

## OBSAH

### LEKÁRSKY OBZOR

#### Suplementum

1. Štefan HRUŠOVSKÝ: EDITORIAL: Liečba chronickej hepatitídy B – slovenský konsenzus .....	3
2. Viera KUPČOVÁ: Prof. MUDr. Eva Brixová, DrSc. – osobnosť slovenskej hepatológie .....	4
3. Jozef HOLOMÁN: Štandardná verzus inovatívna liečba a systém kvality .....	6
4. Pavol KRISTIAN: Epidemiológia infekcie vírusom hepatitídy B .....	7
5. Dušan DANIŠ, Boris RYCHLÝ, Henrieta ŠIDLIOVÁ: Histologické obrazy hepatitídy B .....	9
6. Marian OLTMAN, Ladislav KUŽELA, Táňa NOVOTNÁ: Mechanizmy chronickej pri infekcii vírusom hepatitídy B .....	10
7. Michal R. PIJÁK: Mechanizmy vzplanutia pri infekcii vírusom hepatitídy B .....	12
8. Kristína KONCOVÁ, Ján KAZÁR, Alexandra MESÁROŠOVÁ, Mariana MÉRIOVÁ, Darina MAJERČÍKOVÁ, Lubica SEDÍLKOVÁ: úskalia diagnostiky infekcie vírusom hepatitídy B .....	14
9. Michal R. PIJÁK, Štefan HRUŠOVSKÝ, Mária BELOVIČOVÁ: Diagnostika HBeAg-negatívnej chronickej hepatitídy B .....	16
10. Michal R. PIJÁK, Štefan HRUŠOVSKÝ, Mária BELOVIČOVÁ: Liečba HBeAg-negatívnej chronickej hepatitídy B .....	18
11. Dušan KRKOŠKA, Eva MAZÚCHOVÁ, Marta HORÁKOVÁ, Vladimír BARTOŠ, Rudolf PULLMANN: Diagnostika a liečba chronických hepatitíd B v Martinskej fakultnej nemocnici – vlastné skúsenosti .....	20
12. Mária BELOVIČOVÁ, Štefan HRUŠOVSKÝ, Michal R. PIJÁK, Jakub JACEČKO.: Vzplanutie hepatitídy B pri neliečenej infekcii vírusom hepatitídy B a počas antivírusovej liečby .....	22
13. Peter JARČUŠKA, Eduard VESELINÝ, Mária ZAKUCIOVÁ: Nukleot(z)idové analógy v liečbe chronickej hepatitídy B .....	24
14. Ivan SCHRÉTER: Liečba chronickej hepatitídy B interferónmi .....	26
15. Mária SZÁNTOVÁ, Štefan HRUŠOVSKÝ, Viera KUPČOVÁ, Mária BELOVIČOVÁ: Infekcia vírusom hepatitídy B po transplantácii pečene .....	27

### LEKÁRSKY OBZOR

Odborný časopis Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky a Slovenskej zdravotníckej univerzity v Bratislave

#### Vedúci redaktor:

Prof. MUDr. Miroslav Šašinka, DrSc.

#### Zástupca vedúceho redaktora:

MUDr. Radko Menkyna

#### Odborný redaktor:

Doc. MUDr. Štefan Hrušovský, CSc. Dr. SVS., mim. prof.

#### Výkonný redaktor:

MUDr. Mária Belovičová, PhD.

Redakčná rada: prof. MUDr. I. Riečanský, CSc. (predseda), doc. MUDr. K. Furková, CSc. (podpredseda), prof. MUDr. J. Breza, DrSc., doc. MUDr. D. Daniš, CSc., doc. MUDr. I. Erdelský, CSc., prof. PhDr. D. Farkašová, CSc., doc. MUDr. J. Hinšt, CSc., prof. MUDr. L. Kovács, DrSc., prof. MUDr. V. Krčméry, DrSc., prof. MUDr. P. Kukumberg, CSc., prof. MUDr. J. Látal, CSc., prof. MUDr. L. Lisý, DrSc., doc. MUDr. M. Májek, CSc., prof. MUDr. M. Pavlovič, CSc., prof. MUDr. I. Pecháň, DrSc., prof. MUDr. T. Šagát, CSc., prof. MUDr. J. Štencl, CSc., prof. MUDr. K. Trnavský, DrSc.

Vydáva Ministerstvo zdravotníctva SR a Slovenská zdravotnícka univerzita v Bratislave v Zdravotníckom vydavateľstve Herba, spol. s r.o., Limbová 12, 833 03 Bratislava. Index. číslo 40341, Reg. číslo F7051, tel. 02/5477 6683

Adresa redakcie: Limbová 12, 833 03 Bratislava, ☎ 02/5936 9210, P.O. BOX 53, 837 53 Bratislava 37, e-mail: miroslav.sasinka@szu.sk

Tlač: Kníhtlač Gerthofer, Struhárova 2, 900 51 Zohor. Vychádza 12 krát do roka. Cena jedného čísla 35,- Sk

Imprimovanie rukopisov 16. 5. 2006. Číslo vyšlo v máji 2006.

Objednávky na predplatné prijíma: Zdravotnícke vydavateľstvo Herba, Limbová 12, 833 03 Bratislava, tel./fax: 02/5477 6683

## ŠTANDARDNÁ LIEČBA CHRONICKEJ HEPATITÍDY B – SLOVENSKÝ KONSENZUS

Štefan HRUŠOVSKÝ

(Z I. internej kliniky Slovenskej zdravotníckej univerzity a Fakultnej nemocnice s poliklinikou v Bratislave, pracovisko Kramáre, prednosta: doc. MUDr. Štefan Hrušovský, CSc., Dr.SVS., mim. prof.)

Práce, ktoré sa uverejňujú v tomto supplimente, odznali vo forme prednášok na Monotematickom hepatologickom dni 2005 „Chronická hepatitída B“ v Bratislave dňa 9. decembra 2005, na ktorom si slovenská odborná verejnosť pripomenula nedávnu smutnú udalosť - odchod významnej slovenskej lekárky prof. MUDr. Evy Brixovej, DrSc., jednej zo zakladateľiek slovenskej hepatológie.

Práce dokumentujú súčasný stav poznatkov o infekcii vírusom hepatitídy B (HBV), o patologickoanatomických nálezoch, diagnostike, mechanizmoch udržiavania chronickej HBV-infekcie a o mechanizmoch jej vzplanutia. Sériu prednášok sa venovala aktuálnym modalitám liečby chronickej hepatitídy B z hľadiska vírusu: liečbe pri infekcii divným vírusom, pri infekcii mutovanými vírusmi a osobitne pri HBeAg-negatívnej chronickej hepatitíde B.

Ďalšie príspevky uvádzajú spôsoby liečby. Priniesli nové doklady o narastajúcej účinnosti protivírusovej a imunomodulačnej liečby interferónmi s dôrazom na prínos peginterferónu alfa 2a, ktorého použitie dáva najväčšiu šancu na eradikáciu vírusu. Referovalo sa o liečbe už zavedenými nukleoz(t)idovými analógmi. V niektorých krajinách patrí medzi lieky prvej voľby nielen lamivudín, ale aj adefovir dipivoxil. Pri vzniku mutantov rezistentných na lamivudín sa ako záchranná liečba používa adefovir, no sú aj doklady o vynikajúcej účinnosti kombinácie lamivudínu s adefovírom, ktorá zabraňuje vzniku ďalších rezistentných mutantov. V troch prácach sa referovalo o klinických skúsenostiach z viacerých slovenských pracovísk: o liečbe súboru pacientov s chronickou hepatitídou B, o liečbe po vzniku rezistentných mutantov a o liečbe infekcie HBV po transplantácii pečene.

V prednáškach a diskusiách opakovane odznel názor, že virologická diagnostika vrátane vyšetovania HBV DNA

musí byť pre špecialistov dostupná a rýchla, aby umožnila rýchlu liečbu chronickej hepatitídy B a osobitne jej vzplanutia pri chronickej infekcii. Odborníci uvítali celoplošné očkovanie detí proti hepatitíde B. Očkovanie proti hepatitíde B a hepatitíde A by sa malo stať všeobecne dostupným aj pre pacientov s chronickými chorobami pečene. Je osobitne indikované u chorých v pečevom transplantačnom programe a u chorých zaradovaných do obličkového hemodialyzačno-transplantačného programu. Vyzdvihol sa v odbornej verejnosti dnes už všeobecne akceptovaný názor, že špecialista musí dobre poznať odporúčania pri diagnostike a liečbe infekcie HBV a vychádzať z nich v klinickej praxi, v osobitných prípadoch má však postupovať individuálne vzhľadom na to, že liečba „ušíť na mieru“ a liečba vo svetle nových vedeckých poznatkov majú lepšie vyhliadky na úspech a sú aj z farmakoekonomického hľadiska výhodnejšie.

V roku 2004 sa poznatky o diagnostike a liečbe infekcie HBV sústredili do Metodického listu racionálnej farmakoterapie (1). Na jeho tvorbe sa zúčastnil široký tím odborníkov rozličných špecializácií - klinickej farmakológie, hepatológie, infektológie, klinickej imunológie, gastroenterológie, odborníci v oblasti poisťovníctva. Decembrový Monotematický hepatologický deň 2005 je ďalším príspevkom k zdokonaľovaniu diagnostiky, liečby a sledovania pacientov s čoraz viac známou, no často nevyspytateľnou chorobou, akou je chronická hepatitída B.

