

## Infekcija hepatitis B virusom

Včev A, Begić I

Klinička bolnica Osijek

### Sažetak

Zdravstveni teret infekcije hepatitis B virusom se najbolje zrcali u epidemiološkim podacima Svjetske zdravstvene organizacije prema kojima 2 milijarde ljudi ima pozitivne serološke markere za preboljelu ili prisutnu HBV infekciju. Oko 350 milijuna njih postali su kronični nositelji ovog virusa i predstavljaju mogući izvor novih infekcija, a pod rizikom su razvoja ciroze jetre i primarnog karcinoma jetre. Kroničnoj HBV infekciji se može pripisati trećina svih hepatalnih ciroza i polovica slučajeva hepatocelularnog karcinoma (HCC), a procjenjuje se da HBV infekcija posredno dovodi do 500 000-700 000 smrti godišnje. Mjere prevencije i kontrole HBV infekcije obećavaju bolju epidemiološku sliku u budućnosti, najvećim dijelom zahvaljujući HBV cjepivu koje je 1981.god. odobreno u SAD-u, a danas je standard u kalendarima cijepljenja novorođenčadi, djece te svih osoba pod povišenim rizikom transmisije HBV-a. U zemljama u kojima je rano prihvaćen program cijepljenja HBV cjepivom, zamijećen je povoljan trend redukcije sekvela kronične HBV infekcije, a kako udio populacije procijepljene protiv HBV raste, predviđa se da bi epidemiološka struktura trebala biti sve bolja, bar što se tiče de novo infekcija HBV-om.

Iako je HBV tropan za hepatocite, u patogenezi lezije hepatocita direktni učinak HBV nije presudan. Značajnija je aktivacija imunih mehanizama „obrane“ stanice koja završava programiranom smrtni stanice – apoptozom. Ipak, najveći problem današnjice koji ograničava uspjeh prevencije HBV infekcije je činjenica da značajan broj HBV inficiranih osoba nikada ne bude dijagnosticiran niti liječen čime se promovira opstanak rezervoara hepatitis B virusa. Smatra se da je u Hrvatskoj broj kroničnih nositelja HBV oko 65 000 (<2%), dok se pouzdano ne zna koliko je de novo infekcija HBV.

### Uvod

Epidemije zarazne žutice opisao je još Hipokrat, a točna etiologija i priroda bolesti nisu bili razjašnjene sve do 19. i 20. stoljeća. Tijekom ratnih zbivanja praćenih niskim higijenskim standardom i velikim migracijama stanovništva zarazne žutice su nekontrolirano harale. Lurmann je 1883. godine opisao epidemiju žutice u njemačkom gradu Bremenu gdje je provedeno cijepljenje 1289 lučkih radnika cjepivom proizvedenim iz limfnog tkiva i limfe osoba oboljelih od velikih boginja. 15% cijepljenih osoba je razvilo žuticu. Etiologija opisanog „serumskog hepatitisa“ ostala je misterij sve do 1960. godine kada počinje era sve preciznijeg određivanja laboratorijskih markera infekcije hepatitis virusima.<sup>1,2</sup> Pojmom „virusni hepatitis“ se označavao akutni oblik bolesti s umjerenom lezijom jetrenog parenhima i različito izraženim simptomima. Infekciozni hepatitis je podrazumijevao infekciju HAV, a serumski infekciju HBV.<sup>3,4</sup> Tek je 1947. godine Maccahun uveo naziv „hepatitis A“ i „hepatitis B“. Blumberg i suradnici su 1965. godine identificirali Australia antigen kao uzročnik serumskog hepatitisa. Naime, serum dvojice hemofilčara koji su zbog prirode svoje bolesti često primali transfuzije krvi, ukriženo je reagirao sa serumom Aborigina koji je sadržavao Australia antigen. Nastala je precipitacija imunih kompleksa. Dane i suradnici su 1970. godine elektronskom mikroskopijom uspjeli detektirati virion u serumu bolesnika s Australia antigen + hepatitisom. Ta čestica je nazvana Daneovo tjelešće. Ustanovljeno je da je Australia antigen zapravo dio HBV-a i služi kao marker infekcije (HBsAg). Australia antigen je 1969. godine preimenovan u Hepatitis associated antigen, da bi tek 1972. godine bio uveden naziv Hepatitis B surface antigen.<sup>2,3,4</sup>

### Epidemiologija infekcije hepatitis B virusom

Uspoređujući seropozitivnost populacije na HBsAg diljem svijeta, globalna epidemiološka situacija se može podijeliti u tri kategorije prevalencije:

- visoke (seropozitivnost HBs Ag >8% populacije)
- srednje (2-7%)
- niske prevalencije (<2%) (1,2,4).

U zatvorenim se društvima hepatitis B infekcija ponaša kao endemska infekcija s najčešće horizontalnim (među članovima istog kućanstava i spolnim partnerima) i perinatalnim putem prijenosa.<sup>3</sup> Također je i postotak hepatocelularnih karcinoma viši u ovim populacijama zatvorenog

tipa s najčešćom slikom kroničnog B hepatitisa. 60% svjetske populacije živi u područjima gdje je HBV infekcija visoko endemska (Kina, Indonezija, Nigerija, dijelovi Azije i Afrike). Južna Europa, Srednji istok, južna Azija su područja koja pripadaju kategoriji intermedijarnog stupnja endemičnosti HBV. Centralna i Južna Amerika se smatraju zemljama s niskom endemičnošću HBV-a, dok je područje Perua i Brazila visokoendemsko područje u kojem je seroprevalencija HBs Ag pozitiviteta >10%.<sup>1-4</sup> U razvijenim, „otvorenim“ društvima s čestim migracijama i mobilnim stanovništvom, transmisija HBV se obično događa uslijed spolnog kontakta i među intravenskim ovisnicima koji izmjenjuju igle (horizontalna transmisija). Postoji i varijanta endemskih seropozitivnih subpopulacija imigranata u razvijenim društvima za koje vrijede različita pravila transmisije u odnosu na nativnu populaciju.<sup>3,4</sup>

## **Hepatitis B virus**

Hepatitis B virus pripada Hepadna viridama iz genusa Orthohepadna viridae. Prirodni domaćin mu je čovjek te neke vrste majmuna. Karakteristike HBV su visoka viremija i velika infektivnost. Veličina virusne čestice (Daneovo tjelešce) je 42-47nm, a koncentracije u cirkulaciji koje postiže su i do 108/ml krvi. Vanjska je ovojnica lipoproteinske strukture, a u unutrašnjosti je nukleokapsida (core). Površinski se antigen naziva HBsAg, pripada ovojnici virusa, ali može postojati i kao odvojena neinfektivna sferična ili cilindrična čestica. Iako su neinfektivne (jer ne sadrže virusnu DNA), ove čestice su imunogene te uzrokuju produkciju protutijela, što je iskorišteno u inženjeringu cjepiva.<sup>5,6</sup>

### **Genom hepatitisa B virusa sadrži 4 glavna gena.**

S gen ima 3 početna kodona iz čega proizilaze i 3 različito velika proteina HBsAg: mali, srednji i veliki. Prema antigenskim varijacijama HBsAg razlikuje se 4 podtipa: adw, adr, ayr, ayw koji su interesantni u epidemiološkim studijama, a od manjeg su značaja za kliniku jer nema bitnih razlika u virulenciji ili tendenciji kroniciteta u pojedinim podtipovima. Sva četiri serološka tipa HBV imaju imunodominantnu „a“ determinantu u sekvenci gena za S protein, a ona inducira stvaranje anti-HBs koji su djelotvorni na sve subtipove.

