

TRENDY

v hepatológii

Ročník 12, číslo 1/2020

Editoriál	3	Článok	4	Článok	14	Článok	22	Článok	27	Článok	37
Úvodné slovo		<i>Hepatitída C v roku 2020 - čo priniesli nové odporúčania?</i>		<i>Trvalý pobyt príjemcov pečene liečených v Transplantačnom centre Banská Bystrica - analýza rokov 2008-2020</i>		<i>Chronická hepatitída C v Mongolsku</i>		<i>Nealkoholová tuková choroba pečene - asociácia s metabolickým syndrómom a kyselinou močovou</i>		<i>Primárna biliárna cholangitída - od epidemiológie k liečbe</i>	

TIRÁŽ

12. ročník, číslo 1/2020
REGISTRÁCIA MK SR pod číslom EV3591/09
ISSN: 1337-9836

Skratka časopisu: Trendy Hepatol

Šéfredaktor:

prof. MUDr. Peter Jarčuška, PhD.

Výkonný redaktor:

doc. MUDr. Tomáš Koller, PhD.

Redakčná rada:

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

doc. MUDr. Mária Belovičová, PhD.
MUDr. Sylvia Dražilová, PhD.
prof. MUDr. Jozef Glasa, PhD.
prof. MUDr. Jozef Holomáň, CSc.
prof. MUDr. Štefan Hrušovský, CSc., Dr.SVS.
doc. MUDr. Martin Janičko, PhD.
doc. MUDr. Pavol Kristian, PhD.
MUDr. Marian Oltman, PhD.
MUDr. Svetlana Adamcová-Selčanová
prof. MUDr. Ivan Schréter, CSc.
h.doc. MUDr. Ľubomír Skladaný, PhD.
doc. MUDr. Mária Szantová, PhD.
doc. MUDr. Martin Zima, PhD.

Vydavateľ:

PHARMEDCONS, s.r.o., Jurigovo nám. 5,
841 04 BRATISLAVA, IČO 35 905 115
tel: +421 905 617 988, fax: +421 905 677 988
e-mail: pharmedcons@pharmedcons.sk

Tlačiareň:

Bittner print s.r.o.
Ivanská cesta 2C, 821 04 Bratislava
tel.: +421 (02) 5810 37 00, +421 (02) 5810 37 45
fax: +421 (02) 5810 37 37
www.bittner-print.com

Vychádza 3x ročne, 570 kusov, e-verzia: www.slovhep.sk

Časopis vychádza
za podpory:

abbvie

Vydané: 31.12.2020

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

OBSAH

Editoriál

3

prof. MUDr. Peter Jarčuška, PhD.

Hepatitída C v roku 2020 - čo priniesli nové odporúčania?

4

MUDr. Sylvia Dražilová, PhD.

MUDr. Jakub Gazda

MUDr. Branislav Kučinský

Trvalý pobyt príjemcov pečene liečených v Transplantačnom centre Banská Bystrica - analýza rokov 2008-2020

14

MUDr. Radovan Takáč

h.doc. MUDr. Ľubomír Skladaný, PhD

MUDr. Svetlana Adamcová Selčanová, PhD.

MUDr. Július Janek, PhD.

Chronická hepatitída C v Mongolsku

22

MUDr. Ariunzaya Tsedendamba

Nealkoholová tuková choroba pečene - asociácia s metabolickým syndrómom a kyselinou močovou

27

MUDr. Martin Vrško

Primárna biliárna cholangitída - od epidemiológie k liečbe

37

MUDr. Branislav Kučinský

MUDr. Veronika Kučinská

doc. MUDr. Martin Janičko, PhD.

MUDr. Sylvia Dražilová, PhD.

MUDr. Jakub Gazda

prof. MUDr. Peter Jarčuška, PhD.

Milí čitatelia,

v roku 2020 ochromila celý svet pandémie COVID-19. Táto pandémia mala veľký dosah aj na slovenskú hepatológiu. Niekoľko mesiacov sme v našich ambulanciách, hlavne v nemocniciach, vyšetrovali len akútnych pacientov a pacientov s pokročilou chorobou pečene. Na určitú časť roka sa zastavili skriningové programy na diagnostiku chronických vírusových hepatitíd. Došlo k zníženiu počtu pacientov liečených na chronickú hepatitídu C; ako aj k zníženiu počtu vykonaných transplantácií pečene. Hoci určitú časť roka boli reštauračné a pohostinské zariadenia zavreté, v roku 2020 sa pravdepodobne vplyvom sociálnej deprivácie zvýšila konzumácia alkoholu. Zároveň sa znížila pohybová aktivita naprieč všetkými vekovými skupinami obyvateľstva. Uvidíme, aký to bude mať dopad na chorobnosť a úmrtnosť na choroby pečene v roku 2020.

Vzhľadom na pandémiu sa neuskutočnilo ani jedno podujatie, organizované Slovenskou hepatologickou spoločnosťou SLS. Zorganizovali sme však niekoľko online webinárov, účasť slovenskej hepatologickej komunity na nich nás príjemne prekvapila. Naučili sme sa efektívne komunikovať vo virtuálnom priestore a odovzdávať si informácie aj touto cestou. To je snáď jediná pozitívna skutočnosť, ktorú nám pandémia priniesla.

Aj v týchto ťažkých časoch sa Vám dostáva do rúk nové číslo časopisu Trendy v hepatológii. Vďaka patrí autorským kolektívom z Košíc a z Banskej Bystrice, ktoré si aj v tomto ťažkom období našli čas na napísanie príspevku do Trendov v hepatológii, časopisu, ktorý má už svoje najmladšie roky za sebou a vychádza už 12. rok.

Všetci pevne veríme, že protipandemické opatrenia a hlavne očkovanie proti COVID-19 zvrátia priebeh tejto pandémie a náš hepatologický život sa vráti do pôvodných kolají po poučení v tom, ako zvládať niektoré kritické situácie v živote. Všetci to už potrebujeme čo najskôr.

Váš Peter Jarčuška

HEPATITÍDA C V ROKU 2020 - ČO PRINIESLI NOVÉ ODPORÚČANIA?

MUDr. Sylvia Dražilová, PhD., MUDr. Jakub Gazda, MUDr. Branislav Kučinský

II. interná klinika UPJŠ a UNLP Košice, Trieda SNP 1, 040 11 Košice

Abstrakt

Príchod pangenotypových režimov v liečbe chronickej hepatitídy C do klinickej praxe vytvára priestor na globálnu elimináciu infekcie vo svete, čo je jedným z cieľov Svetovej zdravotníckej organizácie. V práci prinášame prehľad kľúčových zmien v aktuálnom odporúčaní pre liečbu hepatitídy C, ktoré vydala Európska asociácia pre štúdium pečene. Týkajú sa ako diagnostických, tak liečebných postupov. Kladú dôraz na jednoduchosť ako nosný prvok stratégie „testuj a lieč“, ktorá sa javí ako cenovo efektívna na ceste k eliminácii infekcie vo svete.

Kľúčové slová: Hepatitída C - pangenotypové režimy - globálna eliminácia hepatitídy C – simplifikácia liečby

HEPATITIS C IN 2020 – WHAT HAVE THE NEW RECCOMENDATIONS BROUGHT?

MUDr. Sylvia Dražilová, PhD., MUDr. Jakub Gazda, MUDr. Branislav Kučinský

2nd Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Pavol Jozef Safarik University and Louis Pasteur University Hospital, 040 11 Kosice, Slovakia.

Abstract

The implementation of pangenotypic regiments in chronic hepatitis C treatment in the clinical practice creates a space for global elimination of the infection worldwide, which is one of the goals of the World Health Organisation. In our work we are bringing an overview of key changes in the current recommendation for hepatitis C treatment published by EASL. They concern diagnostic as well as therapeutic procedures. They put emphasis on simplicity as the key element of the strategy „test and treat“, which appears as more cost- effective on the way to the elimination of the infection worldwide.

Key Words: hepatitis C- pangenotypic regiments – global hepatitis C elimination – simplicity of therapy

Úvod

Liečebné možnosti pri chronickej hepatitíde C prešli veľkým vývojom. Intenzívny úspešný výskum na tomto poli v posledných rokoch spojený s príchodom priamych anti-virotik (DAA) druhej generácie a následne príchod pangenotypových režimov umožnili nastoliť odvážny cieľ, ktorým už nie je eradikácia infekcie u jednotlivca, ale globálna eliminácia infekcie vo svete. Dosiahnutie tohto cieľa si žiada včasnú diagnostiku, dostupnosť liečby bez bariér pre všetkých, vrátane rizikových skupín a zníženie mortality spojenej s chorobou. Na tieto skutoč-

nosti reagovala aj **Európska asociácia pre štúdium pečene**, ktorá aktualizovala tohto roku svoje odporúčanie pre liečbu hepatitídy C. Odporúčanie definuje preferovaný prístup k riešeniu problematiky HCV infekcie s dôrazom na maximálnu **jednoduchosť**, ktorá je kľúčová pre identifikáciu a liečbu infekcie v skupinách s vysokou prevalenciou ochorenia ako sú osoby, ktoré si injekčne pichajú drogy (PWID), muži, ktorí majú sex s mužmi (MSM) a osoby vo väzení.

Diagnostické metódy

Diagnostika infekcie vírusom hepatitídy

je postavená na laboratórnych metódach a dôkaze:

- anti HCV protilátok
- HCV RNA
- HCV core antigénu.

Anti HCV protilátky sú markerom kontaktu organizmu s vírusom hepatitídy C. Nie sú nositeľom imunity organizmu. Detekovať ich možno enzýmovou imunoanalýzou (EIA) v sére alebo plazme. Sú prítomné u väčšiny pacientov s infekciou vírusom hepatitídy C a pretrvávajú aj po dosiahnutí spontánneho klírens vírusu alebo po úspešnej antivírusovej liečbe. Naopak, neprítomné môžu byť vo včasnej fáze infekcie alebo u imunokompromitovaných pacientov.

Výšetrenie vírusovej nukleovej kyseliny (**HCV RNA**) v sére alebo plazme je kľúčové pre stanovenie diagnózy, nakoľko iba viremické osoby sú osoby aktuálne infikované. Na výšetrenie slúžia molekulárne metódy – najčastejšie metóda polymerázovej reťazovej reakcie v reálnom čase (RT-PCR). Umožňuje kvalitatívny dôkaz prítomnosti vírusu ako aj kvantitatívne stanovenie virémie, stanovenie genotypu a subtypu vírusu. Odporúčané je použiť metódu s dolným limitom detekcie ≤ 15 IU/ml, v prípade jej nedostupnosti môžu byť použité menej senzitívne metódy s dolným limitom detekcie ≤ 1000 IU/ml. (1) Ich nižšia cena je benefitom pri širšom testovaní populácie.

HCV core antigén (HCcAg) je podobne ako HCV RNA marker replikácie vírusu. Detekovať ho možno enzýmovou imunoanalýzou v sére alebo plazme. Môže byť použitý ako alternatíva vyšetrenia HCV RNA na dôkaz virémie, ale je menej senzitívny.

Klasifikácia

Historicky sa podľa klinického priebehu rozdeľujú vírusové hepatitídy na akútne a chronické, pričom **akútna hepatitída** trvá maximálne šesť mesiacov, v prípade, že nedôjde ku spontánnemu klírens vírusu, prechádza ochorenie do **chronicity**. V ére detailného poznania prirodzeného priebehu infekcie vírusom hepatitídy C, modelov prenosu infekcie a dostupnosti vysoko efektívnych a bezpeč-

ných priamych antivirov je takáto klasifikácia bariérou eliminácie HCV, pretože vedie k oddialeniu poskytnutia efektívnej liečby. Istým špecifikom hepatitídy C je totiž asymptomatický priebeh akútnej infekcie. Ochorenie sa väčšinou zachytí aktívnym vyhľadávaním u pacientov so zvýšenými hepatálnymi testami a u pacientov z rizikových skupín. Čas získania infekcie je teda ťažké stanoviť a spravidla nie je zhodný s časom diagnostikovania infekcie. Prísne rešpektovanie kritérií chronickej infekcie, postavených na opakovanom dôkaze infekcie po šiestich mesiacoch od zachytenia infekcie, je spojené nielen s oddialením efektívnej liečby u konkrétneho infikovaného jednotlivca, ale aj s ďalším šírením infekcie v rizikových komunitách. Na druhej strane posledné práce (2,3) ukazujú, že liečba hepatitídy C vo včasných fázach je cenovo efektívna a užitočná pre dosiahnutie mikroeliminácie HCV v rizikových skupinách.

Nové odporúčanie preto zavádza termín **nedávno získaná hepatitída C** a definuje **nedávno získanú de novo hepatitídu C** a **nedávno získanú reinfekciu hepatitídy C**.

Nedávno získaná de novo hepatitída C je definovaná pri splnení nasledovných kritérií:

1. u pacienta s dostupnou históriou laboratórnych výsledkov dokumentovanie nedávnej serokonverzie na anti HCV reaktivitu, t.j.:
 - pozitivita anti HCV protilátok,
 - pozitivita HCV RNA a/ alebo HCcAg,ktoré neboli prítomné posledných 12 mesiacov
2. u pacienta, ktorý nemal v minulosti laboratórne vyšetrenie zamerané na HCV infekciu:
 - prítomnosť HCV RNA a /alebo HCcAg
 - prítomnosť alebo absencia anti HCV protilátok
 - minimálne trojnásobné zvýšenie hodnoty ALT nad normu
 - rizikové správanie v predchádzajúcich šiestich mesiacoch
 - chýbanie inej príčiny akútneho poškodenia pečene (1)

U všetkých pacientov s podozrením na nedávno získanú de novo hepatitídu C je teda potrebné vždy už v prvom kroku vyšetriť okrem anti HCV protilátok aj HCV RNA alebo HCcAg. Ak sú anti HCV protilátky pozitívne a HCV RNA alebo HCcAg negatívne, je potrebné vyšetrenie HCV RNA alebo HCcAg zopakovať po 12 a 24 týždňoch.

Nedávno získaná reinfekcia hepatitídy C používa tie isté kritériá u pacienta s:

- dokumentovaným spontánnym alebo liečbou navodeným klírens vírusu (SVR12 alebo SVR24)
- pretrvávajúcim rizikovým správaním
- pri dôkaze iného genotypu vírusu alebo dôkaze fylogeneticky vzdialeného reťazca HCV pri infekcii tým istým genotypom. (1)

Pacienti s nedávno získanou hepatitídou C sú indikovaní na antivírusovú liečbu.

Diagnóza **chronickej hepatitídy C** je postavená na dôkaze anti HCV protilátok a vírusovej RNA v kontexte biochemického vyšetrenia a histologického vyšetrenia, ktorého alternatívou je neinvazívne vyšetrenie fibrózy pečene.

U všetkých pacientov s podozrením na chronickú hepatitídu C je potrebné v prvom kroku vyšetriť len anti HCV protilátky a v prípade ich pozitivity doplniť vyšetrenie HCV RNA alebo HCcAg.

Skríning infekcie

Kľúčovým opatrením na dosiahnutie eliminácie infekcie je identifikovanie nepoznaných infikovaných osôb s cieľom poskytnúť im následnú starostlivosť. Skríning predstavuje aktívne vyhľadávanie týchto osôb. Stratégia efektívneho skrínungu je postavená na dvoch aspektoch: definovaní populácie, ktorá bude skrínungu podrobená a voľbe skrínungovej vyšetrovacej metódy, ktorá musí byť dostatočne senzitívna a špecifická, na druhej strane rýchla a jednoduchá. Vychádzajúc z epidemiologických charakteristík jednotlivých krajín sú vo väčšine z nich skrínungu podrobené rizikové skupiny. Ani na Slovensku nemáme k dispozícii údaje, ktoré by odôvodnili význam ce-

loplošného skrínungu HCV. Ako skrínungová metóda slúži vyšetrenie anti HCV protilátok. Okrem enzýmovej imunoanalýzy, ktorej nevýhodou je potreba laboratórneho vyhodnotenia, možno použiť **rýchle diagnostické testy** (RDT). Tieto detekujú anti HCV protilátky aj v kapilárnej krvi odobratej z prsta alebo slín. Ich nespornou výhodou je okrem senzitivity a špecificity porovnateľnej s EIA (4) aj rýchlosť a jednoduchosť, nakoľko odobratý materiál nemusí byť ďalej spracovaný a je okamžite vyhodnotený. Ďalším krokom je stanovenie sérovej HCV RNA. Skríning je proces dvojstupňový, z čoho pramení riziko, že časť pacientov identifikovaných ako anti HCV pozitívni nie je podrobená druhému kroku: vyšetreniu HCV RNA. Budúcnosťou efektívneho skrínungu budú preto metódy, ktoré umožňujú v prípade záchytu anti HCV pozitivity súčasne z jednej vzorky aj rýchle vyšetrenie HCV RNA. Takéto metódy sa vyvíjajú, limitáciou ich použitia v bežnej praxi je vysoká cena.

Cieľ liečby

Cieľom liečby je dosiahnuť trvalé vyliečenie jednotlivca, tým znížiť riziko ďalšieho šírenia infekcie a dosiahnuť elimináciu infekcie v populácii.

Indikácie na liečbu

Nové európske odporúčanie kladie dôraz na **neodkladnosť liečby u všetkých pacientov s chronickou hepatitídou C**, naivných alebo v minulosti neúspešne liečených, **ale aj u všetkých pacientov s nedávno získanou hepatitídou C.**

Definuje skupiny pacientov, u ktorých by mala byť liečba poskytnutá **urgentne**. Ide o:

- všetkých pacientov so signifikantnou fibrózou,
- pacientov s cirhózou pečene kompenzovanou aj dekompenzovanou,
- pacientov s extrahepatálnymi prejavmi
- pacientov s vysokým rizikom šírenia infekcie ako sú PWID, MSM, ženy vo fertilnom veku, ktoré plánujú tehotenstvo a hemodialyzovaní pacienti

- pacientov s rekurenciou infekcie po transplantácii
- pacientov s komorbiditami, ktoré môžu viesť k progresii ochorenia, ako je koinfekcia s HBV, HIV alebo diabetes mellitus.

Liečba nie je indikovaná u pacientov s očakávanou krátkou dĺžkou života danou komorbiditami. (1)

Liečebné modalitty

Zlatým štandardom liečby hepatitídy C v súčasnosti sú prakticky výlučne **pangenotypové bezinterferónové režimy** – t.j. režimy vysoko účinné proti všetkým genotypom vírusu. Ich prehľad uvádza tabuľka č. 1. Ich nespornou výhodou je okrem vysokej efektivity, bezpečnosti a dobrej tolerability predovšetkým **jednoduchosť. Simplifikácia liečby je jeden z kľúčových faktorov pre dosiahnutie eliminácie infekcie. Vzhľadom na efektivitu pangenotypových režimov na všetky genotypy vírusu sú indikované aj v situácii, keď nie je dostupné vyšetrenie genotypu vírusu. Na druhej strane jednotlivé režimy majú svoje špecifiká, ktoré prioritizujú ich použitie v závislosti od hepatálnej rezervy, komorbidít a užívanej konkomitantnej medicíny.**

Sofosbuvir je inhibítor RNA polymerázy NS5B. Je liekový prekursor a na farmakologicky aktívnu látku sa mení intracelulárne. Až 80% sofosbuviru sa vylučuje obličkami, z toho približne 80% vo forme jeho neaktívneho defosforylovaného metabolitu. **Renálna cesta je teda kľúčová v eliminácii sofosbuviru**, z čoho pramení otázka jeho použitia u pacientov s renálnou insuficienciou a eventuálnej redukcie dávky u týchto pacientov.

Viacere práce (5,6) z minulosti potvrdili jeho **bezpečné užívanie u pacientov s ľahkou a stredne závažnou renálnou insuficienciou (eGFR ≥ 30 ml/min/1.73 m²)**, kedy nie je potrebná redukcia dávky. Aktuálne publikované práce (7,8) potvrdzujú **jeho bezpečnosť aj u pacientov s ťažkou renálnou insuficienciou (eGFR < 30 ml/min/1.73 m²) s CKD štádiom 4 a 5, vrátane pacientov hemodialyzovaných.** Sofosbuvir nie je metabolizovaný systémom cytochrómu, preto má nízky potenciál liekových interakcií. Pre riziko malígnych arytmií je ale **jeho podávanie potrebné starostlivo zvážiť u pacientov liečených amiodarónom.** Amiodarón sa má používať u pacientov užívajúcich sofosbuvir, len ak iné alternatívne antiarytmické liečby nie sú tolerované alebo sú kontraindikované. Táto lieková interakcia má komplexný mechanizmus, okrem vplyvu na liekový transportér P-gp sa predpokladá priamy vplyv sofosbuviru na kardiomyocyty a iónové kanály. Vzhľadom na dlhý biologický polčas amiodarónu je možné začať s liečbou sofosbuvikom až po časovom odstupe tri mesiace od vysadenia amiodarónu. (1)

Sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL) je fixná dvojkombinácia, ktorá okrem spomínaného sofosbuviru obsahuje inhibítor NS5A velpatasvir. Velpatasvir je priamo aktívna molekula, ktorá je pomaly metabolizovaná v pečeni a vylučovaná prevažne v nezmenenej forme **biliárnou cestou. Napriek tomu u pacientov s cirhózou pečene, vrátane dekompenzovanej cirhózy pečene (Child Pugh B a C), nedochádza k zmenám farmakokinetických parametrov velpatasviru.**(9) Velpatasvir na svoje vstrebávanie vyžaduje kyslé pH žalúdka,

Tabuľka 1 Pangenotypové liečebné režimy

molekula	mechanizmus účinku	gramáž	dávkovanie
sofosbuvir	NS5B inhibítor	400mg	1 tableta ráno
sofosbuvir/ velpatasvir	NS5B inhibítor/NS5A inhibítor	400mg/100mg	1 tableta ráno
sofosbuvir/ velpatasvir /voxilaprevir	NS5B inhibítor / NS5A inhibítor / NS3/4A inhibítor	400mg/100mg /100mg	1 tableta ráno
glekaprevir/ pibrentasvir	NS3/4A inhibítor /NS5A inhibítor	100mg /40mg	3 tablety ráno

je inhibítorom viacerých transportných proteínov a je metabolizovaný cytochrómovými enzýmami pečene, čo ho disponuje k viacerým liekovým interakciám.

Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (SOF/VEL/VOX) je fixná trojkombinácia, ktorá okrem vyššie spomínaných molekúl obsahuje NS3/4A inhibítor voxilaprevir. Voxilaprevir má **podobné farmakokinetické vlastnosti ako velpatasvir**, vrátane biliárnej exkrécie, preto ich kombinácia **zvyšuje riziko liekových interakcií a neodporúča sa u pacientov s dekompenzovanou cirhózou pečene Child Pugh B a C.**

Glekaprevir/pibrentasvir (GLE/PIB) je fixná dvojkombinácia, ktorá obsahuje NS3/4A inhibítor glekaprevir a NS5A inhibítor pibrentasvir. Hlavnou cestou eliminácie oboch molekúl je **biliárna exkrécia**. GLE/PIB je **kontraindikovaný u pacientov s dekompenzovanou cirhózou pečene Child Pugh C a neodporúča sa u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene Child Pugh B**. Naopak, táto kombinácia je bezpečná u pacientov so všetkými stupňami renálnej insuficiencie, vrátane pacientov na hemodialýze, pričom dávku nie je potrebné redukovať. (10) GLE/PIB sú inhibítormi viacerých transportných proteínov a sú metabolizované cytochrómovými enzýmami pečene, z čoho pramení **zvýšené riziko liekových interakcií.**

U všetkých pacientov je preto nutné pred začatím liečby DAA vyhodnotiť dôkladne riziko liekových interakcií a po dohode s prí-

slušnými špecialistami prípadne upraviť konkomitantnú liečbu, podobne treba postupovať pri novonasadení akejkoľvek liečby počas užívania DAA. (1) Liečba dvojkombináciou je preferovaná pred liečbou trojkombináciou.

Genotypovo špecifický režim

Tento liečebný režim je určený pre všetkých pacientov, pre ktorých je dostupné vyšetrenie genotypu a u ktorých toto vyšetrenie neoddieli liečbu. Stanovenie genotypu má nasledovný význam:

- umožní identifikovať „ťažko liečiteľných pacientov“ s genotypom 3 v štádiu kompenzovanej cirhózy pečene Child Pugh A, kde je potrebné liečbu intenzifikovať
- umožní identifikovať „ľahko liečiteľných pacientov“ s genotypom 1b, u ktorých možno použiť za istých okolností nepangenotypový režim grazoprevir/elbasvir.

Prehľad odporúčaných genotypovo špecifických režimov pangenotypovými molekulami prináša tabuľka 2. V porovnaní s rokom 2018 došlo k nasledovným kľúčovým zmenám:

- Absolútna prioritizácia dvojkombinačných pangenotypových režimov ako rozhodujúci krok vedúci nielen k efektivite, ale aj k simplifikácii liečby.
- SOF/VEL, ktorý bol kontraindikovaný u pacientov s genotypom 3 s cirhózou pečene Child Pugh A, je u týchto pacientov možno použiť v kombinácii s ribavirínom (RBV)

Tabuľka 2 Odporúčenie pre genotypovo špecifickú liečbu pangenotypovými režimami

genotyp	cirhóza	predchádzajúca liečba	SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL/VOX
1,2,4,5,6	nie nie áno áno	nie áno nie áno	12 týždňov 12 týždňov 12 týždňov 12 týždňov	8 týždňov 8 týždňov 8 týždňov 12 týždňov	nie nie nie nie
3	nie nie áno áno	nie áno nie áno	12 týždňov 12 týždňov 12 týždňov + RBV 12 týždňov + RBV	8 týždňov 12 týždňov 8-12 týždňov 16 týždňov	nie nie 12 týždňov 12 týždňov

v trvaní 12 týždňov. U všetkých ostatných pacientov je SOF/VEL indikovaný v trvaní 12 týždňov bez RBV. Dávkovací režim SOF/VEL je teda veľmi jednoduchý.

- Pri gn 1,2,4,5,6 možno podľa aktuálneho odporúčania liečbu GLE/PIB skrátiť na 8 týždňov aj u naivných pacientov v štádiu cirhózy pečene Child Pugh A. Novinkou je aj možné skrátenie liečby u naivných pacientov s gn 3 v štádiu cirhózy pečene Child Pugh A. Efektivitu 8-týždňovej liečby CLE/PIB u naivných pacientov s kompenzovanou cirhózou pečene potvrdila štúdia EXPEDITION-8 (11), ktorá ukázala porovnateľnú pravdepodobnosť dosiahnutia SVR12 naprieč všetkými genotypmi v porovnaní s 12 týždňovou liečbou. 67% pacientov zaradených do tejto štúdie bolo infikovaných genotypom 1 a 18% genotypom 3, SVR12 dosiahlo 99,7% (95% CI 98,3–99,9, PP) resp. 97,7% pacientov (95% CI 96,1–99,3, ITT). (11) Záver tejto štúdie reflektuje aj AASLD-IDSA odporúčanie (12) publikované v roku 2019. Napriek tomu EASL konštatuje, že na toto tvrdenie u naivných pacientov s cirhózou pečene s gn 3 zatiaľ nie je dosť dát. (1)
- V indikácii na liečbu SOF/VEL/VOX nedošlo k zmene.

Zjednodušený liečebný režim bez určenia genotypu

Základným krokom k eliminácii infekcie je dostupnosť liečby pre rizikové skupiny ako sú intravenózni narkomani, väzni, muži, ktorí majú sex s mužmi, ľudia bez domova, migranti a iné kohorty so všeobecne zlou dostupnosťou zdravotnej starostlivosti. Dostupnosť liečby hepatitídy C v týchto kohortách je daná nie-

len dostupnosťou samotnej liečebnej modality, ale aj minimalizáciou potreby diagnostického testovania a jednoduchosťou liečebných schém. Práve pangenotypové molekuly vzhľadom na ich efekt na všetky genotypy umožňujú použiť zjednodušené liečebné schémy, ktoré nezohľadňujú genotyp vírusu. Tieto sú indikované v situácii, keď nie je možné vyšetriť genotyp alebo jeho vyšetrenie predstavuje časové oddialenie liečby a sú efektívnym prostriedkom na ceste ku globálnej eliminácii aj v ére infekcie vírusom COVID-19. Liečebná stratégia v takomto prípade je založená na nasledovných informáciách:

- potvrdení replikácie vírusu, ktorá je postačujúca na indikáciu na liečbu,
- potvrdení alebo vylúčení pokročilej fibrózy neinvazívnou metódou (F3/F4), ktorá je v kontexte informácie o predchádzajúcej liečbe kľúčová pre rozhodnutie o dĺžke liečby pri GLE/PIB a následnom surveillancie HCC pri oboch liečebných modalitách. Surveillance má význam realizovať len za predpokladu, že je dostupná liečba HCC.

