

LIJEČENJE KRONIČNOG HEPATITISA B

MIRO MOROVIĆ i IRENA HRSTIĆ¹

Opća bolnica Zadar, Odjel za infektologiju, Zadar i ¹Opća bolnica Pula, Djelatnost za unutarnje bolesti, Odjel za gastroenterologiju, Pula, Hrvatska

Smjernice za terapiju kroničnog hepatitisa B evoluiraju iz godine u godinu, ali cilj je ostao isti – dugotrajna supresija virusne replikacije kako bi se spriječila progresija u cirozu jetre i hepatocelularni karcinom. Od 7 lijekova koji se koriste u tom liječenju kao terapija izbora selekcionirali su se entekavir i tenofovir iz skupine nukleoz(t)idnih analoga i pegilirani interferon alfa-2a za određene bolesnike. Obje vrste terapije pokazale su u velikom broju kliničkih ispitivanja dobre rezultate i treba ih koristiti prema konsenzusnim kriterijima. U liječenju posebnih populacija bolesnika s kroničnom HBV infekcijom (koinfekcija s HCV/HDV/HIV, imunokompromitirani bolesnici, bolesnici s transplantiranim organima, solidnim tumorima, cirozom jetre, bolesnici na hemodijalizi, trudnice i djeca) znatno je češće potrebna terapija i nerijetko je od životne važnosti.

Ključne riječi: hepatitis B, nukleoz(t)idni analozi, pegilirani intreferon, liječenje

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Miro Morović, dr. med.
Opća bolnica Zadar
Odjel za infektologiju
Bože Peričića 5
23000 Zadar, Hrvatska
E-pošta: miro.morovic@zd.t-com.hr

UVOD

U posljednjih 20-tak godina odobreno je 7 lijekova za liječenje kroničnog hepatitisa B (KHB): interferon alfa-2b, pegilirani interferon alfa-2a, lamivudin, adefovir dipivoksil, entekavir, telbivudin i tenofovir disoproksil fumarat. Istodobno su prihvaćene i u više navrata dopunjene terapijske smjernice na konsenzusnim sastancima nekoliko međunarodnih udruga prema kojima je glavni terapijski cilj kontrola i održavanje niske serumске razine HBV DNK, ključnog čimbenika progresije bolesti i nastanka hepatocelularnog karcinoma (1-5).

Pegilirani interferon alfa-2a

Prema kriterijima EASL-a terapija KHB evaluira se na osnovi 3 kriterija: razine serumskih aminotransferaza, serumске razine HBV DNK i stupnju odnosno stadiju histoloških promjena (5). Bolesnike za interferonsku terapiju treba odabrati prema vjerojatnosti terapijskog odgovora.

U HBeAg pozitivnih bolesnika značajno se veća vjerojatnost terapijskog odgovora (u oko 1/3 bolesnika)

može očekivati ako je razina ALT-a visoka, razina HBV DNK niska i kod genotipova A i B. U HBeAg negativnih bolesnika terapijski odgovor je češći u slučaju niske razine HBV DNK, visoke razine ALT-a, u žena i kod genotipova B i C (bolesnici s genotipom D imaju slabi terapijski odgovor) (6, 7). Dodavanje lamivudina nije pokazalo veći učinak ni u HBeAg pozitivnih niti HBeAg negativnih bolesnika (8, 9).

U praćenju terapijskog odgovora na pegilirani interferon od prognostičke je koristi određivanje razine HBsAg titra (nakon 12 i 24 tjedana terapije), koji je u korelaciji s razinama HBV DNK i HBeAg odnosno kovalentno vezanom cirkularnom DNA (cccDNA) (10-12).

Prednost terapije pegiliranim interferonom alfa-2a je svakako u ograničenom vremenu terapije (48 tjedana), odsustvu rezistencije i mogućnosti klirensa HBeAg, ali i HBsAg u određenih bolesnika, a nedovoljna njegova uporaba pripisuje se poznatim nuspojavama koje može izazvati (13). Pegilirani interferon alfa-2a spada u terapiju prvog izbora u liječenju kroničnog hepatitisa B.

