



Република Србија
МИНИСТАРСТВО ЗДРАВЉА

Национални водич
добре клиничке праксе

ЛЕЧЕЊЕ И ПРЕВЕНЦИЈА ВИРУСНИХ ХЕПАТИТИСА

Београд, 2025



Академија медицинских наука
Српског лекарског друштва

Национални водич добре клиничке праксе

Лечење и превенција вирусних хепатитиса

Београд, 2025.

НАЦИОНАЛНИ ВОДИЧ ДОБРЕ КЛИНИЧКЕ ПРАКСЕ

„Лечење и превенција вирусних хепатитиса”

Министарство здравља Републике Србије

Академија медицинских наука Српског лекарског друштва

Републичка стручна комисија за заштиту становништва од заразних болести

Издавач:

Министарство здравља Републике Србије, Београд

Уредник:

Проф. др Ивана Милошевић

Председница Радне групе за израду националног водича добре клиничке праксе

„Лечење и превенција вирусних хепатитиса”

Лектор:

Урош Васиљевић

Дизајн корице и припрема за штампу:

Агенција Формат ДОО, Београд

Штампа:

Агенција Формат ДОО, Београд

Тираж:

100

ISBN 978-86-82424-14-7

CIP - Каталогизација у публикацији Народна библиотека Србије, Београд

616.36-002-07/08(083.1)

ЛЕЧЕЊЕ и превенција вирусних хепатитиса : национални водич добре клиничке праксе / [уредник Ивана Милошевић]. - Београд : Министарство здравља Републике Србије, 2025 (Београд : Агенција Формат). - 122 стр. : граф. прикази, табеле ; 30 cm
Тираж 100. - Стр. 7: Предговор / Љубица Ђукановић. - Библиографија уз свако поглавље.

ISBN 978-86-82424-14-7

а) Хепатитис -- Лечење -- Упутства

COBISS.SR-ID 175192585

РАДНА ГРУПА ЗА ИЗРАДУ ВОДИЧА

Председник

Проф. др Ивана Милошевић, инфектолог-гастроентерохепатолог

Ванредна чланица Медицинске академије наука Српског лекарског друштва

Клиника за инфективне и тропске болести, Универзитетски клинички центар Србије, Београд

Чланови

Прим. Мр. сци. мед др Милоранка Петров Киурски, специјалиста опште медицине

Лекарска комисија, РФЗО – филијала за Средњебанатски округ, Зрењанин

Прим. мр. сци мед др Виолета Ракић, епидемиолог

Институт за јавно здравље „Др Милан Јовановић Батут”, Београд

Проф. др Маја Јовановић, инфектолог

Клиника за инфектологију, Универзитетски клинички центар Ниш, Ниш

Доц. др Наташа Николић, инфектолог

Клиника за инфективне и тропске болести, Универзитетски клинички центар Србије, Београд

Проф. др Жељко Мијаиловић, инфектолог

Клиника за инфективне болести, Универзитетски клинички центар Крагујевац, Крагујевац

Проф. др Томислав Преведен, инфектолог-гастроентерохепатолог

Клиника за инфективне болести, Универзитетски клинички центар Војводине, Нови Сад

Проф. др Маја Ружић, инфектолог-гастроентерохепатолог

Клиника за инфективне болести, Универзитетски клинички центар Војводине, Нови Сад

Доц. др Никола Митровић, инфектолог-гастроентерохепатолог

Клиника за инфективне и тропске болести, Универзитетски клинички центар Србије, Београд

Рецензенти

Проф. др Драган Делић

Академија медицинских наука Српског лекарског друштва

Проф. др Јован Ранин

Медицински факултет Универзитета у Београду

Проф. др Синиша Севић

Медицински факултет Универзитета у Новом Саду

САДРЖАЈ

Предговор	7
Нивои доказа и препорука коришћени у водичу	8
Списак скраћеница	9
Увод	12
Збирни преглед препорука	14
<i>Милоранка Пејров Киурски</i>	
1. Скрининг вирусних хепатитиса у примарној здравственој заштити	34
<i>Виолејџа Ракић</i>	
2. Препоруке за тестирање и имунизацију против вирусних хепатитиса	42
<i>Маја Јовановић, Ивана Милошевић</i>	
3. Хепатитис А вирусна инфекција – лечење и превенција	48
<i>Нађааша Николић</i>	
4. Терапија хепатитис Б вирусне инфекције	52
<i>Жељко Мијаиловић</i>	
5. Терапија хепатитис Ц вирусне инфекције	76
<i>Томислав Преведен, Ивана Милошевић</i>	
6. Хепатитис делта (хепатитис Д вирусна инфекција)	91
<i>Маја Ружић</i>	
7. Хепатитис Е вирусна инфекција	98
<i>Никола Милировић</i>	
8. Акутна инсуфицијенција јетре	104

ПРЕДГОВОР

Национални водичи добре клиничке праксе Министарства здравља Републике Србије су препоруке засноване на доказима које треба да помогну лекарима и осталим здравственим радницима, али и корисницима здравствених услуга, у доношењу најбољих могућих одлука од значаја за очување здравља и дијагностиковање и лечење болести.

