

Smjernice za liječenje kroničnog hepatitisa B

Ciljevi liječenja: zaustavljanje replikacije virusa i smanjenje upalne aktivnosti bolesti, čime se bitno smanjuje rizik za razvoj fibroze, ciroze i hepatocelularnog karcinoma (HCC). Terapija također poboljšava kvalitetu života bolesnika. HBsAg negativizacija događa se rijetko, u 1-2% slučajeva (kod HBeAg negativnih) do 10% (kod HBeAg pozitivnih) kroz 5 godina liječenja te obično predstavlja funkcionalno izlječenje, te se u takvom slučaju terapija prekida. U svim ostalim slučajevima terapija je obično trajna.

Procjena stadija bolesti

Prije odluke o liječenju potrebno je procijeniti aktivnost bolesti. Razlikujemo kronični B hepatitis, to su većinom bolesnici s jasnom indikacijom za liječenje i kroničnu HBV infekciju, kod koje je liječenje indicirano samo u nekim slučajevima, ali je uvijek potrebno praćenje.

Tablica 1. Kronični B hepatitis

	HBeAg +	HBeAg -
HBV DNA	10 000 - 10 000 000 IU/ml ili >50 000 kopija/ ml	>2000 IU /ml ili >10 000 kopija /ml
ALT	iznad gornje granice normale	iznad gornje granice normale
PHD (indeks aktivnosti i stadij fibroze)	umjeren / izražen	umjeren / izražen
Nalaz elastografije	≥5,5 KPa	≥5,5 KPa
Stara terminologija	Imunoreaktivna faza	HBeAg neg. kronični hepatitis

Tablica 2. Kronična HBV infekcija

	HBeAg +	HBeAg -
HBV DNA	> 10 000 000 IU/ml	<2000 IU /ml ili <10 000 kopija/ ml
ALT	normalan	normalan
PHD (indeks aktivnosti i stadij fibroze)	0/ minimalan	0/ minimalan
Nalaz elastografije	<5,5 KPa	<5,5 KPa
Stara terminologija	Imunotolerantna faza	Inaktivni nosioc

U svakog bolesnika s HBV infekcijom treba učiniti: Bil, AST, ALT, AF, GGT, HBV DNA, kompletne HBV markere, elastografiju (tj "fibroskan", koji je zamijenio potrebu za biopsijom) te ponoviti viremiju i aminotferaze u razmaku od 3 mjeseca u graničnim slučajevima. Također je potrebno učiniti KKS, PV, albumin, kreatinin, AFP i UZV abdomena. U uznapredovalih slučajeva bolesti ovi parametri koriste se za izračun Child-Pugh (CTP) i MELD indeksa.

Tablica 3. Indikacije za liječenje (ispunjena sva 3 uvjeta)

Povišen ALT
Prisustvo fibroze (F1-F4) ili sukladna vrijednosti elastografije
Viremija HBV DNA > 10000 kopija/ml tj. >2000 IU/ml
Ili prisustvo dodatnih indikacija za liječenje

Tablica 4. Nadopuna indikacija za liječene/profilaksu prema EASL preporukama iz 2017 god.

Svi bolesnici s cirozom (elastografija >12,5 KPa) bez obzira na razinu ALT i HBV DNA + ali visina nebitna
ALT 2x viši od normale, uz viremiju >100 000 kopija/ml (>20 000 IU/ml) bez obzira na fibrozu
HBeAg+, stariji od 30 godina, uz visoku viremiju, liječiti bez obzira na ALT i stadij fibroze
Ekstrahepatalne manifestacije HBV infekcije - bez obzira na ispunjenog drugih kriterija (vaskulitis, neuropatija, glomerulonefritis, poliarteritis nodosa i druge)
Hepatocelularni karcinom ili HBV ciroza u anamnezi kod roditelja i braće s HBV infekcijom
Profilaktička primjena kod trudnica koje imaju visoku viremiju radi sprečavanja vertikalne transmisije
Profilaktična primjena kod bolesnika na određenim oblicima imunosupresivne terapije
Snižavanje HBV viremije kod zdravstvenih djelatnika koji vrše invazivne postupke
Teški akutni hepatitis B

Lijekovi koji se primjenjuju kod HBV infekcije

Temelj liječenja su nukleozidni/nukleotidni analozi (NA) s jakim antivirusnim učinkom i visokom barijerom za razvoj rezistencije. Prvi izbor terapije predstavljaju tenofovir DF (TDF) i entecavir (ETV) te za određene indikacije tenofovir alafenamid (TAF). Lijekovi inhibiraju sintezu virusne HBV DNA izvan jezgre hepatocita, stoga je terapija obično trajna jer po prestanku dolazi do ponovne replikacije HBV zbog prisutnosti intranuklearne HBV cccDNA.

