

TRENDY V HEPATOLOGII

ROČNÍK 1

ČÍSLO 2/2009

TIRÁŽ

1. ročník, číslo 2/2009
REGISTRÁCIA MK SR
pod číslom EV3591/09
ISSN: 1337-9836

Šéfredaktor:

doc. MUDr. Peter Jarčuška, PhD.

REDAKČNÁ RADA:

prof. MUDr. Viera Kupčová, CSc.,
zástupca šéfredaktora

prof. MUDr. Ivan Schréter, CSc.
prof. MUDr. Štefan Hrušovský, CSc.
prof. MUDr. Jozef Holomáň, CSc.
doc. MUDr. Lubomír Skladaný, PhD.
MUDr. Marian Oltman, PhD.
MUDr. Pavol Kristian, PhD.

Vydavateľ:

PHARMEDCONS, s.r.o.
P.O.BOX 58
840 00 BRATISLAVA
e-mail: pharmedcons@pharmedcons.sk

Redaktorka:

MUDr. Adriana Obšitníková, CSc.

Tlačiareň:

Bittner print s.r.o.
Ivanská cesta 2C
821 04 Bratislava
tel.: +421 (02) 5810 37-00
fax: +421 (02) 5810 37-37
www.bittner-print.com

Vychádza 4x ročne, 250 kusov

Časopis vychádza za podpory:



Vydané: 7.10.2009

Všetky články sú dvojnásobne recenzované. Vydavateľ nezodpovedá za údaje a názory publikované v jednotlivých článkoch.

OBSAH

VÍRUSOVÁ HEPATITÍDA B – EPIDEMIOLOGIA A LIEČBA

Hepatitída B – globálny problém 3
MUDr. Pavol Kristian, PhD.

Epidemiológia hepatitídy B vo svete a na Slovensku 4
MUDr. Pavol Kristian, PhD.,
prof. MUDr. Ivan Schréter, CSc.

Skríning darcov krvi na hepatitídu B 8
Prof. MUDr. Ivan Schréter, CSc.,
MUDr. Zuzana Paraličová, PhD.,
MUDr. Pavol Kristian, PhD.

Liečba chronickej hepatitídy B interferónom 13
MUDr. Marian Oltman, PhD.,
doc. MUDr. Ladislav Kužela, CSc.,
doc. MUDr. Peter Jarčuška, PhD.,
MUDr. Tatiana Novotná

Nukleoz(t)idové analógy v liečbe chronickej vírusovej hepatitídy B 20
MUDr. Michal Rastislav Piják

Skúsenosti s liečbou chronickej hepatitídy B v MFN – kasuistiky 36
MUDr. Dušan Krkoška, CSc.,
MUDr. Eva Mazúchová,
prof. MUDr. RNDr. Rudolf Pullmann, PhD.

Prof. MUDr. T. R. Niederland, DrSc. – osobnosť slovenskej hepatológie 40
Prof. MUDr. Jozef Holomáň, CSc.

Vírusové hepatitídy – výber najčastejšie používaných skratiek 43

HEPATITÍDA B – GLOBÁLNY PROBLÉM

Napriek tomu, že od objavenia Austrálskeho antigénu a vírusu hepatitídy B uplynulo viac ako 40 rokov, predstavuje toto ochorenie aj v súčasnosti stále závažný zdravotnícky problém. Infekcia vírusom hepatitídy B patrí medzi najčastejšie infekcie u ľudí vôbec. Až jedna tretina svetovej populácie má prítomné sérologické markery prekonanej alebo prebiehajúcej infekcie, pričom chronicky infikovaných je asi 350 miliónov ľudí. Chronická infekcia vedie k poklesu kvality ako aj zníženej očakávanej dĺžke života. Títo pacienti sú vo všeobecnosti častejšie hospitalizovaní a ich pobyty v nemocnici bývajú dlhšie ako u pacientov bez infekcie.

Chronická hepatitída B patrí medzi najčastejšie príčiny vzniku cirhózy pečene spojenej s vysokou mierou komplikácií, je zodpovedná prinajmenšom za 75% prípadov hepatocelulárneho karcinómu s vysokou mortalitou a je dôvodom 5-10% všetkých transplantácií pečene. Každoročne v súvislosti s touto infekciou umiera 750 tisíc až 1 milión ľudí, čím sa zaradila na siedme miesto v rebríčku najčastejších príčin úmrtia na infekčné ochorenia vo svete.

V poslednom období sa zaznamenal značný pokrok v liečbe chronickej hepatitídy B a jej úspešnosti. Paleta liekov sa okrem interferónu a lamivudínu rozrástla o nové a účinnejšie antivirotiká, ďalšie sú v štádiu predklinického a klinického skúšania. Terapeutické schémy a odporúčané postupy sa neustále dynamicky menia pod vplyvom nových poznatkov. Napriek tomu eradikácia už vzniknutej chronickej infekcie je problematická a nateraz nemožná. Vysoký počet infikovaných pacientov ako aj potenciálne vážne následky ochorenia sú predpokladom toho, že hepatitída B nestratí na aktuálnosti ani v najbližšej budúcnosti. V neposlednom rade sú s týmto ochorením spojené aj vysoké ekonomické náklady na jeho liečbu, pričom tieto rastú s progresiou ochorenia.

Tento stručný prehľad dáva odpoveď na otázku, prečo práve hepatitíde B sú venované jedny z prvých čísel nášho časopisu. Ambíciou týchto vydaní je podať čitateľovi komplexné a najnovšie informácie o vírusovej hepatitíde B od epidemiologických a klinických aspektov choroby, jej komplikácií až po aktuálne možnosti prevencie a liečby. Veríme, že tento cieľ sa nám podarilo naplniť a prispieť tak k rozšíreniu poznatkov odbornej verejnosti na Slovensku.

MUDr. Pavol KRISTIAN, PhD.

EPIDEMIOLOGIA HEPATITÍDY B VO SVETE A NA SLOVENSKU

Pavol Kristian, Ivan Schréter

Klinika infektológie a cestovnej medicíny, LF UPJŠ a FN LP Košice

Súhrn

Podľa údajov WHO až jedna tretina svetovej populácie je počas života infikovaná HBV, počet chronicky infikovaných ľudí dosahuje 400 miliónov. Hepatitída B patrí medzi 10 najčastejších príčin úmrtia vo svete a je zodpovedná za 60-75% všetkých prípadov hepatocelulárneho karcinómu.

Predpokladá sa, že prevencia HBsAg na Slovensku je nižšia ako 2% u bežného obyvateľstva. Počet hlásených prípadov akútnych hepatitíd B dosahuje približne 100, chronických hepatitíd B od 30 do 60 a nosičstva HBsAg okolo 400 ročne, pričom existujú určité regionálne a etnické rozdiely v ich výskyte. Predbežné výsledky sledovania prevalence hepatitídy B u tehotných žien na východnom Slovensku poukazujú na vyše 2,5%-ný výskyt HBV infekcie v tejto skupine s výraznou prevahou v okresoch s vyšším zastúpením rómskej populácie. Veková štruktúra infikovaných osôb na Slovensku potvrdzuje najväčšie zastúpenie 15-29 ročných, čo poukazuje na prevažujúci sexuálny spôsob prenosu. Od roku 1998 je u nás zavedené plošné očkovanie novorodencov.

Problém hepatitídy B ostáva stále aktuálny. Prípady akútnych hepatitíd B sa pomerne často vyskytujú hlavne u mladých, doteraz neočkovaných ľudí. Takisto sa naďalej objavujú nepoznané prípady chronických hepatitíd B, u časti pacientov už vrátane neskorých následkov tejto infekcie.

Kľúčové slová

Hepatitída B – epidemiológia – HBV infekcia – nosičstvo HBsAg – prevalencia – prenos

EPIDEMIOLOGY OF HEPATITIS B IN THE WORLD AND IN SLOVAKIA

Pavol Kristian, Ivan Schréter

Department of Infectology and Travel Medicine, Faculty of Medicine, University of P.J.Šafarik and Faculty Hospital of L.Pasteur, Košice

Abstract

According to WHO data, up to one third of the world population is infected by HBV during lifetime and the number of chronically infected people reached 400 million, already. Hepatitis B belongs to the 10 most common causes of death worldwide and is responsible for 60-75% of all hepatocellular carcinoma cases.

It is supposed, that the HBsAg prevalence in Slovakia is less than 2% in normal population. The annually reported number of acute hepatitis B cases is about 100, chronic hepatitis B between 30 and 60 and HBsAg carriers about 400. However, there are some regional and ethnical differences in their occurrence. The preliminary results of monitoring the hepatitis B prevalence among the pregnant women in Eastern Slovakia demonstrate an occurrence of more than 2,5% of HBV infection in this group with a substantial predominance in the districts with higher proportion of Roma population. According to age-structure of infected persons in Slovakia with the highest incidence in the 15-29 age group, it is evident that sexual route of transmission is the most common. Since 1998, vaccination of newborns was introduced in Slovakia as well.

The hepatitis B still remains an actual problem. Cases of acute hepatitis B occur often among young unvaccinated people. Further, unknown cases of chronic hepatitis B are identified as well, in some cases including already the late complications of infection.

Key words

Hepatitis B – epidemiology – HBV infection – HBsAg carriage – prevalence – transmission

Úvod

Infekcia vírusom hepatitídy B patrí medzi najčastejšie infekcie na svete vôbec. Z klinického hľadiska je HBV zodpovedný za široké spektrum stavov a ochorení. Môže vyvolať jednak akútne ochorenia, ktoré prebiehajú od asymptomatických foriem až po ťažké, niekedy až fulminantné hepatitídy, jednak dlhodobé infekcie od relatívne benígneho asymptomatického nosičstva vírusu až po rýchlo progredujúcu chronickú hepatitídu s rizikom vzniku cirhózy pečene alebo hepatocelulárneho karcinómu. Chronická HBV infekcia vedie u pacientov k poklesu kvality ako aj zníženej očakávanej dĺžke ich života. Úplná eradikácia už vzniknutej chronickej infekcie je nemožná. V neposlednom rade sú s liečbou hepatitídy B spojené aj vysoké ekonomické náklady, pričom tieto rastú s progresiou a objavujúcimi sa následkami ochorenia.

Na druhej strane možnosti liečby hepatitídy B a jej úspešnosť v posledných rokoch neustále narastajú. Hepatitída B takisto patrí už od roku 1982 k preventabilným infekčným ochoreniam a mnohé krajiny vrátane Slovenska už zaradili očkovanie proti hepatitíde B do svojho vakcinačného programu medzi povinné očkovania. Aj keď hepatitída B stále predstavuje a v dohľadnej dobe bude naďalej predstavovať závažný globálny zdravotnícky problém, nové možnosti prevencie a liečby znamenajú nádej na zlepšenie situácie nielen z terapeutického, ale aj z epidemiologického pohľadu.

Epidemiológia HBV infekcie vo svete

Podľa údajov WHO až jedna tretina svetovej populácie, teda asi 2 miliardy ľudí, je počas života infikovaných HBV (13), pričom počet chronicky infikovaných dosahuje až 350 miliónov (7). Ročne počet úmrtí v priamej súvislosti s hepatitídou B presahuje 600 000 a táto diagnóza patrí medzi 10 najčastejších príčin smrti vo svete. Odhaduje sa, že až jedna

štvrtina dospelých s chronickou HBV infekciou získanou v detstve zomiera práve v tejto súvislosti (6). Hepatitída B a jej následné stavy predstavujú 5-10% všetkých indikácií na transplantáciu pečene.

Hoci je hepatitída B rozšírená celosvetovo, jej výskyt je endemický predovšetkým v Ázii (hlavne juhovýchodnej), v juhovýchodnej oblasti, v subsaharskej Afrike a u určitých domorodých skupín obyvateľov v Arktíde, Austrálii a na Novom Zélande, Južnej Amerike či na Strednom Východe (8). Podľa výskytu HBV infekcie rozoznávame oblasti s vysokým výskytom hepatitídy B – t.j. počtom infikovaných viac ako 8% obyvateľstva, stredným výskytom hepatitídy B (infikovaných 2-8% obyvateľov) a nízkym výskytom hepatitídy B (menej ako 2% infikovaných). V oblastiach s vysokým výskytom žije asi 45% svetovej populácie a je charakterizovaná vysokým, až 60%-ným rizikom infekcie počas života, ku ktorej dochádza veľmi často v detstve. V oblastiach so stredným výskytom žije asi 43% svetovej populácie, riziko infekcie počas života sa pohybuje od 20 do 60% vo všetkých vekových skupinách. V krajinách s nízkym výskytom hepatitídy B žije asi 12% svetovej populácie, riziko infekcie počas života je menej ako 20% a väčšina infekcií nastáva u dospelých, predovšetkým v niektorých rizikových skupinách (Tab. 1). Medzi takéto krajiny sa zaraďuje aj Slovensko.

Chronická hepatitída B je jednou z najčastejších príčin vzniku cirhózy pečene a hepatocelulárneho karcinómu. Výskyt HCC sa vo svete odhaduje asi na 530 000 prípadov ročne, pričom hepatitída B je zodpovedná za vznik asi 60-75% z nich, hepatitída C asi za 20% (1,6). Geografické rozdiely v incidencii hepatocelulárneho karcinómu zodpovedajú oblastiam s rôznou prevalenciou HBV infekcie (2). Ročná incidencia HCC u nosičov HBsAg sa pohybuje od 0,2% do 0,6%, avšak v prípade pacientov s cirhózou stúpa až na 2% (3).

Tab. 1: Prevalencia sérologických markerov hepatitídy B v skupinách obyvateľstva, ktoré by mali byť testované na prítomnosť HBV infekcie (8).

	Prevalencia sérologických markerov HBV infekcie (%)	
	HBsAg	akýkoľvek marker
Osoby narodené vo vysoko endemických oblastiach	13	70-85
Homosexuálni muži	6	35-80
Intravenózne narkomani	7	60-80
Dialyzovaní pacienti	3-10	20-80
HIV infikovaní pacienti	8-11	89-90
Tehotné ženy (USA)	0,4-1,5	-
Rodinný (domáci) kontakt a sexuálne kontakty	3-6	30-60

Variabilita HBV a jej epidemiologické aspekty

Na základe prítomnosti HBeAg v sére chronicky infikovaných pacientov rozlišujeme dva varianty chronickej hepatitídy B. HBeAg pozitívna CHB reprezentuje infekciu tzv. divokým typom vírusu vo včasnej fáze infekcie, zatiaľčo HBeAg negatívny variant je spôsobený mutáciou HBV v precore a/alebo v core promoter oblasti genómu vírusu, ku ktorej prirodzene dochádza v priebehu infekcie a vyskytuje sa v jej neskorých fázach. Práve HBeAg negatívny variant CHB má v poslednom desaťročí jednoznačne stúpajúci trend vo väčšine krajín sveta a predstavuje v nich viac ako polovicu všetkých prípadov CHB (5).

Štúdiom rozdielov v sekvencii nukleotidov v genóme vírusu hepatitídy B bolo definovaných 8 hlavných genotypov vírusu (A-H). Genotypy HBV vykazujú typickú geografickú distribúciu. V Európe sú najčastejšie genotypy A a D (genotyp D hlavne v južnej časti Európy), v Ázii sú najčastejšie genotypy B a C (4). Význam určovania genotypov nie je len epidemiologický, ale ukazuje sa, že jednotlivé genotypy môžu mať súvislosť s výskytom mutácií v precore oblasti a core promoter oblasti vírusu ako aj s progresiou ochorenia resp. odpoveďou na anti-vírusovú liečbu. Precore mutácie (HBeAg negatívna chronická hepatitída B) sú najčastejšie viazané na genotypy B, C a D, čo vysvetľuje aj ich častejší výskyt v Ázii a južnej Európe. U genotypu C sa popisuje zriedkavejšia spontánna HBeAg sérokonverzia a častejšia progresia ochorenia do cirhózy. Pacienti s genotypmi A a B liečení interferónom mali vyššiu odpoveď na liečbu ako pacienti s genotypmi C a D.

Prenos HBV infekcie

Vírus hepatitídy B sa prenáša parenterálnym spôsobom, t.j. krvou a telesnými tekutinami, a vertikálnym spôsobom z infikovanej matky na dieťa. Vírus je 50-100-krát infekčnejší ako vírus HIV a môže prežívať mimo tela na suchom povrchu až 10 dní. Koncentrácia HBV v rôznych telesných tekutinách je rozličná, najvyššia je v krvi, sére a ranových výpotkoch, stredná v semene, vaginálnom sekréte a slinách a najnižšia až nezistiteľná v pote, slzách, materskom mlieku, moči a stolici. Medzi rizikové skupiny obyvateľstva, ktoré sú najviac ohrozené HBV infekciou patria najmä promiskuitné osoby, homosexuáli, intravenózni narkomani, rodinné (domáce) kontakty infikovaných, zdravotnícki pracovníci, obyvatelia rôznych domovov a ústavov a podobne.

Vo vysoko endemických oblastiach sveta sa infekcia prenáša predovšetkým vertikálnym spôsobom, ktorý je zodpovedný až za 40% chronických nosičov. Medzi malými deťmi je častý aj horizontálny

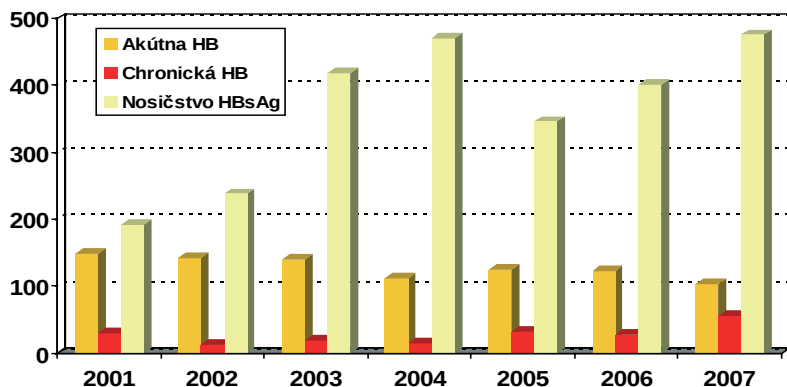
prenos. Infekcia sa u nich prenáša cez kožné lézie (impetigo, scabies), pri poraneniach detí ošetrovaných infikovanými rodičmi alebo spoločným užívaním predmetov osobnej hygieny. Vo vyspelých krajinách je naopak najčastejší prenos sexuálnou cestou alebo intravenóznym užívaním drog (9).

K väčšine prípadov vertikálneho prenosu dochádza perinatálne, teda počas pôrodu. Riziko prenosu infekcie z HBV infikovanej matky na dieťa závisí predovšetkým od virémie u matky v tomto období. V prípade, ak matka prekonáva akútnu hepatitídu B v gravidite, závisí riziko prenosu na dieťa od obdobia, kedy sa tehotná žena infikuje – najnižšie je v prvom trimestri, najvyššie v treťom. Pri chronickej HBV infekcii riziko takisto závisí od prebiehajúcej replikácie vírusu. U HBeAg pozitívnych matiek dosahuje 70-90%, pričom až u 90% infikovaných detí prechádza infekcia do chronicity (10). Pri asymptomatickom nosičstve HBsAg (teda anti-HBe pozitívite) je riziko nižšie, okolo 10-40%. Výraznú redukciu vertikálneho prenosu sa podarilo dosiahnuť zavedením aktívnej a pasívnej imunizácie novorodencov.

Situácia na Slovensku

Vo väčšine vyspelých krajín sveta prevalencia HBsAg v bežnej populácii neprekračuje 1-2%. Podľa sérologických prehľadov z Českej republiky bol výskyt HBsAg potvrdený u 0,66% obyvateľstva v roku 1996 a u 0,56% v roku 2001, prítomnosť anamnestických protilátok v roku 1996 dosahovala 6,95% a v roku 2001 5,59% populácie (11). Podobne aj Slovensko patrí medzi krajiny s relatívne nízkym výskytom HBV infekcie. Na základe epidemiologických prieskumov z minulosti sa predpokladá, že prevalencia HBsAg dosahuje menej ako 2% u bežného obyvateľstva, presnejšie údaje z posledných rokov však nie sú k dispozícii.

Pri monitorovaní výskytu HBV infekcie sa môžeme opierať o pravidelné správy Regionálneho úradu verejného zdravotníctva v Banskej Bystrici (databáza EPIS). Podľa týchto údajov je v posledných rokoch na Slovensku hlásených ročne okolo 100 prípadov akútnej hepatitídy B, asi 30-50 prípadov chronickej hepatitídy B a približne 400 prípadov nosičstva HBsAg (Obr. 1). Dlhodobý trend výrazného poklesu prípadov akútnej hepatitídy B (za posledných 25 rokov z viac ako 1000 prípadov ročne na súčasných asi 100) je výsledkom nielen dôsledných hygienických a protiepidemických opatrení, ale predovšetkým vakcinácie proti hepatitíde B. Od roku 1998 je u nás zavedené plošné očkovanie novorodencov, pričom už v predchádzajúcom období boli očkované vybrané rizikové skupiny. V poslednom období výrazne prevažujú infekcie vo vekových skupinách



Obr. 1: Počty hlásených prípadov HBV infekcie na Slovensku v rokoch 2001-2007 (podľa údajov RÚVZ v Banskej Bystrici)

15-29 ročných, čo poukazuje na to, že aj u nás sa stal sexuálny spôsob prenosu prevládajúci podobne ako v iných rozvinutých krajinách (12). Práve úspešná realizácia vakcinačného programu by mala viesť v najbližšej budúcnosti k výraznému poklesu incidence v tejto vekovej skupine, keďže v súčasnosti sú už zaočkované všetky deti do 14 rokov.

V rámci Slovenska je takisto možné predpokladať určité regionálne rozdiely ako aj vyšší výskyt hepatitídy B v rómskej populácii. Tieto tvrdenia podporujú aj predbežné údaje, ktoré sú k dispozícii v rámci projektu VEGA č. 1/0050/08 zameraného na sledovanie výskytu HBV infekcie u tehotných žien na východnom Slovensku. Vyhodnotenie výsledkov za rok 2008 poukázalo na fakt, že zo 7 260 gravidných vyšetrených na prítomnosť HBsAg v 10

okresoch východného Slovenska za uvedené obdobie bolo 190 pozitívnych, čo zodpovedá výskytu 2,62%. Väčšina infikovaných žien pochádzala z okresov s vyšším zastúpením rómskeho obyvateľstva, v ktorých prevalencia prekročila hranicu 4%. Na porovnanie - údaje od 5 493 vyšetrených tehotných z vybraných okresov južného Slovenska a 2 465 z okresu Piešťany potvrdili prevalenciu nižšiu ako 1% (0,95% resp. 0,37%).

Záver

V poslednom období sa zaznamenali výrazné pokroky v prevencii hepatitídy B ako aj v liečbe chronickej hepatitídy B či už interferónmi alebo nukleozidovými analógmi. Napriek tomu ostáva problém hepatitídy B stále aktuálny a toto ochorenie predstavuje naďalej závažný celosvetový problém. Vysoký počet infikovaných pacientov a potenciálne vážne následky ochorenia sú predpokladom toho, že hepatitída B nestratí na aktuálnosti ani v najbližšej budúcnosti. Platí to aj pre situáciu na Slovensku, keďže prípady akútnych hepatitíd B sa stále pomerne často objavujú v mladších vekových skupinách (v ešte neočkovanej časti populácie) a takisto sa naďalej objavujú nepoznané prípady chronických hepatitíd B, u časti pacientov už vrátane neskorých následkov tejto infekcie. Mimoriadnu pozornosť je potrebné venovať aj regiónom so zvýšeným výskytom hepatitídy B a vyšším zastúpením rómskej populácie.

Literatúra

1. Beasley RP. Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1988;61(10):1942-1956.
2. Bosch FX, Ribes J, Borras J. Epidemiology of primary liver cancer. *Seminars in Liver Disease* 1999;19(3):271-285.
3. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al; EASL Panel of Experts on HCC. Clinical management of hepatocellular carcinoma: conclusions of the Barcelona-2000 EASL Conference. *J Hepatol* 2001;35(3):421-430.
4. Conjeevaram HS, Lok AS. Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2003;38(Suppl 1):S90-S103.
5. Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001;34(4):617-624.
6. Lai CL, Ratziu V, Yuen MF, Poynard T. Viral hepatitis B. *Lancet* 2003;362(9401):2089-2094.
7. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004;11(2):97-107.
8. Lok ASF, McMahon BJ. AASLD Practice Guidelines: Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001;34(6):1225-1241.
9. Maddrey WC. Hepatitis B: an important public health issue. *J Med Virol* 2000;61(3):362-366.
10. McMahon BJ, Alward WL, Hall DB, et al. Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *J Infect Dis* 1985;151(4):599-603.
11. Němeček V. Sérologický prehľad ČR v roce 2001 - virová hepatitída A, B, C. *Zprávy CEM* 2003;12(Příloha 1):55-61.
12. Schréter I. Infekcia vírusom hepatitídy B a súčasné možnosti jej liečby. *Ambulantná terapia* 2005;3(1):13-15.
13. WHO. World Health Report 1996: fighting disease, fostering development. Geneva: World Health Organisation 1996:1-137.

MUDr. Pavol Kristian, PhD.

Klinika infektológie a cestovnej medicíny FN L. Pasteura Košice
Rastislavova 43, 041 90 Košice

SKRÍNING DARCOV KRVÍ NA HEPATITÍDU B

Ivan Schréter, Zuzana Paraličová, Pavol Kristian*Klinika infektológie a cestovnej medicíny LF UPJŠ a FN L. Pasteura, Košice***Súhrn**

Na Slovensku bolo vo februári 2008 zavedené rutinné vyšetřovanie protilátok anti-HBc. Cieľom našej práce bolo vyhodnotiť súbor pacientov s izolovanou pozitívitou anti-HBc protilátok zistených v rámci darcovstva krvi. Vyšetřený súbor tvorili darcovia krvi z transfúziologického pracoviska Národnej transfúznej služby SR v Košiciach a transfúziologických oddelení nemocníc v Košiciach-Šaci a Michalovciach, ktorí boli HBsAg negatívni a súčasne anti-HBc pozitívni. Zo 180 poukázaných do hepatologickej poradne Kliniky infektológie a cestovnej medicíny v Košiciach sa z nich dostavilo 147. U všetkých bolo indikované vyšetřenie HBsAg, anti-HBs, anti-HBc IgM, anti-HBc IgG, HBV DNA (testované v skupinovej vzorke po 10), HBeAg, anti-HBe a vyšetřenie ALT. Ani v jednom prípade nebola zachytená pozitívita HBV DNA alebo HBeAg. Na základe laboratórných vyšetření bol u 127 darcov stav hodnotený ako stav po prekonaní hepatitídy B (u 124 z nich zistená anti-HBs pozitívita), v 20 prípadoch ako falošná anti-HBc reaktivita. Ani v jednom prípade nešlo o okultnú infekciu vírusom hepatitídy B, ktorá by mohla byť rizikom pre prenos tejto infekcie. Na základe hodnotenia uvedeného súboru sa ukazuje, že anti-HBc pozitívita u HBsAg negatívnych darcov je v našej epidemiologickej situácii relatívne častá. Ukázalo sa, že na odlíšenie väčšiny prípadov prekonanej hepatitídy B u darcov bolo najvhodnejšie zistenie prítomnosti anti-HBs protilátok.

