

Smjernice za liječenje kroničnog hepatitisa B 2025. godine

Kada i koga treba testirati na HBV infekciju

Potrebno je učiniti HBsAg i anti-HBc kod početnog probira kod osoba:

- s povišenim jetrenim enzimima,
- bolesnika sa cirozom i fibrozom jetre
- bolesnika s karcinomom jetre,
- bolesnika na dijalizi,
- bolesnika s ekstrahepatalnim manifestacijama koje mogu biti povezane s HBV infekcijom,
- osoba s HIV i HCV infekcijom,
- sve bolesnike na imunosupresivnoj terapiji ili kemoterapiji, te bolesnike s imunodeficijencijama,
- bolesnika koji se pripremaju na transplantaciju organa ili matičnih stanica,
- osoba s povišenim rizikom ekspozicije HBV, tj. osobe iz regija sa srednjom i visokom HBsAg prevalencijom,
- članove kućanstava i spolne partnere HBV inficiranih osoba,
- osobe koje se liječe zbog spolno prenosivih bolesti,
- sadašnje i bivše intravenske ovisnike.

Ciljevi liječenja kroničnog hepatitisa B su zaustavljanje replikacije virusa i smanjenje upalne aktivnosti bolesti čime se značajno smanjuje rizik za progresiju fibroze, razvoja ciroze i hepatocelularnog karcinoma (HCC). Funkcionalno izlječenje, odnosno HBsAg negativizacija događa se rijetko, u 1-2% kod HBeAg negativnih, odnosno do 10% kod HBeAg pozitivnih kroz 5 godina liječenja.

Procjena stadija bolesti i inicijalna obrada bolesnika

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.

	Kronični B hepatitis	Kronična HBV infekcija
HBV DNA	>2000 IU /ml ili >10 000 kopija /ml	< 2000 IU /ml kod HBeAg negativnih ili obično >10,000,000 IU/ml kod HBeAg poz
ALT	iznad gornje granice normale	normalan
PHD (indeks aktivnosti i stadij fibroze)	umjeren / izražen	F0 po Metaviru/ minimalan
Nalaz elastografije	≥ 5,5 KPa	< 5,5 KPa

*trajanje bolesti > 6 mjeseci, prisutna većina kriterija

U svakog bolesnika s HBV infekcijom prilikom inicijalne obrade potrebno je učiniti: KKS, ureja, kreatinin, Na, bilirubin, AST, ALT, ALP, GGT, PV/INR, albumini, lipidogram, HBV DNA PCR (viremiju), kompletne HBV markere, testiranje na HCV i HDV infekciju i anti-HIV, te **elastografiju** (tj. "Fibroscan", koji je zamijenio potrebu za biopsijom). U bolesnika s uznapredovalom fibrozom preporučuje se i AFP te izračun Child-Pugh (CTP) i MELD indeksa. U graničnim slučajevima potrebno je ponoviti viremiju i aminotransferaze u razmaku od 3 mjeseca. Također je potrebno učiniti i UZV abdomena.

Vrijednosti **VCTE elastografije** (FibroScan®) i granične vrijednosti preporučene u smjernicama EASL 2025 iznose:

- >7 kPa za značajnu fibrozu (F2 do F3 Metavir)
- >8 kPa za uznapredovalu fibrozu (F3 ili F4 Metavir)
- >11 kPa za cirozu

Vrijednosti elastografije više od 8 kPa govore za uznapredovalu kroničnu jetrenu bolest te se ta vrijednost koristi u odlukama vezanim za liječenje, učestalije praćenje, praćenje daljnjeg razvoja fibroze, kao i za identifikaciju bolesnika koji imaju viši rizik za razvoj hepatocelularnog karcinoma.

Ciljevi terapije

Ciljevi terapije su smanjivanje morbiditeta od ciroze, jetrene dekompenzacije i hepatocelularnog karcinoma.