Tablica 5. Nukleoz(t)idni analozi za liječenje HBV infekcije

TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARAT (TDF)	1x1 tbl a 245 mg dnevno
ENTECAVIR (ETV)	1x1 tbl a 0,5 mg (ili 1 mg*) dnevno
TENOFOVIR ALAFENAMID (TAF)	1x1 tbl a 25 mg dnevno
LAMIVUDIN** (LAM)	1x1 tbl a 100 mg dnevno

*Bolesnici s dekompenziranom cirozom i oni prethodno izloženi lamivudinu dobivaju dnevnu dozu od 1 mg entecavira dnevno

**Primjenjuje se u iznimnim slučajevima

Tenofovir DF (TDF) uz dobru supresiju viremije, ima najbolju barijeru za razvoj rezistencije, koja se praktički uopće ne javlja u tijeku terapije. Pogodan je za bolesnike koji su prethodno razvili rezistenciju na lamivudin i entecavir, zbog drugačijeg profila rezistencije, kao i za bolesnike koji do sada nisu liječeni. Uzima se u dozi od 1 tbl a 245 mg dnevno. U tijeku terapije prate se uz ostale rutinske nalaze i vrijednosti kreatinina. U slučaju pogoršanja bubrežne funkcije i eGRF <60 ml/min/1,73m² preporučuje se promjena terapije. Tada se daje entecavir, ako nema rezistencije, a ako postoji podatak o prethodnoj rezistenciji na lamivudin ili entecavir primjenjuje se tenofovir alafenamid (TAF). Tenofovir se može primjenjivati u trudnoći. Nije pogodan za bolesnike s izraženom osteoporozom. Također se može primjenjivati u dekompenziranoj cirozi.

Entecavir (ETV) je nukleozidni analog koji se primjenjuje u dozi od 1 tbl 0,5 mg dnevno. Bolesnici s dekompenziranom cirozom i oni prethodno izloženi lamivudinu dobivaju dnevnu dozu od 1 mg dnevno*. Razvoj rezistencije može se očekivati u samo 1,2% liječenih kroz 5 godina, ali ako su prethodno bili izloženi lamivudinu, onda je razvoj rezistencije prisutan u oko 50% kroz 5 godina, pa je tome potrebno prilagoditi monitoriranje HBV DNA. Bolesnici koji su prethodno liječeni lamivudinom, a razvili su rezistenciju, nisu pogodni za terapiju entecavirom zbog profila križne rezistencije. Kod

bubrežne insuficijencije predviđena je korekcija doze. Ne primjenjuje se kod trudnica. Može se davati djeci starijoj od 2 godine. Također se može primjenjivati u dekompenziranoj cirozi.

Tenofovir alafenamid (TAF) ima manju renalnu toksičnost pa je rezerviran za bolesnike s kroničnom HBV infekcijom koji imaju bubrežnu insuficijenciju ili osteoporozu, a ne mogu primiti entekavir zbog prethodne rezistencije na entecavir ili lamivudin. Doza tenofovir alafenamid je 1 tbl a 25 mg dnevno. U dekompenziranoj cirozi CTP >9 nema dovoljno podataka o sigurnosti za TAF, pa je potrebno pomno nadzirati nuspojave.

