



VEDLEJŠÍ ÚČINKY...

Palásková Simona, KARIP TC IKEM Praha

ANAMNÉZA + NYNĚJŠÍ ONEMOCNĚNÍ

- Muž, 65 let, Asiat
- **RA:** bezvýznamná
- **OA:** negativní
- **AA:** negativní
- **FA:** Diclofenac p.p.

- **Nynější onemocnění:** od léta 2016 bolesti kloubů ruky, s otoky a ranní ztuhlostí → RF IgM seropozitivní → diagnostikována revmatoidní artritida → **9.11.2016** jednorázová aplikace depotního kortikoidu + zahájena terapie metotrexátem



NYNĚJŠÍ ONEMOCNĚNÍ

- **9.12.2016** kontrola po 4 týdnech v ambulanci → **elevace JT, HBsAg pozitivní, anti-HBcTot pozitivní** → sérologický nálezn odpovídající HBV infekci → bez zahájení léčby, domluvo sledování v poradně infekční kliniky
- sérologie bez průkazu HAV, HCV a HEV
- **12.12.2016** přijatý do nemocnice pro ikterus
- sonograficky normální nálezn na játrech i celé DB, bez známek portální hypertenze
- zahájena terapie **tenofovirem** a **lamivudinem**
- v průběhu hospitalizace stabilní, bez encefalopatie, ovšem další progrese koagulopatie a hyperbilirubinémie
- Laboratorní výsledky: bilirubin 24..233..257, AST 20,1..87..57, ALT 22,7..71..57, ALP 3..2.8, GGT 1.4..1.2, albumin 34..24, INR 2.17..3.49, HBV DNA 10 milionů IU/ml
- **15.12.2016** proto přeložený na KH IKEM



PRŮBĚH NA KH

- na KH IKEM pokračuje protivirová terapie tenofovirem a lamivudinem
- laboratorně pokles jaterních enzymů, bez další progrese koagulopatie
- pacient **nesplňuje King's College kriteria** k urgentnímu zařazení na WL

ACETAMINOPHEN-INDUCED ALF

Arterial pH <7.3 (regardless of HE)

OR all 3 of the following

- INR >6.5
- Creatinine >300 μmol/l
- HE grade 3-4

NON-ACETAMINOPHEN-INDUCED ALF

INR >6.5 (regardless of HE)

OR 3 of 5 of the following (regardless of HE)

- Age <10 or >40 years
- Etiology: indeterminate, drug-induced
- Time interval icterus to encephalopathy > 7 days
- INR >3.5
- Bilirubin >300 μmol/l



PRŮBĚH NA KH

- v následujících dnech laboratorně stále pokles jaterních enzymů, elevace laktátu, progresse koagulopatie, sklon k hypoglykémii
- významná progresse **syntetické dysfunkce jater**

Pacient splňuje King's College kriteria,
19.12.2016 zařazený na WL k transplantaci jater, s urgencí 4

- **19.12.2016** ve 14:00 hod přeložený na KARIP



PRŮBĚH NA KARIP

- **19.12.2016** při příjmu při vědomí, spolupracující, encefalopatie maximálně 1. st., KP komp., bez oběhové podpory, korekce koagulopatie + invazivní zajištění
- CT břicha - menší ascites v celé dutině břišní, mírná difuzní hepatopatie, prostorný žlučník, obsah homogenní, stěna nezesílena, drobné hypodenzní ložisko při okraji kaudy pankreatu
- CTA jater – v normě



VYPADÁ TO NA KLIDNOU SLUŽBU?



