

HBsAg-SEROKONVERZIJA U LIJEČENJU KRONIČNOG HEPATITISA B PEGILIRANIM INTERFERONOM

HBsAg SEROCONVERSION IN THE TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS B WITH PEGYLATED INTERFERON

LEJLA ČALKIĆ, LEJLA BAJRAMOVIĆ-OMERAGIĆ,
AZRA HUSIĆ-SELIMOVIĆ, IBRAHIM ALIČKOVIĆ*

Deskriptori: Kronični hepatitis B – farmakoterapija; Interferon-alfa – doziranje i način uporabe, terapijska primjena; Protivirusni lijekovi – terapijska primjena; Hepatitis B površinski antigeni – u krvi; Hepatitis B, E antigeni – u krvi; Virusna DNK – u krvi; Ishod liječenja

Sažetak. Idealni cilj antivirusne terapije ili izlječenje kroničnog hepatitisa B jesu gubitak HBsAg i HBsAg-serokonverzija. Prema suvremenim smjernicama svih udruga za bolesti jetre, pegilirani interferon alfa-2a i nukleoz(t)idni analozi (entekavir, tenofovir) prvi su izbor u liječenju kroničnog hepatitisa B. Cilj je rada bio ocijeniti uspjeh terapije bolesnika s kroničnim hepatitisom B, koji su primali pegilirani interferon. Na kraju desetogodišnjeg perioda HBV DNK < 50 IU/mL i HBsAg-serokonverziju postigla su 4 (4/55; 7,00%) bolesnika. Svi su bili HBeAg-negativni. Dodatno je prikazan slučaj bolesnika koji je nakon terapije imao najkraći period izlječenja. Bolesnik je muškarac, u dobi od 47 godina, s novootkrivenim HBeAg-negativnim kroničnim hepatitisom B i izraženom aktivnošću serumskih aminotransferaza. Liječen je pegiliranim interferonom alfa-2a, 180 µg jednpud na tjedan, tijekom 48 tjedana. Nakon antivirusne terapije bolesnik je HBV DNK negativan, HBsAg-negativan i urednih aminotransferaza, a 12 mjeseci nakon završetka antivirusne terapije dolazi do HBsAg-serokonverzije. Stupanj izlječenja kroničnog hepatitisa B, nažalost, ni do danas ne zadovoljava potpuno, s izuzetkom rijetkih, pojedinačnih slučajeva.

Descriptors: Hepatitis B, chronic – drug therapy; Interferon-alpha – administration and dosage, therapeutic use; Antiviral agents – therapeutic use; Hepatitis B surface antigens – blood; hepatitis B, E antigens – blood; DNA, viral – blood; Treatment outcome

Summary. The ideal goal of antiviral therapy or cure of chronic hepatitis B is HBsAg clearance and HBsAg seroconversion. According to modern guidelines of all Associations for liver diseases pegylated interferon alfa-2a and nucleos(t)ide analogues (entecavir, tenofovir) are first choice in the treatment of chronic hepatitis B. The aim of the study was to evaluate the success of the treatment of patients with chronic hepatitis B who received pegylated interferon. At the end of ten year period, HBV DNA <50 IU/ml and HBsAg seroconversion achieved 4 (4/55, 7.00%) patients. All were HBeAg negative. Additionally, is presented the case of patients, who, after the treatment, had the shortest period of healing. Patient is a man, aged 47 years, with the newly discovered HBeAg negative chronic hepatitis B and pronounced activity of serum aminotransferases. He was treated with pegylated interferon alfa-2a, 180 µg once a week, for 48 weeks. After antiviral therapy, the patient is HBV DNA negative, HBsAg negative and neat aminotransferases, and 12 months after completion of antiviral therapy comes to HBsAg seroconversion. The degree of cure of chronic hepatitis B, unfortunately, has not been entirely satisfactory, with the exception of the few individual cases.