C gen za HBcAg posjeduje 2 početna kodona, a produkt translacije su 2 antigenski različita produkta: HBcAg (retinira se u hepatocitima sve do integracije u genom domaćina) i HBeAg (secernira se u serum kao solubilni protein). HBeAg je posttranslacijski modificirani pre-C protein i služi kao marker replikacije, ali nije nužan za nj.

P gen za DNA polimerazu sadrži sekvencu YMDD ( tirozin, metionin, aspartat, aspartat) koja je visoko konzervirana struktura, a svaka mutacija rezultira rezistencijom na terapiju lamivudinom koji specifično djeluje kao nukleozidni analog na polimerazu.

X gen za HBxAg je protein koji igra ulogu u transkripciji genoma.<sup>6</sup>

## **Mutanti HBV**

Stopa mutagenosti HBV genoma je daleko viša (100x) nego u drugih virusa. Četiri su tipa mutacija virusnog genoma čija promjena sekvence ima izravne kliničke posljedice: divlji tip HBV, pre-core mutacija, core-promotor mutacija i YMDD mutacija. Najčešće se događa mutacija u YMDD-sekvenci genoma za HBV polimerazu kod dugotrajne terapije lamivudinom te je razlogom rezistencije na terapiju s velikim rizikom relapsa hepatitisa.<sup>7,8</sup>

Precore i core promotor mutacije rezultiraju sniženom sekrecijom HBe-antigena što u konačnici dovodi do HBe-Ag negativnog kroničnog B hepatitisa. Često se susreću u južnoj Europi i Aziji. Zbog mutacije u kodirajućoj ili promotorskoj sekvenci nastaje „stop kodon“ te se blokira daljnja sinteza HBeAg. Infekcija ovim mutantnim sojem, za razliku od divljih sojeva HBV, uzrokuje teže lezije jetrenog tkiva i viremija je izraženija.<sup>7,9</sup> U nekim su studijama dobiveni vrlo impresivni rezultati: u SAD-u među bolesnicima s B hepatitisom, precore mutaciju HBV genoma ima 27% kroničnih nositelja virusa, a mutaciju core promotora 44 %.<sup>2,8</sup>

Postoje S-mutantni oblici HBV koji su rezistentni na terapiju, a i cjepiva su neučinkovita u slučajevima infekcije tim tipovima virusa. Pokazano je da novorođenčad koja su perinatalno izložena HBV varijantama s mutacijom gena za HBsAg, cjepivo i imunoglobulini ne postižu zaštitni učinak od razvoja akutnog ili/i kroničnog hepatitisa B unatoč činjenici što se u serumu detektiraju anti-HBs antitijela za koja se pretpostavlja da bi trebala vršiti protektivni učinak (7,8). Zbog S mutanti HBV nastaje fenomen koji se naziva „bijeg od neutralizirajućih protutijela“. Razlog je mutacija u imunodominantnoj „a“ determinanti tako da se anti HBs imunoglobulin veže nižim afinitetom. Moguća je i reinfekcija jer stvorena protutijela nisu zaštitna od drugih sojeva HBV.<sup>2,15</sup>

## HBV genotipovi

Identificirano je 8 razreda HBV genotipova (A-H). Ovisno o regiji, različita je i prevalencija pojedinog genotipa. Primjerice, u sjeverozapadnoj Europi, SAD-u i centralnoj Africi se susreće genotip A, na Mediteranu i u Indiji uglavnom genotip D.<sup>4</sup> Diferenciranje 8 genotipova HBV se bazira na prisutnosti razlike u više od 8% nukleotidne sekvence. Određivanje genotipa je od praktične važnosti budući da je i prediktivni odgovor na terapiju (interferon) u vezi s genotipom. Povoljan učinak interferona u smislu serokonverzije HBeAg pozitivnih bolesnika se očekuje u sljedećem odnosu: u HBV genotipu A>B>C>>D (4,7). Pokazano je da genotip A ima višu stopu zadržane remisije nakon HBeAg serokonverzije, a genotip B u odnosu na genotip C ima nižu prevalenciju HBeAg i viši klirens HBeAg s boljom remisijom. Također, osim manje aktivne jetrene bolesti u infekciji HBV genotipa B, sporija je i progresija prema cirozi nego u C genotipu.<sup>8</sup> Dakle, osim različite geografske distribucije genotipova, različita je i epidemiološka situacija, prirodni tijek bolesti, klinički ishod i odgovor na terapiju.

## Patogeneza virusne infekcije

Nakon inokulacije HBV se vjerojatno prvo replicira u limfnom tkivu domaćina, a zatim prelazi u cirkulaciju te se virionske čestice diseminiraju u jetreni parenhim. Receptor na hepatocitu prepoznaje proteinsku strukturu preS1-regije. Ranije se mislilo da dolazi do endocitoze, no danas se pretpostavlja da se radi o procesu fuzije membrana. Djelovanjem lizosomskih enzima oslobađa se virusna DNA iz nukleokapside u citoplazmu hepatocita odakle ulazi u jezgru gdje se formira kovalentna zatvorena DNA molekula virusnog genoma. Replikacija HBV je slična replikaciji retrovirusa (HIV) jer je posredovana reverznom transkripcijom. Virusna se DNA prevodi prvo u RNA koja zatim bude reverznom transkripcijom prevedena u komplementarnu DNA. U endoplazmatskom retikulumu i Golgijevom aparatu se sintetiziraju i modificiraju virusni proteini. Proteini virusne ovojnice (S,L,M) omotaju virusnu nukleokapsidu te se vezikularnim transportom prebacuju izvan hepatocita. Virusni proteini se ekspimiraju na staničnoj membrani te ih preko antigena histokompatibilnosti prepoznaju citotoksični limfociti. Taj proces invazije i početne replikacije se događa u prodromalnoj fazi akutnog hepatitisa, a tek stvaranjem adekvatnog imunog odgovora s produkcijom specifičnih protutijela javljaju se i početni simptomi poput gripoznih s artralgiom i eventualno osipom.<sup>6</sup>