Kľúčové slová*Hepatitída B - okultná hepatitída - darca krvi - transfúzia - prenos*

SCREENING HEPATITIS B IN BLOOD DONORS

Ivan Schréter, Zuzana Paraličová, Pavol Kristian*Department of Infectology and Travel Medicine, Faculty of Medicine, University of P.J.Šafarik and Faculty Hospital of L.Pasteur, Košice***Abstract**

In February 2008 a new routine examination of HBc antibodies was introduced in Slovakia. The aim of our study was to evaluate a cohort of blood donors with isolated anti-HBc antibody positivity detected in their serum samples. This cohort comprised all blood donors from The National Transfusion Service in Košice and transfusion departments in Košice-Šaca and Michalovce, who were HBsAg negative and at same time had anti-HBc positivity. From 180 patients sent to our Hepatology Clinic of The Department of Infectology and Travel Medicine in Košice, only 147 came for evaluation. All blood donors from this cohort had HBsAg, anti-HBs, anti-HBc IgM, anti-HBc IgG, HBV-DNA (pooling samples), HBeAg and anti-HBe evaluated. There was no HBV-DNA or HBeAg positivity in all evaluated samples. According to laboratory results, 127 patients were diagnosed as having had hepatitis B in the past (124 patients with anti-HBsAg positivity), 20 cases had false anti-HBc reactivity. None of the evaluated cases had an occult hepatitis B infection that could have been a risk for transmission. On the basis of aforementioned results from our cohort study, it seems that anti-HBc positivity in HBsAg negative donors is relatively common in current epidemiological situation. Our data show that evaluation of HBs antibodies is the most appropriate method for differentiation of past infection of hepatitis B in blood donors.

Key words*Hepatitis B - occult hepatitis - blood donor - transfusion - transmission*

Úvod

Infekcia vírusom hepatitídy B tvorila najvýznamnejšiu časť potransfúzných hepatitíd do obdobia, kým nebola možnosť detekovať prítomnosť HBsAg v krvi. Skrínigové vyšetrenie HBsAg darcov krvi predstavovalo najvýznamnejší krok v prevencii prenosu tejto infekcie krvou a krvnými derivátmi, nevylúčilo však úplne riziko prenosu od osôb, u ktorých je prítomný v krvi vírus hepatitídy B (HBV) napriek tomu, že HBsAg nie je detekovateľný. Pri vyšetrovaní darcov krvi preto v niektorých krajinách bolo zavedené buď testovanie prítomnosti HBV DNA alebo vyšetrovanie protilátok anti-HBc. Prítomnosť HBV DNA sa testuje prostredníctvom amplifikačných techník na dôkaz nukleovej kyseliny (NAT – „nucleic acid amplification technique“)

a to buď v individuálnych vzorkách krvi (ID-NAT) alebo v skupinovej vzorke („mini pool“) viacerých sér (MP-NAT). Sérologickými vyšetreniami sa zisťuje prítomnosť HBsAg, anti-HBc a zvyčajne aj anti-HBs. V súvislosti s nálezom izolovanej pozitivity anti-HBc pri negatívnom náleze HBsAg a anti-HBs, v literatúre nachádzame pojem „anti-HBc only“. Ukazuje sa, že cost-benefit týchto vyšetrení sa líši v závislosti od epidemiologickej situácie v danej krajine. Na Slovensku bolo vo februári 2008 zavedené rutinné vyšetrovanie protilátok anti-HBc. V tabuľke 1 je uvedená interpretácia rôznych kombinácií výsledkov sérologických markerov hepatitídy B.

Cieľom našej práce je vyhodnotiť súbor pacientov s pozitivitou anti-HBc protilátok zistených v rámci darcovstva krvi.

Tab. 1: Interpretácia sérologických markerov hepatitídy B. Upravené podľa Findika a spol., 2007 (6)

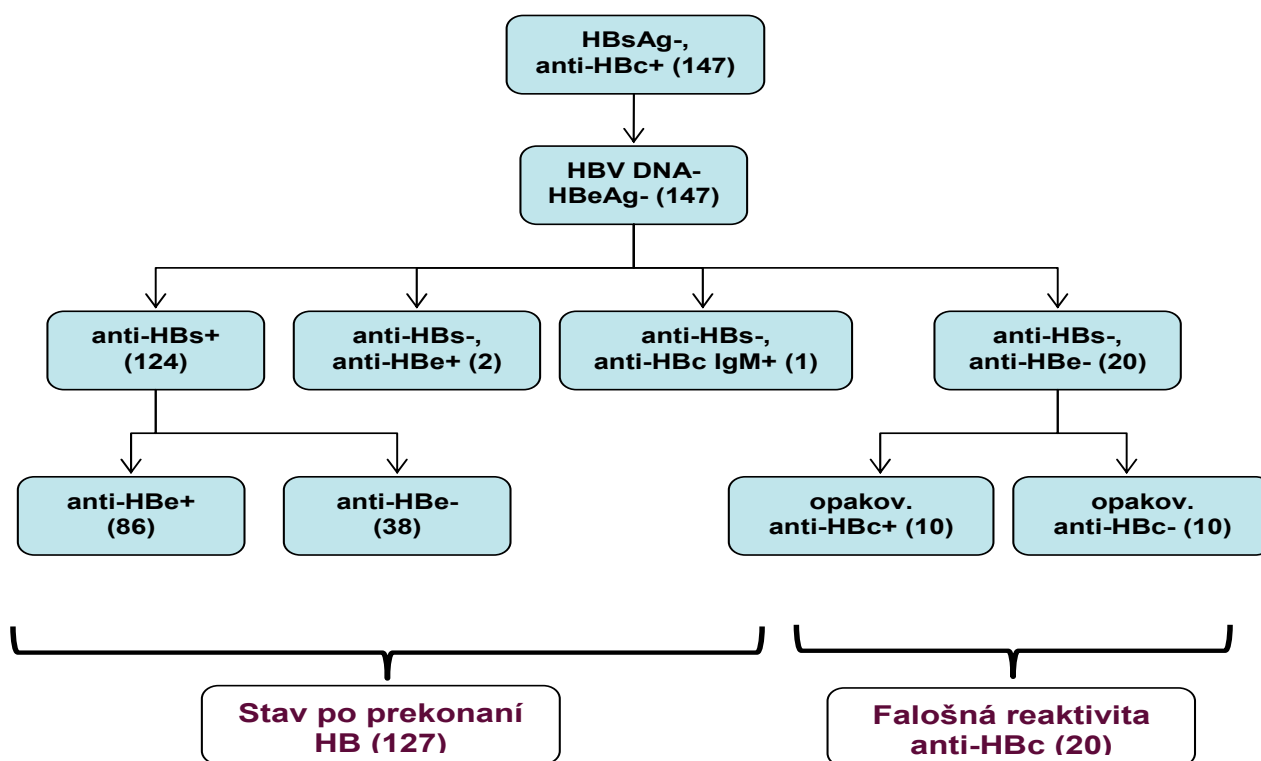
HBsAg	IgM anti-HBc	IgG anti-HBc	Anti-HBs	Interpretácia
+	+	+	-	Akútna hepatitída B
+	-	+	-	Chronická infekcia vírusom hepatitídy B
-	-	+	+	Infekcia v minulosti s vytvorením imunity
-	-	-	+	Imunita po vakcinácii
-	+	+	-	Periódna okna "Window period"
-	-	+	-	- Falošná pozitivita 1-2% - Infekcia v minulosti s nedetekovateľnou anti-HBs - Nedávne uzdravenie po akútnej infekcii - Pasívny prenos (z matky, pri transfúzii) - Genetický defekt tvorby protilátok - Chýbanie tvorby protilátok anti-HBs pri imunokompromitujúcich ochoreniach (hlavne diabetes, urémia) - Nedetekovateľná hladina HBsAg pri chronickej infekcii

Metodika

Súbor našich pacientov tvorili darcovia krvi z transfúziologického pracoviska Národnej transfúznej služby SR v Košiciach a transfúziologických oddelení nemocníc v Košiciach-Šaci a Michalovciach, ktorí boli HBsAg negatívni a súčasne anti-HBc pozitívni. Zo 180 poukázaných do hepatologickej poradne Kliniky infektológie a cestovnej medicíny v Košiciach sa dostavilo 147. V 117 prípadoch to boli opakovaní darcovia krvi, v 5 prípadoch prvodarcovia a o 25 informáciu nemáme. U všetkých sme indikovali vyšetrenie HBsAg, anti-HBs, anti-HBc IgM, anti-HBc IgG, HBV DNA (testované v skupinovej vzorke po 10), HBeAg, anti-HBe a vyšetrenie ALT.

Výsledky

Ani v jednom prípade sme nezachytili pozitivitu HBV DNA alebo HBeAg. Na základe zhodnotenia výsledkov laboratórnych vyšetrení hodnotíme stav u 127 darcov ako stav po prekonaní hepatitídy B (u 124 z nich zistená anti-HBs pozitivita), v 20 prípadoch ako falošnú anti-HBc reaktivitu. Ani v jednom prípade nešlo o okultnú infekciu vírusom hepatitídy B, ktorá by mohla byť rizikom pre prenos tejto infekcie. Podrobnejšie sú sérologické nálezy znázornené na obr. 1.



Obr. 1: Sérologické nálezy darcov krvi

Diskusia

Okultná hepatitída B je definovaná prítomnosťou HBV DNA bez detekovateľného HBsAg s alebo bez prítomnosti protilátok anti-HBc a anti-HBs, mino tzv. window periódy v období pred sérokonverziou HBsAg (133). Okultná hepatitída B môže byť spôsobená mutáciami S-génu, ktoré nie sú detekované v súčasnosti dostupnými testami HBsAg, alebo môže byť spôsobená silnou supresiou replikácie vírusu HB a génovej exprese (3). Dlhodobé sledovania chronických a prekonaných B hepatitíd ukázali, že po vymiznutí HBsAg perzistuje HBV DNA v sére a pečeni ešte 10 rokov (144). Okultná hepatitída B bola dokázaná v 13-71% pečenných tkanív a v 5-55% vzoriek sér pacientov s chronickým ochorením pečene a negatívnymi HBsAg a anti-HCV. Okultná hepatitída B bola tiež zistená v zdravej populácii bez symptomatického pečenného ochorenia napr. u darcov krvi (1). Dôležitou dosiaľ nedostatočne zodpovedanou otázkou zostáva význam prenosu hepatitídy B od darcov s okultnou hepatitídou. Diskrepancia medzi relatívne vysokou prevalenciou HBV DNA u darcov krvi s okultnou hepatitídou a nízkou incidenciou potransfúzne hepatitídy B predpokladá, že nie všetky prítomné virióny sú infekčné. Buď je to spôsobené väzbou viriónu s protilátkou alebo defektom vírusových častíc (9). Doteraz neboli publikované žiadne prípady prenosu HB transfúziou

od anti-HBc a súčasne anti-HBs pozitívneho darcu, a to aj pri nízkych hladinách anti-HBs a len veľmi málo prípadov ak sú prítomné len anti-HBc protilátky (1). Riziko prenosu závisí od vírusovej nálože, od toho, či je vírus v krvi prítomný vo forme voľných častíc, alebo viazaný v komplexe s protilátkou (ktorá môže vírus neutralizovať), od imunitného stavu recipienta a od komplexu interakcií medzi vírusom a hostiteľom (166). Väčšie riziko vzniku HB je pri transplantácii orgánu ako pri podávaní krvných produktov (5). Manzini vo svojej práci popisuje, že riziko prenosu HBV DNA do transfúzne jednotky od darcu s okultnou hepatitídou je 100x vyššie, než predpokladané riziko nákazy v sérologickom okne pri akútnej HBV infekcii darcu (10).

Zisťovaním okultnej hepatitídy B u darcov krvi sa zaoberali viaceré štúdie v rôznych krajinách sveta a boli vydané národné odporúčania. Ich cieľom je zabrániť vzniku potransfúzne hepatitídy B a zabezpečiť nulové riziko prenosu nákazy v súvislosti s podávaním krvi a krvných derivátov. Nateraz neboli prijaté medzinárodne platné odporúčania, ktoré by boli všeobecne akceptované. Na zníženie rizika vzniku potransfúzne hepatitídy B prichádzajú do úvahy 3 postupy: a) vyšetrovanie HBsAg vysoko citlivými testami s nízkym detekčným limitom, b) vyšetrovanie anti-HBc a c) vyšetrovanie HBV DNA u všetkých darcov krvi.

Vyšetrovanie HBsAg dostupnými metódami nateraz nedokáže zachytiť prítomnosť vírusov s mutáciou v oblasti S-génu. Výsledky niektorých prác však ukazujú, že negativita HBsAg býva častejšie spôsobená nezistením HBsAg pri jeho nízkych koncentráciách ako prítomnosťou mutantných reťazcov vírusu HBV s mutáciou v oblasti „a“ determinanty. Zvýšenie citlivosti testov na detekciu HBsAg by tak mohlo viesť k zvýšeniu bezpečnosti krvných prípravkov. Citlivosť súčasne dostupných najsenzitívnejších testov je porovnateľná s použitím MP-NAT testov (2).

Skríningové vyšetrovanie anti-HBc: Anti-HBc skríning môže viesť k odhaleniu väčšiny okultných hepatitíd okrem pravdepodobne zriedkavých prípadov izolovanej prítomnosti HBV DNA. Tento postup má dve hlavné nevýhody: nezistí kritické obdobie sérologického okna (11) a je nevhodný vo väčšej časti sveta, kde prevalencia anti-HBc presahuje 10% (9). Význam vyšetovania anti-HBc protilátok kolíše v závislosti od regionálnej prevalencie hepatitídy B. V krajinách s nízkou prevalenciou HB je nízky výskyt izolovanej pozitivity anti-HBc bez prítomnosti ďalších sérologických markerov. V Británii sa uvádza v 0,07% a v Nemecku v 1,5%. (11). V takýchto krajinách je aj nízky výskyt HBV DNA v HBsAg negatívnych a anti-HBc pozitívnych vzorkách, ktorý nepresahuje 5%. V krajinách s vysokou prevalenciou infekcie HB stúpa aj výskyt HBV DNA pozitívnych vzoriek pri izolovanej pozitivite anti-HBc, ktorý sa pohybuje od 4 do 25% (9). Množstvo HBV DNA bolo vyššie u darcov s anti-HBc pozitivitou ako u darcov s pozitívnymi protilátkami anti-HBc aj anti-HBs (3). Problémom stále zostáva nízka špecifita anti-HBc skríningových testov, ktoré zachytávajú mnoho falošne pozitívnych vzoriek (6). V Brazílii napríklad dosahovala izolovaná anti-HBc pozitivita u darcov žijúcich v regiónoch s nízkou prevalenciou HBV až 42,7%. U žiadneho z nich sa nezistila reaktivita HBeAg a iba v 5 (3,3%) vzorkách sa zistila HBV DNA (12). V Japonsku tento problém riešili tak, že krvné banky považovali titre pod 32 za falošne pozitívne, pravdepodobne neinfekčné, aj keď bez predložených dôkazov.

Vyšetrovanie HBV DNA je alternatívou voči skríningovému vyšetrovaniu anti-HBc na zvýšenie bezpečnosti krvných transfúzií. Nakoľko ide o finančne náročné vyšetrenie, prítomnosť HBV DNA sa nevysvetľuje vždy v individuálnych vzorkách, ale za účelom zvýšenia cost-benefitu aj v skupinových (pool) vzorkách viacerých sér. Skúsenosti so zavedením MP-NAT ukazujú, že počet sér v poolových vzorkách nemôže byť vysoký a pri poole viac ako 10-20 vzoriek nemôže byť väčšina okultných hepatitíd

detekovaná (11). Allain udáva, že vyšetrenie skupinovej vzorky 10 sér až v 50% nezistí okultnú HB prítomnú v niektorej z individuálnych vzoriek (1). Je to spôsobené nízkou náložou HBV DNA, ktorá býva pri okultnej hepatitíde 5-1000 IU/ml, a podľa najnovšej štúdie dokonca < 200 IU/ml (7). Biswas a spolupracovníci vo svojej štúdii ukázali, že žiaden z MP-NAT testov neredukuje periódu okna v porovnaní s použitím najcitlivejších HBsAg testov (2).

Rôzne krajiny sveta zaujímajú individuálne prístupy k zníženiu rizika vzniku potransfúznej hepatitídy B. FDA v USA nateraz neodporúča HBV NAT skríning, nakoľko štúdie ukázali, že zavedenie MP-NAT testovania zlepšuje krvnú bezpečnosť len minimálne v porovnaní s testovaním HBsAg (8) a individuálne testovanie HBV DNA je nateraz neefektívne. V USA sa vo všetkých transfúzných centrách vyšetruje anti-HBc a u všetkých pozitívnych darcov s negatívnym HBsAg sa vyšetruje HBV NAT. Podobný postup je zaužívaný aj v Egypte (4). V krajinách s vysokou prevalenciou HB je vysoký výskyt anti-HBc pozitívnych darcov, dosahujúcich aj viac ako 50% a ich vylúčenie z darcovstva by viedlo k výraznej redukcii transfúzných prípravkov. V Japonsku robia sérologický skríning HBV u darcov pozostávajúci z vyšetrení HBsAg a kombinovaného testu anti-HBc a anti-HBs protilátok. Akceptujú HBsAg negatívnych darcov s nízkymi titrami anti-HBc protilátok. Darcov s vysokými titrami anti-HBc akceptujú iba v prípade dostatočne vysokej hladiny anti-HBs (11). V Británii sa zavedenie skríningového vyšetovania anti-HBc zvažuje už od roku 1990, ale tento skríning doteraz nebol zavedený (11).

V Poľsku vyšetrujú HBV DNA od roku 2005, ale len u darcov HBsAg, anti-HCV aj anti-HIV negatívnych (11). V Nórsku vyšetrujú HBV DNA od roku 2009. Od mája 2007 nepožadujú vyšetrovanie HBV DNA v bunkových krvných produktoch, vyšetruje sa len v preparátoch krvnej plazmy (11).

Na Slovensku bolo v roku 2008 zavedené rutinné vyšetrovanie protilátok anti-HBc u darcov krvi. Na základe pozitivity sérologických testov anti-HBc pri negatívnom náleze HBsAg bolo dočasne z darcovstva vyradených a ďalej vyšetrovaných 180 darcov z Košíc a Michaloviec, ktorí boli zaradení do nášho súboru. Ani u jedného z nich nebola detekovaná HBV DNA pri vyšetrovaní skupinovej vzorky od 10 darcov.

Záver

Anti-HBc pozitivita u HBsAg negatívnych darcov je v našej epidemiologickej situácii relatívne častá. Okultná HBV, ktorá sa môže za touto situáciou skrývať, je relatívne nový pojem, ktorému sa u nás doteraz nevenovala pozornosť a nebol ani skúmaný jej význam v súvislosti s rizikom prenosu hepatitídy B transfúziou. Nateraz nie sú prijaté medzinárodne platné kritériá na skriningové vyšetřovanie anti-HBc alebo HBV NAT u darcov krvi, o ktoré by sme

sa mohli jednoznačne oprieť. Bolo by preto vhodné vytvoriť národné kritériá, ktoré by boli výsledkom zváženia, či v konkrétnej epidemiologickej situácii je anti-HBc skrining prínosný a prípadne aký by mal byť ďalší postup u osôb so zistenou pozitivitou týchto protilátok. Ukazuje sa však, že na odlíšenie väčšiny prípadov prekonanej hepatitídy B u darcov je najvhodnejšie potvrdenie prítomnosti anti-HBs protilátok.

Literatúra

1. Allain JP. Occult hepatitis B virus infection. *Transfusion Clinique et Biologique* 2004;11:18-25.
2. Biswas R, Tabor E, Hsia CC, Wright DJ, Laycock ME, et al. Comparative sensitivity of HBV NATs and HBsAg assays for detection of acute HBV infection. *Transfusion* 2003;43:788-798.
3. Brechot C, Thiers V, Kremsdorf D, Nalpas B, Pol S, et al. Persistent hepatitis B virus infection in subject without hepatitis B surface antigen: clinically significant or purely „occult“? *Hepatology* 2001;34:194-203.
4. El-Sherif AM, Abou-Shady MA, Al-Hiatmy MA, Al-Bahrari AM, Motawea EA. Screening for hepatitis B virus infection in Egyptian blood donors negative for hepatitis B surface antigen. *Hepatology* 2007;1:469-470.
5. El-Zaatari M, Kazma H, Naboulsi-Majzoub M, Haidar M, Ramlawi F, et al. Hepatitis B virus DNA in serum of 'anti-HBc only' - positive healthy Lebanese blood donors: significance and possible implications. *Journal of Hospital Infection* 2007;66:278-282.
6. Findik D, Arslan U, Baykan M. Determination of hepatitis B virus DNA incidence, viral load, and mutations in blood donors with HBsAg and anti-HBs-negative serology and antibodies to hepatitis B core antigen. *European Journal of Internal Medicine* 2007;18:571-575.
7. Kao JH. Diagnosis of Hepatitis B Virus Infection Through Serological and Virological Markers. *Expert Rev Gastroenterol Hepat* 2008;2(4):553-562.
8. Kleinman SH, Strong DM, Tegteimer GG, et al. Hepatitis B virus (HBV) DNA screening of blood donations in minipools with the COBAS AmpliScreen HBV test. *Transfusion* 2005;45:1247-1257.
9. Liu CJ, Chen DS, Chen PJ. Epidemiology of HBV infection in Asian blood donors: Emphasis on occult HBV infection and the role of NAT. *Journal of Clinical virology* 2006;36 (suppl 1):S33-S44.
10. Manzini P, Girotto M, Borsotti R, Giachino O, Guaschino R, et al. Italian blood donors with anti-HBc and occult hepatitis B virus infection. *Haematologica* 2007; 92(12):1664-1670.
11. Reesing HW, Engelfriet CP, Henn G, Mayr WR, Delange G, et al. Occult hepatitis B infection in blood donors. *Vox Sanguinis* 2008;94:153-166.
12. Silva CMD, Costi C, Costa C, Michelon C, Oravec R, et al. Low rate of occult hepatitis B virus infection among anti-HBc positive blood donors living in a low prevalence region in Brazil. *Journal of Infection* 2005;51:24-29.
13. Torbenson M, Thomas DL. Occult hepatitis B infection. *Lancet Infect Dis* 2003;2:479-486.
14. Yuki N, Nagaoka T, Yamashiro M, Mochizuki K, Kaneko A, et al. Long-term histologic and virologic outcomes of acute self-limited hepatitis B. *Hepatology* 2003;37:1172-1179.
15. Wang JT, Wang TH, Shen JC, Shih LN, Lin JT, Chen DS. Detection of hepatitis B virus DNA by polymerase chain reaction in plasma of volunteer blood donors negative for hepatitis B surface antigen. *J Infect Dis* 1991;163:397-399.
16. Zanetti AR, Romano L, Zappa A, Velati C. Changing patterns of hepatitis B infection in Italy and NAT testing for improving the safety of blood supply. *Journal of Clinical virology* 2006;36(suppl 1):S51-S55.

LIEČBA CHRONICKEJ HEPATITÍDY B INTERFERÓNOM

Marian Oltman^{1,3}, Ladislav Kužela¹, Peter Jarčuška², Tatiana Novotná³¹Gastroenterologicko-Hepatologické centrum THALION, Bratislava²1. interná klinika Lekárskej fakulty P. J. Šafárika, Košice³Gastroenterologická klinika Slovenskej zdravotníckej univerzity, Bratislava**Súhrn**

Chronická hepatitída B môže progredovať do cirhózy pečene a hepatocelulárneho karcinómu, obe tieto komplikácie skracujú prežívanie pacientov. Preto po určení diagnózy hepatitídy B musia byť vytypovaní pacienti na liečbu a musí byť vybraná optimálna liečebná schéma. Terapiu je potrebné začať čo najskôr. Interferón alfa a jeho vylepšená verzia pegylovaný interferón alfa sú liekom voľby, hlavne u mladých pacientov, ak nie sú prítomné kontraindikácie liečby. Liečba interferónom alfa je časovo ohraničená liečba, čo je hlavnou výhodou v porovnaní s liečbou nukleot(z)idovými analógmi. Interferón je indikovaný u HBeAg pozitívnych aj HBeAg negatívnych pacientov s chronickou hepatitídou B. Cieľom liečby je normalizovať hodnoty ALT, znížiť alebo zastaviť replikáciu vírusu a zlepšiť histologický nález, hlavne fibrózu. Kvantitatívne hodnoty HBsAg korelujú s ccc DNA v hepatocytoch, čo môže byť využité pre predpoveď efektu liečby.

Kľúčové slová

Vírus hepatitídy B - chronická hepatitída B - interferón alfa - pegylovaný interferón alfa

TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS B BY INTERFERON**Marian Oltman^{1,3}, Ladislav Kužela¹, Peter Jarčuška², Tatiana Novotná³**¹Center for Gastroenterology and Hepatology THALION, Bratislava²1st Dept for Internal Medicine, Medical Faculty UPJŠ, Košice³Dept for Gastroenterology, Slovak Medical University, Bratislava**Abstract**

Chronic hepatitis B could progress to liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma, both complications decrease patient's survival. If diagnosis of chronic hepatitis B is determined, patients who need the treatment must be found and optimal therapeutic schedule must be chosen. Treatment must be started as soon as possible. Interferon alpha and its improved version pegylated interferon alpha are drugs of choice especially in young people, if there are not contraindication for treatment. Treatment by interferon alpha is terminated therapy, which is the principal benefit against nucleot(z)ide analogues treatment. Interferon is indicated in both HBeAg positive and HBeAg negative patients with chronic hepatitis B. The aim of therapy is to normalize ALT levels, to decrease or stop viral replication and to improve histology, especially fibrosis. Quantitative HBsAg levels correlate with ccc DNA in hepatocytes and could be used for prediction of therapy effect.