Lamivudin

Lamivudin nije više terapija izbora zbog potencijala visoke rezistencije, do 70 % nakon 5-godišnje terapije, mada se HBeAg serokonverzija javlja čak u oko 50 % bolesnika nakon 5 godina (14). Terapija lamivudinom pokazala je međutim da se učestalost fibroze i nastanak hepatocelularnog karcinoma može značajno smanjiti (15). U slučaju nastanka rezistencije alternativna terapija izbora je tenofovir (5, 16).

Adefovir dipivoksil

Prvi od nukleotidnih analoga odobren za terapiju KHB danas je stavljen u drugi terapijski red, jer poput lamivudina uzrokuje visoku učestalost rezistencije (do 30 % nakon 5 godina terapije) (17). U slučaju nastanka rezistencije alternativna terapija izbora je entekavir ili tenofovir ako bolesnik nije ranije primao nukleoz(t)idne analoge (2, 5).

Entekavir

Ranije je opisana učinkovitost i prednost nukleozidnog analoga entekavira u odnosu na lamivudin (18), a pokazalo se i da je znatno učinkovitiji od adefovira u postizanju brze virusne supresije i klirensu HBV nakon 48 tjedana terapije (19). Entekavir posjeduje visoku genetsku barijeru i vrlo rijetko nastaje rezistencija - nakon 6 godina terapije u 1,2 % bolesnika (20). U slučaju nastanka rezistencije alternativna terapija izbora je tenofovir (2, 5). Entekavir spada u terapiju prvog izbora u liječenju KHB.

Telbivudin

Posljednji iz serije nukleozidnih analoga odobren za terapiju KHB pokazao je značajnu supresiju HBV DNK nakon 2 godine terapije i u HBeAg pozitivnih (60 %) i HBeAg negativnih bolesnika (88 %) (21). U tom smislu telbivudin se pokazao učinkovitijim i od lamivudina i adefovira (21, 22). Međutim, učestalost rezistencije nakon 2 godine terapije je oko 22 % u HBeAg pozitivnih i oko 9 % u HBeAg negativnih bolesnika (23). U slučaju nastanka rezistencije alternativna terapija izbora je tenofovir (2,5).

Tenofovir disoproksil fumarat

Nukleotidni analog koji je pokazao najbolju trajnost virusološkog odgovora sa supresijom HBV DNK u gotovo 100 % i HBeAg pozitivnih i HBeAg negativnih bolesnika nakon 4 godina terapije (24-26). Do danas

nije dokazana rezistencija na tenofovir. Tenofovir disoproksil fumarat spada u terapiju prvog izbora u liječenju kroničnog hepatitisa B.

Posebne populacije

Trudnice: u trudnica se postavlja pitanje učinka HBV infekcije i antivirusne terapije na majku i dijete, kao i pitanje cijepjenja novorođenčeta i moguće pojave hepatitisa. Kronična HBV infekcija može biti povezana s gestacijskim dijabetesom, krvarenjem prije poroda, prijevremenim porodom i niskim Apgar skorom, dok se teški hepatitis i insuficijencija jetre rijetko javljaju (27, 28). Cilj terapije KHB u trudnoći je održavanje jetrene funkcije i sprječavanje prijenosa HBV infekcije na dijete. U pravilu se antivirusna terapija preporuča u slučaju visoke razne HBV DNK (> 6-7 log₁₀ kopija/mL) u odsustvu ciroze, osobito u zadnjem trimestru trudnoće, a u slučaju ciroze odmah, s nastavljanjem iste terapije i redovitih kontrola i nakon poroda (29). U slučaju neplanirane trudnoće tijekom terapije KHB terapija se može prekinuti i pratiti razine HBV DNK i ALT ili se može prijeći na lijekove dozvoljene u trudnoći (29). S obzirom da nema dovoljno pokazatelja o prijenosu nukleoz(t)idnih analoga mlijekom, dojenje ostaje upitno (30). Lijekovi dozvoljeni u trudnoći pripadaju kategoriji B: lamivudin, telbivudin i tenofovir (5). Napomena: cijepljenje protiv hepatitisa B u trudnoći je potpuno sigurno, a cijepljenu djeca HBsAg pozitivnih majki može se dobiti.

