

TRENDY V HEPATOLÓGII

ROČNÍK 2

ČÍSLO 3/2010

TIRÁŽ

2. ročník, číslo 3/2010
REGISTRÁCIA MK SR
pod číslom EV3591/09
ISSN: 1337-9836

Šéfredaktor:

doc. MUDr. Peter Jarčuška, PhD.

Redakčná rada:

prof. MUDr. Viera Kupčová, CSc.,
zástupca šéfredaktora

prof. MUDr. Ivan Schréter, CSc.
prof. MUDr. Štefan Hrušovský, CSc.
prof. MUDr. Jozef Holomáň, CSc.
doc. MUDr. Ľubomír Skladaný, PhD.
MUDr. Marian Oltman, PhD.
MUDr. Pavol Kristian, PhD.

Vydavateľ:

PHARMEDCONS, s.r.o.
P.O.BOX 58
840 00 BRATISLAVA
e-mail: pharmedcons@ pharmedcons.sk

Redaktorka:

MUDr. Adriana Obšitníková, CSc.

Tlačiareň:

Bittner print s.r.o.
Ivanská cesta 2C
821 04 Bratislava
tel.: +421 (02) 5810 37-00
fax: +421 (02) 5810 37-37
www.bittner-print.com

Vychádza 4x ročne, 250 kusov

Časopis vychádza
za podpory:



Vydané: 25.06.2010

**Všetky články sú dvojnásobne recenzované.
Vydavateľ nezodpovedá za údaje a názory
publikované v jednotlivých článkoch.**

OBSAH

VÍRUSOVÁ HEPATITÍDA C, VARIA**Hepatitída C u pacientov s chronickou
nedostatočnosťou obličiek liečenou
hemodialýzou alebo transplantáciou
obličky****3**

doc. MUDr. Ľubomír Skladaný, PhD.,
MUDr. Juraj Šváč, PhD.,
MUDr. Eva Lacková, PhD.,
MUDr. Peter Javorský,
MUDr. Zuzana Sekerková

**Vírusová hepatitída C u drogo-
závislých osôb****13**

MUDr. Mária Belovičová, PhD.

**Regionálne a etnické aspekty vírusovej
hepatitídy B u gravidných žien na
Slovensku****20**

MUDr. Pavol Kristian, PhD.,
Prof. MUDr. Ivan Schréter, CSc.,
MUDr. Zuzana Paraličová, PhD.,
doc. MUDr. Peter Jarčuška, PhD.,
prof. MUDr. Leonard Siegfried, CSc.,
MUDr. Pavol Jarčuška, PhD.

**Podporné faktory v liečbe
chronických hepatitíd****25**

Doc. MUDr. Mária Szántová, PhD.

**Extraintestinálne manifestácie IBD
a vplyv biologickej liečby u pacientov
s Crohnovou chorobou****30**

MUDr. Marian Oltman, PhD.,
doc. MUDr. Ladislav Kužela, CSc.,
MUDr. Jarolím Šutka,
MUDr. Barbora Zacharová,
MUDr. Peter Paulen,
MUDr. Beáta Repáková,
Ing. Vladimír Syč-Milý,
Ing. Miroslava Rajsá

HEPATITÍDA C U PACIENTOV S CHRONICKOU NEDOSTATOČNOSŤOU OBLIČIEK LIEČENOU HEMODIALÝZOU ALEBO TRANSPLANTÁCIOU OBLIČKY

Lubomír Skladaný¹, Juraj Šváč¹, Eva Lacková¹, Peter Javorský², Zuzana Sekerková².

¹II. Interná klinika SZÚ, FNŠP F.D.Roosevelta, Banská Bystrica

²Hemodialyzačné centrum Logman Banská Bystrica

Súhrn

Hemodialyzačná liečba je rizikovým faktorom pre infekciu vírusom hepatitídy C aj po eliminácii hemoterapie erytropoetínom. Miera rizika sa v jednotlivých krajinách výrazne odlišuje, čo pravdepodobne súvisí s prevalenciou v tzv. normálnej populácii a s okolnosťami, ktoré súvisia s prostredím hemodialýzy.

Prostredie hemodialýzy, vrátane správania sa personálu, sa považuje za hlavný faktor prenosu infekcie a tam, kde sa ovplyvňuje, dochádza k poklesu incidencie. Hepatitída C má za následok zvýšenú morbiditu a aj mortalitu pacientov liečených hemodialýzou, no hlavne tých, ktorí podstúpili transplantáciu obličky. Liečba hemodialyzovaných pacientov je v porovnaní s tzv. normálnou populáciou odlišná tak v liečebných protokoloch, ako aj v priebehu (tolerancii) a výsledkoch. Napriek úskaliam je však trvalú virologickú odpoveď možné dosiahnuť u významnej časti týchto pacientov. Aktívna hepatitída C a/alebo cirhóza pečene sú kontraindikáciou k transplantácii obličky. Ak sa diagnóza hepatitídy C stanoví po transplantácii, je protivírusová liečba kontraindikovaná a ďalší postup ťažko štandardizovateľný.

Kľúčové slová

Infekcia vírusom hepatitídy C – hemodialýza – transplantácia obličky

Autori v referáte uvádzajú údaje zo slovenských hemodialyzačných centier.

HEPATITIS C VIRUS INFECTION IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL INSUFFICIENCY TREATED BY HAEMODIALYSIS OR BY RENAL TRANSPLANTATION

Lubomír Skladaný¹, Juraj Šváč¹, Eva Lacková¹, Peter Javorský², Zuzana Sekerková².

¹2nd Dept of Internal Medicine, Slovak Medical University, F.D.Roosevelt Faculty Hospital, Banská Bystrica

²Haemodialysis centre Logman, Banská Bystrica

Abstract

Renal replacement therapy by haemodialysis (HD) persists among major risk factors for hepatitis C virus infection despite replacement of haemotherapy by erythropoietin. Relative risk depends largely on background HCV infection prevalence in given region and on behaviour of HD personnel, respectively; so does incidence which tends to decrease worldwide. Although natural course of hepatitis C on HD is relatively mild, infected patients have increased morbidity and mortality; even more so have those after kidney transplantation. Treatment protocols, adverse events, dropout and sustained virological response (SVR) rates differ substantially from those in normal population of patients with hepatitis C. Nevertheless, achieving SVR is possible in significant proportion of treated individuals. Patients who remain viraemic after treatment, are not candidates for antivirals or have liver cirrhosis should not be listed for renal transplantation because of high risk of progression of hepatitis C on immunosuppression. Treatment of hepatitis C after renal transplantation is contraindicated because of high risk of graft rejection; management of such patients is therefore difficult.

Key words

Hepatitis C virus infection – Haemodialysis – renal transplantation

Data from Slovak haemodialysis centres are included.

Úvod

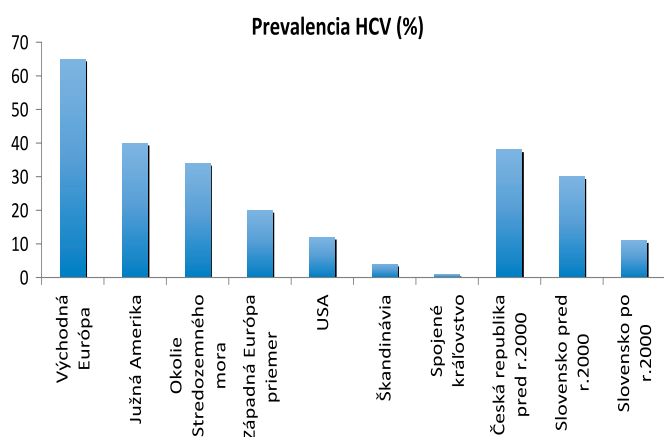
Liečba nahrádzajúca funkciu obličiek (**Renal Replacement Therapy, RRT**), predovšetkým hemodialýza (HD), je jedným z tzv. veľkých rizikových faktorov infekcie vírusom hepatitídy C (**Hepatitis C Virus, HCV**): v kohorte takto liečených pacientov sa infekcia vyskytuje vo väčšine krajín sveta v 5- až 10-násobne vyššej frekvencii ako v tzv. normálnej populácii (1). Klinický priebeh HCV infekcie počas liečby pomocou HD je charakteristický výnimočnou klinickou, minimálnou biochemickou a nepredpovedateľnou histologickou aktivitou. Z posledného z uvedených dôvodov by mal byť prah pre indikáciu biopsie pečene nízky, pacienti s chronickou obličkovou nedostatočnosťou (**Chronická Renálna Insuficiencia, CHRI**) však majú zvýšené riziko z jej komplikácií, preto sa biopsia indikuje v širšom klinickom kontexte, alebo sa vykonáva inak ako perkutánnou cestou. Ak dôjde k diagnóze HCV infekcie po transplantácii obličky (**Renal Transplantation, RTx**), je progresia fibrózy akcelerovaná, liečba interferónom kontraindikovaná a situácia tým pádom veľmi zložitá (14).

Iné súvislosti infekcie HCV a chorôb obličiek, ako napríklad esenciálna zmiešaná kryoglobulinémia, membránová glomerulonefritída a po-transplantačné glomerulonefritídy, nie sú predmetom tohto referátu (13).

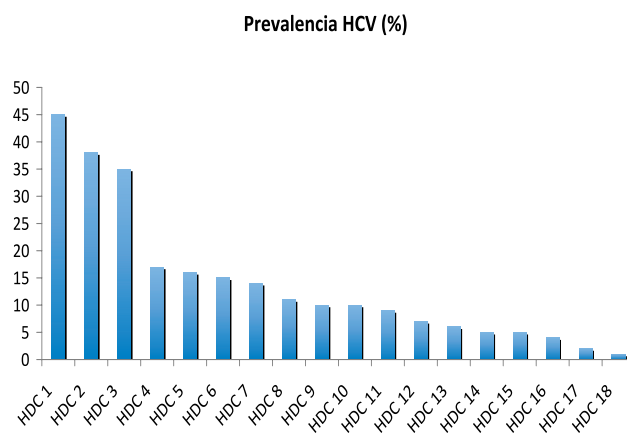
Výskyt infekcie HCV a rizikové faktory prenosu

Podobne ako v tzv. normálnej populácii je prevalencia infekcie HCV na strediskách pre HD liečbu (hemodialyzačné centrum, HDC) medzi krajinami (Obr. 1) a aj medzi HDC v jednotlivých krajinách (Obr. 2) veľmi rozdielna: najčastejšie udávaný interval je 10% - 65%, vyskytujú sa však aj údaje o prevalencii < 1% a > 65% (11,16,39). V USA je priemerná prevalencia < 10%, v západnej Európe 3% - 20% a v tzv. rozvojových krajinách 16% - 75% (10,11,16,37). Prevalencia má v priebehu posledných najmenej 10 rokov klesajúcu tendenciu.

Na Slovensku sa prevalencia infekcie HCV (podľa prítomnosti protilátok anti-HCV) zisťovala na 18 HDC v rokoch 1997 - 1999 dotazníkovým prieskumom. Boli získané údaje o viac ako 800 pacientoch (Obr. 3); výsledná priemerná preva-



Obr. 1: Ilustrácia rozdielov medzi krajinami v prevalencii HCV infekcie na hemodialýznych (Skladaný, prehľad literatúry, 2000).



Obr. 2: Ilustrácia rozdielov medzi hemodialyzačnými centrami v jednej krajine v prevalencii HCV infekcie (Skladaný, údaje z prieskumu na Slovensku medzi rokmi 1997 - 1999, priemer)

Tab. 1: Prevalencia HCV infekcie u pacientov po transplantácii obličky.

Autor	Počet pacientov	Anti-HCV pozitívnych (%) (ELISA II)
Boletis	156	26
Chan	185	10
Roth	641	17
Morales	327	25
Hestin	378	12
Berthoux	399	26
Pouteil-Noble	1098	21

lencia bola 13%. Vtedy zistená incidencia mala medzi uvedenými rokmi signifikantne klesajúci trend (0,04 – 0,02). Potvrdenie tohto trendu v zníženej prevalencii bolo ukázané v opakovanej štúdii z r. 2006, kedy sa anti-HCV pozitivita zistila u 5% zo 749 pacientov (Šváč, Skladaný, nepublikované). Zaujímavý nález nižšej prevalence HCV infekcie na neštátnych HDC Slovenska v porovnaní so štátnymi v rokoch 1997-1999 (5,65% vs 15,85%) zostane v dôsledku eliminácie druhých nevysvetlený.

Prevalencia infekcie HCV po transplantácii obličky, ktorá odráža prevalenciu u pacientov na listine čakateľov a incidencia po RTx, je v priemere 19% (Tab. 1). Druhá zložka je obvykle kvantitatívne – nie mnohorakým významom – zanedbateľná.

Rizikové faktory prenosu HCV infekcie. V minulosti bola najsilnejším rizikovým faktorom infekcie HCV na HDC hemoterapia. Odkedy sa však anémia pri CHRI lieči erythropoetínom, je hlavné

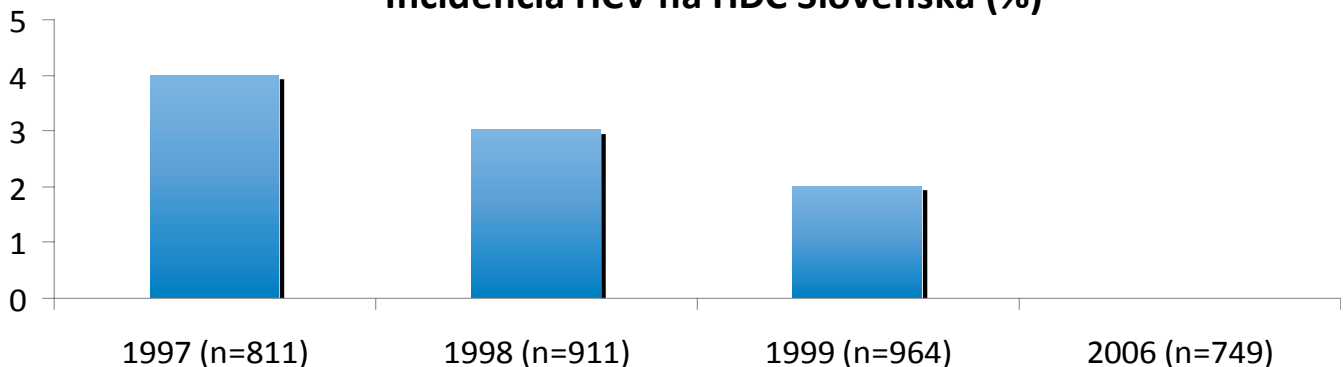
riziko ukryté v prostredí HDC (Obr. 4) (23). Dôkazmi o tom sú:

- priama závislosť incidence infekcie HCV od doby trvania RRT;
- nižší výskyt HCV infekcie u pacientov liečených peritoneálnou dialýzou;
- nižší výskyt u pacientov liečených pomocou domácej HD;
- podobnosť izolátov HCV z jedného HDC a od pacientov liečených v jednom dni;
- významný pokles incidence po školení navodenej zmene správania sa personálu. Takouto zmenou je napríklad umytie rúk pred a po kontakte s pacientom a použitie nového páru rukavíc pri každom nasledujúcom pacientovi a nikdy inak (16).

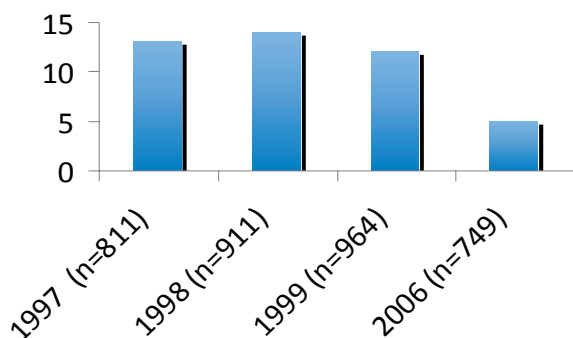
Napriek tomu, že sa z podstaty usporiadania HD a dokázanej infekcie pacientov liečených v jeden deň natískala aj možnosť *prenosu infekcie HD strojmi*, táto sa dnes považuje za nepotvrdenú. Hypotézu vyvrátili:

- nízka infekciozita HCV,

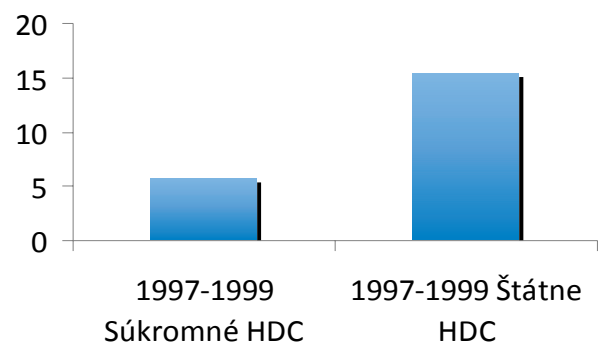
Incidenca HCV na HDC Slovenska (%)



Prevalencia HCV na HDC Slovenska (%)



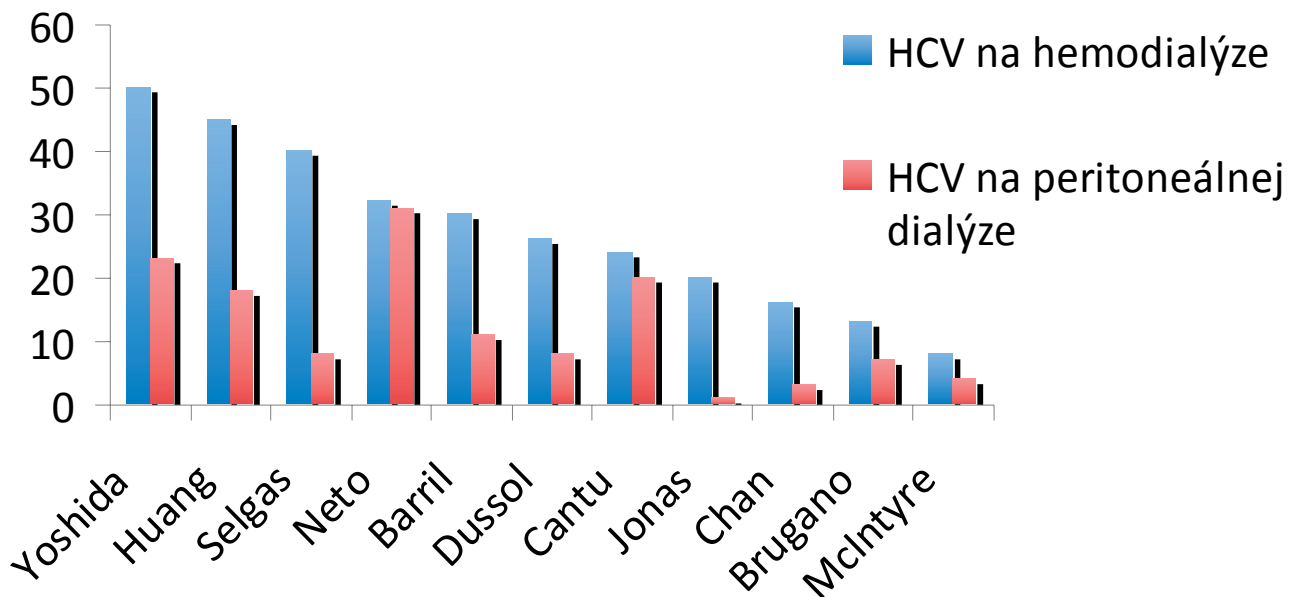
Prevalencia HCV na HDC (%)



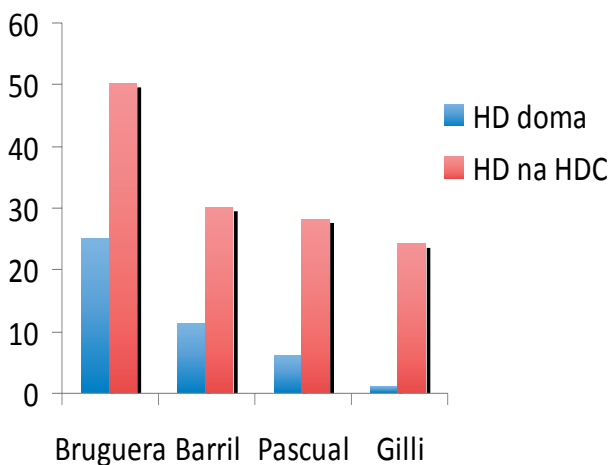
Obr. 3: Incidenca a prevalencia infekcie HCV na HDC Slovenska: Závěry prieskumu z rokov 1997 - 1999 (Skladaný) a 2006 (Šváč, Skladaný)

- jeho neschopnosť prežiť pri izbovej teplote dlhšiu dobu a, hlavne,
- neúčinnosť (mimoriadne nákladnej) izolácie pacientov od miestnosti, stroja a personálu, ktoré sa dostanú do kontaktu s pacientom so známou HCV infekciou. Preto CDC – Americké centrum pre kontrolu a prevenciu chorôb – jedna z najprísnejších inštitúcií tohto druhu, izoláciu HCV pozitívnych pacientov alebo vyhradenie tzv. „žltých“ HD strojov neodporúča (16).

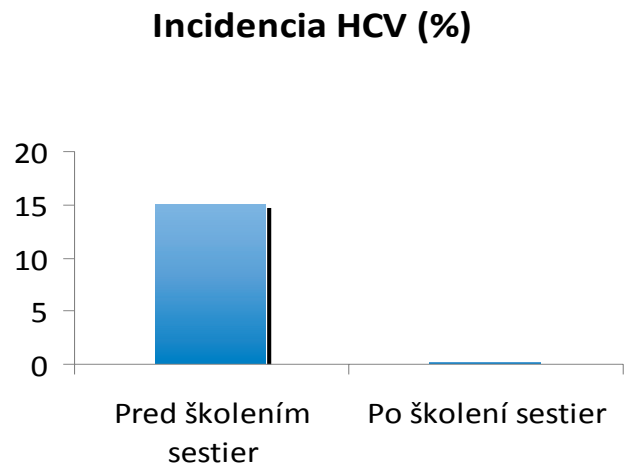
Infekcia HCV sa môže preniesť aj z darcu obličkového štetu na príjemcu *transplantáciou obličiek*. Prenos je do istej miery závislý od spôsobu konzervovania štetu – je pravdepodobnejší pri pulzatilnom preplachu (21,27). Prevalencia infekcie HCV u kadaverózných darcov obličiek je nemalá – napr. v USA 4,2% a preto, vzhľadom na kritický nedostatok orgánov, sa skúmala aj možnosť využitia štetov od takýchto darcov aspoň pre HCV pozitívnych príjemcov (38). Multicentrická štúdia nepreukázala, že by bol osud prí-



Porovnanie prevalencie HCV (%) na hemodialýze a peritoneálnej dialýze podľa rôznych autorov. Hemodialýza zvyšuje riziko 5,7x



Porovnanie prevalencie HCV (%) na hemodialýze (HD) doma a na hemodialyzačnom centre (HDC) podľa rôznych autorov



Porovnanie incidencie HCV (%) na hemodialýze pred školením sestier a po ňom

Obr. 4: Hlavné dôkazy svedčiace pre prostredie hemodialýzy ako hlavný rizikový faktor prenosu infekcie HCV.

jemcov negatívne poznamenaný (19), hoci v ojedinelých kazuistikách bol zistený až 10-násobný vzostup aktivity aminotransferáz, ak mali darca a príjemca rozdielne genotypy (30). Použit infikovaný graft pre príjemcu bez HCV infekcie je kontraindikované (20,21).