Tablica 6. Indikacije za primjenu TAF ili ETV umjesto tenofovira DF

TAF* ili entekavir su terapija izbora kod:
Dob >60 god
Osteoporoza ili sklonost frakturama u anamnezi
Kronična terapija kortikosteroidima
eGRF <60ml/min/1,73m ² ili pogoršanje postojeće eGRF za više od 25% u tijeku terapije TDF
Albuminurija >30 mg /dan, hiposfosfatemija <2,5 mg/dl
Hemodijaliza
Konkomitantna nefrotoksična terapija, hipertenzija, nekontrolirani diabetes

*TAF ako se zbog rezistencije ne može primijeniti entekavir

Lamivudin (LAM). Započinjanje terapije s lamivudinom više se ne preporučuje zbog brzog razvoja rezistencije. Iznimno, bolesnici koji su godinama na terapiji lamivudinom s dobrom supresijom viremije i bez nuspojava, mogu tu terapiju nastaviti do eventualnog razvoja rezistencije. Također je moguća primjena kod terapije ili profilakse za koju se predviđa da će biti kratkoročna. Nakon pet godina primjene razvoj virusne rezistencije na LAM je i do 50%. Adefovir i telbivudin se više ne primjenjuju zbog bolje efikasnosti prethodno navedenih lijekova.

Tablica 7. Usporedba indikacija kod nukleoz(t)idnih analoga za liječenje HBV infekcije

	Tenofovir DF	Entecavir	TAF
Dekompenzirana ciroza	+	+	-
Bubrežna insuficijencija	-	+	+
Osteoporoza	-	+	+
Prethodna rezistencija na lamivudin	+	-	+
Djeca 2-12 god	-	+	-
Trudnoća/dojenje	+	-	-

Trajanje terapije

Terapija nukleoz(t)idnim analogima je većinom trajna ili do negativizacije HBsAg. Kod HBeAg pozitivnih, koji postanu u tijeku terapije anti HBe negativni, terapija se daje još 12 mjeseci od toga događaja, a pacijent se i dalje prati u vezi aktivnosti bolesti.

Također, terapija se daje sve dok postoji dobar odgovor ili do pojave rezistencije na određeni lijek kada se on mijenja. Terapija je trajna u svih bolesnika s HBV cirozom.

Dobar odgovor na terapiju kod primjene nukleozidnih analoga definiran je sljedećim kriterijima:

- virološki odgovor - negativan HBV DNA PCR (6 do 12 mjeseci od započinjanja terapije)
- biokemijski - ALT u granicama normale
- patohistološki - poboljšanje HAI indeksa za 2 boda bez pogoršanja fibroze u odnosu na stanje prije terapije.

Monitoriranje u tijeku terapije ETV, TDF i TAF-om

Potrebno je periodično pratiti vrijednosti bilirubina, jetrenih enzima, kreatina i KKS, obično u razmaku od 3 mjeseca u prvoj godini, potom svakih 6 mjeseci. Kod primjene TDF kontrolira se i eGFR. U bolesnika s cirozom prati se i albumin te PV kao i klinički znakovi dekompenzirane jetrene bolesti. Jednom godišnje potrebno je učiniti HBV radi rijetkog, ali ipak mogućeg gubitka HBsAg. HBV DNA se kod terapije lamivudinom određuje svakih 6 mjeseci, a prema smjernicama HZZO-a također i kod terapije TDF i ETV. SMPC entecavira predviđa kontrolu HBV DNA nakon 2 godine u prethodno lamivudinom neliječenih bolesnika, dok je pojava rezistencije na TDF malo vjerojatna. UZV abdomena u svrhu otkrivanja HCC radi se svakih 6 mjeseci, u bolesnika starijih od 40 godina s uznapredovalom fibrozom, jer je pojava HCC moguća i unatoč antivirusnoj terapiji. Također je povećan rizik u bolesnika muškog spola s dugim trajanjem HBV infekcije. Za osobe s cirozom screening HCC je doživotan čak i u slučaju HBsAg negativizacije. PAGE B score daje podatke o riziku pojave HCC kod takvih bolesnika pa oni mogu biti klasificirani u grupu s malim, srednjim i visokim rizikom. Nije jasno definirano koliko je često potreban screening u mladih osoba s niskom fibrozom koji spadaju u grupu s niskim rizikom pojave HCC.

Prekid terapije

Prekid terapije ponekad može uzrokovati tešku egzacerbaciju hepatitisa pa je kontraindiciran u bolesnika s cirozom. U nekih HBeAg negativnih bolesnika s niskom aktivnosti bolesti, koji su na terapiji preko 3 godine uz dobru supresiju viremije, može se prekinuti terapiju, ali i pomno pratiti moguću reaktivaciju bolesti u idućih 6 mjeseci i kasnije. U tom periodu potrebno je svakih 1 do 2 mj monitorirati HBV DNA i ALT. Terapija se ponovno započinje u reaktivaciji bolesti. Kod blažih oblika reaktivacije moguće je pričekati spontani ishod i eventualni gubitak HBsAg.