Djeca: Općenito je prihvaćeno da se liječe samo djeca s aktivnom, progresivnom ili težom bolesti, s cirozom, u slučaju koinfekcije s HDV ili u slučaju imunokompromitiranosti; drugu djecu s kroničnom HBV infekcijom se redovito kontrolira (31,32). U djece mlađe od 18 godina odobreni su: lamivudin (u starijih od 1 godine) i entekavir (u starijih od 16 godina), adefovir dipivoksil i tenofovir disoproksil fumarat (u starijih od 12 godina) te interferon alfa-2b (u starijih od 1 godine) (32).

Koinfekcija: HCV koinfekcija javlja se u 7-15 % bolesnika s kroničnim hepatitisom B, a obilježena je obično težim tijekom bolesti i većom učestalošću ciroze i hepatocelularnog karcinoma u odnosu na monoinfekcije. U interferenciji dvaju virusa HCV je najčešće dominantan, dok je replikacija HBV inhibirana, mada dinamika interferencije virusa može biti vrlo različita (33). Terapija HBV/HCV koinfekcije treba biti individualizirana. Primjerice, u slučaju dominantne HCV infekcije prva linija terapije je pegilirani interferon i ribavirin, ali uz redovito praćenje HBV replikacije za vrijeme i nakon završetka terapije (poznata je HBV reaktivacija nakon eradikacije HCV) (34). U slučaju indikacije terapija pegiliranim interferonom i ribavirinom može se započeti istodobno s nukleoz(t)idnim analogima, što je i u slu-

čaju bolesnika s cirozom pokazalo dobre rezultate (35). U slučaju *koinfekcije s HDV-om* terapija izbora je pegilirani interferon tijekom 48 do 72 tjedana, a u slučaju visoke koncentracije HBV DNK u terapiju se može uključiti potentni nukleotidni analog poput tenofovira (36). Koinfekcija s HIV-om je, kao i s HCV-om, najčešća u intravenskih ovisnika, a nerijetko se bilježi i trojna infekcija. Računa se da je oko 25 % HIV bolesnika koinficirano s HCV-om i 5-10 % s HBV-om (37). U slučaju koinfekcije i s HDV dolazi do supresije replikacije HBV i HCV i brze progresije fibroze jetre (38). Terapijske indikacije u slučaju HIV/HBV koinfekcije su iste kao u HBV monoinfekciji. Učinkovitost protiv oba virusa pokazali su lamivudin, tenofovir i emtricitabin - nukleozidni analog koji se koristi u obliku lijeka zajedno s tenofovirom - koji je ujedno i terapija izbora u HIV/HBV koinfekciji.

Bolesnici na imunosupresivnoj ili citostatskoj terapiji: reaktivacija HBV infekcije u kroničnih nosilaca virusa javlja se u 20-50 % bolesnika na imunosupresivnoj ili citostatskoj terapiji. U povećanom riziku su hematološki bolesnici (akutne i kronične leukemije, limfomi, multipli mijelom i drugi), reumatološki bolesnici, bolesnici s kroničnim crijevnim upalama (osobito ako su na biološkoj terapiji) i bolesnici s tumorima solidnih organa na kemoterapiji. U svih tih bolesnika prije početka specifične terapije treba kontrolirati HBV status, i ako su svi biljezi negativni u bolesnika se može provesti protokol cjepljenja protiv B hepatitisa. U HBsAg pozitivnih bolesnika može se odmah započeti antivirusnom profilaksom, bez obzira na razinu HBV DNK, a terapija se u pravilu započinje 1-2 tjedna prije i završava 6-12 mjeseci nakon završetka kemoterapije. U slučaju niske HBV viremije koristi se lamivudin, a u slučaju visoke razine HBV DNK treba koristiti učinkovitije lijekove s manjim rizikom nastanka rezistencije kao što su entekavir i tenofovir (39, 40).

Interferon kao imunomodulacijski agens nije indiciran u slučaju HBV reaktivacije i može uzrokovati teži hepatitis.

