

Strokovni prispevek/Professional article

ZDRAVLJENJE BOLNIKOV S KRONIČNIM HEPATITISOM B V SPLOŠNI BOLNIŠNICI CELJE

TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS B IN GENERAL HOSPITAL CELJE

Gorazd Lešničar

Oddelek za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Splošna bolnišnica Celje, Oblakova ulica 5, 3000 Celje

Prispelo 2004-11-05, sprejeto 2004-11-07; ZDRAV VESTN 2005; 74: 89-96

Ključne besede: kronični hepatitis B; analiza zdravljenja; interferon α ; lamivudin; kombinacija zdravil; perspektive

Izveček – Izhodišča. Na svetu ima ena tretjina ljudi serološke znake pretekle ali sveže okužbe z virusom hepatitisa B in 350 milijonov ljudi je kronično okuženih. Kronični hepatitis B je razlog za jetrno cirozo in jetrnega raka, zaradi česar umre več kot pol milijona ljudi letno. Ocenjujejo, da v Sloveniji živi približno dvajset tisoč kroničnih nosilcev virusa hepatitisa B. Kronične bolnike s hepatitisom B smo pri nas pričeli poskusno zdraviti z interferonom α že leta 1988, rutinsko pa šele zadnjih deset let z interferonom α in pet let z lamivudinom.

Metode. Na Oddelku za infekcijske bolezni in vročinska stanja Splošne bolnišnice v Celju smo retrospektivno raziskali učinkovitost in varnost sicer s protokolom načrtovanih zdravljenj pri 35 bolnikih (21 moških in 14 žensk) s kroničnim hepatitisom B (11 HBeAg pozitivnih), povprečno starih 41 let. V obdobju 1994–2004 so bili zdravljeni z interferonom α in/ali lamivudinom, po l. 2003 pa tudi s pegiliranim interferonom α in z adefovirjem.

Rezultati. V obdobju 1994–2000 smo zdravili na različne načine petnajst bolnikov s kroničnim hepatitisom B (šest HBeAg pozitivnih) v treh do štirih enoletnih ciklih s polletnimi prekinitvami, dvakrat z interferonom α , enkrat z interferonom α v kombinaciji z lamivudinom in enkrat z lamivudinom. Kljub dobri toleranci bolnikov na zdravila in spodbudnim rezultatom ob zaključkih posameznih ciklov zdravljenja je sorazmerno hitro (3–6 mesecev) po prekinitvi zdravljenja pri večini prišlo do ponovnega poslabšanja z zvišanjem virusnega bremena in zvišanjem ALT v krvi, pri 3 bolnikih pa tudi do pojava odpornosti na lamivudin. Popoln odgovor na zdravljenje je do danes ohranilo 10 bolnikov (66,8%), 3 bolniki so v remisiji že pet let.

Od l. 2003 dva bolnika, pri katerih je prišlo do ponovitve bolezni, zdravimo s pegiliranim interferonom α , bolnika z lamivudinsko odpornostjo pa z adefovirjem v kombinaciji z lamivudinom.

Po l. 2000 smo 20 še neozdravljenih bolnikov zdravili tudi z lamivudinom (5 HBeAg pozitivnih). Osem jih zdravljenja še ni zaključilo, 8 pa jih je pol leta po zaključenem enoletnem zdravljenju popolno odzivnih.

Po l. 2003 je pri vseh 11 HBeAg pozitivnih bolnikih nastopila serokonverzija v anti-HBe. Histološko smo pri 6 od 12 bolnikov po povprečno 8,5 letih s ponovno biopsijo zaznali pomembno napredovanje stopnje jetrne fibroze, tj. za ≥ 2 stadija.

Key words: chronic hepatitis B; treatment analysis; interferon α ; lamivudine; combined medications; perspectives

Abstract – Background. A third of world's population has serological evidence of a past or current infection with hepatitis B virus and 350 million people have chronic infection. Chronic hepatitis B is associated with liver cirrhosis and hepatic cancer, i.e. the diseases that cause death in over a half million people yearly. It is estimated that there are approximately 20,000 chronic hepatitis B virus carriers living in Slovenia. In our hospital, experimental use of interferon α for the treatment of patients with hepatitis B was started already in 1988, while the routine treatment with interferon α has been practised for ten years and with lamivudine for five years.

Methods. A retrospective study carried out at the Department of Infectious Diseases and Febrile Conditions of the General Hospital Celje was aimed at evaluating the effectiveness and safety of a protocol-based treatment in 35 patients (21 males and 14 females, mean age 41 years) with chronic hepatitis B (11 HBeAg positive) in the period 1994–2004 receiving interferon α and/or lamivudine and since 2003 also pegylated interferon α and adefovir.

Results. In the period 1994–2000 we treated 15 patients with chronic hepatitis B (6 HBeAg positive) using different treatment schedules: twice with interferon α , once with interferon α in combination with lamivudine and once with lamivudine alone, in one-year cycles, each cycle followed by a half-year treatment-free interval. Despite a good tolerance to medications and favorable results observed by the end of each treatment cycle, the majority of patients presented with a relatively rapid onset of recurrence (within 3–6 months) after discontinuation of therapy, with an increased virus burden and elevated blood levels of ALT while 3 patients also presented with resistance to lamivudine. Following three to four cycles of therapy, a complete response to treatment was maintained in 10 patients (66.8%), while 3 patients have been disease-free for five years. Since the year 2003, two patients with recurrent disease have been treated with pegylated interferon α , and patients resistant to lamivudine have been receiving adefovir in combination with lamivudine. After the year 2000, there were 20 naive patients (5 HBeAg positive) treated with lamivudine as well. Eight patients have not completed the treatment yet while another 8 patients have had a complete response half a year after completed one-year therapy.

Zaključki. Različni pristopi k zdravljenju bolnikov s kroničnim HB pri nas zaenkrat ne dopuščajo odločilnih zaključkov, zato moramo upoštevati izkušnje tujih strokovnjakov in priporočila z mednarodnih konferenc in posvetov.

Interferon α in lamivudin sta zdravili, ki sta kljub le delni učinkovitosti v zadnjem desetletju vzbudili stvarno upanje, da lahko kronično jetrno vnetje, povzročeno z virusom hepatitisa B, zavremo ali vsaj upočasnimo prehod v jetrno cirozo in jetrnega raka. Ne smemo pozabiti, da smo nekdanji kliniki pogosto le nemočno opazovali napredovanja kronične jetrne bolezni v nepovratno jetrno odpoved.

Čeprav dosedanji rezultati zdravljenja še niso zavidljivi, pa v prihodnosti več obetajo pegilirani interferon α , adefovir in novi nukleozidni analogi, ki so še na različnih stopnjah kliničnega preizkušanja in bodo terjali tudi nov strateški pristop k zdravljenju.

Uvod

Okužbe z virusom hepatitisa B (HBV) sodijo med najpogostejše virusne okužbe pri človeku in so zelo resen in globalen zdravstveni problem. Ocenjujejo, da v Sloveniji živi približno dvajset tisoč kroničnih nosilcev HBV. Prevalenca kroničnih okužb s HBV je v večini predelov razvitega sveta < 1% (povprečno pa 5–7%) (1). Takšni so tudi rezultati preiskav pri nas, zlasti med darovalci krvi, ki nakazujejo prevalenco < 0,5% (2–4). Zaradi nizke prevalenke kroničnih nosilcev HBV sta najpogostejša načina prenosa okužbe pri nas spolni in parenteralni s krvjo. Obporodni prenos je manj pogost (5). Za večino okuženih ni znano, kako so se okužili. Ker so brez težav, jih odkrijemo običajno naključno, npr. pri krvodajalski akciji, sistematičnem pregledu itd.

