

Kroonilise B-hepatiidi jälgimise ja ravi soovitused

Riina Salupere^{1,2}, Matti Maimets^{1,2}, Benno Margus³, Kristi Ott⁴, Kai Zilmer⁴

Eesti Arst 2013;
92(9):504–508

Saabunud toimetusse:
17.07.2013
Avaldamiseks vastu võetud:
26.08.2013
Avaldatud internetis:
31.10.2013

¹ Tartu Ülikool,
² Tartu Ülikooli Kliinikum,
³ Ida-Tallinna Keskhaigla,
⁴ Lääne-Tallinna Keskhaigla

Kirjavahetajaautor:
Riina Salupere
riina.salupere@kliinikum.ee

Võtmesõnad:
B-hepatiit, krooniline
B-hepatiit, viirusevastane
ravi

B-hepatiidi jälgimise ja ravi soovituste eesmärgiks on tutvustada kroonilise B-hepatiidi haige jälgimise ja viirusevastase ravi tänapäevaseid põhimõtteid, et vältida lõppstaadiumis maksatsirroosi ja maksarakk-kasvaja teket. Kroonilise maksahaiguse progresseerumisel suureneb B-hepatiidiviiruse (HBV) DNA kogus veres. Seetõttu on püsiva viirusvastuse saavutamine, mida iseloomustab HBV DNA puudumine veres nii B-hepatiidiviiruse pinnaantigeeni (HBeAg) positiivsel kui ka HBeAg-negatiivsel patsiendil, oluline. Veelgi parem on, kui neil haigeil viirusevastase ravi tulemusel kaob HBsAg ja tekivad B-hepatiidiviiruse pinnaantigeeni vastased antikehad (antiHBs).

Viirusevastane ravi on näidustatud nii HBeAg-positiivsele kui ka HBeAg-negatiivsele patsiendile erinevuseta ning sõltub kolmest kriteeriumist: HBV DNA kogus veres enam kui 2000 IU/ml; ALAT üle referentsväärtuse; mõõdukas või raske põletik ja/või vähemalt mõõdukas fibroos maksakoos. Ravi alustamisega ei tohi viivitada, kui ALAT ületab referentsväärtuse kaks korda ja HBV DNA kogus on enam kui 20 000 IU/ml, samuti kui B-tsirroosiga patsiendil on HBV DNA kogus veres määratav.

Ravimid ja ravistrateegia on sarnane nii HBeAg-positiivse kui HBeAg-negatiivse patsiendi jaoks. Esmavalikuks on kas alfa-2a-peginterferoon (pegIFNalfa2a) või nukleosiid/nukleotiidi analoogidest kas entekaviir või tenofoviirdisoproksiil. PegIFNalfa2a esmavalikuna sobib nii HBeAg-positiivsele kui ka HBeAg-negatiivsele patsiendile. Ainuvõimalikuks ravimiks on entekaviir või tenofoviirdisoproksiil B-tsirroosiga patsiendile, pegIFNalfa2a vastunäidustuste esinemise korral või juhul, kui patsient ei allunud varasemale pegIFNalfa2a-ravile.

B-hepatiidiviirusest põhjustatud ägeda B-hepatiidi kulg arvatakse krooniliseks, juhul kui HBsAg-d on määratavad veres kauem kui kuus kuud. Selline haiguskulg tekib vähem kui 5%-l ägedasse B-hepatiiti haigestunud täiskasvanuist. Kroonilist B-hepatiiti esineb Eestis harvemini kui kroonilist C-hepatiiti ja seetõttu on haigus kuni viimase ajani jäänud vajaliku tähelepanuta.