Prehľad zjednodušených liečebných schém pre jednotlivé skupiny pacientov uvádza tabuľka č. 3. V porovnaní s odporúčaním z roku 2018 sa rozšírila skupina pacientov, u ktorých možno bez vyšetrenia genotypu skrátiť liečbu GLE/PIB na 8 týždňov. 12-týždňová liečba GLE/PIB je potrebná len u pacientov s cirhózou pečene Child Pugh A so zlyhanou liečbou v minulosti. Pri SOF/VEL je u všetkých skupín pacientov indikovaná 12-týždňová liečba. Liečbu možno indikovať aj v situácii, keď nie je možné zhodnotiť stupeň fibrózy, v tom prípade je u oboch liečebných režimov (SOF/VEL, GLE/PIB) indikovaná 12-týždňová liečba. (1) Ak porovnáme genotypo-

Tabuľka 3 Odporúčenie pre liečbu bez vyšetrenia genotypu

genotyp	cirhóza	predchádzajúca liečba	SOF/VEL	GLE/PIB
neurčený	nie	nie	12 týždňov	8 týždňov
	nie	áno	12 týždňov	8 týždňov
	áno	nie	12 týždňov	8 týždňov
	áno	áno	12 týždňov	12 týždňov

vo špecifickú liečbu a liečbu bez vyšetrenia genotypu, môžeme konštatovať, že simplifikovaná liečba bez vyšetrenia genotypu je pri oboch liečebných modalitách spojená s nižšou pravdepodobnosťou dosiahnutia SVR12 u pacientov s genotypom 3 v štádiu cirhózy pečene, čo v stratégii „testuj a lieč“ kompenzuje dostupnosť opakovanej liečby.

Liečba pacientov s dekompenzovanou cirhózou Child Pugh B a C

Podľa aktuálneho európskeho odporúčania došlo k nasledovným zmenám:

- **Jedinou liečebnou modalitou je SOF/VEL**, ktorý je odporúčané podávať v kombinácii s RBV v trvaní 12 týždňov.
- Pri kontraindikácii RBV je SOF/VEL podávaný bez RBV v trvaní 24 týždňov.
- **Toto odporúčanie platí aj pre pacientov s cirhózou pečene Child Pugh A s epizódou dekompenzácie pečenej choroby v minulosti. Preto je veľmi dôležité u pacientov s kompenzovanou cirhózou ešte vo fáze úvah o voľbe liečebnej modality aktívne pátrať po epizóde dekompenzácie pečenej choroby v minulosti a pri jej potvrdení postupovať v súlade s týmto odporúčaním.**

Liečba pacientov po transplantácii solídnych orgánov

Táto problematika sa týka troch skupín pacientov:

1. Pacienti s HCV po transplantácii pečene s rekurenciou HCV
2. Pacienti s HCV po transplantácii iného solídneho orgánu
3. Pacienti HCV negatívni po transplantácii HCV pozitívneho orgánu

1. Pacienti s neliečenou HCV po transplantácii pečene s rekurenciou HCV

- V liečbe týchto pacientov s výnimkou pacientov s dekompenzovanou cirhózou pečene Child Pugh B a C je možné použiť oba pangenotypové dvojkombinačné režimy (SOF/VEL, GLE/PIB). Trvanie liečby je 12

týždňov. U pacientov, ktorí užívajú GLE/PIB je potrebné monitorovať hladiny imunosupresív.

- U pacientov s dekompenzovanou cirhózou pečene Child Pugh B a C je jedinou liečebnou modalitou SOF/VEL v kombinácii s RBV alebo bez RBV, podobne ako u pacientov s dekompenzovanou cirhózou pečene Child Pugh B a C, ktorí nepodstúpili transplantáciu pečene.

2. Pacienti s HCV po transplantácii iného solídneho orgánu

- Títo pacienti môžu byť liečení pred aj po transplantácii.
- Pred transplantáciou sa výber liečebného režimu riadi všeobecnými pravidlami zohľadňujúcimi genotyp vírusu, predchádzajúcu liečebnú skúsenosť a pokročilosť ochorenia pečene.
- Po transplantácii solídneho orgánu platia tie isté odporúčania ako u pacientov po transplantácii pečene s rekurenciou HCV.

3. Pacienti HCV negatívni po transplantácii HCV pozitívneho orgánu

Príchod efektívnych pangenotypových režimov otvoril otázku transplantácie orgánov HCV RNA pozitívnych darcov HCV RNA negatívnym príjemcom, ktorá je aktuálna hlavne v krajinách s vysokou prevalenciou infekcie, a tým pádom aj vyššej prevalencie HCV RNA pozitívnych darcov. Vytvára sa tak priestor na efektívne využitie vhodných orgánov a skrátenie čakacej doby na transplantáciu. Takáto transplantácia je možná za predpokladu garantovania včasnej antivírusovej liečby po transplantácii, stupeň a trieda dôkazu pre toto tvrdenie stúpili z C2 v roku 2018 na B1. Účinnosť a bezpečnosť takéhoto postupu hodnotili viaceré práce, ktoré sa venovali transplantácii obličiek HCV pozitívnych darcov a potvrdili aj cenovú efektivitu transplantácie v kombinácii s liečbou DAA v porovnaní s hemodialýzou (13,14). Tiež boli publikované práce o úspešnej transplantácii pľúc, pečene a srdca od HCV pozitívnych darcov (15,16, 17). Novinkou je preemptívna/ profylaktická antivírusová liečba so začiatkom tesne pred transplantáciou,

zatiaľ nejasným ostáva výber liečebného režimu a trvanie liečby v predtransplantačnom a potransplantačnom období.

Pacienti s ťažkou renálnou insuficienciou

- Vychádzajúc z farmakokinetických vlastností jednotlivých DAA by pacienti s ťažkou renálnou insuficienciou (eGFR <30 ml/min/1.73 m²) s CKD štádiom 4 a 5, vrátane pacientov hemodialyzovaných, mali byť liečení výlučne kombináciou **glekaprevir/pib-rentasvir**. Ich efektivitu a bezpečnosť v tejto skupine pacientov potvrdila štúdia EXPEDITION-4 (18), v ktorej SVR12 dosiahlo 98% pacientov s CKD štádiom 4 a 5.
- Výnimku predstavujú pacienti s **dekompenzovanou cirhózou pečene**, u ktorých je potrebná liečba **SOF/VEL** v trvaní 24 týždňov a **pacienti s genotypom 1b**, ktorí môžu byť liečení nepangenotypovou kombináciou **grazoprevir/elbasvir**.

Pacienti intravenózni narkomani

Pacienti intravenózni narkomani by mali byť liečení podľa všeobecných odporúčaní bez reštrikcií, vrátane tých, ktorí užívajú drogy aktuálne a tých, ktorí sú podrobení opioidnému substitučnému programu (1). Pri reinfekcii je potrebná opakovaná liečba.

Pacienti s nedávno získanou hepatitídou C

Odporúčanie na liečbu pacientov s nedávno získanou hepatitídou C sú postavené na limitovaných dátach, nakoľko efekt DAA bol hodnotený u pacientov s chronickou hepatitídou C. Štúdia TARGET3D Cohort Two bola prospektívna multicentrická štúdia, ktorá hodnotila efekt 6 týždňovej liečby GLE/ PIB u pacientov s nedávno získanou hepatitídou C. Bolo do nej zaradených 30 pacientov s nedávno získanou hepatitídou C. 77% z nich malo HIV infekciu. 83% malo genotyp 1, 7% genotyp 3. SVR12 dosiahlo 90% (ITT) resp. 96% (PP) pacientov, 1 pacient mal virologický relaps (2). Na druhej strane 6 týždňová liečba SOF/VEL viedla k dosiahnutiu SVR12 len u 79% pacientov, u 6 pacientov vznikol relaps, čo bolo dôvodom k predčasnemu

ukončeniu liečby. Včasná krátkotrvajúca liečba rizikových populácií pacientov s nedávno získanou hepatitídou C (PWID,MSM), z ktorých mnohí majú súčasne HIV infekciu, je prioritou **v stratégii „testuj a lieč“, ktorá sa javí ako cenovo efektívna cesta k eliminácii infekcie**. Preto je dôležité definovať dĺžku liečby, faktory, ktoré môžu viesť k zlyhaniu alebo relapsu (napr. vysoká virémia na začiatku liečby) a vhodnú liečebnú modalitu. Ukazuje sa, že vyvolanie rýchlej druhej fázy poklesu virémie je rozhodujúce pre úspešnosť skrátenej liečby. Túto fázu navodzujú NS3/4A proteázové inhibítory a NS5A inhibítory. (19) **Preto sa GLE/PIB ako kombinácia NS3/4A a NS5A inhibítora javí ako ideálna voľba na liečbu nedávno získanej hepatitídy C**. Vzhľadom na to, že na overenie týchto skutočností sú potrebné rozsiahlejšie štúdie, odporúča sa, vychádzajúc zo skúseností u pacientov s chronickou hepatitídou C, aby **pacienti s nedávno získanou hepatitídou C boli liečení GLE/PIB alebo SOF/VEL v trvaní 8 týždňov**.

Opakovaná liečba

Opakovaná liečba pre virologické zlyhanie je vzhľadom na vysokú efektivitu pangenotypových režimov zriedkavosťou, preto by takéhoto pacienta mal liečiť lekár skúsený v danej problematike.

V závislosti od typu zlyhanej liečby, prítomnosti a typu rezistentných variánt vírusu, pokročilosti choroby pečene a komorbidít prichádzajú do úvahy nasledovné liečebné modalitty:

- SOF/VEL/VOX v trvaní 12 týždňov
- SOF + GLE/PIB v trvaní 12 týždňov
- SOF/VEL/VOX + RBV v trvaní 12 týždňov s možnosťou predĺžiť liečbu na 16 alebo 24 týždňov
- SOF + GLE/PIB + RBV v trvaní 12 týždňov s možnosťou predĺžiť liečbu na 16 alebo 24 týždňov
- SOF/VEL + RBV v trvaní 24 týždňov.

Výšetrenie rezistentných variánt vírusu na Slovensku dostupné nie je.

Monitoring počas liečby

Podobne ako pri budovaní stratégie liečby je aj jej monitoring postavený na simplifikácii.

Hodnotenie efektivity liečby: Merítkom úspešnej liečby je dosiahnutie trvalej virologickej odpovede definovanej negatívnou virémiou 12 alebo 24 týždňov po ukončení liečby. V ére vysoko efektívnych pangenotypových molekúl, kedy sa dá predpokladať úspešnosť liečby, možno upustiť od hodnotenia SVR 12 alebo 24 s výnimkou pacientov s rizikovým správaním, u ktorých je nutnosťou vyhodnotiť trvalú virologickú odpoveď a vyšetrovanie virémie je potrebné opakovať raz ročne. Toto konštatovanie niektorí autori (20) napriek vysokej efektivite pangenotypových režimov spochybňujú, nakoľko určenie SVR je kruciálne pre ďalší manažment pacientov, predovšetkým tých, ktorí majú pokročilú fibrózu.

Hodnotenie bezpečnosti liečby: Liečba pangenotypovými molekulami je bezpečná a u pacientov bez komorbidít nie je nutné špeciálne monitorovanie. U pacientov s renálnou insuficienciou je potrebné vyšetriť obličkové parametre raz mesačne a u pacientov liečených ribavirínom sledovať krvný obraz (1). Na druhej strane, veľkú pozornosť je potrebné venovať liekovým interakciám.

Sledovanie pacientov po dosiahnutí trvalej virologickej odpovede (SVR)

- **Surveillance hepatocelulárneho karcinómu (HCC)** – ultrazvukové vyšetrenie u pacientov s pokročilou fibrózou F3/4 raz za 6 mesiacov.

- **Surveillance pažerákových varixov** – ezofagogastroduodenoskopia u pacientov s dokázanými varixami pred liečbou, pri vzostupe elasticity pečene nad 20kPa alebo poklese trombocytov pod $150\,000 \times 10^9/\text{ml}$. (1)

Sledovanie pacientov, ktorí sa neliečili alebo u nich liečba zlyhala

- Hodnotenie stupňa fibrózy neinvazívnou metódou 1x ročne.
- Pri pokročilej fibróze surveillance HCC podľa všeobecných odporúčaní.

Záver

Nové odporúčanie Európskej asociácie pre štúdium chorôb pečene reaguje na cieľ WHO – dosiahnuť globálnu elimináciu infekcie vírusom hepatitídy C vo svete. Kladie dôraz na využitie pangenotypových režimov, ktoré priťahujú okrem vysokej efektivity a bezpečnosti liečby aj jednoduchosť. Napriek jednoduchým liečebným schémam netreba v bežnej praxi zabúdať na prehodnotenie rizika liekových interakcií a surveillance HCC u pacientov s pokročilou fibrózou. Stále viac aktuálnym sa na Slovensku stáva problém reštrikcií v liečbe rizikových skupín pacientov, na ktoré by sa na ceste k eliminácii infekcie mala sústrediť naša pozornosť.

Literatúra

1. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: final update of the series. *J Hepatol.* 2020; 73: 1170-1218.
2. Martinello M, Bhagani S, Gane EJ, Orkin C, Cooke GS, Kulasegaram R, et al. Shortened therapy of 8 weeks duration with paritaprevir/ritonavir/ ombitasvir and dasabuvir is highly effective in people with acute and recent genotype 1 HCV infection: the TARGET3D Study. *Hepatology* 2017;66(Suppl.):574A.
3. Martinello M, Hajarizadeh B, Grebely J, Dore GJ, Matthews GV. Management of acute HCV infection in the era of direct-acting antiviral therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018;15:412-424.
4. Khuroo MS, Khuroo NS, Khuroo MS. Diagnostic accuracy of point-of-care tests for hepatitis C virus infection: a systematic review and metaanalysis. *PLoS One* 2015;10: e0121450.
5. Shin HP, Park JE, Burman B, Kozarek RA, Siddique A. Efficacy and safety of sofosbuvir-based regimens for treatment in chronic hepatitis C genotype 1 patients with mode-

- rately impaired renal function. *Clin Mol Hepatol*. 2017 Dec; 23(4): 316-322.
6. Saxena V, Koraishy FM, Sise ME, Lim JK, Schmidt M, Chung RT, et al. Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens in hepatitis C-infected patients with impaired renal function. *Liver Int*. 2016;36:807-816.
 7. Eletreby R, El-Serafy M, Anees M, Kasem G, Salama M, Elkhoully R, et al. Sofosbuvir-containing regimens are safe and effective in the treatment of HCV patients with moderate to severe renal impairment. *Liver Int* 2020;40:797-805.
 8. Lawitz E, Landis CS, Flamm SL, Bonacini M, Ortiz-Lasanta G, Huang J, et al. Sofosbuvir plus ribavirin and sofosbuvir plus ledipasvir in patients with genotype 1 or 3 hepatitis C virus and severe renal impairment: a multicentre, phase 2b, non-randomised, open-label study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5(10):918-926.
 9. Mogalian E, Brainard DM, Osinusi A, Moorehead L, Murray B, Ling KHJ, et al. Pharmacokinetics and safety of velpatasvir and sofosbuvir/velpatasvir in subjects with hepatic impairment. *Clin Pharmacokinet* 2018;57:1449-1457.
 10. Lawitz E, Gane EJ, Zadeikis N, Sise M, Zamor PJ, Persico M, et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in patients with chronic HCV infection and moderate to severe renal impairment: an integrated analysis. *Hepatology* 2018;68(Suppl.):426A.
 11. Brown Jr, RS, Buti M, Rodrigues L, Chulanov V, Chuang WL, Aguilar H et al. Glecaprevir/pibrentasvir for 8 weeks in treatment-naïve patients with chronic HCV genotypes 1-6 and compensated cirrhosis: the EXPEDITION-8 trial. *J Hepatol*. 2020; 72: 441-449.
 12. Ghany M.G., Morgan T.R. AASLD-IDS A Hepatitis C Guidance Panel. Hepatitis C guidance 2019 update: American Association for the Study of Liver Diseases-Infectious Diseases Society of America recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2020; 71: 686-721.
 13. Durand C, Brown D, Wesson R, et al. EXPANDER-1: Exploring Renal Transplants Using Hepatitis-C Infected Donors for HCV-Negative Recipients. *Am J Transplant*. 2017;17(suppl 3):207.
 14. Goldberg DS, Abt PL, Blumberg EA, et al. Trial of Transplantation of HCV-Infected Kidneys into Uninfected Recipients. *N Engl J Med*. 2017;376(24):2394-2395.
 15. Theodoropoulos N, Whitson BA, Martin SI, Pouch S, Pope-Harman A. Successful treatment of donor-derived hepatitis C infection in a lung transplant recipient. *Transpl Infect Dis*. 2017;19(2).
 16. Saberi B, Hamilton JP, Durand CM, et al. Utilization of Hepatitis C RNA-positive Donor Liver for Transplant to Hepatitis C RNA-Negative Recipient. *Liver Transpl*. 2018; 24(1): 140-143.
 17. Gudmundsson GS, Malinowska K, Robinson JA, et al. Five-year follow-up of hepatitis C-naïve heart transplant recipients who received hepatitis C-positive donor hearts. *Transplant Proc*. 2003;35(4):1536-1538.
 18. Gane E, Lawitz E, Pugatch D, Papatheodoridis G, Brau N, Brown A, et al. Glecaprevir and pibrentasvir in patients with HCV and severe renal impairment. *N Engl J Med* 2017;377:1448-1455.
 19. Perelson AS, Guedj J. Modelling hepatitis C therapy-predicting effects of treatment. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;12:437-445.
 20. Dai CHY, Chuang WL, Ming - Lung Y. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series - Some issues. *J Hepatol*. 2020, S0168-8278(20)33693-X. Article in press.

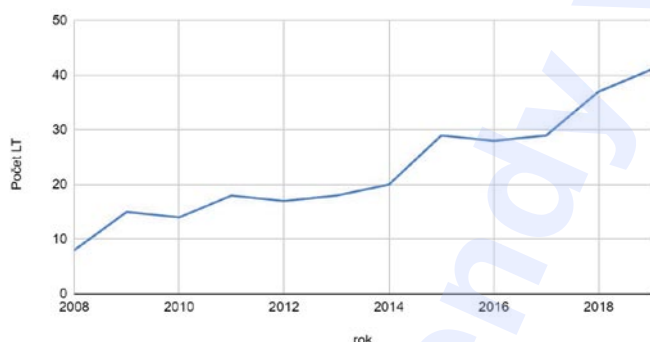
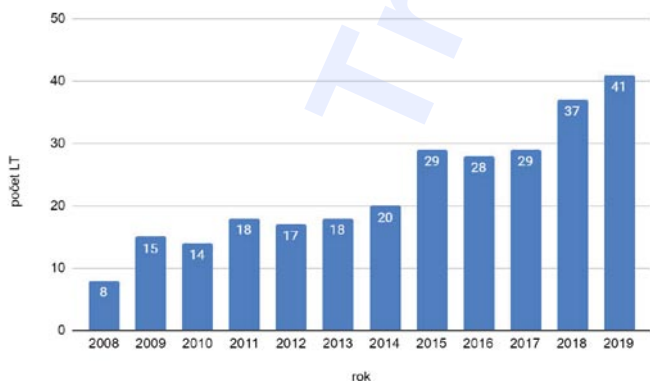
PRÍJEMCOVIA PEČENE A ICH TRVALÝ POBYT V TRANSPLANTAČNOM CENTRE
BANSKÁ BYSTRICA - ANALÝZA ROKOV 2008-2020**Radovan Takáč¹, Ľubomír Skladaný², Svetlana Adamcová Selčanová², Július Janek³**¹Oddelenie odberov orgánov a transplantačných databáz, FNsP FDR Banská Bystrica²HEGITO (Hepatologické, Gastroenterologické a Transplantačné oddelenie) II. Internej kliniky SZU, FNsP FDR Banská Bystrica³Klinika transplantačnej chirurgie SZU, FNsP FDR Banská Bystrica**Úvod**

Kontinuálny program transplantácií pečene (LT – Liver Transplantation) v Transplantačnom centre (TC) v Banskej Bystrici (BB) je aktívny od 27.5.2008 (1, 5). Od prvej LT do decembra 2020 bolo v TC BB realizovaných 292 LT (Graf 1, Graf 2) (2). Vzhľadom k vzostupu počtu odberov a transplantácií (pečene a obličiek) došlo k potrebe zmeny organizačnej štruktúry, preto v roku 2020 vzniká Oddelenie odberov orgánov a transplantačných databáz a následne Klinika transplantačnej chirurgie SZU, ako nové platformy v TC BB vo FNsP

Transplantačné centrum Banská Bystrica (2)

Graf 1

Počet LT / rok

**Graf 2**

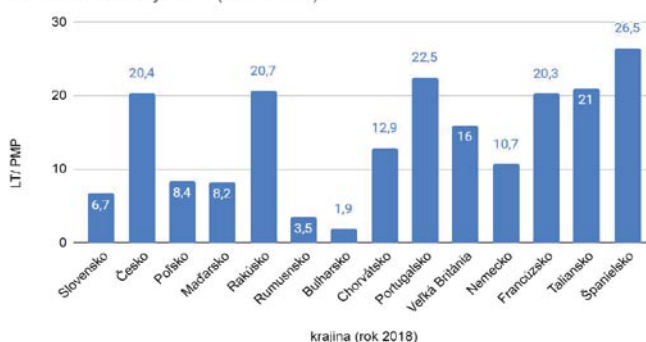
F. D. Roosevelta. Nové platformy prinášajú so sebou nevyhnutnosť analyzovania dát v snahe skvalitniť prácu TC. Podľa GODT (Global observatory on Donation and Transplantation) bolo v Európe za rok 2019 vykonaných 13,5 LT/milión obyvateľov (Graf 3) (3). V prepočte na milión obyvateľov by to pre Slovensko znamenalo 74 LT/ rok. V roku 2019 bolo na Slovensku realizovaných 41 LT, čo je približne 6,7 LT na milión obyvateľov/ rok. Je to síce najviac v doterajšej histórii, no i napriek vzostupnému trendu počtu LT to stále nespĺňa reálne potreby Slovenska. Na porovnanie, v Českej republike bolo v roku 2018 vykonaných 20,4 LT v prepočte na milión obyvateľov (Graf 3) (3, 5, 6). Príčinné faktory si preto vyžadujú hlbšiu multifaktoriálnu analýzu. Jednou zo základných premenných vyžadujúcich pozornosť je analýza príjemcov pečene z hľadiska ich trvalého pobytu špecifikovaná na jednotlivé kraje a okresy Slovenska.

Táto analýza nám pomôže cielene nasmerovať naše ďalšie úsilie v snahe zlepšiť medziregionálnu multidisciplinárnu spoluprácu.

LT - Slovensko / Európa podľa GODT (3)

Graf 3

LT / PMP / krajina (rok 2018)



Metodika a súbor

Retrospektívna analýza za sebou idúcich pacientov po LT v TC BB v intervale medzi májom 2008 a marcom 2020 z hľadiska ich trvalého pobytu špecifikovaného na jednotlivé kraje a okresy Slovenska. Vstupnými kritériami bola LT v TC ako BB a nedostatok údajov. Následne sme užšej analýze podrobili časové obdobie medzi septembrom 2017 a marcom 2020, kedy bola na prechodné obdobie pozastavená činnosť TC v Bratislave. Jedinou sledovanou premennou bol trvalý pobyt, ktorý sme špecifikovali na jednotlivé kraje a v rámci nich na jednotlivé okresy Slovenska. V našich grafoch a tabuľkách používame na označenie krajov oficiálne skratky samosprávnych krajov vydaných Úradom vlády SR. Označenie okresov v rámci jednotlivých krajov je v nami vytvorených kódach, pričom na požiadanie vieme poskytnúť údaje z našej databázy bez kódov.

Pri údajoch o počte obyvateľov krajov a okresov sme vychádzali z databázy Štatistického úradu SR k 31.12.2019.

Výsledky

V sledovanom období bolo v TC BB vykonaných 280 LT u 268 pacientov, 10 pacientov bolo retransplantovaných a u jedného pacienta bola vykonaná re-retransplantácia. Z hľadiska trvalého pobytu pacientov podstupujúcich LT malo 67 trvalý pobyt v Banskobystrickom kraji, 16 v Bratislavskom, 11 v Trnavskom, 23 v Trenčianskom, 38 v Žilinskom,

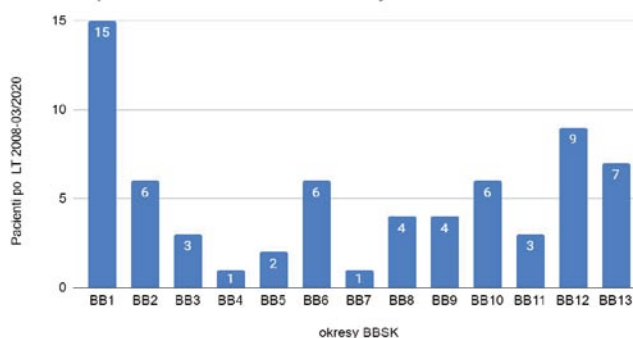
35 pacientov v Nitrianskom, 43 pacientov v Košickom a 35 v Prešovskom samosprávnom kraji (Graf 4). V každom samosprávnom kraji sme špecifikovali trvalý pobyt pacienta na jednotlivé okresy samosprávneho kraja a následne ich prepočítali na 100 tisíc obyvateľov s cieľom získať odhad potencionálneho poolu pacientov (Graf 6, Graf 8, Graf 10, Graf 12, Graf 15, Graf 17, Graf 19, Graf 21) (2).

Užšej analýze sme podrobili 86 pacientov, u ktorých bolo vykonaných 93 LT, v časovom intervale medzi septembrom 2017 a marcom 2020. Z uvedených pacientov malo 18 trvalý pobyt v Banskobystrickom kraji, 9 v Bratislavskom, 6 v Trnavskom, 8 v Trenčianskom, 9 v Žilinskom, 13 pacientov v Nitrianskom, 12 v Košickom a 11 v Prešovskom samosprávnom kraji. V každom samosprávnom kraji sme následne špecifikovali trvalý pobyt pacienta na jednotlivé okresy samosprávneho kraja, rovnako sme dáta prepočítali na 100 tisíc obyvateľov, čo znázorňujú jednotlivé grafy (Grafy 27 až 36) (2)).

