

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

MATEJ DOBRAVC VERBIČ

**ANALIZA HEPATOTOKSIČNOSTI TUBERKULOSTATIKOV
PRI BOLNIKIH Z AKTIVNO OBLIKO TUBERKULOZE,
ZDRAVLJENIH V BOLNIŠNICI GOLNIK**

**ANALYSIS OF HEPATOTOXICITY OF ANTITUBERCULOSIS
AGENTS IN PATIENTS, TREATED AT THE UNIVERSITY
CLINIC GOLNIK**

DIPLOMSKA NALOGA

Ljubljana, 2010

Diplomsko nalogo sem opravljal na Fakulteti za farmacijo pod mentorstvom prof. dr. Aleša Mrharja, mag. farm., in v Bolnišnici Golnik – Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo pod somentorstvom Petre Svetina Šorli, dr. med. spec.

Zahvala

Zahvaljujem se prof. dr. Alešu Mrharju, mag. farm., za mentorstvo, strokovno usmerjanje in svetovanje pri diplomskem delu. Zahvaljujem se Petri Svetina Šorli, dr. med. spec., za somentorstvo, pomoč in praktične napotke med delom v bolnišnici. Zahvaljujem se direktorju Bolnišnice Golnik prof. Mitju Košniku, dr. med., za odobritev raziskave in omogočenega dostopa do potrebnih podatkov. Posebna zahvala gre delovnemu mentorju Janezu Toniju, mag. farm., za pomoč in podporo tako pri praktičnem delu kot pri izdelavi diplomske naloge. Zahvaljujem se asist. dr. Igorju Locatelliju, mag. farm., in dr. Marku Obradoviću, mag. farm., za pomoč pri statistični obdelavi. Zahvaljujem se tudi celotni ekipi bolnišničnih in kliničnih farmacevtov Bolnišnice Golnik za spodbudo in motivacijo pri delu.

Izjava

Izjavljam, da sem diplomsko nalogo samostojno izdelal pod vodstvom mentorja prof. dr. Aleša Mrharja, mag. farm., in somentorice Petre Svetina Šorli, dr. med. spec.

Matej Dobravc Verbič

Ljubljana, marec 2010

Predsednik diplomske komisije: prof. dr. Slavko Pečar, mag. farm.

Član diplomske komisije: doc. dr. Barbara Ostanek, mag. farm.

KAZALO VSEBINE

POVZETEK	I
ABSTRACT	II
SEZNAM OKRAJŠAV	III
UVOD.....	1
1 TUBERKULOZA.....	1
1.1 OPREDELITEV IN EPIDEMIOLOGIJA TUBERKULOZE.....	1
1.2 MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS.....	1
1.3 POTEK BOLEZNI	2
1.3.1 Akutna okužba.....	2
1.3.2 Aktivna oblika tuberkuloze	3
1.4 METABOLNA AKTIVNOST MIKOBAKTERIJ.....	3
2 ZDRAVLJENJE TUBERKULOZE.....	4
2.1 MEHANIZMI DELOVANJA TUBERKULOSTATIKOV.....	4
2.1.1 Isoniazid	5
2.1.2 Rifamicinski antibiotiki	5
2.1.3 Pirazinamid.....	6
2.1.4 Etambutol	6
2.1.5 Streptomycin	7
2.1.6 Učinkovine drugega izbora.....	7
2.2 ZDRAVLJENJE LATENTNE TUBERKULOZNE OKUŽBE.....	7
2.3 ZDRAVLJENJE AKTIVNE OBLIKE TUBERKULOZE.....	8
2.4 ZDRAVLJENJE TUBERKULOZE V PRIMERU ODPORNOSTI.....	9
2.5 NEŽELENI UČINKI TUBERKULOSTATIKOV.....	10
2.5.1 Isoniazid	10
2.5.2 Rifampicin.....	10
2.5.3 Pirazinamid.....	10
2.5.4 Etambutol	10
2.5.5 Streptomycin	11
3 HEPATOTOKSIČNOST	11
3.1 ANATOMIJA IN FIZIOLOGIJA JETER.....	11
3.2 JETRNE PREISKAVE.....	11

3.2.1	Testi detoksifikacijske in izločevalne funkcije jeter.....	12
3.2.2	Serumski encimi	13
3.2.3	Testi biosintetske funkcije jeter.....	14
3.2.4	Serološki testi	14
3.2.5	Druge preiskave.....	14
3.3	Z ZDRAVILI POVZROČENE POŠKODBE JETER.....	15
3.3.1	Vzroki za pojav z zdravili povzročenih poškodb jeter	15
3.3.2	Tipi z zdravili povzročenih poškodb jeter	16
4	Z ZDRAVILI POVZROČENE POŠKODBE JETER PRI ZDRAVLJENJU	
	TUBERKULOZE	17
4.1	HEPATOTOKSIČNOST TUBERKULOSTATIKOV	17
4.1.1	Izoniazid	17
4.1.2	Rifampicin	18
4.1.3	Pirazinamid.....	18
4.1.4	Učinkovine drugega izbora.....	18
4.2	VPLIV DRUGIH DEJAVNIKOV NA POJAV Z ZDRAVILI POVZROČENIH	
	POŠKODB JETER.....	19
4.3	ZDRAVLJENJE AKTIVNE OBLIKE TUBERKULOZE PRI POJAVU Z	
	ZDRAVILI POVZROČENIH POŠKODB JETER.....	19
5	PODOBNE RAZISKAVE.....	21
	NAMEN IN CILJI.....	23
	METODE DELA	24
1	OPREDELITEV HEPATOTOKSIČNOSTI	24
2	ZBIRANJE PODATKOV	25
3	ANALIZA PODATKOV	28
4	STATISTIČNE METODE	30
	REZULTATI IN RAZPRAVA	33
1	POJAVNOST HEPATOTOKSIČNOSTI	33
2	DEJAVNIKI TVEGANJA ZA POJAV HEPATOTOKSIČNOSTI	34
3	KRITERIJI ZA PREKINITEV ATL ZDRAVLJENJA	39
4	KRITERIJI ZA PONOVO UVEDBO ATL ZDRAVLJENJA.....	45
5	NAČIN PONOVNE UVEDBE ATL ZDRAVLJENJA IN DEJAVNIKI	
	TVEGANJA ZA PONOVI TEV HEPATOTOKSIČNOSTI.....	46

6	KRITERIJI ZA PONOVRNO PREKINITEV ATL ZDRAVLJENJA.....	49
7	POSLEDICE PREKINITVE ATL TERAPIJE ZA NADALJNJE ZDRAVLJENJE IN VPLIV HEPATOTOKSIČNOSTI NA IZID ZDRAVLJENJA.....	52
	SKLEP	55
	LITERATURA.....	58

POVZETEK

Ozadje in namen raziskave. Pri zdravljenju tuberkuloze z izoniazidom, rifampicinom in pirazinamidom, učinkovinami prvega izbora, se pogosto pojavi hepatotoksičnost, zaradi katere je zdravljenje potrebno prekiniti. Pregledali smo obravnavo bolnikov s pojavom hepatotoksičnosti ob zdravljenju tuberkuloze in primerjali način obravnave z obstoječimi smernicami Ameriškega torakalnega združenja z namenom izdelave slovenskih priporočil.

Metode. V retrospektivno raziskavo smo vključili vse bolnike z aktivno obliko tuberkuloze, zdravljene v Bolnišnici Golnik v letih 2006, 2007 in 2008. Hepatotoksičnost smo definirali s povišanjem vrednosti transaminaz in bilirubina glede na zgornje meje referenčnih vrednosti (ULN) oziroma glede na začetne vrednosti (SV), kadar so te bile povišane nad ULN, ter glede na sočasno prisotnost kliničnih znakov hepatitisa.

Rezultati. Med 287 vključenimi bolniki se je pri 48 (16,7 %) pojavila hepatotoksičnost. Med dejavniki tveganja so statistično značilen vpliv na pojav hepatotoksičnosti pokazali višja starost ($p < 0,0005$), razširjena oblika tuberkuloze ($p = 0,017$) in višje začetne vrednosti AST ($p = 0,009$). Med 46 bolniki s pojavom hepatotoksičnosti, pri katerih smo lahko spremljali potek zdravljenja, je bila pri 25 bolnikih (54,3 %) terapija prekinjena. Za prekinitve terapije so se zdravniki odločili pri vrednostih celokupnega bilirubina, povišanih od 1,1- do 6-krat nad ULN/SV ob prisotnih kliničnih znakih hepatitisa, in vrednostih, povišanih $> 1,3$ -krat nad ULN/SV brez prisotnih kliničnih znakov, oziroma pri vrednostih ALT, povišanih od 5- do 17-krat nad ULN/SV, in vrednostih AST, povišanih od 5- do 46-krat nad ULN/SV ne glede na klinične simptome. Ponovno uvajanje po začasni prekinitvi terapije so začeli z izoniazidom pri vrednostih celokupnega bilirubina < 2 -krat ULN/SV, oziroma pri vrednostih ALT < 7 -krat ULN/SV, in vrednostih AST < 4 -krat ULN/SV. Klinični znaki hepatitisa pogosto niso bili ustrezno evidentirani.

Zaključek. V Bolnišnici Golnik so uporabljali manj stroga merila glede ravnanja ob pojavu hepatotoksičnosti, kot jih navajajo priporočila Ameriškega torakalnega združenja. Na podlagi pridobljenih podatkov se načrtuje izvedba prospektivne raziskave z vnaprej določenimi kriteriji hepatotoksičnosti. Ugotovitve naše raziskave bodo osnova za izdelavo slovenskih priporočil za obravnavo bolnikov s pojavom hepatotoksičnosti ob zdravljenju s tuberkulostatiki.

ABSTRACT

Background and objective. Drug-induced hepatotoxicity due to isoniazid, rifampin and pyrazinamide, first line antituberculosis agents, often requires interruption of antituberculosis treatment. We investigated routine procedure for the management of drug-induced hepatotoxicity during antituberculosis treatment and compared it with the existing American Thoracic Society recommendations in order to elaborate Slovenian guidelines.

Design. We conducted a retrospective study, which included all patients with active tuberculosis treated at the University Clinic Golnik from 2006–2008. Hepatotoxicity was defined regarding the elevation of serum transaminase and/or bilirubin levels above the upper limits of normal (ULN) or above increased starting values (SV) and regarding the presence of clinical symptoms of hepatitis.

Results. 48 out of 287 included patients (16.7 %) developed drug-induced hepatotoxicity. Factors, significantly associated with drug-induced hepatotoxicity, were old age ($p < 0.0005$), extensive tuberculosis disease ($p = 0.017$) and high baseline AST ($p = 0.009$). In 25 (54.3 %) out of 46 patients with developed hepatotoxicity, in whom we were able to follow the course of treatment, the therapy was interrupted. Physicians decided to interrupt the therapy when bilirubin levels reached from 1.1 x to 6 x ULN/SV in the presence of symptoms of hepatitis or when bilirubin levels exceeded 1.3 x ULN/SV in the absence of symptoms as well as when ALT levels reached from 5 x to 17 x ULN/SV or when AST levels reached from 5 x to 46 x ULN/SV, regardless of clinical symptoms of hepatitis. Treatment was restarted with isoniazid when bilirubin levels returned to less than 2 x ULN/SV, ALT levels to less than 7 x ULN/SV and AST levels to less than 4 x ULN/SV. The presence of clinical symptoms of hepatitis was frequently not registered.

Conclusion. Criteria on management of drug-induced hepatotoxicity used at the University Clinic Golnik were less strict than the ones recommended by the American Thoracic Society. On the basis of our results a prospective study with criteria of drug-induced hepatotoxicity, defined in advance, is planned. The findings of our research will also present the basis for elaboration of Slovenian guidelines for the management of drug-induced hepatotoxicity during antituberculosis treatment.

SEZNAM OKRAJŠAV

ALT	alanin aminotransferaza
AST	aspartat aminotransferaza
ATL	antituberkulozen
ATS	Ameriško torakalno združenje (ang. <i>American Thoracic Society</i>)
BLRcel	celokupni bilirubin
BLRdir	direktni bilirubin
CYP	citokrom P450
DIH	z zdravili povzročena hepatotoksičnost (ang. <i>drug-induced hepatotoxicity</i>)
DILI	z zdravili povzročene poškodbe jeter (ang. <i>drug-induced liver injuries</i>)
DNA	deoksiribonukleinska kislina
DOT	neposredno nadzorovano zdravljenje (ang. <i>directly observed treatment</i>)
ETB	etambutol
FLT	jetrni testi (ang. <i>functional liver tests</i>)
GIT	gastrointestinalni trakt
HIV	virus človeške imunske pomanjkljivosti (ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)
INH	izoniazid
INR	mednarodno normalizirano razmerje (ang. <i>international normalized ratio</i>)
LTBI	latentna tuberkulozna okužba (ang. <i>latent tuberculosis infection</i>)
NAD	nikotinamid adenin dinukleotid
NADH	nikotinamid adenin dinukleotid (reducirana oblika)
PYR	pirazinamid
RMP	rifampicin
RNA	ribonukleinska kislina
SmPC	povzetek glavnih (temeljnih) značilnosti zdravila (ang. <i>Summary of product characteristics</i>)
STM	streptomycin
SV	začetne vrednosti (ang. <i>starting values</i>)
TB	tuberkuloza
ULN	zgornja meja referenčnih vrednosti (ang. <i>upper limit of normal</i>)
WHO	Svetovna zdravstvena organizacija (ang. <i>World Health Organization</i>)

UVOD

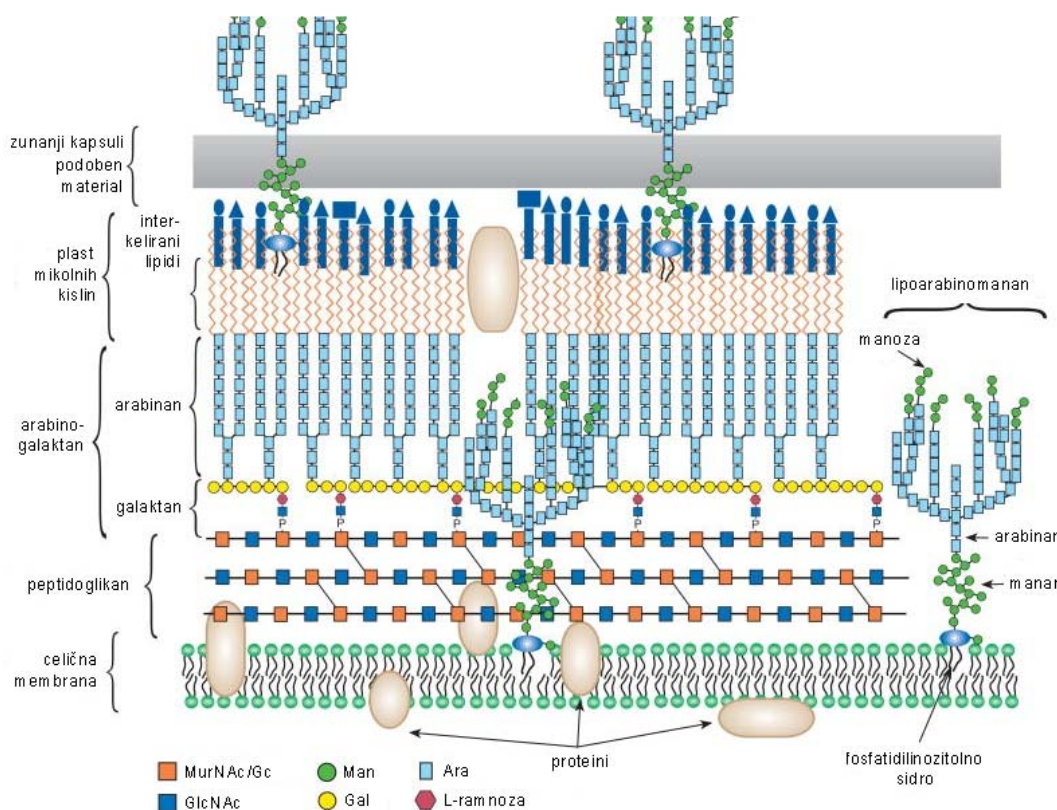
1 TUBERKULOZA

1.1 OPREDELITEV IN EPIDEMIOLOGIJA TUBERKULOZE

Tuberkuloza (TB), poznana tudi kot jetika ali sušica, je nalezljiva bolezen, ki jo povzročajo bakterije vrste *Mycobacterium tuberculosis*. Konec 19. stoletja je bolezen predstavljala najpogostejši vzrok smrti v Evropi. Danes je po ocenah Svetovne zdravstvene organizacije (ang. WHO – *World Health Organization*) z *M. tuberculosis* okužena tretjina svetovnega prebivalstva (od tega prek 90 % v državah v razvoju). Po letu 1985 je zaradi opustitve programov za nadzor nad TB, pojava okužbe z virusom HIV, številnejših emigracij iz držav z visoko pogostostjo TB, revščine, brezdomstva in širjenja uporabe drog prišlo do novega porasta števila bolnikov s TB in pojava ter širjenja sevov, odpornih na zdravila. V svetovnem merilu spada Slovenija med države z nizko pojavnostjo tuberkuloze (pod 20 primerov na 100 tisoč prebivalcev). (1) Po podatkih Registra za TB je bilo v letu 2008 zabeleženih 215 bolnikov s TB, kar je 10,5 primerov na 100 tisoč prebivalcev.

1.2 MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

M. tuberculosis so nesporogeni, po Gramu pozitivni ali nevtralni, obligatno aerobni bacili. (1, 3) Mikobakterije se od drugih družin bakterij razlikujejo po posebni zgradbi celične stene. Sestavlja jo plast peptidoglikana tik ob celični membrani, sledi ji plast arabinogalaktana, zaestrenega z dolgoverižnimi mikolnimi kislinami. Te so preko hidrofobnih interakcij povezane s številnimi lipidi in glikolipidi. Celotna plast je prečno premrežena z lipoarabinomananom. (5) Taka zgradba daje mikobakterijam odpornost proti snovem s kislim pH ter proti fizikalnemu in kemičnemu razkuževanju. (1) Slika 1 shematično prikazuje strukturo celične stene mikobakterij.



