

Dugoročni ishod liječenja kroničnog hepatitisa B u djece

Pavičić, Katarina

Master's thesis / Diplomski rad

2014

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:271105>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-03**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Katarina Pavičić

**Dugoročni ishod liječenja kroničnog
hepatitisa B u djece**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2014.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Katarina Pavičić

**Dugoročni ishod liječenja kroničnog
hepatitisa B u djece**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2014.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu, Klinike za pedijatriju KBC-a Zagreb, Medicinskog fakulteta, Sveučilišta u Zagrebu, pod vodstvom prof.dr.sc. Jurice Vukovića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013./2014.

POPIS KRATICA

ALT	Alanin transaminaza
DNK	Deoksiribonukleinska kiselina
HBV	Virus hepatitisa B
HBcAg	Hepatitis B c antigen
HBeAg	Hepatitis B e antigen
HBsAg	Hepatitis B s antigen
HCC	Hepatocelularni karcinom
HCV	Virus hepatitisa C
IFN	Interferon
IU	International Unit
KHB	Kronični hepatitis B
KHC	Kronični hepatitis C
NA	Not available

SADRŽAJ

1. Uvod	1
2. Općenito o hepatitisu B.....	2
2.1. Etiologija.....	2
2.2. Epidemiologija	4
2.3. Putovi prijenosa infekcije	5
2.4. Tumačenje nalaza serologije.....	6
3. Klinička slika i prirodni tijek bolesti.....	9
4. Liječenje	13
4.1. Kada i kod koga započeti liječenje	13
4.2. Lijekovi	17
4.3. INTERFERON-alfa	17
4.4. Nukleozidni i nukleotidni analozi.....	18
4.4.1. Lamivudin.....	19
4.4.2. Adefovir	20
4.4.3. Entakavir	21
4.4.4. Tenofovir	21
4.4.5. Rezistencija na lijekove	21
4.4.6. Prestanak liječenja	22
5. Prevencija infekcije	24
6. Rasprava	26
8. Zahvale.....	30
9. Literatura	31
10. Popis tablica	34
11. Popis slika	35
12. Životopis	36

SAŽETAK

Dugoročni ishod liječenja kroničnog hepatitisa B u djece

Katarina Pavičić

Infekcija virusom hepatitisa B i progresija u kronični hepatitis B i danas, unatoč dobroj prevenciji bolesti koja se najuspješnije provodi cijepljenjem već u rodilištu, predstavlja velik javnozdravstveni problem, posebice u dječjoj populaciji. Bolest je u svom početku podmukla, prolazi bez simptoma, a može dovesti do smrtnog ishoda uslijed razvoja komplikacija – ciroze jetre, jetrenog zatajenja i hepatocelularnog karcinoma. Upravo izbjegavanje ovih komplikacija danas predstavlja dugoročnih cilj liječenja pacijenata. Prirodni tijek bolesti prolazi kroz 4 faze koje je nužno prepoznati kako bi se liječenju pristupilo u pravome trenutku. Liječenje u dječjoj populaciji predstavlja poseban izazov i otežano je prije svega činjenicom da je za dječju populaciju trenutno odobreno svega 5 antivirusnih lijekova: interferon - alfa te 4 lijeka iz skupine nukleozidnih i nukleotidnih analoga. Problem predstavlja i odluka kada i kod koga započeti s liječenjem. Danas u svijetu ne postoji dugoročna studija koja bi sa sigurnošću odgovorila na ova pitanja. Trenutne smjernice za liječenje rezultat su dogovora svjetskih stručnjaka, i čini se kako se i danas najbolji rezultati postižu primjenom interferona. U suvremenoj medicini ciljem liječenja proglašava se negativan nalaz HBV DNK u krvi te HBeAg i HBsAg negativan status.

Ključne riječi: kronični hepatitis B, prirodni tijek bolesti, cijepljenje, liječenje, dugoročni ishod

SUMMARY

Long-term outcomes of treatment children with chronic hepatitis B infection

Katarina Pavičić

Hepatitis B virus infection and its progression to chronic hepatitis B virus infection is still public health issue worldwide especially in paediatric population, despite of good prevention by vaccination. In beginning, infection is silent, asymptomatic but could lead to lethal complications – cirrhosis, liver failure and hepatocellular carcinoma. Long-term outcome is therefore avoiding these complications to occur. Natural history of disease consists of 4 phases, which are important to recognize so that treatment can be started at optimal point. Treatment of chronic hepatitis B in paediatric population is very challenging, primary due to only 5 medications approved for children – interferon and 4 nucleoside and nucleotide analogues. Another problem is decision when and who to treat. There is still no long-term study that could give us certain answer. Current treatment strategies are mostly based on consensus of expert panels, and it seems that best results are given by treatment with interferon. Modern medicine suggests that treatment goals are absence of HBV DNA, HBeAg and HBsAg negative status.

Key words: chronic hepatitis B, natural history of disease, vaccination, treatment, long-term outcomes

1. Uvod

Hepatitis B infektivna je bolest, uzrokovana virusom hepatitisa B, koja i danas, u 21. stoljeću, unatoč napretku medicine i unatoč učinkovitom cjepivu, još uvijek predstavlja veliki javnozdravstveni problem. Infekcija hepatitisom B je kronična, neizlječiva bolest, koja može rezultirati razvojem ciroze jetre, zatajenja jetre i HCC-a. Cilj liječenja je upravo spriječiti ili odgoditi razvoj ovih komplikacija, koje mogu završiti smrtnih ishodom. Kronični hepatitis B u dječjoj populaciji predstavlja poseban izazov. Unatoč asimptomatskom početku i relativno benignom tijeku bolesti kroz djetinjstvo i adolescenciju, kronični nosioci HBV-a imaju 25%-tni rizik za razvoj HCC-a i stopu incidencije ciroze jetre 2-3% godišnje (Paganelli et al. 2012). Za liječenje kroničnog hepatitisa B dostupni su sigurni i djelomično uspješni lijekovi, međutim ne postoji lijek koji bi u potpunosti eradicirao virus. Također, dodatni problem liječenja dječje populacije je činjenica da je svega nekolicina njih odobrena za uporabu u dječjoj populaciji. Obzirom da je samo liječenje dosta skupo, da se može javiti i rezistencija na postojeće lijekove kao i brojne nuspojave, a i obzirom da se ne razvije u svih pacijenata ciroza jetre, zatajenje jetre i HCC, nameću se brojna pitanja vezana uz sam postupak liječenja. Osim toga, pitanje je i s kojim lijekom započeti liječenje, kada i kod koga, te kada prestati s liječenjem. U nekim slučajevima upitno je treba li se uopće uplitati u prirodni tijek bolesti. Kako zbrinuti pacijente kod kojih liječenje nije bilo uspješno? Kako liječiti ove pacijente u odrasloj dobi? O uspješnosti liječenja govori i podatak da se 5-10% transplantacija jetre izvodi upravo zbog terminalnih stadija HBV infekcije (Begovac et al. 2006). Sve gore navedene činjenice motivacija su za pisanje ovog diplomskog rada i kritički osvrt na postojeću situaciju. Cilj ovog diplomskog rada je objasniti i opisati epidemiologiju, etiologiju i prirodni tijek kroničnog hepatitisa B u dječjoj populaciji, s posebnim osvrtom na liječenje i dugoročni ishod liječenja.

2. Općenito o hepatitisu B

Akutni hepatitis B je sistemna virusna bolest, koja uglavnom zahvaća jetru, i može progredirati u kroničnu HBV-infekciju. Nakon primoinfekcije HBV-om ne mora se razviti bolest ili slijede anikterični, srednje teški ikterični, teški ili fulminantni oblik hepatitisa B. HBV infekcija predstavlja jedan od glavnih medicinskih problema diljem svijeta zbog mogućeg razvoja kroničnog hepatitisa, ciroze jetre i hepatocelularnog karcinoma.

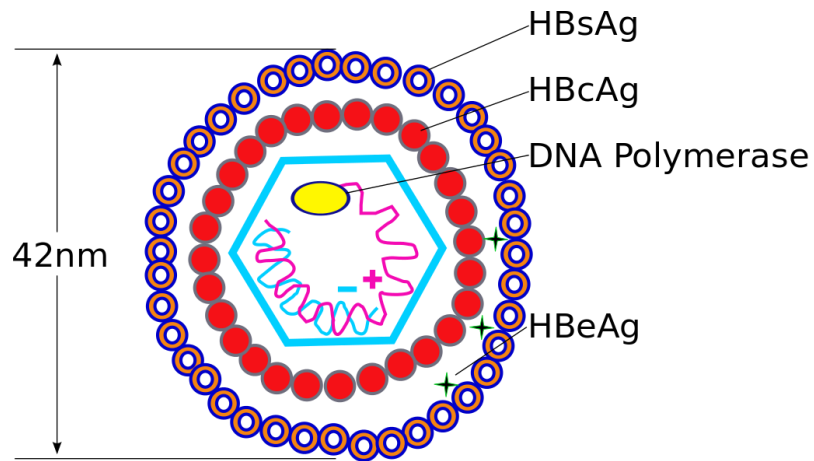
2.1. Etiologija

Uzročnik je dvolančani DNK virus koji pripada grupi hepatotropnih DNK virusa, iz porodice *Hepadnaviridae*. HBV je malen virus (42 nanometra, tzv. Daneovo tjelešce), sastavljen od lipidne ovojnice i unutarnje nukleokapsidne strukture. Protein (glavna komponentna) vanjske ovojnice HBV-a, koji slobodno cirkulira uz čitave virione u krvi, je hepatitis B površinski antigen - HBsAg. Opisano je 10 genotipova (A-J) i nekoliko podtipova HBV-a s različitom zemljopisnom distribucijom. U našim krajevima predominantan je genotip A. Nukleokapsidni dio sastoji se od proteina jezgre (hepatitis B jezgreni, *core* antigen - HBcAg) koji ne cirkulira u serumu te virusnog DNK-genoma od oko 3,2 kbp duljine s pridruženom DNK-polimerazom. Zreli oblik sekretornog proteina jezgre (HBcAg) koji slobodno cirkulira u serumu je HBeAg. Postoji dobra korelacija između nalaza HBeAg u serumu i prisutnosti kompletnih viriona, dakle infektivnosti (Begovac et al. 2006). Odgovarajuća antitijela prema navedenim antigenima su anti-HBs, anti-HBc (klasa imunoglobulina M i G) i anti-HBe i mogu se dokazati u serumu. Dijelovi genoma HBV-a koji slobodno cirkuliraju jesu HBV DNK i DNK-polimeraza. Postoji i episomska DNK, koja ne cirkulira slobodno, ali se može dokazati u hepatocitima.

