

## HEPATITIS B: KOGA LIJEČITI?

NIKOLA BRADARIĆ, NIKICA KUZMIČIĆ<sup>1</sup> i IVICA BRADARIĆ<sup>2</sup>

*Klinički bolnički centar Split, Klinika za infektologiju, Split, <sup>1</sup>Opća bolnica Pakrac, Pakrac i*

*<sup>2</sup>Klinički bolnički centar Split, Odjel za transfuziologiju, Split, Hrvatska*

U ovom trenutku dostupna terapija za liječenje hepatitisa B rijetko može eradicirati infekciju (normalizacija ALT, negativizacija HBV DNK, serokonverzija HBsAg u anti-HBs). U posljednje 4 godine postignuti su manji pomaci u pogledu uspješnosti liječenja. Promjene u odnosu na ranije hrvatske konsenzus konferencije iz 2005. i 2009. g. su temeljene na stajalištima osuvremenjene Konsenzus konferencije Američkog društva za istraživanje jetre iz 2009., Konsenzus konferencije Europske udruge za istraživanje jetre (EASL) iz 2012. g. te Smjernicama Azijsko-Pacifičke udruge za istraživanje jetre (APASL) iz 2012. g. U ovom radu ćemo navesti samo razlike u odnosu na ranije spomenute Hrvatske smjernice iz 2005. i 2009. godine. Novosti se odnose na primjenu neinvazivnih metoda za prosudbu fibroze, kvantifikaciju HBsAg u cilju predviđanja ishoda liječenja, registraciju novih lijekova i neke nove preporuke u cilju učinkovitijeg i racionalnijeg liječenja. Novosti su i preporuke za liječenje bolesnika u posebnim okolnostima što uključuje liječenje trudnica, bolesnika s rezistencijom na lijekove, bolesnika s koinfekcijama, jetrenom dekompenzacijom, bolesnika na imuno i kemoterapiji i bolesnika nakon transplantacije jetre te bolesnike s HCC.

**Ključne riječi:** hepatitis B, liječenje

**Adresa za dopisivanje:** Prof. dr. sc. Nikola Bradarić, dr. med.  
Klinika za infektologiju  
Klinički bolnički centar Split  
Šoltanska 1  
21000 Split, Hrvatska  
E-pošta: nikola.bradaric@st.htnet.hr

### UVOD

Do sada su održane dvije hrvatske konsenzus konferencije o virusnim hepatitisima, a preporuke za liječenje bolesnika s B hepatitisom objavljene su u *Acta Medica Croatica* 2005. i 2009. godine (1-4). Od posljednje konsenzus konferencije osuvremenjene su smjernice Europske udruge za bolesti jetre (EASL) 2012., Američke udruge za bolesti jetre (AASLD) 2009 te Azijsko-pacifičke udruge za bolesti jetre (APASL) 2012. (5-7). Novosti se uglavnom odnose na proučavanje asimptomatskih nositelja virusa, pojavu prirodnih mutacija, primjenu neinvazivnih metoda za prosudbu fibroze, kvantifikaciju HBsAg kao prediktora odgovora na liječenje, nove lijekove i nove strategije prema učinkovitijem liječenju.

Promjene u odnosu na ranije hrvatske konsenzus konferencije temeljene su na stajalištima gore navedenih novih konsenzus konferencija od 2009. do danas (1-7) i odnose se na vrijeme početka i prekida liječenja,

izbor lijeka za početno liječenje, način praćenja bolesnika tijekom i nakon liječenja. Nadalje, novosti su i preporuke za liječenje bolesnika u posebnim okolnostima: liječenje trudnica, bolesnika s rezistencijom na lijekove, bolesnika s koinfekcijama, jetrenom dekompenzacijom, bolesnika na imuno i kemoterapiji i bolesnika nakon transplantacije jetre te bolesnike s HCC (5-7).

Glede učinkovitosti liječenja kroničnog hepatitisa B (KHB) i ciljeva koji se žele postići liječenjem nisu se dogodile bitne promjene (1,2,8-11). Kvaliteta preporuka temeljenih na dokazima za liječenje i praćenje liječenih bolesnika s HBV infekcijom u EASL konsenzusu označavaju se slovima A-C (najveća kvaliteta = A), a snaga preporuka brojevima 1 i 2 (snaga 1 je veća od 2) (7). U AASLD konsenzusu kvaliteta se označava rimskim brojevima I-IV (najveća kvaliteta preporuke I), dok se snaga označava brojevima 1-3 (najveća snaga 1) (5). I na kraju, u APASL konsenzusu kvaliteta preporu-

ke se označava rimskim brojevima I-IV, a snaga slova A i B (A znači jaču preporuku od B) (6).

## PREGLED

Razvrstavanje bolesnika s obzirom na potrebu liječenja, kriteriji za uključivanje terapije i ciljevi liječenja nisu se bitnije mijenjali (1-8, 10-17).

Bolesnike s ikteričnim "flare up-om" (reaktivacija) treba liječiti odmah (5). Serokonverzija HBsAg/anti-HBs se može postići i s analogima nukleozida/nukleotida (NA) s dobrim potencijalom supresije virusne replikacije i visokom barijerom za razvoj rezistencije (tenofovir i entekavir) (7). U prvoj liniji terapije ostaju interferon alfa (IFN- $\alpha$ ) standardni ili pegilirani (za bolesnike bez dekompenzirane ciroze), tenofovir (TDF) i entekavir (ETV), dok su ostali NA, tj. lamivudin (LMV), telbivudin (LdT), adefovir (ADV), emtricitabin (FTC) druga linija liječenja HBV infekcije (5-7,10,17).

*Akutni hepatitis B.* U indikacijama za liječenje nema novosti. Preporučuje se liječenje samo fulminantnog oblika u bolesnika koji čekaju transplantaciju jetre te protražiranog akutnog B hepatitisa (III) (5-7,18). TDF i ADV valja izbjegavati zbog potencijalne nefrotoksičnosti, za kratku terapiju se preporučuje LMV i LdT, a za dugu terapiju ETV (II-3). Novost je i preporuka u duljini liječenja (sada 12 ranije 6 mjeseci) nakon što se postigne HBeAg/anti-HBe serokonverzija. U imunosuprimiranih liječenje je neograničeno, odnosno dok se ne postigne HBsAg/anti-HBs serokonverzija (II-1) (5,7). Sve ostalo je kao u hrvatskom konsenzusu iz 2009. (4,8,10,11).

