

HEPATITIS B U DJEČJOJ DOBI

DRAGAN LEDINA¹, ZDRAVKO ANDRIĆ², MIRELA PAVIČIĆ-IVELJA¹

Iako je od uvođenja cjepiva i testiranja krvnih pripravaka incidencija infekcije virusom hepatitisa B u značajnom padu velik broj djece se još uvijek inficira svake godine, često razvijajući kroničnu infekciju koja zahtjeva adekvatno praćenje. Prirodan tijek infekcije u djece je varijabilan ovisno o dobi i načinu stjecanja infekcije, genotipu, imunološkom statusu domaćina i razini virusne replikacije. Hepatitis B se dijagnosticira serološkim testiranjem na HBsAg i anti-HBc. Pozitivan HBsAg ukazuje na HBV infekciju, dok pozitivan IgG anti-HBc (uz negativan IgM anti-HBc) indicira kronični hepatitis. Bolesnicima sa serološki indikativnom hepatitis B infekcijom potrebno je evaluirati aminotransferaze, HBV DNK i HBeAg. Potrebno je isključiti druga potencijalna jetrena oboljenja. Liječenje tijekom djetinjstva provodi se u samo pažljivo odabranih bolesnika s kroničnim hepatitisom B obzirom da je klinički pristup pedijatrijskoj populaciji još uvijek u razvoju, a nijedna od trenutno dostupnih terapijskih opcija nema visoku učinkovitost. Također, u određenim uvjetima, liječenje je povezano s visokim stupnjem razvoja rezistencije na lijekove. Stoga odluka o liječenju, ali i efikasnost, ovisi o specifičnim osobinama svakog bolesnika kao što su povišenje alanin-aminotransferaze, dokaz aktivne bolesti prilikom biopsije (ako je rađena), razina HBV DNK i komorbiditetima. U terapiji se koriste interferon alfa i nukleotidni/nukleozidni analozi. Kod djece s kroničnim hepatitisom B potrebno je periodički provoditi probir na hepatocelularni karcinom (godišnji ultrazvuk trbuha i alfa-fetoprotein).

Deskriptori: HEPATITIS B VIRUS, KRONIČNA BOLEST JETRE, INFEKCIJA DJECE

Unatoč višegodišnjoj primjeni cjepiva infekcija hepatitis B virusom (HBV) i dalje predstavlja globalni javnozdravstveni problem obzirom na procjenu da su preko 250 milijuna ljudi na svijetu nositelji HBV-a, od kojih oko 600.000 godišnje umre od komplikacija vezanih uz HBV. Infekcija

HBV-om može se manifestirati kao asimptomatska infekcija, akutna bolest s različitim kliničkim oblicima od blagog do fulminantnog hepatitisa, a nekad prelazi i u kronični oblik.

Etiologija

HBV je član porodice hepadnaviride koji je patogen samo za čovjeka i neke vrste primata. HBV-virion (Daneovo tjelešće) okrugla je čestica promjera 42 nm s vanjskom lipoproteinskom ovojnicom unutar koje se nalazi virusna nukleokapsida ili jezgra (core) koja se sastoji od vi-

¹Klinika za infektologiju, KBC Split

²Odjel za infektologiju,

Opća županijska bolnica Požega

Adresa za dopisivanje:

Doc. dr. sc. Dragan Ledina, dr. med.

Klinika za infektologiju, KBC Split

21000 Split, Šoltanska 1

E-mail: dledina@kbsplit.hr

rusne DNK, antigena jezgre hepatitisa B (HBcAg), DNK polimeraze/reverzne transkriptaze (RT), protein kinaze i hepatitisa B e antigena (HBeAg). U krvi bolesnika se nalaze kompletne virusne čestice, ali i visoke koncentracije defektnih virusnih čestica okruglog i filamentoznog oblika. Ovi oblici su neinfektivni, a sastoje se od HBsAg i lipida ovojnice (1). Do sada je evidentirano 10 genotipova HBV-a označenih od A do J (2).

Genom virusa se kodira preko četiri preklapajućih otvorenih okvira za čitanje (P, S, C, X) te odgovarajućih mRNK četiri glavna proteina: polimeraza (P), površinski protein (surface preS/S), protein omotača nukleokapside-”core” (pre-C/C) i X protein.

Pre-S/S gen kodira HBsAg, L protein koji ima ulogu u vezanju virusa za receptore na stanici domaćina, u razlaganju virusa i njihovu oslobađanju u stanici te M protein. Gen pre-C/C kodira protein nukleokapsidne virusne jezgre (HBcAg) i protein pre-C koji se posttranslacijski modificira u 16d protein HBeAg. HBeAg je marker virusne replikacije, no nije neophodan za replikaciju virusa, budući da su mutanti virusa u kojima je prijepis ”precore” sekvencije inhibiran replikativno kompetentni. P regija genoma odgovorna je za kodiranje virusne polimeraze koja djeluje kao RT. Unutar polimeraze nalazi se YMDD sekvenca aminokiselina čije mutacije imaju važnu ulogu u razvoju rezistencije na terapiju. X regija genoma kodira X protein (HBx) koji modulira transdukcijske signale u stanici domaćina i aktivator je transkripcije genoma virusa s mogućom ulogom u kancerogenezi (3). HBV je teško održati u kulturi tkiva. Na sobnoj temperaturi u sašušenoj krvi može preživjeti tjedan dana. Infektivnost gubi u 0,5-1% otopini Na-hipoklorita za 30 minuta, mjesecima preživljava u serumu na 4°C, godinama ako je zamrznut na -20°C no inaktivira se nakon dvije minute grijanja na temperaturi od