Serum koji sadržava HBV-DNK, DNK-polimerazu i/ili HBeAg upućuje na replikaciju HBV-a kod domaćina te infektivnost dotične osobe za ostale članove populacije.

Mutacije virusnog genoma normalni su biološki procesi. Neke su mutante opisane kod fulminantnih oblika akutnog hepatitisa B te kroničnih hepatitisa B, a druge su

povezane s virusnom latencijom, niskom razinom HBV-infekcije, težinom bolesti i nedjelotvornošću cjepiva i terapije ili neuspješnosti dijagnostike.

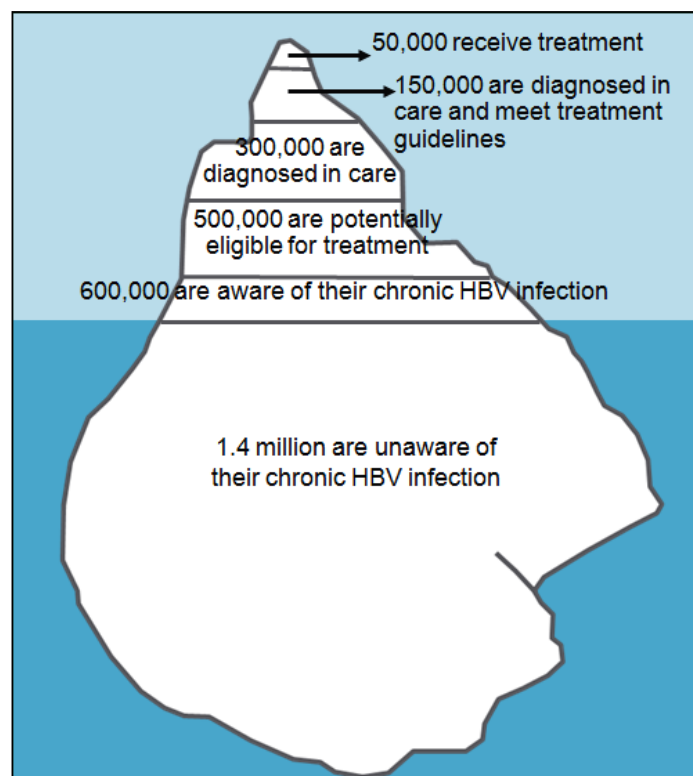


Slika 1. Shema građe virusa hepatitisa B

(Preuzeto sa http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Hepatitis_B_virus_v2.svg)

2.2. Epidemiologija

Otpriblike trećina svjetske populacije ima serološki dokaz preboljele ili trenutne infekcije HBV-om, dok 350-400 milijuna ljudi boluje od kroničnog hepatitisa B (Grammati et al. 2013, prema European Association for the Study of the Liver, 2012). Epidemiološki podaci za Republiku Hrvatsku iz 2013. godine procjenjuju da je ukupni broj nositelja HBV-a 24 479 (www.hgd.hr, 2013).



Slika 2. Sjedinjene Američke Države – 2 milijuna ljudi s kroničnim hepatitisom B (Preuzeto od Gish, Robert 2011. Bringing Into Focus: A Practical Guide to Using Virologic and Serologic Tests in the Management of Hepatitis B.

<https://www.clinicaloptions.com>)

Godišnje više od 600 000 ljudi umire zbog posljedica infekcije HBV-om, od toga 94% zbog dekompenzacije ciroze jetre i HCC-a (Paganelli et al. 2012, prema Goldstein et al. 2005). Broj novootkrivenih infekcija HBV-om u zadnjih 20 godina je u opadanju, što zbog uvođenja univerzalnog programa cijepljenja i imunizacije, što zbog uvođenja

provjere doniranih krvnih pripravaka. Unatoč relativno benignom tijeku bolesti tijekom djetinjstva i adolescencije, kronični nosioci HBV-a imaju rizik za razvoj hepatocelularnog karcinoma 25%, a incidenciju ciroze jetre 2-3% godišnje (Paganelli et al. 2012, prema McMahon BJ 2009). 5-10% transplantacija jetre izvodi se zbog terminalnih stadija HBV infekcije (Begovac et al. 2006).

2.3. Putovi prijenosa infekcije

Virus hepatitisa B može se prenijeti parenteralnim, seksualnim putem, odnosno horizontalnom transmisijom, te vertikalnim prijenosom sa zaražene majke na novorođenče. Feko-oralni put prijenosa dosad nije dokazan (Begovac et al. 2006).

Glavni način prijenosa HBV-infekcije u općoj populaciji je seksualni prijenos od infektivnih nositelja HBV-a. U zonama visoke prevalencije HBV-infekcije više od polovice kroničnih infekcija preneseno je vertikalnom transmisijom s majke koja je infektivna kronična nositeljica ili rjeđe, majke s akutnim hepatitisom B u trećem trimestru trudnoće, na dijete (Paganelli et al. 2012). Ovakav oblik transmisije većinom se zbiva tijekom samog porođaja (perinatalno), a manje intrauterino (do 10%) i u ranom postpartalnom razvoju. Sam rizik prijenosa infekcije na dijete ovisi o HBeAg - statusu majke, pa tako novorođenčad čije su majke HBeAg pozitivne u perinatalnom periodu imaju 90% šanse za razvoj kronične infekcije, dok je rizik u novorođenčadi majki koje su HBeAg negativne manji od 15% (Aspinall et al. 2011, prema McMahon BJ 2010). Svjetska zdravstvena organizacija preporuča primjenu cjepiva i imunoglobulina u novorođenčadi čije su majke HBsAg-pozitivne unutar 24h sata po rođenju, čime se ostvaruje 90 do 98%-tna zaštita. Primjena imunoglobulina u novorođenčadi HBeAg-negativnih majki ne mijenja ukupnu razinu zaštite, ali smanjuje rizik za razvoj fulminantnog hepatitisa čime je opravdana njegova primjena (Paganelli et al. 2012 prema Chen H-L et al 2011). Iako su HBsAg i HBV DNK dokazani u majčinu mlijeku, dojenje nije kontraindicirano kod propisno cijepljene novorođenčadi (Begovac et al. 2006). Djeca zaražena između prve i pete godine života imaju 25-30% šanse za razvoj kroničnog hepatitisa, a zaraženi su uglavnom horizontalnim putem (Paganelli et al. 2012). Horizontalni prijenos u ovom slučaju označava prijenos HBV-infekcije od oca, braće i sestara kroničnih nositelja HBV-a

unutar kućanstva. Iznimna otpornost virusa koja mu omogućuje preživljenje i dulje od 7 dana na suhim površinama objašnjava povećani rizik od horizontalne transmisije unutar kućanstva i objašnjava potrebu za savjetovanjem i vakcinacijom članova obitelji nosioca (Paganelli et al. 2012). Perkutani put prijenosa kojeg se godinama držalo glavnim načinom stjecanja infekcije čini se najmanje značajnim za sveukupno širenje HBV-infekcije u populaciji, ali ostaje dominantan u visoko rizičnim skupinama. U zdravstvenih radnika, osim mehaničkih ozljeda kože i sam kontakt s infektivnom krvlju preko malih ozljeda kože te prskanje krvi na neoštećenu sluznicu oka i nosa, rijetko i aerosol mogu prouzročiti HBV-infekciju. Osobe visokog rizika od stjecanja HBV-infekcije jesu i ostali članovi populacije koji su u čestom kontaktu s krvlju ljudi (policajci, zatvorenici, pedikeri, brijajući, osobe koje izvode akupunkturu i tetovažu, vojnici...) kao i intravenski narkomani, homoseksualci te davaoci krvi. Kada govorimo o bolničkim jedinicama, najviši je rizik od stjecanja HBV-infekcije u jedinicama za hemodijalizu.

HBsAg se može dokazati u gotovo svakoj tjelesnoj tekućini (sline, znoj, sjemena tekućina, likvor, ascites, serum). Serum se pokazao najinfektivnijim od navedenih tjelesnih tekućina (Begovac et al. 2006).

Većina akutnih HBV infekcija su asimptomatske. Tijekom akutne infekcije HBsAg i HBeAg su prisutni u serumu kao i visoki titar IgM anti-HBc protutijela. Učinkovit imunološki odgovor domaćina na virus rezultira nestankom HBeAg (praćeno pojavom anti-HBe-protutijela) a potom i nestankom HBsAg (i pojavom anti-HBs-protutijela). Pojava anti-HBs-protutijela označava oporavak od akutne infekcije (Aspinall et al. 2011, prema Kao HJ 2008).

2.4. Tumačenje nalaza serologije

Prvi korak k postavljanju dijagnoze infekcije HBV-om je serologija. U tablici 1 prikazani su serološki markeri koji se rutinski uzimaju prilikom sumnje na infekciju virusom hepatitisa B.

Tablica 1. Serološki markeri HBV-a (Prema Indolfi et al. 2012, Treatment of Chronic Hepatitis B and C in children. Future Virology 7:955-972)

NAZIV	OPIS
HBV DNK	Dvostruko zavijena virusna DNK. Pojavljuje se vrlo rano u akutnoj fazi infekcije i generalno je pokazatelj aktivne virusne replikacije.
HBs antigen	Bjelančevina na površini virusa. U visokoj koncentraciji prisutna tijekom akutne i kronične infekcije. Njena prisutnost ukazuje na infektivnost nositelja.
HBs protutijelo	Upućuje na oporavak od infekcije, razvitak imunosti na infekciju ili uspješnu vakcinaciju.
HBc protutijelo	Upućuje na prethodnu ili prisutnu HBV infekciju.
Anti-HBc IgM	Marker nedavne HBV infekcije (\leq 6 mjeseci)
HBe antigen	Marker aktivne virusne replikacije. Njegova prisutnost označava da infektivni nositelj ima visoku razinu HBV, ali njegova odsutnost ne isključuje visoke razine HBV-a.
HBe protutijelo	Spontana serokonverzija kao pokazatelj dugoročnog odsustva HBV, u većini slučajeva indicira nisku razinu HBV-a.