*Kronični hepatitis B.* Za HBeAg (+) ostaje sve isto kao u preporukama Hrvatskog konsenzusa iz 2009. godine (4,8,10,13,19,20). Novosti su da bolesnike s ikteričnim "flare up-om" treba liječiti odmah NA (III) (5,18). Potrebno je liječiti i bolesnike starije od 40 godina koji su HBeAg pozitivni i imaju visoku viremiju te bolesnike s aktivnim histološkim nalazom (umjerena ili jaka upala, fibroza ili ciroza) bez obzira na razinu ALT no odgovor na terapiju je najčešće slab, ako je ALT nizak (5,18). Za HBeAg (-) također ostaje isto kao u preporuci Hrvatskog konsenzusa iz 2009. godine (4,8,10,19,20). Gubitak HBsAg postiže se u terapiji s interferonom 12 mjeseci nakon završene terapije u 3 %, nakon 3 godine u 9 % i nakon 5 godine u 12 % liječenih. U bolesnika liječenih s NA, gubitak HBsAg se rijetko događa uz dugogodišnje liječenje (najmanje 4-5 godina) (5,7). Preporuke su pegilirani interferon alfa, TDF ili ETV (I), za standardni interferon, ADV LdT i LMV (III) (5,18). Terapiju treba početi odmah jer je spontana remisija bez terapije rijetka (18).

*Kompenzirana B ciroza.* Preporuke su iste kao u preporuci Hrvatskog konsenzusa iz 2009. godine (4,8,10,20). Bolesnici mogu primati NA s malim potencijalom razvoja rezistencije (TDF, ETV) ili IFN- $\alpha$ , ne LMV (18). Potrebno je pratiti razinu HBV DNK svakih 3 mjeseca tijekom prve godine liječenja, ili dok HBV DNK ne postane nemjerljiva. Ako se javi egzacerbacija, potrebno je žurno liječenje. Bolesnicima s cirozom treba dugotrajno liječenje uz praćenje razvoja rezistencije i pojavu "flare up-a" (II-3). Kliničke studije su potvrdile da produžena adekvatna supresija replikacije virusa može stabilizirati bolesnika i prevenirati dekompenzaciju, smanjiti fibrozu i čak izliječiti cirozu (A1) (5,7,21). Usprkos virološkom uspjehu liječenja bolesnika s NA potrebno ih je dugotrajno nadzirati, budući da i dalje postoji rizik za nastanak hepatocelularnog karcinoma (HCC) (B1) (7,22,23). Terapija se daje neograničeno, odnosno najmanje 6-12 mjeseci nakon što se u HBeAg (+) bolesnika potvrdi anti-HBe serokonverzija ili, što bi bilo idealno, nakon nestanka HBsAg odnosno nakon anti-HBs serokonverzije, a za HBeAg (-) ako postignu nestanak HBsAg i anti-HBs serokonverziju (B1, II-3) (5,7).

*Dekompenzirana B ciroza.* Ove bolesnike potrebno je liječiti u specijaliziranim ustanovama za liječenje bolesti jetre zbog kompleksnosti antivirusne terapije i zbog toga što mogu biti kandidati za transplantaciju jetre. Antivirusna terapija je potrebna bez obzira na visinu viremije u cilju prevencije reaktivacije bolesti. Interferon alfa je kontraindiciran (II-3) te treba koristiti NA (TDF ili ETV) (A1). Doza ETV je 1 mg/dan umjesto 0,5 mg za bolesnike s kompenziranom cirozom i KHB (A1). Novije studije pokazuju njihovu učinkovitost i dobru podnošljivost u tih bolesnika (5,7,18,24-26). U bolesnika s uznapredovalom cirozom uz liječenje s ETV može se očekivati laktična acidoza (IIIa) (5-7,18). Doze NA treba prilagoditi ako je klirens kreatinina <50 mL/min (A1) (5,7). Nakon 3-6 mjeseci liječenja s NA može se uočiti kliničko poboljšanje, a u nekih se može izbjeći transplantacija no potrebno je doživotno liječenje. Praćenje bolesnika u cilju pravodobnog otkrivanja HCC isto je kao za bolesnika s kompenziranom cirozom. Ako tijekom antivirusne terapije ne uslijedi poboljšanje, potrebna je transplantacija no smanjivanje viremija na nemjerljivu razinu prije transplantacije prevenira recidiv bolesti nakon transplantacije (5-7,10,19).

*Prevencija reinfekcije HBV-om nakon transplantacije jetre.* Cilj je postići što manju viremiju prije transplantacije (A1) (27). Preporučuju se NA s visokom barijerom za razvoj rezistencije za sve HBsAg (+) bolesnike koji će se podvrći transplantaciji jetre i za one koji će dobiti transplantat od anti-HBc pozitivne osobe, doživotno (II-3). (5-7). Ranije studije s LMV i/ili ADV uz hiperimuni B imunoglobulin (HBIg) nakon trans-

plantacije su pokazale smanjenje rizika za reinfekciju na manje od 10 % (7,27). Novije studije su ispitivale i pokazale učinkovitost kraće primjene i manjih doza HBIG, zatim monoterapiju s TDF, FTC i ETV sa HBIG ili bez HBIG uz manju cijenu za više od 10 puta (C1) (6,7,28,29). Ostale preporuke su iste kao preporuke za bolesnike s transplantiranom jetrom (4,8,10,19,30).