Večina trajno okuženih je zdravih (inaktivnih) nosilcev HBV in so potencialno nevarni za širjenje okužbe. Le manjši delež ima kronični hepatitis B (HB), ki lahko napreduje v kronično jetrno bolezen, ta pa v jetrno cirozo in primarnega jetrnoceličnega raka. Jetrna odpoved zaradi HBV nastopi pri več kot pol milijona ljudi letno in je razlog za 5–10% presaditev jeter (6–8). Pri odraslih z normalnim imunološkim stanjem akutni HB v manj kot 5% preide v kronično jetrno bolezen, pri imunsko oslabljenih osebah je ta prehod pogostejši (5–10%). Prehod v kronično bolezen, ki se kaže z vztrajanjem specifičnih virusnih antigenov, genoma HBV (HBV DNK) in plaščnega antigena hepatitisa B (HBsAg) v krvi, je najpogostejši pri novorojencih (95%) in v času otroštva (25%), čeprav poteka akutna okužba večinoma brez simptomov (9).

Različne oblike HB se zrcalijo v značilnih fazah bolezni, ki se razlikujejo z ozirom na razmnoževalno dejavnost virusa in intenzivnost imunskega odgovora. Za strategijo vodenja in čim hitrejšega zdravljenja je pomembno, da ugotovimo, v kateri fazi bolezni je bolnik. Razlikujemo imunskotolerantno, imunskoaktivno, nizkorazmnoževalno fazo (inaktivni nosilci HBV) in fazo očiščenja HBsAg (7–8).

Pri kroničnem HB traja okužba vsaj šest mesecev in se kaže z nenormalnimi laboratorijskimi testi za oceno delovanja jeter, navzočnostjo virusa v krvi in s histološkimi spremembami. Zaradi dokazane tesne povezave kroničnega HB z jetrno cirozo in rakom je pravočasna uvedba zdravljenja kroničnega HB izredno pomembna.

After the year 2003, seroconversion into anti-HBe occurred in all 11 HBeAg positive patients. In 6 of 12 patients a repeated biopsy revealed a significant progression of hepatic fibrosis, i. e. for ≥ 2 stages, after 8.5 years on average.

Conclusions. So far, our experience with different approaches to treatment of patients with chronic hepatitis B is still inconclusive and therefore we have respect the experience of foreign experts and recommendations accepted at international conferences and counsel meetings.

Despite their partial effectiveness, interferon α and lamivudine are the medications that in the past decade roused a realistic hope that chronic inflammation of the liver caused by hepatitis B virus can be stopped, or at least its further progression into liver cirrhosis and hepatic cancer can be considerably delayed. The fact that, in the past, clinicians could not be but helpless observers of chronic liver disease progression into an irreversible hepatic failure should not be ignored.

Although the existing treatment results are far from enviable, the prospects of pegylated interferon α , adefovir and new nucleoside analogues, presently evaluated in different stages of clinical trials, are promising and will require new strategic approaches to treatment.

Kronični HB se lahko kaže kot tipični antigen e HB (HBeAg) pozitivni ali HBeAg negativni kronični HB. Naravni potek okužbe s HBV kakor tudi učinkovitost protivirusne strategije sta odvisna od lastnosti HBV in gostitelja in tudi od morebitne sookužbe z drugimi hepatotropnimi virusi: virusom hepatitisa C (HCV), virusom hepatitisa delta (HDV) kot tudi morebitna okužba z virusom človeške imunske oslabilnosti (HIV). HBeAg pozitivni kronični hepatitis običajno povzroča divji tip HBV kot zgodnja faza kronične HBV okužbe.

HBeAg negativni kronični hepatitis povzroča različica HBV, ki nastane z mutacijami v regiji »pre-core« in regiji bazični »core« genoma; je pozna faza kronične okužbe s HBV. Ta oblika bolezni narašča, v zadnjih letih zlasti v t. i. sredozemskih deželah.

HBeAg negativni HB je običajno povezan z bolj resno jetrno boleznijo, z zelo majhno stopnjo spontanah remisij in nizko stopnjo odgovora na protivirusno zdravljenje (1, 6, 10).

Glavni cilj zdravljenja kroničnega HB je odstranitev virusa iz organizma in s tem preprečitev jetrne okvare, nastanka ciroze, jetrnega raka in zapletov. Uspešno zdravljenje umiri aktivno obdobje HB in s tem prekine kužno obdobje bolezni, ki se laboratorijsko izrazi s serokonverzijo HBeAg in pojavom protiteles HBeAg (anti-HBe), negativizacijo HBV DNK (redkeje HBsAg) v serumu ter normalizacijo serumskih aminotransferaz, zlasti alaninaminotransferaze (ALT), kar običajno spremlja tudi izboljšanje histološke slike jeter (1, 9).

Danes so na voljo tri vrste zdravil: interferon- α , lamivudin in adefovir dipivoksil. Omenjena zdravila so se doslej izkazala kot le delno učinkovita, zato bodo potrebna nova učinkovitejša. Potrebna bo tudi ustreznejša strategija zdravljenja. Več obetajo pegilirani interferon α in novi nukleozidni analogi (entecavir, emtricitabine, telbivudine, clevudine, L-dC, L-dA), ki so zaenkrat še na različnih ravneh kliničnega preizkušanja (11–14).

Čeprav smo kronične bolnike s hepatitisom B pri nas poskusno pričeli zdraviti z interferonom α že l. 1988, jih rutinsko zdravimo šele zadnjih deset let. Na Oddelku za infektivne bolezni in vročinska stanja Splošne bolnišnice v Celju smo želeli z retrospektivno raziskavo analizirati učinkovitost in varnost sicer s protokolom načrtovanih dosedanjih zdravljenj bolnikov s kroničnim HB v zadnjih desetih letih. Ločeno smo želeli analizirati tudi rezultate zdravljenja skupine slo-

venskih doslej nezdravljenih bolnikov s kroničnim hepatitisom B z lamivudinom v sklopu mednarodne raziskave v l. 2000–2002 (15).

Bolniki in metode

Od začetka l. 1994 do oktobra 2004 smo zdravili na Oddelku za infekcijske bolezni in vročinska stanja Splošne bolnišnice v Celju 35 bolnikov s kroničnim hepatitisom B (21 moških in 14 žensk), povprečno starih 41 let (razpon 23–55 let). Bolnike smo pred tem sistematično pregledovali od 1 do 18 let, povprečno 4,7 leta (1–4 leta 25 bolnikov in 5–18 let 10 bolnikov) klinično, z biokemijskimi jetrnimi testi, mikrobiološkimi preiskavami, ultrazvočno ter s histološkim pregledom biopsijskega vzorca jeter.

Nihče od kroničnih bolnikov s HB ni dobil transfuzije krvi, dve osebi sta v preteklosti preboleli akutni virusni hepatitis B, pri treh osebah je najverjetnejša spolna okužba v družini, pri petih pa okužba ob oz. po porodu. Pri večini, tj. pri 20 bolnikih, se je okužba s HBV ugotovila naključno, od tega pri 9 ob krvodajalski akciji. Nihče ni bil narkoman, nihče od bolnikov pred začetkom zdravljenja ni dobival hepatotoksičnih zdravil oz. užival alkohola. Izključili smo bolnike s kronično sistemsko boleznijo, oslabilnim imunskim sistemom, malignomom, dekompenzirano jetrno cirozo, avtoimunskim hepatitisom, duševne bolnike, bolnike s pljučno boleznijo in boleznijo ščitnice, slabo vodene bolnike s sladkorno boleznijo, nosečnice in doječe matere. Vsi bolniki so bili HBsAg pozitivni, anti HCV in anti HIV negativni, 11 bolnikov je imelo v krvi navzoč HBeAg, 24 pa anti HBeAg.

