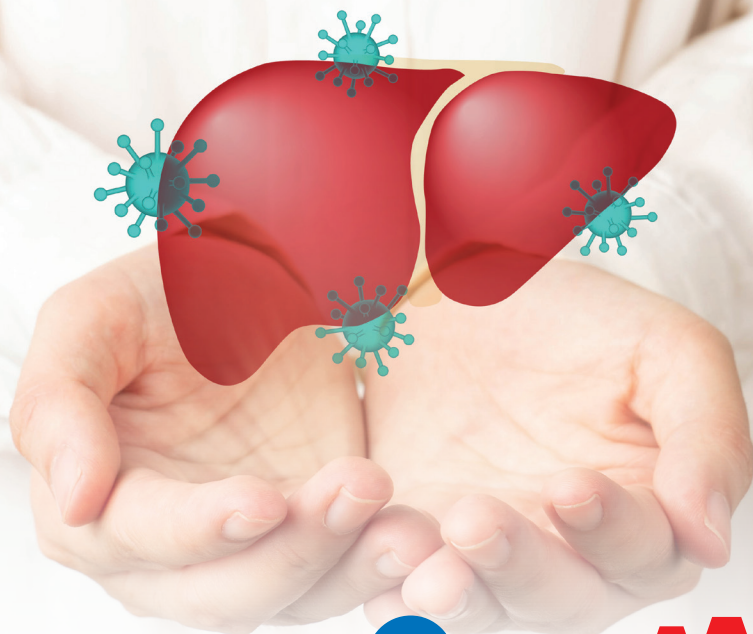


JZU Zavod za bolesti ovisnosti
Zeničko-dobojskog kantona



VODIČ ZA **HEPATITIS B i C**



akaz
akreditacija



Bonitet izvrsnosti

JZU ZAVOD ZA BOLESTI OVISNOSTI
ZENIČKO-DOBOJSKOG KANTONA

VODIČ ZA HEPATITIS B I C

**(Preuzeto iz brošure:
Vodič za hepatitis B i C)**

Zenica, 2021.

Prof. dr sc **Mehmed Gribajčević**, redovni profesor
Medicinskog fakulteta Univerziteta u Sarajevu
šef Klinike za gastroenterohepatologiju
Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu

Doc. dr sc **Zora Vukobrat - Bijedić**, docent
Medicinskog fakulteta Univerziteta u Sarajevu
šef Odjela za hepatologiju Klinike za gastroenterohepatologiju
Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu

Mr. sc dr **Nadir Lačević**,
Klinika za gastroenterohepatologiju
Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu

Gribičević M, Vukobrat Z, i Lačević N., (2005): Vodič za hepatitis
BiC <https://mz.ks.gov.ba/sites/mz.ks.gov.ba/files/MZ-vodic-za-hepatitis-b-i-c.pdf> pristupio 27.12.2021. godine

Predgovor

Uspostava dijagnostičko terapijskih vodiča, u vrijeme reforme zdravstvenog sistema, kao stručna literatura će doprinijeti kvalitetnijoj dijagnostici i liječenju na svim nivoima zdravstvene zaštite. Vodiči treba da budu dostupni svim zdravstvenim radnicima, a naročito u procesu organizacije zdravstvene zaštite kroz porodičnu / obiteljsku medicinu u primarnoj zdravstvenoj zaštiti.

S tim u vezi, a u cilju obezbjeđenja građanima zdravstvene usluge standardnog kvaliteta i jednakog sadržaja, Ministarstvo zdravstva Kantona Sarajevo je među prvima na području Federacije Bosne i Hercegovine pokrenulo proceduru za definiranje jedinstvenih dijagnostičko terapijskih postupaka.

Primjena dijagnostičko terapijskih vodiča u liječenju određenih bolesti je u svijetu već opće prihvaćeni doktrinarni pristup.

U cilju praćenja savremenih doktrinarnih stavova u svijetu, formirani su stručni ekspertni timovi, koji su, svaki iz svoje oblasti, dali prijedloge dijagnostičko terapijskih vodiča, prilagođeni situaciji u zemlji gdje se trebaju i primjeniti.

Ovi dijagnostičko terapijski Vodiči će osigurati primjenu postupaka i procedura u dijagnostici i liječenju pacijenata, a koji su komparabilni savremenim procedurama koje se primjenjuju u svijetu i bazirani su na konzensusima medicinskih saznanja i tehnologija.

Cilj dijagnostičko terapijskih vodiča je:

- a) Razvijanje nacionalnih terapijskih vodiča za liječnike
- b) Razvijanje istraživačkih navika u prikupljanju novih saznanja, navika i prakse propisivača i potrošača

- c) Razvijanje nivelirane nacionalne liste esencijalnih lijekova
- d) Razvijanje medicinskih i farmaceutskih nastavnih planova
- e) Revizija internih edukacionih programa
- f) Revizija procedura za medicinski nadzor
- g) Interventni programi i projekti u cilju promoviranja racionalne upotrebe lijekova
- h) Edukacija medicinskog osoblja i pacijenata
- i) Generiranje, identifikacija i širenje informacija o strategijama u okviru racionalne primjene dijagnostičko-terapijskih postupaka

Uspostava dijagnostičko terapijskih vodiča će olakšati rad liječnika, a naročito liječnika porodične / obiteljske medicine u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, te omogućiti dobivanje podataka za izradu osnovnog paketa usluga, koji se može finansirati kroz obavezno zdravstveno osiguranje.

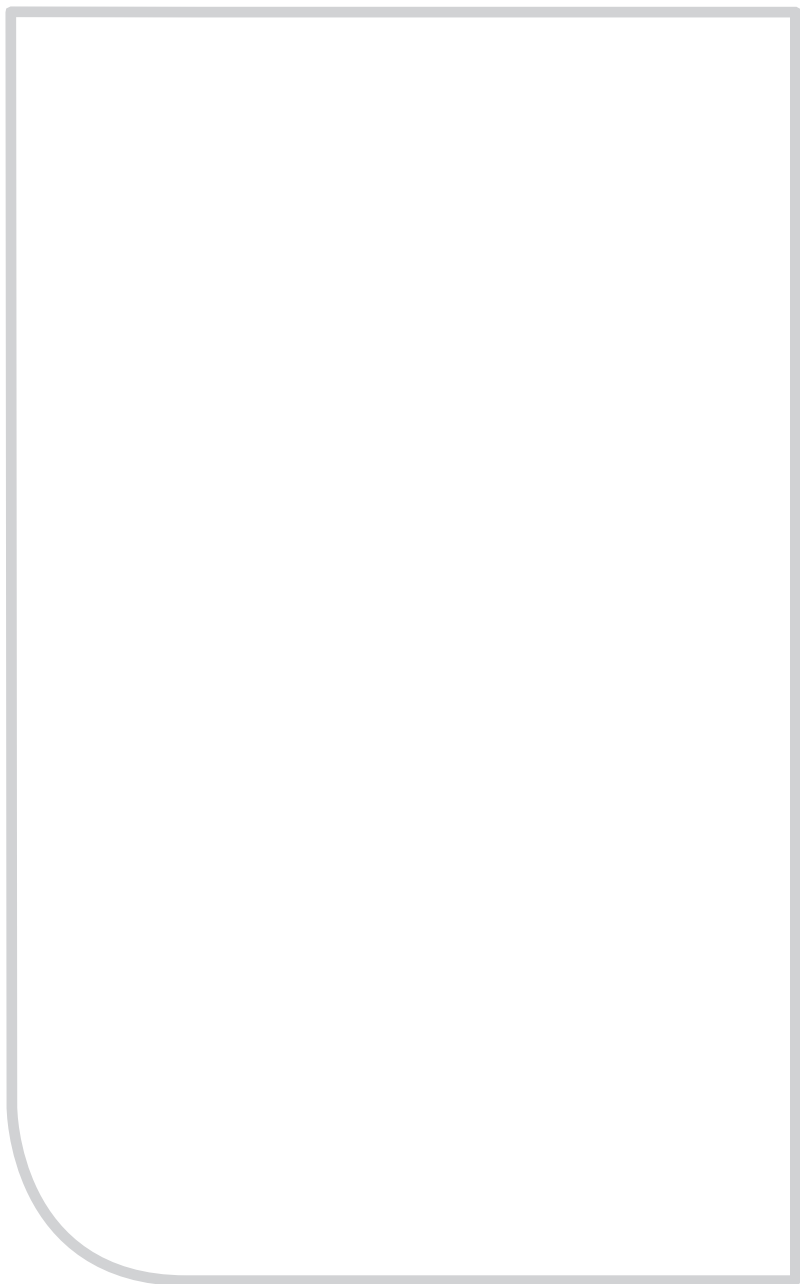
Skupština Kantona Sarajevo je na sjednici održanoj 28.10.2004 je donijela Odluku (Br. 01-05-23603/04) kojom se utvrđuju osnovni principi dijagnostike i liječenja a koji su dužni primjenjivati zdravstveni radnici Kantona Sarajevo.

Dijagnostičko terapijski vodiči će se obnavljati svake dvije godine sa namjerom da se aktueliziraju i inoviraju savremeni medicinski stavovi o liječenju pojedinih oboljenja.

Prof. dr. sci. Zehra Dizdarević
Ministrica zdravstva Kantona Sarajevo

SADRŽAJ

1.	HEPATITIS B	7
1.1.	Uvod.....	7
1.2.	Dijagnoza	11
1.3.	Klasificiranje i stupanj oštećenja jetre u kroničnom hepatitisu.....	15
1.4.	Terapija	18
2.	HEPATITIS C	25
2.1.	Uvod.....	25
2.2.	Virus hepatitisa C	26
2.3.	Dijagnoza infekcije virusom hepatitisa C	29
2.4.	Terapija kroničnog hepatitisa C.....	30
2.4.1.	Pegilirani interferon (peginterferon)	33
3.	ZAKLJUČAK I PREPORUKE	40
4.	LITERATURA	41



1. HEPATITIS B

1.1. Uvod

Hepatitis B je jedna od najčešćih infektivnih bolesti u svijetu. Procjenjuje se da hronični oblik bolesti ima oko 350 miliona ljudi. Od ovog broja, 500.000 do 1.000.000 ljudi umre od hroničnog hepatitisa, ciroze ili karcinoma jetre vezanog za hepatitis B.