*Reinfekcija nakon transplantacije.* U EASL smjernicama iz 2012. godine nema preporuke za liječenje rekurentne infekcije nakon transplantacije. Ostaje sve isto kao u preporuci Hrvatske konsenzus konferencije iz 2009. godine (4,10,11,30). Smjernice APASL preporučuju NA za bolesnike na listi za transplantaciju ako imaju mjerljivu HBV DNK (IIA). Za transplantaciju jetre LMV i intramuskularni HBIG 400-800 i.j. dnevno prvi tjedan i nakon toga 400-800 jed. mjesečno odnosno kada razina anti-HBs padne ispod 100 i.j. tijekom dugog razdoblja (IIA), alternativa su LMV+ADV ili ETV (IIA). Nakon najmanje 12 mjeseci nakon transplantacije HBIG zamijeniti s ADV (IIA), a u niskorizičnih bolesnika monoterapija s LMV (IA). Osobi koja prima jetru od anti-HBc pozitivnog donora potrebna je dugotrajna profilaksa s LMV ili HBIG (IIIA) (6).

*Zdravstveni radnici s blagim KHB, HBeAg (+) ili HBeAg (-).* Indikacije za liječenje u cilju prevencije prijenosa infekcija od zdravstvenog radnika na bolesnika u invazivnim terapijskim i dijagnostičkim postupcima ne zadovoljavaju kriterije uključivanja terapije za bolesnike. U mnogim zemljama zdravstveni radnici uključujući kirurge, ginekologe i stomatologe ako su HBsAg (+) i imaju HBV DNK >2.000 IU/mL trebaju uzimati potentne antivirusne lijekove s visokom barijerom za razvoj rezistencije (TDF i ETV) da bi smanjili razinu HBV DNK ispod mjerljive razine ili barem ispod 2.000 IU/mL. Potrebno je praćenje suradljivosti i učinkovitosti. Ostale preporuke su iste kao u Hrvatskoj konsenzus konferenciji iz 2009 (4,6,8,10,13).

*Osobe s blagim KHB u zatvorenim ustanovama (za mentalno zaostale osobe).* Bez novih preporuke (2,4).

*Osobe s ekstrahepatičnim HBV manifestacijama.* U novim EASL smjernicama iz 2012 kao indikacije se spominju kožne manifestacije, poliarteritis nodoza i glomerulonefritis. HBsAg pozitivni bolesnici s tim manifestacijama mogu odgovoriti na antivirusnu terapiju (7). Pegilirani interferon može pogoršati imunološki posredovane ekstrahepatičke manifestacije. Ima malo prospektivnih studija. Očekuje se bolja učinkovitost TDF i ETV od LMV. U posebnim okolnostima uz NA mogu se primijeniti plazmafereza i kortikosteroidi (C2) (7,8,10,19).

*HIV koinfekcija.* Prema novim smjernicama preferira se simultano liječenje obih infekcija kombinacijom

TDF s FTC ili LMV i još jednim lijekom koji djeluje na HIV (A1), bez obzira na imunološki, virološki i histološki status (B1). U bolesnika koji imaju CD4 >500/μL HBV se liječi prije. U tom se slučaju preporučuje pegilirani interferon, ADV i LdT koji ne djeluju na HIV (II-3, IIA) te primjena TDF/FTC (3TC). Ako se za 12 mjeseci terapije ne postigne cilj (nedokaziva HBV DNK), dodaje se lijek za HIV. U ovoj populaciji bolesnika ETV, TDF i LMV se ne preporučuju kao monoterapija zbog mogućeg razvoja rezistencije HIV-a (A1). Zbog toga sve HBsAg pozitivne osobe treba probirati na HIV infekciju. Sve ostale preporuke s Hrvatske konsenzus konferencije iz 2009. godine se ne mijenjaju (4,5-7,8,10,12,13,15,19).

*HCV koinfekcija.* Uz već ranije napisano, za ovu populaciju bolesnika novo je da je moguća replikacija HBV-a i HCV-a u istom hepatocitu bez interferencije (7,31). Zbog ranije napisanog za tu indikaciju potrebno je pratiti razinu HBV DNK (fluktuacija serumske razine u nekih bolesnika, reaktivacija HBV-a za vrijeme terapije ili nakon eliminacije HCV-a) za vrijeme terapije HCV infekcije, kako bi se u slučaju reaktivacije HBV infekcije provela terapija s NA (B1,IA) (4,5-7,8,10,19,32,33).

*HDV koinfekcija.* Teški i fulminantni hepatitis je češći uz HBV-HDV koinfekciju u komparaciji s HBV monoinfekcijom (7,34). Kronični delta hepatitis se razvija u 70-90 % bolesnika s HDV superinfekcijom. Koinfekcija s HDV-om u HBsAg pozitivnih osoba dokazuje se određivanjem HDV RNK imunohistokemijskim dokazivanjem antigena HDV ili IgM anti HDV, ali problem je što ti testovi još nisu standardizirani (7,35). Trajna replikacija HDV-a dovodi do ciroze i HCC u 4 % odnosno 2,8 % bolesnika godišnje i najvažniji su čimbenici koji nalažu antivirusnu terapiju (7, 36). Jedina učinkovita terapija je pegilirani interferon (A1), duljina liječenja nije definirana (C2), oko 25-40 % liječenih ima nedokazivu HDV RNK na kraju liječenja, a neki izgube i HBsAg. Uspješnost liječenja se procjenjuje mjerenjem HDV RNK 3-6 mjeseci nakon početka liječenja (a ne nakon 24 tjedna kako je ranije bilo navedeno). Nije utvrđeno koliko dugo bolesnik mora biti HDV RNK negativan da bi imao SVR (5-7,36,37). NA se mogu dati bolesnicima koji imaju trajnu HBV replikaciju s trajnom ili povremenom razinom HBV DNK u serumu >2000 IU/mL (7). Ostale preporuke ostaju nepromijenjene (8,10,12,19).

