

## Presejanje na okužbo z virusom hepatitisa B in preprečevanje reaktivacije hepatitisa B

T. Čufer, T. Južnič, B. Šeruga, N. Turnšek, B. Gregorič in M. Matičič

### Izvleček

Septembra 2010 so bile v Zdravniškem vestniku objavljene slovenske nacionalne usmeritve za preprečevanje reaktivacije hepatitisa B pri bolnikih, ki potrebujejo imunosupresivno zdravljenje. Te smernice temeljijo na usmeritvi dveh mednarodnih združenj za preučevanje bolezni jeter, evropskega EASL in ameriškega AASLD in predlagajo presejanje na okužbo z virusom hepatitisa B (HBV) pri vseh bolnikih, pri katerih je predvideno imunosupresivno zdravljenje, med katere spada tudi sistemsko zdravljenje raka. Če se pri teh bolnikih ugotovi latentna okužba, se priporoča uvedba protivirusne učinkovine. Protivirusno zdravljenje po podatkih posameznih raziskav in metaanalize 11 raziskav zmanjša tveganje za reaktivacijo hepatitisa B in umrljivost zaradi reaktivacije hepatitisa B, medtem ko značilnega vpliva na skupno umrljivost ni bilo zaznati. Skoraj istočasno je ameriško združenje za klinično onkologijo ASCO objavilo začasna klinična priporočila za presejanje in preprečevanje reaktivacije hepatitisa B pri rakavih bolnikih na citostatskem zdravljenju. V njih je priporočeno presejanje na okužbo s HBV samo pri rakavih bolnikih z velikim tveganjem za kronično okužbo s HBV ter pri vseh bolnikih, pri katerih je predvideno zdravljenje z močno imunosupresivnim sistemskim zdravljenjem, kot je visokodozna kemoterapija s presaditvijo matičnih krvotvornih celic ali zdravljenje limfomskih bolnikov z rituksimabom. Profilaktičnega zdravljenja z lamivudinom ta skupina ne priporoča pri vseh bolnikih z latentno okužbo, ampak svetuje individualni razmislek o zdravljenju, ki naj temelji na tehtanju koristi in slabosti zdravljenja z lamivudinom pri vsakem posameznem bolniku. Ti dve objavi in njuna ne povsem enoznačna priporočila postavljajo pred slovenske onkologe vprašanje o najprimernejši oskrbi bolnikov z trenutni vsakodnevni klinični praksi. Zato smo v okviru ozke skupine strokovnjakov internistične onkologije in infektologije novembra 2010 pripravili okroglo mizo, katere sklepe objavljamo v tem prispevku. Za jasne sklepe o tem, ali je smiselno presejanje na okužbo s HBV pri vseh rakavih bolnikih na sistemskem zdravljenju, ter o varnosti in učinkovitosti protivirusnega zdravljenja pri kroničnih nosilcih HBV potrebujemo dodatne podatke, pridobljene v okviru prospektivnih kliničnih raziskav. Tudi v Sloveniji bomo izvedli prospektivno klinično raziskavo, ki nam bo odgovorila na vprašanje o pojavnosti kroničnih nosilcev HBV med našimi bolniki z limfomi in solidnimi raki ter nam dala podatke o učinkovitosti in varnosti protivirusnega predčasnega zdravljenja oz. kemoprofilakse pri naših bolnikih. Samo na lastnih izsledkih, pridobljenih v okviru načrtovane prospektivne študije, in ob upoštevanju izsledkov dodatnih, že potekajočih mednarodnih kliničnih raziskav bo mogoče oblikovati jasna in dokončna priporočila o presejanju in preprečevanju reaktivacije hepatitisa B pri slovenskih bolnikih z rakom, ki se sistemsko zdravijo.