Nalaz anti-HBs protutijela označava uspješno cijepljenje ili preboljelu infekciju. Nalaz anti-HBc protutijela pomaže u razlikovanju uspješno cijepljenih od osoba koje su zaražene virusom hepatitisa B, jer uspješno cijepljeni nikad nemaju pozitivan anti-HBc. Prisutnost HBeAg i pozitivan HBV DNK ukazuju na postojanje aktivne virusne replikacije. Visok virusni titar indirektno znači i visoku infektivnost (sve tjelesne tekućine su potencijalno infektivne). Negativan HBV DNK uz prisutnost HBsAg znači minimalnu, a po nekim autorima i potpunu odsutnost rizika infekcije za okolinu (Vuković et al. 2010).

Tablica 2. Tumačenje nalaza serologije (Preuzeto od Gish, Robert 2011. Bringing Into Focus: A Practical Guide to Using Virologic and Serologic Tests in the Management of Hepatitis B. <https://www.clinicaloptions.com>)

HBsAG	Ukupni anti- HBc	IgM anti-HBc	Anti- HBs	Tumačenje
Negativan	Negativan	NA	Negativan	Osjetljiv; ponuditi cijepljenje
Negativan	Pozitivan	NA	Pozitivan	Zaštićen (zaražen)
Negativan	Negativan	NA	Pozitivan	Zaštićen (primio cjepivo)
Pozitivan	Pozitivan	Negativan	Negativan	Kronična HBV infekcija
Pozitivan	Pozitivan	Pozitivan	Negativan	Akutna HBV infekcija
Negativan	Pozitivan	NA	Negativan	Nejasno; može biti: 1) preboljena infekcija 2) Lažno pozitivan anti-HBc; osjetljiv 3) "Low-level" kronična infekcija 4) Akutna infekcija u nestajanju

3. Klinička slika i prirodni tijek bolesti

Kada govorimo o dječjoj populaciji, od svih poznatih virusnih infekcija jetre, jedino HBV i HCV mogu izazvati kroničnu jetrenu bolest s potencijalnom progresijom do ciroze i hepatocelularnog karcinoma (Vuković et al. 2010).

Kroničnu infekciju, prema najstrožim kriterijima, definiramo dvama pozitivnim nalazima HBsAg u razmaku od 6 mjeseci (Aspinall et al. 2011). Više čimbenika pogoduje progresiji akutne HBV infekcije u kroničnu bolest. Jedan od njih je dob u kojoj je došlo do infekcije, pa se tako u 90% zaražene novorođenčadi razvije kronični hepatitis te u 30% inficirane djece mlađe od 5 godina (za razliku od svega 5% u odrasloj populaciji nakon akutne primoinfekcije) (Vuković et al. 2010). Većina odraslih pacijenata s kroničnim hepatitisom B zaraženi su upravo kao novorođenčad ili rano u djetinjstvu. Imunološki profil bolesnika značajno utječe na evoluciju bolesti. Bolesnici na dijalizi, oni nakon transplantacije solidnih organa ili koštane srži te bolesnici s imunodeficijencijama skloniji su razvoju kronične bolesti. Prediktivnu vrijednost ima i težina akutne bolesti, pa tako oni s težom kliničkom slikom akutne bolesti u pravilu ozdrave, dok oni s blažom slikom češće postaju kronični virusni nosioci. Većina bolesnika ima nespecifične simptome poput umora ili malaksalosti. Najčešće se otkriju skriningom obitelji akutno zaraženog bolesnika ili evaluacijom slučajnog nalaza povišenih jetrenih aminotransferaza (Vuković et al. 2010).

Tablica 3. Prirodni tijek kronične infekcije virusom hepatitisa B u djece (Prema Vuković et al. 2010, Kronični virusni hepatitis- pogled pedijatra, 77-80. Prepoznajmo jetrene bolesti na vrijeme, Medicinska naklada)

	Status protutijela	HBV DNK	ALT u serumu
Faza imunološke tolerancije	HBeAg +	Visok titar	Normalan nalaz
Faza kroničnog hepatitisa	HBeAg+ ili anti-HBe+	Visok titar	Povišene vrijednosti
Faza inaktivnog hepatitisa	HBeAg- anti HBe+	Niži ili negativan titar	Normalizacija
Faza spontane serokonverzije	HBsAg- Klirens od 0,5% godišnje	Negativan	Normalan nalaz

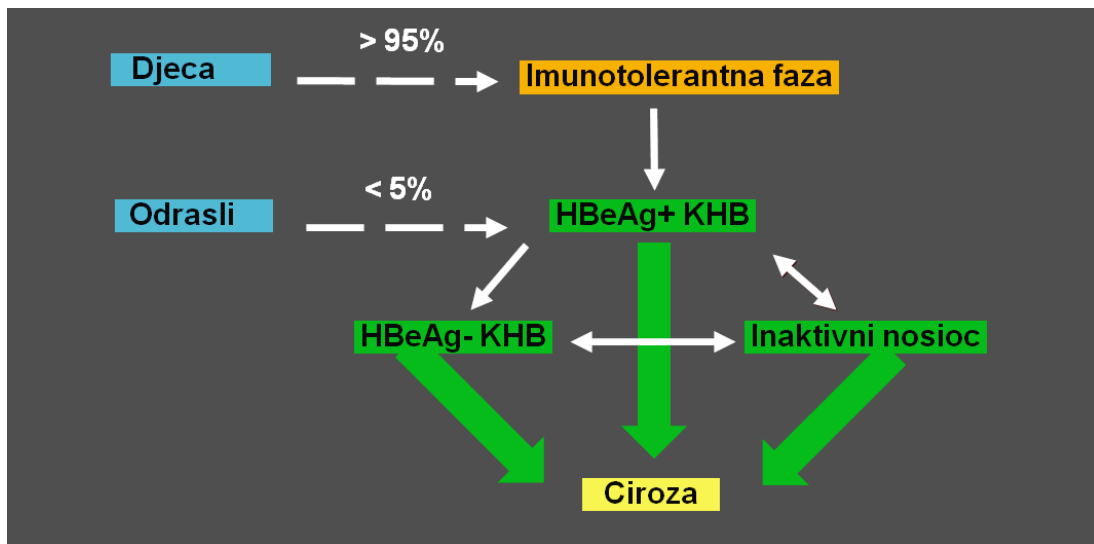
Kada se prati histopatološki nalaz jetre, u fazi imunološke tolerancije prisutna su minimalna histološka oštećenja, u fazi kroničnog hepatitisa umjeren do značajan hepatitis, a u fazi inaktivnog hepatitisa smanjenje upale.

Kronični hepatitis B u dječjoj populaciji je blaga bolest, inficirana djeca su uglavnom bez simptoma, normalnog rasta i razvoja, urednog fizikalnog nalaza. Većina djece koja su zaražena perinatalno prezentiraju se pozitivnim HBeAg i visokim vrijednostima HBV DNK u serumu, s normalnom ili minimalno povišenom razinom ALT. Ova imunotolerantna faza, koja je karakterizirana pojačanom replikacijom virusa i minimalnim oštećenjem jetre, u slučaju perinatalne infekcije, traje 10-30 godina, dok u pacijenata koji su inficirani kasnije tijekom života ona traje puno kraće.

Faza kroničnog HBeAg-pozitivnog hepatitisa karakterizirana je prisutnošću HBeAg, visokim serumskim razinama HBV DNK, trajno ili povremeno povišenim razinama ALT i akutnim upalnim promjenama jetre. Klinički je bez simptoma. Tijekom ove faze u 10-20% pacijenata godišnje nastupi spontana serokonverzija. HBsAg klirens predstavlja mjeru spontane serokonverzije (izlječenja) u bolesnika s kroničnom bolešću, i u pedijatrijskoj populaciji iznosi 0,5% godišnje. Drugim riječima, petero od sto djece s kroničnim hepatitisom B nakon 10 godina trajanja bolesti ući će u spontanu serokonverziju, odnosno samoizlječenje. Spontani nestanak HBeAg puno je češći, i godišnje iznosi 10-16% (Vuković et al. 2010). Međutim, pokazalo se da ovaj postotak varira ovisno o dobi djeteta i o način prijenosa infekcije. Pa tako stupanj spontane HBeAg serokonverzije za djecu zaraženu vertikalnim putem ispod 3 godine starosti iznosi svega 2%, odnosno 4-5% za djecu stariju od 3 godine. Djeca zaražena horizontalnim putem imaju puno veći postotak serokonverzije - 70 do 80% kroz 20 godina (Jonas et al. 2010, prema Bortolotti et al. 1998 i Livingston et al. 2007). HBs serokonverzija označava rezoluciju HBV infekcije i prati je poboljšanje histopatološkog nalaza jetre. Dugoročna prognoza je odlična ukoliko do serokonverzije dođe prije razvoja ciroze, hepatocelularnog karinoma i u odsutnosti pratećih infekcija (Paganelli et al. 2012, prema Arase et al. 2006).

Fazu inaktivnog hepatitisa karakterizira odsutnost HBeAg i prisutnost HBeAg-protutijela, konstantna normalna razina serumskog ALT te niske ili nemjerljive razine HBV DNK. Vidjelo se da bolesnici u ovoj fazi imaju jednaki rizik za razvoj hepatocelularnog karcinoma kao i bolesnici u fazi kroničnog hepatitisa (Vuković et al. 2010). Jedan dio bolesnika koji uđe u fazu inaktivnog hepatitisa razvije tzv. mutantni tip kronične HBV infekcije (HBsAg pozitivan i HBeAg negativan) s anti HBe koji je povremeno pozitivan ili negativan i nalazima istovjetnim fazi kroničnog hepatitisa. U dijelu bolesnika nastupa serokonverzija. U oba slučaju govori se o fazi reaktivacije (Vuković et al. 2010). Pacijenti u fazi reaktivacije uglavnom su stariji i imaju uznapredovalo oštećenje jetre u usporedbi s pacijentima u drugim fazama bolesti. Dodatno, većina njih imaju tzv. *precore* ili *core* mutacije HBV koje onemogućavaju smanjenje produkcije HBeAg. (Kwon i Lok, 2011 prema Chotiyaputta i Lok, 2009). Čini se da dio virusnog genoma u obliku cccDNA doživotno perzistira u jetri, u hepatocitima (Vuković et al. 2010).