*Bolesnici na hemodijalizi i bolesnici s transplantiranim bubregom.* Sve osobe s kroničnom renalnom insuficijencijom treba testirati na HBV infekciju. HBsAg i anti-HBs negativne osobe treba cijepiti s dvostrukim dozama cjepiva (loš serološki odgovor na cijepjenje). U liječenju se mogu koristiti pegilirani interferon i NA, a svim lijekovima (poglavito NA) treba prilagođavati dozu prema klirensu kreatinina (A1) (7). Potrebno je

pažljivo praćenje funkcije bubrega, hipertenzije i dijabetesa melitusa radi daljnje korekcije doza ili promjene lijekova. (7). Interferon se ne smije davati bolesnicima s transplantiranim bubregom zbog mogućeg odbacivanja transplantata (7). Ostalo ostaje isto kao u ranijoj preporuci iz 2009. godine (4,8,10,19).

*Bolesnici na imunosupresivnoj terapiji i kemoterapiji.* U ovom odjeljku su preporučene velike promjene u odnosu na ranije napisano (4,8,10,11,19). Osobe u kojih se planira imunoterapija (poglavito rituksimab plus kortikosteroid) i kemoterapija treba testirati na HBsAg i anti-HBc zbog velikog rizika reaktivacije HBV infekcije (A1, II-3) (5-7). Seronegativne (HBsAg neg i anti-HBs neg) osobe treba cijepiti većim dozama cjepiva zbog slabijeg odgovora u imunokompromitiranih (A1). HBsAg (+) osobama kojima se planira kemoterapija i imunoterapija treba učiniti HBV DNK i dati NA bez obzira na razinu viremije i još 12 mjeseci nakon prekida terapije (ranije je bila preporuka 6-12 mjeseci (III)) (4,5-7). Najviše iskustva ima s LMV-om, može ostati kao terapijska opcija ako se planira kratkotrajna imunoterapija ili kemoterapija u bolesnika s niskom viremijom (<2.000 IU/mL), reducira rizik reaktivacije i u vezi s tim povezani morbiditet i mortalitet (B1, I). Ako se planira dugotrajna ili ponavljana imunoterapija ili kemoterapija u bolesnika s visokom viremijom preporučuje se primjena TDF i ETV (zbog ranije navedenih razloga u ovom članku) (C1,IIIA) (6,7). HBsAg(-) anti-HBc (+) osobe s dokazivom HBV DNK (okultna HBV infekcija) treba liječiti isto kao HBsAg (+) osobe (C1,IVA) (6,7). Ako je HBV DNK negativna bez obzira na razinu anti-HBs, bolesnike treba pažljivo pratiti (HBV DNK, ALT svakih 1-3 mjeseca) za vrijeme kemoterapije i imunoterapije te dati NA, ako se dokaže reaktivacija prije porasta ALT (C1) (7). Neki eksperti preporučuju NA svima koji su HBsAg (-) anti HBc(+) koji primaju rituksimab i/ili kombiniranu terapiju za hematološke malignome, ako nije osigurano pomno praćenje HBV DNK (C2). Profilaksa se preporučuje i anti-HBc(+) osobama koje se podvrgnu transplantaciji koštane srži ili transplantaciji matičnih stanica (C2), ali nije određeno optimalno trajanje profilakse. Osobama koje su HBsAg (-) a koje prime transplantat jetre od anti-HBc (+) osobe, potrebna je profilaksa s lamivudinom neograničeno (B1) (7,38). Interferon treba izbjegavati zbog supresije koštane srži (II-3) (5).

*Djeca s KHB.* Od 2008. objavljena je samo jedna studija o rezultatima liječenja djece s B hepatitisom (39). Dalje se preferira konzervativan pristup (A1). Do sada su evaluirani rezultati samo uz standardni interferon, LMV i ADV. Potrebne su nove studije kako bi se definiralo bolju strategiju za liječenje djece. Terapija u djece ako je ALT >2x od normale u trajanju od 6 mjeseci, a preferira se LMV i interferon alfa (5-7,8,10,11,19). Lijekovi odobreni za liječenje KBH u djece su interferon

nakon 12 mjeseci, LMV nakon 3 godine, ADV nakon 12 godina, ETV nakon dobi od 16 godina. Pegilirani interferon i TDF nisu istraženi no za pretpostaviti je da im je učinkovitost slična kao u odraslih (6).

*Trudnice s KHB.* I u ovom su odjeljku preporučene velike promjene u odnosu na ranije konsenzuse i ranije studije (4,8,10,11,19). Za vrijeme trudnoće kontraindiciran je standardni i pegilirani interferon alfa (A1, IA) (6,7). Za vrijeme trudnoće obavezan je razgovor s trudnicom o sigurnosti terapije (A1). Nema podataka o sigurnosti ETV u trudnoći. Prema iskustvima s liječenjem HIV pozitivnih trudnica zbog najboljeg profila u odnosu na rezistenciju i bolje podnošljivosti preferira se TDF u odnosu na LMV i FTC u liječenju HBV pozitivnih trudnica (B1,IIA) (6,7). Žene koje planiraju trudnoću odmah, a nemaju uznapredovalu cirozu, trebaju odgoditi terapiju dok ne rode (C1) (7). U žena s uznapredovalom fibrozom ili cirozom koje planiraju trudnoću u budućnosti može se pokušati terapija s pegiliranim interferonom, uz učinkovitu kontracepciju (C1) (7). Ako terapija s pegiliranim interferonom nije moguća ili je bila neuspješna, treba započeti terapiju s NA (TDF) i nastaviti je za vrijeme trudnoće (B1) (7). Ako žena neočekivano zatrudni za vrijeme terapije treba ponovno razmotriti indikacije za liječenje (C1). Iste indikacije valja primijeniti i u žena kojima se prvi puta otkrije KHB u trudnoći. Trudnicama s uznapredovalom fibrozom i cirozom treba nastaviti terapiju, ali prekinuti interferon i dati NA, uz zamjenu kategorije C za kategoriju B prema FDA (C1) (7). U svrhu prevencije perinatalnog prijenosa primjenjuje se cijepljenje prije planirane trudnoće i primjena pasivne te aktivne zaštite djece koju rode HBsAg (+) majke, neposredno nakon poroda. Uz takav postupak rizik prijenosa infekcije s trudnice koje imaju >10<sup>6-7</sup> IU HBV DNK/mL seruma je >10%, posebno u HBeAg (+) majki. Ako se trudnicama u posljednjem trimestru trudnoće daje LMV ili LdT (IIA) smanjuje se rizik intrauterine i perinatalne transmisije HBV infekcije na dijete i povećava učinkovitost postnatalnog cijepljenja i primjene HBiG (B1) (6,7, 40,41). Za TDF u cilju perinatalne prevencije HBV infekcije nema kontrolirane kliničke studije no može biti alternativa LMV (IIIA) (6). Ako se NA daje samo u cilju perinatalne prevencije infekcije može se prekinuti 3 mjeseca nakon poroda (C1). Zbog rizika "flare up-a" potrebno je pažljivije praćenje žena koje za vrijeme trudnoće nisu liječene kao i u žena kod kojih je terapija prekinuta iz bilo kojih razloga za vrijeme trudnoće ili rano nakon poroda (B1) (7). Nema dovoljno podataka o podnošljivosti NA za vrijeme laktacije, ali HBsAg je dokazan u majčinom mlijeku, a peroralna je bioraspodijelivost NA ograničena tako da bi dijete bilo izloženo malim koncentracijama lijekova (6,7,42).