Liječ Vjesn 2017;139:29–32

Infekcija hepatitis B virusom (HBV-om) je jedna od najkomplikiranijih zaraznih bolesti u svijetu i ubraja se u najčešće perzistirajuće infekcije. Procjenjuje se da trećina svjetske populacije tijekom života dođe u kontakt s virusom, a 350 – 400 milijuna ljudi ima perzistirajuću infekciju HBV-om. 10 – 30% infekcija HBV-om u svijetu prelazi u perzistirajuću, od čega je 40% inaktivnih nositelja HBsAg, a 60% su bolesnici s kroničnim hepatitisom.¹

Ispitivanja su pokazala da postoji genska sklonost za razvoj kroničnog hepatitisa B.¹ Razvoju kronične bolesti pridonose i prirodna ili stečena imunodeficijencija, niska infektivna doza virusa, smanjena produkcija interferona (IFN), loš socioekonomski standard, izloženost infekciji u ranoj dječjoj dobi, prehrambeni čimbenici, hepatotoksične tvari, 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 perzistirajuću infekciju.^{1,2} Egzogeni čimbenici koji utječu na perzistenciju jesu primjena kortikosteroida i imunosupresiva radi supresije staničnog imunskog odgovora

ili izravnog utjecaja na replikaciju virusa. Ovi lijekovi mogu dovesti i do reaktivacije latentne infekcije HBV-om.²

Kompletna se, dijelom dvolančana, DNK sintetizira u jezgri i nastaje kovalentno zbijena prstenasta DNK – *cccDNA* – *covalently closed circle DNA*. Ta molekula služi kao mini-kromosom po kojem se sintetizira kompletna molekula RNK, a nju polimeraza zapakira u virusnu česticu u kojoj se uz aktivnost RT-a (engl. *reverse transcriptase*) sintetizira novi DNK-genom. Tako *cccDNA* u jezgri hepatocita može u svakom trenutku potaknuti replikaciju virusa.^{1,2} Većina antivirusnih lijekova ima malen ili nikakav utjecaj na *cccDNA*, što je razlog ponovne pojave HBV DNK nakon

* Služba za zarazne bolesti, Kantonalna bolnica Zenica, BiH (prim. doc. sc. Lejla Čalkić, dr. med.; Lejla Bajramović-Omeragić, dr. med.), Institut za gastroenterohepatologiju, Univerziteti klinički centar Sarajevo (prim. doc. sc. Azra Husić-Selimović, dr. med.), Služba za higijensko-epidemiološku zdravstvenu zaštitu, Dom zdravlja Kakanj (doc. sc. Ibrahim Aličković, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. L. Čalkić, Fra Grge Martića 14c, 72000 Zenica, BiH, e-mail: lejla_calkic@hotmail.com

Primljeno 30. rujna 2015., prihvaćeno 13. prosinca 2016.

prekida terapije. Danas znamo da neke osobe s dobrim imunskim odgovorom na infekciju HBV-om (produkcijom anti-HBs, anti-HBe i anti-HBc) imaju u jezgri hepatocita, stanicama gušterače i leukocitima periferne krvi cccDNA, koja se u uvjetima imunosupresije može reaktivirati i dovesti ponovo do replikativne faze bolesti u 20 – 50% kroničnih nositelja i, rijetko, do zatajenja jetre.^{1,2}

HBsAg-negativni nositelji heterogena su grupa; većina ima nisku razinu DNK, normalan ALT (alanin aminotransferaza) 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 antivirusna terapija. Postoje dva oblika aktivnosti bolesti u ovoj skupini: 30 – 40% bolesnika ima trajno povišen ALT, dok ostalih 60 – 70% ima česte reaktivacije bolesti (engl. *flares*) uz rijetku spontanu trajnu remisiju (6 – 15%) i spontani klirens HBsAg (oko 0,5% na godinu).^{1,2,3,4}

Kod kronične infekcije pozitivna je HBV DNK dokaz replikativne faze bolesti, a posebno je važno praćenje viremije pri procjeni odgovora na antivirusnu terapiju. Prema suvremenim smjernicama Europske udruge za bolesti jetre (EASL) 2012., Američke udruge za bolesti jetre (AASLD) 2009. te Azijsko-pacifičke udruge za bolesti jetre (APASL) 2012., pegilirani interferon alfa-2a i/ili nukleoz(t)idni analogi (entekavir, tenofovir) spadaju u terapiju prvog izbora u liječenju kroničnog hepatitisa B. Ostali nukleoz(t)idi (lamivudin, telbivudin, adefovir, emtricitabin) ostaju druga linija liječenja infekcije HBV-om.^{3,5,6}