Banskobystrický kraj

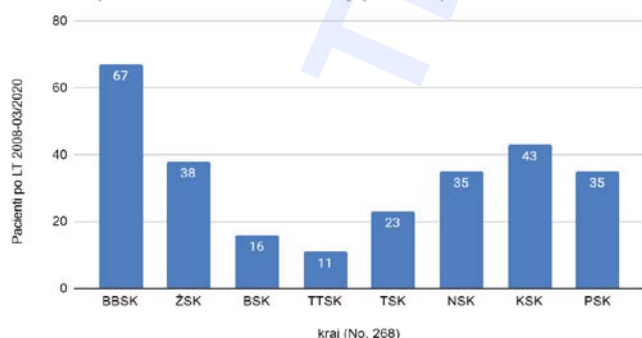
Graf 5

Pacienti po LT 2008-03/2020 / okresy BBSK



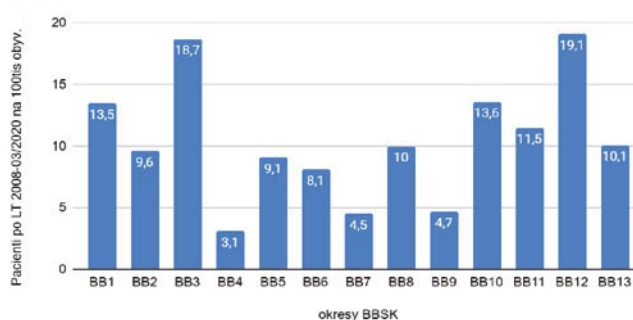
Graf 4

Pacienti po LT 2008-03/2020 / kraj (No 268)



Graf 6

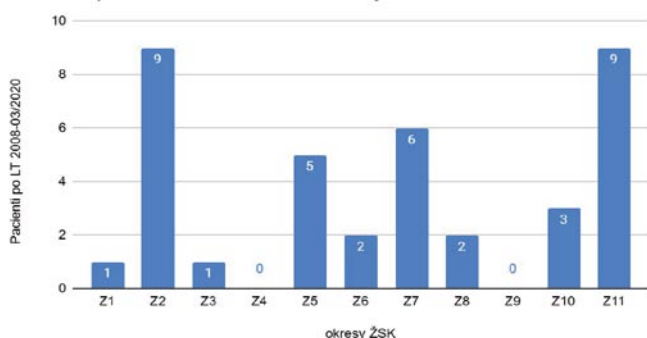
Pacienti po LT 2008-03/2020 na 100tis obyvateľov / okresy BBSK



Žilinský kraj

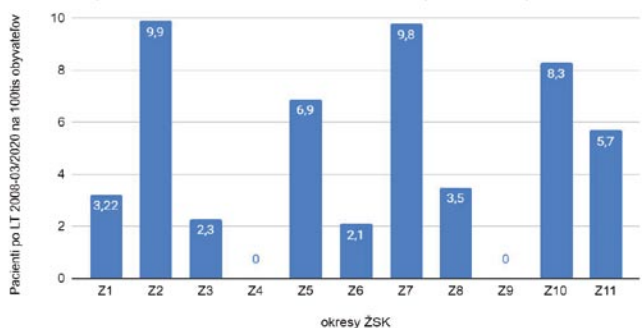
Graf 7

Pacienti po LT 2008-03/2020 / okresy ŽSK



Graf 8

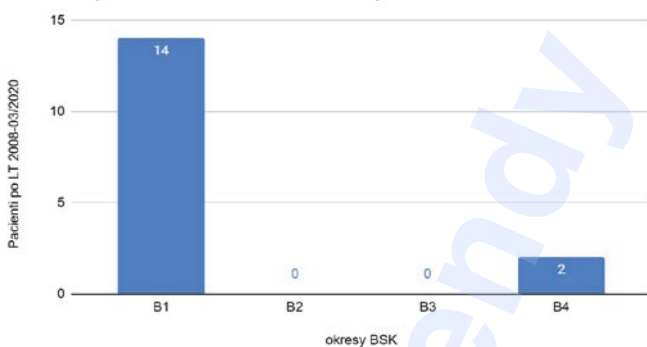
Pacienti po LT 2008-03/2020 na 100tis obyv. / okresy ŽSK



Bratislavský kraj

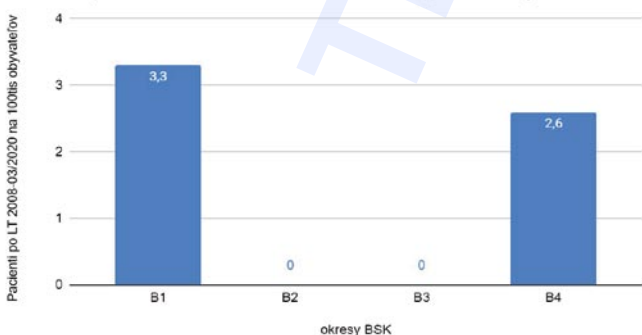
Graf 9

Pacienti po LT 2008-03/2020 / okresy BSK



Graf 10

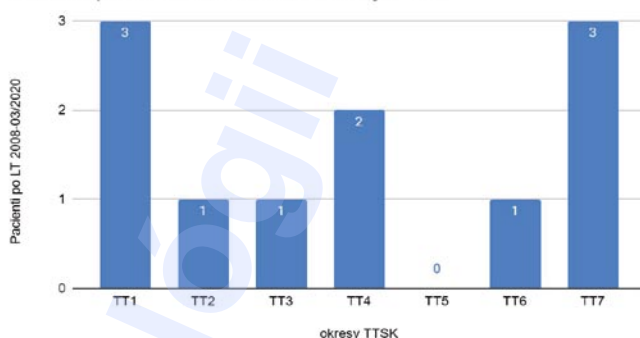
Pacienti po LT 2008-03/2020 na 100tis obyv. / okresy BSK



Trnavský kraj

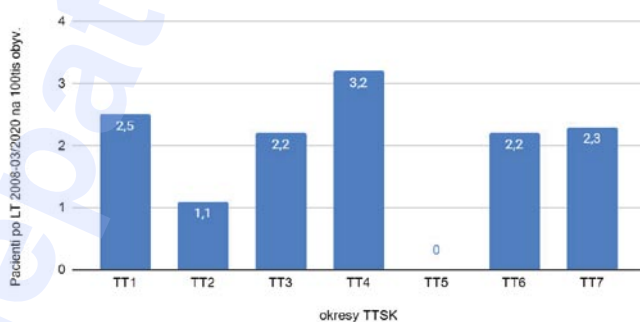
Graf 11

Pacienti po LT 2008-03/2020 / okresy TTSK



Graf 12

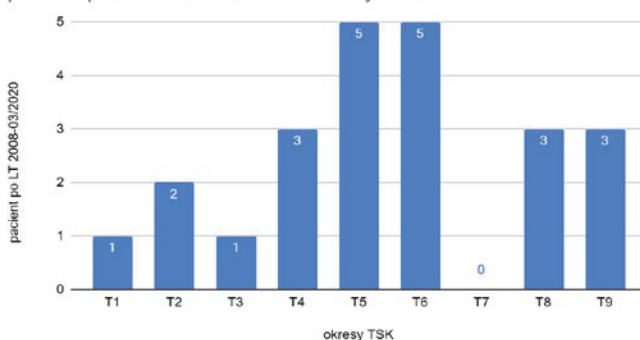
Pacienti po LT 2008-03/2020 na 100tis obyvateľov / okresy TTSK



Trenčiansky kraj

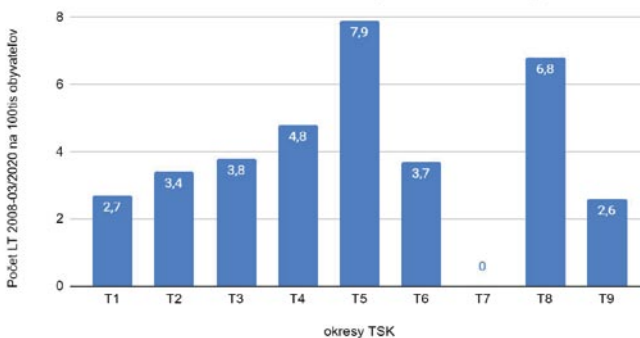
Graf 14

pacient po LT 2008-03/2020 / okresy TSK



Graf 15

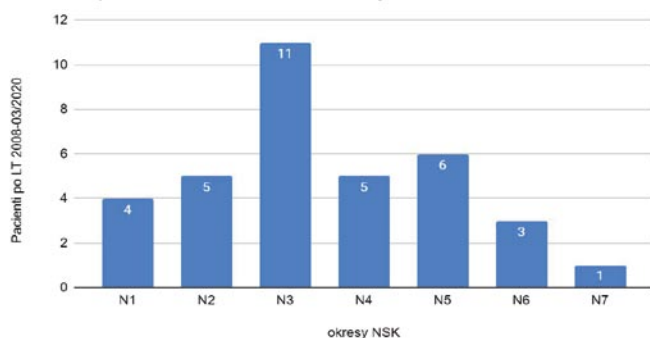
Počet LT 2008-03/2020 na 100tis obyvateľov / okresy TSK



Nitriansky kraj

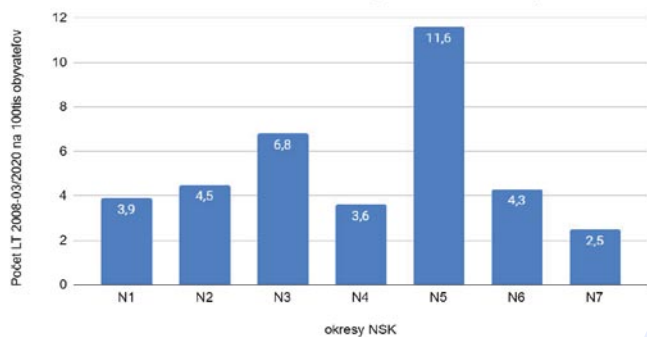
Graf 16

Pacienti po LT 2008-03/2020 / okresy NSK



Graf 17

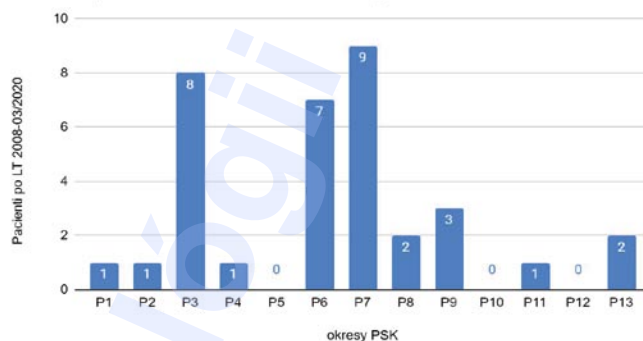
Počet LT 2008-03/2020 na 100tis obyvateľov / okresy NSK



Prešovský kraj

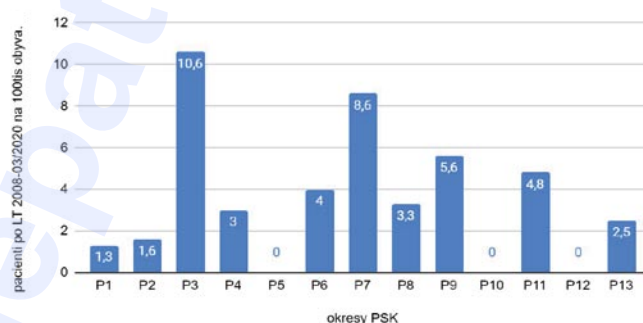
Graf 20

Pacienti po LT 2008-03/2020 / okresy PSK



Graf 21

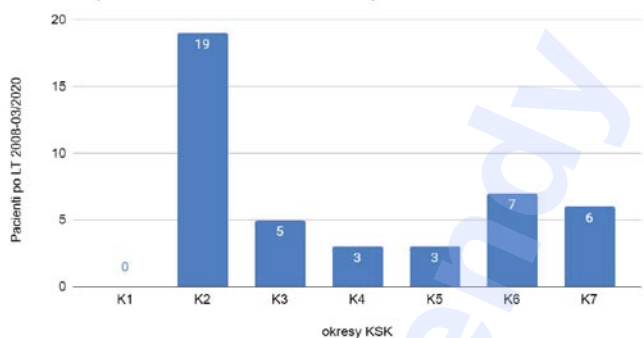
pacienti po LT 2008-03/2020 na 100tis obyvateľov / okresy PSK



Košický kraj

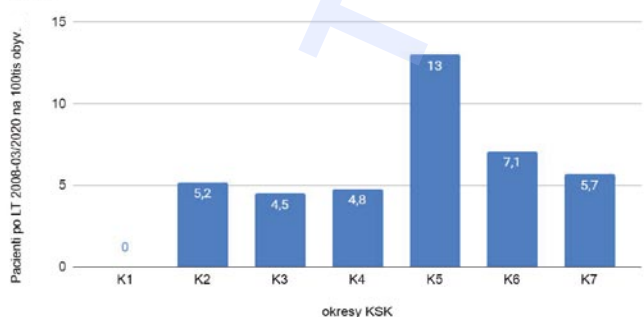
Graf 18

Pacienti po LT 2008-03/2020 / okresy KSK



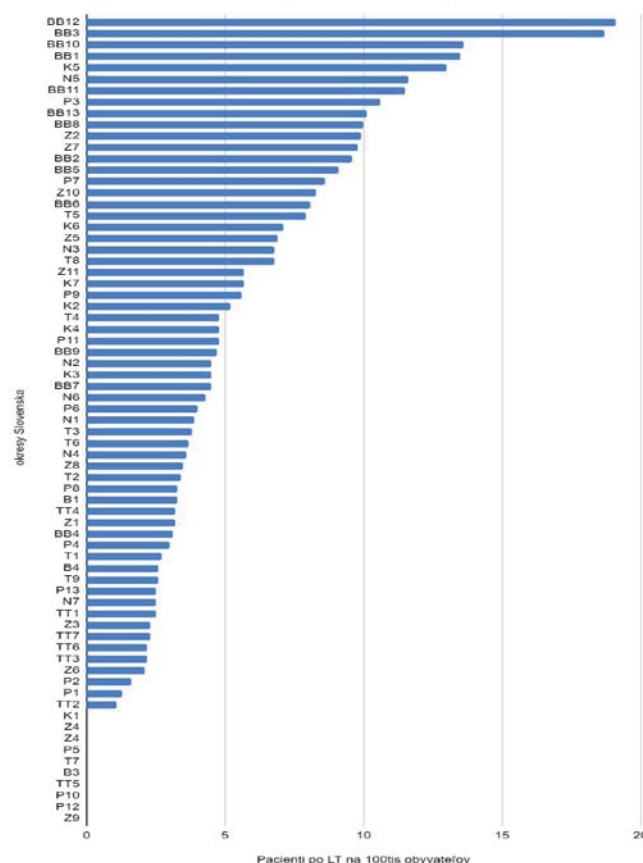
Graf 19

Pacienti po LT 2008-03/2020 na 100tis obyvateľov / okresy KSK



Graf 22

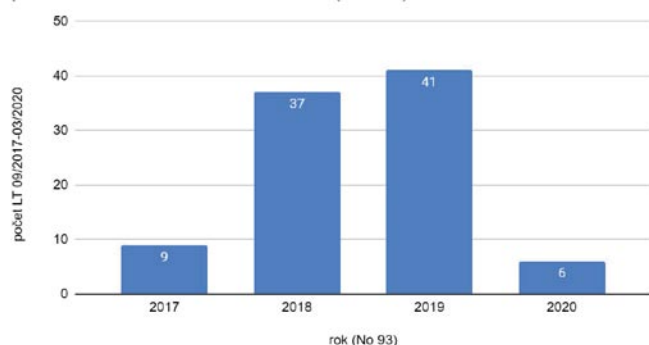
Pacienti po LT na 100tis obyvateľov / okresy Slovenska



LT PROGRAM OD 09/2017 DO 03/2020

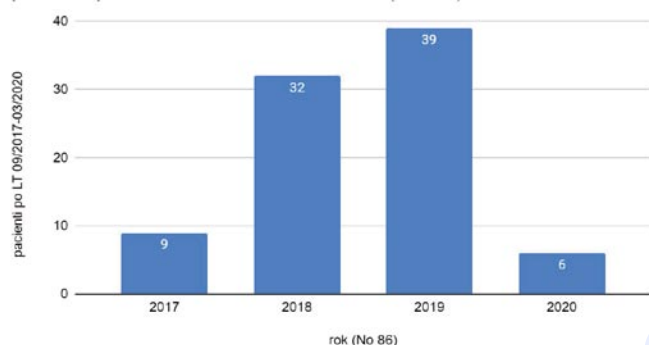
Graf 23

počet LT 09/2017-03/2020 / rok (No 93)



Graf 24

pacienti po LT 09/2017-03/2020 / rok (No 86)



ANALÝZA KRAJOV OD 09/2017 DO 03/2020

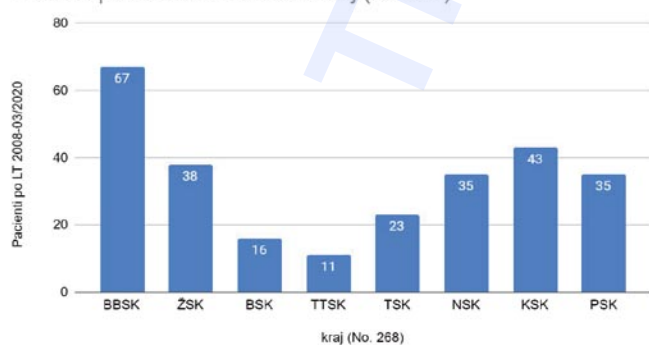
Graf 25

Pacienti po LT 09/2017-03/2020 / kraj (No 86)



Graf 26

Pacienti po LT 08/2008-03/2020 / kraj (No 268)



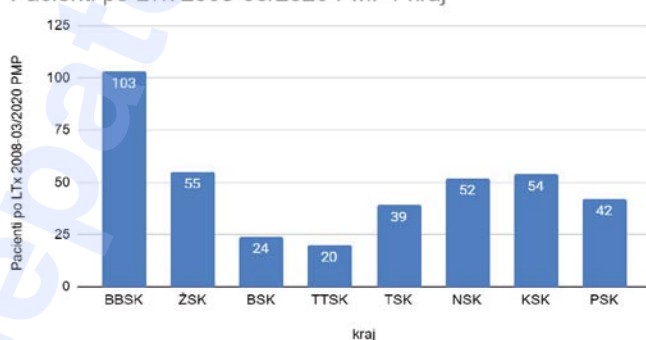
Graf 27

Pacienti po LT 09/2017-03/2020 / PMP / kraj



Graf 28

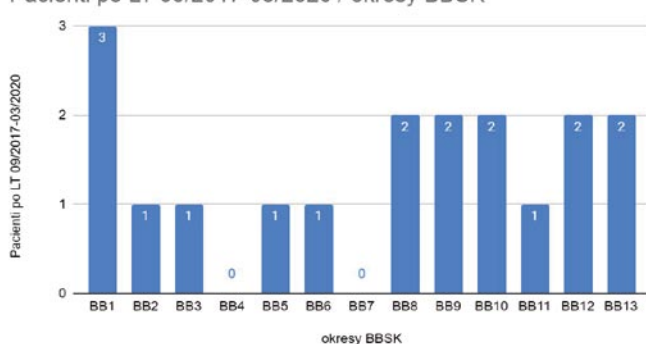
Pacienti po LTx 08/2008-03/2020 PMP / kraj



ANALÝZA OKRESOV OD 09/2017 DO 03/2020

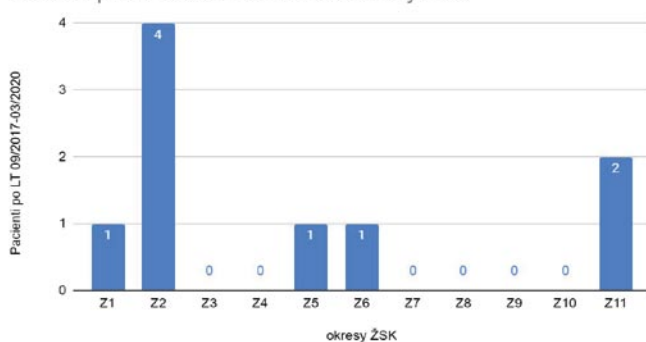
Graf 29

Pacienti po LT 09/2017-03/2020 / okresy BBSK



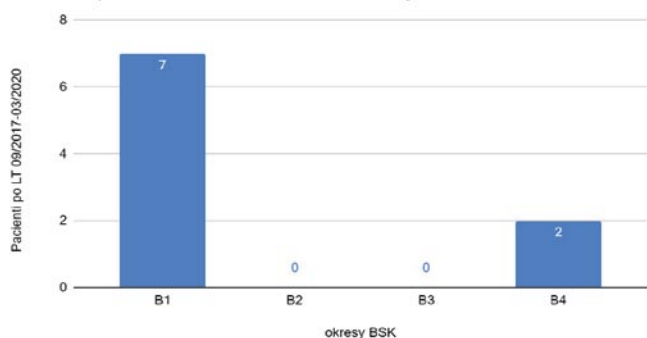
Graf 30

Pacienti po LT 09/2017-03/2020 / okresy ŽSK



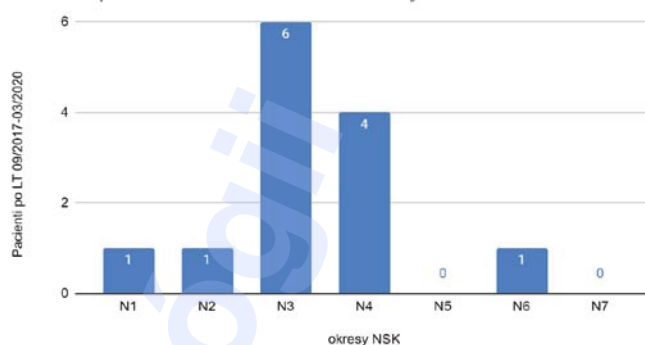
Graf 31

Pacienti po LT 09/2017-03/2020 / okresy BSK



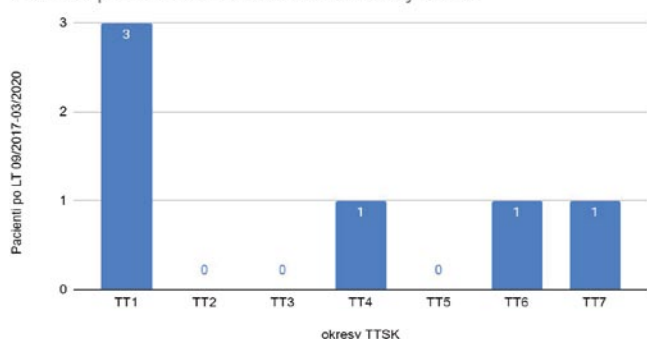
Graf 34

Pacienti po LT 09/2017-03/2020 / okresy NSK



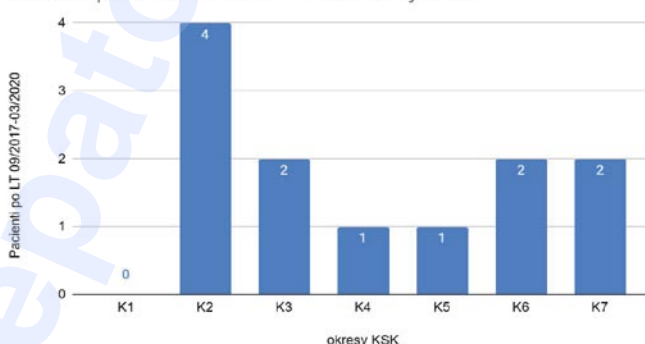
Graf 32

Pacienti po LT 09/2017-03/2020 / okresy TTSK



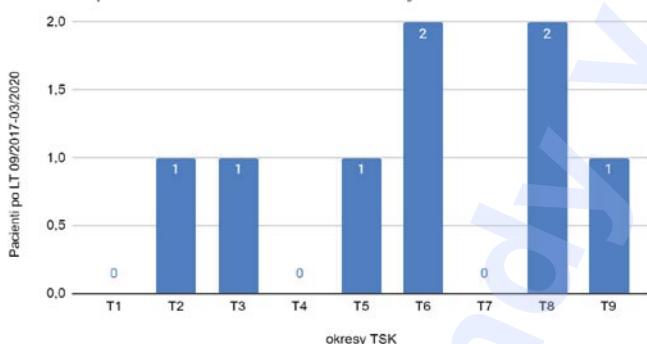
Graf 35

Pacienti po LT 09/2017-03/2020 / okresy KSK



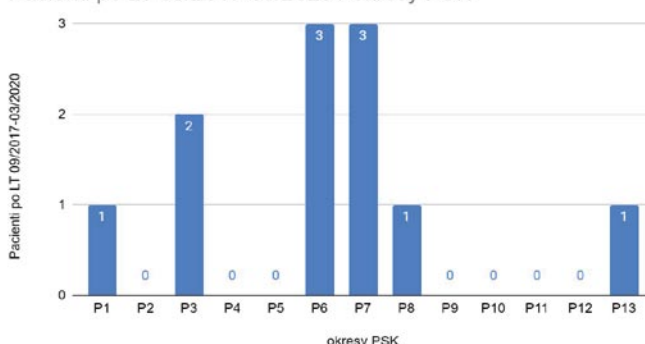
Graf 33

Pacienti po LT 09/2017-03/2020 / okresy TSK



Graf 36

Pacienti po LT 09/2017-03/2020 / okresy PSK



Diskusia

Od mája 2008 do marca 2020 bolo v TC BB vykonaných 280 LT so vzostupným trendom počas jednotlivých rokov. Od septembra 2017 bola na prechodné obdobie pozastavená činnosť TC Bratislava a TC BB sa stalo jediným centrom pre program LT na Slovensku. Od daného obdobia presunom poolu darcov stúpol aj počet LT v TC BB.

Konkrétne v roku 2017 bolo vykonaných 29 LT, následne 37 LT v roku 2018 a 41 LT

v roku 2019. Rok 2020 poznačený pandémiou COVID-19 hlboko zasiahol do všetkých aspektov spoločnosti celosvetovo, nevynímajúc transplantčný program, v ktorom od marca roku 2020 dochádza k poklesu ponuky darcov, počtu transplantácií, ktoré sú nasledované celkovým útlmom činnosti programu LT. Súčasne presmerovanie absolútnej väčšiny kapacitných zdrojov zdravotníctva na zvládanie medicínskych dopadov pandémie spôsobilo vyčerpanie limitov intenzi-

vistickej a anesteziologickej starostlivosti. V roku 2018 a roku 2019 bolo na Slovensku v prepočte na milión obyvateľov vykonaných 6,7 a 7,45 LT, čo sú počty nižšie v porovnaní so susednými krajinami podľa štatistik GODT (3). Konkrétne v roku 2018 bolo v prepočte na milión obyvateľov v Česku realizovaných 20,4 LT, v Rakúsku 20,7 LT, v Maďarsku 8,2 a v Poľsku 8,4 LT. Lídrom v počte LT na milión obyvateľov bolo pre rok 2018 v rámci Európy Španielsko s počtom 26,5 LT/milión obyvateľov. Aj napriek každoročnému vzostupu počtu LT v TC BB Slovensko stále zaostáva za okolitými krajinami. Podľa GODT sa Európsky priemer počtu LT v prepočte na milión obyvateľov pohybuje okolo 13,5 (3). Pre Slovensko by to predstavovalo potrebu 74 LT za rok. Preto sa zatiaľ nepodarilo dosiahnuť tieto počty napriek vzostupnému trendu LT za posledné roky je predmetom ďalšieho výskumu.

Odpoveď je ale veľmi zložitá, vzhľadom na množstvo premenných vstupujúcich do procesu a života transplantáčného programu. Aj napriek zložitosti problematiky v snahe o hľadanie možných príčin sme sa rozhodli podrobiť analýze trvalý pobyt pacientov po LT v TC BB.

Analýza príjemcov pečeneňového štetu transplantovaných v TC BB medzi májom 2008 a marcom 2020 z hľadiska ich trvalého pobytu načrtáva situáciu dostupnosti špecializovanej hepatologickej starostlivosti na Slovensku (4). Táto analýza však poukazuje len na trvalý pobyt pacientov, ktorí podstúpili LT. Nezachytáva celý pool pacientov, konkrétne tých, ktorí boli k LT zvažovaní, no neboli zaradení na čakaciu listinu pre komorbidity, pre zlepšenie stavu v čase realizácie predtransplantačných vyšetrení, alebo počas procesu zaraďovania umreli. Ďalším predmetom nášho záujmu bude aj hlbšia komplexná analýza vyššie uvádzaných dát, ktorých výstupy umožnia ďalšie ciele reakcie.

V intervale medzi májom 2008 a marcom 2020 podstúpilo LT v TC BB 268 pacientov,

dominovali pacienti s trvalým pobytom v Banskobystrickom kraji. Konkrétne sa jednalo o 67 pacientov, ktorých diagnostická aj terapeutická príslušnosť patrila do spádu FNsP F.D. Roosevelta v Banskej Bystrici. Ďalej nasledovali kraje – Košický s počtom pacientov 43, Žilinský s 38 pacientmi, po 35 pacientov pripadlo na Nitriansky a Prešovský kraj, 23 pacientov z Trenčianskeho, 16 z Bratislavského a 11 z Trnavského kraja. Dané čísla odrážajú prítomnosť dvoch plne funkčných Transplantačných centier medzi rokmi 2008 a 2017.

Užšej analýze sme podrobili 86 pacientov po LT v TC BB v intervale medzi septembrom 2017 a marcom 2020. Z hľadiska ich trvalého pobytu špecifikované na jednotlivé kraje bolo 18 z Banskobystrického kraja, 13 pacientov z Nitrianskeho kraja, 12 z Košického, 11 z Prešovského, po 9 zo Žilinského a Bratislavského kraja, 8 z Trenčianskeho a 6 z Trnavského kraja.

Každému pacientovi bola podľa trvalého pobytu priradená príslušnosť samosprávneho kraja, doplnená aj o príslušnosť okresu s cieľom vyhotoviť mapu pacientov Slovenska, ktorí podstúpili LT v TC BB. Daná analýza viedla k odhaleniu takých okresov, z ktorých v danom intervale nepodstúpil LT ani jeden pacient.

Uvedené zistenia tzv. „bielych“ miest na mape sú predmetom nášho užšieho záujmu v rámci rozvoja ďalšej spolupráce na multidisciplinárnej úrovni s danými regiónmi.

Nakoľko sa jedná o hľadanie odpovedí na otázky, ktoré si kladieme v každodennej praxi v rámci nášho transplantáčného centra, jednotlivé okresy uvádzame pod šiframi. Dané analýzy vznikli pre našu vnútornú potrebu. V prípade záujmu jednotlivcov sme ochotní poskytnúť dešifrovanú verziu analýzy.

Hlavným úsilím nášho snaženia je hľadanie priestoru novej spolupráce, s cieľom poskytnúť čo najlepšiu a najširšiu starostlivosť v rámci programu transplantácií pečene na Slovensku.

Záver

Počet transplantácií pečene v našom TC za jednotlivé roky v horizonte 2008 až 2019 má stúpajúcu tendenciu. Napriek tomuto trendu Slovensko stále nedosahuje potrebný európsky priemer v počte LT na milión obyvateľov.

Analýza trvalého pobytu pacientov, ktorí podstúpili LT v TC BB, z hľadiska jednotlivých krajov a okresov nám pomohla detegovať tzv. "biele" miesta na mape Slovenska, čoho výsledkom je cielené nasmerovanie nášho úsilia k multidisciplinárnej spolupráci za súčasnej pomoci Slovenskej hepatologickej spoločnosti.