Kroonilise B-hepatiidi jälgimise ja ravi soovituste aluseks on Euroopa maksauuringute assotsiatsiooni EASL (*European Association for the Study of the Liver*) ravijuhend (1). Samuti tugineti Suurbritannia NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) kroonilise B-hepatiidi diagnoosimis- ja käsitusjuhendile (2). Võrdlevalt kasutati Ameerika maksauuringute assotsiatsiooni AASLD (*American Association for the Study of Liver Diseases*) kroonilise B-hepatiidi ravijuhendit (3). Igapäevatoos on Eesti oludes parim siiski Euroopa maksauuringute assotsiatsiooni ravijuhend, mis on kohandatud Eestis kasutamiseks. Jälgimis- ja ravisoovituste tegemisel on arvestatud käesoleva artikli autorite kui ekspertide arvamust. Jälgimis- ja ravisoovitused on toodud küsimuste ja vastuste vormis, et hõlbustada igapäevast kasutamist, ning

kirjutatud eelkõige kroonilise B-hepatiidi raviga tegelevaile arstidele – gastroenteroloogidele ja infektsionistidele.

Milline on kroonilise B-hepatiidi loomulik kulg?

Kroonilise B-hepatiidi loomuliku kulu võib jaotada viide faasi, mis ei pruugi esineda kõigil patsientidel ega olla järjestikused. Immuuntolerantse, immuunaktiivse, inaktiivse ja reaktiivse faasi esinemisel on veres määratav B-hepatiidiviiruse pinnaantigeen (HBsAg), HBsAg-negatiivses faasis aga B-hepatiidiviiruse pinnaantigeeni vastased antikehad (antiHBs, kasutatakse ka lühendit HBsAb).

Immuuntolerantset faasi (EASL “*immune tolerant phase*”, NICE “*immune-tolerance phase*”) iseloomustab veres B-hepatiidiviiruse ümbrise antigeeni (HBeAg) olemasolu, B-hepa-

tiidiviiruse (HBV) DNA suur kogus (enam kui 100 miljonit IU/ml), referentsväärtustes või minimaalselt suurenenudalaniini aminotransferaasi (ALAT) ja aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) sisaldus veres. Põletik ja fibroos maksakoes puudub või on minimaalne. HBeAg-de spontaanne kadu selles faasis on vähetõenäoline. Lapseeas nakatunud esineb seda faasi sagedamini ning see kestab pikemat. Suure viirusekoguse tõttu on patsient väga nakkusohtlik. Selles faasis jälgitakse aminotransferaaside sisaldust veres vähemalt 2 korda aastas, aminotransferaaside sisalduse suurenemise korral korratakse analüüsi iga 3 kuu järel.

Immuunaktiivset faasi (EASL “*immune reactive HBeAg-positive phase*”, NICE “*immune-clearance phase*”) iseloomustab veres HBeAg-de olemasolu, HBV DNA väiksem kogus (enam kui 2000 IU/ml ja vähem kui 100 miljonit IU/ml), aminotransferaaside kõikumine sisalduses, mõõdukas kuni raske põletik maksakoes ja fibroosi kiirem progresseerumine võrreldes immuuntolerantse faasiga. See faas võib kesta nädalaid ja aastaid ning lõpeb B-hepatiidi viiruse ümbrise antigeeni vastaste antikehade (antiHBe, kasutatakse ka lühendit HBeAb) tekkega 10–20% patsientidest aastas. Selles faasis patsiendil korratakse analüüsi vähemalt 2 korda aastas, aminotransferaaside sisalduse suurenemise korral korratakse analüüsi iga 3 kuu järel.

Inaktiivne faas (EASL “*inactive carrier state phase*”, NICE “*immune-control phase*”) järgneb antiHBe-de tekkele. Selles faasis on HBV DNA kogus veres väike (vähem kui 2000 IU/ml) või ei ole see määratav, aminotransferaaside sisaldus veres referentsväärtustes ning fibroosi progresseerumine maksakoes minimaalne. Et diagnoosida inaktiivset faasi, peab määrama aminotransferaase soovitatavalt iga 3 kuu järel aasta jooksul. Inaktiivses faasis olevat patsienti peab kogu elu jälgima, määrates vähemalt 2 korda aastas aminotransferaaside sisalduse ja HBV DNA koguse. Haiguskulg on selles faasis stabiilne ja prognoos hea. HBsAg-de kadu ja antiHBs-de teke veres on registreeritav 0,5–3% patsientidel aastas.