PRŮBĚH NA KARIP

- **19.12.2016 během večera** skokový vzestup laktátu, porucha vnitřního prostředí, rozvoj AKI → zahájeno CVVHD
- pacient i nadále v přijatelném kontaktu, bez progresu encefalopatie



PRŮBĚH NA KARIP

- **19.12.2016 kolem půlnoci** hematinový odpad z NGS a enterorhagie, anemizace
- korekce koagulopatie (substituce FBG + PCC), substituce krevními deriváty, do medikace přidán omeprazol a terlipresin v kont. infuzi
- anemizace dále bez významné progrese
- event. GFSK zatím odložena – nutnost OTI a UPV



PRŮBĚH NA KARIP

- **20.12.2016 v 5:10 hod** pro progresi encefalopatie a rozvoj respirační insuficience nutnost OTI a UPV → komplikováno obtížnou intubací s aspirací hematinového obsahu
- po OTI rozvoj oběhové nestability s nutností nasazení vazopresorické podpory noradrenalinem, paroxysmus FiS s rychlou odpovědí komor (farmakologická verze amiodaronem), pro hraniční parametry oxygenace agresivnější ventilační režim (PEEP 13, FiO₂ 1,0), BFSK



PRŮBĚH NA KARIP

- **20.12.2016 během dne** další progrese stavu, MODS, obrovská oběhová podpora (noradrenalin 4-7ug/kg/min), progredující rozvrat vnitřního prostředí i přes pokračující kontinuální eliminaci
- dle protokolu pro ALF antiedematozní terapie, neurochirurgem zavedeno ICP čidlo, substituce koagulačních faktorů
- hypotenze, bradykardie, asystolie → zahájena KPR s nepřímou masáží srdce



**EXITUS LETALIS 20.12.2016 V 14:35
HOD**

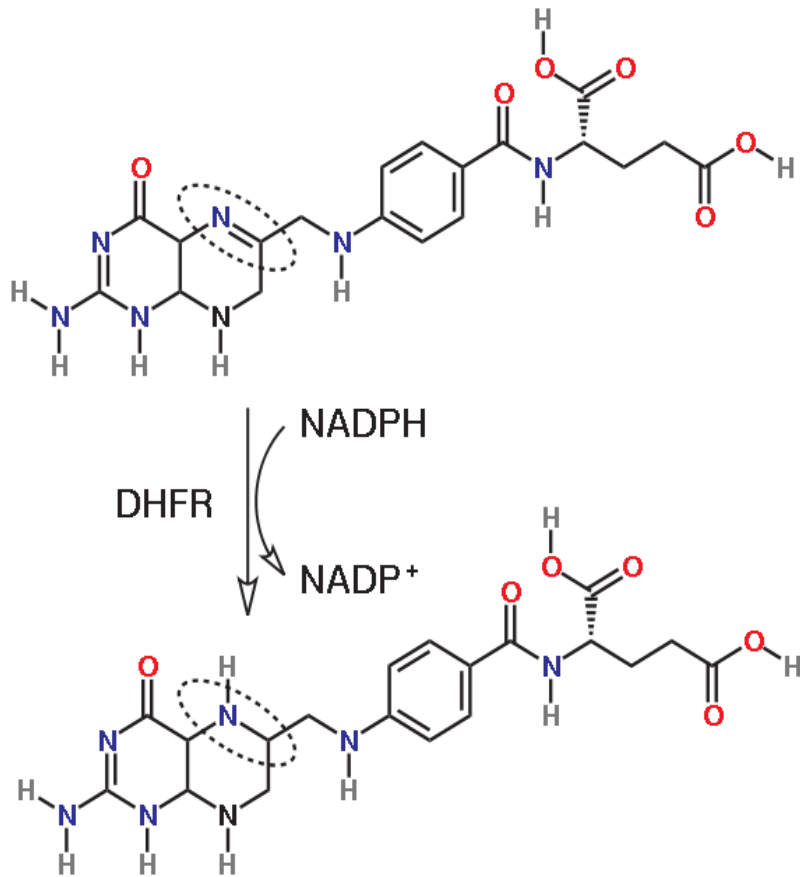
**24 hodin na KARIP
od relativně stabilizované jaterní
dysfunkce k MODS a smrti**



PROČ?



