

Hepatitis B

Hepatitis B

Nikola Bradarić¹, Boris Vucelić²

¹Odjel za zarazne bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu

KBC Split

21000 Split, Spinčićeva 21

²Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju

Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

KBC Zagreb

10000 Zagreb, Kišpatićeva 12

Sažetak Infekcija čovjeka virusom hepatitisa B može se manifestirati kao asimptomatska infekcija ili kao akutna bolest s različitim kliničkim oblicima, od blagog do fulminantnog hepatitisa. Ishod bolesti također može biti različit, od izlječenja s normalizacijom svih laboratorijskih nalaza i eliminacijom virusa, preko inaktivnog nosilaštva HBsAg bez znakova kliničke bolesti do perzistentne infekcije sa znakovima kronične bolesti jetre. Posljedice perzistentne infekcije mogu biti pogubne, kao što su ciroza i hepatocelularni karcinom jetre. Danas postoje mogućnosti brze dijagnostike svih navedenih oblika bolesti, efikasne i sigurne zaštite svih rizičnih populacija i liječenja teških oblika bolesti kao što su akutni fulminantni hepatitis i kronični hepatitis. Cilj ovog rada je prikazati najnovije spoznaje o patogenezi, dijagnostici, profilaksi i terapiji B hepatitisa, koje će nam pomoći da bolje razumijemo bolest, da upoznamo svoje bolesnike sa zaštitom od ove bolesti, o mogućim posljedicama infekcije i današnjim mogućnostima liječenja akutnih i kroničnih oblika bolesti.

Ključne riječi: hepatitis B, cjepivo, prirodni tijek, interferon, analozi nukleozida, ciroza, hepatocelularni karcinom

Summary Infection with hepatitis B virus can be manifested either as asymptomatic infection or as acute disease with various clinical manifestations, from mild to fulminant hepatitis. The outcome of the infection is also complex, from normalization of all laboratory tests, elimination of the virus, inactive carrier state of HBsAg without signs of clinical disease, to persistent infection with signs of chronic liver disease. The sequelae of persistent infection may be serious such as liver cirrhosis or hepatocellular carcinoma. At present time, the accurate diagnosis of all forms of the disease, efficient protection of risk population and antiviral treatment for severe forms of the disease, such as acute fulminant hepatitis and chronic hepatitis, are available. The aim of this paper is to present new knowledge about the pathogenesis, diagnostic procedures, prophylaxis and treatment of hepatitis B in order to better understand the disease, inform our patients about protection from this disease, analyze possible consequences of the infection, and review present status of available therapies of acute and chronic forms of the disease.

Key words: hepatitis B, vaccine, natural course, interferon, nucleoside analogues, cirrhosis, hepatocellular carcinoma

Sustavno cijepljenje protiv hepatitisa B rezultat će smanjenjem kroničnih posljedica infekcije (ciroza, hepatocelularni karcinom) tek za nekoliko desetaka godina zbog dugotrajnog nosilaštva i velikog rezervoara virusa (1). U posljednjih 10-ak godina učinjeni su značajni koraci u razumijevanju prirodnog tijeka i patogeneze infekcije virusom hepatitisa B (HBV). U ovom ćemo članku dati pregled tih novosti s posebnim osvrtom na njihov utjecaj na terapiju (2). Prvi opis zarazne žutice dao je Hipokrat oko 400. godine p. n. e. (3). Temeljna studija Krugmana i sur. 1967. je potvrdila postojanje bar dvaju tipova hepatitisa, od kojih se jedan prenosi parenteralno (2). Otkrićem Australija-antigena približila se identifikacija bolesti. Vezu između virusa i ovog tipa bolesti otkrile su serološke studije Princea i sur. i Blumberga i sur. 1970. godine, a nakon toga je postala moguća detekcija biljega HBV-infekcije što je dovelo do

spoznaje o raširenosti bolesti diljem svijeta. Otkriće protutijela na HBV-antigen koja nastaju u inficiranoj osobi kao reakcija na infekciju omogućilo je brojna virološka i epidemiološka istraživanja koja su rezultirala boljim razumijevanjem bolesti (2, 4).

Klasifikacija i struktura virusa

Virus hepatitisa B (HBV) član je porodice *Hepadnavirusa* (hepa + DNK + virus) koji inficiraju ljude i neke animalne specijese (istočnoamerički svizac, vjeverice, patke i čaplje). HBV-virion (Daneovo tjelešce) okrugla je čestica promjera od 42 nm s vanjskom lipoproteinskom ovojnicom, unutar koje se nalazi virusna nukleokapsida ili jezgra (core) koja se sastoji od virusne DNK, HBcAg, DNK polimeraze/reverzne

transkriptaze, protein kinaze i HBeAg (6). Serum i hepatociti inficiranih osoba sadržavaju ne samo intaktni virion nego i veliku količinu subvirusnih partikula. To su okrugle strukture veličine 22 nm i filamentozne strukture različite veličine (HBsAg) koje nisu infekciozne jer ne sadržavaju viralni DNK, no izrazito su imunogene te stimuliraju produkciju niza neutralizirajućih antitijela, što je pak iskorišteno u izradi cjepiva. Svi se hepadnavirusi razmnažaju s pomoću DNK-polimeraze (4-6).

DNK-sekvencioniranje otkrilo je postojanje brojnih genotipova virusa označenih od A do H, od kojih svaki ima karakterističnu geografsku distribuciju (6, 7). U zapadnoj Europi je najzastupljeniji genotip A, a u području Mediterana genotip D (1, 2, 8).

Genom virusa kodira preko četiriju preklapajućih otvorenih okvira za čitanje (P,S,C,X) te odgovarajućih mRNK četiri glavna proteina: polimerazu (P), površinski protein – “surface” (pre-S/S), proteinski omotač nukleokapside – “core” (pre-C/C) i X-protein (6, 7).

Pre-S/S gen kodira tri virusna površinska proteina (S, pre-S1 ili L-protein te pre-S2 ili M-protein). Najbrojniji je protein molekularne mase 24 kd (pre-S1 protein poznat kao HBsAg). Funkcija proteina M (pre-S2) nije poznata, dok L-protein (pre-S1) ima ključnu ulogu u vezanju virusa za receptore na stanicu domaćina, u razlaganju virusa i njegovu oslobađanju u stanici (2, 5).

Gen pre-C/C kodira peptid nukleokapsidne virusne jezgre (HBcAg) i protein pre-C koji se posttranslacijski modificira u 16 kd protein HBeAg. HBeAg je marker virusne replikacije, no nije nuždan za replikaciju virusa, budući da su mutanti virusa u kojima je prijepis “precore” sekvencije inhibiran replikativno kompetentni (2).

P-regija genoma odgovorna je za kodiranje virusne polimeraze (P), enzima koji djeluje kao reverzna transkriptaza (RT) za sintezu komplementarne DNK iz RNK kalupa te kao endogena DNK polimeraza. Unutar polimeraze nalazi se visokokonzervirana sekvencija aminokiselina YMDD (tirozin, metionin, aspartat) koja ima ulogu u vezanju nukleozida, a mutacije u toj regiji imaju važne terapijske implikacije.

X-regija genoma kodira X-protein (HBx) koji modulira transdukcijske signale u stanici domaćina, i aktivator je transkripcije genoma virusa, a može imati i ulogu u kancerogenezi. Potreban je za replikaciju *in vivo* i širenje virusa (2, 5, 6).

Virus je otporan na vanjske utjecaje pa ostaje infektivan u serumu koji se čuva 6 mjeseci na temperaturi od 30 do 32 °C. Na sobnoj temperaturi u sasušenoj krvi može preživjeti i ostati virulentan do tjedan dana (3). Infektivnost gubi u 0,5-1%-tnoj otopini Na-hipoklorita za 30 minuta, u 40%-tnom formalinu i 16%-tnom formaldehidu u vodi za 12 sati, u suhoj sterilizaciji na 160 °C za 1 sat. Izlaganje seruma ultravioletnom zračenju smanjuje titar HBV-a 10 milijuna puta.

