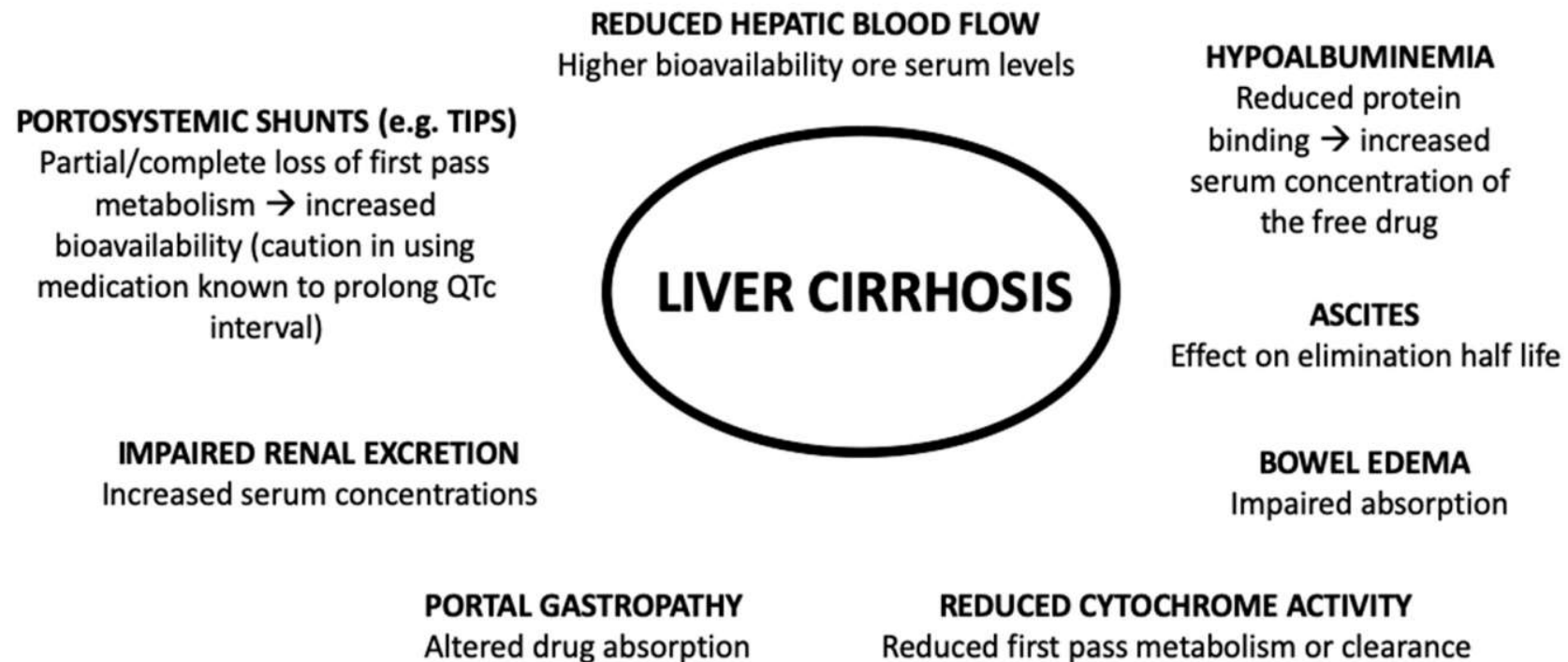


Antibiotikum használata cirrhosisban

- A máj központi szerepet játszik az antibiotikumok, xenobiotikumok metabolizmusában
- Hepatikus véráramlás és a máj metabolikus kapacitása meghatározó a gyógyszermetabolizmusban
- Cirrhotikus betegeknek magasabb a kockázata bakteriális fertőzésekre
 - Kumulatív infekció asszociált mortalitás cirrhotikus betegekben 43,5% (felnőtt)
 - 2x mortalitási rizikó, mint nem cirrhotikus betegeknél
 - Szeptikus sokkban 70 %-os mortalitási kockázat cirrhosisban
 - Immundiszfunkció és a proinflammatorikus citokinek túlaktivációja együttesen szerepet játszanak ebben
 - (NAFLD-s, nem cirrhotikus betegeknél is magasabb infekciós kockázatot találtak)

Zoratti et al. Antibiotics and Liver Cirrhosis: What the Physicians Need to Know. *Antibiotics* 2022, 11, 31.