METOTREXÁT



- tetrahydrofolát - redukována a zároveň aktivní forma kyseliny listové, důležitý koenzym při syntéze purinů a pyrimidinů, přenáší C1 fragmenty
- dihydrofolátreduktáza – enzym řídící redukci listové kyseliny v organismu na metabolicky účinný tetrahydrofolát
- metotrexát - antimetabolit působící kompetitivní inhibicí enzymu **dihydrofolátreduktázy** → nevzniká tetrahydrofolát → znemožněná syntéza nukleotidů



HBV

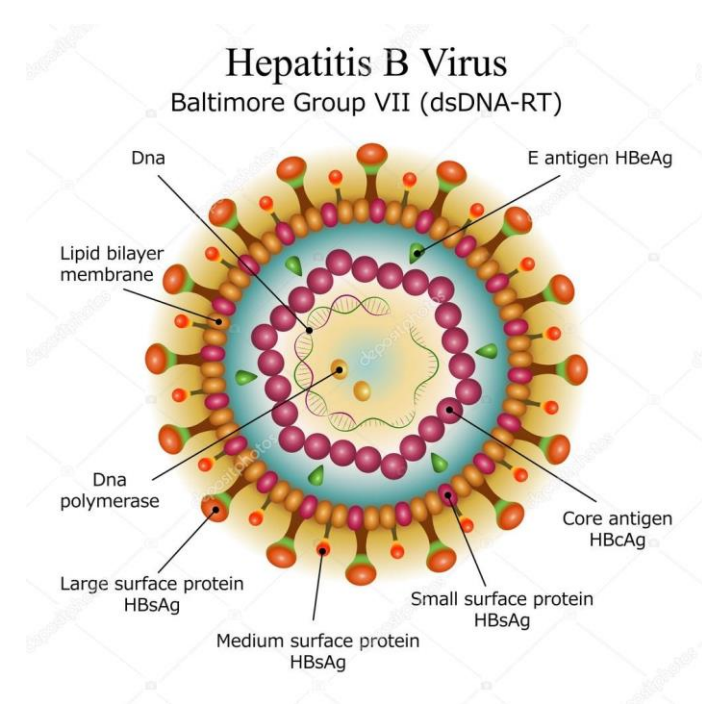
- DNA virus

- přenáší se krví a tělesnými tekutinami

- inkubační doba je 30–180 (průměr 60–90) dní

- není cytopatogenní → HBV sám o sobě hepatocyt nepoškozuje → vznik jaterního poškození je zprostředkován imunitními mechanismy

- průběh závisí na imunitní kontrole virové infekce hostitelem



DIAGNOSTIKA

	HBsAg	anti-HBs	HBeAg	anti-HBe	IgG anti-HBc	IgM anti-HBc	HBV DNA
Akutní VHB	+	-	+	-	+	+	+
Chronická VHB - aktivní replikace (HBeAg +)	+	-	+	-	+	+/-	+
Chronická VHB - aktivní replikace (HBeAg -)	+	-	-	+/-	+	+/-	+
Chronická – inaktivní nosičství	+	-	-	+	+	-	-
Prodělaná infekce	-	+	-	+	+	-	-
Úspěšná vakcinace	-	+	-	-	-	-	-