*Liječenje bolesnika s HCC.* Novije studije su pokazale da se provođenje antivirusne terapije u bolesnika



koji su podvrgnuti liječenju HCC (kirurški ili percutanom radioablacijom) povezuje s manjim brojem recidiva HCC, manjom smrtnosti povezanom s jetrom i dužim preživljenjem te manjom incidencijom reaktivacije HBV-a (6). Treba provesti liječenje s NA u svih bolesnika s HCC koji imaju HBV DNK >2.000 IU/mL prije i nakon liječenja HCC kao i u bolesnika bez HCC (IIIB) (6). Istu terapiju treba primijeniti u bolesnika s HCC-om koji su podvrgnuti transarterijskoj embolizaciji (IIA) (6).

*Liječenje bolesnika s rezistencijom na lijekove.* Najprije treba provjeriti suradljivost (III), zatim učiniti test rezistencije koji dokazuje virusne mutante (III), svim bolesnicima s dokazanom rezistencijom ili virusnim probijem dati terapiju spasa (II-2), onima koji nemaju jasne indikacije za liječenje, prekinuti liječenje i pratiti ih pa ako razviju "flare up" ponovno uvesti terapiju (III) (5). Ako se razvije rezistencija na LMV zamijeniti ga s TDF (IIA) ili ETV 1 mg/dan (IB) (ako nema TDF dodati ADV) (B1, IA) (6,7).

Ako se u bolesnika razvije rezistencija na ADV, a prije primjene ADV nisu dobivali drugi NA, treba ga zamijeniti za TDF (B1,IIIA) (5,7). U bolesnika s visokom viremijom opcija je ETV (C2), a u bolesnika s ranijom rezistencijom na LMV, zamijeniti ga s TDF ili dodati nukleozidni analog (C1) (7).

U slučaju rezistencija na LdT, treba ga zamijeniti s TDF ili dodati ADV ako TDF nije raspoloživ (C1) (7).

U slučaju rezistencije na ETV treba ga zamijeniti s TDF-om ili dodati TDF ili dodati ADV ako TDF nije raspoloživ (C1, IIIA) (6,7).

Rezistencija na TDF do sada još nije poznata pa su i iskustva oskudna no u slučaju njezinog dokaza čini se razumnim dodati drugi NA (ETV, LdT ili LAM). Najučinkovitijom se smatra zamjena s ETV, posebno u bolesnika koji nisu nikada primali LAM, dok u bolesnika s poznatom ranijom rezistencijom na LAM potrebno je dodati ETV (C2) (6,7,18).

Antivirusnu aktivnost na sve rezistentne mutante (M204V, M204I, L180M + M204V, A181T/V, L180M + M204V/I ± I169T ± V173L ± M250V, L189M + M204V/I ± T184G ± S202I/G) pokazuje samo TDF (jedini pokazuje umjerenu antivirusnu aktivnost na mutantu N236T), drugo mjesto dijele ETV i ADV a najslabiji su LMV pa LdT koji pokazuju križnu rezistenciju na neke mutante (M204I, L180M + M204V i dvije gore navedene posljednje kombinacije mutanti) (5-7,43).

Bolesnike koji nisu odgovorili na terapiju s interferonom alfa treba ponovno liječiti s NA ako zadovoljavaju kriterije za liječenje (I). Bolesnicima kod kojih nakon

6 mjeseci liječenja s NA nije došlo do pada viremije za < 2 logaritma treba dati alternativnu terapiju ili dodati još jedan NA (III) (5).

#### *Praćenje*

Bolesnicima koji se liječe pegiliranim interferonom treba mjesečno pratiti ALT, leukocite, DKS, hemoglobin i trombocite, svaka 3 mjeseca TSH, te praćenje podnošljivosti tijekom 12 mjeseci liječenja. U HBeAg (+) bolesnika treba pratiti HBeAg, anti-HBe i HBV DNK u 6. i 12. mjesecu liječenja te 6 i 12 mjeseci nakon završenog liječenja. Optimalan ishod je negativna HBV DNK (pruža šansu za HBsAg/anti-HBs serokonverziju, B1) (7). Poželjan ishod je normalna ALT, anti-HBe serokonverzija i HBV DNK <2.000 IU/mL (A1). HBeAg (+) bolesnicima koji su razvili anti-HBe serokonverziju potrebno je dugotrajno praćenje zbog moguće ponovne pojave HBeAg i progresije u HBeAg (-) KHB (A1) (7). HBsAg treba pratiti svakih 12 mjeseci nakon anti-HBe serokonverzije. Bolesnici koji za vrijeme terapije s PEG IFN imaju značajan pad viremije i pad razine HBsAg nakon 3-6 mjeseci liječenja imaju veću šansu za odgovor na terapiju, dok oni koji ne postignu pad viremije ispod 20.000 IU/mL i pad razine HBsAg nakon tri mjeseca liječenja imaju malu šansu antivirusnog odgovora, pa treba razmotriti mogućnost prekida liječenja (C2) (6,7).