98°C. DNK HBV-a može se integrirati u staničnu DNK domaćina, a ta integracija bi mogla biti odgovorna za povećanu pojavnost hepatocelularnog karcinoma (HCC) u bolesnika koji su kronični nosioci HBV-a.

Mutacije su moguće u svakom dijelu genoma, ali su najbitnije pre-core-mutante koje dovode do inhibicije prepisivanja HBeAg (HBeAg-negativni hepatitis B) koji je čest i u Hrvatskoj. Povezuje se s težim i na terapiju rezistentnijim oblikom kroničnog hepatitisa B. Najčešća mutacija na lijekove je mutacija koja nastaje zbog dugotrajnog uzimanja lamivudina u YMDD-sekvenciji polimeraze. Prisutna su četiri klinički značajna tipa virusa: divlji HBV, pre-core mutacija, core-promotor-mutacija i YMDD mutacija (4).

Epidemiologija

Hepatitis B se javlja u svim dijelovima svijeta, ali prevalencija varira ovisno o zemljopisnom području, kao i između različitih skupina stanovništva na određenom zemljopisnom području. Razlikuju se putovi prijenosa HBV-a ovisno o zemljopisnoj regiji. Najviša je prevalencija infekcije HBV-om u zemljama subsaharske Afrike, Kini te zemljama jugoistočne Azije. Oko 45% svjetskog stanovništva živi u područjima visoke prevalencije HBV infekcije (>8% stanovništva nositelji HBsAg), oko 43% u područjima umjerene prevalencije (2-8% stanovništva nositelji HBsAg) dok 12% stanovništva živi u područjima niske prevalencije (<2% stanovništva nositelji HBsAg) gdje spada i Hrvatska. U svijetu oko 257 milijuna ljudi boluje od kroničnog hepatitisa B (3,5% svjetske populacije). Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije tijekom 2015. godine HBV je bio uzrokom 887.000 smrti, većinom zbog komplikacija (ciroza, HCC) (5, 6).

Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, u Hrvatskoj od kroničnog hepatitisa B boluje oko 25.000

ljudi. Iako Hrvatska nije zemlja s velikom učestalošću hepatitisa B neke su skupine izložene većem riziku zaraze (osobe koje injektiraju droge, osobe koje često mijenjaju spolne partnere). Posljednjih se godina u Hrvatskoj bilježi manje od 100 prijava novootkrivenih slučajeva hepatitisa B godišnje, a najveći pad incidencije uočen je u adolescenata i mladih odraslih osoba vezano uz primjenu cjepiva. U padu je i incidencija novootkrivenih HBsAg pozitivnih osoba (asimptomatske vironoše i osobe s kroničnim hepatitisom B) (7). U zemljama visoke prevalencije većina infekcija nastaje u perinatalno doba ili u ranom djetinjstvu, dok u zemljama srednje i niske prevalencije najčešće spolnim putem, ali i kao nozokomijalna infekcija. Perinatalni prijenos se događa i u zemljama niske prevalencije većinom kod djece HBV inficiranih majki, a koja nisu dobila odgovarajuću profilaksu neposredno nakon rođenja. Kod zaraženih osoba virus se nalazi u krvi, slini, cerebrospinalnoj, peritonejskoj, pleuralnoj perikardijalnoj, sjemenoj tekućini, vaginalnom sekretu, odnosno u svakoj drugoj tjelesnoj tekućini i tkivu koje sadrži krv. S obzirom na navedeno do prijenosa virusa dolazi parenteralnim putem u kontaktu s inficiranim tjelesnim tekućinama (intravenski, intramuskularno, subkutano, intradermalno) ili preko sluznica. Glavni putovi prijenosa su spolni kontakt, dijepljenje pribora za uzimanje droga, bliski kućni kontakt, perinatalni prijenos s majke na dijete (tijekom trudnoće, samog poroda ili neposredno nakon) te profesionalno, nozokomijalno izlaganje infektivnom materijalu. Sve HBsAg pozitivne osobe su potencijalni izvor zaraze, osobito ukoliko su HBeAg pozitivne (8). Zahvaljujući cijepljenju, broj djece oboljele od kroničnog hepatitisa B značajno se smanjio (sa 4,7% prije uvođenja cijepljenja na 1,3% 2015. godine), prevenirajući svake godine oko 4,5 milijuna novih zaraza HBV-om kod djece. U Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) incidencija akutnog hepatitisa B u

