

Czynna profilaktyka chorób infekcyjnych oraz ocena częstości występowania zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu B i wirusem zapalenia wątroby typu C u pacjentów z nieswoistymi zapaleniami jelit

Karolina Waszczuk

Streszczenie

Pacjenci chorujący na nieswoiste zapalenia jelit (NZJ) są narażeni na cięższy lub powikłany przebieg niektórych chorób zakaźnych z powodu stosowanego leczenia immunosupresyjnego oraz niedożywienia. Najczęściej ryzyko ciężkiego lub powikłanego przebiegu infekcji wiąże się z zakażeniem wirusem grypy, *S. pneumoniae* (ciężkie zapalenie płuc lub inwazyjna choroba pneumokokowa) i pierwotnym zakażeniem wirusem ospy wietrznej i półpaśca (VZV). Ponadto, choroba infekcyjna u pacjenta z NZJ może spowodować zaostrzenie choroby podstawowej.

Szczepienia ochronne są korzystne i bezpieczne dla pacjentów z NZJ. Do priorytetowych szczepień dla pacjentów z NZJ należą szczepienia przeciwko: wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (WZW B), *S. pneumoniae* i wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV) oraz coroczne szczepienie przeciwko grypie. Dodatkowo, w przypadku ujemnego lub wątpliwego wywiadu w kierunku przebytego zakażenia wirusem ospy wietrznej, należy zlecić ocenę stężenia przeciwciał i w razie ich braku — zaszczepić pacjenta przeciwko ospie wietrznej. Mimo istniejących od wielu lat zaleceń towarzystw gastroenterologicznych i wakcynologicznych, stopień zaszczepienia pacjentów z NZJ jest niezadowalający.

W celu uzupełnienia ochrony przeciwko chorobom infekcyjnym osób szczególnie narażonych na ciężki przebieg zakażenia stosuje się strategię kokonu. Dotychczas nie podjęto prób oceny realizacji programu szczepień ochronnych wśród domowników, w tym dzieci, chorych z NZJ lub innymi chorobami przewlekłymi. Nie wiadomo, czy posiadanie członka rodziny chorującego na chorobę przewlekłą stwarzającą ryzyko ciężkiego lub powikłanego przebiegu niektórych zakażeń, zwiększa świadomość domowników w sprawie istotności i racjonalności stosowania szczepień ochronnych.

Zalecane jest badanie przesiewowe w kierunku zakażenia WZW B i WZW C u wszystkich chorych z NZJ najpóźniej przed rozpoczęciem leczenia immunosupresyjnego. Ponadto, powinno się regularnie oceniać wielkość stężenia przeciwciał poszczepiennych anty-HBs. Zanotowano ciężki przebieg zakażenia WZW B i reaktywację utajonego zakażenia WZW B w trakcie stosowania leków immunomodulujących a leki przeciwwirusowe stosowane w leczeniu WZW C mogą nasilać toksyczność terapii NZJ. Nie opublikowano dotychczas badań oceniających częstość występowania zakażeń WZW B i WZW C u pa-

cjentów z NZJ w krajach Europy Środkowo–Wschodniej o umiarkowanej zachorowalności na WZW B i WZW C.

Praca doktorska obejmuje cykl trzech publikacji (Liczba punktów KBN: 55; Impact factor: 4.691), które powstały w oparciu o badania pacjentów z NZJ hospitalizowanych w Klinice Gastroenterologii i Hepatologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu. Chorzy odpowiadali na pytania autorskiej ankiety. U każdego pacjenta z NZJ wykonano badania serologiczne oceniające status immunologiczny zakażeń WZW B i WZW C: przeciwciała anti-HBs, przeciwciała anti-HBc, antygen HBs i przeciwciała anti-HCV.

Celem artykułu stanowiącego pierwszą część rozprawy doktorskiej była ocena stopnia zaszczepienia pacjentów z NZJ szczepionkami zalecanymi oraz poznanie głównych czynników wpływających na decyzję o nieszczepieniu; (*Can we better protect patients with inflammatory bowel disease against infections — patient attitude and personal immunization knowledge*. Waszczuk K, Waszczuk E, Szenborn L; IF: 0.630, Pkt. MNiSW/KBN: 15).

Dodatkowo, badano czy subiektywna opinia pacjentów z NZJ na temat korzystnego działania szczepień ochronnych u osób przewlekle chorych ma wpływ na ich stopień zaszczepienia i określano najbardziej wiarygodne źródła informacji na temat szczepień, którymi kieruje się pacjent.

