

METODICKÝ LIST RACIONÁLNEJ FARMAKOTERAPIE

35.

LIEČBA CHRONICKEJ VÍRUSOVEJ HEPATITÍDY B

1. Úvod

Chronická vírusová hepatitída B (CHB), t.j. zápalové ochorenie pečene spôsobené vírusom hepatitídy B (HBV), je závažným medicínskym, ekonomickým, sociálnym a etickým problémom. Na prevenciu a liečbu tohto ochorenia a jeho následkov sa celosvetovo, ale aj v našich podmienkach vynakladajú nemalé materiálne a finančné prostriedky. Liečba CHB, vzhľadom na jej odbornú (diagnostiku, monitoring) aj ekonomickú náročnosť bola už v minulosti predmetom odborného usmernenia formou metodických listov Ústrednej komisie pre racionálnu farmakoterapiu a liekovú politiku MZ SR.

Vedecký pokrok v oblasti liečby CHB priniesol v poslednom období viaceré nové poznatky a názorové zmeny: spresnenie etiologickej diagnostiky (predovšetkým využitie PCR), zavedenie interferónov s dlhým biologickým polčasom (interferóny viazané na molekulu polyetylénglykolu - tzv. pegylované interferóny), nové molekuly zo skupiny virostatík (napr. adefovir dipivoxil), ktoré podmienili prehodnotenie indikačných kritérií liečby a požiadaviek na jej monitorovanie. Odrazili sa aj v nových, konsenzných terapeutických odporúčaní, vypracovaných v európskom resp. v zámorskom kontexte.

Uvedené zmeny si vyžadujú zohľadnenie a racionálne zavedenie do praxe aj v našich podmienkach (vrátane zodpovedného zväženia farmako-ekonomických vzťahov), čo bolo príčinou vypracovania inovatívneho predchádzajúceho metodického usmernenia.

2. Diagnostické princípy

Diagnostika CHB je komplexná. Zahŕňa klinický obraz (anamnéza, fyzikálne vyšetrenie), laboratórne, prípadne morfológické vyšetrenia. Cieľom je: **1.** potvrdenie **etiológie** CHB (priamy dôkaz dezoxyríbonukleovej nukleovej kyseliny HBV (HBV DNA), stanovenie jej **2. aktivity** (miera nekro-inflamačného procesu) a **3. štádia** ochorenia (miera fibrózy, prípad-

ne štrukturálnych zmien parenchýmu pečene v zmysle počínajúcej alebo rôzne pokročilej cirhózy). Novšie sa pre racionálnu indikáciu liečebného postupu vyžaduje aj stanovenie miery replikácie HBV (tzv. 'nálož vírusu' - *angl. virusload*, definovaná počtom vírusových častíc v jednotke objemu krvi, resp. séra).

Indikácia **biopsie pečene** je výsledkom posúdenia celkového stavu pacienta (s rešpektovaním prípadných kontraindikácií) a nevyhnutnosti vyšetrenia pre upresnenie diagnózy a klasifikácie aktivity a štádia CHB (tab. 3).

Jednotlivé diagnostické postupy sa využívajú v rámci skríningu (napr. darcovia krvi, epidemiologicky rizikové skupiny osôb, pacienti s chorobou pečene), vstupného vyšetrenia pred rozhodnutím o liečbe, v rámci monitorovania liečby a ďalšieho sledovania dispenzarizovaných pacientov (viď tab. 1). Okrem diagnostických postupov uvedených v tabuľke sa v konkrétnom prípade vykonávajú aj ďalšie potrebné vyšetrenia v rámci diferenciálnej diagnostiky (napr. biochemické, imunologické, hematologické, morfológické (napr. ultrasonografia, počítačová tomografia), ai.) a bližšieho určenia aktivity a štádia CHB. Tieto vyšetrenia indikuje odborník s príslušnou špecializáciou (hepatológ, gastroenterológ).

Diagnostika vzniku **rezistencie HBV na lamivudín** (spôsobenej objavením sa mutovanej formy HBV - YMDD mutant) sa zakladá na zistení vzostupu koncentrácie HBV DNA v sére (po jej predchádzajúcom poklese v priebehu liečby lamivudínom), zvyčajne sprevádzaného vzostupom biochemickej aktivity CHB (vzostup ALT), zhoršením klinického stavu i histomorfologického obrazu v pečeni. Priamy dôkaz mutácie HBV (sekvenčná analýza DNA) nie je v praxi potrebný.

Presná diagnostika a jej zabezpečenie je základným predpokladom pre racionálnu indikáciu liečebného postupu.

Miesto jednotlivých základných vyšetrení v rámci algoritmu indikácie a monitorovania liečby CHB je uvedené v schéme 1.