Osnovni ciljevi i kriteriji za vrednovanje učinkovitosti antivirusne terapije hepatitisa B jesu: smanjenje HBV DNK u serumu na nemjerljivu razinu, normalizacija ALT-a, HBe-Ag-serokonverzija, histološko poboljšanje jetre i prevencija hepatocelularnog karcinoma (HCC). Međutim, idealni je cilj terapije HBsAg-serokonverzija ili stvaranje anti-HBs, što zapravo znači izlječenje kroničnog hepatitisa B. Povoljni prognostički činioci jesu: visoka aktivnost aminotransferaza (> 200 U/L), visoka upalna aktivnost u histopatološkom nalazu, nizak titar HBV DNK (< 105 kopija/mL), akutni ikterični oblik hepatitisa na početku infekcije, kraće trajanje infekcije (< 5 godina) i ženski spol.^{6,7}

Terapijski učinak u HBeAg-negativnih kroničnih hepatitisa nakon 48 tjedana pegiliranog interferona, prema nekim autorima, jest: negativan HBV DNK 63%, normalizacija ALT-a 38%, a trajnost terapijskog učinka u oko 20% slučajeva. Gubitak HBsAg postiže se u terapiji pegiliranim interferonom 12 mjeseci nakon završene terapije u oko 3%, nakon tri godine u 9% i nakon pet godina u oko 12% liječenih. U bolesnika liječenih nukleoz(t)idnim analogima gubitak HBsAg se rijetko događa uz dugogodišnje liječenje (najmanje 4 – 5 godina).^{6,8} Gubitak HBsAg i anti-HBs-serokonverzija usko su povezani s antivirusnim i imunostimulirajućim djelovanjem interferona, što se rijetko postiže u bolesnika s drugim antivirusnim lijekovima.^{1,6,8} Važnost HBV-genotipa za napredovanje bolesti i odgovor na liječenje pegiliranim interferonom alfa dobro su poznati. Gubitak HBsAg najčešće se javlja u bolesnika s genotipom A. U bolesnika liječenih nukleozidnim analogima gubitak HBsAg događa se rijetko, a ako se i dogodi, opet je to najčešće genotip A.⁹

Unatoč vrlo različitim i relativno slabim rezultatima terapije pegiliranim interferonom alfa treba naglasiti da se i u skupini bolesnika koji ne odgovore na nju, poboljšava histološki nalaz u jetri tijekom određenog vremena i smanjuje rizik od hepatocelularnog karcinoma.^{1,6}

Cilj rada

Cilj rada bio je ocijeniti krajnji učinak (HBsAg-serokonverziju) antivirusne terapije kroničnog hepatitisa B pegiliranim interferonom alfa u desetogodišnjem razdoblju i prikazati izlječenje bolesnika s teškim oblikom kroničnog hepatitisa B.

Bolesnici i metode

Retrospektivno su analizirane povijesti bolesti i kompletne medicinske dokumentacije svih bolesnika s kroničnim hepatitisom B, koji su liječeni u Službi za zarazne bolesti Kantonalne bolnice Zenica (Zeničko-dobojski kanton, Bosna i Hercegovina) u desetogodišnjem razdoblju (2006. – 2015. godine). Ukupno su antivirusnom terapijom liječena 82 bolesnika s kroničnim hepatitisom B, a pegilirani interferon alfa-2a primalo je 55 bolesnika, kao monoterapiju.

Krajnji učinak antivirusne terapije ili izlječenje u bolesnika koji su primali pegilirani interferon alfa ocijenjeno je na osnovi: HBV DNK < 50 IU/mL, HBsAg-negativan i anti-HBs-pozitivan. U prikazanog bolesnika, koji je najbrže postigao HBsAg-serokonverziju, praćeni su i drugi laboratorijski parametri: krvna slika, trombociti, bilirubin, serumske aminotransferaze, koagulogram, serumski proteini, željezo u krvi, feritin, LDH – laktat dehidrogenaza i AFP – alfa fetoprotein.