Key words

Hepatitis B virus - chronic hepatitis B - interferon alpha - pegylated interferon alpha

Úvod

V rámci terapie CHB sa riadime princípmi ako aj pri iných chronických ochoreniach, t.j. v prvom rade uplatníme všeobecné opatrenia a následne aplikujeme špecifickú terapiu. V rámci všeobecných opatrení existuje celý rad známych faktorov, ktoré negatívnym alebo pozitívnym spôsobom ovplyvnia naše terapeutické úsilie.

Všeobecné princípy liečby

- liečime nielen chorobu, ale aj dušu - empatia!

- očkovanie proti HAV v prípade neprítomnosti protektívnej hladiny IgG anti HAV (vzhľadom na vyššiu frekvenciu fulminantnej HAV akútnej hepatitídy u CHB) (13)
- včasné a rýchle zvládnutie interkurentných infekcií
- defekácia
- dôsledná liečba konkomitantných chorôb
- sanatórny režim
- eliminácia alebo kompenzácia všetkých ovplyvňujúcich faktorov, ktoré navodzujú, udržiava-

jú alebo zhoršujú NASH (nealkoholovú steatohepatitídu)

- racionálne stravovanie
- kompenzácia diabetes mellitus
- zákaz alkoholu
- redukcia nadváhy
- minimalizácia expozície xenobiotikami, vrátane liekov na nevyhnutné minimum
- profesionálne zaradenie bez zbytočnej expozície fyzikálnymi a chemickými polutantami
- psychika - získať dôveru v liečbu, zamerať sa na vybudovanie pozitívneho myslenia, aktívne pripraviť na NÚL liečby

Špecifická liečba chronickej hepatitídy B

Ciele liečby

Ciele liečby sú všeobecne známe a sú to najmä:

- negativizácia HBV DNA, HBeAg a HBsAg sérokonverzia
- normalizácia biochemickej aktivity
- supresia aktívneho ochorenia = zníženie rizika dlhodobých komplikácií vzniku cirhózy pečene a jej komplikácií a vzniku HCC
- zlepšenie histologického nálezu
- zlepšenie kvality života
- zamedzenie šírenia sa HBV infekcie

Definovanie odpovede je založené na:

- *biochemickom výsledku*
 - normalizácia ALT
- *virologickom výsledku*
 - redukcia alebo eradikácia HBV-DNA
- *histologickom výsledku (nie vždy sa aplikuje - fakultatívny)*
 - supresia nekroinflammácie a zníženie stupňa fibrózy

Indikácie na špecifickú liečbu

- Stredne ťažká až ťažká fibróza
- Známky pokračujúceho zápalu – histologický nález chronickej hepatitídy alebo aj opakované zvýšené ALT počas 6-tich mesiacov
- HBV DNA hladina replikácie dosahujúcej najmenej $1,0 \times 10^4$ kópií/ml ($2,0 \times 10^4$ IU/ml) pri HBeAg-pozitivite aj pri HBeAg-negativite
- Pečeňová cirhóza s pokračujúcou HBV DNA replikáciou
- Pri riziku vzniku HCC, tzn. u pacientov s infekciou od útleho detstva s vekom nad 35 rokov u mužov a nad 40 rokov u žien

V tabuľke 1 sú uvedené kritériá na liečbu CHB podľa HBeAg sérologického profilu podľa jednotlivých odporúčaní.

Tab. 1: Kritériá na liečbu CHB (12,21,27)

	AASLD 2007 (27)	US Treatment Algorithm 2008 (21)	EASL 2009 (12)
Stredne ťažká až ťažká nekroinflammácia so signifikantnou fibrózou			
HBeAg pozitivita			
ALT x horná hranica normy	> 2	> 1	> 1
HBV DNA IU/ml	> $2,0 \times 10^4$	> $2,0 \times 10^4$	$\geq 2,0 \times 10^3$
HBeAg negativita			
ALT x horná hranica normy	1 až > 2	> 1	> 1
HBV DNA IU/ml	> $2,0 \times 10^4$ (zvážiť biopsiu)	> $2,0 \times 10^3$	$\geq 2,0 \times 10^3$

V súčasnosti dostupnými špecifickými liečebnými metódami HBV infekciu nemožno úplne eliminovať alebo vyliečiť vzhľadom na trvalú prítomnosť cccDNA (kovalentne uzatvorenú cirkulárnu DNA) v infikovaných hepatocytoch, ktorá slúži ako trvalý rezervoár vírusu HBV v organizme. cccDNA sa nachádza v epizomálnej forme v jadrách hepatocytov (23).

Cieľom liečby je dosiahnutie HBeAg sérokonverzie až ev. HBsAg sérokonverzie s docieľením negativizácie/nedetektovateľnosti HBV DNA; tzn. zníženie hladiny HBV pod dolný detekčný limit (< 10-15 IU/mL) PCR metodiky (polymerázová reťazová reakcia). V týchto prípadoch sa dokázalo aj

docieľenie normalizácie ALT so zastavením progresie pečeňového ochorenia (8,15,17). Naopak, pri dlhodobo prítomnej hladine HBV DNA ~ 60-2000 IU/mL mali títo pacienti pri porovnaní s pacientmi s hladinou < 60 IU/mL zvýšené riziko pokračovania zhoršovania chronickej hepatitídy ako aj vysoké riziko vzniku HCC. Toto riziko u pacientov s hladinou HBV DNA $\geq 200\,000$ IU/mL narastá na 8,0 (hazard ratio [HR]) (12).

Konečným cieľom terapie v kohorte **HBeAg-pozitívnych pacientov** je okrem supresie HBV DNA aj HBeAg sérokonverzia s objavením sa antiHBe protilátok. Tento stav je asociovaný s dlhodobou

stabilizáciou klinického (normalizácia ALT) a virologického nálezu (nedetekovateľná HBV DNA) (8,15). Reaktivácia CHB po tomto druhu odpovede je veľmi nízka. Na druhej strane však pod tlakom jednak imunitného systému ako aj IFN-alfa terapie sa môže objaviť HBe-mínus variant, ktorý potom celý proces chronickej hepatitídy reaktivuje.

Napriek tomu, že produkcia HBsAg pokračuje, HBsAg sérokonverzia rok po skončení liečby sa nakoniec objaví u 10-15% z týchto pacientov a po 4 rokoch toto číslo rastie až na 70% (20). Frekvencia HBsAg sérokonverzie je vyššia oproti pacientom, ktorí neboli liečení IFN-alfa (27).

V prípade **HBeAg-negatívnych pacientov** je definovanie konečného cieľa liečby zložité, je to supresia HBV DNA.

Podľa 2009 EASL odporúčaní bolo konštatované, že „pri HBeAg pozitívnych a HBeAg negatívnych pacientoch je ideálnym cieľom liečby trvalá strata HBsAg s alebo bez HBsAg sérokonverzie“ (8).

Vo všeobecnosti pri akceptácii imunopatogenézy interakcie vírus – hostiteľský organizmus je možné terapeutické prístupy rozdeliť do troch skupín:

- a. imunostimulačné
- b. virostatické
- c. imunostimulačné a virostatické súčasne.

V súčasnosti máme k dispozícii terapeutiká splňujúce vlastnosti pod bodom **b.** - virostatiká v podobe nukleot(z)idov a pod bodom **a.** - v podobe interferónov-alfa (IFN-alfa).

Počas posledných rokov sa terapeutické možnosti liečby chronických vírusových hepatitíd rozšírilo o skupinu tzv. pegylovaných IFN-alfa (PEGIFN-alfa).

Ide v podstate o tie isté IFN-alfa ako doteraz, len boli na ne „naviazané“ molekuly polyetylénglykolu (PEG). Uvedeným sofistikovaným zásahom sa podarilo významným spôsobom vylepšiť farmakokinetické vlastnosti pôvodných IFN-alfa. Podarilo sa predĺžiť dĺžku aktivity, nástup a prítomnosť maximálnej koncentrácie v sére, predĺžiť biologický polčas bez zníženia antivírusovej a imunostimulačnej aktivity IFN-alfa. Výsledkom je veľmi výhod-

ný komfort z hľadiska pacienta; stačí aplikácia raz za 7 dní. Navyše sa uvedenými zmenami farmakokinetických vlastností podarilo eliminovať kritický pokles hladín antivírusových proteínov (pozri Mechanizmus účinku IFN-alfa) v medziobdobiach podaných dávok pri konvenčnom IFN-alfa, ktorý sa podával 3x do týždňa. Celkovým dôsledkom je zvýšenie efektivity PEG-IFN-alfa bez zvýšenia frekvencie a závažnosti NÚL (nežiaducich účinkov).

IFN-alfa a PEGIFN-alfa majú oproti virostatickým výhodu v definovanej dĺžke podávania (6 alebo 12 mesiacov), v docielení trvania trvalej odpovede od 25% do 40% a neprítomnosti nebezpečenstva vzniku rezistencie. Na druhej strane je však frekvencia, hĺbka a závažnosť NÚL (nežiaducich účinkov) oveľa vyššia ako pri virostatických, navyše nie je ich možné podávať v prípadoch dekompenzovanej Ci pečene. Pre liečbu HBeAg-pozitívnej a HBeAg-negatívnej CHB sú schválené dve molekuly, a to IFN-alfa 2a (alebo IFN-alfa 2b); podáva sa v dávke 4,5 - 5,0 mil IU s.c. 3x do týždňa počas 48 týždňov. Druhou je PEGIFN alpha-2a v dávke 180 mcg à 7 dní s.c. počas 48 týždňov, ktorá je prinajmenej rovnako efektívna ako konvenčný IFN. Strata HBeAg sa docieli u 35% pacientov a HBeAg sérokonverzia od 29 do 32% pacientov. Pridanie lamivudínu nevedlo k zvýšeniu SVR. Dlhodobé pretrvávanie straty HBeAg bolo u 80 až 86% pacientov. HBsAg sérokonverzia sa objavila u 3 až 7% liečených do 6 mesiacov po ukončení liečby (u 10-20% so stratou HBeAg). Relaps sa dostaví v priemere u 40%. V skupine HBeAg negatívnej CHB sa docielila u 25% pacientov. Dlhodobé pretrvávanie SVR pretrváva u 40% pacientov, relaps je však veľmi vysoký až 90%. (14,16,18,24).

Predikcia SVR

Z klinických pozorovaní a analýz výsledkov IFN terapie bolo získaných veľké množstvo informácií poukazujúcich na existenciu celého radu priamych aj nepriamych faktorov (tabuľka 2) vplývajúcich na prototyp konečnej odpovede na liečbu (21).

Tab. 2: Klinický a laboratórny profil favorizujúci pozitívnu odpoveď na PEGIFN-alfa terapiu

Pozitívna odpoveď	Negatívna odpoveď
Vysoké ALT	Nízke ALT
Nízka hladina HBV-DNA	Vysoká hladina HBV-DNA
Aktívne pečeňové ochorenie	Inaktívne alebo ľahké pečeňové ochorenie
Akvirovanie HBV v dospelosti	Akvirovanie HBV v útlom detstve
Krátke trvanie infekcie	Dlhšie trvanie infekcie
Anti-HIV-negatívny status	Anti-HIV-pozitívny status
Kaukazoidná rasa	Černošská, ázijská rasa
Ženské pohlavie	Mužské pohlavie
Heterosexuálna	Homosexuálna
Anti-HDV-negatívny status	Anti-HDV-pozitívny status

Celkovo sa dá konštatovať, že vplyv mnohých, ak nie všetkých týchto faktorov, má podstatu v imunopatogenéze poškodzovania pečene pri chronickej infekcii HBV. Dobrá odpoveď je obyčajne spätá s kratším trvaním choroby s menším stupňom poškodenia pečene. Ďalšími pozitívnymi prediktormi odpovede je nízka východisková hladina HBV-DNA a najmä málo vyjadrená heterogenita infekcie. Faktory nachádzajúce sa väčšinou na opačnej strane „škály“ predznačujú daného pacienta pre neuspokojivú odpoveď.

Uvedené však neznamená, že by sa takíto pacienti nemali liečiť, v týchto prípadoch treba použiť individuálny prístup s použitím klinických skúseností.

Pri terapii HBeAg pozitívnych pacientov je pokles HBV DNA pod < 20 000 IU/mL v 12. týždni asociovaný až s 50% šancou na docielenie HBeAg sérokonverzie a podobne pokles HBeAg v 24. týždni terapie je asociovaný s vyššou frekvenciou HBeAg sérokonverzie (11). V skupine HBeAg negatívnych pacientov liečených PEGIFN-alfa2a, lamivudínom alebo PEGIFN-alfa2a s lamivudínom nižšia hladina HBV DNA pri ukončení terapie predikuje vyššie percento SVR (3).

V poslednom období sa objavili dáta poukazujúce na priamo úmernú asociáciu hladiny HBsAg s hladinou cccDNA. Pri liečbe PEGIFN-alfa2a, lamivudínom alebo PEGIFN-alfa2a s lamivudínom HBeAg pozitívnych aj negatívnych pacientov bol včasný pokles hladiny HBsAg spojený s vyššou SVR (22). Na podklade uvedeného monitorovaním hladiny HBsAg je možné usudzovať aj na redukciu cccDNA, čo je esenciálnou podmienkou docielenia SVR.

Genotypy HBV

Je známych 8 genotypov HBV (A – H) a podobne ako v prípade hepatitídy C ich poznanie môže ovplyvniť výsledné terapeutické úsilie. Zdá sa, že u pacientov s genotypom A sa ľahšie docieľuje odpoveď na IFN-alfa terapiu oproti genotypu D (7), ako aj strata HBsAg. Pri genotype C sa zaznamenala ťažšia nekroinflammácia, nižšia frekvencia HBeAg sérokonverzie, rýchlejší vznik cirhózy a horšia odpovedavosť na IFN-alfa oproti genotypu B.

Monitorovanie pred a počas liečby IFN-alfa/PEG-IFN-alfa

1. Krvný obraz: hemoglobín, počet erytrocytov, leukocytov a trombocytov
 - pred liečbou, potom každých 7-10 dní počas prvého mesiaca a potom v mesačných intervaloch až do ukončenia liečby
 - po liečbe každý druhý mesiac, resp. podľa uváženia terapeuta

- pri ukončení liečby – ETR (end of treatment) 6 mesiacov/24 týždňov po ukončení liečby
2. Biochémia (ALT, AST, ALP, celkový bilirubín, kreatinín, albumín)
 - pred liečbou a potom v mesačných intervaloch až do ukončenia liečby
 - po liečbe každý druhý mesiac, resp. podľa uváženia terapeuta
 - pri ukončení liečby – ETR (end of treatment) 6 mesiacov/24 týždňov po ukončení liečby
 3. HBsAg, HBeAg, antiHBe protilátky, HBV-DNA a genotyp HBV pred liečbou
 - v 3. mesiaci liečby HBsAg, HBeAg, antiHBe protilátky, HBV-DNA a následne
 - pri ukončení liečby – ETR (end of treatment) 6 mesiacov/24 týždňov po ukončení liečby + antiHBs
 4. T₃, TSH (trijódtyronín, tyreoidu stimulujúci hormón)
 - pred liečbou a po ukončení liečby
 5. Autoprotilátky
 - pred liečbou a po ukončení liečby
 6. Iné - v závislosti od sprievodných ochorení

Mechanizmus účinku interferónu-alfa (IFN-alfa)

Interferóny môžeme zaradiť do skupiny medzibunkových signálnych proteínov resp. glykoproteínov (ako sú lymfokíny, cytokíny a pod.). Ich účinky môžeme zahrnúť do troch hlavných skupín (6):

1. antivírusové
2. antiproliferatívne
3. imunomodulačné

Sú produkované v rámci prvej obrannej línie organizmu v rámci nešpecifickej imunitnej odpovede najmä proti vírusom, ale aj baktériám a iným „cudzím“ časticiam. V súčasnosti poznáme 3 druhy interferónov (2). Sú to IFN-alfa a beta, ktoré majú podobné charakteristiky a viažu sa na rovnaké receptory na povrchu buniek. Tretí typ je IFN-gama, ktorý sa viaže na iné receptory a má silnejšie imunomodulačné účinky. IFN-alfa má asi 30 podtypov, z ktorých najzaujímavejší v rámci liečby chronickej infekcie HBV je IFN-alfa2 podtyp (1).

1. Antivírusový efekt sa realizuje po internalizácii systému IFN-receptor spustením celého radu vnútrobunkových signálov regulujúcich génovú transkripciu. Cez transláciu a vlastnú proteosyntézu sú syntetizované proteíny, ktoré zasahujú na rôznych miestach cyklu replikácie vírusu, čím mu zhoršujú šance replikovať sa, kompletizovať svoj virion a teda ďalej sa šíriť. Bol identifikovaný celý rad týchto proteínov ako proteín-kináza - PKR, ktorá je považovaná za jeden z najhlavnejších mediátorov antivírusového efektu IFN-alfa. Ďalšími antivíruso-

vými proteínmi sú 2,5-oligoadenylát-syntetáza, Mx proteín a 2,5-fosfodiesteráza. Obdobne aj indukciou syntézy ďalších molekúl ako sú receptor pre TNF alfa, HLA antigény I. a II. triedy, B2 mikroglobulín, nastáva prepojenie antivírusového s imuno-modulačným efektom.

Naviac, inými mechanizmami ovplyvňujúcimi celulárnu membránu (ako napr. zvýšením cytoplazmatickej fluidity) môže negatívne vplývať na maturáciu a najmä uvoľňovanie viriónov.

2. Medzi antiproliferatívne vlastnosti IFN možno rátať schopnosť brzdenia proliferácie nádorových buniek. Táto aktivita nie je namierená len na nádorové bunky, ale medzi ich veľmi nepríjemné vedľajšie účinky patrí myelodepresívny účinok končiaci leuko- a trombocytopeniou, anémiou alebo pancytopeniou. Interferóny zrejme interagujú aj s niektorými rastovými faktormi, pretože sú schopné brzdiť fázy mitotického cyklu. Zvýrazňujú taktiež nielen expresiu HLA antigénov, ale aj expresiu s tumormi asociovaných antigénov, čím menia tieto bunky na ľahšie trafitelné „terče“ pre efektorové mechanizmy imunitnej odpovede. Niektoré malignity sa po dlhšej dobe (roky) podávania IFN menia na normálne bunky - tzv. reverzia malígneho fenotypu. IFN je tiež schopný „prinútiť“ niektoré bunky (s potenciou ďalšej diferenciacie) dodiferencovať sa (19).

3. Moduláciou imunitného systému ovplyvňujú nielen intenzitu zápalovej odpovede ale aj jej efektivitu. Zvýraznením exprese antigénov HLA systému I. a II. triedy (ktoré za normálnych okolností nie sú exprimované na hepatocytoch) ako aj antigénov asociovaných s HBV tzn. HBe resp. HBc, navodzujú stav, kedy sa tieto bunky stávajú ľahšie zasiahnutelnými „terčmi“ pre efektorové mechanizmy. Je zaujímavé, že HBV „núti“ bunku tieto antigény exprimovať v čo najnižšej miere. Ďalej zvyšujú fagocytózu makrofágov a neutrofilov, aktivitu prirodzených zabíjačov, cytotoxických T lymfocytov (nezávislých na HLA antigénoch I. triedy) (8), indukujú tvorbu celého radu lymfokínov ako TNF-alfa (synergicky pôsobí s IFN-gama) a IL-1beta, príp. inhibujú niektoré cytokíny ako napr. TGF-beta (stimuluje fibrogenézu) a tiež regulujú syntézu imunoglobulínov.

Preparáty obsahujúce IFN-alfa vo väčšine prípadov vyvolávajú NÚL (9) (Tab. 3.).

Z globálneho hľadiska ich môžeme rozdeliť na tie, ktoré sa objavujú vo včasnej fáze terapie, ďalej na tie, ktoré môžeme pozorovať pri dlhodobejšom podávaní a nakoniec tie, ktoré môžu pacienta ohrozovať až na zdraví ev. i živote. „Chrípkový“ syndróm a myelodepresívny efekt sú najčastejšími včasnými NÚL s tendenciou k úprave po podaní viacerých dávok. Na druhej strane demaskovanie alebo zhoršenie preexistujúcich psychiatrických a neurologických ochorení ako aj indukcia autoimunitných stavov (z nich najmä chorôb štítnej žľazy) (10,26) spolu so zhoršením ischemickej choroby srdca a arteriálnej hypertenzie patria medzi obávané NÚL IFN terapie. Závažnosť nežiaducich účinkov (NÚL) musí vždy posúdiť odborný lekár a podľa charakteru NÚL indikuje prerušenie liečby, redukciu dávky alebo pokračovanie v terapii. V priebehu podávania IFN-alfa sa môžu objaviť akékoľvek nežiaduce účinky v rámci ktoréhokoľvek orgánového systému. Z tohto dôvodu je nevyhnutné pozorné a aktívne sledovanie nežiaducich účinkov liečby.

Chronická HBV infekcia bez elevácie ALT

V prípade chronickej HBV infekcie, napriek aj opakovane zachyteným normálnym hodnotám ALT, stále hrozí riziko aktivácie, resp. reaktivácie chronickej hepatitídy B, preto je pravidelný monitoring metabolickej aktivity a replikácie HBV DNA nevyhnutný. S normálnymi hodnotami ALT sa najčastejšie stretávame v štádiu imunotolerance alebo imunodohľadu. Je však potrebné mať na pamäti, že aj počas štádia imunoklírensu alebo reaktivácie sa môžu vyskytnúť dlhšie obdobia (6 mesiacov a viac), kedy sú hodnoty ALT v norme. Práve normálne hodnoty ALT a pozitívne sérologické markery HBV bývajú často príčinou diferenciálno - diagnostického vyšetrenia u de-novo nájdených pacientov, kedy pre negatívitu predchádzajúcej anamnézy je veľmi zložitá pacienta zaradiť do toho - ktorého štádia.

Frekvencia monitorovania vyššie uvedených stavov sa odporúča podľa hladiny HBV DNA. V prípade vyššej virémie $1,0 \times 10^5$ kópií/ml ($2,0 \times 10^4$ IU/ml) pri HBeAg-pozitivite alebo $1,0 \times 10^4$ kópií/ml ($2,0 \times 10^3$ IU/ml) pri HBeAg-negativite raz za 3 až 6 mesiacov.

Tab. 3: Nežiaduce účinky IFN-alfa / PEGIFN-alfa (9)

Včasné NÚL	Oneskorené NÚL
„Flu-like“ syndróm Myalgie a artralgie Leuko- a trombocytopenia	Depresia Únavnosť Nechutenstvo Schudnutie Vypadávanie vlasov

V prípade virémie pod $1,0 \times 10^5$ kópií/ml ($2,0 \times 10^4$ IU/ml) pri HBeAg-pozitivite sa odporúča monitoring raz za 3 až 6 mesiacov a pri HBeAg-negativite pod $1,0 \times 10^4$ kópií/ml ($2,0 \times 10^3$ IU/ml) raz za 6 až 12 mesiacov. Indikovanie biopsie pečene v prípadoch s normálnymi hodnotami ALT je nutné prísne individuálne posudzovať; napr. ak je potrebné vylúčiť prítomnosť cirhózy pečene vzhľadom na iný prístup k špecifickej HBV terapii alebo pri aktivácii resp. reaktivácii. Na druhej strane v štádiu imunitolerance je možnosť pokročilejšej chronickej hepatitídy málo pravdepodobná, o biopsii uvažujeme až pri aktivácii a dlhšom trvaní štádia (viac ako 6 mesiacov) imunoklírensu.

CHB v štádiu cirhózy pečene

V prípade cirhózy pečene sa odporúča špecifická terapia ak je hladina HBV DNA najmenej $1,0 \times 10^4$ kópií/ml ($\geq 2,0 \times 10^3$ IU/ml) bez ohľadu na histologický nález a hladiny ALT. Ak je prítomná dekompenzácia cirhózy, potom stačí ak je hladina HBV DNA najmenej $1,0 \times 10^3$ kópií/ml ($\geq 2,0 \times 10^2$ IU/ml), opäť bez ohľadu na histológiu alebo biochemickú aktivitu.

Vo všeobecnosti sa neodporúča podávanie IFN-alfa/PEGIFN-alfa typu terapie vzhľadom na hrozbu straty zvyšného funkčného parenchýmu pečene (hepatocytov) v rámci eliminačno-terminačnej odpovede imunitného systému po jeho stimulácii IFN s rizikom zlyhania pečene. Odporúča sa podávanie nukleoz(t)idových analógov.

Vzhľadom na nižšie hodnoty hladiny HBV, ktoré sú potrebné na zahájenie virostatickej terapie, je vhodné zvažovať biopsiu pečene na vylúčenie prítomnosti cirhózy aj u pacientov v štádiu imunitodohľadu, resp. u chronického asymptomatického HBsAg nosiča.

Liečba CHB v detskom veku

Infekcia v útlom veku v našich podmienkach je pomerne raritná vzhľadom na nízky endemický výskyt HBV ako aj aktívnu a pasívnu imunizáciu novorodencov HBsAg pozitívnych matiek.

V prípade infekcie však nastáva prechod do chronickej infekcie HBV vo vysokom percente (až 98%). Vzhľadom na uvedené je preto veľmi dôležitý dôsledný skrining všetkých budúcich matiek s HBsAg pozitivitou, kedy aj podávaním špecifických imunoglobulínov okrem očkovania sa darí vo vysokom percente eliminovať prenos infekcie HBV. V prípade infekcie v podmienkach západnej Európy a u nás je vysoké percento (až 80%) vzniku HBeAg sérokonverzie (4,25) sprevádzanej zvýšením ALT, bez výraznejších prejavov hepatitídy. Vznik

cirhózy alebo HCC v detskom veku je raritný. Monitorovanie aktivity ako aj sérologického profilu je podobné ako u dospelých, v prípade trvania aktivity v podobe zvýšenia ALT pri trvajúcej replikácii je indikovaná biopsia pečene. Ak sa potvrdí CHB je potrebné zvážiť špecifickú terapiu.