Tab 1. Diagnostika chronickej hepatitídy B*

CHB	Skríning	Rozhodnutie o liečbe	Monitorovanie počas liečby	Sledovanie dispenzarizovaných
Sérologické parametre	HBsAg (anti-HBc total)	HBeAg/anti-HBe, anti-HBc IgM	HBeAg/anti-HBe (anti-HBc IgM)	HBsAg (anti-HBs), HBeAg/anti-HBe,
Stanovenie HBV DNA	-	PCR - kvalitatívne, PCR - kvantitatívne	(PCR - kvantitatívne, pri liečbe lamivudínom)	- (PCR - kvalitatívne)
Biochemické parametre	ALT	ALT	ALT	ALT
Biopsia pečene	-	odporúča sa (cave kontraindikácie)	- (v individuálnych prípadoch)	- (v individuálnych prípadoch)

* Uvedené sú len základné vyšetrenia. Ďalšie potrebné vyšetrenia v rámci diferenciálnej diagnostiky (napr. biochemické, imunologické, hematologické, morfológické ai.), stanovenia aktivity a štádia CHB indikuje príslušný odborník.

Legenda: HBV - vírus hepatitídy B, HBsAg - povrchový antigén HBV, anti-HBs - protilátka proti HBsAg, HBeAg - e antigén HBV, anti-HBe - protilátka proti e antigénu HBV, anti-HBc IgM - protilátka proti c antigénu triedy IgM, HBV DNA - deoxyribonukleová kyselina HBV, PCR - polymerázová reťazová reakcia, ALT - alanínaminotransferáza.

Tab 3. Určenie aktivity a štádia chronickej hepatitídy B - výsledok histomorfologického vyšetrenia punktátu pečene

Hodnotenie aktivity (angl. grading) chronickej vírusovej hepatitídy*	
Nález	Možné skóre
periportálna alebo periseptálna vmedzerená hepatitída, molovitá (angl. piecemeal) nekróza	0 - 3
splývajúca nekróza	0 - 6
fokálna (angl. spotty) lytická nekróza, apoptóza a fokálny zápalový infiltrát	0 - 4
portálny zápalový infiltrát	0 - 4
celkové skóre (súčet jednotlivých čiastkových skóre)	0 - 17
*Modifikovaná schéma HAI (angl. <i>Hepatitis Activity Index</i>). Podrobnosti pozri v odporúčanej literatúre.	
Hodnotenie štádia (angl. staging) chronickej vírusovej hepatitídy**	
Nález	Skóre
bez fibrózy	0
fibróza niekoľkých portobiliárnych polí, s/bez krátkych fibrózných sept	1
fibróza väčšiny portobiliárnych polí, s/bez krátkych fibrózných sept	2
fibróza väčšiny portobiliárnych polí, miestami premostenie fibróznymi septami (porto-portálne, porto-centrálne)	3
fibróza portobiliárnych polí, s výraznými premosteniami fibróznymi septami (porto-portálne, porto-centrálne)	4
výrazné premostenia fibróznymi septami (porto-portálne, porto-centrálne) so zriedkavými nodulmi (inkompletná cirhóza)	5
cirhóza pečene pravdepodobná alebo definitívna	6
**Modifikovaná schéma podľa Ishaka. Podrobnosti pozri v odporúčanej literatúre.	

Tab 2. Charakteristiky infekcie vírusom hepatitídy B

CHB	Sérologické ukazovatele	Stanovenie prítomnosti vírusu	Miera replikácie vírusu (počet častíc vírusu v 1 ml séra)
nosičstvo HBV bez aktívnej replikácie	HBsAg+ anti-HBc total+ anti-HBc IgM- anti HBe+(-) ALT v norme	HBV DNA-	-
Aktívna replikácia HBV HBeAg+	HBsAg+ anti-HBc total+ anti-HBc IgM+ HBeAg+ anti-HBe- (+) ALT - vzostup zriedka v norme	HBV DNA+	nízka <10 ⁴⁽⁵⁾ vysoká >10 ⁴⁽⁵⁾
Aktívna replikácia HBV HBeAg- (mutovaná forma HBV)	HBsAg+ anti-HBc total+ anti-HBc IgM+ HBeAg- anti-HBe+(-) ALT - vzostup	HBV DNA+	nízka <10 ⁴⁽⁵⁾ vysoká >10 ⁴⁽⁵⁾
Potlačenie replikácie HBV	HBsAg+/- anti-HBs-/+ anti-HBc total+ anti-HBc IgM+/- HBeAg- (+) anti-HBe+(-) ALT pokles	HBV DNA-*	-
Sérokonverzia HBeAg/anti-HBe	HBeAg- anti-HBe+ ALT vzostup, neskôr pokles	HBV DNA-*/+	znížená
Sérokonverzia HBsAg/anti-HBs	HBsAg- anti-HBs+	HBV DNA-*/(+)	- (znížená)
Rezistencia HBV na lamivudín	necharakteristické (HBeAg+/-) ALT vzostup	HBV DNA+	zvýšená po predchádzajúcom výraznom znížení pri liečbe lamivudínom
Reaktivácia CHB	HBeAg+(-) ALT vzostup	HBV DNA+	nízka/vysoká po predchádzajúcom potlačení v priebehu liečby

* Resp. počet častíc HBV pod detekčným limitom použitej metódy (PCR).

