

## LIJEČENJE I PREVENCIJA VIRUSNOG HEPATITISA

### TREATMENT AND PREVENTION OF VIRAL HEPATITIS

DRAGAN PALMOVIĆ\*

**Deskriptori:** Virusni hepatitis, humani – farmakoterapija, prevencija; Hepatitis B, kronični – farmakoterapija, prevencija; Hepatitis C, kronični – farmakoterapija, prevencija; Protivirusni lijekovi – terapijska upotreba

**Sažetak.** Samo bolesnici s kroničnom HBV-infekcijom i virusnom replikacijom, visokim vrijednostima ALT-a i histološkom aktivnošću kandidati su za terapiju interferonom. Zapaža se bolji učinak pegiliranog u odnosu na rekombinantni interferon osobito kod bolesnika teških za liječenje (ciroza). Liječenje lamivudinom dobro je podnošljivo i učinkovito u vezi sa smanjivanjem replikacije HBV-a, normalizacijom ALT-a i poboljšanjem histološkog nalaza. Pojava YMDD-mutacija HBV-a tijekom liječenja uzrokuje virološko i biokemijsko pogoršanje, no može doći do većeg porasta ALT-a i čak jetrene dekompenzacije. Adefovir dipivoksil dovodi do značajnog kliničkog i protivirusnog učinka kod kroničnog hepatitisa B (HBeAG-pozitivnog i negativnog) te kod bolesnika s lamivudin-rezistentnim HBV-om, kao i kod bolesnika prije i nakon transplantacije jetre s održanom ili insuficijentnom funkcijom jetre. Sadašnje liječenje pegiliranim interferonom i ribavirinom uspješno je kod oko polovice neliječenih bolesnika s kroničnim hepatitisom C. Rani virološki odgovor nakon tri mjeseca liječenja može predvidjeti ishod pa se liječenje može prekinuti kod bolesnika kod kojih nije došlo do nestanka viremije odnosno njezina pada za 2-log jedinice ili više. HCV-infekcija se ponovno javlja u većine bolesnika nakon transplantacije jetre. Kombinacija interferon i ribavirina može pomoći, no ograničena je čestom pojavom težih nuspojava u ranom posttransplantacijskom periodu.

**Descriptors:** Hepatitis, viral, human – drug therapy, prevention and control; Hepatitis B, chronic – drug therapy, prevention and control; Hepatitis C, chronic – drug therapy, prevention and control; Antiviral agents – therapeutic use

**Summary.** Only HBV chronically infected patients with ongoing viral replication, high levels of ALT and histological aggressiveness are considered candidates for interferon therapy. The superiority of pegylated interferon over recombinant interferon is remarkable especially in »hard to treat« patients (cirrhosis). Lamivudine therapy is safe and effective in terms of HBV suppression, ALT normalization and improvement in histology. The emergence of YMDD mutations of HBV during therapy is not only associated with viral and biochemical breakthrough, but hepatitis flared and even hepatic decompensation may also develop. Adefovir dipivoxil demonstrates significant clinical and antiviral benefits in chronic hepatitis B (HBeAg positive and negative), patients with lamivudine-resistant HBV, and pre-as well as post-liver transplantation patients with compensated and decompensated liver function. Current therapy with pegylated interferons and ribavirin is effective in around one-half of previously untreated patients with chronic hepatitis C. Early virological response three months after the beginning of therapy can be used to predict treatment outcome, and therapy can be stopped in those patients who did not become viral undetectable or whose viral level did not decrease by 2-log units or greater. Most patients with HCV infection will develop recurrence after liver transplantation. Combination therapy with interferon and ribavirin are encouraging but limited by the high rate of side effects in the early posttransplant period.

Liječ Vjesn 2004;126:254–260

Prošlo je gotovo 20 godina od objavljivanja članka u Liječničkom vjesniku o liječenju i prevenciji virusnog hepatitisa.<sup>1</sup> Virusni hepatitis (VH) ostao je zbog učestalosti, trajanja nesposobnosti za uobičajene aktivnosti, komplikacija u tijeku i nakon akutne bolesti te medicinskih i ekonomskih problema u dijagnostici, terapiji velik javnozdravstveni problem u svijetu i u nas.<sup>2,3</sup>

*Hepatitis A (HA)* endemska je bolest s periodičkim javljanjem epidemija unutar endemskih zona.<sup>4</sup> Posljednih desetak godina postoji izrazit pad broja hospitaliziranih bolesnika s ikteričnim oblikom bolesti u Hrvatskoj. Učestalost HA međutim pokazuje valovito kretanje u dužem razdoblju pa je prerano za zaključak da je problem HA kod nas riješen. Hepatitis A virus (HAV) sada je klasificiran kao hepatovirus, a na svjetskoj razini izvješćuje se o 1,4 milijuna klinički manifestnog HA na godinu, no prava incidencija je vjerojatno i do 10 puta veća (neprepoznati slučajevi žutice). HA je 1000 puta češći od kolere i 100 puta češći od trbušnog tifusa. Smrtnost zbog mogućeg razvoja najtežeg, fulminantnog oblika bolesti prelazi 2% kod starijih od 40 godina života. HA kod osoba s nekom drugom

prethodnom bolešću jetre (kronični hepatitis ili ciroza jetre povezana s HBV ili HCV-infekcijom, alkoholna bolest jetre itd.) može također značajno povećati mortalitet.<sup>5,6</sup>

*Hepatitis B virusna (HBV)* infekcija jedan je od najvažnijih uzroka smrtnosti od zaraznih bolesti, osobito u endemskim zonama (Azija, Afrika, Južna i Srednja Amerika). Oko 2 milijarde ljudi ili trećina svjetske populacije ima imunodijagnostičke dokaze završene ili akutne HBV-infekcije. Oko 400 milijuna ljudi kronično nosi HBV, a gotovo 25% od njih umrijeti će zbog postupnog razvoja ciroze i (ili) raka jetre.<sup>7,8</sup> U srednje razvijenim zemljama (Hrvatska) seksualni put prijenosa HBV-infekcije (1–2% kroničnih nosilaca HBV-a) te parenteralna ekspoziija (imunosuprimirane osobe, narkomani, slučajni incidenti poput uboda iglom) predstavljaju najvažnije oblike ekspoziije.<sup>9</sup> S HBV-infekcijom povezana insuficijencija jetre (de-

\* **Klinika za infektivne bolesti »Dr. Fran Mihaljević«** (prof. dr. sc. Dragan Palmović, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. D. Palmović, Klinika za infektivne bolesti »Dr. Fran Mihaljević«, Mirogojska 8, 10000 Zagreb

Primljeno 21. srpnja 2003., prihvaćeno 17. rujna 2004.

kompenzirana ciroza) i hepatocelularni karcinom uzrokuju oko 1.000.000 smrtnih slučajeva na godinu u svijetu. Hepatocelularni karcinom jedan je od najčešćih malignih tumora širom svijeta, a HBV je odgovoran za barem 75% slučajeva. Računa se da se svake godine dijagnosticira oko 50 milijuna novih slučajeva HBV-infekcije među kojima do 5% odraslih i do 90% male djece ostaju kronično inficirani. Do 10% svih transplantacija jetre izvodi se zbog ciroze i karcinoma jetre povezanih s kroničnom HBV-infekcijom.<sup>10,11</sup>