Препоруке за клиничку праксу нису новина: оне постоје још од времена Хипократа, који је око 400. године п. н. е. написао Хипократов корпус, први водич у коме су наведене препоруке засноване на тадашњим сазнањима из медицине. Све до 1990. године водичи су се углавном заснивали на традицији или ставовима ауторитета. Те године је *Institute of Medicine (US)* образовао *Committee to Advise the Public Health Service on Clinical Practice Guidelines* који је припремио *Clinical Practice Guidelines – Directions for a New Program*. У том водичу су први пут дефинисане смернице за израду водича који треба да се заснивају на принципима медицине засноване на доказима. То подразумева систематски преглед литературе са циљем да се пронађу докази из студија које су утврдиле поузданост неке дијагностичке методе, односно корисност или штетност неке терапије. Од тада је објављен велики број водича које су припремила удружења лекара и тела која су оснивале владе.

Министарство здравља Републике Србије започело је израду националних водича 2001. године, а до 2013. објавило је преко 50 водича добре клиничке праксе, од којих су неки били иновирани и по два пута. Са циљем да се континуирано израђују нови и ажурирају постојећи водичи, Министарство здравља је крајем 2019. године поверило Академији медицинских наука Српског лекарског друштва (СЛД) да у сарадњи са републичким стручним комисијама организује и руководи израдом водича. Приступајући овом задатку, Академија медицинских наука СЛД формирала је радну групу која је у сарадњи са Министарством здравља припремила Упутство за израду, развој и примену водича добре клиничке праксе које је недавно иновирано. У њему су сажето приказана правила за израду водича и поступак за њихов развој и примену. Све кораке у изради водича прати председништво Академије медицинских наука СЛД и одговарајућа републичка стручна комисија. Упутство истиче одговорност радне групе за израду водича коју чине лекари различитих струка са искуством у области којој је водич намењен. Квалитет сваког водича гарантују чланови радне групе, али и сви они који нацрт водича оцењују: рецензенти, истакнути стручњаци из области за коју је водич написан, председништво Академије медицинских наука СЛД и чланови надлежне републичке стручне комисије. Сви они са много одговорности и пажње учествују у свим корацима током израде водича, свесни да ће се препоруке водича користити у пракси као препоруке струке, али и препоруке Министарства које националне водиче издаје.

Препоруке у водичима су засноване на доказима, а то значи на резултатима истраживања и рада великог броја лекара и тимова из целог света. Због тога се очекује да се лекари пажљиво упознају са њима и да настоје да их примењују у клиничкој пракси, поштујући специфичност сваког болесника. Са циљем да испита колико лекари користе водиче добре клиничке праксе и какво је њихово мишљење о значају водича, Академија медицинских наука СЛД спровела је анкету међу члановима СЛД. Анализа одговора је показала да 94% анкетираних лекара сматра да водичи омогућавају лекарима да донесу одговарајуће одлуке у превенцији, дијагностиковању и лечењу болести. Такође, 91% анкетираних лекара користи различите водиче у пракси, а од њих 75% користи националне водиче, било само националне (31%) или како националне тако и интернационалне (44%). Са друге стране, 21% анкетираних лекара није користило ниједан водич током претходне године, а више од половине њих сматра да је обавештавање о новим водичима недовољно. Резултати анкете обавезују на континуирану израду националних водича и на њихово редовно представљање кроз различите програме континуиране едукације. То ће допринети да се лекари упознају и примењују препоруке националних водича и да њихов приступ заштити здравља и лечењу болести буде уједначен и усаглашен са најсавременијим ставовима медицине који се поштују у целом свету.

Проф. др Љубица Ђукановић
Комисија за водиче
Академије медицинских наука СЛД

НИВОИ ДОКАЗА И ПРЕПОРУКА КОРИШЋЕНИ У ВОДИЧУ

Квалитет доказа	Коментар	Ниво препоруке
Висок	Даља истраживања вероватно неће променити наше поверење у процени ефекта	A
Умерен	Даља истраживања могу имати утицај на наше поверење у процени ефекта и може да промени саму процену	B
Низак	Даља истраживања ће вероватно имати утицај на наше поверење у процену ефекта и постоји могућност да ће променити саму процену. Свака промена процене је неизвесна.	C
Степен препоруке	Коментар	Ниво препоруке
Јака препорука	Треба, требало би, препоручује се. Не треба, не би требало, не препоручује се. Фактори који утичу на снагу препоруке укључују квалитет доказа, претпостављене исходе важне за пацијента и трошкове.	1
Слаба препорука	Може, сме, сугерише се. Не може, не сме, не сугерише се. Променљивост у афинитетима и вредностима или више неизвесности. Препоруке се дају са мање сигурности, уз веће трошкове и потрошњу ресурса.	2

Табела 1. Опис квалитета доказа и степена препорука коришћених у овом документу

У водичу је коришћен систем за навођење квалитета доказа и нивоа препорука *GRADE* (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) (Табела 1). Квалитет доказа у овом систему подељен је на три нивоа и може бити висок (A), умерен (B) и низак (C). Ниво препоруке може бити јак (1) или слаб (2). Систем *GRADE* се користи и у водичима Европског удружења за испитивање јетре (*European Association for the Study of the Liver*; EASL) и доступан је на интернет адреси <https://www.jclinepi.com/action/showPdf?pii=S0895-4356%2812%2900138-2>