## Putovi prijenosa HBV

Bolesnici s kroničnim B hepatitisom su rezervoar HBV i u tom smislu predstavljaju potencijalnu opasnost od prijenosa infekcije ukućanima ili spolnim partnerima.<sup>2,10,11</sup> HBV je dokazan u: krvi, spermi, vaginalnoj tekućini, slini, fecesu, urinu, žuči, likvoru, znoju, suzama, majčinom mlijeku, sinovijalnoj tekućini i umbilikalnoj krvi. Moguć je prijenos inokulacijom HBV na lezije ili mukozne površine pri dodiru s tim kontaminiranim predmetima. HBV može ostati stabilan na površinama i do 7 dana.<sup>6</sup> Perkutanom ili mukoznim kontaktom s inficiranom krvlju ili drugim tjelesnim tekućinama dolazi do prijenosa HBV. Brojne su varijante tog prijenosa: spolnim kontaktom, uskim kontaktom u domaćinstvu (sline, tjelesne tekućine...), transplacentarno, perinatalno, zatim horizontalnim prijenosom među pripadnicima rizičnih populacija (posudbom igala u narkomana, bolesnici na hemodijalizi, primatelji transfuzijskih pripravaka, krvi ili krvnih derivata), zadesnim ozljedama osoblja u dodiru s infektivnim materijalom.<sup>12-14</sup> Sredinom 90-ih godina u SAD-u među intravenskim ovisnicima o drogama nakon 5 godina je bilo 70% HBV inficiranih.<sup>13</sup> Kao rizično ponašanje u smislu prijenosa HBV se smatraju tetoviranje i akupunktura u sanitarno nekontroliranim uvjetima. Transmisija HBV ubodom na kontaminiranu iglu je, zbog velike infektivnosti hepatitis B virusa, 50-100 puta izglednija nego prijenos HIV-a u istim okolnostima. HBV je i 10 puta infektivniji od HCV.<sup>2</sup> Prije uvođenja cjepiva protiv HBV, 12.000 je djelatnika u zdravstvu godišnje bilo inficirano HBV-om. Nakon uboda na iglu kontaminiranu s HBV rizik infekcije ovisi o volumenu i koncentraciji virusa u infektivnoj tekućini. Primjerice, nakon uboda na iglu s HBeAg pozitivnom krvlju, rizik HBV infekcije je bar 30%, a s HBe Ag negativnom oko 5%.<sup>2,9</sup> Kontaminirane su injekcije širom svijeta 2000. godine uzrokovale 21 milijun infekcija, što je 32% svih novih infekcija. Prijenos transfuzijom krvi i krvnih pripravaka je posljednjih godina smanjen na nisku razinu provođenjem serološkog testiranja i uvođenjem metoda inaktivacije virusa u krvnim proizvodima.<sup>14</sup> U zemljama u razvoju, prijenos HBV od bolesnika na bolesnika je najčešći put prijenosa i uzrok novih infekcija HBV-om. In utero je transmisija HBV vrlo rijetka i pripisuje se samo 2% perinatalnih B hepatitisa, dok je glavni put prijenosa tijekom porođaja (vertikalna transmisija). Ako je majka HBsAg pozitivna, rizik je prijenosa na dijete 5 - 20%, a ako je majka i HBeAg pozitivna (marker aktivne virusne replikacije) rizik je gotovo 90%.<sup>2,15</sup>

## Prirodni tijek virusnog hepatitisa

Spektar kliničke prezentacije bolesnika s hepatitis B infekcijom obuhvaća pojave od asimptomatskog,

subkliničkog oblika preko akutnog hepatitisa s karakteristikama samoograničavajuće bolesti pa sve do fulminantnog tijeka koji jedino uz pravovremenu transplantaciju ne završava letalno.

Inkubacija traje od 2 do 20 tjedana. Tada je moguće dokazati virus u serumu (HBsAg, HBeAg, HBV DNA, virusni titar 10<sup>8</sup> do 10<sup>11</sup> viriona/ml), dok su ALT i bilirubin u referentnim granicama. Protivirusna protutijela se još ne nalaze.

Preikterična faza je karakterizirana pojavom nespecifičnih simptoma koji traju 3 – 10 dana, ali i duže. Pojavljuju se protutijela u serumu te počinje rast aminotransferaza.

Ikterična faza je ona kada je najupečatljivija žutica, simptomi bolesti mogu biti teži, pojavljuje se tamnije obojen urin zbog izlučivanja konjugiranog bilirubina, a stolice mogu poprimiti svjetliju boju. Pojavljuje se i svrbež, a ako je intenzivan, zahtijeva terapiju kolestiraminom. Ipak, važno je napomenuti da se žutica pojavljuje u samo 1/3 oboljelih od akutnog B virusnog hepatitisa, i to rjeđe u djece, a češće u odraslih. Nerijetko se upravo u ovoj fazi postavlja dijagnoza akutnog virusnog hepatitisa. U laboratorijskim se nalazima evidentira porast bilirubina, ALT se povisuje i do 10 puta iznad gornje granice, a počinje pad viremije zbog aktivacije imunog odgovora domaćina (pad HBV DNA i HBe Ag).

Faza oporavka ili rekonvalescencije je obilježena normalizacijom laboratorijskih nalaza (pad bilirubina i ALT, klirens virusa je visok, HBsAg se ne detektira više, dominantna su anti HBs antitijela koja dosežu maksimum i predstavljaju imunost), a i subjektivno stanje bolesnika je bolje.<sup>6,9,16,17</sup>

### **Serološki profil akutnog B hepatitisa**

Prvi serološki markeri koji se detektiraju najranije za 1-2 tjedna, najkasnije 11-12 tjedana nakon ekspozicije HBV su HBsAg (nakon 30 – 60 dana) i protutijela na HbcAg (prvo IgM razreda, a zatim IgG). HBeAg se nalazi u ljudi u akutnoj infektivnoj fazi, a visina titra korelira s replikacijom HBV i infektivnošću. Dijagnoza akutnog B hepatitisa se postavlja i detekcijom IgM anti-HBc koji su prisutni u trenutku kliničke prezentacije hepatitisa. Nakon pola godine do godinu dana, IgM protutijela na HbcAg se više ne zamjećuju, a cijeli život perzistiraju IgG protutijela na HbcAg. Ona se susreću, kako u kronično inficiranim s HBV, tako i u ljudi koji su se oporavili od infekcije. Prema tome i razlikujemo serološki profil cijepljene osobe (anti-HBs+) od serološkog profila osobe koja je preboljela virusni hepatitis (anti-HBe+, anti-HBc+ i anti-HBs+). U fazi oporavka (rekonvalescencije) dolazi do eliminacije HBsAg i nastanka anti HBs protutijela. Prisutnost anti-HBs protutijela predstavlja imunost na HBV.<sup>9,16,18</sup> U bolesnika koji su prirodnim tijekom bolesti preboljeli hepatitis B, pozitivni su i anti-HBs, anti-HBc i anti-HBe protutijela, no u nekih osoba se tijekom godina snizi titar anti-HBs. Stoga se može primijeniti „booster“ docjepljivanje. U imunosuprimiranih osoba dolazi do reaktivacije nekad preboljele HBV infekcije.<sup>19</sup>

### **Komplikacije akutnog virusnog B hepatitisa**

Tu se ubrajaju: perzistiranje virusa i kronifikacija jetrenih lezija, fulminantno zatajenje jetre, relapsi i egzacerbacije bolesti, kolestatski hepatitis i ekstrahepatalne manifestacije.

Kao akutni fulminantni hepatitis s promptnom insuficijencijom jetre i hepatalnom encefalopatijom završi oko 1% bolesnika s akutnim virusnim hepatitisom. Vrijedni prognostički parametri u tim okolnostima su produženje protrombinskog vremena zbog zatajenja sintetske funkcije hepatocita, pogoršanje ascitesa, porast bilirubina, ultrazvučno evidentirano smanjenje veličine jetre. S druge strane, visina ALT i titar viremije nisu od presudnog prognostičkog značaja.

Kolestatska žutica je karakterizirana protrahiranim i težim oblikom žutice uz jaki pruritus, u kliničkom tijeku se susreću relapsi bolesti, no ukupno gledano, tijek je benigniji.

