

Preporuke sudionika konferencije vezane za terapiju oboljelih od hepatitisa B

7.3. Koga liječiti?

Prije uvođenja terapije potrebno je pažljivo analizirati dob bolesnika, fazu i težinu bolesti, vjerojatnost učinkovitosti terapije te moguće nuspojave. Liječenje je indicirano u osoba s očekivanim visokim morbiditetom i mortalitetom u doglednoj budućnosti. S druge strane, liječenje nije indicirano u bolesnika s procijenjenim niskim morbiditetom i mortalitetom ili onih bolesnika s malom vjerojatnosti postizanja trajne virusne supresije nakon završetka liječenja (15).

7.3.1. Terapija se preporuča:

- Srednje teški i teški kronični hepatitis, neovisno o HBeAg statusu, ako su ispunjeni sljedeći kriteriji: aktivna viremija HBV DNK ≥ 2.000 IU/mL (oko 10.000 kopija/mL) i trajno povišene vrijednosti aminotransferaza (ALT > gornje granice normale) nakon 6 mjeseci laboratorijskog praćenja, te prisutnost umjerenе do teške patohistološke aktivnosti i/ili fibroze (A2 i/ili F2). U bolesnika s nižom viremijom (HBV DNK

- <2.000 IU/mL) ili normalnim vrijednostima ALT-a terapija se preporuča u slučaju značajne patohistološke aktivnosti i/ili fibroze (\geq A2F2).
- Koinfekcija s hepatitis D virusom (HDV)
- Bolesnici s kompenziranom cirozom: liječe se i ako su vrijednosti aminotransferaza normalne, uz prisutnu viremiju, koja može biti i <2.000 IU/mL.
- Bolesnici s dekompenziranom cirozom: potrebno hitno antivirusno liječenje, i u slučaju niske razine HBV DNK.
- Primatelji jetrenog presatka i posttransplantacijski relaps hepatitisa B: profilaktičnu terapiju potrebno je započeti u vrijeme transplantacije. Zbog rizika kasnog relapsa bolesti, liječenje bi trebalo biti doživotno.
- Djeca starija od 2 godine s povišenim vrijednostima aminotransferaza i histološkom slikom srednje teškog ili teškog hepatitisa.
- Bolesnici s kroničnim zatajenjem bubrega, posebno ako su na listi čekanja za transplantaciju bubrega.
- Imunokompromitirani bolesnici i oni stariji od 60 godina s akutnom HBV infekcijom.

7.3.2. Terapija dolazi u obzir:

- Koinfekcija s HCV
- Koinfekcija s HIV
- Ekstrahepatične manifestacije HBV infekcije
- Pacijenti na imunosupresivnoj terapiji
- Fulminantni hepatitis

7.3.3. Terapija se ne preporuča:

- Akutna HBV infekcija u imunokompetentnih
- Blagi kronični hepatitis
- Trudnice

7.4. Terapija

Današnja terapija KHB-a uključuje pegilirani interferon alfa-2a i pet oralnih nukleoz(t)idnih analoga: lamivudin, adefovir, entekavir, telbivudin i tenofovir.

Antivirusno djelovanje pegiliranog interferona temelji se kako na supresiji HBV replikacije tako i na njegovim imunomodulacijskim svojstvima. Ključne prednosti terapije pegiliranim interferonom pred analogima nukleozida su kako vremenski ograničeno trajanje liječenja, tako i činjenica da jedino ovo liječenje može dovesti do značajne serokonverzije, odnosno gubitka HBsAg i nekoliko godina nakon završetka terapije (16). Ipak, njegov nedostatak je relativno niska razina učinkovitosti kod sveukupne populacije bolesnika s KHB.

S druge strane, prednost terapije nukleoz(t)idnim analogima je u visokoj sposobnosti supresije replikacije

HBV-a u 70% do 90% bolesnika. Njihov nedostatak je potreba gotovo doživotne terapije, a samim time visoka vjerojatnost razvoja rezistencije virusa na primijenjeni lijek.

- *Pegilirani interferon alfa-2a* = 180 µcg 1x tjedno subkutano tijekom 48 tjedana. Pozitivni prediktivni čimbenici liječenja jesu: HBeAg pozitivan KHB, visoka razina ALT-a, niža viremija, genotipovi A i D.
- *Lamivudin* = oralno u dnevnoj dozi od 100 mg. Danas nije lijek prvog izbora zbog visoke razine rezistencije, koja nastaje u 70% do 80% nakon 4 do 5 godina terapije (17). U slučaju pojave rezistencije na lamivudin preporuča se dodavanje adefovira ili tenofovira.
- *Adefovir dipivoxil* = oralno u dnevnoj dozi od 10 mg; doza se prilagođava kod smanjenja glomerularne filtracije <50 mL/min. Kumulativna rezistencija nakon 1 godine liječenja je 1%, nakon 4 godine 19%, a nakon 5 godina oko 30%. U slučaju nastanka rezistencije najbolje je dodavanje lamivudina, telbivudina ili entekavira (18).
- *Entekavir* - oralno u dnevnoj dozi od 0,5 mg, a u slučaju lamivudinske rezistencije 1,0 mg. Učestalost rezistencije je vrlo niska, nakon 4 godine terapije javlja se u ≤1% slučajeva (19). Alternativna terapija u slučaju rezistencije je adefovir.
- *Telbivudin* - oralno u dnevnoj dozi od 600 mg; doza se prilagođava kod smanjenja glomerularne filtracije < 50mL/min. Rezistencija je križna s lamivudinom, a javlja se se u 9% do 22% bolesnika nakon 2 godine terapije. U slučaju nastanka rezistencije preporuča se dodavanje adefovira ili tenofovira (12).
- *Tenofovir disoproksil fumarat* - oralno u dnevnoj dozi od 300 mg. Manje je nefrotoksičan od adefovira. Može se koristiti u većoj dozi, a preporuča se i u slučaju lamivudinske HBV rezistencije kod slabijeg odgovora na adefovir.

Zaključno, bolesnike s KHB danas je u prvoj liniji terapije preporučljivo liječiti pegiliranim interferonom. U slučaju kontraindikacija na potonju terapiju i/ili uznapredovale ciroze jetre i/ili izrazito visoke viremije bolesnici se trebaju liječiti jednim od vrlo učinkovitih nukleoz(t)idnih analoga.