СПИСАК СКРАЋЕНИЦА

AASLD	<i>American Association for the Study of Liver Diseases</i> Америчко удружење за проучавање болести јетре
АГМА	Антиглаткомишићна антитела
АИЈ	Акутна инсуфицијенција јетре
АЛТ	Аланин аминотрансфераза
АМА	Антимитохондријална антитела
АНА	Антинуклеусна антитела
анти-НВс	Антитело на језгро хепатитиса Б
Анти-НВsAg	Површинска антитела на хепатитис Б
антиЛКМ1	Анти- <i>liver/kidney</i> антитела
АНЦА	Антинеутрофилна цитоплазматска антитела
АРДС	Адултни респираторни дистрес синдром
АСТ	Аспартат аминотрансфераза
АФ	Алкална фосфатаза
АФП	Алфа фетопротеин
ВЗВ	<i>Varicella zoster</i> вирус
ДАА	Директно делујући антивирусни агенси
ДНК	Дезоксирибонуклеинска киселина
ЕБВ	Епштајн-Баров вирус
ЕХМ	Екстрахепатичке манифестације
eGFR	<i>Glomerular Filtration Rate</i> Брзина гломеруларне филтрације
ИВКН	Интравенски корисници наркотика
ИКП	Интракранијални притисак
ИПП	Инхибитори протонске пумпе
ЛДХ-	Лактат дехидрогеназа
ЛОЛА	Л-орнитин-Л-аспартат
МСМ	Мушкарци који имају секс са мушкарцима
НА	Нуклеоз(т)идни аналози
НГС	Назогастрична сонда
НСАИЛ	Нестероидни антиинфламаторни лек
ПАС	Психоактивне супстанце
ПВ	Протромбинско време
ПЗЗ	Примарна здравствена заштита
СВО	Стабилан вирусолошки одговор
СЗО	Светска здравствена организација

ССП	Свежа смрзнута плазма
ТПН	Тотална парентерална нутриција
ТТ	Телесна тежина
УКЦС	Универзитетски Клинички Центар Србије
ХАВ	Хепатитис А вирус
ХБВ	Хепатитис Б вирус
ХБИГ	Хепатитис Б имуноглобулини
ХДВ	Хепатитис Д вирус
ХЕ	Хепатичка енцефалопатија
ХЕВ	Хепатитис Е вирус
ХИВ	Вирус хумане имунодефицијенције
ХРС	Хепаторенални синдром
ХСВ	<i>Herpes simplex</i> вирус
ХЦВ	Хепатитис Ц вирус
ЦВК	Централни венски катетер
ЦМВ	Цитомегаловирус
ACLF	<i>Acute-on-Chronic Liver Failure</i> Акутно попуштање јетрине функције на терену хроничне болести
AKI	<i>Acute Kidney Injury</i> Акутно оштећење бубрега
ALI	<i>Acute Liver Injury</i> Акутна лезија јетре
cccDNA	<i>Covalently Closed Circular DNA</i> Циркуларна ковалентно везана ДНК
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i> Центри са контролу и превенцију болести САД
EASL	<i>European Association for the Study of Liver Disease</i> Европско удружење за испитивање јетре
ECMO	<i>Extracorporeal Membranous Oxygenation</i> Екстракорпореална мембранска оксигенација
ELAD	<i>Extracorporeal Liver Assist Device</i> Систем за екстракорпоралну подршку јетри
ETV	<i>Entecavir</i> Ентекавир
HBc	<i>Hepatitis B core</i> Језгро вируса хепатитиса Б
HBsAg	Маркер репликације ХБВ и инфективности
HBsAg	<i>Hepatitis B surface antigen</i> Површински антиген хепатитиса Б
HBsAg	Површински антиген вируса хепатитиса Б

HCC	<i>Hepatocellular carcinoma</i> Хепатоцелуларни карцином
HELLP	<i>Hemolysis, Elevated Liver Enzymes and Low Platelets</i> Хемолиза, повишени ензими јетреи тромбоцитопенија
IFN α	Интерферон алфа
IgM анти-HBc	Маркер акутне инфекције вирусом хепатитиса Б
INR	<i>International Normalized Ratio</i> Међународни нормализовани однос
LMWH	<i>Low Molecular Weight Heparin</i> Нискомолекуларни хепарин
MAP	<i>Middle Arterial Pressure</i> Средњи артеријски притисак
MARS	<i>Molecular Adsorbent Recirculating System</i> Молекуларни систем за апсорпцију и рецикулацију
MoAb	<i>Monoclonal Antibodies</i> Моноклонска антитела
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i> Реакција ланчане полимеризације
PegIFN α	<i>Pegylated-interferon-α</i> Пегировани интерферон алфа
RRT	<i>Renal Replacement Therapy</i> Терапија замене бубрежне функције
SIRS	<i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i> Синдром системског инфламаторног одговора
TACE	<i>Transcatheter Arterial Chemoembolization</i> Трансартеријска емболизација
TAF	Тенофовир алафенамид
TDF	Тенофовир дисопроксилфумарат
TIPS	<i>Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt</i> Трансјугуларни интрахепатични портосистемски шант
TNF α	<i>Tumor Necrosis Factor α</i> Фактор некрозе тумора алфа
TV	<i>Tidal Volume</i> Тидални волумен
γ -ГТ	Гама-глутамил трансептидаза

УВОД

Проф. др Ивана Милошевић

Вирусни хепатитиси представљају озбиљан јавноздравствени изазов широм света. Без обзира на значајне успехе у њиховој превенцији, дијагностици и лечењу, ова група обољења и даље узрокује високу стопу морбидитета и морталитета, те значајан економски и социјални терет по појединце, здравствени систем и друштво у целини. Овај **Национални водич добре клиничке праксе за превенцију и лечење вирусних хепатитиса** израђен је ускладу са глобалном стратегијом Светске здравствене организације и националним јавноздравственим приоритетима и са циљем да пружи свеобухватан, стручан и практичан оквир за поступање у свим фазама бриге о особама са ризиком од хепатитиса и оболелима од ових стања.