Reaktiivset faasi (EASL “*HBeAg-negative chronic hepatitis B phase*”, NICE “*immune-escape phase*”) iseloomustab perioodiline viiruse reaktivatsioon HBV DNA koguse ja aminotransferaaside sisalduse suurenemisega veres. Need patsiendid on HBeAg-negatiivsed seoses mutatsioonidega vastava geeni

promootori eel- või põhiosas. Maksakoes esineb põletik ja fibroos ning hepatiit võib neil patsientidel progresseeruda tsirroosini.

HBsAg-negatiivset faasi (EASL “*HBeAg-negative phase*”) iseloomustab HBsAg-de ja HBV DNA puudumine veres ning antiHBs-de ja antiHBe-de olemasolu. Aminotransferaaside sisaldus on referentsväärtustes. Maksakoes võib HBV DNA olla määratav ja seetõttu võib tekkida B-viiruse reaktivatsioon.

Mis on kroonilise B-hepatiidi viirusevastase ravi eesmärk?

Ravi eesmärgiks on parandada patsiendi elukvaliteeti ja elulemust, et vältida kroonilise B-hepatiidi progresseerumist tsirroosini, dekompenseeritud tsirroosi ja maksarakk-kasvaja teket ning patsiendi surma lõppstaadiumis maksahaiguse või maksarakk-kasvaja tõttu. Kroonilise maksahaiguse progresseerumine on seoses HBV DNA kogusega veres. Seetõttu on igapäevaelus parimaks tulemuseks püsiva ravivastuse saavutamine, mida iseloomustab HBV DNA puudumine seerumis nii HBeAg-positiivsel kui ka HBeAg-negatiivsel patsiendil. Veel parem on olukord, kui viirusevastase ravi tulemusel kaovad HBsAg-d ja tekivad antiHBs-d nii HBeAg-positiivsel kui ka HBeAg-negatiivsel patsiendil.

Kroonilisest B-hepatiidist tervistumine ei ole võimalik – viiruse DNA hepatotsüüdi rakutuumas ei ole immuunsüsteemile kättesaadav, sest osa HBV DNast (cccDNA) on seotud infitseerunud hepatotsüüdi tuumas kromatiiniga.

Mis on ravivastus?

Biokeemilist, histoloogilist ning seroloogilist ravivastust hinnatakse korduvalt nii viirusevastase ravi ajal kui ka ravi järel.

Biokeemilise ravivastuse korral on aminotransferaaside sisaldus referentsväärtustes nii ravi ajal kui ka ravijärgse aasta jooksul kolmekuulise vahega määratult.

Seroloogiliseks ravivastuseks ehk viirusevastuseks nimetatakse olukorda, kui HBeAg-positiivsel või HBeAg-negatiivsel patsiendil on veres määratav antiHBs-sisaldus või HBeAg-positiivsel patsiendil antiHBe-sisaldus. Viirusevastus alfa-peginterferooni (pegIFN) ja nukleosiidi või nukleotiidi analoogiga (NA) ravi saajail erineb.

Viirusevastusena võib pegIFN-ravi saaval patsiendil hinnata olukorda, kui HBV DNA kogus veres on vähem kui 2000 IU/ml hinnatuna 6. ravikuul, 12. ravikuu lõpus

ning 6. ja 12. ravijärgsel kuul. Kui aasta möödudes pegIFN-ravi lõpetamisest on HBV DNA kogus veres vähem kui 2000 IU/ml, siis nimetatakse seda püsivaks viirusvastuseks. PegIFN-ravi patsiendil ei ole raviaegse viirusvastuse puudumist defineeritud, seetõttu puudub ka reegel 48nädalase ravi katkestamiseks.

Viirusvastuseks NA-ravi saajal peetakse olukorda, kui HBV DNA ei ole määratav hinnatuna igal 3. ravikuul. Kui aasta möödudes NA-ravi lõpetamisest on HBV DNA kogus vähem kui 2000 IU/ml, siis nimetatakse seda püsivaks viirusvastuseks nii nagu pegIFN-ravi saanuil. NA-ravi katkestamine üldjuhul ei ole otstarbekas.