Prevalenca hepatitisa B širom svijeta je različita. Za područje naše zemlje se procjenjuje na 2-7% u općoj populaciji. Postoje tri glavna razloga koja infekciju hepatitisom B čine globalnim problemom:

1. Veliki prirodni "rezervoar" pacijenata
2. Ozbiljna priroda sekvela bolesti
3. Značajno ekonomsko opterećenje koje čini ova bolest za društvene zajednice

Hronična infekcija hepatitisom B koja inače predstavlja glavni problem vezan za ovu infekciju utječe na:

- Gubitak kvaliteta života
- Skraćenje očekivanog trajanja života
- Visoke troškove vezane za liječenje bolesti i njenih posljedica
- Ekonomske štete nastale usljed gubitka radnih sati oboljelih.
- Ukupni troškovi zdravstvene zaštite oboljelih 3.3 puta su viši nego kod pacijenata koji nemaju hepatitis B
- HBsAg pozitivni pacijenti češće bivaju hospitalizirani i duže borave u bolnici
- Troškovi zdravstvene zaštite rastu sa napredovanjem hronične infekcije hepatitisom B.

Načini prenošenja hepatitisa B:

Osnovni način prenošenja infekcije virusom hepatitisa B jeste preko krvi i krvnih produkata. Tako razlikujemo nekoliko vidova ovakvog prenošenja:

1. Perinatalni/vertikalni put prijenosa
2. Horizontalni prijenos
3. Prijenos seksualnim kontaktom
4. Prijenos kontaminiranom krvi i krvnim produktima
5. Prijenos pri transplantaciji organa i tkiva
6. Prijenos pri višekratnoj upotrebi nesteriliziranih igala i šprica

U područjima svijeta gdje je hepatitis B endemičan kao jugoistočna Azija (sa veoma visokim procentom inficiranih), perinatalna transmisija je najčešći oblik prenošenja bolesti. Tako 70-90% djece koju rode inficirane majke postaju hronični nosioci. Nasuprot ovome, u industrijaliziranim zemljama, najčešći oblik prenosa je seksualnim putem.

Unutar ukupne populacije postoje skupine sa najvišim rizikom za razvoj hroničnog hepatitisa B. Te skupine su:

1. Djeca do tri godine starosti
2. Neonatalna vertikalna transmisija
3. Imunokompromitirane individue

Osobe inficirane sa HBV tokom djetinjstva imaju veliku vjerojatnost za razvoj hronične infekcije. Čak 90% djece inficirane tokom prve godine života i 30-50% djece inficirane u starosti 1-4 godine razvijaju hroničnu infekciju. Uz ovo, povišen je rizik za smrt kao posljedicu karcinoma jetre i ovaj rizik kod pacijenata inficiranih u djetinjstvu dostiže čak 25%.

O virusu hepatitisa B

Hepatitis B (HBV) je DNA virus iz porodice Hepadnavirida. Infekciju karakterizira visoka viremija, visoka infektivnost, integracija u genom domaćina ali i odsustvo citotoksičnosti.

Proteini virusa, koji su i osnovni antigeni kodiraju se u četiri otvorena područja virusne DNA:

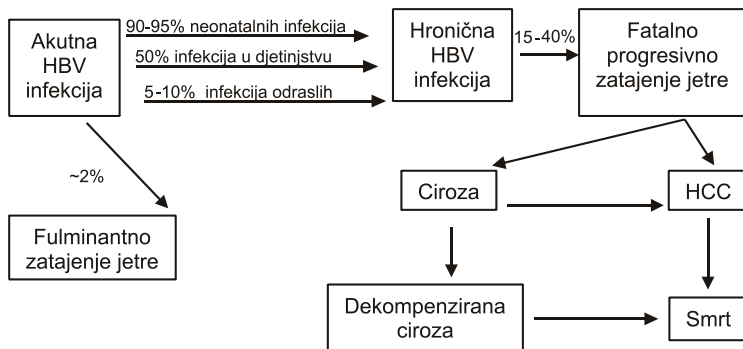
1. S regija kodira omotač sa proteinima pre-S1, pre-S2 i HBs antigenom
2. C regija kodira pre-cor prekursori protein te HBc antigen i HBe antigen
3. P regija kodira polimerazu (HBV DNA polimeraza)
4. X regija kodira X protein (X protein 1 i X protein 2)

Do danas je izoliran veliki broj genotipova i podtipova virusa hepatitisa B pa su u tabeli 1. pokazani najvažniji genotipovi i podtipovi:

Tabela 1. Varijabilnost virusa hepatitisa B

Genotipovi i podtipovi virusa hepatitisa B (Kao et al, J, Gastroenterology and Hepatology, 2002.)		
Genotip	Podtip	Područje najveće zastupljenosti
A	adw2, adw1	Sjeverozapadna Evropa, SAD, Centralna Afrika
B	adw2, ayw1	Taivan, Japan, Indonezija, Kina, Vietnam
C	adw2, adrq+, adrq-, ayr	Istočna Azija, Taivan, Koreja, Kina, Japan, Vietnam
D	ayw2, ayw3	Područje mediterana, Indija
E	ayw4	Zapadna Afrika
F	adw4q, adw2, ayw4	Centralna i Južna Amerika
G	adw2	Francuska, SAD

Spektar bolesti izazvane infekcijom hepatitis B virusom počinje sa akutnom infekcijom koja u oko 2% oboljelih prelazi u fulminantnu formu bolesti. 90-95% akutnih neonatalnih infekcija, 50% infekcija u djetinjstvu te 5-10% infekcija odraslih prelazi u hroničnu infekciju koja u 15-40% slučajeva ima progresivan i fatalan tok zatajenja jetre preko razvoja ciroze jetre, dekompenzacije ciroze jetre i pojave hepatocelularnog karcinoma. (SHEMA 1.)



Shema 1. Prirodni tok infekcije virusom hepatitisa B

Po akviriranju infekcije, imuni sistem domaćina pokušava očistiti organizam od virusa. Slijedi akutna faza infekcije, tokom koje imunološki sistem može uspješno djelovati. Proces počinje fazom imunotolerancije (inkubacija) koja tipično traje 45-160 dana. Slijedi faza imunološkog klirensa virusa.

Oko 90-95% akutno oboljelih odraslih osoba može se potpuno oporaviti bez medicinske intervencije.

Akutna infekcija napreduje u hroničnu ukoliko imunološki sistem ne uspije očistiti organizam od virusa unutar 6 mjeseci od infekcije.

Između 5-10% odraslih, 50% djece i 90-95% novorođenčadi razvije hroničnu, perzistirajuću infekciju. Između 15-45% svih individua hronično inficiranih sa HBV razvije progresivnu bolest jetre.

Njvažniji simptomi i posljedice hronične infekcije su:

- Elevacija serumske alanin-aminotransferaze (ALT)
- **Ciroza** (ne može se izliječiti), ali se napredovanje može zaustaviti ukoliko se otkloni uzrok
- **Kompenzirana ciroza**: u slučaju izvjesne očuvanosti funkcije jetre

- Dekompenzovana ciroza: gubi se funkcija jetre
- Hepatitis B je među vodećim uzrocima hepatocelularnog karcinoma (HCC)
- Smrt: teško oštećenje jetre rezultira u njenom zatajenju.

Vakcinacija

Prema Svjetskoj Zdravstvenoj Organizaciji (WHO), primarni cilj imunizacije na hepatitis B je sprječavanje hronične infekcije koja rezultira u hroničnoj bolesti jetre u kasnijem životu. Sprječavajući hroničnu HBV infekciju, glavni rezervoar za transmisiju novih infekcija također se reducira.

Vakcinacijom se žele postiću višestruki efekti. Smatra se da ona:

- Stimulira organizam na proizvodnju imunogene razine anti-HBs
- Postiže imunitet na HBV kod 95% primaoca
- Sprječava razvoj hroničnog hepatitisa B i vezane bolesti jetre
- Smanjuje stupanj prijenosa virusa hepatitisa B

Svjetska Zdravstvena Organizacija preporučuje da HBV vakcinacija bude uključena u nacionalne programe imunizacije. U mnogim zemljama međutim, univerzalni program imunizacije još uvijek nije prihvaćen.

Za hronično inficirane sa HBV, tretman bolesti je jedina opcija u sprječavanju devastirajućih posljedica HBV infekcije.

1.2. Dijagnoza

Dijagnoza HBV infekcije podrazumijeva nekoliko aspekata kliničkih ispitivanja: korištenje biohemijskih testova, mikrobiološke pretrage i histološke pretrage.

Kada se za dijagnostiku infekcije virusom hepatitisa B koriste serološki markeri, metode za njihovo određivanje jesu en-

zimski imun sorben esej (ELISA) ili radioimunoesej (RIA) i lančana reakcija polimeraze (PCR).

ELISA ili RIA metodama se može odrediti prisustvo **s i e antigena** te **s, c i e antitijela**. “c” antigen se može utvrditi samo u tkivu jetre, histološkim bojenjem.

Lančana reakcija polimeraze (PCR) je metoda kojom se određuje prisustvo deoksiribonukleinske kiseline virusa hepatitisa B (HBV DNA) u serumu ispitanika.

- **Kvalitativna lančana reakcija polimeraze** pokazuje da li HBV DNA postoji ili ne postoji.
- **Kvantitativna PCR** omogućuje izražavanje titra virusne nukleinske kiseline u serumu, te se izražava kao broj kopija virusne DNA na 1 mililitar seruma.

Postoje tri koraka u serološkoj dijagnostici:

1. Dijagnoza infekcije

Dijagnoza infekcije se postavlja na osnovu prisustnosti (pozitivnosti) slijedećih serumskih markera:

- HBsAg**
- Anti HBs**
- Anti HBe**

2. Dijagnoza replikacije virusa

Replikacija virusa se može utvrditi na osnovu slijedećih parametara određenih iz seruma:

- HBeAg**
- HBV DNA**

3. Dijagnoza akutne bolesti

Akutna bolest se može utvrditi na osnovu slijedećih markera u serumu:

- Anti HBcIgM**

-Aktivnost alanin aminotransferaze (ALT)

U tabeli 2. prikazane su slike infekcije HBV prema prisutnosti serumskih markera.