Priebeh HCV infekcie u pacientov s CHRI

Prirodzený priebeh HCV na hemodialýze bol v minulom tisícročí zahalený rúškom tajomstva, pretože jeho odhaľovanie dlho poznamenávali asymptomatický priebeh infekcie a vysoká celková mortalita HD pacientov (3). Dnes však panuje zhoda, že infekcia HCV je *jednoznačný rizikový faktor úmrtnosti na HDC*: spriemerované riziko úmrtia HD pacienta s HCV infekciou je v porovnaní s neinfikovaným navýšené 1,38-násobne. Mortalita infikovaných pacientov z hepatálnych príčin je 3,75-násobná a z kardiovaskulárnych 1,8-násobná (16). *Cirhóza* pečene sa nájde u 10% z infikovaných pacientov. *Ascites* vzniká pri nižšom portálnom pretlaku ako v tzv. normálnej populácii pacientov s cirhózou pečene a je rezistentnejší na štandardnú liečbu. *Hepatocelulárny karcinóm* je častejší ako v tzv. normálnej populácii pacientov s cirhózou pečene.

Priebeh HCV po RTx. Odpovede na otázku, či infekcia HCV mení prognózu pacientov po RTx, sa dlhé obdobie nezhodovali. Toto obdobie bolo z pohľadu na štúdie k tejto téme vypovedajúce charakteristické tým, že sledovanie pacientov po RTx nepresahovalo 5 rokov; k takým patrí aj retrospektívna tzv. case-control štúdia z pracoviska autorov, v ktorej nebolo prežívanie pacientov s infekciou HCV a bez nej rozdielne (32). Negatívny dopad HCV infekcie na chorobnosť a prežívanie pacientov po RTx sa považuje za dokázaný od roku 1999, kedy Mathurin a spol. zverejnili viac ako 10-ročnú retrospektívnu analýzu súboru pacientov po RTx, výsledky ktorej boli neskôr potvrdené inými autormi (17,18). Metaanalýza štúdií potvrdila, že prítomnosť anti-HCV zvyšuje riziko úmrtia 1,79 až 3,3-násobne a riziko zlyhania obličkového graftu 1,56-násobne (8). Ochorenie pečene spôsobené infekciou HCV je u pacientov po RTx jedným z najzávažnejších vôbec s mortalitou 21 – 25% v prípade prežívania obličkového štep dlhšie ako 5 rokov. Infekcia HCV zvyšuje signifikantne aj riziko diabetes mellitus a glomerulonefritídy (10).

Hlavným dôvodom agresivity HCV ochorenia po RTx je podľa všetkého imunosupresívna liečba, ktorá spôsobuje

- zvýšenú replikáciu HCV s až extrémnymi viremiami (10^{8-10} IU/ml);

- zrýchlenú progresiu fibrózy: hepatitída je po stránke fibrotizácie progresívna u 79% pacientov s rýchlosťou jeden stupeň METAVIR škály za v priemere 17 mesiacov. Štvrtina pacientov (4 - 38%) má histologicky verifikovanú pokročilú fibrózu a cirhózu po menej ako 5 rokoch od RTx a
- zriedkavú, ale mimoriadne agresívnu tzv. fibrotizujúcu cholestatickú hepatitídu (40).

Nepriamym dôkazom je aj veľmi nízka genetická diverzita izolátov HCV, ktorá poukazuje na nízky selekčný tlak.

Diagnostika hepatitídy C u pacientov s CHRI

Diagnostika HCV infekcie a hepatitídy C má u HD pacientov v porovnaní s tzv. normálnou populáciou odlišnú stratégiu, hoci ciele sú identické. Základom diagnostiky je pravidelné vyšetrenie anti-HCV, nie klinický obraz, alebo biochemické vyšetrenie.

Biochemická diagnostika. Aktivita alanín aminotransferázy (ALT) je u HD pacientov ešte menej senzitívnym diagnostickým testom hepatitídy C, ako je tomu v tzv. normálnej populácii. Okrem iného preto, že horná hranica referenčného rozmedzia ALT je u HD pacientov neoverená a pravdepodobne umiestnená priveľmi vysoko: horná hranica normy by mala byť u HD pacientov nižšia - podľa niektorých autorov až o polovicu - ako v tzv. normálnej populácii. ALT presahuje hornú hranicu referenčného rozmedzia len u 4 - 67% anti-HCV pozitívnych pacientov; u 12 - 31% pacientov s pozitívou HCV RNA (vide infra); a u 33% pacientov s histologicky verifikovanou aktivitou hepatitídy C. Po RTx je ALT vyššia u 20 - 70% pacientov s pozitívou HCV RNA (20).

Sérológická diagnostika. Protilátky proti HCV (anti-HCV) sa vyšetrujú pomocou metodiky ELISA (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay). Väčšina údajov o prevalencii a incidencii infekcie HCV u HD pacientov (vrátane tých zo Slovenska) pochádza z dôb, kedy sa používali testy druhej generácie (ELISA II); o tých je známe, že mali 2,6 - 7% falošne negatívnych výsledkov, čo je potrebné zohľadniť v nahliadaní na epidemiológiu (4). ELISA III má falošnú negativitu oveľa nižšiu - 0% až 0,3% (25,29). Napriek tejto presnosti je na sledovanie a liečbu pacienta potrebné potvrdenie infekcie pomocou molekulárno-biologickej diagnostiky. Anti-HCV by sa malo vyšetriať u každého pacienta na HDC raz za 6 mesiacov.

Molekulárno-biologická diagnostika je zlatým štandardom na potvrdenie prítomnosti infekcie HCV. Virologická aktivita infekcie HCV, ako aj

hepatitídy C, sa vyjadruje ako prítomnosť (kvalitatívne vyšetrenie), alebo koncentrácia (kvantitatívne vyšetrenie, virémia) ribonukleotidovej kyseliny vírusu v sére – HCV RNA. Stanovuje sa pomocou polymerázovej reťazovej reakcie (Polymerase Chain Reaction, PCR). PCR metodikou sa okrem potvrdenia prítomnosti vírusu a určenia jeho koncentrácie v sére (virémia) určuje aj genotyp. PCR vyšetrenie je indikované u pacientov s anti-HCV pozitivitou (v tejto kohorte je PCR pozitívna u 79 – 90% pacientov), ale aj u pacientov s anti-HCV negativitou v prípade klinického podozrenia na hepatitídu C. Ak je správne indikované (t.j. po zistení anti-HCV positivity) PCR vyšetrenie negatívne, môže to znamenať prekonanú HCV infekciu, alebo (zriedkavejšie) falošnú pozitivitu anti-HCV, alebo (oveľa zriedkavejšie) falošnú negativitu PCR. Rébus obvykle rozrieši klinický kontext (hlavne predtestová pravdepodobnosť prítomnosti infekcie) a čas.

Odber vzorky na vyšetrenie pomocou PCR by sa mal vykonať pred začiatkom HD, pretože heparín môže interferovať s metodikou a HD procedúra znižuje virémiu. V už spomínanom súbore pacientov z HDC Slovenska bola PCR urobená u 6% z anti-HCV pozitívnych pacientov a pozitívna bola v 79% prípadov. Na prvý pohľad alarmujúca skutočnosť vyjadruje vtedajšiu dostupnosť metódy a do istej miery aj povedomie o nej; sú indície, že dnes sa metodikou PCR vyšetří sérum každého pacienta s anti-HCV pozitivitou.

Biopsia pečene je zlatým štandardom diagnostiky hepatitídy C aj na HD. Je indikovaná u pacientov s vyššou aktivitou ALT a s pozitivitou HCV RNA v prípade, že môže ovplyvniť ďalší postup. Chronická hepatitída v rôznom štádiu fibrózy sa nájde u 60% anti-HCV pozitívnych pacientov, cirhóza u 10%; aktivita ALT tieto nálezy nepredpovedá. Vyššie riziko krvácania pri perkutánnom prístupe by malo byť vyvážené starostlivým zvážením prínosu histologického vyšetrenia a výberom metódy, odporúčania (guidelines) sa však od tzv. normálnej populácie neodlišujú (10). Indikáciu biopsie podmieňuje aj to, či je pacient čakaťom na RTx: ak niektoré rozhodnutia, napríklad to o indikácii liečby hepatitídy C, je možné urobiť u HD pacientov aj bez biopsie pečene, v prípade, že je pacient čakaťom na RTx, je biopsia z nižšie uvedených dôvodov *conditio sine qua non*. Nižšie riziko krvácania je po transjugulárnej biopsii pečene, ktorá je na Slovensku dostupná; u vybraných pacientov je jej profil prínos/riziko hodný toho, aby sa podstúpil zložitý proces odoslania hemodialyzovaného pa-

cienta na iné pracovisko (31). Prítomnosť cirhózy v histologickej vzorke je kontraindikáciou na RTx a výber ďalšieho postupu by mal byť urobený v spolupráci s hepatológom. Prah pre opakovanie biopsie u pacientov s cirhózou v prvej histologickej vzorke je nižší ako v tzv. normálnej populácii, pretože sa zjavujú správy od uznávaných (najuznávanejších) autorít v tejto oblasti, že po liečbe hepatitídy C môže dôjsť k úplnej regresii cirhózy (Pol S, EASL 2008). To znamená možnosť ustúpiť od indikácie kombinovanej transplantácie a indikovať RTx. Nemenej zaujímavým nálezom od tých istých autorov a ďalším dôvodom na opakované indikovanie biopsie pečene je výrazný pokles stupňa fibrózy aj u pacientov, ktorí nedosiahli trvalú virologickú odpoveď.

Je známe, že kombinácia oligo- až asymptomatického priebehu hepatitídy C na HD, neľahké prekonávanie pôvodného náhľadu na hepatitídu C na HD ako na benígne ochorenie, ako aj do istej miery oprávnená obava z komplikácií biopsie pečene, viedli, napriek nenahraditeľnosti, k jej zriedkavému použitiu. Napr. v štúdiu na slovenských HDC bola biopsia vykonaná len u 13% z HCV RNA pozitívnych pacientov. Riešenie spočíva hlavne v užšej spolupráci lekárov HDC s regionálnymi hepatológmi.

Surveillance HCC. U pacientov, ktorí majú diagnostikovanú cirhózu pečene, sa odporúča USG vyšetrenie a (na Slovensku do odvolania) aj vyšetrenie alfafetoproteínu (AFP) v polročných intervaloch. Takýto postup, známy ako surveillance HCC, má za cieľ zachytiť v rizikovej skupine HCC skôr, ako sa stane nevyliciteľným. Podľa ojedinelých štúdií surveillance vedie k zníženiu úmrtnosti. Pre pacientov z HDC údaje chýbajú, preto sa uplatňujú odporúčania z tzv. normálnej populácie.

Fibroscan. V poslednom období sa do popredia diagnostiky v oblasti stanovovania stupňa fibrózy – rozhodujúceho ukazovateľa prognózy a liečby – dostávajú neinvazívne prístupy. Ich zoznam, opis, delenie a výkonnosť presahujú rámec tohto referátu. Nemožno však nespomenúť, že ich použitie v tzv. normálnej populácii pacientov s hepatitídou C významne zjednodušuje diagnostiku bez straty presnosti v otázke prítomnosti cirhózy. Táto skutočnosť, spolu s neinvazívnym charakterom metódy, viedla v nemálo krajinách k zmene diagnostických algoritmov. Spomedzi viacerých modalít je na Slovensku možné použiť laboratórne modely (napr. FibroTest), alebo, na jednom pracovisku, tranzientnú elastografiu (Fibroscan). Vzhľadom na to, že práve kohorta hemodialyzo-

vaných pacientov je v literatúre menovaná medzi tými, u ktorých nemá Fibroscan pre nedostatok údajov kvantifikovanú výkonnosť, je tu výnimočná príležitosť a aktuálna výzva na intenzívny výskum.

Liečba

Rozhodovanie o liečbe pacienta s hepatitídou C je neľahké, prítomnosť CHRI a liečby pomocou HD ho však robí vyslovene ťažkým. Pri zvažovaní liečby je potrebné vziať do úvahy bezpočet faktorov, hlavne však vzájomné porovnanie prognóz choroby pečene a choroby obličiek, komorbiditu (hlavne kardiálnu) a to, či je pacient kandidátom na RTx. Posledná okolnosť rozhodovanie zjednodušuje, pretože vyššie spomínaná agresivita hepatitídy C po RTx je argumentom pre zrušenie akéhokoľvek prahu pre začatie liečby. Obličky

hrajú úlohu v katabolizme a vylučovaní (klírense) tak interferónu (IFN), ako aj ribavirínu a CHRI vedie preto k ich kumulácii. Ribavirín, ktorý je za normálnych okolností vylučovaný prevažne obličkami, HD vôbec neodstraňuje, čo je príčinou jeho kumulácie a následnej závažnej hemolytickej anémie. To viedlo k jeho absolútnej kontraindikácii v doterajších odporúčaníach, napr. tých od American College of Gastroenterology z roku 2006.

Liečba pacientov s CHRI v štádiu CKD 1 a 2 sa nelíši od liečby v tzv. normálnej populácii. Štúdií, ktoré by objasnili bezpečnosť a účinnosť liečby u pacientov s CHRI v štádiu CKD 3 – 5 je málo, no odporúča sa redukovať dávky štandardne používaných liekov: pegylovaný interferón alfa 2a na 135 mikrogramov týždenne, pegylovaný interferón alfa 2b na 1 mikrogram na kilogram

Tab. 2: Prehľad štúdií o liečbe hepatitídy C u hemodialyzovaných pacientov štandardným interferónom v dávke 3MU s.c. trikrát v týždni.

Autor	Rok publikácie	Počet pacientov	SVR (%)
Koenig	1994	37	30
Cassanovas-Taltavul	2001	29	62
Degos	2001	37	19
Kamar	2003	55	38
Ozdemir	2004	20	40
Rivera	2005	20	40
Yildirim	2006	37	54
Buargub	2006	35	26
Rocha	2006	46	21
Skladaný	2000	12	83*

* Vek 35 r (20-57); G1: 71%; SVR u pac s G1: 66%; všetci pacienti ukončili liečebný protokol

Tab. 3: Výsledky liečby hepatitídy C u hemodialyzovaných pacientov pri použití pegylovaného interferónu (PEGIFN) v monoterapii alebo v kombinácii s ribavirínom.

Autor	Rok publikácie	Počet pacientov	SVR (%)	Liečba
Annichiarico	2004	6	33	Alfa 2b
Teta	2005	3	67	Alfa 2a
Russo	2006	16	13	Alfa 2b
Sporea	2006	10	30	Alfa 2a
Mukherjee	2003	9	22	Alfa 2b
Covic	2006	78	14	Alfa 2a
Casanovas-Talbault	2007	12	25	Alfa 2a
Ayaz	2008	22	50	Alfa 2a
Li	2008	25	48	Alfa 2a
Bruchfeld	2006	3	50	Alfa 2b + Riba Alfa 2a + Riba
Rendina	2007	35	97	Alfa 2a + Riba
Van Leusen	2008	7	71	Alfa 2a + Riba

hmotnosti pacienta a týždeň, ribavirín na 200 – 800 mg, rozdelených do dvoch denných dávok (10). Donedávna bol liekom voľby u pacientov v štádiu CKD 5D štandardný interferón v monoterapii v dávke 3MU s.c. po každej HD.

Výsledky liečby hepatitídy C u HD pacientov boli pri monoterapii štandardným interferónom uspokojivé, v skutočnosti lepšie ako v tzv. normálnej populácii. Vysvetľovalo sa to vyššou a konštantnejšou hladinou interferónu v priebehu týždňa následkom jeho kumulácie pri CHRI, ako aj zaručenou úplnou compliance pacientov vďaka tomu, že IFN bol podávaný sestrou po každej HD (6,9,12,15,22,26,36). (Tab. 2)

V súbore pacientov s histologicky verifikovanou hepatitídou C z HDC Banská Bystrica, liečených týmto režimom, bola SVR dosiahnutá v 83% prípadov (Obr. 5). Neboli zaznamenané žiadne modifikácie dávky a dĺžky liečby následkom jej into-

lerancie, čo je v porovnaní s literárnymi údajmi neobvyklé (tzv. drop-out bol pri monoterapii IFN popisovaný vo vyššom percente ako v tzv. normálnej populácii a dosahoval 20 – 40%).

Liečba hepatitídy C na hemodialýze. Vo svetle vyššieuvedených údajov je stále možné liečiť pacientov štandardným IFN v monoterapii (5,10). Vzhľadom na suboptimálnu odpoveď na túto liečbu, známu nezastupiteľnosť ribavirínu pri dosahovaní trvalej virologickej odpovede (Sustained Virological Response, SVR), ako aj bezvýchodiskovosť situácie u pacientov, ktorí si želajú RTx a hepatitída C je jej prekážkou, sa podľa posledných štúdií a odporúčaní siahá čoraz viac aj po liečbe pegylovaným IFN a jeho kombinácii s ribavirínom (10,28) (Tab. 3). Stanislav Pol, najuznávanejšia autorita v tejto oblasti, vyhlásil z tribúny výročného európskeho hepatologického kongresu v r. 2008 v Miláne, že pegy-

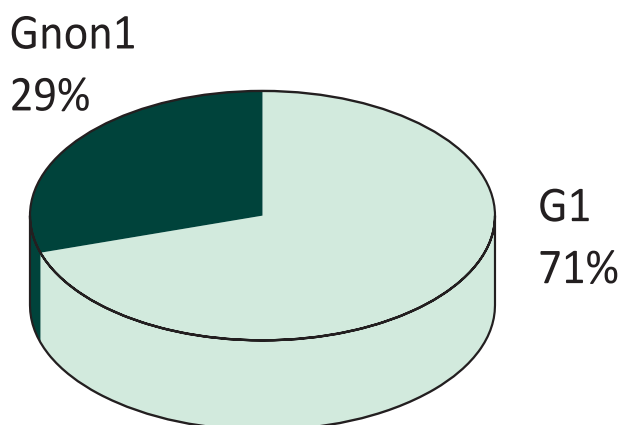
No: 12 pac. (7 mužov)

Vek: 35 rokov (20-57)

Všetci biopsia

Všetci aktívne ochorenie

- Virologicky
- Histologicky
- Genotyp - vid' graf



	Na konci liečby	12 m po skončení liečby
Th nedokončili	0	
Redukcia dávky IFN	0	
Biochemická odpoveď	75%	83%
Virologická odpoveď	83%	83%
SVR podľa genotypov		Genotyp 1: 3/5 (66%) Genotyp 2/3: 2/2 (100%)

Obr. 5: Zhrnutie výsledkov liečby štandardným interferónom v monoterapii u hemodialyzovaných pacientov s histologicky verifikovanou hepatitídou C na HDC Banská Bystrica.

lovaný IFN alfa v dohľadnom čase nahradí v liečbe hepatitídy C u HD pacientov štandardný IFN. Veľkú úlohu pri optimalizácii výsledkov takejto liečby zohráva manipulácia s dávkou erytropoetínu – v niektorých štúdiách bolo dávku potrebné eskalovať až na 40 000 IU týždenne počas celého trvania liečby (24,35). Význam liečby u kandidátov na RTx spočíva aj vo významnom znížení incidencie chronickej nefropatie alograftu: neliečení pacienti majú jej riziko 11,6-krát vyššie v porovnaní s liečenými. V prípade, že sa zvažuje liečba u pacientov, ktorí vstúpili do HD liečby po zlyhaní štepu po RTx, protivírusová liečba by podľa niektorých autorov mala byť oddialená za 12 mesiacov od straty funkcie štepu (24,33).

Liečba hepatitídy C po RTx. Metaanalýza výsledkov 12 klinických štúdií u 102 pacientov ukázala, že liečba hepatitídy C po RTx vedie k 12 - 18% SVR a v 35% prípadov k prerušeniu liečby pre nežiaduce účinky (8). Rejekcia bola zaznamenaná u jednej tretiny pacientov (27,4%), a čo

k alarmujúcej incidencii pridáva ďalší výkričník, bola často irreverzibilná a rezistentná na liečbu steroidmi; väčšina pacientov sa vrátila na HD (7).

Novú energiu do tejto temnej oblasti farmakologickej liečby vnášajú správy o protektívnom efekte ribavirínu na rejekciu. U dobre informovaného a motivovaného pacienta po RTx s hepatitídou C a vysokým stupňom fibrózy pečene je preto na určitých pracoviskách možné opýtať sa virtuálneho bayesiánskeho počítača v hlave hepatológa, či koeficient z individuálnych charakteristík pacienta mení niečo na skutočnosti, že zatiaľ nevedno o koľko, ale menšie riziko ako jedna ku trom, že pri liečbe kombináciou pegylovaného IFN a redukovanej dávky ribavirínu dôjde k rejekcii fungujúceho obličkového štepu a že táto rejekcia môže byť neliečiteľná, nie je u pacienta prevážene pravdepodobne viac ako tretinovou šancou na SVR a zastavenie progresie hepatitídy C s jej následkami.

Literatúra

- Blackmore T, et al.: Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in patients receiving renal replacement therapy, and the staff caring for them. *Austr N Z Med J* 1992; 22:353.
- Bruchfeld A, Lindahl K, Reichard O, Carlsson T, Schvarcz R. Pegylated interferon and ribavirin treatment for hepatitis C in haemodialysis patients. *J Viral Hepatitis* 2006;13:316-321.
- Bruchfeld A, Wilczek H, Elinder CG. Hepatitis C infection, time in renal-replacement therapy, and outcome after kidney transplantation. *Transplantation* 2004;78:745-750.
- Bukh J, Wantzin P, Krogsgaard K, Knudsen F, Purcell RH, Miller RH, et al. High prevalence of hepatitis C virus (HCV) DNA in dialysis patients: failure of commercially available antibody tests to identify a significant number of patients with HCV infection. *J Infect Dis*. 1993;168:1343-1348.
- Casanova-Taltavull T, Baliellas C, Benasco C, Serrano TT, Casanova A, Perez JL, Guerrero L, Gonzalez MT, Andres E, Gil-Vernet S, Casais LA. Efficacy of interferon for chronic hepatitis C virus-related hepatitis in kidney transplant candidates on hemodialysis: results after transplantation. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1170-1177.
- Degos F, Pol S, Chaix ML, Laffitte V, Buffet C, Bernard PH, Degott C, Carnot F, Riffaud PC, Chevret S. The tolerance and efficacy of interferon alpha in haemodialysis patients with HCV infection: a multicenter, prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1017-1023.
- Fabrizi F, Lunghi V, Dixit V, Martin P. Anti-viral Therapy of Hepatitis C Virus-Related Liver Disease in Renal Transplant Patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24(10):1413-1422.
- Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Bunnapradist S, Dulai G. Hepatitis C virus antibody status and survival after renal transplantation: meta-analysis of observational studies. *Am J Transplant* 2005;5:1452-1461.
- Fabrizi F, Poordad FF, Martin P. Hepatitis C infection and the patient with end-stage renal disease. *Hepatology* 2002;36:3-10.
- Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, et al. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C: An update. *Hepatology* 2009; 49(9):1335-74.
- Chan TM, Lok ASF, Cheng IKP, Chan RT. Prevalence of hepatitis C virus infection in hemodialysis patients: a longitudinal study comparing the results of RNA and antibody assays. *Hepatology* 1993;17:5-8.
- Izopet J, Rostaing L, Moussion F, Alric L, Dubois M, That HT, Payen JL, Duffaut M, Durand D, Suc JM, Puel J. High rate of hepatitis C virus clearance in hemodialysis patients after interferon alpha therapy. *J Infect Dis* 1997;176:1614-1617.
- Jadoul M, Cornu C, Van Ypersele De Strihou C, and the UCL Collaborative Group. Incidence and risk factors for hepatitis C virus seroconversion in hemodialysis. A prospective study. *Kidney Int* 1993;44:1322-1326.
- Kamar N, Rostaing L, Selves J, et al. Natural history of hepatitis C virus-related liver fibrosis after renal transplantation. *Am J Transplantation* 2005;5:1704-1712.
- Koenig P, Vogel W, Umlauf F, Weyrer K, Prommegger R, Lhotta K, Neyer U, Stummvoll HK, Gruenewald K. Interferon treatment for chronic hepatitis C virus infection in uremic patients. *Kidney Int* 1994;45:1507-1509.
- Martin P, Fabrizi F. Hepatitis C virus and kidney disease. *J Hepatol* 2008;613-24.
- Mathurin P, Mouquet C, Poynard T, Sylla C, Benalia H, Fretz C, Thibault V, Cadranet JF, Bernard B, Opolon P, Coriat P, Bitker MO. Impact of hepatitis B and C virus on kidney transplantation outcome. *Hepatology* 1999;29:257-263.
- Morales JM, Dominguez-Gil B, Sanz-Guajardo D, Fernandez J, Escuin F. The influence of hepatitis B and hepatitis C virus infection in the recipients on late renal allograft failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(Suppl. 3):iii;72-76.