### Ključne besede:

reaktivacija hepatitisa B, sistemsko zdravljenje raka, presejanje, predbolezensko zdravljenje, kemoprofilaksa, klinična priporočila

### Uvod

V septembrski številki Zdravniškega vestnika leta 2010 so bile objavljene slovenske nacionalne usmeritve za preprečevanje reaktivacije hepatitisa B pri bolnikih, ki potrebujejo imunosupresivno zdravljenje (1). Te usmeritve je na podlagi objavljenih podatkov, lastnih izkušenj in leta 2009 objavljenih usmeritev mednarodnih združenj za preučevanje bolezni jeter EASL (angl. European Association for the Study of the Liver) in AASLD (angl. American Association for the Study of Liver Disease) (2, 3) istega leta pripravila interdisciplinarna skupina slovenskih strokovnjakov za infektologijo, gastroenterologijo, mikrobiologijo in patologijo v sklopu obnovljenih nacionalnih priporočil za obvladovanje hepatitisa B. Kronična okužba z virusom hepatitisa B (HBV) in tudi stanje po preboleli okužbi v preteklosti namreč v primerjavi s splošno populacijo okuženih pri takih bolnikih pogosteje povzročita reaktivacijo hepatitisa B, pogosteje tudi s smrtnim izidom, če zamudimo možnost, da bi jo preprečili s pravočasno uvedbo učinkovin, ki so v zadnjih letih na voljo (4). Na podlagi teh usmeritev se priporoča presejanje na okužbo s HBV pri vseh bolnikih, pri katerih je predvideno imunosupresivno zdravljenje. Če se v njihovi krvi zazna prisotnost virusnega plaščnega antigena (HBsAg) in/ali virusnega genoma (HBV DNK), se priporoča uvedba protivirusne učinkovine (lamivudin ali entekavir). Med najpogostejša imunosupresivna zdravljenja poleg zdravljenja nekaterih avtoimunskih bolezni, stanj po presaditvi krvotvornih matičnih celic in organov ter zdravljenja s kortikosteroidi, spada tudi sistemsko zdravljenje raka, in sicer s citostatiki in/ali biološkimi zdravili.

Skoraj istočasno, julija 2010, so bile v mednarodni reviji Journal of Clinical Oncology objavljena začasna klinična priporočila za presejanje in preprečevanje reaktivacije hepatitisa B pri rakavih bolnikih na citostatskem zdravljenju. Pod okriljem ameriškega združenja za klinično onkologijo ASCO jih je pripravila skupina mednarodno priznanih strokovnjakov (5). Čeprav gre za ameriško strokovno organizacijo, so bili v pripravo priporočil ASCO vključeni mednarodni strokovnjaki, priporočilom pa sledijo onkologi po vsem svetu. V okviru konkretnih priporočil se priporoča presejanje na okužbo s HBV samo pri rakavih bolnikih z velikim tveganjem za kronično okužbo s HBV, npr. pri bolnikih z območij, kjer je več kot 2-odstotna pojavnost HBsAg, pri intravenskih uživalcih drog, bolnikih s HIV/aidom in bolnikih s patološkimi testi za oceno jetrnega delovanja. Presejanje se priporoča tudi pri vseh bolnikih, pri katerih je predvideno zdravljenje z močno imunosupresivnim sistemskim zdravljenjem, kot je visoko-

dozna kemoterapija s presaditvijo matičnih krvotvornih celic ali zdravljenje limfomskih bolnikov z rituksimabom. ASCO zdravljenja z lamivudinom ne priporoča pri vseh bolnikih z latentno okužbo, ampak svetuje razmislek o zdravljenju, ki naj temelji na tehtanju možnih koristi in slabosti zdravljenja z lamivudinom pri vsakem bolniku. Strokovnjaki, ki so pripravili priporočila ASCO, opozarjajo, da gre za začasna klinična priporočila, ki jih bo treba prilagajati nujnim novim spoznanjem na tem področju.