Tabela 2. Serološki profil hepatitisa B

HbsAg	Anti - HBs	Anti - HBc	HbeAg	Anti - HBe	Značenje
+	-	IgM	+	-	Akutni hepatitis B, visoka infektivnost
+	-	IgG	+	-	Kronični hepatitis B, visoka infektivnost
+	-	IgG	-	+	Hepatitis u sanaciji ili kronični hepatitis B, niska infektivnost */
+	+	+	+/-	+/-	Infekcija sa dva različita podtipa hepatitisa B ili serokonverzija u toku, veoma rijetko
-	-	IgM	+/-	+/-	Akutni hepatitis B ili Anti-HBc "prozor infekcije"
-	-	IgG	-	+/-	Ranije preležali hepatitis B ili HBs nosioc sa niskim stupnjem replikacije
-	+	IgG	-	+/-	Sanacija akutnog hepatitisa B
-	+	-	-	-	Preležali hepatitis B ili reakcija na vakcinu ili lažno pozitivian rezultat

*/ Kada postoji sumnja na kronični hepatitis B potrebno je učiniti HBV DNA test

U razmatranju stanja infekcije virusom hepatitisa B kliničar mora odgovoriti na slijedeća pitanja:

1. Da li je pacijent inficiran sa HBV ?
2. Da li je HBV infekcija akutna ili hronična ?
3. Kakv je rizik za progresiju bolesti jetre ?
4. Da li je aktivna bolest jetre uzrokovana hroničnom infekcijom

1. Da li je pacijent inficiran sa HBV ?

- Prvi marker je HBsAg, i on se javlja 30-60 dana nakon izlaganja
- Anti HBc se detektuje rano: frakcija IgM antitijela perzistira otprilike 6 mjeseci a frakcija IgG perzistira trajno.
- HBsAg i Anti HBc se detektiraju ELISA ili RIA metoda-
ma:
- Pozitivan IgM – svježa infekcija
- Pozitivan IgG – ranija infekcija (duže od 6 mjeseci)

2. Da li je infekcija akutna ili hronična ?

-HBsAg analiza ponovljena dva puta u razmaku od 6 mjeseci uz pozitivan nalaz za:

- HBV DNA
- HBeAg
- ALT - povišena, fluktuirajuća ili van referentne

3. Da li pacijent ima rizik za progresivnu bolest jetre ?

3.1. Prisustvo HBV DNA

- Potvrđuje HBV infekciju
- Potvrđuje replikaciju virusa

3.2. Prisustvo HBeAg

- Ukazuje na aktivnu virusnu replikaciju

4. Da li postoji aktivna bolest jetre uzrokovana hroničnom infekcijom ?

ALT vrijednosti

Povišena ili fluktuirajuća ALT van referentne
Nekro-inflamatorna bolest jetre

Histologija – dobivena biopsijom jetre

Nekro-inflamatorna aktivnost – stupanj bolesti

Fibroza – stadij bolesti

1.3. Klasificiranje i stupanj oštećenja jetre u kroničnom hepatitisu

Patohistološka analiza jetrenog tkiva dobivenog perkutanim biopsijom (ili drugim metodom biopsije poput laparoskopije) i dalje je zlatni standard u dijagnozi hronične bolesti jetre. Klasifikacija opsežnosti promjena omogućuje praćenje ovih pacijenata tokom dugo vremena kao i praćenje odgovora na sada dostupne tretmane.

Prva, jednostavna klasifikacija kroničnog hepatitisa, iz 1968 godine, razlikovala je tri patohistološke slike kroničnog hepatitisa neovisno o njegovu uzroku:

1. Blaga forma, nazvana *kronični persistentni hepatitis*, karakterizirana je ekspanzijom portalnih prostora usljed mononuklearne infiltracije.

2. *Lobularni hepatitis*, također opisan kao prolongirani ili sporo zarastajući akutni hepatitis.

3. Treća forma, nazvana *kronični aktivni ili agresivni hepatitis*, pokazuje širok raspon težine oštećenja jetre, od blagog do teškog stupnja nekroinflamacije.

Ovakva klasifikacija se još uvijek često susreće u interpretaciji patohistološkog nalaza.

Knodell i suradnici su 1981 godine prvi puta primjenjuju numerički sustav skora za praćenje histološke aktivnosti kroničnog hepatitisa. Ovaj numerički sustav podrazumijeva uvođenje Indeksa Histološke Aktivnosti (Histology Activity Index) kojim se dobiva numerički skor za ocjenjivanje histoloških uzoraka biopsije jetre. Skor je bio objektivniji od ranijeg načina opisivanja, bilo ga je lako reproducirati. Također je bio koristan kao doatak ili kao alternativa konvencionalnoj patološkoj terminologiji

u vrijeme kada je još uvijek serija biopsija jetre bila jedini prognostički indikator koji se mogao pratiti u kroničnom hepatitisu.

Ishak K. i suradnici 1995 godine predlažu semikvantitativni metod opisa morfoloških osobenosti. To je i najvažnija modifikacija skora iz 1981 godine. Ovaj skor opisuje stupanj (grade) i stadij (stage), i nalikuje na klasifikaciju neoplazmi.

Stupanj opisuje intenzitet nekroinflamatorne aktivnosti kroničnog hepatitisa a **stadij** mjeru fibroze i arhitekturne izmjene t.j. strukturalnu progresiju bolesti, promjene za koje se smatra da su posljedica nekroinflamatornog procesa. Svrha ovakvog opisa je mjerenje histoloških osobenosti koje ukazuju na težinu i napredovanje procesa i koje mogu biti od prognostičkog značaja ali sada zajedno sa podacima o uzroku, stanju replikacije virusa, imunom odgovoru te eventualnom prisustvu superinfekcije. Radi potencijalne greške uzorka, ovakav metod treba uzeti kao aproksimativan, stoga je neophodno zadovoljiti minimalne parametre veličine i kvaliteta uzorka.

Stupanj aktivnosti uključuje pregled portalne, periportalne, intra acinarne inflamatorne stanične infiltracije uz različite forme oštećenja hepatocita: fokalne (litičke) nekroze, apoptoza sa staničnim otpadanjem, piecemeal nekroza (interface hepatitis), jednostavne konfluirajuće nekroze (smrt grupa hepatocita bez jasne zonalne lokacije ili premoštenja), zonalne konfluirajuće nekroze (zona 3), premoštavajuće (bridging) nekroze koje vežu vaskularne strukture i panacinarne ili multiacinarne nekroze. Umjesto termina piecemeal nekroza koristi se termin interface hepatitis, stoga što se čini da je glavna forma staničnog oštećenja u ovom procesu apoptoza a ne litička nekroza. Pojam premoštavajuće nekroze treba biti sužen na premoštenja između portalnih prostora i terminalnih hepatičkih venula kako je opisano u porto-centralnim premoštenjima (Tabele 3 i 4.).

Tabela 3. Nekroinflamatorni skor modificiranog indeksa histološke aktivnosti

Nekroinflamatorni skor	Skor
Periportalni ili periseptalni interface hepatitis (piecemeal nekroze)	
1. Odsutan	0
2. Blagi (fokalni, nekoliko portalnih prostora)	1
3. Blagi/Umjereni (fokalni, većina portalnih prostora)	2
4. Umjereni (kontinuirano, manje od 50% područja ili septa)	3
5. Teški (kontinuirano više od 50% područja ili septa)	4
Konfluirajuće nekroze	
1. Odsutne	0
2. Fokalne konfluentne nekroze	1
3. Zona 3 nekroze u nekim areama (zonalna konfluentna nekroza)	2
4. Zona 3 nekroze u najvećem broju area	3
5. Zona 3 nekroze i pojedinačna portalno centralna premoštenja	4
6. Zona 3 nekroze i multipla portalno centralna premoštenja (bridging)	5
7. Panacinarna ili multiacinarna nekroza	6
Fokalna (tačkasta) litička nekroza, apoptoza i fokalna inflamacija	
1. Odsutna	0
2. Jedan fokus ili manje na objektivu uvećanja 10 X	1
3. Dva do četiri fokusa na objektivu uvećanja 10 X	2
4. Pet do deset fokusa na objektivu uvećanja 10 X	3
5. Više od deset fokusa na objektivu uvećanja 10 X	4
Portalna inflamacija	
1. Niti jedna	0
2. Blaga, neki ili svi portalni prostori	1
3. Srednja, neki ili svi portalni prostori	2
4. Srednja / Značajna, svi portalni prostori	3
5. Značajna, svi portalni prostori	4

Tabela 4. Stadij arhitekturnih promjena (fibroza i ciroza)

Promjena	Skor
1. Nema fibroze	0
2. Fibrozna ekspanzija nekih portalnih area sa ili bez kratkih fibroznih septa	1
3. Fibrozna ekspanzija većine portalnih area sa ili bez kratkih fibroznih septa	2
4. Fibrozna ekspanzija većine portalnih area sa mjestimičnim portno-portalnim premoštanjima	3
5. Fibrozna ekspanzija portalnih area sa izrazitim portalno-portalnim kao i portalno- centralnim premoštavanjima	4
6. Izrazito premoštavanje portalno - portalno i/ili portalno- centralno sa mjestimičnim nodusima (inkompletna ciroza)	5
7. Ciroza, vjerojatna ili definitivna	6

1.4. Terapija

Ciljevi liječenja hronične HBV infekcije

Kratkotrajni ciljevi liječenja HBV infekcije zavise od HBeAg statusa

-Za HBeAg pozitivne: odloženi odgovor (onaj koji se održava nakon okončanog liječenja tokom perioda praćenja od barem 6 mjeseci) znači "e" serokonverziju, HBV DNA supresiju (negativizaciju) i normalizaciju ALT

-Za HBeAg negativne odloženi odgovor znači HBV DNA supresiju (negativizaciju) i normalizaciju ALT

Dugotrajni ciljevi

-*Spriječiti ili zaustaviti ili umanjiti:*

-Nekrozu jetre

-Progresiju u cirozu i/ili HCC

Konačni cilj

-"s" serokonverzija

-Produženo preživljavanje

Sadašnje terapijske opcije za hronični hepatitis B jesu primjena nekog od slijedećih lijekova:

- Interferon alfa
- Lamivudin
- Adefovir

Adefovir

Mada nije prisutan na tržištu Bosne i Hercegovine, adefovir je primjenjen u tretmanu pacijenata sa hroničnim hepatitisom B. Prema studijama Marcelina i suradnika, objavljenim na American Association for the study of the liver, 2002 godine, primjena Adefovira u dozu od 10 mg dnevno, kod HBeAg

pozitivnih pacijenata tokom 48 nedjelja poboljšala je histološku sliju hronične bolesti jetre u 53% ispitanika, uzokovala gubitak "e" antigena kog 24% ispitanika dok je kod 12% ispitanika došlo do "e" serokonverzije (u anti HBe).