Markeri uspjeha terapije su:

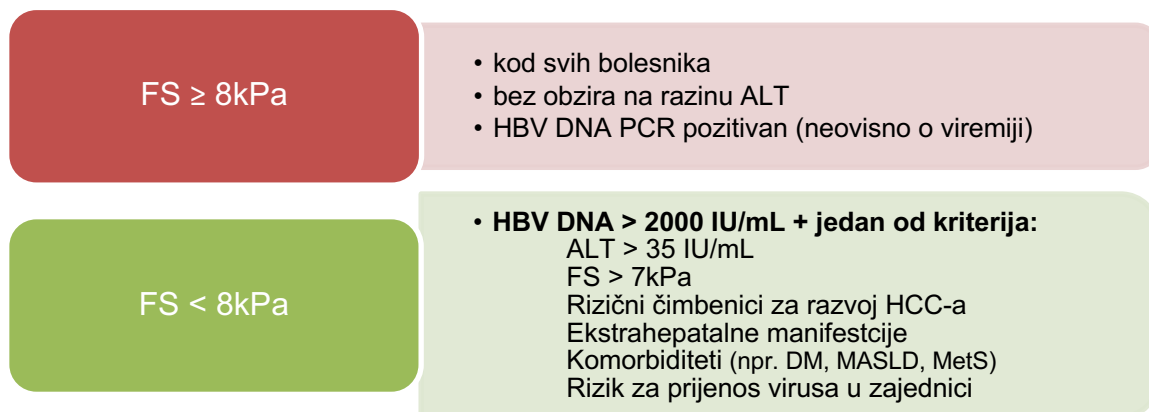
- trajna supresija replikacije virusa (negativan HBV DNA PCR)
- normalizacija ALT
- te u rijetkim slučajevima gubitak HBsAg kao definitivni cilj terapije.

Dodatni ciljevi terapije su: poboljšanje jetrene fibroze, ekstrahepatalnih manifestacija, poboljšanje kvalitete života, prevencija HBV transmisije i prevencija HBV reaktivacije.

Kriteriji za početak antivirusnog liječenja:

Odluka o početku antivirusnog liječenja donosi se na temelju (1) procjene stadija fibroze fibroelastografijom, (2) razini HBV DNA, (3) vrijednostima ALT-a i (4) rizičnim čimbenicima za razvoj fibroze/ciroze i komplikacija, odnosno dodatnim indikacijama za liječenje.

- **Liječenje se započinje kod svih bolesnika s cirozom (FS $\geq$ 11kPa) i uznapredovalom fibrozom (FS $\geq$ 8kPa) neovisno o razini ALT-a i viremiji.**



- Kod bolesnika s vrijednostima **fibroelastografije < 8 kPa**, liječenje se preporučuje ako je **HBV DNA > 2000 IU/mL + jedan od čimbenika**: ALT > 35 IU/mL, FS > 7kPa, imunosupresija, ekstrahepatalne manifestacije, rizični čimbenici za razvoj fibroze/ciroze/HCC (navedeni u tablici ispod) ili epidemiološke indikacije u rizičnim skupina (npr. sprečavanje širenja HBV infekcije spolnim putem)
 - Kod imunosuprimiranih bolesnika ili onih koji se razmatraju za imunosupresivno liječenje, antivirusno liječenje se započinje neovisno o razini HBV DNA, vrijednostima fibroelastografije i/ili razini ALT-a (*vidi ispod*).

Rizični čimbenici za bržu progresiju fibroze i razvoj hepatocelularnog karcinoma	
Spol	Muški spol
Dob	Rizik linearno raste s dobi > 35 godina, posebice > 50 godina
Alkohol	Značajna konzumacija alkohola; posebice > 60g/dan (što odgovara 1.5L pive, 0.5L vina, 1.5dcL žestokog pića)
Pušenje	Aktivni pušači
Šećerna bolest	Neregulirana hiperglikemija je neovisan čimbenik za razvoj HCC
Metabolički sindrom	Prisustvo ≥ 3 komponente metaboličkog sindroma
Steatotična bolest jetre	Moguća povezanost s bržom progresijom fibroze
Pretilost	Indeks tjelesne težine > 30kg/m ² (posebice u žena)
Obiteljska pojavnost HCC	Hepatocelularni karcinom ili HBV ciroza u anamnezi kod roditelja i braće bolesnika s HBV infekcijom je neovisan rizični čimbenik za razvoj HCC-a u svim fazama KHB
Koinfekcija	HCV, HDV, HIV

HBsAg negativni s trajno niskom viremijom HBV DNA < 2000 IU/mL

(tzv. „inaktivni nosioci“)