19. Natov SN, Lau JY, Ruthazer R, Schmid CH, Levey AS, Pereira BJG. Hepatitis C virus genotype does not affect patient survival among renal transplant candidates. The New England Organ Bank Hepatitis C Study Group. *Kidney Int* 1999;56:700-706.
20. Pereira B. HCV infection in dialysis and renal transplantation patients. *Kidney Int* 1997; 51:981-999.
21. Pereira BJ, Milford E, Kirkman RL, Levey AS. Transmission of hepatitis C virus by organ transplantation. *N Engl J Med* 1991;325:454-460.
22. Pol S, Thiers V, Carnot F, Zins B, Romeo R, Berthelot P, Brechot C. Efficacy and tolerance of 2b interferon therapy on HCV infection of hemodialyzed patients. *Kidney Int* 1995;47:1412-1418.
23. Poordad FF, Fabrizi F. Hepatitis C infection associated with renal disease and chronic renal failure. Screening of blood products and attention to stricter infection control measures in hemodialysis units have reduced the incidence of hepatitis C virus (HCV) infection among dialysis patients. *Semin Liver Dis* 2004;
24. Rendina M, Schena A, Castellana NM, Losito F, Amoroso AC, Stallone G, et al. The treatment of chronic hepatitis C with peginterferon alfa-2a (40kDa) plus ribavirin in haemodialysed patients awaiting renal transplant. *J Hepatol* 2007;46:768-774.
25. Rigopoulos E, Stefanidis I, Liaskos C, Zervou E, Rizos C, Mina P, et al. HCV-RNA qualitative assay based on transcription mediated amplification improves the detection of hepatitis C virus infection on hemodialysis: results from five hemodialysis units in central Greece. *J Clin Virol* 2005;34:81-85.
26. Rocha CM, Perez RM, Ferreira AP, Carvalho-Filho RJ, Pace FH, Silva IS, Pestana JOM, Lanzoni VP, Silva AE, Ferraz MLG. Efficacy and tolerance of interferon-alpha in the treatment of chronic hepatitis C in end-stage renal disease patients on hemodialysis. *Liver International* 2006;26:305-310.
27. Roth D, Zucker K, Cirocco R, Burke G, Olson L, Esquenazi V, et al. Transmission of hepatitis C virus by kidney transplantation: impact of perfusion techniques and course of viremia post transplant. *Pediatr Nephrol* 1995;9: S29-S34.
28. Russo MW, Ghalib R, Sigal S, Joshi V. Randomized trial of pegylated interferon alpha-2b monotherapy in haemodialysis patients with chronic hepatitis C. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:437-443.
29. Schneeberger PM, Keur I, van der Vliet W, van Hoek K, Boswijk H, van Loon AM, et al. Hepatitis C virus infection in dialysis centers in The Netherlands: a national survey by serological and molecular methods. *J Clin Microbiol* 1998;36:1711-1715.
30. Schussler T, Staffeld-Coit C, Eason J, Nair S. Severe hepatitis C infection in a renal transplant recipient following hepatitis C genotype mismatch transplant. *Am J Transplant* 2004;4:1375-1378.
31. Skladaný L, Okapec S, Hudec P, et al. Transjugulárna biopsia pečene. *Vnitr Lék* 1998;44 (4):206-208.
32. Skladaný L, Šváč J, Lacková E, et al. Hepatitída B po transplantácii obličky. *Slov Lek* 1999;23(9):528-531.
33. Sperl J, Petrasek J, Spicak J, Viklický O. Acute rejection of non-functional allograft in kidney transplant recipients with hepatitis C treated with peginterferon-2a. *J Hepatol* 2008;49(3):461-462.
34. Švára F, Urbánek P, Sulková S. Virové hepatitidy u pacientů v pravidelném hemodialyzačním programu. *Vnitr Lék* 2001;47(1):53-59.
35. Tan AC, Brouwer JT, Van Leusen R, Kauffmann RH, Schalm SW, de Vries RA, Vroom B. Safety of interferon and ribavirin therapy in dialysis patient with chronic hepatitis C: results of a pilot study. *Hepatology* 1999;30:364A.
36. Uchihara M, Izumi N, Sakai Y, Yauchi T, Miyake S, Sakai T, Akiba T, Marumo F, Sato C. Interferon therapy for chronic hepatitis in hemodialysis patients: increased serum levels of interferon. *Nephron* 1998;80:5.
37. Urbanek P, Tesar V, Prochazkova-Francisci E, Lachmanova J, Marecek Z, Svobodnik A. Treatment of early diagnosed HCV infection in hemodialyzed patients with interferon-?. *Blood Purif* 2004;22:344-350.
38. Vosnides G. Hepatitis C in renal transplantation. *Kidney Int* 1997;52:843-861.
39. Zeldis JB, Depner TA, Kuramoto IK, Gish RG, Holland PV. The prevalence of hepatitis C virus antibodies among hemodialysis patients. *Ann Intern Med* 1990;112:958-960.
40. Zylberberg H, Carnot F, Mamzer MF, Blanche G, Legendre C, Pol S. Hepatitis C virus-related fibrosing cholestatic hepatitis after renal transplantation. *Transplantation* 1997;63:158-160.

doc. MUDr. Ľubomír Skladaný, PhD.

II. Interná klinika SZÚ, FN s P. F. D. Roosevelta, Námestie L. Svobodu 1
975 17 Banská Bystrica
e-mail: lskladany@stonline.sk

VÍRUSOVÁ HEPATITÍDA C U DROGOVO ZÁVISLÝCH OSÔB

Mária Belovičová

Ústav farmakológie a klinickej farmakológie SZU (ÚFKF SZU), Národné referenčné centrum pre liečbu chronických hepatitíd (NRCCH)

Súhrn

Užívanie drog - zdroj závažných zdravotných, sociálnych a ekonomických problémov. Injekční užívatelia drog (injection drug users - IDUs) predstavujú v Európskej únii 0,2% všeobecnej populácie. Patria medzi vysokorizikovú skupinu z hľadiska výskytu chronickej hepatitídy C a B. Okrem hepatitídy C môžu mať IDUs súčasne koinfekciu s hepatitídou A, B a HIV. Často trpia súčasne aj alkoholovou chorobou pečene, liekovými závislosťami podmienenou chorobou pečene a nealkoholovým stukovatením pečene. Záchyt, diagnostika a liečba IDUs s chronickými vírusovými hepatitídami je spojená so špecifickými problémami, ktoré sa týkajú compliance pacientov, zvýšeného výskytu depresie, možnej recidívy konzumu drogy, potreby multidisciplinárnej starostlivosti, organizačných a finančných problémov a limitov. Významným poznatkom a povzbudením sú údaje o rovnakej schopnosti IDUs dosiahnuť trvalú virologickú odpoveď ako vo všeobecnej populácii, keď je liečba prispôbená k ich potrebám a keď sú dôsledne manažované možné komplikácie a nežiaduce účinky liečby. Vzhľadom na aktuálny stav (v roku 2007 približne 200 miliónov ľudí na svete užívalo drogy) je v súčasnosti zvlášť potrebné zintenzívniť preventívne pôsobenie s cieľom znížiť šírenie infekcie vírusmi hepatitíd B a C v rizikových skupinách populácie. Umožní to predchádzať alarmujúcemu nárastu chronických chorôb pečene a ich komplikácií.

Kľúčové slová

Hepatitída C – rizikové skupiny – drogová závislosť – liečba

VIRAL HEPATITIS C IN DRUG ABUSERS

Mária Belovičová

Dept. of Pharmacology and National Reference Centre for Management and Treatment of Chronic Hepatitis, Slovak Medical University, Bratislava

Abstract

Drug using - source of important health care, social and economic problems. In the European Union injection drug users (IDUs) comprise about 0.2% of the general population. They are an extremely high risk group in the light of prevalence of chronic hepatitis C; they are also regularly coinfecting with hepatitis A, B and HIV; often they have alcoholic induced liver disease, medicament- and substance induced liver disease and non alcohol fatty liver disease. Screening, diagnostics and treatment of IDUs with chronic viral hepatitis are associated with specific problems such as: compliance of patients, elevated prevalence of depression, possible relaps to drug use, the neediness of multidisciplinary care, organizational and financial problems and limits. Important information and stimulation are facts about the similar possibility of IDUs to achieve the sustained virologic response which is comparable with general population when the treatment is adapted to their needs and when the possible complications and adverse drug reactions are carefully consistently managed. In regard to the actual situation (in the year 2007 200 million people worldwide used drugs) it is necessary to intensify the preventive action to decrease the spreading of viral hepatitis B and C in the risk population groups. It allows to prevent the alarming increase of chronic liver diseases and their complications.

Key words

Hepatitis C – risk groups – drug abuse – treatment

Úvod

„Zraniteľné skupiny“ obyvateľstva predstavujú konkrétne skupiny osôb zo širšej populácie, ktoré môžu byť náchylnejšie k celému radu problémov (napr. zlý zdravotný stav, užívanie návykových látok, zlé stravovanie, horšie študijné výsledky, atď.). Zraniteľnosť vo vzťahu k drogovej závislosti ako i krvou prenosným ochoreniam (angl. DRID - drug related infectious diseases) sa definuje na

základe toho, či konkrétna skupina založená na sociodemografickom profile a príslušných rizikových faktoroch má zvýšenú náchylnosť k užívaniu drog a s tým súvisiacimi problémami (3).

Nelegálne drogy sú považované za tretie najväčšie priemyselné odvetvie na svete. Ich zneužívanie prináša utrpenie jednotlivcovi a spoločnosti a stalo sa celosvetovým problémom, ktorý nerešpektuje geografické či štátne hranice. **Odhaduje sa, že v ro-**

ku 2007 približne 200 mil. ľudí na svete užívalo drogy. Vývoj drogového problému vo svete výrazne vplýva na užívanie drog v Európe.

V rámci Európskej únie sa odhaduje, že v roku 2007 okolo 25 až 30 miliónov dospelých vo veku 15 - 64 rokov užívalo niektoré druhy nelegálnych drog (25). Podľa poslednej publikovanej správy Európskeho monitorovacieho centra pre drogy a drogovú závislosť (EMCDDA) z roku 2008 bola prevalencia **problémových užívateľov opiátov** 4-5 prípadov na 1000 obyvateľov vo veku od 15 do 54 rokov, čo zodpovedá 1,5 miliónu osôb v Európskej únii a Nórsku v roku 2006 (11). **Problémové užívanie drog** spočíva v ich injekčnej aplikácii a/alebo dlhodobom a pravidelnom užívaní opiátov a/alebo amfetamínov a/alebo kokaínu.

Čoraz viac členských štátov Európskej únie (EÚ) prijíma strategické a plánované prístupy k riešeniu problémov spojených s drogami (27). Cieľom všetkých európskych protidrogových stratégií je znížiť užívanie drog a škody, ktoré spôsobujú drogy nielen pre ľudí, ktorí ich užívajú, ale aj pre spoločnosť, v ktorých žijú.

Napriek vynaloženému úsiliu stav v oblasti zneužívania drog predstavuje vážny celospoločenský problém. Narastá počet osôb experimentujúcich s drogami, zvyšuje sa počet stíhaných osôb a trestných činov nedovolennej výroby, prechovávaní a distribúcie drog. **Každý rok sa v Európe priemerne zaznamená okolo 7000 až 8000 úmrtí vyvolaných drogami, ale vzhľadom na známe podhodnotenie tento počet predstavuje minimálny odhad.** V rokoch 2005-2006 predstavovali úmrtia vyvolané drogami 3,5% všetkých úmrtí medzi Európanmi vo veku 15 až 39 rokov (34). **Na Slovensku sa odhaduje populácia tzv. problémových užívateľov drog na 13 800 - 34 500 (2).**

Injekční užívatelia drog (injection drug users – IDUs) predstavujú v Európskej únii 0,2% všeobecnej populácie. Patria medzi vysokorizikovú skupinu z hľadiska výskytu chronickej hepatitídy C a B (10,32).

Spoločné zdieľanie ihliel je často hlavnou príčinou prenosu vírusových hepatitíd medzi injekčnými užívateľmi drog. Okrem hepatitídy C môžu mať IDUs súčasne koinfekciu s hepatitídou A, B a HIV. Často trpia súčasne aj alkoholovou chorobou pečene, liekovými závislosťami podmienenou chorobou pečene (amfetamíny, sedatíva, psychoaktívne drogy, antipsychotiká) a nealkoholovým stukovatením pečene. Súčasné štúdie potvrdili aj vplyv fajčenia marihuany na progresiu fibrózy pečene a stukovatenia pečene (15,28,35).

Kohortové štúdie medzi injekčnými užívateľmi drog ukázali, že miera incidencie HCV je viac než 40% ročne (39,40). Prevalencia HCV infekcie v rámci krajín EÚ vo všeobecnej populácii je 3%; medzi injekčnými užívateľmi drog predstavuje prevalencia 30-98%. Výsledky prvých štúdií na Slo-

vensku v rôznych skupinách obyvateľstva zistili prítomnosť antiHCV protilátok u 45% intravenózných narkomanov na rozdiel od nulového výskytu v kontrolnej skupine, ktorú tvorili zdravé osoby bez známk pečeneového ochorenia (33).

Intravenózne užívanie drog je najčastejší faktor novej HCV infekcie v USA a úspešná liečba môže redukovať prenos infekcie. Manažment HCV infekcie u IDUs je posilnený zapojením týchto pacientov do tzv. drug-treatment programs (26,38).

V roku 2002 prebiehala v Paríži konsenzná konferencia ohľadne liečby hepatitídy C. Zdôrazňovala potrebu **starostlivosti multidisciplinárneho tímu** o IDUs pred začatím liečby, kde je potrebné zistiť psychologickú, vzťahovú a sociálnu stabilitu (substitučná terapia), potrebu psychologickéj podpory, užívanie psychotropných drog, ako aj poskytnúť rodinám dostatok informácií. Príležitostné užitie drogy u inak stabilizovaného pacienta podľa francúzskeho modelu nekontraindikuje liečbu chronických vírusových hepatitíd u IDUs.

V roku 2004 boli v USA (9) publikované odporúčania pre diagnostiku, manažment a liečbu hepatitídy C. Sú v nich zahrnuté stanoviská ohľadne poskytovania liečby chronickej hepatitídy C (CHC) pacientom s IDUs: „Rozhodnutie o liečbe má byť individualizované. Treba zvážiť závažnosť choroby pečene, komorbidity, vznik závažných nežiaducich účinkov, vykonať odhad odpovede na liečbu. Osoby, u ktorých sa má liečba individualizovať - súčasní užívatelia ilegálnych drog alebo alkoholu, ktorí chcú participovať v substitučnom programe alebo protialkoholickéj terapii.“

Významnou zmenou oproti NIH Consensus Statement z roku 1997 bolo konštatovanie publikované v American Family Physician r. 2004 (29), že „všetci pacienti s chronickou infekciou sú potenciálnymi kandidátmi na liečbu CHC“. Odráža to dostupnosť efektívnejších liečebných režimov a stabilnejšiu liečebnú skúsenosť.

Vo všetkých krajinách EÚ je pre IDUs dostupná určitá forma substitučnej liečby, methadonová substitúcia je najčastejšia. Pacienti môžu byť na methadone dlhodobo, niektorí aj celoživotne. Relapsy po jeho vysadení sú mimoriadne časté (30).

Methadonová substitučná terapia redukuje rizikové správanie narkomanov ohľadne aplikácie injekcií (prestávajú užívať spoločne injekcie a striekačky). Neprispieva však k redukcii incidencie a prevalence HCV infekcie u užívateľov drog, keďže množstvo z nich sa infikovalo vírusom ešte pred začiatkom methadonovej substitučnej liečby. Nie je kontraindikáciou liečby CHC (30). Dostupnosť methadonového substitučného programu by mala byť podporovaná pre IDUs, ktorí buď dostávajú alebo nedostávajú liečbu HCV. Potrebná je podpora spolupráce medzi špecialistami na liečbu HCV a adiktológmi.

Zdá sa, že už samotné sledovanie pacientov v methadonovom substitučnom programe je pre nich prospešné, keďže ich udržiava v kontakte so špecializovanými odvykacími, lekáskymi a sociálnymi službami a redukuje prostitúciu, kriminálne správanie a väznenosť danej skupiny populácie.

Svetová zdravotnícka organizácia (WHO) vypracovala klinický protokol pre európsky región ohľadne manažmentu hepatitídy C a HIV koinfekcie. „Treba vynaložiť snahu prostredníctvom multidisciplinárnej starostlivosti o to, aby sa zvýšila použiteľnosť a dostupnosť liečby najmä pre zra-

niteľné skupiny populácie vrátane prisťahovalcov, IDU, väzňov, ľudí s psychiatrickými chorobami a konzumentov nadmerného množstva alkoholu.“ „Pacientom na substitučnej liečbe by liečba CHC nemala byť odopieraná a začatie liečby HCV infekcie u aktívnych užívateľov drog by sa malo zvažovať individuálne“ (19,23).

Záchyt, diagnostika a liečba IDUs s chronickými vírusovými hepatitídami je spojená so **špecifickými problémami**, ktoré sa týkajú *compliance pacientov, zvýšeného výskytu depresie, možnej recidívy konzumu drogy, potreby multidisciplinárnej starostlivosti, organizačných a finančných problémov a limitov.*

Tab. 1: Prehľad situácie v krajinách EÚ ohľadne liečby CHC/CHB u IDU (30).

Krajina EU	Názor expert	POLOOF GL	OFIC. GL	KONS. ODPOR.	NEEXIST. ODPOR.	ABSTINENCIA >6-12 mes.	ABSTIN	METADON	IDU Nie je K.I. TER.
EU (1999)				x			x		
RAKÚSKO (1998)			x				x	x	
BELGICKO (2003)			x						
DÁNSKO (2003)	x					x			
FÍNSKO (2003)		x					x	x	
FRANCÚZSKO (2002)				x					x
NEMECKO (1997)			x			x			
GRÉCKO	Nie sú údaje								
ÍRSKO	Nie sú údaje								
TALIANSKO (2003)	x				x				
LUXEMBURSKO	Nie sú údaje								
HOLANDSKO (2002)	x				Nie sú údaje				
NÓRSKO (2002)		x				x			
PORTUGALSKO	Nie sú údaje								
ŠPANIELSKO (2001)			x		x				
KATALÁNSKO (2003)			x				x		
ŠVÉDSKO (2003)			x				x		
V. BRITÁNIA (2000)			x				x	x	
ŠKÓTSKO (2000)			x				x		

Je všeobecne známe, že v minulosti prevažovalo skôr zamietavé stanovisko k liečbe IDUs s CHC. Doteraz však neexistujú jednotné odporúčania v jednotlivých krajinách Európy ohľadne liečby chronických vírusových hepatítid u drogovu závislých osôb.

Názory na liečbu HCV infekcie u IDU sú stále kontroverzné. Svedčí o tom prehľad situácie v jednotlivých krajinách Európskej únie, ktorú zobrazuje tab. 1.

Jednou z mnohých možných príčin odmietania liečby CHC v skupine intravenózných narkomanov bola aj obava z rozvoja depresie počas liečby.

Je známe, že prevalencia depresie u pacientov s CHC je zvýšená v porovnaní so všeobecnou populáciou. Riziková skupinu predstavujú najmä pacienti s CHC a abúsom drog v minulosti; ktorým bola liečba predtým odopieraná; ktorí mali málo možností liečby; s HIV koinfekciou; u ktorých je dlhšia anamnéza trvania infekcie (4,6,12,31).

Zaznamenaná prevalencia vzniku depresie v skupine pacientov s CHC sa udáva v rozmedzí od 24% do 70% versus 6-10% vo všeobecnej populácii. Tento široký rozptyl vo výskyte depresie súvisí s odlišnými metodikami, ktoré sa používajú pri hodnotení depresie.

Liečba chronickej hepatitídy C pegylovaným interferónom ako aj chronická hepatitída C samotná môže byť spojená s niektorými zmenami v centrálnom nervovom systéme (CNS): výraznou únavou, anhedóniou, depresiou, podráždenosťou, psychotickými symptómami, syndrómom delíria, relapsom v užívaní alkoholu alebo drog alebo pokusmi o samovraždu (1,21).

Zistilo sa, že klinicky významné depresívne symptómy vznikajú u významného percenta pacientov najčastejšie počas prvých 3 mesiacov liečby CHC (7,8). Najvyššia incidencia je počas prvých 4-8 týždňov liečby a prevalencia narastá počas prvých 6 mesiacov terapie. Prítomnosť symptómov depresie už pred začiatkom liečby je kľúčovým rizikovým faktorom pre vznik depresie počas liečby CHC. V niektorých prípadoch sa môže depresia spontánne zlepšiť v priebehu niekoľkých týždňov. Vo väčšine prípadov je však potrebná farmakologická liečba antidepresívami. Pretrvávanie depresívnych symptómov závisí od typu podávaného interferónu: pri užívaní štandardného interferónu nežiaduce účinky odznali počas 3 týždňov od skončenia terapie. Pri dlhodobom účinkujúcom pegylovanom interferóne psychiatrické nežiaduce účinky typu depresie pretrvávali počas niekoľkých mesiacov. V individuálnych prípadoch boli depresívne symptómy zaznamenané dokonca 6-12 mesiacov po skončení protívirusovej liečby.

Pacient (a obzvlášť pacient s anamnézou drogovej závislosti) by mal byť dôkladne poučený o možných psychických zmenách v dôsledku liečby CHC pred začatím liečby CHC. Už pred zača-

tím liečby chronickej hepatitídy C by sa mal vykonať skríningový test na záchyt depresie. Podľa jeho výsledku sa môže ošetrojúci lekár rozhodnúť (v spolupráci s psychiatrom), či sa: a) začne liečba CHC a bude sa starostlivo monitorovať prípadný rozvoj depresie; b) či sa začne súčasne liečba CHC a farmakologická liečba depresie; c) či sa pred začatím liečby CHC začne najprv liečba antidepresívami. **Samozrejmosťou je monitorovanie depresie počas liečby CHC prostredníctvom škál depresie (4,5).**

Samotní intravenózni užívatelia drog však aj napriek poskytnutej možnosti liečby CHC niekedy túto neabsolvujú. Medzi dôvodmi, ktoré sami popisujú ako prekážku absolvovania liečby CHC, uvádzajú: chybné predpoklady ohľadne výsledkov liečby hepatitídy C, obavy z nežiaducich účinkov liečby, pochybnosti ohľadne účinnosti liečby, nedôvera v úspech medicínskej liečby, frustrácia vyplývajúca z protichodných údajov z rôznych zdrojov ohľadne hepatitídy C, chýbanie vedomostí, odmietanie choroby, odmietnutie samotným lekárom (36).

Ako motívy prečo liečbu CHC podstúpiť, intravenózni narkomani uvádzajú nasledovné dôvody: vyhnutie sa negatívnym dôsledkom neliečenej hepatitídy C, dôvera organizácii alebo lekárovi, náhľad na liečbu ako na príležitosť zmeniť svoj život, ako na šancu cítiť sa lepšie, vplyv iných ľudí, ktorí už boli liečení.