Bolesnici na hemodijalizi i bolesnici s transplantiranim organima: za liječenje KHB načešće se koristi lamivudin s visokom razinom klirensa HBV, dok je terapija pegiliranim interferonom slabo podnošljiva (41). U bolesnika s transplantiranim bubregom terapija adefovirom može dovesti do pogoršanja funkcije transplantata, te je terapija izbora u tim slučajevima entekavir ili tenofovir (42, 43). U slučaju presađivanja jetre današnji standard u sprječavanju infekcije transplantata je davanje hepatitis B imunoglobulina (HBIG) uz nukleoz(t)idne analoge, a doza HBIG i terapijski protokol i učinak ovise o pretransplantacijskoj razini HBV DNK i postojanju ili odsustvu rezistencije na nukleoz(t)idne analoge (44).

Bolesnici sa cirozom jetre: terapija izbora u tih bolesnika su visoko potentni nukleoz(t)idni analozi s visokom genetskom barijerom za nastanak HBV rezistencije: entekavir i tenofovir. Cilj terapije je postizanje što niže ili nemjerljive razine HBV DNK nakon 24 odnosno 48 tjedana terapije; ako nije postignuta nemjerljiva razina viremije nakon 48 tjedana bolesnika se kategorizira u skupinu s parcijalnim virusološkim odgovorom i u tom smislu se dodaje još jedan analog, bez križne rezistencije s prvim (2, 5, 45).

Nuspojave

Dok su nuspojave interferonske terapije dobro poznate, sigurnosni profil i podnošljivost nukleoz(t)idnih analoga je općenito dobra. Ipak, postoje neke potencijalne barijere pri dugotrajnoj uporabi, u prvom redu se radi o njihovoj mitohondrijskoj toksičnosti. Rijetke kliničke manifestacije te toksičnosti mogu biti razni hematološki poremećaji, periferna neuropatija, miopatije i laktična acidoza kao zajednička za cijelu skupinu. U slučaju adefovira evidentirana je nefrotoksičnost u 3-6 % bolesnika s cirozom jetre; s obzirom da se svi nukleoz(t)idni analozi izlučuju putem bubrega potrebno je prilagođavati njihovu dozu prema klirensu kreatinina (7,46).

Tablica 1.

Lijekovi za terapiju kroničnog hepatitisa B – Prijedlog za listu lijekova HZZO

Lijek	Praćenje terapije	Trajanje terapije	
		HBeAg pozitivni	HBeAg negativni
Tenofovir disoproxil fumarat*	- jetreni enzimi svakih 12 tjedana; kreatinin kod adefovira ili tenofovira svakih 12 tjedana; - HBsAg i HBV DNK svakih 6-12 tjedana	- do 6 mjeseci nakon HBeAg serokonverzije i pojave anti-HBe - nemjerljive razine HBV DNK	- do nestanka HBsAg
Entekavir*			
Telbivudin			
Adefovir dipivoxil			
Lamivudin			
Pegilirani interferon alfa 2a*	- jetreni enzimi i KKS svaka 4 tjedna - HBV DNK i TSH svakih 12 tjedana - HBsAg svaka 24 tjedna	48 tjedana	

*Lijekovi izbora prvoga reda; KKS – kompletna krvna slika

ZAKLJUČAK

Cilj terapije KHB je postići trajnu supresiju virusne replikacije i tako spriječiti progresiju bolesti prema cirozi i hepatocelularnom karcinomu. Terapija izbora su danas lijekovi s visokom genetskom barijerom za nastanak rezistencije, entekavir i tenofovir ili pegilirani interferon alfa-2a za određene bolesnike. S obzirom na nemogućnost potpune eradikacije HBV i na njegov visoki onkogeni potencijal, koji se zadržava u određenoj mjeri i u slučaju nestanka HBsAg, sve bolesnike treba trajno kontrolirati i nakon završene terapije (47). Izbor lijekova i protokol praćenja terapijskog učinka prikazani su u tablici 1.