- i urednim vrijednostima ALT-a i odsustvom fibroze imaju nizak rizik progresije fibroze i ne zahtijevaju liječenje, ali ih je potrebno redovito pratiti.
- **Liječenje se preporuča kod:**
 - Bolesnici s trajno niskim HBV DNA (<2000 IU) ali uz stalno povišen ALT mogu se liječiti, ali potrebno je isključiti i druge jetrene bolesti
 - Bolesnici s ekstrahepatalnim manifestacijama HBV infekcije mogu se liječiti neovisno o ispunjenju drugih kriterija za liječenje
 - Bolesnici s rizičnim čimbenicima za razvoj HCC-a
 - Bolesnici kod kojih se razmatra ili je u tijeku imunosupresivno liječenje

HBsAg pozitivni bolesnici s visokom viremijom

(„imunotolerantna faza“)

- Kod mlađih bolesnika (<30 godina) s urednim vrijednostima ALT-a, odsustvom fibroze i čimbenika rizika za razvoj HCC-a (negativnom obiteljskom anamnezom), liječenje se može odgoditi radi niskog rizika progresije bolesti
- **Liječenje se preporučuje kod:**
 - bolesnika s prethodno navedenim rizičnim čimbenicima za razvoj ciroze i/ili HCC
 - starijih od 30 godina
 - bolesnika s ekstrahepatalnim manifestacijama ili na imunosupresivnoj terapiji
- **Profilaktička primjena se preporučuje kod trudnica** s viremijom >200,000 IU/mL, a radi sprečavanja vertikalne transmisije

Monitoriranje bolesnika koji nemaju kriterije za terapiju

- Monitoriranje se u većini slučajeva provodi svakih 6 mjeseci.
- Mlađi od 30 godina koji su HBsAg pozitivni kontroliraju se svakih 6 mjeseci, ako nemaju kriterije za liječenje.
- HBsAg negativni s HBV DNA <2000 IU kontroliraju se svakih 12 mjeseci.
- HBsAg negativni koji imaju viremiju >2000 IU, ali bez drugih kriterija za liječenje kontroliraju se svakih 6 mjeseci (HBV DNA i ALT, HBsAg kvantitativni) i elastografija svakih 12 mjeseci.
- Tvrdoga jetre prati se elastografijom u svih bolesnika svakih 12 do 24 mjeseci.

Lijekovi koji se primjenjuju kod HBV infekcije

Temelj liječenja su nukleozidni/nukleotidni analozi (NA) s antivirusnim učinkom i visokom barijerom za razvoj rezistencije. Prvi izbor terapije predstavljaju tenofovir DF (TDF) i entekavir (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.

Nukleoz(t)idni analozi za liječenje HBV infekcije	
TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARAT (TDF)	1x1 tbl a 245 mg dnevno
ENTEKAVIR (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 entekavira dnevno

**Primjenjuje se u iznimnim slučajevima

Tenofovir DF (TDF) uz dobru supresiju viremije, ima najbolju barijeru za razvoj rezistencije, koja se iznimno rijetko javlja u tijeku terapije. Pogodan je za bolesnike koji su prethodno razvili rezistenciju na lamivudin i entekavir, 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 entekavir, ako nema rezistencije, a ako postoji podatak o prethodnoj rezistenciji na lamivudin ili entekavir 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. Može se davati djeci starijoj od 2 godine

Entekavir (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 entekavirom zbog profila križne rezistencije. Kod bubrežne insuficijencije predviđena je korekcija doze. Ne primjenjuje se kod trudnica. 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, tublopatiju ili kod bolesnika s osteoporozom. Također se primjenjuje kod pacijenata kod kojih u toku terapije TDF dolazi do pogoršanja glomerularne filtracije, a ne mogu primati entekavir zbog prethodne rezistencije na entekavir ili lamivudin. Doza tenofovir alafenamida je 1 tbl a 25 mg dnevno. Može se primjenjivati i kod djece starije od 6 godina.

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

TAF* ili entekavir su terapija izbora kod:
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 dijabetes

*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.

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

	Tenofovir DF	Entekavir	TAF
Bubrežna insuficijencija	-	+	+
Osteoporoza	-	+	+
Prethodna rezistencija na lamivudin	+	-	+
Djeca	<2 god	>2 god	>6 god
Trudnoća/dojenje	+	-	Razmotriti ako je potrebno

- **Ne preporučujemo liječenje pegiliranim interferonom alfa**, kao niti kombinacijom pegiliranog interferona s NA.
- Ne preporučuje se kombinacija nukleozidnih analoga (osim u rijetkim slučajevima nepotpune supresije viremije bez razvoja rezistencije).