Ti dve objavi in njuna ne povsem enoznačna priporočila postavljajo pred slovenske onkologe vprašanje o najprimernejši oskrbi bolnikov v trenutni vsakodnevni klinični praksi. Zato smo v okviru ozke skupine strokovnjakov internistične onkologije in infektologije novembra 2010 pripravili okroglo mizo, katere sklepe objavljamo.

### Dejavniki tveganja za okužbo z virusom hepatitis B

Na svetu sta približno 2 milijardi ljudi že bili okuženi s HBV in imajo v krvi označevalce prebolele okužbe (anti-HBc in anti-HBs), več kot 350 milijonov je kronično okuženih (HBsAg), večina klinično nezaznavno, torej se okužbe sploh ne zavedajo (6). Pojavnost kroničnih nosilcev HBsAg je geografsko raznolika, od 8 do 25 % v endemičnih območjih podsaharske Afrike in vzhodne Azije, do manj kot 1 % v razvitih zahodnih deželah, kamor spada tudi Slovenija. Virusni antigen je pri okuženem v različnih telesnih tekočinah (krvi, blatu, seču, žolču, potu, solzah, slini, nosni sluzi, semenski tekočini, likvorju, mleku, nožničnih izločkih, sinovialni tekočini, popkovnični krvi), najbolj kužne telesne tekočine pa so serum, semenska tekočina, nožnični izločki, slina in druge telesne tekočine z vidno primesjo krvi. Pogoj za kužnost je dovolj velika koncentracija HBV DNK in prisotnost antigena HBe.

Virus hepatitis B se prenaša skozi kožo ali sluznico z okuženo krvjo in krvnimi pripravki, s tveganim spolnim stikom z okuženo osebo in z okužene matere na novorojenca (7). Prenos okužbe je možen tudi med družinskimi člani oz. člani skupnega gospodinjstva. Tveganje za prenos okužbe pri enkratnem naključnem vbodu z okuženo iglo je ocenjeno na 30 do 40 %. Tveganje za prenos okužbe pri enkratnem nezaščitenem spolnem stiku z osebo, ki ima akutni hepatitis B, je ocenjeno na 20 do 40 %, pri spolnem stiku z osebo, ki je kronični (lahko povsem nezaveden) nosilec HBV, pa na več kot 70 %. Spolni prenos, ki je poleg intravenskega injiciranja drog v razvitem svetu na prvem mestu, je najpogostejši pri osebah, ki pogosto menjavajo spolnega partnerja, in pri osebah z zelo tveganimi oblikami spolnega vedenja (analni in analno-oralni spolni odnosi). Velik delež okuženih se svoje okužbe sploh ne zaveda, saj klinično simptomatski akutni hepatitis B zaznamo le pri približno 30 do 50 % okuženih odraslih in pri zelo majhnem deležu okuženih otrok (6). Dejavniki tveganja za okužbo s HBV so dobro poznani (tabela 1), vendar pa kar slaba petina okuženih v svoji epidemiološki anamnezi ne navaja nobenega od znanih dejavnikov tveganja za okužbo s HBV (6), zato je posplošena delitev bolnikov na tiste z dejavniki tveganja za okužbo s HBV in tiste brez njih lahko tvegana in zavajajoča.

V Sloveniji je bilo v zadnjih 30 letih vpeljanih mnogo preventivnih ukrepov proti širjenju HBV: rutinsko testiranje darovane krvi in krvnih pripravkov na HBV (na koncu 70. let), uvedba splošnih previdnostnih ukrepov pri ravnanju s krvjo in

telesnimi tekočinami v zdravstvu (leta 1987), testiranje vseh nosečnic na okužbo s HBV (leta 1994), obvezno cepljenje otrok proti hepatitisu B pred vstopom v devetletko (leta 1998) ter tudi testiranje oz. cepljenje skupin z večjim tveganjem za okužbo s HBV (zaposleni v zdravstvu in ustanovah za duševno in telesno prizadete, spolni partnerji in družinski člani s HBV okuženih oseb, hemodializirani bolniki, hemofiliki, bolniki s kronično jetrno boleznijo, intravenski uživalci drog v programih zdravljenja odvisnosti in še nekateri drugi).