LITERATURA

1. Keeffe EB, Dietrich DT, Han SH i sur. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: 2008 update. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 1315-42.
2. Marcelin P, Dusheiko G, Zoulim F i sur. EASL Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009; 50: 227-42.
3. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009; 50: 661-2.
4. Liaw YF, Leung N, Kao JH i sur. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. *Hepatol Int* 2008; 2: 263-83.
5. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical practice Guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012; 57: 167-85.
6. Buster EH, Hansen BE, Lau GK i sur. Factors that predict response of patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B to peginterferon alfa. *Gastroenterology* 2009; 137: 202-9.
7. Ayoub WS, Keeffe EB. Current antiviral therapy of chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 1145-58.
8. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX i sur. Peginterferon alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005; 352: 2682-95.
9. Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H i sur. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet* 2005; 365: 123-9.
10. Chan HL, Wong VW, Wong GL i sur. A longitudinal study on the natural history of serum hepatitis B surface antigen changes in chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010; 52: 1232-41.
11. Moucari R, Mackiewicz V, Lada O i sur. Early serum HBsAg drop: a strong predictor of sustained virological response to pegylated interferon alfa-2a in HBeAg-negative patients. *Hepatology* 2009; 49: 1151-7.
12. Brunetto MR, Moriconi F, Bonino F i sur. Hepatitis B surface antigen levels: a guide to sustained response to peginterferon alfa-2a in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2009; 49: 1141-50.
13. Dusheiko G. Treatment of HBeAg positive chronic hepatitis B: interferon or nucleoside analogues. *Liver Int* 2013; Suppl1: 137-50.
14. Lok AS, Lai CL, Leung N i sur. Longterm safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2003; 125: 1714-22.
15. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC i sur. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 1521-31.
16. van Bommel F, de Man RA, Wedemeyer H i sur. Long-term efficacy of tenofovir monotherapy for hepatitis B-virus monoinfected patients after failure of nucleoside/nucleotide analogues. *Hepatology* 2010; 51: 75-80.
17. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ i sur. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years. *Gastroenterology* 2006; 131: 1743-51.
18. Morović M, Trošelj-Vukić B, Klarin I i sur. Chronic hepatitis B therapy. *Acta Med Croatica* 2009; 63: 391-5.
19. Leung N, Peng CY, Hann HW i sur. Early hepatitis B virus DNA reduction in hepatitis B e antigen-positive patients with chronic hepatitis B: a randomized international study of entecavir versus adefovir. *Hepatology* 2009; 49: 72-9.
20. Tenney DJ, Pokornowsky KA, Rose RE i sur. Entecavir maintains a high genetic barrier to HBV resistance through 6 years in naive patients. *J Hepatol* 2009; 50(Suppl 1): S10.
21. Liaw YF, Gane E, Leung N i sur. 2-year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2009; 136: 486-95.
22. Chan HL, Heathcote EJ, Marcelin P i sur. Treatment of hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis with telbivudine or adefovir; a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 147: 745-54.
23. Sonneveld MJ, Zoutendijk R, Janssen HL. Hepatitis B surface antigen monitoring and management of chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2011; 18: 449-57.
24. Heathcote EJ, Gane EJ, De Man R i sur. Long term (4 years) efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) treatment in HBeAg-positive patients (HBeAg+) with chronic hepatitis B (Study 103): preliminary analysis. *Hepatology* 2010; 52(4Suppl): 556A.
25. Gane E, Lee SL, Heathcote EJ i sur. Four years efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) in Asians with HBeAg positive and HBeAg negative chronic hepatitis B (CHB), preliminary analysis. *Hepatology* 2010; 52(4Suppl): 559A.
26. Marcelin P, Buti M, Gane EJ i sur. Five years of treatment with tenofovir DF (TDF) for chronic hepatitis B (CHB) infection is associated with sustained viral suppression and significant regression of histological fibrosis and cirrhosis. *Hepatology* 2011; 54(Suppl1): 1375.
27. Li XM, Ma L, Yang YB i sur. Analyses of prognostic indices of chronic liver failure caused by hepatitis virus. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 2841-3.