Virus je tropan za jetru, no nađen je i u mononuklearnim stanicama periferne krvi i stanicama gušterače. Patogen je samo za čovjeka i neke vrste majmuna (4).

HBV ima deset puta veću razinu mutacija genoma od drugih DNK-virusa (5, 1). Mutacije virusa mogu nastati spontano ili pod utjecajem cjepiva, antivirusnih lijekova, monoklonskih protutijela, hepatitis B-imunoglobulina (HBIG), a opisane su u akutnom hepatitisu, fulminantnom hepatitisu, kroničnom hepatitisu, u reinfekciji nakon transplantacije jetre i u imunokompromitiranih osoba (4). Mutacije su moguće u svakom djeliću genoma, ali su najbitnije pre-core-mutante koje dovode do inhibicije prepisivanja HBeAg (HBeAg-negativni hepatitis B), koji je čest u Hrvatskoj. Povezuje se s težim i na terapiju rezistentnim oblikom kroničnog hepatitisa B (5). Najčešća mutacija na lijekove je mutacija koja nastaje zbog dugotrajnog uzimanja analoga nukleozida (lamivudin) u YMDD-sekvenciji polimeraze. Postoje 4 klinički relevantna tipa virusa (divlji HBV, pre-core-mutacija, core-promotor-mutacija i YMDD-mutacije) (1).

Epidemiologija

Približno trećina svjetske populacije dođe za vrijeme života u kontakt s HBV-om, 350-400 milijuna ljudi ima perzistentnu HBV-infekciju, a 250.000 do 1,5 milijuna ljudi na godinu umre od kroničnih bolesti jetre koje su u vezi s HBV-infekcijom. HBV se ubraja u najčešće perzistentne infekcije i najvažnija je zarazna bolest u svijetu (3, 7, 9). Smrt od HBV-infekcije nastupa zbog insuficijencije jetre (fulminantni hepatitis, dekompenzirana ciroza) ili hepatocelularnog karcinoma (6). Hepatocelularni je karcinom osobito čest u azijsko-pacifičkoj regiji. Važnu ulogu u karcinogenezi imaju virusni čimbenici, genski čimbenici domaćina i čimbenici okoline (toksini gljiva i alga, deficit selena u prehrani) (8).

Virus je nađen u krvi, spermi, slini, fecesu, urinu, žuči, likvoru, znoju, majčinu mlijeku, suzama, vaginalnom sekretu, sinovijalnoj tekućini i u krvi pupčanika (3, 4). HBeAg-pozitivne osobe ($>10^6$ viriona/ml) lakše prenose infekciju (i preko malih površinskih ozljeda) nego HBeAg-negativne osobe ($<10^2$ viriona/ml) od kojih se bolest može prenijeti samo transfuzijom krvi (2, 4, 6).

Najčešći put prijenosa je parenteralni ili inaparentni parenteralni (krv i krvni pripravci, spolni kontakt, tetovaža, ovisnost o intravenskim drogama, bušenje ušiju, zajedničko korištenje priborom za osobnu higijenu i dr.), iznimno neparenteralni (azili za mentalno retardirane osobe, uski kućni kontakti). Bolest se može prenijeti od HBsAg-pozitivne majke na dijete intrauterino, za vrijeme prolaza kroz porođajni put, nakon rađanja dojenjem ili horizontalno u uskom kontaktu između majke i djeteta (3, 4). Kontaminiranim iglama prenese se 8 do 16 milijuna HBV-infekcija na godinu (3). Rizik od prijenosa nakon uboda na iglu onečišćenu krvlju HBsAg-pozitivne osobe je 23-67% ovisno o izvoru infekcije te HBeAg-statusu (3).

U svijetu se razlikuju zone visoke prevalencije kroničnih nositelja (8-15%) kao što su Azija, supsaharska Afrika, Južna i Srednja Amerika (45% svjetske populacije), zone srednje prevalencije (2-7%) kao što su Hrvatska, neki dijelovi Rusije, granična euroazijska i azijsko-afrička područja (43% svjetske populacije) i zone niske preva-

lencije (1-2%) kao što su SAD, Kanada, zemlje zapadne Europe (12% svjetske populacije) (1, 3, 4, 6, 9). U zonama visoke endemičnosti glavni je put prijenosa perinatalni ili horizontalni, dok je u regijama niske endemičnosti glavni put prijenosa spolni ili putem injekcija droga (1). Perkutani put prijenosa ostaje dominantan put za rizične skupine (zdravstveni djelatnici, policajci, zatvorenici, brijači, pedikeri, osobe koje se podvrgavaju akupunkturi, tetovaži, bušenju kože (*piercing*), neki profesionalni sportaši, vojnici, intravenski ovisnici, bolesnici i osoblje na dijalizi, putnici u područja visoke endemičnosti HBV-infekcije, osoblje i bolesnici hematoloških odjela, pacijenti kojima je transplantiran organ ili tkivo HBsAg-pozitivnog davatelja, promiskuitetne homoseksualne i heteroseksualne osobe, novorođenčad HBsAg-pozitivnih majki i kućni kontakti HBsAg-pozitivnih osoba te štićenici i osoblje ustanova koje skrbe o mentalno retardiranim osobama) (3, 4, 6). Na dijalizi se inficira do 50% bolesnika i 30-40% osoblja. Bolest se može prenijeti i preko aparata za vađenje krvi iz prsta, respiratora, endoskopa, aspiratora, aparata za dijalizu, ali i preko britve, pribora za jelo, dječjih bočica, četkica za zube, igračkica (4). Bliski obiteljski kontakt uključuje zajedničke četkice za zube, aparate za brijanje, kontakt s eksudatom rana i sl. (3, 6). Način infekcije nije moguće utvrditi u oko 30% inficiranih (3, 7).

Broj primoinfekcija u Hrvatskoj godišnje nije točno poznat, broj kroničnih nosilaca cijeni se na oko 65.000, više u muškaraca. Važno je napomenuti da su na području Zagreba do 1990. godine 20% svih hospitaliziranih zbog akutnog hepatitisa B bili zdravstveni djelatnici iz visokorizičnih skupina, najčešće medicinske sestre. Znatno ih je manje od uvođenja cijepljenja 1987. godine (4).

U svijetu 10-30% HBV-infekcija prelazi u perzistentnu infekciju, od čega je 40% zdravih nositelja HBsAg, a 60% su bolesnici s kroničnim hepatitisom. Do 50% kroničnih hepatitisa može prijeći u cirozu, a od njih 10% se razvije u hepatocelularni karcinom. HBV izaziva gotovo 5-10% kroničnih bolesti jetre u SAD-u i zapadnoj Europi, a ta je brojka značajno viša u Kini, jugozapadnoj Aziji i supsaharskoj Africi. (4).

Ispitivanja na eksperimentalnome modelu i na ljudima pokazala su da postoji genska sklonost za razvoj kroničnog hepatitisa B. Razvoju kronične bolesti pridonose i prirodna ili stečena imunodefijencija, niska infektivna doza virusa, smanjena produkcija INF-a, loš socioekonomski standard, izloženost infekciji u ranoj dječjoj dobi, prehrambeni čimbenici, hepatotoksične supstancije, mutacije virusa, muški spol, koinfekcija s drugim hepatotropnim virusima, i dr. Bolesnici koji su HBV DNK, HBeAg i DNK polimeraza-pozitivni nakon akutne faze bolesti češće dobiju perzistentnu infekciju (4, 6).

Egzogeni čimbenici koji utječu na perzistenciju HBV-a su primjena kortikosteroida i imunosupresiva radi supresije staničnog imunskog odgovora ili direktnog utjecaja na replikaciju virusa. Ovi lijekovi mogu dovesti i do reaktivacije latentne HBV-infekcije. U 2/3 primalaca transplantata bubrega infekcija se razvije unutar 6 mjeseci od transplantacije, a u 27% takvih bolesnika dokazan je kronični hepatitis te u 33% ciroza jetre (4).