Slika 1: Zgradba mikobakterijske celične stene (prirejeno po 18)

Za *M. tuberculosis* sta značilna tudi počasna rast in razmnoževanje – podvojitveni čas znaša od 18 do 24 ur, kar vpliva na dolgotrajnejšo diagnostiko in zdravljenje bolezni. (1)

1.3 POTEK BOLEZNI

1.3.1 Akutna okužba

Akutna okužba je običajno posledica vdihovanja kužnega aerosola, ki vsebuje žive bakterije *M. tuberculosis* (prenos od posameznikov z aktivno pljučno ali laringealno obliko bolezni s kašljem, kihanjem ali govorom). Te se naselijo v pljučih, se razmnožujejo in izzovejo imunski odziv gostitelja. (1, 4) Bele krvne celice (zlasti limfociti in alveolarni makrofagi) fagocitirajo mikobakterije, vendar pa se te lahko množijo v makrofagih in jih uničujejo. 6 do 14 tednov po okužbi se razvije primarno, t. i. Ghonovo žarišče. Istočasno nastanejo granulomi (tuberkulomi), ki zadržujejo širjenje okužbe. Sestavljajo jih akumulirani aktivirani makrofagi, večjedrne Langerhansove velikanke, periferni levkociti, epiteloidne celice in novonastalo vezivno tkivo. (1, 2) Postopna središčna nekroza granulomov daje pljučnemu tkivu značilen sirast (kazeozen) videz. Lezije v bližini krvnih

žil lahko povzročijo krvavitve, kar vodi do pojava krvavega izmečka – enega glavnih kliničnih znakov TB. Del bakterij doseže limfni in krvni obtok. Tri do štiri tedne po izpostavljenosti se razvijeta zapoznela preobčutljivostna reakcija in celično posredovana imunost. Stopnja imunosti je visoka v času okužbe, nato pa hitro pada. (2, 3) V 90 % primerov akutna okužba ostane klinično nema in lokalizirana – navadno se zaustavi v področnih bezgavkah. V makrofagih ostanejo speče mikobakterije (podpoglavje 1.4). (1, 4)

1.3.2 Aktivna oblika tuberkuloze

V nekaterih primerih akutna okužba napreduje v aktivno obliko bolezni. Tveganje za razvoj TB je v veliki meri odvisno od endogenih dejavnikov. Najpomembneje na hitrejši razvoj vplivajo visoka starost (preko komorbidnosti in pešanja imunskega sistema), podhranjenost, stres, hormonske spremembe in bolezni, pri katerih pride do zaviranja celičnega imunskega odziva (okužba z virusom HIV, silikoza, rakava obolenja, ledvična odpoved, diabetes, imunosupresivno zdravljenje itd.). Bolezen se lahko razvije kot primarna ali sekundarna (postprimarna). (1, 4)

Primarna TB se pojavi zlasti pri osebah z oslabljenim imunskim odgovorom in pri otrocih do četrtega leta starosti. (1, 3) Klinični simptomi so izrazito nespecifični. Še najznačilnejša sta dalj časa trajajoča zmerno povišana telesna temperatura in neproduktiven kašelj. (1) Pride do nenadzorovanega množenja mikobakterij v pljučih, obsežnega uničenja pljučnega tkiva in pogosto tudi do širjenja v druga tkiva preko krvnega ali limfnega obtoka. (1, 2) Mogoča je tudi izolirana zunajpljučna TB v skoraj vseh organih in tkivih (najpogosteje poprsnica, bezgavke, sečila, rodila, kosti in sklepi, redkeje osrčnik, prebavila, peritonej, možganske ovojnice, koža in podkožna tkiva). (1)

Kadar se bolezen razvije več mesecev ali let po primarni okužbi, govorimo o sekundarni ali postprimarni TB. Ta se navadno pojavi zaradi reaktivacije mikobakterij ali ponovne okužbe. (1, 3)

1.4 METABOLNA AKTIVNOST MIKOBAKTERIJ

Patogene mikobakterije lahko glede na metabolno aktivnost razdelimo na več populacij:

1. organizme, ki aktivno presnavljajo in hitro rastejo (najdemo jih v kazeoznem materialu lezij TB in v oblogah sten pljučnih votlin);
2. počasi rastoče organizme v kislem znotrajceličnem okolju makrofagov;

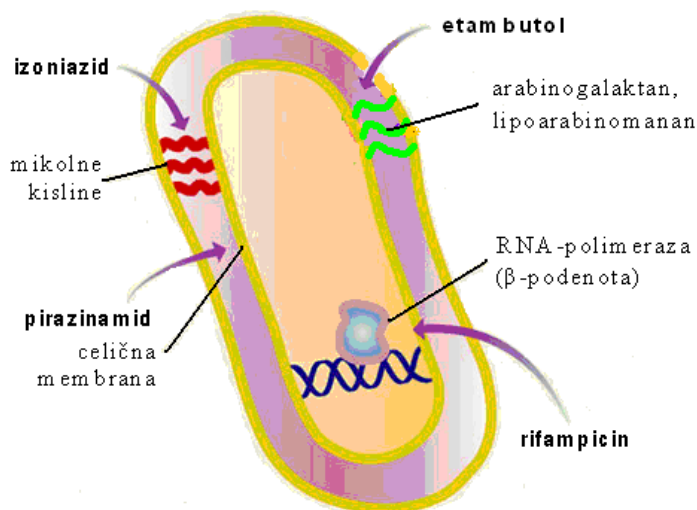
3. metabolno nizko aktivne organizme z nenadnimi kratkimi izbruhi rasti (najdemo jih zunaj celic v trdnih kazeoznih lezijah) in
4. speče organizme v makrofagih, ki so najbolj problematični in odgovorni za neuspešno zdravljenje. (5, 6)

2 ZDRAVLJENJE TUBERKULOZE

Sodobno zdravljenje temelji na tuberkulostatikih oziroma antituberkuloznih (ATL) učinkovinah. Za uspešno kemoterapijo so potrebne učinkovine z baktericidnim delovanjem na čim večje število metabolno različno aktivnih bakterij. Zato se uporablja kombinirano zdravljenje z več učinkovinami, ki zaradi počasne rasti in razmnoževanja mikobakterij poteka daljše časovno obdobje. Z večmesečnim zdravljenjem je sterilizacija lezij učinkovitejša, možnost ponovitve bolezni pa manjša. Nezdravljena bolezen pogosto vodi v smrt. (1)

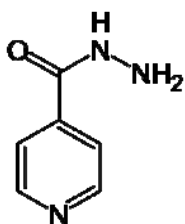
2.1 MEHANIZMI DELOVANJA TUBERKULOSTATIKOV

Med učinkovine prvega izbora spadajo isoniazid, rifamicinski antibiotiki, pirazinamid, etambutol in streptomycin. Ti imajo relativno predvidljivo farmakokinetiko in so že v običajnih odmerkih zelo učinkoviti. (14) Mesta delovanja najpomembnejših učinkovin prikazuje slika 2.



Slika 2: Mesta delovanja isoniazida, rifampicina, pirazinamida in etambutola (prirejeno po 16)

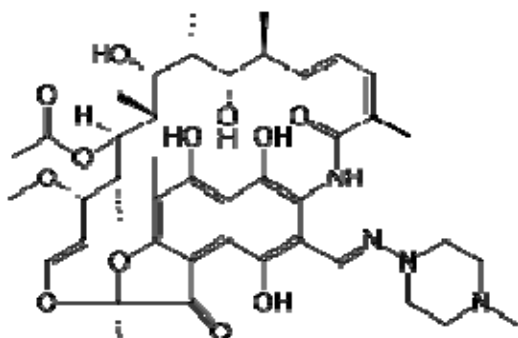
2.1.1 Isoniazid



Slika 3: Struktura izoniazida

Isoniazid (INH) deluje baktericidno na organizme, ki se hitro razmnožujejo. Na počasi rastoče in speče populacije mikobakterij deluje le bakteriostatično. (5) Z aciliranjem molekule NADH, od katere je odvisen mikobakterijski encim InhA, specifično zavira sintezo mikolnih kislin in s tem lipidov celične stene. Z različnimi mehanizmi delovanja inhibira tudi sintezo nukleinskih kislin in metabolizem oziroma celično dihanje mikobakterij. (5, 33, 39)

2.1.2 Rifamicinski antibiotiki

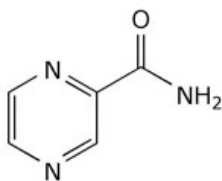


Slika 4: Struktura rifampicina

Rifamicinski antibiotiki so najbolj učinkovite trenutno dostopne ATL učinkovine. (7) Z vezavo na β -podenoto zavirajo bakterijsko od DNA odvisno RNA-polimerazo in s tem sintezo RNA. Delujejo baktericidno na vse metabolno aktivne mikobakterije, tudi na tretjo populacijo mikobakterij med njihovimi kratkimi obdobji rasti. (1, 5, 6)

Rifapentin ima na splošno večjo aktivnost kot rifampicin (RMP) in se lahko brez prilagoditve odmerka uporablja pri bolnikih s spremenljivo stopnjo jetrne okvare. (5)

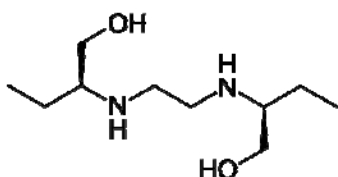
2.1.3 Pirazinamid



Slika 5: Struktura pirazinamida

Pirazinamid (PYR) je predzdravilo. Pirazinojska kislina, ki nastane po hidrolizi pirazinamida pod vplivom mikobakterijske pirazinamidaze, deluje baktericidno – najverjetneje kot antimetabolit nikotinamida moti sintezo bakterijske NAD. (5) V največji meri deluje na starejše, metabolno nizko aktivne znotrajcelične mikobakterije v kislem okolju. (7, 34) Povzroči dodatno znižanje pH v njihovem neposrednem okolju in posledično znižanje membranskega potenciala, potrebnega za transport določenih molekul preko membrane (npr. privzem uracila in metionina v celice). S tem zavira sintezo RNA in proteinov ter sintezo molekul adenzotriposfata. (5, 7, 34)

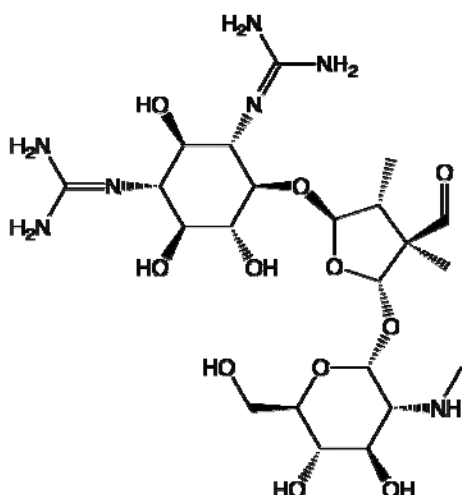
2.1.4 Etambutol



Slika 6: Struktura etambutola

Etambutol (ETB) deluje bakteriohistatično prek vpliva na sintezo mikobakterijske celične stene. Zavira encim arabinozil transferazo, tako preprečuje sintezo arabinogalaktana in v manjši meri lipoarabinomanana. Pogosto se uporablja zaradi sinergističnega delovanja, saj z vplivom na celično steno olajša prodiranje učinkovin, ki delujejo znotraj mikobakterij (npr. rifampicin). (5, 36)

2.1.5 Streptomicin



Slika 7: Struktura streptomicina

Streptomicin (STM) je bil prvi uporabljeni učinkoviti antibiotik za zdravljenje TB. (6, 7) Zaradi hidrofilne strukture se slabo absorbira iz GIT, zato ga dajemo intramuskularno. (5) Deluje baktericidno na hitro rastoče mikobakterije v nevtralnem ali rahlo bazičnem okolju. (5, 7) Z vezavo na 30S podenoto ribosomov inhibira sintezo proteinov v fazah iniciacije in podaljševanja polipeptidne verige ter dodatno povzroča napačno branje matrice m-RNA in poškodbe celične membrane. (5, 37)

2.1.6 Učinkovine drugega izbora

Mednje spadajo **fluorokinoloni (ciprofloksacin, levofloksacin, moksifloksacin in drugi), etionamid, p-aminosalicilna kislina, cikloserin, kapreomicin, kanamicin** itd. (5, 7) Na splošno jih bolniki slabše prenašajo oziroma imajo ožje terapevtsko okno in višjo pojavnost neželenih učinkov, so dražji in manj učinkoviti, zdravljenje pa je dolgotrajnejše. (4, 5) Uporabljajo se v primeru odpornosti ali neprenašanja učinkovin prvega izbora ter ob ponovitvi TB. (5)

2.2 ZDRAVLJENJE LATENTNE TUBERKULOZNE OKUŽBE

Preventivno zdravljenje latentne tuberkulozne okužbe (ang. *LTBI – latent tuberculosis infection*) je potrebno ali priporočljivo pri osebah s povečanim tveganjem za nastanek aktivne TB. To so običajno osebe z določenimi zdravstvenimi stanji (npr. okuženi z virusom HIV), bližnji kontakti bolnikov z aktivno TB ali osebe iz skupin z veliko pogostostjo okužbe in bolezni (priseljenci, sezonski delavci, brezdomci). (1, 13)

Glede na ugodno razmerje med koristjo zdravljenja in tveganjem za bolnika se v Sloveniji priporočajo naslednji režimi zdravljenja:

- rifampicin in izoniazid (3 mesece) – potrebno je spremljanje bolnikov zaradi povečanega tveganja za pojav hepatotoksičnosti;
- izoniazid (9 mesecev);
- rifampicin in pirazinamid (2 meseca). (45)

Ameriška priporočila za zdravljenje LTBI odsvetujejo dvomesečni režim s kombinacijo rifampicina in pirazinamida zaradi nesprejemljive pojavnosti zmerne ali hude hepatotoksičnosti, ki se je pokazala v mnogih raziskavah. (8)

2.3 ZDRAVLJENJE AKTIVNE OBLIKE TUBERKULOZE

Zdravljenje poteka v dveh fazah:

- v začetni fazi zdravljenja TB se osredotočimo na hitro uničenje aktivnih mikroorganizmov. Ključna je torej baktericidna aktivnost zdravil. To merimo z deležem bolnikov, ki jim po dveh mesecih zdravljenja ne dokažemo več obstoja mikobakterij v izmečku;
- namen nadaljevalne (stabilizacijske) faze pa je uničenje vseh preostalih mikroorganizmov, sposobnih za življenje. V tej fazi je ključna sterilizirajoča aktivnost, ki jo merimo s stopnjo ponovitve bolezni po uspešno zaključenem zdravljenju. (1, 6)

Zdravljenje TB mora biti v začetni fazi neposredno nadzorovano (ang. *DOT – directly observed treatment*) pri vseh bolnikih, v nadaljevanju zdravljenja pa pri bolnikih, pri katerih obstaja velika verjetnost nekompliance. (1, 6)

Zdravila naj bi bolniki jemali v obliki skupnega dnevnega odmerka in ne v obliki samostojnih odmerkov posameznih učinkovin. Skupni dnevni odmerek pomeni potencialno večjo učinkovitost. S tem je tudi olajšano pravilno jemanje in neposredno nadzorovano zdravljenje (DOT). Na voljo so nekateri pripravki s kombinacijo učinkovin, ki zmanjšajo možnost napak pri zdravljenju (manjše število tablet, ki jih mora bolnik vzeti) in tveganje za razvoj pridobljene odpornosti mikobakterij. (14)

Za način zdravljenja se odločamo na podlagi štirih kategorij (po WHO), v katere razdelimo bolnike glede na pomen in stroškovno učinkovitost zdravljenja (preglednica I).

Preglednica I: Režimi zdravljenja, ki jih priporoča WHO,
za različne kategorije bolnikov s TB (6, 7, 43)

Kat.	bolniki s TB	režim odmerjanja			
		začetna faza (dnevno ali trikrat tedensko)		nadaljevalna faza (dnevno ali trikrat tedensko)	
		št. mesecev zdravljenja	uč.	št. mesecev zdravljenja	uč.
1	novi mikroskopsko pozitivni bolniki	2	INH, RMP, PYR, ETB	4	INH, RMP
	novi mikroskopsko negativni bolniki z obsežno prizadetostjo pljuč	ali		ali	
	novi bolniki s težjo zunajpljučno TB	2	INH, RMP, PYR, STM	6	INH, ETB (dnevno)
	bolniki, sočasno okuženi z virusom HIV				
2	predhodno zdravljeni bolniki v primerih relapsa, zdravljenja po prekinitvi ali odpovedi prvotnega zdravljenja	3	INH, RMP, PYR, ETB, STM (prva 2 meseca)	5	INH, RMP, ETB
3	novi mikroskopsko negativni bolniki	2	INH, RMP, PYR, ETB	4	INH, RMP
	bolniki z manj hudo obliko zunajpljučne TB	ali		ali	
		2	INH, RMP, PYR	6	INH, ETB (dnevno)
4	bolniki s kronično in multirezistentno TB	posebej sestavljeni standardni ali individualni režimi odmerjanja			

V primeru DOT se lahko uporabljajo tudi intermitentni (2- do 3-krat tedenski) režimi zdravljenja. Učinkovitost in pojavnost neželenih učinkov sta primerljivi z dnevnimi režimi odmerjanja. (14)

2.4 ZDRAVLJENJE TUBERKULOZE V PRIMERU ODPORNOSTI

Odpornost *M. tuberculosis* proti izoniazidu in drugim učinkovinam od leta 1984 narašča, tako pri novo okuženih kot pri predhodno zdravljenih bolnikih, zlasti ob sočasni okužbi z virusom HIV. (4, 5) Pri monorezistenci gre za odpornost proti eni izmed učinkovin prvega izbora, pri polirezistenci pa za odpornost proti dvema ali več učinkovinam prvega izbora, vendar ne hkrati proti izoniazidu in rifampicinu. (40) Pojavili so se tudi številni sevi, odporni proti izoniazidu in rifampicinu (ang. *multidrug-resistant tuberculosis*). (4) O razširjenem spektru odpornosti (ang. *extensively drug-resistant tuberculosis*) govorimo, kadar so klice odporne proti izoniazidu, rifampicinu in fluorokinolonom ter vsaj proti eni izmed aminoglikozidnih učinkovin drugega izbora za parenteralno aplikacijo (npr. amikacin ali kanamicin). V primeru odpornosti je treba režime zdravljenja ustrezno

prilagoditi. (4, 15) Pred začetkom terapije je potrebno pridobiti podatke o morebitnem predhodnem zdravljenju in testirati občutljivost sevov mikobakterij za posamezne učinkovine. (6)

2.5 NEŽELENI UČINKI TUBERKULOSTATIKOV

2.5.1 Isoniazid

Pri uporabi izoniazida se pogosto pojavi hepatotoksičnost. (5) Redko (v manj kot 0,2 % primerov) povzroča periferno nevropatijo, ki jo preprečimo in zdravimo s piridoksinom, akne in psihične motnje. Opisane so tudi preobčutljivostne reakcije. (1, 14, 35)

2.5.2 Rifampicin

Rifampicin (R) povzroča oranžno do rdeče obarvanje urina in drugih telesnih tekočin. (1) Je potencialno hepatotoksičen. Lahko povzroči gastrointestinalne (GIT) motnje, katerih pojavnost je raznolika. Kožni izpuščaj se pojavi pri 6 % bolnikov, med katerimi pa gre le v 0,07 do 0,3 % primerov za resnično preobčutljivost, zaradi katere je potrebno zdravljenje prekiniti. Pride lahko tudi do trombocitopenije in gripoznega sindroma (ang. *flu-like syndrome*), ki se pojavi pri 0,4 do 0,7 % bolnikov, ki prejemajo intermitentno zdravljenje. (5, 7, 14) Redko, prav tako le pri intermitentnem zdravljenju, lahko povzroči ledvično odpoved. (7)

2.5.3 Pirazinamid

Pirazinamid je potencialno hepatotoksičen. (5) Povzroči povišanje koncentracij sečne kisline v krvi, ki pa običajno ne povzročajo neželenih posledic. (1) Bolečine v sklepih se lahko pojavijo v 40 % primerov. Pri običajnih odmerkih pogosto pride do prebavnih težav, kot sta blaga neješčnost in slabost. Bruhanje in huda slabost se pojavita redko, razen pri visokih odmerkih. (14) Pirazinamid lahko neugodno vpliva na čas strjevanja krvi in integriteto žil. (35)

2.5.4 Etambutol

Etambutol lahko povzroči vnetje vidnega živca (do 18 % bolnikov, ki prejemajo visoke dnevne odmerke). Pri od 0,2 do 0,7 % bolnikov se lahko pojavijo preobčutljivostne kožne reakcije, ki zahtevajo prekinitev zdravljenja. (1, 14)

2.5.5 Streptomicin

Streptomicin lahko povzroči nepopravljivo okvaro sluha in motnje ravnotežja. Zaradi ototoksičnosti je kontraindiciran v nosečnosti. Ledvično popuščanje, ki zahteva prekinitvev zdravljenja, se pojavlja pri 2 % bolnikov. (1, 14)

3 HEPATOTOKSIČNOST

3.1 ANATOMIJA IN FIZIOLOGIJA JETER

Jetra so največja žleza v človeškem telesu. (46) Njihova osnovna vloga je presnova absorbiranih hranil in zmanjšanje izpostavljenosti telesa različnim ksenobiotikom s t. i. metabolizmom prvega prehoda. (8) Jetra tako pomembno vplivajo tudi na delovanje peroralno zaužitih učinkovin, ki jih splanhični krvni obtok prenese iz GIT neposredno v jetra. Presnovni encimi z reakcijami prve faze (oksidacije, redukcije, hidrolize) in reakcijami druge faze (glukuronacije, sulfatacije, acetilacije, konjugacije z glutationom itd.) pretvarjajo učinkovine v oblike, ki se lažje izločajo iz telesa. V tretji fazi celični prenašalni proteini omogočajo izločanje teh snovi v žolč ali sistemski krvni obtok. (8, 31)

Dve tretjini jetrne mase predstavljajo hepatociti. Njihove naloge vključujejo sintezo večine esencialnih serumskih proteinov, proizvodnjo žolča in njegovih prenašalcev, uravnavanje nivoja hranil in metabolizem učinkovin, endotoksinov, bilirubina itd. za lažje izločanje z žolčem ali urinom. (9)

Preostali del predstavlja Kupfferjeve celice, ki s fagocitozo odstranjujejo bakterije in endotoksine iz portalne krvi, zvezdaste Itove celice, endotelijske celice ter krvne žile, žolčni vodi in oporne strukture. (9)

Vzroke jetrnih bolezni v grobem razdelimo na hepatocelularne, holestatske in mešane. Značilni simptomi jetrnih bolezni so zlatenica, utrujenost, srbenje, bolečina v predelu jeter, napihnjen trebuh, neješčnost in krvavitve GIT. Pogosto pa bolniki ostanejo asimptomatski. (9, 11)

3.2 JETRNE PREISKAVE

V večini primerov za pravilno diagnozo jetrnih bolezni zadoščajo informacije o predhodnih boleznih ali zdravljenju, telesni pregled in laboratorijsko testiranje. Jetrni testi

so ključni pri postavitvi diagnoze in spremljanju odziva na zdravljenje. (9, 31) Za izboljšanje občutljivosti in specifičnosti jih uporabljamo v kombinacijah (t. i. baterijah). (9) Referenčne vrednosti pri posameznih jetrnih testih se med laboratoriji pogosto razlikujejo. (8) Poleg laboratorijskih testov so pomembne še druge preiskave, na primer slikovna diagnostika in biopsija jeter. (9, 31)

3.2.1 Testi detoksifikacijske in izločevalne funkcije jeter

Serumski bilirubin: bilirubin je razgradni produkt hemoglobina. Nastaja v celicah retikulo-endotelijskega sistema iz odmirajočih eritrocitov in v jetrnih celicah iz hemoproteinov (citokromi, katalaza, peroksidaza). (47) Ob razgradnji hema nastane nekonjugirani (indirektni) bilirubin, ki se vezan na albumin prenese v hepatocite, kjer pod vplivom uridindifosfat glukuroniltransferaze poteče konjugacija. Konjugirani (direktni) bilirubin se z membranskim prenašalnim proteinom (ang. *multidrug resistance-associated protein*) izloča v žolčne kanalikule in po žolčnih izvodilih naprej v dvanajstnik. Intestinalne bakterije pretvorijo večji del v vodotopni urobilinogen, ki se ponovno vključi v enterohepatični cikel. Preostali konjugirani bilirubin se po pretvorbah v črevesju izloči z blatom. Urobilinogen pa se izloča skozi ledvice. (9)