Rozhodnutie o špecifickej terapii spočíva na zväžení rovnakých faktorov ako u dospelých. V prípade HBeAg pozitívnej CHB sa štandardne odporúča podávať konvenčný IFN-alfa2b v dávke 5 miliónov IU/m² 3x do týždňa. Sú zmienky o podávaní aj PEGIFN v dávke 100 mcg/m² raz za 7 dní, zatiaľ však bez zaradenia do indikácií. Úspešnosť docielenia HBeAg sérokonverzie sa udáva okolo 30%, HBsAg sérokonverzia je podobná ako u dospelých. Vplyv liečby na zníženie rizika vzniku cirhózy alebo HCC nie je známy (4). Liečba, monitoring počas liečby a po jej ukončení je rovnaký ako u dospelých. **Je nutné podčiarknuť** nevyhnutnosť sledovania váhy a rastu detí pre známe NÚL IFN-alfa/PEGIFN-alfa.

Preto sa terapia IFN-alfa/PEGIFN-alfa neodporúča počas prudkého rastu, tzn. pred 3. rokom života a počas puberty.

Rozhodovanie sa o podávaní nukleoz(t)idových analógov spočíva na rovnakých princípoch ako u dospelých.

Liečba CHB v špeciálnych skupinách pacientov

V gravidite je IFN-alfa/PEGIFN-alfa kontraindikovaný; podľa FDA je zaradený v skupine X, je však možná liečba nukleot(z)idovými analógmi. Ani u pacientov liečených chemoterapiou, imunosupresívnou liečbou (vrátane pacientov po transplantácii solídnych orgánov), biologickou liečbou, dialyzovaných pacientov, či pacientov súčasne koinfikovaných vírusom HIV či pri fulminantnej hepatitíde nepoužívame liečbu IFN-alfa/PEGIFN-alfa, preferujeme nuklet(z)idové analógy.

Záver

Chronická hepatitída B je choroba, ktorá môže progredovať do cirhózy pečene. Jej komplikácie a eventuálny vznik hepatocelulárneho karcinómu zásadným spôsobom zhoršujú prognózu pacientov, preto musíme venovať náležitú pozornosť diagnostike, vytypovaniu pacientov, ktorí potrebujú špecifickú liečbu a jej správne výberu. Liečba IFN-alfa/PEGIFN-alfa je liečbou časovo termínovanou a u časti pacientov vedie k dlhodobej supresii replikácie vírusu hepatitídy B.

Literatúra

1. Balkwill FR. Peptide regulatory factors: interferons. *Lancet* 1989;8646:1060-1063.
2. Baron S, Tyring SK, Fleischmann WR et al. The Interferons Mechanisms of Action and Clinical Applications. *JAMA* 1991;266(10):1375-1383.
3. Bonino F, Marcellin P, Lau GK et al. Predicting response to peginterferon alpha-2a, lamivudine and the two combined for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Gut* 2007; 56: 699-705.
4. Bortolotti F, Guido M, Bartolacci S et al. Chronic hepatitis B in children after eantigen seroclearance: final report of a 29-y longitudinal study. *Hepatology* 2006;43:556-562.
5. Dianzani F, Antonelli G, Capobianchi MR. The biological basis for the clinical use of interferon. *J Hepatol* 1990;11(suppl. 1):S5-S10.
6. Dienes HP, Hess G, Woorsdorfer M et al. Ultrastructural localization of interferon producing cells in the livers of patients with chronic hepatitis B. *Hepatol* 1991;13:321-326.
7. Erhardt A, Blondin D, Hauck K et al. Response to interferon alpha is hepatitis B virus genotype dependent: genotype A is more sensitive to interferon than genotype D. *Gut* 2005;54:1009-1013.
8. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;50:227-242.
9. Fent K, Zbinden G. Toxicity of interferon and interleukin. *Trends in Pharmacological Sciences* 1987;8:100-105.
10. Floreani A, Chiaramonte M, Greggio NA et al. Organ-specific autoimmunity and genetic predisposition in interferon - treated HCV - related chronic hepatitis patients. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998;30:71-76.
11. Fried MW, Piratvisuth T, Lau GK et al. HBeAg and hepatitis B virus DNA as outcome predictors during therapy with peginterferon alfa-2a for HBeAg positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2008;47:428-434.
12. Chen CJ, Yang HI, Su J et al. Serial monitoring of viral load and serum alanine aminotransferase level and the risk of hepatocellular carcinoma (HCC): R.E.V.E.A.L.-HBV study update. *J Hepatol* 2008;48(suppl):S61.
13. Chu CM, Liaw YF. Increased incidence of fulminant hepatic failure in previously unrecognized HBsAg carriers with acute hepatitis independent of etiology. *Infection* 2005;33(3):136-139.
14. Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H et al. Pegylated interferon alpha-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomized trial. *Lancet* 2005;365:123-129.
15. Keefe EB, Dieterich DT, Han SH, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: 2008 update. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1315-1341.
16. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004;351(15):1521-1531.
17. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507-539.
18. Marcellin P, Lau GK, Bonino F et al. Peginterferon alpha-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004;351:1206-1217.
19. Michalevicz R, Revel M. Interferons regulate the in-vitro differentiation of multilineage lympho - myeloid stem cells in hairy cell leukaemia. *Proceeding of the National Academy of Sciences (USA)* 1987;84:2307-2311.
20. Perez V, Findor J, Tanno H et al. A controlled trial of high-dose interferon, alone and following prednisone withdrawal, in the treatment of chronic hepatitis B: Long term follow-up. *Gut* 1993;34(Suppl.2):S91-S94.
21. Perillo RP. Treatment of chronic hepatitis B with interferon: Experience in Western countries. *Sem Liver Dis* 1989;9:240-248.
22. Perillo RP. Hepatitis B surface antigen quantification as a current-day paradox: Obtaining the gold in the face of diminishing returns. *Hepatology* 2009;49:1063-1065.
23. Perrillo RP, Lai CL, Liaw YF et al. Predictors of HBeAg loss after lamivudine treatment for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002;36:186-194.
24. Poynard T, Chutaputti A, Hwang SG et al. Sustained off-treatment HBeAg response in telbivudine and lamivudine treated HBeAg-positive patients from the GLOBE study. *J Hepatol* 2007;46(Suppl.1):S27.
25. Ruiz-Moreno M, Otero M, Millan A et al. Clinical and histological outcome after hepatitis B e antigen to antibody seroconversion in children with chronic hepatitis B. *Hepatology* 1999;29:572-575.
26. Watanabe U, Hashimoto E, Hisamitsu T et al. The risk factor for development of thyroid disease during interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1994;89:399-403.
27. Wong DKH, Cheung AM, O'Rourke K et al. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1993;119:312-323.

NUKLEOZ(T)IDOVÉ ANALÓGY V LIEČBE CHRONICKEJ VÍRUSOVEJ HEPATITÍDY B

Michal Rastislav Piják

1. interná klinika SZU, FNsP Bratislava, pracovisko Kramáre

Súhrn

V súhrnom referáte sú uvedené indikácie liečby nukleot(z)idovými analógmi pri hepatitíde B, hodnotenie efektivity liečby, terapeutické možnosti pri zlyhaní liečby, profylaktické podávanie nukleot(z)idových analógov a liečba špeciálnych skupín pacientov s chronickou hepatitídou B.

Kľúčové slová

Hepatitída B – nukleot(z)idové analógy – lamivudín – adefovir – tenofovir – entecavir

NUCLEOZ(T)IDE ANALOGUES IN THE TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS B

Michal Rastislav Piják

1st Dept of Internal Medicine, Slovak Medical University, Bratislava – Kramáre

Abstract

In this review are presented indications of treatment by nucleot(z)ide analogues in hepatitis B, evaluation of treatment effectivity, therapeutical options by treatment failure, prophylactic administration of nucleot(z)ide analogues and treatment of specific patients with chronic hepatitis B.

Key words

Hepatitis B - nucleot(z)ide analogues – lamivudine – adefovir – tenofovir – entecavir

1. Úvod

Podľa kvalifikovaných odhadov je celosvetovo infikovaných vírusom hepatitídy B (HBV) asi 400 miliónov ľudí. V celosvetovom meradle zomiera ročne 1 milión ľudí na dekompenzovanú cirhózu pečene a hepatocelulárny karcinóm (HCC) a tieto konečné štádiá infekcie HBV reprezentujú indikáciu pre 5-10% transplantácií pečene.

Správy o úspešnej antivírusovej liečbe chronickej hepatitídy B (CHB) sa objavili už pred tridsiatimi rokmi a počas poslednej dekády sa pokrok v tejto oblasti dramaticky akceleroval. Spolu s týmto pokrokom sa ukázala komplexnosť celého problému a do popredia sa dostali otázky koho, kedy a čím liečiť. Výsledky klinických štúdií jasne ukázali, že je treba zmeniť predovšetkým odporúčania týkajúce sa liečby nukleoz(t)idovými analógmi (NUK).

Pre liečbu CHB je v súčasnosti, okrem interferónu (IFN) alfa, dostupných niekoľko NUK, z ktorých v Európe sa schválili lamivudín (LAM), adefovir (ADV), entecavir (ETV), telbivudín (LdT) a tenofovir (TDF). Okrem toho sa povolila kombinácia TDF a emtricitabínu (EFT) v jednej tabletky na liečbu infekcie HIV. Zdá sa, že EFT, ktorý má podobnú štruktúru, účinnosť a profil rezistencie ako LAM, nemá žiadnu výhodu voči LAM.

NUK používané pre liečbu CHB patria do troch

skupín: L-nukleozidy (LAM, LdT, EFT), deoxyguanozínové analógy (ETV) a acyklické nukleozidové fosfonáty (ADF a TDF). Ďalší NUK účinný proti HBV je pyrimidínový analóg clevudín, ktorý sa odlišuje od iných NUK tým, že je schopný vyvolať dlhšie trvajúcu supresiu HBV DNA po ukončení liečby. Napriek tomu predbežné klinické štúdie naznačujú, že clevudín je menej potentný v supresii HBV DNA a indukovaní sérokonverzie HBV DNA.

2. Metodológia

Viacere profesionálne spoločnosti a expertné skupiny vypracovali odporúčania (guidelines) pre liečbu CHB (1-8), ktoré sa v pravidelných intervaloch aktualizujú. Medzi najaktuálnejšie a najautoritatívnejšie odporúčania patria nedávno inovovaná smernica Európskej asociácie pre štúdium pečene (EASL) (2), smernica Americkej spoločnosti pre štúdium pečene (AASLD) (8), smernica amerického panelu expertov (6) a smernica Ázijsko-pacifického panelu expertov (7).

Odporúčania, ktoré sa uvádzajú v tomto prehľade, sú prevzaté z poslednej smernice EASL publikovanej vo februári 2009 (2). V uvedenej smernici sa pri hodnotení dôkazov použil systém GRADE (Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation system), podľa ktorého sa

sila odporúčaní, vyjadrujúca kvalitu dôkazu, klasifikovala do troch úrovní: vysoká (A), stredná (B) a nízka (C). Uvedený systém poskytuje dva stupne odporúčaní: silné (1) a slabé (2). Čím je kvalita dôkazu vyššia, tým opodstatnenejšie je silné odporúčanie. Čím vyššia je variabilita hodnôt a preferencií alebo väčšia neistota, tým opodstatnenejšie je slabšie odporúčanie.

3. Virologické a epidemiologické faktory HBV infekcie

3.1. Klinicky významné proteíny HBV

Medzi klinicky významné proteíny vírusu patria:

1. obalový proteín, tzv. povrchový antigén hepatitídy B (HBsAg),
2. štruktúrny nukleokapsidový jadrový proteín, tzv. jadrový antigén hepatitídy B (HBcAg),
3. solubilný nukleokapsidový proteín, tzv. e-antigén hepatitídy B (HBeAg).

HBsAg v sére je markerom HBV infekcie a jeho vymiznutie spojené s objavením protlátok proti HBsAg (antiHBs) je znakom vyliečenia. HBeAg je sérovým markerom aktívnej replikácie vírusu a sprevádzajú ho sérové koncentrácie HBV DNA, ktoré sú 10^5 až 10^6 IU/ml alebo vyššie. HBeAg status rozlišuje dve kategórie chronickej HBV infekcie:

- **HBeAg pozitívna chronická HBV infekcia** je spojená s vysokou úrovňou HBV replikácie a spontánnou sérokonverziou z HBeAg pozitívnej na antiHBe pozitívnu infekciu s redukción replikácie HBV a klinickým zlepšením.
- **HBeAg negatívna chronická HBV infekcia** je spôsobená mutáciou v precore a core-promoter génu, ktorá obmedzuje syntézu HBeAg a zodpovedá za narastajúci výskyt týchto prípadov. V porovnaní s HBeAg pozitívnou formou sa vyznačuje tendenciou k progresívnejšiemu poškodeniu pečene, fluktuujúcou aktivitou alanínaminotransferázy (ALT), nižšími koncentraciami HBV DNA a vysokým výskytom relapsov po ukončení liečby.

V súčasnosti je známych 8 genotypov HBV, ktoré sa líšia klinickým priebehom a odpoveďou na liečbu.

3.2. Dichotómia klinickej exprese HBV infekcie

HBV používa na jeho replikáciu retrovírusovú stratégiu (reverzná transkripcia z RNA na DNA). Kompletná eradikácia HBV infekcie pravdepodobne neexistuje, pretože stabilná a veľmi odolná, kovalentne uzavretá cirkulárna DNA (covalently closed circular DNA, cccDNA) sa etabluje v jadre hepatocytu a integruje do genómu hostiteľa. Z hľadiska interakcie medzi vírusom a hostiteľom možno rozlíšiť 4 virologické fázy HBV infekcie (tab.1). Táto kategorizácia vyjadruje vysokú imunologickú toleranciu vo včasnom období a relatívne nízku toleranciu v neskoršom období prirodzeného vývoja chronickej HBV infekcie získanej v rannom veku života. Progresiu z akútnej do chronickej HBV infekcie významne ovplyvňuje vek pacienta, v ktorom došlo ku kontaktu s vírusom. Vek má tiež vzťah k dichotómii klinickej exprese HBV infekcie charakterizovanej oblasťami s vysokou prevenciou (napr. ázijské krajiny) a nízkou prevenciou (napr. priemyselne vyspelé západné krajiny).

Imunotolerančná fáza sa vyskytuje vo včasnej dekáde života a je spojená so zanedbateľným pečňovým poškodením napriek vysokej úrovni replikácie. Na Ďalekom východe sa infekcia získava prevažne perinatálnym (vertikálnym) prenosom od matky. V tomto období nezrelý imunitný systém nie je schopný rozlíšiť rozdiely medzi vírusom a hostiteľom, čo vedie k vysokej imunologickej tolerancii vírusu. Bunkové imunitné odpovede proti proteínom HBV, ktoré sú spojené s akútnou hepatitídou, sa nevytvárajú až u 90% infikovaných osôb, čo má obvyčajne za následok vznik celoživotnej infekcie. Pri infikovaní detí mladších ako 5 rokov je pravdepodobnosť vzniku chronickej infekcie HBV 25-50%. Infekcia novorodencov a malých detí je v súčasnej dobe v Slovenskej republike výnimočná vďaka skrínungu všetkých gravidných žien na prítomnosť HBsAg a následnej pasívnej a aktívnej

Tab. 1: Fázy chronickej HBV infekcie: kandidáti na liečbu

	Imunotolerančná	Imunoeliminačná (HBeAg-pozit. CHB)	Nereplikačná (inaktívny nosič)	Reaktivačná (HBeAg-negat. CHB)
HBV DNA IU/ml	105 - 1010	104 - 1010	<104	103 - 108
HBeAg	Pozit	Pozit	Negat	Negat
ALT	Normálne	Vysoké alebo kolísavé	Mormálne	Vysoké alebo kolísavé
Iné	-	Aktívny zápal pri biopsii	HBsAg nedetekovateľný	Aktívny zápal pri biopsii
Kandidáti na liečbu	Nie	Áno	Nie	Áno

imunizácii novorodencov HBsAg pozitívnych matiek. Navyše, od roku 2001 sa v našej republike robí plošná vakcinácia proti HBV u dojčiat od 13. týždňa veku a u detí v 11. roku veku.

Imunoeliminačná fáza sa vyskytuje v neskorších dekádach života a je spojená s aktívnou chorobou pečene. V západných priemyselne vyspelých krajinách sa väčšina akútnych infekcií HBV vyskytuje počas dospievania a rannej dospelosti, pretože životný štýl a prostredie (ako je sexuálna aktivita, intravenózna aplikácia drog a pracovná expozícia) podporujú krvou prenášané infekcie. U dospelých osôb bez poruchy imunitného systému silná imunitná odpoveď proti „cudzím“ proteínom HBV, ktoré sú exprimované na hepatocytoch, vedie ku klinicky manifestnej akútnej hepatitíde, ktorá vedie takmer u všetkých, až na 1% infikovaných osôb, k odstráneniu infekcie.

Uvedená dichotómia nie je schopná vysvetliť prítomnosť významného pečeneového poškodenia a fibrózy počas evidentného imunotolerančného obdobia u niektorých pacientov alebo prítomnosť nekroinflamačného pokoja počas imunoeliminačnej fázy v neskoršom priebehu chronickej HBV infekcie. Je zrejmé, že imunologická tolerancia proti HBV, ktorá vznikla počas perinatálnej infekcie je síce hlboká a celoživotná, ale nie je úplná. To znamená, že môže dochádzať k malému stupňu poškodenia pečene, ktoré je zodpovedné za 40% životné riziko smrti následkom choroby pečene u mužov a o niečo menej u žien.

Progresia choroby pečene pri HBV infekcii sa zvyšuje pri aktívnej replikácii vírusu, čo sa prejavuje prítomnosťou HBV DNA nad prahom detekcie, ktorý je približne 10^3 až 10^4 IU/ml. Hoci perinatálna infekcia môže mať vo včasných dekádach života za následok vysokú úroveň replikácie HBV, bez výraznejšieho poškodenia pečene, riziko progresie do cirhózy a HCC je úmerné úrovni HBV DNA

pretrvávajúcej v priebehu času. Pacienti s hladinou sérového HBV DNA pod 10^3 IU/ml a normálnou koncentraciou ALT sa považujú za tzv. **inaktívnych nosičov** s nízkym rizikom klinickej progresie, hoci zriedka sa môže u nich vyskytnúť reaktivácia, ktorá je buď spontánna alebo v dôsledku imunosupresie.

4. Sérologická a molekulárna diagnostika infekcie HBV

V tabuľke 2 je uvedený prehľad sérologických a molekulárne genetických nálezov pri infekcii HBV. Uvedené nálezy predstavujú najčastejšie a najjednoduchšie možné varianty. V prípade rôznych mutácií genómu vírusu sa môžu sérologické nálezy významne líšiť. Pri nejasnostiach je preto vhodné konzultovať príslušné špecializované pracovisko.

K dôkazu HBV DNA v sére sa používa predovšetkým metóda PCR. V súčasnosti sa odporúča používať vysoko senzitívnu PCR v reálnom čase. Výsledky získané touto metódou sa udávajú v medzinárodných jednotkách na mililiter (IU/ml). Je bezpodmienečne nutné kvantifikovať množstvo vírusu v sére validovanými testami s citlivosťou aspoň v ráde stoviek IU/ml. Hladinu HBV DNA vyjadrenú v IU/ml možno orientačne prepočítať na kópie na mililiter pomocou vzorca: $\text{HBV DNA (IU/ml)} \times 5 = \text{HBV DNA (kópie/ml)}$. Na stanovenie virémie je možné použiť aj priame molekulovo hybridizačné metódy, ktorých dolná hranica senzitivity je obvyčajne 10^5 kópií/ml.

Ako klinicky významná úroveň replikácie sa uvádza hladina $>20\,000$ IU/ml (10^5 kópií/ml) u HBeAg pozitívnej chronickej hepatitídy B. U HBeAg negatívnej chronickej hepatitídy B sa ako významná berie väčšinou hladina HBV DNA v sére vyššia než 2000 IU/ml (10^4 kópií/ml), s prihliadnutím k aktivite ALT, histologickému nálezu, veku a prítomnosti rizikových faktorov HCC.

Tab. 2: Typické sérologické a molekulárno-genetické nálezy jednotlivých štádií prirodzeného vývoja infekcie HBV

	HBsAg	anti-HBs	HBeAg	anti-HBe	IgG anti-HBc	IgM anti-HBc	HBV DNA
Akútna hepatitída B	+	-	+	-	+	+	+
CHB-HBeAg pozit.	+	-	+	-	+	+/-	+
CHB-HBeAg negat.	+	-	-	+/-	+	+/-	+
Inaktívne nosičstvo*	+	-	-	+	+	-	-
Postinfekčné protilátky	-	+	-	+	+	-	-
Postvakcinačné protilátky	-	+	-	-	-	-	-

* Inaktívne nosičstvo sa odlišuje od HBeAg- negat. CHB na základe nedetekovateľnej HBV DNA ($< 10^3$ kópií/ml) a neprítomnosťou nekroinflamačnej aktivity (normálne ALT alebo histológia)

5. Cieľ liečby

Cieľom liečby CHB je zlepšiť kvalitu života a prežívanie zabránením progresie choroby do cirhózy, dekompenzovanej cirhózy, terminálneho štádia cirhózy, HCC a smrti. Tento cieľ sa môže dosiahnuť trvalým potlačením replikácie HBV, čo vedie k redukcii histologickej aktivity chronickej hepatitídy s následným znížením rizika cirhózy a HCC u necirhotických pacientov a pravdepodobne, ale v menšej miere, aj u cirhotických pacientov (B1). Napriek tomu, infekcia HBV sa nedá úplne eradikovať vzhľadom na perzistenciu kovalentne uzavretej cirkulárnej DNA v jadre infikovaných hepatocytov.

Konečným cieľom liečby má byť redukcia HBV DNA na najnižšiu možnú úroveň, ideálne pod dolnú hranicu detekcie analytických metód PCR v reálnom čase (10-15 IU/ml, t.j. 50-75 kópii/ml), aby sa zaistila virologická supresia vedúca následne k biochemickej remisii, histologickému zlepšeniu a prevencii komplikácií. Redukcia HBV DNA na nízke hodnoty indukovaná liečbou IFN alfa alebo NUK je spojená s remisiou choroby.

Aby sa redukovalo riziko rezistencie na NUK je treba dosiahnuť pretrvávajúcu redukciu HBV DNA na nedetekovateľné hodnoty. Súčasne sa tým zvyšuje šanca na sérokonverziu HBe u HBeAg pozitívnych pacientov a pravdepodobnosť dosiahnutia straty HBsAg na strednú alebo dlhú dobu u HBeAg pozitívnych, ako aj HBeAg negatívnych pacientov. Ak nie je k dispozícii vysoko citlivá metóda PCR v reálnom čase, mala by sa koncentrácia HBV DNA merať čo najcitlivejšími metódami, ktoré sú k dispozícii.

1. U HBeAg pozitívnych a HBeAg negatívnych pacientov je ideálnym konečným cieľom liečby trvalá strata HBsAg, spojená so sérokonverziou alebo bez sérokonverzie na anti-HBs. Toto je spojené s kompletnou a definitívnou remisiou aktivity CHB a zlepšením dlhodobých výsledkov (A1).
2. U HBeAg pozitívnych pacientov je postačujúcim konečným cieľom sérokonverzia HBe, pretože sa potvrdilo spojenie so zlepšenou prognózou (A1).
3. U HBeAg pozitívnych pacientov, u ktorých sa nedosiahla HBe sérokonverzia a u HBeAg negatívnych pacientov je ďalším najžiadanejším konečným cieľom pri liečbe NUK pretrvávajúca nedetekovateľná koncentrácia HBV DNA počas liečby. Na rozdiel od NUK sa pri liečbe IFN požaduje pretrvávajúca nedetekovateľná koncentrácia HBV DNA aj po ukončení liečby (A1).

6. Definície odpovede na liečbu

V liečbe CHB možno použiť dve skupiny liekov - IFN alfa a NUK. Podľa smernice EASL sa definície odpovede na antívirusovú liečbu rozlišujú podľa typu liečby.

1. Primárna neprítomnosť odpovede: Ide o pokles HBV DNA $< 1 \log_{10}$ IU/ml v porovnaní s bazálnou hodnotou v 3. mesiaci liečby. Definícia sa vzťahuje na liečbu NUK aj IFN.
2. Virologická odpoveď: Pri liečbe NUK sa požaduje nedetekovateľná HBV DNA vyšetrená PCR v reálnom čase počas 48 týždňovej liečby. Pri liečbe IFN sa požaduje koncentrácia HBV DNA < 2000 IU/ml v 24. týždni liečby.
3. Sérologická odpoveď: Definícia sa vzťahuje iba na liečbu IFN a znamená sérokonverziu HBe u pacientov s HBeAg-pozitívnou CHB.
4. Parciálna virologická odpoveď: Definícia sa vzťahuje iba na liečbu NUK. Ide o pokles HBV DNA $> 1 \log_{10}$ IU/ml, ale je prítomná detekovateľná HBV DNA vyšetrená PCR v reálnom čase. PVO by sa mala stanoviť v 24. týždni, ak sa jedná o liečbu menej potentnými NUK s nízkou genetickou bariérou rezistencie (LAM a LdT) a v 48. týždni liečby pri liečbe vysoko potentnými NUK, s vyššou genetickou bariérou rezistencie, alebo liekmi s neskorým vývojom rezistencie (ETV, ADV, TDF).
5. Virologické vzplanutie (breakthrough): Podľa smernice EASL sa definícia vzťahuje iba na liečbu NUK. Ide o potvrdené zvýšenie HBV DNA $> 1 \log_{10}$ IU/ml v porovnaní s najnižšou hodnotou (nadir) HBV DNA počas liečby. Obyčajne predchádza biochemickému vzplanutiu, ktoré sa manifestuje zvýšením koncentrácií ALT. Hlavnými príčinami virologického vzplanutia sú zlá spolupráca pacienta a selekcia rezistentných variantov HBV (A1).
6. Rezistencia na NUK: charakterizuje ju selekcia HBV variantov so substitúciou aminokyselín, ktoré znižujú citlivosť na podávané NUK. Rezistencia môže mať za následok primárne zlyhanie liečby alebo virologické vzplanutie počas liečby (A1).