Literatúra

1. Lazúrová I, Jarčuška P, Skladaný L, Hampl F. Transplantácia pečene ako liečba voľby pri metastázujúcom karcinoide (kazuistika), Interná med. ; 15 (5): 241-243
2. Databáza Transplantačného centra Banská Bystrica
3. Global Observatory on Donation and transplantation, <<http://www.transplant-observatory.org/data-charts-and-tables/>>
4. Slovenská hepatologická spoločnosť <<https://www.slovhep.sk/pracoviska/zobrazit-ambulancie/1>>
5. ELTR - European Liver Transplant Registry <<http://www.eltr.org/>>
6. Trunečka P, Lisik W, Skladany L. Liver Transplantation in Central Europe, Clinical and Experimental Hepatology 1(1):21-26

CHRONICKÁ HEPATITÍDA C V MONGOLSKU

*Tsedendamba Ariunzaya**II. interná klinika UPJŠ LF a UNLP v Košiciach***Abstrakt**

Mongolsko je krajinou s najvyššou prevalenciou chronickej hepatitídy C na svete. Hepatocelulárny karcinóm (spôsobený hlavne chronickou infekciou vírusom hepatitídy C) je najčastejšie nádorové ochorenie a chronická hepatitída C je druhou najčastejšou príčinou smrti v Mongolsku. Aktívny skrining a liečba chronickej HCV infekcie priamo účinkujúcimi antivirotikami významne zlepšuje prognózu pacientov s chronickou hepatitídou C a prispieva k eliminácii hepatitídy C v budúcnosti.

Kľúčové slová: Chronická hepatitída C – Mongolsko – epidemiológia – liečba – eliminácia

CHRONIC HEPATITIS C IN MONGOLIA

*Tsedendamba Ariunzaya**2nd Department of Internal Medicine, I. Pasteur University Hospital and PJ Safarik University, Faculty of Medicine in Kosice***Abstract**

Mongolia is country with highest prevalence of chronic hepatitis C infection worldwide. Hepatocellular cancer (caused mostly by chronic hepatitis C virus infection) is most common cancer and chronic hepatitis C is the second most common cause of death in Mongolia. Active screening and treatment of chronic HCV infection with DAA significantly improves the prognosis of patients with chronic hepatitis C and contributes to the elimination of hepatitis C in the future.

Key words: Chronic hepatitis C – Mongolia – epidemiology – treatment – elimination

Úvod

Infekcia vírusovej hepatitídy C (HCV) je hlavnou príčinou chronického ochorenia pečene s približne 71 miliónmi chronicky infikovaných jedincov na celom svete (1). Chronická hepatitída C približne u pätiny pacientov po 20 rokoch progreduje do cirhózy pečene, u približne 7% infikovaných pacientov sa môže vyvinúť hepatocelulárny karcinóm. Dekompenzovaná cirhóza pečene a hepatocelulárny karcinóm sú potenciálne fatálne komplikácie chronickej infekcie vírusom hepatitídy C.

Cieľom liečby je vyliečiť infekciu HCV, aby sa:

- a) predišlo komplikáciám pečenej a extrahepatálnych ochorení súvisiacich s HCV, vrátane pečenej nekro-zápalu,

fibrózy, cirhózy, dekompenzácie cirhózy, HCC, závažných extrahepatálnych prejavov a smrti;

- b) zlepšila kvalita života a odstránili stigmy;
- c) zabránilo ďalšiemu prenosu HCV a podarilo sa v budúcnosti eliminovať infekciu vírusom hepatitídy C u vybraných kohort pacientov a neskôr aj vo všeobecnej populácii.

Zlatým štandardom liečby chronickej hepatitídy C je terapia priamo účinkujúcimi antivirotikami (DAA). Táto liečba je vysoko efektívna, k dosiahnutiu trvalej virologickej odpovede (pri ktorej dochádza k trvalému odstráneniu vírusu hepatitídy C z organizmu) dochádza u viac ako 95% pacientov všetkých genotypov s výnimkou genotypu 3 bez cir-

hózy pečene alebo v štádiu kompenzovanej cirhózy pečene, pri genotype 3 alebo pri dekompenzovanej cirhóze pečene dosiahne trvalú virologickú odpoveď asi 90% pacientov.

Epidemiológia hepatitídy C v Mongolsku.

Mongolsko je rozvojová krajina, ktorá sa nachádza v Strednej Ázii a hraničí s Ruskom a Čínou (obr. 1). Tridsaťdva percent z celkového počtu obyvateľov žije v hlavnom meste Ulaanbaatar. Populácia Mongolska (3,03 milióna v roku 2015) je relatívne mladá, pričom 33% má menej ako 15 rokov a 3,5% je starších ako 65 rokov.

Mongolsko je zvláštna krajina, pretože je jednou z najviac riedko osídlených krajín na svete s 1,9 obyvateľmi na kilometer štvorcový. Veľmi nízka hustota obyvateľstva a drsné podnebie sťažujú komunikácie, dopravu a hospodársky rozvoj, čo komplikuje poskytovanie zdravotnej starostlivosti v tejto krajine. Mnohí Mongoli sú semikočovní pastieri oviec, kôz, hovädzieho dobytku, koní a tiav, ale viac ako polovica mongolského obyvateľstva žije v mestských oblastiach (40% žije v Ulaanbaatare, hlavnom meste Mongolska) (2).

Okrem toho zmeny v modeli zdravotníckeho systému z centralizovaného na decentralizovaný ovplyvnili priamo alebo nepriamo zdravie obyvateľstva a kapacitu sektora zdravotníctva.

Úspešným využívaním štandardizovaných vybraných protokolov na báze populácie („population-based“) a validovaných sérologických

testov, opisujeme dôležité variácie v sérologickej prevalencii HCV u žien na celom svete a dôrazne potvrdzujeme absenciu cesty sexuálneho prenosu HCV infekcie (3). Mongolsko nedávno zastavilo opätovné použitie flebotómových ihlích a ihlích na injekčné podanie v zdravotníckych zariadeniach a všetky takéto ihly sú teraz sterilné, balené jednotlivo a na jedno použitie (4). Očakáva sa teda, že infekcia HCV prostredníctvom dennej lekárskej praxe sa v Mongolsku podstatne zníži. Podľa terajších štúdií však bola anamnéza hospitalizácie významne spojená nielen s výskytom hepatitídy C v Mongolsku.

Konečným cieľom výskumu je poskytnúť empirické dôkazy potrebné pre výskumníkov, tvorcov politik a zainteresované strany z oblasti verejného zdravia na stanovenie priorít výskumu, politiky a programovania pre prevenciu, kontrolu a prípadne elimináciu HCV v Mongolsku (5)

Mongolsko má najvyšší výskyt HCV vo svete (78,1 / 100 000, 3,5 × vyšší ako Čína) (6). V roku 2014 bola chorobnosť na rakovinu pečene a úmrtnosť 64,4 a 47,4 na 100 000 osôb, podľa správy Center for Health Development's Health Indicators report (7).

Hlavnou príčinou úmrtia súvisiaceho s rakovinou bola HCC, ktorá bola zodpovedná za 44% úmrtí mužov a 42% úmrtí žien na rakovinu. Okrem toho údaje z Národnej Onkologickej Registrácie v Mongolsku zistili, že hlavnou príčinou rakoviny bola aj HCV u oboch pohlaví (41% rakoviny mužov, 33% rakoviny žien).

V skutočnosti má Mongolsko najväčšiu prevalenciu chronickej hepatitídy C a hepatocelulárneho karcinómu, ktorá je spôsobená dlhotrvajúcou epidémiou v dôsledku iatrogénneho prenosu HCV prostredníctvom kampaní hromadného očkovania (napr. kiahní, detskej obrny, krvných transfúzií) a rozsiahleho užívania injekčne podávaných liekov. Dospelá populácia v Mongolsku nevykazuje príznaky ochorenia pečene a ochorenie prebieha u druhej väčšiny pacientov bezpríznakovito (8).

V Mongolsku malo 14% dospelých detekovateľnú HCV RNA. Mongolské deti sú tiež často infikované HCV, detegovateľné hladiny



Obr. 1: Mapa Mongolska

HCV RNA má 4% detí. Prevládajúcim genotypom je genotyp 1b (8).

V roku 2017 bolo v krajine hlásených celkovo 91 prípadov akútnej vírusovej hepatitídy C, incidencia bola 0,3 na 10 000 obyvateľov, bola na rovnakej úrovni v porovnaní s predchádzajúcim desaťročím. Incidencia bola vyššia ako priemer v krajine /0,3/ v Bayankhongor /1,0/, Umnugovi /0,8/, Darkhan-Uul /0,5/, Dornogovi /0,6/, Uvs /0,5/ a Ulaanbaatar city /0,4/. Pri pohľade podľa vekovej skupiny bol výskyt v roku 2017 vysoký u ľudí vo veku od 17 do 65 rokov. V roku 2017 boli identifikované nasledujúce hlavné rizikové faktory u ľudí infikovaných vírusovou hepatitídou C: 29,7% z nich bolo ošetrovaných zubným lekárom, 8,1% bolo liečených a ošetrovaných inými lekármi, 5,8% pacientov podstúpilo operáciu, 3,5% pacientov dostalo injekčnú liečbu doma, 3,5% pacientov malo tetovanie, 3,5% pacientiek absolvovali potrat, 2,3% pacientov absolvovalo kozmetickú liečbu a služby, 2,3% malo člena rodiny s ochorením pečene (9).

Program prevencie, liečby a eliminácie chorôb pečene v rokoch 2016-2019

Vzhľadom na zaťaženie chorobou, ale aj pokrok dosiahnutý v reakcii na vírusovú hepatitídu, bola vykonaná revízia s cieľom zhodnotiť súčasnú situáciu a reakciu v Mongolsku.

Národná stratégia Mongolska pre kontrolu vírusovej hepatitídy sa týkala obdobia od roku 2010 do roku 2015 a navrhla päť cieľov s hlavným cieľom znížiť výskyt vírusovej hepatitídy na 10 prípadov na 10 000 do roku 2015. Tento cieľ sa teraz dosiahol. Zdá sa, že prenos HCV sa za posledných 20 rokov podstatne znížil, pretože sa zlepšili systémy na kontrolu infekcie (10).

Konferencia o konsenze poskytla príležitosť usporiadať seminár o obsahu novej národnej stratégie proti hepatitíde, neskôr premenovanej na Program prevencie, kontroly a eliminácie vírusovej hepatitídy.

Táto správa prezentuje zistenia z hodnotenia a obsahuje 48 odporúčaní uvedených v celom texte dokumentu a uvedených v prílohe IV. Tieto odporúčania boli podrobne prerokované počas revízie v januári 2015 a odsúhlasené

na stretnutí konsenzu 21. a 22. januára 2015. Kľúčové odporúčania sú nasledovné:

- Odporúča sa, aby nový Národný program hepatitídy bol v súlade s regionálnym akčným plánom pre vírusovú hepatitídu v civilizovaných krajinách. Tento program by mal byť kalkulovaný, vrátane rôznych testovacích a liečebných možností. Mala by sa vypracovať komplexná stratégia financovania, ktorá by zahŕňala vnútroštátne a vonkajšie financovanie, aby zabezpečila udržateľnú činnosť.
- Mongolsko by malo prijať usmernenia Svetovej Zdravotníckej Organizácie WHO o hepatitíde, ako aj mongolské národné usmernenie, ktoré by sa podľa potreby upravili. To zahŕňa skrining, starostlivosť a liečbu HBV a HCV.
- Mali by sa vypracovať stratégie na zvýšenie imunizácie proti hepatitídám a zlepšenie gramotnosti v oblasti chorôb a liečby medzi širokou verejnosťou a postihnutým obyvateľstvom.
- Odporúča sa, aby sa očkovanie proti HBV rozšírilo aj na rizikové skupiny iné ako zdravotníci, vrátane tých s chronickou infekciou HCV a kľúčovými populáciami.
- Iniciatívy zamerané na prevenciu alkoholu by mali byť prepojené so stratégiami sekundárnej prevencie vírusovej hepatitídy vo verejnom zdravotníctve.
- Súkromný sektor by mal byť zaradený do pôsobnosti Národnej stratégie pre vírusovú hepatitídu, najmä pre diagnostiku a liečbu hepatitídy, keďže väčšinu liečby chronickej hepatitídy zabezpečuje súkromný sektor.
- Validované súpravy s rýchlym testom by mali tvoriť kostru testovania vírusovej hepatitídy v Mongolsku. Môže sa zvažiť, ako zahrnúť laboratória verejného a súkromného sektora do postupov riadenia kvality a externého zabezpečenia kvality.
- Laboratória by sa mali posunúť smerom k vykazovaniu výsledkov testov pre HBV, HCV a HDV. Národné identifikačné číslo zabráňuje duplikovanému zaradeniu pacienta.
- Počet jedincov s pokročilým ochorením

pečene, ktorí potrebujú rýchlu antivírusovú liečbu chronickej hepatitídy B a C, sa má presne odhadnúť, aby sa informovalo o plánovaní liečby.

- Pre Mongolsko by sa mala rozpracovať škála liečby HBV a HCV, vrátane súkromného sektora, s cieľom vyhodnotiť odpoveď na skrining, starostlivosť a liečbu na úrovni populácie. V súčasnosti prebieha plánovanie nového programu prevencie, kontroly a eliminácie vírusovej hepatitídy.
- Regionálny úrad Svetovej Zdravotníckej Organizácie WHO pre Západné Tichomorie bude naďalej podporovať Ministerstvo Zdravotníctva a športu pri rozvoji nového Národného programu hepatitídy a uľahčovaní angažovanosti a zosúladenia s regionálnou reakciou na hepatitídu, vrátane Regionálneho akčného plánu pre vírusovú hepatitídu.
- Hodnotiaca skupina dospela k záveru, že vírusová hepatitída je uznaná ako zdravotný problém s najvyššou prioritou a že existuje značná politická vôľa na riešenie tohto problému. Imunizačné programy majú dosiaľ značný úspech pri riešení prenosu perinatálnej a dojčenskej hepatitídy B.

Mongolsko by mohlo slúžiť ako model úspešnej komplexnej reakcie na vírusovú hepatitídu; na realizáciu cieľov v rámci nového programu prevencie, kontroly a eliminácie vírusovej hepatitídy sú však potrebné značné investície.

- Mongolsko nasledovalo postupný prístup k financovaniu reakcie na hepatitídu. To zahŕňalo vykonanie epidemiologického hodnotenia, modelovanie budúceho vplyvu intervencií, identifikáciu nákladov, vykonanie ekonomických analýz, odhad vplyvu na rozpočet a uskutočnenie finančného dialógu medzi zainteresovanými stranami. Tento dialóg sa použil na identifikáciu mechanizmov financovania s cieľom minimalizovať náklady mimo rozpočtu a určiť, či by sektor zdravotníctva mohol viac investovať do hepatitídy alebo či by boli potrebné externé zdroje financovania. Koncom roka 2016 boli v Mongolsku štyri generické

spoločnosti a jedna originálna spoločnosť, ktoré vyrábajú DAA (11).

HCV v Mongolsku do roku 2020

Cieľom je tiež významne znížiť výskyt vírusovej hepatitídy, cirhózy pečene a HCC. Mongolská vláda pridelila do roku 2020 232 miliárd mongolských tugrugov alebo 96 miliónov USD pre manažment vírusových hepatitíd (12).

Prvou etapou programu je skrining vysoko a stredne rizikovej populácie HCV a HBV nasledovne:

- Skrining hepatitídy B a C medzi všeobecnými populáciami od 40 do 65 rokov (2017).
- Skrining hepatitídy B a C medzi všeobecnými populáciami od 15 do 40 rokov (2018).

Zdravotnícki pracovníci získavajú zručnosti a kompetencie potrebné na účinnú starostlivosť o ľudí s vírusovou hepatitídou prostredníctvom škôl pre zdravotníckych pracovníkov.

Existujú národné klinické smernice pre liečbu vírusovej hepatitídy, ale neobsahujú odporúčania pre prípady s koinfekciou HIV.

Mongolská vláda víta pomoc Svetovej Zdravotníckej Organizácie WHO v jednej alebo viacerých oblastiach prevencie a kontroly vírusovej hepatitídy.

Liečebná kampaň začala od januára 2016. Do konca roka 2016 mongolská vláda zaradila lieky na HBV a HCV do verejného zdravotného poistenia, ktoré pokrýva 98% obyvateľstva. Pacienti sú liečení kombináciou sofosbuvir/ledipasvir, prevažne generikami. Od roku 2016 existovali štyri generické spoločnosti, pričom cena generickej liečby je 150 dolárov mesačne. Do konca roka 2016 mongolská vláda zaradila lieky na HBV a HCV do verejného zdravotného poistenia. Zdravotné poistenie poskytuje 75 dolárov za jedno balenie generických liečiv SOF / LDV. Počas roka 2016 bolo liečených približne 8000 ľudí na HCV v Mongolsku. Do polovice roka 2017 bolo približne 18 000 ľudí liečených novými DAA (13). 92-97% liečených pacientov dosiahlo trvalú virologickú odpoveď.

Záver

Mongolsko je krajina s najvyšším výskytom chronickej hepatitídy C vo svete. Infekcia sa v minulosti šírila prevažne parenterálne pri očkovaní a liečbe. Chronická hepatitída C je druhou najčastejšou príčinou mortality v Mongolsku. Najčastejším nádorovým ochorením v Mongolsku je hepatocelulárny karcinóm v priamej príčinnej súvislosti s chronickou hepatitídou C. V posledných rokoch

bol v Mongolsku prijatý národný program zahŕňajúci diagnostiku a liečbu chronických hepatítid, tento program má vysokú vládnu podporu. Od roku 2016 sú tisíce pacientov s chronickou infekciou vírusom hepatitídy C liečení generickou kombináciou sofosbuvir/ledipasvir s vysokou terapeutickou efektivitou. Cieľom týchto opatrení je eliminácia chronickej hepatitídy C v Mongolsku v najbližšom desaťročí.

Literatúra

1. European Association for the Study of the Liver. (2017) ,EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2016.‘, J Hepatol, 66, pp. 153-94.
2. WHO- World Health Organization (2013) ,Global policy report on the prevention and control of viral hepatitis: In WHO Member States‘, Global Alert and Response, p. i-208. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85397/1/9789241564632_eng.pdf.
3. Clifford, G. M. et al. (2017) ,Hepatitis C virus seroprevalence in the general female population of 9 countries in Europe, Asia and Africa‘, Infectious Agents and Cancer. Infectious Agents and Cancer, 12(1), pp. 1-8. doi: 10.1186/s13027-017-0121-1.
4. Ebright, J. R., Altantsetseg, T. and Oyungerel, R. (2003) ,in Mongolia‘, Emerging Infectious Diseases, 9(12), pp. 1509-1515.
5. Chaabna, K., Abu-Raddad, L. J. (2017) ,Hepatitis C infection epidemiology in Mongolia: Protocol of a systematic review and meta-analysis‘, Systematic Reviews. Systematic Reviews, 6(1), pp. 4-8. doi: 10.1186/s13643-017-0558-8.
6. Fox, K. et al. (2015) ,Prevention of infection-related cancers in the WHO Western Pacific Region‘, Japanese Journal of Clinical Oncology, 46(1), pp. 13-22. doi: 10.1093/jjco/hyv092.
7. Jazag, A., Puntsagdulam, N. and Chinburen, J. (2012) ,Status quo of chronic liver diseases, including hepatocellular Carcinoma, in Mongolia‘, Korean Journal of Internal Medicine, 27(2), pp. 121-127. doi: 10.3904/kjim.2012.27.2.121.
8. Takahashi, M. et al. (2004) ,High Prevalence of Antibodies to Hepatitis A and E Viruses and Viremia of Hepatitis B, C, and D Viruses among Apparently Healthy Populations in Mongolia‘, Clinical and Vaccine Immunology, 11(2), pp. 392-398. doi: 10.1128/cdli.11.2.392-398.2004.
9. Tsebedamba, A. (2019) ,Epidemiológia a liečba chronických vírusových hepatítid v rozvojových krajinách. Písomná práca k dizertačnej skúške.‘ UPJŠ LF v Košiciach, 36 pp.
10. Baatarkhuu, O. et al. (2018), Epidemiology, Genotype Distribution, Prognosis, Control, and Management of Viral Hepatitis B, C, D, and Hepatocellular Carcinoma in Mongolia‘, Euroasian Journal of Hepato-Gastroenterology, 8(1), pp. 57-62. doi: 10.5005/jp-journals-10018-1260.
11. World Health Organization - Western Pacific Region (2015) ,Viral Hepatitis in Mongolia: Situation and Response 2015‘. Available at: http://iris.wpro.who.int/bitstream/handle/10665.1/13069/9789290617396_eng.pdf.
12. WHO (2017) ,Global Hepatitis Report, 2017, World Health Organisation‘. doi: 10.1016/j.poly.2012.11.010.
13. Baatarkhuu, O. (2017) ,APASL STC 2017, Mongolia.‘, in 6th HCV. Ulaanbaatar, Mongolia, pp. 62-64.

NEALKOHOLOVÁ TUKOVÁ CHOROBA PEČENE - ASOCIÁCIA S METABOLICKÝM SYNDRÓMOM A KYSELINOU MOČOVOU

Martin Vrško

Interná klinika UPJŠ LF a Nemocnice AGEL Košice-Šaca, a.s.

Abstrakt

V súvislosti so zmenami životného štýlu a ekonomickou prosperitou krajín pozorujeme posledné desaťročia prudký nárast výskytu metabolického syndrómu, ktorého neoddeliteľnou súčasťou je aj nealkoholová tuková choroba pečene, predstavujúca v súčasnej dobe najčastejšie chronické ochorenie pečene. Vzťahy medzi nealkoholovou tukovou chorobou pečene a komponentmi metabolického syndrómu boli posledné roky podrobené mnohým výskumom. Aj keď zatiaľ nie sú presne známe všetky patofyziologické mechanizmy spájajúce tieto 2 stavy, na základe rozsiahlych štúdií v nich dôležitú úlohu zohráva molekula kyseliny močovej, ktorá je v súčasnosti predmetom mnohých výskumov ako potenciálny marker nealkoholovej tukovej choroby pečene a prípadne aj terapeutický cieľ v jej liečbe.

Kľúčové slová: nealkoholová tuková choroba pečene – metabolický syndróm – kyselina močová

NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE – ASSOCIATION WITH METABOLIC SYNDROME AND SERUM URIC ACID

Martin Vrško

Department of Internal Medicine, PJ Safarik University, Faculty of Medicine and AGEL Hospital Kosice-Saca, a.s.

Abstract

Because of lifestyle changes in advanced countries last decades, incidence of metabolic syndrome and its hepatic manifestation - Nonalcoholic fatty liver disease, has been rapidly increasing. Nonalcoholic fatty liver disease is currently most common chronic liver disease worldwide. Mechanisms between Nonalcoholic fatty liver disease and components of metabolic syndrome has not been fully understood, but according to recent studies, very important role here plays molecule of Uric acid, many trials are currently focused on Uric acid, as a potential marker and therapeutic target of Nonalcoholic fatty liver disease.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease – metabolic syndrome – serum uric acid

Úvod

Popri súčasnej pandémii ochorenia Covid-19 pozorujeme posledné desaťročia aj pandémiu nadváhy a obezity, súvisiacu najmä so životným štýlom dnešnej populácie, ktorý vedie k nadmernému kalorickému príjmu i k nevhodnému zloženiu stravy a zároveň k poklesu fyzickej aktivity. Obezita spolu s jej metabolickými prejavmi ako inzulínová rezistencia, artériová hypertenzia a dyslipidémia vytvárajú komplexný metabolický syndróm,

ktorého pečenným komponentom je steatóza. Výskum dospel v posledných desaťročiach k zásadným poznatkom vedúcim k pochopeniu vzťahov medzi obezitou, inzulínovou rezistenciou, viscerálnym tukom, steatózou a vznikom zápalu, fibrózy a cirhózy pečene.

Nealkoholová tuková choroba pečene

Stukovatenie pečene bolo po dlhú dobu vnímané ako benígna lézia, v dnešnej dobe je to jeden z rizikových faktorov vedúcich až ku

vzniku cirhózy. Stukovatenie pečene spolu s nealkoholovou steatohepatitídou (NASH), rôznym stupňom fibrózy, až po cirhózu pečene so všetkými jej komplikáciami ako portálna hypertenzia a hepatocelulárny karcinóm (HCC), nesú súhrnné označenie Nealkoholová tuková choroba pečene (NAFLD). Z epidemiologických údajov vyplýva, že NAFLD je dnes najčastejším chronickým ochorením pečene vo vyspelých krajinách s prevalenciou medzi 17 až 46% v dospeljej populácii, prevalencia v európskych krajinách sa pohybuje okolo 25% (1). Výskyt NAFLD tesne súvisí s výskytom obezity (predovšetkým viscerálneho typu) a ochorením Diabetes mellitus 2. typu (DM). U pacientov s ťažkou obezitou sa NAFLD vyskytuje vo viac ako 80% (2), u pacientov s DM 2. typu až v 75% (3). Určiť prevalenciu NASH je obtiažnejšie, keďže presne je ju možné diagnostikovať len histologicky. Predpokladaná prevalencia NASH v európskej populácii je pravdepodobne medzi 1,5 až 6,5% (4). Cirhóza na podklade NASH je dnes druhou až treťou najčastejšou indikáciou transplantácie pečene.

Definícia, klasifikácia a etiopatogenéza

NAFLD je definovaná prítomnosťou pečenej steatózy (identifikovanej zobrazovacími metódami alebo histologicky) a vylúčením iných príčin sekundárnej akumulácie tuku v pečeni, ako sú nadmerná konzumácia alkoholu, užívanie určitých liekov, či vrodené metabolické choroby (5). NAFLD zahŕňa dva patologicky odlišné stavy s odlišnou prognózou – **nealkoholovú steatózu** (*non-alcoholic fatty liver* – *NAFL*) a **nealkoholovú steatohepatitídu** (*non-alcoholic steatohepatitis* – *NASH*). Nealkoholová steatohepatitída pokrýva široké spektrum pokročilosti ochorenia zahrňujúce steatohepatitídu, fibrózu, cirhózu a HCC.

Patofyziologický mechanizmus vedúci ku vzniku NAFLD a k následnej progresii do NASH je multifaktoriálny. Zúčastňujú sa ho genetické a epigenetické faktory, faktory vonkajšieho prostredia, vysoký kalorický príjem,

nevhodné zloženie stravy a nízka fyzická aktivita. Pri NAFLD a súčasne sa vyskytujúcim metabolickým syndrómom je nepomer medzi príjmom a výdajom energie vedúci ku akumulácii tuku nielen v tukovom tkanive, ale aj v iných orgánoch, ktoré na to nie sú primárne určené (pečeň, svaly, omentum, pankreas). NAFLD teda môžeme považovať za multisystémové ochorenie, ktoré sa väčšinou nevyskytuje samostatne, ale sprevádza ďalšie chorobné stavy. Prítomnosť NAFLD zohráva dôležitú úlohu ako rizikový faktor ďalších ochorení a patologických procesov v ľudskom organizme, zvyšuje riziko kardiovaskulárnych ochorení (12), je nezávislým rizikovým faktorom vzniku DM 2. typu (6). U pacientov s prítomným DM 2. typu je NAFLD významným rizikovým faktorom pre hospitalizáciu a úmrtie (7) a pravdepodobne zvyšuje riziko vzniku mimopečenných nádorov – napr. neoplázií kolorekta (8). NASH má podobné postavenie ako rizikový faktor, zvyšuje riziko mortality na pečenné choroby 10-násobne (9), mortality na kardiovaskulárne ochorenia 2,1-násobne, celkovej mortality 2,3-násobne (10). Dostupné dáta ukazujú, že regresia pečenej steatózy u pacientov s NAFLD zase znižuje riziko vzniku DM 2. typu (11). Jednoduchá pečenná steatóza predstavuje len menšie riziko budúcich pečenných komplikácií (13), riziko pre vznik fibrózy a vývoj do cirhózy je spojený predovšetkým s prítomnosťou NASH (9), vývoj do štádia cirhózy trvá následne viac desiatok rokov. Medzi rizikové faktory pre vznik NASH a rýchlu progresiu fibrózy patrí predovšetkým vek nad 50 rokov, obezita, inzulinová rezistencia, DM 2. typu, artériová hypertenzia, zvýšená hladina feritínu a genetické vplyvy.