Viremijo oz. količino HBV DNK v krvi (virusno breme) smo ugotavljali pri vseh bolnikih, ki so se pričeli zdraviti v l. 1997. V tem letu so začeli testirati na HBV DNK v laboratoriju za molekularno mikrobiologijo in diagnostiko hepatitisa in AIDS-a na Inštitutu za mikrobiologijo in imunologijo v Ljubljani. Prvo kvantitativno metodo za dokazovanje HBV DNK Hybrid Capture II HBV DNK Test (HC II, Digene Diagnostics, Silver Spring, ZDA) so do danes zamenjale že tri metode. Od septembra 2003 uporabljajo test VERSANT Hepatitis B virus (HBV) 3.0 Assay (bDNK) (Bayer HealthCare LLC, Diagnostics Division, Tarrytown, N. Y.) z razponom koncentracij od 357 IU/ml do 17.857.100 IU/ml (1 IU/ml = 5,6 kopij/ml = 0,00002 pg/ml). Redkeje uporabljajo Cobas Tag Man HBV test (Roche Molecular Systems). Vsi bolniki (razen šestih, ki so se pričeli zdraviti v obdobju 1994–1997), so imeli pred začetkom zdravljenja zvišane vrednosti HBV DNK v krvi: < 357–10⁵ IU/L 5 bolnikov, 10⁵–10⁶ IU/L 7 bolnikov, > 10⁶ IU/L 17 bolnikov.

Pred začetkom zdravljenja so imeli vsi bolniki povprečno 2,5-krat zvišano vrednost ALT v razponu 1- do 8-krat in normalne vrednosti bilirubina, alfa-fetoproteina in ščitničnih hormonov v krvi. Pri 18 bolnikih smo ugotovili zmerno s palpacijo in ultrazvokom ugotovljeno povečanje jeter, pri 2 bolnikih tudi vranice.

Diagnozo kronični HB smo postavili na osnovi znanih meril za vztrajajoči HB: nenehna navzočnost HBsAg, zvišana vrednost HBV DNK (po l. 1997), zvišana vrednost ALT v krvi in histološke spremembe, ugotovljene z jetrno biopsijo.

Histološki pregled biopsijskih vzorcev jetrnega tkiva, ki so ga opravili na Patomorfološkem inštitutu Medicinske fakultete v Ljubljani, je razkril različno stopnjo jetrne prizadetosti. Po l. 1997 so uvedli standardiziran semikvantitativen način ocenjevanja stopnje (G) nekrozo-inflamacijskih sprememb v razponu 0–18 in stadija (S) jetrne fibroze v razponu 0–6 po Knodllu in modificirano po Scheuerju.

Kljub pridobitvi soglasja vseh bolnikov za izvedbo jetrne biopsije smo lahko kakovostno histološko preiskali jetrno tkivo 30 bolnikov. Pri 22 smo poseg opravili 0–2 leti, pri 8 osebah pa 6–19 let (povprečno 12,5 leta) pred začetkom zdravljenja.

Zaradi primerljivosti histoloških izvidov je bilo potrebno retrogradno ponovno pregledati histološke preparate pred l. 1997 in jih oceniti po sedanjih histoloških določilih. Ob različni stopnji nekroinflatarnih sprememb v razponu (16 oseb G 1–4, 14 oseb G 5–8) je bilo pred zdravljenjem s stopnjo fibroze 0–1 označenih 18 oseb, 9 oseb s stopnjo 2 in 5 oseb s stopnjo 3 (razpr. 1).

Razpr. 1. Splošni podatki o bolnikih s kroničnim hepatitisom B pred zdravljenjem v obdobju 1994–2004.

Table 1. General data of patients with chronic hepatitis B treatment in the period 1994–2004.

	Bazični podatki Basic data	Število Number
Bolniki / Patients	skupaj / total	35
Spol / Sex	moški / male	21
	ženski / female	14
Starost / Age	razpon let / range (yrs) povprečno / average	23–55 let/yrs 41 let/yrs
Način okužbe / Source of infection	seksualni / sexual obporodni / perinatal neznano / unknown	3 5 27
Zdravniški nadzor pred zdravljenjem	razpon let range (yrs)	1–18 let/yrs
Duration of medical follow up	povprečno / average	4,7 leta/yrs
ALT	0,7–1,4 µkat/L > 1,4 µkat/L	14 21
Normalno / Normal value	< 0,7 µkat/L	
Virusno breme / Viral burden	< 357–10 ⁵ IU/ml 10 ⁵ –10 ⁶ IU/ml > 10 ⁶ IU/ml ni določeno (pred l. 1997) / undetermined (before 1997)	5 7 17 6
Normalno / Normal value	< 357 IU/ml	
	Stopnja nekroinflatarnih sprememb Rate of necroinflammatory changes	
Minimalne / Minimum	G 1–4	16
Blage / Mild	G 5–8	14
Srednje / Medium	G 9–12	0
Resne / Severe	G 13–18	0
	Stadij fibroze Rate of fibrosis	
Jetrna biopsija: 30 bolnikov Liver biopsy: 30 patients	S 0–1 S 2 S 3 S 4 S 5 S 6	16 9 5 0 0 0

S – stadij fibroze / stage of fibrosis

G – stopnja nekroinflatarnih sprememb / rate of necroinflammatory changes

ALT – alaninaminotransferaza / alaninaminotransferase

Z interferonom α -2a oz. α -2b smo pričeli zdraviti l. 1994. Do l. 2000 smo zdravili 15 naivnih* bolnikov (11 moških in 4 ženske), med njimi je bilo 6 HBeAg pozitivnih, v odmerku 3–6 IE podkožno trikrat tedensko 12 mesecev. Če je bilo zdravljenje z interferonom α po enem letu neuspešno, smo po polletni prekinitvi ciklus zdravljenja z interferonom α v odmerku 6 IE podkožno na enak način ponovili.

V l. 2000–2001 smo pričeli bolnike, pri katerih se je bolezen po zdravljenju z interferonom α ponovila, ponovno zdraviti z interferonom α v kombinaciji z lamivudinom v odmerku 100–150 mg enkrat dnevno per os 12 mesecev.

V obdobju l. 2000–2004 smo zdravili tudi 20 naivnih bolnikov, med njimi 5 HBeAg pozitivnih oseb z lamivudinom v

* Bolniki s kroničnim HB, ki se doslej še niso zdravili.

odmerku 100–150 mg enkrat dnevno per os 12 mesecev. Pri bolnikih, pri katerih zdravljenje z lamivudinom ni bilo uspešno, smo ciklus zdravljenja čez pol leta ponovili.

V l. 2003 smo pričeli bolnike, ki se niso zadostno odzvali na zdravljenje, in tiste, pri katerih se je bolezen po zdravljenju z interferonom α in/ali lamivudinom ponovila, zdraviti s pegiliranim interferonom α 180 μ g podkožno enkrat tedensko.

V l. 2004 smo tiste, pri katerih se je bolezen ponovila in smo pri njih dokazali odpornost na lamivudin, pričeli zdraviti z adefovir dipivoksilom v odmerku 10 mg per os dnevno.

Od l. 2001, odkar na Inštitutu za mikrobiologijo in imunologijo v Ljubljani ugotavljajo tudi mutacije, povezane z odpornostjo HBV proti lamivudinu, smo bolnike, ki so dobivali tovrstna zdravila več kot pol leta, testirali s testom INNO-LIPA HBV DR (Immunogenetics, Ghent, Belgija), s katerim dokazujemo mutacije L528 M, M 552 V/I in V/L/M 555I. Da bi bilo označevanje mutacij neodvisno od genotipov, so nedavno predlagali nov sistem oštevilčenja kodonov. Nova oznaka starih mutacij 528, 526, 515, 525 je 180, starih oznak 552, 550, 539 in 549 pa 204.

Potek zdravljenja

Bolniki so dobivali interferon α v obliki Roferona A 3–6 IE s. c. (IFN α –2a, Hoffmann La Roche, Švica) in Introna A 3–6 IE s. c. (IFN α –2b, Schering-Plough, ZDA), lamivudin v obliki tablet po 150 mg (Epivir – Glaxo Wellcome, Velika Britanija) in tablet po 100 mg (Zeffix – Glaxo Wellcome, Velika Britanija), peginterferon 180 mg (Pegasys α –2b, Hoffmann La Roche, Švica) in adefovir dipivoksil 10 mg tablete (Hepsera, Gilead, ZDA).