Trajanje terapije

- Terapija nukleoz(t)idnim analogima je većinom trajna (doživotna) ili do negativizacije HBsAg.
- Kod HBeAg pozitivnih, koji postanu u tijeku terapije anti-HBe negativni, terapija se nastavlja još 12 mjeseci od negativizacije, a pacijent se i dalje prati u vezi aktivnosti bolesti.
- Terapija je trajna u svih bolesnika s HBV cirozom.

Dobar odgovor na terapiju kod primjene NA definiran je sljedećim kriterijima:

- virološki odgovor - negativan HBV DNA PCR (6 do 12 mjeseci od započinjanja terapije)
- biokemijski - ALT u granicama normale

Monitoriranje u tijeku terapije ETV, TDF i TAF-om

Potrebno je periodično pratiti vrijednosti bilirubina, jetrenih enzima, kreatinina i KKS, obično u razmaku od 3 mjeseca u prvoj godini, potom svakih 6 mjeseci. Kod primjene TDF kontrolira se i eGFR i CK. U bolesnika s cirozom prati se i albumin i PV kao i klinički znakovi dekompenzirane jetrene bolesti. Jednom godišnje potrebno je učiniti HBV markere radi rijetkog, ali ipak mogućeg gubitka HBsAg. HBV DNA se kod terapije određuje da se vidi virusološki odgovor u početku, a kasnije kod sumnje na razvoj rezistencije i porasta jetrenih enzima pod antivirusnom terapijom. Jedan od najčešćih uzroka prisutnosti viremije pod terapijom je neredovito i/ili nepravilno uzimanje lijeka.

Nadzor pojave hepatocelularnog karcinoma (HCC)

UZV abdomena u svrhu otkrivanja HCC radi se **svakih 6 mjeseci kod bolesnika s cirozom (svaka 3 mjeseca u visokorizičnih bolesnika)**, te u bolesnika s rizikom, naročito 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 skor, kao i mPAGE-B skor daju podatke o riziku pojave HCC kod takvih bolesnika (na osnovi dobi, spola, trombocita, albumina) pa bolesnici mogu biti klasificirani u grupu s malim, srednjim i visokim rizikom. Probir i nadzor treba biti u skladu sa stručnim hepatološkim/gastroenterološkim preporukama, a uključuju i CT jetre s kontrastom, MR jetre uz AFP u nejasnim slučajevima.

Nije jasno definirano koliko je često potreban UZV probir u mladih osoba s niskom fibrozom koji spadaju u grupu s niskim rizikom pojave HCC. EASL smjernice iz 2025 ne preporučaj rutinski probir ovih bolesnika, ali preporučaju praćenje, odnosno reevaluaciju rizičnih faktora. Mišljenje Referentnog centra je da i kod ove skupine bolesnika UZV abdomena treba učiniti svakih 12 mjeseci, a u slučaju pojave rizičnih čimbenika i češće.

Prekid terapije nakon gubitka HBsAg

- Nakon gubitka HBsAg kod većine bolesnika terapija može biti obustavljena.
- Kod bolesnika s kompenziranom cirozom terapija se obustavlja nakon pojave anti-HBs protutijela.
- Kod bolesnika s dekompenziranom cirozom može se eventualno razmotriti prekid terapije ako postoje anti-HBs protutijela i bolesnik nije imunosuprimiran, ali uz redovito praćenje HBV DNA i HBsAg zbog veće mogućnosti reaktivacije bolesti u ovoj skupini bolesnika.

Prekid terapije prije gubitka HBsAg

- **Prekid liječenja se ne preporuča** kod bolesnika s uznapredovalom bolesti jetre ili cirozom, kod bolesnika s drugim konkomitantnim jetrenim bolestima, te imunosuprimiranih bolesnika (uključujući one s HIV koinfekcijom). Prekid terapije može uzrokovati tešku egzacerbaciju hepatitisa pa je kontraindicirana u gore navedenih grupa bolesnika.
- U selekcioniranih HBeAg negativnih bolesnika s niskom aktivnosti bolesti, koji su na terapiji dulje od 3 godine uz postignutu trajnu supresiju viremije, i koji imaju nisku vrijednosti kvantitativnog HBsAg (<1,000 IU/mL, optimalno <250 IU/mL), **može se razmotriti prekid terapije**, ali uz pomno praćenje moguće reaktivacije. U prvih 6 mjeseci potrebno je svakih 1 do 2 mjeseca monitorirati HBV DNA i ALT, a potom svaka 3 mjeseca do 12-24 mjeseca. Terapija se ponovno započinje kod znakova reaktivacije bolesti (porast ALT i bilirubina). Kod blažih oblika reaktivacije moguće je pričekati spontani ishod i eventualni gubitak HBsAg.