A megváltozott gyógyszereloszlásban, metabolizmusban szerepet játszó tényezők cirrhotikus betegekben



Zoratti et al. Antibiotics and Liver Cirrhosis: What the Physicians Need to Know. *Antibiotics* 2022, 11, 31.

Hypalbuminaemia

- Albumin a legjelentősebb plazma protein
- 200 mg/testsúly kg/nap termelődik fiziológiás esetben
- 40 % intravazálisan, 60 % extravazálisan oszlik el
- Féléletidő 21 nap, 4%-os napi degradációs rátával
- Hypalbuminaemia: albumin < 35 g/l; klinikai tünetek: < 25 g/l
- Okai:
 - Csökkent szintézis (cirrhosis, akut v. krónikus hepatitis, malnutríció)
 - Megnövekedett katabolizmus
 - Változás az eloszlásban (pl. folyadékvesztés, műtét)
 - Vesén, bőrön, bélen keresztüli veszteség
- Cirrhosis: csökkent szintézis, Na és vízretenció, nagyobb transzkapilláris átteresztés

Zoratti et al. Antibiotics and Liver Cirrhosis: What the Physicians Need to Know. *Antibiotics* 2022, 11, 31.

Hypalbuminaemia jelentősége az antibiotikum alkalmazás szempontjából

- Magas (>90%) albumin kötődési rátájú antibiotikumok eloszlása változik
 - Ceftriaxon 83-96%
 - Flucloxacillin 95%
 - Vancomycin 30-60%
 - Teicoplanin 90-95%
 - Ertapenem 85-95% albumin kötött
 - Enterobacter fertőzöttek, magasabb 30 napon belüli mortalitás az ertapenem csoportban az imipenem/meropenem csoporthoz képest
 - 5x mortalitási kockázat a 20 g/ml alatti albumin szint esetén a 40 g/ml-es albuminszinthez képest! (imipenem, meropenem csoportban nem találtak ilyen összefüggést)

Zoratti et al. Antibiotics and Liver Cirrhosis: What the Physicians Need to Know. *Antibiotics* 2022, 11, 31.

Hypalbuminaemia jelentősége magas albumin kötődésű antibiotikumok szempontjából

- Hypalbuminaemia növeli a beadott gyógyszer szabad frakcióját
- Csak a nem kötött forma képes a szövetekben eloszlani
- Hypalbuminaemia
 - Emeli a látszólagos eloszlási térfogatot (VD) és a clearance-t
 - A magas eloszlási térfogat probléma lehet a koncentráció dependens antibiotikumok szempontjából, pl: aminoglikozidok
 - Csökken az effektív szérumkoncentráció → magas MIC (minimális gátló koncentráció) igényű baktériummal szemben ez probléma lehet
 - A gyorsabb clearance érinti a β -laktám antibiotikumokat (penicillinek, cefalosporinok, carbapenemek és monobactámok), időfüggő antibiotikumok (számít a MIC feletti idő) → pl.: folyamatos v. lassú infúzióban adás megfontolandó

Zoratti et al. Antibiotics and Liver Cirrhosis: What the Physicians Need to Know. *Antibiotics* 2022, 11, 31.

Hypalbuminaemia jelentősége magas albumin kötődésű antibiotikumok szempontjából

- Egyéb magas albumin affinitású endogén molekulák is befolyásolják az antibiotikumok albumin kötését pl: urémia; hyperbilirubinaemia; más, magas albumin affinitású gyógyszerekkel való kompetíció
- Mindezek alapján magasabb antibiotikum dózisok lehetnének (elméletben) szükségesek a hatékony antimikróbás hatás eléréséhez bizonyos antibiotikumoknál, **de**....

Beszűkült vesefunkció, beszűkült májfunkció is befolyásoló tényező

→szérumszint monitorizálás segítség lehet

→toxicitás tüneteinek észlelése

→hatékonyság monitorizálása

Zoratti et al. Antibiotics and Liver Cirrhosis: What the Physicians Need to Know. *Antibiotics* 2022, 11, 31.

Beszűkült vesefunkció

- Cirrhosisban csökken a hatékony vese plazmaáramlás és a glomeruláris filtrációs ráta, még ascites hiányában is
- Hepato-renális szindróma kialakulhat
- Cirrhosisban alacsonyabb kreatinin koncentráció (csökkent kreatinin termelés, csökkent izomtömeg) → az aktuális GFR nem becsülhető meg pontosan a szérumban lévő kreatininból
- A szűk terápiás tartományú, vesén keresztül ürülő antibiotikumok használatánál körültekintően kell alkalmazni cirrhotikus betegekben
 - Ofloxacin, ampicillin, aminoglycosidok, vancomycin
 - Aminoglycosid + vancomycin nem javasolt együttesen → relatív magas kockázat nephrotoxicitás és veseelégtelenség kialakulására

Zoratti et al. Antibiotics and Liver Cirrhosis: What the Physicians Need to Know. *Antibiotics* 2022, 11, 31.