U 10-20% bolesnika se pojavljuju manifestacije tipa serumske bolesti s odlaganjem cirkulirajućih imunih kompleksa HBsAg – anti-HBs. Odlaganje imunih kompleksa (IgM, IgG, C3b) se događa u suvišku antigena. Javlja se osip, artralgijske, vrućica, glavobolje, encefalitis, aseptički meningitis, epileptički napadi, mlohava uzlazna paraliza, nefrotski sindrom, seronegativni artritis, perikarditis, miokarditis.<sup>6</sup>

Ovisno o dobi bolesnika u trenutku nastanka infekcije s HBV, različit je postotak prijelaza u kronični oblik bolesti koji može rezultirati cirozom ili hepatocelularnim karcinomom.<sup>2</sup> Stanje se kroničnog nosilaštva definira postojanjem viremije u trajanju više od 6 mjeseci, no na njega treba misliti uz biokemijske i serološke pokazatelje postojane virusne bolesti već nakon 3 mjeseca. Krv, odnosno serum kroničnih nosioca HBV je doživotno infektivan. Prijelaz u kronični oblik virusnog hepatitisa je funkcija dobi akviriranja virusa i spola. U neonatusa i male djece zbog imune nezrelosti nije moguće



dovoljno jak imuni odgovor koji bi eliminirao viruse, već pokazuju sklonost blažem, ali dugotrajnijem tijeku bolesti. Gotovo 25% dojenčadi i male djece koja već rano u životu budu inficirana HBV-om, kasnije u životu razviju cirozu ili HCC.<sup>16,20</sup> U odrasloj populaciji inficiranih s HBV prijelaz u kronični oblik bolesti se susreće u 2-7%.<sup>1,8</sup> Pod povišenim rizikom razvoja kroničnog B hepatitisa su i osobe s imunodeficijencijom. Kortikosteroidi i imunosupresivna terapija promoviraju perzistenciju infekcije HBV-om i prijelaz u kroničnu formu bolesti jer suprimiraju intenzitet imunog odgovora koji je odgovoran za histopatološka zbivanja i posljedičnu kliničku sliku bolesti.<sup>21,22</sup>

U HBV nositelja je rizik od nastanka primarnog jetrenog karcinoma (hepatocelularnog karcinoma - HCC) gotovo 200 puta veći, odnosno rizik nastanka primarnog HCC za odraslu populaciju koja nosi HBV od djetinjstva se procjenjuje na stopu od 5% po dekadi. Imunohistokemijskim je analizama pokazano da se u displastičnim stanicama karcinoma nalazi integrirana HBV DNA. Stoga se HBV-u pridaje proonkogeni učinak. Ipak, integracijom u genom domaćina virus gubi neke od svojih komparativnih prednosti (poput autonomne i nekontrolirane replikacije) tako da se integracija ne događa neposredno po ulasku u stanicu već tek nakon nekoliko godina kroničnog nosilaštva. S druge strane, osim izravnog karcinogenog učinka HBV-a, neizravno preko poticanja stalnih regenerativnih promjena i mitozu, HBV potiče neoplastičnu proliferaciju hepatocita.<sup>6,22</sup>

### **Prirodni tijek kroničnog B hepatitisa**

Detektibilnost HBsAg u trajanju najmanje 6 mjeseci ili prisutnost HBsAg u osobe čiji je titar IgM protiv HBcAg negativan govori za kronifikaciju hepatitisa B. U kronično oboljelih se ne razvije povišeni titar anti-HBs dok perzistira HBs Ag. 0.5% će odraslih s kroničnim hepatitisom B godišnje eliminirati HBsAg i razviti anti-HBs.<sup>2,6,8</sup> HBeAg je marker intenzivne replikacije HBV i obično je prisutan u kroničnoj formi te pokazuje snažniju infektivnost. U bolesnika s kroničnim hepatitisom B, HBeAg nakon jednog ili više desetljeća postane nedetektibilan što sugerira pad u stopi replikacije. Dakle, u kroničnoj HBV infekciji, HBsAg i IgG anti-HBc su perzistentno pozitivni. Nalaz negativnog IgM anti-HBc uz pozitivan HBsAg u serološkoj analizi znači kroničnu HBV infekciju osobe.<sup>9,18</sup>

Većina će kronično inficiranih osoba desetljećima biti asimptomatska i umrijeti uslijed komorbidnih stanja (najčešće kardio i cerebrovaskularnih), a manji postotak inficiranih imati simptomatske egzacerbacije, u smislu akutizacije hepatitisa. Ipak će 15-25% ljudi s kroničnim B hepatitisom razviti cirozu ili HCC.<sup>1,13,23</sup> Stoga je uputno kronične bolesnike s hepatitisom B redovno sonografski i serološki (alfafetoprotein - AFP) kontrolirati radi ranog dijagnosticiranja HCC-a. Stopa progresije prema cirozi i hepatocelularnom karcinomu ovisi i o dobi kada je stečena infekcija, HBeAg statusu, koinfekciji s HDV, HCV, HIV te ekscesivnom unosu alkohola.<sup>13</sup> Alkoholizam kao vodeći uzrok ciroze jetre, zajedno s HBV i HCV infekcijom sinergistički doprinosi razvitku hepatocelularnog karcinoma.<sup>2,8</sup> Valja istaknuti da nisu rijete koinfekcije HBV i HCV. Prema recentnijim literaturnim podacima 10-15% kroničnih HBV infekcija ide s koinfekcijom hepatitis C virusom. Bolest jetre je u HBV/HCV koinfekciji karakterizirana bržom progresijom, povišenim rizikom nastanka ciroze i hepatocelularnog karcinoma. Također, hepatitis D virus kao koinfekcija ili superinfekcija na B hepatitis nije neuobičajena pojava, a sklonost dekompenzaciji ciroze i razvoju HCC-a je viša. Nepovoljniji je tijek bolesti i porast mortaliteta u vezi s bolestima jetre naročito povišen u HBV i HIV koinfekciji.<sup>1,2,8</sup> Osobe koje su preboljele akutni oblik hepatitisa B nisu pod povišenim rizikom od kasnijeg nastanka ciroze ili hepatocelularnog karcinoma.<sup>8</sup>

Razlikujemo nekoliko mogućih scenarija razvoja bolesti tijekom vremena. Protrahirani (sporo progredijentni) hepatitis uzrokuje fibrozu jetre koja završava cirozom i eventualno HCC. U rekurentnom hepatitis se obično radi o de novo infekciji nekim virusom hepatitisa ili o relapsu B hepatitisa nakon terapije glukokortikoidima ili imunosupresivima. Kolestatski hepatitis je praćen porastom AF, GGT, bilirubina, blagim povišenjem transaminaza i svrbežom (diferencijalna dijagnoza je opstruktivna kolestaza).<sup>8</sup>

Nekada se korišteni pojam kroničnog agresivnog hepatitisa zapravo odnosi na perzistentnu viremiju i replikaciju HBV i/ili HCV. ALT je povišen, ovisno o masi preostalih hepatocita i intenzitetu imunog odgovora, od 40 do 14.000 U/l, gamaglobulini su porasli, a detektiraju se HBsAg i HBeAg te HBV DNA, dok je kod superinfekcije u serološkim testovima evidentan HBsAg+ i IgM anti HDV.<sup>18</sup>