Kod pacijenata inficiranih HBe negativnim sojevima virusa nakon istog terapijskog režima postignuto je poboljšanje u histološkoj slici kod 64% pacijenata dok je normalizacija ALT postignuta kod 72% pacijenata. (Hadzyannis et al, 2003).

Kod ove terapije, izostao je međutim zadovoljavajući odloženi odgovor:

Posttretmanski porast ALT na više od 10 puta iznad referentne vrijednosti nađen je kod oko 24% pacijenata. I kod HBe pozitivnih i negativnih pacijenata HBV DNA se vratila na polazne pretretmanske vrijednosti nakon okončanja terapije adefovinom.

Stoga je zaključeno kako nema dokaza da se odloženi odgovor kao i klirens HBsAg može postići monoterapijom adefovinom u bilo kojem režimu liječenja. (Heathcote et al. AASLD 2001).

Lamivudin

Lamivudin je supstanca koja ima jedan modalitet djelovanja. Budući da djeluje kao lažni nukleotid, uklapanjem u lanac nukleinske kiseline okončava njegovo formiranje čime se pretpostavlja da inhibira produkciju virusne DNA polimeraze.

Tabela 5. prikazuje efekte tretmana Lamivudinom tokom godine dana i rezultate posttretmanskog praćenja. Napominje se da je stupanj relapsa u vremenu dužem od godinu dana nakon tretmana 38-56% pacijenata.

Tabela 5. Rezultati liječenja hroničnog hepatitisa B lamivudinom

	52 nedjelje (kraj tretmana)	64 nedjelje (kraj praćenja)
HBeAg serokonverzija	16-22%	-
Nemjerljiva HBV DNA	44-60%	32%
ALT normalizacija	41-72%	21%
Poboljšana histološka slika	49-56%	-
YMDD rezistentni sojevi	14-32%	-

Pojava YMDD mutanata virusa hepatitisa B tokom terapije Lamivudinom istražena je zbog sumnje na utjecaj ovih mutanata na efikasnost liječenja. Tako je zaključeno da se odloženi odgovor kod pojave ovih mutanata postiže kod 13-17% pacijenata a da je procenat odgovora na terapiju koja traje duže od 30 mjeseci (prolongirana terapija) 40%. Tokom dugotrajnog tretmana (višegodišnji režimi liječenja) značajan je porast i drugih rezistentnih sojeva virusa (poput mutanata M552V/I).

U studiji Song et al, Hepatology 2000) skupina pacijenata tretirana je Lamivudinom 150 mg dnevno prosječno 9.3+3 mjeseca do postizanja "e" serokonverzije a potom dodatno tretirana 2-4 mjeseca. Od ove skupine koja je u 34.7% pacijenata imala "e" serokonverziju, tokom prve posttretmanske godine 37.5% pacijenata je imalo reaktivaciju HBV dok je ovaj procenat tokom druge godine nakon tretmana porastao na 49.2% pacijenata.

Ovi podaci ukazuju da prava dužina trajanja tretmana Lamivudinom nije poznata i da je možda lijek potrebno uzimati čak doživotno, što je vezano za značajne troškove liječenja i eventualne sporedne efekte terapije.

Interferon alfa

Interferon alfa je najduže korištena i najčešće primjenjivana supstanca za liječenje hroničnog hepatitisa B. On, za razliku od drugih tretmanskih opcija posjeduje trostruki modalitet djelovanja:

1. Kao imunomodulatorna supstanca pojačava prisustvo MHC proteina klase I te aktivira citotoksične limfocite i stanice – ubice (NK)
2. Kao antivirusno sredstvo inducira oligoadenilat sintetazu i protein kinazu što vodi u virusno iščezavanje
3. Kao supstanca koja utječe na razvoj fibroze usporava histološke promjene uzrokovane djelovanjem virusa hepatitisa B.

Veliki broj studija tretmana hroničnog virusnog hepatitisa B interferonom alfa proveden je tokom zadnje dvije decenije. Ustanovljeno je kako šestomjesečni režim liječenja sa dozama od 4.5 MIU do 9 MIU tri puta nedjeljno postiže terapijski odgovor u 24-45% pacijenata.

Kod infekcije HBeAg negativnim HBV u režimima liječenja 4-24 mjeseca i dozi 6-10 MIU tri puta nedjeljno odloženi odgovor je postignut kod 6-33% pacijenata dok je gubitak HBs postignut kod 4.5-13% pacijenata. Dugotrajni terapijski odgovor (72 mjeseca nakon tretmana) nađen je kod 27% pacijenata.

Zbirno, ograničenja navedenih tretmana prikazana su u tabeli 6. U ovim ograničenjima treba tražiti razloge za ispitivanje novih opcija liječenja hroničnog hepatitisa B.

Tabela 6. Ograničenja dosadašnjih tretmanskih opcija za hronični hepatitis B

Lamivudin	Adefovir	Konvencionalni INF
Umjerena efikasnost	Umjerena efikasnost	Umjerena efikasnost
Kontinuirano/nedefinirano trajanje terapije	Kontinuirano/nedefinirano trajanje terapije	Sub-optimalan farmakokinetički profil
Virusni rebound po okončanju tretmana	Virusni rebound po okončanju tretmana	Neprikladno doziranje (tri puta nedjeljno)
Visok stupanj relapsa	Potencijalno moguć razvoj virusnih mutacija tokom tretmana	
YMDD mutanti rezistentni na terapiju	Rizik za nefrotoksičnost	
Rizik za pogoršanje YMDD izazvanog hepatitisa	Podaci o odsustvu odloženog virusološkog odgovora	

NOVE TERAPIJSKE OPCIJE:

Dvije opcije koje su klinički primjenjene jesu nukleozidni/nukleotidni analozi:

1. Adefovir i Entecavir
2. 40 kDa peginterferon alfa 2a (PEGASYS; Roche)

Za sada najviše obećava liječenje 40 kDa peg-interferonom alfa 2a (PEGASYS, Roche) registriranim za liječenje hepatitisa C a koji je već prisutan na tržištu Bosne i Hercegovine.

Razlozi za primjenu peginterferona u liječenju hepatitisa B mogu se tražiti u nekim ograničenjima sadašnjih načina liječenja:

- Umjerena efikasnost
- Neki tretmani su vezani za pojavu virusne rezistencije
- PEGASYS je već pokazao superiornu efikasnost kada se uspoređi sa konvencionalnim interferonom alfa kod HVC infekcije

Izvjestan broj multicentričnih studija tretmana hroničnog hepatitisa B 40 kDa peginterferonom alfa 2a je okončan. (Vidjeti poglavlje peginterferoni) Rezultati su pokazali superiornost u odnosu na konvencionalni interfero alfa 2a prema slijedećim parametrima:

- Kvantitativno određen HBe antigen bio je snižen na skoro nemjerljive vrijednosti tokom tretmana peginterferonom već nakon četvrte nedjelje liječenja što je bilo superiorno u odnosu na perzistiranje titra antigena tokom terapije konvencionalnim interferonom.
- Odloženi gubitak HBeAg nađen je kod 35% liječenih sa PEGASYS-om u odnosu na 25% pacijenata liječenih konvencionalnim interferonom alfa 2a. Podaci su dobiveni 6 mjeseci nakon okončanja liječenja što je period završetka praćenja pacijenata.
- Odložena HBe serokonverzija u istom periodu praćenja nađena je kod 25% pacijenata liječenih konvencionalnim interferonom alfa 2 a u odnosu na 33% pacijenata liječenih PEGASYS-om.
- Redukcija HBV DNA u serumu praćena tokom liječenja bila je signifikantno viša kod pacijenata liječenih sa 180 mcg PEGASYS-a ordiniranog jednom nedjeljno u odnosu na pacijente liječene sa 4.5 MIU INF alfa 2a tri puta nedjeljno.

Slabije rezultate liječenja hroničnog hepatitisa B imaju pacijenti sa:

- Visokim vrijednostima HBV DNA prije tretmana
- Niskim vrijednostima ALT prije tretmana
- Virusom hepatitisa B genotipa C (slabije odgovaraju na interferon od pacijenata sa HBV genotipom B).

Ove skupine pacijenata su "složeni za tretman". Superiornost tretmana peginterferonom alfa 2a u odnosu na konvencionalni režim pokazala se i za ovakve skupine pacijenata. Kada se usporede rezultati kombiniranog odgovora na kraju perioda praćenja (6 mjeseci po okončanom liječenju) vidi se da je kom-

binirani odgovor (gubitak HBeAg, Sniženje HBV DNA na manje od 500.000 kopija/ml i normalizacija ALT) postignuta kod 28% pacijenata liječenih sa PEGASYS-om i svega 12% pacijenata liječenih sa konvencionalnim INF alfa 2a. (Cooksley et al. AAS-LD, 2002)

Tokom 2004 i 2005 godine okončane su velike kliničke studije koje su potvrdile kako je tretman peginterferonom alfa-2a (40 KD) vezan za viši stupanj odloženog virusološkog odgovora. Nakon 24 nedjelje praćenja u periodu nakon tretmana, signifikantno veći broj pacijenata koji su primili (peginterferon alfa-2a (40 KD)) imalo je HBeAg serokonverziju ili pad titra HBV DNA ispod 100.000 kopija/ml u odnosu na lamivudin. Također je uočena pojava HBsAg serokonverzije koje uopće nije bilo u skupini ispitanika tretiranih lamivudinom. Postignut je superioran terapijski efekat sa aspekta HBeAg i HBsAg serokonverzije kao i supresije titra HBV DNA.