Patogeneza

Nakon ulaska u čovječji organizam i viremije, virus dospje u jetru i ondje se veže za receptor na staničnoj membrani. Slijedi penetracija u hepatocit i replikacija virusa pri čemu progenska RNK služi za sintezu genomske DNK i virusnih proteina. Kompletna se, dijelom dvolančana, DNK sintetizira u jezgri i nastaje kovalentno zbijena prstenasta DNK (prema engl. *cccDNK-covalently closed circle DNK*). Ta molekula služi kao mini kromosom po kojem se sintetizira kompletna molekula RNK, koju polimeraza zapakira u virusnu česticu unutar koje se uz aktivnost RT-a (reverse transcriptase) sintetizira novi DNK-genom. Tako cccDNK u jezgri hepatocita može u svakom trenutku potaknuti replikaciju virusa (2, 5, 6). Većina antivirusnih lijekova ima malen ili nikakav utjecaj na cccDNK što je razlog ponovne pojave HBV DNK nakon prekida terapije (6). Nakon sklapanja novog virusa slijedi njegovo pupanje na površini hepatocita i prelazak u drugu, neinficiranu stanicu.

Klinička slika i ishod infekcije određeni su imunskim odgovorom domaćina. Moguća su dva oblika infekcije: *replikativni* – formiranje kompletnih virusnih čestica i *nereplikativni* – sinteza samo HBsAg. Tzv. inaktivne nositelje HBsAg obilježava nereplikativni tip infekcije (5) karakteriziran pozitivnim HBsAg i antiHBe, negativnim HBeAg, niskim nivoom HBV-DNK, minimalnim upalnim promjenama u jetri ili bez njih, normalnim aminotransferazama, uz dobru prognozu (1, 10). U 20-30% nositelja HBsAg razvije se reaktivacija hepatitisa B s porastom ALT-a i HBV-DNK, s HBeAg-serokonverzijom ili bez nje, sve često u asimptomatskom obliku, no katkada sa slikom koja imitira akutni virusni hepatitis (1). Klirens HBsAg javlja se u 1-2% ovih bolesnika u regijama niske endemičnosti i samo u 0,05-0,8% u regijama visoke endemičnosti. Žene i stariji nositelji imaju veći klirens (1). Aktivna replikacija virusa definirana je kao povišena ALT ili pozitivna HBV DNK (11). Sam virus nije izravno citopatogen te je hepatitis posljedica imunodne destrukcije stanica inficiranih virusom. Klinička opažanja da stanično imunodefijentne osobe imaju blaži akutni hepatitis no vrlo često ostaju kronični nositelji virusa, govore tomu u prilog. Imunosni odgovor uključuje glavni kompleks tkivne snošljivosti (MHC) tip II, CD4+ pomoćničke stanice i MHC tip I, CD8+ citotoksične T-limfocite (CTL). CTL je usmjeren na brojne epitope unutar jezgre virusa, polimerazu, proteine omotača, a djelovanje pomoćničkih T-limfocita na C i P-proteine u akutnoj infekciji. Nasuprot tomu u kroničnoj infekciji stanični odgovor T-limfocita je oslabljen. Humoralni odgovor je snažan i trajan, premda u nositelja nema antiHBs jer u cirkulaciji prevladava HBsAg (1, 2, 10). Patogeneza hepatitisa može se podijeliti u tri ili četiri faze: prva je faza *tolerancije prema virusu* koja je karakterizirana visokom razinom HBV DNK s malo ili bez simptoma, normalnim ALT-om i minimalnom histološkom aktivnosti u jetri, bez fibroze ili sa slabom izraženom fibrozom. U akutnoj infekciji ovaj period odgovara inkubaciji, no kod neonatalne infekcije može trajati desetljećima. Bolesnik je u ovoj fazi jako infekciozan i lako prenosi HBV-infekciju. Druga je faza *imunosna faza* koju karakterizira nekroza hepatocita posredovana imunskim odgovorom.

On u kroničnoj infekciji može trajati 10-20 godina i dovesti do ciroze. U ovoj fazi razina HBV DNK u krvi pada, ALT raste, a fibroza napreduje s time da faza traje nekoliko mjeseci do nekoliko godina. Treća je faza *faza eliminacije* karakterizirana smanjenjem replikacije virusa i njegovom eliminacijom. Serokonverzija HBeAg/antiHBe obično znači završetak replikacije virusa, nestanak HBV DNK iz seruma, HBeAg iz jetre te biokemijsku i histološku remisiju u većine bolesnika. Ovo stanje *inaktivnog nosilaštva* može trajati godinama ili doživotno. Javlja se spontano po stopi od 5 do 15% na godinu u odraslih, u onih s normalnim ALT-om u 2-5%, ili kao posljedica terapije INF- α ili analogima nukleozida (1, 4, 10-12). Neki radovi upućuju na to da INF- γ i TNF- α imaju antivirusni efekt i da nisu uključeni u ubijanje ciljnih stanica. Kada se CTL prenesu u miševе koji posjeduju replicirajući HBV, virusna DNK i RNK nestaju brzo iz jetre, a ovaj se efekt može blokirati primjenom protutijela na INF- γ i TNF- α . Čini se da je taj efekt bitan za klirens virusa u prirodnoj infekciji (2, 10). U četvrtoj fazi bolesti nastaje *serokonverzija* HBsAg, HBV DNK se ne može dokazati, premda još postoje znakovi oštećenja jetre. Imunosni klirens javlja se po stopi od 1% na godinu u kroničnih nositelja HBV-a. Danas znamo da neke osobe koje imaju "dobar imunosni odgovor" na infekciju HBV-om (produkciju antiHBs, antiHBe i antiHBe) imaju u jezgri hepatocita, stanicama gušterače i leukocitima periferne krvi cccDNK, koja se u uvjetima imunosupresije može reaktivirati i dovesti ponovno do replikativne faze bolesti u 20-50% kroničnih nositelja i, rijetko, do jetrene dekompenzacije (1).

Ekstrahepatalne manifestacije HBV-infekcije posljedica su odlaganja imunih kompleksa. Javljaju se u 5-20% bolesnika za vrijeme inkubacije HBV-infekcije.

Teški oblici hepatitisa u agamaglobulinemičnih osoba govore protiv uloge humoralne imunosti u njegovoj patogenezi. Razlog za češću kroničnu infekciju u djece koja se inficiraju od majke je nezrelost imunosnog sustava i tolerancija koja je inducirana transplacentarnim prolazom HBsAg i HbeAg, što rezultira neprepoznavanjem inficiranih hepatocita i odsutnošću citotoksičnog djelovanja CTL-a (4). Djeca godinama imaju minimalni hepatitis, ali kod razvoja kronične bolesti dolazi do progresije. Na gensku predispoziciju kod razvoja kronične HBV-infekcije upućuje podatak da su osobe s kroničnim hepatitisom B češće HLA-B8-pozitivne.

Nastanak hepatocelularnog karcinoma postupan je proces koji uključuje protoonkogene aktivnosti, inaktivaciju tumorskog supresorskog gena i pretjeranu ekspresiju čimbenika rasta, a uloga HBV-a u tome nije potpuno jasna. Kompleksna mreža imunosnih odgovora koji uključuju T i B-limfocite odgovorna je za razvoj oštećenja jetre, kontrolu replikacije virusa, eliminaciju virusa i razvoj mutanata HBV-a (2, 4).

Patologija

Histološki se kod **akutnog hepatitisa B** nalaze razbacane fokalne nekroze hepatocita s nakupinama mononuklearnih upalnih stanica koje su obilnije oko centralnih vena. Usto se nalaze i subletalno, reverzibilno oštećeni veliki svijetli hepatociti koji pokazuju hidropsku degeneraciju ili baloniranje te različit broj apoptotskih Councilmannovih tjelešaca. Vidljiva je jaka reaktivna hiperplazija Kupfferovih stanica uz edem i infiltraciju portalnih prostora limfocitima, plazma-stanicama i makrofazima. Karakteristično je da se zbog obilnih upalnih infiltrata teško razabire lobularna struktura jetre. U težim se oblicima akutnog hepatitisa mogu naći *piecemeal*-nekroze i premoštavajuće nekroze. Najteži je oblik fulminantni hepatitis sa submasivnom ili masivnom nekrozom jetre.