Existujú veľmi obmedzené údaje o aktuálnom počte osôb, ktorí sú liečení na CHC v nových členských krajinách EÚ a susedných štátoch, ale začiatkové údaje naznačujú, že počet IDU, ktorí boli liečení počas posledných 3 rokov, je nízky: 150-300 ľudí v Bulharsku a Slovensku, okolo 500 v Českej republike a Litve, zatiaľ čo horný odhad je okolo 1300 v Maďarsku a 4000 v Rumunsku. Údaje z rokov 2004-2006 naznačujú postupný pomalý, ale systematický nárast počtu IDUs, ktorým bola poskytnutá liečba CHC/CHB. V nových členských štátoch EÚ a susediacich štátoch boli odporúčania pre liečbu vírusových hepatítid zavedené v r. 2002-2005. Oficiálne guidelines boli schválené Ministerstvom zdravotníctva v Bielorusku, Litve, Rumunsku, Rusku, Slovensku a Slovinsku. V ďalších krajinách sú zavedené odborníkmi v hepatológii a infekčných chorobách. Situáciu v nových členských štátoch EÚ a susediacich štátoch ohľadne liečby CHC/CHB u IDU zobrazuje tab. 2.

Fakt, že väčšina publikovaných guidelines je reštriktívna voči IDUs, odráža skutočnosť, že špecialisti v oblasti liečby závislosti nie sú zahrnutí do prípravy tvorby guidelines. Jedine v Slovinsku boli guidelines pripravované v spolupráci s Centrom pre prevenciu a liečbu drogovej závislosti na Ministerstve zdravotníctva.

Chýbajúca spolupráca medzi hepatológmi, gastroenterológmi a psychiatrami môže mať nežiaduci

vpływ na optymalną leczenie pacjentów z CHC (22).

Naopak, veľmi povzbudzujúce sú správy z Francúzska, kde sa podarilo vytvoriť multidisciplinárnu riadiacu komisiu, ktorá zahŕňa hepatológa, praktického lekára, špecialistu na liečbu závislosti, psychiatra, internistu, infektológa, zástupcov patientskej organizácie, zdravotné sestry. Ide o projekt HepTox, do ktorého je v rámci Francúzska zahrnutých 91 centier pre liečbu závislosti, z toho 68 centier je vybudovaných ako multidisciplinárnych. Cieľom projektu HepTox (24) je zlepšiť manažment pacientov s HCV infekciou v záujme realizácie prevencie, skríningu a liečby infekcie. Cieľom je na jednej strane liečba CHC, ktorá sa dosahuje prostredníctvom iniciácie spolupráce medzi medicínskou a sociálnou časťou tímu centra a zodpovedným hepatológom, ktorí vytvárajú spoločne multidisciplinárny tím. HepTox taktiež uskutočňuje koordináciu, tréning, diagnostiku, monitorovanie a edukáciu pacientov. Podobné iniciatívy ohľadne vybudovania multidisciplinárnych tímov starostlivosti o drogovú závislosť pacientov sa úspešne vyvíjajú aj v Rakúsku (14).

Významným poznatkom a povzbudením zo správy Central and Eastern European Harm Reduction Network (CEEHRN) sú údaje o **rovnakej schopnosti IDUs spolupracovať pri liečbe CHC a dosiahnuť trvalú virologickú odpoveď ako vo všeobecnej populácii, keď je liečba prispôbená k ich potrebám a keď sú dôsledne manažované možné komplikácie a nežiaduce účinky liečby** (18).

Podľa údajov Výročnej správy za rok 2008 Regionálneho úradu verejného zdravotníctva v Banskej Bystrici bolo v r. 2008 na Slovensku hlásených cel-

kovo 377 prípadov chronických vírusových hepatítid, z čoho 305 prípadov predstavovala chronická hepatitída C. Ochorenie na CHC sa vyskytlo vo všetkých krajoch Slovenskej republiky s maximom v kraji Trnavskom, Nitrianskom a Bratislavskom. Maximálny počet ochorení bol vo vekovej skupine 20-24-ročných. Anamnéza drogovej závislosti sa uvádzala u 107 hlásených prípadov, čo predstavuje 35,1% (19,20,37).

V Slovenskej republike sú podmienky liečby pacientov s chronickou hepatítidou C so závislosťou na intravenózne podávaných omamných látkach súčasťou Odporúčaní pre liečbu chronickej vírusovej hepatitídy C, ktoré sú publikované v Metodickom liste racionálnej farmakoterapie (13). Podmienkou liečby CHC je zabezpečenie trvalej abstinencie (dokumentovanej príslušným odborníkom najmenej 6 mesiacov pred začatím liečby, prípadne úspešnou participáciou pacienta v methadonovom alebo inom podobnom programe) a primeranej spolupráce zo strany pacienta, najlepšie v spolupráci s oddelením pre liečbu drogových závislostí, resp. príslušným lekárom - psychiatrom.

Záver

Užívanie drog - zdroj závažných zdravotných, sociálnych a ekonomických problémov. Problematika infekcie CHC v prostredí IDUs - vysoko aktuálna (2,17).

Základným dokumentom Slovenskej republiky v oblasti protidrogovej politiky v súlade s úrovňou súčasného poznania fenoménu drog, je *Národná protidrogová stratégia na obdobie 2009 - 2012* (25).

Tab. 2: Prehľad situácie v nových členských krajinách EÚ a susedných štátoch ohľadne liečby CHC/CHB u IDU (18).

Krajina EU	GL	ABSTIN	METADON	IDU Nie je K.I. TER.	GL PRE HCV / HIV KOINF.
BIELORUSKO (2002)	MZ	x		NIE	
BULHARSKO (2002)	BGS	x 6 m.		NIE	x
ČR	ČHZ			NIE	x
ESTÓNSKO (2006)	EGS EIS	x		NIE	x
MAĎARSKO (2005, 2006, príprava nových GL)	H sekcia MGS	x 6 - 12 mes.		NIE	
LOTYŠSKO (2006)	IS	x		NIE	x
LITVA (2003, 2005)	MZ			NIE	x
POLSKO	Nie sú údaje	Nie sú údaje	Nie sú údaje	Nie sú údaje	Nie sú údaje
RUMUNSKO (1998)	Z		ÁNO	NIE	x
RUSKO (2006)	MZ a SV				NIE
SLOVENSKO (2004)	MZ	x min 6 mes.	ÁNO	NIE	Nie sú údaje
SLOVINSKO (2006)	MZ	x	ÁNO	ÁNO	Nie sú údaje
UKRAJINA	draft		draft	draft	NIE

CEEHRN survey on HCV among IDUs, 2006-2007

Knerr W, Merkinaitė S.: Hepatitis C among IDUs in the New EU Member States and Neighboring Countries: Situation, guidelines and recommendations 2007.

Zameriava sa na ochranu verejného zdravia s dôrazom na zabezpečenie ochrany obyvateľov pred rizikom drogovej závislosti a zneužívania drog, ale tiež otázky spojené so sociálnou exklúziou a inklúziou zraniteľných skupín.

Jedným z cieľov Národnej protidrogovej stratégie je aj tvorba účinných nástrojov vyhľadávania osôb a skupín, žijúcich na okraji spoločnosti, poskytovania primeranej starostlivosti a pomoci týmto skupinám a nástrojov zabráňujúcich šíreniu chorôb spojených s užívaním drog, osobitne HIV a hepatitíd (najmä chronickej hepatitídy B a C).

Vzhľadom na aktuálny stav je v súčasnosti zvlášť potrebné zintenzívniť preventívne pôso-

benie s cieľom znížiť šírenie infekcie vírusmi hepatitíd B a C v rizikových skupinách populácie. Potrebná je prioritizácia problematiky vírusových hepatitíd v rámci národnej, ale i európskej zdravotnej politiky a zabezpečenie účinných liečebno-preventívnych opatrení, ktoré umožnia zvládnuť túto narastajúcu zdravotnú i ekonomickú problematiku na patričnej úrovni kvality (16). Tento prístup umožní predchádzať alarmujúcemu nárastu chronických chorôb pečene a ich komplikácií, ktoré si následne vyžadujú medicínsky i ekonomicky oveľa náročnejšie postupy (transplantácia, liečba hepatocelulárneho karcinómu atď.).

Literatúra

1. Asnis GM, De La Garza, R. 2nd: Interferon-induced depression in chronic hepatitis C: a review of its prevalence, risk factors, biology, and treatment approaches. *J Clin Gastroenterol* 2006;40(4):322-335.
2. Belovičová M, Cymbalová D, Jašková A, Chylová K, Glasa J, Zima M, Lovrantová E, Weiss M, Gašparovič J, Čipková J, Majerčíková D, Miková Z, Graňo F, Holomáň J. Prevalencia a riziká vzniku chronickej hepatitídy C/B a HIV v resocializačných zariadeniach Slovenskej republiky. Interim analýza projektu. XXXVII. Májové hepatologické dny. Karlove Vary 13.05.-15.05.2009. *Čes a Slov Gastroent a Hepatol* 2009;63(3 suppl.):143 (abstrakt).
3. Belovičová M, Cymbalová D, Lenerová S, Jašková A, Gál V, Holomáň J. Zraniteľné skupiny obyvateľstva a hepatitídy. Májové hepatologické dni 2009, Tále 28.05.09 - 30.05.2009:s.46 (abstrakt)
4. Belovičová M, Jašková A, Lenerová S. Chronická hepatída C a depresia - obávaná dvojkombinácia? *Psychiatr Prax* 2008;9(6):282-284.
5. Belovičová M, Jašková A, Lenerová S, Tóth M, Holomáň J. Monitorovanie depresie u pacientov s chronickou hepatitídou C - výsledky 1-ročnej analýzy. Tále 22.05.-24.05.2008. s. 26-27(abstrakt).
6. Constant A, Castera L, Dantzer R, et al. Mood alterations during interferon-alpha therapy in patients with chronic hepatitis C: evidence for an overlap between manic/hypomanic and depressive symptoms. *J Clin Psychiatry* 2005;66(8):1050-1057.
7. Dan AA, Martin LM, Crone C et al. Depression, anaemia and health-related quality of life in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2006;44(3):491-498.
8. Dieperink E, Willenbring M, Ho SB. Neuropsychiatric symptoms associated with hepatitis C and interferon alpha: a review. *Am J Psychiatry* 2000;157(6):867-876.
9. Doris B, Strader TW, David L et al. AASLD Practice Guideline: Diagnosis, Management and Treatment of Hepatitis C. *Hepatology* 2004;39(4):1147-1171.
10. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. 2007 Annual report: the state of the drugs problem in Europe. Lisbon: EMCDDA, 2007. <http://www.emcdda.europa.eu/html.cfm/index44682EN.html>.
11. EMCDDA (2008): Annual report 2008 - The state of the drugs problem in Europe. Luxembourg: European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction. www.emcdda.europa.eu/html.cfm/index64151EN.html
12. Fireman M, Indest DW, Blackwell A, Whitehead AJ, Hauser P. Addressing tri-morbidity (hepatitis C, psychiatric disorders, and substance use): the importance of routine mental health screening as a component of a comanagement model of care. *CID* 2005;40:286-291.
13. Glasa J, Schréter I, Hrušovský Š. Liečba chronickej vírusovej hepatitídy B a C. Metodický list racionálnej farmakoterapie 2001;5(19).
14. Haltmayer H. The Hepatitis C Network - Austria. 1st International Symposium on Hepatitis Care in Substance Users. *Suchmedizin in Forschung und Praxis* 2009;11(5):229.
15. Hézode C, Zafrani ES, Roudot-Thoraval F, Costentin C, Hessami A, Bouvier-Alias M, Medkour F, Pawlotsky JM, Lotersztajn S, Mallat A. Daily cannabis use: a novel risk factor of steatosis severity in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2008;134(2):432-439.
16. Holomáň, J. Bratislavská deklarácia inšpiruje, ale aj ukazuje cestu do budúcnosti. *Zdravotnícke noviny* 2009;XIV/LVIII(13):8.
17. Holomáň J, Belovičová M, Glasa J, Cymbalová D, Miková Z, Takács R, Michalíková S, Hučková D, Čipková J, Majerčíková D. Aktívny skrining markerov vírusových hepatitíd a HIV v prostredí resocializačných zariadení a väznenstva. VI. Odborná konferencia Národných referenčných centier pre surveillance infekčných chorôb v SR. Bratislava 26.03.2009. s. 25-26 (abstrakt).
18. Knerr W, Merkinat S. Hepatitis C among IDUs in the New EU Member States and Neighbouring Countries: Situation, guidelines and recommendations 2007. Ex Arte UAB, Lithuania. 111 p.
19. Krištúfková Z, Avdičová A, Námešná J. Analýza hlásených ochorení na vírusovú hepatitídu typu C v SR v rokoch 2007-2008. Májové hepatologické dni 2009, Tále 28.05.09 - 30.05.2009. s. 40 (abstrakt).
20. Krištúfková Z, Avdičová M, Námešná J, Belovičová M, Holomáň J. Posilnenie surveillance VHC v SR. V. Odborná konferencia Národných referenčných centier pre surveillance infekčných chorôb v SR. Bratislava, 11.03.2008. s. 18 (abstrakt).
21. Lang CA, Conrad S, Garret L. et al. Symptom prevalence and clustering of symptoms in people living with chronic hepatitis C infection. *J Pain Sym Manage* 2006;31(4):35-344.
22. Lang JP, Michel L, Melin P, Schoeffler M, Gauchet A, Rousseaux C, Cartier V, Henry C. Management of psy-

- chiatric disorders and addictive behaviours in patient with viral hepatitis C in France. *Gastroenterol Clin Biol* 2009;33(1Pt1):1-7.
23. Management of Hepatitis C and HIV Coinfection: Clinical protocol for the WHO European Region 2006. www.euro.who.int/Document/SHA/HEP_C.pdf
 24. Moussalli J. Hep Tox France. 1st International Symposium on Hepatitis Care in Substance Users. *Suchtmedizin in Forschung und Praxis* 2009;11(5):229-230.
 25. Národná protidrogová stratégia na obdobie 2009-2012 (NPDS). www.rokovania.sk/appl/material.nsf/0/.../Zdroj.html
 26. National Institutes of Health (2002). Consensus development conference statement. Management of hepatitis C. 10 to 12 June 2002. *Gastroenterology* 2002;123(6):2082-2099.
 27. Oznámenie Komisie Európskych spoločenstiev o správe o dosiahnutom pokroku v roku 2007 týkajúcej sa implementácie protidrogového akčného plánu EÚ (2005-2008), Brusel, 10.12.2007. eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=COM:2007:0781:FIN...
 28. Parfieniuk A, Flisiak R. Role of cannabinoids in chronic liver diseases. *World J Gastroenterol* 2008;14(40):6109-6114.
 29. Raymond PW, Kugelmas M, Libsch K. Management of Hepatitis C: Evaluating Suitability for Drug Therapy. *American Family Physician* 2004;69(6):1429-1436.
 30. Reimer J, Schulte B, Castells X et al. Guidelines for the treatment of hepatitis C virus infection in injection drug users: status quo in the European Union Countries. *CID* 2005;40(Supp5):373-378.
 31. Schaefer M. Treatment of chronic hepatitis C in patients with psychiatric disorders. 1st International Symposium on Hepatitis Care in Substance Users. *Suchtmedizin in Forschung und Praxis* 2009;11(5):234-239.
 32. Schaefer M, Hinzpeter A, Mahmand A, Janssen G, Pich M, Schwaiger M. et al. Hepatitis C treatment in "difficult-to-treat" psychiatric patients with pegylated interferon-alpha and ribavirin: response and psychiatric side effects. *Hepatology* 2007;46(4):957-959.
 33. Schréter I, Hügecová D, Kristián P, Karabová E. Anti-HCV Prevalence in Different Groups in Eastern Slovakia. XI. International Congress of Liver Diseases, Basel, Falk Symposium N 115, 1999:154.
 34. Stav drogovej problematiky v Európe. *Čistý deň* 2008;6(4):17.
 35. Thomas DL, Sulkowski MS. Detection of liver disease in injection drug users. *J Addict Dis* 2008;27(2):19-24.
 36. Vonk MS, Lindenburg CE, Gamel CJ, Weegink CJ, Prins M, Reesink HW, Davidovich U. Barriers and motivation of active drug users to undergo treatment for chronic Hepatitis-C: a qualitative study. 1st International Symposium on Hepatitis Care in Substance Users. *Suchtmedizin in Forschung und Praxis* 2009;11(5):257.
 37. Výročná správa za SR v roku 2008. www.epis.sk.
 38. Wien L. Natural history, treatment and prevention of hepatitis C in injecting drug users: an overview, p. 21-38. In: European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction Monographs: Hepatitis C and injecting drug use: impact, costs and policy options. Luxemburg 2004, 389 p.
 39. Wiessing L. Viral Hepatitis and High Risk Population Groups: the Role of Injecting Drug Use. International Symposium Liver & Drugs '08: Viral Hepatitis - The Health Priority in EU. Bratislava, 5.09.2009: s. 5-7 (abstrakt).
 40. Wiessing L, Guarita B, Giraudon I, Brummer-Korvenkontio H, Salminen M, Cowan SA. European monitoring of notifications of hepatitis C virus infection in the general population and among injecting drug users (IDUs) - the need to improve quality and comparability. *Euro Surveill.* 2008, 13, č. 21, pii=18884. <http://www.euro-surveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=18884>.

MUDr. Mária Belovičová, PhD.

Ústav farmakológie a klinickej farmakológie SZU (ÚFKF SZU),
Národné referenčné centrum pre liečbu chronických hepatít (NRCCCH),
Limbová 12, 833 03 Bratislava

REGIONÁLNE A ETNICKÉ ASPEKTY VÍRUSOVEJ HEPATITÍDY B U GRAVIDNÝCH ŽIEN NA SLOVENSKU

Pavol Kristian¹, Ivan Schréter¹, Zuzana Paraličová¹, Peter Jarčuška², Leonard Siegfried³, Pavol Jarčuška¹

¹Klinika infektológie a cestovnej medicíny, LF UPJŠ a FN LP Košice

²1. interná klinika, LF UPJŠ a FN LP Košice

³Ústav lekárskej mikrobiológie, LF UPJŠ a FN LP Košice

Súhrn

Cieľ práce: Stanoviť výskyt HBV infekcie u tehotných v okresoch východného Slovenska s rôznym zastúpením rómskeho obyvateľstva a určiť podiel pacientok s chronickou hepatitídou B a vyšším rizikom vertikálneho prenosu infekcie.

Materiál a metódy: Analyzovali sme údaje z 9 okresných oddelení klinickej mikrobiológie od januára 2008 do júna 2009. Sledovali sme podiel HBsAg pozitívnych nálezov z celkového počtu vyšetrení a v skupine tehotných žien. Dostupné séra HBsAg pozitívnych tehotných boli vyšetrené aj na ALT, HBeAg a HBV DNA.

Výsledky: Spolu bolo vyšetrených 44 912 sér, z toho 10 739 v rámci skríningu v tehotenstve. Celkový počet HBsAg pozitívnych vzoriek bol 803 (1,79%), v skupine tehotných 251 (2,34%). Pri porovnaní okresov s vyšším (>4%) a nižším (<3%) zastúpením rómskeho obyvateľstva sme nepozorovali významný rozdiel v celkovej prevalencii HBsAg (1,85% vs. 1,68%), ale rozdiel v skupine tehotných (2,69% vs. 1,25%) bol vysoko signifikantný ($p < 0,001$). HBV DNA sme stanovili u 158 gravidných, 19 pacientok malo virémiu $> 10^5$ kópií/ml, 27 v intervale 10^4 – 10^5 kópií/ml a v 112 prípadoch bolo HBV DNA $< 10^4$ alebo negatívne. HBeAg pozitivitu sme potvrdili u 17 zo 146 vyšetrených (11,6%) a elevované ALT u 11 zo 69 prípadov (15,9%). Z 58 pacientok s normálnymi ALT sme až v 12 prípadoch (21%) zistili virémiu $> 10^4$ kópií/ml, 3 z nich boli súčasne HBeAg pozitívne.

Záver: Výskyt HBV infekcie u tehotných na východnom Slovensku presahuje odhadovanú celoslovenskú prevalenciu a v okresoch s vyšším zastúpením rómskej populácie potvrdzuje predpokladaný vyšší výskyt HBV infekcie v tejto skupine obyvateľov. Väčšina infikovaných sú nosičky HBsAg, potvrdili sme ale aj viaceré prípady tehotných s vysokou vírusovou náložou a rizikom vertikálneho prenosu infekcie. Vyšetrenie ALT v gravidite nepovažujeme za dostatočné na vylúčenie chronickej hepatitídy B. Všetky HBsAg pozitívne tehotné pacientky by mali byť sledované aj po pôrode.

Kľúčové slová

Vírusová hepatitída B – gravidita – prevalencia – HBsAg – HBV DNA – rómske obyvateľstvo

Práca bola podporovaná v rámci grantu VEGA 1/0050/08.

REGIONAL AND ETHNICAL ASPECTS OF VIRAL HEPATITIS B IN PREGNANT WOMEN IN SLOVAKIA

Pavol Kristian¹, Ivan Schréter¹, Zuzana Paraličová¹, Peter Jarčuška², Leonard Siegfried³, Pavol Jarčuška¹

¹Department of Infectology and Travel Medicine, Faculty of Medicine, P.J.Šafárik University Košice

²1st Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, P.J.Šafárik University Košice

³Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, P.J.Šafárik University Košice

Abstract

Aim: To determine the prevalence of HBV infection in pregnant women in districts of eastern Slovakia with diverse prevalence of Roma population and to determine the subset of women with chronic hepatitis B and increased risk of vertical transmission.

Material and methods: We have analyzed data from 9 regional departments of clinical microbiology from January 2008 till June 2009. We have evaluated the portion of HBsAg positive findings from the overall examined samples and among pregnant women. Available sera from HBsAg positive pregnant women were also screened for ALT, HBeAg and HBV DNA.

Results: Overall, 44,912 sera samples were examined, with 10,739 from pregnancy screening. The number of HBsAg positive samples overall and during pregnancy was 803 (1.79%) and 251 (2.34%) respectively. Comparing districts with higher (>4%) and lower (<3%) prevalence of Roma population, there was no notable difference in the overall HBsAg prevalence (1.85% vs. 1.68%), however in the subgroup of pregnant

women (2.69% vs. 1.25%) this difference was highly significant ($p < 0.001$).

HBV DNA was evaluated in 158 pregnant women, 19 patients had viral load $>10^5$ copies/ml, 27 in the range of 10^4 - 10^5 copies/ml and 112 patients $<10^4$ or negative. HBeAg positivity was confirmed in 17 of 146 examined samples (11.6%) and elevated ALT in 11 of 69 cases (15.9%). Twelve out of 58 patients with normal ALT (21%) had viral load $>10^4$ copies/ml, 3 of them were simultaneously HBeAg positive.

Conclusion: The prevalence of HBV infection in pregnant women in eastern Slovakia exceeds the overall estimated Slovak prevalence, and in districts with higher Roma population confirms presumed higher prevalence of HBV infection in this population. Majority of infected women are HBsAg carriers, but we have confirmed several cases of pregnant women with high viral load and increased risk of vertical transmission. We consider evaluation of ALT in pregnancy as insufficient for ruling out chronic hepatitis B.

Key words

Viral hepatitis B – pregnancy – prevalence – HBsAg – HBV DNA – Roma population

This study was supported by VEGA grant No.1/0050/08.