Metabolický syndróm

Uplynulo už viac ako 30 rokov od definovania tohto syndrómu prof. Geraldom Reavenom počas jeho prednášky na Americkom diabetologickom kongrese v roku 1988, avšak prvým kto popísal spoločný výskyt zvýšeného krvného tlaku, hyperglykémie a hyperurikémie bol už v roku 1923 E. Kylin (17). Od tej

doby prešla definícia a celkové chápanie jeho podstaty a miesta v procese fungovania ľudského organizmu viacerými zmenami. Metabolický syndróm nie je chorobou, skôr veľmi zaujímavou a praktickou koncepciou či teóriou, klasickým syndrómom – nenáhodným súbehom klinických nálezov a laboratórnych výsledkov, čo potvrdzuje aj fakt, že riziko pacienta s metabolickým syndrómom nie je vyššie ako súčet rizík jednotlivých zložiek metabolického syndrómu. Súčasne nejde o vzájomný vzťah niekoľkých pochodov s jednou možnou príčinou – inzulínovou rezistenciou, ide o komplikovaný vzťah desiatok javov v organizme. Podľa rôznych definícií je prítomný až u štvrtiny dospelaj populácie a v priebehu života postihne dokonca väčšinu populácie (18). Definícia metabolického syndrómu prešla od jeho počiatku viacerými zmenami, poslednou platnou je nová Harmonizovaná definícia z roku 2009 (Tabuľka č.1) (19). Ku ďalším zložkám mimo tých uvedených v definícii zaraďujeme tiež zvýšené koncentrácie LDL-cholesterolu, hyperurikémiu, mikroalbuminúriu a hypomagnezémiu (19).

Jednotlivé zložky metabolického syndrómu majú rozdielnu váhu, napríklad prítomnosť DM 2. typu zvyšuje kardiovaskulárne riziko viac než prítomnosť niekoľkých ďalších zlo-

žiek dohromady. Definícia s využitím prahových hodnôt pre detekciu metabolického syndrómu nevystihuje úplne jeho závažnosť, ktorá môže byť celkovo vyššia, ak je niektorá zo zložiek veľmi vysoko nad prahovou hodnotou využívanou v definícii (19). Väčšina zložiek metabolického syndrómu je však aterogénna už pod hranicou používanou v definícii a označuje sa ako premetabolický syndróm, prinášajúci tiež značné riziko (20).

Jednou z hlavných úloh v patofyziológii metabolického syndrómu zohráva zápal, tento zápal a jednotlivé jeho mediátory majú u väčšiny pacientov pôvod v abdominálnom tukovom tkanive. Zložky metabolického syndrómu sa tiež často vyskytujú u jedincov so zápalovými ochoreniami, napríklad pri psoriáze, paradentóze, chronickej obštrukčnej chorobe pľúc, reumatoidnej artritíde (21). V priebehu rozvoja metabolického syndrómu dochádza ku zmenám vo viacerých orgánoch a tkanivách, v tukovom a vo svalovom tkanive (k porušenej glukózovej tolerancii, ktorá je východiskovým bodom ku vzniku DM 2. typu), v pankrease, k narušeniu metabolizmu sacharidov a lipidov, k hyperinzulinémii, na úrovni pečeneového tkaniva dochádza k zmenám lipidového metabolizmu (pokles HDL cholesterolu a zvýšenie VLDL častíc).

Tabuľka 1 Harmonizovaná definícia metabolického syndrómu

Splnenie 3 a viac z nasledujúcich kritérií

zväčšený obvod pásu (špecifické pre populáciu a krajiny)

zvýšená hodnota triacylglycerolov $\geq 1,7$ mmol/l, alebo medikamentózna liečba už známej dyslipidémie

znížená hodnota HDL-cholesterolu $< 1,0/1,3$ mmol/l*

zvýšený krvný tlak (TK systol. ≥ 130 mmHg a/alebo TK diastol. ≥ 80 mmHg) alebo medikamentózna liečba už diagnostikovanej hypertenzie

zvýšená glykémia nalačno ($\geq 5,6$ mmol/l), alebo medikamentózna liečba hyperglykémie

Hraničná hodnota obvodu pásu európskej populácie $\geq 80/94$ cm*

- kavkazkej populácie $\geq 80/94$ cm* zvýšené riziko, $\geq 88/102$ cm* vysoké riziko

* prvá hodnota platí pre mužov, druhá pre ženy

NAFLD a metabolický syndróm

NAFLD sa vyskytuje v tesnej epidemiologickej súvislosti s obezitou a metabolickým syndrómom a inzulínová rezistencia zohráva v rozvoji kľúčovú úlohu. Pacienti s metabolickým syndrómom majú 2-násobnú pravdepodobnosť nálezu vyššej aktivity alanínaminotransferázy (ALT). Zo všetkých sledovaných faktorov metabolického syndrómu bola s nevysvetliteľnou eleváciou ALT najtesnejšie zviazaná inzulínová rezistencia (14). U pacientov s metabolickým syndrómom je tiež mnohonásobne častejší sonografický nález steatózy v porovnaní so zdravou populáciou (15). Etiopatogenéza NASH má obdobne zhodné rysy s etiopatogenézou inzulínovej rezistencie a metabolického syndrómu.

V etiopatogenéze NAFLD zohráva jednu z najdôležitejších úloh oxidačné poškodenie, ku ktorému je steatotická pečeň citlivejšia a inzulínová rezistencia, ktorá súčasne zvyšuje oxidačný stres niekoľkými mechanizmami, predovšetkým znižovaním úrovne beta-oxidácie a stimulácie mikrozomálnych peroxidáz. Významnú úlohu pri vzniku inzulínovej rezistencie zohráva zase patologicky zmnožené tukové tkanivo produkujúce množstvo adipokínov. Viscerálna adipozita (obezita centrálnneho typu), inzulínová rezistencia a akumulácia triacylglycerolov v pečeňových bunkách sú úzko previazané. Inzulínová rezistencia tiež vedie v periférnych tkanivách ku lipolýze, mobilizácii voľných mastných kyselín a ich excesívnemu vstupu do pečene a sekundárne ku stimulácii de novo syntézy triacylglycerolov. Obezita pri metabolickom syndróme je okrem iného charakterizovaná zmnožením tukového tkaniva, ktoré je zdrojom adipokínov s pravahou prozápalovej aktivity (15). Významný podiel na progresii pečeňového poškodenia má tiež stimulácia pečeňových makrofágov lipopolysacharidom z čreva, dysbióza čreva, preto u pacientov s obezitou zohráva tiež podstatnú úlohu v rozvoji NAFLD (16). Nie je celkom jasné, ktorý z vyššie uvedených mechanizmov sa uplatňuje ako iniciálne poškodenie pečeňového tkaniva pri vzniku

NAFLD. V súčasnosti prevláda názor, že väčšina uvedených procesov prebieha paralelne a pri ich vzniku a ďalšom rozvoji sa uplatňuje predovšetkým lipotoxicita voľných mastných kyselín, uvoľňovaných excesívne z dysregulovaného, zápalom poškodeného tukového tkaniva pri obezite a inzulínovej rezistencii, dvoch zložiek metabolického syndrómu.

Kyselina močová a metabolický syndróm

Kyselina močová (KM) bola dlhé roky považovaná za hlavný etiologický faktor dny. Posledné roky pribúda dôkazov o tom, že hyperurikémia môže zohrávať dôležitú úlohu v rozvoji a patogenéze viacerých metabolických, hemodynamických a systémových ochorení, zahrňujúc metabolický syndróm, artériovú hypertenziu a aterosklerózu, až do štádia ischemickej choroby. Postavenie KM vo vývoji jednotlivých patologických stavov nie je celkom jasné, jednu z najdôležitejších úloh však pravdepodobne opäť zohráva systémový zápal. Výskyt hyperurikémie v rôznych populáciách značne kolíše od 4 – 40% v závislosti na rasových a geografických vplyvoch (22).

U človeka je kyselina močová konečným produktom metabolismu purínov, syntetizuje sa v pečeni za súčinnosti enzýmu xantínoxidáza, cirkuluje v krvi a vylučuje sa obličkami. Zvýšené hodnoty obratu sa zisťujú u pacientov, ktorí majú buď zvýšený príjem purínov, ich zvýšenú syntézu de novo alebo majú renálnu/tubulárnu hyposekreciu a teda znížené vylučovanie KM obličkami. V ľudskom organizme ovplyvňuje KM bunkový, ale aj extracelulárny metabolizmus na viacerých úrovniach, pôsobí ako endogénny antioxidant a vychytávač voľných kyslíkových radikálov, paradoxne sa však správa aj ako molekula s prozápalovým a prooxidačným účinkom. Svedčí o tom fakt, že KM cirkulujúca v plazme je markerom oxidačného poškodenia pri mnohých patologických stavoch zahrňujúc okrem iného ischemické poškodenie pečene, ischemicko-reperfúzne poškodenie, hyperlipidémiu, chronické srdcové zlyhávanie, aterosklerózu a diabetes (23). Prooxidačne pôsobí KM hlavne zvyšovaním oxidácie lipidov (24),

je to jeden z mechanizmov, ktorým sa KM zúčastňuje na systémovom zápale, dokazujú to epidemiologické štúdie ukazujúce vzťah medzi hladinami KM a markermi systémového zápalu, a to konkrétne pozitívna korelácia medzi hodnotami KM a C-reaktívneho proteínu (25) a tiež s Interleukínom-6 (IL-6) a Tumor-nekrotizujúcim faktorom alfa (TNF- α), čo potvrdila aj štúdia na 957 jednotlivcoch (26), uvoľňovanie TNF- α môže byť tiež priamo stimulované kyselinou močovou. Prooxidačný účinok KM teda celkovo prevyšuje jej antioxidačný efekt aj za prítomnosti metabolického syndrómu v tele.

Štúdie posledných rokov potvrdzujú zistené patofyziologické mechanizmy a odhalili koreláciu medzi zvýšenými hodnotami KM a prítomnosťou metabolického syndrómu. Analýza 8669 účastníkov zistila prevalenciu metabolického syndrómu 18,9% pri hladine KM <6 mg/dl a 62,0% pri hladine 9 – 9,9 mg/dl a dokonca až 70,7% pri hladine KM nad 10 mg/dl (27). Na štúdii z Izraela na vzorke 12 tisíc pacientov s metabolickým syndrómom definovaným na základe Harmonizovanej definície metabolického syndrómu, bola jeho prevalencia pri hodnote KM >10 mg/dl až 63% (28). KM pozitívne koreluje s metabolickým syndrómom ako celkom (u dospelých, u detí a adolescentov (29)), ale aj s jednotlivými jeho zložkami individuálne, s artériovou hypertenziou, obezitou, dyslipidémiou, hypertriacylglycerolémiou a inzulínovou rezistenciou (30). Štúdia v Slovenskej republike realizovaná na vzorke 855 jedincov zistila pozitívnu koreláciu medzi hodnotami KM a sledovanými parametrami - hsCRP, kreatinín, cystatín C, železo, feritín, albumín, AST, GMT, BMI, systolický a diastolický tlak krvi, s výnimkou ALT, sérová hodnota KM bola dobrým prediktívnym markerom BMI, systolického a diastolického tlaku, kreatinínu, cystatínu C, feritínu a hsCRP, čo potvrdzuje silnú asociáciu medzi KM a metabolickým syndrómom (56), zhodné výsledky potvrdzujúce silnú asociáciu medzi hodnotami KM a prvkami metabolického syndrómu boli pozorované aj na vzorke 455 jedincov z rómskeho a nerómskeho etnika

v Slovenskej republike (57). Patofyziologické mechanizmy uvádzaných vzťahov zatiaľ nie sú celkom vysvetlené, jednu z hlavných úloh zohráva pravdepodobne inzulínová rezistencia. Zvýšené hladiny KM znižujú hodnoty oxidu dusného (NO), ktorý pôsobí ako mediátor účinku inzulínu, zvyšuje prekrvenie kostrového svalstva, čím zvyšuje vychytávanie glukózy vo svaloch, čo vedie ku inzulínovej rezistencii, inzulínová rezistencia spätne zase znižuje sekréciu KM obličkami, vidíme teda že vzťah KM a inzulínovej rezistencie je obojstranný a ich metabolizmus a účinky v organizme sú úzko späté, čo je jedným z vysvetlení pozitívnej korelácie zvýšenej hodnoty KM a výskytu metabolického syndrómu.

Kyselina močová a NAFLD

U mnohých pacientov s diagnostikovanou NAFLD sa posledné roky identifikovali zvýšené hodnoty kyseliny močovej (31). Populačná štúdia na obyvateľoch Číny ukázala prevalenciu NAFLD 33,1%, hyperurikémie 17,1% a 23,5% jedincov s NAFLD malo hyperurikémiu (32). Stále viac a viac štúdií naznačuje KM ako potenciálne nový rizikový faktor NAFLD, jej zvýšené hodnoty nie sú asociované len so samotnou prítomnosťou NAFLD, ale aj s progresiou ochorenia (33). Niektoré štúdie dokazujú aj zvýšené hodnoty KM asociované s NAFLD nezávisle na prítomnosti inzulínovej rezistencie a metabolického syndrómu (34).

So stúpajúcou incidenciou NAFLD je tu stále väčšia snaha zistiť nové a viac objasniť existujúce rizikové faktory a potencionálne biomarkery. V prierezovej štúdii na 8925 subjektoch v Číne bol zisťovaný vzťah medzi sérovými hodnotami KM a NAFLD, záver bol, že hodnoty KM sa úzko vzťahovali na prítomnosť NAFLD (36). Liang s kolektívom hodnotili potencionálne biomarkery NAFLD na 21 789 pacientoch so zistením, že riziko NAFLD postupne stúpalo so zvyšujúcou sa sérovou hodnotou KM, nezávisle od ostatných metabolických rizikových faktorov (37), podobné výsledky vyšli aj v štúdii na 4 954 subjektoch bez iných rizikových faktorov v Kórey, kde in-

cidencia NAFLD počas 5-ročného sledovania stúpala so zvyšujúcou sa sérovou hodnotou KM (38). V ďalšej národnej štúdii realizovanej v USA na nediabetických pacientoch boli zvýšené hodnoty KM asociované s ultrazvukovo diagnostikovanou NAFLD, nezávisle od prvkov metabolického syndrómu (39), štúdia na 1440 mužoch - nediabetikoch v Číne potvrdila silnú asociáciu medzi eleváciou KM a NAFLD nezávisle od prítomnosti inzulinovej rezistencie a ostatných metabolických faktorov ako obezita a hypertriacylglycerolémia (54). Zvýšené hodnoty KM sú asociované tiež s histologicky potvrdeným poškodením pečene, z piatich observačných štúdií na 777 pacientoch s NAFLD, vyplynul vyšší stupeň histologického poškodenia pečene hodnotený NAS skóre (NAFLD activity score) u pacientov s hyperurikémiou v porovnaní s pacientmi s normálnymi hladinami kyseliny močovej (52), na vzorke 166 pacientov z Talianska bola hodnota kyseliny močovej asociovaná so závažnosťou histologicky verifikovaného poškodenia pečene (Kleinerove skóre) (58).

Hodnoty KM súvisia s poškodením pečene pri NAFLD

Štúdie odhalili závažnejší priebeh a postihnutie pečene u jedincov ktorým bola diagnostikovaná NAFLD a súčasne mali zvýšené hodnoty kyseliny močovej, závažnosť postihnutia pečene bola zisťovaná ultrazvukom (32), hyperurikémia je tiež asociovaná so závažnosťou poškodenia pečene pri NAFLD diagnostikovanom histologicky (40). Okrem ultrazvukovo diagnostikovanej závažnosti postihnutia pečene, jedinci s hyperurikémiou majú tiež vyššie hodnoty AST a ALT (35), v prierezovej štúdii na 82 608 pacientoch bola zistená pozitívna korelácia medzi násobkom vzostupu ALT a hodnotou KM (41), zhodné závery vyšli aj na vzorke 5370 jedincov v USA (53). Izraelská štúdia zahrňujúca 82 608 jedincov odhalila pozitívnu asociáciu medzi sérovou hodnotou KM a násobkom vzostupu ALT s hodnotou OR (odds ratio) 2,10 (55). Uvedené štúdie naznačujú potencionálne využitie

KM ako sérového biomarkera poškodenia pečene, avšak nemôžeme zabúdať na fakt, ktorý sme už uviedli, že KM je produkované v pečeni a vylučované obličkami, práve preto sérové hodnoty KM klesajú pri progresii poškodenia pečene v štádiu fibrózy a cirhózy. U pacientov so závažnejším stupňom fibrózy pečene (stupeň 3-4) signifikantne poklesla hladina KM v porovnaní s jedincami s nižším stupňom fibrózy (stupeň 1-2), po úprave štatistických hodnôt vzhľadom na vek, body mass index (BMI), dyslipidémiu a diabetes (42), hodnoty KM boli jedným zo signifikantných faktorov asociovaných so závažnosťou fibrózy pečene (43).

NAFLD a produkcia KM pečeňou

Na rozdiel od uvádzaných štúdií a ich záverov, niekoľko vedcov dokázalo NAFLD ako možnú príčinu vedúcu k vzostupu hladiny KM. Xu a kolektív hodnotili vplyv NAFLD na rozvoj hyperurikémie na 5 541 pacientoch, u ktorých bola hodnota KM na začiatku sledovania v norme, 7 ročné sledovanie zistilo jasnú asociáciu s následným rozvojom hyperurikémie, incidencia hyperurikémie po 7 rokoch sledovania bola 8,81 na 1000 osôb/rok u pacientov bez NAFLD na začiatku sledovania a 23,02 na 1000 osôb/rok u pacientov, ktorí mali na začiatku sledovania potvrdenú NAFLD (44). Hoci existuje len málo dôkazov naznačujúcich že NAFLD vedie k hyperurikémii, je to fakt a uhol pohľadu, ktorý musí byť tiež zvažovaný pri skúmaní a hodnotení vzťahu medzi NAFLD a sérovými hodnotami KM.

Vzájomné patofyziologické vzťahy medzi KM a NAFLD

V súčasnosti je realizovaných viacero štúdií zameraných na mechanizmy akými vedie zvýšená hodnota KM ku vzniku a akumulácii tukov v pečeni a následnému rozvoju a progresii NAFLD.

Kyselina močová a oxidačný stres

Vyššie sme už uviedli indukciu oxidačného stresu kyselinou močovou a tiež úlohu oxidačného stresu v patofyziológii NAFLD. V adipo-

cytoch stimuluje KM tvorbu reaktívnych foriem kyslíka, ktoré zohrávajú centrálnu úlohu v zápalom indukovanej endokrinnej nerovnováhe v ľudskom organizme u obéznych jedincov (45). KM tiež zvyšuje syntézu monocytového chemotaktického proteínu (MCP-1) cez stimuláciu jeho mRNA, pozitívna korelácia bola tiež zistená medzi KM a sérovou hodnotou leptínu, uvedené cytokíny zohrávajú dôležitú úlohu v patofyziológii NAFLD (45).

Kyselina močová a inzulínová rezistencia

Inzulínová rezistencia má kľúčové postavenie vo vývoji NAFLD a metabolického syndrómu. Obézny jedinec so zvýšenými hladinami KM vykazuje nižšiu inzulínovú senzitivitu (40%) v porovnaní s obéznymi jedincami s normálnymi hladinami KM (46). Inzulínová rezistencia prispieva ku zníženému vylučovaniu KM, po zvýšení inzulínovej senzitivity a poklesu sérovej inzulínémie dochádza ku signifikantnému poklesu sérových hodnôt KM (46).

Kyselina močová a endoplazmatické retikulum

Kyselina močová indukuje oxidačný stres v endoplazmatickom retikule, ktoré tým reaktívne spúšťa množstvo intracelulárnych dráh vedúcich ku patologickému stavu zohrávajúcim dôležité úlohy v steatóze pečene, inzulínovej rezistencii, zápale a apoptóze buniek (47).

Kyselina močová a metabolizmus cukrov a tukov

Obsah tuku v pečeni >10% pozitívne koreluje so sérovými hodnotami KM a zvyšuje prítomnosť hyperurikémie (32). KM tiež zvyšuje

riziko depozície tuku v pečeni, konkrétne indukuje akumuláciu triacylglycerolov stimuláciou enzýmov s lipogénnou aktivitou - acetyl-CoA karboxyláza (ACC1), syntáza mastných kyselín (FAS), stearyl-CoA desaturáza 1 (SCD1) cestou aktivácie SREBP-1c génu (48). Zvýšený príjem fruktózy je spojený s následne vyššími hodnotami KM v sére, čo potvrdil vo svojej štúdii aj Yang (49), výskumy súčasne dokazujú asociáciu medzi zvýšeným príjmom fruktózy a incidenciou NAFLD (50). Ďalšou možnou cestou cez ktorú zvýšený príjem fruktózy prispieva ku vyšším hodnotám KM je dokázaný fakt, že fruktóza zvyšuje syntézu mastných kyselín, triacylglycerolov a tým aj KM (51).

Záver

Z uvádzaných poznatkov vyplýva jasná asociácia medzi metabolickým syndrómom, NAFLD a kyselinou močovou. Kyselina močová, ako jeden z rizikových faktorov, by teda mohla v budúcnosti slúžiť ako marker prítomnosti a závažnosti NAFLD, prípadne aj ako potenciálny terapeutický cieľ. Jednotlivé patofyziologické mechanizmy medzi uvedenými entitami zatiaľ nie sú celkom objasnené, z niektorých výskumov vyplývajú dokonca nejasnosti ktorá z uvedených patológií vznikla primárne a ktorá je len logickým dôsledkom. V spomínaných oblastiach sú teda potrebné ešte ďalšie výskumy za účelom pochopenia patofyziológie NAFLD s cieľom pomôcť nájsť nové terapeutické možnosti.

Literatúra

- 1, Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34(3): 274-285.
- 2, Subichin M, Clanton J, Makuszewski M et al. Liver disease in the morbidly obese: a review of 1000 consecutive patients undergoing weight loss surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2015;11(1): 137-141.
- 3, Dvorak K, Hainer R, Petrtyl J et al. The prevalence of nonalcoholic liver steatosis in patients with type 2. Diabetes mellitus in the Czech Republic. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2015;159(3):442-448.
- 4, Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease— Meta analytic assessment

- of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016;64(1):73-84.
- 5, Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018;67(1):328-357.
 - 6, Sung KC, Jeong WS, Wild HS et al. Combined influence of insulin resistance, overweight/obesity, and fatty liver as risk factors for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012;35(4):717-722.
 - 7, Wild DH, Morling JR, McAllister DA et al. Typu 2 diabetes and risk of hospital admission or death for chronic liver disease. *J Hepatol* 2016;64(6):1359-1364.
 - 8, Adams LS, Anstee QM, Tilg H et al. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic disease. *Gut* 2017;66(6):1138-1153.
 - 9, Adams LA, Lymp JF, St Sauver J et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005;129(1):113-121.
 - 10, Haflidadottir S, Jonasson JG, Norland H et al. Long-term follow-up and liver-related death rate in patients with non-alcoholic and alcoholic related fatty liver disease. *BMC Gastroenterol* 2014;14:166.
 - 11, Sung KC, Wild SH, Byrne CD. Resolution of fatty liver and risk of incident diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(9):3637-3643.
 - 12, Francque SM. The role of non-alcoholic fatty liver disease in cardiovascular disease. *Eur Cardiol* 2014;9(1):10-15.
 - 13, Lindenmeyer CC, McCullough AJ. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease – an evolving view. *Clin Liver Dis* 2018;22(1):11-21.
 - 14, Ioannou GN, Boyko EJ, Lee SP. The prevalence and predictors of elevated serum aminotransferase activity in the United States in 1999-2002. *Am J Gastroenterol*;2006;101:76-82.
 - 15, Hulek P, Urbánek P et al. *Hepatologie*, 3. vydání, 2018, 379pp.
 - 16, Ma YY, Li L, Yu CH et al. Effects of probiotics on nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*, 2013;19(40):6911-6918.
 - 17, Kylin E. Studein uber das Hypertonie-Hyperglykamie-Hyperurikamie syndrom. *Zentralblatt fur innere Medizin* 1923; 44:105-127.
 - 18, Svačina Š. Současné pohledy na metabolický syndróm. *Vnitř Lek* 2018;64(12): 1156-1159.
 - 19, Sucharda P. Metabolický syndróm, jeho diagnostika a možnosti léčby. *Med Pro Praxi* 2010;7(3)111-114.
 - 20, Stránska Z, Svačina Š. Myokiny – hormony svalové tkáně. *Vnitř Lék* 2015;61(4):356-368.
 - 21, Svačina Š. *Obezitologie a teorie metabolického syndrómu*. Triton: Praha 2013.
 - 22, Cengel A, Turkoglu S, Turfan M, Boyaci B. Serum uric acid levels as a predictor of in-hospital death in patients hospitalized for decompensated heart failure. *Acta Cardiol* 2005;60(5):489-492.
 - 23, Leyva F, Anker SD, Godsland IF et al. Uric acid in chronic heart failure: a marker of chronic inflammation. *European Heart Journal* 1998;19(12):1814-1822.
 - 24, Bagnati M, Perugini C, Cao C et al. When and why a water-soluble antioxidant become pro-oxidant during copper-induced low-density lipoprotein oxidation: a study using uric acid. *Biochemical Journal* 1999;340(1):143-152.
 - 25, Lee YJ, Lee JH, Shin YH et al. Gender different and determinants of C-reactive protein level in Korean adults. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2009;47(7):863-869.
 - 26, Bonora E, Targher G, Zenere MB et al. Relationship of uric acid concentration to cardiovascular risk factors in young men. Role of obesity and central fat distribution. The Verona Young Men Atherosclerosis Risk Factors Study. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 1996;20(11):975-980.
 - 27, Choi HK, Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperurikemia. *Am J Med* 2007;120(5):442-447.

- 28, Cohen E, Krause I, Frase A et al. Hyperuricemia and metabolic syndrome: lessons from a large cohort from Israel. *Isr Med Assoc J* 2012;14(11):676-680.
- 29, Ford ES, Li C, Cook S. Serum concentrations of uric acid and the metabolic syndrome among US children and adolescents. *Circulation* 2007;115(19):2526-2532.
- 30, Lin SD, Tsai DH, Hsu SR. Association between serum uric acid level and components of the metabolic syndrome. *Journal of the Chinese Medical Association* 2006;69(11):512-516.
- 31, Kanbay M, Jensen T, Solak Y et al. Uric acid in metabolic syndrome: From an innocent bystander to a central player. *Eur J Inter Med* 2016;29:3-8.
- 32, Li H, Li Q, Liu X et al. Liver fat content is associated with elevated serum uric acid in the Chinese middle-aged and elderly populations: Shanghai changfeng study. *Plos One* 2015;10(10): e0140379.
- 33, Onat A, Uyarel H, Hergenc G et al. Serum uric acid is a determinant of metabolic syndrome in a population-based study. *Am J Hypertens* 2006;19:1055-1062.
- 34, Johnson FR, Nakagawa T, Snaches-Lozada LF et al. Sugar, uric acid, and etiology of diabetes and obesity. *Diabetes* 2013;62:3307-3315.
- 35, Shih MH, Lazo M, Liu SH et al. Association between serum uric acid and nonalcoholic fatty liver disease in the US population. *J Formos Med Assoc* 2015;114:314-320.
- 36, Li Y, Xu C, Yu C et al. Association of serum uric acid level with non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study. *J Hepatol* 2009;50:1029-1034.
- 37, Liang J, Pei Y, Gong Y et al. Serum uric acid and non-alcoholic fatty liver disease in non-hypertensive Chinese adults: the Cardiometabolic risk in Chinese study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015;19:305-311.
- 38, Lee JW, Cho YK, Ryan M et al. Serum uric acid as a predictor for the development of nonalcoholic fatty liver disease in apparently healthy subjects: a 5-year retrospective cohort study. *Gut Liver* 2010;4:378-383.
- 39, Sirota JC, McFann K, Targher G et al. Elevated serum uric acid levels are associated with non-alcoholic fatty liver disease independently of metabolic syndrome features in the United States: Liver ultrasound data from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Metabolism* 2013;62:392-399.
- 40, Petta S, Camma C, Cabibi D et al. Hyperuricemia is associated with histological liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:757-766.
- 41, Zelber-Sagi S, Ben-Assuli O, Rabinowich L et al. The association between the serum levels of uric acid and alanine aminotransferase in a population-based cohort. *Liver Int* 2015;35:2408-2015.
- 42, Yoneda M, Thoms E, Sumida Y et al. Uric acid levels decrease with fibrosis progression in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Biochem* 2014;47:1138-1139.
- 43, Huang JF, Yeh ML, Yu ML et al. Hyperuricemia inversely correlates with disease severity in Taiwanese nonalcoholic steatohepatitis patients. *Plos One* 2015;10(10): e0139796.
- 44, Xu C, Wan X, Xu L et al. Xanthine oxidase in non-alcoholic fatty liver disease and hyperuricemia: One stone hits two birds. *J Hepatol* 2015;62:1412-1419.
- 45, Baldwin W, McRae S, Marek G et al. Hyperuricemia as a mediator of the proinflammatory endocrine imbalance in the adipose tissue in a murine model of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2011;60:1258-1269.
- 46, Tsunoda S, Kamide K, Kinami J et al. Decreases in serum uric acid by amelioration of insulin resistance in overweight hypertensive patients: effect of a low-energy diet and an insulin-sensitizing agent. *Am J Hypertens* 2002;15:697-701.
- 47, Pagliassotti Mj. Endoplasmic reticulum stress in nonalcoholic fatty liver disease. *Annu Rev Nutr* 2012;32:17-33.
- 48, Li C, Hsieh MC, Chang SJ. Metabolic syndrome, diabetes, and hyperuricemia. *Curr Opin Rheumatol* 2013;25:210-216.