Kronični hepatitis B definira se kao upalna bolest jetre koja kontinuirano traje dulje od 6 mjeseci. Karakteristika kronične HBV-infekcije jest prisutnost "ground-glass" hepatocita (izgled poput brušenog stakla) pri bojenju hemalaun-eozinom, koji na elektronskom mikroskopu pokazuju proliferaciju cisterna endoplazmatskog retikuluma koje su ispunjene vlaknastim materijalom, a posljedica su masivne produkcije HBsAg u inficiranim stanicama. Kronični je hepatitis karakteriziran proširenjem portalnih prostora s izraženom upalnom infiltracijom i fibrozom, dok se u parenhimu mogu naći razni tipovi nekroza s nakupljanjem upalnih stanica te fibroza. Poseban entitet predstavlja *fibrozirajući kolestatski hepatitis* koji nalazimo nakon transplantacije jetre kao posljedicu recidiva infekcije u alotransplantatu. Radi se o masivnoj hepatocelularnoj nekrozi bez odgovarajuće upalne reakcije i o izrazitoj ekspresiji viralnih proteina.

Danas je cilj patohistološke analize kvantitativna i kvalitativna procjena nekroinflammatoryh lezija i fibroze te promjena u strukturi jetre. Prvi takav numerički indeks razvili su Knodell i suradnici 1981. godine (histološki indeks aktivnosti, HAI). Dva indeksa koji su danas u upotrebi jesu sustav METAVIR (Bedossa i suradnici 1994. i 1996. godine) i sustav *gradinga* (stupanj aktivnosti) i *staginga* (stadij bolesti/fibroze) posuđen iz onkologije (Ishak i suradnici 1995. godine).

U inficiranim se hepatocitima HBsAg nalazi u citoplazmi i na površini stanice, a HBcAg u jezgri i citoplazmi, što se može prikazati imunofluorescentnim bojenjem. Membransko je bojenje usko povezano s prisutnošću HBcAg u citoplazmi pa se smatra indikatorom aktivne replikacije virusa. Difuzno citoplazmatsko bojenje označuje nakupljanje površinskog materijala virusa u cisternama endoplazmatskog retikuluma zbog kronične nesposobnosti hepatocita da eliminiira taj antigen. Imunohistokemijski je moguće dokazati i HBeAg, no njegova se ekspresija podudara s HBcAg, tako da se ta pretraga rutinski ne primjenjuje.

Prirodni tijek bolesti

Primarna infekcija

Nakon inkubacije od 4 do 24 tjedna javlja se klinički manifestna akutna bolest u oko 50% odraslih i u manje od 10% inficirane djece, dok u ostalih infekcija protječe asimptomatski (1, 5). Najvažniji simptomi su umor, gubitak apetita, mučnina, rjeđe povraćanje te osjećaj težine u epigastriju i/ili pod desnim rebrenim lukom. Temperatura se javlja rijetko i nikada ne prelazi 38 °C. Simptomi obično traju 2-7 dana. U 5-20% oboljelih s akutnim B-hepatitisom izraženi su u inicijalnom stadiju ekstrahepatalni znakovi bolesti, koji se mogu javiti i nekoliko tjedana prije pojave žutice (simptomi nalik serumskoj bolesti uz bol u malim zglobovima, svrbež kože i urtikariju). Klinički se može naći palpabilna umjereno bolna jetra, rijetko povećana slezena, lagano povećani limfni čvorovi na vratu i umjerena bolnost u epigastriju. U ikteričnim oblicima bolesti nalaze se tamnija, obično smeđecrvena, mokraća i svjetlija stolica. Ikterus može trajati do 12 tjedana, obično kraće u djece i mladih odraslih osoba. Na samom početku bolesti nema porasta serumskih aminotransferaza što upućuje na činjenicu da virus primarno ne oštećuje jetru. Enzimi rastu s razvojem CTL-a koji uzrokuju nekrozu hepatocita. Nekrozu prati pad titra virusa u krvi i u hepatocitima, no klirens virusa iz hepatocita može nastati i bez njihove nekroze. Nakon toga nestaju HBsAg i HBeAg, a pojavljuje se cirkulirajući antiHBs (2, 4).

Fulminantni se hepatitis javlja u 0,1-1% bolesnika i češći je u drugom i trećem desetljeću života (1, 4, 5). Nastaje zbog snažnog imunskog odgovora koji dovodi do masivne nekroze hepatocita, no u onih koji prežive nastaje brzi klirens virusa (10). Sliku karakterizira akutna insuficijencija jetre s edemom mozga, poremećajem svijesti do kome, difuznim krvarenjima, metaboličkim poremećajima, razvojem hepatorenalnog sindroma, kardiopulmonalnim komplikacijama i infekcijama. Gotovo 50% bolesnika umire unutar 10 dana, a 75% unutar 3 tjedna od početka bolesti. Na fulminantni hepatitis upućuju klinički visoka temperatura, progresivni ikterus, meteorizam, razvoj ascitesa, asteriks i progresivni poremećaj mentalnih funkcija sve do kome.

Anikterični inaparentni oblik nije praćen kliničkim simptomima, nego porastom serumskih aminotransferaza koji pak u malog broja HBV-infekcija izostaje, pa je detekcija moguća samo serološkim testovima.

Opisane su komplikacije sa strane središnjega živčanog sustava (polineuropatija, serozni meningitis, mijelitis, Guillain-Barréov sindrom), hematopoetskog sustava (neutropenija, agranulocitoza, trombocitopenija, aplastična anemija, pancitopenija), pankreatitis, renalna insuficijencija (glomerulonefritis, membranska nefropatija, nefrotski sindrom) i druge (4).

Perzistentna infekcija

Kroničnim se hepatitisom smatra bolest koja traje dulje od 6 mjeseci. Prirodni tijek kroničnog hepatitisa poslje-

dica je interakcije između virusne replikacije i imunskog odgovora domaćina. Rizik od razvoja kronične bolesti ovisi o dobi kada je infekcija nastala (u perinatalnom periodu 90-95%, u dobi 1-5 godina 30%, nakon 5. godine 1-10%, u odraslih imunokompetentnih do 5%), načinu nastanka infekcije i HBeAg-statusu inokuluma (1, 2, 4-7, 10, 11). Kroničnu infekciju obilježava perzistencija HBsAg, visoka razina HBV DNK i perzistencija HBeAg u serumu. U bolesnika u kojih HBsAg perzistira doživotno, poglavito u onih u kojih se razvije antiHBe, koncentracija virusa u krvi pada. Aminotransferaze mogu biti povišene (odrasli) ili normalne (perinatalna dob) (1, 2, 4, 5). Danas se smatra da je perzistirajuća replikativna aktivost virusa mjerena vrijednostima HBV DNK u serumu ključna za procjenu rizika od razvoja ciroze i potrebu za liječenjem. Nivo viremije obično je niži nego u primarnoj infekciji, a visoki je titar virusa u krvi obično povezan s prisutnošću HBeAg (10^7 - 10^9 na mililitar). Nestanku HBeAg obično prethode porast ALT-a i pad viremije (na 10^3 - 10^5 molekula po mililitru) što upućuje na imunsko posredovanu destrukciju hepatocita (1, 10). Kratak poluzivot virusa (približno 1 dan) i stalna viremija upućuje na to da je za njezino održavanje potrebna stalna replikacija virusa.