Čimbenici domaćina, virusa kao i okolišni faktori pogoduju progresiji kroničnog hepatitisa B u cirozu, zatajenje jetre i hepatocelularni karcinom. Dugo se mislilo da težina i trajanje faze kroničnog hepatitisa određuju hoće li bolesnik razviti cirozu (koja se razvija u 20-30% svih bolesnika) (Vuković et al. 2010). Studije su pokazale da su konstantno visoke razine HBV DNK u serumu povezane sa povećanim rizikom razvoja ciroze, hepatocelularnog karcinoma i smrti uzrokovane jetrenim zatajenjem. Ova otkrića dovela su do još jačeg oslanjanja na povećane razine HBV DNK u serumu kao indikacije za liječenje kroničnog hepatitisa B (Kwon and Lok, 2011 prema Iloeje et al. 2006 i Chen et al. 2006).



Slika 3. Shema prirodnog tijeka bolesti

(Prema Gish, Robert 2011. Bringing Into Focus: A Practical Guide to Using Virologic and Serologic Tests in the Management of Hepatitis B.

<https://www.clinicaloptions.com>)

4. Liječenje

Unatoč tome što postoji nekoliko smjernica koje su publicirale glavne međunarodne udruge, one su uglavnom namijenjene liječenju odraslih pacijenata, tako da su strategije liječenja djece s kroničnim hepatitisom B još uvijek bazirane na koncenzusu grupe stručnjaka. Razumijevanje prirodnog tijeka bolesti u djece ključno je za opisivanje karakteristika idealnog liječenja infekcije. Cilj liječenja HBV infekcije, kako u odraslih tako i u djece, je prije svega smanjiti rizik za razvoj progresivne bolesti jetre, ciroze i HCC-a. To se može postići suprimiranjem replikacije virusa trajnom HBeAg serokonverzijom i nemjerljivim razinama HBV DNK. Redukcija viremije vodi smanjenju upale jetre i posljedično normalizaciji serumskog ALT. Liječenje bi trebalo dovesti do eradikacije HBV DNK što je moguće ranije, smanjujući time rizik integriranja virusne DNK u DNK domaćina, te nestanka HBsAg. Konačan cilj je HBs serokonverzija, obzirom da zaustavlja progresiju bolesti i smanjuje rizik razvoja HCC-a, iako se ona postiže u malom broju liječenih pacijenata. Dakle, danas se izlječenjem drži nepostojanje HBV DNK u serumu, te HBsAg i HBeAg negativan status.

4.1. Kada i kod koga započeti liječenje

Odluka o početku liječenja trebala bi u obzir uzeti nekoliko činjenica. Prije svega, blagu evoluciju bolesti tijekom djetinjstva za većinu pacijenata, ali i potencijalne ozbiljne komplikacije koje se mogu javiti u manjem broju slučajeva. Situaciju dodatno komplicira činjenica da je svega nekolicina lijekova registrirana za uporabu u dječjoj populaciji (Paganelli et al. 2012, prema European Association for the Study of the Liver 2009). Kao što je već spomenuto, djeca s kroničnim hepatitisom B nemaju simptoma i imaju dobru kvalitetu života. Iako rijetko, prvi štetan učinak infekcije u djece može biti ciroza i HCC. Prema tome, potreba za uvođenjem terapije treba biti razmotrena prilikom svake kontrole, kako bi se s liječenjem započelo čim se utvrde prvi znakovi oštećenja jetre. Djeca s kroničnim hepatitisom B zahtijevaju rutinske preglede kako bi se prepoznala eventualna progresija bolesti. To podrazumijeva fizikalni pregled, i biokemijske pretrage: serumsku razinu ALT, HBeAg i anti-HBe, α -fetoprotein, razinu HBV DNK, i to u prosjeku svakih 6 mjeseci.

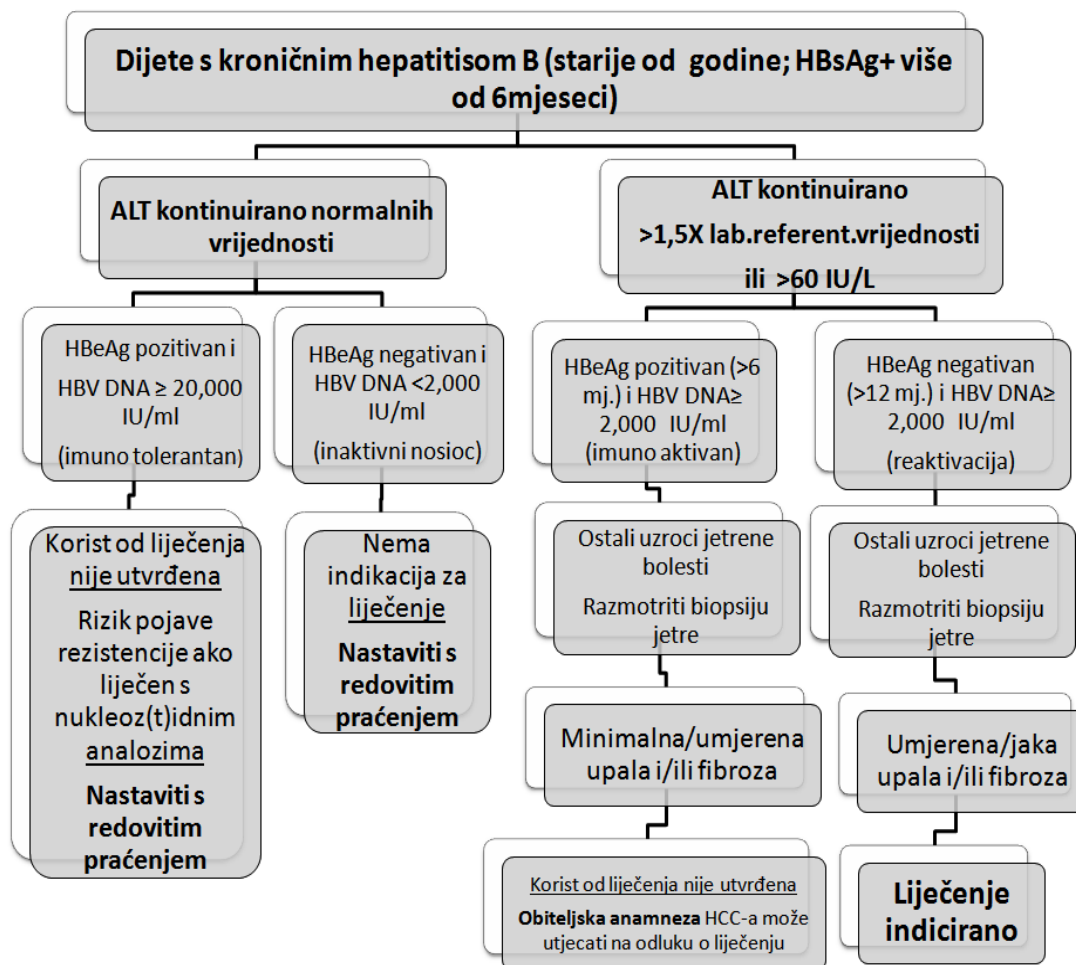
Prema nekim stručnjacima, ALT bi trebalo mjeriti svaka 3 mjeseca od postavljanja dijagnoze (u prvoj godini praćenja), kao i u slučaju trajno povišenih vrijednosti, a svakih 12 mjeseci u HBeAg-negativnih pacijenata s niskom količinom virusa (<2000 IU/ml).

Razinu HBV DNK bi svakako trebalo mjeriti svakih 12 mjeseci, zajedno s kompletnom krvnom slikom, jetrenim pretragama i ultrazvučnim pregledom jetre. Doživotno praćenje, čak i inaktivnih nositelja, preporuča se zbog rizika razvoja ciroze, HCC-a i reaktivacije HBV infekcije praćene serokonverzijom u HBeAg-pozitivnu infekciju, ili progresijom u HBeAg-negativni hepatitis.

Na temelju razine ALT, nalaza HBeAg u serumu, razine HBV DNK, histološkog nalaza jetre, pozitivne obiteljske anamneze (ciroze ili HCC), eventualnih pridruženih bolesti jetre i dosadašnje terapije treba odlučiti o početku liječenja. Serumska razina ALT se pokazala kao najkorisniji marker jetrenog oštećenja i koristi se za identifikaciju pacijenata u kojih se razmatra uvođenje antivirusne terapije. Dosad objavljeni podaci upućuju na činjenicu da pacijenti s normalnim ili blago povišenim razinama ALT slabo ili nikako ne odgovaraju postojeću terapiju (Paganelli et al. 2012, prema Jonas et al. 2002). Prema tome, djeca u imunotolerantnoj fazi ne bi trebala biti podvrgnuta liječenju, osim u sklopu kliničkih studija, a treba ih se pratiti i započeti liječenje kada povišenje razine serumskog ALT ukaže na imunološku aktivaciju. Razina ALT bi trebala biti povišena najmanje 6 mjeseci (12 mjeseci u HBeAg-negativnih pacijenata) kako bi se izbjeglo liječenje pacijenata kod kojih je u tijeku spontana serokonverzija. Dosljedno povišena razina ALT zahtijeva provjeru razine HBV DNK, i ukoliko je ona visoka, treba započeti liječenje. U slučaju niske razine HBV DNK trebalo bi isključiti postojanje neke druge bolesti jetre. Prema zadnjim smjernicama, granična vrijednost HBV DNK je 2000 UI/ml (Paganelli et al. 2012 prema Lok 2009).

Prije započinjanja terapije u djece se preporuča utvrditi histološki stupanj upale i stadij fibroze, jer se utvrdilo da je odgovor na terapiju bilo interferonom, bilo nukleoz(t)idnim analogima, vjerojatniji kad je prisutan barem mali stupanj upale ili umjereni stadij fibroze. Ipak, u pacijenata s pozitivnom obiteljskom anamnezom

(HCC) bilo bi dobro uvesti terapiju neovisno o histološkim promjenama, obzirom da su oni pod povećanim rizikom za razvoj HCC-a.