Oko 200 milijuna ljudi širom svijeta kronično je inficirano *hepatitis C virusom (HCV)*. Značajan postotak tih ljudi ima kronični hepatitis C (KH-C). Bitno se smanjio rizik od prijenosa HCV-infekcije putem transfuzija krvi i njezinih derivata nakon uvođenja testiranja davalaca prije desetak godina. U porastu je prijenos intravenskom upotrebom droge, dok je nepromijenjen ostao rizik nezaštićenih spolnih odnosa s većim brojem partnera, profesionalnih i rijetkih perinatalnih ekspozicija, nozokomijalnih i ijetrogenih infekcija (osobito na hemodijalizi), te »nezdravog« tetoviranja, bušenja ušiju i drugih dijelova tijela i akupunkture.<sup>12,13</sup>

Posebno treba naglasiti da je prema izvještaju Svjetske zdravstvene organizacije krajem 2002. godine velik postotak primoinfekcija HCV-infekcije u visoko razvijenom svijetu (SAD) ima tendenciju opadanja, ali njezina prevalencija širom svijeta iznosi od 1 do 5% populacije, što ovu infekciju čini najčešćom krvlju prenosivom infekcijom. Budući da tek treba dijagnosticirati mnoge osobe s kroničnim hepatitisom C, očekuje se barem četverostruki porast broja odraslih bolesnika do 2015. godine. Ciroza i karcinom jetre već sada su najčešći razlog transplantacije jetre.<sup>14,15</sup>

HCV je mali RNK-virus ubrojen u porodicu Flavivirusa, klasificiran kao samostalni član hepacivirusa. Pod imunološkim i terapijskim pritiskom brzo se razvijaju refraktorne mutante, što je razlog visokog prijelaza u kroničnost (više od 50%) nakon primoinfekcije. Genotip 1b je najčešći, ali kao genotipovi 1a i 4 i najteži za liječenje.<sup>16</sup>

*Hepatitis E virus (HEV)* jest RNK virus koji uzrokuje samo akutni oblik bolesti, prenosi se fekalno-oralnim putem, u većini slučajeva kontaminiranom vodom za piće. Javlja se u tropskom i subtropskom području Azije, Afrike i Srednje Amerike, a za razliku od drugih virusnih hepatitisa uzrokuje visoku smrtnost trudnica, osobito u trećem tromjesečju trudnoće. U Europi i Sjevernoj Americi dokazani su slučajevi bolesti kod putnika u endemska područja.<sup>17</sup>

*Hepatitis G virus (HGV)*, otkriven 1994. g., *humani parvovirus B19 (1319)*, *TT virusi (TTV)* visoke genetske heterogenosti, prvi otkriven 1997. g. i blizak SEN virus (varijante SENV-D i SENV-H i još najmanje šest genotipova), prvi otkriven 2000. g., svi iz seruma bolesnika s posttransfuzijskim hepatitisima često se mogu dokazati u serumu zdravih ljudi te onih s raznim drugim bolestima, a ne samo bolestima jetre. Njihova uloga u humanoj patologiji nije razjašnjena, napose mogu li sami po sebi uzrokovati bolest jetre samo kod imunokompromitiranih osoba ili kod imunokompetentnih ljudi ili nisu humani patogeni *sui generis*.<sup>18,19</sup>

Oko 15% svih akutnih i kroničnih hepatitisa te više od 30% najtežih, fulminantnih oblika akutnog hepatitisa, koji imaju karakteristike virusnog hepatitisa ne može se povezati s poznatim hepatotropnim virusima (HAV, HBV, HCV, HDV i HEV). Uzročnik(ci) se zasad označuju »non-A, non-E«, a ovi bolesnici poseban su problem što se tiče specifičnog liječenja i prevencije.<sup>20</sup>

### Liječenje virusnog hepatitisa

U liječenju svih oblika HA (anikterični, ikterični, težak i fulminantni oblik) ne primjenjuje se specifična antivirusna terapija. Kod ikteričnih i teških oblika zbog jače mučnine i

povraćanja primjenjuju se infuzije 10%-tne glukoze. Kod rijetkih težih oblika HA s jako izraženom kolestazom dobar efekt postiže se kratkotrajnim primjenom sve nižih doza kortikosteroida.<sup>5</sup> Kod najtežih i najrjeđih, fulminantnih oblika HA, transplantacija jetre znatno smanjuje inače visoku smrtnost, osobito ako se primijeni prije razvoja dublje kome, odnosno prije razvoja značajne hipoproteinemije kao posljedice teške insuficijencije jetre dužeg trajanja. U slučaju nedostupnosti zahvata provode se mjere intenzivne skrbi (održavanje respiracije, diureze, cirkulacije) uz posebne mjere za smanjivanje edema mozga, suzbijanje krvarenja i hipoglikemije.<sup>21</sup>

### Liječenje akutnog hepatitisa B (AH-B)

Liječenje AH-B uglavnom je simptomatsko. Ipak kod bolesnika s visokim vrijednostima ALT-a i pozitivnim nalazom HBV-DNK 8 tjedana od početka bolesti rana terapija interferonom  $\alpha$  (IFN- $\alpha$  = citokin s antivirusnim i imunostimulatornim osobinama) može se spriječiti put u kronicitet kod 75% slučajeva.<sup>22</sup>

Primjena pegiliranog interferona kod bolesnika »teških« za liječenje (visoka razina HBV-DNK, niske patološke vrijednosti ALT-a u serumu te genotip HBV-a C) još se ispituje.<sup>23</sup> Kod fulminantnog oblika akutnog HB-a interferon je kontraindiciran, a transplantacija jetre jedina je spasonosna terapija.<sup>24</sup>

Kod teških i protrahiranih oblika AH-B kod imunokompetentnih, kao i kod imunosuprimiranih bolesnika primjena lamivudina od značajne je koristi. Prihvaćena metoda profilakse rekurencije HBV-infekcije nakon transplantacije jetre jest kombinirana primjena lamivudina i hepatitis B imunoglobulina (HBIG). Ispituje se koliko treba trajati ova skupa terapija, odnosno kad je moguć prijelaz na monoterapiju lamivudinom ili aktivnu imunizaciju.<sup>25</sup>

Za ekstrahepatalne manifestacije uključujući periarteritis nodosa opasan za život interferon je od koristi, a lamivudinom se postižu još bolji rezultati.<sup>26</sup>

### Liječenje kroničnog hepatitisa B (KH-B)

Sada dostupne monoterapije (interferon, lamivudin) imaju ograničenu dugotrajnu efikasnost. Kod HBeAg-pozitivnog KH-B IFN- $\alpha$  (5 MU na dan ili 10 MU tri puta na tjedan tijekom 16 tjedana) dovodi do nestanka HBeAg u 30–50% bolesnika (prema 5–10% neliječenih). Anti-Hbe-serokonverzija često je udružena s normalizacijom vrijednosti ALT-a i nestankom HBV DNK iz seruma (manje osjetljivim PCR-testovima).<sup>27</sup> Kod tih bolesnika mali je rizik od HBV-reaktivacije uz poboljšanje simptoma i preživljavanja te patohistoloških lezija jetre i rizika od razvoja karcinoma jetre. Čak kod 5–10% ovih bolesnika može nakon nekoliko godina nestati HBsAg iz seruma uz negativan nalaz HBV-DNK u serumu (vrlo osjetljivim testovima). Ipak ovom povoljnom ishodu obično prethodi i značajan porast vrijednosti ALT-a (anti-HBe-serokonverzija odražava imunološko odstranjenje inficiranih hepatocita) pa može doći do žestokog pogoršanja predležice kronične bolesti jetre. Ponekad u uznapredovalim slučajevima može doći i do dekompenzacije jetre (encefalopatija, ascites, krvarenja iz probavnog trakta itd.).<sup>28</sup>