HBeAg-negativni nositelji su heterogena grupa, većina ima nisku razinu DNK, normalan ALT i dobru prognozu. Međutim, u Južnoj Europi i Aziji 15-20% takvih nositelja ima povišene ALT i HBV DNK u krvi i potrebna im je anti-virusna terapija (1, 2, 5, 9). Postoje dva oblika aktivnosti bolesti u ovoj grupi: 30-40% ima trajno povišen ALT, dok ostalih 60-70% ima česte reaktivacije bolesti (flares) uz rijetku spontanu trajnu remisiju (6-15%) i spontani klirens HBsAg (oko 0,5% na godinu) (1).

Oko 20% bolesnika s perzistentnom infekcijom (češće HBeAg-negativni) može imati faze egzacerbacije s pojačanom nekrozom hepatocita uz porast jetrenih enzima i visoku viremiju, što može imati za posljedicu ubrzani razvoj fibroze, ciroze i hepatocelularnog karcinoma. Progresija u cirozu javlja se po stopi od 2 do 5% na godinu u HBeAg-pozitivnih i u 8-10% HBeAg-negativnih kroničnih hepatitisa (10). Prosječno vrijeme od infekcije do ciroze je oko 20 godina, no može biti i znatno kraće (5-10 godina). Kod razvijene ciroze godišnji je razvoj dekompenzirane bolesti i/ili HCC 1-5% (1, 4, 9-11).

U inaktivnih nositelja HBV-a nestanak HBsAg javlja se po stopi od 1% na godinu. U nekih od njih perzistira niska viremija pa kažemo da imaju okultnu HBV-infekciju. 5-20% neaktivnih nositelja doživi spontanu reaktivaciju bolesti s ponovnom pojavom HBeAg, no u njih 20-30% reaktivirat će se HBV-infekcija bez pojave HBeAg u serumu (7, 10).

Dijagnostički postupak

Temelj dijagnoze sindroma akutnog virusnoga hepatitisa jesu povišene serumske aminotransferaze (20 do 100 puta), obično ALT>AST. Aminotransferaze su dobar pokazatelj aktivnosti bolesti, a bilirubin i protrombinsko vrijeme težine bolesti.

Za etiološku dijagnozu hepatitisa dokazujemo antigene HBV-a (HBsAg i HBeAg), protutijela na te antigene (antiHBs, antiHBe, antiHBe-IgM i antiHBc) i genski materijal virusa (HBV DNK). Za dijagnozu HBV-infekcije nije važno samo dokazivanje biljega infekcije nego i dinamike njihovoga pojavljivanja i nestajanja (4, 13).

HBsAg se kao prvi biljeg HBV-infekcije pojavljuje u serumu 1-12 tjedana nakon ekspozicije, odnosno 2-8 tjedana prije pojave prvih kliničkih znakova bolesti i najrelevantniji je biljeg za dijagnozu HBV-infekcije. U vrijeme pojave HBsAg je 75-100% hepatocita inficirano virusom. Titar virusa u akutnoj infekciji je vrlo visok, često 10^9 - 10^{10} viriona na mililitar. HBsAg nestaje u 90-95% odraslih osoba koje su oboljele od akutnog hepatitisa B u nekoliko tjedana do 6 mjeseci od početka bolesti, dok u ostalih ostaje trajno, što označava perzistentnu infekciju. U 5-8% kroničnih nositelja HBsAg dolazi do spontane eliminacije HBsAg, nakon čega se uz ranije prisutan anti-HBc pojavi i anti-HBs. U oko 10% osoba s akutnim hepatitisom B se HBsAg ne pojavljuje na početku bolesti, pa je za postavljanje dijagnoze važan pozitivni antiHBe-IgM, rastući titar antiHBe ili kasnija pojava antiHBs (4, 13). U kronično inficiranih osoba nađene su fluktuacije titra HBsAg te se u pojedinim fazama infekcije najosjetljivijim testovima (RIA) ne može u serumu dokazati biljeg infekcije iako infekcija perzistira (4).

IgM antiHBe pojavljuje se brzo nakon infekcije i nestaje za 6-24 mjeseca, no može se ponovno pojaviti u egzacerbaciji kroničnog hepatitisa. U pravilu, pozitivan IgM anti-HBe uz patološke jetrene testove upućuje na akutnu HBV-infekciju, dok negativan IgM antiHBe znači da akutni hepatitis nije uzrokovan HBV-om.

IgG antiHBe također se može naći rano, prije pojave simptoma bolesti, i može perzistirati duže od 10 godina nakon izlječenja te je najvažniji biljeg prethodne infekcije. Pozitivan je u fazi "prozora" kada je HBsAg postao negativan, a antiHBs se još nije pojavio (4, 13).

Pojava **antiHBs** u akutnoj infekciji označava ozdravljenje, a pojavljuje se neposredno nakon nestanka HBsAg. U rijetkim slučajevima se, u akutnoj infekciji i u kroničnoj bolesti, mogu dokazati istodobno HBsAg i antiHBs. U cijepljenih se osoba antiHBs nalazi kao jedini marker HBV-a. Titar antiHBs je nakon prirodne infekcije u pravilu viši nego u cijepljenih osoba (13).

HBeAg se javlja istodobno ili brzo nakon HBsAg. Važan je biljeg replikacije virusa i infektivnosti, a ima i prognostičko značenje. U akutnoj infekciji obično nestaje za 1-2 mjeseca. Perzistencija HBeAg duže od 10 tjedana upućuje na kronicitet, a uz perzistentan HBsAg i pozitivnu HBV DNK znači kroničnu bolest jetre (4, 13).

AntiHBe ima obično niži titar od antiHBe i antiHBs. Dijagnostičko značenje antiHBe razjašnjeno je otkrićem mutacije DNK HBV na poziciji 1896 u pre-core-regiji, što rezultira nemogućnošću sinteze HBeAg. Osobe inficirane ovom mutacijom HBV-a često imaju višu HBV-viremiju i teži klinički oblik bolesti (13).

HBV-viremija karakterizira replikativnu fazu bolesti. Cirkulirajuća **HBV DNK** dokazuje se metodama amplifika-

cije karakterističnih sekvencija DNK. PCR-metoda dopušta identifikaciju vrlo niske razine HBV DNK u serumu, leukocitima periferne krvi i u drugim stanicama. U akutnoj infekciji je određivanje HBV DNK rezervirano samo za situacije kada ostali biljezi HBV-infekcije ne mogu riješiti dijagnostički problem. Kod kronične infekcije je pozitivna HBV DNK dokaz replikativne faze bolesti u HBeAg-pozitivnim i HBeAg-negativnim bolesnicima, a posebno je važno praćenje viremije kod procjene odgovora na antivirusnu terapiju.

Prognoza

Prognoza akutnog hepatitisa B dobra je s prestankom aktivnosti procesa u većine bolesnika najkasnije nakon 2 mjeseca. Smrtnost je povišena u bolesnika s malignim bolestima, s cirozom jetre druge etiologije i u koinficiranih delta-virusom. Konačna eliminacija virusa uslijedi u 90-95% oboljelih. Fulminantni oblik bolesti ima visoku smrtnost (do 80%).

Prognoza u kroničnih nositelja je dobra, no postoji rizik od razvoja hepatocelularnog karcinoma.

Rizik od razvoja ciroze uz kronični hepatitis je oko 20%, a od razvoja hepatocelularnog karcinoma 1-40%. Vjerojatnost razvoja ciroze najveća je u bolesnika s dugotrajnom aktivnom replikacijom HBV-a i u onih inficiranih mutiranim HBV-om. Bolesnici s kompenziranom cirozom imaju kumulativnu petogodišnju stopu preživljavanja >80%. Međutim, približno 25% kompenziranih ciroza dekompenzira se unutar 5 godina od postavljanja dijagnoze, a u 6% se razvije hepatocelularni karcinom (4, 5, 9, 14). Petogodišnje preživljavanje bolesnika s dekompenziranom cirozom je oko 15%. Terapijska intervencija povećava preživljavanje bolesnika s cirozom. Tako je stopa dekompenzacije jetrene ciroze nakon 3 godine liječenja lamivudinom oko 8%, u placebnoj grupi 20%.