Običajne vrednosti serumskih koncentracij celokupnega bilirubina (BLR_{cel}) znašajo do 17 $\mu\text{mol/L}$. Od tega do 30 % (do 5,1 $\mu\text{mol/L}$) predstavlja direktni bilirubin (BLR_{dir}), preostali del pa indirektni bilirubin. (9) Zlatenica se pojavi pri koncentracijah nad 50 $\mu\text{mol/L}$. (8, 47) Test je sorazmerno slabo občutljiv zaradi velikih rezerv v funkcijski sposobnosti jeter. (46) Povišane vrednosti nekonjugiranega bilirubina se pojavijo pri nekaterih dednih napakah (Gilbertov sindrom, Crigler-Najjarov sindrom) in hemolizi. Konjugirana hiperbilirubinemija pa je v skoraj vseh primerih posledica okvarjenega izločanja bilirubina zaradi bolezni jeter ali žolčnih izvodil. (9)

Amoniak v krvi: amoniak nastaja ob razgradnji aminokislin v telesu in črevesnih bakterijah. V jetrih poteče pretvorba amoniaka v sečnino, ki se izloča skozi ledvice. Vlogo pri detoksifikaciji imajo tudi prečno-progaste mišice, v katerih ob vezavi amoniaka na glutaminsko kislino nastaja glutamin. Povišana koncentracija amoniaka v krvi tako ni zanesljiv kazalec poslabšanja jetrne funkcije. (9)

3.2.2 Serumski encimi

Aminotransferaze (transaminaze): alanin aminotransferaza (**ALT**) in aspartat aminotransferaza (**AST**) omogočata prenos aminoskupine iz alanina oziroma aspartata na α -ketoglutarat. S tem sodelujeta pri pretvorbah aminokislin. (42) Navadno sta v serumu prisotni v nizkih koncentracijah katalitične aktivnosti, povišane vrednosti pa odražajo poškodbe membrane, mitohondrijev ali drugih struktur v hepatocitih. (8, 9) ALT je bolj specifična, saj se primarno nahaja le v jetrih in ledvicah, AST pa tudi v srčni mišici, skeletnih mišicah, možganih, trebušni slinavki, pljučih, levkocitih in eritrocitih. (8, 9, 46) Razpolovni čas ALT znaša 47 ur, AST pa 17 ur. (17)

Zgornje meje referenčnih vrednosti znašajo 667 nkat/L oziroma 40 U/L za moške in 500 nkat/L oziroma 30 U/L za ženske. (19) Običajno so višje pri posameznikih s povišanim indeksom telesne mase ter nižje pri otrocih in starejših odraslih. Meritve morajo biti opravljene vedno ob istem času, saj se lahko vrednosti transaminaz tekom dneva spreminjajo tudi do 45 %. (8) Vrednosti ALT in AST porastejo pri skoraj vseh jetrnih boleznih, pa tudi po telesni vadbi, hemolizi ali poškodbi mišic. (8, 46)

Povišanje vrednosti ALT in AST lahko razdelimo v tri kategorije: blago (< 5-kratno) povišanje, zmerno (5- do 10-kratno) povišanje in izrazito (> 10-kratno) povišanje vrednosti, vendar pa je povezanost med nivojem povišanja vrednosti aminotransferaz in stopnjo poškodbe jetrnih celic majhna. (9, 17)

Alkalna fosfataza predstavlja skupino izoencimov, ki jih najdemo v jetrih, kosteh, posteljici in tankem črevesju. Omogoča defosforilacijo številnih molekul, na primer proteinov in nukleotidov. (44) V jetrih sodeluje pri nastanku žolča. Povišane vrednosti običajno pomenijo holestazo, lahko pa narastejo tudi pri poškodbah jetrnih celic, boleznih kosti, srčnem popuščanju in hipertiroidizmu ter med nosečnostjo ali v času intenzivne rasti kostnega tkiva. (9) Normalne vrednosti koncentracij katalitične aktivnosti znašajo od 44 do 147 IU/L, lahko pa se razlikujejo glede na starost in spol. (20)

Γ -glutamyltranspeptidaza katalizira prenos γ -glutamilne skupine med peptidi. (23) Nahaja se v vseh predelih hepatobiliarnega trakta, v trebušni slinavki, ledvicah in črevesu. (46) Normalne vrednosti znašajo od 11 do 58 IU/L za moške in od 7 do 32 IU/L za ženske. (41) Povišane vrednosti so lahko odraz jetrnih bolezni, zastoja žolča ali kongestivne srčne bolezni, pojavijo pa se tudi pri čezmernem pitju alkohola ter pogosto pri sladkorni bolezni,

povečanem delovanju ščitnice, revmatoidnem artritisu in obstruktivni bolezni pljuč. (21, 46)

3.2.3 Testi biosintetske funkcije jeter

Serumski albumin: njegovi glavni nalogi sta uravnavanje onkotskega tlaka in prenos lipofilnih molekul po krvi. Serumsko koncentracija albumina je neobčutljiv in nespecifičen kazalec biosintetske sposobnosti jeter. Normalne vrednosti znašajo od 3,4 do 5,4 g/dL, znižajo pa se lahko pri kroničnih jetrnih boleznih, boleznih GIT, proteinski podhranjenosti, nefrotskem sindromu in kroničnih vnetjih. (9)

Serumski globulini: α - in β -globulini nastajajo primarno v hepatocitih, γ -globulini pa v limfocitih B. Γ -globulini porastejo ob kronični jetrni bolezni, na primer pri kroničnem hepatitisu in cirozi. Vrednost se poveča zaradi povečane sinteze protiteles, usmerjenih proti bakterijskim antigenom iz GIT, ki jih okvarjena jetra ne morejo razgraditi. (9)

Protrombinski čas je najboljši kazalec sintetske funkcije jeter, saj odraža serumske koncentracije faktorjev strjevanja krvi II, V, VII in X – vsi nastajajo izključno v hepatocitih. (9) Podaljšan je lahko tudi pri zastoju žolča, ki povzroči moteno absorpcijo v maščobah topnega vitamina K. (46) Običajne vrednosti znašajo od 12 do 16 s. Rezultate pogosteje izražamo kot mednarodno normalizirano razmerje (ang. *INR – International normalized ratio*). Gre za razmerje med protrombinskim časom pri bolniku in protrombinskim časom kontrolnega vzorca plazme. Referenčne vrednosti znašajo od 1,0 do 1,3. (9, 41, 46)

Za celotno oceno encimskih (in drugih) testov ne zadostuje enkratna meritev parametrov. Potrebno je merjenje vrednosti v rednih časovnih intervalih in tako časovno spremljanje poteka sprememb. (19)

3.2.4 Serološki testi

Gre za bakterijske in virusne presejalne (ang. *screening*) teste. Pri določanju etiologije jetrnih boleznih je pomembno predvsem testiranje okuženosti z virusom hepatitisa A, B in C. (8, 31)

3.2.5 Druge preiskave

Med metodami slikovne diagnostike se najpogosteje uporabljajo ultrasonografija, računalniška tomografija in magnetna resonanca. Pogosto, zlasti pri kroničnih obolenjih, je

potrebna biopsija jeter, ki nam je v pomoč pri diagnozi jetrnih bolezni, vključno s poškodbami jeter, ki jih povzročijo zdravila. Še večjo uporabnost pa ima pri oceni stopnje poškodbe jeter, pri napovedi poteka bolezni in spremljanju odziva na zdravljenje. (9)

3.3 Z ZDRAVILI POVZROČENE POŠKODBE JETER

Z zdravili povzročene poškodbe jeter (ang. *DILI – drug-induced liver injuries*) se navadno pojavijo v prvih nekaj mesecih po začetku zdravljenja z zdravilom, odgovornim za pojav z zdravili povzročene hepatotoksičnosti (ang. *DIH – drug-induced hepatotoxicity*). Gre zgoj za klinično diagnozo – običajno merimo povišanje ravni serumskih transaminaz brez histološke potrditve poškodb jetrnih celic. Pred postavitvijo diagnoze je treba izključiti druge vzroke poškodb, kot je na primer virusni hepatitis. Diagnozo DIH oziroma DILI lahko potrdimo s padcem vrednosti ALT in/ali AST po prekinitvi zdravljenja in s ponovnim vsaj dvakratnim povišanjem vrednosti transaminaz po ponovni uvedbi učinkovine. (8)

3.3.1 Vzroki za pojav z zdravili povzročenih poškodb jeter

DILI so lahko posledica neposredne toksičnosti učinkovin, njihovih presnovnih produktov ali imunološko posredovanega odziva, ki prizadenejo hepatocite, žolčne epiteljske celice in/ali jetrni krvni obtok. (8) Nekateri pogostejši mehanizmi vključujejo poškodbe celične membrane hepatocitov, zaviranje prenašalnih proteinov, aktivacijo limfocitov T, sprožitev apoptotičnih procesov, zmanjšano proizvodnjo molekul adenozintrifosfata zaradi inhibicije mitohondrijev in poškodbe žolčnih vodov. (31) V mnogih primerih točen mehanizem in dejavniki hepatotoksičnosti niso v celoti pojasnjeni. (8)

Predvidljivi DILI so na živalskih modelih običajno odvisni od odmerka, pojavljajo se pogosteje in hitreje kot nepredvidljive reakcije. Ponavadi se pojavijo zaradi delovanja radikalov, ki povzročajo nekrozo hepatocitov na območjih, najbolj oddaljenih od jetrnih arteriol, ki prejmejo najmanj hranilnih snovi in kisika, so bolj občutljiva in se zadnja regenerirajo. (8, 46)

Večino tipov DILI pa predstavljajo nepredvidljive reakcije, in sicer:

- preobčutljivostne reakcije, ki jih lahko sprožijo proste ali na jetrne proteine kovalentno vezane učinkovine in njihovi presnovki, ter

- metabolne idiosinkratične reakcije, ki so rezultat prirojenih ali pridobljenih sprememb presnovnih poti, kar vključuje nastanek ali neobičajno počasno razgradnjo hepatotoksičnih snovi.

Pojavljajo se neodvisno od odmerka in relativno redko za posamezno učinkovino. Vodijo lahko v poškodbe jetrnih celic in/ali zastoj žolča. Nekroza hepatocitov navadno poteka v celotnih jetrnih režnjih in ne le na posameznih območjih. (8)

Na pojav DILI vplivajo tudi nekateri kofaktorji. Etanol inducira CYP 2E1 in s tem pospeši metabolizem nekaterih učinkovin, na primer paracetamola. Acetaldehid, presnovni produkt etanola, prispeva k zmanjšanju zalog glutationa, konjugaciji proteinov in nastajanju radikalov. Kronično uživanje alkohola preko aktivacije zvezdastih celic sproži povečano nastajanje kolagena v jetrih in posledično fibrozo. (8)

3.3.2 Tipi z zdravili povzročenih poškodb jeter

Jetрна adaptacija je najblažja oblika DILI. Pride lahko do indukcije t. i. preživetvenih (ang. *survival*) genov, vključno s tistimi, ki uravnavajo antioksidacijske, protivnetne in antiapoptotične procese. Ti utišajo škodne procese, nastale zaradi delovanja toksinov. Poškodbe lahko spodbudijo tudi proliferacijo hepatocitov in indukcijo jetrnih mikrosomalnih (CYP) encimov. Običajno se asimptomatsko prehodno povišajo vrednosti ALT. (8)

Pri akutnem hepatitisu in akutnih poškodbah jetrnih celic so bolniki lahko asimptomatski ali pa imajo določene simptome, kot so vročina, slabost, bruhanje, neješčnost in letargija. Obseg poškodb je zelo različen – od žariščne nekroze do fulminantne jetrne odpovedi. Izrazito povišane vrednosti transaminaz z zlatenico nakazujejo resno bolezen jeter. (8, 31)

Z zdravili povzročene kronične poškodbe jetrnih celic se lahko kažejo v različnih oblikah:

- akumulacija endogenih pigmentov;
 - zamaščenost jeter – v hujših primerih pride do hipoglikemije, povišanih vrednosti transaminaz, podaljšanega časa strjevanja krvi in metabolne acidoze. V večini primerov gre za reverzibilen proces, če zdravljenje pravočasno prekinemo;
 - fibroza in ciroza jeter lahko sledita obsežnejšim hepatocelularnim poškodbam.
- (8, 31)

Granulomatozni hepatitis je lahko posledica infekcijskih, vnetnih ali neoplastičnih obolenj. (8) Če gre za tuberkulozno vnetje, lahko med ATL zdravljenjem pride celo do

padca vrednosti transaminaz. (10) Pogost vzrok so tudi preobčutljivostne reakcije na nekatere zdravilne učinkovine, na primer na pirazinamid. Bolniki imajo lahko vročino, bolečine v mišicah, pojavijo se izpuščaj, letargija, bolezen bezgavk ter povečanje jeter in vranice s povišanimi vrednostmi transaminaz. (8)

Zastoj žolča povzroči asimptomatske, običajno reverzibilno povišane vrednosti alkalne fosfataze in bilirubina. (8) Pojavi se kot posledica zmanjšanega izločanja žolča ali zapore žolčnih vodov. Akutna holestaza navadno izzveni po ukinitvi terapije, v 1 % primerov pa se lahko razvije v kronično. (31)

4 Z ZDRAVILI POVZROČENE POŠKODBE JETER PRI ZDRAVLJENJU TUBERKULOZE

4.1 HEPATOTOKSIČNOST TUBERKULOSTATIKOV

Pri zdravljenju s posameznimi tuberkulostatiki v primerih LTBI gre pri pojavu hepatotoksičnosti največkrat za metabolne idiosinkratične reakcije. Ocene tveganja za pojav hepatotoksičnosti so navedene pri posameznih učinkovinah. Velike razlike med ocenami tveganja za pojav hepatotoksičnosti posameznih raziskav so posledica različnih definicij hepatotoksičnosti, izbire bolnikov in morebitnih drugih vzrokov za pojav hepatotoksičnosti. (14)

Pri zdravljenju aktivne oblike TB je zaradi uporabe številnih režimov ter različnih načinov spremljanja in poročanja težko ovrednotiti posamezne režime. Različne raziskave ocenjujejo tveganje za pojav DILI pri zdravljenju TB na od 5 do 33 %. (8)

4.1.1 Isoniazid

Povišane vrednosti transaminaz so v večini primerov rezultat jetrne adaptacije. (8) Pri nekaterih presnovnih pretvorbah izoniazida nastanejo reaktivni metaboliti (na primer N-acetilhidrazin), ki se preko radikalskih mehanizmov vežejo na celične makromolekule v jetrih, kar lahko privede do jetrne nekroze. (5, 32)

Glede na rezultate kliničnih študij je stopnja hepatotoksičnosti povezana z naraščajočo starostjo in se zdi višja pri ženskah kot pri moških. (5) Po podatkih novejših kliničnih raziskav je pojavnost hepatitisa od 0,1 do 0,15 % pri bolnikih, ki prejemajo izoniazid v monoterapiji za zdravljenje LTBI. (14) Pri sočasnem zdravljenju z drugimi ATL

učinkovinami brez rifampicina je bila v meta-analizi možnost razvoja hepatitisa ocenjena na 1,6 %, v kombinaciji z rifampicinom pa je bilo tveganje še večje, od 2,55 do 2,7 %. (8, 14)

4.1.2 Rifampicin

Rifampicin lahko odvisno od odmerka povzroči moten privzem bilirubina v hepatocite, kar vodi v nekonjugirano hiperbilirubinemijo in zlatenico brez poškodbe jetrnih celic. Zaradi zaviranja izločanja bilirubina na ravni žolčnih kanalikulov se lahko pojavi tudi asimptomatska konjugirana hiperbilirubinemija. V nekaterih primerih povzroča poškodbe jetrnih celic in potencira hepatotoksičnost drugih ATL učinkovin. Spodbuja nastajanje toksičnih presnovkov izoniazida in s tem pojav metabolnih idiosinkratičnih reakcij pri bolnikih, ki prejemajo izoniazid. Preobčutljivostne reakcije so redke, pojavljajo se lahko pri intermitentnem zdravljenju z višjimi odmerki v prvem mesecu zdravljenja. (8)

Prehodna asimptomatska hiperbilirubinemija se lahko pojavi pri 0,6 % bolnikov. Lahko se razvije tudi resnejši klinični hepatitis tipično holestatskega izvora, pogosteje pri sočasnem zdravljenju z drugimi ATL učinkovinami. (14)

4.1.3 Pirazinamid

Pirazinamid lahko sproži od odmerka in trajanja zdravljenja odvisne, pa tudi idiosinkratične DILI. (5, 8) Preko nastajanja radikalov lahko povzroči preobčutljivostne reakcije z eozinofilijo in poškodbami jeter, granulomatozni hepatitis in redko tudi jetrno odpoved, ki vodi v smrt. (8, 38)

V novejših raziskavah hepatotoksičnosti pri zdravljenju z odmerki pirazinamida ≤ 25 mg/kg telesne mase dnevno v kombinaciji s številnimi drugimi učinkovinami, vključno z izoniazidom, je bila pojavnost hepatotoksičnosti majhna (manj kot 1 %). Čeprav redkeje pride do poškodbe jeter kot pri izoniazidu ali rifampicinu, je ta lahko resnejša in traja dlje. (14)

4.1.4 Učinkovine drugega izbora

Hepatotoksičnost so opazili tudi pri nekaterih učinkovinah drugega izbora – etionamidu, protonamidu in p-aminosalicilni kislini ter redkeje pri fluorokinolonih. (8, 10)

4.2 VPLIV DRUGIH DEJAVNIKOV NA POJAV Z ZDRAVILI POVZROČENIH POŠKODB JETER

Na pojav DILI glede na rezultate večine opravljenih raziskav poleg narave samih učinkovin vplivajo tudi drugi dejavniki, kot so visoka starost, razširjena oblika TB, podhranjenost, alkoholizem, neobičajne začetne vrednosti serumskih transaminaz ali bilirubina, sposobnost acetilacije (ang. *acetylator status*), sočasna okužba z virusom HIV in visoko aktivno antiretrovirusno zdravljenje okužb HIV (ang. *highly active antiretroviral therapy*), kronična okužba z virusom hepatitisa B ali C ali druga predhodno obstoječa bolezen jeter ter nosečnost ali obdobje do treh mesecev po porodu. S hepatotoksičnostjo so povezani tudi polimorfizmi genov, ki kodirajo encime citokroma P450 2E1 in glutation-S-transferazo. (8, 11)

4.3 ZDRAVLJENJE AKTIVNE OBLIKE TUBERKULOZE PRI POJAVU Z ZDRAVILI POVZROČENIH POŠKODB JETER

Isoniazid in zlasti rifampicin sta pri zdravljenju TB ključnega pomena, kar upravičuje njuno uporabo tudi v primeru že prej obstoječe bolezni jeter. (8, 14) Standardni režim zdravljenja (preglednica I) se lahko uporablja pri bolnikih prenašalcih virusa hepatitisa, bolnikih s prebolelim akutnim hepatitisom in bolnikih, ki prekomerno uživajo alkohol, če ni prisotnih kliničnih znakov kronične jetrne bolezni. Kadar so začetne vrednosti serumske ALT (ali po nekaterih priporočilih AST) več kot trikrat nad zgornjo mejo referenčnih vrednosti (ang. *ULN – upper limit of normal*) in TB najverjetneje ni vzrok za to, se priporočajo prirejeni režimi zdravljenja. (8)

Potrebno je redno klinično in biokemijsko spremljanje bolnikov. Pri odraslih bolnikih se ob začetku zdravljenja TB priporočajo meritve serumskih transaminaz (ALT in AST), bilirubina, alkalne fosfataze, kreatinina in števila trombocitov. (8, 14) Pri bolnikih z že prej obstoječo hudo boleznijo jeter je smiselno periodično opravljanje meritev protrombinskega časa in INR. (8)

Rutinsko merjenje transaminaz, bilirubina in alkalne fosfataze (vsak teden ali vsaka dva tedna) med zdravljenjem je glede na priporočila Ameriškega torakalnega združenja (ang. *ATS – American Thoracic Society*) potrebno v primeru neobičajnih začetnih vrednosti in pri bolnikih, ki kronično uživajo alkohol, sočasno jemljejo druga hepatotoksična zdravila, imajo virusni hepatitis oziroma so imeli jetrno bolezen v preteklosti, so okuženi z

virusom HIV ali pa je že prišlo do predhodnega pojava TB DILI. (8, 11) Večina strokovne literature priporoča pozorno (tedensko ali vsaka dva tedna) spremljanje vseh bolnikov v prvih dveh mesecih ATL zdravljenja, saj je v tem času tveganje za pojav DILI največje. (8, 11, 12)

Zdravljenja z ATL učinkovinami, zlasti z rifampicinom, naj ne bi prekinjali ob blažjih težavah GIT, ki so razmeroma pogoste v prvih tednih zdravljenja, ali ob zmernem asimptomatskem povišanju vrednosti AST in/ali ALT, ki se pojavi skoraj pri 20 % bolnikov, zdravljenih s standardnim režimom s štirimi učinkovinami. (8) Glede na smernice ATS naj bi se zdravljenje s potencialno hepatotoksičnim zdravilom takoj prekinilo, če koncentracije katalitične aktivnosti serumskih transaminaz dosežejo $> 5 \times \text{ULN}$ oziroma $> 3 \times \text{ULN}$ ob sočasnih simptomih zlatenice in/ali hepatitisa. (8, 14) Enako velja za povišanje vrednosti serumskega bilirubina nad ULN (po nekaterih drugih priporočilih naj bi zdravljenje prekinili pri vrednostih celokupnega bilirubina $> 2 \times \text{ULN}$). (10, 11) Opravili naj bi serološke teste za hepatitis A, B in C, pri bolniku naj bi ovrednotili morebitne bolezni žolča, uživanje alkohola in uporabo drugih hepatotoksičnih zdravil. (8) Pri bolnikih s cirozo ali encefalopatijo se priporoča prekinitev zdravljenja že ob manjšem porastu vrednosti transaminaz. (8)

Pri bolnikih s povišanimi začetnimi vrednostmi transaminaz ($> 3 \times \text{ULN}$) ali povišanimi začetnimi vrednostmi bilirubina zaradi že prej obstoječe jetrne bolezni zdravljenje prekinemo, če se vrednosti omenjenih testov povišajo dva- do trikrat glede na začetne vrednosti. (8)

Ko vrednost transaminaz pade na $< 2 \times \text{ULN}$ (oziroma pri bolnikih s povišanimi začetnimi vrednostmi jetrnih testov na raven, približno enako začetni), lahko ponovno pričnemo s postopnim uvajanjem učinkovin. (8, 14) Po priporočilih ATS najprej uvedemo rifampicin (z etambutolom ali brez). Po treh do sedmih dneh lahko ob ponovni kontroli vrednosti ALT ponovno uvedemo izoniazid. En teden po uvedbi izoniazida lahko, če v tem času vrednosti ALT (ali AST) niso ponovno porasle, dodamo tudi pirazinamid. Če pa se vrednosti ponovno povišajo, je treba trajno prenehati z jemanjem učinkovine, ki smo jo dodali nazadnje. (8)

5 PODOBNE RAZISKAVE

Izvedene so bile številne raziskave o hepatotoksičnosti zdravil za zdravljenje TB. Veliko raziskav se je nanašalo na zdravljenje LTBI in oceno hepatotoksičnosti posameznih učinkovin, nekatere pa so se osredotočile na vpliv posameznega dejavnika (npr. starosti, spola, sočasne okužbe z virusom HIV) na razvoj hepatotoksičnosti. Opravljene so bile tudi primerjalne študije različnih režimov zdravljenja aktivne oblike TB.