**Tabela 1.** Najpogostejši dejavniki tveganja za okužbo z virusom hepatitis B (7).

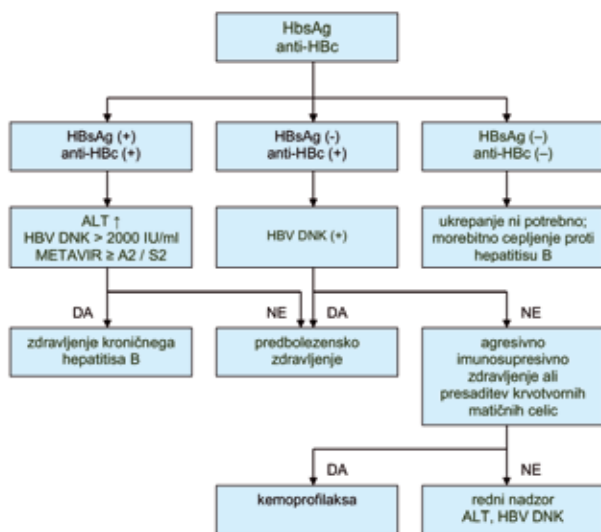
- transfuzija krvi ali krvnih pripravkov
  - večji operativni poseg
  - menjava pribora za injiciranje droge
  - njuhanje droge
  - delovno mesto v zdravstvu ali ustanovi za duševno in telesno prizadete
  - neprofesionalna tetovaža, piercing in akupunktura
  - naključni vbod z uporabljenim iglo
- 
- okužen spolni partner
  - tvegano spolno vedenje (menjavanje spolnih partnerjev, nezaščiteni spolni odnosi, tvegani načini spolnega vedenja)
  - prebolela spolno prenosljiva okužba
  - okužba s HIV
- 
- okužena mati ali drugi družinski člani
  - okužen član skupnega gospodinjstva
  - bivanje v endemskih območjih, kjer je več kot 1-odstotna pojavnost kroničnih nosilcev HBsAg

### Preprečevanje reaktivacije hepatitis B

Kronična okužba s HBV in stanje po preboleli okužbi lahko privedeta do reaktivacije hepatitis B pri bolnikih, ki zaradi nekaterih temeljnih boleznih potrebujejo zdravila, ki oslabijo njihov imunski odziv. Med ta zdravila spadajo citostatiki in še tudi nekatera nova biološka zdravila za raka (8). Reaktivacija hepatitis B je bila pogosto opažena pri bolnikih z limfomi, zdravljenih z rituksimabom, himernim monoklonskim protitelesom, usmerjenim proti antigenu CD20. Po podatkih iz literature je z rituksimabom povezano tveganje reaktivacije hepatitis B pri nosilcih HBsAg brez ustrezne protivirusne zaščite 80-odstotno, pri nosilcih anti-HBc pa 3- do 45-odstotno (9, 10). Enako so opazili pri novejših zdravilih ofatumumabu ter alemtuzumabu (11), prav tako monoklonskih protitelesih, ki se uporabljata za zdravljenje kronične limfatične levkemije in T-celičnih limfomov. Vsa ta zdravila povzročajo hudo in dolgotrajno limfopenijo več kot leto po končanem zdravljenju ter resne zaplete v smislu okužb, med katerimi so opisani tudi primeri reaktivacije HBV. Tudi biološka zdravila za zdravljenje solidnih rakov lahko povečajo tveganje za okužbe, tudi za reaktivacijo hepatitis B. S pravočasno uvedbo predbolezenskega zdravljenja oz. kemoprofilakse lahko reaktivacijo hepatitis B značilno zmanjšamo.