Овај водич је резултат заједничког рада стручњака из различитих области медицине — опште медицине, епидемиологије и инфектологије. Његова мултидисциплинарност обезбеђује широк приступ проблему вирусних хепатитиса, од примарне превенције и здравствене едукације, преко раног откривања и дијагностике, до терапијског поступања и праћења пацијената. Оваква структура чини водич применљивим како у свакодневној клиничкој пракси, тако и у настави, стручном усавршавању и развоју здравствених политика.

Приликом израде водича, коришћен је приступ медицине засноване на доказима (*evidence-based medicine*), што значи да су све препоруке утемељене на резултатима најквалитетнијих доступних научних истраживања, мета-анализа, систематских прегледа и важећих међународних смерница (укључујући смернице СЗО, EASL, AASLD и других релевантних тела). Истовремено, водич је прилагођен домаћем здравственом систему, епидемиолошкој ситуацији у Србији и расположивим ресурсима, узимајући у обзир локалне социоекономске и организационе околности.

Као хетерогена група обољења, вирусни хепатитиси обухватају различите етиолошке факторе, и то вирусе хепатитиса А, Б, Ц, Д и Е. Сваки узрочник захтева посебан дијагностички и терапијски приступ, али и пажљиво промишљен систем превентивних мера, зависно од тога да ли се преноси фекално-оралним или парентералним путем. У том контексту, овај водич посебну пажњу посвећује ризичним групама (особе које користе дроге, затвореници, пацијенти на хемодијализи, здравствени радници, особе које живе у заједницама са високом преваленцом вирусног хепатитиса, мигранти и др.), као и специфичностима превенције и лечења у осетљивим групама (труднице, деца, хронични болесници).

Један од основних циљева овог водича јесте унапређење стандардизације у раду здравствених радника свих нивоа здравствене заштите, од примарног до терцијарног. Тиме се обезбеђује доследност у пракси, оптимална искоришћеност ресурса и најбољи могући исходи за пацијенте. Посебно подвлачимо тестирање на примарном нивоу здравствене заштите, које игра кључну улогу у раном откривању хепатитиса, што омогућава благовремено упућивање пацијената на даљу дијагностику и лечење.

Водич је конципиран тако да буде разумљив и доступан свим здравственим радницима, без обзира на ниво њихове стручне специјализације или искуства, и садржи алгоритме, табеле, шеме одлучивања и друге инструменте који олакшавају примену препорука у реалним условима рада.

Такође, посебна вредност овог документа лежи у томе што може послужити као наставно средство у оквиру формалне и неформалне едукације. Његов садржај је погодан за потребе медицинских факултета, стручних курсева, континуиране медицинске едукације и самосталног учења. Уз пораст броја доступних дијагностичких и терапијских опција, као и сталне промене у епидемиолошкој динамици, овакав водич доприноси изградњи знања, сигурности и професионалне компетенције свих актера у здравственом систему.

На крају, треба истаћи да је водич замишљен као „живи документ”, отворен за редовно ажурирање у складу са новим сазнањима, развојем технологија и променама у клиничкој пракси.

Његова актуелност и релевантност ће зависити и од повратних информација из праксе, те се сви корисници позивају да активно учествују у његовом унапређивању.

Уверени смо да ће овај национални водич допринети квалитетнијој и правовременој нези пацијената, јачању капацитета здравственог система и напретку у контролисању хепатитиса као јавноздравственог изазова у Србији.

Уз завршетак овог водича, аутори осећају велику професионалну и личну сатисфакцију што су, након много месеци посвећеног рада, заједнички успели да обликују документ који ће, верујемо, бити од стварне користи здравственим радницима и пацијентима у Србији.

Нажалост, тозадовољство је у сенци дубоке туге због губитка наше драге колегинице и сараднице, **прим. мр сци мед.др Виолете Ракић**, која нас је изненада напустила током писања овог водича. Њено стручно знање, енергија, етички став и искрена посвећеност оставили су дубок траг у раду тима и у срцима свих који су имали привилегију да с њом сарађују. Зато овај водич посвећујемо њој знак захвалности, поштовања и сећања.