Legenda: HBV - vírus hepatitídy B, HBsAg - povrchový antigén HBV, anti-HBs - protilátka proti HBsAg, HBeAg - e antigén HBV, anti-HBe protilátka proti e antigénu HBV, anti-HBc total - celkové protilátky proti c antigénu HBV (tried IgG aj IgM), anti-HBc IgM - protilátka proti c antigénu HBV triedy IgM, HBV DNA - deoxyribonukleová kyselina HBV; „+“ - pozitívny výsledok, „-“ - negatívny výsledok, ALT - alanínaminotransferáza.

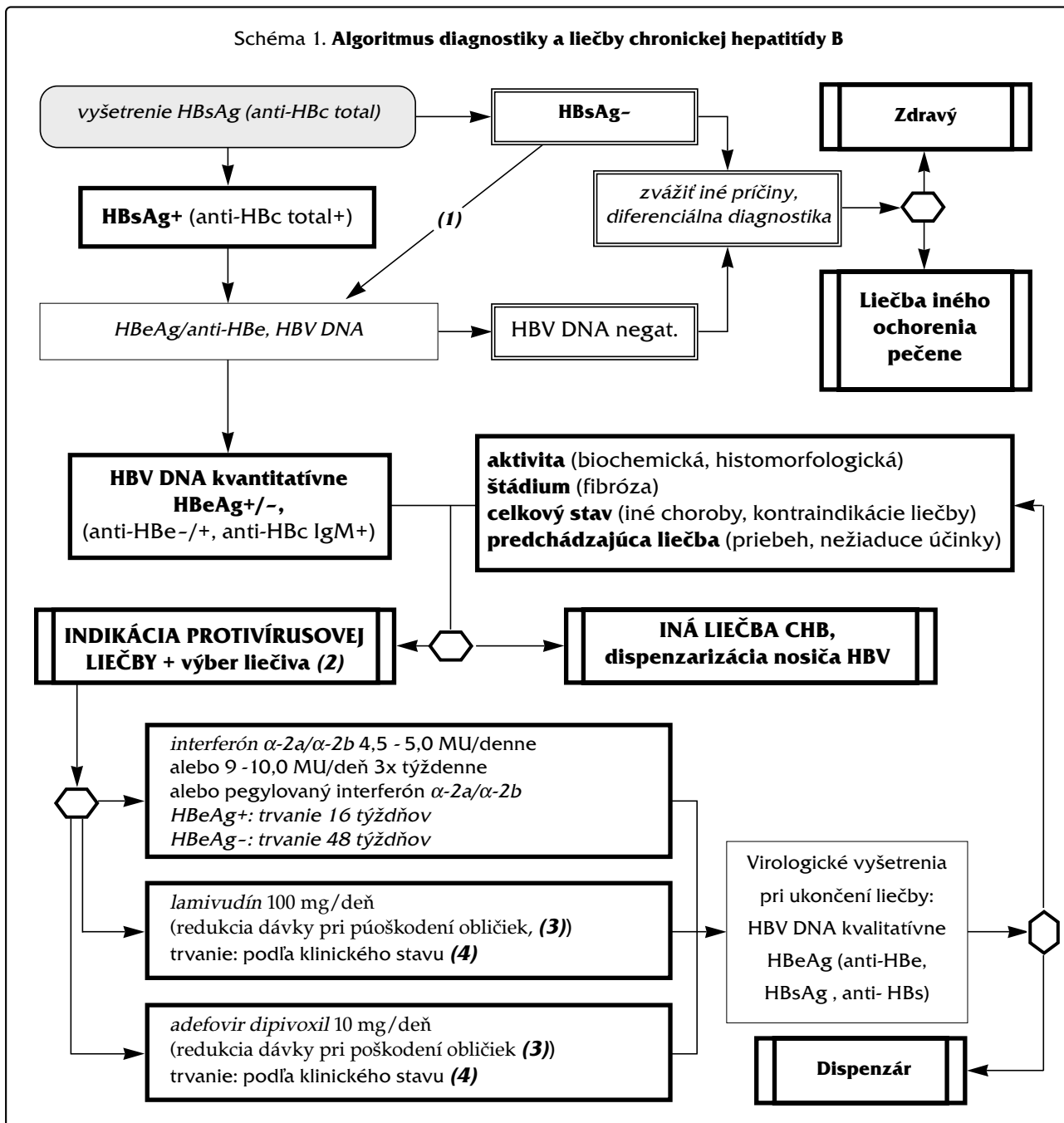
3. Terapia

3.1 Aktuálne liečivá v liečbe CHB

Uvádzame liečivá, ktoré sa v liečbe CHB odporúčajú, resp. sú pre ňu registrované v Slovenskej republike v súčasnosti. Ďalšie perspektívne liečivé látky, najmä liečivá zo skupiny virostatík, ako aj iné

experimentálne liečebné postupy (napr. kombinovaná liečba virostatikami) sú v rôznych štádiách predklinického alebo klinického skúšania. Ich použitie je nateraz limitované na vysoko špecializované pracoviská a splnenie podmienok klinického skúšania.