Liječenje u posebnim populacijama

Liječenje bolesnika s dekompenziranom cirozom

Bazira se na primjeni NA (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 insuficijencije. Pegilirani interferon je kontraindiciran.

Prevenција HBV reaktivacije nakon transplantacije jetre

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

HBV/ HCV koinficirani bolesnici

Ako postoje kriteriji za HBV terapiju, bolesnici se liječe TDF, TAF ili ENT. U tijeku liječenja HCV infekcije i nakon, osobe s kroničnom HBV infekcijom niske aktivnosti mogu imati reaktivaciju, pa HBsAg pozitivni trebaju dobivati NA u tijeku DAA terapije i još 12 tjedana poslije, uz nastavak trajnog praćenja nakon terapije. HBsAg negativni, anti-HBc pozitivni bolesnici trebaju praćenje HBV DNA u slučaju porasta ALT.

Liječenje HBV/HDV koinfekcije

Bolesnici s kompenziranom jetrenom bolesti liječe se pegiliranim interferonom alfa ili bulevirtidom prema protokolu liječenja za hepatitis D. Bolesnici uz to primaju NA ako je HBV DNA viremija veća od 2,000 IU ili imaju cirozu.

HBV/HIV koinficirani bolesnici

HBV/HIV koinficirani bolesnici liječe se kombinacijama ART protokola koji uključuju TDF ili TAF.

Akutni hepatitis B

Kod bolesnika s teškim akutnim hepatitisom B, a kod kojih je kompromitirana sintetska funkcija jetre, preporučuje se primjena NA i evaluacija zbog eventualne potrebe transplantacije (po Clichy ili Kings College kriterijima). Clichy kriteriji za transplantaciju su prisutna encefalopatija 3 - 4 stupnja uz faktor zgrušavanja V <20-30%. Kriteriji za primjenu NA, ako transplantacija još nije indicirana, su INR >1,5, perzistiranje ikterusa više od 4 tjedna, ili znakovi akutnog jetrenog popuštanja. Mogu se primijeniti ETV ili TDF.

Antivirusno liječenje akutnog hepatitisa B ne povećava rizik prelaska u kronicitet. U praksi se kod svakog ikteričnog bolesnika s akutnim hepatitisom B, posebice kod bolesnika s prolongiranim tijekom bolesti, može se razmotriti primjena antivirusne terapije.

HBV infekcija u djece

Histološka i biokemijska aktivnost HBV infekcije u djece je obično niska tako da većinom ne ispunjava uobičajene kriterije za liječenje, ali ako su oni prisutni dolazi u obzir terapija ETV i TDF ovisno o dobi.

Zdravstveni radnici s kroničnom HBV infekcijom

Zdravstveni radnici koji izvode invazivne zahvate, a 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.

HBV infekcija u trudnoći

- U prvom trimestru preporučuje se HBsAg probir u svih trudnica.
- Kod trudnica 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 (a TAF u posebnim slučajevima).
- Kod svih trudnica s viremijom višom od 200,000 IU/ml (ili 1,000,000 kopija/ml) preporučuje se profilaksa tenofovirom (TDF), a početak terapije može biti u bilo kojem mjesecu trudnoće. Idealno je da profilaktička terapija započne prije zadnjeg trimestra trudnoće.
- Unutar 12 sati od poroda dijete treba dobiti HBIG i cjepivo protiv hepatitisa B.

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. Ove bolesnike treba testirati na HBV markere i HBV DNA prije imunosupresije.