Histoloogilist ravivastust hinnatakse maksabiopsia alusel ning selleks on põletikuaste vähenemine maksakoes kahe või enama punkti võrra Ishaki või HAI (*Histology Activity Index*) skoori järgi võrreldes ravieelse maksabiopsia tulemusega.

Kuidas uurida haiget enne ravi?

Enne viirusevastase ravi alustamisotsust on oluline määrata veres ALAT, ASAT, aluselise fosfataasi, GGT, bilirubiini, albumiini sisaldus, protrombiini aktiivsus, kilpnääret stimuleeriv hormoon (TSH), hemogramm ja leukogramm ning teha kõhuõõnelundite ultraheliuuring. Patsiendi veres on vaja uurida antiHBcIgM-de, antiHBcIgG-de, HBeAg-de, antiHBe-de olemasolu ja määrata HBV DNA kogus. Samuti on näidustatud uurida kõigi teiste maksahaiguste (sh A-hepatiidi, D-hepatiidi, C-hepatiidi) ja HIV-nakkuse olemasolu. Vaktsineerimine A-hepatiidi vastu on otstarbekas juhul, kui A-hepatiidiviiruse vastased antikehad (antiHAV, kasutatakse ka lühendit HAV Ab) puuduvad.

Kroonilise B-hepatiidi patsiendile peab tegema maksabiopsia põletikuastme ja fibroosiastme hindamiseks maksakoes, sest sellest võib sõltuda raviotsus. Maksabiopsia ei osutu vajalikuks tsirroosiga patsiendil, sest viirusevastane ravi neil haigeil on igal juhul näidustatud.

Kes vajab viirusevastast ravi?

Ravinäidustus HBeAg-postiivseil ja HBeAg-negatiivseil patsientidel ei erine ning sõltub kolmest kriteeriumist:

- 1) HBV DNA kogus seerumis on enam kui 2000 IU/ml;
- 2) ALAT-sisaldus veres ületab referentsväärtust;

- 3) maksakoes on mõõduka või raske aktiivsustmega põletik ja/või vähemalt mõõduka raskusastmega fibroos.

Kui HBV DNA kogus on enam kui 2000 IU/ml ja maksakoes mõõduka või raske aktiivsustmega põletik ja/või vähemalt mõõduka raskusastmega fibroos, siis on viirusevastane ravi näidustatud ka referentsväärtustes ALAT korral.

Viirusevastase ravi alustamisotsusega ei tohi viivitada järgmistel patsientidel:

- 1) HBeAg-positiivsel või HBeAg-negatiivsel patsiendil, kellel ALAT-sisaldus veres ületab referentsväärtuse enam kui kaks korda ja HBV DNA kogus on enam kui 20 000 IU/ml;
- 2) B-tsirroosiga HBeAg-positiivsel või HBeAg-negatiivsel patsiendil, kellel HBV DNA kogus on määratav.

Milliseid ravimeid kasutada?

Ravimid ja ravistrateegia on sarnane nii HBeAg-positiivse kui HBeAg-negatiivse patsiendi jaoks – valikus on kas alfa-peginterferoon või pöördtranskriptaasi inhibiitorid.

Alfa-peginterferooni ravimeist on Euroopas kasutusel alfa-2a-peginterferoon (pegIFNalfa2a) (4, 5). Selle eeliseks on kindel ravikestus, resistentsuse puudumine, HBsAg-de kadumise ja antiHBs-de tekke suurem võimalus. Mõõduka viirusevastase toime, kõrvaltoimete ning iganädalase nahaaluse süste vajaduse tõttu ei pruugi ravim kõigile sobida. Samuti ei ole näidustatud pegIFNalfa2a kasutamine tsirroosiga patsiendil.