W badaniu wzięło udział 195 pacjentów z NZJ. Wykryto bardzo niski stopień zaszczepienia pacjentów przeciwko trzem zalecanym w NZJ chorobom: szczepienie przeciwko WZW B raportowało niespełna 60% pacjentów, przeciwko grypie szczepi się corocznie 6% a przeciwko *S. pneumoniae* jedynie 3% pacjentów. Dodatkowo, 8% pacjentów nie było pewnych żadnego z przebytych szczepień, co świadczy o nieznanym i braku zainteresowania profilaktyką czynną chorób infekcyjnych w NZJ. Stanowi to także utrudnienie w zbieraniu wiarygodnego wywiadu na temat przebytych szczepień, gdyż pacjenci są często pod opieką lekarzy różnych specjalności i nie mają spójnej dokumentacji medycznej dotyczącej szczepień.

Stopień zaszczepienia przeciwko grypie jest zależny od wykształcenia, natomiast nie zależy od miejsca zamieszkania chorego. Głównymi przyczynami rezygnacji ze szczepienia przeciwko grypie były: brak informacji od lekarza – 51%, nieświadomość istniejących zaleceń – 38%, lęk przed działaniami niepożądanymi szczepionki – 28%, niewiara w skuteczność szczepienia – 25%, cena szczepionki – 2%. Większość pacjentów uważa swojego lekarza gastroenterologa (58%) oraz lekarza podstawowej opieki zdrowotnej (35%) za najbardziej wiarygodne źródło informacji na temat szczepień.

W drugiej publikacji cyklu doktorskiego oceniano stopień zaszczepienia dzieci mieszkających z pacjentami z NZJ w celu określenia realizacji strategii kokonu w tej grupie pacjentów. Drugim celem była identyfikacja czynników wpływających na decyzję opie-

kunów o zaszczepieniu dziecka bądź rezygnacji ze szczepienia. Pośrednio badano w ten sposób nastawienie pacjentów z NZJ do szczepień jako metody profilaktyki; (*A 'cocoon immunization strategy' among patients with inflammatory bowel disease*. Waszczuk K, Waszczuk E, Mulak A, Szenborn L, Paradowski L; IF: 2.093, Pkt. MNiSW/KBN: 20).

W badaniu wzięło udział 136 pacjentów z NZJ, z których 56 osób podało wspólne mieszkanie z dziećmi. Wyniki badania wykazały niski stopień zaszczepienia pacjentów z NZJ i ich dzieci. Wśród dzieci, najczęściej wybierano szczepionkę skoniugowaną przeciwko *S.pneumoniae*, następnie przeciwko rotawirusom i ospie wietrznej. Najniższy odsetek zaszczepienia obserwowano w przypadku szczepionki przeciwko grypie. Stwierdzono istotne statystycznie różnice między stopniem zaszczepienia dzieci a wykształceniem i miejscem zamieszkania pacjentów. Mimo że 28% pacjentów z NZJ nie było pewnych przebycia ospy wietrznej w przeszłości, żaden z nich oraz żadne dziecko z bliskiego kontaktu w tej podgrupie chorych nie zostało zaszczepione przeciwko ospie.

Analiza czynników wpływających na decyzję o szczepieniach wykazała, że pacjenci najczęściej, aż w ponad 50% przypadków, uważają, że szczepienia nie są im potrzebne i że nie należą do grupy ryzyka ciężkiego przebiegu infekcji. Ponadto, pacjenci wątpią w skuteczność szczepień (14%) oraz obawiają się niepożądanych odczynów poszczepiennych (25%).

Podsumowując, pacjenci z NZJ są nieświadomi istnienia dodatkowej metody stosowania szczepień ochronnych domowników w celu poprawy swojego stanu zdrowia i strategia kokonu nie jest realizowana w tej grupie pacjentów. Poznanie ograniczeń zniechęcających pacjentów do szczepienia pozwoli na przygotowanie się do merytorycznej dyskusji z pacjentem w celu rozwikłania jego wątpliwości i niewiedzy. Dalszych badań wymaga porównanie zaszczepienia domowników osób przewlekle chorych z ogólną populacją oraz poznanie czynników wpływających na wyszczepialność.