V raziskavi, ki je vključevala 3007 bolnikov z aktivno obliko TB, so *dr. Chang* in sodelavci primerjali dva režima zdravljenja v nadaljevalni fazi: prvi je vključeval pirazinamid, izoniazid in/ali rifampicin, drugi pa samo izoniazid in rifampicin. Vključeni so bili bolniki z domnevno hepatotoksičnostjo, definirano kot povišanje vrednosti ALT na $> 3 \times \text{ULN}$, po 12 ali več tednih zdravljenja. Vsak primer hepatotoksičnosti so z ozirom na starost in spol primerjali s tremi kontrolnimi subjekti glede na režim zdravljenja, ki so ga bili bolniki deležni od štiri tedne pred pojavom hepatotoksičnosti do samega pojava. Pirazinamid, dodan izoniazidu in rifampicinu, je precej povečal tveganje za razvoj DILI. Multivariantna analiza je pokazala tudi pomembno povezanost med hepatotoksičnostjo in hepatitisom B ter predhodnim pojavom DIH. (24)

V 11-letni študiji, opravljeni v Københavnu, so vrednotili obravnavo bolnikov s poškodbami jeter, nastalimi med zdravljenjem TB. Pri 8 % bolnikov je vrednost AST znašala $> 2 \times \text{ULN}$ že pred začetkom zdravljenja, pri nadaljnjih 8 % pa se je AST zvišala na omenjeno vrednost med samim zdravljenjem. Čeprav so bile v nekaterih primerih vrednosti AST izrazito povišane (v povprečju $6 \times \text{ULN}$, največ $25 \times \text{ULN}$), so lahko v večini primerov z enakim načinom zdravljenja nadaljevali ali ga v celoti ponovno uvedli po padcu vrednosti AST. Kot pomembne dejavnike tveganja za pojav DILI so navedli visoko starost, ženski spol in obsežno obliko TB, ne pa tudi uživanja alkohola. (25)

V manjši raziskavi, izvedeni na 50 bolnikih z aktivno TB in z normalno ohranjeno jetrno funkcijo v Nepal, so poskušali oceniti pojavnost hepatotoksičnosti med zdravljenjem TB. 38 % bolnikov je imelo vsaj dvakrat, 30 % pa nad trikrat povišane vrednosti ALT glede na začetno vrednost. Podobno je imelo 40 % vsaj dvakrat in 29 % nad trikrat povišane vrednosti AST glede na začetno vrednost. Hepatotoksičnost so definirali kot povišanje vrednosti ALT in/ali AST na $\geq 5 \times \text{ULN}$, povišanje vrednosti celokupnega bilirubina na $> 1,5 \text{ mg/dL}$ ali kakršno koli povišanje vrednosti ALT in/ali AST ob sočasni neješčnosti,

slabosti, bruhanju ali zlatenici. Razvila se je pri 8 % bolnikov. Čas za razvoj DILI je znašal od 12 do 60 dni (mediana 28 dni). Med dejavnike tveganja so uvrstili ženski spol, razširjeno obliko bolezni in podhranjenost. Ocenili so tudi, da lahko s pravočasnim odkritjem in začasno ukinitvijo učinkovine, odgovorne za pojav hepatotoksičnosti, DILI popolnoma ozdravimo. (26)

V študiji, izvedeni na 346 bolnikih (brez ciroze jeter, kroničnega hepatitisa, akutnega virusnega hepatitisa in nekaterih drugih kroničnih bolezni) z aktivno TB v severni Indiji, so se pri 56 pojavile DILI. Te so definirali z normalizacijo jetrne funkcije po ukinitvi vseh ATL učinkovin in s prisotnostjo vsaj enega izmed naslednjih kriterijev:

- povišanje vrednosti AST in/ali ALT na $\geq 5 \times$ ULN;
- povišanje vrednosti celotnega bilirubina na $> 1,5 \text{ mg/dL}$ ($> 25,6 \text{ } \mu\text{mol/L}$);
- kakršno koli povišanje vrednosti AST in/ali ALT glede na začetno vrednost ob prisotnosti simptomov – neješčnosti, slabosti, bruhanja in zlatenice.

Kot klinični dejavniki tveganja za pojav DILI so se izkazali višja starost, podhranjenost pri otrocih, čezmerno uživanje alkohola in napredovala oblika TB. Določili so tudi nekatere imunogenetske dejavnike tveganja, kot je prisotnost/odsotnost specifičnih HLA (humani levkocitni antigen)-DQ alelov. (27)

V podobni raziskavi, opravljeni v Indiji, so jetrno disfunkcijo definirali kot vrednost ALT, povišano na $> 5 \times$ ULN. Dokazali so povezavo med razvojem DILI in sočasno okužbo z virusom hepatitisa B ali predhodno kronično jetrno boleznijo, niso pa našli povezave s starostjo, spolom, uživanjem alkohola in indeksom telesne mase. V večini primerov je prekinitev terapije vodila v hitro okrevanje, ATL zdravila pa so nato lahko ponovno uvedli. (28)

V raziskavi, opravljeni v Singapurju na 1036 bolnikih, se je pri 55 bolnikih (5,3 %) med zdravljenjem s tuberkulostatiki pojavila DIH, ki so jo definirali kot povišanje vrednosti ALT in/ali AST na $> 3 \times$ ULN ali povišanje vrednosti serumskega bilirubina nad ULN ob sočasnem povišanju ALT in/ali AST na $> 2 \times$ ULN. Pomembni dejavniki tveganja so bili starost nad 60 let, ženski spol ter povišane začetne vrednosti transaminaz ali bilirubina. (22)

NAMEN IN CILJI

Namen:

pregledati obravnavo hepatotoksičnosti tuberkulostatikov v Bolnišnici Golnik za izdelavo priporočil za ustrezno ravnanje ob pojavu hepatotoksičnosti med ATL zdravljenjem. Trenutno nimamo slovenskih smernic oziroma priporočil za obravnavo hepatotoksičnosti, ki se pojavi pri zdravljenju s tuberkulostatiki.

Cilji:

1. ugotoviti pojavnost hepatotoksičnosti med bolniki, ki se zdravijo za TB;
2. ugotoviti dejavnike, ki vplivajo na pojav hepatotoksičnosti;
3. ugotoviti v praksi uporabljene kriterije za prekinitev ATL terapije zaradi hepatotoksičnosti;
4. ugotoviti v praksi uporabljene kriterije za ponovno uvedbo ATL terapije;
5. ugotoviti način ponovne uvedbe ATL terapije in ugotoviti dejavnike, ki vplivajo na uspešnost ponovne uvedbe ATL terapije oziroma ponovitev hepatotoksičnosti;
6. ugotoviti v praksi uporabljene kriterije za ponovno prekinitev ATL terapije zaradi hepatotoksičnosti;
7. ugotoviti posledice pojava hepatotoksičnosti za nadaljnje zdravljenje in ugotoviti vpliv na izid zdravljenja.

Na podlagi dobljenih rezultatov in primerjave z obstoječimi smernicami ATS za ravnanje ob hepatotoksičnosti zdravil za zdravljenje TB bomo predlagali ukrepe za izboljšanje kakovosti vodenja takih bolnikov. Ugotovitve in sklepi bodo osnova za izdelavo priporočil za ravnanje ob pojavu hepatotoksičnosti med zdravljenjem TB in za izdelavo priporočil za spremljanje hepatotoksičnosti v Registru za TB.

METODE DELA

V retrospektivno raziskavo smo vključili vse bolnike z diagnosticirano TB, ki so se zdravili v bolnišnici Golnik – KOPA v letih 2006, 2007 in 2008. Zajeli smo bolnike z diagnosticirano pljučno in/ali zunajpljučno obliko bolezni. Podatke smo pridobili iz terapevtskih list posameznih bolnikov in druge dokumentacije, zbrane v kartotekah bolnikov, ter računalniškega programa BIRPIS – pregledali smo anamneze, diagnoze, odpustnice in laboratorijske izvide.

1 OPREDELITEV HEPATOTOKSIČNOSTI

Pri opredelitvi hepatotoksičnosti smo upoštevali:

- vrednosti meritev BLR_{cel}, BLR_{dir}, ALT in AST pred začetkom ATL terapije;
- vrednosti meritev BLR_{cel}, BLR_{dir}, ALT in AST med ATL terapijo;
- prisotnost kliničnih znakov hepatitisa.

Mejo hepatotoksičnosti smo za ALT in AST postavili glede na priporočila ATS, za BLR_{cel} in BLR_{dir} pa po dogovoru z zdravniki. Hepatotoksičnost smo tako definirali kot:

- dvig vrednosti ALT in/ali AST vsaj trikrat nad zgornjo mejo referenčnih vrednosti (ang. *ULN – upper limit of normal*) ob prisotnosti kliničnih znakov hepatitisa oziroma vsaj petkrat nad ULN ob odsotnosti kliničnih znakov ali
- dvig vrednosti ALT in/ali AST vsaj trikrat nad začetno vrednost (ang. *SV – starting values*) ob prisotnosti kliničnih znakov hepatitisa oziroma vsaj petkrat nad SV ob odsotnosti kliničnih znakov, kadar so začetne vrednosti znašale enkrat do trikrat ULN, ali
- dvig vrednosti ALT in/ali AST vsaj dvakrat nad SV ne glede na klinične znake, kadar so začetne vrednosti presegale trikrat ULN, ali
- dvig vrednosti BLR_{cel} ali BLR_{dir} nad ULN ob prisotnosti kliničnih znakov hepatitisa oziroma vsaj trikrat nad ULN ob odsotnosti kliničnih znakov ali
- dvig vrednosti BLR_{cel} ali BLR_{dir} nad SV ob prisotnosti kliničnih znakov hepatitisa oziroma vsaj trikrat nad SV ob odsotnosti kliničnih znakov, kadar so začetne vrednosti presegale ULN.

Kot ULN smo upoštevali vrednosti, ki jih navaja biokemijski laboratorij Bolnišnice Golnik:

- BLR_{cel} < 18,8 μmol/L,
- BLR_{dir} < 5,1 μmol/L,
- ALT < 0,74 μkat/L za moške oziroma < 0,56 μkat/L za ženske,
- AST < 0,58 μkat/L za moške oziroma < 0,52 μkat/L za ženske.

2 ZBIRANJE PODATKOV

Pri vsaki hospitalizaciji smo glede na cilje diplomskega dela spremljali naslednje parametre:

1 Pojavnost hepatotoksičnosti

Navedli smo, ali se je pri bolnikih pojavila hepatotoksičnost. Pri bolnikih, pri katerih se je hepatotoksičnost pojavila, smo navedli datum njenega pojava.

2 Dejavniki tveganja za pojav hepatotoksičnosti

Zbrali smo naslednje podatke o bolnikih:

- demografski podatki: šifra bolnika, starost, spol, telesna masa;
- podatki o TB: datum začetka zdravljenja TB, oblika TB (pljučna, zunajpljučna, sočasna pljučna in zunajpljučna TB). V primeru pljučne TB smo opredelili, ali je šlo za mikroskopsko (v izmečku) pozitivno ali mikroskopsko negativno obliko (v kulturi pozitivno, dokazano histološko, dokazano s testom pomnoževanja nukleinskih kislin na sklop *M. tuberculosis*, ali način potrditve ni opredeljen). V primeru zunajpljučne TB smo navedli mesto (organ oziroma tkivo) pojava TB – bezgavke, poprsnica, ledvica itd.;
- podatki o drugih boleznih: sočasna okužba z virusom HIV, alkoholizem, predhodna jetrna bolezen (virusni hepatitis B, virusni hepatitis C, alkoholni hepatitis, ciroza jeter in drugo), komorbidnost oziroma druge sočasne kronične bolezni brez jetrnih bolezni (npr. sladkorna bolezen, arterijska hipertenzija, osteoporoza), podhranjenost.

Alkoholizem smo opredelili kot vsakodnevno uživanje alkohola v zadnjem letu. Podatke smo pridobili iz anamneze in druge bolnišnične dokumentacije.

Na podhranjenost smo sklepali na podlagi podatkov o statusu bolnika ob sprejemu v anamnezi in v temperaturnih listah. Če je bolnik med zdravljenjem prejemal parenteralno ali enteralno prehrano (vsaj enega izmed spodaj navedenih pripravkov), smo sklepali, da je šlo za stanje podhranjenosti. Seznam pripravkov: Ensure, Ensure Plus, Prosure, Nutricomp, Nutriflex, Alitraq, Pulmocare, Fresubin, Supportan, Diaben, Glucerna, Nepro, Kabiven;

- podatki, pridobljeni v času zdravljenja: ATL zdravila in odmerki v začetni fazi, sočasno zdravljenje z drugimi potencialno hepatotoksičnimi zdravili, vrednosti jetrnih testov (BLR_{cel}, BLR_{dir}, ALT in AST; ang. *FLT – functional liver tests*) pred začetkom ATL terapije.

Za hepatotoksična smo smatrali tista zdravila, ki imajo v povzetku glavnih značilnosti zdravila (ang. *SmPC – Summary of product characteristics*) pogostost pojava neželenih učinkov na jetra, žolčnik in žolč navedeno kot zelo pogosto ($> 1/10$), pogosto ($< 1/10$ in $> 1/100$) ali občasno ($< 1/100$ in $> 1/1000$). Zdravil, ki redko ali zelo redko povzročajo hepatotoksičnost, nismo obravnavali. Pri bolnikih, pri katerih se je pojavila hepatotoksičnost, smo navedli le zdravljenje s hepatotoksičnimi zdravili zadnji teden pred pojavom DIH.

3 Kriteriji za prekinitev ATL zdravljenja

Navedli smo, ali je bila zaradi povišanih vrednosti jetrnih testov terapija prekinjena.

Pri bolnikih, pri katerih terapija ni bila prekinjena, smo zbrali najvišje vrednosti FLT med terapijo.

Pri bolnikih, pri katerih je bila terapija prekinjena, smo zbrali naslednje podatke: datum prekinitve terapije, najvišje vrednosti FLT od začetka zdravljenja do prekinitve terapije, vrednosti FLT ob prekinitvi terapije.

Pri vseh bolnikih smo spremljali prisotnost kliničnih znakov hepatitisa ob sočasno povišanih vrednostih FLT. Med klinične znake hepatitisa smo šteli slabost, bruhanje, neješčnost, bolečine v zgornjem desnem predelu trebuha in zlatenico. Za bolnike, pri katerih v kartoteki in računalniški bazi nismo našli podatkov o kliničnih znakih, hkrati pa je bilo v odpustnici navedeno, da so terapijo prenašali dobro (brez posebnosti, brez težav oziroma so ostali asimptomatski), smo sklepali, da klinični znaki niso bili prisotni.

Pri tistih bolnikih, pri katerih so vrednosti FLT po prekinitvi terapije še narasle, smo beležili tudi najvišje vrednosti FLT v času od prekinitve do ponovne uvedbe ATL terapije.

4 Kriteriji za ponovno uvedbo ATL zdravljenja

Spremljali smo vrednosti FLT pred ponovno uvedbo terapije.

5 Način ponovne uvedbe ATL zdravljenja in dejavniki tveganja za ponovitev hepatotoksičnosti

Navedli smo datum ponovne uvedbe terapije, učinkovino (izoniazid, rifampicin, pirazinamid, etambutol) in odmerek (v mg), s katerim so začeli ponovno uvajanje terapije, ter datum končnega (najvišjega) odmerka ATL zdravil po ponovni uvedbi terapije. Navedli smo, ali se je hepatotoksičnost po ponovni uvedbi terapije ponovila.

Pri bolnikih, pri katerih se je hepatotoksičnost ponovila, smo navedli datum njene ponovitve.

Pri vseh bolnikih smo navedli zadnjo ponovno dodano učinkovino pred morebitnim ponovnim pojavom hepatotoksičnosti (izoniazid, rifampicin, pirazinamid, etambutol).

6 Kriteriji za ponovno prekinitev ATL zdravljenja

Navedli smo, ali je bila terapija zaradi ponovno povišanih vrednosti jetrnih testov ponovno prekinjena.

Pri bolnikih, pri katerih terapija ni bila ponovno prekinjena, smo zbrali najvišje vrednosti FLT po ponovni uvedbi terapije.

Pri bolnikih, pri katerih je bila terapija ponovno prekinjena, smo zbrali datum ponovne prekinitve terapije, najvišje vrednosti FLT v času od ponovne uvedbe do ponovne prekinitve terapije ter vrednosti FLT ob ponovni prekinitvi terapije.

Pri tistih bolnikih, pri katerih so vrednosti FLT po ponovni prekinitvi terapije še narasle, smo beležili tudi najvišje vrednosti FLT v času od ponovne prekinitve do naslednje ponovne uvedbe terapije.

7 Posledice prekinitve ATL terapije za nadaljnje zdravljenje in vpliv hepatotoksičnosti na izid zdravljenja

Navedli smo končni odmerek ATL zdravil v začetni fazi zdravljenja ob ponovni uvedbi terapije (učinkovine in odmerki), končni režim zdravljenja v začetni fazi ob ponovni uvedbi terapije glede na režim zdravljenja pred pojavom hepatotoksičnosti (standardni

režim z začetnim odmerkom, standardni režim z znižanim odmerkom, prilagojeni režim z zamenjanim zdravilom ali prilagojeni režim z ukinjenim zdravilom), skupni čas zdravljenja in končni izid zdravljenja (uspešno zaključeno zdravljenje, zdravljenje ni bilo uspešno zaključeno – smrt bolnika, ni podatkov).

3 ANALIZA PODATKOV

1 Pojavnost hepatotoksičnosti

Obravnane bolnike smo razdelili v dve skupini glede na pojav hepatotoksičnosti. Z deležem bolnikov v obeh skupinah smo ocenili pojavnost hepatotoksičnosti med bolniki, zdravljenimi z ATL zdravili v Bolnišnici Golnik, in med celotno populacijo TB bolnikov, zdravljenih v Sloveniji.

2 Dejavniki tveganja za pojav hepatotoksičnosti

Omenjeni skupini smo primerjali glede na starost, spol, obliko TB, sočasno okužbo z virusom HIV, alkoholizem, predhodne jetrne bolezni, komorbidnost, podhranjenost, režim zdravljenja v začetni fazi (INH in RMP; INH, RMP in ETB; INH, RMP in PYR; INH, RMP, PYR in ETB; drugo) in uporabo pirazinamida v začetni fazi zdravljenja, ustreznost odmerka hepatotoksičnih tuberkulostatikov in ustreznost odmerka celotne ATL terapije glede na SmPC zdravil, sočasno zdravljenje z drugimi potencialno hepatotoksičnimi zdravili in vrednosti FLT pred začetkom ATL terapije. Navedene parametre smo z ustreznimi statističnimi testi ovrednotili kot možne dejavnike tveganja.

3 Kriteriji za prekinitev ATL zdravljenja

Skupini bolnikov (glede na pojav hepatotoksičnosti) smo naprej razdelili glede na prekinitev ATL zdravljenja.