Schéma 1. Algoritmus diagnostiky a liečby chronickej hepatitídy B

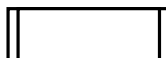


Poznámky:

- (1) V odôvodnených prípadoch zvážiť vyšetrenie HBV DNA (napr. rizikové skupiny, prítomná chronická alebo akútna hepatitída, imunosuprimovaný pacient a pod.).
- (2) Pozri tab. 4, 5 a 6.
- (3) Pozri tab. 7.
- (4) pozri v texte.
- (5) Pri liečbe lamivudínom je potrebné monitorovanie vzniku rezistencie HBV na lamivudín - vyšetrenie HBV DNA kvantitatívne v intervale 3 - 6 mesiacov (bližšie v texte).



- rozhodovací uzol algoritmu



- výstup algoritmu

Interferón α-2a, resp. **interferón α-2b** (ďalej len „**interferón**“). Ide o liečivá s dokumentovanou účinnosťou v prípade CHB. Mechanizmus účinku je komplexný (antivírusový, antiproliferatívny a imunomodulačný). Výhodou je možnosť navodenia úplnej Virologickej odpovede u časti pacientov a skutočnosť, že nevzniká rezistencia HBV. Nevýhodou je pomerne častý výskyt nežiaducich účinkov, z ktorých viaceré môžu byť závažné, a nevyhnutnosť pa-

renerálneho podávania. Medzi najvýznamnejšie nežiaduce účinky interferónov patria: „chripkový“ syndróm, neutropénia, trombocytopenia, depresia, hypo- alebo hyper-tyreóza, zvýšená psychická dráždivosť, poruchy koncentrácie a pamäti, zrakové poruchy, únava, bolesti svalov, nauzea a vracanie, podráždenie kože, teploty až horúčka, chudnutie, nespavosť, poruchy sluchu, tinnitus, intersticiálna fibróza, vypadávanie vlasov.

Pegylovaný interferón α -2a, resp. **pegylovaný interferón α -2b** (ďalej len „**pegylovaný interferón**“). Ide o liečivá, ktoré vznikli naviazaním molekuly príslušného interferónu na makromolekulový nosič, čím sa podstatným spôsobom zmenila farmakokinetika interferónu v organizme (predĺženie biologického polčasu s možnosťou podávania 1 raz týždenne) a zvýšila sa jeho terapeutická účinnosť. Nevýhodou zostáva podobný výskyt nežiaducich účinkov ako v prípade „klasických“ interferónov.

Konsenzný interferón. Svojimi vlastnosťami sa blíži klasickým interferónom. Jeho použitie v prípade pacientov, ktorí neodpovedali na štandardnú liečbu (u tzv. non-responderov), sa zvažuje individuálne.

Lamivudín. Ide o liečivo zo skupiny virostatík. Mechanizmus účinku lamivudínu, ako nukleozidového analógu, spočíva v zabudovaní do molekuly HBV DNA a blokovaní replikácie vírusu. Účinok na HBV DNA-polymerázu je pravdepodobne menej významný. Používa sa v monoterapii v liečbe CHB. Zvyčajné dávkovanie u dospelých pacientov je 100 mg/deň, pri znížení obličkových funkcií je potrebné dávku redukovať (tab. 7). Výhodou liečiva je dokumentovaná účinnosť a dobrá znášateľnosť liečby (nežiadauce účinky sú zriedkavé). Nevýhodou je pomerne rýchly vznik rezistencie HBV (selekcia mutovanej formy HBV – YMDD mutant).

Adefovir dipivoxil (ďalej len „adefovir**“).** Ide o liečivo zo skupiny virostatík. Mechanizmus účinku adefoviru (nukleozidový analóg) spočíva v jeho zabudovaní do molekuly HBV DNA a blokovaní replikácie vírusu. Používa sa v monoterapii v liečbe CHB. Zvyčajné dávkovanie u dospelých pacientov je 10 mg/deň, pri znížení obličkových funkcií je potrebné dávku redukovať (tab. 7). Výhodou liečiva je jeho dokumentovaná účinnosť, pomalý nástup rezistencie HBV a dobrá znášateľnosť liečby (nežiadauce účinky sú pomerne zriedkavé, medzi najzávažnejšie patrí postupný vývoj poškodenia obličiek).

3.2 Indikácie liečby CHB

Výsledky jednotlivých diagnostických postupov umožňujú rozdeliť pacientov s CHB do podskupín, ktoré sa odlišujú z hľadiska indikácie konkrétneho liečebného postupu (pozri ďalej). Rozhodnutie o indikácii liečby musí v každom jednotlivom prípade zväžiť:

- a) výsledky **virologického vyšetrenia**: dôkaz HBV DNA (kvalitatívne – metódou PCR), miera replikácie vírusu („nálož vírusu“ – metódou PCR, kvantitatívne) (tab. 1 a 2), vyšetrenie HBeAg resp. protilátok anti-HBe,
- b) **aktívitu CHB**, t.j. mieru nekroinflamačného procesu v pečeni, odhadovanú pomocou vyšetrenia biochemických parametrov v sére (ALT ai.) alebo zisťovanú histomorfologickým vyšetrením punkčatú pečene (hodnotenie napr. podľa modifikovanej klasifikácie HAI – tab. 3),
- c) **štádium CHB** určené histomorfologickým vyšetrením punkčatú pečene (hodnotenie napr. podľa modifikovanej klasifikácie podľa Ishaka – tab. 3).