Celem trzeciej pracy cyklu rozprawy doktorskiej było ustalenie częstości zakażenia WZW B i WZW C u pacjentów z NZJ oraz ocena stopnia ochrony poszczepiennej przeciwko WZW B z wyszczególnieniem osób urodzonych przed 1986 rokiem; (*Inadequate seroprotection against hepatitis B virus and one detected case of hepatitis C virus infection among patients with inflammatory bowel disease*. Waszczuk E, Waszczuk KM, Mulak A, Paradowski L; IF: 1.968, Pkt. MNiSW/KBN: 20).

Według uzyskanych danych, częstość zakażeń WZW B i WZW C wśród pacjentów z NZJ jest porównywalna do częstości obserwowanej w polskiej populacji ogólnej. Natomiast wykryto przebyty kontakt z WZW B u 14% pacjentów z NZJ, co implikuje zwiększony nadzór nad tymi pacjentami. Ponadto połowa z nich podawała przebyte szczepienie przeciwko WZW B, nie będąc świadomymi przebytego zakażenia. W prawie poło-

wie przypadków pacjenci wymagali podania dawki przypominającej szczepienia przeciwko WZW B z powodu zbyt niskiego stężenia przeciwciał anti-HBs. Jedynie 29% pacjentów miało stężenie przeciwciał anti-HBs przekraczające 100 j.m./l i w większości były to osoby zaszczepione w ramach obowiązkowego programu szczepień ochronnych, tj. urodzone po 1985 roku. Nie wykazano zależności pomiędzy zaszczepieniem przeciwko WZW B a miejscem zamieszkania lub wykształceniem pacjenta.

Otrzymane wyniki wskazują na potrzebę badań przesiewowych w kierunku zakażeń WZW B i WZW C u pacjentów z NZJ, optymalnie przed planowanym rozpoczęciem leczenia immunosupresyjnego. W celu utrzymania adekwatnej odpowiedzi poszczepiennej należy ocenić stężenie anti-HBs i, w razie potrzeby, podać dawkę przypominającą szczepionki.

Wnioski

1. Pacjenci z NZJ często posiadają błędne lub niepełne informacje na temat szczepień ochronnych. Rolą lekarza prowadzącego jest wyjaśnianie wątpliwości i udzielanie rzetelnej informacji.
2. W celu poprawy stopnia zaszczepienia pacjentów z NZJ należy edukować i promować szczepienia zalecane zarówno wśród pacjentów, gastroenterologów i lekarzy rodzinnych.
3. Wprowadzenie ujednocionej karty szczepień dla pacjentów przewlekle chorych ułatwi lekarzom prowadzącym kontrolę nad stopniem zaszczepienia oraz uzupełnianie aktualnych szczepień.
4. Dodatkową ochronę pacjentów z NZJ przeciwko chorobom infekcyjnym można uzyskać poprzez promowanie strategii kokonu, szczególnie wśród dzieci zamieszkujących z pacjentami oraz członków ich rodzin.
5. Przeglądowe badania serologiczne w kierunku zakażeń WZW B i WZW C powinny być wykonywane u każdego pacjenta z nowo rozpoznanym NZJ.
6. Należy monitorować stężenie przeciwciał poszczepiennych anti-HBs i w razie niezabezpieczającej wartości — podać dawkę przypominającą szczepienia przeciwko WZW B.

Prophylaxis of infectious diseases, hepatitis B and hepatitis C infection prevalence among patients with inflammatory bowel diseases

Karolina Waszczuk

Abstract

Inflammatory bowel diseases (IBD) predispose patients to a severe course of infections mainly due to immunosuppressive treatment and malnutrition. Patients with IBD should have an up-to-date immunization schedule, preferably at the time of IBD diagnosis. Of special importance are vaccinations against hepatitis B virus (HBV), *Streptococcus pneumoniae*, human papilloma virus (HPV), and annual vaccination against influenza.

Vaccinations are a safe and effective method to decrease morbidity and mortality caused by infectious diseases, yet the adherence to vaccination guidelines established for IBD patients is low.

An optional method to protect a vulnerable person from developing infections is known as cocoon strategy. Children are common vectors of easily transmitted infectious diseases, which pose a risk to a chronically ill adult living in the same household. There are no previous studies assessing vaccination coverage among close contacts of either IBD patients or patients with other chronic conditions.