dječjoj dobi smanjena je s otprilike 13,8 slučajeva na 100.000 djece tijekom 1980-ih na 3,03 slučajeva 1990. godine, odnosno 0,34 slučaja na 100.000 godine 2002. Pad incidencije je bio najizrazitiji među djecom rođenom nakon 1991. godine uslijed uvođenja cjepiva protiv B hepatitisa. Do 2007. godine incidencija akutnog hepatitisa B u djece mlađe od 15 godina pala je na 0,02 slučaja na 100.000 djece (9). U Hrvatskoj se rutinski cijepje djeca protiv hepatitisa B od 1999. godine u dobi od 12 godina, a od 2007. godine i dojenčad. Cjepni obuhvati protiv hepatitisa B u dojenačkoj dobi zadnjih godina kreću se između 93% i 96%, a obuhvati kod dvanaestogodišnjaka od 96% do 98%. Otkad je cijepljenje uvedeno u program obveznog cijepljenja u Hrvatskoj (2009. g.), učestalost hepatitisa B se smanjila za 79%, a najveći dobno-specifični pad učestalosti je zabilježen kod djece i adolescenata, a zatim u mladih odraslih osoba. Nažalost, u proteklih pet godina bilježi se blagi kontinuirani pad procijepjenosti (10).

Testiranje svih trudnica na HBsAg obvezatno je zbog sprečavanja vertikalnog prijenosa s majke na dijete. Ukoliko je majka iz rizične skupine može se višestruko testirati u tijeku iste trudnoće. Ako je majka HBsAg pozitivna, bez obzira na njen HBeAg status, novorođenče treba zaštititi kombinacijom hepatitisa B imunoglobulina (HBIG) i cjepiva. Ukoliko nedostaje imunoglobulina može se dati tri ili četiri doze cjepiva (0, 1 i 6 mjeseci) ili (0, 1, 6 i 12 mjeseci) (3).

Patogeneza

Nakon ulaska u ljudski organizam i viremije virus dospjeje u jetru i ondje se veže na receptore na staničnoj membrani. Slijedi penetracija u hepatocit i replikacija virusa pri čemu progenska RNK služi za sintezu genomske DNK i virusnih proteina. DNK se sintetizira u jezgri i nastaje kovalentno zbijena prstenasta DNK (pre-

ma engl. cccDNK-covalently closed circle DNK). Ta molekula služi kao mini kromosom po kojem se sintetizira kompletna molekula RNK koju polimeraza zapakira u virusnu česticu unutar koje se uz aktivnost RT sintetizira novi DNK genom. Tako cccDNK u jezgri hepatocita može u svakom trenutku potaknuti replikaciju virusa (1). Većina antivirusnih lijekova ima malen ili nikakav utjecaj na cccDNK što je razlog ponovne pojave HBV DNK nakon prekida terapije. Nakon sinteze novog virusa on pupa s površine hepatocita i prelazi na novi neinficirani hepatocit.

Moguća su dva oblika infekcije: replikativni (formiranje kompletnih virusnih čestica) i nereplikativni (sinteza samo HBsAg). Takozvane inaktivne nositelje HBsAg obilježava nereplikativni tip infekcije karakteriziran pozitivnim HBsAg i anti HBe, negativnim HBeAg, niskom razinom HBV DNK, minimalnim upalnim promjenama u jetri ili bez njih, normalnim aminotransferazama te dobrom prognozom (3). U 20-30% nositelja HBsAg ipak dođe do reaktivacije hepatitisa B s porastom ALT-a i viremije, HBeAg serokonverzijom ili bez nje, često u asimptomatskom obliku no katkada sa slikom koja imitira akutni virusni hepatitis (1). Aktivna replikacija virusa definirana je kao povišen ALT ili pozitivna HBV DNK. Sam virus nije izravno citopatoogen te je hepatitis posljedica imunodne destrukcije inficiranih stanica. Razvoj hepatitisa može se podijeliti u četiri faze:

- faza tolerancije prema virusu (visoka razina HBV DNK, minimum simptoma, odgovara inkubaciji, a kod neonatalne infekcije ova faza može trajati godinama);
- imunosna faza (nekroza hepatocita, razina HBV DNK pada, ALT raste, napredak fibroze);
- faza eliminacije (serokonverzija HBeAg u antiHBe, obično znači završetak replikacije virusa, nestanak HBV DNK

iz seruma i nestanak HBeAg iz jetre, inaktivno nosilaštvo);

- serokonverzija HBsAg (negativizacija HBV DNK, imunosni klirens javlja se po stopi od 1% na godinu u kroničnih nosioca) (11).

Kliničke manifestacije i prognoza

Kliničke manifestacije variraju ovisno o tome radi li se o akutnoj ili kroničnoj infekciji. Tijekom akutne faze manifestacije variraju od subkliničkog ili anikteričkog hepatitisa do ikteričkog hepatitisa, a u rijetkim slučajevima do fulminantnog hepatitisa. Postotak progresije u kroničnu bolest ovisan je o dobi bolesnika, najviši je 90% u novorođenčadi, 20 do 50% u djece dobi 1 do 5 godina te 5 do 10% u odraslih. Tijekom kronične faze manifestacije variraju od asimptomatskog nosilaštva do znakova hepatitisa, simptoma ciroze ili HCC-a. Ekstrahepatičke manifestacije bolesti javljaju se u akutnoj i kroničnoj fazi, često u fazi inkubacije, kao posljedica odlaganja imunih kompleksa (11).