### **Patohistološka slika virusnog B hepatitisa**

U akutnom se virusnom hepatitisu tipično susreće slika panlobularnih promjena u smislu točkastih nekroza, baloniranja hepatocita uz istovremeno postojanje piknotski promijenjenih stanica u procesu apoptoze. To daje heterogeni izgled jetrenim režnjcima što se označava pojmom lobularni nered. Apoptotske stanice se prepoznaju na hemalaun-eozin histološkim preparatima kao acidofilna tjelešca,

ranije krivo nazivana Councilmanova tjelešca. Uz balonirane, hidropski promijenjene i piknotske hepatocite, redovno dolaze imune stanice (mononukleari, limfociti, rjeđe i plazma stanice). Nakupine limfocita uzrokuju fokalnu nekrozu, a u Kupferovim stanicama se susreće PAS pozitivni materijal koji odgovara fagocitiranom staničnom debrisu. U neonatusa se nerijetko na bioptičkim materijalima susreću multinuklearne orijaške stanice. Kod infekcije HBV i HCV histološke nekroinflamatorne promjene su intenzivnije centrolobularno, dok su u infekciji HAV naglašenije periportalno. U akutnom virusnom hepatitisu upalne stanice iz periportalnog prostora prelaze u jetreni parenhim što histološki korespondira s nalazom „piecemeal“, točkastih nekroza. U većini slučajeva, paralelno s rezolucijom kliničkih simptoma, regresiraju i patohistološke promjene tako da zaostaju tek blaže upalne infiltracije periportalnog prostora.<sup>21,22</sup>

Patohistološki razlikujemo nekoliko stadija akutnog virusnog hepatitisa:

1. Minimalno aktivni hepatitis s tek naznačenim promjenama jetrenog parenhima što se susreće i u fazi rane replikacije virusa (HBc Ag u jezgri i citoplazmi, HBe Ag i HBs Ag u membrani stanica).
2. Teški akutni hepatitis s premoštavajućim nekrozama – u histološkoj slici se susreću konfluirajuća žarišta nekroza iz centrilobularnih prema periportalnim prostorima. Nastaje i kolaps retikulinske mreže, dolazi do infiltracije parenhima inflamatornim stanicama, uz proliferaciju mezenhimskih stanica, pojačanu sintezu kolagena i njegovu depoziciju te regeneraciju stanica jetrenog parenhima.
3. Submasivna nekroza jetre – korelira s kliničkom slikom fulminantnog hepatitisa. Dolazi do panlobularnih nekroza koje se prostiru i na susjedne jetrene režnjiće (multilobularna nekroza). Retikulinska mreža je kolabirana, nastaje ožiljna fibroza sa čvorastom regeneracijom.<sup>21,22</sup>

U akutnom virusnom B hepatitisu se upalna infiltracija obično nalazi centrilobularno, no ako se nađu stanice s citoplazmom poput mliječnog stakla („ground glass“), treba posumnjati na kronifikaciju bolesti, pogotovo uz prisutnu rubnu nekrozu hepatocita s premoštavajućim nekrozama i nalazom viralnih antigena.

U patohistološkim preparatima iz bioptata jetre se u kroničnom B hepatitisu nalaze:

1. točkaste nekroze – nekroza i apoptoza pojedinih hepatocita
2. konfluentna nekroza – klinički ide uz relaps bolesti i pogoršanje simptoma
3. evidentne su i regenerativne promjene u histološkoj slici (hepatalne rozete)
4. rubne nekroze s neoštrom laminom limitans -limfociti iz portalnih prostora prelaze u jetreni režnjić
5. „piecemeal“ nekroza (interface hepatitis).

Moguće je naići na znakove progresivne fibroze u kroničnom B hepatitisu, u intralobularnim i septalnim prostorima, pogotovo u aktivnijih oblika kroničnog hepatitisa. U kroničnom se hepatitisu nalazi mnogo virusnih antigena distribuiranih u citoplazmi ili jezgri hepatocita što im daje fino zrnati izgled poput mliječnog stakla („ground glass“ – Hbs Ag u citoplazmi) ili izgled pješčane („sanded“) jezgre zbog obilnog HBc Ag u jezgrama hepatocita. U slučaju superinfekcije HDV-om u kroničnih HBV nositelja jače su izražene histološke promjene, stupanj aktivnosti je viši, rizik progresije je značajniji. Također i u koinfekciji HBV i HCV lezije jetrenih režnjića su teže.<sup>21-23</sup> Nakon transplantacije jetre, kod recidiva infekcije u alograftu, nastaje fibrozirajući kolestatski hepatitis.

Kao dva posebna entiteta se 1968. godine nametnula podjela na kronični perzistentni i kronični agresivni/aktivni hepatitis (KPH/KAH), no kasnijim radovima je potvrđeno da su KPH i KAH stadiji iste bolesti. KPH može završiti u cirozi s visokom stopom mortaliteta, premda mu se u početku pripisivao benigniji tijek od kroničnog agresivnog hepatitisa.<sup>8,21-23</sup> Cilj je patohistološke analize kvalitativna i kvantitativna procjena nekroinflamatornih lezija i fibroze te promjena u strukturi jetre, a zatim usporedba oba nalaza kako bi se vidjelo da li je u nekoj kategoriji došlo do promjene. Tu više nije dovoljan subjektivni dojam o tome da li je neka promjena oskudna, srednje obilna ili obilna, već se ukazala potreba za numeričkim indeksima, koji pružaju širu mogućnost gradiranja težine promatranih promjena, pri čemu treba znati da tu brojevi nemaju apsolutnu vrijednost, nego da predstavljaju usporedive kategorije.<sup>24</sup> Prvi je takav indeks bio Histološki indeks aktivnosti (HAI) Knodella i suradnika iz 1981. godine. Oni su za kriterije aktivnosti kroničnog hepatitisa uzeli 4 kategorije promjena koje se zasebno boduju, a zbroj bodova iz sve 4 grupe čini HAI sa skalom 0-22.<sup>25</sup> Knodell je indeks bio dobro prihvaćen i naširoko se primjenjuje još i danas, premda se posljednjih godina pokazala jasna potreba za revizijom. Posljednjih je godina dokazano da se primjenom novih terapijskih protokola može postići i regresija fibroze. Prevladalo je mišljenje da treba odvojiti ocjenjivanje lezija koje ukazuju na aktivnost procesa od procjene zastupljenosti fibroze i poremećaja arhitekture. Ishak i suradnici su 1995. godine uveli pojmove grading i staging koji su posuđeni iz patologije tumora gdje grading znači određivanje stupnja malignosti, a staging

određivanje stadija, odnosno proširenosti tumora. Analogno tome, u patohistološkoj se interpretaciji kroničnog hepatitisa zasebno ocjenjuju nekroinflamatorni stupanj (aktivnost) i stadij bolesti (fibroza i poremećaj arhitekture). To je izvrsno razrađen sustav koji pokriva svaku moguću strukturnu promjenu u jetri pod uvjetom da se radi o dobrom bioptičkom uzorku te kliničaru daje zaista korisne informacije.<sup>26</sup> Osim ovog postoji i sustav METAVIR,<sup>27</sup> koji je po nekima najbolje evaluiran sustav.

## **Dijagnostika virusnog hepatitisa B**

Naziv „akutni virusni hepatitis“ se odnosi na klinički sindrom uzrokovan HBV koji je DNA virus. Bolest je obično samoograničavajućeg tijeka bez rezidua jetrene lezije i virusne replikacije, a manifestira se na sljedećim razinama:

1. Kliničkom slikom sa tipičnom simptomatologijom
2. Biokemijskim nalazima: naglim porastom bilirubina i aminotransferaza
3. Serološkim markerima: virusnim antigenima i protutijelima
4. Patohistološkim promjenama u bioptatu jetre.