Bolnike smo zdravili z interferonom α v odmerku 3 IE podkožno 3-krat tedensko in/ali z lamivudinom v dnevni odmerku 150 mg per os 12 mesecev. V primeru delnega odziva oziroma neodziva na zdravljenje po prvih treh mesecih smo odmerek interferonom α zvišali na 6 IE podkožno 3-krat tedensko. Po ukinitvi zdravljenja smo bolnike spremljali še pol leta, in če je prišlo do poslabšanja, smo zdravljenje ponovili na enak način z interferonom α 6 IE podkožno 3-krat tedensko 12 mesecev in/ali kombinirano z lamivudinom 100 mg per os 12 mesecev.

Neodzivne bolnike od začetka l. 2004 zdravimo s peginterferonom α v odmerku 180 μ g podkožno enkrat tedensko. Zdravili bomo predvidoma 1 leto.

Bolnike z dokazano odpornostjo na lamivudin, visokim virusnim bremenom in zvišano vrednostjo ALT od aprila 2004 zdravimo z nukleozidnim analogom adefovir dipivoksilom 10 mg per os dnevno. Zdravili bomo predvidoma 1 leto.

Bolnike smo kontrolirali klinično, biokemično in mikrobiološko pred začetkom, nato pa po 1, 3, 6, 9, 12, 15 in 18 mesecih zdravljenja ter ultrazvočno na 6–12 mesecev.

Rezultati

Bolnike smo ob koncu zdravljenja ocenili kot popolnoma odzivne, če so imeli normalne vrednosti ALT in negativne vrednosti HBV DNK v serumu, kot delne odzivnike, če so imeli normalne vrednosti ALT in še vedno pozitivno vrednost HBV DNK, vendar od začetka zdravljenja zmanjšano vsaj za dva logaritma ter na neodzivnike, če so imeli zvišane vrednosti ALT in pozitivne vrednosti HBV DNK v serumu. Pol leta po končanem ciklusu zdravljenja je ocena uspešnosti (odzivnosti) realnejša.

V obdobju med 1994 in 1997 smo uspešnost zdravljenja ocenjevali z normalizacijo ALT v serumu in morebitno serokonverzijo HBeAg v anti HBe oz. izginotjem HBsAg.

V obdobju 1994–2004 smo zdravili z interferonom α petnajst HBsAg pozitivnih naivnih bolnikov, med njimi je bilo 6 HBe-

Ag pozitivnih. Od prvih 6 bolnikov (4 HBeAg pozitivni), ki so se zdravili pred l. 1997–1998 z interferonom α , so se na zdravljenje po 12 mesecih popolnoma odzvali 4 (pri 2 je prišlo tudi do serokonverzije HBeAg v anti HBe), 2 sta ostala neodzivna z mejno zvišano ALT. Pri obeh tudi ni prišlo do serokonverzije HBeAg v anti HBe. Pol leta po zaključenem zdravljenju se je jetrna bolezen pri vseh 6 ponovila (zvišan ALT, HBV DNK še nismo določali), zato smo pričeli nov ciklus zdravljenja z interferonom α . Ponovno so na zdravljenje po enem letu odgovorili 4 bolniki, šest mesecev po zaključenem zdravljenju pa le en bolnik, ki je tudi po petih letih spremljanja ostal popolni odzivnik. Navzočnost HBeAg smo ugotavljali le še pri enem bolniku.

Rezultati zdravljenja pri preostalih 9 bolnikih (2 HBeAg pozitivna), ki smo jih zdravili z interferonom α po l. 1997–1998, so bili podobni. Po končanem enoletnem zdravljenju smo ugotavljali 6 popolnih in 3 delne odzivnike. Po pol leta spremljanja smo pri osmih bolnikih ugotovili ponovno zvišano virusno breme. Popolnoma se je na zdravljenje odzvala le bolnica, pri kateri je prišlo do serokonverzije HBeAg v anti-HBe in je tudi po petih letih spremljanja zadržala status popolnega odzivnika.

13 bolnikov, pri katerih se je bolezen ponovila (2 še HBeAg pozitivna), od tega 5 iz obdobja 1994–1995 po dveh ciklusih zdravljenja z interferonom α in osem iz obdobja 1997–1998 po enem ciklusu zdravljenja z interferonom α , leta 2000 smo pričeli ponovno zdraviti z interferonom α , kombinirano z lamivudinom. Po enem letu smo ugotovili 9 popolnih odzivnih in 4 neodzivne (2 sicer z mejno zvišano ALT). Po pol leta spremljanja so ostali popolni odzivniki še štirje. Nihče od 13 ni bil več HBe pozitiven.

Po l. 2002 smo zdravili 20 HBsAg pozitivnih naivnih bolnikov, med njimi 5 HBeAg pozitivnih in 9 zgoraj omenjenih z lamivudinom. Po zaključenem zdravljenju z lamivudinom se je med 9 s ponovljeno boleznijo na zdravljenje popolnoma odzvalo 6 bolnikov, pol leta po prekinitvi so ta status zadržali 4. Med 20 naivnimi bolniki pa se jih je po zaključenem zdravljenju popolnoma odzvalo 14, pol leta po prekinitvi je ostalo še 8 odzivnikov, 8 bolnikov pa zdravljenja še ni zaključilo.

Pri 5 od 9 s ponovljeno boleznijo smo zdravljenje z lamivudinom ponovili, ker v krvi niso imeli izkazane lamivudinske odpornosti. Zdravljenje je v teku in po 6–9 mesecih sta dva bolnika brez virusnega bremena v krvi.

Pri 3 s ponovljeno boleznijo smo ugotovili lamivudinsko odpornost proti HBV zaradi mutacije YMDD na področju polimeraznega gena na kodonu 180 in 240. Enega smo pričeli zdraviti z adefovirjem in lamivudinom, 2 pa s pegiliranim interferonom α . Začetni rezultati zdravljenja so spodbudni.

Trenutno zdravimo tako še 17 bolnikov z lamivudinom (8 naivnih, ki zdravljenja z lamivudinom še niso končali, in 5 s ponovnim izbruhom bolezni) ter 3 z adefovirjem oz. pegiliranim interferonom α zaradi ponovitve bolezni in lamivudinske rezistence proti HBV. Vseh 35 različno zdravljenih bolnikov je danes še vedno HBsAg pozitivnih. Trije so v remisiji 5 let, 1 oseba 3 leta, 9 oseb 2 leti, 6 oseb pol leta. Pri vseh 11 HBeAg pozitivnih bolnikih je nastopila serokonverzija in so danes anti-HBe pozitivni.

Med odzivniki in neodzivniki na zdravljenje ni bilo nobenih značilnih razlik glede na starost, spol, začetne vrednosti ALT in virusnega bremena. V desetletnem obdobju zdravljenja so vsi HBeAg pozitivni bolniki dosegli serokonverzijo v anti-HBe (11 bolnikov) ne glede na vrsto zdravljenja.

Pri ponovni jetrni biopsiji 12 bolnikov (9 prehodnih odzivnikov in 3 neodzivnikov), povprečno z razmikom 8,5 leta (razpon 3–19 let), so bile histološke spremembe pri 6 bolnikih enake oz. so fibrozne spremembe napredovale za en stadij, pri 6 oseb (3 prehodni odzivniki in 3 neodzivniki) pa je prišlo do pomembnega poslabšanja z napredovanjem stopnje fibroze za ≥ 2 stadija (sl. 1).

Razpr. 2. Odzivnost bolnikov s kroničnim hepatitisom B na različne vrste in načine zdravljenja v obdobju 1994–2004.

Table 2. Response of patients with chronic hepatitis B to different types and regimens of treatment in the period 1994–2004.