Pöördtranskriptaasi inhibiitoreist on Euroopas kasutusel nukleosiidi analoogid lamivudiin, telbivudiin, entekaviir ja nukleotiidi analoogid adefoviir ja tenofoviirdisoproksiil. Nukleosiidi ja nukleotiidi analoogid on suu kaudu manustatavad, väheste kõrvaltoimete ja hea viirusevastase toimega, kuid kindlaks määramata ravikestusega ravimid. Neist adefoviiri ei ole mõnes ravijuhendis soovitatud, samuti ei kasutata suure resistentsusriski tõttu lamivudiini. Parimaks valikuks on kas entekaviir (6, 7) või tenofoviirdisoproksiil (8, 9).

Milline on optimaalne viirusevastane ravi?

Esmavaliku ravimiks on pegIFNalfa2a või nukleosiidi või nukleotiidi analoogidest kas entekaviir või tenofoviirdisoproksiil, mis sobivad nii HBeAg-positiivsele kui ka HBeAg-negatiivsele patsiendile. Ainuvõima-

likuks esmavaliku ravimiks on entekaviir või tenofoviirdisoproksiil pegIFNalfa2a vastu näidustuste esinemise korral, B-tsirroosiga patsiendil või sel juhul, kui patsient ei ole allunud varasemale pegIFNalfa2a-ravile. Varasemale 48-nädalasele pegIFNalfa2a-ravile mitteallumine on olukord, mil HBeAg-positiivsel patsiendil ei teki ravi ajal antiHBe-sid, või HBeAg-negatiivsel on HBV DNA kogus määratav. Kompenseeritud B-tsirroosiga patsiendil sobib entekaviir või tenofoviirdisoproksiil, kuid võib kasutada ka pegIFNalfa2a-d.

Kui kaua viirusevastane ravi kestab?

Määratud kestusega raviks peetakse 48nädalast pegIFNalfa2a-ravi nii HBeAg-positiivsetel kui ka HBeAg-negatiivsetel patsientidel.

Määratud kestusega (48 nädalat) entekaviir- või tenofoviirdisoproksiilravi on näidustatud järgmistel juhtudel:

- 1) HBeAg-positiivsel patsiendil, kellel ravi ajal tekib antiHBe-sid, jätkatakse antiHBe-de tekke järel ravi veel 12 kuud;
- 2) patsiendil, kel ei ole tsirroosi, võib ravi lõpetamist kaaluda, kui antiHBs-de tekkest ja HBV DNA määramatuks muutumisest on möödunud 12 kuud.

Entekaviiri või tenofoviirdisoproksiili kasutamine määramata kestusega raviks on näidustatud:

- 1) HBeAg-positiivsel patsiendil, kellel 48nädalase pegIFNalfa2a-ravi ajal ei teki antiHBe-sid ehk patsient ei ole allunud pegIFNalfa2a-ravile;
- 2) HBeAg-negatiivsel patsiendil, kellel 48nädalase pegIFNalfa2a-ravi järel on HBV DNA kogus veel määratav;
- 3) B-tsirroosiga HBeAg-positiivsel või HBeAg-negatiivsel patsiendil, kel on HBV DNA kogus määratav.

Kuidas jälgida patsienti pegIFNalfa2a-ravi ajal ja pärast ravi?

Kõigil pegIFNalfa2a-ravi saajail on vaja määrata 2., 4. nädalal ja edasi kord kuus hemogramm ja leukogramm, ASAT, ALAT, GGT, aluselise fosfataasi, kreatiniini, albumiini sisaldus ning igal kolmandal ravikuul TSH.

HBeAg-positiivsel patsiendil peab määrama HBeAg-de ja antiHBe-de sisalduse, HBV DNA koguse 6. ja 12. ravikuul ning 6. ja 12. ravijärgsel kuul. Oodatavaks tulemuseks on veres antiHBe-de teke, ALAT-sisaldus referentsväärtustes ning HBV DNA kogus vähem kui 2000 IU/ml. PegIFNalfa2a-ravi järel, juhul kui tekkis antiHBe-sid, on vaja kaks korda aastas

määrata veres HBeAg-de, antiHBe-de, HBsAg-de sisaldus ja HBV DNA kogus.