*Lamivudin (3TC analog deoksicitidina)* u dozi od 100 mg na dan snizuje replikaciju HBV-a, normalizira vrijednosti ALT-a poboljšava patohistološki nalaz jetre. Nakon jednogodišnjeg liječenja nestanak HBV DNK iz seruma postiže se kod više od 80%, normalizacija ALT-a kod 40–70%, a liječenjem pa nakon pet godina može doseći 40%, no duže liječenje povećava rizik od razvoja mutanta HBV-a rezistentnih na lijek (karakteristična zamjena aminokiselina na YMDD-motivu RNK-ovisne DNK-polimeraze). Ove mutante pojavljuju se 6–9 mjeseci

nakon početka liječenja, a njihova incidencija raste kao više nego povoljan odgovor na liječenje produženjem liječenja. Tijekom tri do pet godina liječenja lamivudinim bolesnici s YMDD-mutacijama (60%) zadržavaju niže vrijednosti HBV DNK i ALT-a u serumu od onih prije početka liječenja, a nastavlja se i postizanje HBeAg-serokonverzije. Ipak kod većine ovih bolesnika dolazi kratkotrajno do znatnog porasta vrijednosti ALT-a (»flares«) i viremije, ponekad i bilirubina, pa čak i jetrene dekompenzacije. Ova pogoršanja čine se težim od onih koja se zapažaju tijekom prirodnog razvoja KH-B uzrokovanog divljim tipom HBV-a. Iako ta pogoršanja mogu biti praćena »čišćenjem« HBeAg i (ili) HBV DNK iz seruma i (ili) »imunochišćenjem« mutanta, može rezultirati selekcija novih i različitih mutanta HBV-a s novim pogoršanjima.<sup>29,30</sup> Zapaženo je čak i pogoršanje patohistološkog nalaza jetre nakon pojave YMDD-mutanta. Replicirajuće mutante HBV-a mogu prerasti sporije rastući divlji HBV, što može rezultirati ne samo izbjegavanjem selektivnog djelovanja lijeka nego i imunosnog učinka domaćina. Prijenos lamivudin-rezistentnih mutanta HBV-a na druge ljude može s vremenom postati važan javnozdravstveni problem u kontekstu sadašnjih imunizacijskih programa globalne kontrole HBV-infekcije u svijetu. Treba naglasiti da se biokemijska pogoršanja i ponovna pojava viremije (relapsi) mogu razviti i nakon prekida terapije lamivudinom čak i kod onih koji su dobro reagirali u tijeku liječenja. Lamivudin praktički ne uzrokuje teže nuspojave, a može se davati i djeci iznad godinu dana života te trudnicama.<sup>13</sup>

Kombinirano liječenje standardnim interferonom i lamivudinom ispitivano je u randomiziranim i nerandomiziranim istraživanjima, no rezultati su nedovoljno uvjerljivi. Jednako tako istraživanja kratkotrajnom primjenom kortikosteroida prije liječenja standardnim interferonom ili lamivudinom nisu potvrdila veću efikasnost takvog načina liječenja.<sup>32</sup>

*Adefovir dipivoksil* (nukleotidni analog adenozin monofosfata u dozi od 10 mg na dan) dovodi do značajnog kliničkog, biokemijskog (normalizacija ALT-a) i antivirusnog (supresija replikacije, HBeAg-serokonverzija) efekta kod HBeAg-pozitivnog KH-B s održanom funkcijom jetre, kao i kod bolesnika s lamivudin-rezistentnim HBV-om. Dobro se podnosi uz vrlo nizak postotak razvoja rezistencije (ispod 3%) i nakon davanja tijekom dvije i više godina.<sup>33</sup>

Blaga nefrotoksičnost te visoka cijena (nije registriran u Hrvatskoj), kao i umjeren porast ALT-a nakon prekida liječenja ograničavajući su faktori. Kontrolna kombinirana protuvirusna istraživanja su potrebna da se procijeni da li se radi o optimalnom tipu liječenja. To vrijedi i za pokušaje kombiniranja ovog lijeka s lamivudinom ili interferonom.<sup>34</sup>

*Novi antivirusni lijekovi: Entecavir* (0,05–1 mg na dan), karbociklički analog 2-deoksiganovozina, ima moćan antivirusni efekt prema divljem tipu HBV-a, a efektivan je i u liječenju lamivudin-rezistentnog HBV-a, ne uzrokuje teže nuspojave i zasad nije zapažena rezistencija HBV-a na lijek.<sup>35</sup>

Evaluiran je u I/II fazi kliničkih ispitivanja, a u tijeku su multicentrična istraživanja III. faze u odnosu na efikasnost, neštetnost i rezistenciju.<sup>35</sup>

*Emtricitabin* (FTC 25–300 mg na dan), analog citozin nukleotida, dobro se podnosi, ali je zamijećen razvoj rezistencije HBV-a. U tijeku je III. faza randomiziranih, dvostruko slijepih, placebo kontroliranih ispitivanja, no čini se da ovaj lijek koji protuvirusno djeluje i na HIV, neće imati veću ulogu u liječenju KH-B.<sup>36</sup>

*Klevudin* (L-FMAU 10–200 mg na dan), analog pirimidina, pokazao je *in vivo* aktivnost protiv replikacije HBV-a, a ima i dug poluzivot pa ga treba rjeđe primjenjivati.

U tijeku je II. faza kliničkih pokusa efikasnosti ovog lijeka u odnosu na kombinaciju klevudina i emtricitabina, dok se III. faza planira.<sup>37</sup>

β-L-nukleozidi (timidin LdT 25–800 mg na dan, deoksicitidin-LdC, deoksiadenozin-LdA) pokazuju *in vitro* moćnu, selektivnu i specifičnu aktivnost rema Hepadnavirusima. Nemaju učinka na lamivudin-rezistentan HBV: Na pokusnim životinjama ne pokazuju značajnu staničnu ili mitohondrijsku toksičnost. Tijekom I/II. faze kliničkih ispitivanja potvrđen je značajan pad razine HBV DNK u serumu nakon četiri i 24 tjedna primjene. U tijeku su III. faze ispitivanja optimalnih doza, njihove kombinacije i kombinacije s drugim protuvirusnim lijekovima.<sup>38</sup>

*ACH*, nukleozidni analog s antivirusnim efektom prema HIV-u i HBV-u, čini se da ima jači efekt od lamivudina prema divljem tipu HBV-a *in vitro*, ali slabije djeluje na lamivudin-rezistentan HBV. Tijekom I/II. faze kliničkih istraživanja uočeno je da efikasno suprimira serumsku razinu HBV DNK. Očekuju se rezultati III. faze ispitivanja.<sup>39</sup>

*Tenofovir (TDF)*, aciklički nukleotid, inhibitor reverzne transkriptaze vrlo blizak adefoviru u dozi od 300 mg na dan ima protuvirusni učinak prema HIV-u, a *in vitro* je pokazao djelovanje prema divljem tipu HBV-a i lamivudin-rezistentnom HBV-u. U kliničkim pokusima dokazana je virusna supresija uz normalizaciju aminotransferaza te ponekad HBeAg-serokonverzija. Nefrotoksičnost je možda manja nego kod primjene adefovira, no zasad je premalen broj ispitivanja primjene dulje od 24 tjedna. Čini se da tenofovir treba sačuvati za bolesnika s KH-B i HIV-bolesću, osobito kod lamivudin-rezistentnog HBV-a.<sup>40</sup>

Monoterapija imunomodulatorima nedostatna je za liječenje KH-B, iako njihova stimulacija T i B-staničnog odgovora na antigene HBV-a može uzrokovati virusno čišćenje putem lize inficiranih hepatocita ili smanjenjem transkripcijom i translacijom HBV-a upravljanoj citokinima.<sup>41</sup>