28. Sinha S, Kumar M. Pregnancy and chronic hepatitis B virus infection. *Hepatol Res* 2010; 40: 31-48.
29. Han GR, Xu CL, Zhao W i sur. Management of chronic hepatitis B in pregnancy. *World J Gastroenterology* 2012; 18: 4517-21.
30. Petersen J. HBV treatment and pregnancy. *J Hepatol* 2011; 55: 1171-3.
31. Shah U, Kelly D, Chang MH i sur. Management of chronic hepatitis B in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48: 399-404.
32. Jonas MM, Block 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.
33. Chu CJ, Lee SD. Hepatitis B virus/hepatitis C virus coinfection : epidemiology, clinical features, viral interactions and treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 512-20.
34. Potthof A, Manns MP, Wedemeyer H. Treatment of HBV/HCV coinfection. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11: 919-28.
35. Coppola N, Stanzione M, Messina V i sur. Tolerability and efficacy of anti-HBV nucleos(t)ide analogues in HBV-DNA-positive cirrhotic patients with HBV/HCV dual infection. *J Viral Hepatol* 2012; 19: 890-6.
36. Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. *Lancet* 2011; 378: 73-85.
37. Lacombe K, Rockstroh J. HIV and viral hepatitis coinfections: advances and challenges. *Gut* 2012; 61(Suppl1): i47-i58.
38. Boyd A, Lacombe K, Miallhes P i sur. Longitudinal evaluation of viral interaction in treated HIV-hepatitis B co-infected patients with additional hepatitis C and D virus. *J Viral Hepat* 2010; 17: 65-76.
39. Manzano-Alonso ML, Castellano-Tortajada G. Reactivation of hepatitis B virus infection after cytotoxic chemotherapy or immunosuppressive therapy. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 1531-37.
40. Mandala M, Fagioli S, Francisci D i sur. Hepatitis B in immunosuppressed cancer patients: Pathogenesis, incidence and prophylaxis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013; 87: 12-27.
41. Fabrizi F, Messa P, Dixit V i sur. Therapy with nucleos(t)ide analogues: current role in dialysis patients. *Int J Artif Organs* 2010; 33: 329-38.
42. Kamar N, Milioto O, Alric L i sur. Entecavir therapy for adefovir-resistant hepatitis B virus infection in kidney and liver allograft recipients. *Transplantation* 2008; 86: 611-4.
43. Daude M, Rostaing L, Saune K i sur. Tenofovir therapy in hepatitis B virus-positive solid-organ transplant recipients. *Transplantation* 2011; 91: 916-20.
44. Beckebaum S, Kabar I, Cicinnati VR. Hepatitis B and C in liver transplantation: new strategies to combat the enemies. *Rev Med Virol* 2013; 23: 172-93.
45. van Bommel F, Berg T. Treatment of HBV related cirrhosis. *Liver Int* 2013; 33(Suppl1): 176-81.
46. Petersen J, Buti M. Consideration for the long-term treatment of chronic hepatitis B with nucleos(t)ide analogs. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 6: 683-94.
47. Tong MJ, Hsu L, Chang PW i sur. Evaluation of current treatment recommendations for chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 829-35

SUMMARY

CHRONIC HEPATITIS B TREATMENT

M. MOROVIĆ and I. HRŠIĆ¹

Zadar General Hospital, Department of Infectology, Zadar and ¹Pula General Hospital, Department of Internal Medicine, Division of Gastroenterology, Pula, Croatia

Clinical practice guidelines for the management of chronic hepatitis B infection continue to evolve from year to year but the goal remains the same, i.e. long-term continued suppression of viral replication to prevent disease progression and development of cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Out of seven drugs approved for the treatment of chronic hepatitis B, current guidelines recommend entecavir and tenofovir from the nucleos(t)ide analogues and pegylated interferon alfa-2a for the selected group of patients as first-line monotherapies. Both groups showed good results in a number of clinical trials and are used according to the consensus criteria. The treatment of special populations with chronic HBV infection, i.e. those with HCV/HDV/HIV co-infections, immunocompromised patients, patients who have undergone transplantation, patients with solid tumor and cirrhosis, patients with chronic renal failure on dialysis, pregnant women and children, is more often required and more demanding than for usual chronic hepatitis B.

Key words: hepatitis B, nucleos(t)ide analogues, pegylated interferon, therapy