Pri bolnikih, pri katerih terapija ni bila prekinjena, smo ovrednotili najvišje vrednosti FLT med terapijo. Obravnavali smo samo vrednosti, povišane čez mejo hepatotoksičnosti.

Pri bolnikih, pri katerih je bila terapija prekinjena, smo ovrednotili najvišje vrednosti FLT v času od začetka zdravljenja do prekinitve terapije. Obravnavali smo samo vrednosti, povišane čez mejo hepatotoksičnosti. Ovrednotili smo tudi vrednosti FLT ob prekinitvi terapije. Upoštevali smo samo vrednosti, ki so bile relevantne za prekinitev zdravljenja. Izračunali smo čas od začetka do prekinitve terapije.

Pri vseh bolnikih smo izračunali čas od začetka zdravljenja do pojava hepatotoksičnosti.

4 Kriteriji za ponovno uvedbo ATL zdravljenja

Ob upoštevanju kliničnih znakov hepatitisa smo ovrednotili vrednosti FLT pred ponovno uvedbo terapije.

5 Način ponovne uvedbe ATL zdravljenja in dejavniki tveganja za ponovitev hepatotoksičnosti

V primeru prekinitve terapije smo ovrednotili režim zdravljenja ob ponovni uvedbi terapije (učinkovina in odmerek, s katerim so začeli ponovno uvajanje terapije). Izračunali smo čas prekinitve zdravljenja in čas od začetka ponovnega uvajanja terapije do končnega (najvišjega) odmerka ATL zdravil (ob večkratnih ponovitvah hepatotoksičnosti smo kot končni odmerek vzeli najvišji odmerek zdravil po zadnji ponovni uvedbi zdravljenja).

Bolnike smo razdelili v dve skupini glede na ponovitev hepatotoksičnosti ter primerjali vrednosti FLT pred ponovno uvedbo ATL terapije in čas prekinitve terapije pri obeh skupinah bolnikov.

6 Kriteriji za ponovno prekinitev ATL zdravljenja

Skupini bolnikov (glede na ponovitev hepatotoksičnosti) smo naprej razdelili glede na ponovno prekinitev ATL zdravljenja – enako kot pri prvem pojavu hepatotoksičnosti.

Pri bolnikih, pri katerih terapija ni bila ponovno prekinjena, smo ovrednotili najvišje vrednosti FLT po ponovni uvedbi terapije. Obravnavali smo samo vrednosti, povišane čez mejo hepatotoksičnosti.

Pri bolnikih, pri katerih je bila terapija ponovno prekinjena, smo ovrednotili najvišje vrednosti FLT v času od ponovne uvedbe do ponovne prekinitve terapije. Obravnavali smo samo vrednosti, povišane čez mejo hepatotoksičnosti. Obravnavali smo tudi vrednosti FLT ob ponovni prekinitvi terapije. Upoštevali smo samo vrednosti, ki so bile relevantne za ponovno prekinitev zdravljenja. Izračunali smo čas od ponovne uvedbe do ponovne prekinitve terapije.

Pri vseh bolnikih smo izračunali čas od ponovne uvedbe zdravljenja do ponovitve hepatotoksičnosti.

Opravili smo tudi **primerjavo prve in ponovne hepatotoksičnosti** – primerjali smo:

- najvišje vrednosti FLT (pri bolnikih s pojavom hepatotoksičnosti, pri katerih terapija ni bila prekinjena) in najvišje vrednosti po ponovni uvedbi terapije (pri bolnikih s ponovnim pojavom hepatotoksičnosti, pri katerih terapija ni bila ponovno prekinjena). Primerjali smo samo vrednosti, povišane nad mejo hepatotoksičnosti;
- najvišje vrednosti FLT pred prvo prekinitvijo terapije ter najvišje vrednosti po ponovni uvedbi in pred ponovno prekinitvijo terapije (pri vseh bolnikih, pri katerih je bila terapija ponovno prekinjena). Primerjali smo samo tiste vrednosti, ki so bile vsaj pri eni od obeh meritev povišane nad mejo hepatotoksičnosti;
- vrednosti FLT ob prvi prekinitvi in vrednosti jetrnih testov ob ponovni prekinitvi terapije (pri bolnikih, pri katerih je bila terapija ponovno prekinjena). Primerjali smo samo tiste vrednosti, ki so bile vsaj pri eni od prekinitev zdravljenja povišane nad mejo hepatotoksičnosti.

7 Posledice prekinitve ATL terapije za nadaljnje zdravljenje in vpliv hepatotoksičnosti na izid zdravljenja

Izračunali smo čas podaljšanja ATL terapije v primeru prekinitve zdravljenja: izračunali smo ga kot vsoto časa prekinitve zdravljenja in časa od začetka ponovnega uvajanja do končnega odmerka ATL zdravil.

Ovrednotili smo vpliv pojava hepatotoksičnosti na skupni čas zdravljenja in na končni izid zdravljenja.

4 STATISTIČNE METODE

Podatke smo analizirali z uporabo programske opreme SPSS Statistics 17.0. Podatke o spolu, obliki TB, sočasni okužbi z virusom HIV, alkoholizmu, predhodni jetrni bolezni, komorbidnosti, podhranjenosti, režimu zdravljenja v začetni fazi, ustreznosti odmerka hepatotoksičnih ATL zdravil in celotne ATL terapije in o sočasnem zdravljenju z drugimi hepatotoksičnimi zdravili ter končnem izidu zdravljenja smo predstavili deskriptivno, in sicer s *frekvenco* in *deležem*. V primeru manjkajočih podatkov smo navedli tudi *veljavne deleže*. Enako smo pri bolnikih, ki so jim zdravljenje prekinili zaradi povišanih vrednosti jetrnih testov, navedli podatke o režimu zdravljenja ob ponovni uvedbi ATL terapije, zadnji ponovno predpisani učinkovini in končnem režimu zdravljenja. Podatke o starosti

bolnikov in podatke o vrednostih FLT smo podali z *mediano* in *razponom* med najvišjo in najnižjo vrednostjo. Enako smo prikazali tudi podatke o času od začetka zdravljenja do pojava hepatotoksičnosti, času od začetka do prekinitve zdravljenja, času prekinitve zdravljenja, času od začetka ponovnega uvajanja terapije do končnega odmerka ATL zdravil, času od ponovne uvedbe zdravljenja do ponovitve hepatotoksičnosti, času od ponovne uvedbe do ponovne prekinitve terapije, času podaljšanja ATL terapije zaradi prekinitve zdravljenja in skupnem času zdravljenja.

Preverili smo vpliv spola, alkoholizma, komorbidnosti, podhranjenosti, sočasne okužbe z virusom HIV, predhodne jetrne bolezni, sočasnega zdravljenja z drugimi potencialno hepatotoksičnimi zdravili, uporabe pirazinamida v začetni fazi zdravljenja, ustreznosti odmerkov hepatotoksičnih tuberkulostatikov in ustreznosti odmerka celotne ATL terapije na pojav hepatotoksičnosti. Za univariantno analizo vpliva nominalnih dejavnikov na pojav hepatotoksičnosti smo uporabili *test Chi kvadrat*, pri testiranju vpliva numeričnih dejavnikov (starost, začetne vrednosti FLT) pa smo uporabili neparametrični *Mann-Whitneyjev test*. Vplive omenjenih dejavnikov smo analizirali tudi multivariantno. Uporabili smo metodo *binarne logistične regresije*. Izvedli smo *Hosmer in Lemeshow test prileganja*.

Pri primerjavi vrednosti FLT pred začetkom terapije in pred njeno ponovno uvedbo ter primerjavi časa od začetka zdravljenja do pojava hepatotoksičnosti in časa od začetka do prekinitve terapije pri posameznem bolniku smo uporabili neparametrični *Wilcoxonov test* za odvisna vzorca.

Za primerjavo najvišjih vrednosti FLT (pri bolnikih s pojavom hepatotoksičnosti, pri katerih terapija ni bila prekinjena) in najvišjih vrednosti po ponovni uvedbi terapije (pri bolnikih s ponovnim pojavom hepatotoksičnosti, pri katerih terapija ni bila ponovno prekinjena), smo uporabili neparametrični *Mann-Whitneyjev test*.

Za primerjavo najvišjih vrednosti FLT pred prvo prekinitvijo in pred ponovno prekinitvijo terapije ter za primerjavo vrednosti FLT ob prvi prekinitvi in ob ponovni prekinitvi terapije smo uporabili neparametrični *Wilcoxonov test* za odvisna vzorca.

Testirali smo vpliv časa prekinitve terapije, vpliv režima zdravljenja ob ponovni uvedbi terapije in vrednosti jetrnih testov pred ponovno uvedbo terapije na ponovitev

hepatotoksičnosti. Uporabili smo neparametrični *Mann-Whitneyjev test*. Enako smo preverili tudi vpliv pojava hepatotoksičnosti na skupni čas zdravljenja.

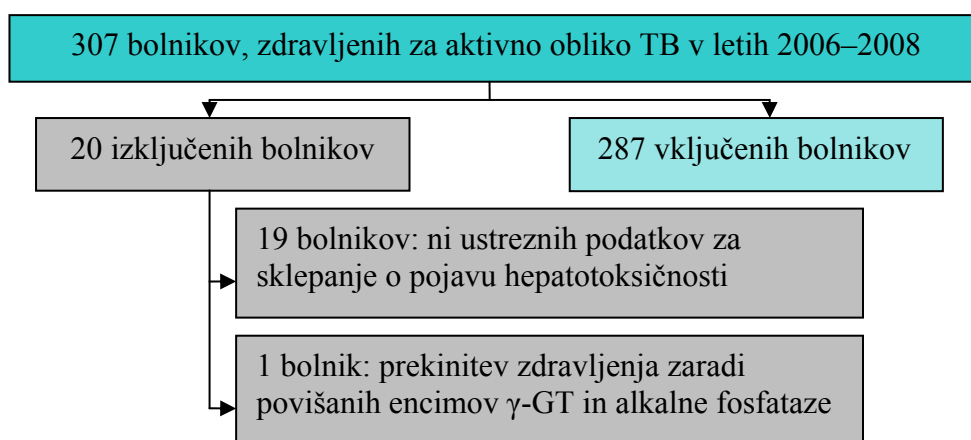
Testirali smo vpliv pojava hepatotoksičnosti na končni izid zdravljenja (uspešno zaključeno zdravljenje, zdravljenje ni bilo uspešno zaključeno – smrt bolnika). Opravili smo univariantno (*test Chi kvadrat*) in multivariantno analizo (*binarna logistična regresija*).

Pri vseh testih smo kot statistično značilno opredelili vrednost $p < 0,05$ (dvostransko tveganje).

REZULTATI IN RAZPRAVA

Pregledali smo kartoteke 307 bolnikov, zdravljenih v letih 2006, 2007 in 2008 v Bolnišnici Golnik – KOPA z diagnosticirano pljučno in/ali zunajpljučno TB. Število vključenih bolnikov za oceno pojava hepatotoksičnosti in razloge za izključitev iz raziskave prikazuje shema 1.

Shema 1: Razvrstitev bolnikov za oceno pojavnosti hepatotoksičnosti in dejavnikov tveganja



1 POJAVNOST HEPATOTOKSIČNOSTI

Izmed 287 bolnikov, vključenih v raziskavo, se je pri 48 bolnikih (16,7 %) pojavila hepatotoksičnost, pri preostalih 239 (83,3 %) pa hepatotoksičnosti, povzročene z ATL zdravili, nismo evidentirali. Mediana časa od začetka zdravljenja do pojava hepatotoksičnosti je bila 7 dni (0–131 dni).

Pojavnost DIH pri populaciji slovenskih bolnikov z aktivno obliko TB smo tako ocenili na 16,7 %. To so prvi podatki za Slovenijo o pojavnosti hepatotoksičnosti pri zdravljenju s tuberkulostatiki. Naša ocena se sklada z rezultati številnih starejših raziskav – tveganje za pojav DIH je bilo v različnih drugih raziskavah ocenjeno na od 5 do 33 %. (8)

2 DEJAVNIKI TVEGANJA ZA POJAV HEPATOTOKSIČNOSTI

V preglednici II smo navedli osnovne podatke o bolnikih – starost, spol, oblika TB, sočasna okužba z virusom HIV, alkoholizem, predhodna jetrna bolezen, komorbidnost in podhranjenost. Podatki so predstavljeni ločeno za obe skupini bolnikov glede na pojav hepatotoksičnosti.

Preglednica II: Primerjava osnovnih podatkov o bolnikih glede na pojav hepatotoksičnosti

		pojav hepatotoksičnosti					
		da			ne		
starost (leta)	mediana	49			74,5		
	razpon	17–91			25–94		
		frek- venca	delež (%)	veljavni delež (%)	frek- venca	delež (%)	veljavni delež (%)
spol	moški	24/48	50,0		157/239	65,7	
	ženski	24/48	50,0		82/239	34,3	
oblika TB	pljučna	27/48	56,3		174/239	72,8	
	zunajpljučna	10/48	20,8		46/239	19,2	
	pljučna in zunajpljučna	11/48	22,9		19/239	7,9	
okužba z virusom HIV	da	0/48	0,0	0,0	0/239	0,0	0,0
	ne	21/48	43,8	100,0	133/239	55,6	100,0
	ni podatka	27/48	56,3	/	106/239	44,4	/
alkoho- lizem	da	9/48	18,8		53/239	22,2	23,3
	ne	39/48	81,3		174/239	72,8	76,7
	ni podatka	0/48	/		12/239	5,0	/
predhodna jetrna bolezen	da	10/48	20,8		41/239	17,2	
	ne	38/48	79,2		198/239	82,8	
komorbid- nost	da	35/48	72,9		108/239	45,2	
	ne	13/48	27,1		131/239	54,8	
podhran- jenost	da	13/48	27,1		30/239	12,6	
	ne	35/48	72,9		209/239	87,4	

Mediana starosti 287 bolnikov, vključenih v raziskavo, je bila 50 let. V vzorcu so prevladovali bolniki moškega spola (63,1 %). Med 231 bolniki s pljučno TB jih je bilo 161 (69,7 %) mikroskopsko pozitivnih, preostalih 70 (30,3 %) pa mikroskopsko negativnih. 86 (30,0 %) bolnikov je imelo sočasno ali izolirano zunajpljučno TB. Oblike zunajpljučne TB glede na prizadeti organ (navedene po padajoči pogostosti) so bile: TB poprsnice – 43 bolnikov (50,0 %), TB bezgavk – 21 bolnikov (24,4 %), TB skeleta – 16 bolnikov

(18,6 %), TB sečil – 6 bolnikov (7,0 %), TB kože in podkožnega tkiva – 2 bolnika (2,3 %), TB žrela in zgornjih dihalnih poti – 1 bolnik (1,2 %).

Iz navedb v anamnezi smo razbrali, da je 62 bolnikov (21,6 %) pred sprejemom v bolnišnico vsakodnevno uživalo alkohol, pri 12 (4,2 %) pa ni bilo ustreznih podatkov. Glede na navedbe v anamnezi in podatke o enteralni oziroma parenteralni prehrani v terapevtskih listah je bilo 43 bolnikov (15,0 %) podhranjenih. 49,8 % bolnikov je imelo eno ali več drugih kroničnih bolezni. 51 bolnikov (17,8 %) je v preteklosti (ali ob sprejemu v bolnišnico) že imelo jetrno bolezen. HIV pozitivnih bolnikov v našem vzorcu ni bilo oziroma o tem ni bilo podatka. Sočasne okužbe z virusom HIV kot dejavnika tveganja tako nismo vrednotili. V preglednici III smo navedli podatke o zdravljenju TB: režim zdravljenja v začetni fazi, ustreznost odmerka hepatotoksičnih ATL zdravil in ustreznost celotne ATL terapije glede na telesno maso bolnikov ter sočasno zdravljenje z drugimi potencialno hepatotoksičnimi zdravili.

Preglednica III: Primerjava podatkov o zdravljenju TB glede na pojav hepatotoksičnosti

		pojav hepatotoksičnosti					
		da			ne		
		frek-venca	delež (%)	veljavni delež (%)	frek-venca	delež (%)	veljavni delež (%)
režim zdravljenja v začetni fazi	INH, RMP	3/48		6,3	1/239		0,4
	INH, RMP, ETB	1/48		2,1	3/239		1,3
	INH, RMP, PYR	25/48		52,1	112/239		46,9
	INH, RMP, PYR, ETB	19/48		39,6	120/239		50,2
	drugo	0/48		0,0	3/239		1,3
ustrezen odmerek hepatotoksičnih ATL zdravil	da	40/48		83,3	181/239		75,7
	ne	8/48		16,7	57/239		23,8
	ni podatka	0/48		/	1/239		0,4
ustreznost celotne ATL terapije	da	35/48		72,9	149/239		62,3
	ne	13/48		27,1	89/239		37,2
	ni podatka	0/48		/	1/239		0,4
sočasno zdravljenje s hepatotoksičnimi zdravili	da	41/48		85,4	145/239		60,7
	ne	7/48		14,6	94/239		39,4

48,4 % bolnikov je v začetni fazi zdravljenja prejemalo kombinacijo izoniazida, rifampicina, pirazinamida in etambutola, 47,7 % bolnikov pa je prejemalo kombinacijo izoniazida, rifampicina in pirazinamida. Poleg omenjenih režimov so se v začetni fazi zdravljenja uporabili še naslednji režimi (v zadnjem primeru je šlo za bolnika z multirezistentno TB):

- izoniazid in rifampicin;
- izoniazid, rifampicin in etambutol;
- izoniazid, pirazinamid in etambutol;
- izoniazid, rifampicin, pirazinamid in streptomycin;
- pirazinamid, etambutol, amikacin, moksifloksacin in cikloserin.

Opazili smo pogosta odstopanja od ustreznih odmerkov tuberkulostatikov glede na režim odmerjanja, predpisan v SmPC-jih zdravil. Vsaj ena izmed potencialno hepatotoksičnih učinkovin prvega izbora (izoniazid, rifampicin ali pirazinamid) je bila pri 65 bolnikih (22,6 %) predpisana v previsokem odmerku. Do najštevilnejših odstopanj pa je prišlo pri predpisovanju etambutola. Ta je bil predpisan 156 bolnikom, od tega 64 (41,0 %) v previsokem odmerku. 64,8 % bolnikov je med zdravljenjem TB v bolnišnici prejemalo tudi druga potencialno hepatotoksična zdravila.

V preglednici IV sta prikazana mediana in razpon vrednosti jetrnih testov pred začetkom ATL terapije. Rezultati so navedeni ločeno za obe skupini bolnikov glede na pojav hepatotoksičnosti.

Preglednica IV: Povprečne začetne vrednosti jetrnih testov

začetne vrednosti jetrnih testov		pojav hepatotoksičnosti	
		da	ne
BLRcel [μmol/L]	mediana	10,90	8,80
	razpon	5,20–33,20	3,50–30,80
BLRdir [μmol/L]	mediana	3,80	2,90
	razpon	0,90–19,00	0,50–17,30
ALT [μkat/L]	mediana	0,30	0,31
	razpon	0,11–5,08	0,06–2,09
AST [μkat/L]	mediana	0,50	0,38
	razpon	0,25–2,29	0,14–1,59

88 bolnikov je imelo že pred začetkom ATL zdravljenja povišane vrednosti vsaj enega od jetrnih testov. Izmed teh so pri 68 bolnikih vrednosti znašale 1–2 x ULN, pri 15 bolnikih 2–3 x ULN in pri štirih bolnikih 3–4 x ULN. Pri eni bolnici je bila začetna vrednost ALT 5,08 μ kat/L (9,1 x ULN) in začetna vrednost AST 2,29 μ kat/L (4,4 x ULN). Pri omenjenih bolnikih smo za obravnavo hepatotoksičnosti ob ATL terapiji relativno povišanje vrednosti jetrnih testov določili glede na začetne vrednosti (SV). Pri 8 bolnikih začetne meritve jetrnih testov niso bile opravljene.

Vse navedene parametre (razen okužbe z virusom HIV) smo testirali kot dejavnike tveganja za pojav hepatotoksičnosti. Pri analizi vpliva numeričnih parametrov (starost in vrednosti ALT pred začetkom ATL terapije) smo uporabili neparametrične teste zaradi statistično nenormalne porazdelitve oziroma zaradi velikih standardnih odklonov od povprečne vrednosti. Po univariantni analizi smo tako dobili naslednje rezultate:

Višja starost je statistično pomembno ($p < 0,0005$) vplivala na možnost pojava hepatotoksičnosti.

Pri ženskah se je hepatotoksičnost pojavila pogosteje (22,6 %) kot pri moških (13,3 %), vendar pa statistične razlike nismo dokazali ($p = 0,059$).

Preverili smo, ali **razširjena oblika TB** vpliva na pojav hepatotoksičnosti. Hepatotoksičnost pri sočasni pljučni in zunajpljučni TB se je pojavila pogosteje kot pri izolirani pljučni ali izolirani zunajpljučni obliki bolezni ($p = 0,006$).

Na pojav hepatotoksičnosti so statistično pomembno vplivali tudi **komorbidnost** ($p = 0,001$), **podhranjenost** ($p = 0,019$) in **sočasna uporaba drugih hepatotoksičnih zdravil** ($p = 0,002$).