ЗБИРНИ ПРЕГЛЕД ПРЕПОРУКА

1. Скрининг вирусних хепатитиса у примарној здравственој заштити

Тестирање пацијената са сликом акутног хепатитиса

1. Сумња на акутни вирусни хепатитис поставља се на основу типичне клиничке слике и одговарајућег профила биохемијских анализа. (A1)
2. Свим особама код којих постоји сумња на акутни вирусни хепатитис потребно је урадити анти ХАВ IgM и IgG антитела, HBsAg, анти-HBc IgM антитела, анти-ХЦВ антитела, ХЦВ РНК PCR (*Polymerase Chain Reaction*, реакција ланчане полимеризације), анти-ХЕВ IgM и IgG антитела и ХЕВ РНК PCR. (A1)
3. Како све поменуте анализе нису доступне на нивоу ПЗЗ, у ПЗЗ је потребно урадити минимум који је могућ, а њега чине анти ХАВ IgM и IgG антитела, HBsAg, анти-HBc IgM антитела и анти-ХЦВ антитела. (C1)

Скрининг хроничних хепатитиса

1. Особеса факторима ризика за хронични вирусни хепатитис без обзира на резултат хепатограма. (A1)
2. Асимптоматске особе са повишеним вредностима АСТ, АЛТ, али и γ -ГТ, независно од вредности. (A1)
3. Особеса повишеним азотним материјама, независно од вредности АСТ и АЛТ. (A1)
4. Особеса ултразвучно верификованом хепатомегалијом или хепатоспленомегалијом и масном, хиперехогеном јетром. (A1)
5. Особе са новооткривеном фокалном променом у јетри. (A1)
6. Труднице при првој пренаталној посети. (A1)

Праћење особа са хроничним вирусним хепатитисима

1. Осим одређивања серолошких маркера инфекције ХБВ и ХЦВ, код особа са хроничним вирусним хепатитисом потребно је периодично праћење биохемијских анализа, и то АСТ, АЛТ (типично је АЛТ већа од АСТ), γ -ГТ, АФ, албумина, протромбинског времена и крвне слике. (A1)
4. Код болесника са узрадавалом фиброзом и цирозом јетре потребно је вршити скрининг на НСС, што подразумева ултразвучни преглед абдомена и одређивање алфа фетопотеина (АФП) у крви на 6 месеци. (A1)

Тестирање на хепатитис А

1. Тестирање на ХАВ спроводи се у случају постојања клиничке и лабораторијске слике акутног хепатитиса као и код особа које имају другу дефинисану болест јетре, особа које су биле у контакту са особом код које је постављена дијагноза акутног вирусног хепатитиса А као и особа које се припремају за имуносупресивну терапију. (A1)
5. Скрининг на хепатитис А се спроводи серолошким тестирањем. (A1)

Скрининг хепатитис Б вирусне инфекције

1. HBsAg скрининг треба урадити у општој популацији, посебно код оних у високом ризику и женама у трудноћи или репродуктивном добу. (B1)
2. Понудити тестирање свим групама становништва са повишеном ($\geq 2\%$) преваленцом ХБВ, високим ризиком од преношења и/или повећаним ризиком од нежељених исхода од ХБВ инфекције. (C1)
3. Све труднице треба да се тестирају на HBsAg током пренаталног скрининга. (A1)

4. Процена особа са инфекцијом ХБВ треба да укључи поновљене процене (серолошки маркери инфекције ХБВ, ниво АЛТ, ХБВ ДНК PCR) да би се одредила фаза болести и потреба за антивирусним третманом. (A1)

Скрининг хепатитис Ц вирусне инфекције

1. Једнократно рутинско тестирање на ХЦВ се препоручује за све особе старије од 18 година. (B1)
2. Једнократно тестирање на ХЦВ за све особе млађе од 18 година са активностима, изложеностима или условима или околностима повезаним са повећаним ризиком од ХЦВ инфекције. (B1)
3. Пренатално тестирање на ХЦВ као део рутинске пренаталне заштите препоручује се приликом сваке трудноће. (B1)
4. Периодично поновљено тестирање на ХЦВ треба понудити свим особама са активностима, изложеностима, условима или околностима повезаним са повећаним ризиком од изложености ХЦВ. (C2)
5. Годишње тестирање на ХЦВ се препоручује за све особе које инјектирају дрогу и за мушкарце заражене ХЦВ-ом који имају незаштићени секс са мушкарцима. (C2)
6. Тестирање на анти-ХЦВ антитела препоручује се као почетно тестирање на ХЦВ. (A1)
7. Код особа са позитивним анти-ХЦВ антителима може се радити о садашњој или прошлој инфекцији. За постављање дијагнозе актуелне инфекције потребно је урадити ХЦВ РНК PCR. (A1)
8. Код особа са негативним тестом на анти-ХЦВ антитела које су биле изложене ХЦВ-у у претходних шест месеци препоручује се ХЦВ РНК PCR или накнадно тестирање анти-ХЦВ антитела шест месеци или дуже након излагања. Тестирање ХЦВ РНК PCR се такође може размотрити за имунокомпромитоване особе. (C1)
9. Међу особама са ризиком од реинфекције након претходног спонтаног уклањања вируса или клиренса постигнутим лечењем, препоручује се тестирање ХЦВ РНК PCR јер се очекује позитиван тест на анти-ХЦВ антитела. (C1)
10. У случају сумње на акутну инфекцију код особа са негативним анти-ХЦВ антителима, потребно је урадити и ХЦВ РНК PCR јер антитела могу бити негативна у периоду „прозора”, тј. пре сероконверзије. (A1)