HBeAg-negatiivsel patsiendil peab määrama HBV DNA koguse 6. ja 12. ravikuul ning 6. ja 12. ravijärgsel kuul. HBV DNA kogus püsivalt vähem kui 2000 IU/ml tähendab maksahaiguse remissiooni, ideaaliks on HBV DNA puudumine. Kui HBV DNA kogus on määratav, siis on HBsAg-de määramine kord aastas vajalik.

Teave ravimi annustamise, kõrvaltoimete, koostoimete ja annuse muutmise kohta on esitatud ravimi omaduste kokkuvõttes, mis on kättesaadav ravimiameti kodulehel.

Kuidas jälgida patsienti entekaviir- või tenofoviirdisoproksiilravi ajal ja selle järel?

Kõigil patsientidel on vaja määrata 4. nädalal ja edasi iga 3 kuu järel kord kuus hemogramm ja leukogramm veres, ASAT, ALAT, GGT, aluselise fosfataasi, kreatiniini, albumiini sisaldus ning kreatiniinikliirens.

Määratud kestusega ravi on vaja rakendada neil, kellel tekib antiHBe-sid, ALAT on referentsväärtustes ja HBV DNA kogus vähem kui 2000 IU/ml. Seega on vaja määrata veres HBeAg-sid, antiHBe-sid ja HBV DNA kogus iga kolme kuu järel. Ravi jätkatakse veel antiHBe-de tekke järel 12 kuu vältel. HBsAg kadu ei ole tõenäoline, kuid seda peab määrama iga 12 kuu järel pärast antiHBe-de teket.

Entekaviiri või tenofoviirdisoproksiili pikaajast määramata kestusega ravi saavil patsiendil on oluline HBV DNA koguse määramine iga 3 kuu järel.

Teave ravimi annustamise, kõrvaltoimete, koostoimete ja annuse muutmise kohta on esitatud ravimi omaduste kokkuvõttes, mis on kättesaadav ravimiameti kodulehel.

Kuidas käsitleda tsirroosiga B-hepatiidi haiget?

Kompenseeritud tsirroosiga patsiendi ravi alustatakse kas pegIFNalfa2a või entekaviiri või tenofoviirdisoproksiiliga HBV DNA kogust arvestamata. Tsirroosistaadiumis eelistatakse entekaviiri eelkõige kõrvaltoimete puudumise tõttu.

Dekompenseeritud tsirroosi puhul on vaja hoolikalt jälgida haige seisundit. Viirusevastane ravi on näidustatud HBV DNA kogust arvestamata. Ravimitest kasutatakse kas entekaviiri või tenofoviirdisoproksiili. PegIFNalfa2a-ravi on vastunäidustatud dekom-penseeritud tsirroosiga patsiendil.

Kuidas käsitleda ägeda B-hepatiidiga haiget?

Ägeda B-hepatiidi patsient ei vaja viirusevastast ravi. B-hepatiidi fulminantse kulu korral on näidustatud maksasiirdamine. Lamivudiini kasutamise kohta on tõendus põhiseid andmeid vähe.

Kuidas käsitleda kaasnakkusega B-hepatiidi patsienti?

Kroonilise B-hepatiidi ja kroonilise C-hepatiidi koosinemisel otsustatakse, milline on nn domineeriv viirus, hinnates erinevate viiruste HBV DNA ja C-hepatiidiviiruse RNA (HCV RNA) kogust veres. Sagedamini on näidustatud kroonilise C-hepatiidi ravi, lähtudes C-hepatiidi ravijuhendist. Sel juhul on põhjendatud ravi ajal hoolikas HBV DNA koguse jälgimine. C-hepatiidi ravis püsiva viirusvastuse saavutamise tõenäosus kaasnakkusega patsiendil ei erine C-viiruse monoinfektsiooni püsiva viirusvastuse saavutamise tõenäosusest.