Akutni B hepatitis: Nakon izloženosti HBV-u inkubacija je prosječno 60-90 dana uz varijacije ovisno o putu prijenosa i dozi inokuliranog virusa. Akutni hepatitis B je sindrom koji je teško razlikovati od drugih hepatitisa. Simptomi su sindrom sličan gripi, malaksalost, umor, anoreksija, mučnina, povraćanje, bolovi u zglobovima i mišićima. Žutica i znaci hepatitisa iščezavaju za 1-3 mjeseca, a neki bolesnici imaju umor čak i nakon normalizacije transaminaza. Često su povišene aminotransferaze AST i ALT u vrijednostima od 1000-2000 IU/ml s tim da je ALT obično viši. Protrombinsko vrijeme je dobar indikator prognoze (12). Perzistiranje povišenog ALT-a dulje od 4 mjeseca ukazuje na razvoj kroničnog hepatitisa. Akutni B hepatitis je karakteriziran pojavom IgM protutijela prema HBc antigenu, a nakon čega slijedi

pojavljivanje IgG antiHBc. Markeri virusne replikacije HBsAg i HBV DNK u serumu mogu biti prisutni u isto vrijeme kada i antiHBc. Gubljenje HBV DNK, HBeAg, HBsAg te IgM antiHBc uz razvoj antiHBe i antiHBs ukazuje na dobar imunološki odgovor. Bolesnici koji se oporave od akutnog B hepatitisa vjerojatno ipak nisu u potpunosti izliječeni od infekcije jer značajan broj može imati HBV DNK mjerljiv s PCR-om godinama nakon oporavka. HIV bolest, kemoterapija i stanje nakon transplantacije koštane srži može dovesti do reaktivacije hepatitisa B (13).

Fulminantni hepatitis B je rijedak i pojavljuje se u 0,1 do 0,5% bolesnika. Razvija se obično u vremenu kraćem od 28 dana, a karakteriziran je znakovima jetrenog zatajenja (koagulopatijom, encefalopatijom i cerebralnim edemom). Faktori kod prijema koji ukazuju na lošu prognozu su nizak arterijski tlak i niski trombociti. Smatra se posljedicom masivne imunološki posredovane lize hepatocita. Stoga često u ovom slučaju HBV DNK bude negativna ili se otkrije tek mali broj kopija HBV-a. Rana transplantacija nakon neuspjeha suportivne, antivirusne (NA) pa čak i uz opisane pokušaje imunosne terapije može spasiti život (14, 15).

Kronični hepatitis B: Definira se prisutnošću HBsAg u trajanju od najmanje 6 mjeseci. Često se kronični B hepatitis otkrije slučajno. Karakterizira ga umor, moguće mijalgije i artralgijske. Obično je blago povećana jetra, a laboratorijski je tipičan trijas pozitivnih HBsAg, HBV DNK te često i HBeAg. Tijekom "flare-a" (bljesak pogoršanja) transaminaze mogu porasti i za oko 20 puta. Na cirozu ukazuje hipersplenizam, trombocitopenija, oštećenje jetrene funkcije, edem stopala, hipoalbuminemija, hiperbilirubinemija, dok ascites, žutica, encefalopatija i krvarenje iz ulkusa ukazuje na dekompenziranu fazu (16). Ci-roza može biti prisutna u trećine bolesnika kojima je HBeAg negativan, ali je prisutna

visoka viremija HBV-a uz značajnu hepatalnu leziju (pre-core ili HBe negativne mutante) (16, 17).

Prognoza neliječenog hepatitisa B: morbiditet i mortalitet u tijeku hepatitisa B ovisi o eventualnom razvoju ciroze. U bolesnika koji su HBsAg pozitivni ukoliko ne dođe do razvoja ciroze prognoza je dobra. U 16-godišnjem praćenju 317 HBsAg pozitivnih bolesnika u Montrealu samo su tri bolesnika umrla (18). Rizik ciroze je također veći kod onih s konifekcijom hepatitisom C ili D te alkoholičara. Moguća komplikacija hepatitisa B je HCC. Rizik HCC-a u bolesnika koji imaju B cirozu je oko 6-15%. Rizik za HCC je veći u onih koji steknu infekciju u ranoj dobi. Visoka razina HBV DNK je rizični faktor za stjecanje HCC. Rizik razvoja HCC-a je 2-4 puta veći u muškaraca s cirozom B što se objašnjava konzumacijom alkohola ili čak povezanošću s nivoom testosterona (17, 18).

Ekstrahepatičke manifestacije

Ekstrahepatičke manifestacije mogu se pojaviti u približno 20% bolesnika s akutnim ili kroničnim B hepatitisom, a uvjetovane su cirkulirajućim imunim kompleksima. Simptomi bolesti u akutnom B hepatitisu slični su serumskoj bolesti (febrilitet, atralgije, osip, artritis) i obično regrediraju do razvoja žutice. Kod bolesnika s kroničnim hepatitisom B opisani su nodozni poliarteritis, senzomotorna neuropatija, mijalgije, artralgijske, Sjögrenov sindrom, glomerulonefritis, uveitis i Raynaudov fenomen (19).