Slika 4. Algoritam za selekciju djece u koje je indicirano liječenje (Prema Jonas MM, Block J M, Haber B A et al. (2010) Treatment of Children With Chronic Hepatitis B Virus Infection in the United States: Patient Selection and Therapeutic Options. Hepatology 52:2192-2205)

U pacijenata s trajno povišenim vrijednostima ALT, preporuča se isključiti moguće druge uzroke jetrene bolesti (HBV DNK iznad 2000 IU/ml). Primjerice povišene vrijednosti ALT u pretilo djece mogu biti povezane s nealkoholnom steatozom jetre. Treba uzeti u obzir nasljedne metaboličke bolesti, autoimuni hepatitis, Wilsonovu bolest, koinfekciju s virusom hepatitisa C i D. U slučaj razine HBV DNK < 2000 IU/ml popis pretraga treba još i dodatno proširiti te prilagoditi individualno svakom

pacijentu, već ovisno o osobnoj anamnezi. Nažalost, ponekad komorbiditeti mogu biti uzrokom zabune prilikom odlučivanja o liječenju.

Osim toga, postoji posebna populacija specifičnih pacijenata koji zahtijevaju liječenje neovisno o razinama serumskog ALT i HBV DNK (navedeno u tablici 4). Ova djeca su pod rizikom naglog pogoršanja jetrene funkcije i razvoja jetrenog zatajenja ili dekompenzirane ciroze. Za djecu s KHB koja iz nekog razloga zahtijevaju imunosupresivnu terapiju ili citotoksičnu kemoterapiju, antivirusno liječenje prije započinjanja specifične terapije neophodno je kako bi spriječilo kasnije virusno razmnožavanje i posljedično kliničko pogoršanje.

Tablica 4. Posebne okolnosti neodgodivog započinjanja terapije (Preuzeto od Jonas MM, Block J M, Haber B A et al. (2010) Treatment of Children With Chronic Hepatitis B Virus Infection in the United States: Patient Selection and Therapeutic Options. Hepatology 52:2192-2205)

Naglo pogoršanje sintetske funkcije jetre
Ciroza (kompenzirana ili dekompenzirana)
Glomerulonefritis uzrokovan HBV infekcijom
Prevenција ili liječenje rekurirajuće infekcije nakon transplantacije jetre
Primatelj jetrenog grafta od anti-HBc-pozitivnog donora
Potreba za imunosupresivnim liječenjem ili kemoterapijom
Koinfekcije (HBV/HIV, HBV/HBC, HBV/HBD)
Djeca s pozitivnom obiteljskom anamnezom HCC-a u imunoaktivnoj fazi KHB
Trudnice s visokom razinom virusa (>20 mil. IU/ml) u trećem trimestru - prethodno rodile novorođenče kod kojeg je perinatalna imunoprofilaksa bila neuspješna

4.2. Lijekovi

Prema američkoj FDA (Food and Drug Administration) 5 lijekova je odobreno u liječenju djece (mlađe od 18 godina) – dva nukleozidna analoga, entakavir (za starije od 16 godina) i lamivudin (za starije od 1 godine), dva nukleotidna analoga, adefovir (punim imenom adefovir dipivoksil) i tenofovir (punim imenom tenofovir dizoproksil fumarat) za starije od 12 godina, te interferon α -2b (za djecu stariju od 1 godine). Kao što se vidi iz navedenog, niti jedan lijek nije odobren za liječenje djece mlađe od godinu dana, međutim u ovoj skupini liječenje uglavnom nije potrebno. Djelovanje interferona i nukleoz(t)idnih analoga je različito, i tom činjenicom je opravdano razmatrati terapiju individualno za svakog pacijenta kao i kombinaciju lijekova iz različitih skupina.

4.3. INTERFERON-alfa

Interferon α -2 β prvi je odobreni lijek i koristi se za liječenje kroničnog hepatitisa B u djece već otprilike 15 godina. Uspješnost u djece jednaka je onoj u odraslih. U najvećoj multinacionalnoj randomiziranoj kontroliranoj studiji o terapiji INF-om u djece 26% djece je ostvarilo virusni odgovor (*viral response* – podrazumijeva nemjerljiv HBV DNK i nestanak HBeAg prema Paganelli et al. 2012) nakon 24 tjedna liječenja (u usporedbi s 11% u neliječenih kontrola), a još dodatnih 7% je odgovorilo tijekom 24 tjedna nakon prestanka terapije. Postotak odgovora raste na 35% ako se gledaju samo pacijenti koji su imali razinu ALT barem dva puta veću od gornje granice referentnog intervala. Vjerojatnost virusnog odgovora bila je veća u pacijenata s niskim razinama HBV DNK na početku liječenja, mlađih i ženskog spola. Bolji odgovor u mlađih pacijenata zatim je potvrđen u djece mlađe od 5 godina (Paganelli et al. 2012, prema Sokal et al. 1998 i Kobak et al. 2004). HBeAg serokonverzija može nastupiti u bilo kojem periodu do godine dana od početka liječenja, i upravo zato se ne preporuča proglašiti liječenje neuspješnim ili započeti s novom terapijom kroz 6-12 mjeseci od početka liječenja interferonom (Jonas et al. 2010).

Interferon α (u odraslih zamijenjen pegiliranim interferonom, koji kod djece još uvijek nije odobren za liječenje KHB) djeluje kao imunološki stimulator, te kao takav inducira imunološki posredovanu kontrolu HBV što rezultira adekvatnim virusnim

odgovorom i nakon prestanka liječenja. Njegova glavna prednost je virtualno nepostojanje virusne rezistencije, međutim treba imati na umu njegovo umjereno anti-virusno djelovanje, supkutanu primjenu i moguće nuspojave. Također, pokazalo se da HBV genotipa A i B pokazuju bolji odgovor na terapiju interferonom. Kao nuspojave javljaju se simptomi nalik gripi, poremećaji ponašanja, gastrointestinalni poremećaji i netropenija. Sve nuspojave povlače se prestankom terapije (Aspinall et al. 2011, prema Raimondi et al. 2010). Kontraindiciran je u trudnoći, u djece s cirozom jetre, a posebno u slučaju dekompenzire ciroze, u djece s citopenijom, autoimunim poremećajima, kardijalnim ili renalnim zatajenjem, te u transplantiranih pacijenata. Dugoročne prednosti IFN-a u smislu smanjenja rizika za cirozu ili razvoj HCC-a nisu još jasno dokumentirane, jer će većina pacijenata naposljetku ostvariti HBeAg serokonverziju neovisno o liječenju. Međutim, ako liječenje skraćuje trajanje imunoaktivne faze u djece bez ciroze, realno je očekivati da će umanjiti jetreno oštećenje i njegove posljedice (Jonas et al. 2010).

Europske preporuke za liječenje interferonom preporučuju liječenje HBeAg-pozitivne djece stare 2 godine i više, s abnormalnim vrijednostima serumskog ALT i niskim do srednje visokim vrijednostima HBV DNK. Preporučena doza je 5-10 milijuna jedinica po kvadratnom metru tjelesne površine, 3 puta tjedno kroz 6 mjeseci.

Pegilirani interferon- α , koji je u odraslih u potpunosti potisnuo konvencionalni IFN- α (Kwon and Lok, 2011), još nije odobren za liječenje kroničnog hepatitisa B u djece. Njegove prednosti su apliciranje jednom tjedno (umjesto jednom dnevno ili 3 puta tjedno) te veća stopa odgovora. Preliminarna izvješća u djece s HCV infekcijom pokazuju da se dobro podnosi i ima veću stopu odgovora u usporedbi s konvencionalnim IFN- α (Paganelli et al. 2012, prema Sokal et al. 2010).

4.4. Nukleozidni i nukleotidni analozi

Analozi nukleotida i nukleozida, trenutno dostupni, djeluju kao kao inhibitori reverzne transkripcije pregenomske RNA u HBV DNA (inhibitori su HBV polimeraze) i kao takvi nemaju direktan učinak na cccDNA - kružnu DNA koja trajno ostaje prisutna u

hepatocitima, i koja je predložak za transkripciju pregenomske RNA kao i za translaciju virusnih proteina. Upravo ovo uzrok je učestalog virusnog relapsa nakon prekida terapije (Chotiyaputta et Lok, 2010). Oni dakle suprimiraju replikaciju virusa, različitog su učinka i koriste se u ograničenom trajanju, samostalno ili u kombinaciji s interferonom, za pacijente kod kojih je održan virusni odgovor i nakon prestanka liječenja, ili dugoročno za umanjivanje i kontrolu replikacije HBV, u onih koji imaju cirozu ili u kojih se ne održi odgovor na terapiju. Pokazalo se da uspjeh liječenja nije povezan s određenim genotipom virusa (Aspinall et al. 2011, prema Raimondi et al. 2010). Treba napomenuti kako trajanje liječenja nukleoz(t)idnim analogima nije predvidivo, obzirom da ovisi o trenutku nastupanja serokonverzije i njezinom opstanku nakon prestanka liječenja. Entakavir i tenofovir moćni su inhibitori HBV-a, s visokim pragom za razvoj rezistencije, za razliku od telbivudina, adenofovira i lamivudina kod kojih se češće i brže razvija rezistencija. Rezistenciju na nukleoz(t)idne analoge karakterizira pojava skupine HBV inačica sa zamijenjenim aminokiselinama koje im omogućuje smanjenu osjetljivost na aplicirane lijekove, a potencijalno i na druge nukleoz(t)idne analoge (Indolfi et al. 2012). Upravo je liječenje rezistentnog hepatitisa B u djece poseban izazov obzirom na vrlo mali broj lijekova koji su odobreni za uporabu u dječjoj dobi. Treba napomenuti i to da će djeca nositelji rezistentnog tipa HBV imati manje učinkovitih opcija za liječenje u odrasloj dobi.

4.4.1. Lamivudin

Lamivudin je pirimidinski nukleozidni analog dozvoljen u liječenju djece starije od 3 godine. U najvećoj pedijatrijskoj randomiziranoj, kontroliranoj studiji navodi se podatak o postizanju virusnog odgovora od 23% u pacijenata liječenih lamivudinom nakon 1-godišnjeg liječenja (u usporedbi s 13% u kontrolnoj grupi). Postotak raste i do 35% ako se uzimaju u obzir samo djeca koja su imala razine ALT barem dvostruko veće od gornje granice referentnog intervala (Paganelli et al. 2012, prema Jonas MM, Kelly DA, Mizerski J. et al. 2002). Studija je produžena dosegnuvši ukupnu dužinu trajanja liječenja od 2 ili 3 godine, s virusnim odgovorom od 56% u djece koja su liječena lamivudinom, a da pritom nisu razvili rezistenciju. Stopa rezistencije se povećala vremenom – nakon godinu dana liječenja iznosila je 24%, nakon 2 godine 49% te nakon 3 godine 64% (Paganelli et al. 2012, prema Sokal et al. 2006). Vjerojatnost odgovora bila je veća u pacijenata koji su imali visoke

vrijednosti serumske ALT i visok indeks histološke aktivnosti na početku liječenja. U djece trenutno još nema podataka o dugoročnom utjecaju liječenja lamivudinom (ili bilo kojim drugim nukleozidnim analogom) na prirodni tijek bolesti.