Postupak kod neuspjeha terapije NA

Bitno je da prva linija započete terapije nije povezana s brzim razvojem rezistencije, iz tog razloga sada više lamivudin nije više pogodan za dugotrajne terapije. U slučaju neuspjeha treba provjeriti redovitost uzimanja terapije. Iduća linija terapije kod razvoja rezistencije treba biti vođena podacima o križnoj rezistenciji, a promjenu terapije treba poduzeti čim se rezistencija razvije, odnosno dođe do porasta viremije. Moguće je učiniti i test rezistencije za LAM, ETV i TDF.

Monitoriranje bolesnika koji nemaju kriterije za terapiju

Ono se provodi u većini slučajeva svakih 6 mjeseci. Mlađi od 30 godina koji su HBeAg pozitivni kontroliraju se svakih 4 do 6 mjeseci, ako nemaju kriterije za liječenje. HBeAg negativni s HBV DNA <2000 IU kontroliraju se svakih 6 do 12 mjeseci. HBeAg negativni koji imaju viremiju >2000 IU bez drugih kriterija za terapiju kontroliraju se svaka 3 mjeseca prvu godinu, zatim svakih 6 mjeseci.

Terapija pegiliranim interferonom alfa 2 kroz 48 tjedana preporučala se u liječenju prije pojave visoko učinkovitih nukleoz(t)idnih analoga. Terapija je povezana s brojnim nuspojavama i kontraindikacijama za primjenu (npr. autoimune bolesti, dekompenzirana ciroza, psihijatrijske bolesti, trombocitopenija i druge). U Hrvatskoj dominira HBV virus genotipa D koji je povezan s lošim odgovorom na pegilirani interferon. Terapije se eventualno može razmotriti kod mlađih bolesnika koji imaju visok ALT, nisku viremiju, HBeAg pozitivitet što su faktori za bolji odgovor. Ako se primjenjuje, treba poštovati i pravila prekida terapije: ako nema odgovarajućeg pada HBV DNA i HBsAg nakon 12 ili 24 tjedna liječenja.

Kombinirana terapija

Istovremena kombinacija NA i pegiliranog interferona se ne preporučuje. Također se ne preporučuje kombinacija nukleozidnih analoga (osim u rijetkim slučajevima nepotpune supresije viremije bez razvoja rezistencije).

Liječenje bolesnika s dekompenziranom cirozom

Bazira se na primjeni nukleoz(t)idnih analoga (TDF, ENT) bez obzira na visinu viremije, uz istovremenu evaluaciju za transplantaciju jetre. Kod dekompenzirane ciroze, bez transplantacije jetre teško je

očekivati bitno poboljšanje kvalitete života i preživljenja. Potrebno je monitoriranje zbog veće mogućnosti nuspojava NA - laktične acidoze i bubrežne disfunkcije. Pegilirani interferon je kontraindiciran.

HBV infekcija u trudnoći

U prvom trimestru provodi se HBsAg screening. Za trudnice s aktivnom HBV infekcijom uz napredovanje fibroze preporuka je terapija tenofovirom DF bez obzira na stadij trudnoće, a ako su već od prije na antivirusnoj terapiji, onda terapija treba biti promijenjena u TDF. Sve trudnice s viremijom većom od 200 000 IU/ml ili 1 000 000 kopija/ml na početku zadnjeg trimestra trebaju dobivati profilaksu tenofovirom od 24 tjedna trudnoće pa do 12 tjedana nakon poroda. Unutar 12 sati od poroda dijete treba dobiti HBIG i cjepivo protiv hepatitisa B.

HBV infekcija u djece

Histološka i biokemijska aktivnost HBV infekcije u djece je obično niska tako da većinom ne ispunjava uobičajene kriterije za terapiju, ali ako su oni prisutni dolazi u obzir terapija ETV i TDF ovisno o dobi. Entecavir se može davati u starijih od 2 godine, a tenofovir u starijih od 12 godina.

HDV/HBV koinficirani bolesnici

Oni se liječe pegiliranim interferonom alfa 2 kroz 48 tjedana uz primjenu NA ako je prisutna HBV replikacija.