Úvod

Hepatitída B patrí medzi najčastejšie príčiny chronického poškodenia pečene. Aj keď vplyv gravidity na chronickú HBV infekciu bol len málo študovaný, objavujú sa údaje o zmenách v HBeAg/anti-HBe statu, hladín virémie alebo hodnôt aminotransferáz v priebehu tehotenstva a po pôrode (11). Aktuálny stav HBV infekcie v čase pôrodu, predovšetkým prítomnosť HBeAg a vírusová nálož, sú prognostickými faktormi vertikálneho prenosu nákazy z matky na dieťa. Práve pre riziko infekcie novorodenca je indikovaný skrining HBsAg u tehotných.

Prevalencia HBsAg na Slovensku sa odhaduje na menej ako 2% obyvateľstva, pričom existuje predpoklad regionálnych rozdielov a podstatne vyššej prevalence HBV infekcie v rómskej populácii (3). Za obdobie rokov 2007-2008 dosiahol počet novorodencov HBsAg pozitívnych matiek podliehajúcich očkovaniu počet 579, z toho až 70% detí bolo z východného Slovenska. Slovensko patrí medzi krajiny s vysokým podielom rómskeho obyvateľstva, obzvlášť na východe krajiny. Oficiálne údaje Štatistického úradu SR predpokladajú, že Rómovia tvoria 1,9% obyvateľstva (na východnom Slovensku 4,8%), reálne odhady sú však až do 10%. Výskyt HBV infekcie u tehotných žien nie je známy.

Cieľom práce bolo stanoviť výskyt HBV infekcie u tehotných v okresoch východného Slovenska s rôznym zastúpením rómskeho obyvateľstva, určiť podiel pacientok s chronickou hepatitídou B a vyšším rizikom vertikálneho prenosu infekcie na novorodenca (s vysokou vírusovou náložou) a overiť spoľahlivosť normálnych hodnôt ALT u HBsAg pozitívnych tehotných žien ako markera svedčiacého pre nízke riziko vertikálneho prenosu (korelácia s nízkou virémiou).

Materiál a metódika

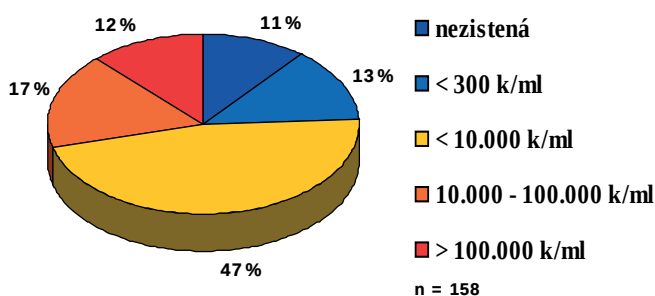
Analyzovali sme údaje z 9 okresných oddelení klinickej mikrobiológie od januára 2008 do júna 2009. Podľa oficiálnych údajov o zastúpení rómskeho obyvateľstva sme porovnávali okresy s vyšším ($>4\%$) a nižším ($<3\%$) podielom Rómov. Sledovali sme podiel HBsAg pozitívnych nálezov z celkového počtu vyšetrení a v skupine tehotných žien. Dostupné séra HBsAg pozitívnych tehotných boli vyšetrené aj na ALT, HBeAg a HBV DNA. Sledovali sme celkové počty vyšetrených, počty vyšetrení v rámci skriningu v gravidite a počty HBsAg pozitívnych v týchto skupinách.

dovali sme podiel HBsAg pozitívnych nálezov z celkového počtu vyšetrení a v skupine tehotných žien. Dostupné séra HBsAg pozitívnych tehotných boli vyšetrené aj na ALT, HBeAg a HBV DNA. Sledovali sme celkové počty vyšetrených, počty vyšetrení v rámci skriningu v gravidite a počty HBsAg pozitívnych v týchto skupinách.

Výsledky

Podľa údajov Regionálneho úradu verejného zdravotníctva v Banskej Bystrici je ročne na Slovensku hlásených asi 100 prípadov akútnej hepatitídy B, asi 50 prípadov chronickej hepatitídy B a okolo 400 prípadov nosičstva HBsAg (3). Asi 60% prípadov nosičstva je hlásených z okresov východného Slovenska, pričom 25% novozistených prípadov je zachytených pri skriningu hepatitídy B v gravidite.

V sledovaných okresných oddeleniach klinickej mikrobiológie bolo za uvedené 18 mesačné obdobie vyšetrených spolu 44 912 sér, z toho 10 739 v rámci skriningu v tehotenstve. Celkový počet HBsAg pozitívnych vzoriek bol 803 (1,79%), v skupine tehotných 251 (2,34%). Z tohto počtu HBsAg pozitívnych gravidných žien sa podarilo overiť národnosť u 152 z nich, pričom 106 (69,7%) tvorili ženy rómskeho pôvodu. Pri porovnaní okresov s vyšším ($>4\%$) a nižším ($<3\%$) zastúpením rómskeho obyvateľstva sme nepozorovali významný rozdiel v celkovej prevalencii HBsAg (1,85% vs. 1,68%), ale rozdiel v skupine tehotných (2,69% vs. 1,25%) bol vysoko signifikantný ($p < 0,001$) (tab. 1).



Graf 1: HBV DNA u HBsAg pozitívnych tehotných žien.

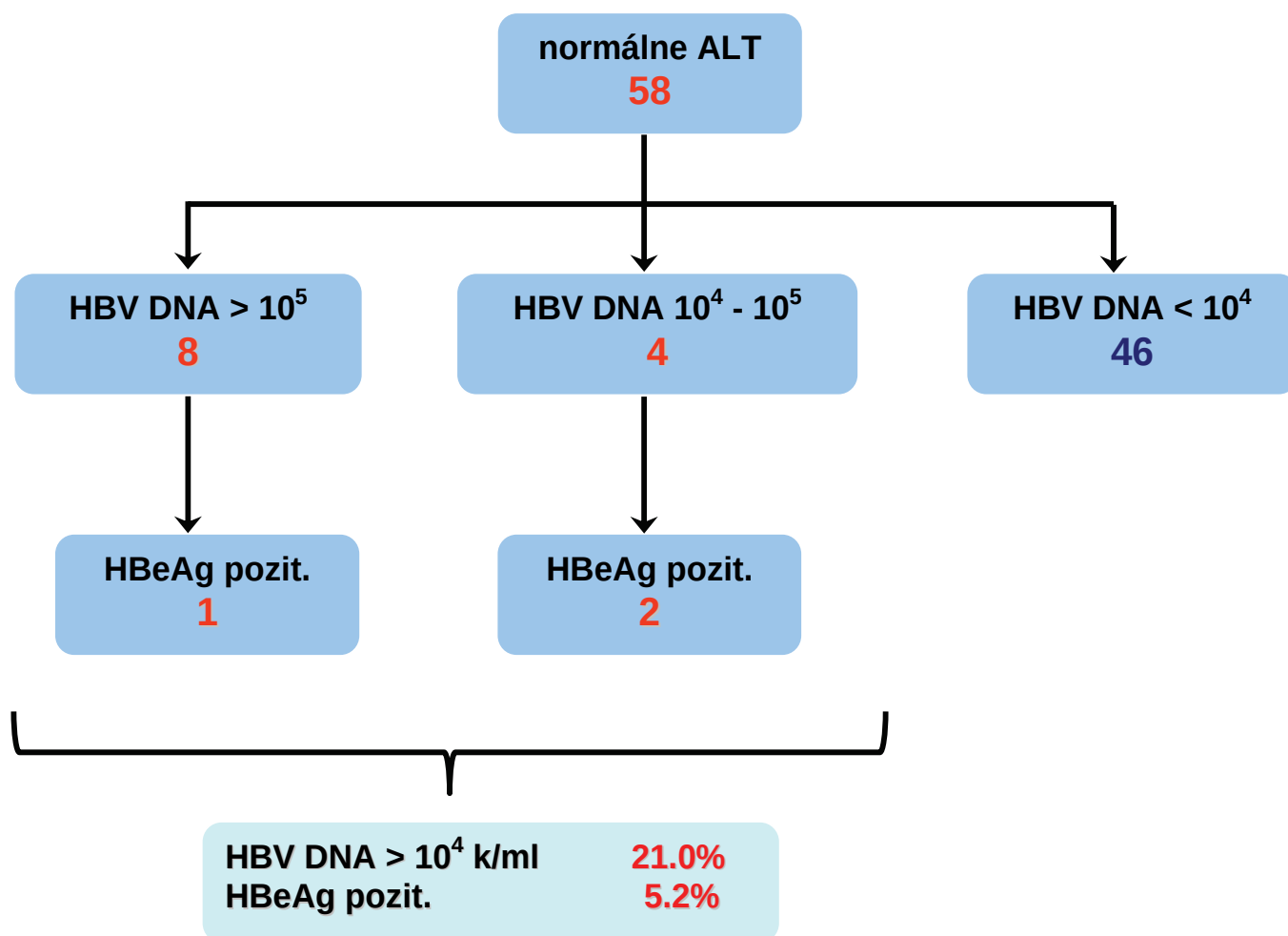


Schéma 1: HBV DNA a HBeAg v skupine 58 HBsAg pozitívnych tehotných žien s normálnou ALT.

Tab. 1: Porovnanie okresov s vyšším (>4%) a nižším (<3%) zastúpením rómskej populácie.							
Okres	Všetkých vyšetrených	HBsAg pozit.	% pozit.	Tehotné ženy	HBsAg + tehotné	% pozit. tehotných	rómske obyvateľstvo [†]
Humenné	2.482	75	3,02	608	5	0,82	2,2 %
Prešov	11.515	186	1,62	1.591	25	1,57	2,5 %
Svidník	2.326	14	0,60	450	3	0,67	2,7 %
Okresy s <3% rómskou populáciou	16.323	275	1,68[†]	2.649	33	1,25 *	
Bardejov	5.836	63	1,08	1.191	26	2,18	4,7 %
Rožňava	2.257	26	1,15	882	6	0,68	4,7 %
Trebišov	4.310	68	1,58	503	17	3,38	5,9 %
Michalovce	4.228	135	3,19	1.818	54	2,97	6,0 %
Spišská Nová Ves	4.464	186	4,17	2.524	113	4,48	6,7 %
Vranov	7.494	50	0,67	1.172	2	0,17	6,8 %
Okresy s >4% rómskou populáciou	28.589	528	1,85[†]	8.090	218	2,69 *	
Spolu	44.912	803	1,79	10.739	251	2,34	

[†] NS

* p<0.001

[†] podľa Štatistického úradu SR

HBV DNA sme stanovili u 158 gravidných, 19 pacientiek malo virémiu $>10^5$ kópií/ml, 27 v intervale 10^4 - 10^5 kópií/ml a v 112 prípadoch bolo HBV DNA $<10^4$ alebo negatívne. Spolu viac ako 29% HBsAg pozitívnych tehotných žien malo virémiu vyššiu ako 10^4 kópií/ml, čo zodpovedá diagnóze chronickej hepatitídy B a môže tiež predstavovať vyššie riziko vertikálneho prenosu. Zvyšných 71% prípadov boli nosiči HBsAg (graf 1).

HBeAg pozitivitu sme potvrdili u 17 zo 146 vyšetrených (11,6%) a elevované ALT u 11 zo 69 prípadov (15,9%). Z 58 pacientok s normálnymi ALT sme až v 12 prípadoch (21%) zistili virémiu $>10^4$ kópií/ml, 3 z nich boli súčasne HBeAg pozitívne (schéma 1).

Diskusia

Prevalencia HBV infekcie u tehotných v rôznych krajinách závisí od celkovej situácie v danej geografickej oblasti. V európskych krajinách sa pohybuje v rozmedzí od $<0,1\%$ na severozápade Európy do 1-4% v južnej Európe (9). Aj v rámci jednej krajiny môžu existovať výrazné odlišnosti medzi jednotlivými národnostnými či etnickými skupinami. Príkladom je nález 0,29% prevalencie u gréckych žien oproti 5,1% prevalencii žien albánskej národnosti zistenej v štúdiu gréckych autorov (1). Výskyt hepatitídy B u tehotných na východnom Slovensku pozorovaný v našej práci bol pomerne vysoký a presiahol predpokladaný celoštátny výskyt v bežnej populácii. Zistená výrazne vyššia prevalencia HBsAg pozitívnych gravidných žien v okresoch s vyšším zastúpením rómskeho obyvateľstva potvrdzuje očakávané rozdiely v rómskej a nerómskej populácii na Slovensku. Svedčí pre to aj fakt, že viac ako 2/3 potvrdených prípadov HBsAg pozitívnych tehotných žien v našom súbore tvorili práve ženy rómskeho pôvodu.

Pri chronickej HBV infekcii závisí riziko vertikálneho prenosu z matky na dieťa od prebiehajúcej replikácie vírusu (hladiny virémie). Zatiaľčo u HBeAg pozitívnych matiek dosahuje 80-90%, pri asymptomatickom nosičstve HBsAg (teda anti-HBe pozitívite) je riziko len 5-20% (2,8). Výrazné obmedzenie vertikálneho prenosu sa podarilo dosiahnuť zavedením súčasnej vakcinácie a pasívnej imunizácie novorodencov všetkých HBsAg pozitívnych matiek. Týmto spôsobom je možné zabrániť prenosu infekcie až v 95% prípadov (2). K vertikálnemu prenosu HBV infekcie dochádza najčastejšie v prípadoch, ak je virémia u matky vysoká, obzvlášť ak presahuje hodnoty 10^8 kópií vírusu na 1 ml (4,12). V našom súbore sa HBeAg pozitivita potvrdila u 11,6% HBsAg pozitívnych tehotných, zvýšená aktivita ALT u 15,9% a virémiu vyššiu ako 10^5 kópií/ml malo 12% vyšetrených. Tieto nálezy poukazujú nie len na vyššie riziko vertikálneho prenosu infekcie, ale aj na

možnú chronickú hepatitídu B vyžadujúcu anti-vírusovú liečbu.

V niektorých krajinách sa pasívna imunizácia podáva len v prípadoch, keď je u matky okrem HBsAg zistená aj HBeAg pozitivita alebo zvýšená aktivita ALT, aj keď spoľahlivosť posledne menovaného parametra je otázná (7). Väčšina gravidných HBsAg pozitívnych matiek má chronickú infekciu, ktorá prebieha ako tzv. bezpríznakové nosičstvo HBsAg s dobrou prognózou. Sú však známe stavy, zväčša súvisiace s narušením imunitného systému pacienta, kedy nosičstvo vírusu môže prejsť do exacerbácie ochorenia poprípade do chronickej aktívnej infekcie. Vplyv gravidity na priebeh chronickej HBV infekcie bol doteraz málo študovaný. Švédski autori pri sledovaní 55 HBsAg pozitívnych tehotných žien zistili, že aj keď väčšina HBeAg negatívnych matiek mala nízke a relatívne stabilné hodnoty virémie počas tehotenstva, v neskoršej fáze tehotenstva resp. krátko po pôrode dochádzalo u pacientok k signifikantnému vzostupu hladiny HBV DNA. Takisto zaznamenali aj vzostup aktivity ALT po pôrode, nezávisle od pozitivity HBeAg (10). Iní autori pozorovali u 5 zo 40 HBsAg a HBeAg pozitívnych matiek po pôrode trvalé vymiznutie HBeAg, ktoré korelovalo s nízkymi titrami HBeAg a nízkou hladinou HBV DNA pred pôrodom (6). Pokles markerov vírusovej replikácie bol popísaný aj v ďalšej práci, kde pri sledovaní 31 HBsAg a HBeAg pozitívnych matiek došlo u 5 pacientok k vymiznutiu HBeAg po pôrode (1x aj k sérokonverzii na anti-HBe) a v ďalších 5 prípadoch k poklesu hladiny HBV DNA na nedetekovateľné hodnoty. U jednej pacientky došlo k HBeAg sérokonverzii už počas tehotenstva, aj keď v ostatných prípadoch nastali tieto zmeny obvykle 1-2 mesiace po pôrode, zatiaľ čo v kontrolnej skupine 30 HBeAg pozitívnych netehotných žien nedošlo k vymiznutiu HBeAg ani v jednom prípade (5).

Na základe týchto informácií je možné predpokladať určitý modulujúci vplyv gravidity na priebeh chronickej HBV infekcie u tehotných. Tieto pozorovania tiež naznačujú, že hodnoty ALT v gravidite nekorelujú spoľahlivo so závažnosťou stavu resp. prognózou pacientky. Analýzou skupiny HBsAg pozitívnych tehotných v našom súbore, ktoré mali normálnu aktivitu ALT, sa potvrdila nedostatočná spoľahlivosť tohto vyšetrenia, keď 21% z týchto pacientok malo zistenú vysokú virémiu a asi 5% z nich dokonca aj HBeAg pozitivitu.

Záver

Výskyt HBV infekcie u tehotných na východnom Slovensku presahuje odhadovanú celoslovenskú prevalenciu a v okresoch s vyšším zastúpením rómskej populácie potvrdzuje predpokladaný vyšší výskyt HBV infekcie v tejto skupine

obyvateľov. Väčšina infikovaných sú nosičky HBsAg, potvrdili sme ale aj viaceré prípady tehotných s vysokou vírusovou náložou a rizikom vertikálneho prenosu infekcie. Vyšetrenie ALT

v gravidite nepovažujeme za dostatočné na vylúčenie chronickej hepatitídy B. Všetky HBsAg pozitívne tehotné pacientky by mali byť sledované aj po pôrode.

Podakovanie

Práca bola podporovaná v rámci grantu VEGA č. 1/0050/08. Osobitné podakovanie za pomoc pri príprave a poskytnutí údajov patrí nasledujúcim spolupracovníkom:

MUDr. Daniela Goriščáková
Odd. klin. mikrobiológie, NsP Svidník

MUDr. Lýdia Pastvová
Ústav lek. mikrobiológie, FNLP Košice

MUDr. Mária Hajduková
Odd. klin. mikrobiológie, NsP Vranov n/T

MUDr. Hedviga Pivovarníková
Aliatros s.r.o., Lab.klin.bioch. a mikrobiol., Prešov

MUDr. Marián Marcin
Odd. klin. mikrobiológie, NsP Michalovce

MUDr. Katarína Smolková
Odd. klin. mikrobiológie, NsP Trebišov

MUDr. Jana Matheiselová
Odd. klin. mikrobiológie, NsP Spišská N.V.

MUDr. Eleonóra Sninčáková
Odd. klin. mikrobiológie, NsP Humenné

MUDr. Eva Mihalcová
Odd. klin. mikrobiológie, NsP sv.Jakuba Bardejov, n.o.

MUDr. Anna Šoltéssová
Odd. klin. mikrobiológie, NsP Rožňava

Literatúra

1. Elefsiniotis IS, Glynou I, Magaziotou I, et al. HBeAg negative serological status and low viral replication levels characterize chronic hepatitis B virus-infected women at reproductive age in Greece: a one-year prospective single center study. *World J Gastroenterol* 2005;11(31):4879-4882.
2. Jonas MM. Hepatitis B and pregnancy: an underestimated issue. *Liver International* 2009;29(s1):133-139.
3. Kristian P, Schréter I. Epidemiológia hepatitídy B vo svete a na Slovensku. *Trendy v hepatológii* 2009;1(2):4-7.
4. Li XM, Shi MF, Yang YB, et al. Effect of hepatitis B immunoglobulin on interruption of HBV intrauterine infection. *World J Gastroenterol* 2004;10(21):3215-3217.
5. Lin HH, Chen PJ, Chen DS, et al. Postpartum subsidence of hepatitis B viral replication in HBeAg-positive carrier mothers. *J Med Virol* 1989;29(1):1-6.
6. Lin HH, Wu WY, Kao JH, Chen DS. Hepatitis B post-partum e antigen clearance in hepatitis B carrier mothers: Correlation with viral characteristics. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21(3):605-609.
7. Sangfelt P, Von Sydow M, Uhnöo I, et al. Serum ALT levels as a surrogate marker for serum HBV DNA levels in HBeAg-negative pregnant women. *Scand J Infect Dis* 2004;36(3):182-185.
8. Schréter I, Porubčin Š. Vírusové hepatitídy a gravidita. *Interná medicína* 2004;4(1):13-16.
9. Sinha S, Kumar M. Pregnancy and chronic hepatitis B virus infection. *Hepatol Res* 2010;40(1):31-48.
10. Soderstrom A, Norkrans G, Lindh M. Hepatitis B virus DNA during pregnancy and post partum: aspects on vertical transmission. *Scand J Infect Dis* 2003;35(11-12):814-819.
11. Ter Borg MJ, Leemans WF, de Man RA, Janssen HL. Exacerbation of chronic hepatitis B infection after delivery. *J Viral Hepat* 2008;15(1):37-41.
12. Wiseman E, Fraser MA, Holden S, et al. Perinatal transmission of hepatitis B virus: an Australian experience. *Med J Aust* 2009;190(9):489-492.

doc. MUDr. Pavol Kristian, PhD.

Klinika infektológie a cestovnej medicíny, LF UPJŠ a FN LP Košice
Rastislavova 43, 041 90 Košice
e-mail: kristian@fnlp.sk

PODPORNÉ FAKTORY V LIEČBE CHRONICKÝCH HEPATITÍD

Mária Szántová

III. Interná klinika LFUK a FNŠP akad. L.Dérera, Bratislava

Súhrn

Článok rozoberá súbor podporných faktorov v liečbe chronických hepatitíd zo psychologického aspektu, ktoré môžu modulovať koncové výsledky liečby. Uvedené faktory, i keď predstavujú základný pilier v práci každého lekára, nie sú vždy akceptované a netvoria súčasť reálnej bežnej klinickej praxe. Vychádzajúc z princípov západnej medicíny tvoria podstatnú líniu klinickej praxe závery evidence-based medicine (EBM). V našom systéme pregraduálneho a postgraduálneho vzdelávania ovplyvnenie psychologického milieua pacienta - jeho emotívnej sféry - nie je kľúčovým v procese liečby, i keď sa predpokladá. Článok ponúka detailnejšie rozpracovanie psychologických prístupov umožňujúcich zvýšenie pacientovej adherencie k liečbe so zvýšením účinnosti liečby.

Kľúčové slová

Podvedomie – emócie – empatia - pozitívna stimulácia podvedomia - individualizácia prístupu

SUPPORTIVE FACTORS IN THE TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIDES**Mária Szántová**

3rd Dept of Internal Medicine, Medical Faculty, Comenius University, Derer's Hospital, Bratislava

Abstract

The paper summarises supportive factors in the treatment of chronic hepatitis from psychological point of view that can modulate the endpoints of treatment. These factors, as a basement of the physician's work, are not accepted in the routine clinical practice. The results of evidence based medicine (EBM) are a basic line of the west medicine. The management of patient's psychological medium does not play a key role in our system of treatment. The paper describes the psychological approaches for improving the patient's adherence to treatment with the aim to achieve the best results.

Key words

Subconscious - emotions - empathy - positive stimulation of subconscious - individual approach

Otázky na úvod:

Robíme dosť? Ako môžeme skvalitniť účinnosť liečby, zvýšiť compliance pacienta? Je možné objektivizovať hodnotenie kvality profesionálneho prístupu? Sme pripravení, chceme a vieme aplikovať nové alternatívne postupy na zlepšenie výsledkov liečby a kvality života pacienta? Na tieto otázky si odpovie každý lekár sám.

Posledné desaťročie sme v čoraz užšej konfrontácii so sledovaním kvality života v rôznych oblastiach medicíny a stanovovania a hodnotenia škály kvality života pacienta. K dispozícii sú všeobecné dotazníkové metódy zisťovania kvality zdravia (PGWB, SF-36, HAQ) aj špecifické dotazníky pre choroby pečene (LDSI 2.0, MFI-20) (1). Medicína začína vnímať chorého človeka celostnejším spôsobom - s nádychom aspektov východných kultúrnych tradícií.