Alkoholizma in predhodne jetrne bolezni nismo dokazali kot statistično značilnih dejavnikov tveganja za hepatotoksičnost ob ATL zdravljenju ($p = 0,615$ in $p = 0,688$).

Izoniazid in rifampicin sta bila kot tuberkulostatika prvega izbora uporabljena v vseh režimih začetne faze zdravljenja, zato nismo mogli ovrednotiti posamičnega vpliva omenjenih učinkovin na pojavnost hepatotoksičnosti. Pirazinamid je bil v različnih režimih zdravljenja uporabljen pri 279 bolnikih (97,2 %). Hepatotoksičnost se je pogosteje pojavila pri režimih zdravljenja, ki vključujejo tudi **pirazinamid** ($p = 0,036$). Ustreznost odmerka hepatotoksičnih tuberkulostatikov in celotne ATL terapije nista statistično značilno vplivali na pojav hepatotoksičnosti ($p = 0,363$ in $p = 0,232$).

Začetne vrednosti jetrnih testov so bile statistično pomembno višje pri bolnikih, pri katerih se je pojavila hepatotoksičnost, za **BLR_{cel}** ($p = 0,002$), **BLR_{dir}** ($p = 0,003$) in **AST** ($p < 0,0005$). Za ALT pa tega nismo dokazali ($p = 0,905$).

Opravili smo tudi multivariantno analizo vpliva vseh potencialnih dejavnikov tveganja za pojav hepatotoksičnosti. Z metodo pogojne vključitve spremenljivk v logistični model smo ovrednotili statistično značilen vpliv posameznih parametrov. Vpliv statistično značilnih dejavnikov tveganja prikazuje preglednica V.

Preglednica V: Analiza dejavnikov tveganja za pojav hepatotoksičnosti z metodo logistične regresije

	Hosmer in Lemeshow test (Sig.)	-2 Log likelihood	B	Sig.	e ^B	e ^{10B}	e ^{0,1B}
starost (leta)	0,538	205,17	0,057	< 0,0005	1,058	1,768	/
začetna AST [μkat/L]	0,439	196,706	1,671	0,009	5,315	/	1,182
oblika TB	0,371	191,295	1,213	0,017	3,365	/	/

Napovedna vrednost logističnega modela je bila 83,7 %. Statistično pomemben vpliv so pokazali le **starost** ($p < 0,0005$), **obsežna (sočasna pljučna in zunajpljučna) oblika TB** ($p = 0,0017$) in **začetna vrednost AST** ($p = 0,009$). Ob posameznih korakih postopnega vključevanja spremenljivk smo izvedli Hosmer in Lemeshow test prileganja, s katerim smo primerjali pričakovane in opazovane frekvence v posameznih podskupinah bolnikov. Z rezultati testa ($p_1 = 0,538$, $p_2 = 0,439$, $p_3 = 0,371$) smo dokazali, da med pričakovanimi in opazovanimi frekvencami ni statistično značilnih razlik in da končni logistični model dobro opisuje pojavnost hepatotoksičnosti. Na podlagi rezultatov logistične regresije smo sklepali, da so imeli bolniki s sočasno pljučno in zunajpljučno TB v naši raziskavi 3,4-krat večjo verjetnost za pojav hepatotoksičnosti od bolnikov z izolirano pljučno ali zunajpljučno TB. Verjetnost za pojav DIH se je s starostjo povečala za 77 % vsakih 10 let. Ob vsakem povišanju vrednosti začetne AST za 0,1 μ kat/L pa se je tveganje za pojav DIH povečalo za 18 % (preglednica V).

Tudi številne druge raziskave navajajo visoko starost in razširjeno obliko TB kot dejavnike tveganja za pojav DIH. V raziskavi, opravljeni v Singapurju, so na pojav DIH dokazano vplivale tudi povišane začetne vrednosti transaminaz ali bilirubina. (22) V tej raziskavi so testirali vpliv povišanih začetnih vrednosti katerega koli izmed navedenih jetrnih testov (bilirubin, ALT ali AST), mi pa smo preverili posamičen vpliv vsakega parametra ter

potrdili povezanost med višjimi vrednostmi in pojavom DIH le za začetne vrednosti AST. Še v eni raziskavi, izvedeni na 3377 bolnikih, so povišane začetne vrednosti AST vplivale na pojav hepatotoksičnosti ob zdravljenju LTBI z izoniazidom. V omenjeni raziskavi je bil AST edini spremljani parameter med jetrnimi testi. (29) V raziskavi hepatotoksičnosti izoniazida na 415 nekdanjih uživalcih drog pa se je pokazal statističen vpliv povišanih začetnih vrednosti ALT. Povišane začetne vrednosti AST v tej raziskavi so imele statistično pomemben vpliv le po univariantni analizi. (30)

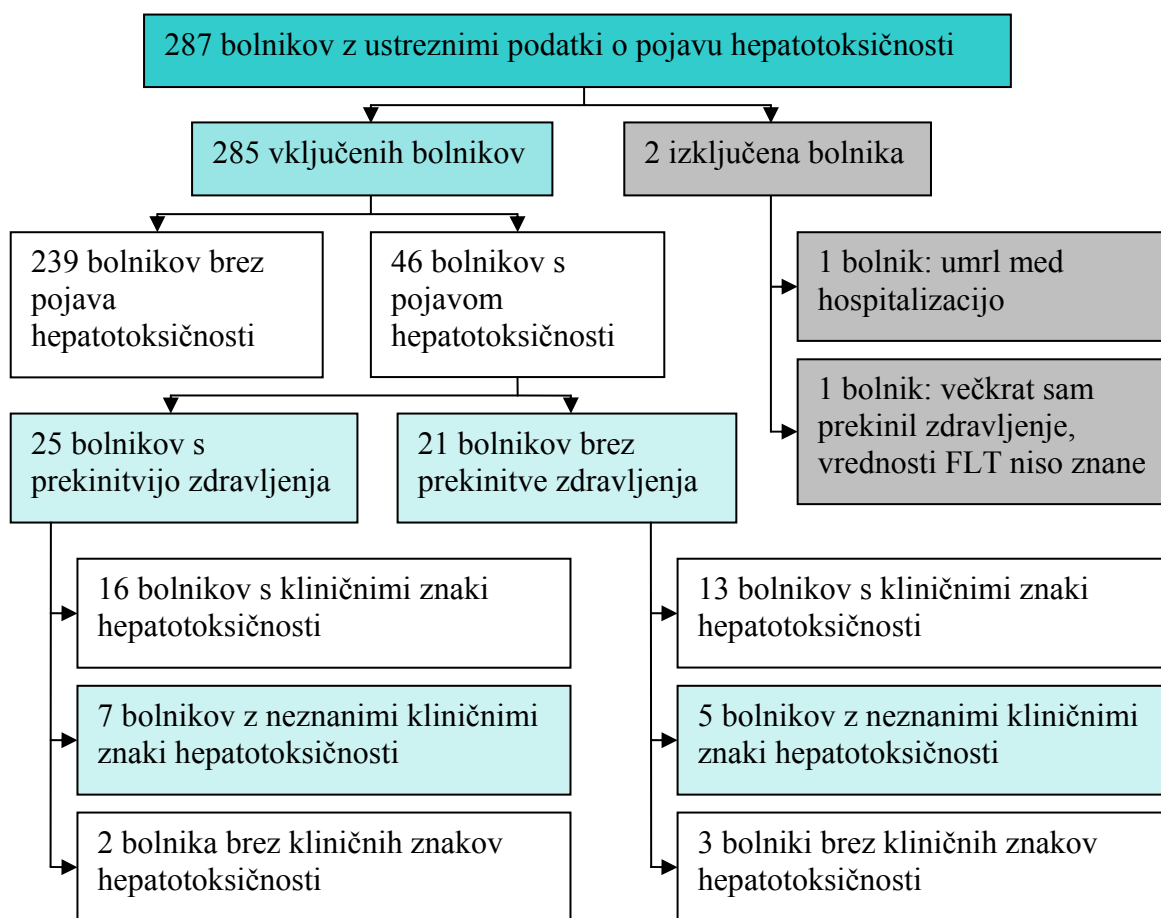
Vseh drugih parametrov nismo dokazali kot statistično značilnih dejavnikov tveganja. Rezultati tujih raziskav pri določanju vpliva številnih dejavnikov (npr. spol, alkoholizem) na pojav DIH so pogosto neenotni. (8) Za podhranjenost, alkoholizem in predhodno bolezen jeter predpostavljamo, da v naši raziskavi niso bili ustrezno ovrednoteni. Stanje podhranjenosti bi lahko objektivno ocenili z uporabo podatkov o indeksu telesne mase, ki v dokumentaciji bolnikov niso bili navedeni. Ker se v anamnezi pogosto navaja le podatek o uživanju alkohola, ne pa tudi o vrsti in količini, nismo mogli ovrednotiti stanja alkoholizma glede na skupni dnevni odmerek zaužitega etanola v gramih. Na alkoholizem smo tako sklepali le iz navedb bolnikov o vsakodnevnem uživanju alkohola. Tudi pravilnost ocene o obstoječi predhodni jetrni bolezni je bila vprašljiva, saj je šlo v večini primerov za navedbe bolnikov ob sprejemu v bolnišnico, vpisane v anamnezi, in ne za podatke iz ustrezne dokumentacije o predhodnem zdravljenju.

3 KRITERIJI ZA PREKINITEV ATL ZDRAVLJENJA

Shema 2 prikazuje nadaljnjo razvrstitev in razloge za izključitev bolnikov iz nadaljevanja raziskave, v katerem smo določali kriterije za prekinitev zdravljenja.

Kot bolnike z neznanimi kliničnimi znaki hepatotoksičnosti smo opredelili tiste bolnike, pri katerih ni bilo podatkov o pojavu kliničnih znakov hepatotoksičnosti, hkrati pa ni bilo izrecno navedeno, da ti niso bili prisotni.

Shema 2: Razvrstitev bolnikov za določanje kriterijev za prekinitev zdravljenja



V preglednicah VI, VII, VIII in IX so zbrane tiste vrednosti jetrnih testov (BLR_{cel}, BLR_{dir}, ALT in AST), ki so med ATL zdravljenjem porasle čez mejo hepatotoksičnosti. Navedeni so razponi vrednosti, relativno povišanje vrednosti glede na zgornje meje referenčnih vrednosti oziroma glede na začetne vrednosti (ang. *ULN/SV – upper limit of normal/starting values*) in frekvenca povišanih vrednosti. Vrednosti so podane ločeno za bolnike glede na prisotnost kliničnih znakov hepatitisa. Na enak način so navedeni tudi rezultati v preglednicah XIV, XV, XVI in XVII za bolnike, pri katerih se je hepatotoksičnost ponovila.

Preglednica VI: Vrednosti celokupnega bilirubina, povišane čez mejo hepatotoksičnosti

BLR _{cel}		klinični znaki		
		da	ni znano	ne
bolniki s pojavom hepatotoksičnosti brez prekinitve zdravljenja – najvišje vrednosti	razpon [μmol/L]	21,4– 53,2	26,2–50,3	/
	xULN/SV	1– 3x	1–2x	/
	frekvenca	9/13	3/5	/
bolniki s pojavom hepatotoksičnosti – najvišje vrednosti pred prekinitvijo zdravljenja	razpon [μmol/L]	27,9– 62,8	/	/
	xULN/SV	1– 4x	/	/
	frekvenca	8/16	/	/
bolniki s pojavom hepatotoksičnosti – vrednosti ob prekinitvi zdravljenja	razpon [μmol/L]	21,2 –95,9	/	/
	xULN/SV	1 –6x	/	/
	frekvenca	13/16	/	/

Preglednica VII: Vrednosti direktnega bilirubina, povišane čez mejo hepatotoksičnosti

BLR _{dir}		klinični znaki		
		da	ni znano	ne
bolniki s pojavom hepatotoksičnosti brez prekinitve zdravljenja – najvišje vrednosti	razpon [μmol/L]	5,4– 43,8	5,8–39,9	/
	xULN/SV	1– 6x	1–4x	/
	frekvenca	12/13	5/5	/
bolniki s pojavom hepatotoksičnosti – najvišje vrednosti pred prekinitvijo zdravljenja	razpon [μmol/L]	5,4– 40,2	/	/
	xULN/SV	1– 8x	/	/
	frekvenca	12/16	/	/
bolniki s pojavom hepatotoksičnosti – vrednosti ob prekinitvi zdravljenja	razpon [μmol/L]	8,9 –67,9	/	16,1
	xULN/SV	1 –14x	/	> 3x
	frekvenca	15/16	/	1/2

Preglednica VIII: Vrednosti ALT, povišane čez mejo hepatotoksičnosti

ALT		klinični znaki		
		da	ni znano	ne
bolniki s pojavom hepatotoksičnosti brez prekinitve zdravljenja – najvišje vrednosti	razpon [μkat/L]	3,49– 3,66	4,24– 4,57	4,39
	xULN/SV	3– 5x	5– 7x	4–6x
	frekvenca	2/13	2/5	1/3
bolniki s pojavom hepatotoksičnosti – najvišje vrednosti pred prekinitvijo zdravljenja	razpon [μkat/L]	1,96–2,88	2,98–4,07	/
	xULN/SV	3–4x	4– 8x	/
	frekvenca	2/16	2/7	/
bolniki s pojavom hepatotoksičnosti – vrednosti ob prekinitvi zdravljenja	razpon [μkat/L]	3,66 –8,96	3,77 –10,52	10,00
	xULN/SV	6 –17x	5 –19x	> 14x
	frekvenca	6/16	7/7	1/2

Preglednica IX: Vrednosti AST, povišane čez mejo hepatotoksičnosti

AST		klinični znaki		
		da	ni znano	ne
bolniki s pojavom hepatotoksičnosti brez prekinitve zdravljenja – najvišje vrednosti	razpon [μkat/L]	1,89–5,39	3,91–4,47	2,99–3,04
	xULN/SV	3–6x	5–7x	< 6x
	frekvenca	4/13	2/5	2/3
bolniki s pojavom hepatotoksičnosti – najvišje vrednosti pred prekinitvijo zdravljenja	razpon [μkat/L]	2,00	1,76–2,79	/
	xULN/SV	3–4x	3–6x	/
	frekvenca	3/16	4/7	/
bolniki s pojavom hepatotoksičnosti – vrednosti ob prekinitvi zdravljenja	razpon [μkat/L]	4,58–26,21	3,25–5,57	10,00
	xULN/SV	6–46x	5–11x	> 19x
	frekvenca	10/16	6/7	1/2

V preglednicah pri najvišjih vrednostih pred prekinitvijo zdravljenja nismo navajali vrednosti FLT, ki so bile povišane en dan pred prekinitvijo zdravljenja, ker nismo mogli izključiti možnosti, da so se zdravniki za prekinitve terapije odločili že na podlagi teh vrednosti (in ne na podlagi dodatno povišanih vrednosti FLT na dan prekinitve terapije). Pri vrednostih ob prekinitvi zdravljenja nismo navajali tistih vrednosti FLT, ki so bile na dan prekinitve zdravljenja povišane čez mejo hepatotoksičnosti, vendar ob znatno večjem porastu vrednosti vsaj enega izmed preostalih jetrnih testov. Sklepali smo, da te vrednosti niso bile odločilne za prekinitve zdravljenja. V enakih primerih v preglednicah XIV, XV, XVI in XVII nismo navajali vrednosti FLT pred ponovno prekinitvijo zdravljenja in vrednosti ob ponovni prekinitvi zdravljenja.

V literaturi so opisani ključni kazalci, na podlagi katerih se zdravniki odločajo za prekinitve ATL zdravljenja. To so:

- dvig ravni transaminaz med zdravljenjem (na $\geq 3 \times$ ULN);
- povišanje ravni bilirubina med zdravljenjem in
- sočasni klinični znaki hepatitisa. (8)

Zdravniki so se za prekinitve zdravljenja odločili pri 25 od 285 bolnikov (8,8 %). Mediana časa od začetka do prekinitve zdravljenja je bila 13,5 dneva (razpon 1–83 dni). Čas od začetka do prekinitve zdravljenja je bil statistično značilno daljši kot čas od začetka zdravljenja do pojava hepatotoksičnosti, katerega mediana je znašala 7 dni ($p = 0,001$).

Rezultat je bil pričakovan, saj je bilo iz vrednosti FLT pred prekinitvijo zdravljenja in vrednosti ob prekinitvi razvidno, da zdravniki terapije v številnih primerih niso prekinili takoj ob pojavu hepatotoksičnosti, temveč šele po dodatnem povišanju ravni transaminaz ali bilirubina.

Ob manjšem povišanju BLR_{cel}, tudi v primeru sočasnih kliničnih znakov, se zdravniki za prekinitve zdravljenja niso odločili. Spodnja meja, pri kateri so se odločili za prekinitve zdravljenja na podlagi povišanih vrednosti BLR_{cel}, je bila ~21 µmol/L. V primerih blažjih kliničnih simptomov, na primer neješčnosti in blage slabosti, oziroma ob njihovi odsotnosti pa zdravniki niso prekinili zdravljenja pri vrednostih BLR_{cel}, povišanih tudi nad 50 µmol/L, torej pri vrednostih > 3 x ULN/SV.

Spodnjo mejo za prekinitve zdravljenja na podlagi povišanih vrednosti BLR_{dir} ob sočasnih kliničnih znakih smo ocenili na ~8,5 µmol/L. Ob blažjih kliničnih simptomih zdravljenje pri nekaterih bolnikih ni bilo prekinjeno ob vrednostih, povišanih tudi nad 40 µmol/L (> 7 x ULN).

Vrednosti ALT so ob sočasnih kliničnih znakih porasle do < 5 x ULN/SV in ob neznanih kliničnih znakih do < 8 x ULN/SV brez prekinitve zdravljenja. Terapija je bila ob kliničnih simptomih prekinjena pri vrednostih ALT > 6 x ULN/SV oziroma kadar ti niso bili znani, ob vrednostih ALT > 5 x ULN/SV.

Vrednosti AST so bile ob sočasnih kliničnih znakih brez prekinitve terapije povišane do 6 x ULN/SV, pri vrednostih > 6 x ULN/SV pa so zdravljenje prekinili. Ob neznanih kliničnih znakih so vrednosti AST brez prekinitve porasle največ do 7 x ULN/SV, zdravljenje pa so prekinili pri vrednostih > 5 x ULN/SV.

Ker nismo dokazali statističnih razlik med vrednostmi jetrnih testov ob prvem pojavu hepatotoksičnosti in ob njeni ponovitvi (Rezultati in razprava – 6. Kriteriji za ponovno prekinitve ATL zdravljenja), smo rezultate združili. Preglednica X navaja vrednosti posameznih jetrnih testov pri odločanju zdravnikov za prekinitve zdravljenja (navedena je le spodnja meja) in primerjavo s priporočili ATS.

Preglednica X: Mejne vrednosti jetrnih testov za prekinitev ATL zdravljenja v Bolnišnici Golnik in priporočila ATS

		Bolnišnica Golnik		Priporočila ATS	
		klinični znaki		klinični znaki	
		da	ne	da	ne
		xULN/SV	xULN/SV	xULN/SV	xULN/SV
prekinitev ATL zdravljenja	BLRcel	> 1,1x (> 21 µmol/L)	> 1,3x (> 24,5 µmol/L)	> 1x	> 1x
	BLRdir	> 1,7x (> 8,5 µmol/L)	> 1,7x (> 8,5 µmol/L)	ni podatkov	ni podatkov
	ALT	> 5x	> 5x	> 3x	> 5x
	AST	> 5x	> 5x	> 3x	> 5x

Iz preglednice je razvidno, da so se zdravniki v Bolnišnici Golnik za prekinitev ATL zdravljenja odločali pri višjih vrednostih jetrnih testov, kot jih navajajo priporočila ATS. To velja za BLRcel, ALT in AST. Vrednosti BLRdir, ob katerih bi bilo potrebno prekiniti terapijo, priporočila ATS ne navajajo. Za primere, v katerih je bila terapija prekinjena na podlagi povišanih vrednosti BLRcel in/ali BLRdir, smo opazili velika odstopanja v obravnavi posameznih bolnikov. Razpon vrednosti, pri katerih so se zdravniki odločili za prekinitev zdravljenja, je bil zelo širok (preglednici VI in VII). Zdravljenje v številnih primerih ni bilo prekinjeno pri vrednostih BLRcel in BLRdir, ki so močno presegale vrednosti pri drugih bolnikih ob prekinitvi zdravljenja. Na podlagi rezultatov smo sklepali, da blago do zmerno povišane vrednosti celokupnega in direktnega bilirubina niso bile ključne pri odločitvi zdravnikov za prvo prekinitev terapije, razen ob izrazitejših sočasnih kliničnih znakih hepatitisa (slabost, bruhanje). Bistveno manj razlik je bilo v primerih, ko je bilo zdravljenje prekinjeno na podlagi povišanih vrednosti ALT in/ali AST (preglednici VIII in IX). V večini primerov (pri 16 od 25 bolnikov s prekinitvijo terapije) so bile pri odločitvi za prekinitev zdravljenja ključne vrednosti transaminaz, povišane > 5 x ULN/SV. V raziskavi ni bilo mogoče opredeliti neposrednega vpliva povišanih vrednosti FLT na jetrno funkcijo. Edini podatek, ki bi ga lahko uporabili za oceno vpliva DIH na stanje bolnika, je bil končni izid zdravljenja. Te povezave pa nismo mogli ustrezno ovrednotiti (Rezultati in razprava – 7. Posledice prekinitve ATL terapije za nadaljnje zdravljenje in vpliv hepatotoksičnosti na izid zdravljenja). Zato po navedeni primerjavi nismo mogli sklepati, ali so bili kriteriji za prekinitev terapije ob pojavu hepatotoksičnosti pri bolnikih, zdravljenih v Bolnišnici Golnik v letih 2006, 2007 in 2008, primerni ali ne.