Hepatitis B nakon transplantacije jetara: Reinfekcija HBV-om je vjerojatna u osoba koje su HBsAg pozitivne u trenutku primanja transplantata jer se tijekom transplantacije virus zadrži ekstrahepatično. Također je velika vjerojatnost da HBsAg negativni primatelj dobije B hepatitis od donora koji je antiHBc pozitivan (20).

Probir i dijagnoza hepatitisa B

Dijagnoza akutnog hepatitisa se temelji na dokazu HBsAg i IgM antiHBc. Tijekom replikativne faze HBeAg i HBV DNK su pozitivni. HBsAg nestaje za 6-8 mjeseci u bolesnika s dobrim imunološkim odgovorom, dok antiHBs traje do kraja života. HBeAg je intracelularni antigen i nije dokaziv u serumu, za razliku od antiHBc. AntiHBc se pojavljuje 9-21 tjedana nakon inficiranja i tada je predominantno IgM klase. Može biti jedini marker infekcije tijekom nestanka HBsAg, a da se antiHBs još nije pojavio (tzv. vrijeme prozora). IgM je dokaziv i tijekom bljeska pogoršanja hepatitisa B. Nakon preboljenog B hepatitisa pozitivna su antiHBs i antiHBc protutijela, a nakon cijepljenja samo antiHBs. Svi seksualni partneri oboljelih od hepatitisa B kao i članovi kućanstva trebaju biti testirani, a potom i cijepljeni ako imaju negativan HBsAg i antiHBs (21, 22).

Dijagnoza kroničnog B hepatitisa bazira se na prisutnosti HBsAg duže od 6 mjeseci. Dodatni testovi za HBV replikaciju, HBeAg i PCR HBV DNK, su potrebni za liječenje i praćenje kronične infekcije. Praćenje bolesnika s kroničnim B hepatitisom, a bez potrebe liječenja:

- HBeAg negativni, s nemjerljivom HBV DNK i normalnim aminotransferazama;
- HBe Ag pozitivni s visokim nivoom HBV DNK, ali normalnim ili minimalno povišenim aminotransferazama.

Bolesnici s povišenim transaminazama i s visokom replikacijom HBV DNK, bez obzira na HBeAg, zahtijevaju terapiju (23).

Terapija hepatitisa B u djece

Iako je uvođenje cijepljenja protiv hepatitisa B doprinijelo bitnom smanjenju broja oboljelih širom svijeta liječenje djece s kroničnom HBV infekcijom i dalje predstavlja veliki izazov. Liječenje hepatitisa B u akutnoj fazi je suportivno. Treba izbjegavati lijekove koji se metaboliziraju u jetrima. Antivirusni lijekovi se primjenjuju kod fulminantnog oblika bolesti.

Kronični hepatitis B kod djece pokazuje različite kliničke prezentacije koje utječu na prirodni tijek bolesti, ali i na mogućnosti liječenja. Glavni cilj liječenja je smanjenje rizika razvoja komplikacija povezanih s mogućim razvojem ciroze i HCC-a. Usprkos uobičajeno benignom tijeku bolesti u djece i adolescenata 0,01-0,03% oboljelih razviju cirozu i HCC (4). Kod odluke početku liječenja treba uzeti u obzir većinom blagu progresiju bolesti u dječjoj dobi, rizik napredovanja bolesti tijekom života, razvoj teških komplikacija iako u iznimno malog broja djece, ograničenu učinkovitost trenutno dostupnih antiviremika, njihove nuspojave i manji broj lijekova odobrenih za primjenu u pedijatrijskoj populaciji.

Indikacije za liječenje slične su kao i za odrasle osobe. Odluka o početku liječenja temelji se na procjeni razine ALT-a, HBeAg pozitivitetu, razini HBV DNK, još uvijek i histološkom nalazu jetara, postojanju HCC-a u obiteljskoj anamnezi, koegzistirajućim bolestima jetara i dosadašnjoj povijesti liječenja. Savjetuje se liječenje većine bolesnika s HBV DNK pozitivnim kroničnim hepatitisom koji su u imunoaktivnoj fazi bolesti (perzistentno povišenje ALT-a i HBV DNK >20.000 IU/mL ili 10^5 kopija/mL tijekom najmanje 4-6 mjeseci). Savjetuje se ne liječiti bolesnike s razinom ALT-a nižom 1,5-2 puta od normalnih vrijednosti. Uputna je inicijalna opservacija djece s ALT vrijednostima 10 puta višim

od normale, ali uz istovremeno nisku HBV viremiju, obzirom da se može raditi o procesu spontane serokonverzije te je potrebna opservacija tijekom nekoliko mjeseci uz ponavljanje serološkog testiranja. Uz navedeno prilikom indiciranja liječenja relevantna je i eventualna koinfekcija HCV-om, HIV-om ili HDV-om, imunosupresivna terapija čak i ako su u imunotolerantnoj ili inaktivnoj kroničnoj fazi bolesti kako bi se prevenirala reaktivacija bolesti. HBeAg serokonverzija, koja uzrokuje nisku replikaciju, široko je prihvaćena kao prvi cilj antivirusnog liječenja djece oboljele od kroničnog hepatitisa B (5). Glavni cilj terapije kroničnog hepatitisa je smanjenje morbiditeta i mortaliteta. Nestanak HBsAg i serokonverzija HBeAg u antiHBe, kao i smanjenje HBV DNK dovode do manje stope ciroze i HCC-a.