Po priporočilih EASL in AASLD oz. slovenskih nacionalnih priporočilih se ob klinično nezaznavni okužbi s HBV pri nosilcih serološkega označevalca plaščnega antigena (HBsAg) (ne glede na plazemsko zaznavo ali odsotnost virusnega genoma HBV DNK) in pri tistih s »prikrito okužbo« (odsoten

HBsAg, prisotna plazemska HBV DNK in serumski označevalec protiteles proti jedrnemu antigenu, anti-HBc) priporoča t. i. predbolezensko zdravljenje (angl. pre-emptive treatment). Pri bolnikih, pri katerih v krvi ne zaznamo virusa (brez HBsAg in brez HBV DNK), zaznamo pa le osamljeno protitelo anti-HBc, ob tem pa potrebujejo agresivno imunosupresivno zdravljenje ali presaditev krvotvornih matičnih celic, se priporoča kemoprofilaksa. Priporočeno je predbolezensko zdravljenje oz. kemoprofilaksa z nukleozidnim zaviralcem reverzne transkriptaze lamivudinom, s katerim je za zdaj največ izkušenj in največ objavljenih podatkov o preprečitvi reaktivacije hepatitisa B (diagram 1). Zdravljenje z lamivudinom je v posameznih raziskavah in v metaanalizi 11 raziskav z več kot 600 vključenimi bolniki, ki so imeli limfome in solidne rake, značilno zmanjšalo tveganje za reaktivacijo hepatitisa B (RR 0,13, 95 % IZ 0,07–0,24) in umrljivost zaradi reaktivacije hepatitisa B (RR 0,30, 95 % IZ 0,1–0,94), značilnega vpliva na skupno umrljivost pa ni bilo zaznati (12). V drugi metaanalizi, v katero so bili vključeni samo bolniki z limfomi, je zdravljenje z lamivudinom prav tako vodilo v značilno manjše število reaktivacij hepatitisa B in umrljivosti zaradi reaktivacije hepatitisa B (13). Pri bolnikih, ki so imeli HBsAg in so bili zdravljeni z rituksimabom, je predhodna uvedba lamivudina celo značilno izboljšala skupno preživetje (13). Zdravljenje z lamivudinom spremlja razmeroma malo neželenih učinkov in še ti so večinoma blagi. Najpogostejše je slabo počutje z utrujenostjo, izpuščaj s srbečico ter bolečine z vnetjem v ustih in žrelu. Problem pa predstavljajo vse pogostejši sevi HBV, ki so odporni proti lamivudinu, zato pri nekaterih bolnikih z visoko plazemsko viremijo HBV DNK in/ali predvidenim dolgotrajnim imunosupresivnim zdravljenjem glede na priporočila infektologi že uporabljajo novejši in učinkovitejše protivirusne učinkovine, kot sta nukleozidna oz. nukleotidna analoga entekavir in tenofovir.



**Diagram 1.** Algoritem preprečevanja reaktivacije hepatitisa B pri bolnikih, ki potrebujejo imunosupresivno zdravljenje (1).

### Trenutno stanje v Sloveniji

Glede na objavljene podatke, mednarodna priporočila (1, 2, 3, 5) in lastne izsledke, pridobljene v okviru pro-spektivne klinične raziskave reaktivacije okužbe s HBV pri