*Liječenje HBe Ag-negativnog /anti-HBe-pozitivnog kroničnog HB-a* koji prevladava u našem području treba zaustaviti ili znatno smanjiti virusnu replikaciju te time napredovanje nekroinflammacije i fibroze jetre. Genotipovi HBV-a B, D, E i dio genotipova C i F zbog određenih mutacija, koje uzrokuju inhibiciju sinteze proteina HBeAg razlogom su da je KH-B HBeAg-negativan, anti-HBe-pozitivan proširen u južnoj Europi i Aziji, gdje do 80% bolesnika ima ovaj oblik bolesti.<sup>42</sup>

Monoterapija standardnim *interferonom* često se primjenjuje, ali s još slabijim efektom nego kod bolesnika s KH-B HBeAg-pozitivnim. Kompletan virološki i biokemijski odgovor pokazuje svega 10–15% bolesnika liječenih četiri do šest mjeseci (obično s 9–10 MU IFN-α), odnosno 22–30% liječenih 12–24 mjeseca (s 5 MU IFN-α). Među dobrim reaktorima čak 50–77% gubi HBsAg u kasnijim godinama uz anti-HBs-serokonverziju. Većina njih imala je nisku viremiju (<400 kopija/ml) prije liječenja. Neliječeni bolesnici bez obzira na brojne vremenski ograničene remisije vrlo rijetko razrješuju svoju jetrenu bolest.<sup>42</sup>

*Lamivudin* tijekom 12 mjeseci postiže virološki i biokemijski odgovor u početku kod čak 70–90% liječenih, no prekidom terapije kod većine dolazi do relapsa bolesti. Produžena primjena dovodi do razvoja rezistencije HBV-a na lamivudin kod čak dvije trećine bolesnika nakon tri godine liječenja. U takvim se slučajevima ponovno javlja viremija, a potom i biokemijska aktivnost hepatitisa. Tijekom ove rakurirajuće bolesti obično je blag, no ako se radi o bolesnicima s cirozom jetre, može doći i do teže dekompenzacije, tako da je zasad neodređena uloga lamivudina kod KII-B s cirozom jetre.<sup>43–45</sup> Kod bolesnika s dekompenziranom cirozom jetre kratkotrajna primjena lamivudina može imati povoljan učinak, no u slučaju biokemijskog i virološkog relapsa zbog razvoja rezistencije na lamivudin ili zbog reaktivacije originalnog HBV-a može biti nužna hitna transplantacija jetre.<sup>46</sup> Naravno, cilj terapije tih bolesnika je pokušaj smirivanja aktivnosti bolesti a time i

potrebe za transplantacijom jetre, kao i pokušaj smanjivanja rizika od reinfekcije transplantata HBV-om ako se pokaže potreba za transplantacijom.

Profilaksa HBV-rekurencije nakon transplantacije jetre učinjene zbog ciroze jetre povezane s HBV-om provodi se vrlo uspješno kombinacijom hepatitis B-imunoglobulina (HBIG) i lamivudina. Liječenje hepatitisa B u transplantiranoj jetri lamivudinom ima dobar efekt. Razvoj mutanta HBV-a rezistentnih na lamivudin nešto je brži nego kod netransplantiranih, ali rijetko uzrokuje teži relaps (progresivno oštećenje transplantata) vjerojatno zbog trajnog uzimanja immunosupresivnih lijekova. U takvim slučajevima dobro djeluje adefovir dipovoksil čak i ako je došlo do razvoja fibrozirajućega kolestatskog hepatitisa i progresivnog oštećenja transplantata.<sup>44,47</sup>

*Adefovir dipovoksil* vrlo učinkovito suprimira biokemijsku aktivnost i HBV-replikaciju te čak poboljšava patohistološki nalaz jetre tijekom prvih 48 tjedana kod bolesnika s KH-B, anti-HBe+. Ipak zasad nije poznato da li takav učinak ostaje nakon višegodišnje primjene, jer nakon 48 tjedana primjene slijedi značajan postotak relapsa. Ovaj lijek vrlo dobro djeluje i kod sojeva HBV-a rezistentnih na lamivudin, kao i kod bolesnika s dekompenziranim cirozom jetre.<sup>44,47</sup>

Mnogi novi protuvirusni lijekovi i napose imunomodulatori nisu zasad pokazali trajni učinak nakon prekida liječenja KH-B, anti-HBe+.<sup>45,48</sup> U slučajevima rezistencije na lamivudin primjenjuje se uspješno adefovir dipovoksil, uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, no dolazi u obzir i kombinacija lamivudina i adefovir dipovoksila.<sup>47</sup> Famciklovir i ganciklovir nisu dali zadovoljavajuće rezultate. Entecavir, emtricitabin, klevudin i umjetni nukleozidi (LdT, LdC i LdA) ispituju se.<sup>48</sup> Dramatična promjena u epidemiologiji *hepatitis D virusne (HDV)* infekcije uglavnom zbog cijepljenja protiv hepatitisa B u civiliziranom svijetu dovela je do značajnog pada broja novih i svježih oblika hepatitisa D pa sad u Europi i SAD-u dominiraju bolesnici s cirozom jetre (Child A, B i C). Među njima oni s dekompenziranom cirozom zahtijevaju transplantaciju jetre (5% svih transplantacija jetre u Europi posljednjih desetak godina), jer primjena interferona ne koristi.<sup>49</sup>

### Liječenje akutnog hepatitisa C (AH-C)

S obzirom na znatno viši postotak samoizlječenja (i više od 50%) nego se prije smatralo, liječenje interferonom vjerojatno bi trebalo započeti samo kod bolesnika koji su još viremični (HCV RNK u serumu pozitivni) oko tri mjeseca od početka bolesti, a trebalo bi trajati barem šest mjeseci. Ako se radi o genotipu HCV-a 1b i nema efekta monoterapije, trebalo bi dodati ribavirin.

Rezultati s pegiliranim interferonom još nisu poznati.<sup>50</sup> Treba li uopće liječiti asimptomatske akutne HCV-infekcije te treba li liječiti inficirane genotipovima HCV-a 2 i 3 zasad je upitno.<sup>51</sup>

### Liječenje kroničnog hepatitisa C (KH-C)

Interferoni započinju i reguliraju različite odgovore, bilo direktno ili stimulirajući indukciju drugih proteina. Sposobnost interferona da uspostave »protuvirusno« stanje njihova je osobita temeljna odlika prijeko potrebna za preživljavanje viših vertebrata. Interferoni napadaju različite viruse u svakoj fazi njihova replikacijskog ciklusa od ulaska, transkripcijskog početka translacije i sazrijevanja. HCV-infekcija vrlo često perzistira usprkos dokazu multispecifičnog humoralnog i celularnog imunskog odgovora upravljenog prema strukturnim i nestrukturnim proteinima HCV-a. Povoljan učinak umjetnog interferona  $\alpha$  u liječenju KH-C opisan je već 1986. g.