Konvencionalni interferon alfa (INF- α) još uvijek je prvi izbor za liječenje djece mlađe od dvije godine s aktivnom virusnom replikacijom, bez obzira na genotip HBV-a (3). Do sada, američka agencija za hranu i lijekove (FDA) odobrila je, osim INF- α još četiri lijeka za liječenje kroničnog hepatitisa B u dječjoj životnoj dobi: lamivudin, adefovir, entekavir i tenofovir, no lamivudin je već povučen iz prve linije radi brzog stvaranja rezistencije. INF- α se može koristiti kod djece starije od 12 mjeseci, lamivudin od 3. godine, adefovir i tenofovir kod starijih od 12 godina, dok se entekavir preporuča u starijih od 16 godina. Duljina liječenja još uvijek nije strogo definirana, no misli se da treba trajati najmanje godinu dana (5, 6, 24-26).

INF- α je rekombinantna inačica jednog ili više proteina koje organizam proizvodi prilikom virusne infekcije. Interferon ima antivirusno, antiproliferativno, imunomodulatorno i antifibroзно djelovanje, a precizno djelovanje još nije sasvim razjašnjeno. Prediktivni faktori za dobar odgovor na interferon su niska HBV viremija, aminotransferaze povišene barem

dvostruko od normale, ženski rod i mlađa dob. Uzimajući u obzir nuspojave interferona mnogi autori ga ne preporučuju u HBeAg negativnih bolesnika (27, 28).

Nukleozidni i nukleotidni analozi (NA): Spoznaja da HBV kao i HIV virus ima RT u životnom ciklusu vodilo je do testiranja mnogih NA u terapiji. Dobro se podnose, vrše virusnu supresiju i dovode do histološkog poboljšanja. Ovi lijekovi suprimiraju HBV replikaciju, ali ne eliminiraju cccDNA. Lamivudin dovodi do prijevremene terminacije lanca koji inhibira HBV sintezu. Dobra je stopa odgovora na terapiju kod HBeAg pozitivnih i HBeAg negativnih, a loša strana je pojava rezistencije. Obično je terapija NA doživotna, ali u slučajevima kada dođe do serokonverzije HBeAg pozitivnih osoba u antiHBe dolazi u obzir godinu dana nakon serokonverzije razmišljati o prekidu terapije. Uspjeh je nakon toga 30-80% (29, 30).

Liječenje hepatitisa B u posebnim skupinama bolesnika

Nakon transplantacije jetara: rekurentni B hepatitis nakon transplantacije može se pojaviti u bolesnika s anamnezom akutnog ili kroničnog hepatitisa B ili u HBsAg negativnih primatelja od antiHBc pozitivnog donora. Davanje HBIG-a 10.000 IU mjesečno uz dodatak oralne terapije NA smanjuje povrat bolesti na manje od 10%. Koinfekcija s HIV virusom: dugo se je upotrebljavao lamivudin za obje infekcije, danas češće tenofovir i entakavir.

Bolesnici na imunosupresivnoj terapiji: u posljednje vrijeme široka primjena antiTNF terapije kao što je rituksimab dovodi često do reaktivacije HBV-a. U riziku su bolesnici koji su preboljeli infekciju s dobrim imunološkim odgovorom (HBsAg neg, antiHBs i antiHBc pozitivni), te oni s inaktivnim B hepatitisom (HBsAg pozitivni s nedetektabilnom HBV DNK). Savjetuje se primjena lamivudina u profilaksi kod

osoba koje primaju kemoterapiju do godinu dana, a kod onih koji duže primaju bolji je izbor tenofovir i entakavir.

Liječenje hepatitisa B tijekom trudnoće: indikacije su liječenje aktivne bolesti jetara kada je liječenje neodložno, nastavak liječenja majke koja aktualno prima antivirusnu terapiju i prevencija prijenosa virusa s majke na dijete. U trudnoći se najviše upotrebljavaju tenofovir i lamivudin, dok se interferon izbjegava (29, 30).

Prevenција hepatitisa B infekcije

Cjepivo protiv hepatitisa B je efektivno i prevenira komplikacije hepatitisa B. U SAD-u i Europi se rabe samo rekombinantna, neadjuvantna cjepiva te su i u Hrvatskoj dio kalendara obveznog cijepjenja. Osim djece i sve osobe izložene povećanom riziku stjecanja B hepatitisa trebaju biti cijepjene ako su neimune. Blaže nuspojave kao glavobolja, subfebrilitet, malaksalost i mijalgije zabilježene su u 1-3% cijepjenih dok se nešto češće javlja bolnost na mjestu primjene. Obzirom da nema teratogenog učinka moguća je i primjena cjepiva u trudnoći.