### Literatúra

1. GLASA, J., OLTMAN, M., HOLOMÁŇ, J.: Liečba chronickej vírusovej hepatitídy B. *Metodický list racionálnej farmakoterapie*, 8, 2004, č. 6-7, s. 1-8.

## Prof. MUDr. EVA BRIXOVÁ, DrSc. – OSOBNOSŤ SLOVENSKEJ HEPATOLÓGIE

Viera KUPČOVÁ

(Z III. internej kliniky Lekárskej fakulty Univerzity Komenského, Fakultnej nemocnice s poliklinikou v Bratislave, pracovisko Kramáre, prednosta prof. MUDr. Viliam Bada, CSc.)



V roku 2005, vo veku 77 rokov nás navždy opustila prof. MUDr. Eva Brixová, DrSc., jedna z najvýznamnejších osobností v oblasti hepatológie, klinickej biochémie a celej internej medicíny na Slovensku. Z úcty k nej si pripomeňme jej život a prácu.

### **Profesorka Brixová – budovateľka Ústavu všeobecnej a klinickej biochémie LFUK v Bratislave**

Prof. MUDr. Eva Brixová, DrSc., sa narodila 3. júna 1928 vo Zvolene. Promovala na Lekárskej fakulte Univerzity Komenského v Bratislave v roku 1952. V tom čase už pomáhala ako študentka pri výučbe medikov na Ústave pre všeobecnú a klinickú biochémiu Lekárskej fakulty Univerzity Komenského. Prenikla do základov biochémie, viedla praktiká pre študentov medicíny a zúčastnila sa na budovaní tohto ústavu, ako aj nového odboru. V tomto ústave pôsobila aj po skončení vysokoškolského štúdia v r. 1952 pod vedením akademika prof. MUDr. T. R. Niederlanda, DrSc. Pri sťažených podmienkach v novom, dovtedy neznámom odbore – klinické vyšetrovacie metódy – s veľkým elánom zvládala nielen vedenie praktických cvičení, ale aj prednášky pre medikov a prípravu vysokoškolských skrípt.

### **Profesorka Brixová – spoluzakladateľka III. internej kliniky Lekárskej fakulty Univerzity Komenského (LFUK) Bratislava**

V r. 1956 profesorka Brixová prešla so skupinou asistentov, ktorí boli zameraní na problematiku klinickej biochémie, na vznikajúcu III. internú kliniku LFUK, ktorej sa stala spoluzakladateľkou. Osvojila si základy vedecko-výskumnej práce a biochemickej analytiky. V tom čase vznikol nový špecializačný odbor: klinické vyšetrovacie metódy (neskôr klinická biochémia). Na III. internej klinike pracovala spočiatku ako odborná asistentka, neskôr ako docentka a profesorka obetavo po celý svoj život. Študentom lekárskej fakulty, ale aj svojim žiakom odovzdávala svoju životnú múdrosť a praktické skúsenosti. S osobitným oduševnením a elánom sa zúčastnila na budovaní Farmakobiochemického laboratória – experimentálneho pracoviska III. internej kliniky. Vybudovanie tohto pracoviska umožňovalo, aby pracovníci III. internej kliniky popri klinickej práci mohli pracovať aj v experimentálnej oblasti.

### **Profesorka Brixová – odborníčka v oblasti hepatológie**

Profesorka Brixová sa s obdivuhodným zápalom venovala riešeniu viacerých vedeckých otázok v oblasti

medicíny a riešeniu mnohých výskumných projektov s významnými výsledkami. Celý svoj život zasvätila rozvoju hepatológie tak z klinického, ako aj z experimentálneho pohľadu. Vo svojej vedeckej práci sa zamerala predovšetkým na orgánovú biochémiu a metabolické procesy v pečeni pri poškodení rôznymi hepatotoxickými látkami s korelovaním morfológických a biochemických zmien. Z oblasti vedeckého bádania profesorky Brixovej obzvlášť treba vyzdvihnúť štúdium modelu steatózy tak v experimente, ako aj klinike, kde profesorka Brixová dosiahla výsledky s medzinárodným uznaním. Stala sa prvou atestovanou klinickou biochemičkou a jedinou docentkou v tomto odbore v bývalom Československu. Súčasne bola druhostupňovou atestovanou špecialistkou v odbore interná medicína s habilitáciou (1964) a s profesúrou (1981), ktorú jej udelili po obhajobe doktorskej dizertačnej práce (1979) týkajúcej sa ochorenia pečene: „Problém steatózy v experimente a klinike“. Vypracovala sa na vrcholovú pracovníčku predovšetkým v oblasti metabolických zmien v pečeni. Poukázala na význam steatózy a fibrózy a ich vzťah k cirhóze pečene. Dokázala, že liečba a prevencia progresie steatózy je možná.

### **Profesorka Brixová – prednášateľka**

Profesorka Brixová bola nadaná a oduševnená vysokoškolská učiteľka, ktorá vedela zaujať svojich poslucháčov. Na jej prednášky chodili medici vždy s obrovským záujmom. Jej biochemická erudícia umožňovala menovanej prednášať študentom vnútorné lekárstvo so širokým patofyziologickým a patobiochemickým záberom. Je preto pochopiteľné, že mala schopnosť prednášať v jednoduchých a zrozumiteľných vetách, vedela vyzdvihnúť podstatné veci so zreteľným akcentom, správnu dikciou. Jej snaha skvalitniť výučbu sa prejavila aj v spolupráci a účasti na príprave 6 skrípt z vnútorného lekárstva. Okrem toho prispela kapitolou aj do trojzväzkovej publikácie Vnútorné choroby (1986), určenej pre lekárov – internistov. Jej pedagogická činnosť presahovala oblasť výchovy medikov LFUK. Aktívne sa zúčastňovala aj na postgraduálnej výchove lekárov v rámci Inštitútu pre ďalšie vzdelávanie lekárov a farmaceutov, neskôr v rámci SPAM a Slovenskej zdravotníckej univerzity. O význame a o celosvetovom akceptovaní výsledkov vedeckej práce profesorky Brixovej nasvedčujú početné prednášky na domácich vedeckých fórach, ale aj na vrcholových vedeckodborných fórach v zahraničí (Viedeň, Leningrad, Moskva, Halle atď.), ako i prednáškový pobyt na univerzitách v Káhire, Alexandrii a pod. O význame jej nálezov a uznaní širokej odbornovedeckej obce svedčia aj

## HISTOLOGICKÉ OBRAZY HEPATITÍDY B

Dušan DANIŠ, Boris RYCHLÝ, Henrieta ŠIDLOVÁ

(Z Katedry patológie Slovenskej zdravotníckej univerzity a Ústavu patológie Fakultnej nemocnice s poliklinikou v Bratislave, pracovisko Kramáre, vedúci doc. MUDr. Dušan Daniš, CSc.)

Hepatitída B je vyvolaná hepatotropným DNA vírusom. Jeho stavba je zložitá: pozostáva z centrálneho nukleokapsidového jadra uloženého vo vonkajšom obale. Jadro má okrem genómu DNA dva jadrové antigény (HbcAg a HbeAg). Vonkajší obal obsahuje niekoľko proteínových zložiek, najznámejšou je povrchový antigén (HbsAg), ktorý vo veľkom množstve cirkuluje v sére a možno ho dokázať aj špeciálnym farbením v napadnutých hepatocytoch (3). Histologický obraz hepatitídy B sa líši podľa štádia a priebehu choroby a je iný pri akútnej alebo chronickej forme.

### Akútna hepatitída B

Akútna hepatitída B má zákernejší nástup a zdĺhavejší priebeh než hepatitída A, do chronickej prechádza v cca 10 % prípadov.

Histologicky sa prejavuje podobne ako ostatné akútne vírusové hepatitídy:

- difúznym poškodením hepatocytov,
- nekrotizáciou,
- prevažne mononukleárnym zápalovým infiltrátom.

Poškodenie hepatocytov sa môže prejaviť napr. ako tzv. balónovitá degenerácia - zdurenie. Hepatocyty sú vtedy zväčšené, svetlo sa farbiace. Zmeny vidno aj na jadrách, ktoré sú taktiež zväčšené a majú viditeľné jadierka. Takto zmenené hepatocyty ľahko nekrotizujú, čo má za následok fokálny kolaps retikulínovej strómy s fokálnym nahromadením lymfocytov. Iným prejavom poškodenia hepatocytov môže byť ich acidofilná degenerácia a následná nekróza. Cytoplazma hepatocytov je vtedy silne eozinofilná, jadrá bývajú pyknotické. Degeneratívne zmeny hepatocytov môžu vyústiť až do vzniku tzv. acidofilných teliesok. Nekrózy hepatocytov a zápalový infiltrát sa vyskytujú pri hepatitíde B množstvom („spotty“ nekrózy), niekedy s centrolobulárnou akcentáciou (konfluentné nekrózy).

Zápalový infiltrát pri akútnej vírusovej hepatitíde B máva ložiskovo zvýraznený, celkovo však difúzny charakter, pozostáva prevažne z lymfocytov, ale možno v ňom nájsť v malej miere aj makrofágy, plazmocyty, eozinofily a neutrofilny. Lymfocyty možno nájsť aj priamo v cytoplazme poškodených hepatocytov.