Active serological screening for HBV and hepatitis C virus (HCV) infection is recommended preferably at the time of IBD diagnosis. Moreover, patients should undergo periodical assessment of the anti-HBs titers to determine seroprotection against HBV. There are no data available on HBV and HCV infection prevalence among IBD patients from central-eastern Europe.

The doctoral thesis consists of three publications regarding prophylaxis measures against infectious diseases and HBV, and HCV prevalence among patients with IBD.

The studies were carried out at the Department of Gastroenterology and Hepatology of Wrocław Medical University. All enrolled IBD patients completed an author-designed survey comprising: demographic data, IBD medical history, vaccination history, and the patient attitude toward vaccination. In the second section the information on the children in the patient's household was collected: their immunization coverage and the reasons for recommended vaccine refusal. Every IBD patient had done a HBV and HCV serological screening comprising: antibodies to hepatitis B surface antigen (anti-HBs), antibodies to hepatitis B core protein (anti-HBc), hepatitis B surface antigen (HBsAg), and antibodies to hepatitis C virus (anti-HCV).

The aim of the first article (*Can we better protect patients with inflammatory bowel disease against infections - patient attitude and personal immunization knowledge*. Waszczuk K, Waszczuk E, Szenborn L.) was to investigate patient attitude towards vaccinations and its influence on personal immunization coverage. Additionally, the most reliable source of information about vaccines was found and the factors influencing immunization refusal were established.

195 consecutive IBD patients were included. 99 patients (50%) claimed that prevention of infectious diseases is beneficial for a person with IBD but this opinion had no influence on recommended vaccination uptake. There was suboptimal vaccination coverage: hepatitis B (55%); diphtheria, pertussis, tetanus (12%); hepatitis A (7%); annual influenza (6%); varicella-zoster (3%), and pneumococcal vaccine (2%). Top reasons for nonvaccination were: lack of information from a physician (48%), unawareness (35%), perceived lack of benefit (33%) and concerns about adverse events (26%). The most reliable source of information concerning immunizations was a gastroenterologist for the majority of IBD patients (58%) while more than 35% chose their general practitioner.

In the second publication (*A 'cocoon immunization strategy' among patients with inflammatory bowel disease*. Waszczuk K, Waszczuk E, Mulak A, Szenborn L, Paradowski L) the vaccination status among children living with patients with inflammatory bowel disease was evaluated to determine the realization of "the cocoon strategy" and to identify characteristics associated with pediatric vaccine refusal.

Fifty-six patients reported living with children. Forty percent of children were vaccinated with at least one of the recommended vaccines. Most frequently, children received pneumococcal (26%) and rotaviruses (22%) vaccines. The most common reason for non-immunization was patients' opinion that immunizations are not necessary for them (52%). There was a statistically significant association between the non-reimbursed vaccines coverage and the educational level of the patients. Despite the fact that 28% of the patients could not definitively recall varicella infection, none of them and none of the children in their household had been vaccinated against chickenpox.

The aims of the third study (*Inadequate seroprotection against hepatitis B virus and one detected case of hepatitis C virus infection among patients with inflammatory bowel disease*. Waszczuk E, Waszczuk KM, Mulak A, Paradowski L.) were to assess: the immune status for HBV and HCV among IBD patients, the level of HBV seroprotection, and to compare the immune status of patients who received mandatory versus recommended HBV vaccination.

HBV infection was detected in 21 patients, whereas 11 of them recalled previous HBV vaccination. Sixty-eight non-infected patients had a level of anti-HBs 10 IU/l or more

and only 29% reached the cut-off level of 100 IU/l. Among patients vaccinated obligatorily, two patients had previous HBV infection and 15% did not have an adequate seroprotection against HBV. Patients who received a mandatory HBV vaccine more frequently had a protective anti-HBs level than those vaccinated voluntarily. One positive anti-HCV result was found.

Conclusions

1. Active promotion and information regarding beneficial role of immunizations among IBD patients and other chronically ill individuals may significantly improve the quality of care.
2. It is important to explain misconceptions about vaccines by the most reliable sources.
3. Implementation of an uniformed “immunization chart” for every chronically ill individual may improve vaccination coverage.
4. The use of non-mandatory vaccines recommended in family members of patients with IBD is insufficient. Further vaccine promotion and education of patients as well as their health care providers is required.
5. A mandatory HBV vaccination significantly increased the number of patients effectively protected against HBV.
6. All IBD patients should be screened for HBV and HCV infections and monitored for anti-HBs titers.