6.1. Poznámky k definíciám odpovede na liečbu

V smernici EASL sú definície pre IFN a NUK podobné a nerozlišuje sa, či ide o trvalú alebo dočasnú odpoveď. Potreba takéhoto rozlíšenia vyplýva zo skutočnosti, že virologická odpoveď po 1 roku liečby IFN je obyčajne trvalá, kým pri liečbe NUK je prevažne dočasná a pacienti musia užívať liek dlhodobo.

V súvislosti s virologickým vzplanutím počas liečby používajú niektorí experti termín sekundárne zlyhanie a definujú ho ako vzostup HVB DNA $\geq 1 \log_{10}$ IU/ml, potvrdený dvoma po sebe nasledujúcimi vyšetreniami v intervale 1 mesiaca u pacientov s iniciálnym terapeutickým efektom. V smernici sa tiež neuvádza definícia relapsu po ukončení liečby, ktorá sa zvykne definovať ako vzostup HBV DNA $\geq$ viac ako $1 \log_{10}$ IU/ml po ukončení liečby.

Lepším ukazovateľom trvalej odpovede pri liečbe NUK by mohla byť sérologická odpoveď, ktorá sa však pri NUK neuvádza. U novších NUK, ako je TDF, sa výskyt sérologickej odpovede po jednom roku približuje liečbe IFN. Okrem toho, sérologická odpoveď by mala zahrňovať aj vymiznutie HBsAg a prípadnú sérokonverziu na anti-HBs, ktorá sa však môže objaviť až po určitej latencii. Podobná latencia, ktorá môže trvať aj niekoľko rokov, býva aj v prípade sérokonverzie na anti-HBe.

7. Indikácie na liečbu

Indikácie na liečbu sú vo všeobecnosti rovnaké pre HBeAg pozitívnu ako aj HBeAg negatívnu CHB. Sú založené na kombinácii troch kritérií:

- koncentrácia HBV DNA vyšetrená PCR v reálnom čase,
- aktivita aminotransferáz,
- histologický stupeň zápalu a štádium fibrózy.

Pacienti sa indikujú na liečbu, keď koncentrácia HBV DNA presahuje 2000 IU/ml (t.j. cca 10^4 kópií/ml) a/alebo keď aktivita ALT je nad hornou hranicou normy (HHN) daného laboratória a keď biopsia pečene (alebo neinvazívne markery validované pre pacientov infikovaných HBV) vykazujú stredný až ťažký stupeň nekroinflammácie a/alebo fibrózy pri použití štandardizovaného systému (napr. aspoň stupeň A2, alebo štádium F2 podľa METAVIRu) (A1).

Indikácie pre liečbu musia tiež brať do úvahy vek, zdravotný stav a dostupnosť antivírusových liekov v individuálnych krajinách. Niektoré špeciálne skupiny pacientov treba posudzovať osobitne:

- **Pacienti v imunitolerančnom virologickom štádiu:** Väčšina pacientov vo veku pod 30 rokov, ktorí majú perzistujúco normálnu aktivitu ALT a vysokú koncentráciu HBV DNA (obvyčajne nad 10^7 IU/ml), bez klinických prejavov choroby pečene a bez rodinnej anamnézy HCC alebo cirhózy, si nevyžaduje okamžitú biopsiu pečene ani liečbu. Týchto pacientov treba pravidelne sledovať (B1).
- **Pacienti s miernou CHB:** Ide o pacientov s mierne zvýšenými ALT (menej ako 2-násobok HHN) a s miernym histologickými nálezom (napr. menej než A2F2 podľa METAVIRu) (B1).

Týchto pacientov treba sledovať.

- **Pacienti s kompenzovanou cirhózou pečene:** Títo pacienti sa indikujú na liečbu, pokiaľ majú detekovateľnú HBV DNA a to aj v prípade, že majú normálnu aktivitu ALT a/alebo, keď koncentrácia HBV DNA je pod 2000 IU/ml (t.j. cca 10^4 kópií/ml) (B1).
- **Pacienti s dekompenzovanou cirhózou pečene:** Títo pacienti si vyžadujú urgentnú antivírusovú liečbu. Dôležité je, aby sa dosiahlo rýchle a hlboké potlačenie replikácie vírusu a efektívna prevencia rezistencie. Kontrola replikácie vírusu môže viesť k výraznému klinickému zlepšeniu. U pacientov s veľmi pokročilou chorobou pečene sa tento benefit nemusí prejaviť a títo pacienti by sa mali indikovať na transplantáciu pečene (A1).

7.1. Poznámky k indikáciám a porovnanie s inými smernicami

Významným pokrokom nových odporúčaní EASL je skutočnosť, že hranica virémie pre indikáciu k liečbe sa znížila z 10^5 na 10^4 kópií/ml a to pre HBeAg pozitívnych i HBeAg negatívnych pacientov. V predchádzajúcom odporúčaní EASL sa hranica 10^5 vzťahovala dokonca aj na cirhotikov.

Podľa poslednej smernice AASLD hranica pre liečbu pacientov bez cirhózy (HBeAg pozitívnych i negatívnych) je stále 10^5 a pre pacientov s cirhózou 10^4 kópií/ml. Smernica amerického panelu expertov a smernica Ázijsko-pacifického panelu expertov udáva pre pacientov bez cirhózy s pozitivitou HBeAg hranicu 10^5 a pre HBeAg negatívnych pacientov hranicu 10^4 kópií/ml. V prípade cirhózy obe uvedené smernice udávajú hranicu 10^4 kópií/ml.

8. Predpovedné ukazovatele odpovede na liečbu

Identifikovalo sa niekoľko všeobecných ukazovateľov predpovedajúcich odpoveď na liečbu, prítomných pred jej zahájením a počas liečby. Tieto ukazovatele sú odlišné pri liečbe IFN a NUK.

- **Faktory predpovedajúce sérokonverziu HBe pred zahájením liečby:**
 - nízka nálož vírusu (HBV-DNA pod 10^7 IU/ml alebo $7 \log_{10}$ IU/ml),
 - vysoká aktivita ALT (viac ako trojnásobok HHN),
 - vysoké skóre aktivity pri biopsii pečene (aspoň A2).

Tie isté faktory sa vzťahujú na úspešnosť liečby NUK (aspoň A2) a IFN (B2).
- **Pokles HBV DNA počas liečby:** Počas liečby NUK sa za virologickú odpoveď považuje nede-
tekovateľná HBV DNA, ktorá sa hodnotí v 24.

a 48. týždni. Je spojená s nízkym výskytom rezistencie, t.j. zlepšenou vyhliadkou udržania virologickej odpovede a HBeAg sérokonverzie u pacientov s HBeAg pozitivitou. Platí to pre LAM, ADV a LdT (B1). Pri liečbe IFN sa hodnotí pokles HBV DNA v 12. týždni. Pokles na menej ako 20 000 IU/ml sa spája s 50% pravdepodobnosťou sérokonverzie HBe u HBeAg pozitívnych pacientov a s 50% pravdepodobnosťou trvalej odpovede u HBeAg negatívnych pacientov.

- **Pokles HBeAg, resp. HBsAg počas liečby:** Pri liečbe IFN, pokles HBeAg v 24. týždni signalizuje trvalú virologickú odpoveď a stratu HBsAg. Stanovenie významu kvantifikácie HBsAg, ako indikátora trvalej virologickej odpovede a straty HBsAg u pacientov liečených IFN si vyžaduje ďalšie štúdie.
- **Genotyp HBV:** Genotyp je spojený s vyššou frekvenciou spontánnej (B>C), a pegINF indukovanej (A>B>C>D) sérokonverzie HBeAg a HBsAg, ale nekoreluje so stupňom supresie HBV DNA spojenej s liečbou NUK. Počty pacientov v klinických štúdiách s NUK boli ale príliš malé, aby sa mohol určiť vplyv genotypu na sérokonverziu HBeAg. Individuálna prediktívna hodnota genotypu sa v súčasnosti považuje za slabú a samotný genotyp by nemal ovplyvniť výber liečby (B2).

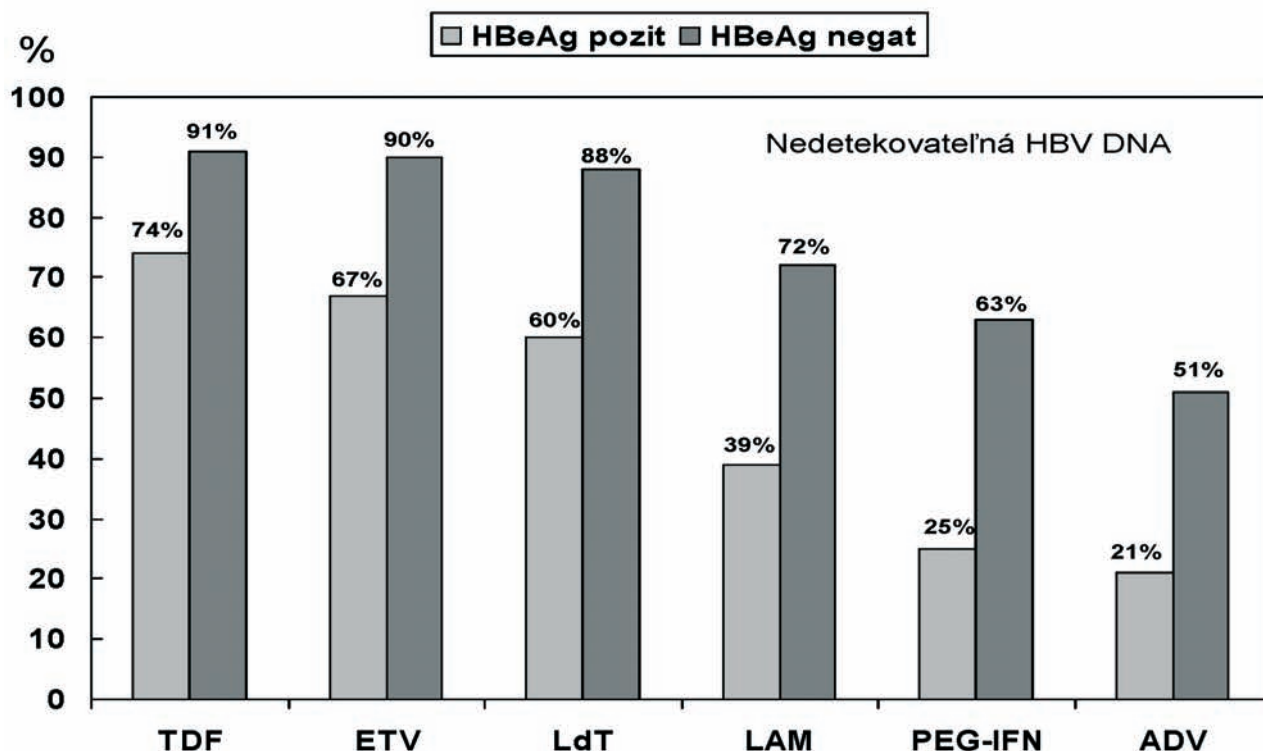
9. Antivírusová účinnosť súčasných terapií

Účinnosť NUK sa dokumentovala v randomizovaných kontrolovaných štúdiách po jednom roku liečby (dva roky pri TDF). Dlhodobé výsledky (do 5 rokov) získané u niektorých podskupín pacientov sú dostupné pre LAM, ADF, ETV, LdT a TDF. Stupeň odpovede týchto liekov v rozličných štúdiách znázorňuje obrázok 1. Tieto štúdie používali rôzne analytické metódy vyšetrenia HBV DNA a u všetkých liekov sa nerobili porovnávania „head-to-head“.

9.1. HBeAg pozitívni pacienti

Virologická odpoveď po jednom roku, definovaná rozlične v rôznych štúdiách a odlišne podľa súčasných odporúčaní EASL, bola v nasledujúcom poradí: 74% TDF, 67% ETV, 60% LdT, 36-40% LAM, 25% peg IFN, 21% ADV (obr. 1).

Sérokonverzia HBe bola v poradí: 30% pre konvenčný a pegylovaný IFN a približné 20% pre NUK. Stupeň HBe sérokonverzie sa zvyšuje pri pokračujúcej liečbe NUK, ale môže ho negatívne ovplyvniť vznik rezistencie, ktorej výskyt sa zvyšuje dĺžkou liečby (B1). Strata HBsAg po jednom roku bola v poradí: 3-4% peg IFN, 3% TDF, 2% ETV, 1% LAM, 0% ADV a LdT.



Obr. 1: Výskyt virologickej odpovede (nedetekovateľná HBV DNA) po jednom roku liečby pegIFN alfa a NUK (upravené podľa 2)

9.2. HBeAg negatívni pacienti

Virologická odpoveď po jednom roku, definovaná rozlične v rôznych štúdiách a odlišne podľa súčasných odporúčaní EASL, bola v nasledujúcom poradí: 91% TDF, 90% ETV, 88% LdT, 72% LAM, 63% pegIFN alfa, 51% ADV.

Strata HBsAg po jednom roku bola 3% pri peg IFN a 0% u všetkých NUK.

10. Výhody a nevýhody liečby IFN a NUK

Hlavné rozdiely medzi IFN a NUK sú uvedené v tab. 3. Okrem antivírusovej potencie a rezistencie na liečbu treba pri výbere zvážiť aj nežiaduce účinky a cenu liečby (tab. 4 a 5).

10.1. Výhody a nevýhody liečby IFN

Hlavnou teoretickou výhodou IFN alfa (konvenčného i pegylovaného) je neprítomnosť rezistencie a potenciál pre imunologicky sprostredkovanú kontrolu HBV infekcie s možnosťou získania trvalej virologickej odpovede po ukončení liečby a možnosť straty HBsAg u pacientov, u ktorých sa dosiahla a udržala nedetekovateľná hladina HBV

DNA. Hlavnými nevýhodami liečby IFN sú časté vedľajšie účinky a potreba subkutánnej aplikácie. Okrem toho IFN je kontraindikovaný pri dekompenzovanej cirhóze, prítomnosti autoimunitnej choroby a u pacientov s nekontrolovanou ťažkou depresiou a psychózou (A1).

10.2. Výhody a nevýhody liečby NUK

Na rozdiel od IFN, liečba NUK má iba niekoľko malých nežiaducich účinkov a navyše NUK účinkujú aj u pacientov, ktorí predtým neodpovedali na IFN. Hlavnou nevýhodou NUK je riziko vzniku rezistencie, ktoré sa zvyšuje dĺžkou liečby.

NUK možno použiť bezpečne a efektívne u pacientov s hepatálnou dekompenzáciou, čo môže predĺžiť alebo zrušiť potrebu transplantácie pečene a pri pokročilej fibróze a cirhóze môže zabrániť vzniku hepatálnej dekompenzácie. Úspešná antivírusová liečba retarduje hepatálnu fibrózu a môže dokonca zvrátiť vývoj cirhózy. V USA znamenalo zavedenie NUK pre mnohých pacientov záchranu života a paralelne s tým 30% redukcii počtu čakaťelov na transplantáciu pečene ročne.

Tab. 3: Porovnanie výhod a nevýhod peg IFN alfa a NUK pri liečbe CHB

	peg IFN alfa	NUK
Výhody	Definitívna liečba	Silný antivírusový účinok
	Neprítomnosť rezistencie	Dobrá tolerancia
	Vysoký výskyt HBe a HBs sérokonverzie	Orálna aplikácia
Nevýhody	Mierny antivírusový účinok	Indefinitívna liečba
	Zlá tolerancia	Riziko rezistencie
	Subkutánne injekcie	Nižší výskyt HBe a HBs sérokonverzie

IFN je tiež kontraindikovaný pri dekompenzovanej cirhóze, autoimunitnej chorobe, orgánových transplantáciách (okrem pečene) a pri ťažkej depresii alebo psychóze

Tab. 4: Cena liečby antivírusovej terapie CHB

Liek	Dávka	Cena dávky (USD)	Cena za rok (USD)**
LAM	100 mg/deň	6,80	2482
EFT	200 mg/deň	10,61	3872
LdT	600 mg/deň	16,23	5924
ADV	10 mg/deň	18,11	6647
TDF	300 mg/deň	15,92	5811
ETV	0,5 mg/deň	23,82	8694
ETV	1,0 mg/deň*	23,82	8694
PegIFN alfa-2a	180 ucg/týždeň	385,00	18480

* Dávka 1 mg sa odporúča u pacientov s rezistenciou na LAM

** Údaje pre PegIFN sú za liečbu počas 48 týždňov.

Ostatné údaje sú za liečbu počas 365 dní. Ide o údaje podľa trhových cien v USA v roku 2007

Tab. 5: Porovnanie terapeutickú účinnosti a cenových nákladov IFN a NUK

Liek	Potencia (a)	Sérologická odpoveď (b)	Bariéra rezistencie	Cena za rok (USD) (c)
TDF	++++	+++	++++	5811
ETV	++++	++	++++	8694
LdT	+++	0	+	5924
ADV	++	0	+++	6647
LAM	++	0	+	2482
IFN	++	++++	++++	18480

(a) Vyjadruje schopnosť supresie replikácie (je nepriamo úmerná výskytu primárnej rezistencie).

(b) Ide o jeden z predpovedných faktorov trvalej virologickej odpovede.

(c) Ide o údaje podľa trhových cien v USA v roku 2007. Údaje pre PEG-IFN sú za liečbu počas 48 týždňov. Ostatné údaje sú za liečbu počas 365 dní.

ETV a TDF sú potentné inhibítory HBV a majú vysokú bariéru rezistencie. Môžu sa preto presvedčivo používať ako monoterapia prvej línie (A1). ETV je drahší ako TDF a má nižšiu bariéru rezistencie. Význam monoterapie ETV a TDF by sa mohol modifikovať v prípade objavenia rezistencie pri dlhšom trvaní liečby.

ADF je drahší ako TDF, je menej účinný a spôsobuje vyšší nárast rezistencie (A1). LdT je potentný inhibítor HBV, avšak v dôsledku nízkej genetickej bariéry k rezistencii sa pozoroval vysoký výskyt rezistencie u pacientov s vysokou bazálnou hladinou replikácie a u pacientov s detekovateľnou HBV DNA v 24. týždni liečby (A1). LAM je najlacnejší NUK, avšak má vysoký výskyt rezistencie pri monoterapii (A1).

10.3. Bezpečnosť liečby NUK

V klinických štúdiách sa bežné nežiaduce účinky lieku (NÚL) (bolesti hlavy, faryngitída, hnačky) vyskytovali rovnako často medzi pacientmi, ktorí dostávali placebo alebo ADV a väčšina citovaných NÚL nebola jednoznačne spojená s touto liečbou.

Napriek obavám z pankreatitídy, neuropatie, akútnej steatózy a laktátovej acidózy, spojených s liečbou NUK, sa tieto NÚL pozorovali iba zriedkavo a nespájajú sa definitívne s monoterapiou LAM, ADV a ETV. Zníženie kostnej denzity sa zriedka pozorovalo u HIV pozitívnych pacientov liečených TDF (B2). Potvrdenie týchto pozorovaní by si vyžadovalo dlhodobé štúdie. Dlhodobé monitorovanie karcinogenézy pri liečbe ETV práve prebieha. U pacientov liečených LdT sa zriedka pozorovala myopatia. U pacientov liečených pegINF alfa a LdT sa pozorovala neuropatia, preto by sa táto kombinácia nemala používať (B1).

Pretože všetky NUK sa vylučujú obličkami, odporúča sa u pacientov so zníženým klírensom kreatinínu urobiť príslušnú úpravu dávkovania (A1).

Renálna porucha sa zriedkavo referovala u pacientov s HIV infekciou, ktorí dostávali lieky proti HBV alebo u pacientov, ktorí počas liečby TDF alebo ADV (10mg/deň) užívali nefrotoxické lieky. Preto je potrebné príslušné monitorovanie na zachytenie nefrotoxicity a prispôbenie dávky.

ADV a TDF by sa mali užívať s veľkou opatrnosťou u pacientov s preexistujúcou chorobou obličiek. Renálna tubulárna acidóza, renálne straty fosfátov a zhoršenie renálnych funkcií sa vyskytlo až u ¼ pacientov liečených vysokými dávkami ADV (30-60mg/deň), ktoré sa objavili po 5-6 mesiacoch liečby a rýchlo ustúpili po jej prerušení. Tento NÚL je zriedkavý u pacientov, ktorí dostávajú 10mg ADV alebo TDF. Vzhľadom na tento NÚL, by sa mali u pacientov užívajúcich ADV alebo TDF kontrolovať koncentrácie kreatinínu a pri prejavoch toxicity by sa mala rýchlo modifikovať dávka, alebo liek vysadiť.

U pacientov s rôznymi stupňami hepatálneho poškodenia sú koncentrácie lieku porovnateľné, ale táto problematika sa zatiaľ dostatočne neskúmala. Môžu sa vyskytnúť exacerbácie hepatitídy B a u týchto pacientov sa vyžaduje omnoho intenzívnejšie monitorovanie (mesačne v prvých 3 mesiacoch u pacientov s cirhózou pečene). Začiatok komplikácií u týchto pacientov si vyžaduje urgentnú liečbu (B1).

10.4. Cena liečby CHB

Cenové náklady na liečbu CHB sú značne vysoké (tab. 4) a treba ich brať do úvahy pri zahájení liečby. Jednoročná liečba Peg-IFN stojí 18 000-20 000 USD, čo je podstatne viac ako liečba NUK. Na druhej strane, NUK treba podávať dlhodobo a preto kumulatívna cena môže rýchlo prekročiť cenu liečby Peg-IFN. Okrem toho, finančné krytie zdravotnými poisťovňami môže byť limitované, pretože väčšina kontrolovaných klinických štúdií hodnotila účinky

liečby počas jedného roka. Do úvahy treba brať aj dodatočné výdavky spojené s monitorovaním aktivity a koncentrácií HBV-DNA. V klinických štúdiách sa celý panel pečeňových testov, krvný obraz a koncentrácie HBV-DNA vyšetrovali každé 4 týždne počas a po ukončení liečby. V klinickej praxi však takéto intenzívne sledovanie netreba a u pacienta s kompenzovanou CHB postačuje pri liečbe NUK robiť kontroly každých 3-6 mesiacov.

11. Terapeutické stratégie: ako liečiť

Existuje niekoľko terapeutických možností pre individuálnych pacientov a niekedy je ťažké určiť, ktorá voľba je výhodnejšia. V súčasnosti sa používajú dve základné terapeutické stratégie, ktoré sú rovnako aplikovateľné pre HBeAg pozitívnu i HBeAg negatívnu CHB. Ide o liečbu s definovanou dĺžkou trvania pegINF alfa, alebo NUK a dlhodobú liečbu NUK. Okrem toho sa uvažuje o možnosti kombinovanej liečby IFN s NUK alebo kombinácie viacerých NUK.

11.1. Liečba s definovanou dĺžkou trvania

11.1.1. Liečba pegINF alfa

Liečba pegINF alfa v trvaní 48 týždňov sa odporúča hlavne pre HBeAg pozitívnych pacientov s najlepšou šancou na sérokonverziu HBe. Môže sa tiež použiť u HBe negatívnych pacientov, ktorí majú najlepšie vyhliadky na trvalú odpoveď po ukončení liečby. Ide o pacientov s vysokou bazálnou hodnotou ALT ($>3 \times \text{HHN}$) a HBV DNA menej ako 2×10^6 IU/ml (cca 10^7 kópií/ml), alebo $6,3 \log_{10}$ IU/ml pred liečbou. Pacientom by sa mala poskytnúť úplná informácia o výhodách, vedľajších účinkoch a nevýhodách pegINF alfa v porovnaní s NUK, aby sa mohli zúčastniť na rozhodovaní o výbere liečby (B2).

11.1.2. Liečba NUK

Liečba NUK s definovanou dĺžkou trvania je opodstatnená u pacientov s pozitivitou HBeAg, u ktorých sa dosiahla sérokonverzia HBe počas liečby. Presné trvanie liečby sa nedá vopred stanoviť, pretože závisí od objavenia sa sérokonverzie HBe, ktorá je častejšia u pacientov s vysokou koncentraciou ALT ($>3 \times \text{HHN}$) a HBV DNA menej ako 2×10^6 IU/ml (cca 10^7 kópií/ml), alebo $6,3 \log_{10}$ IU/ml pred liečbou (A1).

Ak sa pri liečbe NUK zistila sérokonverzia HBe, mala by sa liečba predĺžiť na ďalších 6, preferenčne až na 12 mesiacov. Pri takomto postupe možno očakávať pretrvávajúcu odpoveď (pretrvávanie anti-HBe protilátok po ukončení liečby) až u 80% pacientov (B1).

Pri úsilí o definovanú dĺžku liečby by sa mali použiť najpotentnejšie NUK s najvyššou bariérou rezistencie (TDF alebo ETV), aby sa rýchlo redukovala virémia na nedetekovateľné hodnoty a zabránilo vzplanutiu následkom HBV rezistencie (A1).

U pacientov s dobrými predpovednými faktormi odpovede (HBV DNA $< 2 \times 10^6$ IU/ml, t.j. cca 10^7 kópií/ml, alebo $6,3 \log_{10}$ IU/ml pred liečbou) by sa mohol použiť LdT. Pri jeho použití platia podobné princípy ako pri TDF a ETV. Navyše, v 24. týždni by sa mala metódou PCR verifikovať supresia HBV DNA, ktorá by mala byť pod detekčným limitom. V opačnom prípade je vysoká pravdepodobnosť vzniku rezistencie a zlyhanie liečby.

11.2. Časovo neobmedzená (dlhodobá) liečba

Táto stratégia sa používa iba pri liečbe NUK a odporúča sa u pacientov, ktorí nemôžu dosiahnuť trvalú virologickú odpoveď po ukončení liečby a vyžadujú si predĺženú liečbu. Ide o HBeAg pozitívnych pacientov, u ktorých nedošlo k sérokonverzii HBe a tiež u HBeAg negatívnych pacientov liečených NUK. Táto stratégia sa odporúča aj u pacientov s cirhózou pečene bez ohľadu na stav HBeAg, alebo sérokonverziu HBe (A1).