Profilaksa

U sprječavanju HBV-infekcije važne su opće i specijalne mjere zaštite. **Opće mjere** uključuju sprječavanje perkutanog kontakta s krvlju i drugim tjelesnim tekućinama u kojima je dokazan HBV, kontakt putem sluznica i prijenos kontaminiranog materijala putem vektora te onečišćenih predmeta (četkice za zube, bebine boce, igračke, šalice i sl.), uz nadzor nad oboljelima i prijavljivanje bolesti. Mjere zaštite u zdravstvenim ustanovama uključuju nošenje zaštitnih ogrtača, maski, rukavica i naočala, primjenu pribora za jednokratnu primjenu, vlastitog pribora za osobnu higijenu, mjere dezinfekcije, sterilizacije, testiranje krvi, krvnih pripravaka, dobrovoljnih davatelja organa i tkiva, trudnica, eliminaciju svih inficiranih produkata, razvoj najosjetljivijih tehnika za detekciju i eliminaciju sve inficirane krvi, organa i tkiva, primjenu krvi samo od dobrovoljnih davatelja (3, 4).

Specijalne mjere zaštite obuhvaćaju preekspozicijsku i postekspozicijsku imunoprofilaksu. Primjena cjepiva protiv

B-hepatitisa ima tri cilja: prevenciju klinički manifestne bolesti, prevenciju razvoja kroničnog hepatitisa i prevenciju transmisije virusa. Cijepljenje rizičnih populacija u Hrvatskoj počelo je 1994. godine (zdravstveni radnici, bolesnici na hemodijalizi, novorođenčad HBsAg-pozitivnih majki, spolni partneri HBsAg-pozitivnih osoba, osoblje i štićenici zavoda za duševno zaostale osobe, intravenski ovisnici, hemofilicari). Recentna preporuka je da se bolesnici s kroničnim jetrenim bolestima koji nisu ranije bili u kontaktu s virusima A i B-hepatitisa, također cijepi protiv A i B-hepatitisa. Preporuka je WHO iz 1992. godine da imunizacija protiv hepatitisa B bude integrirana u nacionalne programe cijepljenja u svim zemljama. U Hrvatskoj se od 1999. godine cijepi djeca u VI. razredu osnovne škole, no preporuka Hrvatske konsenzusne konferencije je da se djeca cijepi u prvoj godini života (3, 4, 9). Cjepivo se daje u deltoidni mišić, djeci u gluteus. Nije dokazana interferencija s drugim cjepivima. Jedina prava kontraindikacija za cijepljenje su alergijske reakcije na komponente cjepiva, dok je privremena kontraindikacija akutna febrilna bolest. Cijepi se shemom 0, 1, 6 mjeseci, u novorođenčadi i imunodeficientnih osoba shemom 0, 1, 2, 6 ili 12 mjeseci. Nije dokazana veza između cijepljenja rekombinantnom vakcinom i neuroloških komplikacija tipa Guillain-Barréova sindroma i multiple skleroze. Neki čimbenici domaćina (pušenje, debljina, imunodeficientija, dob) i neki genski čimbenici mogu utjecati na slabljenje imunološkog odgovora. Nereaktori (<5%) nemaju druge imunološke disfunkcije. U slabih se reaktora (titrovi antiHBs <100 IU/L) može s dodatne 2-3 doze cjepiva u 50% dobiti zadovoljavajuća serokonverzija. U tih je osoba preporučljivo rabiti višu dozu cjepiva (2 ml; 40 µg Hepatovaxa B ili 20 µg Recombivaxa B). Isto tako, bolesnicima na hemodijalizi i imunodeficientnim osobama daju se dvostruke doze cjepiva za odgovarajuću dob.

Postekspozicijska profilaksa potrebna je novorođenčadi HBsAg-pozitivnih majki, poglavito ako su i HBeAg-pozitivne, te nakon slučajne ekspozicije infekcijskom materijalu (ubod na iglu, druge medicinske instrumente, kontaminacija kože ili sluznica HBsAg-pozitivnim biološkim materijalom). Novorođenčad HBsAg-pozitivnih majki treba cijepiti u prva 24-48 sati nakon rođenja uz HBIG, što reducira stopu infekcije za > 90%. Istodobno ih treba testirati na HBsAg, antiHbc i IgM antiHbc. Djeci koja su HBsAg i IgM antiHbc-pozitivna obustavlja se daljnja zaštita, dok se onima koji su negativni nastavlja s cijepljenjem po shemi 1, 2, 6 ili 12 mjeseci.

Osobama koje su došle u slučajni kontakt s HBsAg-pozitivnim biološkim materijalom daje se cjepivo po shemi 0, 1, 6 (unutar 24 sata do 7 dana nakon ekspozicije) uz prethodno testiranje i/ili HBIG (do 8 sati nakon ekspozicije). Cijepi se samo HBsAg, antiHbc i antiHBs-negativne osobe. HBIG se daje u dozi od 0,07 ml/kg za odrasle. Efikasnost HBIG nije sa sigurnošću dokazana u prevenciji seksualnog prijenosa HBV-a.

Revakcinacija nije potrebna nakon 3 doze cjepiva osim za bolesnike na hemodijalizi, djelatnike kirurških odjela i imunodeficientne osobe, kojima treba jedanput na godinu određivati antiHBs i davati booster doze onima s antiHBs-titrom ispod 10 mIU/ml (4, 15).

Liječenje

Akutni hepatitis

Mirovanje za vrijeme aktivnosti bolesti (povišene aminotransferaze) i dijeta bogata ugljikohidratima, a siromašna mastima nisu u kontroliranim pokusima pokazali poseban utjecaj na tijek bolesti. Bolesnik se može otpustiti iz bolnice kod nestanka simptoma bez čekanja na normalizaciju aminotransferaza. Antivirusna terapija nije indicirana zbog niskog rizika od razvoja kronične bolesti (9), osim eventualno u bolesnika starijih od 60 godina i u imunokompromitiranih bolesnika (16, 17). Pokušana je primjena INF-alfa u djece s akutnim hepatitisom s ciljem sprečavanja razvoja kronične jetrene bolesti, ali bez osobitog uspjeha. Kortikosteroidi mogu samo produžiti trajanje bolesti, povećati broj relapsa i stvoriti predispoziciju za razvoj kronične bolesti.

Liječenje fulminantnog hepatitisa temelji se na istim principima kao i liječenje akutne insuficijencije jetre druge etiologije: sprečavanje hipoglikemije, ograničenje unosa bjelanjčevina, "sterilizacija" crijeva, hemodijaliza kod kreatinina >400 µmol/L, primjena hipertoničnih otopina, antagonista benzodiazepina, kardiotonika, antiaritmika, antisekretornih lijekova i hiperventilacija (sprečavanje edema mozga), drugi postupci intenzivne njege kao što su prehrana preko nazogastrične sonde, održavanje volumena, monitoriranje vitalnih funkcija, svakodnevna evakuacija crijeva, korekcija poremećaja koagulacije, antibiotici (sprečavanje poglavito gram-negativnih infekcija). Sve navedeno, međutim, ne mijenja bitno prognozu bolesti. Stoga se obavlja transplantacija jetre s petogodišnjim preživljenjem od 50 do 60%, a jednogodišnjim 55-80% (4).

Kronični hepatitis

Indikacije za terapiju

Cilj je terapije smanjenje replikacije virusa i razine viremije, smanjenje stupnja upale i nekroze u jetri i prevencija progresije u cirozu i hepatocelularni karcinom (12).

Terapija je preporučljiva:

- u bolesnika s trajno povišenim ALT-om (>2x od normale) i dokazanom viremijom;
- u bolesnika s blagim povišenjem ALT-a i cirozom jetre;
- u bolesnika s HDV-superinfekcijom, koinfekcijom HCV-om i HIV-om, s teškim ekstrahepatalnim manifestacijama bolesti te u bolesnika na imunosupresivnoj terapiji kod kojih postoji ozbiljan rizik od reaktivacije B-hepatitisa.