- **Svi bolesnici koji su HBsAg poz, trebaju dobivati ETV ili TDF ili TAF kao liječenje ili kao profilaksu, ako primaju lijek s rizikom HBV reaktivacije.**

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

HBsAg pozitivni bolesnici (i HBsAg negativni koji su HBV DNA poz)	
Visok rizik >10% reaktivacije Preporučuje se profilaksa NA (TDF, TAF, ETV)	Imunosupresija u kontekstu transplantacije matičnih stanica- Visoke doze kombinirane kemoterapije (R-CHOP) B-stanično depletirajuće terapije CAR-T stanične imunoterapije usmjerene na B stanice (BCMA, CD19) HCC liječenje (TACE, radioterapija, resekcija, ablacija, sistemna terapija) Antraciklini Anti-TNF lijekovi Kortikosteroidi (> 4tjedna, >20 mg/dan) Ciklofosamid JAK inhibitori Antagonisti IL6 receptora Anti-IL-17 Inhibitori tirozin kinaze
Srednje visok, umjeren rizik 1-10% Preporučuje se profilaksa NA (TDF, TAF, ETV)	Anti-IL-12/23 (ustekinumab) Terapija koja blokira T staničnu aktivaciju (abatacept, belatacept) m-TOR inhibitori
Nizak rizik <1% Preporučuje se: 1. Profilaksa TDF, TAF, ETV ili 2. praćenje HBV DNA svakih 1- 3 mjeseca i terapija u slučaju reaktivacije	Azatioprin Metotreksat Mikofenolat mofetil Kortikosteroidi (niska doza <10mg/dnevno) Inhibitor imunoloških kontrolnih točaka

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

- **Anti-HBc pozitivni (HBsAg negativni) bolesnici trebaju dobivati profilaksu NA ako primaju terapiju koja predstavlja značajan rizik za HBV reaktivaciju.**
Pod rizikom smatraju se osobe koje primaju anti-CD20 monoklonalna protutijela ili se provodi terapija nakon transplantacije hematopoetskih matičnih stanica ili slična imunosupresivna terapija. Profilaksa NA u takvim slučajevima se provodi još 12 do 18 mj nakon prekida imunosupresije, a monitoriranje još 12 mj nakon prekida profilakse. Profilaksu HBV reaktivacije je potrebno razmotriti individualno za sve imunosupresivne lijekove ovisno o uputstvima u njihovom SMPC.
- Kod bolesnika koji su HBsAg negativni, anti HBc pozitivni i primaju imunosupresivnu terapiju koja ima **umjereni ili mali rizik HBV reaktivacije**, profilaksa obično nije potrebna, već

praćenje (npr. kod terapije anti-TNF, metotreksatom i drugim navedenim grupama lijekova). Kod ovih bolesnika kontroliramo HBsAg i HBV DNA svakih 3 mj, i ako postanu detektabilni, započinje se ETV ili TNF ili TAF, što ranije i neovisno o vrijednostima ALT. Za svaki novi potencijalni imunosupresivni lijek potrebno provjeriti njegov SMPC.

U određenim okolnostima protahirane 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.

HBsAg neg, anti HBc pozitivni bolesnici, postupak kod bolesnika na imunouspresivnoj terapiji, kemoterapiji i terapiji kod transplantacije organa (anti-HBs status nebitan)

HBsAg neg, anti-HBc pozitivni bolesnici (koji su HBV DNA negativni)	
Visoki rizik >10% Preporučuje se profilaksa NA (TDF, TAF, ETV)	Imunosupresija u kontekstu transplantacije matičnih stanica Visoke doze kombinirane kemoterapije (R–CHOP) B-stanično depletirajuće terapije HCC liječenje (TACE, radioterapija, resekcija, ablacija, sistemna terapija) Antraciklini
Umjereni rizik 1-10% Praćenje HBV DNA svakih 3 mjeseca, a terapija u slučaju reaktivacije. Ako praćenje HBV DNA nije moguće, preporučuje se profilaktička terapija.	CAR-T stanične imunoterapije usmjerene na B stanice (BCMA, CD19) Abatacept i sl. Anti-TNF lijekovi Kortikosteroidi više od 40 mg dnevno Anti IL-12 Anti IL-17 JAK inhibitori Inhibitori tirozin kinaze Ciklofosamid
Nizak rizik <1% Praćenje HBV DNA svakih 3 mjeseca, a terapija u slučaju reaktivacije. Ako praćenje HBV DNA nije moguće, preporučuje se profilaktička terapija.	Metotreksat Azatioprin Mikofenolat mofetil m-TOR inhibitori Kortikosteroidi <40 mg/d kroz tjedan dana