Okrem toho musí indikujúci lekár – špecialista zväžiť aj ďalšie faktory, ktoré sú významné z hľadiska racionálneho terapeutického rozhodnutia, najmä celkový

zdravotný stav pacienta (napr. pridružené ochorenia), výsledky doterajšej liečby (pokiaľ bola u pacienta realizovaná), prítomnosť kontraindikácií a pod. Prvým krokom je rozhodnutie o liečbe, na ktoré nadväzuje rozhodnutie o výbere príslušného liečiva, liečebnej schémy – vrátane dávkovania a predpokladaného trvania liečby, ako aj o pláne vyšetrení v rámci jej monitorovania a hodnotenia jej priebehu (účinnosti a bezpečnosti pre liečeného pacienta).

Hodnotenie priebehu liečby umožňuje včas diagnostikovať významné zmeny (tab. 2), ktoré podmieňujú rozhodnutie o jej ďalšom pokračovaní, úprave (dávkovanie, zmena podávaného liečiva apod.); prípadne rozhodnutie o prerušení alebo ukončení liečby. Vyšetrenie pacienta pri ukončení liečby a kontrolné vyšetrenia v rámci jeho ďalšieho sledovania (dispenzarizácia) majú za cieľ vyhodnotiť úspešnosť liečby a odhaliť možné neskoré komplikácie CHB (relaps, vznik karcinómu).

3.3 Liečba CHB

Ciele liečby CHB sú: eliminácia, resp. supresia replikácie HBV (zníženie HBV DNA; u HBeAg-pozitívnych pacientov: negativizácia HBeAg, prípadne sérokonverzia do pozitivity protilátok anti-HBe), zníženie aktivity CHB (pokles/normalizácia hodnôt ALT; prípadne zlepšenie histologického obrazu) a spomalenie alebo zastavenie jej progresie (v individuálnych prípadoch potvrdené histomorfologicky). Algoritmus diagnostického a liečebného postupu je prehľadne uvedený v schéme č. 1.

- **Pacienti s pozitivitou HBeAg.** Postup liečby CHB u pacientov s pozitivitou HBeAg v skupinách podľa miery replikácie HBV („nálož“ HBV) a biochemickej aktivity (hodnoty ALT) je uvedený v tab. 4. Trvanie liečby: po sérokonverzii HBeAg (jeho vymiznutí zo séra alebo objavení sa protilátok anti-HBe) až do dosiahnutia negativity HBV DNA v sére (metódou PCR), potom ešte 6 mesiacov (overenie sérokonverzie a ukončenie liečby). Monitorovanie liečby: liečba *interferónom* na začiatku minimálne á 1 mesiac, po prvom štvrtroku á 3 mesiace, resp. podľa stavu pacienta; dlhodobá liečba *adefovírom* alebo *lamivudínom* minimálne á 6 mesiacov (v prípade liečby lamivudínom monitorovanie vzniku rezistencie HBV). V prípade relapsu opätovné zavedenie liečby. Pri vzniku rezistencie HBV u pacientov liečených lamivudínom zmena na adefovir.
- **Pacienti s negativitou HBeAg.** Postup liečby CHB u pacientov s negativitou HBeAg v skupinách podľa miery replikácie HBV („nálož“ HBV) a biochemickej aktivity (hodnoty ALT) je uvedený v tab. 5. Monitorovanie liečby: liečba *interferónom* na začiatku minimálne á 1 mesiac, po prvom štvrtroku á 3 mesiace, resp. podľa stavu pacienta; dlhodobá liečba *adefovírom* alebo *lamivudínom* minimálne á 6 mesiacov (v prípade liečby lamivudínom monitorovanie vzniku rezistencie HBV v intervaloch 3 – 6 mesiacov). Trvanie liečby: dlhodobé, po sérokonverzii HBeAg/anti-HBs až do dosiahnutia negativity HBV DNA v sére (metódou PCR), potom ešte 6 mesiacov

Tab 4. Postup liečby CHB u pacientov s pozitívitou HBeAg

HBV DNA* [kópií/ml]	Aktivita CHB - hodnoty ALT	Liečebný postup
nížšia úroveň replikácie HBV <10 ⁵	v referenčnom rozmedzí	<ul style="list-style-type: none"> • Bez liečby, dispenzarizácia - kontroly á 3 mesiace v prvom roku sledovania pri stabilizovanom stave á 6 - 12 mesiacov. • Individuálne zváženie liečby u pacientov s biopticky overenou závažnou hepatitídou.
vyššia úroveň replikácie HBV ≥ 10 ⁵	v referenčnom rozmedzí	<ul style="list-style-type: none"> • Individuálne zváženie liečby u pacientov s biopticky overenou závažnou hepatitídou. <i>Lamivudín</i> alebo <i>adefovir</i> (<i>interferón</i> ako liek druhej voľby)
vyššia úroveň replikácie ≥ 10 ⁵	zvýšené	<ul style="list-style-type: none"> • Liečba <i>interferónom</i>, alebo <i>lamivudínom</i>, alebo <i>adefovirom</i>. V prípade „vyskej replikácie HBV“ sú liečivami prvej voľby <i>lamivudín</i> alebo <i>adefovir</i>.