Danas se dijagnostika kroničnog virusnog hepatitisa B sastoji od klasične serološke dijagnostike kojom se dokazuju antigeni virusa (HBs Ag, HBe Ag, HBc Ag) i antitijela domaćina (anti HBs, anti HBe, anti HBc) nastala na antigenski podražaj, te dijagnostike virusnog genoma (HBV DNA) u serumu metodama molekularne biologije. Na kraju treba reći da je kliničarima patohistološki nalaz jetre izuzetno važna dijagnostička metoda jer upućuje na stupanj funkcionalnog oštećenja jetre, a time određuje terapijski pristup.<sup>28</sup>

## **Mjere primarne i sekundarne prevencije virusnog B hepatitisa**

Mjere zaštite se dijele na opće i specijalne mjere. Posljednje se sastoje od pre i postekspozicijske imunoprofilakse. Prije uvođenja sustavnog procjepljivanja (od 2007. god. cijepi se sva novorođena djeca u RH), osmišljene su brojne sanitarno-higijenske i administrativno-legislativne mjere radi sprečavanja novih infekcija i nadzora postojećih, no tek se registracijom cjepiva protiv HBV-a postigao značajniji napredak u smislu prevencije kliničkih manifestacija, prevencije kronifikacije bolesti i prijenosa virusa.. U početku je cjepivo dobivano iz purificirane plazme kao HBs Ag, no danas se primijenjuje rekombinantna DNA tehnologija (2,3,10,11,20).

Rekombinantnom tehnologijom i korištenjem kloniranih HBV S gena koje eksprimira *Saccharomyces cerevisiae* dobivene su dvije formulacije cjepiva protiv HBV. Za populaciju odraslih se primijenjuje 3x1.0ml Engerix B ili Recombivax cjepiva u deltoidni mišić intramuskularno prema shemi 0-1-6 mjeseci. U preko 90% cijepjenih je serokonverzija uspješna, a to znači da je postignuti titar protutijela na HBs Ag >10mIU/ml. No, u populaciji pušača, adipoznih ljudi, starijih osoba, te imunosuprimiranih, imuni odgovor je manje izražen i postignuti titar zaštitnih protutijela je niži. Primjerice, u bolesnika na hemodijalizi titar anti-HBs nerijetko bude ispod donje granice protektivnosti (10IU/l). Nije preporučljivo raditi prevakcacijski screening populacije na HBV niti određivati titar antiHBs nakon provedenog cijepjenja (osim u posebnih skupina s visokim rizikom horizontalne transmisije – zdravstveni djelatnici, bolesnici na hemodijalizi i dr.) (2,5,10,11,19,20).

U Hrvatskoj se započelo sa cijepljenjem rizičnih skupina 1994.god., a od 1998. djeca s 12 godina starosti, te kao jedina apsolutna kontraindikacija je alergijska reakcija na komponente cjepiva.

Hepatitis B cjepivo se koristi i kao postekspozicijska profilaksa u novorođenčadi HBs Ag pozitivnih majki da bi se prevenirala perinatalna vertikalna transmisija. Ako se primjeni hepatitis B cjepivo (u tri doze) s imunoglobulinima (HBIG) u novorođenčadi majki koje su i HBs Ag i HBe Ag pozitivne, sprečava se akutna ili kronična infekcija hepatitis B virusom u 89-98%.<sup>2,15,20</sup> Kad se serološkim testiranjem potvrdi nizak titar anti HBs protutijela u, nerijetko se provodi i „booster“ docjepljivanje kojim se titar anti HBs brzo povisuje na protektivnu razinu (2,20). 1 do 7 dana nakon ekspozicije HBV kontaminiranim materijalima (npr ubodom igle u zdravstvenih djelatnika) počinje se sa standardnom shemom cijepjenja protiv HBV 0-1-6 ako su HBsAg, anti-HBc i anti-HBs negativni. Moguće je provesti i postekspozicijsku profilaksu HBIG u dozi 0.5ml za neonatuse ili 0.06 ml/kg za odrasle osobe. HBIG se može dati unutar 8h postekspozicijski, no nije jednoznačno potvrđena njegova uloga u poboljšanju ishoda.<sup>14</sup>

## **Terapijske mogućnosti**

Akutni B hepatitis nije indikacija za početak terapije interferonom, lamivudinom, adefovirom i drugim analogima nukleotida koji danas stoje na raspolaganju za terapiju virusnog B hepatitisa. Da bi se spriječio prijelaz prema kroničnom stanju, u djece se pokušalo s primjenom INF-alfa u akutnom hepatitisu, no rezultati nisu bili ohrabrujući.<sup>17,29</sup> U akutnoj fazi infekcije kortikosteroidna terapija je kontraindicirana jer suprimira imuni odgovor i favorizira perzistenciju HBV, dulji tijek bolesti i češći nastanak relapsa. Tijekom akutne faze bolesti treba pratiti parametre sintetske funkcije jetre jer u

slučaju fulminantnog tijeka i zatajenja treba učiniti transplantaciju jetre. Osnovni su ciljevi liječenja virusnog hepatitisa B eradikacija virusa u ranoj fazi bolesti, te prevencija razvoja ciroze i hepatocelularnog karcinoma. U kompenziranoj jetrenoj cirozi eliminacijom virusa ili dugotrajnom supresijom virusne replikacije sprečava se razvoj dekompenzacije i nastanak HCC. Bez obzira na stadij bolesti liječenjem se poboljšava kvaliteta života i produžuje preživljavanje. Sekundarni je cilj liječenja smanjenje broja nositelja virusa koji su rezervoar virusa u općoj populaciji.

U liječenju virusnog hepatitisa B i D rabe se slijedeći lijekovi:

#### 1. Interferoni:

- a. interferon alfa 2a (Roferon A)
- b. interferon alfa 2b (Intron A)
- c. pegilirani interferon alfa 2a (Pegasys)
- d. pegilirani interferon alfa 2b (PEG-Intron)
- e. limfoblastoidni alfa-interferon (Wellferon)
- f. konsenzusni interferon – CINF (Infergen, Inferax)

#### 2. Analozii nukleozida:

- a. ribavirin (analog gvanozina)
- b. lamivudin (analog 2, 3 – dideoksitiacidina)
- c. penciklovir (analog dideoksigvanozina) je aktivni oblik
- d. famciklovira
- e. entekavir
- f. adefovir dipivoxil je oralni predlijek adefovira (analoga nukleotida adenozin
- g. monofosfata) (30).

Trenutno nema usuglašenog stava o tome kako i koje bolesnike s kroničnim hepatitisom B treba liječiti. Dostupna terapija ima ograničenu dugoročnu učinkovitost. HBeAg pozitivne bolesnike treba liječiti ako imaju aktivnu replikaciju HBV (HBV DNK > 10 na 4 kopija/ml) i perzistentno povišenje aminotransferaza nakon 3 do 6 mjeseci opservacije. HBeAg negativne bolesnike treba liječiti ako su aminotransferaze povišene i ako je nazočna aktivna virusna replikacija (HBV DNK > 10 na 4 kopija/ml). Osim toga bolesnici ne smiju uzimati opojne droge i alkohol ako žele biti liječeni.