U februaru mjesecu 2005 godine PEGASYS je odobren za liječenje kroničnog hepatitisa B u Europskoj Uniji dok je u maju mjesecu 2005 godine, Food and Drug Administration u Sjedinjenim Američkim Državama odobrio PEGASYS (peginterferon alfa-2a (40 KD)) za tretman kroničnog hepatitisa B.

Stoga se PEGASYS može smatrati opcijom “prve linije” za liječenje pacijenata sa kroničnim hepatitisom B.

2. HEPATITIS C

2.1. Uvod

Infekcija virusom hepatitisa C (HCV) predstavlja globalni svjetski problem. Može se reći da je u pitanju tiha pandemija. Ovaj pridjev “tiha” potiče od činjenice da veliki broj inficiranih i dalje ostaje neprepoznat ili se prepoznata u fazi uznapredovale bolesti jetre.

Epidemiologija

Prevalenca infekcije širom svijeta je veoma različita, u razvijenim zemljama zapadne Europe i Sjedinjenim Američkim Državama prevalenca je do 1% (te se računa sa brojem od 4.000.000 inficiranih) dok je u nekim afričkim i latinoameričkim državama i do 10%. U našoj zemlji, prevalenca je procjenjena na 1-2.4% i prema podacima Ministarstva Zdravstva Federacije BiH i RS oko 50.000 osoba u Bosni i Hercegovini je inficirano virusom hepatitisa C. Ove procjene ne uključuju skupine sa značajno povišenom prevalencijom infekcije kao osobe u zatvorenim zajednicama, beskućnike, osobe institucionalizirane radi mentalnih oboljenja i narkomane. Mora se imati u vidu utjecaj agresije i rata u Bosni i Hercegovini na pojavnost HCV infekcije te se može očekivati porast incidence s obzirom na masovnost povrijeđivanja i nemogućnost testiranja krvi za transfuzije na hepatitis C do 1995 godine (u nekim dijelovima zemlje i kasnije).

Prevalenca genotipova virusa hepatitisa C pokazuje geografske razlike mada su one sve manje izražene obzirom na fluktuacije ljudi. Najčešći genotip u našoj zemlji je genotip 1. Isti genotip je najčešći i u zemljama zapadne Europe i Sjedinjenim Američkim Državama. Osim genotipa 1 susreće se genotip 2 i 3, dok je genotip 4 češći u Aziji.

Opsežnost problema infekcije HCV ilustriraju procjene o porastu broja komplikacija bolesti vezanih za ovu infekciju u periodu 1998-2008:

- Potrebe za transplantacijom jetre povisiće se 5.28 puta

- Dekompencija ciroze C etiologije biti će češća 2.79 puta
- Smrti vezane za bolest jetre iste etiologije biti će češće 2.23 puta

Broj hepatocelularnih karcinoma i novonastalih ciroza jetre porasti će za 68% i 61% respektivno.

2.2. Virus hepatitisa C

Hepatitis virus C pripada porodici flavavirida. To je RNA virus. Njegov genom čini jednolančana RNA (9.6 kb) koja kodira poliprotein sa 3000 aminokiselina. Virus nema sposobnost korekcije RNA-polimeraze te su česte pojave kvazispecijesa, razlog nemogućnosti postizanja grupne imunogenosti i sinteze vakcine. Ovaj veliki potencijal za mutacije uzrokuje da se pojedini genotipovi virusa razlikuju u 30-50% nukleotidnih sekvenci. Poluživot virusa je 2.7 sati a dnevna produkcija u inficiranom organizmu je 10 triliona (10¹²) viriona. Danas je poznato 6 genotipova virusa hepatitisa C kao i 50 podtipova virusa. Najveći broj svih infekcija pripada genotipu 1 koji slabije odgovara na antivirusni tretman. Tokom akutne infekcije razina virusnih gena u mililitru plazme ili seruma varira između 10⁵-10⁷. Razina HCV u kroničnoj infekciji pokazuje značajne interindividualne razlike ali se kreće od 50.000 do 5.000.000. Ova je razina relativno stabilna kod jedne inficirane osobe.

Načini prenošenja hepatitisa C

Identificirani su faktori rizika za infekciju hepatitisom C. Neki od ovih faktora su poznati i dobro utvrđeni dok se za druge smatra da imaju nizak rizik (ali još uvijek rizik!) ili nepoznat rizik.

Faktori poznatog rizika su:

- Transfuzije ili primanje produkata krvi prije 1995 godine
- Parenteralna izloženost
 - o Upotreba IV droga
 - o Nozokomijalna izloženost

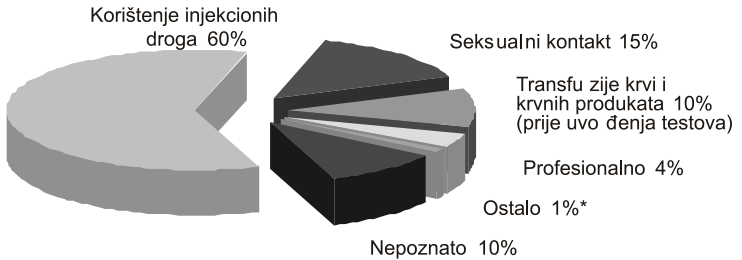
- o Nepoštivanje univerzalnih mjera zaštite
- Niži socioekonomski standard

Faktori niskog ili nepoznatog rizika su:

- Perinatalna transmisija
- Tetoviranje ili ožiljavanje na tijelu
- Dugotrajna hemodijaliza
- Okupaciona izloženost (zdravstveni radnici)
- Ušmrkavanje kokaina
- Promiskuitet

Još uvijek postoji dosta slučajeva u kojima se faktori rizika za postojeću infekciju ne mogu identificirati.

Prema podacima Centra za kontrolu bolesti u Sjedinjenim Američkim Državama najveći broj inficiranih atekao je bolest nakon upotrebe injekcionih droga. I ostali putevi prijenosa su prikazani na grafikonu 1.



* U zatvorenim zajednicama, nakon liječničkih intervencija, pri porodu

Grafikon 1. Podaci o načinima dobivanja infekcije HCV

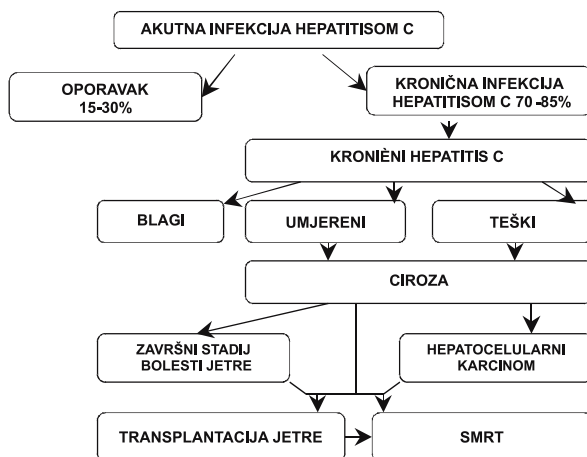
Osim toga danas su poznati i faktori koji ubrzavaju napredovanje kroničnog hepatitisa C. To su:

- Ranije i sadašnje konzumiranje alkohola
- Starija dob u vrijeme infekcije (više od 40 godina)

- Muški spol
- Komorbiditetna stanja
- HIV/HCV koinfekcija
- HBV HCV infekcija
- Gojaznost

Prirodni tok bolesti

Nakon akutne infekcije HCV, koja u najvećem broju slučajeva prolazi kao subkliničko stanje i ostaje neprepoznata, oporavak se događi kod svega 15-30% pacijenata. To znači da 70-85% svih osoba koje dobiju HCV infekciju razvija kronični hepatitis C. Patohistološke promjene u kroničnom hepatitisu C (Vidjeti poglavlje o klasifikaciji kronične bolesti jetre) su diskretnije. Radi se o tihoj – “tinjajućoj” infekciji. Danas se smatra da je osnovni patohistološki proces u kroničnom hepatitisu C zapravo fibroza i da nizak stupanj nekroinflamacije zapravo ne znači bolest koja ne progredira. U prirodnom toku bolesti ciroza se javlja u 7-16% pacijenata prema prospektivnim studijama uz pojavu hepatocelularnog karcinoma po stupnju od 4% godišnje. U tom stadiju jedina terapijska opcija je transplantacija jetre. (Shema 2.)



Shema 2. Prirodni tok hepatitisa C

2.3. Dijagnoza infekcije virusom hepatitisa C

Poput dijagnostike virusnog hepatitisa B, u dijagnostici HCV infekcije služe biohemijske, mikrobiološke i metode histološke analize materijala dobivenog perkutanom biopsijom jetre.

Budući da se često radi o klinički "tihoj" infekciji, koja se otkriva slučajno, pri rutinskim pregledima ili skriningu, prva, mada ne visoko specifična metoda jeste **određivanje vrijednosti aminotransferaza u serumu**: aspartat aminotransferaze (**AST**) i alanin aminotransferaze (**ALT**). Specifičan marker infekcije sa HCV je antitijelo na virus hepatitisa C (**Anti HCV**) određeno enzimskim imunoesejima (EIA) druge ili treće generacije čija specifičnost prelazi 99%. Stoga se ne mora raditi nekada šire korištena konfirmacija radioimunoesejima (RIBA), što je također opcija za dijagnostiku prisustva antitijela.

Mogućnost lažno pozitivnih nalaza EIA implicira potvrdu infekcije daljnjim pretragama – lančanom reakcijom polimeraze (**PCR**)

PCR se određuje kao:

- Kvalitativni – postoji ili ne postoji nukleinska kiselina virusa hepatitisa C u serumu
- Kvantitativni – titar nukleinske kiseline HCV u serumu izražen kao broj kopija u mililitru seruma ili internacionalnim jedinicama nukleinske kiseline u mililitru seruma.

Osnovna vrijednost PCR testa jeste potvrda infekcije i praćenje odgovora na antivirusni tretman.

U planiranju dužine terapije kroničnog hepatitisa C neizostavno je odrediti genotip virusa. Genotipizacija se može raditi EIA esejima te metodom PCR.