limfomskih bolnikih na citostatskem zdravljenju, opravljene na Onkološkem inštitutu v Ljubljani v 90. letih (14), se pri nas trenutno izvaja presejanje na okužbo s HBV pri vseh bolnikih z limfomom že pred začetkom sistemskega zdravljenja. Lastna raziskava, izvedena pred uvedbo lamivudina v predbolezensko zdravljenje latentne okužbe z HBV, je namreč pokazala veliko, 3,2-odstotno prisotnost HBsAg med slovenskimi bolniki z limfomi. Pri kar 78 % je med sistemskim zdravljenjem prišlo do reaktivacije hepatitisa B s 37-odstotno smrtnostjo. Reaktivacija se je pojavila celo pri 11,5 % bolnikov z »nevtralizacijskimi« protitelesi anti-HBs, kar sporočajo tudi druge raziskave (14). Bolnike, ki imajo v krvi HBV, bodisi njegov antigen bodisi genom (HBsAg ali HBV DNK), ali pa protitelesa anti-HBc in veliko tveganje za reaktivacijo HBV, napotimo na Kliniko za infekcijske bolezni in vročinska stanja v Ljubljani, kjer se odločijo za predbolezensko zdravljenje oz. kemoprofilakso. Večina bolnikov pred specifičnim sistemskim zdravljenjem začne zdravljenje z lamivudinom, ki traja ves čas sistemskega zdravljenja in še vsaj 6 mesecev po njem, glede na priporočila pa se pri nekaterih uvede entekavir.

Pri bolnikih s solidnimi raki se rutinsko presejanje na okužbo s HBV v Sloveniji večinoma ne izvaja. Pojavnost kroničnih nosilcev HBsAg v Sloveniji je na podlagi različnih opazovanj predvidoma majhna in je v splošni populaciji ocenjena pod 1 %, vendar ustrezne nacionalne epidemiološke raziskave s tega področja nimamo. Prav tako tudi ni podatkov o nosilcih HBsAg pri slovenski bolnikih z rakom. Obstajajo pa podatki iz ameriških onkoloških centrov, ki kažejo, da je pojavnost nosilcev HBsAg med bolniki z limfomi in bolniki s solidnimi raki okoli 1-odstotna in je lahko, opazovana le pri slednjih, celo večja (15). Glede na znano pojavnost pri bolnikih z limfomi (14) bi bila pri nas lahko celo precej večja. Presejanje se trenutno izvaja pri večini bolnikov s solidnimi raki, za katere vemo, da imajo veliko tveganje za okužbo s HBV (tabela 1), pri vseh bolnikih s hepatocelularnimi raki ter bolnikih s patološkimi jetrnimi testi, ki niso posledica zasevkov v jetrih. Pri nas testiranje in nadaljnji postopki potekajo enako pri bolnikih s solidnimi raki in pri bolnikih z limfomi. Natančnih podatkov o deležu bolnikov s solidnimi raki, pri katerih je opravljeno presejanje na okužbo s HBV, nimamo, prav tako nimamo rezultatov takega presejanja.

### Trenutna klinična priporočila za Slovenijo

Na podlagi objavljenih podatkov, slovenskih nacionalnih usmeritev in kliničnih priporočil ASCO za presejanje in preprečevanje reaktivacije hepatitisa B pri rakavih bolnikih na citostatskem zdravljenju menimo, da je potrebno presejanje s testiranjem HBsAg in anti-HBc pri vseh bolnikih z limfomi pred uvedbo sistemskega zdravljenja. Potrebna je posebna pozornost, da se presejanje opravi pred kakršnim koli začetkom zdravljenja z biološkimi zdravili, kot sta rituksimab in alemtuzumab. Med bolniki s solidnimi raki je enako testiranje nujno pri vseh, ki bodo prejeli visokodozno citostatsko zdravljenje in/ali bodo ob citostatikih dalj časa prejeli kortikosteroid, ter pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci m-TOR (everolimus in temsirolimus). Prav tako je tako testiranje nujno pri vseh, ki imajo kakršen koli znan dejavnik tveganja za okužbo s HBV, bolnikih s hepatocelularnim rakom ter pri bolnikih s patološkimi jetrnimi testi, ki niso posledica zasevkov v jetrih. Presejanje je potrebno tudi pri bolnikih, ki prihajajo z endemskih območij, kjer je pojavnost kroničnih nosilcev HBsAg več kot 1-odstotna (predvsem iz vzhodne