Lamivudin se danas smatra primarnom terapijom u liječenju hepatitisa B, uključujući dekompenziranu cirozu jetre. Učinkovit je u nonrespondera na terapiju interferonom, kod reinfekcije nakon transplantacije jetre i kao profilaksa infekcije nakon transplantacije. Daje se odraslima u dozi od 100 mg dnevno ako imaju normalnu bubrežnu funkciju i nemaju HIV koinfekciju. HBV DNK nestaje iz seruma u gotovo svih bolesnika nakon mjesec dana terapije, ali SR (produženi učinak) nakon 12 mjeseci terapije iznosi oko 20% u HBeAg pozitivnih i u 5% HBeAg negativnih bolesnika. Lamivudin se u HBeAg pozitivnih bolesnika daje sve do 6 mjeseci nakon serokonverzije HBeAg+ u anti-HBe. U HBeAg negativnih bolesnika daje se do serokonverzije HBsAg u anti-HBs, najčešće godinama. Lamivudin kompetira s nukleozidom dCTP. Lamivudin je nukleozidni analog koji inhibira učinak reverzne transkriptaze i tako blokira replikaciju HBV. Za razliku od interferona, lamivudin nema imunomodulirajuća svojstva i moguća je njegova primjena u cirozi jetre i ekstrahepatalnim manifestacijama bolesti. No problem je rezistencija koja se javlja u 20% liječenih osoba nakon 1 godine liječenja, te 50% nakon 5-godišnje terapije. Prediktor dobrog terapijskog odgovora na lamivudin je visok ALT, nizak HBV DNA, ženski spol, kraće trajanje bolesti, aktivna fibroza i nepostojanje ciroze. Poseban problem je razvoj rezistencije na lamivudin zbog točkaste mutacije YMDD-sekvence genoma za reverznu transkriptazu.<sup>5,30</sup> To se klinički očituje pogoršanjem jetrene bolesti i zahtijeva uvođenje u terapiju adefovira ili entekavira.

Konvencionalni se interferoni alfa 2a ili 2b daju supkutano u dnevnoj dozi od 6 ili 5 MU kroz 16-24 tjedna u HBeAg pozitivnih bolesnika te kroz 12 mjeseci u HBeAg negativnih bolesnika. Pegilirani interferoni alfa 2a ili 2b imaju dulji poluvijek trajanja te se stoga očekuje i značajniji pad HBV DNK. Prvenstveno djeluju kao imunomodulatori, a u manjoj mjeri antivirusno. Primjenom pegiliranog interferona tijekom 52 tjedna terapije 35% bolesnika postaje HBeAg negativno, a u 7% bolesnika virusna DNK se više ne detektira.<sup>5,23</sup> Regija kojoj pripada i Republika Hrvatska je karakterizirana visokom prevalencijom HBeAg negativnih varijanti koje slabije reagiraju na terapiju interferonom-alfa (90% relaps nakon prekida terapije).<sup>5</sup>

Česte nuspojave koje se javljaju tijekom primjene interferona su simptomi nalik gripi (zimica, tresavica, vrućica, mialgija, artralgijska i glavobolja). Pjavljaju se 4-8 sati nakon aplikacije interferona i traju 4-12 sati, ovisno o dozi. Nakon nekoliko doza interferona nastupa tahifilaksija na gripozne simptome, ali u nekih bolesnika ti simptomi perzistiraju u blažoj formi tijekom čitavog liječenja. Simptomi se mogu spriječiti uzimanjem paracetamola istodobno s interferonom.



Dekstropropoksifen ili ibuprofen se mogu koristiti ako je paracetamol neučinkovit.

Psihijatrijske nuspojave od iritabilnosti do teškog depresivnog sindroma vide se u trećine bolesnika. Liječe se antidepresivima (selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina – fluoksetin, sertalin, paroksetin, fluvoksamin, escitalopram) nakon psihijatrijskog pregleda i procjene uspješnosti dotadašnje terapije, odnosno ako se očekuje dobar odgovor na terapiju interferonom. Česta nuspojava je i alopecija koja nestaje po prestanku terapije interferonom. Pojava alopecije može pojačati psihijatrijske nuspojave kod određenih bolesnika. Opaža se i gubitak na tjelesnoj težini, prosječno oko 2,5 kg.

Hematološke nuspojave – leukopenija i trombocitopenija (konzistentan pad od 15% u broju leukocita i trombocita) uočavaju se vrlo rano tijekom terapije, a teže su s pegiliranim interferonom nego sa standardnim interferonom. Broj se trombocita često brzo stabilizira, a leukopenija se može pogoršati tijekom terapije. Tijekom prva 4 tjedna terapije leukopenija i trombocitopenija dosežu vrhunac. Zbog toga treba kontrolirati krvnu sliku dvaput u prvom mjesecu terapije, a zatim jedanput mjesečno. Od 10-20% bolesnika trebat će smanjiti doze ili privremeno prekinuti terapiju zbog promjena u krvnoj slici. Samo 2-10% bolesnika mora prekinuti terapiju zbog nuspojava. Liječenje s hematopoetskim čimbenicima rasta (filgrastim - Neupogen) može smanjiti leukopeniju i omogućiti nastavak interferonske terapije. Međutim, ova je terapija skupa i optimalna doza nije još definirana. Korist ovakve terapije zahtijeva prospektivnu provjeru prije nego se prihvati kao standardna terapija leukopenije kao nuspojave interferonske terapije.

Tijekom liječenja interferonom često se razvijaju autoantitijela, ali ona rijetko izazivaju autoimune bolesti. Neutralizirajuća antitijela na interferon pojavljuju se do 15% bolesnika nakon 6 mjeseci terapije, obično u niskim titrovima i bez dokumentiranog učinka na tijek hepatitisa ili na klinički odgovor na terapiju interferonom. Opisani su slučajevi klinički značajne autoimune bolesti štitnjače. Pojava antitijela, uglavnom anti-TPO (tiroidna peroksidaza) u oko 10% bolesnika, najčešće je prolazna, no mogu nastati promjene u funkciji štitnjače. Opažen je bifazični tijek prijelaza hipertireoze u hipotireozu i obrnuto. Međutim, klasična Gravesova bolest sa stimulirajućim antitijelima na TSH receptor i hipertireozom je vrlo rijetka. Poremećaje rada štitnjače treba liječiti adekvatnim lijekovima (tiroestatici – propiltiouracil, tiamazol- Athyrazol ili hormoni štitnjače – levotiroksin-Na- Euthyrox ), a liječenje može biti i doživotno. Zbog toga treba određivati TSH jedanput u tri mjeseca, a kod bolesnika s ranijim poremećajem rada štitnjače jedanput mjesečno.

U nekih se bolesnika javlja gubitak apetita, mučnina, povraćanje, bol u trbuhu i proljev. Navedene nuspojave ponekad nestanu ili postanu lakšima nakon primjene nekoliko doza interferona. Vrlo se rijetko javljaju nesvjestice, palpitacije (ubrzan i/ili nepravilan rad srca), smetnje funkcije bubrega, intersticijalni pneumonitis, retinalni i kožni poremećaji (svrbež, osip, suha koža i dr.). Antihistaminike koristimo za terapiju svrbeža i kožnih osipa.

Budući da se interferon daje potkožnom injekcijom, mogu se na mjestu uboda javiti bol, crvenilo i/ili otok. Lokalna primjena antihistaminika i obloga ublažava te nuspojave. Kontraindicirana je terapija interferonom u trudnih žena.