4 KRITERIJI ZA PONOVO UVEDBO ATL ZDRAVLJENJA

Med 25 bolniki, pri katerih je bila ATL terapija prekinjena, spremljanje nadaljevanja zdravljenja pri eni bolnici ni bilo mogoče, saj je bila dva dni po prekinitvi terapije premeščena v drugo bolnišnico.

V preglednici XI so navedene povprečne vrednosti jetrnih testov pred ponovno uvedbo ATL terapije za vseh osem bolnikov, pri katerih se je hepatotoksičnost ponovila, in za vseh 10 bolnikov, pri katerih se hepatotoksičnost ni ponovila. Pri 6 bolnikih zaradi pomanjkanja ustreznih podatkov nismo mogli sklepati o ponovitvi hepatotoksičnosti (shema 3). V zadnjem stolpcu so navedene tudi povprečne vrednosti skupno za vseh 24 bolnikov, pri katerih so bile meritve opravljene.

Preglednica XI: Primerjava vrednosti jetrnih testov pred ponovno uvedbo ATL terapije

		ponovitev hepatotoksičnosti		vsi bolniki s prekinitvijo terapije
		da	ne	
	frekvenca	8/18	10/18	24
BLR_{cel} [μmol/L]	mediana	11,55	8,20	9,65
	razpon	8,00–14,30	5,10– 22,00	5,10– 33,70
	xULN/SV	< 1x	< 2x	< 2x
BLR_{dir} [μmol/L]	mediana	3,70	2,95	3,45
	razpon	2,60– 6,30	1,10– 11,60	1,10– 17,50
	xULN/SV	< 2x	< 3x	< 4x
ALT [μkat/L]	mediana	1,43	1,44	1,48
	razpon	0,32– 2,91	0,27– 4,48	0,25– 4,69
	xULN/SV	< 6x	< 7x	< 7x
AST [μkat/L]	mediana	0,68	0,63	0,79
	razpon	0,38–1,13	0,23– 2,15	0,23–2,15
	xULN/SV	< 2x	< 4x	< 4x

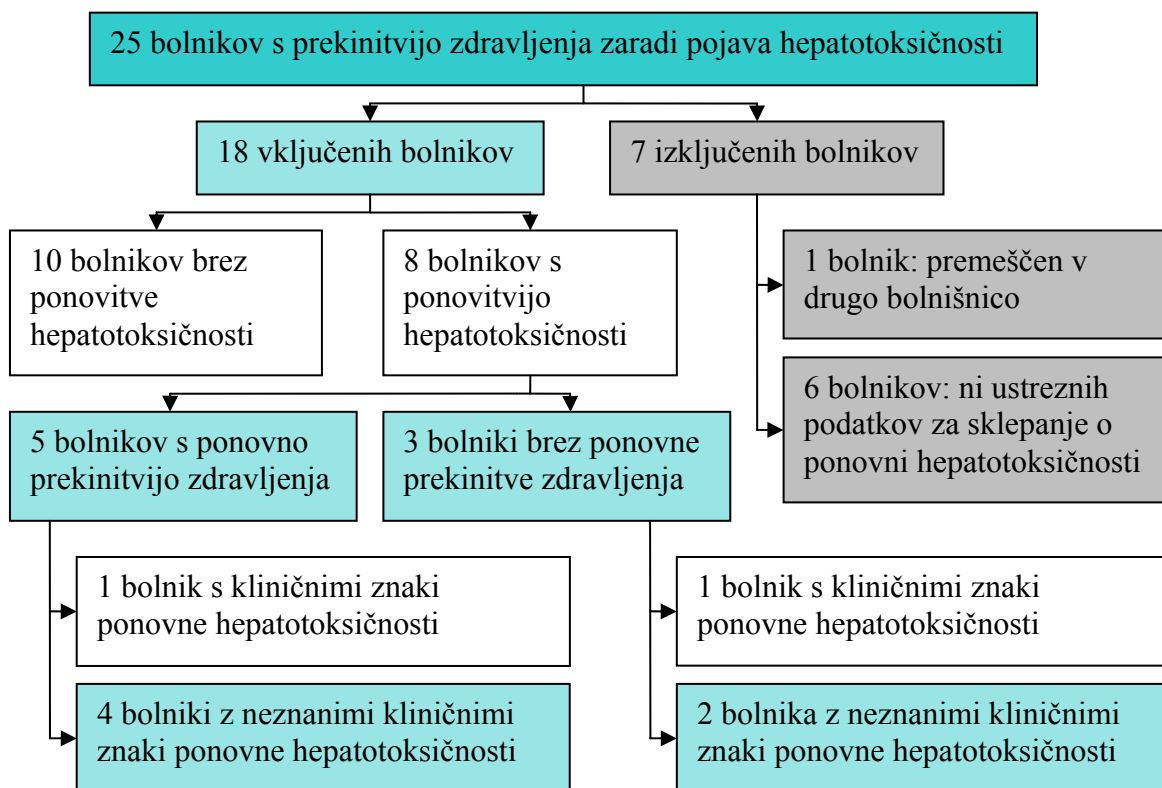
Pri 8 bolnikih so zdravniki začeli s ponovnim uvajanjem terapije v skladu s priporočili ATS, torej ob vrednostih BLR_{cel} < ULN/SV in vrednostih ALT in AST < 2 x ULN/SV. (14) Pri preostalih bolnikih so pred ponovno uvedbo zdravljenja znašale vrednosti BLR_{cel} < 2 x ULN/SV, vrednosti BLR_{dir} in AST < 4 x ULN/SV, vrednosti ALT pa pri nekaterih tudi > 5 x ULN/SV. Podatki o sočasno prisotnih kliničnih znakih niso bili zapisani. Predpostavili smo, da ti pred ponovno uvedbo terapije niso bili prisotni.

Primerjava vrednosti jetrnih testov pred začetkom terapije in pred ponovno uvedbo je pokazala, da so bile vrednosti BLR_{cel} pred začetkom terapije statistično značilno višje kot pred ponovno uvedbo ($p = 0,039$), vrednosti ALT in AST pa statistično značilno nižje (ALT: $p = 0,003$; AST: $p = 0,044$). Za vrednosti BLR_{dir} test ni pokazal statistične razlike ($p = 0,167$). Višje vrednosti transaminaz pred ponovno uvedbo terapije lahko obrazložimo s priporočili ATS, po katerih se lahko ponovno uvajanje ATL terapije začne ob vrednostih ALT in AST, povišanih $< 2 \times \text{ULN/SV}$. (14)

5 NAČIN PONOVNE UVEDBE ATL ZDRAVLJENJA IN DEJAVNIKI TVEGANJA ZA PONOVIČEV HEPATOTOKSIČNOSTI

V shemi 3 smo prikazali razvrstitev 25 bolnikov s prekinitvijo zdravljenja in razloge za izključitev iz nadaljnjih raziskav, v katerih smo določali dejavnike tveganja za ponovitev hepatotoksičnosti in kriterije za ponovno prekinitvev zdravljenja.

Shema 3: Razvrstitev bolnikov s prekinitvijo zdravljenja za analizo ponovnega uvajanja ATL zdravljenja



V preglednici XII smo bolnike s ponovitvijo hepatotoksičnosti in bolnike brez ponovitve hepatotoksičnosti primerjali glede na učinkovino, s katero so začeli ponovno uvajanje terapije, glede na zadnjo ponovno dodano učinkovino, glede na čas prekinitve zdravljenja, čas od ponovne uvedbe terapije do ponovitve hepatotoksičnosti in čas od ponovne uvedbe do ponovne prekinitve terapije. V zadnjem stolpcu so navedene tudi vrednosti skupno za vseh 24 bolnikov s prekinitvijo in ponovno uvedbo terapije.

Preglednica XII: Primerjava učinkovine pred začetkom ponovnega uvajanja ATL terapije, zadnje ponovno dodane učinkovine in relevantnih časov pri bolnikih s prekinitvijo zdravljenja

		ponovitev hepatotoksičnosti				vsi bolniki s prekinitvijo terapije	
		da		ne		frek-venca	velj. delež (%)
		frek-venca	velj. delež (%)	frek-venca	velj. delež (%)		
začetna ponovno predpisana učinkovina	INH	7/8	87,5	8/10	80,0	21/24	87,5
	ETB	1/8	12,5	/		1/24	4,2
	INH, RMP	/	/	1/10	10,0	1/24	4,2
	INH, RMP, PYR, ETB	/	/	1/10	10,0	1/24	4,2
zadnja ponovno predpisana učinkovina	RMP	6/8	75,0	3/10	30,0	12/24	50,0
	PYR	/	/	4/10	40,0	4/24	16,7
	ETB	2/8	25,0	2/10	20,0	7/24	29,2
	INH, RMP, PYR, ETB	/	/	1/10	10,0	1/24	4,2
		mediana	razpon	mediana	razpon	mediana	razpon
čas prekinitve terapije (dni)		10,5	4–24	5	1–28	8,5	1–28
čas od ponovne uvedbe terapije do ponovne hepatotoksičnosti (dni)		16	5–27	/	/	16	5–27
čas od ponovne uvedbe do ponovne prekinitve terapije (dni)		18	6–24	16	16	17	6–24

Zdravniki so v 21 (od 24) primerih prekinitve terapije začeli ponovno uvajanje z izoniazidom, in sicer z odmerki od 50 do 300 mg. Pri enem bolniku so ponovno uvajanje začeli z etambutolom, pri enem pa s kombinacijo izoniazida in rifampicina. Enemu bolniku so takoj ob ponovni uvedbi predpisali končni odmerek, ki je vključeval izoniazid, rifampicin, pirazinamid in etambutol. Podrobnejši opis ponovnega uvajanja terapije smo

navedli v 7. poglavju (Posledice prekinitve ATL terapije za nadaljnje zdravljenje in vpliv hepatotoksičnosti na izid zdravljenja).

Za testiranje vpliva novega začetnega odmerka (ob ponovnem uvajanju ATL terapije) na ponovitev hepatotoksičnosti smo vključili tiste bolnike, pri katerih so začeli ponovno uvajanje ATL terapije samo z izoniazidom. Statistično značilnega vpliva začetnega odmerka izoniazida ob ponovni uvedbi terapije na ponovitev DIH nismo dokazali ($p = 0,484$). Tudi vrednosti jetrnih testov pred ponovno uvedbo terapije in čas prekinitve zdravljenja v univariantni analizi niso pokazali statistično pomembnega vpliva na ponovitev hepatotoksičnosti (BLR_{cel}: $p = 0,238$; BLR_{dir}: $p = 0,238$; ALT: $p = 0,778$; AST: $p = 0,658$; čas prekinitve: $p = 0,062$). Multivariantne analize zaradi premajhnega števila bolnikov nismo izvedli.

Pri 12 od 24 bolnikov je bila zadnja ponovno predpisana učinkovina rifampicin. Ta podatek je bil presenetljiv, saj je rifampicin po priporočilih ATS učinkovina, s katero naj bi začeli ponovno uvajanje terapije. (8) Presenetil je tudi podatek, da se je pri šestih od omenjenih 12 bolnikov hepatotoksičnost ponovila. Vpliva zadnje ponovno predpisane učinkovine na ponovitev DIH nismo vrednotili zaradi premajhnega števila bolnikov.

Na podlagi zbranih podatkov in analize rezultatov smo navedli mejne vrednosti posameznih jetrnih testov pri odločanju zdravnikov za ponovno uvedbo ATL zdravljenja (navedena je zgornja meja). Vrednosti in primerjavo s priporočili ATS smo predstavili v preglednici XIII.

Preglednica XIII: Mejne vrednosti jetrnih testov za ponovno uvedbo ATL zdravljenja v Bolnišnici Golnik in priporočila ATS

		Bolnišnica Golnik		Priporočila ATS	
		klinični znaki		klinični znaki	
		da	ne	da	ne
		xULN/SV	xULN/SV	xULN/SV	xULN/SV
ponovna uvedba ATL zdravljenja	začetna učinkovina	/	izoniazid	/	rifampicin
	BLR _{cel}	/	< 2x	/	< 1x
	BLR _{dir}	/	< 4x	ni podatkov	ni podatkov
	ALT	/	< 7x	/	< 2x
	AST	/	< 4x	/	< 2x

Iz preglednice je razvidno, da so v klinični praksi v Bolnišnici Golnik za ponovno uvedbo terapije upoštevali manj stroge kriterije, kot jih predpisujejo priporočila ATS. Zdravniki so v nekaterih primerih začeli s postopnim ponovnim uvajanjem terapije pri precej višjih vrednostih FLT, kot so navedene v priporočilih ATS. Najopaznejša odstopanja so bila pri vrednostih ALT. Smernice ATS priporočajo začetek ponovnega uvajanja terapije z rifampicinom, zdravniki v Bolnišnici Golnik pa so uporabili izoniazid.

Ker v literaturi nismo našli podatkov o pogostosti ponovnega pojava hepatotoksičnosti pri bolnikih, obravnavanih v skladu s priporočili ATS, nismo mogli ovrednotiti, ali drugačen način ponovnega uvajanja terapije vpliva na pogostejšo ponovitev hepatotoksičnosti. Tako tudi nismo mogli oceniti, ali je bil način ponovnega uvajanja terapije v Bolnišnici Golnik ustrezen ali ne. V naši raziskavi se je pri 8 bolnikih (33,3 %) od 24 hepatotoksičnost ponovila, v petih izmed teh primerov (62,5 %) pa so zdravniki ponovno prekinili terapijo.

6 KRITERIJI ZA PONOVNO PREKINITEV ATL ZDRAVLJENJA

V preglednicah XIV, XV, XVI in XVII so zbrane tiste vrednosti jetrnih testov (BLR_{cel}, BLR_{dir}, ALT in AST), ki so po ponovni uvedbi terapije ponovno porasle čez mejo hepatotoksičnosti.

Preglednica XIV: Vrednosti celokupnega bilirubina po ponovni uvedbi terapije, ponovno povišane čez mejo hepatotoksičnosti

BLR _{cel}		ponovni klinični znaki	
		da	ni znano
bolniki s ponovnim pojavom hepatotoksičnosti brez ponovne prekinitve zdravljenja – najvišje vrednosti	razpon [μmol/L]	/	18,9
	xULN/SV	/	< 2x
	frekvenca	/	1/2
bolniki s ponovnim pojavom hepatotoksičnosti – najvišje vrednosti pred ponovno prekinitvijo zdravljenja	razpon [μmol/L]	/	19,3–19,4
	xULN/SV	/	1–2x
	frekvenca	(1/1)	2/4
bolniki s ponovnim pojavom hepatotoksičnosti – vrednosti ob ponovni prekinitvi zdravljenja	razpon [μmol/L]	21,1	24,5–30,0
	xULN/SV	> 1x	1–2x
	frekvenca	1/1	2/4

Preglednica XV: Vrednosti direktnega bilirubina po ponovni uvedbi terapije, ponovno povišane čez mejo hepatotoksičnosti

BLRdir		ponovni klinični znaki	
		da	ni znano
bolniki s ponovnim pojavom hepatotoksičnosti brez ponovne prekinitve zdravljenja – najvišje vrednosti	razpon [μmol/L]	5,7	7,2
	xULN/SV	< 2x	< 2x
	frekvenca	1/1	1/2
bolniki s ponovnim pojavom hepatotoksičnosti – najvišje vrednosti pred ponovno prekinitvijo zdravljenja	razpon [μmol/L]	/	7,9–10,3
	xULN/SV	/	2–3x
	frekvenca	(1/1)	2/4
bolniki s ponovnim pojavom hepatotoksičnosti – vrednosti ob ponovni prekinitvi zdravljenja	razpon [μmol/L]	10,4	13,7
	xULN/SV	> 2x	2–3x
	frekvenca	1/1	2/4

Preglednica XVI: Vrednosti ALT po ponovni uvedbi terapije, ponovno povišane čez mejo hepatotoksičnosti

ALT		ponovni klinični znaki	
		da	ni znano
bolniki s ponovnim pojavom hepatotoksičnosti brez ponovne prekinitve zdravljenja – najvišje vrednosti	razpon [μkat/L]	/	2,20–2,96
	xULN/SV	/	3–6x
	frekvenca	/	2/2
bolniki s ponovnim pojavom hepatotoksičnosti – najvišje vrednosti pred ponovno prekinitvijo zdravljenja	razpon [μkat/L]	/	/
	xULN/SV	/	/
	frekvenca	/	(1/1)
bolniki s ponovnim pojavom hepatotoksičnosti – vrednosti ob ponovni prekinitvi zdravljenja	razpon [μkat/L]	/	2,82–4,26
	xULN/SV	/	5–6x
	frekvenca	/	3/4

Preglednica XVII: Vrednosti AST po ponovni uvedbi terapije,
ponovno povišane čez mejo hepatotoksičnosti

AST		ponovni klinični znaki	
		da	ni znano
bolniki s ponovnim pojavom hepatotoksičnosti brez ponovne prekinitve zdravljenja – najvišje vrednosti	razpon [μkat/L]	/	1,63–2,86
	xULN/SV	/	3–6x
	frekvenca	/	2/2
bolniki s ponovnim pojavom hepatotoksičnosti – najvišje vrednosti pred ponovno prekinitvijo zdravljenja	razpon [μkat/L]	/	2,24
	xULN/SV	/	< 4x
	frekvenca	/	2/4
bolniki s ponovnim pojavom hepatotoksičnosti – vrednosti ob ponovni prekinitvi zdravljenja	razpon [μkat/L]	/	5,23–5,33
	xULN/SV	/	9–11x
	frekvenca	/	3/4

V Bolnišnici Golnik so se zdravniki za ponovno prekinitvev zdravljenja odločili pri naslednjih vrednostih (spodnje meje):

- BLR_{cel} ~20–21 μmol/L ob odsotnosti kliničnih znakov;
- BLR_{dir} ~10 μmol/L ob sočasnih kliničnih znakih ter med 10 in 13 μmol/L ob odsotnosti sočasnih kliničnih znakov;
- ALT > 5 x ULN/SV;
- AST > 6 x ULN/SV.

Vrednosti jetrnih testov ob ponovni hepatotoksičnosti smo primerjali z vrednostmi ob prvem pojavu DIH. V primeru ponovitve hepatotoksičnosti je bila zgornja meja pri najvišjih vrednostih FLT, ob katerih terapija še ni bila prekinjena, opazno nižja kot ob prvem pojavu hepatotoksičnosti. Podobno so bile vrednosti ob prvi prekinitvi nekoliko višje kot ob ponovni prekinitvi terapije. To bi lahko pomenilo, da zdravniki v primeru ponovitve hepatotoksičnosti niso dopustili tolikšnega povišanja vrednosti FLT kot pri prvem pojavu hepatotoksičnosti. Zaradi premajhnega števila bolnikov s ponovitvijo hepatotoksičnosti pa statistično teh razlik nismo vrednotili. Zato nismo mogli potrditi, ali so zdravniki ob ponovnem pojavu DIH terapijo prekinili pri nižjih vrednostih FLT. Smernice ATS za primer ponovitve hepatotoksičnosti po ponovni uvedbi ATL zdravljenja ne navajajo drugačnih priporočil kot pri prvem pojavu hepatotoksičnosti. Primerjavo vrednosti jetrnih testov ob ponovni prekinitvi terapije s priporočili ATS smo zato

predstavili združeno z vrednostmi jetrnih testov ob prvi prekinitvi (Rezultati in razprava – 3. Kriteriji za prekinitve ATL zdravljenja).

7 POSLEDICE PREKINITVE ATL TERAPIJE ZA NADALJNJE ZDRAVLJENJE IN VPLIV HEPATOTOKSIČNOSTI NA IZID ZDRAVLJENJA

Pri bolnikih s prekinitvijo zdravljenja smo spremljali čas od ponovne uvedbe do končnega odmerka ATL zdravil, skupni čas podaljšanja ATL zdravljenja zaradi prekinitve terapije in končni režim zdravljenja po ponovni uvedbi ATL terapije. Podatki so navedeni skupaj za vse bolnike, pri katerih so zdravljenje prekinili, in ločeno glede na ponovitev hepatotoksičnosti v preglednici XVIII.