Terapija nije indicirana:

- u bolesnika s niskom viremijom (<10⁵ kopija/ml) i normalnim ALT-om;
- u bolesnika s blagim povišenjem ALT-a bez ciroze (uz trajno praćenje ALT-a);

- c) u akutnom hepatitisu B u imunokompetentnih osoba;
d) u trudnica.

Uobičajeni marker uspješne terapije u HBeAg-pozitivnih bolesnika je HBeAg-serokonverzija (nestanak HBeAg i pojava antiHBe). Kod HBeAg-negativnih bolesnika jedini je marker praćenja uspješnosti liječenja nestanak viremije (2).

Lijekovi

Terapija odobrena za liječenje hepatitisa B u svijetu u 2006. godini uključuje interferon- α i analoge nukleozida (lamivudin, adefovir i entekavir). U Hrvatskoj su lijekovi trenutačno registrirani za liječenje hepatitisa B konvencionalni interferon- α i lamivudin, a preporuka je Hrvatske konsenzusne konferencije da se odobre pegilirani interferon- α i adefovir.

Interferon- α

Interferon- α ima antivirusni učinak (inhibicija replikacije, sinteza proteina, dozrijevanje i otpuštanje virusa iz inficiranih stanica), imunostimulirajući učinak (stimulacija makrofaga, NK, TH1-CTL) i imunomodulirajući učinak (smanjena produkcija DNK-polimeraze, inhibicija kasnih stadija diferencijacije B-stanica). U nekih su bolesnika s virusnim hepatitisom nađene snižene vrijednosti endogenog interferona. Neki pak bolesnici tijekom liječenja proizvode neutralizirajuća protutijela za INF, no kliničko značenje tog fenomena još nije potpuno jasno. Pegilirani interferoni imaju zbog svoje farmakodinamike i farmakokinetike bolji učinak od konvencionalnih interferona (dulji poluzivot, reducirana imunogeničnost, udobnija primjena, dvostruko bolja efikasnost) te su u zemljama EU i nizu drugih zemalja odobreni kao standard za liječenje bolesnika s hepatitisom B (14).

Tijekom liječenja redovite su popratne pojave (sindrom sličan gripi, umor, agresivnost, ispadanje kose, depresija, sklonost bakterijskim infekcijama, leukopenija, trombocitopenija, gubitak na težini, crvenilo kože na mjestu primjene, osip, probavne smetnje) koje se mogu simptomatski liječiti. Ozbiljnije popratne reakcije (dekompenzacija aktualne bolesti jetre, disfunkcija štitnjače, perniciozna anemija, sistemni lupus eritematodes, kardijalne, plućne, metaboličke, neurološke, psihijatrijske bolesti sa suicidalnim idejama, retinopatija, slušne, bubrežne) rijetke su, ali zahtijevaju prekid liječenja.

Prednosti terapije pegiliranim interferonom- α (prema stavovima EASL-a – Europskog društva za bolesti jetre) jesu održana HBeAg-serokonverzija u $\geq 30\%$ HBeAg-pozitivnih bolesnika te izostanak virusne rezistencije, dok su negativnosti česte nuspojave te kontraindikacija u bolesnika s dekompenziranom bolesti jetre.

Sadašnji je stav da interferon- α treba dati bolesnicima s visokim ALT-om koji nemaju cirozu jetre. Lijek se daje u dozi od 5 M.j. sc. svakodnevno ili 10 M.j. tri puta na tjedan tijekom 3-6 mjeseci u bolesnika s divljim tipom virusa (2, 4). Ovom se terapijom postiže trajni uspjeh liječenja u 25-50%

bolesnika (negativizacija HBeAg i HBV DNK u serumu, normalizacija ALT-a, kliničko i histološko poboljšanje). U metaanalizi 15 randomiziranih studija gubitak HBeAg je nađen u 33% liječenih i 12% u kontroli. Favorizirajući čimbenici dobrog odgovora su mlađa dob, kraće trajanje bolesti (prije integracijske faze), veća aktivnost aminotransferaza u serumu, ženski spol, infekcija HBV-om u odrasloj dobi i niža vrijednost HBV DNK u serumu (4, 12, 14).

Čimbenici lošeg odgovora su: infekcija u dječjoj dobi, muški spol, imunodeficijencija (HIV ili zbog lijekova), koinfekcija virusom hepatitisa D, infekcija mutantama virusa (pre-core, core-promotor), niski ALT, visoka viremija, histološke promjene blagog stupnja (12). Na našim prostorima prevladavaju HBeAg-negativni bolesnici, pa su trajni rezultati liječenja s INF- α slabiji (25% u dobrih reaktora, no 90% ih ima relaps nakon prekida terapije). Produljena terapija od 12 mjeseci smanjuje stopu relapsa.

Primjena INF- α u djece s HBeAg-pozitivnim hepatitisom dozom 3x10 M.j. sc. 3 puta na tjedan tijekom 6 mjeseci daje slične rezultate kao u odraslih, no terapija interferonom se zbog negativnog utjecaja na rast ne preporučuje djeci u dobi ispod 2 godine.

Nestanak HBSAg i HBV DNK iz seruma upućuje na prestanak kroničnog nosilaštva. HBV DNK iz seruma nestane obično unutar godine dana nakon nestanka HBSAg. Međutim, u malom broju tih bolesnika se DNK HBV može naći u jetri godinama nakon nestanka HBSAg. Ovo stanje, kao i stanje gdje bolesnici godinama nakon nestanka HBeAg produciraju HBSAg, može značiti integraciju HBV DNK u genom hepatocita.

HBSAg-konverzija se javlja u 7-15% liječenih u tijeku i nekoliko mjeseci nakon prestanka liječenja, u idućim godinama u $>20\%$ bolesnika. Nestanak HBSAg i/ili HBV DNK u bolesnika s uspješnom konverzijom HBeAg u anti-HBe može se pojaviti 1-10 godina nakon završetka antivirusne terapije. Reaktivacija u onih s HBeAg-serokonverzijom nije veća od 5 do 10%, češće u inficiranih HIV-om i onih koji su inficirani pre-core-mutantama HBV-a.

Usprkos relativno lošim rezultatima terapije interferonom- α treba naglasiti da se i u nereaktora poboljšava histološki nalaz u jetri tijekom određenog vremena i smanjuje rizik od hepatocelularnog karcinoma (2, 9, 10).

Lamivudin

Lamivudin spada u grupu L-nukleozida i djeluje na HBV direktno blokirajući replikaciju HBV-genoma selektivno djelujući na RT. Doza od ≥ 100 mg dovodi do gotovo kompletne supresije HBV DNK, što je praćeno normalizacijom ALT-a. Lijek nije imunomodulator i može se rabiti u bolesnika s dekompenziranom cirozom i ekstrahepatičnim manifestacijama hepatitisa B. Danas je stav da je lamivudin lijek izbora u bolesnika s hepatitisom B koji imaju blago povišenje ALT-a i uznapredovalu bolest jetre te u bolesnika s visokim ALT-om koji imaju cirozu jetre. Terapija se provodi u uvjetima HBeAg-serokonverzije još 3-6 mjeseci nakon e-serokonverzije, a u bolesnika kod kojih nema serokonverzije sve dok se ne razvije rezistencija na lijek. Analiza nje-

govih učinaka pokazuje da lijek ima prednost što se dobro tolerira, čak i u cirozi, a nedostaci su mu (kao i kod drugih analoga nukleozida) što se razvija virusna rezistencija uz česte relapse bolesti.

Serokonverzija HBeAg postiže se nakon godinu dana liječenja u 65% bolesnika s visokim preterapijskim ALT-om, u 26% onih s ALT-om 2-5 puta većim od normale te u samo 5% onih s ALT-om ispod dvostrukog nivoa od normalnih, a nakon 3 godine liječenja u 85, 60 i 20% odgovarajućih bolesnika. Ti rezultati pokazuju da redukcija virusnog opterećenja lamivudinom omogućava imunosni i upalni odgovor koji mnogo efikasnije djeluje na inficirane hepatocite domaćina (2, 4, 8, 12).