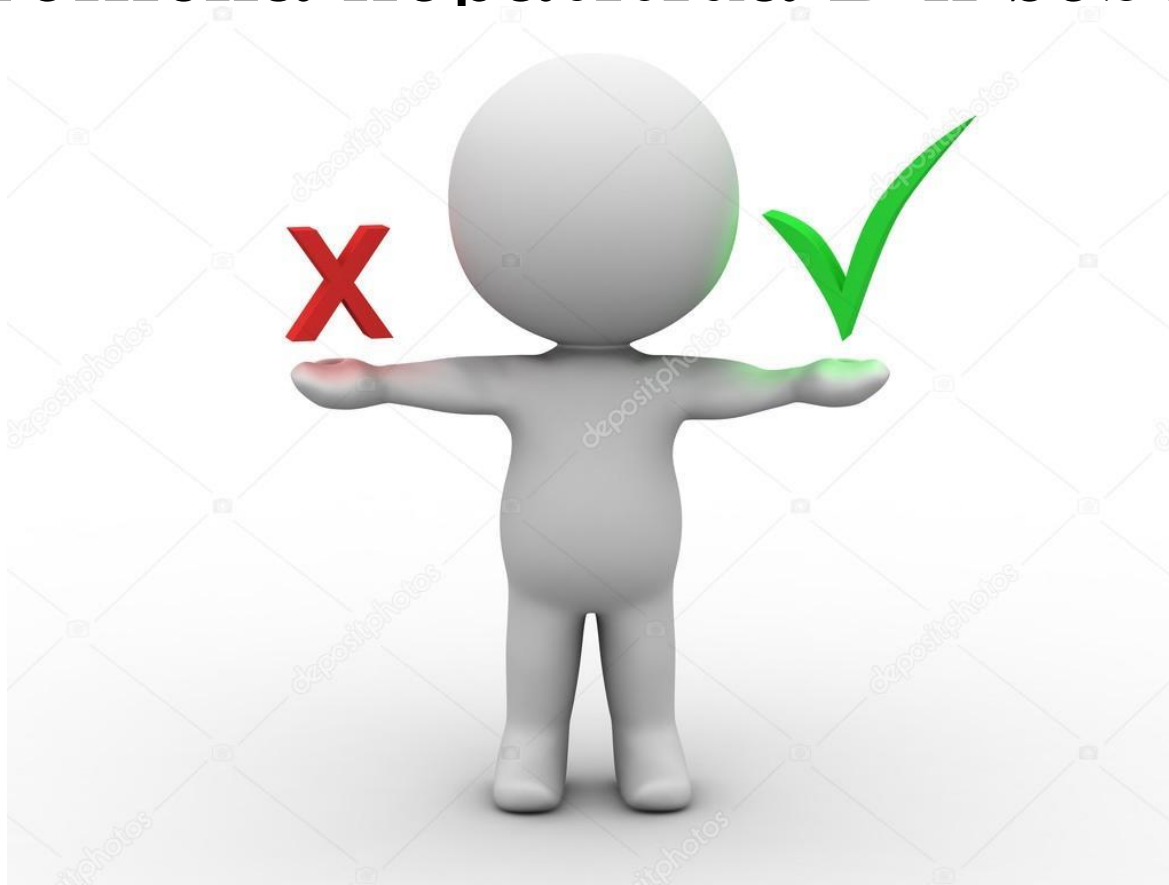


DIAGNOSTIKA

	HBsAg	anti-HBs	HBeAg	anti-HBe	IgG anti-HBc	IgM anti-HBc	HBV DNA
Akutní VHB	+	-	+	-	+	+	+
Chronická VHB - aktivní replikace (HBeAg +)	+	-	+	-	+	+/-	+
Chronická VHB - aktivní replikace (HBeAg -)	+	-	-	+/-	+	+/-	+
Chronická – inaktivní nosičství	+	-	-	+	+	-	-
Prodělaná infekce	-	+	-	+	+	-	-
Úspěšná vakcinace	-	+	-	-	-	-	-



Jde léčba revmatoidní artritidy a
chronická hepatitida B k sobě?



CHRONICKÁ HBV INFEKCE

- chronická infekce HBV nelze zcela eradikovat → perzistence kovalentně uzavřené kruhové DNA (cccDNA) v jádře infikovaných hepatocytů → **reaktivita HBV infekce**
- genom HBV se integruje do genomu hostitele a může podporovat **onkogenezi a rozvoj HCC**



PERZISTENCE HBV INFEKCE

- HBV perzistuje v organismu i desítky let po akutní hepatitidě s úspěšným průběhem → ccc-DNA v hepatocytech
- sérologickým obrazem je pouze izolovaná anti-HBc pozitivita
- HBV prokázán v játrech 500 let staré mumie v Jižní Koreji (Handong) - první průkaz HBV v mumifikovaném těle



REAKTIVACE VIRU HEPATITIDY B SPOJENÁ S IMUNOSUPRESIVNÍ TERAPIÍ

- virus HBV přetrvává v těle všech pacientů i po úspěšně prodělané infekci → pacienti s anamnézou infekce HBV a imunosupresivní terapií jsou vystaveni riziku reaktivace onemocnění



REAKTIVACE/REKURENCE HBV

- **Reaktivace:** imunosupresivní léčba → nárůst replikace HBV → vzplanutí hepatitidy u dosud inaktivního nosiče HBsAg → **HBsAg pozitivní**
- **Rekurence:** HBsAg negativní pacienti, ale anti-HBc pozitivní → **návrat HBsAg positivity**



KLINICKÝ OBRAZ REAKTIVACE HBV

- zvýšení aktivity aminotransferáz 50%
- dysfunkce jater, ikterus 10%
- **fulminantní selhání jater 5%**



Jde léčba revmatoidní artritidy a
chronická hepatitida B k sobě?