Preglednica XVIII: Čas od ponovne uvedbe do končnega odmerka ATL zdravil, čas podaljšanja zdravljenja in podatki o končnem režimu ATL zdravljenja

		ponovitev hepatotoksičnosti						vsi bolniki s prekinitvijo terapije		
		da			ne			mediana		razpon
		mediana	razpon		mediana	razpon		mediana	razpon	
čas od ponovne uvedbe do končnega odmerka ATL zdravil (dni)		60	10–124		9,5	0–39		15	0–124	
čas podaljšanja ATL zdravljenja (dni)		65	34–132		16	2–45		30	2–132	
		fr.	delež (%)	velj. delež (%)	fr.	delež (%)	velj. delež (%)	fr.	delež (%)	velj. delež (%)
končni režim zdravljenja	začetni odmerek	/	/	/	5/10	50,0		6/24	25,0	26,1
	znižan odmerek	1/8	12,5	14,3	/	/		1/24	4,2	4,3
	zamenjano zdravilo	2/8	25,0	28,6	3/10	30,0		6/24	25,0	26,1
	ukinjeno zdravilo	4/8	50,0	57,1	2/10	20,0		10/24	41,7	43,5
	ni podatka	1/8	12,5	/	/	/		1/24	8,3	/

Primerjali smo končni režim zdravljenja (po prekinitvi terapije) z začetnim režimom. V šestih primerih so zdravniki postopoma ponovno predpisali začetni režim ATL terapije, v

drugih 18 primerih pa je bil režim prilagojen z znižanjem odmerka, zamenjavo učinkovine ali ukinitvijo ene oziroma dveh učinkovin.

V edinem primeru znižanja odmerka zdravil zaradi pojava hepatotoksičnosti so znižali odmerek vseh uporabljenih učinkovin – izoniazida, rifampicina, pirazinamida in etambutola.

V vseh šestih primerih zamenjave zdravila so namesto pirazinamida uvedli etambutol.

V primeru ukinitve zdravila pa so bile ukinjene naslednje učinkovine oziroma kombinacije učinkovin: rifampicin (pri dveh bolnikih), pirazinamid (pri štirih bolnikih), izoniazid in pirazinamid (pri enem bolniku), rifampicin in pirazinamid (pri enem bolniku) ter pirazinamid in etambutol (pri dveh bolnikih).

Po priporočilih ATS naj bi se v primeru ponovitve hepatotoksičnosti ukinila zadnja ponovno predpisana učinkovina. (8) Med 8 primeri ponovitve hepatotoksičnosti v naši raziskavi je bila pri šestih bolnikih (75 %) zadnja ponovno predpisana učinkovina rifampicin, ki pa je bil po ponovni prekinitvi terapije ukinjen samo pri enem (20 %) izmed petih bolnikov. Zdravniki so ob pojavu DIH in ponovitvi DIH pogosteje ukinjali pirazinamid, skupaj pri osmih bolnikih (33,3 %). Poleg tega so pirazinamid v šestih primerih (25 %) zamenjali za etambutol. Priporočila ATS hkrati navajajo bistven pomen rifampicina pri zdravljenju TB in svetujejo njegovo uporabo v vseh primerih razen v primeru neprenašanja. Predpisujejo ga kot učinkovino izbora ob začetku ponovnega uvajanja terapije po prekinitvi zaradi pojava hepatotoksičnosti. Ponovno uvedbo pirazinamida pa smernice ATS priporočajo le v primeru blage hepatotoksičnosti. Če se pojavi huda ali dalj časa trajajoča hepatotoksičnost, navajajo možnost uporabe režimov brez pirazinamida. (8) Ker nismo testirali vpliva zadnje ponovno dodane učinkovine ob ponovni uvedbi ATL zdravljenja na ponovitev hepatotoksičnosti, nismo mogli presoditi, ali je bila ponovna uvedba rifampicina in pogostejša ukinitvev pirazinamida upravičena ali ne.

V preglednici XIX smo navedli skupni čas zdravljenja (v mesecih) in končni izid zdravljenja obeh skupin bolnikov glede na pojav hepatotoksičnosti.

Preglednica XIX: Skupni čas zdravljenja in podatki o končnem izidu zdravljenja pri bolnikih glede na pojav hepatotoksičnosti

		pojav hepatotoksičnosti					
		da			ne		
		mediana	razpon		mediana	razpon	
skupni čas zdravljenja (mesece)		7,6	6,0–12,7		6,1	2,2–18,2	
izid zdravljenja		frek-venca	delež (%)	velj. delež (%)	frek-venca	delež (%)	velj. delež (%)
	ozdravljen	34/48	70,8	79,1	204/239	85,4	95,8
	umrl	9/48	18,8	20,9	9/239	3,8	4,2
	ni podatka	5/48	10,4	/	26/239	10,9	/

Skupni čas zdravljenja bolnikov ob pojavu hepatotoksičnosti je bil statistično značilno daljši kot pri bolnikih brez pojava DIH ($p < 0,0005$). Rezultat je bil pričakovan, saj je bilo pri 25 od 46 bolnikov, pri katerih smo lahko spremljali potek zdravljenja (54,3 %), ob pojavu hepatotoksičnosti zdravljenje začasno prekinjeno. Zdravljenje z zdravili prvega reda za zdravljenje TB se sicer lahko prekine tudi ob pojavu eritematoznega izpuščaja, trombocitopeniji in nekaterih drugih resnejših zapletih, do podaljšanja trajanja terapije pa lahko pride tudi v primerih odpornosti mikobakterij ali slabe compliance bolnikov. (14) Skupni čas podaljšanja terapije zaradi pojava hepatotoksičnosti smo izračunali kot razliko med datumom končnega odmerka ATL zdravil po ponovni uvedbi in datumom prekinitve zdravljenja. Mediana je znašala 30 dni (2–132 dni). Ta ocena pa ne vključuje dodatnega časa zdravljenja, potrebnega zaradi prilagoditve odmerka – v primeru ukinitve oziroma zamenjave ene izmed učinkovin so navadno priporočeni režimi zdravljenja, ki trajajo dalj časa.

Opazen je bil trend pogostejšega neuspeha zdravljenja TB pri bolnikih s pojavom hepatotoksičnosti (preglednica XIX). Na izid zdravljenja in tudi na pojav hepatotoksičnosti pa dokazano lahko vplivajo tudi drugi dejavniki, na primer starost, razširjena oblika TB itd. Povezave zato nismo statistično ovrednotili, saj zaradi premajhnega števila bolnikov z neuspešnim zdravljenjem v vzorcu ni bilo mogoče opraviti multivariantne analize.

SKLEP

Opravili smo pregled obravnave bolnikov s pojavom hepatotoksičnosti med zdravljenjem TB v Bolnišnici Golnik. Podali smo prvo oceno pojavnosti hepatotoksičnosti med zdravljenjem aktivne oblike TB za Slovenijo. Določili smo nekatere dejavnike tveganja za pojav hepatotoksičnosti in primerjali obravnavo hepatotoksičnosti z obstoječimi priporočili Ameriškega torakalnega združenja.

Prišli smo do naslednjih sklepov:

1 Naša ocena pojavnosti hepatotoksičnosti med zdravljenjem TB (16,7 %) je primerljiva z ocenami drugih raziskav.

2.1 Ugotovljeni dejavniki tveganja (starost, razširjena oblika TB, začetne vrednosti AST) se ujemajo s podatki drugih raziskav.

2.2 Pri ugotavljanju vpliva dejavnikov tveganja na pojav hepatotoksičnosti smo se soočili z naslednjimi problemi:

- V anamnezi bolnikov je bilo običajno zavedeno, ali bolnik uživa alkohol, pogosto pa je manjkal podatek o vrsti in količini alkohola.
- V anamnezi ali terapevtskih listah so bili vedno navedeni podatki o telesni masi bolnikov, ne pa tudi o telesni višini ali indeksu telesne mase, iz katerega bi lahko objektivno ocenili stanje podhranjenosti.
- V anamnezi so bile predhodne jetrne bolezni v večini primerov zapisane na podlagi navedb bolnikov in ne na podlagi podatkov iz ustrezne dokumentacije o predhodnem zdravljenju.

Ocena statistično neznačilnega vpliva v tej točki omenjenih dejavnikov tveganja je zato nezanesljiva.

2.3 ATL zdravila, tako potencialno hepatotoksični tuberkulostatiki (izoniazid, rifampicin in pirazinamid) kot tudi etambutol, so bila pogosto predpisana v višjih odmerkih, kot so priporočeni v SmPC-jih zdravil glede na telesno maso bolnikov, kar pa ni vplivalo na višjo pojavnost hepatotoksičnosti.

3.1 Merjenje vrednosti jetrnih testov se v Bolnišnici Golnik izvaja tako, kot je navedeno v priporočilih ATS. Tedensko se opravljajo meritve bilirubina, aminotransferaz, γ -glutamil transpeptidaze in alkalne fosfataze.

3.2 Pri določanju kriterijev za prekinitev zdravljenja zaradi pojava hepatotoksičnosti smo naleteli na naslednje probleme:

- podatki o kliničnih znakih hepatitisa (zlatenica, neješčnost, slabost, bruhanje in bolečine v zgornjem desnem predelu trebuha) niso bili ustrezno zapisani v terapevtskih listah in odpustnicah bolnikov;
- pri evidentiranju pojava hepatotoksičnosti ob ATL terapiji so bila opazna odstopanja glede na vrednosti jetrnih testov. Številni bolniki, pri katerih je prišlo do blagega porasta FLT in so ostali asimptomatski, so imeli v končni diagnozi ali odpustnici zabeleženo »akutno toksično bolezen jeter ob ATL terapiji«. Pri mnogih bolnikih s pomembno povišanimi vrednostmi FLT v odpustnici pa podatki o hepatotoksičnosti niso bili navedeni.

3.3 Priporočila ATS vsebujejo strožje zahteve za prekinitev ATL terapije v primeru povišanih vrednosti FLT, kot so bile upoštevane v Bolnišnici Golnik. Ker v naši raziskavi ni bilo mogoče opredeliti neposrednega vpliva povišanih vrednosti FLT na jetrno funkcijo, po navedeni primerjavi s priporočili ATS ne moremo sklepati, ali so bili uporabljeni kriteriji za prekinitev terapije ob pojavu hepatotoksičnosti pri bolnikih, zdravljenih v Bolnišnici Golnik, primerni ali ne.

4 Priporočila ATS navajajo nižje vrednosti FLT, ob katerih svetujejo ponovno uvedbo zdravljenja, kot so znašale vrednosti FLT pred začetkom ponovnega uvajanja terapije v Bolnišnici Golnik.

5 Ponovno uvajanje terapije v Bolnišnici Golnik se izvaja drugače, kot ga predpisujejo priporočila ATS. Ker v literaturi nismo našli podatkov o pogostosti ponovnega pojava hepatotoksičnosti pri zdravljenju v skladu s priporočili ATS, nismo mogli ovrednotiti, ali drugačen način ponovnega uvajanja terapije vpliva na pogostejšo ponovitev hepatotoksičnosti. Zato ne moremo oceniti, ali je bil način ponovnega uvajanja terapije v Bolnišnici Golnik ustrezen ali ne.

6 Na podlagi rezultatov raziskave zaradi premajhnega števila vključenih bolnikov ne moremo oceniti, ali so zdravniki ob ponovnem pojavu DIH upoštevali drugačne kriterije za prekinitev ATL terapije kot ob prvem pojavu hepatotoksičnosti.

7 Čeprav je mogoče opaziti trend pogostejšega neuspešnega zdravljenja TB pri bolnikih s pojavom hepatotoksičnosti, te povezave nismo potrdili, saj zaradi nezadostnega števila bolnikov z neuspešnim končnim izidom zdravljenja ni bilo mogoče opraviti ustrezne statistične analize.

Da bi se izboljšala kakovost vodenja bolnikov s pojavom hepatotoksičnosti ob ATL zdravljenju, predlagamo naslednje ukrepe:

- navajanje natančnejših podatkov o uživanju alkohola v anamnezi bolnikov (vrsta in količina alkohola) oziroma izračun količine dnevno zaužitega etanola (v gramih) za objektivnejšo oceno alkoholizma;
- navajanje telesne višine skupaj s telesno maso v anamnezi in terapevtskih listah bolnikov za izračun indeksa telesne mase;
- oceno bolnika pred začetkom ATL zdravljenja glede na dejavnike tveganja za pojav hepatotoksičnosti, kot so starost, oblika TB, komorbidnost, predhodna ali sočasna jetrna bolezen, ženski spol, alkoholizem, podhranjenost, sočasno jemanje drugih hepatotoksičnih zdravil, začetne vrednosti jetrnih testov;
- po potrebi prirejen režim zdravljenja z največ dvema hepatotoksičnima ATL učinkovinama (npr. izoniazid in rifampicin) pri bolnikih z velikim tveganjem za pojav hepatotoksičnosti;
- zdravljenje s tuberkulostatiki v skladu z odmerki, predpisanimi v SmPC-jih zdravil;
- navajanje podatkov o sočasno prisotnih kliničnih znakih hepatitisa (ali so prisotni in kateri) ob vsaki meritvi jetrnih testov;
- poenoten sistem oziroma dogovor za določene vrednosti FLT glede na sočasno prisotnost kliničnih znakov, nad katerimi se v končni diagnozi ali odpustnici zapiše pojav hepatotoksičnosti;
- izdelavo priporočil za obravnavo hepatotoksičnosti pri bolnikih, ki prejemajo ATL terapijo;
- izdelavo priporočil za spremljanje hepatotoksičnosti v Registru za TB;
- izvedbo prospektivne raziskave z vnaprej določenimi kriteriji hepatotoksičnosti in načinom obravnave bolnikov ter primerjavo uspešnosti zdravljenja (izid zdravljenja, čas zdravljenja ipd.) omenjenih bolnikov z bolniki, zdravljenimi v preteklih letih, pri katerih se ti kriteriji niso upoštevali.

LITERATURA

- (1) Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D: *Interna medicina*, 3. izd., Littera picta, Ljubljana, 2005: 368–378.
- (2) Kayser FH, Bienz KA, Eckert J, Zinkernagel RM: *Medical microbiology*, Translation of the 10th German ed., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2005: 262–268.
- (3) Black JG: *Microbiology: principles and explorations*, 5th ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, 2002: 590–593.
- (4) Madigan MT, Martinko JM, Dunlap PV, Clark DP: *Brock - Biology of microorganisms*, 12th ed., Pearson education, Inc., San Francisco, 2009: 971–974.
- (5) Williams DA, Lemke TL: *Foye's Principles of Medicinal Chemistry*, 5th ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2002: 904–917.
- (6) Jawahar MS: Current trends in chemotherapy of tuberculosis. *Indian Journal of Medical Research* 2004; 120: 398–417.
- (7) Onyebujoh P, Zumla A, Ribeiro I, Rustomjee R, Mwaba P, Gomes M, Grange JM: Treatment of tuberculosis: present status and future prospects. *Bulletin of World Health Organization* 2005; 83 (11).
- (8) Saukkonen JL, Cohn DL, Jasmer RM, Schenker S, Jereb JA, Nolan CM, Peloquin CA, Gordin FM, Nunes D, Strader DB, Bernardo J, Venkataramanan R, Sterling TR: An official ATS statement: Hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2006; 174: 935–952.
- (9) Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL: *Harrison's principles of internal medicine*, 15th ed., The McGraw-Hill Companies, Inc., USA, 2001: 1707–1720
- (10) Tam C, Yew W, Leung C, Chan Y: Monitoring for hepatotoxicity during antituberculosis treatment: general recommendations. Extracted from Annual Report (Suppl.) 2002, TB & Chest Service, Department of Health, Hong Kong 2002.
- (11) Yew WW, Leung CC: Antituberculosis drugs and hepatotoxicity. *Medical bulletin* 2007; 12 (1): 7–9.
- (12) Yew WW, Leung CC: Antituberculosis drugs and hepatotoxicity. *Respirology* 2006; 11: 699–707.
- (13) Potter B, Rindfleisch K: Management of active tuberculosis. *American Family Physician* 2005; 72 (11): 2225–2232.

- (14) American Thoracic society, Centers for disease control and prevention, Infectious diseases society of America: Treatment of tuberculosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2003; 167: 603–662.
- (15) Wright A, Zignol M: Anti-tuberculosis drug resistance in the world: fourth global report, WHO Press, Italy, 2008: 24–25.
- (16) Mitchison DA: Shortening the treatment of tuberculosis. *Nature Biotechnology* 2005; 23: 187–188.
- (17) Giannini EG, Testa R, Savarino V: Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *Canadian Medical Association Journal* 2005; 172 (3): 367–379.
- (18) Varki A, Cummings RD, Esko JD, Freeze HH, Stanley P, Bertozzi CR, Hart GW, Etzler ME: *Essentials of Glycobiology*, 2nd Ed, Cold Spring Harbor, New York, 2009.
- (19) Prati D, Taioli E, Zanella A, Della Torre E, Butelli S, Del Vecchio E, Vianello L, Zanuso F, Mozzi F, Milani S, Conte D, Colombo M, Sirchia G: Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Annals of Internal Medicine* 2002. 137 (1): 1–10.
- (20) <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/003470.htm>, dostop 30.8.2009.
- (21) <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/003458.htm>, dostop 30.8.2009.
- (22) Teleman MD, Chee CBE, Earnest A, Wang YT: Hepatotoxicity of tuberculosis chemotherapy under general programme conditions in Singapore. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2002; 6(8): 699–705.
- (23) Marshall WJ, Bangert SK: *Clinical biochemistry: metabolic and clinical aspects*, 2nd ed., Elsevier limited, China, 2008: 260–261.
- (24) Chang KC, Leung CC, Yew WW, Lau TY, Tam CM: Hepatotoxicity of pyrazinamide. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2008; 177: 1391–1396.
- (25) Døssing M, Wilcke JTR, Askgaard DS, Nybo D: Liver injury during antituberculosis treatment: An 11-year study. *Tubercle and Lung Disease* 1996; 77 (4): 335–340.
- (26) Shakya R, Rao BS, Shrestha B: Incidence of hepatotoxicity due to antitubercular medicines and assessment of risk factors. *The Annals of Pharmacotherapy* 2004; 38 (6): 1074–1079.
- (27) Sharma SK, Balamurugan A, Saha PK, Pandey RM, Mehra NK: Evaluation of clinical and immunogenetic risk factors for the development of hepatotoxicity during antituberculosis treatment. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2002; 166: 916–919.

- (28) Anand AC, Seth AK, Paul M, Puri P: Risk factors of hepatotoxicity during anti-tuberculosis treatment. *Medical Journal Armed Forces of India* 2006; 62: 45–49.
- (29) Fountain FF, Tolley E, Chrisman CR, Self TH: Isoniazid hepatotoxicity associated with treatment of latent tuberculosis infection. *Chest* 2005; 128 (1): 116–123.
- (30) Fernandez-Villar A, Sopena B, Vasquez R, Ulloa F, Fluiters E, Mosteiro M, Martinez-Vasquez C, Pineiro L: Isoniazid hepatotoxicity among drug users: The role of Hepatitis C. *Clinical infectious diseases* 2003; 36: 293–298.
- (31) Mehta N, Ozick L: Drug-induced hepatotoxicity. *E-Medicine*, dostop 5.1.2010.
- (32) Weisiger RA: Isoniazid hepatotoxicity. *E-Medicine*, dostop 7.1.2010.
- (33) Timmins GS, Deretic V: Mechanisms of action of isoniazid. *Molecular biology*, 2006; 62 (5): 1220–1227.
- (34) Zhang Y, Wade MM, Scorpio A, Zhang H, Sun Z: Mode of action of pyrazinamide: disruption of *Mycobacterium tuberculosis* membrane transport and energetics by pyrazinoic acid. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2003; 52: 790–795.
- (35) <http://www.zdravila.net/navodilo.php?navodilo=s-002434.pdf&dir=smpc>, dostop 5.10. 2009 (SmPC sprejet 5.2004).
- (36) Mikušova K, Slayden RA, Besra GS, Brennan PJ: Biogenesis of the *Mycobacterial* cell wall and the site of action of Ethambutol. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1995; 39 (11): 2484–2489.
- (37) Miki K, Jun'ya K, Tomofu M, Sosuke A, Seiichi K, Ikue T, Tatsuo Y: Anti-*Mycobacterium tuberculosis* agents Rifampicin, Streptomycin, Ethambutol, and Pyrazinamide: Mode of action and resistance mechanisms. *Niigata Medical Journal* 2001; 115 (5): 193–198.
- (38) <http://apps.who.int/prequal/WHOPAR/WHOPARPRODUCTS/TB159part4v1.pdf>, dostop 7.1.2010 (SmPC sprejet 12.2007).
- (39) Global Alliance for TB Drug Development: Handbook of Anti-Tuberculosis agents, Elsevier LTD, 2008; 88 (2): 113.
- (40) Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: Mono-resistant and poly-resistant strains. WHO, Geneva, 2008: 75–78.
- (41) Kumar P, Clark M: *Clinical medicine*, 6th ed., Elsevier, Philadelphia, 2005: 1510.
- (42) McClatchey KD: *Clinical laboratory medicine*, 2nd ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2002: 286–287.

- (43) Treatment of Tuberculosis: Guidelines for national programmes, 3rd ed., WHO – Geneva, 2003; 313: 33.
- (44) Garen A, Levinthal C: A fine-structure genetic and chemical study of the enzyme alkaline phosphatase of *E. coli*. I. Purification and characterization of alkaline phosphatase. *Biochimica et Biophysica Acta* 1960; 38: 470–83.
- (45) Eržen D, Žolnir-Dovč M, Bavdek R, Prestor L, Jošt M, Pivk K, Jakelj A: Zbornik predavanj: 1. Šola za obravnavo bolnikov s tuberkulozo in pregledovanje kontaktov, Bolnišnica Golnik – Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo, 2006: 55.
- (46) Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D: *Interna medicina*, 3. izd., Littera picta, Ljubljana, 2005: 565–569.
- (47) Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D: *Interna medicina*, 3. izd., Littera picta, Ljubljana, 2005: 573–574.