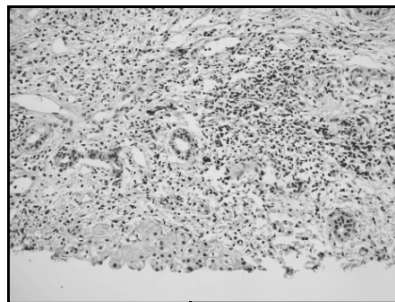
### Chronická hepatitída B

Približne u 10 % pacientov akútna vírusová hepatitída B prechádza do chronickej infekcie. Tak ako aj pri iných chronických hepatitídach je histologický obraz tvorený kombináciou 4 základných poškodení pečene. Je to:

- portálny zápal,
- periportálna alebo periseptálna hepatitída,

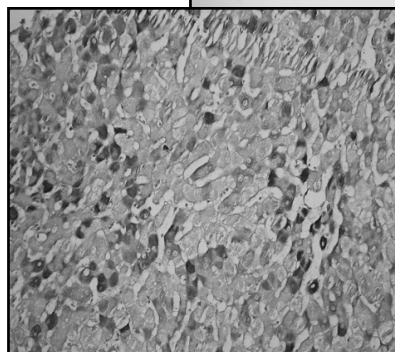
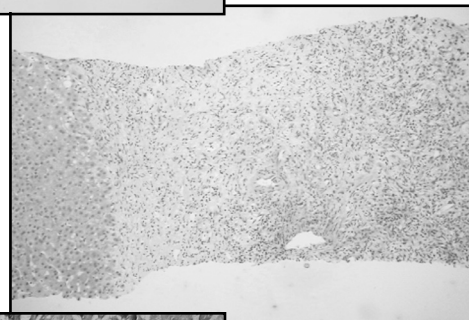
- konfluentné nekrózy,
- fokálne nekrózy, apoptóza a fokálny zápalový infiltrát.

Každý z týchto morfológických znakov sa hodnotí podľa známych schém systémom skórovania (1) a na základe celkového skóre sa určí stupeň aktivity procesu. Okrem toho sa určuje aj štádium fibrózy. Pri hepatitíde B je dôležitý aj dôkaz HBsAg v hepatocytoch, ktoré pri farbení H-E majú „matnicový“ vzhľad („ground-glass cells“), čo je v podstate aj jediný špecifický histologický dôkaz pre hepatitídu B (2).



Obrázok 1. Ťažký portálny zápal a periportálna hepatitída

Obrázok 2. Ťažký zápal a rozsiahla konfluentná nekróza (časť parenchýmu zachovaná vľavo)



Obrázok 3. Prítomnosť HBsAg v hepatocytoch (farbenie: viktória modrá)

### Literatúra

1. GALBAVÝ, Š.: Histopatologická klasifikácia hepatitíd. V: ĎURIŠ, I., HULÍN, I., BERNADIČ, M.: *Princípy internej medicíny* 2. Bratislava: Slovak Academic Press-Subsidium, 2001, s. 1072-1074.
2. GLASA, J., KAŠČÁK, M., HOLOMÁŇ, J.: Nová klasifikácia chronickej hepatitídy. *Lek Obz*, 45, 1996, č. 3, s. 71-75.
3. RANDALL, G. Lee: *Diagnostic Liver Pathology*. St. Louis: Mosby, 1994, s. 28-34 a s. 58-64.

## MECHANIZMY CHRONICKOSTI PRI INFEKCIÍ VÍRUSOM HEPATITÍDY B

Marian OLTMAN, Ladislav KUŽELA, Táňa NOVOTNÁ

(Z Gastroenterologickej kliniky Slovenskej zdravotníckej univerzity a Fakultnej nemocnice s poliklinikou v Bratislave, pracovisko Petržalka, prednosta prof. MUDr. Anton Vavrečka, CSc.)

Asi u 5 - 10 % dospeljej populácie a u 90 - 98 % novorodencov po prekonaní akútnej hepatitídy B pozorujeme prechod do chronickej infekcie HBV, ktorá môže varírovať od klinicky zdravého jedinca cez chronickú hepatitídu až ev. k hepatocelulárnemu karcinómu. V niekoľko málo prípadoch sa rozvíjajú aj extrahepatálne syndrómy.

Vysoký pomer nosičov HBsAg v pomere k tým, u ktorých bola hepatitída B verifikovaná, poukazuje na extrémne vysoký výskyt subklinických foriem akútnej hepatitídy B. Ukazuje sa, že anikterické formy sú náchylnejšie na prechod do nosičstva HBsAg.

Vírus hepatitídy B je patogén, ktorý nie je priamo cytopatický (1). Komplexná odpoveď imunitného systému, zahŕňajúca T- a B-bunkovú imunitnú odpoveď, vyvoláva nekroinflamáciu parenchýmu pečene s cieľom kontrolovať replikáciu a šírenie vírusu a vo väčšine prípadov navodzuje klírens organizmu od vírusu hepatitídy B.

Determinanty rozhodujúce o tom, ktorý z možných stavov nakoniec vznikne sú len čiastočne objasnené môžeme ich rozdeliť do dvoch skupín:

### A. Determinanty na úrovni hostiteľského organizmu

je možné detegovať na úrovni humorálnej a celulárnej, a to v rámci nešpecifickej i špecifickej imunitnej odpovede.

#### I. Nešpecifická imunitná odpoveď

1. *Syntéza interferónov* (IFN) navodzujúcich antivírusový stav v pečeni, redukujúcich replikáciu HBV a indukujúcich zvýšenú expresiu nielen antigénov HBV, ale aj molekúl HLA- I. triedy. Vzhľadom na vlastnosti interferónov ich môžeme zaradiť do skupiny medzibunkových signálnych proteínov (ako sú lymfokíny, cytokíny a pod.). Ich účinky môžeme zahrnúť do troch hlavných skupín:

- a) antivírusové,
- b) antiproliferatívne,
- c) imunomodulačné.

2. *Aktivácia antigénovo nešpecifickej populácie* NK buniek, makrofágov a neutrofilov, ktoré sú hlavnými zástupcami nekroinflamačných infiltrátov v histologickom obraze pečene.

3. *Indukcia a produkcia cytokínov* ako sú interleukíny (IL), interferón-gama (IFN-gama), tumor nekrotizujúci faktor-alfa (TNF-alpha) a podobne. TNF-alfa a IFN-gama uvoľňované v rámci špecifickej cytotoxickej T-lymfocytovej (CTL) odpovede na HBV sú schopné zastaviť replikáciu vírusu v bunke bez cytolyzy (4).

4. V iných štúdiách sa dokázala účasť len HBeAg na protilátkach závislej cytotoxicity.

#### II. Špecifická celulárna odpoveď imunitného systému na infekciu HBV

Špecifická celulárna odpoveď imunitného systému sa zdá byť rozhodujúcou na odstránenie infikovaných buniek, ktoré sú zdrojom neustálej tvorby novej populácie HBV. Šírenie vírusových častí na ďalšie neinfikované hepatocyty je na druhej strane eliminované špecifickou protilátkovou odpoveďou.

Z vírusových proteínov kódovaných HBV sa v patogenéze najviac zúčastňujú tie, ktoré sú exprimované na povrchu viriónov, ako aj hepatocytov - HBsAg, HBeAg a HBcAg. Aby sa mohla spustiť špecifická imunitná odpoveď na uvedené antigény HBV, je nevyhnutná účasť CD4+ Th-lymfocytov (helperové T-lymfocyty) (2):

1. Heterogénna Th1-lymfocytová odpoveď sa vyvíjala najmä proti HBe/HBcAg. Optimálny rozvoj tejto subpopulácie T-lymfocytov umožňuje úspešné vyzdravenie.

2. Cytokíny produkované Th-lymfocytmi sú schopné priamej cytolyzy infikovaných hepatocytov a udržiavajú aj CTL-odpoveď.

3. Th indukujú generovanie a udržiavanie špecifických CD8+CTL (cytotoxických T-lymfocytov), ktoré potom realizujú lýzu infikovaných hepatocytov alebo potláčajú replikáciu HBV v bunkách vplyvom uvoľnených cytokínov.

4. Účasť Th-lymfocytov je takisto nevyhnutná aj v mechanizme generovania špecifických B-lymfocytov, ktoré produkujú neutralizačné protilátky proti povrchovým antigénom HBV (3). Uvedená cesta je zrejme výsledkom Th2-typu odpovede.

Ústredné postavenie vo vývoji HBV infekcie má zrejme CD8+T lymfocytová odpoveď. Svoje efekty realizuje sprvu indukciou apoptózy perforínovou/granzýmovou alebo Fas cestou, neskôr priamou cytotoxicitou namierenou proti infikovaným hepatocytom. Ďalší významný mechanizmus z hľadiska efektivity CD8+T lymfocytovej odpovede je produkcia cytokínov, ako sú IFN-gama a TNF-alfa. Tieto ničia HBV v bunke bez lýzy terčovej bunky (4). Ako ďalší efektorový mechanizmus lýzy hepatocytov sa v niektorých štúdiách dokázala účasť HBeAg na protilátkach závislej cytotoxicite, ktorá však má asi, ako sa už konštatovalo, len vedľajší význam.

#### III. Humorálna špecifická odpoveď imunitného systému na infekciu HBV

Humorálna špecifická odpoveď zohráva ústrednú úlohu v procese šírenia sa HBV infekcie v organizme. Povrchový antigén HBV okrem obranných reakcií na celulárnej úrovni indukuje humorálnu odpoveď aktiváciou B lymfocytov s následnou produkciou vírus neutralizačných protilátok.

## MECHANIZMY VZPLANUTIA PRI INFEKCII VÍRUSOM HEPATITÍDY B

Michal R. PIJÁK

(Z I. internej kliniky Slovenskej zdravotníckej univerzity a Fakultnej nemocnice s poliklinikou v Bratislave, pracovisko Kramáre, prednosta doc. MUDr. Štefan Hrušovský, CSc., Dr.SVS., mim. prof.)