HBV/HIV koinficirani bolesnici

HBV/ HIV koinficirani bolesnici trebaju se liječiti s TDF i TAF baziranim protokolima ART terapije i započeti ART terapiju bez obzira na visinu CD4 stanica.

HBV/ HCV koinficirani bolesnici

Ako postoje standardni kriteriji za HBV terapiju, dobivaju NA. U tijeku liječenja HCV infekcije i nakon, osobe s kroničnom HBV infekcijom niske aktivnosti mogu doživjeti reaktivaciju, pa HBsAg pozitivni trebaju dobivati NA u tijeku DAA terapije i još 12 tjedana poslije, uz trajno praćenje nakon terapije. HBsAg negativni koji su anti Hbc pozitivni trebaju praćenje HBV DNA u slučaju porasta ALT.

Zdravstveni radnici s kroničnom HBV infekcijom

Zdravstveni radnici koji izvode invazivne zahvate, koji mogu dovesti do ekspozicije bolesnika HBV virusom, ako imaju viremiju veću od 200 IU/ml (1000 kopija/ml) mogu se liječiti NA uz periodične provjere visine viremije.

Akutni hepatitis B

Bolesnici s teškim akutnim hepatitisom B, trebaju primati NA i biti evaluirani zbog eventualne potrebe transplantacije (po Clichy ili Kings College kriterijima). Clichy kriteriji za transplantaciji su prisutna encefalopatija 3 - 4 stupnja uz faktor zgrušavanja V <20-30%. Kriteriji za primjenu NU, ako transplantacija još nije indicirana, su INR >1,5, perzistiranje ikterusa više od 4 tjedna, ili znakovi akutnog jetrenog popuštanja. Mogu se primijeniti ENT ili TDF. Primjena ne povećana rizik prelaska u kronicitet. Stoga u praksi svakom pacijentu s dokazanom akutnom HBV infekcijom može se dati gore navedena terapija.

Prevenција HBV reaktivacije nakon transplantacije jetre

Provodi se hepatitis B imunoglobulinima u kombinaciji s nukleos(t)dnim analogom radi prevencije rekurentne HBV infekcije. Bolesnici s niskim rizikom mogu prekinuti HBIG, ali trebaju monopofilaksu s efikasnim NA. HBsAg negativni bolesnici koji primaju jetru donora sa znakovima prošle HBV infekcije, traju primati trajnu profilaksu NA.

Bolesnici na dijalizi i bolesnici s transplantiranim bubregom

U svih takvih bolesnika treba učiniti HBV markere. Oni koji su HBsAg pozitivni i na dijalizi liječe se entecavirom ili tenofovir alafenamidom, ako imaju indikacije za liječenje. Svi transplantirani HBsAg pozitivni kao profilaksu ili liječenje dobivaju također ETV ili TAF. Bubrežna funkcija treba se pomno pratiti u tijeku terapije NA. HBsAg negativni, a anti HBc pozitivni pacijenti, nakon transplantacije bubrega, prate se za pojavu reaktivacije.

Bolesnici na imunosupresivnoj terapiji ili kemoterapiji

Reaktivacija HBV infekcije u uvjetima imunosupresije može dovesti do teškog i nekad fatalnog hepatitisa. Bolesnici koji primaju kemoterapiju, imunosupresivnu terapiju zbog autoimunih bolesti, te bolesnici nakon transplantacije solidnih organa ili hematopoetskih matičnih stanica pod rizikom su reaktivacije HBV infekcije. Njih treba testirati na HBV markere i HBV DNA prije imunosupresije. Svi koji su HBsAg poz, trebaju dobivati ETV ili TDF ili TAF kao liječenje ili kao profilaksu, bez obzira koji se imunosupresivni lijek ili protokol primjenjuje. Pod najvećim rizikom smatraju se osobe koje primaju anti-CD20 monoklonalna protutijela ili se provodi terapija nakon transplantacije hematopoetskih matičnih stanica. Profilaksa NA u takvim slučajevima se provodi nakon prekida imunosupresije još 18 mjeseci ako su u protokolu bila anti CD-20 protutijela, ili 12 mjeseci za druge režime, a monitoriranje još 12 mj. nakon prekida profilakse. Vidjeti tablicu 8.