Nova klasifikacija kroničnih hepatitisa bazirana je na etiologiji (virusni, autoimuni, lijekovima izazvan, kriptogeni), no

uzima u obzir histološki stupanj aktivnosti bolesti i stadij evolucije u smislu fibroze i poremetnja arhitekture (ciroza), što se opisuje verbalno i numerički. Knodell je uveo brojčano izražavanje patoloških promjena u jetri 1981. g. pod nazivom: Indeks histološke aktivnosti (HAI score). U tom su sustavu zbrajane nekroinflatorne i fibrozne promjene. Kasniji sustav (Isakov, francuske grupe METAVIR) brojčano označuju periportalni ili periseptalni »interface« hepatitis (»piece-mela« nekroze) od 0 do 4, konfluentne nekroze od 0 do 6, fokalne litičke nekroze, apoptotičke promjene i fokalne upalne promjene od 0 do 4 te portalnu inflamaciju od 0 do 4. Također se brojčano izražava stadij bolesti (fibroza), promjena arhitekture, ciroza) u iznosu od 0 do 6. Cilj liječenja KH-C je prevencija razvoja progresivne bolesti jetre eradikacijom HCV-infekcije. Trajnim virološkim odgovorom (SVR) smatra se negativan nalaz HCV RNK u serumu (osjetljivost testa barem 50 IU/ml) šest mjeseci nakon prekida liječenja. Uz SVR ide u pravilu normalizacija vrijednosti ALT-a u serumu, popravljavanje nekroinflatornih i fibrotičkih promjena u jetri te poboljšanje kvalitete života. Mnogi od ovih parametara ostaju trajni kod gotovo 95% bolesnika tijekom 5–12 godina. U tijeku su ispitivanja je li SVR povezan s dužim preživljavanjem bolesnika s KH-C.<sup>52</sup>

Prediktori povoljnog odgovora na liječenje su genotip HCVa 2 ili 3, niska razina HCV RNK u serumu (ispod 3,5 milijuna kopija/ml), odsutnost »bridging« fibroze ili ciroze u biopsatu jetre, dob ispod 40 godina, ženski spol i manja tjelesna težina.

Prediktori povoljnog odgovora u tijeku liječenja su rani virološki odgovor (negativan nalaz ili pad razine IICV-RNK u serumu za barem 2 log<sub>10</sub> jedinica) i potpuna suradnja bolesnika.<sup>53</sup>

Bolesnike s normalnim vrijednostima ALT-a serumu te one s patohistološki blagom bolešću /bez fibroze s blagim nekroinflatornim promjenama) treba periodički kontrolirati prije eventualne primjene antivirusne terapije.<sup>54</sup>

Intravenska primjena droge i kontinuirano uzimanje alkohola uz psihičke bolesti, epilepsiju te razne teže benigne i maligne kronične bolesti (srca, pluća, bubrega, štitnjače, gušterače itd.) predstavljaju kontraindikaciju za liječenje interferonom, a anemija (hemoglobin ispod 11 g/dl), hemoglobinopatije, ishemička bolest srca, trudnoća, kronična renalna insuficijencija (kreatininski klirens ispod 50 ml/min), cerebrovaskularne bolesti, odbijanje kontracepcije kontraindikacije su za primjenu ribavirina.<sup>54</sup>

Na tablici 1. prikazani su rezultati nekih oblika liječenja najvećih serija bolesnika s KH-C. Monoterapija *interferonom* (3 MU tri puta na tjedan tijekom 48 tjedana) donosi SVR kod oko 20% bolesnika bez obzira na genotip (genotip 1 jedva

Tablica 1. *Kompletan odgovor prethodno neliječenih bolesnika u odnosu na genotip HCV-a i oblik terapije*

Table 1. *Complete response of previously untreated patients in relation to HCV genotype and therapeutic mode*

Lijek (doza) Drug (dose)	Trajanje liječenja Duration of treatment	SVR genotip 1 SVR genotype	SVR genotip 2, 3 SVR genotype 2, 3
IFN 3MU	48 tjedana weeks	5%	30%
IFN 3MU Ribavirin 1000–1200 µg na dan daily	48 tjedana weeks	30%	60%
Peg IFN 180 µg na tjedan weekly	48 tjedana weeks	15%	60%
Peg IFN 180 µg na tjedan/weekly Ribavirin 1000–1200 µg na dan/daily	48 tjedana weeks	50%	75%

iznad 5%), genotipovi 2, 3 do 30%), a kombinirana terapija *interferonom* i *ribavirinom* (800–1200 na dan prema tjelesnoj težini) kod oko 40% bolesnika. Kombinirana terapija donosi SVR oko 30% za bolesnike s genotipom HCV-a 1, a oko 60% za genotipove 2 i 3. Kod bolesnika s genotipom 2 i 3 dovoljno trajanje kombinirane terapije je 6 mjeseci, a za genotip 1 i 4 HCV-a je 12 mjeseci. Kombinacija pegiliranog interferona i ribavirina donosi SVR kod oko 50% bolesnika s genotipom 1 nakon 12 mjeseci primjene, a oko 75% kod genotipa 2 i 3 nakon samo 6 mjeseci liječenja. Kod genotipa 2 i 3 dovoljna je niža dnevna doza ribavirina (800 mg).<sup>55-60</sup>

Uobičajene lakše nuspojave interferonske terapije jesu glavobolja, febrilitet i mialgije (»influenzalike sindrom«), koje se pojavljuju 6–8 sati nakon injekcije kod više od polovice bolesnika i obično prestaju nakon prve 3–5 injekcija. Ponekad zahtijevaju primjenu aspirina. Lokalne reakcije na mjestu primjene, koje su češće kod upotrebe pegiliranog interferona jedanput na tjedan ne zahtijevaju promjenu doze. Kronične nuspojave interferonske terapije su glavobolja, umor, razdražljivost, depresija i smetnje koncentracije. Kod 1–2% bolesnika javljaju se teške nuspojave uglavnom u obliku pogoršanja prethodnih psihičkih bolesti te vaskulitisi razne lokalizacije (smetnje vida, sluha itd.), što nerijetko zahtijevaju prekid liječenja. Primjena ribavirina može prouzročiti reverzibilnu intravaskularnu hemolitičku anemiju ovisnu o dozi kod 10% liječenih, a redukcija doze i promjena eritroproteina dolaze u obzir u liječenju.<sup>52</sup>

Kod bolesnika s KH-C, kod kojih je došlo do relapsa bolesti nakon prekida liječenja monoterapijom ili kombiniranom terapijom (IFN- $\alpha$  + ribavirin) može se pokušati kombinacijom pegiliranog interferona i ribavirina. Ista kombinacija može se pokušati i kod bolesnika kod kojih u tijeku prvotnog liječenja nije došlo do SVR-a (»non-responders«).<sup>61</sup>

Zasad najbolja prevencija razvoja teških komplikacije KH-C (ciroza jetre, karcinom jetre) jest redukcija progresije fibroze. S obzirom na to da se SVR kombiniranim liječenjem pegiliranim interferonom i ribavirinom postiže kod oko 60% svih bolesnika s KH-C, ostaje ipak oko 40% onih kod kojih fibroza jetre može napredovati, osobito kod osoba muškog spola, alkoholičara, koinficiranih HIV-om ili HBV-om, starijih od 40 godina te s dužim trajanjem bolesti. Kod takvih bolesnika dolazi u obzir primjena produžene (supresivne) monoterapije s IFN- $\alpha$  ili pegiliranim interferonom u nižim dozama u dužem razdoblju.<sup>62</sup>

Bolesnici s kompenziranom cirozom jetre povezanom s kroničnom IICV-infekcijom mogu biti podvrgnuti antivirusnom liječenju kao i bolesnici s KH-C, no moraju biti pažljivo monitorirani da se na vrijeme zamijeti eventualno pogoršanje bolesti.