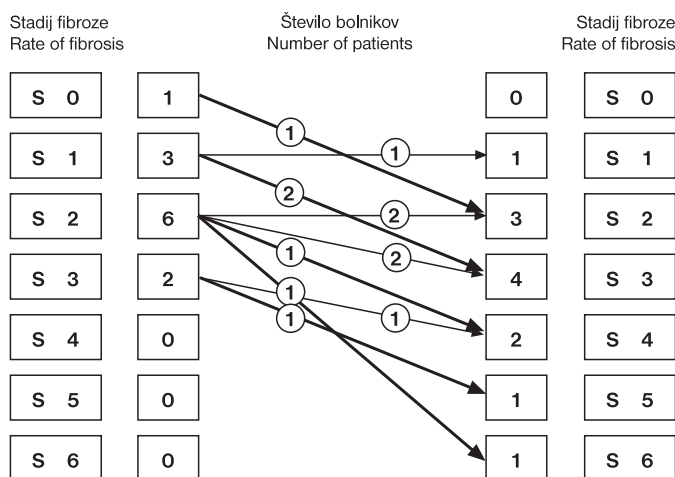
	Število bolnikov 1994–1995		Število bolnikov 1997–1998		Število bolnikov 2000		Število bolnikov 2000		Število bolnikov 2000		Skupno število odzivnikov 2004		%	
	Interferon α		Interferon α		Interferon α		Interferon α + lamivudin		Lamivudin		Total number of responders 2004			
	12 mes. 12 mos	18 mes. 18 mos	12 mes. 12 mos	18 mes. 18 mos	12 mes. 12 mos	18 mes. 18 mos	12 mes. 12 mos	18 mes. 18 mos	12 mes. 12 mos	18 mes. 18 mos	12 mes. 12 mos	18 mes. 18 mos		
Bolniki iz obdobja 1994–2004 Patients in the periods 1994–2004	6* (4 e+)*	4	0	6 (2 e+)*	4	1	5 (1 e+)*	4	1	4	3	1	10	66,8
				9* (2 e+)*	6	1	8 (1 e+)*	5	3	5	3	3		
Bolniki iz obdobja 2000–2004 Patients in the periods 2000–2004										20* (5 e+)*	14	8**	8**	40,0**
Slovenski bolniki iz obdobja 2000–2002 Slovene patients in the periods 2000–2002										20* (2 e+)*	11	4***	4***	21,0

* HBeAg pozitivni bolniki / HBeAg positive patients

* naivni bolniki / naive patients

** 8 bolnikov še ni zaključilo zdravljenja / 8 patients have not completed treatment yet

*** 1 bolnik je zdravljenje zaključil predčasno / 1 patient discontinued treatment before completion



Sl. 1. Shematski prikaz stadija fibroze pri naših 12 večkrat biopsiranih bolnikih v l. 1984–2004 (povprečni razpon 8,5 leta).

Figure 1. Fibrosis stage in our 12 repeatedly biopsied patients in the period 1984–2004 (average range 8.5 years).

Nihče od bolnikov ni zdravljenja prekinil zaradi morebitnih zapletov ali samovoljno. Pri 5 bolnikih, zdravljenih z interferonom α , in pri enem, ki se zdravi s pegiliranim interferonom α , smo občasno opazili gripi podobne simptome (utrujenost, glavobol, mišične bolečine), nervoznost, pri dveh tudi zmereno depresijo.

Pri večini bolnikov (68%) je bila izražena nevtropenija, pri 40% pa tudi trombocitopenija. Pri dveh bolnikih, zdravljenih s pegiliranim interferonom, so bili znaki manj izraziti. Pri bolnikih, zdravljenih z lamivudinom in adefovirjem, zapletov oz. stranskih učinkov zdravljenja nismo zaznali.

Razpravljanje

V Sloveniji bolnike s kroničnim HB preučujemo že od l. 1968 (16–24). V l. 1971–1988 smo na desetih simpozijih o virusnih hepatitisih prikazali napredek in svoje izkušnje pri preučevanju kroničnega HB (25). Veliko truda smo v preteklih letih

vložili v laboratorijsko, mikrobiološko, radiološko, histološko, pa tudi v molekularno diagnostiko HB (26–31, 32).

Do srede l. 1988 smo bolnike zdravili le simptomatsko, izjemoma s kortikosteroidi (bolniki s trajajočo zlatenico, holostazo, podaljšanim oziroma ponavljajočim potekom bolezni) (25). Z interferonom α smo v Sloveniji pričeli zdraviti sredi l. 1988 6 bolnikov z relativno dobrim uspehom, saj imata 2 bolnika še vedno ohranjen odgovor, pri vseh je prišlo do serokonverzije HBeAg v anti-HBe, pri eni bolnici pa je prišlo tudi do izginotja HBsAg iz seruma (33).

V zadnjih desetih letih se je v naši državi na različne načine zdravilo preko sto bolnikov s kroničnim hepatitisom B. Žal zdravljenje kroničnih bolnikov s HBV, ki poteka predvsem v treh slovenskih centrih, razen v l. 2000–2002, ni bilo povezano s skupnimi protokoli oz. projekti in zato ni dovolj enotno za pridobitev statistično značilnih in odločilnih zaključkov. Sicer pa zdravimo tudi različne specifične skupine kroničnih bolnikov s HB, kot so imunsko oslabljeni, sookuženi s HIV oz. HCV, nosečnice in bolnike z različnimi kroničnimi boleznimi, bolnike s presajenimi jetri itd. (15).

Naša raziskava v l. 1994–2004 kaže, kako smo sledili sodobnim spoznanjem pri vodenju in zdravljenju bolnikov s kroničnim HB. Skupine bolnikov, ki smo jih zdravili na različne načine, sprva z interferonom α , po l. 2000 kombinirano z interferonom α in lamivudinom ter nato z lamivudinom, so bile relativno majhne. Uspeh zdravljenja bolnikov v posameznih ciklikih je bil pol leta po prenehanju zdravljenja, ne glede na vrsto zdravljenja, sorazmerno slab. Pogosto in zgodaj, tj. pol leta po zaključenem zdravljenju, je prihajalo do ponovitve bolezni. Z interferonom α smo zdravili 15 naivnih bolnikov (6 bolnikov HBeAg pozitivnih). Uspešnost zdravljenja po prvem ciklusu je bila pičla, saj se je pol leta po končanem zdravljenju popolno odzval le en bolnik (6,6%). Pri 6 HBeAg pozitivnih bolnikih je prišlo do serokonverzije v anti-HBe pri 3 (50%). Pri ponovnem zdravljenju 6 bolnikov (4 s ponovitvijo in 2 neodzivnih bolnikih) z interferonom α se je popolno odzval pol leta po prekinitvi zdravljenja še en bolnik (16,6%). Z nadaljnjim zdravljenjem 13 bolnikov (9 s ponovitvijo in 4 neodzivnih bolnikov) z interferonom α in lamivudinom smo pri 4 osebah (30,8%) dosegli popolno odzivnost na zdravljenje, pri preostalih treh HBeAg pozitivnih bolnikih je prišlo do serokonverzije v anti-HBe. Pri 9 s ponovljeno boleznijo smo ugotovili pol leta po prekinitvi zdravljenja z lamivudinom 4 popolno odzivnost (44,4%).

V treh do štirih ciklih raznovrstnega zdravljenja tako ugotovljamo, da je med 15 bolniki s kroničnim HB ostalo 10 popolnoma odzivnih (66,8%), vseh 6 HBeAg pozitivnih oseb je doseglo serokonverzijo v anti-HBe. Kljub temu da so 3 bolniki v remisiji bolezní že pet let, eden pa tri leta, pri večini tudi popolnih odzivnih ne moremo zanesljivo napovedati časa trajanja bolezenskih remisij. Morebitnih trajnih uspehov zdravljenja še ni mogoče predvideti.

Po zaključenem zdravljenju pri 12 od 20 prej nezdravljenih kroničnih bolnikov s HB (5 HBeAg pozitivnih) z lamivudinom je pol leta po zaključenem zdravljenju 8 popolnoma odzivnih, 8 bolnikov pa zdravljenja še ni zaključilo. Vseh 6 HBeAg pozitivnih bolnikov je po 2–4 letih postalo HBeAg negativnih in prišlo je do serokonverzije v anti-HBe (razpr. 2).