Charakteristickou črtou chronickej hepatitídy B (CHB), hlavne jej HBeAg-negatívnej formy, je častý výskyt akútnych exacerbácií, známych pod názvom vzplanutia (flare). Podľa definície AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) sa termínom *vzplanutie* označuje intermitentné zvýšenie aktivity ALT/AST presahujúce 10-násobok hornej hranice normy (HHN) a viac ako 2-násobok bazálnych hodnôt (4).

Pojem vzplanutie by sa nemal zamieňať s termínom *reaktivácia* hepatitídy B, ktorý sa má používať v prípade znovuzjavenia nekrozápalovej aktivity u osoby s prekonanou hepatitídou B alebo s potvrdenou diagnózou chronickej inaktívnej HBV-infekcie, známej aj pod názvom inaktívne nosičstvo HBeAg. Diagnostické kritériá pre uvedené formy chronickej infekcie HBV sú uvedené v tabuľke 1. V rámci diferenciálnej diagnostiky treba odlišiť aj tzv. imunotolerančné štádium CHB, ktoré charakterizuje dlhodobé pretrvávanie normálnej alebo mierne zvýšenej aktivity ALT/AST, sprevádzané vysokými koncentraciami replikačných markerov (HBV-DNA  $\geq 10^{5-10}$  kópii/ml, a pozitivita HBeAg pri infekcii divokým kmeňom) (1). Toto štádium sa vyznačuje vysokou rezistenciou na liečbu.

Z imunopatogenetického hľadiska možno diferencovať dva základné typy vzplanutia, ktorých rozlišovanie má význam aj v klinickej praxi (obr. 1). V zásade ide buď o zvýšenie imunoeliminačnej aktivity, alebo o jej nedostatočnú efektívnosť (1). Vzplanutie spôsobené *vzostupom imunoeliminačnej aktivity* sprevádza pokles nálože HBV a poškodenie pečene vzniká následkom imunitnej odpovede. Dôležité je, že pri tomto type vzplanutia je vyššia pravdepodobnosť trvalej odpovede. Naopak, vzplanutie spôsobené *oslabením efektívnosti imunoeliminačných mechanizmov* vedie k vzostupu nálože vírusu, ktorá môže akcelerovať supresiu imunitnej odpovede. Presný mechanizmus poškodenia pečene pri tomto type vzplanutia nie je známy a pravdepodobne tu zohráva úlohu aj vysoká nálož vírusu, ktorá je schopná stimulovať apoptózu hepatocytov.

Okrem uvedených typov vzplanutia je v klinickej praxi vhodné rozlišovať vzplanutia, ktoré vznikli v súvislosti s liečbou infekcie HBV, a vzplanutia bez priamej súvislosti s liečbou. *Vzplanutia počas liečby IFN* sa vyskytujú u 25 – 45 % pacientov, najčastejšie v 2. – 3. mesiaci liečby, a zväčša signalizujú sérokonverziu HBeAg. Tereputický benefit vzplanutia koreluje so včasným nástupom vzplanutia, jeho intenzitou a dĺžkou trvania a výskytom genotypu A (2). Pri interferónovej liečbe HBeAg-negatívnej CHB sú vzplanutia zriedkavé a pokiaľ sa zjavia, svedčí to najskôr o zlyhaní liečby. *Vzplanutia počas liečby nukleoz(t)idovými analógmi* sú prevažne spôsobené vznikom genotypovej rezistencie vírusu hepatitídy B. Vzplanutia po ukončení liečby IFN alebo NA sú vždy prejavom zlyhania liečby. Pretože NA nemajú imunoregulačné účinky, ich skoré vysadenie (po jednom roku) vedie k vzplanutiu choroby až u 90 % pacientov.

*Vzplanutia, ktoré nesúvisia s liečbou* infekcie HBV, sa môžu vyskytnúť spontánne, alebo v priebehu imunosupresívnej liečby, prípadne po jej vysadení. Vzplanutia tohto typu treba odlišiť od nepravého vzplanutia následkom superinfekcie inými vírusmi alebo toxickými účinkami liekov. Opakované spontánne vzplanutia, typické pre HBeAg-negatívnu CHB sú príčinou jej rýchlejšej progresie. Vzplanutia u pacientov s imunotolerančnou fázou infekcie HBV, získanej zväčša v ranom detstve, sa zjavujú najčastejšie v období puberty a môže ich sprevádzať trvalá sérokonverzia HBeAg. Všetci pacienti s aktuálnou alebo prekonanou infekciou CHB liečení cytostatikami alebo imunosupresívami by mali počas tejto liečby a ešte 6 mesiacov po jej ukončení užívať NA, aby sa predišlo vzniku vzplanutia, resp. reaktivácie choroby (5).

**Tabuľka 1. Diagnostické kritériá pre rôzne formy chronickej infekcie HBV (podľa 1)**

<b>Chronická hepatitída B</b>
1. HBsAg+ > 6 mes.
2. HBV DNA v sére > 10 <sup>5</sup> kópii/ml
3. Perzistujúca alebo intermitentná elevácia ALT/AST
4. Obraz chronickej hepatitídy pri biopsii (nekroinflamačné skóre $\geq 4$ )
<b>Chronická inaktívna HBV infekcia (inaktívne nosičstvo HBeAg)</b>
1. HBsAg+ > 6 mes.
2. HBeAg-, anti-HBe+
3. HBV DNA v sére < 10 <sup>5</sup> kópii/ml
4. Perzistujúce normálne koncentrácie ALT/AST
5. Nízka histologická aktivita (nekroinflamačné skóre < 4*)
<b>Stav po prekonanej hepatitíde B (vyliečená hepatitída B)</b>
1. Anamnéza akútnej alebo chronickej hepatitídy B alebo prítomnosť anti-HBc $\pm$ anti-HBs
2. HBsAg negatívita
3. Nedetegovateľné koncentrácie HBV DNA**
4. Normálne koncentrácie ALT/AST

Vysvetlivky: \* - fakultatívne, \*\* - citlivá PCR môže detegovať veľmi nízke koncentrácie

Pri *vzplanutiach súvisiacich s vysadením imunosupresívnej liečby* ide o tzv. „rebound“ fenomén, ktorého podstatou je prechodné obnovenie imunitnej odpovede. U niektorých pacientov môže takéto vzplanutie indukovať trvalú remisiu infekcie, hlavne ak sa podporí následnou liečbou IFN. Na uvedenom poznatku je založená metóda tzv. primingu, ktorá spočíva v náhlom vysadení

## DIAGNOSTIKA INFEKČIE VÍRUSOM HEPATITÍDY B

Kristína KONCOVÁ, Ján KAZÁR, Alexandra MESÁROŠOVÁ, Mariana MÉRIOVÁ, Darina MAJERČÍKOVÁ, Ľubica SEDÍLKOVÁ

(Z Národného referenčného centra pre diagnostiku vírusových hepatítid, Vedeckovýskumná základňa Slovenskej zdravotníckej univerzity v Bratislave, riaditeľ RNDr. Ján Kazár, DrSc.)

Viac než 350 miliónov ľudí po celom svete trpí na chronickú hepatitídu B (5), ktorá je závažným problémom aj na Slovensku. Spôsobuje ju vírus z čeľade hepadnaviridae (6). Nové metódy a moderná prístrojová technika umožňujú komplexnú diagnostiku, nevyhnutnú v každej fáze tejto infekčnej choroby.

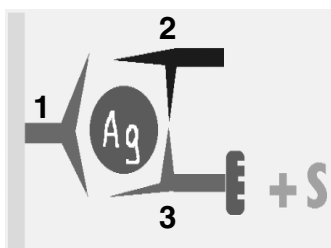
**Virologická diagnostika** je založená na detekcii špecifických vírusových markerov v sére pacienta (1):

- HBsAg** - povrchový (surface) antigén,
- anti-HBs** - protilátky proti povrchovému antigénu,
- HBeAg** - obalový (envelope) antigén,
- anti-HBe** - protilátky proti obalovému antigénu,
- anti-HBc total** - celkové protilátky proti jadrovému (core) antigénu,
- anti-HBc IgM** - protilátky proti jadrovému (core) antigénu triedy IgM,
- HBV-DNA** - deoxyribonukleová kyselina vírusu hepatitídy B.

V Národnom referenčnom centre pre diagnostiku vírusových hepatítid sa vykonáva najmä nadstavbová diagnostika infekcie vírusom hepatitídy B (HBV) - konfirmácia HBsAg a kvantifikácia deoxyribonukleovej kyseliny vírusu (HBV DNA). Ostatné vyšetrenia sa vykonávajú len ako doplnkové.