Lamivudin je do sada primijenjen u velikom broju bolesnika s HBV-infekcijom, s različitim trajanjem terapije (od 12 mjeseci pa do doživotne primjene u imunokompromitiranih bolesnika). Opisane nuspojave (malaksalost, mučnina, glavobolja, bol u mišićima, nelagoda u trbuhu, proljev, vrtoglavica, osip) nisu češće nego kod placeba. Ozbiljne komplikacije s analogima nukleozida vrlo su rijetke i uključuju pankreatitis, perifernu neuropatiju, insuficijenciju jetre, miopatiju i suicidalnu depresiju.

Ograničavajući čimbenik primjene lamivudina je razvoj rezistencije koja je posredovana točkastim mutacijama u YMDD-sekvenciji RT (12). Rezistencija na lamivudin zbog YMDD-mutacija javlja se u 15-24% liječenih nakon godine dana liječenja, u 38-40% na kraju 2. godine liječenja i u 67% na kraju 4. godine liječenja. Viremija poraste nakon pojave mutacija u većine bolesnika, no nikada na razinu prije početka liječenja. Neki eksperti preporučuju nastavak terapije lamivudinom usprkos pojavi mutiranog virusa jer prekid terapije može dovesti do recidiva bolesti (flares), a time i do dekompenzacije jetre (bolesnici s cirozom, koinficirani HIV-om i reinficirani nakon transplantacije jetre) (12). Danas se, međutim, kao "terapija spasa" rabe drugi analozi nukleozida (adefovir, tenofovir – kod HIV-infekcije), koje treba dati u bolesnika u kojih raste ALT, odnosno u kojih postoji rizik od jetrene dekompenzacije. Porast nivoa HBV DNK >1 log upućuje na pojavu mutiranog virusa, pa adefovir treba dati prije porasta ALT-a (2, 12). Prekid terapije lamivudinom dovodi obično do nadvladavanja divljeg soja HBV-a nad mutiranim što omogućava da se nakon nekog vremena može ponovno započeti s primjenom lamivudina (1).

Lamivudin se primjenjuje i u djece s istim indikacijama kao u odraslih, a preporučena doza je 3 mg/kg/dan, maksimalno do 100 mg/dan (9, 14).

Adefovir dipivoksil

Adefovir je analog nukleozida, spada u skupinu acikličkih fosfonata i analog je adenzin monofosfata. Lijek inhibira virusnu DNK-polimerazu. Prethodno je razvijen kao lijek za liječenje HIV-infekcija, ali se u dozi koja je potrebna da suprimira HIV pokazao nefrotoksičnim. U niskim dozama (10 mg/dan) pokazuje malu nefrotoksičnost i zadržava dobru efikasnost protiv HBV-a.

Djelotvoran je u HBeAg-pozitivnim i u HBeAg-negativnim bolesnicima. Važno je da lijek efikasno suprimira YMDD-mutirane sojeve HBV-a (rezistentne na lamivudin) te se smatra terapijom spasa za te bolesnike (9, 12).

Entecavir

Entecavir, karbociklički analog 2-deoksiganozina, selektivni je inhibitor replikacije HBV-a. Djelotvoran je kod infekcije divljim tipom HBV-a (HBeAg-pozitivnim i HBeAg-negativnim) u naivnih bolesnika na analoge nukleozida u dozi od 0,5 mg/dan. U bolesnika inficiranih lamivudin-rezistentnim virusom treba ga davati u dozi od 1 mg/dan. Registriran je za terapiju hepatitisa B u SAD-u.

Ostali analozi nukleozida

U grupi L-nukleozida kojima pripada lamivudin, lijekovi koji se evaluiraju u terapiji hepatitisa B su **telbivudin**, **clevudin** i **emtricitabin**. Nalaze su u III. fazi ispitivanja.

U grupi acikličkih fosfonata kojoj pripada adefovir ispituju se **pradefovir** (prodrug adefovira) i **tenofovir** (registriran za HIV-infekciju).

Kombinirana terapija

Relativno loši rezultati terapije hepatitisa B nameću zaključak da bi kombinirana terapija, slično HIV-infekciji, mogla imati bolje rezultate. Do sada su rađene studije kombinirane terapije interferonom- α (konvencionalnim i pegiliranim) s lamivudinom, potom kombinacije analoga nukleozida (lamivudin i adefovir), no studije nisu pokazale bolji terapijski efekt kombinirane terapije osim što je uz kombinaciju manja stopa rezistencije na lamivudin (6).

Transplantacija jetre

Transplantacija jetre zbog hepatitisa B ima dobre rezultate, no problem je da se reinfekcija bez profilakse javlja u 80% primalaca transplantata. Danas se stoga kao standardna profilaktička terapija protiv reinfekcije presatka HBV-om rabi HBIg u kombinaciji s lamivudinom, čiji je nedostatak vrlo visoka cijena. U našim se ekonomskim prilikama stoga preporučuje modificirana shema profilakse davanjem lamivudina i niskih doza HBIg-a im. (2, 9, 18).

Literatura

1. BRADARIĆ N, GOŠEV M. Hepatitis B: Današnje mogućnosti liječenja. *Medix* 1999; 5:32-40.
2. VUCELIĆ B, HRSTIĆ I, BEGOVAC J i sur. Virusni Hepatitis: hrvatska konsenzusna konferencija. *Acta Med Croatica* 2005; 59: 359-75.
3. LESNIKAR V. Epidemiologija hepatitisa B i C u Hrvatskoj. *Acta Med Croatica* 2005; 59: 377-83.
4. LESNIKAR V. Prevencija hepatitisa B i hepatitisa C. *Acta Med Croatica* 2005; 59: 383-8.
5. VINCE A. Hepatitis B i C: Prirodni tijek bolesti. *Acta Med Croatica* 2005; 59: 389-92.
6. BUREK V. Laboratorijska dijagnostika virusnih hepatitisa B i C. *Acta Med Croatica* 2005; 59: 405-12.
7. PAVIĆ I. Hepatitis B: Koga liječiti? *Acta Med Croatica* 2005; 59: 419-421.
8. MOROVIĆ M. Terapija kroničnog hepatitisa B. *Acta Med Croatica* 2005; 59: 429-32.
9. BRADARIĆ N. Profilaksa i liječenje hepatitisa B nakon transplantacije jetre. *Acta Med Croatica* 2005; 59: 433-41.
10. BELL SJ, LAU A, TOMPSON A i sur. Chronic hepatitis B: recommendations for therapy based on the natural history of disease in Australia patients. *J Clin Virology* 2005; 32: 122-7.
11. PAN CQ, ZHANG JX. Natural history and clinical consequences of hepatitis B virus infection. *Int Med Sci* 2005; 2: 36-40.
12. VILLENEUVE JP. The natural history of chronic hepatitis B virus infections. *J Clin Virology* 2005; 34 (suppl 1): S139-S142.
13. GANEM D, PRINCE AM. Hepatitis B virus infection - Natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004; 350: 1118-29.
14. MARCELLIN P, ASSELAH T, BOYER N. Clinical update: Treatment of chronic hepatitis B. *J Viral Hepatitis* 2005; 12: 333-45.
15. LOK ASF, MACMAHON BJ. AASLD practice guidelines: Chronic Hepatitis B [Http://www.aasld.org/netFORUMAASLD/eweb/docs/chronichep_B.pdf](http://www.aasld.org/netFORUMAASLD/eweb/docs/chronichep_B.pdf), pristup 3.6. 2005.
16. FARRELL GC, TEOH NC. Management of chronic hepatitis B virus infections: a new era of disease control. *Int Med J* 2006; 36: 100-13.
17. OCAMA P, OPIO CK, LEE WM. Hepatitis B virus infection: Current status. *Am J Med* 2005; 118: 1413. e15-e22.
18. AASLD American Association for the study of liver diseases. Hepatitis B: Science & treatment 2005. http://www.natap.org/2005/AASLD/aasld_2.htm, pristup 20.12.2005.