NA KOHO SI DÁT POZOR?

○ rizikové skupiny - HBV infekce:

- imigranti z endemických oblastí
- IVDU
- homosexuálové
- děti HBsAg pozitivních matek
- hemodialyzovaní pacienti (před zavedením očkování)
- sexuální partneři nemocných s HBV

○ ohrožené skupiny pacientů - reaktivace HBV:

- orgánové transplantace
- transplantace kostní dřeně
- hematologické malignity
- solidní tumory
- revmatoidní artritida
- Crohnova choroba
- ulcerózní kolitida
- psoriáza



NA KOHO SI DÁT POZOR?

○ rizikové skupiny - HBV infekce:

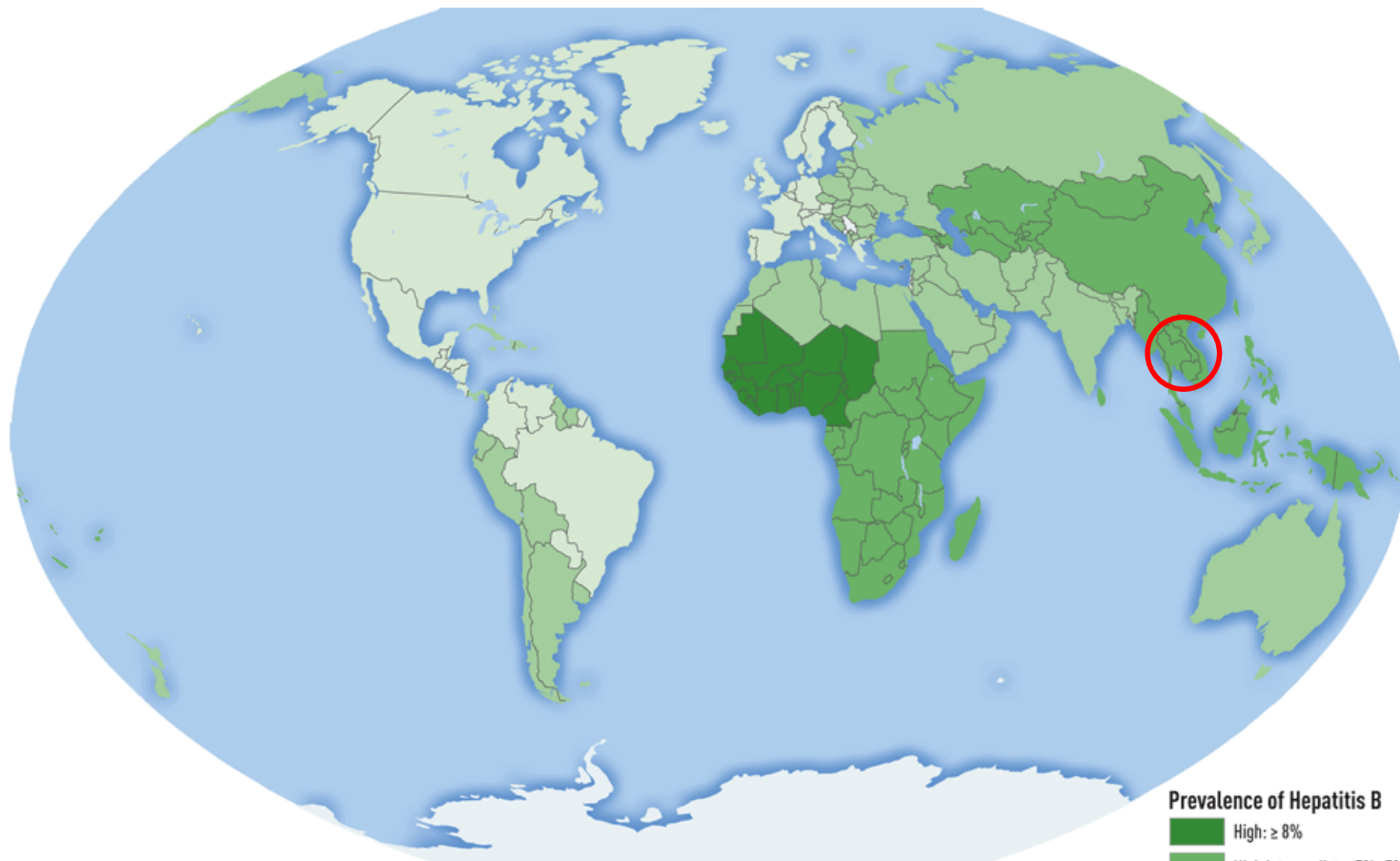
- **imigranti z endemických oblastí**
- IVDU
- homosexuálové
- děti HBsAg pozitivních matek
- hemodialyzovaní pacienti (před zavedením očkování)
- sexuální partneři nemocných s HBV