Biopsija jetre ima višestruku ulogu u dijagnostici HCV infekcije. Pomoću nje dobivamo konačnu potvrdu dijagnoze kroničnog hepatitisa. Možemo ustanoviti stadij i stupanj nekroinflatornih promjena prije tretmana. Moguće je prepoznati

konkomitantne bolesti jetre (kao alkoholnu bolest ili ne-alkoholnu steatohepatitis) te konačno pratiti efekat terapije hepatitisa. Stoga se prije uvođenja antivirusnog tretmana i dalje preporučuje biopsija jetre (Vidjeti poglavlje o klasifikaciji histoloških promjena u kroničnom hepatitisu).

2.4. Terapija kroničnog hepatitisa C

Tokom zadnje decenije postignuća molekularne biologije i farmaceutike značajno su unaprijedila rezultate liječenja kroničnog hepatitisa C. Danas možemo govoriti o izliječenju jednog broja pacijenata, o usporavanju napredovanja bolesti i poboljšanju kvalitete života vezane za zdravlje. Ciljeve terapije možemo podijeliti na:

Primarni cilj – izliječenje pacijenta koje se definira kao:

- Iščezavanje virusa iz krvi
- Zaustavljanje progresije bolesti (fibroza, nekroza)
- Oslobađanje simptoma

Sekundarne ciljeve koji znače odlaganje ili prevenciju:

- Usporavanje napredovanja fibroze
- Usporavanje progresije u cirozu
- Prevencija dekompenzacije
- Prevencija hepatocelularnog karcinoma

Praćenje odgovora na terapiju

Danas se razlikuju slijedeći vidovi odgovora na tretman:

1. Virusološki odgovor
2. Biohemijski odgovor
3. Histološki odgovor

1. Virusološki dogovor

RANI VIRUSOLOŠKI ODGOVOR EVR (Tokom 12. nedjelje tretmana)

Nedetektabilna HCV RNA ili pad za više od 2 log₁₀ u 12. nedjelji terapije

Rani virusološki odgovor omogućuje prediktabilnost odgovora već u 12. nedjelji liječenja:

- Negativan HCV RNA ili pad za >2 log₁₀ titra PCR u 12 nedjelji postiže ukupno 86% pacijenata. Iz ove skupine mogućnost odloženog odgovora postoji za 67% pacijenata
- Od 14% pacijenata koji nemaju rani virusološki odgovor svega 3% postiže odloženi odgovor, iz čega proizilazi da je negativna prediktivna vrijednost 97%. Na ovoj instanci može se razmotriti obustavljanje tretmana za pacijente koji nisu postigli rani virusološki odgovor jer je njihova vjerojatnost da postignu odloženi odgovor jako mala.

ODGOVOR NA KRAJU TRETMANA (EoTR)

Nedetektabilna HCV RNA ili pad za više od 2 log₁₀ na kraju tretmana

ODLOŽENI VIRUSOLOŠKI ODGOVOR (SVR)

Nedetektabilna HCV RNA ili pad za više od 2 log₁₀ 24 nedjelje po okončanju tretmana

IZOSTANAK ODGOVORA

Detektabilna HCV RNA na kraju tretmana

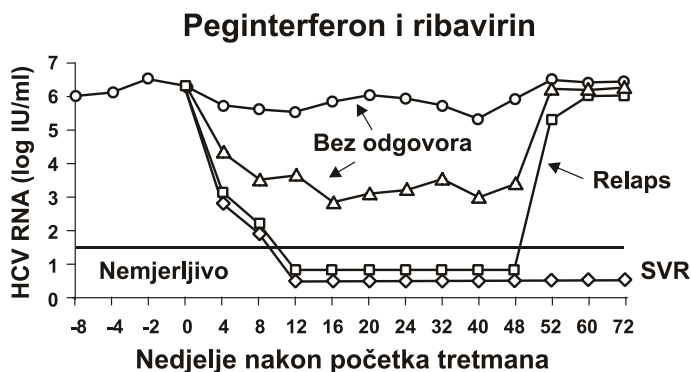
RECIDIV

HCV RNA nedetektabilna tokom tretmana, po okončanju tretmana ponovno detektabilna

RELAPS

HCV RNA nedetektabilna na kraju tretmana, tokom praćenja postaje detektabilna

Ovi vidovi virusološkog odgovora shematski su predstavljeni na grafikonu 2.



Grafikon 2. Pokazana su četiri različita puta promjena koncentracija HCV RNA. Pacijenti sa SVR su obično imali rapidan pad HCV RNA ispod 50 IU/ml (donja granica detektabilnosti) tokom 1-24 nedjelje od početka terapije i ta razina je ostala nemjerljiva tokom i nakon tretmana. Pacijenti sa relapsom su također imali pad HCV RNA ispod granice detektabilnosti tokom i na kraju terapije ali je HCV RNA ponovno postala detektabilna ubrzo nakon okončanja tretmana. Pacijenti bez odgovora (non-responderi) mogu imati nekoliko slika: neki pokazuju sigifikantan pad u HCV RNA tokom tretmana iako HCV RNA ne postaje nemjerljiva, drugi non-responderi nemaju promjena ili imaju veoma male promjene razine HCV RNA pokazujući visok stupanj rezistencije na interferon.

2. Biohemijski odgovor

Normalizacija serumske razine ALT i AST

3. Histološki odgovor

Poboljšanje za 2 ili više bodova u ukupnom Indeksu Histo-
loške Aktivnosti (HAI skor) na kraju perioda praćenja (24 ned-
jelje nakon tretmana)

2.4.1. Pegilirani interferon (peginterferon)

Pegilacija je proces kojim se inertna molekula polietilen gli-
kola kovalentno veže za protein, dajući mu višu molekularnu te-
žinu i tako uzrokujući efektivno produženje poluvremena života.
Razvijene su dvije forme peginterferona i odobrene u SAD. To
su peginterferon alfa 2b (Pegintron, Schering Plough) i pegin-
terferon alfa 2a (Pegasys; Hoffmann-La Roche).

Na tržištu Bosne i Hercegovine prisutan je samo Pegas-
ys (Hoffmann-La Roche). U ovom slučaju, originalni rekombi-
nantni interferon alfa 2a pegiliran je razgranatim 40kDa lancem
polietilenglikola čime je produžen poluživot sa nekoliko sati na
nekoliko dana (180 sati). Već u ranim studijama se pokazala
praktičnost davanja jednom nedjeljno (u održavanju terapijske
doze 12 kDa peginterferona alfa 2b dva puta nedjeljno), njego-
va efikasnost u snižavanju razine HCV RNA te odsustvom spo-
rednih efekata vezanih za dugi poluživot u plazmi.

Monoterapija peginterferonom

Početne randomizirane kontrolirane studije peginterferona u
hepatitisu C usporedile su peginterferon sa standardnim inter-
feronom prema efikasnost i tolerabilnosti. Tabelarno su prika-
zani rezultati 3 velike studije sa rezultatima usmjerenim na od-
govor na kraju liječenja (EOT) kao i SVR (Tabela 7.).

Tabela 7. Randomizirane kontrolirane studije monoterapije peginterferonom

Studija	Režim	Broj pacijenata	EOT (95% CI)	SVR (95% CI)
Zeuzem et al. 2000	INF alfa 2a 6 MU tiw potom 3 MU tiw 36 nedjelja Peginterferon alfa 2a 180 mcg nedjeljno 48 nedjelja	264	28% (22-33%)	19% (14-24%)
		267	69% (63-75%)	39% (33-45%)
Heathcote et al., 2000	INF alfa 2a 3 MU tiw 48 nedjelja Peginterferon alfa 2a 90 mcg nedjeljno 48 nedjelja Peginterferon alfa 2a 180 mcg nedjeljno 48 nedjelja	88	14% (8-23%)	7% (4-16%)
		96	42% (32-52%)	15% (9-23%)
		87	44% (34-54%)	30% (21-40%)
Lindsay et al. 2001	INF alfa 2b 3 MU tiw 48 nedjelja Peginterferon alfa 2b 0.5 mcg/kg nedjeljno 48 nedjelja Peginterferon alfa 2b 1.0 mcg/kg nedjeljno 48 nedjelja Peginterferon alfa 2b 1.5 mcg/kg nedjeljno 48 nedjelja	303	24% (20-29%)	12% (9-16%)
		315	33% (28-39%)	18% (14-23%)
		297	41% (35-46%)	25% (20-30%)
		304	49% (43-55%)	23% (19-28%)

Kratice: INF-interferon, tiw-tri puta nedjeljno

Peginterferon u kombinaciji sa ribavirinom

Nakon višeg stupnja odgovora na peginterferon logično je bilo ispitivanje efikasnosti kombinacije peginterferona i ribavirina. Tri velike studije su provedene sa kombiniranom terapijom. Glavni rezultati svih studija prikazani su u dvije tabele (tabela 8 i 9). Studije su imale slične kriterije uključenja i isključenja: odrasli pacijenti, HCV RNA u serumu, povišene aminotransferaze, kronični hepatitis C na biopsiji i odsustvo drugih bolesti jetre ili značajnih komorbiditetnih stanja (HIV koinfekcija, aktivni ovisnici o alkoholu ili drogama ili specifične kontraindikacije za liječenje). Populacije pacijenata su bile slične prema prosječnoj starosti (42-43 godine), zastupljenosti muškaraca (65%-71%).

Stupanj ciroze nije bio neovisno objavljen u odnosu na histološku cirozu ili premoštavajuću fibrozu.

Rezultati skorašnje studije Hadziyannisa i suradnika, iz 91 centra dali su podatke o nekim od ključnih pitanja kombinirane terapije. Koristeći sofisticiranu metodu stratificiranja pacijenata na osnovi genotipa i inicijalnog titra virusa, liječeno je 1284 pacijenta u 4 režima, koristeći konstantnu dozu peginterferona alfa 2a ali u različitom trajanju i dozi ribavirina (tabela 7.).