Većina navedenih nuspojava (osim, možda, poremećaja rada štitnjače) nestaje nakon prekida terapije interferonom.<sup>31</sup>

U bolesnika rezistentnih na lamivudin u terapiju se uvode drugi nukleotidni analozi kada se evidentira porast ALT i porast viremije za >1 log. Adefovir dipivoxil daje se oralno u dozi od 10 mg dnevno minimalno kroz godinu dana. Daje se do HBsAg konverzije u anti-HBs ili do pojave rezistencije. Primarno se koristi kao „terapija spasa“ u bolesnika s pogoršanjem jetrene bolesti uzrokovane lamivudin rezistentnim mutacijama. Adefovir nakon 48. tjedna primjene u 51% bolesnika s HBeAg negativnim kroničnim B hepatitisom, te u 21% s HBeAg pozitivnim oblikom dovodi do pada titra HBV DNA sve do nedetektibilnih koncentracija. Nažalost, u nekim studijama je pokazan trend porasta rezistencije i na adefovir.<sup>30,32,33</sup> Entekavir se daje oralno u dnevnoj dozi od 0,5 do 1 mg po istim principima kao i adefovir. Glavni je problem u terapiji HBeAg negativnih bolesnika česta pojava recidiva, čak i do 5 godina nakon prestanka terapije. Mala količina integrirane HBV DNK ostaje sekvestrirana u jetri i u ekstrahepatičnim sijelima u izliječenih bolesnika što može u uvjetima moguće imunokompromitiranosti (bilo kojeg uzroka) takvih osoba u daljnjem životu dovesti do reaktivacije bolesti.

## Literatura

1. World Health Organization. (2000) Hepatitis B. (Fact sheet no. 204). (World Health Organization, Geneva, Switzerland) (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/index.html>).
2. Colin W. Shepard, Edgar P. Simard, Lyn Finelli, Anthony E. Fiore and Beth P. Bell Hepatitis B

- Virus Infection: Epidemiology and Vaccination Epidemiologic Reviews 2006 28(1):112-25.
3. Maddrey WC. Hepatitis B: an important public health issue. *J Med Virol.* 2000 Jul;61(3):362-6.
  4. Custer B, Sullivan SD, Hazlet TK, et al. Global epidemiology of hepatitis B virus. *J Clin Gastroenterol* 2004;38(Suppl 3):S158-68.
  5. B. Vucelić, I. Hrستیć, J. Begovac, N. Bradarić, V. Burek, V. Čolić-Cvrlje, M. Duvnjak, AJ. Kekez, P. Kes, V. Lesnikar, S. Miše, M. Morović, R. Ostojić, I. Pavić, D. Štimac, A. Včev, A. Vince: Viral hepatitis: Croatian consensus statement. *Acta med Croatica* 2005;59(5):359-375.
  6. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med.* 1997;11(337(24)):1733-45.
  7. Kao JH. Hepatitis B virus genotypes and hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Intervirology.* 2003;46(6):400-7.
  8. Hyams KC. Risks of chronicity following acute hepatitis B virus infection: a review. *Clin Infect Dis* 1995;20:992-1000.
  9. Adachi H, Kaneko S, Matsushita E, et al. Clearance of HBsAg in seven patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 1992;16:1334-7.
  10. Gunson RN, Shouval D, Roggendorf M, Zaaier H, Nicholas H, Holzmann H, de Schryver A, Reynders D, Connell J, Gerlich WH, Marinho RT, Tsantoulas D, Rigopoulou E, Rosenheim M, Valla D, Puro V, Struwe J, Tedder R, Aitken C, Alter M, Schalm SW, Carman WF; European Consensus Group. Hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) infections in health care workers (HCWs): guidelines for prevention of transmission of HBV and HCV from HCW to patients. *J Clin Virol* 2003;27:213-30.
  11. Kew M, François G, Lavanchy D, Margolis H, Van Damme P, Grob P, Hallauer J, Shouval D, Leroux-Roels G, Meheus A; Viral Hepatitis Prevention Board. Prevention of hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat.* 2004;11(3):198-205.
  12. Alter MJ and Margolis HS. The emergence of hepatitis B as a sexually transmitted disease. *Med Clin North Am* 1990;74:1529-41.
  13. Levine OS, Vlahov D, Nelson KE. Epidemiology of hepatitis B virus infections among injecting drug users: seroprevalence, risk factors, and viral interactions. *Epidemiol Rev* 1994;16:418-36.
  14. Beltrami EM, Williams IT, Shapiro CN, et al. Risk and management of blood-borne infections in health care workers. *Clin Microbiol Rev* 2000;13:385-407.
  15. C Pande, A Kumar, S Patra, and others. High maternal hepatitis B virus DNA levels but not HBeAG positivity predicts perinatal transmission of hepatitis B to the newborn. *Digestive Disease Week (DDW) 2008.*
  16. McMahon BJ, Holck P, Bulkow L, Snowball M. Serologic and clinical outcomes of 1536 Alaska Natives chronically infected with hepatitis B virus. *Ann Intern Med* 2001;135:759-68.
  17. C.M. Chu and Y.F. Liaw, Natural history differences in perinatally versus adult-acquired disease, *Curr Hepat Rep* 2004;3:123-31.
  18. Hoofnagle JH and DiBisceglie AM; Serologic diagnosis of acute and chronic viral hepatitis. *Semin Liver Dis* (1991)11:73-83.
  19. World Health Organization P. Hepatitis B vaccines. *Wkly Epidemiol Rec* 2004;79:255-63.
  20. Lee C, Gong Y, Brok J, Boxall EH, Gluud C. Hepatitis B immunisation for newborn infants of hepatitis B surface antigen-positive mothers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;19;(2):CD004790.
  21. Sporea I, Popescu A, Sirlu R. Why, who and how should perform liver biopsy in chronic liver diseases. *World J Gastroenterol* 2008 June;14(21):3396-402.
  22. Brunt, EM. Grading and staging the histopathological lesions of chronic hepatitis: The Knodell histology activity index and beyond. *Hepatology* 2000;31:241.
  23. Buster EH, Hansen BE, Buti M, Delwaide J, Niederau C, Michielsen PP, Flisiak R, Zondervan PE, Schalm SW, Janssen HL; HBV 99-01 Study Group. Peginterferon alpha-2b is safe and effective in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients with advanced fibrosis. *Hepatology* 2007;46(2):388-94.
  24. Šćukanec-Špoljar M.: Interpretacija biopsija jetre. U: Grahovac B. i Vucelić B.: Nova dostignuća u dijagnostici i terapiji virusnih hepatitisisa. Poslijediplomski tematski tečaj stalnog usavršavanja liječnika. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu 2001:19-32.
  25. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, Kiernan TW, Wollman J. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981;1:431.
  26. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, Denk H, Desmet V, Korb G, MacSween RN. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J. Hepathology* 1995;22:696-9.
  27. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1996;24:289.
  28. Mihaljević I. Serološka dijagnostika virusnog hepatitisisa A-E. U: Grahovac B., Vucelić B. Nova dostignuća u dijagnostici i terapiji virusnih hepatitisisa. Poslijediplomski tematski tečaj stalnog usavršavanja liječnika. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu 2001:33-54.

29. Pawlowska M, Halota W. Virological response during treatment of chronic hepatitis B with pegylated interferon alfa-2a in children. Digestive Disease Week (DDW) 2008.
30. Palumbo E. New drugs for chronic hepatitis B: a review. Am J Ther. 2008;15(2):167-72.
31. Včev A. Treatment of the side effects of antiviral therapy. Acta med Croatica 2005;59(5):469-72.
32. Lin SM, Yu ML, Lee CM, Chien RN, Sheen IS, Chu CM, Liaw YF. Interferon therapy in HBeAg positive chronic hepatitis reduces progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2007;46(1):45-52.
33. Wong DK, Cheung AM, O'Rourke K, Naylor CD, Detsky AS, Heathcote J. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. A meta-analysis. Ann Intern Med. 1993;119(4):312-23.

## **Kontakt**

Prof. dr. sc. Aleksandar Včev, prim. dr. med.  
Klinika za internu medicinu, Klinička bolnica Osijek  
Huttlerova 4, Osijek, Hrvatska