1. Empatia. V procese liečby je základným predpokladom dôvera pacienta k lekárovi a zdravotníckemu tímu. Na získanie dôvery pacienta je nevyhnutné, aby lekár i jeho tím spolupracovníkov bol k pacientovi empatický, zdieľal s ním pocity, oslobodil ho od časti negatívnych emócií ako sú strach z liečby, neistota z výsledkov liečby, strach z nežiaducich účinkov liekov.

2. Očakávania pacienta. Pacient aj lekár by mali mať rovnaké očakávanie - dosiahnuť najvyšší možný efekt liečby.

3. Profesionálna erudícia lekára. Pravdivosť informácií v smere lekár - pacient.

Aby mal pacient reálne očakávania, musí byť pravdivo a realisticky informovaný lekárom o efektívnosti liečby, možných nežiaducich účinkoch, spôsobe ich zvládania ako aj tendencii k zlepšovaniu tolerancie liečby počas jej trvania. Čím lepšie je pacient informovaný o nežiaducich účinkoch, tým lepšie spolupracuje pri liečbe.

4. Posolstvo lekára pacientovi (viera v uzdravenie). Racio vs. non-racio.

Základným nosným pilierom každého snaženia je viera vo vytýčený cieľ. Pacientovi sa uverí ľahšie ako lekárovi, ktorého vedomie ovplyvňujú výsledky množstva štúdií a rokmi, ktoré sa medicíne venuje, sa môže znásobovať jeho skepticizmus spolu so syndrómom vyhorenia. Najdôležitejším momentom v procese začatia liečby je, aby lekár zdieľal úroveň pacienta. To znamená, aby bol v nullovej hladine, v ktorej je schopný očakávať maximálny výsledok. Pacient môže vycítiť podvedomé smerovanie lekára, čo môže znížiť účinnosť liečby.

Pacientovi nestačí dať informácie o vedeckých poznatkoch liečby. Pacient potrebuje dostať aj vieru v uzdravenie – reálnu vieru lekára v pacientovo uzdravenie.

5. Emocionálna sféra pacienta. Základným pilierom úspešnej liečby je **pozitívny prístup zdravotníckeho tímu** k pacientovi. Pozitívny prístup znamená vysvetlenie možností, aké nám liečba ponúka a zároveň úskalí, ktoré musí predovšetkým pacient sám zvládnuť. Pacient má právo byť adekvátne informovaný na úrovni známych vedeckých poznatkov. Lekár musí byť v prvom rade psychológom, až potom by mal mať možnosť aj podávať liek pacientovi. Ak si uvedomíme, že vedome vnímame len nepatrné percento informácií, pričom podvedomie spracováva miliónkrát viac vnemov a informácií, uvedomíme si, že niekedy jedna neopatrná poznámka, formulácia či veta vo chvíli, keď sme nesústredení, unavení alebo časovo zaneprázdnení, môže zmariť celé naše 48-týždňové snaženie a úsilie. Keďže liečba vírusových hepatitíd je liečbou na dlhé trate, niekedy i opakovanou liečbou, potrebujeme úplne získať dôveru pacienta, potrebujeme sa stať šamanom, ktorému by pacient dôveroval, aby sme zefektívnili výsledky liečby. Objektívne sledovanie týchto parametrov nie je jednoduché ani možné formou EBM – aspoň dnes ešte nie. A pritom vždy presne vytušíme, prečo strácame dôveru pacienta, ak k tomu dôjde.

V našom uponáhľanom svete sme často tlačení k počtom výkonov a tým ku skracovaniu **času vedeného pacientovi**. Zostáva len na nás - lekároch, ako sme schopní a ochotní vžiť sa do stavu pacienta, ponoriť sa do jeho problémov a snažiť sa čo najúčinnnejšie ich eliminovať. Výsledok hodnotený pacientom nie je len v hodnotení redukcie objektívnych nežiaducich účinkov liečby. Významným nemerateľným parametrom hodnoteným z pozície pacienta je ohodnotenie snahy lekára pomôcť. Snaha pomôcť sa môže udiť rôznymi spôsobmi - komunikáciou o problémoch, navrhnutých možnostiach ich riešenia ďalšími konziliárnymi vyšetreniami a liečbou. Vyriešenie uvedených problémov môže prísť bez akejkoľvek ďalšej potreby kumulácie konziliárnych vyšetrení, či navrhovanej hospitalizácie. Už informovanosť pacienta o možnostiach riešenia dá pacientovi reálnu psychickú podporu, že na riešení jeho problémov sa zúčastňuje aj jeho lekár a problém je často schopný eliminovať sám vďaka pozitívnej aktivizácii vlastnej psychiky.

Poznávanie podvedomia nám ponúka objasňovanie mnohého neznámeho pri vývoji chorôb. Ak konfrontujeme skúsenosti z vlastnej klinickej praxe s pacientmi, infikovanými v ére 70-tych rokov hepatitídou B a C pri darcovstve plazmy, zisťujeme veľa nových zaujímavých skutočností. I keď naše pozorovania nedosahujú úroveň A ani B EBM, sú zamyslenia hodné. Anamnestické údaje od pacien-

tov a spracovanie ich ochorenia nám ponúka veľa hodnotných impulzov. Pacienti, ktorí akceptovali chorobu ako takú, prijali ju a vytesnili zo svojho podvedomia - nevenovali jej pozornosť z rôznych dôvodov (prioritou bolo ukončenie VŠ štúdia, pracovné alebo rodinné priority) a zamerali pozornosť iným, pre nich prioritným smerom - nechali chorobu chorobou, majú dnes 40 rokov po akvizícii infekcie len laboratórne prejavy vírusovej infekcie bez závažných dôsledkov na pečenný parenchým v zmysle fibrózy či zápalu (hodnotený metódou Fibroscan: fibróza st. 0-1). U niektorých z nich bol určujúcim mimoriadne pozitívny vplyv vtedajšej primárky infekčného oddelenia v Bratislave MUDr. Brhlíkovej, ktorá zdôrazňovala prioritný vplyv psychiky a myslenia na imunitný systém a elimináciu hepatitídy. Títo pacienti, ktorí počas 40 rokov neboli vyšetrovaní, kontrolovaní ani sledovaní, majú najľahší stupeň ochorenia vyjadrený zápalovou aktivitou (krvné testy), stupňom fibrózy (Fibroscan) aj ultrasonografickým vyšetrením.

Naopak, tí, ktorí sa s chorobou nezmierili, bojovali proti nej, boli na ňu nahnevani, a po celé obdobie 40 rokov sa angažovali v súdnych sporoch o priznanie odškodného, tí majú ochorenie v štádiu cirhózy Child-Pugh B/C a stáli alebo stoja pred zvažovaním možnosti transplantácie pečene. Aj v tomto štádiu existuje šanca ku zmiereniu s chorobou. Často máme skúsenosti s pacientmi, ktorí s cirhózou Child-Pugh C prežívajú viac ako 10 rokov napriek štatistikám predpovedajúcim, že 50% z nich zomrie bez transplantácie do 1 roka.

Čo je teda určujúcim faktorom rozdelenia fibrotizérov na rýchlych a pomalých? Čo určuje stupeň aktivity procesu a rýchlosť progresie fibrózy? Nie sme to my sami s emóciami, ktoré určujú produkciu proinflatórných alebo antiinflatórných cytokínov? V uvedenej oblasti dnes ešte nemáme dostatok dôkazov na úrovni EBM štúdií. Provokujúce sú však výsledky prvých štúdií v oblasti onkologických ochorení, kde emocionálny náboj, resp. naladenie psychiky pacienta, nielen ovplyvnilo kvalitu života týchto ľudí, ale dokonca predĺžilo život o 100% v porovnaní s placebovou skupinou, ktorá sa nepodrobila **psychologickej komplexnej podpornej liečbe**. Prekvapivé je i zistenie, že psychologickými metódami bolo možné eliminovať onkologickú bolesť v RCT s použitím placeba.

Práve túto modalitu s obrovským potenciálom možností máme v rukách a môžeme ju využiť v prospech výsledkov našich pacientov. Psychologická podporná liečba znamená nielen pozitívny prístup k pacientovi so získaním dôvery pacienta, promptnými odpoveďami na všetky pacientove otázky (napr. Môžem otehotnieť? Môžem mať niekedy dieťa? Zdravé dieťa? ...), ktoré trápia jeho „dušu“. A je potrebné ju otvoriť, aby sme mohli z podvedomia pacienta odstrániť všetky znepokojujúce momenty, na ktoré nevie odpovedať, bojí sa

opýtať, pretože bojujú proti nemu, proti jeho vyliečeniu svojim negatívnym nábojom.

Dnes máme nepredstaviteľné možnosti komunikácie s pacientmi. Nie je to len osobné stretnutie v ambulancii na pravidelnej kontrole, ale tiež možnosť komunikácie prostredníctvom mobilných telefónov a internetu. Poskytnutím týchto možností dávame pacientovi šancu na komunikáciu, ľahšie zvládanie nežiaducich účinkov liečby.

Internet nám však zároveň ponúka rozšírenie možností **vplyvu na podvedomie pacienta, moduláciu jeho pocitov a týmto spôsobom stimuláciu imunitného systému**. Máme možnosť zvýšiť podiel komunikácie s pacientom – neobmedzovať sa len na ambulantné kontroly v mesačných intervaloch, ale zvýšiť podiel vzájomnej komunikácie. Môžeme poslať pacientom **emaily evokujúce pozitívne emócie**. Týchto možností je tu nespočetne veľa. Sú časovo nenáročné - v zlomku sekundy je možné rozoslať e-mail stovkám pacientov, ktorých máme vo svojej databáze. Pri tom môže ísť o e-maily s duchovným posolstvom, zamysleniami nad životom, alebo fotodokumentáciu zo zaujímavých miest či zachytenie momentov v živote ľudí, zvierat, kvetín a pod. Pri podfarbení hudobnou kulisou sa zvyšuje umelecký a zároveň aj emotívny dojem, ktorý umožní krátkodobú meditáciu počas vyčerpujúcej alebo monotónnej práce a prebudí pacienta k pozitívnym emóciám. Pozitívnym momentom je už to, že si na pacienta jeho lekár spomenul. „Tak predsa na mňa niekto myslí. Niekomu na mne záleží...“ Toto je veľmi silný umocňujúci činiteľ v správnom smerovaní myšlienok v indukciu imunitného systému na boj s vírusom a chorobou. Súčasné štúdie s onkologickými pacientmi a depresívnymi pacientmi toto potvrdzujú a dokladujú aj na neurohumorálnej báze. Patofyziologické štúdie zamerané na neurobiológiu chorôb periférnych tkanív s intenzívnym záujmom študujú interakcie medzi nervovým, endokrinným a imunitným systémom. Je známe, že interakcie medzi týmito systémami prebiehajú na viacerých úrovniach a vykazujú vysoký stupeň komplexnosti (2). Hlavnými signálnymi molekulami umožňujúcimi prenos informácií z imunitného systému do mozgu a miechy sú cytokíny. Cytokíny sa viažu na receptory endotelových buniek, makrofágov alebo astrocytov, čím stimulujú tvorbu solubilných molekúl (prostaglandíny, oxid dusnatý), ktoré prenášajú signál z cirkulácie do CNS (4). Experiment a klinika nám poskytujú exaktné vysvetlenia benefičného mechanizmu parasimpatikotónie. Zistenie, že farmakologická aj elektrická stimulácia nervus vagus znižuje systémovú zápalovú reakciu prostredníctvom cholinergnej protizápalovej dráhy (3) vysvetľuje aj mechanizmus účinku akupunktúry.

U detských onkologických pacientov na kalifornskej univerzite prebehla placebom kontrolovaná štúdia detí, ktoré sa pravidelne hrali počítačovou hrou simulujúcu boj imunitného systému s rakovi-

novými bunkami. Skupina, ktorá hrala uvedenú hru, zvládala liečbu lepšie, s efektívnejšími výsledkami v porovnaní s placebovou skupinou. Najnovším trendom prichádzajúcim zo severoamerického kontinentu je preto dnes komplexný prístup k týmto pacientom zahŕňajúci psychologickú podpornú liečbu.

Z vlastných 2-ročných skúseností s pozitívnou e-mailovou komunikáciou s pacientmi sa významnou mierou zvyšuje ich compliance a adhérenca k liečbe. Zvyšuje sa zároveň duchovné prepojenie lekára a pacienta v spoločnej snahe. Búrajú sa komunikačné bariéry, zintenzívňuje sa dôvera pacienta k lekárovi a urýchljuje sa celý proces liečenia. Pacient - introvert, ktorý by sa za iných okolností neodhodlal položiť lekárovi otázky, ktoré ho trápia a sťažujú proces „vyliečenia“, má pocit bližšieho vzťahu s lekárom a nebojí sa opýtať. Viac ako 50% pacientov liečených interferónom trpí latentnou alebo manifestnou depresiou. Z nich len menej ako 10% navštívi psychiatra alebo psychológa. Podstatná časť liečebného potenciálu je teda v našich rukách. Popri farmakoterapii antidepressívami je dôležité častejšie komunikovať s pacientom, byť nie len hepatológom, ale i psychológom a často zastupovať rolu psychiatra.

6. Emocionálna sféra lekára je spojenou nádobou s emocionálnou sférou pacienta. Pacient vycíti emocionálny náboj lekára, jeho ladenie, očakávanie výsledkov a reaguje naň podvedomím. Keďže podvedomie spracúva až 90% informácií, teda neporovnateľne viac ako vedomie, dávame tak pacientovi do rúk ohromne účinný nástroj tým, ako sa správame. Najdôležitejším momentom je splynutie - absolútne ponorenie sa do pacientových pocitov, ťažkostí a ich spoluzdieľanie, resp. snaha o ich zmiernenie pomocou dostupných farmakologických a iných postupov.

Dostávame sa k základnému momentu duchovného liečiteľstva - **liečeniu láskou**. Všetky šamanské a ďalšie alternatívne metódy duchovného uzdravovania využívajú zmenené stavy vedomia na transformáciu vedomia pacienta cez moment spojenia, jednoty s vesmírom (univerzálnym vedomím) vo všeobjímajúcej - univerzálnej láske. Posledné desaťročie sa nám odкрývajú poznatky z výskumov v oblasti vedomia a podvedomia a odhaľujú nekončnú, bežne neuvedomovaný a nepoužívaný potenciál nových možností v procesoch liečenia. Stále sa rozširuje aj pool vedeckých informácií v tejto oblasti, najčastejšie z amerických zdrojov.

Vyvstáva otázka: Nie sme my sami strojcom vlastného osudu? Nerozhodujeme o našich emóciách? Nie sú emócie zodpovedné za to, ako sa cítime? Prečo všetci túžime po pozitívnych emóciách a po spojení? Pri futbalovom zápase, hokejovom či inom turnaji, na koncerte dobrej hudby či pri hodnotnom predstavení? **Sami rozhodujeme o našom**

emocionálnom stave, o tom, akým emóciám sa vystavujeme, aké emócie produkujeme a odovzdávame ďalej. Sami rozhodujeme o tom, ako vyzeráme, pôsobíme a akú silu má naše slovo či odporúčanie v ambulancii pred pacientom.

7. Prenos emócií. Pozitívnych vs. Negatívnych.

Prenos Harmónie vs. Dysharmónie lekára s vesmírom, resp. okolím, na pacienta. Lekár aj jeho tím by mal byť mimoriadne ostražitý a opatrný v komunikácii s pacientom, aby mimovedome nepreniesol na pacienta svoje osobné negatívne emócie, nesúvisiace so stavom pacienta. Naopak, kontrolné vyšetrenie by malo zahŕňať prenos pozitívnych informácií z priebehu liečby z lekára na pacienta. Týmto pozitívnym prenosom sa umocní adherencia pacienta k liečbe.

8. Zdieľanie ťažkostí. Ochota lekára riešiť problémy pacienta. Lekár by mal prejavovať ochotu podieľať sa na riešení nežiaducich účinkov liečby, navrhovať možné riešenia a určiť časovú perspektívu, resp. prognózu ich vývoja.

9. Duchovná potrava pacienta. Nielen jedlom je človek živý. Duchovné princípy pozitívneho prístupu k životu je možné zabezpečiť e-mailovou komunikáciou s pacientom. Týmto tvorivým prístupom sa lekár spolupodieľa na formovaní pacientovho pohľadu na život, priority, životné hodnoty a smeruje ho pozitívnym smerom. Pozitívne smerovanie znamená vnímanie (prežitok) jednoty - prepojenia s okolitou prírodou, vesmírom, ľudstvom. Život je cestou poznávania, na ktorej sa človek učí pri stretnutiach s ľuďmi, ostatnými živými i neživými súčasťami prírody.

10. Individuálny prístup ku každému pacientovi.

Lekár, ktorý sa stále učí od svojho okolia, stráca pocit nadradenosti nad pacientom plynúci z prevahy vedomostí o chorobe a stáva sa pokornejším, otvoreným ďalším, novým prístupom v snahe skvalitniť pacientov život. Štúdie a metaanalýzy vedeckých štúdií sú prínosom v každej vedeckej oblasti, ale podobne ako štatistika, napriek svojej vysokej matematickej výpovednej hodnote, neovplyvňujú život jednotlivca. Preto aj smerovanie medicíny ako takej a dobrého lekára vedie k individuálnemu prístupu ku každému pacientovi. Optimálny výsledok liečby stojí práve na polceste spojenia výsledkov EBM a individuálneho prístupu k chorému.

Je v našich silách nájsť pre každého pacienta individuálnu zlatú cestičku, ktorú budeme spolu s ním akceptovať, ktorá spojí vedomosti z EBM štúdií spolu s programovanou neuromoduláciou s cieľom stimulovať vlastný imunitný systém pacienta. Pacienti nám sami ponúkajú hodnotné informácie, ktoré môžeme nepočuť, ale môžeme si ich aj všimnúť a neodsúdiť a získať tak dôveru pacienta a zvý-

šiť efektivitu výsledkov liečby. Uvediem príklad. Pacient má osobnú zdokumentovanú skúsenosť, že kým chodil k ľudovému liečiteľovi, mal HBV-DNA negatívne a vymizol mu HBsAg na obdobie 2 rokov. Keď ho prestal navštevovať, objavila sa opäť pozitívna HBsAg spolu s HBV-DNA pozitivitou. Vieme, že to nie je neobvyklý fenomén pri chronickej hepatitíde B. Ak sme otvorení novým prístupom v liečbe, prečo neskúsiť zvýšiť compliance pacienta tým, aby sme ho podporili v návštevách ľudového liečiteľa? Je známym faktom, že v Nemecku až 2/3 lekárov používa vo svojej praxi homeopatiu - nevedeckú, zavrhanú a predsa pacientmi žiadanú a kladne hodnotenú metódu. Ďalší pool pacientov je naklonený čínskej medicíne, akupunktúre, jóge, bylinným čajovým zmesiam atď. Je na ošetrovateľskom hepatológovi, aby adekvátne zhodnotil prínos a riziká a stanovil možnosti ich súčinného použitia popri základnej liečbe určenej EBM. Podporný stimulačný vplyv plní i organizovanie chorých do skupín s rovnakým záujmovým cieľom, akým je Hep-Hellp klub pacientov s hepatálnym ochorením.

Chýba nám systematická psychologická liečba u našich pacientov a využitie bohatého spektra možností, ktoré psychológia ponúka. Využitím širšieho spektra rôznych psychologických modalít môžeme zvýšiť liečebný prínos pre pacienta. Súčasne veda nám ponúka nové vedecké objavy z oblasti neuromodulácie, ktoré sa zatiaľ využívajú len parciálne (príprava vrcholových športovcov pred výkonom, príprava kozmonautov v NASA, top manažeri a pod.). Pozitívne ovplyvňovanie podvedomia je nepoznaný potenciál, ktorý udržiava adherenciu pacientov k alternatívnym modalitám liečby. V prípade, ak pacient nevyužije liečbu vedeckej medicíny dôkazov, dochádza spravidla k progresii ochorenia i k smrti. Liečiteľ nemôže rozšíriť svoj pool zdrojov bez odborného vzdelania. Lekár však má túto možnosť. Môže rozšíriť svoje možnosti liečby. Pozitívna stimulácia podvedomia môže významným spôsobom zvýšiť podiel efektívnej liečby. Získavanie dôkazov v tejto sfére sa opiera o imunologické faktory, hladiny cytokínov a neuromodulačné faktory na úrovni CNS na jednej strane a na strane druhej o hodnotenie škály kvality života pacienta. Hľadanie a objavovanie nových metód za účelom dosiahnutia optimálnej synchronizácie mozgových hemisfér prináša plnšie využitie IQ aj EQ každého z nás.

Zhrnutie:

1. **Empatia** zdravotníckeho personálu (lekár, zdravotná sestra atď.).
2. **Očakávania pacienta** (viera v uzdravenie).
3. **Profesionálna erudícia lekára. Pravdivosť informácií v smere lekár - pacient.**
4. **Posolstvo lekára** pacientovi (viera v uzdravenie). Racio vs. Non-racio.
5. **Emocionálna sféra pacienta.** Pozitívna vs. Negatívna.
6. **Emocionálna sféra lekára.** Pozitívna vs. Negatívna.
7. **Prenos emócií. Pozitívnych vs. Negatívnych.** Prenos Harmónie vs. Dysharmónie lekára s vesmírom, resp. okolím, na pacienta.
8. **Zdieľanie ťažkostí. Ochota lekára riešiť problémy pacienta.**
9. **Duchovná potrava pacienta.** Nielen jedlom je človek živý.
10. **Individuálny prístup ku každému pacientovi.**

Literatúra

1. van der Plas SM, Hansen BE, de Boer JB, et al. Generic and disease-specific health related quality of life in non-cirrhotic, cirrhotic and transplanted liver patients: a cross-sectional study BMC Gastroenterology 2003;3:33.
2. Mravec B. Neurobiológia chorôb periférnych tkanív. Bratislava: SAP 2008: 220 s.
3. Bernik TR, Friedman SG, Ochani M, et al. Pharmacological stimulation of the cholinergic antiinflammatory pathway. J Exp Med 2002;195:781-8.
4. Turrin NP, Rivest S. Unraveling the molecular details involved in the intimate link between the immune and neuroendocrine systems. Exp Biol Med 2004;229:996-1006.