Druga kategorija su HBsAg negativni bolesnici koji su anti HBc pozitivni, bez obzira na anti HBs status, (koji može biti ili pozitivan ili negativan) – vidjeti tablicu 9. I kod njih treba učiniti HBV DNA prije i u tijeku terapije.

Takvi bolesnici trebaju dobivati profilaksu NA ako primaju terapiju koja predstavlja značajan rizik za HBV reaktivaciju. Kod bolesnika koji su HBsAg negativni, anti HBc pozitivni i primaju imunosupresivnu terapiju koja ima mali rizik HBV reaktivacije, profilaksa obično nije potrebna, već praćenje – (tablica 9, npr kod terapije glukokortikoidima, anti-TNF protutijelima, metotreksatom i drugim navedenim grupama lijekova).

Kod tih bolesnika kontroliramo HBsAg i HBV DNA svakih 1 do 3 mj, i ako postanu detektabilni, započinje se ETV ili TNF ili TAF, čim prije i neovisno o vrijednostima ALT. Za svaki novi potencijalni imunosupresivni lijek potrebno provjeriti njegov SMPC.

U određenim okolnostima protrahirane imunosupresije, nepoznatog rizika novih bioloških lijekova, ili kod ograničene mogućnosti monitoringa i suradnje s bolesnikom, odlučujemo se za profilaktičku primjenu NA i kod HBsAg negativnih bolesnika.

Tablica 8. Postupak za HBsAg pozitivne bolesnike na imunosupresivnoj terapiji, kemoterapiji i terapiji kod transplantacije organa.

HBsAg poz		
Stupanj rizika reaktivacije HBV	Vrste lijekova	Profilaksa reaktivacije hepatitisa
Vrlo visok rizik >20%	Anti CD-20 protutijela Terapija kod tx matičnih stanica	SVI PRIMAJU PROFILAKSU
Visok rizik 11-20%	Anti CD-52 protutijela Kortikosteroidi	

	>20 mg, kroz >4tj	TNF ili ENT ili TAF Profilaksa NA se provodi i nakon prekida imunosupresije još 18 mjeseci ako su u protokolu bila anti CD-20 protutijela, ili 12 mjeseci za druge režime
Umjereni rizik 1-10%	Citotoksična kemoterapija bez kortikosteroida Anti TNF Terapija protiv odbacivanja nakon tx solidnih organa Abatacept Ustekinumab TK i mTOR inhibitori	
Mali rizik <1%	Metotreksat Azatioprin	
Nepoznat rizik	Novi lijekovi, provjeriti SMPC	

Tablica 9. HBsAg neg, anti HBc pozitivni bolesnici - postupak kod bolesnika na imunosupresivnoj terapiji, kemoterapiji i terapiji kod transplantacije organa

HBsAg negativni, anti HBc pozitivni, (anti HBs pozitivan ili negativan)		
Stupanj rizika reaktivacije HBV	Vrste lijekova	Profilaksa reaktivacije hepatitisa
Umjeren rizik 1-10%	Anti CD-20 protutijela Terapija kod tx matičnih stanica	Primaju profilaksu NA (TNF ili ETV ili TAF) (po protokolu kao da su HBsAg pozitivni)
Mali rizik <1%	Anti CD- 52 protutijela Kortikosteroidi >20 mg/dan	Praćenje HBV DNA svakih 1 do 3 mjeseca a terapija u slučaju reaktivacije
Vrlo mali rizik	Citotoksična kemoterapija bez kortikosteroida Anti TNF Metotrexat Azathioprine	
Nepoznat rizik	Transplantacija solidnih organa Novi lijekovi, provjeriti SMPC	Individualne odluke

Ekstrahepatalne manifestacije kronične HBV infekcije

Ekstrahepatalne manifestacije najčešće uključuju vaskulitis kože, poliarteritis nodosa, artralgijske, perifernu neuropatiju i glomerulonefritis. Bolesnici s HBV viremijom i ekstrahepatalnim manifestacijama trebaju biti liječeni NA (dok je pegilirani interferon kontraindiciran). Plazmafereza, kortikosteroidi i drugi imunosupresivni lijekovi mogu biti korisni u početnoj fazi u određenim slučajevima, uvijek u kombinaciji s NA.