* Stanovenie metódou PCR.

Tab 5. Postup liečby CHB u pacientov s negatívitou HBeAg

HBV DNA* [kópií/ml]	Aktivita CHB - hodnoty ALT	Liečebný postup
nížšia úroveň replikácie HBV <10 ⁴	v referenčnom rozmedzí	<ul style="list-style-type: none"> • Bez liečby, dispenzarizácia - kontroly á 3 mesiace v prvom roku sledovania pri stabilizovanom stave á 6 - 12 mesiacov. • Individuálne zváženie liečby u pacientov s biopticky overenou závažnou hepatitídou.
vyššia úroveň replikácie HBV ≥ 10 ⁴	v referenčnom rozmedzí	<ul style="list-style-type: none"> • Individuálne zváženie liečby u pacientov s biopticky overenou závažnou hepatitídou. <i>Lamivudín</i> alebo <i>adefovir</i> (<i>interferón</i> ako liek druhej voľby)
vyššia úroveň replikácie ≥ 10 ⁴	zvýšené	<ul style="list-style-type: none"> • Liečba <i>interferónom</i>, alebo <i>lamivudínom</i>, alebo <i>adefovirom dipivoxydom</i>. Dlhodobá liečba. (Pri použití <i>adefoviru</i> - neskorší nástup rezistencie HBV.)

* Stanovenie metódou PCR.

(overenie sérokonverzie a ukončenie liečby). V prípade relapsu opätovné zavedenie liečby. Pri vzniku rezistencie HBV u pacientov liečených lamivudínom zmena na adefovir.

- **Pacienti v pokročilom štádiu CHB** - s cirhózou pečene, prípadne s chronickým zlyhaním pečene (dekompenzáciou cirhózy) - liečebný postup v závislosti od miery replikácie HBV („nálož“ HBV) a kompenzácie prítomnej cirhózy je uvede- ný v tab. 6.
- **Pacienti s rezistenciou HBV na lamivudín** (diag- nostika - vid' časť 2). U pacientov s CHB, bez znakov dekompenzácie prípadne už prítomnej cirhózy pečene, liečených lamivudínom sa odporúča prechod na *adefovir*. V prípade cirhózy pečene so znakmi dekompenzácie sa odporúča prídanie adefoviru k liečbe lamivudínom (konti- nuálna kombinovaná liečba).
- **Pacienti so súčasnou infekciou HBV a HCV.** Liečebný postup závisí od toho, ktorá infekcia je u daného pacienta dominantná - častejšie to

býva infekcia HCV (pozitívita HCV RNA, negati- vta alebo nízke koncentrácie HBV DNA). Vzhľadom k tomu sa odporúča začať liečbu kombináciou *interferón* + *ribavirín* v bežnom dávkovaní a 3-mesačnom trvaní. Pokiaľ sa ne- zníži hladina HBV DNA, alebo sa v priebehu uve- denej liečby zvyšuje, odporúča sa prídanie *lamivudínu* alebo *adefoviru*. V prípade, ak je do- minantná infekcia HBV (HBV DNA > 10³ kópií/ml, HCV RNA nedetekovateľná), lieči sa pacient ako pri CHB.

- **Pacienti so súčasnou infekciou HBV a HIV.** Liečba musí byť individualizovaná podľa stavu pacienta a charakteru prítomnej infekcie HIV resp. HBV. Patrí do rúk príslušného odborníka, resp. starostlivosti špecializovaného pracoviska. V prípade, keď nie je indikovaná liečba HIV, od- porúča sa monoterapia *adefovirom*, liečba lami- vudínom alebo tenofovirom sa v tomto prípade neodporúča (vznik rezistencie HIV). Pokiaľ je pacient liečený pre infekciu HIV, odporúča sa

Tab 6. Liečba CHB u pacientov s cirhózou pečene

HBV DNA* [kópií/ml]	Stav kompenzácie cirhózy	Liečebný postup
nížšia úroveň replikácie HBV <10 ⁴	kompenzovaná	• Dispenzarizácia, sledovanie. Individuálne zváženie liečby. <i>Adefovir</i> alebo <i>lamivudín</i> (interferón relatívne kontraindikovaný).
vyššia úroveň replikácie HBV ≥ 10 ⁴	kompenzovaná	• Dlhodobá liečba. <i>Adefovir</i> alebo <i>lamivudín</i> (interferón kontraindikovaný). Individuálne zváženie kombinovanej liečby (<i>adefovir</i> + <i>lamivudín</i>).
nížšia i vyššia úroveň replikácie HBV < 10 ³ aj ≥ 10 ³	dekompenzovaná	• Dlhodobá liečba. <i>Adefovir</i> alebo <i>lamivudín</i> (interferón kontraindikovaný). Individuálne zváženie kombinovanej liečby (<i>adefovir</i> + <i>lamivudín</i>). Zvážiť zaradenie do transplantáčného programu.