Akut vesekárosodás antibiotikum kezelés következményeként cirrhotikus betegekben

- Infekció kezelés cirrhosisban külön megfontolást igényel az akut vesekárosodás megelőzése szempontjából (AKI)
- AKI cirrhosisban: szérum kreatinin 0,3 mg/dl-rel (26,5 $\mu\text{mol/l}$) való emelkedése 48 órán belül vagy 50 %-os emelkedés az elmúlt 6 hónap stabil értékeihez képest
- 27-48 %-ban alakul ki AKI infekció után cirrhotikus betegekben
 - Rizikófaktorok: előrehaladott májbetegség, meglévő vesebetegség, hypovolaemia
- Albumin pótlás segíthet az AKI kivédésében
 - Spontán bakteriális peritonitis kezelésében 1,5 g/kg diagnóziskor, majd 3 nap múlva 1 g/kg albumin $\rightarrow$ vesekárosodás 33 %-ról 10%-ra, a mortalitás 29%-ról 10%-ra csökkent egy vizsgálatban
 - (effektivebb volt az albuminpótlás, ha bilirubin >4 mg/dl, kreatinin 1 mg/dl, BUN >30 mg/dl)
- Nephrotoxikus gyógyszereket kerüljük pl: NSAID, vasodilatátorok, aminoglycosidok

Zoratti et al. Antibiotics and Liver Cirrhosis: What the Physicians Need to Know. *Antibiotics* 2022, 11, 31.

Még néhány gondolat az antibiotikum használatról

- TIPS (transjugularis porto-szisztémás shunt)
 - Hajlamosíthat QTc megnyúlásra (a porto-szisztémás shunt és a splancnikus keringésből származó kardioaktív anyagok következménye)
 - Fluoroquinolon és makrolid antibiotikumok tovább növelhetik a QTc megnyúlást → kerülendő
- Spontán bakteriális peritonitis kezelése speciális megfontolást igényel
 - Az ascitesben magas koncentrációt elérő antibiotikum
 - Cefotaxim, ceftriaxon, amoxicillin-clavulansac, ciprofoxacin stb.
 - Pontos terápiás javaslat elérhető
 - Nozokomiális infekció lokális epidemiológiai megfontolás szerint

Zoratti et al. Antibiotics and Liver Cirrhosis: What the Physicians Need to Know. *Antibiotics* 2022, 11, 31.

Összefoglalás

- **Védőoltások** egyénre szabottan
 - Immunstátusz felmérés
 - Immunglobulin szintek, lymphocyták szám
 - Terápia
 - magas immunszuppresszív kezelés mellett nem javasolt → betegbiztonsági kérdés élő vakcinával, hatékonysági kérdés inaktivált vakcinával
 - Egyéni igények figyelembe vétele (pl.: hepatitis A,B oltások)
- **Hyperammonaemia, encephalopathia**
 - Kialakulhat akutan és krónikusan is
 - Grade I-II. stádium felismerése lehet nehézség
 - „mintha nem önmaga volna”
 - Infekció, székrekedés esetén gondoljuk a kockázatra cirrhotikus betegnél
 - Megfelelő nutríció biztosítása → fokozott katabolizmus elkerülése



Összefoglalás



- **Antibiotikum használat** megfontolást igényel
 - Megváltozott farmakokinetika, farmakodinámia
 - Hepato-, nephrotoxicitás potenciális veszélye magasabb az átlagpopulációhoz képest
 - Monitorizálás (szérumszint, toxicitás)
 - A legtöbb gyógyszer biztonságos, de dóziscsökkentés, ritkább adagolás szükséges lehet
- Területen szerzett infekció: 3. generációs cephalosporin
- Nozokomiális inf.: helyi epidemiológiai viszonyoknak megfelelően, pl: piperacillin-tazobactam, carbapenemek, tigecyclin

*Farmakokinetika, farmakodinámia?
Na neee....*

Köszönöm a figyelmet!



SEMMELWEIS
EGYETEM 1769