Po eno- do dveletnem zdravljenju z lamivudinom se je pri 3 bolnikih razvila tudi odpornost na lamivudin. Sicer pomembnejših stranskih učinkov zdravljenja, razen utrujenosti in sprememb v krvnih sestavinah, pri zdravljenju z interferonom α nismo zasledili, nihče od naših bolnikov zdravljenja ni prekinil.

Bolniki, ki smo jih zdravili v obdobju desetih let, se med seboj niso bistveno razlikovali z ozirom na spol, starost, aktivnost ALT in virusno breme (razpr. 1). Ena tretjina bolnikov, ki je bila pred začetkom zdravljenja HBeAg pozitivna, je ne glede na vrsto zdravljenja po 4–10 letih dosegla serokonverzijo v anti-HBe. Povratne serokonverzije ne glede na bolezenske recidive nismo zasledili. Spontane serokonverzije sicer opisujejo le pri 5–8% bolnikov letno in so odvisne od različnih dejavnikov, tudi genotipa HBV (1, 8, 34).

Nihče izmed naših bolnikov ni izgubil HBsAg, čeprav literatura navaja, da ga izgubi približno 1% bolnikov letno (1, 9, 34). Med več kot sto kroničnimi bolniki s HB, ki smo jih vodili v ambulanti Oddelka za infekcijske bolezni in vročinska stanja Celje, smo doslej ugotovili serokonverzijo HBsAg v anti-HBs le pri dveh, že pred l. 1990. Oba sta vseskozi brez virusnega bremena, z normalnim ALT in nespremenjenim histološkim izvidom ponovnih jetrnih biopsij, vendar s stadijem fibroplazije S2 oz. S3.

Nespodbudni začetni rezultati zdravljenja naših bolnikov z interferonom α in obetavni rezultati peroralnega zdravljenja z lamivudinom, o katerih so poročali tuji strokovnjaki, in kar se je izkazalo tudi pri naših bolnikih, ki smo jih sprva zdravili kombinirano z interferonom α in lamivudinom, so nas spodbudili k pogostejši uporabi lamivudina, tudi pri HBeAg negativnih oseb.

Po letu 2000, odkar zdravimo z lamivudinom (tudi že drugič oz. tretjič), se je pri 3 bolnikih razvila odpornost na lamivudin. Pri več kot 30 bolnikih, ki smo jih doslej zdravili v enoletnih ciklih, število na lamivudin odpornih bolnikov ni tako visoko (okoli 10%), kot smo pričakovali. Večina avtorjev namreč opisuje, da se že po enoletnem zdravljenju z lamivudinom pojavi odpornost virusa pri 6–32% bolnikov, po triletnem zdravljenju pa pri 50–70%. Odpornost na lamivudin je prehodna, saj po njegovi odtegnitvi sčasoma zopet prevlada »divja« oblika virusa (1, 9, 34–36).

Lokova in sod. poročajo o zelo dobrih rezultatih 6-letnega zdravljenja z lamivudinom pri skoraj tisoč HBeAg pozitivnih bolnikih s kompenzirano jetrno boleznijo. Pri bolnikih z dolgotrajno odpornostjo proti lamivudinom pa se je jetrno vnetje običajno poslabšalo (37).

Sorazmerno majhen je bil odstotek (21%) trajno odzivnih pol leta po zdravljenju z lamivudinom pri skupini 20 slovenskih dotlej nezdravljenih kroničnih bolnikov s HB iz obdobja 2000–2002 (preliminarni rezultati še neobjavljene klinične raziskave NUC 40022).

V laboratoriju za molekularno mikrobiologijo in diagnostiko hepatitisov in aidsa Inštituta za mikrobiologijo in imunologijo v Ljubljani so v obdobju od junija 2001 do oktobra 2004 v skupini 56 bolnikov, okuženih s HBV, kar pri 22, tj. 39%, do-

kazali 1–3 mutacije, povezane z odpornostjo HBV proti lamivudinom. Čas zdravljenja ni bil znan. V istem laboratoriju so v obdobju 2001–2004 v skupini 30 naključno izbranih slovenskih bolnikov s HB določili genotip HBV. Pri vseh 30 bolnikih so dokazali genotip D (osebno sporočilo prof. dr. M. Poljaka, dr. med.).

Od 7 genotipov HBV (A–G) je največja prevalenca genotipa A v Evropi, genotipov B in C v Aziji, genotipa D pa v južni Evropi, zlasti v sredozemskih deželah, na srednjem Vzhodu in v južni Aziji. Vse več je podatkov, da genotipi HBV lahko vplivajo na stopnjo HBeAg serokonverzije, stopnjo mutacij »precocore« in »core« na odgovor na protivirusno zdravljenje ter na resnost jetrne bolezni (odgovor na zdravljenje z interferonom α je pri genotipu C in D domnevno slabši) (7–9, 38–41).

Ker se mutirani virusni delci lahko pojavijo že 4–6 mesecev, preden pride do viremije, svetujejo testiranja na 6–12 mesecev. Prepoznavanje genetske variante virusa nam pomaga pri izbiri najustrežnejšega alternativnega zdravljenja.

Pred začetkom zdravljenja je večina naših bolnikov imela sorazmerno nizko stopnjo nekroinflamacijskih sprememb, ki smo jih ocenili kot minimalne in blage ($> G 8$), večina bolnikov (16 oseb) je imela stadij fibroze S 0–1, 14 oseb pa S 2–3 (razpr. 1).

Kljub sorazmerno majhnemu številu ponovno opravljenih jetrnih biopsij je zaskrbljujoč podatek, da je kar pri 6 bolnikih (50%) prišlo do pomembnega napredovanja stopnje jetrne fibroze (sl. 1). Pri enem je stadij fibroze napredoval brez dotlejšnjega zdravljenja in ob sočasnem toksičnem dejavniku (alkohol) iz S2 v S6. Pri ostalih 5 bolnikih z napredovanjem stopnje fibroplazije za dve stopnji so 3 začeli z zdravljenjem šele po drugi biopsiji in so se prej javljali na kontrolne preglede neredno, 2 pa sta bila neodzivna in sta se na zdravljenje odzvala le z znižanjem aktivnosti ALT. Pri vseh omenjenih bolnikih z aktivno in napredujočo obliko kroničnega jetrnega vnetja in visokim stadijem fibroze bomo skušali doseči boljši odgovor na zdravljenje s pegiliranim interferonom α oz./in adefovirjem ter z novimi nukleozidnimi analogi, ko bodo dostopni (entecavir, tenofovir, emtricitabine in telbivudine, ki so že v tretji fazi kliničnega preizkušanja) (1, 11, 14, 42, 43).

Ponovno jetrno biopsijo smo izvedli pri manjši skupini neodzivnih in prehodno odzivnih na zdravljenje, zato nas histološki izvid glede na dotlejšnje spremljanje vsesplošnih meril bolezenske aktivnosti pri večini ni presenetil. Pri večini odzivnih in delno odzivnih bolnikov ponovne jetrne biopsije nismo opravili. Tako ne moremo primerjati svojih rezultatov z rezultati številnih avtorjev, ki ugotavljajo, da se bolnikom s kroničnim HB po standardiziranim načinu ocenjevanja po Knodllu in modificiranem po Scheuerju histološko-patološke spremembe po zdravljenju z interferonom α in lamivudinom izboljšajo v 50–60% (1, 9, 15, 32, 35, 44–46).

Čeprav danes ni enotne doktrine oziroma predpisane strategije zdravljenja bolnikov s kroničnim HB, v večini raziskav avtorji razlikujejo terapevtski pristop pri zdravljenju HBeAg pozitivnih bolnikov od HBeAg negativnih (možnost »precocore« in »core« mutant HBV), upoštevajoč vse splošno znane indikacije za začetek zdravljenja in stopnjo napredovalosti jetrne bolezni.