U HBeAg (-) bolesnika, HBV DNK treba mjeriti u 6. i 12. mjesecu liječenja i 6 i 12 mjeseci nakon prestanka liječenja. Idealna je nemjerljiva HBV DNK (pruža šansu za HBsAg/anti HBs serokonverziju u budućnosti), ali prihvatljiva je HBV DNK <2.000 IU/mL. HBsAg treba određivati svakih 12 mjeseci, ako je HBV DNK dalje nedokaziva (A1) (7). Bolesnicima koji izgube HBsAg treba učiniti anti-HBs, a one koji su postigli trajni odgovor 12 mjeseci nakon završenog liječenja treba dugotrajno pratiti zbog mogućnosti reaktivacije koja slabi s vremenom (A1) (7).

Ako HBeAg (-) bolesnik ne postigne pad viremije za  $\geq 2$  logaritma IU/mL nakon tri mjeseca terapije s interferonom, treba razmotriti prekid terapije s pegiliranim interferonom (B2) (7).

Kratkotrajno liječenje s NA u HBeAg (+) bolesnika treba određivati HBeAg i anti-HBe svakih 6 mjeseci, a HBV DNK svakih 3-6 mjeseci, a prekinuti liječenje 12 mjeseci nakon što se postigne HBeAg/anti HBe serokonverzija (B1) (7). U bolesnika s uznapredovalom fibrozom ili cirozom liječenje s NA treba nastaviti dok ne nestane HBsAg. HBsAg treba određivati svakih 12 mjeseci nakon što nastane HBeAg/anti HBe serokonverzija. Nestanak HBsAg je zabilježen samo uz terapiju s tenofovirom i entekavirom (3 % odnosno 2 %) (7).

Ako se provodi dugotrajno liječenje s NA cilj je postići nedokazivu HBV DNK kako bi se izbjegao razvoj rezistencije (A1). HBV DNK treba određivati u 3. mjesecu nakon početka terapije i nakon toga svakih 3-6 mjeseci, no ako je postignut dobar virološki odgovor i osigurana dobra suradljivost liječenja, intervali mogu biti duži (C1). Potrebna je prilagodba doze ako je klirens kreatinina <50 mL/min, a svima prije početka terapije treba odrediti kreatinin i kreatinin klirens (A1). U posebnom su riziku za oštećenje bubrežne funkcije bolesnici s komorbiditetom (dekompensirana ciroza, klirens kreatinina <60 mL/min, nekontrolirana hipertenzija, proteinurija, nekontrolirani dijabetes, aktivni glomerulonefritis, primjena nefrotoksičnih lijekova, transplantacija solidnih organa). Jedino terapija s LtD poboljšava bubrežnu funkciju (C1) (7,44). Nefrotoksični potencijal je veći uz NA poglavito ADV (B1). Za vrijeme terapije je potrebno pratiti kreatinin, klirens kreatinina i koncentraciju fosfora u serumu u svih bolesnika s KBH (poglavito onih s visokim rizikom za oštećenje bubrežne funkcije) koji su na terapiji s NA svaka 3 mjeseca u prvoj godini liječenja i svakih 6 mjeseci nakon toga, ako nema pogoršanja bubrežne funkcije i u onih s malim rizikom za pogoršanje bubrežne funkcije. U onih s velikim rizikom za pogoršanje bubrežne funkcije i u onih u kojih je pogoršanje registrirano svaki mjesec prvih 3 mjeseca liječenja, svakih 3 mjeseca nakon toga u prvoj godini terapije i svakih 6 mjeseci nakon toga. Pažljivije je praćenje potrebno za one čiji je kreatinin klirens <60 mL/min i one čiji je fosfor <2 mmol/L (C1, C2) (7). Nestanak HBsAg u bolesnika liječenih potentnim NA nije vjerojatan za vrijeme života ako se ne dogodi unutar nekoliko mjeseci nakon što se postigne kontrola replikacije HBV-a. Ipak, praćenje razine HBsAg može pomoći da se odrede rijetki bolesnici koji mogu eliminirati HBsAg nakon dugotrajnog liječenja, ali nije određeno koliko dugo ih treba liječiti nakon nestanka HBsAg (7,45).

#### Neriješena pitanja

- Poboljšanje znanja o prognozi i prirodnom tijeku te indikacijama za liječenje HBeAg (+) imunotolerantnih osoba i HBeAg (-) sa HBV DNK <20.000 IU/mL
- Pronalaženje genskih biljega domaćina i virusnih biljega koji će pomoći u prosudbi prognoze i pronalaženju optimalne terapije
- Pronalaženje neinvazivnih biljega za prosudbu težine bolesti i praćenje liječenih i neliječenih bolesnika
- Daljnje razjašnjenje uloge razine serumskog HBsAg u evaluaciji prirodnog tijeka bolesti, predviđanju terapijskog odgovora i individualizaciji liječenja
- Ispitivanje utjecaja rane dijagnoze i rane terapije na ishod bolesti

- Otkrivanje biljega koji predviđaju uspješnost prekida liječenja s NA
- Ispitivanje podnošljivosti i razvoja rezistencije nakon dugotrajnog liječenja s NA (ETV i TDF)
- Ispitivanje uspješnosti kombinirane terapije pegiliranim interferonom s potentnim NA (ETV, TDF) u cilju poboljšanja HBeAg/anti HBe serokonverzije
- Razvoj novih potentnijih lijekova i novih terapijskih pristupa poglavito imunomodulirajućih koji će povećati postotak bolesnika koji postižu nestanak HBsAg i HBeAg i kasniju serokonverziju
- Utjecaj dugotrajne terapije na prevenciju ciroze i HCC
- Identifikacija podskupina za učinkovitiju profilaksu reinfekcije nakon transplantacije jetre zbog bolesti u vezi s HBV infekcijom bez primjene HBIG
- Razvoj optimalne terapije za HBV koinfekcije (6,7)

#### ZAKLJUČAK

Glede indikacija za liječenje nema bitnih razlika u odnosu na reference (4,8,11,13,46,47) osim u dijelu koji se odnosi na bolesnike koje ne treba liječiti. Promjene su se dogodile za posebne indikacije tako da bi zapravo trebalo liječiti sve HBsAg(+) bolesnike ako su podvrgnuti kemoterapiji i imunoterapiji, transplantaciji jetre i ako se liječe od HCC.