Kod pacijenata sa genotipom 1, najviši stupanj odgovora postignut je tretmanom od 48 nedjelja sa višom dozom ribavirina (51%). Superiornost standardne doze RBV i dužeg trajanja terapije pokazana je kod pacijenata sa niskim i visokim titrom HCV RNA iako je ova razlika izraženija kod genotipa 1 i niže razine HCV RNA (61% za 48 nedjelja i 51% za 24 nedjelje koristeći standardne doze RBV). Kod pacijenata sa genotipom 2 i 3 SVR je bio odličan, u rasponu 73% do 78% bez obzira na trajanje terapije (24 ili 48 nedjelja) ili doze RBV (800mg ili 1000-1200 mg dnevno).

Ovi rezultati ukazuju kako su pacijenti sa genotipom 2 i 3 adekvatno liječeni 24 nedjeljnim režimom terapije u kojoj je RBV reduciran na 800 mg. Sa druge strane, pacijenti sa genotipom 1 moraju primiti punu standardnu dozu ribavirina i režim od 48 nedjelja terapije da bi se postigao optimalan stupanj odgovora.

U skupinama pacijenata "složenih za liječenje" upotreba PEGASY-a u kombiniranoj terapiji je pokazala superiorne rezultate u liječenju u usporedbi sa bilo kojim drugim terapijskim režimom:

- U tretmanu pacijenata inficiranih sa HCV genotipom 1 stupanj odloženog odgovora dostiže 51-55% (ovisno o referenci).
- U tretmanu pacijenata sa histološki prisutnom cirozom koji na terapiju konvencionalnim interferonom imaju nizak stupanj odloženog odgovora (do 10%), terapija sa peginterferonom postiže odloženi odgovor i do 50% paci-

jenata. Stoga histološka slika ciroze, klinički kompenziranane, više ne isključuje liječenje kroničnog hepatitisa C.

Tabela 8. Dvije randomizirane kontrolirane studije terapije kombinacijom peginterferona i ribavirina

Studija	Režim	Broj pacijenata	EOT (95% CI)	SVR (95% CI)
Manns et al. 2001 ²¹	INF alfa 2b 3 MU tiw i RBV 48 nedjelja	505	54% (49-58%)	47% (42-51%)
	Peginterferon alfa 2b 1.5-0.5 mcg/kg nedjeljno i RBV 48 nedjelja	514	56% (52-60%)	47% (43-52%)
	Peginterferon alfa 2b 1.5 mcg/kg nedjeljno i RBV 48 nedjelja	511	65% (61-69%)	54% (49-58%)
Fried et al., 2000 ²²	INF alfa 2b 3 MU tiw i RBV 48 nedjelja	444	52% (47-57%)	44% (40-49%)
	Peginterferon alfa 2a 180 mcg nedjeljno i placebo 48 nedjelja	224	59% (53-66%)	29% (24-36%)
	Peginterferon alfa 2a 180 mcg nedjeljno i RBV 48 nedjelja	453	69% (65-73%)	56% (52-61%)
<p><i>Kratice: INF-interferon, RBV-ribavirin, tiw-tri puta nedjeljno</i> <i>Doza ribavirina od 1000 mg dnevno kod pacijenata sa tjelesnom težinom manjom od 75 kg i 1200 za pacijente teže od 75 kg osim skupine sa visokom dozom peginterferona iz studije Mannsa koja je dobila 800 mg ribavirina dnevno.</i></p>				

Tabela 9. Četiri režima peginterferona i ribavirina: efikasnost prema genotipu.

Doza peginterferona	Doza Ribavirina	Trajanje tretmana	Genotip 1		Genotip non-1	
			Broj	SVR	Broj	SVR
Peginterferon alfa 2a 180 mcg nedjeljno	800 mg/dan	24 nedj.	101	29% (21-38%)	106	78% (70-85%)
Peginterferon alfa 2a 180 mcg nedjeljno	1000-1200 mg/dan	24 nedj.	118	41% (32-50%)	162	78% (71-84%)
Peginterferon alfa 2a 180 mcg nedjeljno	800 mg/dan	48 nedj.	250	40% (34-46%)	111	73% (64-80%)
Peginterferon alfa 2a 180 mcg nedjeljno	1000-1200 mg/dan	48 nedj.	271	51% (45-57%)	165	77% (70-83%)

95% CI u zagradi uz SVR.

Neovisni faktori koji su bili vezani za odloženi virusološki dogovor u kombiniranoj terapiji peginterferonom i ribavirinom bili su:

- HCV genotip (non-1 vs. 1)
- Histološka aktivnost na početku liječenja (F 0/1/2 vs. F 3/4)
- Titar virusa (<2 vs. >2x10⁶ kopija/ml)
- Starost (<40 vs. >40 godina)

SPOREDNI EFEKTI TERAPIJE PEGINTERFERONOM I RIBAVIRINOM

Sporedni efekti terapije interferonom i ribavirinom su česti i značajni te kod određenog broja ispitanika zahtijevaju smanjenje doze ili čak obustavljanje terapije. Uspoređeno sa terapijom konvencionalnim interferonom alfa 2a, profil sporednih efekata peginterferona u kombiniranoj terapiji je povoljniji te su signifikantno rjeđe pojave temperature, mijalgije, rigora i depresije uz komparabilne ostale sporedne efekte (Tabela 10.)

Tabela 10. Profil sporednih efekata kombinirane terapije konvencionalnim INF alfa i peginterferonom i ribavirinom.

	INF α -2b +RBV (%)	PEGASYS+ COPEGUS (%)
Slabost	55	54
Glavobolja	52	47
Temperatura*	56	43
Mijalgije*	50	42
Rigor*	35	24
Nesanica	39	37
Nauzeja	33	29
Artralgije	25	27
Depresija*	30	22

* Razlika u incidenci sporednih efekata >8% između skupina

Sporedni efekti vezani za terapiju PEGASYS-om su:

- Flu-like simptomi
- Glavobolja
- Slabost, astenija
- Mijalgije, artralgije
- Groznica
- Nauzeja
- Anoreksija
- Dijareja
- Psihijatrijski simptomi
- Depresija
- Nesanica (insomnia)
- Alopecija
- Lokalne reakcije na mjestu injiciranja
- Leukopenija
- Tiroiditis
- Autoimuni fenomeni
- Trombocitopenija

Dok su sporedni efekti vezani za terapiju ribavirinom:

- Hemolitička anemija
- Teratogenost
- Kašalj i dispnea
- Kožni osip (rash) i pruritus
- Nesanica (insomnia)

Menadžment pacijenata na kombiniranoj terapiji interferonom i ribavirinom mora sadržavati slijedeće stavke:

- Monitoring i reduciranje doze za RBV-vezanu anemiju
- Mjesečni monitoring za trudnoću; naglasak na prevenciji
- Monitoring broja leukocita i trombocita
- Monitoring za znakove depresije

Kontraindikacije za tretman pacijenata sa interferonom kao i kombinirani tretmanom interferon i ribavirin jesu:

INF-alfa

- Pacijenti sa ranijom historijom hiersenzitivnosti na interferon ili druge komponente injekcije

Kombinacija INF – RBV

- Trudnice
- Muškarci čiji su ženski partneri trudni

3. ZAKLJUČAK I PREPORUKE

Prema ukupnim podacima nekoliko velikih kontroliranih studija, peginterferon je efikasniji od standardnog interferona sa ili bez ribavirina. Stoga peginterferon zamjenjuje standardni interferon u terapiji hepatitisa C. Samo kombinacija peginterferojna i ribavirina treba biti korištena u liječenju hepatitisa C osim u situacijama kada postoje kontraindikacije za ribavirin a trajanje terapije treba biti određeno prema genotipu HCV. Pacijenti sa genotipom 1 i trebaju se liječiti 48 nedjelja sa 1000-1200 mg ribavirina dnevno a pacijenti sa genotipom 2 ili 3 trebaju se liječiti 24 nedjelje sa dozom ribavirina ograničenom na 800 mg dnevno. Radi nedostatka vrijednih podataka o prirodi bolesti uzrokovane virusima hepatitisa C genotipa 4, 5 i 6, trebaju se liječiti rigoroznim režimima kao genotip 1.

Navedeni režimi su i preporuke BH konsenzusa o liječenju hepatitisa C za 2003 godinu.

4. LITERATURA

1. Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B: 2000—summary of a workshop. *Gastroenterology* 2001;120:1828.
2. Kidd-Ljunggren K, Miyakawa Y, Kidd AH. Genetic variability in hepatitis B viruses. *J Gen Virol* 2002;83:1267.
3. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Genotypes and clinical phenotypes of hepatitis B virus in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Microbiol* 2002;40:1207.
4. Cooksley WGE, Piratvisuth T, Wang YJ, Mahacchai V, Chao Y-C, Tanwandee T, Chutaputti A, Chang WY, Zahm FE, Pluck N. 40 KDA Peginterferon alfa-2A (Pegasys): Efficacy and safety results from phase II, randomized, actively controlled, multicenter study in the treatment of HBeAg positive chronic hepatitis B (abstract). *Hepatology* 2001;34:349A.
5. Janssen HL, Gerken G, Carreno V, Marcellin P, Naoumov NV, Craxi A, Ring-Larsen H, Kitis G, van Hattum J, de Vries RA, Michielsen PP, ten Kate FJ, Hop WC, Heijntink RA, Honkoop P, Schalm SW. Interferon alfa for chronic hepatitis B infection: increased efficacy of prolonged treatment. The European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). *Hepatology* 1999;30:238.
6. Perrillo RP, Lai CL, Liaw YF, Dienstag JL, Schiff ER, Schalm SW, Heathcote EJ, Brown NA, Atkins M, Woessner M, Gardner SD. Predictors of HBeAg loss after lamivudine treatment for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002;36:186.
7. Gilson RJ, Chopra KB, Newell AM, Murray-Lyon IM, Nelson MR, Rice SJ, Tedder RS, Toole J, Jaffe HS, Weller IV. A placebocontrolled phase I/II study of adefovir dipivoxil in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Viral Hepatol* 1999;6:387.