Ako liečba prvej línie by sa mali použiť lieky s optimálnym profilom rezistencie, t.j. TDF a ETV (A1). Za optimálne sa považuje udržať supresiu HBV DNA na nedetekovateľnej hodnote, nezávisle na tom, aký liek sa použije (B1). Informácie o úspešnosti, bezpečnosti a tolerabilite ETV a TDF z dlhodobého hľadiska (t.j. po 5-10 rokoch) zatiaľ nie sú známe. ADV je menej vhodný, pretože je drahší a menej účinný ako TDF a je väčšia pravdepodobnosť rezistencie.

11.3. Kombinovaná liečba

Informácie o účinnosti a bezpečnosti kombinácie pegINF s NUK sú obmedzené a v súčasnosti sa tento spôsob liečby neodporúča. Kombinácia pegINF alfa s LAM síce preukázala vyššiu odpoveď počas liečby, ale nemala vplyv na výskyt trvalej odpovede.

Niektorí experti odporúčajú kombináciu viacerých NUK, aby sa zabránilo potenciálnej rezistencii u pacientov s vysokou pravdepodobnosťou rozvoja rezistencie (vysoké bazálne koncentrácie HBV DNA), alebo u ktorých by vznik vírusovej rezistencie ohrozoval život pacienta v dôsledku zhoršenia základnej choroby (cirhóza). Zatiaľ nie je dostatok dôkazov pre použitie takéhoto postupu u doteraz neliečených „naivných“ pacientov (C1).

Napriek prebiehajúcim terapeutickým štúdiám, dlhodobá bezpečnosť kombinácie NUK a obzvlášť kombinácie ETV a TDF zatiaľ nie je známa a tento

spôsob je tiež cenovo nákladný (B2). U týchto pacientov by sa mohla zväziť kombinácia NUK v jednej tabletke, t.j. TDF + LAM, alebo TDF + ETV (Truvada) (C1).

12. Zlyhanie liečby

Rozlišujú sa tri základné typy zlyhania liečby: 1.primárne zlyhanie (primárna neprítomnosť odpovede, primárna rezistencia); 2.parciálna virologická odpoveď; 3.virologické vzplanutie v dôsledku antivírusovej rezistencie.

12.1. Primárne zlyhanie

Definuje sa ako pokles HBV DNA v 3. mesiaci liečby $<1 \log_{10}$ IU/ml v porovnaní s bazálnou hodnotou. Definícia sa vzťahuje na liečbu NUK aj IFN. Ak sa primárna rezistencia vyskytne pri liečbe IFN, treba ju prerušiť a zahájiť liečbu NUK. Ak sa primárna rezistencia vyskytne pri NUK, treba ho vymeniť za iný NUK.

Pri liečbe NUK je primárna rezistencia častejšia pri ADV (cca 10 až 20%), pretože sa musí podávať v suboptimálnej dávke vzhľadom na riziko nefrotoxicity. Napriek tomu je výskyt sekundárnej rezistencie pri ADV podstatne nižší ako pri LAM. Pri vzniku primárnej rezistencie na ADV sa odporúča rýchla výmena za TDF alebo ETV (B1). Pri LAM, LdT, ETV alebo TDF je primárna rezistencia zriedkavá, preto treba vždy skontrolovať compliance.

U spolupracujúceho pacienta s primárnou rezistenciou môže identifikácia možných HBV rezistentných mutácií formulovať záchrannú stratégiu, ktorá musí byť založená na včasnej zmene za potentnejší liek, ktorý je účinný proti rezistentnému variantu HBV (B1).

12.2. Parciálna virologická odpoveď

Parciálna virologická odpoveď (PVO) sa definuje ako pokles HBV DNA $>1 \log_{10}$ IU/ml oproti bazálnej hodnote, za prítomnosti detekovateľnej HBV DNA vyšetrenou PCR v reálnom čase. Hodnotenie PVO sa používa iba pri liečbe NUK a môže sa vyskytnúť u všetkých dostupných NUK. Pri jej objavení treba vždy vyšetriť compliance.

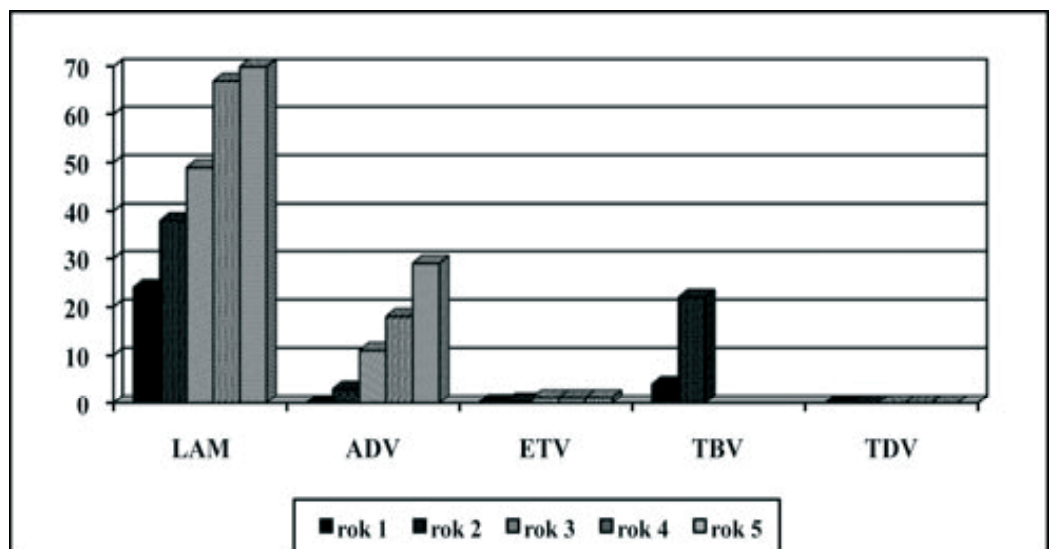
Pri liečbe menej potentnými NUK s nízkou genetickou bariérou rezistencie (LAM a LdT), by sa PVO mala hodnotiť v 24. týždni. Pri liečbe vysoko potentnými NUK s vyššou genetickou bariérou rezistencie, alebo liekmi s neskorým vývojom rezistencie (ETV, ADV, TDF) by sa PVO mala zisťovať v 48. týždni liečby.

U pacientov, ktorí užívali menej potentné NUK (LAM, ADV, LdT) a mali PVO v 24. týždni, možno použiť dve stratégie: výmena za potentnejší liek (ETV alebo TDF) alebo pridanie potentnejšieho lieku, ktorý nemá krížovú rezistenciu (pridanie TDF k LAM alebo LdT, alebo pridanie ETV k ADV) (A1).

U pacientov, ktorí užívali ETV alebo TDF a mali v 48. týždni PVO, odporúčajú niektorí experti pridať jeden z uvedených NUK, aby sa zabránilo rezistencii v budúcnosti (C1). Dlhodobá bezpečnosť TDF a ETV v kombinácii nie je známa.

12.3. Virologické vzplanutie

Podľa smernice EASL sa definícia vzplanutia vzťahuje iba na liečbu NUK, pretože počas liečby pegIFN je rezistencia málo pravdepodobná. Za rezistenciu sa považuje potvrdené zvýšenie HBV DNA $>1 \log_{10}$ IU/ml v porovnaní s najnižšou hodnotou (nadir) HBV DNA počas liečby. Obyčajne sa objavuje pred biochemickým vzplanutím, ktoré sa manifestuje zvýšením koncentrácií ALT. Hlavnými príčinami virologického vzplanutia sú zlá spolupráca pacienta a u spolupracujúcich znamená selekciu rezistentných variantov HBV (A1). Stupeň rezistencie do 5 rokov podávania rôznych NUK ukazuje obr. 2.



Obr. 2: Porovnanie výskytu rezistencie spojenej s liečbou rôznymi NUK v závislosti na dĺžke liečby (2)

Nízku genetickú bariéru na rezistenciu majú LAM, LdT a v menšom stupni ADV. Pri LAM a LdT je úroveň reziduálnej HBV DNA na konci prvého pol roku liečby inverzne proporcionálna výskytu liekovej rezistencie na konci roku liečby. Pri LAM je hladina reziduálnej DNA na konci roku inverzne úmerná výskytu liekovej rezistencie na konci druhého roku. Ďalšie faktory podporujúce rezistenciu na LAM, LdT a ADV zahŕňujú vysokú bazálnu koncentráciu HBV DNA a dlhé trvanie liečby.

Rezistencia sa môže vyskytnúť u pacientov s predchádzajúcou liečbou NUK (t.j. LAM, ADV, LdT, EFT) alebo u pacientov, ktorí sa zatiaľ neliečili a mali pomalý pokles HBV DNA alebo PVO počas liečby. Rezistencia by sa mala identifikovať ešte pred manifestáciou klinického vzplanutia (vzostup ALT) monitorovaním HBV DNA. Ak je to možné, mala by sa urobiť identifikácia typu rezistentných mutácií na prispôbenie terapeutických stratégií. Klinické a virologické štúdie potvrdili benefit včasnej úpravy liečby pri včasnom zistení vzostupu náložu vírusu (A1).

V prípade rezistencie by sa mala zahájiť vhodná záchranná liečba s najefektívnejším antivírusovým efektom a minimálnym rizikom indukcie mnohopočetných rezistentných kmeňov. Pridanie druhého lieku, ktorý nemá skríženú rezistenciu, je jedinou účinnou stratégiou. Tabuľka 6 ukazuje údaje o skríženej rezistencii pre najčastejšie rezistentné varianty HBV. Vo všeobecnosti platí, že nukleotidy sú účinné pri rezistencii na nukleozidy a naopak. Bezpečnosť niektorých kombinácií z dlhodobého hľadiska nie je známa.

- **Rezistencia na LAM:** pridáva sa TDF alebo ADV, ak TDF nie je dostupný (B1). ADV je veľmi účinný pri rezistencii na LAM, ale jeho obľúbenosť znižuje nižšia potencia.

- **Rezistencia na ADV:** odporúča sa vymeniť za TDF, ak je dostupný a pridať druhý liek, ktorý nemá skríženú rezistenciu. Pri substitúcii N236T sa pridáva LAM, ETV alebo LdT, alebo sa vymieňa za TDF+EFT (v jednej tabletke) (C1). Pri substitúcii A181T/V sa pridáva ETV (bezpečnosť kombinácie TDF-ETV nie je známa), alebo sa vymieňa za TDF+EFT (B1).
- **Rezistencia na LdT:** pridáva sa TDF alebo ADV, ak TDF nie je dostupný. Dlhodobá bezpečnosť týchto kombinácií nie je známa (C1).
- **Rezistencia na ETV:** pridáva sa TDF (bezpečnosť tejto kombinácie nie je známa) (C1).
- **Rezistencia na TDF:** táto rezistencia nebola zatiaľ popísaná. Odporúča sa urobiť genotypizáciu a fenotypizáciu v expertnom laboratóriu na určenie profilu krížovej rezistencie. Mohol by sa pridať ETV, LdT, LAM alebo EFT. Bezpečnosť týchto kombinácií nie je známa (B1).

13. Monitorovanie liečby a kritériá pre ukončenie liečby (stopping point)

13.1. Liečba pegINF alfa

Liečba peg IFN alfa má vždy definovanú (časovo obmedzenú) dĺžku trvania. Raz mesačne treba monitorovať krvný obraz a koncentrácie ALT. Okrem toho u každého pacienta by sa malo robiť monitorovanie známych NÚL INF. Koncentrácia HBV DNA v sére by sa mala stanovovať v 12. a 24. týždni, aby sa potvrdila primárna odpoveď.

13.1.1. HBeAg pozitívni pacienti

HBeAg a anti HBe protilátky by sa mali stanovovať v 24. a 48. týždni a za 24 týždňov po ukončení liečby. Vyžaduje sa sérokonverzia HBe spolu s normalizáciou ALT a koncentrácia HBV DNA pod 2 000

Tab. 6: Údaje o krížovej rezistencii pre najčastejšie rezistentné varianty HBV (2)

HBV variant	Hladina vnímavosti				
	LAM	LdT	ETV	ADV	TDF
Divoký typ	S	S	S	S	S
M204I	R	R	I	S	S
L180M + M204V	R	R	I	S	S
A181T/V	I	S	S	R	S
N236T	S	S	S	R	I
L180M + M204V/I 1 I169T 1 V173L 1 M250V	R	R	R	S	S
L180M + M204V/I 1 T184G 1 S202I/G	R	R	R	S	S

V ľavom stĺpci sú uvedené profily substitúcie aminokyselín a pre každý liek je uvedená úroveň vnímavosti.
S = senzitívny, I = intermediárna vnímavosť, R = rezistentný

IU/ml (cca 10 000 kópii/ml, t.j. $10,3 \log_{10}$ IU/ml). Optimálny výsledok je nedetekovateľná HBV DNA vyšetrená PCR počas sledovania, pretože je spojená s vysokou šancou straty HBsAg.

Pacientov, u ktorých pri liečbe pegINF alfa alebo NUK vznikne sérokonverzia HBe, treba dlhodobo sledovať, vzhľadom k možnosti séroreversie HBe alebo vzniku HBeAg negatívnej CHB. HBsAg by sa mal vyšetrovať v 6-mesačných intervaloch po sérokonverzii HBe v prípade nedetekovateľnej HBV DNA. Kvantitatívne HBsAg metódy sú stále v štádiu výskumu. Pri primárnej rezistencii, t.j. neprítomnosti redukcie $1 \log_{10}$ v porovnaní s bazálnou hodnotou v 12. týždni, by sa liečba IFN mala prerušiť a nahradiť liečbou NUK (B1).

13.1.2. HBeAg negatívni pacienti

U týchto pacientov by sa malo robiť podobné monitorovanie na zistenie efektívnosti a bezpečnosti počas 48 týždňov liečby. Virologická odpoveď s HBV DNA menej ako 2 000 IU/ml (cca 10^4 kópii/ml), t.j. $3,3 \log_{10}$ IU/ml je všeobecne spojená s remisiou choroby pečene. Nedetekovateľná HBV DNA vyšetrená PCR je ideálom trvalej odpovede po ukončení liečby a z dlhodobého hľadiska má vysokú pravdepodobnosť pretrvávania. V prípade negativity HBV DNA by sa mal v 6-mesačných intervaloch vyšetrovať HBsAg (B1).

13.2. Liečba NUK

Predĺženie liečby na 6-12 mesiacov alebo viac po sérokonverzii HBeAg vedie k pretrvávajúcej odpovedi u približne 80% HBeAg pozitívnych pacientov, ktorí sa liečili NUK. Opačne, takmer všetci HBeAg negatívni pacienti majú, až na malú minoritu, občasne relaps po ukončení liečby. Pretože odpovede nie sú vždy pretrvávajúce, vyžaduje sa starostlivé monitorovanie po ukončení liečby, aby sa zistila prítomnosť relapsu (hlavne zriedkavé, ťažké a niekedy fatálne vzplanutia po liečbe u pacientov s cirhózou) a aby sa znovu zaviedla liečba.

Takmer všetci HBeAg negatívni pacienti a približne 80% HBeAg pozitívnych pacientov, u ktorých nedôjde k sérokonverzii HBeAg, by malo pokračovať v liečbe NUK po prvom roku liečby a pri neprítomnosti rezistencie si takáto liečba všeobecne zachováva klinickú účinnosť.

13.2.1. Liečba NUK s definovanou dĺžkou trvania

Tento spôsob prichádza do úvahy u HBeAg pozitívnych pacientov a výnimočne u HBeAg negatívnych pacientov s dobrými predpovednými faktormi. U HBeAg pozitívnych je cieľom liečby sérokonverzia HBe. HBV DNA by sa mala merať

každých 12 týždňov. Supresia HBV DNA na nedetekovateľné hodnoty metódou PCR a následná sérokonverzia HBe je spojená s biochemickou a histologickou odpoveďou. Výsledky štúdií ukazujú, že terapia NUK sa môže ukončiť za 24 až 48 týždňov po sérokonverzii HBe (B1). HBsAg by sa mal vyšetrovať v 6-mesačných intervaloch po sérokonverzii HBe. Strata HBsAg je pri liečbe NUK zriedkavá, ale štúdie s novými NUK ako je TDF naznačujú, že jej výskyt by mohol byť podobný ako pri liečbe IFN.

13.2.2. Dlhodobá liečba NUK

HBV DNA by sa mala monitorovať v 12. týždni, aby sa potvrdila virologická odpoveď a potom každých 12 až 24 týždňov. Ideálne by sa malo dosiahnuť zníženie PCR HBV DNA na nedetekovateľné hodnoty (t.j. pod 10 až 15 IU/ml), aby sa zabránilo vzniku rezistencie. Monitorovanie HBV DNA je teda rozhodujúcim ukazovateľom, aby sa zistilo zlyhanie liečby (A1). U HBeAg pozitívnych pacientov by sa mali merať v 6- až 12-mesačných intervaloch HBeAg a následne antiHBe protilátky, hneď ako dôjde k negativizácii HBeAg.

14. Liečba pacientov s pokročilou chorobou pečene

14.1. Liečba pacientov s kompenzovanou cirhózou

Liečba pacientov s cirhózou by sa nemala indikovať iba na základe aktivity ALT, pretože tieto môžu byť v pokročilých štádiách normálne. INF alfa zvyšuje riziko sepsy a dekompenzácie u pacientov s pokročilou cirhózou, ale možno ho použiť pri liečbe dobre kompenzovanej cirhózy (A1).

U pacientov s cirhózou je obzvlášť vhodné použiť NUK s veľmi nízkym rizikom rezistencie t.j. TDF a ETV (B1). Dôležité je monitorovanie koncentrácie HBV DNA a v prípade, že HBV DNA je detekovateľná v 48. týždni liečby, možno rezistencii zabrániť pridaním druhého lieku, bez skríženej rezistencie. V prípade, že sa použije LAM (v dôsledku lokálnej liekovej politiky), mal by sa použiť v kombinácii s ADV alebo preferenčne s TDF (B1).

Dekompenzácia pečene sa môže vyskytnúť aj počas exacerbácie choroby, ktorú treba odlišiť od nespokupráce a rezistencie. Pacienti s cirhózou si vyžadujú dlhodobú liečbu so starostlivým monitorovaním rezistencie a vzplanutia. Klinické štúdie ukazujú, že prolongovaná a adekvátna supresia HBV DNA môže zastaviť progresiu cirhózy a predĺžiť alebo dokonca vylúčiť potrebu transplantácie (B1). Publikovali sa dokonca aj prípady parciálnej regresie fibrózy.

14.2. Liečba pacientov s dekompenzovanou cirhózou

Pacienti s dekompenzovanou cirhózou by sa mali liečiť v špecializovaných hepatologických oddeleniach, pretože aplikácia antivírusovej liečby je komplexná a títo pacienti môžu byť kandidátmi na transplantáciu pečene. Terminálna choroba pečene by sa mala liečiť ako naliehavá situácia. Liečba je indikovaná dokonca aj pri nízkej koncentrácii HBV DNA, aby sa zabránilo opakovanej reaktivácii. Mali by sa použiť najpotentnejšie NUK s dobrým profilom rezistencie ako sú ETV a TDF. Napriek tomu existuje málo údajov o týchto liekoch pri dekompenzovanej cirhóze (B1). Pacienti môžu vykazovať pomalé klinické zlepšenie v priebehu v 3 až 6 mesiacov. Avšak pacienti s pokročilou chorobou pečene vo vysokom štádiu Child-Pugh, alebo MELD skóre môžu progredovať za hranicu, po ktorej už nie je návrat a nemusia mať benefit z liečby a potrebujú transplantáciu, pokiaľ to je ešte možné. V tomto prípade liečba NUK znižuje riziko návratu HBV v transplantáte.

15. Liečba špeciálnych skupín

15.1. Pacienti s koinfekciou HIV

Pacienti s CHB a koinfekciou HIV majú zvýšené riziko cirhózy. Liečba HIV môže viesť k vzplanutiu hepatitídy B následkom reštitúcie imunitného systému. Indikácie pre liečbu sú rovnaké ako u HIV negatívnych pacientov a zakladajú sa na koncentrácii HBV DNA, ALT a histologickom obraze. V súhlase s nedávnou smernicou pre HIV by sa väčšina koinfikovaných pacientov mala súčasne liečiť na HIV a HBV de novo. Odporúča sa kombinácia TDF a EFT plus tretí liek s aktivitou proti HIV (A1).

U malého počtu pacientov možno HBV liečiť pred začatím liečby HIV. V týchto prípadoch by sa mal preferovať ADV a LdT, u ktorých sa nedokázala aktivita proti HIV. LAM, ETV a TDF sú účinné proti HIV i HBV a preto sú kontraindikované ako monoterapia HBV u koinfikovaných pacientov (A1). Napriek tomu, ak sa pri týchto liekoch s nízkou bariérou rezistencie nedosiahne cieľ nedetekovateľnej HBV DNA, očakávala by sa liečba HIV infekcie.

15.2. Pacienti s koinfekciou HDV

Aktívna koinfekcia s HDV sa potvrdí prítomnosťou detekovateľnej HDV RNA, imunohistochemickým farbením antigénu HDV alebo anti-HDV IgM. HBV DNA v sére je u týchto pacientov väčšinou <2 000 IU/ml (10^3 kopii/ml). Výskyt infekcie HDV je v podmienkach Slovenskej republiky raritný.

Jediným liekom účinným proti replikácii HDV je IFN alfa (konvenčný alebo pegylovaný). Nezdá sa,

že by monoterapia NUK mala vplyv na replikáciu HDV a príbuzné choroby. Účinnosť liečby IFN alfa by sa mala stanoviť za 24 týždňov meraním koncentracii HDV RNA. Trvanie liečby si môže vyžadovať viac ako jeden rok, ale účinnosť takéhoto postupu sa zatiaľ jednoznačne nedokázala. (B2). Časť pacientov sa stáva HDV RNA negatívnymi, alebo dokonca HBsAg negatívnymi, so sprievodným zlepšením histológie.

15.3. Pacienti s koinfekciou HCV

HBV DNA je často nízka, alebo nedetekovateľná a u väčšiny pacientov je HCV zodpovedná za aktivitu chronickej hepatitídy, hoci toto je variabilné. Takže pacienti by mali dostávať pegIFN alfa s ribavirinom ako pri HCV(B1). Výskyt trvalej virologickej odpovede pre HCV je porovnateľný s pacientmi s monoinfekciou HCV. Existuje potenciálne riziko reaktivácie HBV počas alebo po vymiznutí HCV, ktoré treba liečiť NUK (B1).

15.4. Ťažká akútna hepatitída

Viac ako 95 až 99% dospelých pacientov s akútnou HBV infekciou sa vylieči spontánne a sérokonvertuje na antiHBs bez antivírusovej liečby. Avšak niektorí pacienti s fulminantnou hepatitídou alebo s ťažkou proťahovanou subakútnou hepatálnou nekrózou môžu profitovať z liečby NUK. Podporu pre takúto stratégiu možno nájsť v malom počte správ s LAM, ale efektívnosť sa ešte jednoznačne nepotvrdila (B1).

Podobne ako pri chronickej hepatitíde, by sa mali použiť potentnejšie lieky s vysokou bariérou rezistencie t.j. ETV alebo TDF. Trvanie liečby sa zatiaľ nestanovilo, ale odporúča sa pokračovať v antivírusovej liečbe viac ako 3 mesiace po sérokonverzii antiHBs, alebo aspoň 6 mesiacov po HBs sérokonverzii bez straty HBsAg. (B2). Odlíšenie medzi skutočnou akútnou hepatitídou B a reaktiváciou chronickej hepatitídy B môže byť niekedy ťažké a môže si vyžadovať biopsiu pečene. Napriek tomu v oboch prípadoch sú liekom voľby NUK.

15.5. Pacienti na hemodialýze a po transplantácii obličiek

Väčšina údajov v tejto skupine je dostupná pre LAM, ktorého dávka by sa mala upraviť podľa stupňa renálnej insuficiencie (A1). Existujú správy o zhoršení funkcie renálneho transplantátu u pacientov liečených ADV. TDF by sa mal použiť s opatrnosťou u pacientov s poruchou renálnych funkcií (B1). Optimálnym liekom voľby u pacientov, ktorí sa podrobili transplantácii obličiek, by mohol byť ETV.

15.6. Extrahepatálna choroba

Pacienti s HBsAg pozitivitou, ktorí majú extrahepatálne prejavy a aktívnu replikáciu HBV, môžu odpovedať na antivírusovú liečbu. Najviac skúseností do dnešného dňa je s LAM. Očakáva sa, že ETV a TDF zvýšia efektívnosť v tejto skupine. Indikácie a liečba sa neodlišujú od pacientov bez extrahepatálnych prejavov. V špeciálnych prípadoch môže byť užitočným doplnkom liečby plazmaferéza (C2).

15.7. Deti

Chronická hepatitída B spôsobuje u väčšiny detí benígnu chorobu. Jedine pri konvenčnom IFN alfa, LAM a ADV sa vyhodnotila bezpečnosť a účinnosť, podobným spôsobom ako u dospelých. V súčasnosti prebiehajú u detí štúdie aj s inými NUK, aby sa lepšie definovala liečebná stratégia.

15.8. Tehotné ženy

Bezpečnosť antivírusovej liečby CHB počas gravidity a počas kojenia sa zatiaľ dostatočne nedefinovala. IFN a Peg-IFN sú počas gravidity kontraindikované, vzhľadom na ich známe antiproliferatívne účinky. V prípade gravidity treba Peg-IFN vysadiť.

Podľa klasifikácie Amerického ústavu pre kontrolu liečiv (FDA) sa vo vzťahu ku gravidite rozlišuje 5 kategórií:

- A - kontrolované štúdie nezistili riziko a možnosť poškodenia plodu je málo pravdepodobná;
- B - štúdie na zvieratách nedokumentovali riziko, ale štúdie u ľudí sa nerobili a naopak;
- C - štúdie na zvieratách dokumentovali riziko, ale kontrolované klinické štúdie nie;
- D - riziko poškodenia plodu existuje, ale benefit prevažuje nad rizikom;
- X - riziko poškodenia plodu prevažuje nad benefitom.