Kod nestabilne ili dekompenzirane ciroze jetre povezane s HCV-om ne dolazi u obzir primjena interferona, već trasnplantacija jetre.<sup>63</sup>

Liječenje hepatitisa C u transplantatu jetre monoterapijom interferonom (uz opasnost od odbacivanja) ili ribavirinom nije uspješno, dok njihova kombinacija daje SVR kod oko 25% liječenih. Apsolutnu potrebu liječenja imaju bolesnici s razvojem fibrozirajućega kolestatskog hepatitisa te oni s brzo napredujućom fibrozom (biopsija transplantata svakih godinu dana). Za ostale bolesnike s ponovnim javljanjem HCV-infekcije u transplantatu zasad je nejasno kada, koliko dugo i kojim dozama treba započeti liječenje.<sup>64</sup>

### Specifična prevencija virusnog hepatitisa

Ljudski imunoglobulin s potrebnom razinom anti-HAV-protutijela štiti oko 6 mjeseci od stjecanja HAV-infekcije. Inaktivirano cjepivo (Iivrix Vaqta, Epaxal) u dvije doze s razmakom

od 6 do 12 mjeseci štiti barem 20 godina od stjecanja HAV-infekcije kod gotovo 100% cijepljenih, bez štetnih nuspojava.

U slučaju potrebe postizanja brze zaštite može se cjepivo primijeniti istodobno s imunoglobulinom, naravno ne na istome cijepnome mjestu zbog interferencije, no razina aktivnih protutijela tada je niža.<sup>65</sup> Cjepiva protiv HBV-infekcije primjenjuju se kod ljudi od 1981. g. U početku se rabilo cjepivo dobiveno iz »poola« plazme kroničnih nosilaca HBV-a (homoseksualci u SAD-u i Francuskoj), a potom od 1987. g. cjepivo dobiveno rekombinantnim tehnikama zbog straha primaoca plazminog cjepiva od eventualnog stjecanja HIV-infekcije. Cjepivo je praktički neštetno, vrlo imunogeno, a jedina kontraindikacija za cijepljenje je akutna febrilna bolest. U zonama visoke prevalencije HBV-infekcije (Afrika, Azija, Južna i Srednja Amerika) najbolja bi strategija bila cijepljenje dojenčadi. Nažalost teoretski moguća eradicacija HBV-infekcije zbog velikog broja poroda u tim područjima izvan bilo kakvog nadzora (oko 500.000 na godinu!) zasad nije moguća. Drugi su problem kronični nosioci HBV-a (oko 400.000.000 ljudi) koji su povremeno infektivni za najbližu okolinu.

*Cijepljenje dojenčadi hepatitisa B* uvelo je dosad više od 150 zemalja u svijetu.<sup>66</sup> Kod nas se provodi cijepljenje svih 12-godišnjaka u školama i osoba iz rizičnih skupina. Takva strategija cijepjenja prije generativne dobi (jer seksualni je prijenos glavni način stjecanja HBV-infekcije u zonama srednje i niske prevalencije u koje spada i Hrvatska) zadovoljava, jer kod nas u dobi do 12 godina ima vrlo malo HBV-infekcija izuzev kod imunokompromitirane djece (hemoblastoze, maligni tumori), no njih kao i ostale osobe visokog rizika od stjecanja HBV-infekcije ionako treba cijepiti izvan redovitog programa.

Tri doze cjepiva (ENGERIX) po shemi 0, 1, 6 mjeseci stvaraju mjerljivu zaštitu (protutijela anti-HBS u serumu) kod više od 96% imunokompetentnih primalaca. Kod imunosuprimiranih osoba (bolesnici na hemodijalizi, djeca ispod godinu dana, bolesnici s drugim težim bolestima itd.) dodaje se još jedna doza cjepiva (0, 1, 2, 6).

Cjepivo štiti dulje od 15 godina one kod kojih je došlo do stvaranja protutijela bez obzira na postignut titar, jer zaštiti od HBV-infekcije sudjeluje i stanični imunitet potaknut cjepivom.<sup>67</sup> Hepatitis B imunoglobulin (IBIG = visoka razina protutijela antiHBs) primjenjuje se samo kod novorođenčadi HBV-viremičnih majki odmah nakon rođenja uz istodobnu primjenu cjepiva u drugi gluteus. Naša zagrebačka škola dokazala je da njegova primjena u ostalim slučajevima ekspozicije HBV-u nije potrebna, već je dovoljno odmah započeti cijepljenje po shemi 0, 1, 2, 6.<sup>68</sup>

Prevencija rekurencije HBV-infekcije nakon transplantacije jetre zbog »end-stage« HBV-pozitivne bolesti jetre uspješno se provodi kombinacijom lamivudina HBIG.<sup>47,48</sup>

Cjepivo protiv hepatitisa B naravno štiti od stjecanja HDV-infekcije.

Klasičan pristup razvoju cjepiva, odnosno živ oslabljen ili potpuno inaktiviran virus, još nije moguć za HCV jer ne postoji sustav kulture stanica za produkciju virusnih djelica. Zbog toga se pokušava višestrukom primjenom rekombinantnih proteina ovojnice HCV-a (E1, E2) i DNK-cjepivima koja mogu izazvati humoralni i celularni imunosni odgovor sintezom virusnih antigena *in vivo*. Zbog heterogenosti HCV-a (šest genotipova i niz podtipova) te njegove sposobnosti perzistencije u domaćinu, možda je realan cilj budućeg cjepiva prevencija kronične infekcije.<sup>69</sup>

*Cjepivo protiv HE* sadržava rekombinantne proteine ovojnice (56 kDa) i primjenjuje se u dvije ili tri doze svakih 6 mjeseci ili Hev-djelice (HEV-VLPs) za preroralnu primjenu.<sup>70</sup>