* Stanovenie metódou PCR.

Tab 7. Úprava dávkovania adefoviru dipivoxilu a lamivudínu u pacientov so zníženou funkciou obličiek*

Klírens kreatinínu [ml/min]	≥ 50	20 - 49	10 - 19	hemodialyzovaní pacienti	
Adefovir	10 mg každých hod. (á 1 deň)	10 mg každých 48 hod. (á 2 dni)	10 mg každých 72 hodín (á 3 dni)	10 mg každých 7 dní po hemodialýze	
Klírens kreatinínu [ml/min]	≥ 50	30 - 49	115 - 29	5 - 14	< 5
Lamivudín	100 mg denne	prvá dávka 100 mg, pokračovať 50 mg denne	prvá dávka 100 mg, pokračovať 25 mg denne	prvá dávka 100 mg, pokračovať 15 mg denne	prvá dávka 100 mg, pokračovať 10 mg denne

* Modifikované podľa Keeffe et al., 2004.

podávanie *tenofoviru*, prípadne v kombinácii s *lamivudínom*.

- **Pacienti so zníženou funkciou obličiek.** U pacientov so zníženou funkciou obličiek (pokles klírens kreatinínu) je nevyhnutné primerane znížiť dávkovanie *lamivudínu* a *adefoviru* (tab. 7). Na druhej strane, vzhľadom na možnú nefrotoxicitu adefoviru, je potrebné monitorovať v priebehu jeho podávania funkciu obličiek.
- **Pacienti s infekciou HBV v priebehu chemoterapie alebo imunosupresie.** Všetci pacienti s chronickou infekciou HBV, ako aj pacienti s pozitívou **protiľatok anti-HBc** (vrátane anti-HBs-pozitívnych, s negatívnou HBsAg, u ktorých zriedkavo môže prísť k reaktivácii HBV infekcie pri imunosupresii) sa majú v priebehu podávania chemoterapie krátkodobo liečiť *lamivudínom*, prípadne *adefovírom* (liek druhej voľby) z dôvodu prevencie reaktivácie CHB.
- **Liečba CHB v tehotenstve.** Podávanie *lamivudínu* alebo *adefoviru* v tehotenstve je možné (patria medzi liečivá kategórie C), pričom sa musí starostlivo zvážiť stav CHB u matky a prínos liečby voči (pomerné malému) riziku pre plod. Účinnosť liečby lamivudínom v 3. trimestri ako prevencie prenosu infekcie HBV na plod a novorodenca zatiaľ nebola definitívne potvrdená a táto liečba nie je dosiaľ všeobecne akceptovaná.
- **Liečba CHB u detí.** Indikácia a vedenie liečby CHB v detskom veku patrí do rúk príslušného odborníka (pediatra - hepatológa, gastroenterológa), ktorý v každom jednotlivom prípade zvažuje očakávaný prospech liečby voči rizikám zo strany jej komplikácií a možných nežiaducich účinkov podávaných liekov. U detí starších ako 3 roky prichádza do úvahy podávanie interferónov (dávkovanie: interferón alfa 5 MU na 1 m² telesného povrchu 3 x týždenne s. c.), liečba *pegylovaným interferónom α-2b* (možnosť dávkovania podľa telesnej hmotnosti dieťaťa), resp. liečba *lamivudínom* (dávkovanie 4 mg/kg 2-krát denne; k dispozícii je p.o. roztok lamivudínu). O použití adefoviru u detí (v prípade rezistencie HBV na lamivudín) niet zatiaľ dostatok údajov.
- **Pacienti, u ktorých je kontraindikovaná liečba interferónom, lamivudínom aj adefovírom.** V prípade pretrvávajúcej aktivity CHB možno u týchto pacientov podávať látky zo skupiny hepatík s preukázaným antifibrotickým a protizápalovým (napr. *silymarín*, *fosfatidylcholín*,

resp. anti-cholestatickým účinkom (*kyselina ursodeoxycholová*). Novšie látky z tejto skupiny sú nateraz predmetom klinického skúšania a ich zavedenie do štandardnej liečby chronickej hepatitídy sa v najbližšom období neočakáva.

4. Algoritmus postupu

Algoritmus liečby CHB je uvedený v schéme č. 1. Uvedená schéma predstavuje prehľadné usporiadanie odporúčaných postupov diagnostiky, rozhodovania o indikácii, monitorovaní, priebežnom a následnom hodnotení a ukončení liečby. Je potrebné ju rozumieť a interpretovať v spojitosti s podrobnejšími údajmi, vysvetleniami, princípmi a kritériami hodnotenia a rozhodovania, ktoré sú uvedené v prehľadných tabuľkách a na príslušných miestach textu tohoto metodického listu.