- 49, Yang Y, Zhang DM, Liu JH et al. Wulin San protects kidney dysfunction by inhibiting renal TLR4/MyD88 signaling and NLRP3 inflammasome activation in high fructose-induced hyperuricemic mice. *J Ethnopharmacol* 2015;169:49-59.
- 50, Abdelmalek MF, Lazo M, Horska A et al. Higher dietary fructose is associated with impaired hepatic adenosine triphosphate homeostasis in obese individuals with type 2 diabetes. *Hepatology* 2012;56:952-960.
- 51, Lanaspá MA, Sanchez-Lozada LG, Cicerchi C et al. Uric acid stimulates fructokinase and accelerates fructose metabolism in the development of fatty liver. *PLoS One* 2012;7(10):e47948.
- 52, Joruvongvanich V et al. Hyperuricemia is associated with nonalcoholic fatty liver disease activity score in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017;29(9):1031-1035.
- 53, Ming-Hsiung S, Lazo M, Su-Hsun Liu et al. Association between serum uric acid and nonalcoholic fatty liver disease in the US population. *J Form Med Assoc* 2015;114:314-320.
- 54, Xie Y, Wang M, Zhang S et al. Serum uric acid and Nonalcoholic fatty liver disease in non-diabetic Chinese men. *PLoS One* 2013;8(7):e67152.
- 55, Shira Zelber-Sagi et al. The association between the serum levels of uric acid and alanine aminotransferase in a population-based cohort. *Liver Int* 2015;35:2408-2415.
- 56, Pallayova M, Brenisin M, Putrya A et al. Roma ethnicity and sex-specific association of serum uric acid with cardiometabolic and hepatorenal health factors in eastern Slovakian population: the Hepa-Meta study. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17:7673.
- 57, Petrikova J, Janicko M, Fedacko J et al. *Int J Environ Res Public Health* 2018;15:1412.
- 58, S Petta, C Camma, D Cabibi et al. Hyperuricemia is associated with histological liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:757-766.

MUDr. Martin Vrško

LF UPJŠ - Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach Lekárska fakulta

Pracovisko:

IK Šaca - Interná klinika UPJŠ LF a Nemocnice AGEL Košice-Šaca, a. s.

Lúčna 57, 040 15 Košice-Šaca

Email: martin.vrsko@student.upjs.sk

PRIMÁRNA BILIÁRNA CHOLANGITÍDA – OD EPIDEMIOLOGIE K LIEČBE

Branislav Kučinský¹, Veronika Kučinská¹, Martin Janičko², Sylvia Dražilová², Jakub Gazda², Peter Jarčuška²

¹1. interná klinika UPJŠ LF a UNLP, Košice

²2. interná klinika UPJŠ LF a UNLP, Košice

Abstrakt

Primárna biliárna cholangitída (PBC) je chronické ochorenie pečene, pri ktorom dochádza k progresívnej a ireverzibilnej deštrukcii malých interlobulárnych a septálnych žlčových ciest. Ochorenie vedie k cholestáze, progredujúcej fibróze až konečnej fáze biliárnej cirhózy s pridruženými komplikáciami a rizikom vzniku hepatocelulárneho karcinómu. V posledných desaťročiach došlo v diagnostike a liečbe PBC k mnohým zmenám, čo viedlo k zmene prevažujúceho fenotypu ochorenia známeho z klinickej praxe. V súčasnosti je diagnostikovaných viac pacientov vo včasnom štádiu ochorenia, umožňujúc tak bezodkladnú liečbu a adekvátny manažment ochorenia. Uvedený trend reflektuje klesajúci počet pacientov s PBC vyžadujúcich transplantáciu pečene. Napriek etablovanej liečbe kyselinou ursodeoxychovou a kyselinou obeticholovou prebieha v súčasnosti pokračujúci výskum ďalších perspektívnych liečebných alternatív. Identifikácia viacerých typov progresie ochorenia podnietila vznik stratifikačných nástrojov s vplyvom na klinický manažment pacienta.

Kľúčové slová: Primárna biliárna cholangitída – cirhóza pečene – kyselina ursodeoxycholová – kyselina obeticholová

PRIMARY BILIARY CHOLANGITIS - FROM EPIDEMIOLOGY TO TREATMENT

Branislav Kučinský¹, Veronika Kučinská¹, Martin Janičko², Sylvia Dražilová², Jakub Gazda², Peter Jarčuška²

¹1st Dept of Internal Medicine, PJ Safarik University, Faculty of Medicine and L Pasteur University Hospital, Kosice

²2nd Dept of Internal Medicine, PJ Safarik University, Faculty of Medicine and L Pasteur University Hospital, Kosice

Abstract

Primary biliary cholangitis (PBC) is a chronic liver disease in which progressive and irreversible destruction of small interlobular and septal bile ducts occurs, leading to cholestasis, progressive fibrosis and to the final stage of biliary cirrhosis with associated complications and risk of developing hepatocellular carcinoma. Over the last decades, many changes have been made in the diagnosis and treatment of PBC, which has ultimately led to a change in the predominant phenotype of the disease known from clinical practice. At present, more patients are diagnosed in the early stage of the disease, thus enabling immediate treatment and adequate disease management. The observed positive trend is reflected by the declining number of PBC patients requiring liver transplantation. Despite well established treatment options with ursodeoxycholic acid and obeticholic acid, ongoing research of other promising treatment alternatives is currently underway. The identification of several types of disease progression has prompted the emergence of stratification tools with an impact on the patient's clinical management.

Key words: Primary biliary cholangitis - liver cirrhosis - ursodeoxycholic acid - obeticholic acid

Úvod

Primárna biliárna cholangitída (PBC) je chronické ochorenie pečene, pri ktorom dochádza k progresívnej a ireverzibilnej deštrukcii malých interlobulárnych a septálnych žľových ciest. Ochorenie vedie k cholestáze, progredujúcej fibróze, až konečnej fáze biliárnej cirhózy s pridruženými komplikáciami a rizikom vzniku hepatocelulárneho karcinómu.

Patofyziológia deštrukcie žľových ciest nie je dostatočne známa, ale zdá sa, že tento proces má autoimunitný charakter. Ochorenie je považované za komplexnú poruchu, vyplývajúcu z interakcie geneticky predisponovaného terénu a environmentálnych faktorov. PBC je definované svojím klinickým prejavom, histologickými a sérologickými nálezmi. Základom liečby v súčasnosti je kyselina ursodeoxycholová, avšak u približne 40% pacientov nie je schopná účinne znížiť aktivitu alkalickkej fosfatázy. Kyselina obeticholová bola recentne schválená ako doplnková liečba u pacientov, ktorí nereagujú na kyselinu ursodeoxycholovú alebo ju netolerujú. Definitívnou liečbou ochorenia v pokročilom štádiu ostáva transplantácia pečene.

V priebehu posledných desaťročí došlo v diagnostike a liečbe PBC k mnohým zmenám. V súčasnosti je diagnostikovaných viac pacientov vo včasnom štádiu ochorenia. Registrovaný nárast celkovej prevalencie PBC je možné pripísať zlepšujúcim sa diagnostickým možnostiam, nárastu kohort pacientov s PBC, zlepšenému zberu dát a v neposlednom rade aj zvýšeniu celkového odborného povedomia o PBC.

Epidemiológia

Prevalencia primárnej biliárnej cirhózy v USA a Európe sa odhaduje na 3,5 na 100 000 obyvateľov s ročnou incidenciou 0,9 na 100 000 (44). Podobne ako iné autoimunitné ochorenia, aj PBC významne častejšie postihuje ženy s variabilnými údajmi v literatúre od 4:1 do 12:1 (61). Dôvod tejto predispozície nie je celkom známy. Napriek tomu recentné údaje naznačujú zvyšujúcu sa prevalenciu u mužov. Významne nižšie pomery boli zistené v prevalencii AMA (2,5:1) a úmrtných listoch na PBC

(4,3:1). Väčšina pacientov je identifikovaná v strednom veku s priemerným vekom medzi 40 a 55 rokmi, najmladší zaznamenaný prípad PBC bol u 15 ročnej pacientky (17). Údaje z Veľkej Británie naznačujú, že PBC je diagnostikovaná u mužov v neskoršej fáze ochorenia. PBC môže postihovať všetky rasy a etnické skupiny, avšak väčšina údajov pochádza z kaukazskej populácie (39). PBC možno pozorovať vo väčšine regiónov sveta, avšak ochorenie vykazuje istý geografický vzorec, s pomerne veľkou variabilitou. Najvyššia miera prevalencie bola hlásená v USA (402 prípadov na milión obyvateľov), Anglicku (392 prípadov na milión obyvateľov) a Grécku (365 prípadov na milión obyvateľov), zatiaľ čo najnižšia miera bola hlásená v Austrálii (19,1 prípadov na milión obyvateľov) (5).

Etiológia

Patogenetický model PBC je postavený na princípe interakcie geneticky predisponovaného jedinca s environmentálnym spúšťačom. Najčastejší súvis s výskytom ochorenia preukázali alely génu pre ľudský leukocytový antigén (HLA) a jednonukleotidové polymorfizmy (SNP) v imunomodulačných génoch (55). Najčastejšie pozorovanou asociáciou HLA v rámci štúdií je väzba s HLA-DR8. V Severnej Amerike a Európe je 11%- 36% kaukazských žien s PBC nositeľom HLA-DR8, na rozdiel od 4% - 9% kontrolných subjektov. V Japonsku, kde je HLA-DR8 prítomný u 23% normálnej populácie, sa nachádza až u 79% pacientov s PBC (44). Ďalšie zistenia poukazujú na dodatočné asociácie s alelami HLA II. triedy ako sú DQA1 * 0102, DRB1 * 0801, DQB1 * 0602. Doteraz neboli hlásené žiadne významné asociácie s alelami HLA I. triedy (70).

Najznámejšími potvrdenými non-HLA asociáciami sú lokusy 12A (IL12A) a IL12RB2 (27). Ďalšie práce identifikovali rizikové gény pre chemokínový ligand 20 (10), tumor nekrotizujúci faktor, nukleárny faktor kappa B, cytotoxický antigén spojený s T lymfocytmi a polymorfizmy v géne pre receptor vitamínu D (27). Súvislosť mitochondriálnych génov s dedičnosťou PBC potvrdená nebola.

Úlohu genetických faktorov potvrdzuje zvýšené riziko vzniku ochorenia u prvostupňových príbuzných pacientov s PBC. Prevalencia familiárnych foriem PBC je približne 4% (60). Súrodenci pacientov s PBC majú 10,5-násobne vyššie riziko vzniku ochorenia v porovnaní s bežnou populáciou (26). Miera zhodného výskytu ochorenia u monozygotných dvojčiat (66%) patrí medzi najvyššie zaznamenané u autoimunitných ochorení po celiakii (55).

Bola pozorovaná vyššia frekvencia monozómie X chromozómu v periférnych T a B lymfocytoch pacientov s PBC v porovnaní so zdravými jedincami. Či je uvedený jav dôsledkom ochorenia alebo k nemu prispieva nie je známe. Iné hypotézy prezentujú multigénny model dedičnosti s protektívnou úlohou génov lokalizovaných na Y chromozóme (60).

Faktory životného prostredia, ako je fajčenie, užívanie xenobiotík, expozícia chemikáliám môžu hrať zásadnú úlohu v narušení imunitnej tolerancie geneticky vnímavých jedincov. Dotazníkové štúdie PBC vo Veľkej Británii a USA univerzálne replikovali súvislosť fajčenia s vývojom PBC. Okrem zvýšeného rizika vzniku PBC sa preukázalo, že fajčenie ovplyvňuje závažnosť fibrózy pri chronických ochoreniach pečene, vrátane PBC (5). Súčasné dôkazy naznačujú, že xenobiotiká môžu modifikovať kyselinu lipovú na vonkajšej strane proteínového komplexu PDC-E2. Bola preukázaná silná reaktivita sér PBC pacientov s kyselinou 2-oktynovou, ktorá je obsiahnutá v kozmetických výrobkoch. Štúdie v USA preukázali zvýšený výskyt PBC v blízkosti miest toxického odpadu (56).

Existencia významnej skríženej reaktivity medzi ľudskou a bakteriálnou PDC-E2 (*E.coli*) poukazuje na možnú úlohu mikrobiálnych agens v patogenéze ochorenia (57). Asociácia rôzneho stupňa bola preukázaná aj s *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus mirabilis*, *Mycobacterium gordonae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Salmonella minnesota*, *Mycobacterium gordonae*, *Trypanosoma brucei*, *Neisseria meningitidis*, *Novosphingobium aromaticivorans*, cytomegalovírus a iných patogénov (5).

Patogenéza

PBC je charakterizovaná zápalovou, predovšetkým T bunkami sprostredkovanou chronickou deštrukciou intrahepatálnych mikroskopických žľových ciest. Strata tolerancie k endogénnym antigénom - E2 pod jednotky pyruvát dehydrogenázového komplexu (PDC-E2) sa považuje za kľúčovú udalosť vedúcu k rozvoju autoimunity a následnému poškodeniu. Implikovaným spúšťačím mechanizmom je molekulárna mimikra, pri ktorej je iniciátorom autoimunitných dejov štrukturálne podobný vonkajší antigén (5). Napriek tomu, že sa jedná o mitochondriálne antigény prítomné vo všetkých bunkách, ochorenie špecificky postihuje cholangiocyty. U pacientov s PBC je PDC-E2 exprimovaná na povrchu epiteliálnych buniek žľových ciest a slinných žliaz. Procesy vedúce k expresii PDC-E2 na povrchu buniek nie sú známe, predpokladá sa však iniciálne poškodenie bunky iným procesom vedúce k uvoľneniu intracelulárnych antigénov (44). Alternatívne hypotézy predpokladajú neúplnú proteolýzu PDC-E2 počas apoptózy cholangiocytoov alebo transport na povrch bunky v komplexe s IgA (39). Experimentálne bolo preukázané, že špecifické diméry PDC-E2 a IgA môžu počas transcytózy aktivovať kaspázy, čo vedie k apoptóze cholangiocytoov a prispieva k poškodeniu žľových ciest v PBC (56).

Zápalová odpoveď je sprostredkovaná autoreaktívnymi CD4+ CD8+ T lymfocytmami. Význam T - lymfocytoov potvrdzuje ich početnosť v portálnych infiltrátoch, ktorá je 10 krát vyššia ako v krvi pacientov s PBC. Cytokínový profil pečene v PBC je zmiešaný, ale prevažujúca odpoveď je typu Th 1 (44). Poškodenie cholangiocytoov má za následok inflamáciu, fibroprodukciiu a deštrukciu interlobulárnych a septálnych žľových ciest. Dochádza k prieniku žľových kyselín do parenchýmu pečene a k sekundárnemu poškodeniu hepatocytoov s následnou apoptózou, nekrózou, produkciou fibrínu a rozvojom cirhózy (70).

Klinický obraz

PBC je chronické ochorenie, ktoré sa najčastejšie prezentuje pomalým vývojom. Klinický priebeh však môže byť veľmi variabilný. Ochorenie prebieha v troch fázach:

1. asymptomatická fáza
2. symptomatická fáza
3. fáza komplikácií

Asymptomatická fáza

Ochorenie je častokrát diagnostikované náhodne. Predsymptomatická fáza PBC je charakterizovaná pozitivitou AMA protilátok, zatiaľ čo ostatný biochemický nález je v norme. Rozšírenie testovania AMA v súčasnosti umožňuje diagnostikovať pacientov s PBC skôr, ako sa u nich vyvinú príznaky cholestázy alebo dekompenzácie pečene. Včasný záchyt AMA pozitivity je najčastejšie u príbuzných alebo pacientov, ktorí podstúpili test AMA požadovaný iným špecialistom.

Symptomatická fáza

V súčasnosti je približne 50% pacientov v čase stanovenia diagnózy symptomatických a 66% - 83% neliečených asymptomatických jedincov sa stáva symptomatickými do 10 rokov (30). Medzi prítomnosťou príznakov a štádiom ochorenia nie je dobrá korelácia, aj keď pacienti s pokročilejším ochorením majú obvykle viac symptómov. Včasnejší nástup symptómov bol pozorovaný hlavne u mladých žien s biochemicky aktívnejšími formami ochorenia. Samotná prítomnosť symptómov môže predpovedať horšiu odpoveď na UDCA a prognózu (31).

Únava sa vyskytuje u 50% až 78% pacientov a jej príčina nie je známa. Únava pri PBC je relatívne konštantná alebo pomaly postupujúca, v pokročilých štádiách ochorenia býva obligátnou a často spojená s kognitívnym deficitom (39). Vzhľadom na nešpecifický charakter ťažkostí je potrebné vylúčiť často koincidujúce stavy ako anémia, diabetes mellitus, hypotyreóza a depresia. Údaje z dotazníkových metód (HRQoL dotazník PBC-40) potvrdzujú, že únava je najdôležitejším príznakom

ovplyvňujúcim denné aktivity pacientov bez ohľadu na štádium PBC. (53)

Približne 80% pacientov pociťuje svrbenie niekedy v priebehu ochorenia. Svrbenie nesúvisí s trvaním choroby, laboratórnym alebo histologickým nálezom (26). Napriek indíciám o existencii cirkulujúceho pruritogénu sa v súčasnosti nepodarilo konkrétnu molekulu identifikovať. Ťažkosti majú často cirkadiánny rytmus a zhoršujú sa večer, striedajú sa obdobia zlepšenia a zhoršenia. Svrbenie je častejšie u žien ako u mužov a tehotenstvo alebo exogénne estrogény môžu akcentovať ťažkosti (44). Paradoxne sa uvádza, že svrbenie sa zmierňuje v pokročilých štádiách ochorenia. Svrbenie, ktoré sa manifestuje pred vývojom ikteru naznačuje agresívny fenotyp ochorenia so zlou prognózou.

Bolesti brucha v pravom hornom kvadrante sa vyskytujú u približne 17% pacientov s PBC. Zvyčajne majú nešpecifický a neprogredujúci charakter. Ich etiológia nie je známa a často spontánne odznievajú. Intenzita bolesti nekorreluje s laboratórnym nálezom, histologickým štádiom alebo hepatomegáliou (23).

Fáza komplikácií

Predchádzajúce označenie „primárna biliárna cirhóza“ dokumentuje dnes už historický trend diagnostiky v pokročilých štádiách. V súčasnosti tvoria pacienti s klinickým obrazom cirhózy pečene menšinu. (61) Komplikácie portálnej hypertenzie a zhoršovania hepatálnej rezervy sú podobné ako pri iných príčinách cirhózy (16).

Pri absencii účinnej liečby predstavuje stredná doba do vzniku fibrózy pečene 2 roky, pričom iba približne tretina pacientov nezaznamenaná histologickú progresiu počas 4 rokov sledovania. (32) Corpechot a kol. zdokumentovali prevalenciu jednotlivých histologických štádií (I, II, III) u pacientov s PBC liečených UDCA po 5 rokoch na úrovni 4%, 12% a 59%, po 10 rokoch 17%, 27% a 76%. Priemerná doba vzniku cirhózy bola pre jednotlivé histologické štádiá 25, 20 a 4 roky. V historických nálezoch z populačných kohort možno

pozorovať istú heterogenitu s udávaným priemerným prežívaním neliečených pacientov varírujúcim od 9-16 rokov (17). Priemerné 10 - ročné prežívanie bez potreby transplantácie je u pacientov s kompenzovaným ochorením 85%. (67)

Medzinárodná štúdia skúmajúca výskyt komplikácií u PBC pacientov preukázala kumulatívnu prevalenciu nenádorových hepatálnych komplikácií 9% po 10 rokoch a 15% po 15 rokov liečby UDCA. Údaje naznačujú, že konkrétny typ komplikácie má prognostický význam. Pacienti s krvácaním z varixov ako prvou komplikáciou majú priaznivejšiu prognózu ako pacienti, u ktorých sa ochorenie manifestovalo ascitom. Retencia tekutín s ascitom bola najčastejšou dekompenzačnou udalosťou (63%) v porovnaní s varikóznym krvácaním (23%) a encefalopatiou (8%). (25)

Ezofageálne varixy sú diagnostikované u tretiny pacientov s pokročilým ochorením v priebehu 5 rokov sledovania. U takmer 40% z týchto pacientov sa vyskytne 1 alebo viac epizód krvácania do 3 rokov. (3) **Súčasná odporúčania považujú cirhotické štádium PBC za vysokorizikové pre rozvoj ezofageálnych varixov a odporúčajú v tejto skupine pacientov endoskopický skrining. Ezofageálne varixy, vrátane epizód krvácania, sa však môžu vyskytnúť v ktorejkoľvek z histologických fáz PBC. (30) Na rozdiel od iných ochorení pečene sa portálna hypertenzia môže vyvinúť vo včasnom štádiu PBC. Presinusoidálna fibróza v spojení s nodulárnou regeneratívnou hyperpláziou môže byť pre vznik varixov postačujúca (17).**

Takmer 25% symptomatických pacientov progreduje v priebehu 10 rokov do zlyhania pečene (1). Ikterus zvyčajne predchádza retenciu tekutín, koagulopatiu a encefalopatiu a je zlým prognostickým znakom (16). Vznik ikteru alebo refraktérnej koagulopatie zvyčajne naznačuje pokročilé a nezvratné štádium ochorenia, za predpokladu, že nie je prítomný revezibilný inzult. Priemerné prežitie významne koreluje s hyperbilirubinémiou – pri hladine $34 \mu\text{mol/l}$ predstavuje 4 roky, pri

$102 \mu\text{mol/l}$ je priemerné prežitie iba 2 roky (26). Britskí autori potvrdili v analyzovanej kohorte priemernú dobu prežívania 3 roky od vzniku ascitu alebo edémov. (7) **Prognóza pacientov s prejavmi hepatálneho zlyhávania je významne horšia v porovnaní s pacientmi, u ktorých sa vyskytla akútna komplikácia pri inak zachovanej hepatálnej rezerve. (25).**

Hepatálna encefalopatia môže byť príčinou významného zhoršenia kvality života, ale je menej frekventnou pri PBC v porovnaní s ochoreniami pečene inej etiológie. Pokiaľ je prítomná, typicky postihuje starších pacientov. Pozorovaný kognitívny deficit je častejšie dôsledkom únavového syndrómu typického pre PBC (26).

Hepatocelulárny karcinóm (HCC) je jednou z najvážnejších komplikácií cirhózy. Počet diagnostikovaných prípadov HCC sa zvyšuje v dôsledku dlhšieho prežívania pacientov s PBC a pacientov s cirhózou pečene. Celkový výskyt HCC u pacientov s PBC sa pohybuje od 0,7% do 3,8%, zatiaľ čo u pacientov s cirhózou pečene inej etiológie je hlásený výskyt až 14%. Približne 70% až 90% všetkých zistených prípadov HCC sa vyskytuje v teréne cirhózy. (58, 18) Recentná multicentrická štúdia zo Severnej Ameriky a Európy založená na dlhodobom sledovaní 4 565 pacientov s PBC identifikovala mužské pohlavie a nedostatočnú odpoveď na liečbu UDCA ako nezávislé rizikové faktory vzniku HCC. (64) Prediktívna hodnota zlyhania liečby UDCA bola potvrdená aj ďalšou prospektívnou štúdiou, v ktorej siedmi z deviatich pacientov s HCC boli non-respondermi. Autori považujú pokračujúcu zápalovú aktivitu a cholestázu za významný faktor v karcinogéze nonrespondérov. (18)

Extrahepatálne manifestácie

Napriek tomu, že je PBC považovaná za orgánovo špecifické ochorenie, má približne 80% pacientov extrahepatálne príznaky, častokrát na autoimunitnom podklade (16). Pacienti s PBC majú zvýšený výskyt osteoporózy, osteopénie a rizika zlomenín. Závažnosť osteoporózy koreluje s trvaním a závažnosťou

ochorenia pečene, tradičné rizikové faktory sa uplatňujú v rovnakej miere. Súvislosť medzi PBC a osteoporózou bola potvrdená komplexnou metaanalýzou, ktorá preukázala relatívne riziko vzniku osteoporózy 2.79 u pacientov s PBC v porovnaní s bežnou populáciou (20).

Elevácia hladín sérových lipidov je pozorovaná až u 80% pacientov s PBC. Vo včasných štádiách ochorenia má 75% pacientov hladinu celkového cholesterolu > 5.2 mmol/l. Bolo pozorované mierne zvýšenie hladiny lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL) a výrazné zvýšenie hladiny lipoproteínov s vysokou hustotou (HDL), ktoré má tendenciu v priebehu ochorenia klesať. Hladiny triglyceridov sú zvyčajne normálne alebo mierne zvýšené. Súčasne dochádza k nadbytku lipoproteínu X – častice zahrnuté v spektre LDL s antiaterogénnym účinkom (70). Neexistujú spoľahlivé dôkazy univerzálne vyššieho kardiovaskulárneho rizika pri PBC. Výsledky viacerých štúdií však zdôrazňujú význam artériovej hypertenzie ako najdôležitejšieho kardiovaskulárneho rizikového faktora pacientov s PBC. (42,68)

Recidivujúce infekcie močových ciest boli spojené s PBC v niekoľkých epidemiologických štúdiách. Až 61% pacientiek hlásilo predchádzajúce infekcie močových ciest. Infekcie močových ciest sú časté, recidivujúce a vo vyše 50% prípadov asymptomatické. Frekventným vedľajším nálezom u pacientov s PBC sú biliárne konkrementy, najčastejšie cholecystolitíaza. Ich prítomnosť môže viesť k oneskoreniu v diagnostike PBC, nakoľko laboratórny obraz cholestázy a prítomnosť konkrementov môžu byť sugestívne pre ochorenia extrahepatálnych žľčových ciest (44). Deficit vitamínov A, D, E a K bol hlásený u 33,5%, 13,2%, 1,9% a 7,8% pacientov s PBC a je spojený s pokročilým štádiom PBC. Deficit vitamínu A je zvyčajne prvou rozvíjajúcou sa hypovitaminózou pri PBC a prejavuje sa šeroslepotou. Relatívne málo pacientov má nedostatok vitamínu E alebo K. (51)

Až u 84% pacientov s PBC sa prejavujú znaky iných autoimunitných ochorení (61). Ženské pohlavie je faktorom nezávisle asociovaným s

výskytom extrahepatálnych autoimunitných prejavov. (21) Sjögrenov syndróm je najčastejším pridruženým autoimunitným ochorením, ktorý sa vyskytuje u 30 % –58% pacientov s PBC. Zvyčajnými prejavmi sú súčasti syndrómu sicca - xerostómia a xeroftalmia, zriedkavejšími sú vaskulitídy, postihnutie obličiek, pľúc alebo neurologické postihnutia (44). Syndróm CREST (kalcinóza, Raynaudov fenomén, dysmotilita pažeráka, sklerodaktýlia a telangiektázie) je prítomný asi u 8% pacientov s PBC, izolovaný Raynaudov syndróm sa vyskytuje u 7% - 14% pacientov. Ochorenie štítnej žľazy sa vyskytuje u približne 20% pacientov s PBC (17).

Špecifické formy PBC

Klasická forma PBC sa vyskytuje u ženy s kombináciou laboratórneho obrazu cholestázy, séropozitivity AMA a systémových príznakov PBC. V praxi však pozorujeme rôzne varianty klinického obrazu.

AMA – negatívna PBC

AMA - negatívna PBC predstavuje ochorenie s absenciou AMA v sére, ale s identickým klinickým obrazom ako typická AMA – pozitívna PBC. Približne 5% pacientov s PBC je AMA - negatívnych. U väčšiny z týchto pacientov potvrdzujeme prítomnosť špecifických anti-nukleárných protilátok. Vzhľadom na špecifickosť protilátok anti-sp100 a anti-gp210 si vyžaduje diagnostika AMA-negatívnej PBC biopsiu pečene iba v ich neprítomnosti. V súčasnosti dostupné informácie o charaktere séronegatívnej PBC neovplyvňujú terapeutické rozhodnutia (26).