## LITERATURA

1. Palmović D. Liječenje i prevencija virusnog hepatitisa. Liječ Vjesn 1986; 10:8:95–100.
2. Berge JJ, Drennan DP, Jacobs RJ *i sur.* The cost of hepatitis A infections in American adolescents and adults. *Hepatology* 2000;31:469–73.
3. Goldstein ST, Alter MJ, Williams IT *i sur.* Incidence and risk factors for acute hepatitis B in the United States, 1982–1998: implications for vaccination programs. *J Infect Dis* 2002; 185:713–9.
4. Palmović D. Hepatitis A – rezultati obrade 3.111 hospitaliziranih bolesnika. Liječ Vjesn 1989;111:194–7.
5. Gordon SC, Reddy KR, Schiff L *i sur.* Prolonged intrahepatic cholestasis secondary to hepatitis A. *Ann Intern Med* 1984;101:635–8.
6. Sjogren MH. Preventing acute liver disease in patients with chronic liver disease. *Hepatology* 1998;27:887–8.
7. Perrillo RP. Acute flares in chronic hepatitis B: the natural and unnatural history of an immunologic mediated liver disease. *Gastroenterology* 2001;120:1009–20.
8. Befeler AS, Di Bisceglie AM. Hepatocellular carcinoma: diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 2002;122:1609–19.
9. Palmović D, Crnjaković-Palmović J. Vaccination against hepatitis B. Results of the analysis of 2,000 population members in Croatia. *Eur J Epidemiol* 1994;10:541–7.
10. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis B in Europe and Worldwide. U. EASL International Consensus Conference on hepatitis B, Geneva, Switzerland September 2002; str. 75–81.
11. Kane MA. Status of hepatitis B immunization programmes in 1998. *Vaccine* 1998;16:S104–S108.
12. Seeff LB. Natural history of hepatitis. C. U: Buti M, Esteban R, ur. *Viral Hepatitis*. Barcelona: Accion Medica; 2003, str. 117–22.
13. Liang TJ, Rehermann B, Seeff LB, Hoofnagle JH. Pathogenesis, natural history, treatment and prevention of hepatitis C. *Ann Intern Med* 2000; 132:296–305.
14. Wiese M, Berr F, Lafrenz M, Porst H, Olsen V. Low frequency of cirrhosis in a hepatitis C (genotype 1b) single-source outbreak in Germany: a-20 year multicenter study. *Hepatology* 2000;32:91–6.
15. Persico M, Persico E, Suozzo R *i sur.* Natural history of hepatitis C virus carriers with persistently normal aminotransferase levels. *Gastroenterology* 2000;118:760–4.
16. Sandres K, Dubois M, Pasquier C, Puel J, Izopet J. Determination of HCV genotype using two antibody assays and genome typing. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20:666–9.
17. Khuroo MS, Kamili S. Aetiology, clinical course and outcome of sporadic acute viral hepatitis in pregnancy. *J Viral Hep* 2003;10:61–9.
18. Vanhems P, Voirin N, Trepo C *i sur.* The risk of hospital-acquired GB virus C infection: a pilot case-control study. *J Hosp* 2003;53:72–5.
19. He ZP, Zhuang H, Wang XH *i sur.* Retrospective analysis of non-A-E hepatitis: possible role of hepatitis B and C virus infection. *J Med Virol* 2003;69:59–65.
20. Bowden S. New hepatitis viruses: contenders and pretenders. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:124–31.
21. Berge JJ, Drennan DP, Jacobs RJ *i sur.* The cost of hepatitis A infections in American adolescents and adults in 1997. *Hepatology* 2000;31:469–73.
22. Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B: 2000-summary of a workshop. *Gastroenterology* 2001;120:1828–53.
23. Madrey WC. Hepatitis B: an important public health issue. *J Med Virol* 2000;61:362–6.
24. Liaw YF. Hepatitis flares and hepatitis B e antigen seroconversion: implications in anti-hepatitis B virus therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18:246–52.
25. Villamil FG. Prophylaxis with anti-HBs immune globulins and nucleoside analogues after liver transplantation for HBV infection. *J Hepatol* 2003; 39:466–74.
26. Trepo C, Guillemin L. Polyarteritis nodosa and extrahepatic manifestations of HBV infection: the case against autoimmune intervention in pathogenesis. *J Autoimmun* 2001;16:269–74.
27. Perrillo RP, Lai CL, Liaw YF *i sur.* Predictors of HBeAg loss after lamivudine treatment for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002;36:186–94.
28. Perrillo RP, Tamburro C, Regenstein F *i sur.* Low-dose, titrable interferon alfa in decompensated liver disease caused by chronic infection with hepatitis B virus. *Gastroenterology* 1995;109:908–16.
29. Van der Eijk AA, Niesters HG, Pas SD, de Man RA. Persistence of YMDD variants after withdrawal of lamivudine. *J Hepatol* 2002;36:304–5.
30. Liaw YF, Chien RN, Yeh CT, Tsai SL, Chu CM. Acute exacerbation and hepatitis B virus clearance after emergence of YMDD motif mutation during lamivudine therapy. *Hepatology* 1999;30:562–72.
31. Pas SD, de Man RA, Fries E, Osterhaus AD, Niesters HG. The dynamics of mutations in the YMDD motif of the hepatitis B virus polymerase gene during and after lamivudine treatment. *J Clin Virol* 2002;25:63–71.
32. Schalm SW, Heathcote J, Cianciara J *i sur.* Lamivudine and alpha interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection: a randomised trial. *Gut* 2000;46:562–8.
33. Marcellin P, Chang TT, Lim SG *i sur.* Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003;348:808–16.
34. Dusheiko G. Adefovir dipivoxil for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B: a review of the major clinical studies. *J Hepatol* 2003;39:S116–S123.
35. Lai CL, Rosmawati M, Lao J *i sur.* Entecavir is superior to lamivudine in reducing hepatitis B virus DNA in patients with chronic hepatitis B infection. *Gastroenterology* 2002;123:1831–8.
36. Gish R, Leung NW, Chang TT *i sur.* Antiviral activity, safety and incidence of resistance in chronically infected hepatitis B patients (CHB) given once daily emtricitabine for 2 years. *Hepatology* 2002;36:372A.
37. Peek SF, Cote PJ, Jacob JR *i sur.* Antiviral activity of clevudine (L-FMAU, (1-(2-fluore-5-methyl-β, L-arabino furanosyl) uracil) against woodchuck hepatitis virus replication and gene expression in chronically infected woodchucks (Marmota monax). *Hepatology* 2001;33:254–66.
38. Bryant M, Bridges E, Placidi L *i sur.* Antiviral L-nucleosides specific for hepatitis B virus infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45: 229–35.
39. Afadl N, O'Brien C, Oshana S, Dunkle L. Potent anti-HBV activity of ACH-1126, 443 correlated with 14-day pharmacokinetics and safety: predictions for activity against YMDD mutant strains (abstract). *Hepatology* 2002;36:372A.
40. Núñez M, Perez-Olmeda M, Diaz B, Rios P, Gonzales-Lahoz J, Soriano V. Activity of tenofovir on hepatitis B virus replication in HIV-co-infected patients failing or partially responding to lamivudine. *AIDS* 2002;16: 2352–4.
41. Lok ASF. New treatment of chronic hepatitis B. U: Buti M, Esteban R, ur. *Viral Hepatitis*. Barcelona: Accion Medica; 2003, str. 59–66.
42. Bonino F, Brunetto MR. Chronic hepatitis B e antigen (HBeAg) negative, anti-HBe positive hepatitis B. an overview. *J Hepatol* 2003;39(Suppl. 1): S160–S163.
43. Papatheodoridis GV, Dimou E, Laras A, Papadimitropoulos V, Hadziyannis SJ. Course of virologic breakthroughs under long-term lamivudine in HBeAg-negative precore mutant HBV liver disease. *Hepatology* 2002; 36:219–26.
44. Perrillo RP, Schiff E, Yoshida E *i sur.* Adefovir dipivoxil for the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B mutants. *Hepatology* 2000;32: 129–34.
45. Hadziyannis SJ. Approach to treatment of HBeAg-negative (anti-e positive) chronic hepatitis B. U: Buti M, Esteban R, ur. *Viral Hepatitis*. Barcelona: Accion Medica; 2003, str. 73–81.
46. Villeneuve JP, Condreay LD, Willems B *i sur.* Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000;31:207–10.
47. Mutimer D, Feraz-Meto BH, Harrison R *i sur.* Acute liver graft failure due to emergence of lamivudine resistant hepatitis B virus: rapid resolution during treatment with adefovir. *Gut* 2001;49:860–3.
48. Tillman HL, Trautwein C, Bock T *i sur.* Mutational pattern of hepatitis B virus on sequential therapy with famciclovir and lamivudine in patients with hepatitis B virus reinfection occurring under HBIG immunoglobulin after liver transplantation. *Hepatology* 1999;30:244–56.
49. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Hepatitis D virus genotypes in intravenous drug users in Taicang: decreasing prevalence and lack of correlation with hepatitis B virus genotypes. *J Clin Microbiol* 2002;40:3047–9.
50. Jaeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H *i sur.* Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *N Engl J Med* 2001;345:1452–7.
51. Hofer H, Watking-Riedel T, Janata O *i sur.* Spontaneous viral clearance in patients with acute hepatitis C can be predicted by repeated measurements of serum viral load. *Hepatology* 2003;37:60–4.
52. McHutchison JG, Patel K. Approach to treatment of chronic hepatitis C. U: Buti M, Esteban R, ur. *Viral Hepatitis*. Barcelona: Accion Medica; 2003, str. 153–9.
53. Lau JY, Tam RC, Liang TJ, Hong Z. Mechanism of action of ribavirin in the combination treatment of chronic HCV infection. *Hepatology* 2002; 35:1002–9.
54. Strader DB. Understudied populations with hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36:S226–S236.
55. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR *i sur.* Peginterferon alfa-2A plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347: 975–82.
56. Manns MP, Mc Hutchison JG, Gordon SC *i sur.* Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon-alfa 2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358: 958–65.
57. Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley WGE *i sur.* Multinational evaluation of the efficacy and safety of once-weekly Peginterferon ce2a (PEG (40K)IFN2a) in patients with chronic hepatitis C (CHC) with compensated cirrhosis. *N Engl J Med* 2000;343:1683–80.
58. Zeuzek S, Feinman SV, Rasenack J *i sur.* Peginterferon alpha2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000;343:1666–72.
59. Poynard T, McHutchison J, Manns M *i sur.* Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;122:1303–13.
60. Lindsay KL, Tepo O, Heiniges T *i sur.* A randomised double-blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001;34:395–403.