○ ohrožené skupiny pacientů - reaktivace HBV:

- orgánové transplantace
- transplantace kostní dřeně
- hematologické malignity
- solidní tumory
- revmatoidní artritida
- Crohnova choroba
- ulcerózní kolitida
- psoriáza



PREVALENCE HBV INFEKCE



Prevalence of Hepatitis B

- High: $\geq 8\%$
- High Intermediate: 5%–7%
- Low Intermediate: 2%–4%
- Low: $< 2\%$
- No Data



NA KOHO SI DÁT POZOR?

○ rizikové skupiny - HBV infekce:

- **imigranti z endemických oblastí**
- IVDU
- homosexuálové
- děti HBsAg pozitivních matek
- hemodialyzovaní pacienti (před zavedením očkování)
- sexuální partneri nemocných s HBV

○ ohrožené skupiny pacientů - reaktivace HBV:

- orgánové transplantace
- transplantace kostní dřeně
- hematologické malignity
- solidní tumory
- **revmatoidní artritida**
- Crohnova choroba
- ulcerózní kolitida
- psoriáza



PŘED ZAHÁJENÍM IMUNOSUPRESIVNÍ TERAPIE

- sérologické vyšetření hladiny **anti-HBc, HBsAg, HBV DNA**
- **další infekce** (virus hepatitidy C, virus hepatitidy D a HIV)
- pacienti anti-HBc a HBsAg negativní → **očkování** před zahájením IS terapie
- pacienti anti-HBc a HBsAg pozitivní → nutno posoudit riziko reaktivace HBV → **preventivní léčba**



PREVENCE?

- antivirová terapie zahájená současně nebo před imunosupresivní terapií spolehlivě zabrání reaktivaci HBV infekce
- **HBsAg pozitivní** pacienti → během léčby a 12 měsíců po ukončení léčby preventivní antivirová terapie
- **anti-HBc total pozitivní** pacienti → preventivní antivirová terapie lamivudinem při podání rituximabu, u ostatních pečlivá monitorace, zahájení léčby v případě HBsAg reverze
- monitorace (ALT, HBsAg, HBV DNA) po dobu léčby a 6 měsíců po ukončení léčby
- volba antivirotika (lamivudin vs. tenofovir nebo entecavir) závisí na podávané imunosupresi, výši virémie a délce imunosupresivní léčby



NEJEN METOTREXÁT...

- kortikoidy
- chemoterapeutika
- anti-TNF (Infliximab)
- anti-CD20 (Rituximab)
- anti-CD52 (Alemtuzumab)

- všechna léčiva ovlivňující imunitní systém



ZÁVĚREM

- HBV infekce je v současné době na ústupu díky plošnému očkování a dobré prevenci
- HBV infekce je dobře léčitelná

ALE

- stále nevyлéčitelná choroba

PROTO

- je důležité myslet na možnost prodělané HBV infekce především u pacientů s ovlivněnou imunitní odpovědí
- vstupní vyšetření a pravidelné kontroly jsou nutné





Děkuji za pozornost