**Konfirmácia HBsAg.** Pri konfirmácii HBsAg metódou kompetitívnej ELISA (obr. 1) ide o súťaž protilátok v pevnej fáze na platničke s voľnými protilátkami v neutralizačnom činidle o antigén v sére pacienta, ktorý sa pridáva spolu so vzorkou. Protilátky v neutralizačnom činidle (neutralizačné protilátky) vycitajú HBsAg, ktorý sa viac nemôže viazať na protilátky na platničke a pri premytí sa vyplaví. Potom sa pridáva konjugát protilátka-enzým. Konjugát tvoria protilátky anti-HBs označené enzýmom, ktorý rozkladá substrát. Ak si konjugát nenájde väzbové miesto - antigén, takisto sa vyplaví pri premytí (2, 3). Výsledky skúšky sú na obr. 2. Po pridaní substrátu sa zaznamenáva výrazný pokles optickej denzity (zafarbenia) v jamke s neutralizačným činidlom v porovnaní s kontrolnou jamkou so vzorkou bez neutralizačných

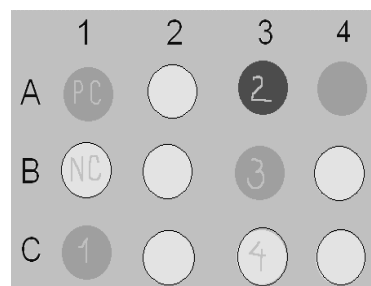
**Obrázok 1. Konfirmácia HBsAg: overenie prítomnosti HBsAg v ľudskom sére metódou kompetitívnej skúšky ELISA**



**Vysvetlivky:**  
 1 – protilátky v pevnej fáze na platničke,  
 2 – protilátky v neutralizačnom činidle (neutralizačné protilátky),  
 3 – protilátky anti-HBs,  
 Ag – antigén,  
 E – enzým, S – substrát.

protilátok: Pri požiadavke na toto vyšetrenie treba udávať názov skriningového testu na HBsAg, ktorým sa sérum vyšetrilo, hodnotu pozitívnej kontroly optickej denzity, hraničnú pozitívnu hodnotu a hodnotu vzorky.

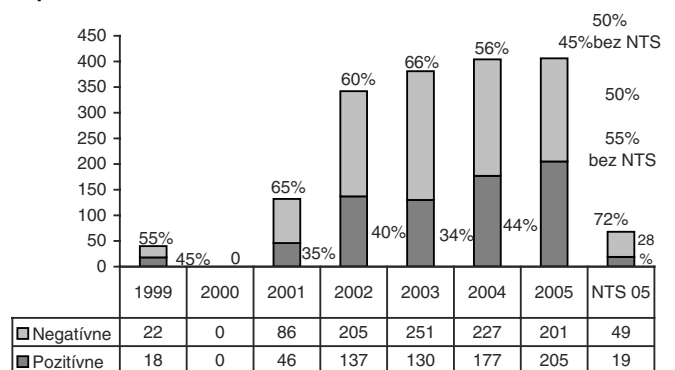
**Obrázok 2. Výsledok testu kompetitívnej ELISA**



**Vysvetlivky:**  
 PC – pozitívna kontrola,  
 NC – negatívna kontrola,  
 1 a 3 – pozitívne vzorky,  
 2 – vzorka, pri ktorej nenastal dostatočný pokles optickej denzity a vyšetrenie bude nevyhnutne zopakovať s určitým riedením vzorky,  
 4 – negatívna vzorka.

V ostatných rokoch sa zaznamenáva nárast požiadaviek na HBsAg-konfirmačné vyšetrenie. Hodnota potvrdenej pozitivity skriningových vyšetrení pritom kolíše medzi 35 - 50 percent (graf 1). Nie je ani nárast, ani pokles výskytu HBsAg u pacientov s predpokladom HBV-infekcie. Výnimkou je potvrdenie výskytu HBsAg-pozitívnych darcov krvi, ktorý je o čosi nižší - do 30 percent.

**Graf 1. Výsledky vyšetrení HBsAg konfirmačnou skúškou v Národnom referenčnom centre pre diagnostiku vírusových hepatítid v rokoch 1999 - 2005**



**Vysvetlivky:** NTS – Národná transfúzna služba.

**Kvantifikácia HBV DNA.** Kvantitatívne vyšetrenie HBV DNA v sére sa vykonáva priamym dôkazom vírusovej DNA metódou rozvetvovej DNA (branched DNA, bDNA). Ide o sendvičovú hybridizáciu (obr. 3). Izolovaná a denaturovaná vírusová DNA (target DNA) sa vycitáva na mikroplatničke (microwell) špecifickými syntetickými

## DIAGNOSTIKA HBeAg-NEGATÍVNEJ CHRONICKEJ HEPATITÍDY B

Michal R. PIJÁK, Štefan HRUŠOVSKÝ, Mária BELOVIČOVÁ

(Z I. internej kliniky Slovenskej zdravotníckej univerzity a Fakultnej nemocnice s poliklinikou v Bratislave, pracovisko Kramáre, vedúci doc. MUDr. Štefan Hrušovský, CSc., Dr.SVS., mim. prof.)

### Pojmy

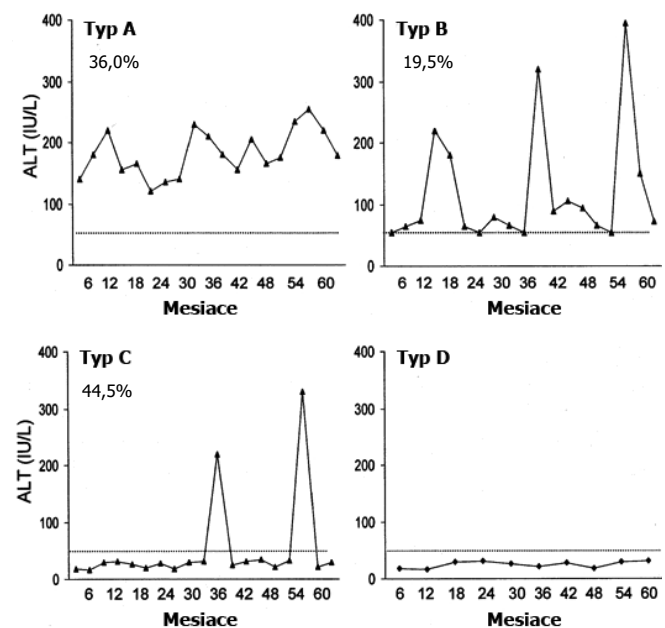
**Sérokonverzia HBe.** Laboratórnym ukazovateľom zastavenia replikácie vírusu hepatitídy B (HBV) je pokles koncentrácie HBV-DNA v sére na nemerateľné hodnoty a sérokonverzia HBeAg. Pojem sérokonverzia označuje dva javy: jednak stratu sérovej pozitívnosti HBeAg, jednak zjavenie sa zodpovedajúcich protilátok, t. j. vznik sérovej pozitívnosti anti-HBe.

**Definícia HBe-Ag-negatívnej chronickej hepatitídy B [HBeAg(-)CHB].** Existuje skupina HBeAg-negatívnych, anti-HBe-pozitívnych pacientov s vysokými koncentraciami HBV-DNA v sére a s pretrvávajúcou alebo s prechodne zvýšenou aktivitou ALT. Títo pacienti majú varianty vírusu HBV, ktoré v dôsledku mutácie nie sú schopné produkovať HBeAg. Mutované varianty HBV spôsobujú závažnú a progresívnu formu chronickej hepatitídy B (CHB), ktorá sa označuje názvom HBeAg-negatívna (alebo aj anti-HBe-pozitívna) chronická hepatitída B (2). Vyskytuje sa častejšie u starších osôb (medián 40, priemer 36-45 rokov), s prevahou mužov. Typické sú časté vzplanutia (graf 1). U viac ako 50 % týchto pacientov sa zisťujú ťažké nekrotické a zápalové zmeny v pečeni a 29 - 38 % pacientov má cirhózu pečene (5).

**Mutácia pre-core a mutácia promotor core.** HBeAg(-)CHB sa spočiatku považovala za identickú s mutáciou v oblasti precore, pretože túto mutáciu objavili o niekoľko rokov skôr než mutácie v jadre základného promótoru (2). Najčastejšou mutáciou v oblasti pre-core je výmena guanínu (G) na adenosín (A) v nukleotide s polohou 1896 (G1896A), ktorá vedie k predčasnému ukončeniu translácie oblasti precore v kodóne 28, a tým k úplnému zastaveniu tvorby HBeAg. Podobná mutácia G na A v oblasti precore sa zistila v nukleotide s polohou 1899, ale jej význam zatiaľ nie je známy. Varianty HBV s mutáciou „precore stop codon 1896“ sú najčastejšou príčinou HBeAg(-)CHB, ktorej najväčší výskyt je v oblasti Stredomoria a Ďalekého východu. Ide hlavne o oblasti s vysokým výskytom vertikálneho, prípadne horizontálneho prenosu v ranom detstve a kde prevažujú genotypy B a D. Vzhľadom na častejší výskyt vo vyššom veku sa predpokladá, že ide skôr o neskorú fázu HBV infekcie ako o *de novo* infekciu mutovanými kmeňmi, ktoré stratili schopnosť produkovať HBeAg. Tento predpoklad podporujú aj výsledky dlhodobej štúdie, ktorá zistila kumuláciu výskytu HBeAg(-) CHB u 25 % pacientov po 16 rokoch od sérokonverzie HBeAg (3). Mutáciu v základnom jadrovom promótoru (core promotor mutant) charakterizuje dvojité substituovanie nukleotidov (A1762T, G1764A), ktorá vedie k zníženiu syntézy informačnej RNA v oblasti pre-core s následným oslabením

tvorby HBeAg. Tento typ mutácie sa vyskytuje v oblastiach, kde prevažuje genotyp A a genotyp C vírusu hepatitídy B.

**Graf 1. Typy biochemickej aktivity u pacientov s HBeAg-negatívnou chronickou infekciou vírusom hepatitídy B (podľa 2)**



Vysvetlivky:

- Typ A: Pretrvávajúca zvýšená aktivita ALT bez vzplanutí;
- Typ B: Pretrvávajúca zvýšená aktivita ALT so vzplanutiami;
- Typ C: Vzplanutia s rôznymi obdobiami normálnej aktivity ALT;
- Typ D: Pretrvávajúca normálna aktivita ALT.