V súčasnosti sa do kategórie B zaraďujú LdT a TDF. LAM, ETV a ADV sa klasifikujú do kategórie C, ale štúdie u zvierat nie sú vždy spoľahlivým prediktorom odpovede u ľudí. Riziko NUK počas gravidity sa u ľudí s CHB adekvátne nevyhodnotilo a súčasné databázy obsahujú iba niekoľko prípadov gravidity počas liečby, ktoré by mohli poskytnúť spoľahlivé návody. Tieto lieky by sa mohli použiť vtedy, ak by potenciálny benefit liečby počas gravidity prevážil potenciálne riziká na matku a plod. Napriek tomu, možné účinky TDF na kostnú denzitu svedčia proti jeho použitiu počas gravidity a počas kojenia.

Existuje značné množstvo bezpečnostných údajov u gravidných žien s pozitivitou HIV, ktoré dostávali TDF a/alebo LAM, alebo EFT. Zásadný

problém bezpečnosti NUK počas gravidity spočíva v tom, či by sa liečba NUK nemala zastaviť u mladých žien, ktoré sa snažia byť gravidné, alebo ktoré otehotneli počas liečby. Pre ženy infikované HIV-1 počas gravidity sa v súčasnosti odporúčajú LAM a zidovudín. Z toho vyplýva, že u žien, ktoré otehotneli počas liečby CHB, by sa liečba počas gravidity mala vymeniť za LAM. Problém antivírusovej rezistencie však robí monoterapiu LAM problematickou, dokonca aj počas obdobia 9-12 mesiacov.

Nedávne správy naznačujú, že liečba LAM počas posledného trimestra gravidity u HBsAg pozitívnych žien s vysokou koncentráciou virémie redukuje riziko intrauterinného a perinatálneho prenosu HBV, ak sa podáva ako doplnok pasívnej a aktívnej vakcinácie HBIG a HBV vakcinácie. Do úvahy by tiež prichádzal TDF alebo TDF+EFT, alebo ETV. Aj keď sa tieto postupy zdajú byť bezpečné, vyžadovali by si ďalšie potvrdenie (B2). Ženy s infekciou HBV by sa mali po pôrode intenzívne monitorovať vzhľadom na riziko vzplanutia hepatitídy.

15.9. Zdravotnícki pracovníci

Zdravotnícki pracovníci, hlavne chirurgovia s HBsAg pozitivitou, s koncentráciou HBV DNA $\geq 2\,000$ IU/ml (10^4 kópií/ml), alebo $3,3 \log_{10}$ IU/ml, ktorí pri vykonávaní svojej profesie môžu ohroziť infekciou iných pacientov, by sa mali liečiť potentným antivirotikom s vysokou bariérou rezistencie (t.j. ETV alebo TDF). HBV DNA by sa mala u nich ideálne redukovať na nedetekovateľné hodnoty, aspoň na menej ako 2 000 IU/ml ešte pred obnovením ich profesionálnej činnosti (B1). Dlhodobá bezpečnosť, efektívnosť, komplikácie a ekonomický dopad takejto politiky v rôznych krajinách nie je známy.

15.10. Preemptívna liečba NUK pred chemoterapiou alebo imunosupresívnou liečbou

U nosičov HBV, ktorí dostávajú chemoterapiu alebo imunosupresívnu liečbu, je vysoké riziko reaktivácie, hlavne ak sa podáva rituximab, či už samotný, alebo v kombinácii so steroidmi. U všetkých kandidátov na chemoterapiu a imunosupresívnu liečbu by sa mal pred zahájením liečby robiť skrining na HBsAg a antiHbC. U séroneгатívnych pacientov sa vysoko odporúča vakcinácia proti HBV.

U HBsAg pozitívnych kandidátov by sa mala pred chemo- a imunosupresívnou liečbou vyšetriť HBV DNA. Všetci HBsAg pozitívni pacienti by mali počas liečby dostávať preemptívne NUK (bez ohľadu na koncentráciu HBV DNA) a ešte 12 mesiacov po ukončení liečby. Preemptívna liečba by sa mala zahájiť najmenej jeden týždeň pred chemoterapiou.

HBsAg negatívni pacienti s pozitívitou antiHBc protilátok a nedetekovateľnou HBV DNA v sére, ktorí dostávajú chemoterapiu alebo imunosupresiu, by sa mali intenzívne sledovať pomocou ALT a HBV DNA a pri potvrdení reaktívacie HBV by sa mala ihneď zahájiť liečba NUK, ideálne ešte pred eleváciou ALT. Profylaxia NUK sa tiež odporúča u pacientov s transplantáciou kostnej drene od nemúnného darcu.

Väčšina skúseností s preemptívnou liečbou bola s LAM, ktorý môže byť dostačujúci pre pacientov s nízkou koncentráciou HBV DNA a s nízkym rizikom rezistencie. Odporúča sa ale, že všetci pacienti a hlavne tí, ktorí majú vysokú koncentráciu HBV DNA, by sa mali chrániť NUK s vysokou antivírusovou potenciou a vysokou bariérou rezistencie (t.j. ETV alebo TDF) (A1).

15.11. Prevencia rekurentnej hepatitídy B po transplantácii pečene

Rekurentná infekcia HBV v transplantovanej pečeni bola v minulosti veľkým problémom. Preto sa odporúča u všetkých HBsAg pozitívnych pacientov, ktorí majú podstúpiť transplantáciu pečene pre terminálne štádium choroby pečene, alebo HCC na podklade infekcie HBV, zahájiť pred transplantáciou liečbu s potentnými NUK s vysokou bariérou rezistencie, aby sa dosiahla najnižšia možná úroveň HBV DNA pred transplantáciou (A1).

Doteraz sa po transplantácii štandardne podával LAM a/alebo ADV spolu s anti HBV imunoglobulínom (HBIG). Tento postup redukoval riziko infekcie transplantátu na menej ako 10%. Pri rezistencii na LAM sa úspešne pridával ADV a podávanie HBIG sa ukončovalo pre riziko vzniku imunokomplexových komplikácií typu sérovej choroby.

Kratšia doba podávania NUK a nižšie dávky HBIG a iné formy profylaxie včítane ADV v kombinácii s LAM a ETV sú v štádiu skúmania. Údaje o účinnosti a bezpečnosti s novšími potentnejšími NUK s nižším výskytom rezistencie (t.j. ETV a TDF) sa zatiaľ nepublikovali. Pri zvažovaní liečby by sa použitie týchto NUK malo uprednostniť vzhľadom na ich vysoký supresívny účinok a nízky výskyt rezistencie (B1).

Profylaxiu NUK kombinovanú s HBIG by mali mať aj recipienti antiHBc pozitívnych pečeneňových transplantátov (A1). Optimálne trvanie kombinovanej profylaxie nie je známe. Antivírusová liečba na profylaxiu rekurentnej HBV si pravdepodobne vyžaduje celoživotné pokračovanie v liečbe (B1).

16. Nevysiešené problémy a neuspokojené potreby liečby CHB

1. Zlepšenie poznatkov o prirodzenom priebehu, hlavne u imunitolerantných pacientov, s dlhodobým sledovaním kohort: experimentálne štúdie, ktoré by poskytli viac definitívnych prognostických informácií a biomarkery na určenie prognózy a indikácií pre liečbu.
2. Rozvinúť a vyhodnotiť nové terapeutické prístupy, hlavne imunomodulačných terapií, ktoré by zvýšili stratu HBeAg a HBsAg s následnou sérokonverziou.
3. Stanovenie významu nepriamych markerov (sérových a biofyzikálnych) na určenie závažnosti choroby pečene a sledovanie liečených a neliečených pacientov.
4. Stanovenie významu genotypu na určenie prognózy a odpovede na liečbu a rizika rezistencie.
5. Stanovenie efektívnosti rôzneho trvania liečby (24 týždňov až dva roky) a nižších dávok pegylovaného IFN alfa.
6. Stanovenie dlhodobej účinnosti, bezpečnosti a rezistencie nových analógov NUK (ETV, LdT a TDF).
7. Lepšie definovať monitorovacie algoritmy: načasovanie merania HBV DNA pri liečbe NUK novej generácie s vysokou generickou bariérou rezistencie; význam metód merania genotypovej rezistencie pri adaptácii liečby.
8. Stanovenie významu kombinovanej liečby s dvomi NUK za účelom zníženia rezistencie.
9. Stanovenie účinnosti kombinácie pegIFN alfa s potentnými NUK (ETV alebo TDF) za účelom zvýšenia sérokonverzie HBe a HBs.
10. Vyvinutie nových liekov na zvládnutie multi-liekovej rezistencie HBV pre obe skupiny súčasných NUK.
11. Stanovenie dlhodobého dopadu liečby na prevenciu cirhózy a jej komplikácií a HCC.
12. Stanovenie efektívnej a optimálnej liečby koinfekcie HDV.

Literatúra

1. EASL Jury. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B: 13-14 September, 2002, Geneva, Switzerland: consensus statement (long version). *J Hepatol* 2003;39(Suppl 1):S3-S25.
2. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B, European Association for the Study of the Liver. *Journal of Hepatology* 2009;50(2):227-242.
3. Glasa J, Oltman M, Holomáň J. Liečba chronickej vírusovej hepatitídy B. Metodický list racionálnej farmakoterapie. 2004;8(6-7):1-8.
4. Husa P, Plíšek S, Šperl J, et al. Diagnostika a léčba chronické hepatitidy B. *Klin mikrobiol inf lék* 2008;14(1):36-44.
5. Husa P, Plíšek S, Šperl J, et al. Diagnostika a léčba chronické hepatitidy B. Doporučený postup České hepatologické společnosti ČLS JEP a Společnosti infekčního lékařství ČLS JEP. 2009. <http://www.infekce.cz/dokument1.htm>
6. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, et al. A Treatment Algorithm for the Management of Chronic Hepatitis B Virus Infection in the United States: 2008 Update, 26 August 2008, *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2008;6(12):1315-1341.
7. Liaw YF, Leung N, Guan R, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2005 update. *Liver Int.* 2005;25(3):472-489.
8. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic Hepatitis B. AASLD practice guidelines. *Hepatology* 2007;45(2):507-539.

SKÚSENOSTI S LIEČBOU CHRONICKEJ HEPATITÍDY B V MFN - KAZUISTIKY

Dušan Krkoška¹, Eva Mazúchová¹, Rudolf Pullmann²

¹Klinika infektológie a cestovnej medicíny Martinskej fakultnej nemocnice

²Ústav klinickej biochémie Martinskej fakultnej nemocnice

Súhrn

Na príkladoch dvoch kazuistík autori poukazujú na pokroky v možnostiach liečby chronickej hepatitídy typu B (CHB) a zároveň na viaceré pretrvávajúce problémy. V porovnaní s liečbou chronickej hepatitídy typu C (CHC) je výhodou liečby CHB v súčasnej dobe existencia viacerých terapeutických možností. Nevýhodou je absencia prediktívnych faktorov umožňujúcich na začiatku liečby odhadnúť šancu na úplné vyliečenie (trvalú virologickú odpoveď) ako aj optimalizovať celý liečebný postup. Autori demonštrujú túto skutočnosť porovnaním dvoch kazuistík, kedy pacient s viacerými závažnými rizikovými faktormi odpovedal na liečbu interferónom a následne lamivudínom úplnou sérokonverziou s vytvorením anti-HBsAg protilátok a na druhej strane mladší pacient bez zjavných rizikových faktorov s krátkym trvaním infekcie neodpovedal prakticky na žiadnu dostupnú imunomodulačnú ani virostatickú terapiu.

EXPERIENCE WITH THE TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS TYPE B IN THE FACULTY HOSPITAL, MARTIN – CASE REPORTS

Dušan Krkoška¹, Eva Mazúchová¹, Rudolf Pullmann²

¹Department of Infectology and Travel Medicine, Faculty Hospital, Martin

²Department of Clinical Biochemistry, Faculty Hospital, Martin

Abstract

On the basis of two case reports, authors hereby present and emphasize the advances in the treatment possibilities of chronic hepatitis type B (CHB), but also discuss the persistent and on-going problems. In contrast to the treatment of chronic hepatitis type C (CHC), the therapy of CHB could be provided by more therapeutic options. However, the absence of predictive factors useful for the assessment of the possibility of full recovery (sustained virological response) and for the optimization of the therapeutic algorithm belongs to the disadvantages of this treatment.

Authors demonstrate these problems through the comparison of two case reports: patient with many severe risk factors treated with interferon followed by lamivudine responded with full seroconversion with the production of anti-HBsAg antibodies and conversely, younger patient without any evident risk factors and short course of infection did not respond practically to none available immunomodulating or virostatic therapy.

Úvod

Infekcia vírusom hepatitídy B (HBV) a jej následky predstavujú stále vážny celosvetový problém. Štatistiky vo vedeckých publikáciách uvádzajú, že viac ako 400 miliónov ľudí na celom svete je chronicky infikovaných HBV (8). V priebehu posledných desaťročí došlo k významnému posunu nielen v poznaní etiopatogenézy ochorenia, ale aj k vývoju terapeutických možností, ktoré sú od začiatku 90. rokov minulého storočia dostupné aj na území SR (13). Efektívna liečba CHB je jedinou možnosťou zabránenia progresie ochorenia, vzniku cirhózy, prípadne až hepatocelulárneho karcinómu (3,4).

Pacient č. 1, muž, r. nar. 1940

Výber z anamnestických údajov:

pacient dôchodca, po prvýkrát odoslaný na Ambulanciu pre liečbu chronických hepatitíd Martinskej

fakultnej nemocnice (MFN) v októbri 2000. V detstve ani v dospelosti vážnejšie ochorenie, operáciu či úraz nemal, liečil sa iba na chrčticu a od svojich 50-tich rokov mal zistenú cukrovku, posledných 7 rokov (od roku 1993) nastavený na inzulín. V roku 1997 prekonával akútnu hepatitídu B, ktorá prešla do chronického štádia. Presnú dobu a spôsob akvizovania infekcie nebolo možné zistiť, pravdepodobne sa jednalo o parenterálny prenos v súvislosti s liečbou inzulín-dependentného diabetu.

Z laboratórnych vyšetrení:

v rokoch 1998 – 2000 v dokumentácii 3 – 6 násobne zvýšená aktivita alanínaminotransferázy (ALT), 2 – 3 násobne zvýšená aktivita aspartátaminotransferázy (AST), 1,5 – násobne zvýšená gamaglutamyltransferáza (GMT), pozit. HBsAg, HBeAg.

Nálezy pri prijatí:

Objektívny fyzikálny nález – pečeň v inšpiriu

naráža, tuhšej konzistencie, hladký okraj, lien nematný. Ostatné fyzikálne vyšetrenie bez jednoznačných patologických nálezov.

Vyšetrenia (patologické nálezy):

HBsAg pozit., HBeAg pozit., Bi celk. 22,1 $\mu\text{mol/l}$, GMT 0,90 $\mu\text{kat/l}$, AST 1,76 $\mu\text{kat/l}$, ALT 2,88 $\mu\text{kat/l}$, glykémia (R) 6,9 mmol/l. Ultrasonografické vyšetrenie – záver: hepar vykazuje difúzne zvýšenú echogenitu, obraz pripomína drobnonodulárnu prestavbu, slezina nezväčšená, prietok vo v. portae a jej priemer nesvedčia pre portálnu hypertenziu. **Výsledok bioptického vyšetrenia pečene:** ide o fragmentovaný punkčný cylinder pečeneového parenchýmu, jednoznačne sa k architektonike nemožno vyjadriť. Hepatocyty sú difúzne zdurené so zmenami hydroptickej dystrofie. Limitujúce platničky sú narušené s nálezom piecemeal nekroz a šírením infiltrátu do parenchýmu. Kupfferove bunky sú zmnožené a aktivované. Portálne polia so stredne silným zápalovým infiltrátom a stredne ťažkou fibrózou.

Indikovaná liečba interferónom alfa 2b podľa schémy odporúčanej v dobe podávania.

Terapia: Interferón alfa 2b 10 MU 3-krát/týždeň (január – júl 2001), z ostatných liekov: Essentiale, Flavobion, NPH inzulín, HMR inzulín.

Priebeh liečby interferónom: dynamika ALT ($\mu\text{kat/l}$) v mesačných intervaloch od začiatku 6- mesačnej kúry: 3,98 ... 9,18 ... 8,55 ... 6,24 ... 3,92 ... 4,59 ... 5,70.

3 mesiace po ukončení liečby interferónom: HBsAg pozit., HBeAg pozit., ALT 2,88 $\mu\text{kat/l}$; na základe uvedeného bola **indikovaná liečba lamivudínom** (Zeffix).

Terapia: Zeffix tbl. à 100mg 1-krát denne 1 tbl. (október 2001 – november 2002), z ostatných liekov: Essentiale, Flavobion, NPH inzulín, HMR inzulín.

Priebeh liečby: dynamika ALT ($\mu\text{kat/l}$) v cca 2 – mesačných intervaloch od začiatku kúry lamivudínom: 1,14 ... 0,76 ... 0,57 ... 0,56 ... 0,65 ... 0,53 ... 0,41.

Sérokonverzia HBeAg s vytvorením anti HBeAg protilátok: január – február 2002, t.j. 3 mesiace od začiatku liečby lamivudínom, **sérokonverzia HBsAg** s vytvorením anti-HBsAg protilátok – zachytená na konci liečby lamivudínom, t.j. v novembri 2002.

Follow up: júl 2004 – HBV DNA negat, HBsAg negat, anti-HBsAg pozit., HBeAg negat, anti-HBeAg pozit., normálna biochemická aktivita aminotransferáz.

Pacient č. 2, muž, r. nar. 1947

Výber z anamnestických údajov:

pacient podnikateľ, po prvýkrát navštívil Ambulanciu Infekčnej kliniky MFN v novembri 1998. Z osobnej anamnézy - v detstve tonzilektómia,

v roku 1994 cholecystektómia pre cholecystolitíazu, operovaný na meniskus, ináč vážnejšie chorý nebol, v mladosti aktívne športoval. Z rodinnej a epidemiologickej anamnézy – manželka pacienta liečená pre akútnu myeloblastickú leukémiu, počas liečby dostala akútnu hepatitídu typu B. Dôvodom prvého infektologického vyšetrenia pacienta boli 2 týždne trvajúce chrípkové príznaky, bolesti kĺbov, slabosť a vyslovené podozrenie na možnú hepatitídu B napriek tomu, že v priebehu posledných 4 – 6 týždňov bol preočkovaný 2-mi dávkami Engerixu.

Nálezy pri prijatí:

objektívny fyzikálny nález – fyziologický, z ostatných vyšetrení (patologické nálezy): HBsAg pozit., HBeAg pozit., Bi celk. 22,8 $\mu\text{mol/l}$, GMT 2,81 $\mu\text{kat/l}$, AST 2,05 $\mu\text{kat/l}$, ALT 5,52 $\mu\text{kat/l}$, ALP 2,93 $\mu\text{kat/l}$. Ultrasonografické vyšetrenie – status post cholecystectomy, žľožové cesty nedilatované, v oblasti porta hepatis v pečeni dvojkomorová cysta, v pravom laloku v subfréniu dorzolaterálne viaceré hyperechogénnejšie ložiská, ostro ohraničené, hemangiómy. CT pečene natívne aj postkontrastne – potvrdený nález cysty v 4. segmente pečene, pomerne veľké hemangiómy v 2. a 6. segmente pečene, veľkosti 4,6 x 4 cm, resp. 6 x 3,8 cm. Po 3-týždňovej hospitalizácii prepustený do ambulantnej starostlivosti s pravidelnými kontrolami na infektologickej ambulancii. Po 6-tich mesiacoch liečby konštatovaný prechod do chronickej hepatitídy B.

Hepatálna biopsia nebola zrealizovaná pre odmietnutie zo strany pacienta, ako aj popisované viacpočetné hemangiómy v pečeni. Pacient bol dispenzarizovaný na Ambulancii pre liečbu chronických hepatitíd MFN a nakoľko všetky indikačné kritériá pre liečbu interferónom spĺňal (s výnimkou odmietnutej biopsie), nasadená bola **6-mesačná kúra interferónom alfa 2b** v dávkovaní 10 MU 3-krát/týždeň v dobe od novembra 1999 do mája 2000. Subjektívne pacient liečbu veľmi zle toleroval (nervozita, nespavosť, bolesti hlavy, práceneschopnosť, ...); počas jej trvania ani do 6-tich mesiacov po ukončení sme nezaznamenali žiadnu dynamiku aktivity aminotransferáz v zmysle zvýšenia ani zníženia, nedošlo k sérokonverzii HBeAg ani HBsAg. V novembri 2000 bol pacient zaradený do klinickej štúdie podľa protokolu v dávkovaní **lamivudín** (Zeffix) 100mg 1-krát denne po dobu 1 roka (november 2000 – november 2001). Počas tejto kúry sme zaznamenali evidentný pokles aktivity aminotransferáz. Nedošlo však k ich normalizácii a taktiež nedošlo k sérokonverzii HBeAg ani HBsAg. Po vysadení lamivudínu aktivita ALT prechodne stúpila až na 8-násobok normy. V nasledujúcich mesiacoch sa pacient rozhodol pre alternatívnu medicínu (ho-

meopatiká, ľudoví liečitelia). Na Ambulanciu pre liečbu chronických hepatitíd MFN sa opäť dostavil začiatkom roku 2002, kedy bolo konštatované, že objektívny ani laboratórny nález sa podstatne nezmenil a vzhľadom k absencii iných terapeutických možností bol pacientovi v auguste 2002 opätovne nasadený **lamivudín** (Zeffix tbl. à 100mg) v štandardnom dávkovaní; liečbu lamivudínom spolu s hepatoprotektívami dostával až do marca 2005. Počas tohto obdobia sa hodnoty aktivity ALT pohybovali na úrovni 1,5 - 2-násobku normy, aktivita GMT a AST bola v norme, resp. iba mierne nad jej hornou hranicou, kvalitatívne vyšetrenie HBV DNA v auguste 2003 bolo pozitívne. Pre pretrvávanie biochemickej aktivity, pozitivity HBsAg, HBeAg, ako aj pozitivity HBV DNA (kvalitatívny výsledok) bola liečba od apríla 2005 zmenená na **adefovír dipivoxil** (Hepsera tbl. à 10mg) v dávkovaní 1-krát denne 1 tbl. Ani táto zmena liečby však nepriniesla očakávaný výsledok, aktivita ALT nepoklesla ani 1-krát pod hornú hranicu normy, pretrvávala pozitivita HBsAg, HBeAg. Kvantitatívne vyšetrenie HBV DNA vykonané cca rok po nasadení Hepsery bolo $1,44 \times 10^5$ kop/ml. Liečba Hepserou pokračovala až do novembra 2007, kedy pre pretrvávajúce indikačné kritériá (viď indikácia interferónu a neskôr lamivudínu) a vysokú virémiu – HBV DNA $6,49 \times 10^5$ kop/ml bol nasadený **entekavír** (Baraclude tbl. à 1 mg) 1 tabletku 1-krát denne. Liečba entekavírom pokračuje až doposiaľ a ako jediná dosiahla aspoň **čiasťočný úspech** – od druhej polovice roku 2008 má pacient **normálnu biochemickú aktivitu a signifikantný pokles virémie** – $1,01 \times 10^3$ kop/ml z novembra 2008. Posledné vyšetrenia však ešte stále nesignalizujú sérokonverziu.

Diskusia

Výsledok infikovania HBV v našich zemepisných pásmach má spravidla (s výnimkou infekcie v ranom detstve) pomerne priaznivý priebeh, kedy u 90 – 95% pacientov dôjde k eliminácii (klírens) vírusu a vytvoreniu anti-HBs protilátok (16). Prechod do chronického štádia je predvídateľný u určitých skupín pacientov (najmä infekcia novorodencov, imunokompromitovaných jedincov, chybná indikácia kortikosteroidov počas akútneho štádia infekcie a i.), sú však aj prípady, kedy prechod infekcie HBV do chronicity nevieme vysvetliť resp. predvídať. Ak už chronická hepatitída B vznikla, jej prirodzený priebeh („natural history“) sa rozdeľuje na fázu imunotolerance, fázu imunoklírensu a fázu non-replikačnú, resp. nízko-replikačnú. Pacienti v non-replikačnej fáze sa považujú za inaktívnych nosičov HBsAg. K poškodzovaniu pečeneového parenchýmu

dochádza v priebehu 2. fázy, vo fáze imunoklírensu. Patomechanizmus poškodzovania hepatocytu pri CHB je založený na imunologickej reakcii organizmu s cieľom eliminovať vírusom napadnuté hepatocyty. Imunologická odpoveď je spúšťaná antigénymi vírusovými epitopmi, najmä HBc a v menšej miere tiež HBs proteínom a pozostáva z mechanizmov celulárnej aj humorálnej imunologickej odpovede. Prvoradá je bunková imunologická odpoveď, ktorá je zodpovedná za deštruktívnu patológiu hepatocytov. Infikované pečeneové bunky sú atakované cytotoxickým CD8 T-lymfocytmi, ktoré zároveň uvoľňujú proinflamačné cytokíny. Následkom je lýza hepatocytov a ich následná eliminácia makrofágmi. Tento imunologický mechanizmus vysvetľuje aj súčasnú eleváciu aktivity sérových aminotransferáz, ktorú možno pozorovať počas akútnej či chronickej hepatitídy B. Eliminácia vírusom napadnutých hepatocytov je sprevádzaná klinickými, biochemickými a histopatologickými zmenami v pečeni. V prípade opakovaných vzplanutí („flare“) ochorenie progreduje do štádia cirhózy s hrozbou vzniku hepatocelulárneho karcinómu (1,4,14,16).

V priebehu posledných dvoch desaťročí došlo k zásadnému pokroku v možnostiach liečby CHB, a to jednak v zmysle vývoja liečby imunomodulačnej (interferón a pegylovaný interferón alfa 2a) a liečby p.o. virostatikami (nukleozidové a nukleotidové analógy). Od začiatku 90. rokov sa k nám postupne dostával v tejto indikácii interferón alfa 2 a po roku 2000 boli u nás postupne registrované nukleozidové a nukleotidové analógy – lamivudín, adefovír dipivoxil, entekavír, tenofovír dizoproxil, telbivudín, ďalšie prípravky sú v klinickom skúšaní (2,7,11). Na prvý pohľad je zrejmé, že pri CHB je viac terapeutických možností ako pri chronickej hepatitíde C, jednako je medzi liečbou týchto dvoch chronických hepatitíd viacero zásadných rozdielov.