8. Lin KW, Kirchner JT. Hepatitis B. *Am Fam Physician*. 2004;69(1):75-82
9. Van Zonnenveld M, Honkoop P, Niesters HG, Murad SD, De Man RA, Schalm SW, Janssen HL. Long time follow up of alpha interferon treatment of patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2004; 39(3):804-10
10. Lok AS, Lai CL, Leung N, Yao GB et al. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2003;125(6):1714-22
11. Gjorup IE, Skinhoj P. New aspects on the natural history of chronic hepatitis B infection: implication for therapy. *Scand J Infect Dis*. 2003;35(11-12):808-13
12. Trepo C, Maynard M, Zoulim F. Perspectives in therapy of hepatitis B. *J Hepatol* 2003;39 Suppl 1: S220-3
13. Hoofnagle JH. Challenges in therapy of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2003;39 Suppl 1:S220-3
14. Perillo RP. Management of the patients with hepatitis B virus-related cirrhosis. *J Hepatol* 2003;39 Suppl 1:S177-80
15. Marcellin P, Lau GK, Bonino F, et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004; 351:1206-17.
16. Lau GK, et al. Peginterferon alfa-2a (40KD) (Pegasvs®) monotherapy and in combination with lamivudine is more effective than lamivudine monotherapy in HBeAg-positive chronic hepatitis B: results from a large, multinational study. *Hepatology*, 2004; Vol. 40 (4); Suppl. 1:171 A
17. Marcellin P, Lau GKK, Bonino F, et al. Sustained response to peginterferon a-2a (40 kDa) (PEGASYS®) in HBeAg-negative chronic hepatitis B. 1-year follow-up data from a large, randomized multinational study. *Hepatology* 2005;42 (Suppl 2): 185.

18. Seeff LB. The natural history of hepatitis C—a quandary. *Hepatology*, 1998;28:1717-1712.
19. Tong MJ, El-Farra NS, Reikes AR, Co TL. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med* 1995;332:1463-1466.
20. Thomas DL, Astemborski J, Rai RM, Anania FA, Schaeffer M, Galai N, Nolt H, et al. The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral, and environmental factors. *JAMA* 2000;284:450-456.
21. Liang TJ, Rehermann B, Seeff LB, Hoofnagle JH. Pathogenesis, natural history, treatment, and prevention of hepatitis C. *Ann Intern Med* 2000; 132:296-305.
22. Freeman AJ, Dore GJ, Low MG, Thorpe M, Van Overhede J, Lloyd AR, Marinos G, et al. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. *HEPATOLOGY* 2001;34:809-816.
23. Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, McQuillan GM, Gao F, Moyer LA, Kazlow RA, et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med* 1999;341:556-562.
24. El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med* 1999;340:745-750.
25. Persico M, Persico E, Suozzo R, Conte S, De Seta M, Coppola L, Palmentieri B, et al. Natural history of hepatitis C virus carriers with persistently normal aminotransferase levels. *Gastroenterology* 2000; 118:760-764.
26. 118:760-764.
27. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C: the OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet* 1997;349:825-832.
28. Zeuzem S, Herrmann E, Lee JH, Fricke J, Neumann AU, Modi M, Colucci G, et al. Viral kinetics in patients with

- chronic hepatitis C treated with standard or peginterferon alpha2a. *Gastroenterology* 2001;120:1438-1447.
29. Pawlotsky J-M, Bouvier-Alias M, Hezode C, Darthuy F, Remire J, Dhumeaux D. Standardization of hepatitis C virus RNA quantification. *HEPATOLOGY* 2000;32:654-659.
 30. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, et al., and the International Hepatitis Interventional Therapy Group. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958-965.
 31. Fried MW, Shiffman ML, Reddy RK, Smith C, Marinos G, Gonçales FL Jr, Haussinger D, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-982.
 32. Definitions Working Group. Biomarkers and Surrogate Endpoints: Advancing Clinical Research and Applications. Sponsored by National Institutes of Health and the Food and Drug Administration, Bethesda, MD, April 15-16, 1999.
 33. Bonkovsky HL, Woolley M, and the Consensus Interferon Study Group. Reduction of health-related quality of life in chronic hepatitis C and improvement with interferon therapy. *HEPATOLOGY* 1999;29:264-270.
 34. Marcellin P, Boyer N, Gervais A, Martinot M, Pouteau M, Castelnau C, Kilani A, et al. Long-term histologic improvement and loss of detectable intra-hepatic HCV RNA in patients with chronic hepatitis C and sustained response to interferon-alpha therapy. *Ann Intern Med* 1997;127:875-881.
 35. Lau D T-Y, Kleiner DE, Ghany MG, Park Y, Schmid P, Hoofnagle JH. 10-year follow-up after interferon therapy for chronic hepatitis C. *HEPATOLOGY* 1998;28:1121-1127.

36. Shiratori Y, Imazeki F, Moriyama M, Yano M, Arakawa Y, Yokosuka O, Kuroki T, et al. Histologic improvement of fibrosis in patients with hepatitis C who have sustained response to interferon therapy. *Ann Intern Med* 2000;132:517-524.
37. McHutchison JG, Davis GL, Esteban-Mur R, Poynard T, Ling M-H, Garaud J-J, Albrecht J, for The International Hepatitis Interventional Therapy Group. Durability of sustained virologic response in patients with chronic C after treatment with interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin [Abstract]. *HEPATOLOGY* 2001;34:244A.
38. Swain M, Heathcote EJ, Lai M-Y, Bain V, Feinman V, Sherman M, Kaita KD, et al. Long-lasting sustained virological response in chronic hepatitis C patients previously treated with 40 kD peginterferon alfa-2a (Pegasys) *HEPATOLOGY* 2001;34:330A.
39. McHutchison JG, Poynard T, Esteban-Mur R, Davis GL, Goodman ZD, Harvey J, Ling M-H, et al., for the International Hepatitis Interventional Therapy Group. Hepatic HCV RNA before and after treatment with interferon alone or combined with ribavirin. *HEPATOLOGY* 2002;35:688-693
40. Ikeda K, Saitoh S, Arase Y, Chayama K, Suzuki Y, Kobayashi M, Tsubota A, et al. Effect of interferon therapy on hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic hepatitis type C: a long-term observation study of 1,643 patients using statistical bias correction with proportional hazard analysis. *HEPATOLOGY* 1999;29:1124-1130.
41. Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, Arakawa Y, Ide T, Sata M, Inoue O et al., for the IHIT Study Group. Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. *Ann Intern Med* 1999;131:174-181.

42. Foster GR. Interferons in host defense. *Semin Liver Dis* 1997;17:287-295.
43. Lau JYN, Tam RC, Liang J, Hong Z. Mechanism of action of ribavirin in the combination treatment of chronic HCV infection. *HEPATOLOGY* 2002; 35:1002-1009.
44. Glue P, Fang JWS, Rouzier-Panis R, Raffanel C, Sabo R, Gupta SK, Salfi M. et al. Pegylated interferon-a2b: pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and preliminary efficacy data. *Clin Pharmacol Ther* 2000;68:556-567.
45. Reddy KR, Wright TL, Pockros PJ, Shiffman M, Everson G, Reindollar R, Fried MW, et al. Efficacy and safety of pegylated (40-kd) interferon alpha-2a compared with interferon alpha-2a in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C. *HEPATOLOGY* 2001;33:433-438.
46. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, Heathcote EJ, Lai M-Y, Gane E, O'Grady J, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000;343:1666-1672.
47. Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley WGE, Dusheiko GM, Lee SS, Balart L, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med* 2000;343:1673-1680.
48. Lindsay KL, Trepo C, Heintges T, Shiffman ML, Gordon SC, Hoefs JC, Schiff ER, et al. A randomized, double blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *HEPATOLOGY* 2001;34:395-403.
49. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 2001;358:958-965

50. Fried MW, Shiffman ML, Reddy R, Smith C, Marinos G, Gonc,ales FL Jr, Ha"ussinger D, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-982.
51. Hadziyannis SJ, Cheinquer H, Morgan T, Diago M, Jensen DM, Sette H, Ramadori G, et al. Peginterferon alfa-2a (40kD) (PEGASYS) in combination with ribavirin (RBV): efficacy and safety results from a phase III, randomized, double-blind multicentre study examining effect of duration of treatment and RBV dose. *J Hepatol* 2002;36(suppl 1):3.
52. Gribajčević M, Bratović I, Lačević N, Hepatitis C: dijagnostički I terapijski vodič, Sarajevo, 2003. Hepatitis C: BH Konsenzus 2003.
53. Lačević N, Husić-Selimović A, Jažić A. Terapija hroničnog heaptitisa C. *Medicinski Arhiv* 2003; 57(1, suppl 2):99-102

DIJAGNOSTIČKO TERAPIJSKI VODIČ
HEPATITIS B I C

Autori:

Prof dr Mehmed Gribajčević,
Doc dr Zora Vukobrat-Bijedić
Mr sc dr Nadir Lačević

Recenzenti:

Prof dr Zehra Dizdarević
Prof dr Ismet Bratović
Prof dr Midhat Haračić
Mr ph Edina Stević

Lektor:

Biljana Jandrić

Izdavač:

Ministarstvo zdravstva Kantona Sarajevo
Institut za naučnoistraživački rad i razvoj
Kliničkog centra Univerziteta u Sarajevu

Za izdavača:

Prof dr Zehra Dizdarević

CIP - Katalogizacija u publikaciji
Nacionalna i univerzitetska biblioteka
Bosne i Hercegovine, Sarajevo

616.36-002-072-085 (036)

GRIBAJČEVIĆ, Mehmed

Vodič za hepatitis B i C / Mehmed Gribajčević,
Zora Vukobrat-Bijedić, Nadir Lačević. - Sarajevo :
Ministarstvo zdravstva Kantona Sarajevo : Institut za
naučnoistraživački rad i razvoj Kliničkog
centra Univerziteta u Sarajevu, 2005. - 46 str. ;
19 cm

Bibliografija: str. 41-46
ISBN 9958-631-34-2

1. Vukobrat-Bijedić Zora 2. Lačević, Nadir
COBISS.BH-ID 14533894



**JAVNA ZDRAVSTVENA USTANOVA
ZAVOD ZA BOLESTI OVISNOSTI
ZENIČKO-DOBOJSKOG KANTONA**

Zenica, Aska Borića 28
Tel. 032 244 544, 032 201 320, 032 201 321
Fax: 032 201 322
www.zedo-ovisnost.ba
e-mail: zdkovisnosti@bih.net.ba