Lamivudin se dobro podnosi i nema značajnijih nuspojava. Preporučena doza je 3 mg/kg/dan (maksimalno 100 mg/dan) peroralno, jednom dnevno. Optimalno vrijeme trajanje liječenja nije jednostavno definirati. Dosad objavljene studije preporučuju kontinuirano liječenje do postizanja virusnog odgovora, i dodatno 6 mjeseci nakon postizanja serokonverzije. Obzirom da dulje liječenje povećava stupanj rezistencije, preporuča se prekinuti s terapijom lamivudinom nakon 6 mjeseci ako nije postignut kompletan virusni odgovor ili se pojave virusne mutacije. Nakon prestanka liječenja moguće je povećanje vrijednosti serumskog ALT pa je potrebno pažljivo pratiti djecu, i u rijetkim slučajevima trajno povišenih vrijednosti ALT započeti s alternativnom terapijom (Paganelli et al. 2012, prema Jonas MM, Little NR et al. 2008).

Istovremena primjena lamivudina i IFN α čini se protektivnom u smislu pojave mutacija, međutim kako u usporedbi s monoterapijom nije primijećen bolji histološki odgovor, i kako još uvijek nema velikih kliničkih studija, prednosti kombinirane terapije nad monoterapijom u djece tek trebaju biti potvrđene.

4.4.2. Adefovir

Adefovir dipivoksil je purinski analog i odobren je za liječenje djece starije od 12 godina. U velikoj pedijatrijskoj randomiziranoj kontroliranoj studiji, 23% pacijenata starosti 12 do 17 godina ostvarilo je virusni odgovor nakon 48-tjednog liječenja adefovirom, u usporedbi s 0% u grupe koja je uzimala placebo (Paganelli et al. 2012, prema Jonas MM, Kelly D, Pollack H, et al 2008). Dobro se podnosi, nije zabilježena pojava mutacija i njima pridružena rezistencija (međutim, rezistentne mutacije zabilježene su u više od 20% HBeAg- pozitivnih odraslih nakon 5-godišnjeg liječenja adefovirom). O dozi ovisna proksimalna tubularna renalna toksičnost s razvojem renalne tubularne acidoze (nalik Fanconijevom sindromu) poznata je nuspojava adefovira, vrlo rijetko primijećena u odraslih pacijenata, nikada u djece. Nefrotoksičnost je obično reverzibilna ukoliko se odmah prekine uzimanje adefovira.

Preporučena doza adefovira za djecu od 12 do 18 godina starosti je 10 mg

dnevno (u jednoj dozi, peroralno). Liječenje bi, prema preporukama, trebalo trajati najmanje 6 mjeseci nakon postizanja serokonverzije. Liječenje adefovinom treba prekinuti ako nije postignut kompletan virusni odgovor nakon 6 mjeseci liječenja ili ako se jave mutacije. Kao i kod liječenja drugim nukleoz(t)idnim analogima, pacijenti trebaju biti praćeni nakon prekida terapije zbog ne tako rijetkih skokova serumskog ALT (Paganelli et al. 2012).

4.4.3. Entakavir

Entakavir je karbociklički analog 2'-deoksigvanozina koji se pokazao potentnijim i od lamivudina i od adefovira u odraslih pacijenata (Paganelli et al. 2012, prema Leung et al. 2009). Razvoj rezistencije na entakavir nakon 5-godišnjeg liječenja je rijedak, a entakavir djeluje (iako manje uspješno) i u slučaju rezistencije na lamivudin. Sigurnosni profil mu je sličan kao i lamivudinu. Temeljem studija na odraslim pacijentima, FDA je entakavir odobrila za liječenje djece starije od 16 godina. Preporučena doza je 0,5 mg dnevno za pacijente koji nisu primali nukleoz(t)idne analoge, odnosno 1 mg dnevno za pacijente u kojih je razvijena rezistencija na lamivudin.

4.4.4. Tenofovir

Tenofovir dizoproksil fumarat je nukleoz(t)idni analog prvotno odobren za liječenje HIV infekcije, strukturalno sličan adefoviru sa sličnom antivirusnom aktivnošću. Ipak, obzirom da je dokazano manje nefrotoksičan od adefovira, preporučene doze za odrasle su više nego za adefovir. Za sada još nije zabilježena pojava rezistencije (Paganelli et al. 2012, prema Heathcote et al. 2011). Trenutno se koristi u djece za liječenje HIV infekcije, a u tijeku su studije (faza 3) na pacijentima s kroničim hepatitisom B starosti 12 do 17 godina obzirom da ne postoji preparat prikladan za mlađu djecu (Paganelli et al. 2012).

4.4.5. Rezistencija na lijekove

Uvođenje terapije samo u navedenim indikacijama najbolji je mogući način sprečavanja rezistencije i njezinih posljedica. Sekvencionalnu monoterapiju nukleoz(t)idnim analogima trebalo bi izbjegavati. Kao što je već naglašeno, liječenje rezistentnog hepatitisa B poseban je izazov u dječjoj populaciji zbog ograničenog broja odobrenih lijekova, čime se još više naglašava pravovremeno i adekvatno

indicirano uvođenje lijekova. Monoterapija lamivudinom nije preporučljiva zbog visoke stope razvoja rezistencije. Prema tome, dio problema su upravo djeca liječena samo lamivudinom. U slučaju nemjerljivih razine HBV DNK liječenje lamivudinom može se nastaviti, a pacijente treba pratiti zbog razvoja rezistencije. Ako je na terapiji lamivudinom dulje od 24 tjedna i pokazuje znakove virusne reaktivacije (HBV DNK mjerljiv ili u porastu) i na inicijalnoj ili ponovljenoj jetrenoj biopsiji pokazuje najmanje fibrozu 2. stupnja, tri su opcije na raspolaganju: 1) prekid terapije i praćenje pacijenta, 2) dodatak drugog lijeka, primjerice adefovira, 3) liječenje nastaviti interferonom. Ukoliko je upala jaka, treba uvesti dodatni lijek (pritom imati na umu da je IFN kontraindiciran u slučaju ciroze jetre). Sukladno gore navedenom, u djeteta koje je već na terapiji adefovirom i razvije primarnu rezistenciju ili ne reagira, a pokazuje znakove slabe do umjerene upale jetre, treba prekinuti liječenje i nastaviti s praćenjem. Ukoliko je prisutna jaka upala preporučeno je uvesti u terapiju lamivudin (ukoliko dijete nikad nije bilo liječeno lamivudinom). U djece starije od 16 godina koja ili ne reagiraju na terapiju ili su razvila rezistenciju, mogu se pratiti smjernice za liječenje KHB u odraslih (Jonas et al. 2010).

Dakle, ukoliko je pacijent liječen jednim nukleoz(t)idnim analogom tijekom kojeg se pojave znakovi reaktivacije i proboja virusa (npr. prisutnost ili porast titra HBV DNK), na raspolaganju nam je nekoliko opcija: prestanak terapije uz pažljivo monitoriranje djeteta, dodatak drugog lijeka (primjerice dodatak adefovira lamivudinu), te prelazak na terapiju interferonom ili drugim nukleoz(t)idnim analogom (primjerice prelazak s lamivudina na adefovir, ili za djecu stariju od 16 godina na entekavir).

4.4.6. Prestanak liječenja

U normalnim okolnostima, kada nema znakova razvoja rezistencije i kada nema ozbiljnijih nuspojava koje bi zahtijevale prekid terapije, djeca su na terapiji nukleoz(t)idnim analogima minimalno 12 mjeseci. Često je potrebno produžiti trajanje liječenja, iako se to ne navodi u službenim opisima lijekova. Djeca s HBeAg-pozitivnim KHB koja su postigla kompletnu supresiju virusa i HBeAg serokonverziju trebala bi kroz još minimalno 6 mjeseci biti na terapiji održavanja. Djeca s HBeAg-negativnim KHB vjerojatno zahtijevaju liječenje neodređenog trajanja (prestanak terapije u odraslih je u periodu od 1 do 2 godine rezultirao relapsom u 80-90% slučajeva). Razvoj rezistencije nije apsolutna indikacija za prestanak liječenja

pojedinin nukleuz(t)idnim analogom. Histološki nalaz je važan kriterij prema kojemu se donosi odluka o prestanku liječenja, promjeni terapije ili kombiniranoj terapiji. U slučaju slabe suradljivosti pacijenta, liječenje bi trebalo biti prekinuto, obzirom da svako svojevrijno prekidanje i započinjanje terapije dovodi do pojave rezistencije. Ukoliko dođe do prekida terapije zbog bilo kojeg razloga, dijete bi trebalo pratiti svakih 1 do 3 mjeseca kroz nekoliko mjeseci, te kasnije svakih 6 mjeseci (Jonas et al. 2010).

5. Prevencija infekcije

Najbolji mogući način liječenja HBV infekcije zajedno sa svim njenim komplikacijama je upravo prevencija. Sigurno i učinkovito cjepivo, s inaktiviranim HBsAg, u primjeni je od ranih 80-ih godina prošlog stoljeća. Danas je u uporabi moderno cjepivo, dobiveno rekombinantnom DNK tehnologijom, i spada među cjepiva s najmanjim brojem nuspojava. SZO je još 1992.g. predložila svima zemljama uvođenje univerzalnog HBV cjepiva u kalendare obaveznog cijepjenja. Generalno, studije u područjima s visokom prevalencijom HBV infekcije pokazale su smanjenje prevalencije kroničnog hepatitisa B među djecom ispod 2%. Slične rezultate pokazale su i studije u Europi (Aspinall et al. 2011). Cijepjenje se vrši u 3 doze – 0. dan, zatim nakon 30 dana, i potom nakon 6 mjeseci. Vjeruje se da ovako stečena zaštita traje najmanje 15 godina (www.huhiv.hr, 2014). U Hrvatskoj je obavezno cijepjenje za djecu uvedeno 1999.g. kada se cijepilo 12-godišnjake u 6. razredu osnovne škole. Od 2007.g. obavezno je cijepjenje novorođenčadi u rodilištu. Obvezno je i cijepjenje osoba koje su pod povećanim rizikom za infekciju (npr. zdravstveni djelatnici, osobe na hemodijalizi, intravenski korisnici droga, kućni kontakti kroničnih vironoša, novorođenčad HBsAg pozitivnih majki). Učinkovitost cjepiva (definirana koncentracijom antiHBs-protutijela ≥ 10 mIU/ml) najveća je u novorođenčadi, djece i mlađih odraslih, u kojih se protektivna razina protutijela ostvaruje u približno 95% cijepjenih. U starijih od 40 godina udio onih koji imaju zaštitnu razinu protutijela smanjuje se na manje od 90%, da bi u starijih od 60 godina pao i do 75%. Postoje i drugi faktori koji se povezuju sa smanjenim odgovorom na cijepjenje, a to su imunosupresija, bolesti jetre, zatajenje bubrega, pušenje i pretilost. Rizik od HBV infekcije značajno je smanjen čak i kada razina zaštitnih antiHBs protutijela vremenom padne ispod 10mIU/ml (Aspinall et al. 2011).