2. Препоруке за тестирање и имунизацију против вирусних хепатитиса

Тестирање на хепатитис А

1. Особе у повећаном ризику од хепатитис А вирусне (ХАВ) инфекције би требало да се тестирају на анти-ХАВ укупна или анти-ХАВ IgG антитела. (B1)
2. Особе са хроничним болестима јетре и ХИВ инфекцијом би требало да се тестирају на анти-ХАВ укупна или анти-ХАВ IgG антитела. (A1)

Тестирање на хепатитисе Б и Ц

1. Дијагноза хепатитис Б и хепатитис Ц инфекције успоставља се помоћу три врсте тестова, и то имуноензимских, брзих (имунохроматрографских) и молекуларних тестова. (A1)
2. Тестирањима на HBsAg и анти-ХЦВ антитела подлежу особе које потенцијално могу пренети ове болести или су у повећаном ризику за обољевање од њих. (A1)
3. Тестирањем би требало обухватити и друге особе које су у повећаном ризику. (B1)

Тестирање на хепатитис Д

1. Све особе са хроничним хепатитисом Б би требало најмање једном у животу да се тестирају на анти-ХДВ антитела. (A1)

Активна имунизација против хепатитиса А

1. Особе које су у ризику од тешког облика акутног хепатитиса А би требало да се вакцинишу против ХАВ. Такође, било би пожељно да се вакцинишу и особе са повећаним ризиком за стицање ХАВ. (B1)

Имунизација против хепатитиса Б

1. Активна имунизација против хепатитиса Б у Србији спроводи се систематски код све деце. (A1)
2. Активна имунизација против хепатитиса Б спроводи се преекспозиционо код свих лица која су потенцијално изложена инфекцији. (A1)
3. Активна и пасивна имунизација против хепатитиса Б постекспозиционо се спроводе код свих особа које су биле изложене инфекцији. (A1)
4. Активна имунизација против хепатитиса Б саветује се и за лица у посебном ризику. (A1)

3. Хепатитис А вирусна инфекција – лечење и превенција**Лечење хепатитиса А**

1. Не постоји каузална терапија за лечење акутне ХАВ инфекције. (C1)
2. Лечење оболелих се састоји од дијететског, постелног режима и потпорне терапије. Алкохол треба избегавати јер повећава оштећење јетре. (C1)
3. Може се размотрити примена кортикостероида код продужене холестатске форме болести. (C2)

Превенција хепатитиса А

1. Прање руку сапуном и водом након коришћења купатила и пре припремања и конзумирања хране. За чишћење контаминираних површина у кући болесника препоручује се употреба разблаженог кућног избељивача. (A1)
2. Вакцинација у нашој земљи није обавезна, а саветује се за сву децу узраста од 12 до 23 месеца, као и накнадна вакцинација за децу и адолесценте од две до 18 година који претходно нису вакцинисани и одраслим особама у повећаном ризику од обољевања. (C1)
3. Постекспозициона профилакса се препоручује члановима породице или блиским контактима болесника са ХАВ инфекцијом унутар две недеље, активном, пасивном или комбинованом заштитом. (C1)

4. Терапија хепатитиса Б вирусне инфекције**Циљ лечења хроничне ХБВ инфекције**

1. Оптимални али тешко остварив циљ био би губитак HBsAg, са или без сероконверзије. (B1)
2. Главни циљ свих доступних терапијских режима је дуготрајна супресија нивоа ХБВ ДНК. (A1)
3. Губитак HBeAg, са или без антиHBe сероконверзије, код HBeAg позитивних болесника је значајан циљ терапије и указује на парцијалну имунску контролу. (B1)
4. Додатни циљ терапије је биохемијски одговор, тј. нормализација АЛТ. (B1)

Кога лечити?

1. Све HBsAg позитивне пацијенте са тешком фиброзом и цирозом независно од нивоа АЛТ и ХБВ ДНК. (A1)

2. Пацијенте са хроничним HBeAg негативним и HBeAg позитивним хепатитисом и нивоом ХБВ ДНК $> 2.000 \text{ IU/ml}$ уколико постоји бар значајна (раније умерена) фиброза јетре F2 и/или повишене вредности АЛТ или фактори ризика за НСС, екстрахепатичке манифестације или ризик од трансмисије. (B1)
3. Пацијенти са хроничном ХБВ инфекцијом (HBeAg негативном или позитивном) се не лече, осим у случају позитивне породичне анамнезе за НСС или постојања екстрахепатичких манифестација, а пацијенти са HBeAg позитивном ХБВ инфекцијом и уколико су старији од 30 година, независно од степена фиброзе. (C2)
4. Код пацијената са ниским нивоом HBV DNA ($< 2.000 \text{ IU/ml}$), али упорно повишеним АЛТ ($> \text{ULN}$), лечење се може размотрити, али треба искључити друге узроке болести јетре. (C2)
5. Пацијенте са ХБВ ДНК $> 20.000 \text{ IU/ml}$ треба размотрити за примену антивирусне терапије. (B2)