Posteekspozicijska profilaksa: kombinacija HBIG-a i cijepjenja se preporučuje za sve neimune osobe koje su imale kontakt s rizikom prijenosa HBV-a (prva doza HBIG 0,06 ml/kg dati što prije u roku 12-24 sata uz cijepjenje) (31).

Prevenција perinatalnog prijenosa: U žena s kroničnom HBV infekcijom rizik prijenosa s majke na dijete varira ovisno o HBeAg statusu: 12% za HBeAg-neg/antiHBe pozitivne majke, 25% kod HBeAg neg/antiHBe negativne, do čak 70-90% za HBeAg pozitivne majke. Preporuka je da sva novorođenčad rođena od HBV pozitivnih majki primi HBIG 0,5 mL i prvu dozu cjepiva u roku od 12 sati od porođaja (31, 32). Time se osigurava zaštita od zaraze ti-

jekom porođaja no intrauterina transmisija je nespriječena. Stoga kod majki s visokom viremijom antivirusna terapija tijekom trudnoće smanjuje rizik infekcije ploda. Carski rez ne smanjuje postotak obolijevanja novorođenčadi pa se ne preporučuje. Dojenje ne povećava rizik prijenosa hepatitisa B pa se ne ukida ukoliko je dijete primilo adekvatnu, gore navedenu profilaksu.

Kratice:

HBV - hepatitis B virus
 HIV - virus humane imunodeficijencije
 HCC - hepatocelularni karcinom (engl. hepatocellular carcinoma)
 HBV DNK - hepatitis B virusna deoksiribonukleinska kiselina
 PCR - reakcija lančane polimeraze (engl. Polymerase chain reaction)
 HBsAg - hepatitis B površinski antigen (engl. Hepatitis B surface antigen)
 HBeAg - hepatitis B e antigen
 HBcAg - hepatitis B antigen jezgre (engl. Hepatitis B core antigen)
 antiHBs - protutijela na hepatitis B površinski antigen
 antiHBc - protutijela na hepatitis B antigen jezgre
 antiHBe - protutijela na hepatitis B e antigena
 RT - reverzna transkriptaza
 NA - nukleozidni/nukleotidni analozi
 HBIG - hepatitis B imunoglobulin
 INF- α - interferon alfa

Istraživanje je provedeno:

KBC Split, Klinika za infektologiju

NOVČANA POTPORA/FUNDING

Nema/None

ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL

Nije potrebno/None

SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST

Autori su popunili *the Unified Competing Interest form* na www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad. *All authors have completed the Unified Competing Interest form at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organi-*

zations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.

LITERATURA

1. Vucelić B, Hrštić I, Begovac J i sur. Virusni hepatitis: Hrvatska konsesuzna konferencija. *Acta Med Croatica* 2005; 59: 359-75.
2. Lin CI, Kao JH. The clinical implications of hepatitis B virus genotype: recent advances. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26 (1): 123-30.
3. Vince A. Hepatitis B i C: Prirodni tijek bolesti. *Acta Med Croatica* 2005; 59: 389-92.
4. Ganem D, Schneider RJ. The molecular biology of the hepatitis B virus. In: Howley PM, Knipe DM, eds. *Fields virology*, 3rd edition New York: Lippincott; 2006.
5. World Health Organization: Global hepatitis report, April 2017; dostupno na adresi: URL: <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en>; datum pristupa informaciji 5.ožujka 2018.
6. Komatsu H. Hepatitis B virus: where do we stand and what is the next step for eradication? *World J Gastroenterol*. 2014; 20 (27): 8998-9016.
7. B. Kaić, T. Vilibić-Čavlek, S. Kurečić Filipović et al. Epidemiologija virusnih hepatitisa *Acta Med Croatica*, 2013; 67: 273-9.
8. Wasley A, Kruszon-Moran D, Kuhnert W et al. The prevalence of hepatitis B virus infection in the United States in the era of vaccination. *J Infect Dis* 2010; 202: 192.
9. Broderick A, Jonas MM. Overview of hepatitis B virus infection in children and adolescents. In: UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2017.
10. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Epidemiologija virusnih hepatitisa u Hrvatskoj i svijetu. Objavljeno: srpanj 2017; <https://www.hzjz.hr/sluzbapromicanje-zdravlja/svjetski-dan-hepatitisa-2017-eliminirajmo-hepatitis/#Epidemiologija>.
11. Bell SJ, Lau A, Thompson A i sur. Chronic hepatitis B: recommendations for therapy based on the natural history of disease in Australia patients. *J Clin Virology* 2005; 32: 122-27.
12. Lee WM. Medical progress: hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997; 337: 1733-45.
13. Al-Taie OH, Mork H, Gassel AM et al. Prevention of hepatitis B flare up during chemotherapy using lamivudine: case report and review of the literature. *Ann Hematol* 1999; 78: 247-9.
14. Wai CT, Fontana RJ, Polson J et al. Clinical outcome and virological characteristics of hepatitis B-related acute liver failure in the United States. *J Viral Hepat*. 2005; 12: 192-8.
15. Perrillo RP. Acute flares in chronic hepatitis B: The natural and unnatural history of an immunologically mediated liver disease. *Gastroenterology*. 2001; 120: 1009-22.
16. Liu CJ, Chen PJ, Lai MY et al. A prospective study characterizing full-length hepatitis B genomes during acute exacerbation. *Gastroenterology* 2003; 124: 80-90.
17. Chu CM, Liaw YE. Hepatitis B virus-related cirrhosis: natural history and treatment. *Semin Liver Dis*. 2006; 26: 142-52.
18. Villeneuve JP, Desrochers M, Infante-Rivard C et al. A long-term follow-up study of asymptomatic hepatitis B surface antigen-positive carriers in Montreal. *Gastroenterology* 1994; 106: 1000-5.
19. Cacoub P, Saadoun D, Bourliere M et al. Hepatitis B genotypes and extrahepatic manifestations. *J Hepatol* 2005; 43: 764-70.
20. Wang B, Agorwal K, Joshi D. Management of chronic hepatitis B before and after liver transplantation *Frontline gastroenterol*. 2018; 9: 79-84.
21. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2009; 50: 661-2.
22. Hepatitis B virus: a comprehensive strategy for eliminating transmission in the United States through universal child-hood vaccination. Recommendation of the Immunization Practice Advisory Committee (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 1991; 40 (13): 1-25.
23. Kumar M, Chauhan R, Gupta N et al. Spontaneous increases in alanine aminotransferase levels in asymptomatic chronic hepatitis B virus-infected patients. *Gastroenterology* 2009; 136: 1272-80.
24. Sokal EM, Paganelli M, Wirth S et al. Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines: consensus of an expert panel on behalf of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition *J Hepatol* 2013; 59 (4): 814-29.
25. Jaklin Kekez A. Terapija virusnog hepatitisa u djece *Acta Med Croatica* 2013; 67 (4): 303-11.