Splošno veljavno in dogovorno sprejeto je še vedno klasično zdravlilo, ki ga uporabljamo že skoraj dve desetletji, tj. interferon α , ki deluje protivirusno in spodbuja imunski odziv jetrnih celic. Uspešnost in ohranjenost odgovora na 4- do 6-mesečno zdravljenje pri HBeAg pozitivnih bolnikih in 12–24 mesecev pri HBeAg negativnih ocenjujejo na 25–40%. Pogosti so stranski učinki in s tem povezana slaba toleranca na zdravljenje (47–50). Rezultati zdravljenja s pegiliranim interferonom α so obetavni in raziskave napovedujejo 2- do 3-krat višji ohranjen odgovor po zaključenem zdravljenju (25–43%) ter ga priporočajo tako pri HBeAg pozitivnih kot HBe negativnih bolnikih (51–54).

Zdravljenje z lamivudinom je učinkovito po 6–24 mesecih zdravljenja z ohranjenim odgovorom v 15–20%, po treh letih celo v 30–40%, vendar se stopnjuje tudi možnost, da se pojavi odpornost (55–60). Opisujejo pa relaps bolezni tudi pri bolnikih s 3–5 let zadržanim odgovorom. V primeru pojava odpornosti na lamivudin je zdravilo izbire danes adefovir v morebitni kombinaciji z lamivudinom. Adefovir je v uporabi nekaj več kot leto dni in povzroči ohranjen odgovor v > 12% bolnikov. Uporablja se tako kot lamivudin pri bolnikih z dekompenzirano jetrno cirozo, pri bolnikih po presaditvi jeter in pri bolnikih s sookužbo s HIV (61, 62).

Tako bo ob upoštevanju kontraindikacij za zdravljenje z interferonom α pegilirani interferon α verjetno postal prvo zdravilo izbire pri zdravljenju bolnikov s kroničnim HB (1, 9, 12, 13, 34, 61, 63).

Lamivudin v kombinaciji z interferonom α ni bistveno učinkovitejši, opisujejo pa manjšo pojavnost odpornosti na lamivudin in daljše trajanje ohranjenega odgovora (9, 42, 43, 64, 65). Pri predvidevanjih o uspešnosti zdravljenja kroničnih bolnikov s HB poleg že splošno znanih predpogojev najpogosteje omenjajo visoko začetno vrednost serumskih aminotransferaz in nizko začetno virusno breme. Za napoved trajnosti zadržanega odgovora je pomembnejše čim daljše vztrajanje obdobja brez viremije od nastanka serokonverzije HBsAg v anti HBs (1, 9, 66). Delno smo pomen teh predvidevanj za uspešnost zdravljenja lahko ugotavljali tudi pri naših bolnikih.

Zaključki

Sorazmerno majhno število naših bolnikov s kroničnim HB in različni pristopi k zdravljenju zaenkrat ne dopuščajo odločilnih zaključkov o uspešnosti zdravljenja z interferonom α in/ali lamivudinom pri dotlej nezdravljenih bolnikih, tistih s ponovljeno boleznijo in neodzivnih. Kombinirano zdravljenje z interferonom α in lamivudinom, oz. samo z lamivudinom, se je pri naših bolnikih doslej izkazalo bolje, kot kažejo izkušnje tujih strokovnjakov. Razvijajoča se odpornost na lamivudin opozarja na nenehno previdnost in nujnost rednih klinično-laboratorijskih kontrol ter pravočasno uvedbo zdravljenja z adefovirjem.

V prihodnje več obetajo pegilirani interferon α , nukleotidni analog adefovir in novi nukleozidni analogi, ki so še v različnih kliničnih fazah raziskovanja.

Zahvala

Za dolgoletno izvrstno strokovno sodelovanje se zahvalujem kolegim iz Inštituta za patologijo MF v Ljubljani, predvsem prof. dr. Veri Ferlan-Marolt, dr. med., in doc. dr. Boštjanu Luzarju, dr. med., kakor tudi ambicioznim sodelavcem Inštituta za mikrobiologijo in imunologijo v Ljubljani na čelu s prof. dr. Mariom Poljakom, dr. med., ki mi je tudi posredoval zelo dragocene raziskovalne podatke. Zahvalo pa sem za nesebično pomoč vselej dolžan tudi administratorki gospe Ivici Keblič in bibliotekarki gospe Janji Korošec, prof., v Splošni bolnišnici Celje.