Kroonilise B-hepatiidi ja D-hepatiidi koosinemisel on valikravimiks pegIFNalfa2a, sest entekaviir ja tenofoviirdisoproksiil on neil haigeil toimeta. Optimaalne ravikestus ei ole teada ja seetõttu võib pegIFNalfa2a-ravi kesta kauem kui 48 nädalat.

Kroonilise B-hepatiidi ja HIV-nakkuse koosinemisel on ravinäidustus sama, mis B-hepatiidi monoinfektsiooni korral. Mõlema infektsiooni ravi peab toimuma ühel ajal. Esmavalikuks on tenofoviirdisoproksiili ja emtritsitabiini kombinatsioonravi. Entekaviiri või tenofoviirdisoproksiili monoravi on HIV-resistentsuse tekkeohu tõttu vastunäidustatud.

The progression of liver disease is associated with HBV DNA level in the blood. In HBeAg-positive and HBeAg-negative patients, the ideal end-point of treatment is sustained HBsAg loss. Maintained undetectable HBV DNA under long-term antiviral treatment in HBeAg-positive patients who do not achieve antiHBe seroconversion and in HBeAg-negative patients is the next most desirable end point.

Indication for treatment is identical for HBeAg-positive and HBeAg-negative patients and is based on a combination of serum HBV DNA level, ALAT elevation, and liver histology.

Treatment should be considered in patients with HBV DNA level above 2000 IU/ml, serum ALAT level above the upper limit of normal, severity of liver disease, assessed by liver biopsy, showing moderate to severe active necroinflammation and/or at least moderate fibrosis. All patients with B-cirrhosis and positive HBV DNA should be treated, regardless of their HBV DNA and ALAT level.

Currently, there are two treatment strategies for both HBeAg-positive and HBeAg-negative chronic hepatitis B patients. Treatment can be of finite duration with pegylated interferon alfa2a or long-term continuous with entecavir or tenofovir disoproxil. Pegylated interferon alfa2a can be used for HBeAg-positive and HBeAg-negative chronic hepatitis B patients. Long-term treatment with entecavir or tenofovir disoproxil is necessary for patients with B-cirrhosis, for patients who fail with pegylated interferon alfa2a to achieve virological response and require extended treatment, as well as for patients who have contraindications to pegylated interferon alfa2a treatment.

SUMMARY

Recommendations for management of chronic hepatitis B

Riina Salupere^{1,2}, Matti Maimets^{1,2}, Benno Margus³, Kristi Ott⁴, Kai Zilmer⁴

The objective of the practice guideline is to update the natural history of hepatitis B virus infection and to give recommendations for optimal management of chronic hepatitis B.

The guideline is based on the best available evidence. The goal of treatment of chronic hepatitis B is to improve quality of life and survival by preventing progression of hepatitis to cirrhosis and hepatocellular carcinoma.

KIRJANDUS/REFERENCES

1. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012;57:167–85.
2. NICE clinical guideline CG 165: Hepatitis B (chronic). Diagnosis and management of chronic hepatitis B in children, young people and adults. <http://guidance.nice.org.uk>.
3. AASLD practice guidelines. Chronic hepatitis B: Update 2009. *Hepatology* 2009;50:1–35.
4. Marcellin P, Lau GK, Bonino F, et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004;351:1206–17.
5. Lau GK, Piratvisuth T, Luo XX, et al. Peginterferon alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005;352:2682–95.
6. Chang TT, Gish RG, de Man R, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1001–10.
7. Lai CL, Shouval D, Lok AS, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1011–20.
8. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2008;359:2442–55.
9. Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M et al. Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2011;140:132–43.

¹University of Tartu, Tartu, Estonia;
²Tartu University Hospital, Tartu, Estonia;
³East Tallinn Central Hospital, Tallinn, Estonia;
⁴West Tallinn Central Hospital, Tallinn, Estonia

Correspondence to:
 Riina Salupere
 riina.salupere@kliinikum.ee

Keywords:
 chronic hepatitis B, HBeAg-positive patient, HBeAg-negative patient, antiviral treatment