Rezultati

U Službi za zarazne bolesti Kantonalne bolnice Zenica (Zeničko-dobojski kanton, Bosna i Hercegovina) u desetogodišnjem razdoblju (2006. – 2015.) ukupno su antivirusnom terapijom liječena 82 bolesnika (78% muškaraca; 22% žena) s kroničnim hepatitisom B. Pegilirani interferon alfa-2a primalo je 55 bolesnika (85,5% muškaraca; 14,5% žena) kao monoterapiju. Na kraju zadanog perioda HBV DNK < 50 IU/mL i HBsAg-serokonverziju ili izlječenje postigla su 4 bolesnika (4/55; 7,00%) (2 muškarca; 2 žene). Svi su bili HBeAg-negativni. Vrijeme od završetka antivirusne terapije do izlječenja bilo je prosječno oko 3,3 godine (1 – 5 godina). Prikazani bolesnik imao je najbrže izlječenje nakon antivirusne terapije pegiliranim interferonom.

Bolesnik je muškarac, iz Zeničko-dobojske županije, sada u dobi od 47 godina, neoženjen, živi sam, po profesiji prosvjetni djelatnik. Negirao je rizična ponašanja i međubiteljski prijenos bolesti, nije konzumirao drogu i alkohol. Imao je česte stomatološke intervencije i dermoabraziju lica zbog akna, a početkom 2012. godine i slučajni ubod na medicinsku iglu, koja je prethodno upotrijebljena. Prije je bio zdrav. Na sistematskom pregledu u lipnju 2012. godine zbog povišenih serumskih aminotransferaza utvrđeni su biljezi za hepatitis i postavila se dijagnoza infekcije HBV-om. Nakon toga obavilo se više pregleda kod specijalista medicine rada i internista, a šest mjeseci kasnije upućen je infektologu i hospitaliziran u Službi za zarazne bolesti Kantonalne bolnice Zenica, radi obrade za antivirusnu terapiju. Tada je bio srednje razvijen i uhranjen, tjelesne težine oko 60 kg, palporičan, uplašen i prezabrinut za svoje stanje, jetra se palpирala za oko 2 cm, a slezena 1 cm. Povremeno je imao želučanih tegoba.

Tijekom hospitalizacije odmah se obavila kompletna obrada, prema Doktrinarnom pristupu u Bosni i Hercegovini.¹⁰ Prvi biljezi za hepatitis kompletiraju se (Abbott Axym): HBsAg-pozitivan, anti-HBs-negativan, anti-HBc-pozitivan, anti-HBc IgM-negativan, HBeAg-negativan, anti-HBe-pozitivan, anti-HCV-negativan, anti-HAV IgM-negativan, anti-HAV IgG-pozitivan. HIV combo bio je negativan.

HBV DNK bio je kvalitativno pozitivan, a kvantitativno $4,33 \times 10^7$ IU/mL ili $3,12 \times 10^8$ cop DNK (UKC Sarajevo, Klinička mikrobiologija). Genotip virusa u tijeku liječenja nije učinjen, jer se nije radio nigdje u BiH.

Cirkulirajuća serumska protutijela: antimitohondrijska (AMA), antinuklearna (ANA) protutijela i protutijela na glatku muskulaturu (ASMA) bila su negativna (UKC Sarajevo, Klinička imunologija). Hormoni štitnjače bili su uredni. Na ultrazvuku abdomena nađena je teža, difuzna lezija jetrenog parenhima makronodularne forme, bez povećanja slezene. Nalaz gastroskopije bio je: gastropathia hyperemica p. erosiva reg. prepiloricæ, insuffitientia cardiae. Učinjena je biopsija jetre (UKC Tuzla, Zavod za patologiju): opisane morfološke značajke odgovaraju uznapredovaloj formi kroničnog hepatitisa s indeksom histološke aktivnosti 10 prema Knodellu.

Antivirusna terapija (pegilirani IFN alfa-2a 180 µg jedanput na tjedan, supkutano) provedena je od lipnja 2013. do svibnja 2014. godine. Nakon 24. doze terapije laboratorijski parametri bili su: HBsAg-pozitivan, anti-HBs-negativan, HBV DNK 63 IU/mL ili 1,80 log (IU/mL), ALT 167 (0 – 41) U/L, AST 224 (0 – 38) U/L. Nakon 48. doze terapije nalaz je bio: HBsAg-negativan, anti-HBs-negativan, HBV DNK-negativan, ALT 58, AST 74. Šest mjeseci (24 tjedna) nakon završetka terapije nalazi su bili: HBsAg-negativan, anti-HBs-negativan, HBV DNK-negativan, ALT 42, AST 51. Godinu dana nakon završetka antivirusne terapije bolesnik je: HBsAg-negativan, anti-HBs-pozitivan (Architect HBsAg assay 2000), HBV DNK-negativan, ALT 26, AST 42. Terapiju je dobro podnosio i nije bilo nuspojava. Ostali laboratorijski parametri na početku i na kraju antivirusne terapije pokazani su u tablici 1.