Literatura

- Marcellin P. Hepatitis B and hepatitis C in 2004. International conference on the management of patients with viral hepatitis. Paris: Service d'Hepatology, Hôpital Beaujon; 2004. p. 1–17.
- Levičnik-Stežinar S, Baraga L, Hrašovec V, Kovač E, Kramar I, Maračič I, et al. Presejalno testiranje krvodajalcev kot ukrep za zagotavljanje varne transfuzije. *Zdrav Var* 1998; 37: 527–30.
- Lukić L. Varna transfuzija krvnih pripravkov. *Zdrav Var* 2000; 39: 52–5.
- Majcen-Vivod B, Urlep-Šalinović V. Prevalenca hepatitisov A in B pri krvodajalcih z anamnezo zlatenice. *Zdrav Vestn* 2004; 73: 227–30.
- Lešničar G, Blatnik J, Šibanc B. Uspešnost profilaktičnih ukrepov proti hepatitisu B pri novorojenih HBsAg pozitivnih mater v obdobju 1997–2002 na Celjskem. *Zdrav Vestn* 2002; 71: 685–9.
- Befeler AS, Di Bisceglie AM. Hepatitis B. *Infect Dis Clin N Amer* 2000; 14: 617–29.
- Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2003; 23: 47–58.
- Zoulim F. Clinical virology of hepatitis B. International conference on the management of patients with viral hepatitis. Paris: Service d'Hepatology, Hôpital Beaujon; 2004. p. 291–2.
- Thomson EC, Main J. Advances in hepatitis B and C. *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17: 449–59.
- Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B: 2000-Summary of a workshop. *Gastroenterology* 2001; 120: 1828–53.
- Buti M, Esteban R. Entecavir, FTC, L-FMAU, LdT and others. *J Hepatol* 2003; 39: S139–S42.
- Conjeevaram HS, Lok ASF. Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2003; 39: S90–S103.
- Hoofnagle JH. Challenges in therapy of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2003; 39: S230–S5.
- Yuen MF, Lai CL. Current and future antiviral agents for chronic hepatitis B. *J Antimicrob Chemotherapy* 2003; 51: 481–5.
- Brinovec V, Lešničar G. Sodobno zdravljenje kroničnega hepatitisa B. *Med Razgl* 2002; 41 Suppl 2: 111–22.
- Lešničar J. Ugotovitev Australia antigena pri bolnikih, hospitaliziranih na Infekcijskem oddelku v Celju. *Zdrav Vestn* 1970; 39: 359–63.
- Lešničar J, Ferluga D, Lešničar G. Sequelae of acute viral hepatitis type B. *Acta Hepato-Gastroenterol* 1977; 24: 241–9.
- Lešničar J. Antigen hepatitis B in kronični glomerulonefritis. *Zdrav Vestn* 1977; 46: 393–4.
- Lešničar G. Spremljanje jetrnega stanja pri nosilcih antigena HBs v obdobju štirih do sedmih let. *Zdrav Vestn* 1981; 50: 141–4.
- Lešničar G. Razširjenost infekcije z virusom hepatitisa B med ogroženimi skupinami zdravstvenih delavcev v Celju. *Zdrav Vestn* 1984; 53: 33–5.
- Brinovec V. Hepatitis B v klinični praksi. *Zdrav Vestn* 1992; 61: 11–6.
- Brinovec V. Zdravljenje hepatitisa B in C. *Med Razgl* 1995; 34: 535–52.
- Matičič M. Virusni hepatitis »stara bolezen v novi preobleki«. Infektološki simpozij; 2001 Okt 5–6; Celje. Celje: Grafika Gracer; 2001.
- Baklan Z, Poljak M, Pišec A. Hepatitis B in intravenski uživalci drog. Infektološki simpozij 2001; Okt. 5–6; Celje. Celje: Grafika Gracer; 2001.
- Lešničar J. 40 let Infektološke sekcije SZD - Združenja za infektologijo pri Slovenskem zdravniškem društvu. Infektološki simpozij; 2001; Okt 5–6; Celje. Celje: Grafika Gracer; 2001.
- Lešničar J, Krk C. Antigen Australia v žolču. *Zdrav Vestn* 1972; 41: 511–4.
- Fazarinc F, Lešničar G, Lešničar J. Ugotavljanje posledic akutnega virusnega hepatitisa B s scintigramom jeter in vranice in vrednotenjem žolčnih kislin CG in SLCG v serumu. *Radiol Jugosl* 1980; 14: 221–5.
- Marin IJ, Poljak M, Seme K, Meglič-Volkar J, Matičič M, Lešničar G, et al. Comparative evaluation of semiautomated COBAS AMPLICOR Hepatitis B virus (HBV) MONITOR test and manual microwell plate-based AMPLICOR HBV MONITOR test. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 758–61.
- Poljak M, Marin IJ, Seme K, Brinovec V, Matičič M, Meglič-Volkar J, et al. Second-generation hybrid capture test and amplicor monitor test generate highly correlated hepatitis B virus DNA levels. *J Virol Methods* 2001; 97: 165–9.
- Seme K, Poljak M, Marin IJ. Metode za spremljanje poteka in zdravljenja hepatitisa B in hepatitisa C. Infektološki simpozij; 2001 Okt 5–6; Celje. Celje: Grafika Gracer; 2001.
- Marin IJ, Poljak M, Seme K, Brinovec V, Matičič M, Meglič-Volkar J, et al. Comparative evaluation of three commercial assays for quantitative measurement of hepatitis B virus DNA in serum samples. *Hepato-Gastroenterol* 2002; 49:1390–94.
- Ferlan-Marolt V. Standardization of pathohistological diagnosis in hepatology. *Zdrav Vestn* 1997; 66: 31–3.
- Brinovec V. Our experience with alpha 2-b interferon in the treatment of chronic active hepatitis B. *Radiol Oncol* 1993; 27: 312–5.
- EASL International Consensus Conference on hepatitis B. *J Hepatol* 2003; 39: S3–S25.
- Stuyver LJ, Locarnini SA, Lok A, Richman DD, Carman WF, Dienstag JL, et al. Nomenclature for antiviral-resistant human hepatitis B virus mutations in the polymerase region. *Hepatology* 2001; 33: 751–7.
- Locarnini S. Hepatitis B viral resistance: mechanisms and diagnosis. *J Hepatol* 2003; 39: S124–S32.
- Lok ASF, Lai CL, Leung N, Yao GB, Cui ZY, Schiff ER, et al. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2003; 125: 1714–22.
- Tong CYW. Genetic variations of hepatitis B virus. *Curr Opin Infect Dis* 2000; 13: 481–7.
- Chu CJ, Lok ASF. Clinical significance of hepatitis B virus genotypes. *Hepatology* 2002; 35: 922–9.
- Kao JH, Liu CJ, Chen DS. Hepatitis B viral genotypes and lamivudine resistance. *J Hepatol* 2002; 36: 303–5.
- Yuen MF, Sablon E, Wong DKH, Yuan HJ, Wong BCY, Chan AOO, et al. Role of hepatitis B virus genotypes in chronic hepatitis B exacerbation. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 593–7.
- Dusheiko G. Adefovir dipivoxil for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B: a review of the major clinical studies. *J Hepatol* 2003; 39: S116–S23.

43. Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV. Treatment of HBeAg negative chronic hepatitis B with new drugs (adefovir and others). *J Hepatol* 2003; 39: S172-S6.
44. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981; 1: 431-5.
45. Scheuer PJ. Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment. *J Hepatol* 1991; 13: 372-84.
46. Dienstag JL, Goldin RD, Heathcote EJ, Hann HW, Woessner M, Stephenson SL, et al. Histological outcome during long-term lamivudine therapy. *Gastroenterol* 2003; 124: 105-17.
47. Janssen HL, Gerken G, Carreno V, Marchellin P, Naoumov NV, Craxi A, et al. Interferon alfa for chronic hepatitis B infection: increased efficacy of prolonged treatment. *Hepatology* 1999; 30: 238-43.
48. Papatheodoridis GV, Manesis E, Hadziyannis SJ. The long-term outcome of interferon-alpha treated and untreated patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2001; 34: 306-13.
49. Hadziyannis SJ. Interferon-alpha in HBeAg negative chronic hepatitis B: new data in support of long-term efficacy. *J Hepatol* 2002; 36: 280-2.
50. Craxi A, Di Bona D, Camma C. Interferon- α for HBeAg positive chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2003; 39: S99-S105.
51. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, Heathcote EJ, Ali MY, Gane E, O'Grady, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000; 343: 1666-72.
52. Brunetto MR, Oliveri FO, Colombatto P, Coco B, Ciccorossi P, Bonino F. Treatment of HBeAg-negative chronic hepatitis B with interferon or pegylated interferon. *J Hepatol* 2003; 39: S164-S7.
53. Cooksley G. The treatment of hepatitis Be antigen-positive chronic hepatitis B with pegylated interferon. *J Hepatol* 2003; 39: S143-S5.
54. Marcellin P, Lau GKK, Bonino F et al. Peginterferon alfa-2A (40KD) (PEGASYS®) monotherapy is more effective than lamivudine monotherapy in treatment of HBeAg-negative chronic hepatitis B: 72-week results from a phase III, partially double-blind study of PEGASYS® alone vs. PEGASYS® plus lamivudine vs. lamivudine. *J Hepatol* 2004; 40: 34.
55. Perrillo RP, Lai CH, Liaw YF, Dienstag JL, Schiff ER, Schalm SW, et al. Predictors of HBeAg loss after lamivudine treatment for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002; 36: 186-94.
56. Bonino F, Brunetto MR. Chronic hepatitis Be antigen (HBeAg) negative, anti-HBe positive hepatitis B: an overview. *J Hepatol* 2003; 39: S160-S3.
57. Heathcote J. Results of lamivudine therapy for HBe antigen positive hepatitis (in the West). *J Hepatol* 2003; 39: S106-S10.
58. Persico M, De Marino FA, Persico E, Di Giacomo Russo G, Palmentieri B, Torella R. Lamivudine «as needed»: a novel therapeutic approach for HBe-*minus* chronic hepatitis. *J Hepatol* 2003; 39: 880-2.
59. Rizzetto M, Marzano A, Lagget M. Treatment of hepatitis Be antigen-negative chronic hepatitis B with lamivudine. *J Hepatol* 2003; 39: S168-S171.
60. Ito K, Tanaka Y, Orito E, Hirashima N, Ide T, Hino T, et al. Predicting relapse after cessation of lamivudine monotherapy for chronic hepatitis B virus infection. *Clin Inf Diss* 2004; 38: 490-5.
61. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001; 34: 1225-41.
62. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Shiffman ML, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003; 348: 808-16.
63. Malik A, Lee W. Chronic hepatitis B virus infection: treatment strategies for the next millenium. *Ann Intern Med* 2000; 132: 723-31.
64. Perrillo R, Schiff E, Yoshida E, Statler A, Hirsch K, Wright T, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B mutants. *Hepatology* 2000; 32: 129-34.
65. Schalm SW. Combination therapy for chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2003; 39: S146-S150.
66. Mommeja-Marin H, Mondou E, MR Blum, F. Rousseau. Serum HBV DNA as a marker of efficacy during therapy for chronic HBV infection: analysis and review of the literature. *Hepatology* 2003; 37: 1309-19.