Postekspozicijska profilaksa HBV cjepivom samim odnosno u kombinaciji sa pasivnom imunizacijom HBV imunoglobulinom (HBIG) pokazala se visoko učinkovitom u prevenciji HBV transmisije nakon izlaganja inficiranom krvi ili tjelesnim tekućinama, primjerice ubodima kontaminiranim oštrim predmetima, seksualnim kontaktom ili perinatalno. Kako bi se postigla maksimalna učinkovitost, postekspozicijsku profilaksu se preporuča učiniti što je ranije moguće nakon izlaganja. Sam odabir profilakse (cjepivo samo, ili u kombinaciji s HBIG) ovisi o

vremenu, načinu na koji je osoba bila izložena, statusu procijepljenosti kao i HBsAg statusu izvora zaraze (Aspnall et al. 2011).

Postekspozicijska profilaksa odmah po porodu, preporučena je za svu novorođenčad HBV pozitivnih majki. Kombinacija HBIG i ubrzane sheme cijepljenja pokazala se učinkovitom u prevenciji perinatalne HBV transmisije u približno 90% slučajeva. Mnoge države su osim toga, uvele i rutinski antenatalni skrining svih trudnica u svrhu otkrivanja HBsAg-pozitivnih majki kako bi se maksimalno iskoristile mogućnosti prevencije vertikalne transmisije HBV infekcije s majke na dijete (Aspinall et al. 2011).

Osim cijepljenjem, rizik transmisije HBV može se umanjiti i drugim preventivnim mjerama koje uključuju: rutinsko testiranje dobrovoljnih darivatelja krvi, donora tkiva i organa, testiranje krvi i krvnih pripravaka, savjetima i upozorenjima o štetnosti posuđivanja igala među intravenskim ovisnicima, te savjetima o korištenju kondoma kako bi se umanjila transmisija seksualnim putem (Aspinall et al. 2011).

6. Rasprava

Tema ovo diplomskog je dugoročni ishod liječenja kroničnog hepatitisa B u djece. Dječja populacija definirana je kao populacija do 18. godine života. Prema tome, što za djecu znači dugoročni ishod? Kako definirati ciljeve uspješnog liječenja kronične bolesti, kao što je hepatitis B, kada pedijatrijska populacija, dakle djeca, kada napune 18 godine formalno prestaju biti u domeni pedijatrija i zahvaljujući napretku suvremene medicine svoju bolest "predaju" u kontrolu internistu (ili specijalistu koje druge struke ako govorimo i o drugim kroničnim bolestima). Kroz cijeli tekst ovog diplomskog provlači se prevencija ciroze, zatajenja jetre i razvoja HCC-a kao glavni cilj liječenja kroničnog hepatitisa. Međutim lakše je to napisati i željeti nego stručno i kvalitetno definirati. Koji su to parametri u koje se možemo pouzdati i koji nam mogu reći liječimo li dijete ispravno, i jesmo li upravo svojom intervencijom spriječili nastanak upravo ovih komplikacija koje sam navela? Hepatitis B je i danas zapravo neizlječiva bolest, samo jedna u nizu koju ne možemo izliječiti već samo držati pod kontrolom i nastojati spriječiti ili bar odgoditi nastanak fatalnih komplikacija. Današnja tendencija liječenja je HBV DNK negativan nalaz u serumu pod svaku cijenu, a ako je uz to još i HBsAg i HBeAg negativan kažemo da je pacijent izliječen. Međutim, treba li takvom pacijentu dugoročno, kroz desetak godina, godinu dana ili neki drugi vremenski period ipak s vremena na vrijeme prekontrolirati parametre gore navedene kako bi na vrijeme prepoznali eventualnu reaktivaciju bolesti i kako bi na vrijeme uskočili s liječenjem? Koje parametre uzeti u obzir? Treba li na osnovu tih parametara odmah krenuti s ponovnim liječenjem? Za sada još nema niti jedne dugoročne studije koja bi pratila djecu kroz dovoljno dug vremenski period i koja bi nam dala odgovor na pitanje kada stati s kontrolama i kada takvog pacijenta proglašiti zdravim. Tu je i jedno sasvim logično pitanje - je li transplantacija jetre rješenje? Napretkom medicine, kirurških tehnika, osvještavanjem ljudi i doniranjem organa, kao i razvojem farmakologije odnosno imunusupresivnih lijekova ovo se ne čini nemogućim. Međutim, kao i mnogo puta kroz povijest, čovjek je dokazao da ljudsko tijelo posjeduje neki faktor koji ne možemo otkriti, kontrolirati, prepoznati niti imenovati i koji se uvuče u cijelu priču i zakomplicira je u cijelosti. Praktični problem koji se javlja, nakon što dijete napuni 18 godina i kada po Zakonu prestaje biti pedijatrijskim pacijentom i prelazi drugom liječniku. Za nastavak skrbi po mome mišljenju trebalo bi uvesti nekakav oblik suradnje pedijatra i internista bilo kroz

zajedničku ambulantu bilo u obliku subspecijalizacije (primjer specijalisti pedijatri – uže specijalizirani za metaboličke bolesti koji svoje pacijente prate cijeli njihov život). Uvijek aktualna tema za raspravu jesu i lijekovi. Iz ovog diplomskog jasno je vidljivo da pedijatrijska populacija oskudijeva lijekovima registriranim za liječenje KHB. Ili ih je previše? Također, ono što je meni osobno svojevrsan apsurd u liječenju je i činjenica da pegilirani IFN nije registriran za liječenje KHB (ali jest za liječenje KHC). Je li time omogućeno farmaceutskim kompanijama da promoviraju i rade na usavršavanju nukleot(z)idnih analoga, jer opće poznata je činjenica da je, ako pogledamo SAD, jedno od važnih (ako ne i najvažnijih pitanja) osim uspješnosti pojedinog lijeka i način uzimanja (interferon je pripravak za supkutanu primjenu, nukleoz(t)idni analozi uzimaju se peroralno). Jasno je da je time omogućena bolja kvaliteta života, *compliance* je uglavnom bolji, međutim treba li zbilja zbog načina aplikacije zanemariti mogućnost pojave rezistencije na lijekove? Je li dugoročno odnosno, usudila bih se reći, doživotno praćenje pacijenata (sa stalnim kontrolama jetrenih proba, biopsijama jetre i sl.) poboljšanje kvalitete života? Ono što definitivno ostaje nerazjašnjeno iz trenutno postojeće literature, akademskih članaka i smjernica je kada osobu proglašiti izliječenom odnosno kada prestati s kontrolama i kada se (ako se ikada) rizik za razvoj ciroze, zatajenja jetre i HCC-a izjednačuje s rizikom opće populacije (ili toliko smanji, da razlika postaje statistički beznačajna). Odgovore još uvijek nemamo, obzirom da, kao što sam već spomenula – pedijatri svoje pacijente predaju dalje, i eventualnu kohortu pacijenata postaje teško (no ne i nemoguće) dugoročno pratiti i napraviti studiju koja bi nam zbilja rekla koji su to dugoročni ishodi kojima trebamo težiti i koje smjernice bi valjalo pratiti.

7. Zaključak

Kronični hepatitis B bolest je koju je danas moguće prevenirati cijepljenjem već u rodilištu, čime se postiže dobra zaštita i čime se dugoročno smanjuje broj zaražene djece odnosno kasnije odraslih, a time i broj nosioca virusa i potencijalno zaraznih ljudi. Ukoliko do zaraze dođe, danas je na raspolaganju i postekspozicijska profilaksa imunoglobulinom i brza shema cijepljenja. Ako unatoč svemu, dijete razvije sliku kroničnog hepatitisa B (simptomi su nespecifični, djeca su u početku uglavnom asimptomatska, i uglavnom se otkriju slučajnim nalazom povišenih jetrenih transaminaza) i ako se provedenim seroloških testiranjima dokaže prisutnost HBV infekcije odlučujemo se, ovisno u kojoj fazi bolesti se dijete nalazi (fazi imunološke tolerancije, fazi kroničnog hepatitisa, fazi inaktivnog hepatitisa ili fazi spontane serokonverzije) za liječenje.

Današnje preporuke za liječenje navode da djecu u fazi imunološke tolerancije ne bi trebalo liječiti (osim u sklopu kontroliranih kliničkih studija). Kada serumska razina ALT perzistira povišenom kroz vremenski period dulji od 6 mjeseci i ako je pritom HBV DNK prisutna u krvi odlučujemo se na liječenje. U slučaju normalnih vrijednosti ALT treba im dati vremena za spontanu e-serokonverziju i gubitak HBV DNK. Međutim, u slučaju pozitivne obiteljske anamneze (HCC) odmah se odlučujemo za liječenje. Ako bolest kroz djetinjstvo i adolescenciju klinički ostaje benigna, strategija je odgoditi liječenje do odrasle dobi, kada je na raspolaganju veći izbor lijekova i zamjetno manji rizik od razvoja rezistencije. Ipak, periodičkim monitoriranjem valjalo bi otkriti onaj mali postotak djece u koje klinički tijek bolesti neće biti benignan i tada treba pristupiti individualno, te razmisliti o uključivanju pacijenta u kliničku studiju (imaju prednost pred pacijentima u imunotolerantnoj fazi). Preferirana terapija za pedijatrijsku populaciju je terapija intereferonom za starije od godinu dana. U slučaju kontraindikacija, za starije od 3 godine preporuča se liječenje lamivudinom. Ostali nukleoz(t)idni analozi uvode se kasnije, po indikacijama i po potrebi (adefovir, entakavir i tenofovir). Cilj liječenja je nepostojanje HBV DNK u krvi, HBeAg i HBsAg negativan status, te dugoročno izostanak komplikacija (ciroze jetre, jetrenog zatajenja i HCC).