Evrope, sredozemskega bazena, jugovzhodne Azije in podsaharske Afrike). Menimo, da je uvedba predbolezenskega zdravljenja oz. kemoprofilakse pri »latentni« okužbi smiselna. Koristi in slabosti prejetja ustreznih protivirusnih učinkovin pa morajo biti dobro pretehtane za vsakega bolnika. Če je le združljivo s stanjem okužbe s HBV pri posameznem bolniku, uvedba protivirusnih učinkovin ne sme podaljšati časa do uvedbe specifičnega onkološkega zdravljenja in ne sme negativno vplivati na jakost in odmerek sistemskega zdravljenja. Trenutna organizacija dela, pri kateri onkolog izvede presejalno testiranje na HBV, odločitev o uvedbi protivirusnega zdravljenja oz. kemoprofilakse in njuno vodenje pa sta v rokah infektologa, se nam zdi ustrezna. Multidisciplinarni pristop namreč zagotavlja najoptimalnejšo individualno obravnavo vsakega bolnika. Poglobiti bi morali sodelovanje med onkologom in infektologom tudi med sistemskim in protivirusnim zdravljenjem, ko so nemalokrat potrebne spremembe in prilagoditve zdravljenja.

### Sklep

Za jasne sklepe o tem, ali je smiselno presejanje na okužbo s HBV pri vseh rakavih bolnikih na sistemskem zdravljenju, ter o varnosti in učinkovitosti protivirusnega zdravljenja pri kroničnih nosilcih HBV, potrebujemo dodatne podatke, pridobljene v prospektivnih kliničnih raziskavah. Čeprav je presejanje na okužbo s HBV razmeroma preprosto, pa je lahko povezano z določenim naporom za že tako težko prizadetega rakavega bolnika in z dodatnimi stroški. Prav tako rabimo podatke prospektivnih kliničnih raziskav, ki bodo imele zadostno napovedno moč in bodo razmeroma zanesljivo lahko odgovorile na vprašanje varnosti in učinkovitosti protivirusnega zdravljenja pri s presejanjem odkritih nosilcih kronične okužbe s HBV. Zdravljenje z lamivudinom in entekavirom je načeloma varno in povezano z malo neželenimi učinki. Vendar pa vsako dodatno zdravljenje za krhke rakave bolnike, ki že zaradi rakave bolezni prejemajo številna zdravila, pomeni dodatno možnost neželenih učinkov in interakcij. Po drugi strani pa še pravočasno odkritje običajno povsem nezavedne kronične okužbe s HBV in ustrezno ukrepanje lahko prepreči dodatno breme, ki ga prinašajo življenje ogrožajoče posledice reaktivacije hepatitisa B. Ker priporočila na tem področju še niso dorečena in vse krovne strokovne organizacije, vključno z ASCO, spodbujajo k dodatnemu znanju in podatkom, smo se v Sloveniji odločili zasnovati in izvesti prospektivno klinično raziskavo, ki nam bo odgovorila na vprašanje o pojavnosti kroničnih nosilcev HBV v naši današnji populaciji bolnikov z limfomi in bolnikov s solidnimi raki ter nam bo dala podatke o učinkovitosti in varnosti protivirusnega predčasnega zdravljenja oz. kemoprofilakse pri naših bolnikih. To pomeni, da bomo med vsesplošno raziskavo in v času do ugotovitev na podlagi lastnih podatkov vse bolnike z limfomi in solidnimi raki pred uvedbo sistemskega zdravljenja presejalno testirali na prisotnost HBsAg in anti-HBc v krvi in ob morebitnem pozitivnem rezultatu tudi ustrezno ukrepali. Ti podatki bodo morali odgovoriti na vprašanje, kakšna je dejanska pojavnost kroničnih nosilcev HBsAg v neki populaciji, tako glede na območje in druge dejavnike tveganja za okužbo s HBV, kot tudi glede na vrsto raka. Samo na temelju teh podatkov bo mogoče z gotovostjo presoditi o smiselnosti presejanja na okužbo s HBV v določeni geografski populaciji, kot tudi v določeni populaciji rakavih bolnikov, glede na vrsto raka. Dodatno bomo dobili podatke

o reaktivaciji HBV in umrljivosti zaradi HBV v naši populaciji bolnikov, ki bodo deležni predbolezenskega zdravljenja oz. kemoprofilakse.