26. Dienstag JL, Goldin RD, Heathcote EJ et al. Histological outcome during long-term lamivudine therapy *Gastroenterology* 2003; 124: 105-17.
27. Bradarić N, Kuzmičić N, Bradarić I. Hepatitis B: Koga liječiti? *Acta Med Croatica* 2013; 67 (4): 311-9.
28. Liu CJ, Chuang WL, Lee CM et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for the treatment of dual chronic infection with hepatitis B and C virus *Gastroenterology* 2009; 136: 496-504.
29. Morović M, Hrstić I. Liječenje kroničnog hepatitisa B. *Acta Med Croatica* 2013; 67 (4): 319-23.
30. Petersen J, Butti M. Consideration for long-term treatment of chronic hepatitis B with nucleos(t)ide analogs. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 6: 683-94.
31. U.S. Public Health Service: Update U.S. Public Health Service Guidelines for the management of occupational exposures to HBV, HCV and HIV and recommendation for postexposure prophylaxis. *MMWR Recomm Rep.* 2001; 50 (11): 1-42.
32. Stevens CE, Toy PT, Tong MJ et al. Perinatal hepatitis B transmission in the United States: prevention by passive-active immunization. *JAMA* 1985; 253: 1740-5.

Summary

HEPATITIS B IN CHILDREN

Dragan Ledina, Zdravko Andrić, Mirela Pavičić-Ivelja

Although the incidence of hepatitis B virus infection has dramatically declined since the implementation of universal immunization programs and blood-donor screening, still a significant number of children are infected each year, often developing chronic infection and requiring appropriate follow-up. The natural history of chronic hepatitis B virus infection in children is variable, depending upon age at time of infection, mode of acquisition, genotype, host immune status and level of viral replication. The diagnosis of hepatitis B is made by serologic testing for HBsAg and anti-HBc. The presence of HBsAg indicates hepatitis B virus infection, and the presence of IgG anti-HBc (with negative IgM anti-HBc) indicates that the infection is chronic. Patients with serologic evidence of HBV should be further evaluated with aminotransferases, HBV DNA and HBeAg. Other causes of liver disease should be excluded. Only carefully selected patients with chronic hepatitis B should be treated during childhood. This is because the clinical approach to infected children is still evolving and none of the available treatments is highly efficacious. Furthermore, under some circumstances, treatment is associated with a high likelihood of drug resistance. Therefore, the choice of whether to treat depends on several patient-specific characteristics which predict the efficacy of treatment, including persistently abnormal ALT levels, and active disease shown on liver biopsy (if performed), HBV DNA level and comorbidities. When a decision to treat has been made, either interferon alpha or nucleoside/nucleotide analogues can be used. Children with chronic hepatitis B should be surveyed periodically for development of hepatocellular carcinoma (yearly right upper quadrant ultrasound and alpha-fetoprotein level).

Descriptors: HEPATITIS B VIRUS, CHRONIC LIVER DISEASE, INFECTION IN CHILDREN