61. *Shiffman ML*. Retreatment of HCV nonresponders with peginterferon and ribavirin: results from the lead-in phase of the hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis (HALT-c) trial. *Hepatology* 2002;36: S128–S134.
62. *Deuffic-Burban S, Poynard T, Valleron AJ*. Quantification of fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C using a Markov model. *J Viral Hep* 2002;9:114–22.
63. *Crippin JS, Mc Cashland T, Terrault N, Sheiner P, Charlton MR*. A pilot study of the tolerability and efficacy of antiviral therapy in hepatitis C virus-infected patients awaiting liver transplantation. *Liver Transpl* 2002; 8:350–8.
64. *Lavezzo B, Franchello A, Smedile A i sur.* Treatment of recurrent hepatitis C in liver transplants: Efficacy of a six versus a twelve month course of interferon alpha 2b with ribavirin. *J Hepatol* 2002;37:247–52.
65. *Rajan E, Shattock AG, Fielding JF*. Cost-effective analysis of hepatitis A prevention in Ireland. *Am J Gastroenterol* 2000;95:223–6.
66. *Ni Y-H, Chang M-H, Huang L-M i sur.* Hepatitis B virus infection in children and adolescents in a hyperendemic area: 15 years after mass hepatitis B vaccination. *Ann Intern Med* 2001;135:796–800.
67. *Coates T, Wilson R, Patrick G i sur.* Hepatitis B vaccines: assessment of the seroprotective efficacy of two recombinant DNA vaccines. *Clin Therap* 2001; 23:392–403.
68. *Vodopija I, Ljubičić M, Baklaić Ž i sur.* Post-exposure prophylaxis for hepatitis B. *Lancet* 1989;11:1161–2.
69. *Lechmann M, Liang TJ*. Vaccine development for hepatitis C. *Semin Liver Dis* 2000;20:211–26.
70. *Niikura M, Takamura S, Kim G i sur.* Chimeric recombinant hepatitis E virus-like particles as an oral vaccine vehicle presenting foreign epitopes. *Virology* 2002;293:273–80.

## JEDNOSTAVNE BUBREŽNE CISTE

### SIMPLE RENAL CYSTS

SILVIO ALTARAC\*

**Deskriptori:** Bubrežne ciste – klasifikacija, dijagnostika, liječenje

**Sažetak.** Uz raširenu uporabu neinvazivnih dijagnostičkih metoda, kao što su ultrazvuk i kompjutorizirana tomografija trbuha, čest je slučajni nalaz bubrežnih cista. Jednostavne bubrežne ciste različite veličine otkrivaju se u gotovo trećine bolesnika starijih od 50 godina. Jasno je utvrđena njihova povećana učestalost sa starenjem. Dvije trećine jednostavnih bubrežnih cista promjera su do 2 cm. Prosječnoj bubrežnoj cisti treba otprilike 10 godina da dosegne veličinu od 2 cm. Jednostavne bubrežne ciste (obično su I. kategorija podjele prema Bosniaku) obično su asimptomatske, ne oštećuju bubrežni parenhim i ne zahtijevaju nikakvo liječenje. Cista koja sraste može komprimirati kanalni sustav bubrega. Moguća je povezanost između bubrežnih cista i arterijske hipertenzije. Ciste mogu uzrokovati segmentalnu ishemiju bubrega aktivirajući time renin-angiotenzinski sustav. Perkutana aspiracija ili fenestracija ciste može dovesti do pada krvnog tlaka. Podjelom prema Bosniaku bubrežne se ciste mogu razdvojiti na one koje je dovoljno samo pratiti (I. i II. kategorija) i na one u kojih je indicirana operacija (III. i IV. kategorija). Granica u podjeli između bubrežnih cista tipa II i III nije oštra, dok su ciste tipa IV prema Bosniaku cistični karcinom bubrega.

**Descriptors:** Kidney, cystic – classification, diagnosis, therapy

**Summary.** With the widespread use of non-invasive diagnostic tools, such as abdominal ultrasound and computerized tomography, renal cysts are diagnosed with increasing frequency. In patients 50 years or older, simple renal cysts of various size may be found in nearly one third. Increasing frequency with age is clearly demonstrated. Two thirds of simple renal cysts are 2 cm or less in diameter. The average renal cyst needs about 10 years to reach 2 cm in size. Simple renal cysts (category I according to Bosniak classification) usually are asymptomatic, produce no harm to the kidney and require no treatment once diagnosed. However, an occasional expanding cyst causes progressive obstruction to caliceal and pelvic outflow. There is a possible association between renal cysts and arterial hypertension. Renal cysts may produce segmental renal ischemia, and in turn activate the renin angiotensin system. Percutaneous cyst aspiration or surgical cyst removal could cause a fall in blood pressure. Bosniak suggested a classification in an attempt to sort out the different cases into nonsurgical (category I and II), and surgical ones (category III and IV). Borderline between cystic lesions type II and III is not clear-cut, but Bosniak type IV lesions are clearly cystic renal cell carcinoma.

Liječ Vjesn 2004;126:260–263

### Etiologija i patogeneza

Jednostavne bubrežne ciste većinom su slučajni nalaz pri likom ultrazvučne pretrage trbuha i očituju se kao anehogene (bez odjeka u unutrašnjost), okrugle ili ovalne tvorbe, oštro ograničene i glatke stijenke. Prisutne su u bubregu ili na njegovoj površini kao stečene tvorbe u odrasloj dobi.<sup>1,2</sup>

Potrebno je isključiti genetski uvjetovane cistične bolesti bubrega, poput autosomno-dominantne bolesti jednostavnih bubrežnih cista u dječjoj dobi, autosomno-recesivne policistične bolesti bubrega u dječjoj dobi, autosomno-dominantne policistične bolesti bubrega u odrasloj dobi, autosomno-dominantne medularne cistične bolesti, juvenilne nefronofitze te

višestruke malformacijske sindrome s bubrežnim cistama (npr. tuberoznu sklerozu i von Hippel-Lindauovu bolest), kao i pojedine negenske bolesti bubrega, poput multicističnoga displastičnog bubrega, cističnog nefroma, sporadične glomerulocistične bolesti bubrega i medularnoga spužvastog bubrega.<sup>3</sup>

Jednostavne bubrežne ciste imaju tanku fibroznu stijenkicu i nemaju bubrežne elemente. Obložene su jednim redom spljo-

\* **Urološki odjel Opće bolnice Zabok** (dr. sc. Silvio Altarac, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. S. Altarac, Urološki odjel Opće bolnice Zabok, Trg Dragutina Domjanića 6, 49210 Zabok

Primljeno 14. studenoga 2003., prihvaćeno 8. srpnja 2004.