Na začiatku liečby chronickej hepatitídy C sú zväčša známe prediktívne faktory, prítomnosť ktorých umožňuje odhadnúť šancu na úplné vyliečenie (trvalú virologickú odpoveď). Jedná sa najmä o genotyp HCV non 1, krátke trvanie ochorenia, minimálne histologické zmeny, vek pacienta, neprítomnosť komorbidít či koinfekcie a pod. V prípade CHB takéto prediktívne faktory pred liečbou neexistujú a úplná eradikácia infekcie je iba v teoretickej rovine. Od tejto skutočnosti sa odvíjajú aj konečné ciele liečby chronickej hepatitídy B. Základným predpokladom je včasná diagnostika a skoré zahájenie liečby vo fáze „imunoklírensu“, dosiahnutí signifikantného poklesu až negativizácie HBV DNA, normalizácie biochemickej aktivity, pri CHB s HBeAg pozitívnym antigénom je základným predpokladom

úspechu dosiahnutie sérokonverzie HBeAg a vytvorenie anti-HBe protilátok, pri CHB vyvolanej HBeAg negatívnou mutantou je dôležitým ukazovateľom úspešnosti liečby pokles HBV DNA a normalizácia biochemickej aktivity. Tieto laboratórne ukazovatele korešpondujú so zlepšením či stabilizáciou histomorfologických zmien na pečeni (5,12).

Ďalším cieľom liečby CHB je udržanie non-replikatívneho stavu bez rizika vzplanutia po vysadení liečby. Tu sa ukazuje ďalší rozdiel v porovnaní s CHC, kedy pri CHB prakticky žiadny terapeutický režim po ukončení liečby nevylučuje potencionálnu možnosť vzplanutia (flare). Ukončenie liečby CHB sa zvažuje vtedy, ak negatívna hodnota HBV DNA pri liečbe pretrváva minimálne 48 týždňov. U pacientov s pokročilým pečenným poškodením pri CHB sa pre riziko vzplanutia vírusovej replikácie a následného pečenného zlyhania neodporúča virostatickú liečbu vysadzovať vôbec. Snáď najnižšie je riziko vzplanutia v ojedinelých prípadoch, kedy sa liečbou podarí dosiahnuť sérokonverziu HBsAg a vytvorenie anti-HBs protilátok (10,15).

Na príkladoch dvoch kazuistík autori poukazujú na skutočnosť, že relatívne starší pacient s dlhým trvaním infekcie a komorbiditou (inzulín depen-

dentný DM) odpovedal na liečbu interferónom a následne lamivudínom s úplnou sérokonverziou (vytvorenie anti-HBs protilátok) a non-replikatívna fáza bez akejkoľvek udržiavacej terapie trvá doposiaľ. Na druhej strane mladší pacient s krátkym trvaním infekcie, s dobrým stavom imunity, bez komorbidít, prešiel do chronického štádia CHB a úplne neodpovedal na žiadnu dostupnú imunomodulačnú (interferón alfa) ani virostatickú (lamivudín, adefovír dipivoxil, entekavír) terapiu.

V súčasnej dobe sa vypracovávajú návody na liečbu CHB v prípadoch „non-respons“ na podávanú terapiu po 12-tich, resp. 24 týždňoch s odporúčanými alternatívnymi liečebnými postupmi (6). Ukazuje sa potreba ďalších prospektívnych klinických štúdií aby bolo možné predvídať výsledok liečby CHB na základe lepšieho poznania „natural history“, rizikových faktorov zo strany pacienta ako aj vlastností HBV (dnes je popísaných 8 základných genotypov označovaných písmenami A – H). Na základe takýchto poznatkov by sa malo rozhodovať o optimálnej iniciálnej liečbe, jej monitorovaní, riešení vývoja rezistencie (kombinovaná virostatická liečba) ako aj o možnostiach udržania non-replikatívnej fázy po vysadení terapie (6,9).

Literatúra

1. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection - natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004;350:1118-29.
2. Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, Lok AS. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2007;45(4):1056-1075.
3. Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006;295:65-73.
4. Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006;130:678-86.
5. Keefe EB, Dieterich DT, Han SH, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: an update. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:936-62.
6. Keefe EB, Zeuzem S, Koff RS, et al. Report of an international workshop: roadmap for management of patients receiving oral therapy for chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:890-7.
7. Kristian P. Súčasný pohľad na liečbu chronickej hepatitídy B peginterferónom alfa-2a. *Interná medicína* 2007;7(10): 521-524.
8. Lai CL, Ratzliff V, Yuen MF, Poyndar T. Viral hepatitis B. *Lancet* 2003;362:2089-94.
9. Laras A, Koskinas J, Dimou E, Kostamena A, Hadziyannis SJ. Intrahepatic levels and replicative activity of covalently closed circular hepatitis B virus DNA in chronically infected patients. *Hepatology* 2006;44(3):694-702.
10. Lau DT, Everhart J, Kleiner DE, Park Y, Vergalla J, Schmid P et al. Long-term follow-up of patients with chronic hepatitis B treated with interferón alfa. *Gastroenterology* 1997;113(5):1660-1667.
11. Lok AS. The maze of treatments for hepatitis B. *N Engl J Med* 2005;352:2743-6.
12. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507-39.
13. Schréter I, Jarčuška P, Magyar B, Pellová A. Skúsenosti s liečbou chronickej hepatitídy B interferónom alfa. *Klin Mikrobiol Inf Léč* 1997;3(3):73-76.
14. Schréter I, Kristian P, Jarčuška P, Porubčin Š. Vírusové hepatitídy a hepatocelulárny karcinóm. *Acta Chemo-therapeutica* 2005;14(3-4):9-12.
15. Werle-Lapostolle B, Bowden S, Locarnini S, Wursthorn K, Petersen J, Lau G et al. Persistence of cccDNA during the natural history of chronic hepatitis B and decline during adefovir dipivoxil therapy. *Gastroenterology* 2004;126(7):1750-1758.
16. Yim HJ, Lok AS. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. *Hepatology* 2006;43:S173-81.

MUDr. Dušan Krkoška, CSc.

Klinika infektológie a cestovnej medicíny
Martinská fakultná nemocnica, Kollárova 2, 036 59 Martin
e-mail: krkoska@mf.n.sk

PROF. MUDR. T. R. NIEDERLAND, DRSC. OSOBNOSŤ SLOVENSKEJ HEPATOLÓGIE

Jozef Holomán

*Ústav farmakológie a klinickej farmakológie a Národné referenčné centrum pre ma-
nažment a liečbu chronických hepatítíd, SZU, Bratislava*

Je mimoriadnou čťou zaspomínať a vzdať hold vzácnemu človeku, nielen osobnosti, ale nepísanému otcovi a zakladateľovi slovenskej hepatológie, „pánu profesoro-
vi“ Nederlandovi. Toto konštatovanie si dovoľujem ako bezprostredný žiak, neskôr
priamy pokračovateľ „Nederlandovskej hepatologickej školy“ na Slovensku a snáď
i v bývalom Československu. Ďalšie podrobnosti a fakty boli uvedené v článku He-
patológia na Slovensku – historické ohliadnutie, publikované v prvom čísle časopisu
Trendy v hepatológii.

„Jožo, skôr než začneme diskutovať, máličko definujme pojmy“ (T. R. Nederland 1915
– 2003). Táto myšlienka jednoducho charakterizuje rozmer osobnosti – serióznosť,
rozvahu, nadhľad, vedecký prístup prof. Nederlanda a navždy ostala udomácnená
v mojej mysli, aby ma sprevádzala v ďalšom období budovania a presadzovania odkazu a záväzku ďalej rozvíjať
„novovznikajúci“ medicínsky odbor – hepatológiu.

Na to, aby sa mohlo o človeku písať a spomínať, je nevyhnutné, aby sa najskôr narodil. Táto závažná životná
udalosť bola osudom dopriata i prof. Nederlandovi. Nielen pre radosť jeho rodičov, ale i pre šťastie slovenskej
medicíny a špeciálne hepatológie sa to udialo dňa 14.1.1915, kedy v znamení Kozorožca sa narodilo malé die-
ťaťko s veľkou budúcnosťou. Citujem úryvky z knihy Jána Szelepcsényiho „Nedýchať, prosím!“ – rozhovory
s akademikom Nederlandom:

„Jedného dňa sa mladý inžinier Nederland vybral do Aradu. Bolo to správne stredisko na železničnej trati me-
dzi Budapešťou a Bukurešťou. ... Tu sa zoznámil s krásnou Rumunkou Eugéniou Popovici. ... Otec Eugénie, pán
Petru Popovici bol vysoko váženým mešťanom. Bol totiž tabuľovým sudcom. ... Nuž v Arade sa zoznámili dvaja
mladí obyvatelia vtedajšieho Uhorska, on Slovák – evanjelik, ona Rumunka – ortodoxne pravoslávneho viero-
vyznania. ... Známosť Pavla s Eugéniou mala spád, vymedzený ich mladosťou. Zakrátko sa zosobášili. ...
Mladomanželia Nederlandovci sa zakrátko po sobášii usadili v Bistrici (po nemecky Bistritz, po rumunsky
Bistrița). ...

Sudca Popovici mal svoju jediná dcéru Eugéniu nesmierne rád. Keď sa vydala za Slováka, ktorý sa skôr či neskôr
bude chcieť vrátiť do svojej domoviny, ostal pánu sudcovi – okrem vytvorenia veľkého Rumunska – jediný sen:
aby aspoň jedno z vnúčat ostalo pri ňom a rozvíjalo rumunskú dedovizeň. Toto poslanie mala splniť Aranka.
Nederlandovci radi vyhovelí jeho želaniu. ...

Keď Eugénia nosila pod srdcom ďalšieho syna, vrátila sa z Bistricy do Marie Radny. Roku 1915 tu porodila svoj-
ho druhého syna, ktorého pokrstili Teofil Rudolf. ...“

„Či sa to niekomu páči alebo nie, ja som vyrástol na rumunskom mlieku, spomína profesor Nederland na eu-
rópske rozmery svojho raného detstva. ...“

Vo veľkej stručnosti možno konštatovať, že rumunské mlieko malo dobrý efekt na vývoj európskeho formátu,
ktorým prof. Nederland nepochybne bol. Bol všeobecne uznávaný vedec a lekár, zakladateľ moderných vedec-
kých a klinických odborov na Slovensku – klinickej biochémie, klinickej farmakobiochémie, klinickej farmako-
lógie a hepatológie.

Dal základ a viedol Kliniku internej medicíny a propedeutiky na Lekárskej fakulte Univerzity Komenského
v Bratislave a Kliniku farmakoterapie na Ústave preventívnej a klinickej medicíny a inicioval založenie Subka-
tedry klinickej farmakológie IVZ, ktorá sa časom transformovala na Ústav klinickej farmakológie a farmakológie
SZU. Postupne vniesol výučbu týchto klinických disciplín do pregraduálneho i postgraduálneho vzdelávania
lekárov, farmaceutov a ďalších odborníkov pracujúcich v zdravotníctve.

Podstatne sa pričínal o vznik Slovenskej lekárskej spoločnosti, ktorú viedol viac ako dve desaťročia. Inicioval a
spoluorganizoval odborný život a kontinuálne neinštitucionálne vzdelávanie lekárov, farmaceutov a stredných
zdravotníckych pracovníkov na všetkých úrovniach – v Spolkoch lekárov pri okresných zdravotníckych zaria-
deniach na celom Slovensku a v odborných lekárskejších spoločnostiach. Jeho osobná účasť na mnohých týchto
podujatiach sa stala priam symbolickou.

Slovenská lekárska spoločnosť pomenovala svoju najvyššiu poctu a cenu „Čestnou cenou akademika T. R. Nie-
derlanda“.



Teofil Rudolf Nederland
(Maturitná fotografia, 1915.)

Profesor T. R. Niederland bol aktívny aj v medzinárodných odborných lekárskech organizáciách. Aj jeho zásluhou sa slovenská medicína a lekárska veda dostala do povedomia viacerých zahraničných inštitúcií v oblasti lekárskech vied, ako WHO (World Health Organisation), CIOMS (Conseil des organisations internationales des sciences médicales) pri UNESCO a WHO, CP (Comité permanent des médecins européens) pri EU.

Ako univerzitný profesor trpezlivo a systematicky vychovával celé generácie kvalifikovaných lekárov a vyškoliť desiatky vynikajúcich odborníkov, ktorí ďalej rozvíjajú jeho dielo.

Stručne uvádzam míľniky jeho pôsobenia, zásluhy a pocty:

1939 – 40 lekár na bývalej Pelnárovej II. internej klinike Lekárskej fakulty Karlovej univerzity v Prahe u prof. Vančuru;

1940 – 41 vojak základnej služby na internom oddelení vojenskej nemocnice v Prešove;

1942 – 46 Lekárska fakulta UK v Bratislave, spočiatku na II. Internej klinike u profesora Sumbala;

1946 – 47 študijný pobyt na I. internej klinike prof. Hynka v Prahe;

1947 – 48 prostredníctvom Rockefellerovej nadácie absolvoval študijný pobyt v USA u prof. Sheehana, kde pôsobil v Ústave pre lekársku chémiu Washington University v Saint Louis u laureátov Nobelovej ceny manželov Carla a Greta Coriovcov; po návrate založil Ústav pre všeobecnú a klinickú biochémiu Lekárskej fakulty UK;

1948 prednášal všeobecnú a klinickú biochémiu na Katedre chémie na Lekárskej fakulte UK;

1949 – 51 pracovník Ústavu pre všeobecnú a klinickú biochémiu Lekárskej fakulty UK; ústav začal pod jeho vedením v školskom roku 1951/52 svoju pedagogickú a vedeckú činnosť. V tom období bol jediným ústavom tohto zamerania na lekárskech fakultách;

1951 – 52 prodekan LFUK;

1951 – 57 prednosta Ústavu pre všeobecnú a klinickú biochémiu Lekárskej fakulty UK;

1952 – 56 prorektor UK;

1955 vedúci Katedry klinickej biochémie; výučbovou bázou sa stal jeho Ústav pre všeobecnú a klinickú biochémiu Lekárskej fakulty UK;

1956 – 57 dekan Lekárskej fakulty UK;

1957 – 58 vedúci Katedry klinických vyšetrovacích metód Ústavu pre doškoľovanie lekárov v Prahe;

1957 – 85 zakladateľ a vedúci III. Internej kliniky Lekárskej fakulty UK a Farmakobiochemického výskumného laboratória pri III. Internej klinike LFUK;

1958 – 80 vedúci katedry klinickej biochémie pri Inštitúte pre ďalšie vzdelávanie lekárov a farmaceutov v Bratislave; vedúci Katedry internistických disciplín LFUK;

1960 – 64 člen Komisie SNR pre zdravotníctvo;

1965 člen korešpondent SAV;

1966 – 75 predseda Vedeckého kolégia pre fyziológiu a lekárske vedy SAV;

1971 vedúci Výskumného laboratória pre experimentálnu terapiu;

1973 člen korešpondent ČSAV;

1975 – 82 podpredseda Vedeckého kolégia biologicko-lekárskech vied SAV;

1975 – 87 podpredseda Vedeckého kolégia lekárskech vied ČSAV;

1977 akademik SAV;

1977 – 82 člen Predsedníctva SAV;

1979 predseda Slovenskej a Českej spoločnosti pre klinickú biochémiu;

1983 založil Oddelenie pre klinickú farmakológiu pri združenom pracovisku Výskumného ústavu lekárskej bioniky a Ústavu národného zdravia mesta Bratislavy na Kramároch;

1984 – 88 vedúci Kliniky farmakoterapie a Subkatedry klinickej farmakológie ILF, ktorá sa vytvorila v rámci Inštitútu pre ďalšie vzdelávanie lekárov a farmaceutov; prechod do Výskumného ústavu lekárskej bioniky; vytvorenie kabinetu – neskôr oddelenia klinickej farmakológie;

do 1995 zastával post nehonorovaného externého konzultanta pre klinickú farmakológiu.

Profesor Niederland sa angažoval a aktívne pôsobil vo viacerých vedeckých spoločnostiach:

1953 – 56 zakladajúci člen Čs. spoločnosti pre šírenie politických a vedeckých poznatkov a predseda lekárskej sekcie tejto spoločnosti na Slovensku;

1959 – 69 predseda Slovenského výboru Čs. lekárskej spoločnosti J. Ev. Purkyňu;

1969 – 87 predseda Slovenskej lekárskej spoločnosti; predseda Čs. lekárskej spoločnosti J. Ev. Purkyňu;

1969 člen výboru International Association for Study of the Liver; predseda novozaloženej národnej spoločnosti slovenských lekárov, ktorá sa stala fórom pre neinštitucionalizované ďalšie vzdelávanie lekárov a farmaceutov;

1969 – 77 predseda Slovenskej hepatologickej spoločnosti Čs. spoločnosti J. Ev. Purkyňu;

1969 – 86 člen výkonného výboru Council for International Organizations of Medical Sciences c/o WHO (CIOMS – Rada medzinárodných organizácií pre lekárske vedy), kde zastupoval slovenských a českých lekárov.

Mal mimoriadne zásluhy na zakladaní a presadzovaní nových, moderných trendov medicíny:

V r. 1969 spoluzakladal stavovskú organizáciu lekárov – Slovenskú lekársku spoločnosť.

V roku 1954 ako vedúci Ústavu pre všeobecnú a klinickú biochémiu LF UK na národnej i celoštátnej úrovni sa podieľal na založení Ústavu pre doškoľovanie lekárov a farmaceutov (neskôr Inštitút pre ďalšie vzdelávanie lekárov a farmaceutov).

V roku 1970 založil pri svojej klinike Výskumné laboratórium experimentálnej terapie (v rámci rezortu Ministerstva zdravotníctva SSR). Nadviazalo na experimentálnu prácu, ktorú Niderlandovci začali ešte v Ústave pre všeobecnú a klinickú biochémiu LFUK: študovali problematiku účinku chemických látok a farmaceutík na biochemické procesy v organizme. Súčasne začali skúmať vedecké kritériá pre sledovanie klinického účinku liečiv.

V roku 1982 podnietil vznik Katedry klinickej farmakológie na Inštitúte pre ďalšie vzdelávanie lekárov.

V roku 1983 sa podieľal na vytvorení oddelenia pre klinickú farmakológiu pri Výskumnom ústave lekárskej bioniky, ktoré sa v roku 1984 premenilo na oddelenie klinickej farmakológie pri Centre klinickej farmakológie Výskumného ústavu lekárskej bioniky.

Vypracoval systém dohľadu nad etickou stránkou klinického skúšania liečiv, ktorý sa stal akousi nepísanou normou akceptovanou v Čechách a na Slovensku.

V roku 1985 navrhol zaradiť do plánu rezortného výskumu úlohu, ktorá by viedla k vypracovaniu slovenského zoznamu esenciálnych liečiv. Jeho tím už o rok predložil zoznam 260 esenciálnych a 30 komplementárnych liekov, ktoré by mali kryť základnú účinnú medikamentóznou terapiu pri liečbe 90 – 95 % chorobných stavov. Do zoznamu zaradili bezpečné lieky so zaručeným terapeutickým účinkom.

Vďaka vytrvalej, zmysluplnej a odbornej celoživotnej expertnej práci mu boli udelené viaceré ocenenia, napr. Za zásluhy o výstavbu, Nositeľ Radu práce, Zlatá medaila UK, Medaila Univerzity Palackého v Olomouci, Strieborná medaila Univerzity v Gente, Medaila Fritza Gietzelta za zásluhy o rozvoj a upevnenie spolupráce, Zlatá medaila ČSAV, Zlatá medaila SAV, Rad Ľudovíta Štúra I. triedy – štátne vyznamenanie; Čestná plaketa Francúzskej akadémie vied; Zlatá plaketa Slovenskej lekárskej spoločnosti; Brugschova medaila (bývalá NDR).

Slovenská lekárska spoločnosť pomenovala svoju najvyššiu poctu a cenu „Čestná cena akademika T. R. Niderlanda“. Akademický sochár Alexander Trizuljak mu ešte počas života urobil bustu. Neskôr ju venoval Slovenskej lekárskej spoločnosti, na ktorej čele stál ako jej prvý predseda. Bol nositeľom mnohých vysokých vyznamenaní, vrátane najvyššieho vyznamenania SR – Radu Ľudovíta Štúra I. triedy.

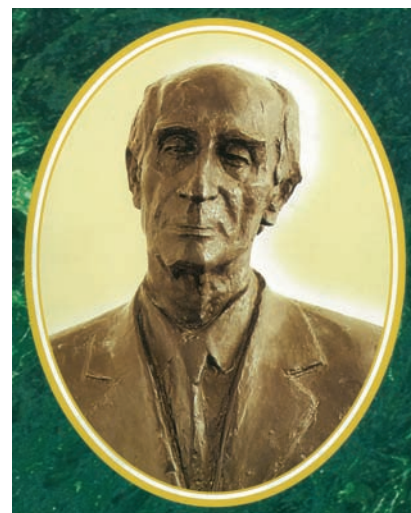
Profesor T. R. Niderland neprestal ani vo svojom vysokom veku pracovať v oblasti medicínskej vedy, v organizácii lekárskeho života a ochotne poskytoval svoje skúsenosti i vedomosti svojim nasledovníkom a žiakom. „Najväčším šťastím vysokoškolského učiteľa je mať skvelých učiteľov a veľmi dobrých žiakov. Jedine takáto kombinácia môže zaručiť kontinuitu progresívneho vedeckého myslenia a pokroku“ – myšlienka a súčasne posolstvo pre nás všetkých.

Zomrel 28.10.2003 a navždy ostane v spomienkach a srdciach jeho blízkych, vďačných pacientov i žiakov.

Dovoľte na záver odcitovať jeden z odkazov p. profesora:

„Často si myslíme, že naša životná cesta je určená výlučne našou vlastnou iniciatívou a snažením. Tieto faktory určite hrajú významnú úlohu. Nesmieme však zabudnúť, že zameranie nášho života je zväčša súhrnom mnohých vplyvov minulosti a prítomnosti. Zabúdame, že na týchto vplyvoch sa podieľajú tak postavy z minulosti, ako aj tí, ktorí putujú spolu s nami. To všetko ovplyvňuje naše snahy a počínania. Preto nesmieme zabudnúť na ľudí, z ktorých myšlienok sme sa poučili, ako aj na našich spolupracovníkov, ktorí spolu s našimi žiakmi práve teraz dorastajú. Tí budú zárukou toho, že čoskoro od nás prevezmú to progresívne, čo sme do súčasnosti preniesli z našej tradície.“

Spomíname a nezabúdame!
Nezabudnite!



Prof. MUDr. Jozef Holomáň, CSc.

Ústav farmakológie a klinickej farmakológie
a Národné referenčné centrum pre manažment a liečbu chronických hepatítid, SZU
Limbová 12-14, 833 03 Bratislava

VÍRUSOVÉ HEPATITÍDY – VÝBER NAJČASTEJŠIE POUŽÍVANÝCH SKRATIEK

V odbornej literatúre ale aj v bežnej klinickej praxi sa veľmi často stretávame s používaním viac alebo menej štandardných skratiek, ktoré nám mnohokrát zjednodušujú a urýchľujú komunikáciu, inokedy naopak vedú k nepresnej interpretácii alebo zbytočným omylom. Cieľom nasledujúceho prehľadu je poskytnúť súhrn najčastejšie používaných a akceptovaných skratiek z oblasti vírusových hepatítid.

Skratky vybraných hepatotropných vírusov

HAV	vírus hepatitídy A
HBV	vírus hepatitídy B
HCV	vírus hepatitídy C
HDV	vírus hepatitídy D (delta vírus)
HEV	vírus hepatitídy E
HGV	vírus hepatitídy G
TTV	TT vírus
SENV	SEN vírus

Označenia chorôb

CHB	chronická hepatitída B
CHC	chronická hepatitída C
VHA	vírusová hepatitída A
VHB	vírusová hepatitída B
VHC	vírusová hepatitída C

Diagnostika – vybrané biochemické vyšetrenia

ALT	alanínaminotransferáza
AST	aspartátaminotransferáza
GMT	glutamínaminotransferáza
ALP	alkalická fosfatáza
AFP	alfafetoproteín

Diagnostika – sérologické a virologické markery

Anti-HAV IgM	protilátky proti vírusu hepatitídy A triedy IgM
Anti-HAV IgG	protilátky proti vírusu hepatitídy A triedy IgG
HBsAg	povrchový antigén vírusu hepatitídy B
Anti-HBs	protilátky proti povrchovému antigénu vírusu hepatitídy B
HBeAg	antigén e vírusu hepatitídy B
Anti-HBe	protilátky proti e antigénu vírusu hepatitídy B
HBcAg	jadrový antigén c vírusu hepatitídy B
Anti-HBc IgM	protilátky proti jadrovému antigénu c vírusu hepatitídy B triedy IgM
Anti-HBc IgG	protilátky proti jadrovému antigénu c vírusu hepatitídy B triedy IgG

Anti-HCV	protilátky proti vírusu hepatitídy C
Anti-HDV IgM	protilátky proti vírusu hepatitídy D triedy IgM
Anti-HDV IgG	protilátky proti vírusu hepatitídy D triedy IgG
Anti-HEV IgM	protilátky proti vírusu hepatitídy E triedy IgM
Anti-HEV IgG	protilátky proti vírusu hepatitídy E triedy IgG
Anti-HGV	protilátky proti vírusu hepatitídy G
HBV DNA	deoxyribonukleová kyselina vírusu hepatitídy B
HAV RNA	ribonukleová kyselina vírusu hepatitídy A
HCV RNA	ribonukleová kyselina vírusu hepatitídy C
HDV RNA	ribonukleová kyselina vírusu hepatitídy D
HEV RNA	ribonukleová kyselina vírusu hepatitídy E
PCR	reťazová polymerázová reakcia

Antivírusová liečba

IFN	interferón
PegIFN	pegylovaný interferón
LAM	lamivudín
ADV	adefovir dipivoxil
ETV	entekavir
LdT	telbivudín
TDF	tenofovir
FTC	emtricitabin

Typy virologickej odpovede

RVR	rýchla virologická odpoveď
EVR	skorá virologická odpoveď
cEVR	kompletná skorá virologická odpoveď
pEVR	parciálna (čiastočná) skorá virologická odpoveď
ETR	virologická odpoveď na konci liečby
SVR	trvalá virologická odpoveď

TRENDY
V HEPATOLÓGII

ISSN 1337-9836