Poznámka k farmakoekonomike. Podobne ako v prípade chronickej hepatitídy C, v súčasnosti nie sú dostupné výsledky farmakoekonomických štúdií, ktoré by zohľadňovali súčasné ekonomické podmienky

liečby CHB v Slovenskej republike. Výsledky takýchto štúdií realizovaných v zahraničí preukázali ekonomickú opodstatnenosť liečby pacientov s CHB (ovplyvnenie progresie choroby, vzniku komplikácií ai.). Významným prínosom, i z ekonomického hľadiska, je možnosť aktívnej imunizácie so znížením prevalence chronickej infekcie HBV v populácii Slovenskej republiky.

5. Záver

V tomto metodickom liste sme sa v spolupráci so širokým okruhom odborníkov, ktorí sú priamo zainteresovaní v rozhodovaní o diagnostike a liečbe pacientov s chronickou hepatitídou B, ako aj v rozhodovaní o podmienkach jej organizačného a finančného zabezpečenia, pokúsili priniesť aktualizovaný a konsenzuálny prehľad tejto zložitej a rýchlo sa vyvíjajúcej problematiky. Je určený pre všetkých, ktorí sa v našich podmienkach podieľajú na starostlivosti o pacientov s týmto závažným ochorením a na jej komplexnom zabezpečení.

Literatúra

- 1 Conjeevaram, H. S., Lok, A. S. F.: *Management of chronic hepatitis B*. *J. Hepatol.*, 38, Suppl., S90 – S103.
- 2 EASL Jury. *EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. Consensus statement (short version)*. *J. Hepatol.*, 38, 2003, s. 533 – 540.
- 3 Galbavý, Š.: *Histopatologická klasifikácia hepatitíd*. V: In: *Žuriš, I., Hulín, I., Bernadič, M. (Eds.): Princípy internej medicíny 2. Slovak Academic Press –Subsidium, Bratislava, 2001, s. 1072 – 1074.*
- 4 Ganem, D., Prince, A. M.: *Hepatitis B virus infection – Natural history and clinical consequences*. *N. E. J. M.*, 350, 2004, č. 11, 1118 – 1129.
- 5 Glasa, J., Schréter, I., Hrušovský, Š.: *Liečba chronickej vírusovej hepatitídy B a C. Metodický list racionálnej farmakoterapie*, 5, 2001, č. 5, 1 – 4.
- 6 Holomáň, J., Oltman, M., Kováčová, M.: *Liečba chronickej hepatitídy B, D a C*. ML č. 3/1998 ÚKRFaLP MZ SR, In: *Liekový bulletin*, 7, 1998, č. 3, s. 1 – 4.
- 7 Keeffe, E. B., Dietrich, D. T., Han, S-H., B., Jacobson, I. M., Martin, P. et al.: *A treatment algorithm for management of chronic hepatitis B virus infection in the United States*. *Clin. Gastroent. Hepatol.*, 2, 2004, č. 2, 87 – 106.
- 8 Mommeja-Marin, H., Mondou, E., Blum, R., Rousseau, F.: *Serum HBV DNA as a marker of efficacy during therapy for chronic HBV infection: analysis and review of literature*. *Hepatology*, 37, 2002, s. 1309 – 1319.
- 9 Oltman, M., Gürtler, L., Holomáň, J.: *Farmakoterapia problémových skupín pacientov s chronickou hepatitídou B, C a D*. ML 1999 ÚKRFaLP MZ SR, In: *Liekový bulletin*, 8, 2000, č. 3, s. 1 – 4.

Autori:

- Doc. MUDr. J. Glasa, CSc., Katedra klinickej farmakológie FŠŠZ SZU, Bratislava
- MUDr. M. Oltman, PhD., Gastroenterologická klinika SZU a NsP SCM, Bratislava
- Prof. MUDr. J. Holomáň, CSc., Katedra klinickej farmakológie FŠŠZ SZU, Bratislava

Oponenti:

- Prof. MUDr. I. Schréter, CSc., Infekčná klinika FN, Košice
- Doc. MUDr. L. Jurgoš, PhD., Gastroenterologická ambulancia, FNsP ak. L. Déreza, Bratislava
- Prof. MUDr. R. Dzúrik, DrSc., ÚPKM VVZ SZU, Bratislava
- MUDr. J. Letkovský, CHZP Apollo, Bratislava
- Prof. MUDr. V. Krčméry DrSc., Katedra infekčných chorôb LFUK, Bratislava

Metodický list Ústrednej komisie racionálnej farmakoterapie a liekovej politiky MZ SR

Redakčná rada ML: Ján Bielik, Peter Findo, Viliam Foltán, Rastislav Dzúrik, Jozef Haľko, Jozef Holomáň – **vedúci redaktor**, Ján Gajdošík, Jozef Glasa, Milan Kriška – **predseda**, Milan Pavlovič, Lívia Magulová, Ján Šipeky
SZU, Limbová 12, 833 03 Bratislava, **Tel: 02/5936 9557, 5936 9505, Fax: 02/5936 9506**
e-mail: katedra.kf@szu.sk
Zdravotnícke vydavateľstvo HERBA s.r.o., Tel./Fax: 02/5477 6683