HBV infekcija sada i u budućnosti

Unatoč obveznom cijepljenju od 1999. godine, kronični hepatitis B i dalje je javnozdravstveni problem. HBV infekcija predstavlja multidisciplinarni izazov za liječenje, naročito kod bolesnika s dekompenziranom cirozom, hepatocelularnim karcinomom i imunosupresivnom terapijom kao i kod fulminantnih oblika bolesti. Sada dostupne terapije imaju svrhu smanjivanja aktivnosti kronične HBV

infekcije. Ipak, virusna cccDNA može perzistirati čak i nakon HBsAg negativizacije te su u razvoju novi biomarkeri za procjenu stadija i aktivnosti HBV infekcije. Također, u razvoju su nove terapije koje bi mogle utjecati na multiple faze u životnom ciklusu virusa i koje imaju potencijal potpunog izlječenja od HBV infekcije. U međuvremenu važno je preporučiti cijepljenje svim ne cijepljenim osobama.

Kratice

HBV - hepatitis B virus

HCC - hepatocelularni karcinom

ALT - alanin aminotransferaza

PHD - patohistološka dijagnoza

NA - nukleozidni ili nukleotidni analozi

F1- F4 - stadiji fibroze jetre po Metavir indeksu

MELD - Model for end stage liver disease

CTP score - Child Pugh indeks za stadije ciroze jetre

TDF - Tenofovir disoproksil fumarat

ETV - Etecavir

TAF - Tenofovir alafenamid

eGRF - pretpostavljena brzina glomerularne filtracije

SMPC - sažetak svojstava lijeka

PAGE B score - algoritam za predikciju rizika HCC u toku terapije NA kroničnog hepatitisa B, ovisno o dobi, spolu i fibrozi

ART - antiretrovirusna terapija

HBIG - hepatitis B imunoglobulin

Literatura

1. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017;67(2):370-398.
2. Stanaway JD, Flaxman AD, Naghavi M, et al. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2016;388(10049):1081-1088.
3. Vilibić-Cavlek T, Kucinar J, Ljubin-Sternak S, Kaić B, Lazarić-Stefanović L, Kolarić B. Prevalence of viral hepatitis in Croatian adult population undergoing routine check-up, 2010-2011. *Cent Eur J Public Health.* 2014;22(1):29-33.
4. Entecavir - Summary of product characteristics 4/2017
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/entecavir-accord-epar-product-information_en.pdf
5. Viread - European Medicines Agency.
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/viread>
6. Marcellin P, Zoulim F, Hézode C, et al. Effectiveness and Safety of Tenofovir Disoproxil Fumarate in Chronic Hepatitis B: A 3-Year, Prospective, Real-World Study in France. *Dig Dis Sci.* 2016;61(10):3072-3083.
7. Zoulim F, Locarnini S. Optimal management of chronic hepatitis B patients with treatment failure and antiviral drug resistance. *Liver Int* 2013; 33:116-124.
8. Pattullo V. Prevention of Hepatitis B reactivation in the setting of immunosuppression. *Clin Mol Hepatol.* 2016; 22:219-237.
9. Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, Lim JK, Falck-Ytter YT; American Gastroenterological Association Institute. American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology.* 2015;148(1):215-219.
10. Pan CQ, Duan Z, Dai E, et al. Tenofovir to Prevent Hepatitis B Transmission in Mothers with High Viral Load. *N Engl J Med.* 2016;374(24):2324-2334.
11. European AIDS Clinical Society. Treatment Guidelines 2016; v.8.1.
http://www.eacsociety.org/files/guidelines_8.1-english.pdf
12. Collins JM, Raphael KL, Terry C, et al. Hepatitis B Virus Reactivation During Successful Treatment of Hepatitis C Virus With Sofosbuvir and Simeprevir. *Clin Infect Dis.* 2015;61(8):1304-1306.
13. Mazza C, Dal Maso L, Urraro T, et al. Hepatitis B virus related cryoglobulinemic vasculitis: A multicentre open label study from the Gruppo Italiano di Studio delle Crioglobulinemie - GISC. *Dig Liver Dis.* 2016;48(7):780-784.
14. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated CDC recommendations for the management of hepatitis B virus infected health-care providers and students. *MMWR Recomm Rep* 2012;61:1-12.