Odporúčaná literatúra

1. Russell T, Katra J. Základy Mysli. Praha: Triton, 2009: 347 s.
2. Paturi FR. Poslední záhady vědy. Frankfurt am Mein: Knižní klub, 2006: 332 s.
3. SunLight. Cesta k vyššímu vědomí. Bratislava: Eugenika 2009: 292 s.
4. SunLight. Energie myšlenky. Bratislava: Eugenika 2007: 147 s.
5. Krivohlavý J. Pozitivní psychologie. Praha: Portál 2004: 195 s.
6. Laitman M. Od chaosu k harmonii. Bratislava: Eugenika 2009:160 s.
7. Pearl E. Reconnection. Návrat k léčivé energii Uzdravte druhé, uzdravte sebe. Praha: Pragma 2005: 221 s.
8. Ruiz DM, Mills J. Hlas poznání Toltécká kniha moudrosti. Praha: Pragma 2004: 214 s.
9. Ruiz DM, Ruiz DJ. Pátá dohoda Toltécká kniha moudrosti., Praha: Pragma 2010: 240 s.
10. Chopra D. Vnitřní síla a svoboda a milosrdenství. Praha: Pragma 2008: 181 s.
11. Weiss BL. Jen láska je skutečná. Praha: Metafora 2007: 163 s.
12. Chinmoy S. Světlo Východu pro mysl Západu. Zlín: Madal Bal 2003:311s.
13. Roman S. Osobní síla skrze uvědomění. Praha: Štastní lidé 2005: 195 s.
14. Tupperwein K. Duchovní zákony. Bratislava: Noxi 2005: 240 s.
15. Tolle E. Moc přítomného okamžiku. Praha: Pragma 1999: 178 s.
16. Osho. Tři poklady Tao. Olomouc: Fontána 2009: 468 s.

doc. MUDr. Mária Szántová, PhD.III. interná klinika LFUK a FNŠP ak. L. Dérera
Limbova 5, 833 05 Bratislava

EXTRAINTESTINÁLNE MANIFESTÁCIE IBD A VPLYV BIOLOGICKEJ LIEČBY U PACIENTOV S CROHNOVOU CHOROBOU

Marian Oltman, Ladislav Kužela, Jarolím Šutka, Barbora Zacharová, Peter Paulen, Beáta Repáková, Vladimír Syč-Milý, Miroslava Rajská

Gastroenterologicko - Hepatologické centrum THALION, Bratislava

Súhrn

Extraintestinálne manifestácie (EIM) u pacientov s nešpecifickými zápalmi čreva (IBD) predstavujú stále nedoriešený problém vzhľadom na to, že môžu byť prvými prejavmi IBD alebo sa objavujú v priebehu natúralneho vývoja iných autoimunitných ochorení. Je známa asociácia primárnej sklerotizujúcej cholangitídy (PSC), raritne aj primárnej biliárnej cirhózy (PBC) a IBD. V našej kohorte pacientov trpiacich Crohnovou chorobou (CD) sme sledovali výskyt EIM ako aj vplyv liečby na ich prezentáciu. Ďalšími cieľmi boli zlepšenie príznakov a symptómov ochorenia ako aj slizničné hojenie. Napriek tomu, že v našej štúdii nebol dokázaný jasný účinok udržiavacej liečby infliximabom alebo adalimumabom na slizničné hojenie v tenkom čreve, zistili sme zlepšenie CD v zmysle poklesu indexu aktivity (CDAI) počas 1-ročného podávania udržiavacej biologickej liečby ako aj ústup EIM u časti pacientov, u ktorých pôvodne boli prítomné štatisticky významným spôsobom. Z hľadiska hepatálnych EIM, PBC nebola prítomná ani raz, PSC bola zachytená u 2 pacientov tzn. u 0,96% všetkých liečených s CD.

Kľúčové slová

Primárna sklerotizujúca cholangitída - Crohnova choroba - slizničné hojenie - kapsulová endoskopia - infliximab - adalimumab

EXTRAINTESTINAL MANIFESTATIONS OF IBD AND THE INFLUENCE OF BIOLOGICAL TREATMENT IN PATIENTS WITH CROHN'S DISEASE

Marian Oltman, Ladislav Kužela, Jarolím Šutka, Barbora Zacharová, Peter Paulen, Beáta Repáková, Vladimír Syč-Milý, Miroslava Rajská

Center of Gastroenterology and Hepatology THALION, Bratislava

Summary

Extraintestinal manifestations (EIM) in patients with inflammatory bowel disease (IBD) represent still an unsolved problem due to the fact that they could be the first demonstration of IBD or they occur during the natural course of other autoimmune diseases. Known is the association between primary sclerosing cholangitis (PSC), rarely primary biliary cirrhosis, and IBD. In our cohort of patients suffering from Crohn's disease (CD) we followed up the occurrence of EIM and also the influence of the treatment on their presentation. Other goals were improvement of symptoms of the disease and also mucosal healing. Despite the fact that the clear effect of infliximab or adalimumab maintenance treatment on mucosal healing in small bowel has not been proved in our study, we have found an improvement of CD in terms of decrease of activity (CDAI) during 1-year maintenance biological treatment as well as regression of EIM in fraction of patients in which they were initially statistically significantly present. In term of hepatic EIM, PBC was present in none of our patients, PSC was recorded in 2 patients, that means in 0,96% of all treated patients with CD.

Key words

Primary sclerosing cholangitis - Crohn's disease - mucosal healing - capsule endoscopy - infliximab - adalimumab

Úvod

Jav asociácie autoimunity u jedného jedinca je známy z mnohých štúdií už dávno. Prípady, keď u jedného pacienta boli zistené viaceré ochorenia považované za autoimunitne podmienené, sú známe nielen z literatúry ale aj z klinickej gastro-hepatologickej praxe, ako je to v prípadoch u chorých

s nešpecifickými zápalovými ochoreniami čreva (IBD) so súčasným postihnutím pečene v podobe primárnej sklerotizujúcej cholangitídy (PSC) a raritne primárnej biliárnej cirhózy (PBC). Na jednej strane PSC, PBC a na strane druhej, či už M. Crohn (CD) alebo ulcerózna kolitída (UC), patria medzi ochorenia s doteraz nie úplne objasnenou etiológiou.

giou. V súčasnosti sa zdá, že sa jedná o autoimunitne podmienené deje vyvíjajúce sa v teréne porúch regulácie imunitnej odpovede. Imunogenetika zaoberajúca sa touto reguláciou prispela k objaveniu mnohých asociácií génov regulujúcich imunitnú odpoveď s chorobami. Sú známe asociácie s určitými typmi HLA antigénov pri PBC (3), PSC (11) alebo IBD (20). Je nutné podotknúť, že uvedená dedičnosť je omnoho komplexnejšia ako je známa mendelovská alebo na sex-chromozómy viazaná dedičnosť. Táto komplexná genetická náchylnosť jedného alebo častejšie viacerých génov však nevyvoláva priamo chorobu, skôr zvyšuje na ňu náchylnosť u nositeľa; je tiež pravdepodobná aj možnosť znižovania rizika u iných jedincov pri inej kombinácii génov. Okrem schopnosti indukcie ochorenia tieto gény ovplyvňujú aj naturálny priebeh samotného ochorenia (napr. rýchlejšia versus pomalšia progresia) ako aj profit pri terapeutickom zásahu. Hovoríme o polygénne podmienenom „náchylnom“ teréne, ktorý následne pod vplyvom znova pravdepodobne viacerých iniciačných faktorov (multifaktoriálnosť) nakoniec vedie k indukcii autoimunitného poškodenia. Bolo identifikovaných viacero faktorov podozrivých z iniciácie autoimunity od enviromentálnych, cez toxické, infekčné a nutričné, exkluzivita žiadneho z nich však nebola potvrdená.

Je zaujímavé, že prejavy alebo ochorenia asociované so skúmanou základnou chorobou sú považované za tzv. „extra“ manifestácie. Tak napr. PSC alebo PBC z hľadiska IBD sú nazývané extraintestinálne manifestácie, kým MC alebo UC pri PSC alebo PBC zase extrahepatálne manifestácie. Podobné paralely by sme našli aj v iných oblastiach – oftalmologických, reumatologických, pneumologických atď. Núka sa vysvetlenie, že nejde o súbeh samostatných entít, iba o exprimované rôzne časti „**autoimunitného stromu**“. Ten je u susceptibilného jedinca prítomný od narodenia a závisí od stretu tohto jedinca s príslušnými iniciačnými faktormi počas svojho života ako sa nakoniec prejaví a rozvinie. Navyiac, jednotlivé časti „autoimunitného stromu“ sa môžu exprimovať/prejaviť naraz alebo postupne, prípadne prerastať z jednej manifestácie do druhej, ako je to známe napr. z overlap syndrómov v hepatológii. Má to samozrejme mnohé implikácie vysvetľujúce prečo mnohé autoimunitné choroby sú v jednej chvíli ovplyvniteľné terapiou a po uplynutí určitého času už nie – strata terapeutickkej odpovede, nutnosť zachovania plasticity v prístupe k terapii, potreba mať na pamäti objavenie sa iných extraautoimunitných súputníkov a najmä - v budúcnosti - analýzy presného „polygenetotypu“ daného postihnutého jedinca pre potreby úspešnej terapie.

PSC a PBC sú cholestatické, chronické, inkurabilné, fatálne prebiehajúce ochorenia pečene automunitnej etiológie primárne postihujúce žľčové cesty. Obe majú najčastejšie progresívny charakter, ktorý má nepredpovedateľný priebeh a aktivitu, zvyčajne ústiaci do vzniku biliárnej cirhózy, portálnej cirhózy a konečného štádia pečeneového ochorenia.

IBD, kam patria Crohnova choroba (MC) a ulcerózna kolitída (UC), vzhľadom na ich prolongovaný priebeh ako aj na prítomnosť chronických zápalových infiltrátov sú taktiež klasifikované ako chronické zápalové ochorenia. Ich primárne klinické a patologické prejavy sú v GIT-e. UC postihuje iba kolon, kým MC môže postihnúť okrem tejto časti tráviaceho traktu i tenké črevo, alebo oboje. Pri UC sa vytvárajú mukózne vredy s infiltráciou mukózy i submukózy neutrofilmi, makrofágmi a lymfocytmi. Pri MC sa zápalový infiltrát neobmedzuje len na mukózu a submukózu a zisťujeme aj prítomnosť granulómov. Obe choroby majú aj „akútnu“ zložku zastúpenú neutrofilmi. Z epidemiologického hľadiska je vzájomná previazanosť vo výskyte dobre známa. Prevalencia PSC sa pohybuje u pacientov s UC medzi 2,4 až 7,5%. Incidencia PSC cez prepočet počtov UC sa pohybuje v USA od 2 do 7 prípadov na 100 000 obyvateľov, vo Švédsku 6,3 prípadov/100 000 obyvateľov. Na druhej strane má asi 75-80% pacientov s PSC v severnej Európe súčasne aj IBD s prevahou ulceróznej kolitídy (až do 90%) versus CD (okolo 10%). Na druhej strane len u 2-6% pacientov s UC sa nakoniec PSC vyvinie (1,8). Vzhľadom na túto tesnú asociáciu bola vyslovená hypotéza, že portálna bakteriémia alebo enterohepatálny obeh toxínov zo zápalovo zmeneného čreva môže mať úlohu v etiopatogenéze PSC. Pre tieto pozorovania však nesvedčí skutočnosť, že závažnosť a aktivita UC a PSC nie sú v priamej závislosti; navyiac, PSC sa môže vyvinúť aj niekoľko rokov po kolektómii ako aj niekoľko rokov pred objavením sa UC. Incidencia Crohnovej choroby pri PSC kolíše okolo 13% (4). Incidencia PBC kolíše medzi 4 - 15 prípadov na 1 milión obyvateľov za rok. Prevalencia kolíše medzi 23 - 144 prípadov na 1 milión. Incidencia a prevalencia je signifikantne vyššia v rodinách pacientov s PBC ako v bežnej populácii (5).

Etiopatogenéza IBD

Z etiopatogenetického hľadiska vzniku IBD sú podozrivé viaceré faktory ako porucha slizničnej bariéry, zmena fyziologickej flóry GIT za patologickú a nakoniec zmenená reaktivita na normálnu flóru GIT - porucha regulácie imunitnej odpovede. Najpravdepodobnejšie sa jedná o kombináciu uve-

dených faktorov, ktoré však nie sú vždy u každého chorého prítomné v rovnakej miere. T lymfocyty majúce centrálnu postavenie v regulácii imunitnej odpovede produkujú cytokíny, podľa ktorých CD4+ T lymfocyty delíme na T_H1 a T_H2 lymfocyty (helperové T lymfocyty). Obe tieto subpopulácie/typy imunitnej odpovede sú nevyhnutné na adekvátnu imunitnú reakciu. V oblasti slizničného imunitného systému a imunitného systému pečene do tohto „orchestra“ významným spôsobom zasahujú T regulačné lymfocyty, ktoré sú zodpovedné za potlačanie už nepotrebných alebo prestrelených imunitnej odpovede. Na podklade výsledkov mnohých zvieračích modelov IBD sa ukázalo, že predominancia T_H1 cytokínového profilu vedie k rozvoju CD (6,12). Nukajúci sa paralelizmus medzi T_H2 CD4+ pozitívnej odpovede a UC je menej jednoznačný, zdá sa že UC predstavuje „atypické“ T_H2 ochorenie (19). Prehlbujúce sa znalosti z imunopatogenézy sú východiskom zavádzania nových terapeutických prístupov, výsledkom čoho je používanie anti-tumor-nekrotizujúci faktor alfa (TNF- α) molekuly v liečbe IBD.

Hladina TNF- α ako jedného z najúčinnnejších proinflamačných cytokínov je pri CD významne zvýšená. V dôsledku tohto faktu dochádza k zvýšenej produkcii ďalších medzibunkových molekúl ako sú interleukín 1 (IL-1), IL-12, IL-6 a chemokínov - IL-8 s následnou zvýšenou expresiou adhezívnych molekúl. Výsledkom je okrem iného aj aktivácia a influx neutrofilov do miesta zápalu (akútna zápalová zložka IBD). Pre imunopatogenézu IBD je však oveľa dôležitejšia schopnosť TNF- α indukovať a najmä udržiavať T_H1 typ imunitnej odpovede – vznik chronickej inflamácie. Racionálny podklad zlepšenia CD použitím anti-TNF alfa bol potvrdený množstvom štúdií s dôsledkom zavedenia anti-TNF- α molekúl do bežnej terapeuticko-praxe. V súčasnosti sa používajú dve anti-TNF- α molekuly a to infliximab (cA2) a natalizumab. Infliximab (cA2) je chimérická ľudsko-myšacia monoklonálna protilátka viažuca solubilnú aj transmembránovú molekulu TNF- α . Mnohé následné štúdie dokázali efektívnosť infliximabu v liečbe CD (8,18); veľmi dôležitým prelomom bol dôkaz, že dlhodobé podávanie infliximabu je klinicky efektívnejšie ako epizodické podávanie, tzn. opätovné podávanie až pri relapse (15). Natalizumab je plne humanizovaná monoklonálna protilátka viažuca solubilnú molekulu TNF- α ; je schopný indukovať remisiu ako ju aj potom dlhodobo udržiavať pri chronickom podávaní (2). Anti-TNF- α je klinicky účinný približne u dvoch tretín pacientov – znižuje index aktivity Crohnovej choroby (CDAI), vedie

k uzatváraniu fistúl, redukuje potrebu a dĺžku hospitalizácií, redukuje potrebu chirurgických a ostatných zákrokov, predlžuje remisiu pri dlhodobej terapii (13,16,9,10).

V súčasnosti okrem „klasických“ parametrov cieľov terapie, ako sú indukcia a následne čo najdlhšia remisia, pribudli ďalšie ako sú najmä kvalita života, aktivita, rozsah postihnutia, lokalizácia, vek, komorbidita, predchádzajúca liečba a prítomnosť ev. komplikácií. Významnou, no často poddiagnostikovanou, možnosťou klinickej prezentácie CD sú extraintestinálne manifestácie, ktoré je možné často liečbou základnej choroby priaznivo ovplyvniť - overenie čoho bolo jedným z cieľov našej štúdie.

V posledných rokoch mnohé štúdie ukázali, že slizničné hojenie by mohlo byť najlepším parametrom klinickej odpovede s prediktívnou výpočtovou hodnotou prevencie komplikácií CD. Preto bolo urobených viacero štúdií vrátane našej, ktoré objasňujú potreby klinického endoskopického vyšetrenia symptomatických pacientov na biologickú liečbu s cieľom optimalizovať dávkovanie alebo zmeniť terapiu za iný biologický agens (14,18).

V Gastroenterologicko - Hepatologickom centre THALION sme realizovali štúdiu s cieľom prospektívneho hodnotenia slizničných zmien na tenkom čreve pred a po ročnej terapii infliximabom (IFX) alebo adalimumabom (ADA) pomocou kapsulovej endoskopie u pacientov s CD. Prvotným cieľom štúdie bolo zistiť vplyv ročného podávania IFX alebo ADA na ovplyvnenie alebo ev. až na vyhojenie lézií na tenkom čreve. Ďalšími cieľmi bolo zistiť vplyv uvedenej terapie na extraintestinálne manifestácie IBD ako aj toleranciu pacientov na kapsulovú endoskopiu.

Metódy

Pacienti

Štúdia bola schválená etickou komisiou, bol získaný písomný informovaný súhlas a následne bola sledovaná skupina pacientov s CD, ktorí neboli liečení IFX alebo ADA. Pacienti boli liečení podľa v súčasnosti odporúčaných indikácií:

- muž alebo žena vo veku 18 až 65 rokov,
- ťažká, aktívna CD (index aktivity - Crohn's disease activity index (CDAI) viac ako 220, C reaktívny proteín viac ako 15 mg/ml).

Exklúzne kritériá boli: fistulujúca forma CD, pacienti s tuberkulózou alebo inými ťažkými infekciami ako sú sepsa, abscesy a oportúnne infekcie ako herpes zoster, cytomegalovírusová infekcia, pozitívna protilátka proti vírusu ľudskej imunodeficiencie HIV, anamnéza malígneho ochorenia v dobe 5 rokov pred zahájením podania biologickej liečby, pacienti so stredne ťažkým alebo ťažkým zlyhaním

srdca (NYHA trieda III/IV), pacienti s anamnézou precitlivlosti na IFX a iné myšie bielkoviny alebo na niektorú z pomocných látok, pacienti s anamnézou precitlivlosti na ADA, gravidita, dojčenie, dysfágia, užívanie nesteroidových antiflogistík a prítomnosť pacemakera.

Ženy v plodnom veku museli počas užívania IFX alebo ADA používať primeranú antikoncepciu (abstinencia, perorálna antikoncepcia, IUT, sterilizácia), aby zabránili počatiu a v jej užívaní museli pokračovať najmenej 6 mesiacov po poslednom podaní liečiva.

U každého zaradeného pacienta boli zdokumentované: pohlavie, vek, CDAI pred a po ročnej biologickej liečbe, fajčenie, užívanie kortikosteroidov pred a po ročnej biologickej liečbe, chirurgické zákroky pred a počas biologickej liečby, nežiaduce účinky biologickej liečby, prítomnosť extraintestinálnych manifestácií pred a po liečbe, nález z vyšetrenia kapsulovou endoskopiou pred a po ročnej biologickej liečbe, nežiaduce účinky vyšetrenia kapsulovou endoskopiou (viď Tab. 1 a 2).

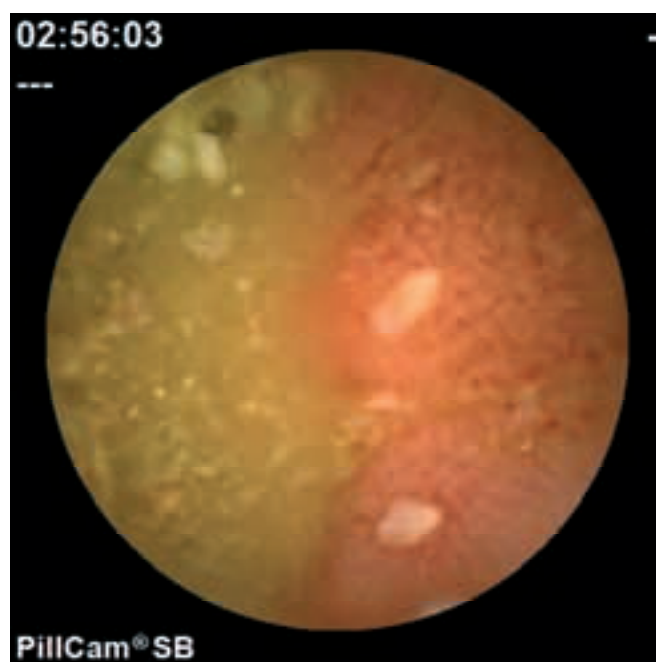
Usporiadanie štúdie

Po splnení inklúzných a exklúzných kritérií bol každý pacient vyšetrený kapsulovou endoskopiou PillCam SBTM kapsulou pred začiatkom a po skončení biologickej liečby. V jednej skupine bol intravenózne podaný IFX, v druhej subkutánne aplikovaný ADA. Každý záznam bol vyhodnotený a elektronicky uchovaný. IFX bol podávaný formou intravenózne infúzie počas 2 hodín, pod dohľadom a za monitorovania, v dávke 5mg/kg, v schéme 0., 2. a 6. týždeň s následným podávaním každých 8 týždňov celkovo po dobu 12 mesiacov. Uvedená schéma plne rešpektovala platné odporúčania dávkovania a spôsobu podávania. Podávanie ADA bolo aplikované taktiež podľa zásad SPC lieku. Úvodný dávkovací režim ADA u pacientov s ťažkou CD bol 80 mg v 0. týždni, nasledovaný 40 mg v 2. týždni. V prípade, že bolo potrebné docieľiť rýchlejší nástup účinku (závažná aktivita ochorenia hodnotená podľa indexu aktivity CDAI), použil sa na začiatku liečby režim 160 mg v týždni 0. a 80 mg v týždni 2. V oboch prípadoch sa pokračovalo obvyklým spôsobom - 40 mg každý druhý týždeň, podávané subkutánnou injekciou celkovo po dobu 12 mesiacov. Počas liečby IFX a ADA sa dovtedajšia medikácia na CD zachovala. Počas liečby boli pacienti s CD kontrolovaní na základe odporúčaných postupov, s meraním hmotnosti a zaznamenávaním zmien v sprievodnej terapii najmä s ohľadom na kortikosteroidy, s cieľom ich ev. úplného vysadenia. Nález z vyšetrenia kapsulovou endoskopiou sa hodnotil

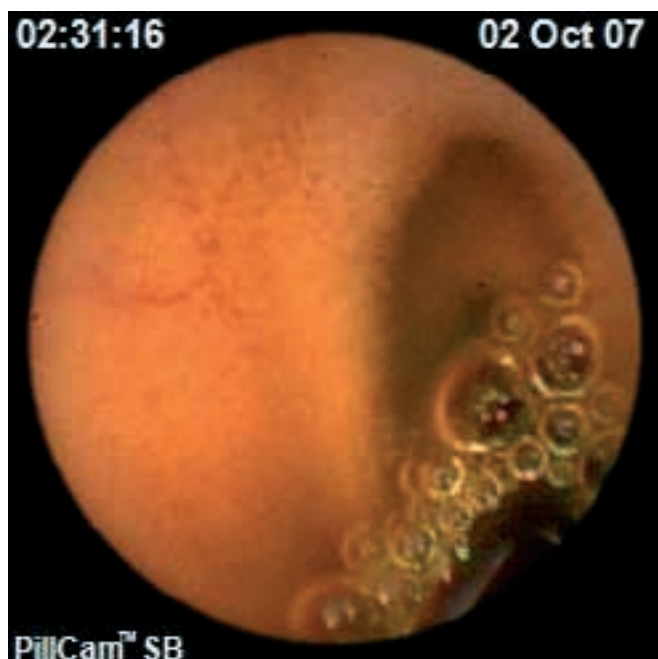
ako *diagnostický* (Obr. 1) - v prípade, že nález svedčil pre CD lokalizovanú v tenkom čreve: erytém, edém, strata črevných klkov, aftoidné lézie, ulcerácie, jazvy, ústie fistule, možná striktúra, krvácanie, *podozrivý* (Obr. 2) - v prípade, že nález nebol úplne typický pre aktívnu CD: ojedinelé afly a ulcerácie (v počte menej ako 3) alebo *normálny nález* (Obr. 3). Vyšetrenie bolo považované za úplné, ak kapsula dosiahla cékum (slepé črevo). Okrem nálezu sa zaznamenávala tolerancia vyšetrenia kapsulovou endoskopiou zo strany pacienta a možné nežiaduce účinky vyšetrenia.



Obr. 1: Diagnostický nález z vyšetrenia kapsulovou endoskopiou



Obr. 2: Podozrivý nález z vyšetrenia kapsulovou endoskopiou



Obr. 3: Normálny nález z vyšetrenia kapsulovou endoskopiou

Štatistická analýza

- Na porovnanie nálezov kapsulovej endoskopie pred terapiou a 1 rok po terapii bol použitý neparametrický párový Wilcoxonov test.
- Pri porovnaní skupín v sledovaných kvalitatívnych znakoch bol použitý chí kvadrát test v kontingenčných tabuľkách a pre porovnanie veku 2-výberový 2-stranný Studentov t-test.
- Na porovnanie počtu extraintestinálnych manifestácií bol aplikovaný McNemarov test.