RTC (engl. *Randomised Controlled Trial*) provedene od 2008. do 2012. godine s interferonom  $\alpha 2b$ , PEG IFN- $\alpha 2a$ , LMV, ADV, ETV, LdT i TDF definirale su neka do tada nejasna pitanja, ali ostala su još brojna nerazjašnjena koja zahtijevaju nove studije koje će nadajmo se poboljšati učinkovitost liječenja koje ni danas usprkos napretku u posljednje 4 godine nije u potpunosti zadovoljavajuće. Vrlo je vjerojatno da je budućnost u kombiniranom liječenju, kao i kod HIV infekcije s doživotnom supresijom replikacije virusa (6,7,8,18,22,24-29,37-39,41,48,49-54), što bi moglo imati značajan utjecaj na morbiditet, mortalitet i smanjenje učestalosti razvoja rezistencije u bolesnika s KHB (51,52).

#### L I T E R A T U R A

1. Vucelić B, Hrčić I, Bradarić N i sur. Virusni hepatitis: Hrvatska konsenzus konferencija. Acta Med Croat 2005; 59: 359-75.
2. Pavić I. Hepatitis B: Koga liječiti? Acta Med Croat 2005; 59: 419-21.
3. Ostojić R, Vince A, Hrčić I i sur. Virusni hepatitis: Hrvatska konsenzus konferencija 2009. Acta Med Croat 2009; 63: 349-57.

4. Bradarić N, Pavić I, Kuzmičić N, Bradarić I. Hepatitis B: Koga liječiti? *Acta Med Croat* 2009; 63: 385-389.
5. Lok ASF, McMahon BJ. AASLD Practice guideline update: Chronic Hepatitis B Update 2009. [www.asald.org](http://www.asald.org) dostupno 20.05.2013.
6. Laiw YF, Kao JH, Piratvisuth T i sur. Asian-Pacific consensus statement on management of chronic hepatitis B: a 2012 update. <http://www.gxztc.com/upload/2012/0928/3.pdf>. dostupno 20.05.2012
7. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection *J Hepatol* 2012; 57: 167-85.
8. EASL Clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009; 50: 227-42.
9. Bell SJ, Lau A, Tompson A i sur. Chronic hepatitis B: recommendations for therapy based on the natural history of disease in Australia patients. *J Clin Virology* 2005; 32: 122-27.
10. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic Hepatitis B. AASLD practice guidelines. *Hepatology* 2007; 45: 507-39.
11. Sorrell MF, Belongia EA, Costa J i sur. Nacional institutes of health consensus development conference statement: Management of hepatitis B. *Ann Intern Med* 2009; 150: 104-10.
12. Alberti A, Clumeck N, Collins S i sur. Short statement of the first European consensus conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. *J Hepatology* 2005; 42: 615-24.
13. Sherman N, Shafran S, Burak K i sur. Management of chronic hepatitis B: Consensus guidelines. *Can J Gastroenterol* 2007; 21 (suppl): 5C-24C.
14. Vucelić B, Hrستیć I. Virusni hepatitis: Klinička i histološka ocjena. *Acta Med Croatica* 2005; 59: 397-404.
15. Corneberg M, Protzer U, Dollinger MM i sur. The German guidelines of the management of hepatitis B virus: short version. *J Virol Hepat* 2008; 15(suppl.1): 1-21.
16. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection-natural history and clinical consequence. *N Engl J Med* 2004; 350: 1118-29.
17. Liaw YF. Towards a rational treatment strategy for chronic hepatitis B. *Hepatol Intl* 2007; 1: 285-6.
18. Lok ASF. Overview of the management of hepatitis B and case examples. [WWW.uptodate.com](http://WWW.uptodate.com). 2013. Dostupno 12.5.2013.
19. The EASL jury. EASL Consensus Conference on Hepatitis B. Consensus statement. *J Hepatology* 2003; 39 (suppl) 1: S3-S25.
20. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SB i sur. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: an update. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006; 4: 936-62.
21. Chang TT, Liaw YF, Wu SS i sur. Long term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010; 52: 886-93.
22. Papatheodoridis GV, Lampertico P, Manolakopoulos S, Lok A. Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients receiving nucleos(t)id therapy: a systemic review. *J Hepatol* 2010; 53: 348-56.
23. Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Touloumi G i sur. Virological suppression does not prevent the development of hepatocellular carcinoma in HbeAg-negative chronic hepatitis B patients with cirrhosis receiving oral antiviral(s) starting with lamivudine monotherapy: results of the nationwide HEPNET. Greece cohort study. *Gut* 2011; 60: 1109-16.
24. Shim JH, Lee HC, Kim KM i sur. Efficacy of entecavir in treatment-naive patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 52: 176-82.
25. Liaw YF, Sheen IS, Lee CM i sur. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), emtricitabine/TDF, and entecavir in patients with decompensated chronic hepatitis B liver disease. *Hepatology* 2011; 53: 62-72.
26. Liaw YF, Raptopoulou-Gigi M, Cheinquer H i sur. Efficacy and safety of entecavir versus adefovir in chronic hepatitis B patients with hepatic decompensation: a randomised, open-label study. *Hepatology* 2011; 54: 91-100.
27. Papatheodoridis GV, Cholongitas E, Archimandritis AJ, Burroughs AK. Current management of hepatitis B virus infection before, and after liver transplantation. *Liver Int* 2009; 29: 1294-305.
28. Fing J, Cheung C, Chan SC i sur. Entecavir monotherapy is effective in suppressing hepatitis B virus after liver transplantation. *Gastroenterology* 2011; 141: 1212-19.
29. Teperman L, Spivey J, Poordad F i sur. Emtricitabine/tenofovir DF +/-HBIG post-orthotopic liver transplantation to prevent hepatitis B recurrence in patients with normal to moderate renal impairment: interim results. *J Hepatol* 2010; 52: S12-S13.
30. Bradarić N. Profilaksa i liječenje hepatitisa B nakon transplantacije jetre. *Acta Med Croat* 2005; 59: 433-41.
31. Bellecave P, Goutenoire J, Gajer N i sur. Hepatitis B and C virus coinfection: a novel model system reveals the absence of direct viral interference. *Hepatology* 2009; 50: 46-55.
32. Hung CH, Lee CM, Lu SN i sur. Combination therapy with interferon alfa and ribavirin in patients with dual hepatitis B and hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 727-32.
33. Liu CJ, Chen PJ, Lai MY i sur. Ribavirin and interferon is effective in for hepatitis C virus clearance in hepatitis B and C dually infected patients. *Hepatology* 2003; 37: 568-76.
34. Yurdaydin C, Idilman R, Bozkaya H, Bozdayi AM. Natural history and treatment of chronic delta hepatitis. *J Viral Hepat* 2010; 17: 749-56.
35. Hughes SA, Wedemayer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. *Lancet* 2011; 378: 73-85.
36. Niro GA, Smedile A, Ippolito AM i sur. Outcome of chronic delta hepatitis in Italy: a long-term cohort study. *J Hepatol* 2010; 53: 834-40.
37. Wedemayer H, Yurdaydin C, Dalekos GN i sur. Peginterferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta. *N Engl J Med* 2011; 364: 322-31.
38. Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Burroughs AK. Liver grafts from anti hepatitis B core positive donors: a systematic review. *J Hepatol* 2010; 52: 172-9.