Праћење болесника без индикација за лечење

1. Пацијентима са новооткривеном ХБВ инфекцијом ниво АЛТ и ХБВ ДНК потребно је мерити једном у три до шест месеци током прве године након дијагнозе или до увођења терапије. Након овог периода праћење њихових нивоа може бити на шест до 12 месеци. (B1)
2. Код HBeAg позитивних пацијената, HBeAg анти-HBe потребно је одређивати једном годишње или у случају значајне флукуације АЛТ или ХБВ ДНК. (B1)
3. HBsAg се одређује једном годишње. (B1)
6. Неинвазивна процена фиброзе јетре саветује се једном у годину дана или једном у две до три године, зависно од фазе болести. (B1)
7. Пацијентима са HBeAg позитивном хроничном ХБВ инфекцијом потребно је контролисати АЛТ једном у 6 месеци, ХБВ ДНК једном у шест месеци, уз одређивање степена фиброзе једном у 12-24 месеца. (B1)
8. Пацијентима са HBeAg негативном хроничном ХБВ инфекцијом и ХБВ ДНК $< 2.000 \text{ IU/ml}$ који не испуњавају критеријуме за лечење потребно је једном у 12 месеци контролисати ниво АЛТ, ХБВ ДНК, HBsAg, а степен фиброзе потребно је утврђивати једном у две-три године. (B1)
9. Пацијентима са HBeAg негативном хроничном ХБВ инфекцијом и ХБВ ДНК $> 2.000 \text{ IU/ml}$ и $< 20.000 \text{ IU/ml}$ потребно је пратити АЛТ на шест месеци до укупно три године, уз одређивање ХБВ ДНК једном у шест месеци. Уколико током три године не испуне критеријум за лечење, пратити их даље као и оне са ХБВ ДНК $< 2.000 \text{ IU/ml}$. (B1)
10. Пацијентима са HBeAg негативном хроничном ХБВ инфекцијом али са компензованом цирозом и недетектабилном виремијом АЛТ, ХБВ ДНК ПЦР треба проверавати једном у шест месеци, када се ради и скрининг за НСС (ултразвучни преглед абдомена, туморски маркери). „Чврстина” јетре може се утврдити из одређивање нивоа тромбоцита ради процене за постојање клинички значајне портне хипертензије и потребе за ЕГДС. (B1)

Препоруке за лечење применом нуклеоз(т)идних аналога (НА)

1. Терапија избора је примена монотерапије НА са високом баријером за настанак резистенције – ентекавир, TDF и TAF. (A1)
2. Ламивудин, адефовир и телбивудин се не препоручују за лечење хроничног Б хепатитиса. (A1)
3. Свим пацијентима на терапији НА потребно је периодично праћење нивоа ХБВ ДНК и АЛТ; HBsAg се одређује једном годишње уколико виремија остане недетектабилна, а након губитка HBsAg врши се одређивање анти HBs. (A1)
4. Пацијентима који су у ризику за болест бубрега као и свим болесницима на терапији TDF независно од ризика за бубрежну слабост мора се периодично пратити ниво креатинина, гломеруларна филтрација и ниво серумских фосфата. (B1)

5. Код пацијената на терапији *TDF* који су у ризику за развој и/или већ имају болест бубрега или костију треба размотрити превођење на *TAF* или ентекавир, зависно од тога да ли су претходно лечени ламивудином или не. (B1)
6. Скрининг за НСС потребно је наставити упркос дуготрајној ефективној НА терапији. (B1)
7. Скрининг за НСС је обавезан код свих болесника са тешком фиброзом и цирозом. (B1)
8. Тачна дужина трајања терапије НА није јасно дефинисана. Терапију НА могуће је безбедно прекинути након потврђеног губитка *HBsAg* са или без анти *HBs* сероконверзије. (B1)
9. Терапију НА такође је могуће прекинути код *HBsAg* позитивних пацијената код којих је терапије трајала још најмање 12 месеци након постизања стабилне анти *HBs* сероконверзије. (B2)
10. Терапију НА могуће је прекинути и код одређених *HBsAg* негативних пацијената без цирозе, код који је постигнут дуготрајан вирусолошки одговор (*ХБВ ДНК* недетектабилна најмање три године на терапији НА) и код којих је могуће спровести пажљиво праћење (*ХБВ ДНК*, *АЛТ*) током најмање годину дана од прекида терапије, под условом да не постоји унапредовала фиброза (бар *F3*). За одабир кандидата потребно је, ако је доступно, укључити и одређивање нивоа *HBsAg*. (B2)
11. Терапију НА код декомпензоване цирозе, ако се то уопште разматра, могуће је обуставити само након анти *HBs* сероконверзије. (B1)
12. *De novo* увођење терапије комбинацијом два НА са високом баријером за настанак резистенције се не препоручује. (A1)

Поступак у случају неуспеха терапије НА

1. Примена НА са високом баријером за резистенцију се саветује ради превенције резистенције и неуспеха терапије. (A1)
2. У случају неуспеха терапије НА најпре је потребно проверити комплијансу. (B1)
3. Одлуку о даљем лечењу у случају терапијског неуспеха терапије НА потребно је донети на основу података о унакрсној резистенцији постојећих НА, а поступак је приказан у Табели 11. (B1)
4. Терапију је неопходно кориговати одмах по утврђивању њеног неуспеха. (B1)
5. У случају достизања платоа у нивоу *ХБВ ДНК* током терапије ентекавиrom или *TDF/TAF* саветује се прелазак на други поменути лек или наставак терапије комбинацијом ентекавир + *TDF/TAF*. (C2)