Tablica 1. Laboratorijski parametri prije i poslije antivirusne terapije
Table 1. The laboratory parameters before and after antiviral therapy

Laboratorijski parametar / laboratory parameter	Na početku / before therapy	Na kraju / after therapy	Referentne vrijednosti / SI units
Leukociti / leukocytes	4,6	6,0	5,0 – 8,0 K/uL
Eritrociti / erythrocytes	3,73	3,81	3,80 – 5,50 M/uL
Hemoglobin	12,1	13,5	14 – 18 g/dL
Trombociti / platelets	85	153	150 – 440 K/uL
Bilirubin	39,5	18,2	1,1 – 18,8 µmol/L
AST	238	74	0 – 38 U/L
ALT	295	58	0 – 41 U/L
LDH	117	230	135 – 225 U/L
PV / PT	66	106	70 – 120%
INR	1,24	0,98	0,90 – 1,15 jed INR
APTT	47,1	28,4	29 – 37 s
AFP	13,10	7,8	< 7,2 IU/mL
Fe	35,1	28,1	8,1 – 28,6 µmol/L
Feritin / ferritin	452,0		28,0 – 365,0 ng/mL
Ukupni proteini / total protein	65	71	66 – 87 g/L
Albumini / Albumin	33	38	34 – 48 g/L

Legenda / Legend:

AST – aspartat aminotransferaza / aspartate aminotransferase, ALT – alanin aminotransferaza / alanine aminotransferase, LDH – laktat dehidrogenaza / lactate dehydrogenase, PV/PT – protrombinsko vrijeme / prothrombin time, INR – internacionalno izjednačen omjer / international normalized ratio, APTT – aktivirano parcijalno trombotoplastinsko vrijeme / activated partial thromboplastin time, AFP – alfa fetoprotein / alpha fetoprotein, Fe – željezo u krvi / serum iron.

Rasprava

U Službi za zarazne bolesti Kantonalne bolnice Zenica od 2006. godine provodi se antivirusna terapija kroničnih hepatitisa B i C. Ukupno su tom terapijom liječena 82 bolesnika s kroničnim hepatitisom B, a pegilirani interferon alfa-2a primalo je 55 bolesnika, kao monoterapiju.

Na kraju desetogodišnjeg razdoblja u bolesnika koji su liječeni pegiliranim interferonom alfa HBV DNK < 50 IU/mL i HBsAg-serokonverziju ili izlječenje postigla su ukupno 4 bolesnika (4/55; 7,00 %). Svi su bili HBeAg-negativni. Vrijeme od završetka antivirusne terapije do izlječenja bilo je prosječno oko 3,3 godine. Prikazani bolesnik imao je najbrže izlječenje nakon antivirusne terapije.

Prikazan je slučaj bolesnika s novootkrivenim HBeAg-negativnim kroničnim hepatitisom B, koji je liječen monoterapijom pegiliranim interferonom alfa-2a, 180 µg jedanput na tjedan, tijekom 48 tjedana. Nakon 24. doze terapije bolesnik ima relativno malen broj DNK-kopija. Poslije terapije i 24 tjedna (6 mjeseci) nakon završetka terapije nalazi su bili: HBsAg-negativan, anti-HBs-negativan, HBV DNK-negativan, a ALT u normalnim vrijednostima. Jednu godinu (12 mjeseci) nakon završetka antivirusne terapije dolazi do HBsAg-serokonverzije i stvaranja anti-HBs, odnosno do izlječenja. Zašto je ovaj bolesnik najbrže izliječen, teško je odgovoriti. Činjenica je da je prije početka i za vrijeme antivirusne terapije uzimao puno vitamina, da se zdravo hranio i živio i nije pio alkohol. Relativno kratko vrijeme od infekcije do postavljanja dijagnoze i početka antivirusne terapije, HBeAg-negativnost i malena tjelesna težina sigurno su pridonijele bržem izlječenju.