PBC – AIH overlap syndróm

Súčasný výskyt viacerých autoimunitných ochorení u jedného pacienta je známym javom a označuje sa ako „overlap syndróm“. Najčastejšie registrovaným overlap syndrómom je kombinácia PBC a autoimunitnej hepatitídy (PBC-AIH). (71)

PBC-AIH môže označovať pacientov s PBC u ktorých je neskôr diagnostikovaná AIH,

zriedkavejšie pacientov s etablovanou AIH a rozvojom PBC. Až 19% pacientov s AIH a 5% pacientov s PBC môže mať séronegatívne ochorenie, čo spôsobuje oneskorenie diagnózy pridruženého stavu a zavedenie vhodnej liečby. Prekrývajúce sa prezentácie sa zdajú byť bežnejšie u mladších jedincov. (65) Niektoré vlastnosti AIH, ako sú zvýšené hladiny imunoglobulínu G (IgG) v sére, pozitivita ANA a / alebo AMA a rôzny stupeň portálnej inflamácie sa vyskytuje u mnohých pacientov s PBC. Podobne možno u pacientov s AIH pozorovať aj séropozitivitu AMA a biliárne abnormality. (19)

Parížska skupina navrhla kritériá pre diagnostiku súčasnej PBC / AIH, s nutnosťou spĺňať 2 z 3 kritérií: ALT viac ako 5xULN, IgG viac ako 2xULN alebo pozitívne protilátky proti hladkým svalom, biopsia pečene s obrazom stredne závažnej alebo závažnej portálnej inflamácie v kontexte existujúcej diagnózy PBC. (8) Výskyt AIH je nepredvídateľný, pretože k nemu často dochádza s významným časovým odstupom od diagnostikovania PBC. Autoprotilátky proti solubilnému pečenej antigénu (SLA), liver-pancreas (LP) a dvojvláknovej DNA boli spojené s prítomnosťou AIH u pacientov s PBC (17). Aj keď diagnóza overlap syndrómu by sa teoreticky dala stanoviť bez biopsie pečene, viacerí autori ju pri klinickej suspekcii odporúčajú. Cieľom je identifikovať pacientov, ktorí môžu profitovať z kombinovanej liečby imunosupresívami a UDCA (26). Prognóza pacientov s PBC-AIH je horšia ako u klasickej PBC a sú zvyčajne postihnutí pokročilejšou fibrózou. Výsledky prospektívnej štúdie naznačujú vyšší výskyt komplikácii portálnej hypertenzie, úmrtia alebo potreby transplantácie pečene u týchto pacientov. (59)

Predpokladaný výskyt overlap syndrómu v chronológii AIH-PBC je v porovnaní s PBC-AIH zriedkavejší. Retrospektívnou analýzou 483 pacientov s PBC a 582 pacientov s AIH bol rozvoj AIH potvrdený u 12 (2,5%) pacientov s PBC, zatiaľ čo PBC sa vyskytla u siedmich (1,2%) pacientov s AIH. (19) U **pacien-**

tov s diagnostikovanou AIH a pretrvávajúcou aktivitou cholestatických enzýmov a / alebo prítomnosťou extrahepatálnych príznakov typických pre PBC (pruritus, sicca syndróm) by mala byť vyšetrená prítomnosť PBC (17). Kombinácia AMA – pozitivity a zvýšenej aktivity ALP so zvýšenými hladinami IgM pri vylúčení iných príčin cholestázy je zvyčajne dostatočná na stanovenie diagnózy PBC.(65)

Súčasný výskyt PBC a primárnej sklerotizujúcej cholangitídy (PSC) je veľmi zriedkavý jav s ojedinelými kazuistickými údajmi v literatúre. Ochorenia sa vyznačujú pomerne špecifickými nálezmi: pozitivitou AMA pri PBC a typickými cholangiografickými zmenami pri PSC. Častejšie popisovaným dominujúcim fenotypom býva PBC. (22) Syndróm prekrytia PBC a IgG4 cholangitídy sa vyskytuje mimoriadne zriedkavo a stanovenie diagnózy môže byť v absencii IgG4 pankreatitídy ešte náročnejšie. (62)

Koincidencia s HBV/HCV

Koexistencia autoimunitných ochorení pečene s infekciami vírusom hepatitídy C (HCV) alebo hepatitídy B (HBV) môže byť problémom najmä v endemických oblastiach vírusovej hepatitídy. Retrospektívna grécka štúdia potvrdila u 1493 pacientov s HBV a 526 pacientov s HCV 17 prípadov PBC (8 pacientov s HCV, 9 pacientov s HBV). Diagnóza infekcie významne predchádzala stanovenie diagnózy PBC. V čase stanovenia diagnózy PBC malo 59% pacientov cirhózu pečene, pričom častejšia bola u pacientov s HCV (87,5% vs.33,3%). Práca zdôrazňuje význam udržania klinickej bdelosti aj po dosiahnutí virologickej odpovede, najmä ak je registrovaná cholestáza. (54)

PBC v tehotenstve

Napriek prevažujúcej vekovej skupine s PBC predstavuje 25% pacientov ženy v reprodukčnom veku. PBC je počas gravidity často symptomatická, ale väčšinou bez významných zdravotných rizík. Gravidita môže byť dôvodom na diagnostiku PBC alebo môže byť komplikovaná zhoršením svrbenia (26). Nap-

riek tomu, že aktivita autoimunitných ochorení typicky počas gravidity klesá, príznaky PBC sa môžu zhoršiť v dôsledku zvýšenia cholestázy.

Kanadskí autori retrospektívnou analýzou 32 žien s PBC (50 gravidít) nepotvrdili počas tehotenstva alebo po pôrode žiadne nežiaduce udalosti u matky. Laboratórna aktivita ochorenia bola stabilná u väčšiny pacientiek počas celého tehotenstva, avšak u 72% došlo k vzplanutiu biochemickej aktivity po pôrode. Pozorované izolované zvýšenia aktivity ALP sa ustálili do 10 mesiacov od (opätovného) začiatku liečby UDCA. Pruritus sa vyvinul počas tehotenstva u 53% žien. (63)

Podobne ako u žien s cirhózou pečene inej etiológie, je u pacientiek s PBC v gravidite potrebná endoskopická kontrola ezofageálnych varixov v druhom trimestri, pre výrazné zvýšenie objemu krvi. Liečba betablokátormi je v tehotenstve bezpečná. Optimálna je krátka druhá doba pôrodná, pretože Valsalvov manéver môže vyvolať krvácanie z varixov (39). U tehotných pacientiek s PBC je odporúčané v rámci fetálneho skríningu bradykardie vyšetrenie hladiny anti-Ro a anti-La protilátok (26).

Diagnostika

Diagnóza PBC by mala byť zvažovaná pri výskyte chronickej cholestázy trvajúcej viac ako 6 mesiacov, po vylúčení iných jej príčin. Podľa odporúčaní EASL a AASLD musia byť na stanovenie diagnózy splnené 2 z nasledujúcich kritérií (17):

1. Trvalé zvýšenie (> 6 mesiacov) sérových hladín ALP u pacientov s normálnym sonografickým nálezom
2. pozitivita AMA (titer $> 1:40$ pri meraní IF) alebo anti-Sp100 a anti gp210 podtypov antinukleárných protilátok (ANA)
3. Histologický nález charakteristický pre PBC.

Anamnéza a fyzikálne vyšetrenie

Anamnéza môže poskytnúť údaje o typických symptómoch PBC, poukázať na riziko familiárneho výskytu PBC alebo poskytnúť úda-

je sugestívne pre cholestatické ochorenie inej etiológie. Diagnosticky nápomocné môžu byť príznaky ochorenia často asociovaných s PBC. Vo včasných štádiách ochorenia je fyzikálny nález pri PBC limitovaný. V neskorších štádiách môžu byť prítomné prejavy a komplikácie chronického ochorenia pečene. Ďalšími nálezmi bývajú hyperpigmentácie, xantelazmy a xantómy v dôsledku zvýšenej depozície melanínu a lipidov (23).

Laboratórne metódy

Laboratórne abnormality pozorované v PBC reflektujú cholestatickú a autoimunitnú povahu ochorenia. Elevovaná aktivita ALP v sére je typická u pacientov s PBC a je asociovaná s duktopeniou a progresiou ochorenia. Pacienti s PBC môžu mať zvýšenú aktivitu sérovej AST a ALT, ktorá koreluje s mierou zápalu a nekrózy pečeneového parenchýmu. Pomer AST/ALT vyšší ako 1 je markerom prebiehajúcej fibrózy (17). S progresiou ochorenia sa môže vyskytnúť hyperbilirubinémia. Významná hyperbilirubinémia s trombocytopeniou, hypoalbuminemiou a hypokoagulačným stavom sprevádza vznik dekompenzovanej cirhózy (70).

Pre diagnostiku PBC je rozhodujúca sérologická pozitivita AMA, ktorá je zameraná proti E2 podjednotke komplexu pyruvátdehydrogenázy (PDC-E2) na vnútornej strane mitochondriálnej membrány. AMA sa skladajú z deviatich podtypov, z ktorých štyri sú spojené s PBC (M2, M4, M8, M9). Aj napriek ich porovnateľnej špecificite, AMA-M2 zostáva rutinným diagnostickým markerom PBC s 95% senzitivitou a 98% špecificitou. (30) Za pozitívny výsledok sa považuje AMA 1:40 alebo vyššia, stanovená pomocou imunofluorescencie, alebo ≥ 25 jednotiek stanovené metódou ELISA. Alternatívnou konfirmačnou metódou je Western blot. Titre AMA nekorelujú s aktivitou ochorenia a preto by sa nemala sledovať ich dynamika (70). AMA sú zriedkavo spojené s inými ochoreniami ako syfilis, myokarditída, tuberkulóza a systémové ochorenia spojiva (44).

Zvýšené sérové koncentrácie antinukleárných protilátok (ANA) sú registrované až u 85% AMA – negatívnych pacientov. (30) Na rozdiel od AMA má prítomnosť ANA prognostický význam a umožňuje identifikovať jedincov s agresívnejším priebehom ochorenia. Protilátky anti-Gp210 a anti Sp-100, označované ako PBC - špecifické ANA, majú význam pre stanovenie diagnózy u AMA - negatívnych pacientov.

Ďalším biochemickým znakom často registrovaným pri PBC je polyklonálne zvýšenie hladín imunoglobulínov. Hyperglobulinémia nie je taká výrazná ako pri autoimunitnej hepatitíde, ale selektívne zvýšenie frakcie IgM sa vyskytuje u 80% - 95% pacientov s PBC. Vysoké koncentrácie IgM netvorí súčasť štandardných diagnostických postupov, ale môžu byť užitočné pri atypickej prezentácii ochorenia (44).

Zobrazovacie metódy

Ultrazvukové vyšetrenie je prvým odporúčaným zobrazovacím vyšetrením u všetkých pacientov s cholestázou. Asymptomatické biliárne konkrementy sú častým nálezom a bývajú u pacientov s PBC mylne interpretované ako príčina cholestázy. PBC nespôsobuje žiadne morfologické abnormality detekovateľné sonograficky. Úlohou sonografie v PBC je vylúčiť mechanickú obštrukciu žľčových ciest, abnormality žľčníka, diagnostikovať cirhózu pečene s prípadnými komplikáciami. EASL odporúča pravidelný sonografický skrining HCC v 6 – mesačných intervaloch.

U séronegatívnych pacientov je potrebné venovať osobitnú pozornosť vylúčeniu PSC použitím magnetickej rezonančnej cholangiopankreatikografie (MRCP). Detekcia intra- a / alebo extrahepatálnych stenóz žľcových ciest a prestenotickej dilatácie je nevyhnutná pre diagnostiku primárnej alebo sekundárnej sklerotizujúcej cholangitídy. Endosonografia (EUS) je klinicky ekvivalentná MRCP pri detekcii choledocholitiázy a lézií spôsobujúcich extrahepatálnu obštrukciu.

Histologické vyšetrenie

Objav špecifických autoprotílátok významne prispel k zníženiu potreby biopsie pečene za účelom diagnostiky PBC. Biopsia býva nevyhnutná v prípade pretrvávajúceho zvýšenia hepatálnej frakcie ALP a súčasnej negativity AMA a PBC-špecifických ANA (anti Sp100 a anti gp210). Histologické vyšetrenie je potrebné v prítomnosti laboratórneho obrazu sugestívneho pre súčasný výskyt autoimunitnej hepatitídy. Ďalšou potenciálnou indikáciou biopsie pečene je nedostatočná odpoveď na UDCA (31). Záchyt diagnosticky reprezentatívnych vzoriek však predstavuje vo včasných štádiách PBC menej ako 50%. Postihnutie pečene býva pri PBC vysoko nepravidelné (26). Chronológiu patologických zmien reflektuje stratifikácia do štádií podľa Ludwiga a Scheuera. Rozlišujeme štyri histologické štádiá PBC (16):

1. portálna hepatitída a granulomatózny zápal žľčovodov
2. periportálna hepatitída a proliferácia žľčovodov
3. fibróza s tvorbou väzivových sept
4. cirhóza

Recentne bol navrhnutý nový systém histologického stagingu PBC založený na hodnotení chronickej cholangitídy a aktivity hepatitídy. Tento prístup identifikuje štyri rôzne stupne hodnotením troch histologických zložiek: fibróza, duktopénia a depozícia orceínových granúl (17).

Tranzientná elastografia (Fibroscan) preukázala vysokú diagnostickú presnosť ako neinvazívna metóda hodnotenia stupňa fibrózy pečene. Elastografické hodnotenie navyše umožňuje stratifikáciu pacientov z aspektu rizika závažných komplikácií, zlyhania pečene, prežívania a potreby transplantácie. (13). Za alternatívu tranzientnej elastografie je možné považovať 2D a 3D magneticкую rezonančnú elastografiu (2D a 3D-MRE).

Diferenciálna diagnostika

Diferenciálna diagnostika chronickej cholestázy by mala primárne zahŕňať príčiny ex-

trahepatálnej obštrukcie a intrahepatálnych cholestatických ochorení. Extrahepatálna obštrukcia spôsobená biliárnymi konkrementami, nádormi, pseudocystami alebo sklerotizujúcimi ochoreniami žlčových ciest by mala byť vylúčená zobrazovacím vyšetrením. Anamnéza operačného výkonu alebo traumy poukazuje na možnosť sekundárnej stenotizácie žlčových ciest (39). Diferencované spektrum diagnóz by malo zahŕňať príčiny cholestázy, ako sú vírusové hepatitídy, poliekové poškodenia pečene, alkoholová choroba pečene, intrahepatálna cholestáza gravidných, autoimunitné hepatitídy, variant PSC postihujúci intrahepatálne žlčovody, progresívna familiárna intrahepatálna cholestáza, granulomatózne a infiltratívne ochorenia pečene, IgG4 sklerotizujúca cholangitída a parazitózy. (30)

Liečba

Manažment pacienta s PBC predstavuje zvládanie symptómov, liečbu komplikácií cholestázy a chronického ochorenia pečene.

Kyselina ursodeoxycholová

UDCA predstavuje etablovaný prvolíniový základ liečby PBC odporúčaný medzinárodnými smernicami. UDCA zlepšuje biochemické parametre, spomaľuje histologickú progresiu a zlepšuje prežívanie bez potreby transplantácie (23). Pozitívnym trendom je v súčasnosti skracovanie intervalu medzi stanovením diagnózy PBC a začatím liečby UDCA (25). Použitie UDCA v dávke 13–15 mg/kg denne je odporúčané odbornými spoločnosťami u všetkých pacientov s PBC (17, 26, 39).

Za normálnych okolností je UDCA prítomná v ľudskej žlči v nízkych koncentráciách (1%), ale pri liečbe nahrádza 40% zásob žlčových kyselín. Navrhované mechanizmy účinku UDCA sú rozmanité a zahŕňajú choleretické, cytoprotektívne, protizápalové a imunomodulačné vlastnosti(39). UDCA je považovaná za relatívne bezpečnú. Príležitostné vedľajšie účinky zahŕňajú nauzeu, vracanie, poruchy spánku, alopeciu, prírastok hmotnosti, bolesti

hlavy, hnačky a meteorizmus (23). Neexistujú žiadne údaje, ktoré by naznačovali, že UDCA je teratogénna a existujúci konsenzus považuje UDCA za bezpečnú liečebnú modalitu počas gestačného obdobia a po pôrode. (63)

Efekt liečby UDCA je monitorovaný laboratórne, stanovením aktivity ALP a hladiny bilirubínu. Biochemické zlepšenie je u respondentov registrované zvyčajne v priebehu niekoľkých týždňov a v 90% sa vyskytuje v priebehu 6 až 9 mesiacov(39). Miera liečebnej odpovede je nižšia u mužov a žien mladších ako 45 rokov (31). Porovnanie zaznamenatej miery prežívania pacientov liečených UDCA s očakávaným prežitím vypočítaným z validovaných modelov naznačuje, že UDCA odďaľuje progresiu do cirhózy u pacientov s počiatočným ochorením (44). Vo veľkej medzinárodnej metaanalýze zahŕňajúcej 4 845 pacientov mali jedinci liečení UDCA významne dlhšie prežívanie bez transplantácie po 5, 10 a 15 rokoch v porovnaní s neliečenými jedincami (90%, 78% a 66% oproti 79%, 59%, 32%). (36) Ochranný účinok UDCA na vývoj pažerákových varixov sa potvrdil v už staršej prospektívnej štúdii - pravdepodobnosť vzniku varixov bola signifikantne nižšia u pacientov liečených UDCA (16% oproti 58%). (40) Zlyhanie liečby alebo nedostatočná odpoveď na liečbu UDCA je jedným z najsilnejších prediktorov zlej prognózy.

Kyselina obeticholová

Kyselina obeticholová (OCA) je liekom, u ktorého kontrolované multicentrické štúdie preukázali efektívnosť v podskupine pacientov nereagujúcich alebo netolerujúcich UDCA. Kritériá pre pridanie OCA do kombinovanej liečby s UDCA predstavujú (70):

- trvalo zvýšené sérové hladiny ALP po 12 mesiacoch liečby UDCA
- pretrvávajúca zvýšená hladina bilirubínu po 12 mesiacoch liečby UDCA
- vysoké riziko stanovené prediktívnymi modelmi (UK-PBC, GLOBE PBC)
- dôkazy o progresii fibrózy akoukoľvek modalitou (TE, MRE, histológia, klinicky)

OCA je polosyntetický hydrofóbny analóg žlčových kyselín, ktorý je vysokoselektívnym agonistom farnezoid X receptora (FXR). OCA má stokrát vyššiu afinitu k FXR v porovnaní s jeho endogénnym analógom, kyselinou chenodeoxycholovou. Na rozdiel od UDCA, ktorá funguje na posttranslačnej úrovni, OCA priamo reguluje gény zapojené do syntézy, sekrécie, transportu, absorpcie a detoxikácie žlčových kyselín. Odlišný mechanizmus účinku ho predisponuje na použitie v kombinovanej liečbe (17).

Na základe výsledkov štúdie POISE bola OCA schválená európskymi regulátormi. Štúdia POISE hodnotila dosiahnutie redukcie aktivity ALP a / alebo redukciu celkovej hladiny bilirubínu po 12 mesiacoch liečby v troch ramenách s využitím dávok OCA 10 mg, OCA 5 mg so zvýšením na 10 mg po 6 mesiacoch a placebo. Definovaný cieľ splnilo 47% a 46% pacientov užívajúcich OCA so skorším účinkom v ramene s dávkou 10 mg. Biochemické parametre zostali stabilné po celé obdobie štúdie. (48)

Liečba OCA je u vyše 50% pacientov spojená s exacerbáciou svrbenia, ktorá je závislá od dávky a vedie k prerušeniu liečby u 10% pacientov. (48,61)

Nevhodné dávkovanie OCA u pacientov s pokročilým ochorením bolo spojené so zhoršovaním hepatálnych funkcií a úmrtím. V septembri 2017 preto FDA vydala varovanie, že odporúčaná začiatková dávka OCA u pacientov s ochorením v štádiu Child-Pugh B a C alebo s predchádzajúcou dekompenzáciou je 5 mg týždenne s možnou opatrnou titráciou (70).

Fibráty

Vzhľadom na známe anticholestatické vlastnosti boli fibráty študované v liečbe PBC. Mechanizmus účinku je sprostredkovaný cez receptory aktivované proliferátorom peroxizómu (PPAR), ktoré fungujú ako transkripčné faktory regulujúce expresiu génov rôznych metabolických procesov vrátane homeostázy žlčových kyselín. (61)

Štúdie hodnotili použitie bezafibrátu v dávke 400 mg denne ako doplnkovej liečby

k UDCA. V prospektívnej štúdii na skupine 27 pacientov bolo registrované významné zníženie hladín ALP, ktoré bolo navyše asociované s trendom dlhšieho prežívania. (29) Pozorovania iných autorov potvrdzujú údaje o redukcii aktivity ALP u primárnych nonrespondérov na UDCA, odpoveď na liečbu bezafibrátom bola navyše asociovaná so znížením tuhosti pečene. Cenným zistením je významný symptomatický efekt bezafibrátu v zlepšení pruritu. (38) Biochemické zlepšenie bolo registrované aj v štúdiách s fenofibrátom. Metaanalýza pilotných prác hodnotiacich efekt kombinovanej liečby fenofibrátom a UDCA popisuje súhrnnú mieru biochemickej odpovede u 69% pacientov. (24) Napriek uvedeným pozorovaniam fibráty nepreukázali vplyv na zásadné klinické výstupy.

Budezonid

Potenciálnou skupinou profitujúcou z liečby budezonidom sa zdajú byť pacienti s akcentovanou aktivitou aminotransferáz alebo histologickými znakmi aktívneho portálneho zápalu. Kombinácia budezonidu a UDCA môže mať navyše priaznivý efekt na zloženie žlče zvyšovaním obsahu bikarbonátov. (61) Existujúce dôkazy naznačujú benefit použitia budezonidu v dávke 9 mg denne ako prídavnej liečby k UDCA u pacientov v počiatočnom štádiu PBC. Ukázalo sa, že kombinácia zlepšuje biochemickú a histologickú odpoveď, ale môže zhoršiť osteopéniu. Štúdie neboli dostatočne dlhé na to, aby preukázali efekt na prežívanie alebo potrebu transplantácie u pacientov s PBC (1).

Iné lieky

Vzhľadom na imunitne podmienenú patogenézu PBC boli v liečbe skúmané rôzne ďalšie lieky, vrátane imunosupresív, imunomodulátorov, antioxidantov a antifibrotík. Výsledky klinických skúšok boli neuspokojivé. V nápadnom kontraste s terapiou UDCA boli hlavnými problémami ich vážne vedľajšie účinky.

Azatioprin, imunosupresívum využívané v liečbe AIH, nepreukázal v porovnaní s placebom významný prínos pri liečbe PBC (44). Štúdium cyklosporínu vo veľkej štúdii s 346 pacientmi prinieslo nepresvedčivé výsledky, bez významného vplyvu na histologickú progresiu, navyše zaťažené hypertenziou a renálnou toxicitou (41). Pridanie metotrexátu k UDCA nemalo u 265 pacientov s PBC po 7 rokoch žiadny vplyv na prežívanie, histologický nález alebo prevenciu komplikácií (9). Použitie chlorambucilu bolo v štúdiách limitované myelotoxicitou, ktorá bola príčinou ukončenia liečby u 17% pacientov (28). Vzhľadom na známu kumuláciu medi v pečeni pacientov s PBC bol v minulosti predmetom záujmu D-penicilamín. Bol testovaný v celkovo šiestich štúdiách bez významného terapeutického prínosu, spôsobujúc vedľajšie účinky u 30% pacientov. Pre svoje antifibrotické a protizápalové vlastnosti bol kolchicín študovaný v 80. rokoch. Napriek zlepšeniu vybraných biochemických parametrov nebolo pozorované zlepšenie klinických symptómov, histologického nálezu alebo dlhodobej prognózy. (61)

Efektivita rituximabu bola skúmaná u pacientov s PBC, ktorí nedostatočne reagovali na liečbu UDCA. Napriek významnému poklesu celkových hladín imunoglobulínov do 16 týždňov liečby sa efekt ukázal byť len prechodný (66). Zaujímavou alternatívou môžu byť látky ovplyvňujúce imunitnú odpoveď sprostredkovanú T – lymfocytmi. Kazuistické údaje o použití abataceptu sú však limitované (52). V súčasnosti sa nezanedbateľná časť výskumu liečebných možností PBC orientuje na alteráciu skladby žlčových kyselín so zameraním na špecifické povrchové a jadrové receptory (FXR, PPAR, konštitutívny androstánový receptor, receptor pregnan X, receptor vitamínu D, muskarínové receptory a iné). Modulácia týchto receptorov vedie k zmene zloženia žlče, zníženiu cytotoxicity a zápalovej aktivity. Veľký potenciál v liečbe autoimunitných ochorení vykazuje nanomedicína, pretože poskytuje prístup zameraný skôr na indukciu tolerancie ako na imunosupresiu. (23)

Manažment symptómov

Neexistujú dôkazy, ktoré by naznačovali, že UDCA má akýkoľvek účinok v liečbe pruritu, zatiaľ čo OCA pri vyšších dávkach ho môže zosilniť. Naopak, samotné placebo je účinné pri zmiernení svrbenia v 20% až 40% prípadov. V liečbe pruritu sú liekom prvej voľby sekvestranty žlčových kyselín. K zlepšeniu pruritu dochádza u 80% - 85% pacientov do 4–11 dní (31). Rifampicín preukázal v metaanalýzach efekt v liečbe cholestatického pruritu a je odporúčaný EASL ako liečba druhej línie v dávke 150 mg - 300 mg denne (17). Použitie cholestyramínu a rifampicínu je považované za bezpečné aj v gravidite (3). Ďalšie možnosti liečby pruritu u pacientov s PBC predstavujú opiátoví antagonisti (naloxón, naltrexón a nalmefén), selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu (SSRI), antihistaminiká a gabapentín. Nazobiliárna drenáž, molekulárna absorpčná cirkulácia (MARS), plazmaferéza a UV – fototerapia sú experimentálnymi metódami (26). V súčasnosti prebiehajú štúdie nových látok, vrátane inhibítorov spätného vychytávania žlčových kyselín a liečiv zameraných na os autotaxín - kyselina lysofosfatidová. (23) Transplantácia pečene je vysoko efektívna v liečbe pruritu. Perzistujúce a neliečiteľné svrbenie je jedným z variantných syndrémov a je v súčasnosti indikáciou na transplantáciu pečene (17).

V súčasnosti nie je k dispozícii špecifická liečba únavového syndrómu. Ondansetron a fluoxetín v klinických skúškach nepreukázali efekt (39). Výsledky štúdie s modafinilom boli rovnako nepresvedčivé a jeho použitie je na individuálnom zvažovaní (70). Únava často pretrváva aj po transplantácii pečene a preto samotná nie je indikáciou na transplantáciu.

Manažment komplikácií

V liečbe a prevencii osteoporózy sa uplatňujú všeobecne platné postupy. Odporúčaná je suplementácia vápnikom (1 000 mg denne, 1 500 mg denne u žien po menopauze) a vitamínom D (1 000 IU denne). Liečba alendronátom alebo ibandronátom je indikovaná u osteo-

penických pacientov v necirhotickom štádiu (31). Liečba perorálnymi bisfosfonátmi nie je vhodná u pacientov s gastroezofageálnym refluxom alebo známymi varixami pre riziko erozívneho pôsobenia a zvýšeného rizika krvácania (39). Iné možnosti liečby osteoporózy u pacientov s PBC predstavujú stroncium ranelát, raloxifén, denosumab a teriparatid (26). Hormonálna substitučná liečba v postmenopauzálnom období je dobre tolerovaná, avšak je nutná opatrnosť vzhľadom na známe nežiaduce účinky. (23)

UDCA znižuje hladinu celkového cholesterolu a LDL a je prvým krokom liečby dyslipidémie. U pacientov s prítomnosťou klasických kardiovaskulárnych rizikových faktorov, aterogénnym lipidogramom, pozitívnou osobnou alebo rodinnou anamnézou, by mala byť hypolipidemická liečba aplikovaná podľa štandardných odporúčaní (44). Použitie statínov a fibrátov sa v štádiu kompenzovaného ochorenia javí byť bezpečné. Recentná metaanalýza navyše preukázala, že pacienti s cirhózou pečene nezávisle od etiológie profitujú z liečby statínmi znížením rizika dekompenzácie ochorenia alebo úmrtia o 46% . (33)

Hepatálne komplikácie PBC

Liečba cirhózy pečene a jej komplikácií sa pri PBC nelíši od iných ochorení pečene. Manažment gastroezofageálnych varixov a varikózneho krvácania u pacientov s PBC je vedený podľa platných usmernení Baveno-VI a AASLD. Princípy skríningu, profylaxie a liečby by sa mali uplatňovať rovnakým spôsobom ako u ochorení pečene inej etiológie. (14) Pri prítomnosti ultrazvukových znakov portálnej hypertenzie, hladín trombocytov <140 000, elastografických hodnôt nad 7kPa alebo Mayo Risk skóre > 4,1 by malo byť realizované endoskopické vyšetrenie s cieľom posúdiť prítomnosť pažerákových varixov. Liečba varixov pažeráka spočíva v použití neselektívnych betablokátorov a ligácie ako metódy primárnej a sekundárnej prevencie (17). Varikózne krvácanie u pacientov s PBC v precirhotickom štádiu ochorenia, ktoré nereagu-

je na farmakologickú a endoskopickú liečbu, predstavuje špecifickú výzvu, pretože transplantácia pečene je pri dostatočnej syntetickej hepatálnej rezerve nežiaduca. Terapeutickou alternatívou je zavedenie transjugulárneho intrahepatálneho portosystémového skratu (TIPS) (39).