Údaje pri typoch A – C sa získali na základe sledovania skupiny 164 neliečených pacientov s HBeAg-negatívnou chronickou hepatitídou B v priebehu 23 mesiacov (rozpätie 12 – 36 mesiacov), pri kontrolách 1x mesačne (1). Typ D predstavuje pacientov s chronickou inaktívnou HBV infekciou (chronické nosičstvo HBsAg).

### Diagnostika

Zatiaľ nie je známe, či sa obidva uvedené typy HBeAg-negatívnej chronickej hepatitídy B medzi sebou výraznejšie odlišujú v klinických prejavoch, v prirodzenom priebehu, alebo v odpovedi na liečbu. Bez ohľadu na to, samotné určenie presnej mutácie pre-core nemá väčší klinický význam (2). Mutované kmene môžu byť totiž prítomné rovnako v nereplikačnej fáze infekcie, t. j. u inaktívnych nosičov HBsAg, ako aj v replikačnej fáze, t. j. pri aktívnej HBeAg-negatívnej infekcii. V klinickej praxi je preto prvoradou úlohou rozlíšiť, či ide o replikačnú, alebo nereplikačnú fázu infekcie. Okrem toho, potvrdenie



## VZPLANUTIE HEPATITÍDY B PRI NELIEČENEJ INFEKЦИИ VÍRUSOM HEPATITÍDY B A POČAS ANTIVÍRUSOVEJ LIEČBY

Mária BELOVIČOVÁ, Štefan HRUŠOVSKÝ, Michal R. PIJÁK, Jakub JACEČKO

(Z I. internej kliniky Slovenskej zdravotníckej univerzity a Fakultnej nemocnice s poliklinikou v Bratislave, pracovisko Kramáre, prednosta doc. MUDr. Štefan Hrušovský, CSc., Dr.SVS., mim. prof.)

Celosvetovo je vírusom hepatitídy B (HBV) infikovaných viac ako 250 miliónov ľudí (2). Vzhľadom na to, že u časti pacientov choroba progreduje do chronickej hepatitídy, cirhózy pečene a hepatocelulárneho karcinómu, cieľom liečby je najmä prevencia vzniku týchto komplikácií.

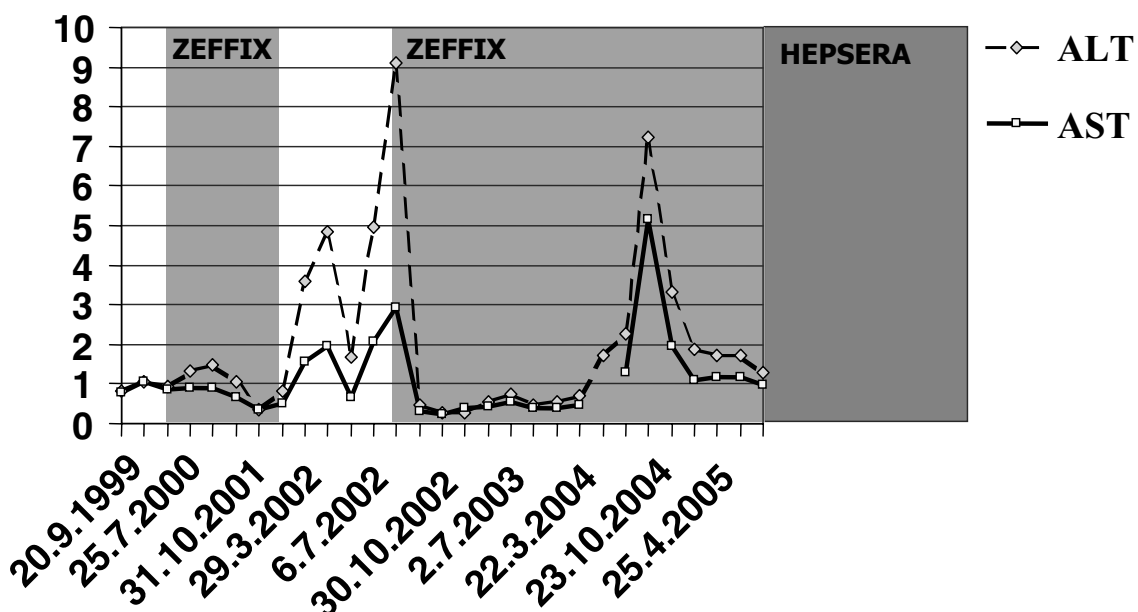
V terapii hepatitídy B sa používa niekoľko liečiv. **Lamivudín** (nukleozidový analóg) suprimuje replikáciu HBV a zlepšuje histologický nález (3). Je doteraz liekom prvej voľby. Podáva sa v prípade kontraindikácie interferónu a pri neúspechu liečby ním. Podľa literárnych údajov bola opísaná rezistencia na lamivudín v 32 % po 1 roku liečby (1) a v 66 % po 4 rokoch terapie (4). U niektorých pacientov s rezistenciou na lamivudín sa vyskytli ťažké exacerbácie hepatitídy a progresia choroby pečene. **Interferón alfa** je najúčinnější pri vysokej aktivite AST (aspartátaminotransferázy) a ALT (alanínaminotransferázy) a pri malej vírusovej náloži. Riziko vedľajších účinkov s potrebou prerušenia liečby je vysoké pri cirhóze pečene. **Adefovir dipivoxil** sa odporúča ako ďalšia liečebná možnosť pri neúčinnosti predchádzajúcich, alebo ako tretí liek prvej voľby. Je účinný pri vzplanutí hepatitídy počas liečby lamivudínom (5).

Prezentujeme 2 kazuistiky, na ktorých chceme demonštrovať príklad vzplanutia hepatitídy B pri neliečenej infekcii a počas antivírusovej liečby.

V prvom prípade išlo o 21-ročného pacienta, u ktorého sa HBV-infekcia diagnostikovala vo veku 2 rokov. Dispenzarizovaný bol na detskom infekčnom oddelení v rajóne. Od novembra 2000 je sledovaný v našej ambulancii. Na základe biopsie pečene, kde sa zistila fibrogénna hepatitída s vysokou pozitivitou HBV DNA, sme pacienta od januára 2001 zaradili do 12-mesačnej klinickej štúdie s lamivudínom. Pri liečbe nastala po jednom roku normalizácia AST, aktivita ALT bola len mierne zvýšená, HBV DNA bolo negatívne. V júni r. 2002 sme zistili prudký vzostup aktivity ALT, AST, HBV DNA, preto sme dlhodobo nasadili lamivudín. V priebehu liečby sa aktivita ALT, AST normalizovala, replikácia HBV DNA však pretrvávala. V auguste r. 2004 nastalo vzplanutie hepatitídy B napriek antivírusovej liečbe (ALT stúplo na 7,22 ukat/l, AST na 5,14 ukat/l). Pokračovali sme v terapii lamivudínom, pričom sme zaznamenali výraznú tendenciu k poklesu aminotransferáz (október r. 2005: ALT 1,27 ukat/l, AST 0,97 ukat/l), úplná normalizácia však nenastala. Od konca novembra 2005 pacient užíva adefovir dipivoxil (preparát Hepsera) (graf 1).

V druhom prípade išlo o 49-ročného pacienta, u ktorého sa HBV-infekcia diagnostikovala v r. 1976 pri darovaní krvi. V období rokov 2001 - 2004 užíval lamivudín v rámci klinickej štúdie. Pri liečbe sa aktivita aminotransfe-

Graf 1. Vývoj aktivity ALT, AST u pacienta v období rokov 1999-2005



## NUKLEOT(Z)IDOVÉ ANALÓGY V LIEČBE CHRONICKEJ HEPATITÍDY B

Peter JARČUŠKA, Eduard VESELINÝ, Mária ZAKUCIOVÁ

(Z 1. internej kliniky Lekárskej fakulty Univerzity P. J. Šafárika a Fakultnej nemocnice L. Pasteura v Košiciach (pracovisko Nám. SNP 1), prednostka prof. MUDr. Ivica Lazúrová, PhD.)

Cieľom liečby chronickej hepatitídy B je zastavenie replikácie vírusu, normalizácia ALT a zlepšenie histologického nálezu (2). V súčasnosti sa na liečbu chronickej hepatitídy B používajú: interferón alfa (resp. peginterferón alfa) a nukleot(z)idové analógy. Medzi pyrimydínové (L-nukleozidové) analógy patrí lamivudín, emtricitabín, telbivudín, clevudín a elvucitabín. Entecavir je purínovým (cyklickým D-nukleozidovým) analógom. Medzi purínové (acyklické D-nukleotidové) analógy patrí adefovir, dipivoxyol a tenofovir. U nás je registrovaný lamivudín (Zeffix 100 mg) a adefovir dipivoxyol (Hepsera 10 mg). Nukleot(z)idové analógy inhibujú reverznú transkriptázu a aktivitu DNA polymerázy. Liečba nukleot(z)idovými analógmi je indikovaná pri zvýšenej hodnote ALT a hodnote HBV DNA  $\geq 10^5$  kópií/ml pri HBeAg-pozitivite alebo hodnote HBV DNA  $\geq 10^4$  kópií/ml pri anti-HBe-pozitivite (4).