Prednost terapije pegiliranim interferonom alfa-2a svakako je u ograničenom vremenu liječenja (48 tjedana), odsutnosti rezistencije i mogućnosti klirensa HBeAg, ali i HBsAg u određenih bolesnika.¹³ Pegilirani interferon alfa-2a upravo zbog svojeg imunomodulatornog i antivirusnog djelovanja spada u terapiju prvog izbora u liječenju kroničnog hepatitisa B.⁵ HBsAg-serokonverzija najvažniji je znak uspješne imunološke kontrole HBV-infekcije i povezana je s nižom stopom učestalosti ciroze i hepatocelularnog karcinoma (HCC). Gubitak HBsAg i anti-HBs-serokonverzija mogu biti izazvani interferonom, sa stopama gubitka HBsAg do 30% kod HBeAg-negativnih bolesnika, koji su praćeni dugoročno nakon interferonskog liječenja.^{8,11,13}

Na 58. godišnjem sastanku Američke udruge za proučavanje bolesti jetre (AASLD) 2007. godine u Bostonu prezentirano je istraživanje s 537 liječenih kroničnih hepatitisa B, od toga 137 pegiliranim interferonom. Gubitak HBsAg i prisutnost anti-HBs-protutijela praćeni su 1, 2 i 3 godine nakon završetka liječenja. 3 – 4% bolesnika liječenih pegiliranim interferonom imalo je gubitak HBsAg tijekom terapije, a od šest mjeseci do tri godine nakon terapije gubitak je bio oko 8%. Anti-HBs-serokonverziju u razdoblju praćenja postiglo je 3 – 4% bolesnika. Učinak terapije kombiniranjem pegiliranog interferona i lamivudina (n = 114) bio je jednak kao s monoterapijom interferonom, a pri terapiji samo lamivudinom gubitak HBsAg i HBsAg-serokonverzija bili su 0%.¹¹ U drugome, sličnom istraživanju, koje je predstavio Joerg Petersen iz Hamburga, kombinirana terapija tenofovirom (48 tjedana) plus pegilirani interferon (16 tjedana) dovela je do veće stope gubitaka HBsAg (7,3%) u usporedbi s monoterapijom pegiliranim interferonom (2,8%).¹² Na kraju sastanka na kojem su iznesena ova istraživanja predsjednik AASLD-a Adrian di Bisceglie je pitao: „Jesu li navedeni rezultati dovoljno dobri i jesu li uopće vrijedni truda? Odgovor je da možda jesu, ali pravi je odgovor da trebamo nove terapije za kronični hepatitis B”.¹¹

Zaključak

Učinkovitost izlječenja kroničnog hepatitisa B, nažalost, ni do danas ne zadovoljava potpuno, ali je ipak najveća pegiliranim interferonom.

Vrlo je vjerojatno da je budućnost u kombiniranom liječenju, kao i kod infekcije HIV-om. S obzirom na malene mogućnosti potpune eradikacije HBV-a i na njegov visoki onkogeni potencijal, sve bolesnike treba trajno kontrolirati i nakon završene terapije.

LITERATURA

1. Bradarić N, Vucelić B. Hepatitis B. *Medicus* 2006;(15)1:121–130.
2. Vince A. Hepatitis B i C: Prirodni tijek bolesti. *Acta Med Croat* 2005; 59:389–92.
3. Vince A, Hrstić I, Begovac J i sur. Virusni hepatitis. Hrvatska konsenzusna konferencija 2013. *Acta Med Croat* 2013;67:263–272.
4. Yang J, Zhao L. Clinical significance of 4 patients with chronic hepatitis B achieving HBsAg clearance by treated with pegylated interferon alpha-2a for less than 1 year: a short report. *Virology* 2009;6:97. doi: 10.1186/1743-422X-6-97.
5. Morović M, Hrstić I. Liječenje kroničnog hepatitisa B. *Acta Med Croat* 2013;67:319–23.
6. Bradarić N, Kuzmičić N, Bradarić I. Hepatitis B: koga liječiti? *Acta Med Croat* 2013;67:311–8.
7. Yilmaz Enc F, Yesiloglu C. HBsAg seroconversion with pegylated interferon treatment for chronic hepatitis B. *Göztepe Tıp Dergisi* 2007; 22(4):156–7.
8. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012;57:167–85.
9. Deterding K, Constantinescu I, Nedelcu FD i sur. Prevalence of HBV genotypes in Central and Eastern Europe, 2008;80(10):1707–11. doi: 10.1002/jmv.21294.
10. Husić-Selimović A, Vukobrat-Bijedić Z, Bevanda M i sur. Diagnosis and Treatment of Chronic Viral Hepatitis B and C: Doctrinary Approach. *Med Arh* 2012;66(suppl 1):56–68.
11. Marcellin P, Brunetto M, Bonino F i sur. 58th Annual Meeting of the American Association for the Study Liver Diseases (AASLD), 2007, Boston. (http://www.natap.org/2007/AASLD/AASLD_69.htm). Datum pristupa 19. 6. 2016.
12. Marcellin P, Ahn SH, Ma X i sur. HBsAg Loss With Tenofovir Disoproxil Fumarate Plus Peginterferon Alfa-2a in Chronic Hepatitis B: Results of a Global Randomized Controlled Trial. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) Liver Meeting. Boston, 2014;7–12, abstract 193.
13. Li MH i sur. High rates of HBsAg loss and seroconversion result from prolonged course of pegasys treatment, *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2011 Mar;19(3):182–5. doi: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2011.03.008.