Samo na temelju svojih izsledkov široko zastavljene prospektivne študije in ob upoštevanju dodatnih spoznanj, pridobljenih v okviru mednarodnih raziskav, ki že potekajo, bo mogoče oblikovati jasna in dokončna priporočila o presejanju in preprečevanju reaktivacije hepatitisa B pri slovenskih bolnikih z rakom, ki se sistemsko zdravijo. Gotovo pa nobena priporočila ne bodo dokončna, saj prihajajo številna nova sistemska zdravila za raka, katerih vpliv na reaktivacijo okužbe s HBV bo treba vedno znova skrbno proučiti.

### Literatura

1. Matičič M, Poljak M. Slovenske nacionalne usmeritve za preprečevanje reaktivacije hepatitisa B pri bolnikih, ki potrebujejo imunosupresivno zdravljenje. *Zdrav Vestn* 2010; 79: 599–608.
2. Anon. EASL Clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009; 50: 227–42.
3. Lok AS, McMahon BJ. AASLD practice guidelines. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009; 50: 1–39.
4. Lalazar G, Rund D, Shouval D. Screening, prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with haematological malignancies. *Br J Haematol* 2007; 136: 699–712.
5. Artz AS, Somerfield MR, Feld JJ, Giusti AF, Kramer BS, Sabichi AL, idr. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: Chronic hepatitis B virus infection screening in patients receiving cytotoxic chemotherapy for treatment of malignant diseases. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3199–3202.
6. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004; 11: 97–107.
7. McMahon BJ. Epidemiology and natural history of hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2005; 25 (Suppl 1): 3–8.
8. Tomažič J. Biološka zdravila in okužbe. *Zdrav Vestn* 2010; 79: 726–34.
9. Evens AM, Jovanovic BD, Su YC, et al. Rituximab-associated hepatitis B virus (HBV) reactivation in lymphoproliferative diseases: meta-analysis and examination of FDA safety reports. *Ann Oncol* 2010 Nov 29. [Epub ahead of print].
10. Kusumoto S, Tanaka Y, Ueda R, Mizokami M. Reactivation of hepatitis B virus following rituximab-plus-steroid combination chemotherapy. *J Gastroenterol.* 2011; 46 (1): 9–16.
11. Iannitto E, Minardi V, et al. Hepatitis B virus reactivation and alemtuzumab therapy. *Eur J Haematol.* 2005; 74 (3): 254–8.
12. Martyak LA, Taqavi E, Saab S. Lamivudine prophylaxis is effective in reducing hepatitis B reactivation and reactivation-related mortality in chemotherapy patients: a meta-analysis. *Liver Int* 2008; 28: 28–38.
13. Ziakas PD, Karsaliakos P, and Mylonakis E. Effect of prophylactic lamivudine for chemotherapy-associated hepatitis B reactivation in lymphoma: a meta-analysis of published clinical trials and a decision tree addressing prolonged prophylaxis and maintenance. *Haematologica* 2009; 94: 998–1005.
14. Markovič S, Drožina G, Vovk M, Fidler-Jenko M. Reactivation of hepatitis B but not hepatitis C in patients with malignant lymphoma and immunosuppressive therapy: a prospective study in 305 patients. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 2925–30.
15. Hwang S, Fisch M, Zhang H, Kallen MA, Routbort M, Lal L, Vierling J, and Suarez-Almazor M. Hepatitis B screening and positivity prior to chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010; 28 (suppl; abstr 9008).