V liečbe chronickej hepatitídy B HBeAg pozitívnej (divoký typ vírusu) môžeme začať liečbu interferónom alfa alebo nuklet(z)idovými analógmi. Lamivudín (2'-3'-dideoxy-3'-tiacytidín) vedie k HBeAg-sérokonverzii u 16 až 18 % pacientov po roku liečby a až u polovice pacientov po 5 rokoch liečby. Hodnota ALT sa normalizuje u 41 - 72 % pacientov a supresia HBV DNA je približne u polovice pacientov. U mnohých pacientov nastáva zlepšenie histologického nálezu (4). Lamivudín je veľmi dobre tolerovaný liek, výskyt nežiaducich účinkov sa nelíši v porovnaní s placebom. Najčastejšími nežiaducimi účinkami sú: únava, nauzea alebo vracanie (3). Ročná liečba lamivudínom je podstatne lacnejšia ako liečba interferónom alfa. Liečba by mala trvať aspoň rok. Keďže mnohí pacienti po vysadení liečby relabujú, pre zvýšenie počtu pacientov s dlhodobou sérokonverziou je odporúčané podávať lamivudín ešte aspoň pol roka po dosiahnutí anti-HBe-pozitivity. Viac ako 5-násobná hodnota ALT pred začiatkom liečby je pozitívnym prediktorom sérokonverzie HBeAg, u týchto pacientov preferujeme lamivudín pred interferónom alfa, pretože menej často dochádza k dekompenzácii základnej choroby. Najväčším problémom liečby lamivudínom je vznik mutantov, relatívne rezistentných na jeho podávanie. Mutantné kmene sú charakterizované mutáciou v YMDD motíve subdomény C-génu pre HBV DNA polymerázu. Najčastejšou mutáciou je substitúcia metionínu za valín alebo izoleucín na pozícii 552 YMDD motívu. Po roku liečby má YMDD mutant 14 - 32 % pacientov, po 5 rokoch až 69 % pacientov. Mutantné kmene vírusu sú in vitro 45-krát menej citlivé na lamivudín ako nemutovaný vírus. Keď sa vyskytne YMDD mutácia, v sére sa vyskytuje divoký i mutantný typ vírusu, predominantný je však

mutovaný typ. Boli detegované aj iné mutácie. Výskyt YMDD mutantu môže viesť k aktivácii choroby alebo k jej dekompenzácii. U pacientov s YMDD mutantmi sú vyššie hodnoty ALT a HBV DNA a horší histologický nález v porovnaní s pacientmi bez ich výskytu. Niektorí autori odporúčajú pri výskyte YMDD mutantu nahradiť lamivudín adefovirdipivoxyolom. Keďže aj pri prítomnosti YMDD mutantov môžeme zriedkavo pozorovať sérokonverziu HBeAg na antiHBe, iní autori odporúčajú ponechať liečbu lamivudínom a pridať terapiu adefovírom (1, 4).

Ďalším liekom používaným v liečbe chronickej hepatitídy B HBeAg pozitívnej je adefovir dipivoxyol, z ktorého v ľudskom organizme vzniká adefovir. Adefovir vedie k strate HBeAg u 24 % pacientov po roku liečby a u 44 % pacientov po 72 týždňoch liečby. K sérokonverzii dochádza u 12 % pacientov po ročnej liečbe a u 23 % pacientov po 72 týždňoch terapie. ALT sa normalizuje u 48 % pacientov po ročnej liečbe a u 75 % pacientov po 72 týždňoch. K zlepšeniu histologického nálezu dochádza u viac ako polovice pacientov po ročnej terapii. Najzávažnejším nežiaducim účinkom liečby adefovírom je nefrotoxicita, ktorá sa však vyskytuje iba u dekompenzovaných pacientov a u pacientov po transplantácii. Veľmi zriedkavý je výskyt mutantov, 2 % po 2 rokoch liečby a 4 % po 3 rokoch liečby. Mutanty sú senzitivne na podávanie lamivudínu. Adefovir sa odporúča podávať ešte 3 - 6 mesiacov po dosiahnutí sérokonverzie HBeAg (4).

Pacienti s chronickou hepatitídou B anti-HBe pozitívnu (pre-core mutant vírusu) majú rýchlejšiu progresiu do cirhózy pečene v porovnaní s HBeAg pozitívnymi (8 - 10 % ročne vz. 2 - 5 % ročne). Cieľom liečby je znížiť hodnoty HBV DNA na čo najnižšie hodnoty, normalizovať ALT a zlepšiť histologický nález. Pri liečbe lamivudínom je po roku približne u dvoch tretín pacientov prítomná supresia HBV DNA, normalizácia hodnôt ALT a histologické zlepšenie. Po vysadení liečby väčšina pacientov relabuje, pri pokračovaní liečby je častý výskyt YMDD mutantu. Po 30 mesiacoch liečby si udrží normálne hodnoty ALT a supresiu HBV DNA iba 40 % pacientov. Rezistencia je prítomná u 19 - 27 % pacientov po roku liečby a u 60 % pacientov po 4 rokoch liečby, je asociovaná s aktiváciou alebo dekompenzáciou základnej choroby. Rezistencia sa častejšie vyskytuje u pacientov neázijskeho etnika, u mužov, u obéznych ľudí a pri vysokých hodnotách HBV DNA pred liečbou. Ešte lepšie výsledky sa dosiahli s adefovírom. Normalizované ALT a nedetegovateľné hodnoty HBV DNA sa zistili u 46 % pacientov po ročnej liečbe, 64 % pacientov liečených

## LIEČBA CHRONICKEJ HEPATITÍDY B INTERFERÓNMI

Ivan SCHRÉTER

Z Kliniky pre infekčné choroby Lekárskej fakulty Univerzity P. J. Šafárika a Fakultnej nemocnice L. Pasteura v Košiciach, prednosta prof. MUDr. Ivan Schréter, CSc.)

Vírusová hepatitída B je jednou z najčastejších príčin vzniku chronických chorôb pečene a aj napriek existencii účinných preventívnych opatrení predstavuje stále aktuálny medicínsky problém. Najúčinnnejším spôsobom, ako predísť progresii chronických hepatítid do cirhózy pečene či hepatocelulárneho karcinómu, je aktívne vyhľadávanie chronicky infikovaných a ich liečba.

**Cieľom liečby** chronickej hepatitídy B je trvalé potlačenie replikácie vírusu a dosiahnutie remisie pečenej choroby. Vymiznutie HBsAg po liečbe nastáva len výnimočne. Za úspech liečby pri HBeAg-pozitívnej chronickej hepatitídy sa považuje vymiznutie HBeAg a zjavenie sa protilátok anti-HBe. Súčasne vymizne alebo sa aspoň zníži sérová koncentrácia HBV DNA. U infikovaných HBeAg-negatívnym mutantom vírusu je možné monitorovať efekt liečby len kvantitatívnym vyšetrením HBV DNA.

**Interferóny alfa.** Spočiatku jediným účinným prípravkom v liečbe chronickej hepatitídy B bol interferón alfa. Prvá informácia o jeho priaznivom účinku pochádza z malej nekontrolovanej štúdie (2). V nasledujúcom období pribudlo o tejto liečbe mnoho poznatkov. Medzi jednotlivými štúdiami však boli výrazné rozdiely v zložení súborov, v liečebných dávkach, trvaní liečby, dĺžke sledovania, ale aj v spôsobe hodnotenia jej efektu. Z toho vyplývali aj pomerne výrazné rozdiely v dosiahnutej úspešnosti. Vo všetkých štúdiách sa však ukázalo, že výsledok liečby klasickými interferónmi alfa bol jednoznačne lepší ako u kontrolných pacientov.

Metaanalýza výsledkov 15 randomizovaných kontrolovaných štúdií pri HBeAg-pozitívnej chronickej hepatitíde B ukázala, že trvalá odpoveď v zmysle vymiznutia HBV DNA ( $< 10^6$  kópii/ml) nastala v priemere u 37 % liečených oproti 17 % v kontrolných skupinách, sérokonverzia HBeAg nastala v 33 % oproti 12 % a HBsAg vymizol v 8 % oproti 1 % v kontrolných skupinách (6). Výsledky súhrnnej analýzy 4 kontrolovaných štúdií pri liečbe HBeAg-negatívnej chronickej hepatitíde B klasickým interferónom poukázali na vymiznutie HBV DNA v 28 % oproti 10 % v kontrolných skupinách, podobne hodnoty ALT sa normalizovali v 29 % oproti 6,4 % a HBsAg vymizol v 2,5 % oproti 0 % v kontrolných skupinách (3).

Podľa súčasných odporúčaní sa klasické interferóny alfa (2a, alebo 2b) podávajú pri HBeAg-pozitívnej chronickej hepatitíde B v dávke 9, resp. 10 MIU subkutánne 3-krát týždenne po dobu 16 týždňov a pri infekcii HBeAg-negatívnym mutantom vírusu 48 týždňov.

**Peginterferón alfa-2a.** Klinické štúdie v ostatnom období poukazujú na významne vyššiu efektívnosť peginterferónu („pegylovaného“ interferónu) alfa-2a oproti kon-

venčnému interferónu. Jeho výhodou oproti lamivudínu a adefoviru, ktoré sa medzičasom stali liekmi voľby pri chronickej hepatitíde B, je rovnako ako pri klasických interferónoch to, že účinkuje tak imunomodulačne, ako aj inhibíciou replikácie vírusu a pri definovanej dĺžke podávania 48 týždňov nehrozí riziko vzniku mutovaných kmeňov, pričom trvalá remisia sa dosahuje vo významne vyššom podiele pacientov ako pri klasických interferónoch.