ISPITIVANJE KVALITETE ŽIVOTA U PACIJENATA S GLAUKOMOM

ASSESSMENT OF QUALITY OF LIFE IN GLAUCOMA PATIENTS

GORAN PELČIĆ, IVA GLAVINA, JELENA JAKAB*

Deskriptori: Glaukom – dijagnoza, epidemiologija, psihologija; Kvaliteta života – psihologija; Pokazatelji zdravstvenog stanja; Ankete i upitnici

Sažetak. Glaukom je kronična, inicijalno asimptomatska degenerativna bolest, koja zahvaća 2% populacije starije od 40 godina. Uzrokuje znatna oštećenja vida s posljedicama za svakodnevne aktivnosti oboljelih čime se narušava kvaliteta njihova života (QoL). Cilj je ovog rada dati pregled instrumenata koji se rabe u određivanju QoL-a glaukomskih pacijenata i metoda s pomoću kojih se utvrđuje mogućnost funkcioniranja pacijenata u svakodnevnom životu. Istražena je relevantna literatura na PubMedu. Istraženo je 13 QoL-upitnika upotrebljavanih u glaukomskih pacijenata, metoda procjene funkcije vida pacijenata oboljelih od glaukoma na temelju izvedbe određenih radnja i tri mjere korisnosti. Iako nema „idealnog” instrumenta za ispitivanje QoL-a glaukomskih pacijenata, ono mora biti sadržano u planu liječenja glaukomskeg pacijenta zbog višestruke koristi u liječenju, edukaciji i zadovoljstvu pacijenata, a time i smanjenju financijskog opterećenja zdravstvenog sustava. Upitnik *The Glaucoma Quality of Life* (GQL-15) prihvatljiv je u kliničkim uvjetima zbog kratkoće i lakoće ispunjavanja.

Descriptors: Glaucoma – diagnosis, epidemiology, psychology; Quality of life – psychology; Health status indicators; Surveys and questionnaires

Summary. Glaucoma is a chronic, asymptomatic disorder which affects 2% of the population over 40 years of age. Glaucoma causes a significant vision impairment with the consequences on daily activities of patients which affect negatively their quality of life (QoL). The purpose of this paper is to give a review of instruments used in the QoL assessments of glaucoma patients and methods of performance based assessment of visual function in glaucoma in daily life. The PubMed was searched for the relevant literature. Thirteen quality of life scores used in glaucoma patients, method of performance-based assessments of the ability to carry out daily activities, and three utility measures were investigated. Despite the fact that there are no ideal instruments for the assessment of QoL of glaucoma patients, it should be incorporated in the plan of

* Klinika za oftalmologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci (doc. dr. sc. Goran Pelčić, dr. med.), Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci (Iva Glavina, cand. med.), Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku (Jelena Jakab, cand. med.)

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. G. Pelčić, Klinika za oftalmologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Klinički bolnički centar Rijeka, Krešimirova 42, 51000 Rijeka, e-mail: goran.pelcic@medri.uniri.hr
Prilježeno 4. studenoga 2015., prihvaćeno 26. rujna 2016.