Transplantácia by mala byť zvažovaná na základe závažnosti ochorenia hodnotenej niektorým zo skórovacích systémov (napr. MELD skóre > 15 alebo viac bodov, Mayo risk skóre > 7,8) alebo pri prítomnosti komplikácií (17). Hladina bilirubínu je oveľa presnejším prognostickým indikátorom v PBC ako v prípade iných ochorení pečene. Výnimočnou indikáciou transplantácie je závažné svrbenie refraktérne na liečbu (39).

Výsledky transplantácie pečene bývajú v porovnaní s inými ochoreniami pečene lepšie a 5-ročné prežívanie je na úrovni 80–85%. Desaťročné prežívanie po transplantácii je 75–80% a recidíva PBC po transplantácii sa vyskytuje u 14 až 42% pacientov. (49) Riziko recidívy sa zvyšuje s časom, predstavuje 50% u pacientov prežívajúcich 20 rokov od transplantácie a najčastejšie sa vyskytuje 3 až 6 rokov od transplantácie. Incidencia rekurentnej PBC u pacientov užívajúcich UDCA po transplantácii sa však javí byť nižšia (21% vs 62%) (39). Stanovenie diagnózy rekurentnej PBC vyžaduje histologické vyšetrenie. V súčasnosti neexistuje špecifická liečba rekurentných PBC. Imunosupresívne režimy založené na takrolime môžu byť spojené so skoršou a častejšou recidívou v porovnaní s cyklosporínovými režimami. (47)

Stratifikácia rizika

Úlohou stratifikácie založenej na kombinácii laboratórnych parametrov, demografických charakteristík a zobrazovacích metód je identifikovať pacientov s najväčším rizikom progresie ochorenia.

Bolo potvrdené, že vek a pohlavie ovplyvňujú odpoveď na liečbu a dlhodobú prognózu pacientov s PBC - v štúdiách boli nonrespondermi častejšie muži (28% vs 20%) a mlad-

ší pacienti (43). Mužské pohlavie je spojené s pokročilejším ochorením pri prezentácii, horšou biochemickou odpoveďou na liečbu UDCA a vyšším rizikom vzniku HCC (25).

Najdôležitejšie laboratórne parametre pri hodnotení liečebnej odpovede na UDCA sú ALP a hladina celkového bilirubínu. Zlyhanie liečby sa zvyčajne definuje ako neschopnosť znížiť aktivitu cholestatických enzýmov alebo nedosiahnutie ich normalizácie. (61) Diagnostická presnosť najčastejšie používaných hodnôt (1.5, 1.6 a 3.0) násobkov hornej normy ALP (ULN) sa v identifikácii vysokorizikových pacientov nelíši (17). Rovnako nie je v súčasnosti známe, či sú hodnoty ALP optimálnym markerom pre hodnotenie odpovede na iné formy liečby PBC (26). V rozsiahlej americkej databáze 15 875 pacientov s PBC predstavovali pacienti s hodnotami ALP $\geq 1.5 \times$ ULN skupinu s vyšším vekom, dlhším trvaním ochorenia, boli častejšie symptomatickí a s intenzívnejším pruritom. Výskyt autoimunitných komorbidít, cirhózy pečene a hepatálneho zlyhávania bol rovnako asociovaný s vyššími hodnotami ALP (25).

Prediktívna hodnota sérových hladín bilirubínu v PBC je známa od 70. rokov. Hladina bilirubínu je najlepším prediktorom prežívania a je súčasťou nielen všetkých prognostických modelov v PBC, ale aj modelov prežívania pri iných ochoreniach pečene (44). Lammers a kol. zdokumentovali významne nižšiu mieru 10 – ročného prežívania v skupine pacientov s eleváciou hladiny bilirubínu rok po zaradení do štúdie (41% vs 86%). (36)

Napriek dokázanej prognostickej hodnote bilirubínu dochádza k stratifikovateľným zmenám iba u pacientov s relatívne pokročilým ochorením.

Kombinácia oboch premenných (ALT, bilirubín) zlepšuje prognostickú silu hodnotiacich systémov. Biochemická odpoveď by mala byť hodnotená po 1 roku liečby UDCA pomocou jedného z publikovaných kritérií. Kritériá Paris-I / II sú považované za ľahko použiteľné nástroje s akceptovateľnou stratou presnosti v porovnaní s kontinuálnymi modelmi (17).

V súčasnosti nie sú k dispozícii žiadne dôkazy o korelácii hladiny AMA s priebehom PBC. Výsledky štúdií však naznačujú prognostický význam špecifických antinukleárných protilátok. Pozitivita anticentromérových protilátok môže identifikovať podskupinu pacientov s PBC, ktorých klinický priebeh je charakterizovaný rozvojom portálnej hypertenzie bez ikteru, na rozdiel od podskupiny pacientov s protilátkami anti-gp210, ktorých klinický priebeh je charakterizovaný včasným rozvojom ikteru a zlyhania pečene (46). Podobne pozitivita anti-sp100 je častejšia u pacientov s rýchlou progresiou ochorenia (1). Nakamura a kol. vyhodnocovali klinický význam hladiny ANA u pacientov s PBC. Autori potvrdili supponovanú asociáciu typických fenotypov ochorenia s jednotlivými typmi ANA, protilátky anti-gp210 hodnotili ako najsilnejší prediktor nepriaznivého priebehu. Významné je zistenie, že vymiznutie anti-gp210 počas liečby UDCA naznačuje najpriaznivejší klinický priebeh PBC (45). Tieto zistenia nie sú v sú-

Tabuľka 1

Systém	Kritéria odpovede	Čas	Zdroj
Toronto	ALP < 1.67 ULN	2 roky	(35)
Paris – I	ALP < 3 ULN, AST < 2 ULN, bilirubín v norme	1 rok	(12)
Paris – II	ALP < 1.5 ULN, AST < 1.5 ULN, bilirubín v norme	1 rok	(11)
Rotterdam	Bilirubín a albumín v norme	1 rok	(34)
Barcelona	ALP v norme alebo pokles o 40%	1 rok	(2)
Rochester	ALP < 2 ULN, Mayo Score < 4.5	6 mesiacov	(4)
Ehime	GMT v norme alebo pokles o 70%	6 mesiacov	(50)

časnosti dostatočne validované na to, aby boli použiteľné ako stratifikačné kritérium.

Využitie tranzientnej elastografie umožňuje hodnotiť progresiu ochorenia a definovať riziko vzniku súvisiacich komplikácií. Francúzska štúdia potvrdzuje, že hodnoty tuhosti pečene $> 9,6$ kPa identifikujú pacientov, u ktorých sa v priebehu šiestich rokov vyskytnú komplikácie ochorenia, zlyhanie pečene, potreba transplantácie alebo úmrtie. Zvýšenie o viac ako 2,1 kPa medzi jednotlivými meraniami identifikuje pacientov s 5-násobne zvýšeným rizikom vzniku závažných udalostí (13). EASL odporúča použitie tranzientnej elastografie na sledovanie progresie PBC, avšak na definovanie optimálnych prognostických prahov je potrebných viac údajov (17).

Pokročilé histologické štádiá sú spojené so zlou prognózou PBC. Stupeň portálnej hepatitídy bol identifikovaný ako nezávislý prediktívny faktor rozvoja cirhózy a dekompenzačných udalostí. Koncepcie koincidencie PBC s AIH a existencie vysokorizikových fenotypov ochorenia s potrebou druholíniovej liečby opodstatňujú využitie biopsie pečene aj v kontexte pribúdajúcich neinvazívnych diagnostických a stratifikačných metód (26).

Prognostické modely

Bolo vyvinutých niekoľko matematických modelov, ktoré zahŕňajú premenné prognostickej významnosti. Medzi ich najdôležitejšie klinické aplikácie patrí výber pacientov pre liečbu druhej línie a zhodnotenie potreby transplantácie v budúcnosti.

Historicky sa skórovací systém Mayo (Mayo PBC Risk Score) používal na predikciu klinického výstupu v neskorom štádiu PBC.

Model zahŕňal premenné: vek, sérový bilirubín, albumín, čas zrážania, prítomnosť retencie tekutín a / alebo použitie diuretík (15). Prognostický model MELD sa využíva ako štandardný bodovací systém u všetkých kandidátov na transplantáciu pečene, vrátane pacientov s PBC. V kalkulácii využíva hodnoty sérového kreatinínu, bilirubínu, parametrov zrážania, sodíka (MEDL-Na) a údaj o potrebe dialýzy (70).

Tradičné modely navrhnuté na definovanie nedostatočnej odpovede na UDCA sú schopné definovať iba dve úrovne rizika – responder a nonresponder. Dve veľké multicentrické štúdie vyvinuli kontinuálne prediktívne modely (UK – PBC skóre, GLOBE skóre) (6, 37). Modely preukázali vyššiu presnosť v predikcii smrti a transplantácie pečene ako kritériá Paris-I, ktoré majú najlepšiu výkonnosť medzi binárnymi modelmi. V porovnaní s kritériami Paríž-I skóre GLOBE zlepšuje klasifikáciu pacientov do nízkorizikových a vysokorizikových skupín o takmer 10% a predpokladá, že približne 40% pacientov s UDCA bude mať skrátené prežívanie bez transplantácie ako zodpovedajúci zdraví jedinci (17).

Záver

Klinická prezentácia PBC sa s úrovňou jej poznania v posledných desaťročiach vyvíjala. V minulosti bola PBC považovaná za zriedkavé autoimunitné ochorenie a takmer u všetkých pacientov bola diagnostikovaná v pokročilom štádiu. Prognóza ochorenia bola nepriaznivá, s priemernou dĺžkou života iba niekoľko rokov od stanovenia diagnózy. V súčasnosti predstavujú tieto prípady iba najťažšiu časť širšieho klinického spektra.

Tabuľka 2

Kontinuálne skórovacie systémy	Čas (mesiace)	Parametre	Zdroj
UK - PBC	12	Bilirubín, ALP, AST v 12. mesiaci albumín, trombocyty na začiatku liečby	(6)
GLOBE	12	Bilirubín, ALP, albumín, trombocyty v 12. mesiaci vek na začiatku liečby	(37)

PBC je multifaktoriálne ochorenie, ktoré je výsledkom zložitých interakcií medzi genetickými a environmentálnymi faktormi. Procesy vedúce k narušeniu imunitnej tolerancie v PBC sú stále do veľkej miery neznáme. Štúdium epidemiológie ochorenia neustále poskytuje informácie využívané v pochopení etiopatogenézy PBC. Štúdium genetického základu PBC je predmetom intenzívneho záujmu, avšak v súčasnosti nemá zásadný vplyv na klinickú prax.

Progresia ochorenia vedie k terminálnemu ochoreniu pečene. Stratifikácia rizika je dôležitá v zabezpečení individualizovanej starostlivosti. Cieľom liečby a manažmentu je pre-

vencia konečného štádia ochorenia pečene a zmiernenie súvisiacich príznakov. Stratifikačné modely sú oporou pre klinické rozhodnutia.

Farmakologická liečba je zameraná na spomalenie progresie ochorenia a v súčasnosti zahŕňa licencované a off-label terapie. Transplantácia pečene je indikovaná v konečnom štádiu u pacientov refraktérnych na liečbu. Poskytuje vynikajúcu mieru prežitia, ale aj vysokú mieru recidívy. Limitácie existujúcich liečebných postupov podnietili vývoj širokej škály experimentálnych liekov zameraných na imunologické a patofyziologické aspekty PBC s ambíciou oddialiť progresiu ochorenia.

Literatúra

1. AL-HARTHY, Nadya; KUMAGI, Teru. Natural history and management of primary biliary cirrhosis. *Hepatic Medicine*. 2012, roč. 4, s. 61-71.
2. ALBERT PARÉS, Albert; LLORENÇ CABALLERÍA, Llorenç; RODÉS, Juan. Excellent Long-Term Survival in Patients With Primary Biliary Cirrhosis and Biochemical Response to Ursodeoxycholic Acid. *Gastroenterology*. 2006, roč. 130, č. 3, s. 715-720.
3. ALI, Ahmed H; SINAKOS, Emmanouil; SILVEIRA, Marina G. Varices in Early Histological Stage Primary Biliary Cirrhosis. *Journal of clinical gastroenterology*. 2011, roč. 45, č. 7, s. 66-71.
4. ANULO, P; LINDOR, KD; THERNEAU, TM. Utilization of the Mayo risk score in patients with primary biliary cirrhosis receiving ursodeoxycholic acid. *Liver*. 1999, roč. 19, s. 115-121.
5. BRIAN, D Juran; LAZARIDIS, Konstantinos N. Environmental Factors in Primary Biliary Cirrhosis. *Seminars in liver disease*. 2014, roč. 34, č. 3, s. 265-272.
6. CARBONE, Marco; SHARP, Stephen J; PAXIMADAS, Dimitrios. The UK PBC risk scores: derivation and validation of a scoring system for long-term prediction of end stage liver disease in primary biliary cholangitis. *Hepatology*. 2016, roč. 63, č. 3, s. 930-950.
7. CHAN, Chun-Wing; CARPENTER, James; RIGAMONTI, Cristina. Survival following the development of ascites and/or peripheral oedema in primary biliary cirrhosis: A staged prognostic model. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2005, roč. 40, s. 1081-1089.
8. CHAZOUILLÈRES, Olivier; W ENDUM, Dominique; SERFATY, Lawrence. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. *Hepatology*. 1998, roč. 28, č. 2, s. 296-301.
9. COMBES, Burton; EMERSON, Scott S; FLYE, Nancy L. Methotrexate (MTX) plus ursodeoxycholic acid (UDCA) in the treatment of primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2005, roč. 42, č. 5, s. 1184-1193.
10. CORDELL, Heather J; YOUNGHUN, Han; MELLIS George F. International genome-wide meta-analysis identifies new primary biliary cirrhosis risk loci and targetable pathogenic pathways. *Nature communications*. 2015, roč. 6, č.1, s.1-11.
11. CORPEchot, Christophe; CHAZOUILLÈRES, Olivier; POUPON, Raoul. Early primary biliary cirrhosis: Biochemical response to treatment and prediction of long-term outcome. *Journal of Hepatology*. 2011, roč. 55, s. 1361-1367.

12. CORPECHOT, Christophe; ABENAVOLI, Ludvico; RABAH, Nabila. Biochemical Response to Ursodeoxycholic Acid and Long-Term Prognosis in Primary Biliary Cirrhosis. *Hepatology*. 2008, roč. 48, č. 3, s. 871-876.
13. CORPECHOT, Christophe; CARRAT, Fabrice; POUJOL-ROBERT, Armelle. Noninvasive elastography based assessment of liver fibrosis progression and prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2012, roč. 56, č.1, s. 198-208.
14. DE FRANCHIS, Roberto. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *Journal of hepatology*, 2015. roč. 63, s. 743-752.
15. DICKSON, E. Rolland; GRAMBSCH, Patricia M; FLEMING, Thomas R. Prognosis in primary biliary cirrhosis: model for decision making. *Hepatology*. 1989, roč. 10, č.1, s. 1-7.
16. DRAŽILOVÁ, Sylvia; GOMBOŠOVÁ, Laura; JANIČKO, Martin. Vybrané kapitoly z hepatológie a gastroenterológie. www.unibook.upjs.sk, Košice. 2020, s. 266 – 270.
17. EASL. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *Journal of Hepatology*. 2017, roč. 67, s. 145-172.
18. EDITH, MM; KUIPER, A; BETTINA, E. Relatively high risk for hepatocellular carcinoma in patients with primary biliary cirrhosis not responding to ursodeoxycholic acid. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2010, roč. 22, s.1495-1502.
19. EFE, Cumali; OZASLAN, E; HEURGUÉ-BERLOT, A. Sequential presentation of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2014, roč. 26, č. 5, s. 532-537.
20. FAN, Junyu; WANG, Qian; SUN, Lingyun. Association between primary biliary cholangitis and osteoporosis: meta-analysis. *Clinical Rheumatology*. 2017, roč. 36, č.11, s. 2565-2571.
21. FLOREANI, Annarosa; FRANCESCHET, Irene; CAZZAGON, Nora. Extrahepatic Autoimmune Conditions Associated with Primary Biliary Cirrhosis. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2015, roč. 48, č. 2-3, s.192-197.
22. FLOREANI, Annarosa; MOTTA, Raffaella; CAZZAGON, Nora. The overlap syndrome between primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *Digestive and Liver Disease*. 2015, roč. 47, č.5, s. 432-435.
23. GAO, Lixia; WANG, Li; WOO, Elena; Clinical Management of Primary Biliary Cholangitis - Strategies and Evolving Trends. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2019, s. 1-20.
24. GRIGORIAN, Alla Y; HOUSSAM, E. Mardini; CORPECHOT, Christophe. Fenofibrate is effective adjunctive therapy in the treatment of primary biliary cirrhosis: a meta-analysis. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2015, roč. 39, č.3, s. 296-306.
25. HARMS, Maren H; LAMMERS, Willem J; THORBURN, Douglas. Major Hepatic Complications in Ursodeoxycholic Acid-Treated Patients With Primary Biliary Cholangitis: Risk Factors and Time Trends in Incidence and Outcome. *The American Journal of Gastroenterology*. 2018, č. 113, s. 254-263.
26. HIRSCHFIELD, Gideon M; DYSON, Jessica K; ALEXANDER, Graeme J M. The British Society of Gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines. *Gut*. 2018, roč. 67, č. 9, s. 1568-1594.
27. HIRSCHFIELD, Gideon M; XIANGDONG, Liu; CHUN, Xu. Primary Biliary Cirrhosis Associated with HLA, IL12A, and IL12RB2 Variants. *The New England Journal of Medicine*. 2012, roč. 360, č. 24, s. 2544-2554.
28. HOOFNAGLE, Jay H; DAVIS, Gary L; SCHAFER, Daniel F. Randomized trial of chlorambucil for primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*. 1986, roč. 91, č.6, s. 1327-1334.
29. HOSONUMA, Kenichi; SATO, Ken; YAMAZAKI, Yuichi. A prospective randomized controlled study of long-term combination therapy using ursodeoxycholic acid and bezafibrate in patients with primary biliary cirrhosis and dyslipidemia. *American Journal of Gastroenterology*. 2015, roč. 110, č.3, s. 423-431.
30. HUANG, Ying-Qiu. Recent advances in the diagnosis and treatment of primary biliary cholangitis. *World Journal of Hepatology*. 2016, roč. 33, s.1419-1441.
31. INVERNIZZI, Pietro; FLOREANI, Annarosa; CARBONE, Marco. Primary Biliary Cholangitis: advances in management and treatment of the disease. *Digestive and Liver Disease*. 2017, roč. 49, s. 841-846.

32. ISHIBASHI, Hiromi; KOMORI, Atsumasa; SHIMODA, Shinji. Risk factors and prediction of long-term outcome in primary biliary cirrhosis. *Internal medicine*. 2011, roč. 50, č.1, s. 1-10.
33. KIM, Rebecca G; LOOMBA, Rohit; PROKOP, Larry J. Statin use and risk of cirrhosis and related complications in patients with chronic liver diseases: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2017, roč. 15, č.10, s. 1521-1530.
34. KUIPER, MM Edith; BETTINA, E Hansen; VRIES, Richard A. Improved Prognosis of Patients With Primary Biliary Cirrhosis That Have a Biochemical Response to Ursodeoxycholic Acid. *Gastroenterology*. 2009, roč. 136, s. 1281–1287.
35. KUMAGI, Teru; GUINDI, Maha; FISCHER, Sandra E. Baseline Ductopenia and Treatment Response Predict Long-Term Histological Progression in Primary Biliary Cirrhosis. *The American Journal of Gastroenterology*. 2010, roč. 105, s. 2186-2194.
36. LAMMERS, Willem J; BUUREN, Henk R; HIRSCHFELD, Gideon M. Levels of Alkaline Phosphatase and Bilirubin Are Surrogate End Points of Outcomes of Patients With Primary Biliary Cirrhosis: An International Follow-up Study. *Gastroenterology*. 2014, roč. 147, s. 1338–1349.
37. LAMMERS, Willem J; HIRSCHFELD, Gideon M; CORPEchot, Christophe. Development and validation of a scoring system to predict outcomes of patients with primary biliary cirrhosis receiving ursodeoxycholic acid therapy. *Gastroenterology*. 2015, roč. 149, č.7, s.1804-1812.
38. LENS, Sabela; LEOZ, María; NAZAL, Leyla. Bezafibrate normalizes alkaline phosphatase in primary biliary cirrhosis patients with incomplete response to ursodeoxycholic acid. *Liver International*. 2014, roč. 34, č.2, s. 197-203.
39. LINDOR, Keith D; BOWLUS, L Christopher; BOYER, James. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018, roč. 0, č. 0, s. 1-19.
40. LINDOR, Keith D; JORGENSEN, Roberta A; THERNEAU, Terry M. Ursodeoxycholic Acid Delays the Onset of Esophageal Varices in Primary Biliary Cirrhosis. *Mayo Clinic Proceedings*. 1997, roč. 72, s. 1137-1140.
41. LOMBARD, Martin; PORTMANN, Bernard; NEUBERGER, James. Cyclosporin A treatment in primary biliary cirrhosis: results of a long-term placebo controlled trial. *Gastroenterology*. 1993, roč. 104, č.2, s. 519-526.
42. LONGO, M; CROSIGNANI, A; BATTEZZATI, PM. Hyperlipidaemic state and cardiovascular risk in primary biliary cirrhosis. *Gut*. 2002, roč. 51, č. 2, s. 265-269.
43. MARCO CARBONE, Marco; PELLIS, Greta; DAWWAS, Muhammad F. Sex and Age Are Determinants of the Clinical Phenotype of Primary Biliary Cirrhosis and Response to Ursodeoxycholic Acid. *Gastroenterology*. 2013, roč.144, s. 560-569.
44. MAYO, Marlyn J.; THIELE, Dwain L. YAMADA, Tadataka; *Textbook of Gastroenterology*. 2011, John Wiley & Sons, s.2193 – 2210.
45. NAKAMURA, Minoru; KONDO, Hisayoshi; MORI, Tsuyoshi. Anti-gp210 and Anti-Centromere Antibodies Are Different Risk Factors for the progression of Primary Biliary Cirrhosis. *Hepatology*. 2007, roč. 45, s. 118-127.
46. NAKAMURA, Minoru. Clinical Significance of Autoantibodies in Primary Biliary Cirrhosis. *Seminars of Liver Diseases*. 2014, roč. 34, s. 334-340.
47. NEUBERGER, James. Recurrent primary biliary cirrhosis. *Liver transplantation*. 2003, roč. 9, č.6, s. 539-546.
48. NEVENS, Frederik; MAZZELLA, G; STRASSER, SI. A placebo-controlled trial of obeticholic acid in primary biliary cholangitis. *New England Journal of Medicine*, 2016, roč. 375, č. 7, s. 631-643.
49. NEVENS, Frederik. PBC-transplantation and disease recurrence. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2018, roč. 34, s. 107-111.
50. NOBUAKI, Azemoto; MASANORI, Abe; YOSUKE, Murata. Early biochemical response to ursodeoxycholic acid predicts symptom development in patients with asymptomatic primary biliary cirrhosis. *Journal of Gastroenterology*. 2009, roč. 44, s. 630–634.
51. PHILLIPS, Jason R; ANGULO, Paul; PETERSON, Tanya. Fat-soluble vitamin levels in patients with primary biliary cirrhosis. *The American journal of gastroenterology*. 2001, roč. 96, č.9, s 2745-2750.
52. POPP, Florian; SEMELA, David; KEMPIS, Johanes. Improvement of primary biliary cholangitis (PBC) under treatment with sulfasalazine and abatacept. *Case Reports*. 2018, 2018: bcr-2018-224205.

53. RASZEJA-WYSZOMIRSKA, Joanna; WUNSCH, Ewa; KRAWCZYK, Marek. Assessment of health related quality of life in polish patients with primary biliary cirrhosis. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2016, roč. 40, č. 4, s. 471-479.
54. RIGOPOULOU, Erini I; ZACHOU, Kalliopi; GATSELIS, Nikolaos K. Primary biliary cirrhosis in HBV and HCV patients: Clinical characteristics and outcome. *World Journal of Hepatology*. 2013, roč. 5, č.10, s. 577-583.
55. SELMI, Carlo; INVERNIZZI, Pietro; ZUIN, Massimo. Genetics and Geoepidemiology of Primary Biliary Cirrhosis: Following the Footprints to Disease Etiology. *Seminars in liver disease*. 2005, roč. 25, č. 3, s. 265-280.
56. SELMI, Carlo; SANTIS, Maria; CAVACHIOCCI, Francesca. Infectious agents and xenobiotics in the etiology of primary biliary cirrhosis. *Disease Markers*. 2010, roč. 29, 287-299.
57. SHAPIRA, Yinon; AGMON-LEVIN, Nancy; RENAUDINEAU, Yves. Serum markers of infections in patients with primary biliary cirrhosis: evidence of infection burden. *Experimental and molecular pathology*. 2012, roč. 93, č. 3, s. 386-390.
58. SILVEIRA, Marina G; SUZUKI, Ayako; LINDOR, Keith D. Surveillance for Hepatocellular Carcinoma in Patients with Primary Biliary Cirrhosis. *Hepatology*. 2008, roč. 48, s. 1149-1157.
59. SILVEIRA, Marina G; TALWALKAR, Jayant A; ANGULO, Paul; Overlap of autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis: long-term outcomes. *American Journal of Gastroenterology*. 2007. roč.102, č.6, s.1244-1250.
60. SMYK, Daniel; CHOLONGITAS, Evangelos; KRIESE, Stephen. *SAGE-Hindawi Access to Research Autoimmune Diseases*. 2011.
61. STRASSBURG, Christian P; MAUSS, Stefan; BERG, Thomas; ROCKSTROH, Jürgen. *Hepatology – A clinical textbook*. 2017, 8. vydanie, Medizin Fokus Verlag, Hamburg, s. 649 – 670.
62. TAKEMOTO, Reika, MIYAKE, Yasuhiro; HARADA, Kenichi. Overlap of IgG4-related sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis. *Internal Medicine*. 2014, roč. 53, č. 13, s. 1429-1433.
63. TRIVEDI, Palak J; KUMAGI, Teru; AL-HARTHY, Nadya. Good maternal and fetal outcomes for pregnant women with primary biliary cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2014, roč. 12, č.7, s. 1179-1185.
64. TRIVEDI, Palak J; LAMMERS, Willem J+BUUREN, Henk R. Stratification of hepatocellular carcinoma risk in primary biliary cirrhosis: a multicentre international study. *Gut*. 2015; roč. 0, s.1-9.
65. TRIVEDI, PJ; HIRCHFIELD, GM. Review article: overlap syndromes and autoimmune liver disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2012, roč. 36, č. 6, s. 517-533.
66. TSUDA, Masanobu; MORITOKI, Yuki; LIAN, Zhe-Xiong. Biochemical and immunologic effects of rituximab in patients with primary biliary cirrhosis and an incomplete response to ursodeoxycholic acid. *Hepatology*. 2012, roč. 55, č. 2, s. 512-521.
67. VLEGGAAR, FP; BUUREN, HR; ZONDERVAN, PE. Jaundice in non-cirrhotic primary biliary cirrhosis: the premature ductopenic variant. *Gut*. 2001, roč.49, s. 276-281.
68. WANG, Chunya; ZHAO, Pan; LIU, Weiwei. Risk of incident coronary artery disease in patients with primary biliary cirrhosis. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2014, roč. 7, č. 9, s. 2921.
69. WIENER, Charles, et al. *Harrisons Principles of Internal Medicine Self-Assessment and Board Review 18th Edition*. McGraw Hill Professional, 2012, s. 2595 – 2596.
70. ZHANG, Haiyan, et al. Geoepidemiology, genetic and environmental risk factors for PBC. *Digestive diseases*. 2015, roč.33, s. 94 - 101.
71. ZHANG, Huawei; LI, Sainan; YANG, Jing. A meta-analysis of ursodeoxycholic acid therapy versus combination therapy with corticosteroids for PBC-AIH-overlap syndrome: evidence from 97 monotherapy and 117 combinations. *Przegląd gastroenterologiczny*. 2015, roč. 10, č. 3, s. 148-155.

TRENDY

v hepatológii

1/2020

Trendy v hepatológii



SLOVAK
SOCIETY OF
HEPATOLOGY | SHS | SLOVENSKÁ
HEPATOLOGICKÁ
SPOLUČNOSŤ

ISSN 1337-9836