Klinické štúdie s peginterferónom alfa-2a v liečbe pacientov s HBeAg-pozitívnou (1) aj HBeAg-negatívnou chronickou hepatitídou B (4) ukázali, že peginterferón alfa-2a aplikovaný raz týždenne v dávke 180  $\mu$ g s. c. má významný prínos v liečbe pacientov s HBeAg-pozitívnou aj HBeAg-negatívnou chronickou hepatitídou B. Pri hodnotení vedľajších účinkov sa zistilo, že liečba sa pomerne dobre znáša. Pri porovnaní s lamivudínom viedol signifikantne častejšie k sérokonverzii HBeAg, pričom kombinácia peginterferónu alfa-2a s lamivudínom nevedla k vyššej odpovedi v porovnaní so samotným peginterferónom alfa-2a.

**Záver.** Spočiatku jediným účinným prípravkom v liečbe chronickej hepatitídy B bol interferón alfa. V súčasnosti sú v SR na liečbu chronickej hepatitídy B registrované interferóny alfa-2a a alfa-2b vrátane peginterferónu alfa-2a, lamivudín a adefovír dipivoxil. Efektívnosť a bezpečnosť profilu peginterferónu alfa-2a spolu s definovaným trvaním liečby predurčujú tento liek v súčasnosti ako liek prvej voľby u pacientov s HBeAg-pozitívnou aj HBsAg-negatívnou chronickou hepatitídou B.

### Literatúra

1. COOKSLEY, W.G.E., PIRATVISUTH, T., LEE, S.D. et al.: Peginterferon alfa-2a (40kDa): and advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepat*, 10, 2003, s. 298-305.
2. GREENBERG H.B., POLLARD R.B., LUTWICK L.I., et al.: Effect of human leukocyte interferon on hepatitis B virus infection in patients with chronic active hepatitis. *N Engl J Med*, 295, 1976, s. 517-522.
3. LOK, A.S., HEATHCOTE, E.J., HOOFNAGLE, J.H.: Management of hepatitis B: 2000 – Summary of a workshop. *Gastroenterology*, 120, 2001, s. 1828-1853.
4. MARCELLIN, P., LAU, G.K.K., BONINO, F. et al.: Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 351, 2004, s. 1206-1217.
5. WONG D, K.H., CHEUNG, A.M., O'ROURKE, K., et al.: Effect of alfa-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Ann Intern Med*, 119, 1993, s. 312-323.

## INFEKCIA VÍRUSOM HEPATITÍDY B PO TRANSPLANTÁCII PEČENE

Mária SZÁNTOVÁ<sup>1</sup>, Štefan HRUŠOVSKÝ<sup>2</sup>, Viera KUPČOVÁ<sup>1</sup>, Mária BELOVIČOVÁ<sup>2</sup>

(Z<sup>1</sup> III. internej kliniky Lekárskej fakulty Univerzity Komenského, prednosta prof. MUDr. Viliam Bada, CSc.

a z<sup>2</sup> I. internej kliniky Slovenskej zdravotníckej univerzity v Bratislave, prednosta doc. MUDr. Štefan Hrušovský, CSc., Dr.SVS., mim. prof., a Fakultnej nemocnice s poliklinikou v Bratislave, pracovisko Kramáre).

### Epidemiologické údaje

Odhaduje sa, že 2 miliardy ľudí vo svete sa infikovalo vírusom hepatitídy B (HBV), z toho 400 miliónov má chronickú hepatitídu B. V USA to predstavuje takmer 2 milióny chorých, v Európe je to viac ako dvojnásobok – až 4 milióny. Až tridsiatim percentám pacientov hrozí cirhóza pečene alebo hepatocelulárny karcinóm. Vyššie riziká majú HBeAg-negatívni pacienti oproti HBeAg-positívnym. V USA predstavuje HBV 5 – 10 % podiel zo všetkých transplantácií pečene (TP), na Slovensku je to 4,8 %. V 80. rokoch minulého storočia, kedy nebola zaužívaná profylaxia rekurencie, takmer u všetkých pacientov po TP nastávala rekurencia hepatitídy B, čo bolo spojené s vysokou, až 50 % mortalitou. Práve preto bola HBV kontraindikáciou transplantácie. V 90. rokoch sa v transplantáčnej medicíne začína využívať hyperimúnný gamaglobulín (HBIG) a nové látky v liečbe infekcie (interferón, lamivudín, adefovir, dipivoxil) ktoré viedli k podstatnému zlepšeniu prežívania pacientov. Až 87 % pacientov po TP dosiahlo ročné prežívanie a až 76 % 5-ročné prežívanie, čo je porovnateľné s výsledkami pri transplantácii pre iné choroby.

### Reinfekcia, rekurencia hepatitídy, infekcia *de novo*

*Reinfekciu HBV* po TP možno rozdeliť na včasnú – cirkulujúcimi viriónmi hneď po transplantácii a neskorú – z extrahepatálnych rezervoárov (periférnych mononukleárných buniek, sleziny, týmusu, pankreasu, obličiek a i.). Po nasadení imunosupresie nastáva zvýšená replikácia vírusu, pretože kortikoidy majú priamy stimulačný vplyv na genóm vírusu hepatitídy B. Prediktormi rekurencie hepatitídy B sú: sérová koncentrácia HBV DNA a fenotyp HBeAg. Lepšie prežívajú pacienti s nízkou koncentráciou HBV DNA, s HBeAg-negativitou, pacienti s fulminantnou hepatitídou B pred transplantáciou a pacienti s koinfekciou HBV a vírusom hepatitídy D.

*Rekurencia hepatitídy B.* Na určenie diagnózy rekurencie hepatitídy B sa používajú sérologické markery a histologické vyšetrenie. Zaznamenáva sa znovuzjavenie HBsAg pri dvoch nasledujúcich vyšetreniach a vysoké hodnoty HBV DNA, pričom HBeAg môže byť pozitívny. Histologické vyšetrenie umožní imunohistochemický dôkaz HBsAg v cytoplazme a HBcAg v jadre hepatocytov. Klinický priebeh má svoje osobitosti. Najčastejšie ide o ťažkú a rýchlo progredujúcu chorobu pečene (cirhóza pečene do roka po transplantácii nie je výnimkou), menej často sa rekurujúca hepatitída B prejaví ťažkou cholestaticou a rýchlo progredujúcim hepatálnym zlyhaním. Priebeh

vyústi do straty pečeneového štepu a nezriedka aj pacienta.

*Infekcia HBV de novo.* Týmto pojmom sa označuje získanie infekcie HBV u séronegatívnych recipientov. Je všeobecne zriedkavá (menej ako 5 %).

### Liečivá

*Aktívna imunizácia.* U kandidátov na transplantáciu pečene (prakticky z akejkoľvek indikácie), ktorí neprišli do styku s HBV a nie sú zaočkovaní, sa ešte pred TP vykonáva očkovanie proti hepatitíde B a A (Engerix, Twinrix).

*Hyperimúnný gamaglobulín HBIG.* Mechanizmus účinku HBIG spočíva v eliminácii voľného HBV, v ochrane pred disemináciou infekcie, v protektívnom účinku pred oportúnnymi infekciami a v imunomodulačnom efekte. Podáva sa počas transplantácie pečene a dlhodobo po nej, prípadne dovtedy, kým sa opakovane nepotvrdí zastavenie replikácie vírusu. Liečba je vysoko finančne náročná a hľadajú sa postupy, pri ktorých by sa používala kratšie.

*Lamivudín* je cytozínový analóg, dobre sa znáša, používa sa v dennej dávke 100 mg s potrebnou redukciou pri renálnej insuficiencii. Je účinný pri divom type HBV a pri mutantoch rezistentných na adefovir. V prvom roku liečby nastáva sérokonverzia HBeAg u 17 % pacientov, v 2. roku u 27 %, v 3. roku u 40 % pacientov. Nevýhodou je častý relaps po prerušení liečby a vznik rezistencie, ktorý vzrastá úmerne s dĺžkou terapie (25 % v prvom roku, 55 % v 3. roku, 70 % v 5. roku liečby) (1, 4).

*Adefovir* (adefovir dipivoxil) je adenozínový analóg, dobre sa znáša, používa sa 10 mg v dennej dávke. Je účinný pri rezistencii na lamivudín a pri divom type vírusu hepatitídy B. Jeho výhodou je malé riziko vzniku rezistencie, nevýhodou je vyššia cena. Signifikantne znižuje HBV DNA, aktivitu ALT aj nekroticko-inflamačný index. Častý je však relaps po skončení liečby. Výhodou je malý výskyt rezistencie v porovnaní s lamivudínom. V prípade renálnej insuficiencie je potrebná redukcia dávky.

*Entekavir.* Novším analógom (osvedčeným pri liečbe infekcie HIV) je entekavir. Je to deoxygvanozínový analóg. Sérokonverzia HBeAg sa dosahuje v 21 % po roku liečby. Entekavir je účinný pri rezistencii na lamivudín i pri rezistencii na adefovir. Až 69 % chorých má nedetegovateľnú HBV DNA po roku liečby a až 91 % HBeAg-negatívnych pacientov má HBV DNA negatívnu. Výhodou je malý výskyt rezistencie, zjavuje sa len u pacientov s mutáciami indukovanými lamivudínom.

*Tenofovir* je nový analóg, ktorý dokáže rýchlejšie znížiť vírusovú nálož ako adefovir, účinný pri divom type i pri