Smjernice za liječenje rezultat su dogovornog koncenzusa svjetskih stručnjaka, međutim nikada ne treba zaboraviti da je svaki pacijent poseban, i da bi svakom

pacijentu trebalo pristupiti individualno, i već prema nalazima i procjeni, a na temelju iskustva i dokaza, odlučiti se ili pričekati s liječenjem, odnosno nastaviti ili prekinuti s dugoročnim praćenjem. Trenutno u svijetu ne postoji dugoročna studija koja bi obuhvatila sve navedene situacije i parametre kroz dovoljan vremenski period, čime bi se brojne dileme i problemi u liječenju i praćenju djece s KHB mogli lakše riješiti.

8. Zahvale

Zahvaljujem svima koji su svojim savjetima, strpljenjem i podrškom pomogli u stvaranju ovog diplomskog rada, posebno se zahvaljujem svome mentoru, prof. dr. sc. Jurici Vukoviću, kao i svojoj obitelji koja mi je bila nezamjenjiva podrška od prvog dana studija.

9. Literatura

Arase Y, Ikeda K, Suzuki Y, Saitoh S, Kobayashi M, et al. (2006) Long-term outcome after hepatitis B surface antigen seroclearance in patients with chronic hepatitis B. *Am J Med* 119:71e9-71e16

Aspinall E J, Hawkins G, Fraser A, Hutchinson S J, Goldberg D (2011) Hepatitis B prevention, diagnosis, treatment and care: a review. *Occup Med* 61:531-540

Bortolotti F, Jara P, Crivellaro C, Hierro L, Cadrobbi P, Frauca E, et al. (1998) Outcome of chronic hepatitis B in Caucasian children during a 20-year observation period. *J Hepatol* 29:184-190

Chen C. J. et al (2006) Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 295:65-73

Chen H-L, Lin L-H, Hu F-C, Lee J-T, Lin W-T, Yang Y-J, et al (2011) Effects of maternal screening and universal immunization to prevent mother-to-infant transmission of HBV. *Gastroenterology* <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2011.12.035>

Chotiyaputta W, Lok A S (2009) Hepatitis B virus variants. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 6:453-462

Chotiyaputta W, Lok A S (2011) Endpoints of Hepatitis B Treatment. *J Viral Hepat* 17:675-684

European Association for the Study of the Liver (2012) EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 57:167-185

Goldstein ST, Zhou F, Hadler SC, Bell BP, Mast EE, Margolis HS (2005) A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact. *Int J Epidemiol* 34:1329-1339

Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z, et al. (2011) Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 140:132-143

<http://vtsbj.hr/images/uploads/HBV-powerpoint.pdf>. Accessed 24 January 2014

https://www.clinicaloptions.com/Hepatitis/Treatment%20Updates/HBV%20Tests/Interactive%20Virtual%20Presentation/IVP_Slides.aspx Accessed 2 April 2014

<http://huhiv.hr/cijepljenje-protiv-hepatitisa/> Accessed 16 April 2014

Iloeje U. et al. (2006) Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 130:678-686

Indolfi G, Nesi A, Resti M (2012) Treatment of Chronic Hepatitis B and C in Children. *Future Virol* 7:955-972

Jonas MM, Block J M, Haber B A et al. (2010) Treatment of Children With Chronic Hepatitis B Virus Infection in the United States: Patient Selection and Therapeutic Options. *Hepatology* 52:2192-2205

Jonas MM, Little NR, Gardner SD. International Pediatric Lamivudine Investigator Group (2008) Long-term lamivudine treatment of children with chronic hepatitis B: durability of therapeutic responses and safety. *J Viral Hepat* 15:20-27

Jonas MM, Kelly DA, Mizerski J, Badia IB, Areias JA, Schwarz KB, et al. (2002) Clinical trial of lamivudine in children with chronic hepatitis B. *N Eng J Med* 346:1706-1713

Jonas MM, Kelly Da, Pollack H, Mizerski J, Sorbel J, Frederick D, et al. (2008) Safety, efficacy, and pharmacokinetics of adefovir dipivoxil in children and adolescents (age 2 to <18 years) with chronic hepatitis B. *Hepatology* 47:1863-1871

Kao HJ (2008) Diagnosis of hepatitis B virus infection through serological and virological markers. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2:553-562

Kobak GE, MacKenzie T, Sokol RJ, Narkewicz MR (2004) Interferon treatment for chronic hepatitis B: enhanced response in children 5 years old or younger. *J Pediatr* 145:340-345

Kwon H, Lok A S (2011) Hepatitis B Therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 8:275-284

Leung N, Peng C-Y, Hann H-W, Sollano J, Lao-Tan J, Hsu C-W, et al. (2009) Early hepatitis B virus DNA reduction in hepatitis B e antigen-positive patients with chronic hepatitis B: a randomized international study of entecavir versus adefovir. *Hepatology* 49:72-79

Livingston SE, Simonetti JP, Bulkow LR, Homan CE, Snowball MM, Cagle HH, et al. (2007) Clearance of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B and genotypes A, B, C, D and F. *Gastroenterology* 133:1452-1457

Lok ASF, McMahon BJ (2009) Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 50:661-662

McHugh J A, Cullison S, Apuzzio J et al. (2011) Chronic hepatitis B infection: A workshop consensus statement and algorithm. *J Fam Pract* 60:1-8

McMahon BJ (2010) Natural history of chronic hepatitis B. *Clin Liver Dis* 14:381-396

- McMahon BJ (2009) The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 49:S45-S55
- Paganelli M, Stephenne X, Sokal M E (2012) Chronic Hepatitis B in children and adolescents. *J Hepatol* 57:885-896
- Popalis C, Yeung L T F, Ling S C, Ng V, Roberts E A (2013) Chronic Hepatitis B Virus (HBV) Infection in Children. *J Viral Hepat* 20:20-26
- Raimondi S, Maisonneuve P, Bruno S, et al. (2010) Is response to antiviral treatment influenced by hepatitis B virus genotype? *J Hepatol* 52:441-449
- Sarri G et al.(2013) Diagnosis and Management of Chronic Hepatitis B in Children, Young People, and Adults: Summary of NICE Guidance. *BMJ* 347:f3893
- Sokal EM, Bourgois A, Stephenne X, Silveira T, Porta G., Gardovska D, et al. (2010) Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in children and adolescents. *J Hepatol* 52:827-831
- Sokal EM, Canjeevaram HS, Roberts EA, Alvarez F, Bern EM, Goyens P, et al. (1998) Interferon alfa therapy for chronic hepatitis B in children: a multinational randomized controlled trial. *Gastroenterology* 114:988-995
- Sokal EM, Kelly DA, Mizerski J, Badia IB, Areias JA, Schwarz KB, et al. (2006) Longterm lamivudine therapy for children with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 43:225-232
- Vuković J et al. 2010, Kronični virusni hepatitis- pogled pedijatra, 77-80. Prepoznajmo jetrene bolesti na vrijeme, Medicinska naklada
- Yeung L T F, Roberts E A (2010) Current Issues in the Management of Paediatric Viral Hepatitis. *Liver Int* 30:5-18

10. Popis tablica

Tablica 1. Serološki markeri HBV-a (Prema Indolfi et al. 2012, Treatment of Chronic Hepatitis B and C in children. Future Virology 7:955-972)	7
Tablica 2. Tumačenje nalaza serologije (Preuzeto od Gish, Robert 2011. Bringing Into Focus: A Practical Guide to Using Virologic and Serologic Tests in the Management of Hepatitis B. https://www.clinicaloptions.com Accessed 2 April 2014).....	8
Tablica 3. Prirodni tijek kronične infekcije virusom hepatitisa B u djece (Prema Vuković et al. 2010, Kronični virusni hepatitis- pogled pedijatra, 77-80. Prepoznajmo jetrene bolesti na vrijeme, Medicinska naklada)	10
Tablica 4. Posebne okolnosti neodgodivog započinjanja terapije (Preuzeto od Jonas MM, Block J M, Haber B A et al. (2010) Treatment of Children With Chronic Hepatitis B Virus Infection in the United States: Patient Selection and Therapeutic Options. Hepatology 52:2192-2205).....	16

11. Popis slika

- Slika 1. Shema građe virusa hepatitisa B (Preuzeto sa http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Hepatitis_B_virus_v2.svg Accessed 16 April 2014)3
- Slika 2. Sjedinjene Američke Države – 2 milijuna ljudi s kroničnim hepatitisom B (Preuzeto od Gish, Robert 2011. Bringing Into Focus: A Practical Guide to Using Virologic and Serologic Tests in the Management of Hepatitis B. <https://www.clinicaloptions.com> Accessed 2 April 2014)4
- Slika 3. Shema prirodnog tijeka bolesti (Prema Gish, Robert 2011. Bringing Into Focus: A Practical Guide to Using Virologic and Serologic Tests in the Management of Hepatitis B. <https://www.clinicaloptions.com> Accessed 2 April 2014)12
- Slika 4. Algoritam za selekciju djece u koje je indicirano liječenje (Prema Jonas MM, Block J M, Haber B A et al. (2010) Treatment of Children With Chronic Hepatitis B Virus Infection in the United States: Patient Selection and Therapeutic Options. *Hepatology* 52:2192-220515

12. Životopis

Rođena sam 27. travnja 1989. u Prijedoru (BiH). Nakon završene Osnovne škole, Osnovne glazbene škole te Pete gimnazije u Zagrebu, 2008. godine upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studiranja bila sam demonstrator na Katedri za anatomiju i kliničku anatomiju, na Katedri za medicinsku kemiju i biokemiju te na Katedri za pedijatriju. Aktivan sam član i potpredsjednica mješovitog pjevačkog zbora studenata medicine "Lege artis" i članica sam Studentske pedijatrijske sekcije. Od stranih jezika govorim engleski i njemački jezik. Dobro poznajem rad na računalu.

Moja područja interesa su pedijatrija i infektologija.