Všetky testy sa hodnotili na hladine významnosti $\alpha = 0,05$. Bol použitý štatistický softvér SPSS 16.0.

Výsledky

Pacienti

V rokoch 2007-2009 bolo do štúdie prospektívne zaradených 50 pacientov s CD. Išlo o 25 pacientov liečených IFX (Tab. 1) a 25 pacientov liečených ADA (Tab. 2).

Pre nežiaduce účinky podávania IFX boli vyradení zo sledovania 4 pacienti (išlo o alergické reakcie, ktoré ustúpili po podaní kortikoidov). Nežiaduce účinky vedúce k ukončeniu liečby ADA neboli zaznamenané. Pre relaps ochorenia boli zo sledovania vyradení 2 pacienti na terapii IFX a 2 pacienti na terapii ADA (celkovo $n = 4$).

To značí, že ročné podávanie biologickej liečby a 2 vyšetrenia kapsulovou endoskopiou (pred a po ročnej biologickej liečbe) celkovo ukončilo 42 pacientov (z celkového počtu zaradených 50 pacientov). Pri porovnaní skupín sa neukázal štatisticky významný rozdiel ani v jednom sledovanom znaku. Skupiny sa nelíšili štatisticky významne vo veku

ani v pomere žien a mužov. V skupinách liečených ADA aj IFX bolo zaznamenaných štatisticky významne viac operácií pred terapiou ako počas terapie. Nežiaduce účinky sa vyskytli iba u 4 pacientov v skupine liečenej IFX, ale ani v tomto znaku sa skupiny štatisticky významne nelíšili.

Extraintestinálne manifestácie

V súbore 24 pacientov liečených ADA sme prítomnosť EIM zaznamenali u 8 pacientov, u jedného boli prítomné súčasné dva prejavy v podobe artritídy a episkleritídy. V skupine 24 pacientov, kde bol aplikovaný IFX, boli EIM u 9 pacientov, kde bol taktiež jeden pacient majúci súbežne artritídu a episkleritídu.

Poročnej liečbe liekom ADA aj IFX došlo k štatisticky významnému poklesu frekvencie výskytu extraintestinálnych manifestácií v každej skupine ($p = 0,031$, $p = 0,016$). Pri štatistickej analýze celého súboru bol zaznamenaný taktiež štatisticky významný pokles na hladine štatistickej významnosti $p < 0,001$ (pozri Tab. 3 a grafické znázornenie - Graf 1). Podľa očakávania podiel PSC, ktorý tvoril 0,96% z celkového počtu pacientov s EIM, nebol ovplyvnený v zmysle vymiznutia. Podobne ako nebola ovplyvnená prítomnosť artritídy ako sóla EIM prejavu. Všetky ostatné EIM po roku biologickej liečby vymizli (pozri Tab. 4).

Vyšetrenie kapsulovou endoskopiou

U všetkých zaradených pacientov ($n=50$) prebehlo vstupné vyšetrenie kapsulovou endoskopiou bez komplikácií, nežiaduce účinky neboli pozorované u žiadneho pacienta. U pacientov, ktorí ukončili sledovanie ($n=42$) s druhým vyšetrením kapsulovou endoskopiou po ročnej biologickej liečbe, taktiež neboli zaznamenané nežiaduce účinky vyšetrenia. Pacienti neudávali dyskomfort ani počas, ani po vyšetrení. U 7 pacientov nebolo vyšetrenie hodnotené ako úplné, pretože kapsula u nich nedosiahla cékum. V nami sledovanom súbore pacientov liečených ročným podávaním ADA ($n=23$) boli nájdené nasledovné zmeny pri porovnaní vyšetrenia kapsulovou endoskopiou pred a po liečbe. V skupine pacientov s diagnostickým nálezom sme zmenu na tenkom čreve po liečbe nezaznamenali u 9 pacientov, u 2 sa nález zmenil na negatívny. V skupine pacientov s podozrivým nálezom sa u 1 pacienta nález zmenil na diagnostický, u 1 ostal podozrivý a u 1 sa zmenil na negatívny. V skupine pacientov s negatívnym nálezom u všetkých 9 sledovaných nebola zaznamenaná zmena, to značí, nález ostal negatívny.

Tab. 1: Charakteristika pacientov na terapii infliximabom

vek	fajčenie	detrakcia kortikoidov	chirurgia pred IFX	chirurgia počas terapie IFX	nález KE pred IFX	KE po 1 roku	remisia po 1 roku IFX	nežiaduce účinky	EIM	EIM po terapii IFX	pohlavie
28	áno	áno	nie	nie	diagnostický	diagnostický	áno	nie	artritída	artritída	ž
34	nie	áno	áno	nie	diagnostický	diagnostický	áno	nie	nie	nie	m
20	nie	áno	nie	nie	diagnostický	diagnostický	áno	nie	PSC	PSC	m
33	nie	áno	áno	nie	diagnostický	negatívny	áno	nie	artritída, episcleritída	nie	ž
36	nie	neužíval	nie	nie	diagnostický	negatívny	áno	nie	nie	nie	m
58	nie	neužívala	áno	nie	diagnostický	diagnostický	áno	nie	erytema nodosum	nie	ž
43	nie	áno	nie	nie	podozrivý	podozrivý	áno	nie	irido-cyklitída	nie	ž
44	nie	áno	nie	nie	diagnostický	diagnostický	áno	nie	sakroileitída	nie	m
23	nie	áno	áno	nie	podozrivý	podozrivý	áno	nie	nie	nie	ž
24	nie	áno	áno	nie	podozrivý	podozrivý	áno	nie	nie	nie	m
40	nie	áno	nie	nie	negatívny	negatívny	áno	nie	pľúcne	nie	m
34	nie	áno	áno	nie	diagnostický	diagnostický	áno	nie	nie	nie	m
51	nie	áno	áno	nie	negatívny	negatívny	áno	nie	nie	nie	m
21	nie	áno	nie	nie	negatívny	negatívny	áno	nie	nie	nie	ž
26	nie	áno	áno	nie	negatívny	negatívny	áno	nie	nie	nie	ž
28	nie	áno	nie	nie	negatívny	negatívny	áno	nie	erythema nodosum	nie	ž
25	nie	áno	nie	nie	negatívny	negatívny	áno	nie	nie	nie	ž
26	nie	áno	áno	nie	negatívny	negatívny	áno	nie	nie	nie	ž
28	nie	áno	nie	nie	negatívny	negatívny	áno	nie	erythema nodosum	nie	ž
31	nie	neužíval	nie	nie	diagnostický	nerobená	vypadol so sledovania	áno	nie	nie	ž
37	nie	áno	nie	nie	podozrivý	nerobená	vypadol so sledovania	áno	nie	nie	ž
42	áno	áno	nie	nie	podozrivý	nerobená	vypadol so sledovania	áno	nie	nie	m
46	nie	áno	nie	nie	negatívny	nerobená	vypadol so sledovania	áno	nie	nie	m
29	nie	áno	nie	nie	negatívny	nerobená	nie - relaps ochorenia	nie	nie	nie	m
32	nie	áno	nie	nie	negatívny	nerobená	nie - relaps ochorenia	nie	nie	nie	ž

m- muž

ž- žena

PSC- primárna sklerotizujúca cholangitída

EIM- extraintestinálne manifestácie

Tab. 2: Charakteristika pacientov na terapii adalimumabom

vek	fajčenie	detrakcia kortikoidov	chirurgia pred ADA	chirurgia počas terapie ADA	nález KE pred ADA	KE po 1 roku	remisia po 1 roku ADA	nežiaduce účinky	EIM	EIM po terapii ADA	pohlavie
28	áno	áno	áno	nie	diagnostický	diagnostický	áno	nie	artritída	artritída	ž
34	nie	áno	áno	nie	diagnostický	diagnostický	áno	nie	nie	nie	m
20	nie	áno	nie	nie	diagnostický	diagnostický	áno	nie	PSC	PSC	m
33	nie	áno	áno	nie	podozrivý	diagnostický	áno	nie	artritída, episcleritída	nie	ž
36	nie	neužíval	nie	nie	diagnostický	negatívny	áno	nie	nie	nie	m
58	nie	neužívala	áno	nie	diagnostický	diagnostický	áno	nie	erytema nodosum	nie	ž
43	nie	áno	nie	nie	diagnostický	negatívny	áno	nie	irido-cyklitída	nie	ž
44	nie	áno	nie	nie	diagnostický	diagnostický	áno	nie	sakroil-eitída	nie	m
23	nie	áno	nie	nie	podozrivý	podozrivý	áno	nie	nie	nie	ž
24	nie	áno	nie	nie	podozrivý	negatívny	áno	nie	nie	nie	m
40	nie	áno	nie	nie	negatívny	negatívny	áno	nie	pľúcne	nie	m
34	nie	áno	áno	nie	diagnostický	diagnostický	áno	nie	nie	nie	m
51	nie	áno	áno	nie	negatívny	negatívny	áno	nie	nie	nie	m
21	nie	áno	áno	nie	diagnostický	diagnostický	áno	nie	nie	nie	ž
26	nie	áno	nie	nie	negatívny	negatívny	áno	nie	nie	nie	ž
28	nie	áno	nie	nie	diagnostický	diagnostický	áno	nie	erythema nodosum	nie	ž
25	nie	áno	nie	nie	diagnostický	diagnostický	áno	nie	nie	nie	ž
51	nie	áno	nie	nie	negatívny	negatívny	áno	nie	nie	nie	ž
21	nie	áno	nie	nie	negatívny	negatívny	áno	nie	nie	nie	ž
23	nie	áno	nie	nie	negatívny	negatívny	áno	nie	nie	nie	ž
31	áno	neužíval	nie	nie	negatívny	negatívny	áno	nie	nie	nie	m
37	áno	neužíval	nie	nie	negatívny	negatívny	áno	nie	nie	nie	m
41	nie	áno	nie	nie	negatívny	negatívny	áno	nie	nie	nie	ž
29	nie	áno	nie	nie	diagnostický	nerobená	nie	nie	nie	nie	ž
35	nie	áno	nie	nie	diagnostický	nerobená	nie	nie	nie	nie	ž

m- muž, ž- žena

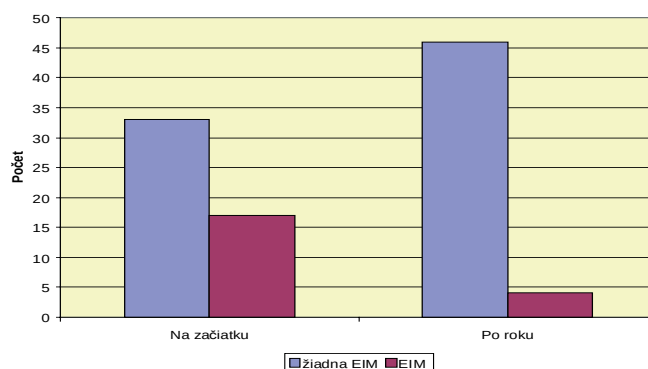
PSC- primárna sklerotizujúca cholangitída

EIM- extraintestinálne manifestácie

Tab. 3: Frekvencia výskytu EIM pred a po ročnej liečbe v celom súbore pacientov s CD

	Početnosť	Percento		Početnosť	Percento
žiadna EIM	33	66	žiadna EIM po roku	46	92
EIM	17	34	EIM po roku	4	8
Celkom	50	100	Celkom	50	100

EIM – extraintestinálne manifestácie



Graf 1: Grafické znázornenie frekvencie výskytu EIM pred a po ročnej liečbe v celom súbore pacientov s CD

Tab. 4: Počet pacientov s EIM a porovnanie ich prítomnosti pred a po liečbe

Extraintestinálna manifestácia	Počet pacientov	Prítomnosť pred liečbou	Prítomnosť po liečbe
erytema nodosum	5	5	0
sakroileitída	2	2	0
iridocyklitída	2	2	0
artritída + episcleritída	2	2	0
pľúcne	2	2	2
PSC	2	2	2

V nami sledovanom súbore pacientov liečených jeden rok IFX (n=19) boli nájdené nasledovné zmeny pri porovnaní vyšetrenia kapsulovou endoskopiou pred a po liečbe:

- v skupine pacientov s diagnostickým nálezom zmena na tenkom čreve po liečbe nebola zachytená u 6 pacientov, u 2 sa nález zmenil na negatívny,
- v skupine pacientov s podozrivým nálezom nebola zmena zaznamenaná ani u jedného z 3 pacientov,
- takisto v skupine pacientov s negatívnym nálezom ani u jedného z 8 sledovaných nebola zachytená zmena, tzn. nález ostal v tejto skupine negatívny.

Nález podľa kapsulovej endoskopie pred terapiou a 1 rok po terapii sa nelíšil štatisticky významne ani v jednej skupine. V skupine liečenej ADA došlo u 3 pacientov k zlepšeniu a u 1 pacienta k zhoršeniu stavu a v skupine liečenej IFX došlo u 2 pacientov k zlepšeniu stavu.

Záver

Extraintestinálne manifestácie pri IBD môžu byť prvými a dlhé roky aj jedinými prejavmi základného ochorenia. Častejšie sa však objavujú v sprievode CD, mnohé z nich však môžu byť pre pacienta značne obťažujúce a niekedy až dominantné v klinickom obraze. Je množstvo údajov, ktoré poukazujú na častý neúspech pri snahe o ich liečebné ovplyvnenie. Naša štúdia preukázala, že úspešné ovplyvnenie aktivity CD (CDAI index) biologickou liečbou viedlo štatisticky signifikantným spôsobom aj k vymiznutiu EIM. Sú dve možnosti vysvetlenia uvedeného faktu, a to v prvom rade potlačením chronického zápalu v čreve dochádza aj k vyhasínaniu EIM alebo, že anti-TNF molekuly priamo pôsobia komplexným protizápalovým efektom aj v miestach EIM. Samozrejme, nie je možné vylúčiť aj súbeh oboch týchto predpokladaných mechanizmov.

Biologická liečba v terapii pacientov s CD od základov zmenila prístup k manažmentu ochorenia s benefitmi spomenutými vyššie; z nich najdôležitejšie sú zlepšenie kvality života, signifikantná redukcia nutnosti hospitalizácií a najmä chirurgických zákrokov a zníženie potreby využitia klasickej imunosupresívnej terapie (najmä steroidov) s redukciou často život

ohrozujúcich komplikácií z dlhodobejšej perspektívy. Podľa našej štúdie je možné aplikáciou biologickej terapie docieľiť extra benefit u pacientov s EIM v podobe ich vymiznutia. Dopad hojaceho efektu liečby na výsledok samotnej CD bol doteraz preskúmaný najmä u IFX. Systematická 8 týždňová liečba IFX spustila kompletné slizničné hojenie u skoro 50% liečených. Ukazuje sa, že slizničné hojenie môže byť najlepší marker pre určenie klinickej odpovede a zároveň aj v prevencii komplikácií CD (18). Napriek uvedeným dátam však úloha slizničného hojenia pri CD napriek tomu, že sa ukazuje ako dôležitý znak účinnosti liečby v akútnom štádiu, v progresii ochorenia ešte nebola dostatočne vedecky zdokumentovaná.

Naša štúdia v skupine 19 pacientov liečených IFX preukázala zlepšenie nálezu pri kapsulovej endoskopii u 2 pacientov v zmysle zmeny diagnostického nálezu na negatívny. U ostatných pacientov nález pri kapsulovej endoskopii ostal bez zmeny (u 6 diagnostický, u 8 negatívny a u 3 podozrivý). V skupine 23 pacientov liečených ADA došlo tiež u 2 pacientov k vymiznutiu diagnostického nálezu a zmene na negatívny. U 1 pacienta bol o zistené zhoršenie nálezu v zmysle zmeny z podozrivého na diagnostický. 1 pacient s podozrivým nálezom mal po ročnej liečbe už negatívny nález. U ostatných pacientov kapsulová endoskopia nepreukázala zmenu (u 9 diagnostický, u 9 negatívny a u 1 podozrivý). Z hľadiska nežiaducich účinkov sa tieto objavili u 4 pacientov v skupine liečenej IFX, ale ani v tomto znaku sa štatisticky tieto skupiny nelíšili významne. Ukazuje sa, že napriek tomu, že naše výsledky ukázali klinické zlepšenie vo viacerých parametroch (subjektívne zlepšenie pacientov liečených biologickou terapiou), pokles indexu aktivity (u všetkých 42 pacientov, ktorí ukončili sledovanie bol CDAI nižší ako 150), nedošlo k signifikantnému zlepšeniu endoskopického nálezu na tenkom čreve pri vyšetrení kapsulovou endoskopiou.

Naša štúdia znova preukázala pozitívny efekt podávania biologickej liečby na mnohé parametre významné z hľadiska posudzovania efektu biologickej liečby (napr. CDAI, EIM) ako mnohé iné štúdie.

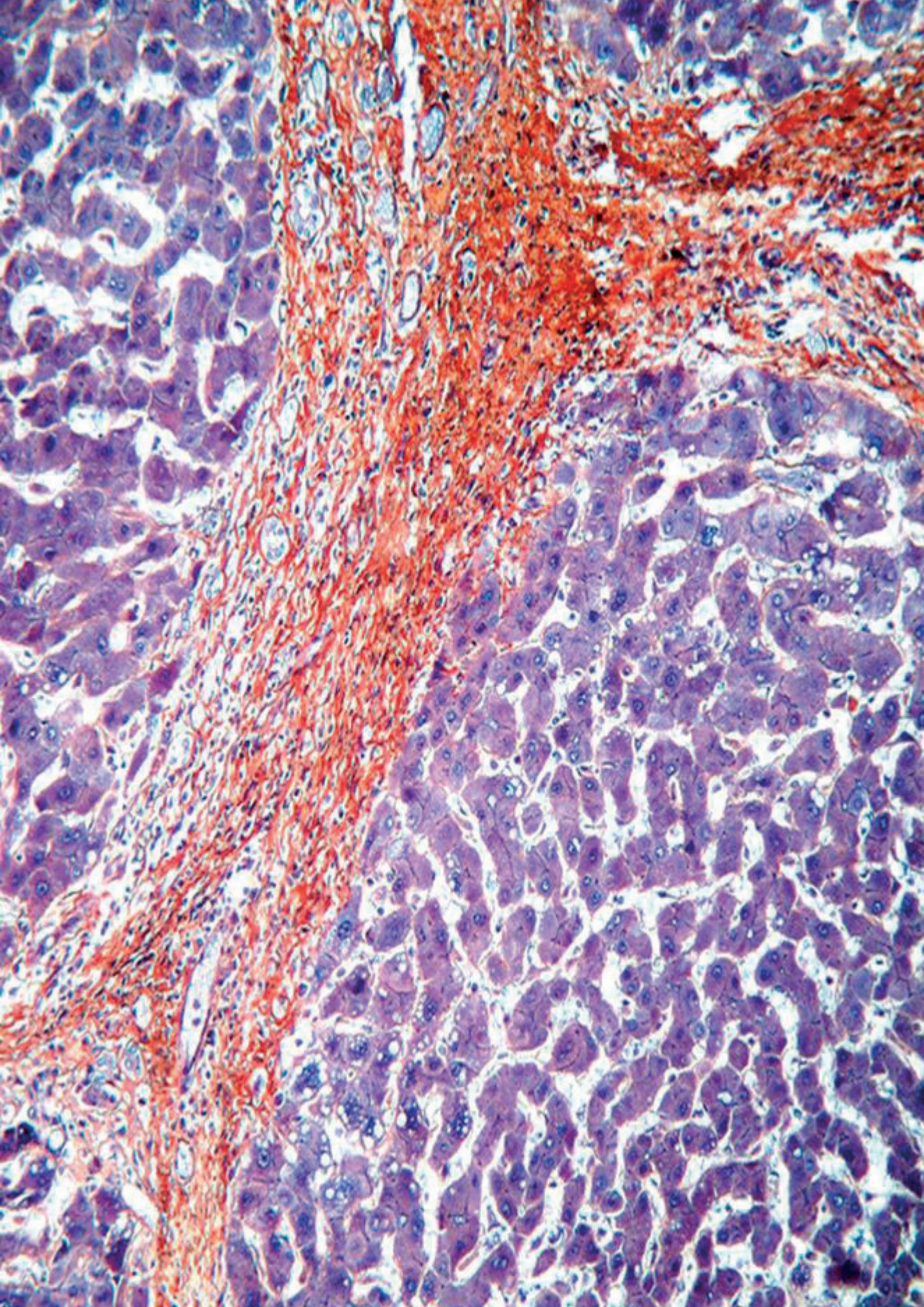
Výskumná úloha bola podporená grantovým projektom APVV-0239-06.

Literatúra

1. Anguilo P, Lindor KD. Primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 1999;30:325-332.
2. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007;132:52-65.
3. Donaldson P, Agarwal K, Craggs A et al. HLA and interleukin-1 gene polymorphisms in primary biliary cirrhosis: associations with disease progression and disease susceptibility. *Gut* 2001;48:397-402.
4. Farrant JM. Definition of primary sclerosing cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1999;6(4):329-332.
5. Floreani A, Naccarato R, Chiamonte M. Prevalence of familial disease in primary biliary cirrhosis in Italy. *J Hepatol* 1997;26:737-742.
6. Fuss I, Neurath M, Boirivant M, et al. Disparate CD4+ lamina propria (LP) lymphokine secretion profiles in inflammatory bowel disease. Crohn's disease LP cells manifest increased secretion of IFN- γ , whereas ulcerative colitis LP cells manifest increased secretion of IL-5. *J Immunol* 1996;157:1261-1270.
7. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Human antitumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006;130:323-333.
8. Chapman RW. The management of primary sclerosing cholangitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2003;5:9-17.
9. Iddan G, Meron G, Glukhovskiy A, Swain P. Wireless capsule endoscopy. *Nature* 2000;405:417.
10. Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, Blank M, Sands BE. Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries, and procedures in fistulising Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005;128:862-869.
11. Norris S, Kondeatis E, Collins R, et al. Mapping MHC-encoded susceptibility and resistance in primary sclerosing cholangitis: the role of MICA polymorphism. *Gastroenterology* 2001;120:1475-1482.
12. Parronchi P, Romagnì P, Annunziato F, et al. Type 1 T-helper cell predominance and IL-12 expression in the gut of patients with Crohn's disease. *Am J Pathol* 1997;150:823-832.
13. Present DH, D'Haens G, van Deventer SGH, et al. Anti-TNF- α chimeric monoclonal antibody (cA2) is effective in the treatment of the fistulae of Crohn's disease: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 1997;92:648A.
14. Rutgeerts P, D'Haens GR, Van Assche GA, et al. Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with moderate to severe ileocolonic Crohn's disease - first results of the EXTEND Trial. *Gastroenterology* 2009;136(Suppl.1):A-116.
15. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004;126:402-413.
16. Rutgeerts P, Present D, Mayer L, et al. Retreatment with anti-TNF- α chimeric antibody (cA2) effectively maintains cA2-induced remission in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1997;92:1078A.
17. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007;56:1232-1239.
18. Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, et al. Mucosal healing predicts long-term outcome of maintenance therapy with infliximab in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1295-1301.
19. Strober W, Fuss IJ. Experimental models of inflammation and their relation to human inflammatory disease. In: Domschke W, Stoll R, Brasitus TA, Kagnoff MF. *Intestinal Mucosa and its Disease*. Falk symposium 110. Kluwer Academic Publishers, 1st edition, 1999;457-470.
20. Yap LM, Ahmad T, Jewell DP. The contribution of HLA genes to IBD susceptibility and phenotype. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004;18:577-596.

MUDr. Marian Oltman, PhD.

Gastroenterologicko-Hepatologické centrum THALION, Bratislava, Mýtna 5, 811 07 Bratislava
www.thalion.sk, e-mail: oltman@thalion.sk



TRENDY
V HEPATOLÓGII

ISSN 1337-9836