39. Jonas MM, Mlock JM, Haber BA i sur. Treatment of children with chronic hepatitis B virus infection in the United States: patient selection and therapeutic options. *Hepatology* 2010; 52: 2192-205.
40. Han L, Zhang HW, Xie JX, Zhang Q, Wang HY, Cao GW. A meta-analysis of lamivudine for interruption of mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 4321-33.
41. Shi Z, Yang Y, Ma L, Li X, Schreiber A. Lamivudin in late pregnancy to interrupt in utero transmission hepatitis B virus: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010; 116: 147-59.
42. Benabaud S, Pruvost A, Coffie PA i sur. Concentrations of tenofovir and emtricitabine in breast milk of HIV-1-infected women in Abidjan Cote d'Ivoire, in the ANRS 12109 TemAA Study, Step 2. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 1315-17.
43. Zoulim F, Locarnini S. Hepatitis B virus resistance to nucleos(t)ide analogues. *Gastroenterology* 2009; 137: 1593-608.
44. Gane EJ, Deary G, Piratvisuth T i sur. Renal function is improved for chronic hepatitis B (CHB) patients treated with telbivudine. *Hepatology* 2011; 54: 1044A.
45. Chevaliez S, Hezode C, Bahrami S, Grare M, Pawlotsky JM. Long-term hepatitis B surface antigen (HBsAg) kinetics during nucleoside/nucleotide analogue therapy: Finite treatment duration unlikely. *J Hepatol* 2013; 58: 676-83.
46. Carreno V, Bartolome J, Castillo I, Quiroga JA. Occult hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. *Rev Med Virol* 2008; 18: 139-57.
47. Raimondo G, Pollicino T, Carcciola I, Squadrito G. Occult hepatitis B virus infection. *J. Hepatology* 2007; 46: 160-70.
48. Sahamliyan TA, MacDonald R, Shaikat A i sur. Antiviral therapy for adult with chronic hepatitis B: Systematic review for National Institute of Health consensus development conference. *Ann Intern Med* 2009; 150: 111-24.
49. Bradarić N, Vucelić B. Hepatitis B. *Medix* 2006; 15: 121-30.
50. Lai CL, Yuen MF. Chronic hepatitis B. New goals, new treatment. *N Engl J Med* 2008; 359: 2488-90.
51. Marcellin P, Asselah T, Boyer N. Clinical Update. Treatment of chronic hepatitis B. *J Viral Hepatol* 2005; 12: 333-45.
52. Villeneuve JP. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Virology* 2005; 34 (suppl. 1): S139-42.
53. Zoulim F, Locarnini S. Management of treatment failure in chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2012; 56: 112-22.
54. Lok ASF, McMahon BJ. AASLD practice guideline update: Chronic hepatitis B Update 2009. *Hepatology* 2009; 50: 661-2.

## SUMMARY

### HEPATITIS B: WHO SHOULD BE TREATED?

N. BRADARIĆ, N. KUZMIČIĆ<sup>1</sup> and I. BRADARIĆ<sup>2</sup>

*Split University Hospital Center, Clinical Department of Infectious Diseases, Split, <sup>1</sup>Pakrac General Hospital, Pakrac and <sup>2</sup>Split University Hospital Center, Department of Transfusiology, Split, Croatia*

Currently, therapy for hepatitis B has a limited effect and can rarely eradicate infection (ALT normalization, undetectable HBV DNA, HBsAg/anti-HBs seroconversion). Minimal progress in terms of treatment success has been achieved in the past four years. Changes from the previous Croatian Consensus Conferences in 2005 and 2009 are based on standings of the Consensus Conference of the American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) 2009, Consensus Conference of the European Association for the Study of Liver (EASL) 2012, and Asia-Pacific Association Guidelines for the Study of Liver (APASL) 2012. In this paper, we will mention only differences in relation to the before mentioned Croatian guidelines from 2005 and 2009. New developments relating to the application of noninvasive methods for assessing fibrosis, quantification of HBsAg to predict treatment outcome, registration of new drugs, and some new recommendations for more efficient and rational treatment will be reviewed. New findings as well as recommendations for the treatment of patients in special circumstances including treatment of pregnant women, patients with drug resistance, patients with co-infection, hepatic decompensation, patients on immune and chemotherapy, patients after liver transplantation, and patients with HCC will also be included.

**Key words:** hepatitis B, treatment