Препоруке за лечење применом *PegIFNα*

1. *PegIFNα* се може размотрити као иницијална терапија код болесника са благим до умереним *HBsAg* позитивним или *HBsAg* негативним хроничним Б хепатитисом. (A2)
2. Стандардно трајање терапије *PegIFNα* износи 48 недеља. (A1)
3. Продужетак терапије (до максимално 72 или 96 недеља) може бити корисно код одређених *HBsAg* негативних болесника са хроничним Б хепатитисом. (B2)
4. Не саветује се *de novo* лечење комбинацијом НА и пегилованог интерферона. (A1)
5. Код претходно нелечених *HBsAg* позитивних болесника не препоручује се краткотрајна примена НА пре започињања терапије пегилваним интерфероном у циљу снижавања виремије. (B1)
6. Код болесника на дуготрајној терапији НА не саветује се додавање или прелазак на терапију пегилваним интерфероном. (B1)
7. Свим болесницима са хроничним Б хепатитисом који се лече *PegIFNα* потребно је периодично контролисати комплетну крвну слику, *АЛТ* (једном месечно), тиреостимулишућег хормона (једном у тримесеца), ниво *ХБВ ДНК* (три, шести 12 месеци од започињања терапије) и ниво *HBsAg* (три, шести 12 месеци од започињања терапије). (B1)

8. Код HBeAg позитивних болесника такође је потребно и одређивање HBeAg и анти HBe. (A1)
9. Болесници који постигну вирусолошки одговор на терапију пегилованим интерфероном морају бити и даље контролисани због ризика од појаве релапса. (B2)
10. Такође, болесници са иницијално високим ризиком за настанак НСС који постигну вирусолошки одговор на терапију пегилованим интерфероном и одржавају га годинама, чак и болесници код којих дође до елиминације HBsAg, морају бити и даље праћени у правцу скрининга на НСС јер ризик и даље постоји иако је он мањи. (C1)

Правила прекида терапије PegIFN α

1. Код HBeAg позитивних болесника терапију је потребно прекинути у случају да не дође до пада HBsAg у случају инфекције генотипом А и Д, односно уколико је ниво HBsAg > 20.000 IU/ml у случају генотипа Б и Ц, 12 недеља по започињању терапије. (B2)
2. Код HBeAg позитивних болесника са генотипом А-Д терапију је потребно прекинути уколико је ниво HBsAg > 20.000 IU/ml 24 недеље по започињању терапије. (B2)
3. Код HBeAg негативних болесника са генотипом Д терапију је потребно прекинути у случају да не дође до пада HBsAg и у случају да је ниво ХБВ ДНК пао за мање од $2\log_{10}$ након 12 недеља терапије. (B1)

Пацијенти са декомпензованом цирозом и *Acute-on-Chronic Liver Failure* (ACLF)

1. Код пацијената са декомпензованом цирозом јетре или ACLF потребно је одмах започети терапију применом НА са високом баријером за резистенцију (ETV, TDF, TAF) без обзира на ниво виремије и приступити припреми за потенцијалну трансплантацију јетре. (B1)
2. Примена антивирусне терапије НА може се препоручити и у случајевима недетектабилне виремије код болесника са декомпензованом цирозом јер се они сматрају имуносупримиранима те свакако постоји ризик од реактивације. (C2)
3. Примена PegIFN α је контраиндикована код болесника са декомпензованом цирозом и ACLF. (B1)

Терапија ХБВ инфекције код болесника са НСС

1. Свим HBsAg позитивним болесницима са НСС потребно је увести терапију НА без обзира на то да ли је виремија детектабилна или не. (B1)
2. Предност се даје TDF у оквиру терцијарне превенције НСС након куративне терапије (аблација, хируршка ресекција). (B2)

Акутни хепатитис Б

1. У више од 95% случајева долази до спонтаног опоравка одраслих са акутним Б вирусним хепатитисом те се стога не саветује рутинска примена антивирусне терапије код ових болесника. (B1)
2. Терапију НА (у првом реду TDF/TAF, али и ламивудина уколико претходни нису доступни) потребно је применити код болесника са тешким и фулминантним акутним Б вирусним хепатитисом (INR > 1,5, пролонгирано трајање жутице и других симптома више од четири недеље, развоја акутне инсуфицијенције јетре). (B1)

Превенција рекурентне ХБВ инфекције након трансплантације јетре

1. Сви пацијенти са ХБВ инфекцијом који чекају трансплантацију јетре морају бити лечени применом НА са високом баријером за резистенцију. (B1)
2. Након трансплантације у циљу превенције рекурентне инфекције саветује се наставак терапије НА уз примену хепатитис Б имуноглобулина (ХБИГ). (B1)

3. Код пацијената у мањем ризику од рекурентне инфекције могуће је обуставити ХБИГ, а наставити монопрофилактику НА. (B2)
4. Мониторинг болесника након трансплантације подразумева анализу ХБВ ДНК и HBsAg свака тримесеца током првих годину дана, а потом доживотно на сваких шест месеци. (C1)
5. У случају HBsAg серореверзије након трансплантације јетре, обуставља се примена ХБИГ, а наставља антивирусна терапија НА. (C1)

Препоруке за трансплантацију јетре HBsAg негативног, анти HBc позитивног донора

1. Јетра HBsAg негативног и анти HBc позитивног донора може се потенцијално користити за било коју трансплантацију јетре. (C1)
2. Уколико листа приоритета за трансплантацију то дозвољава, препорука је јетру HBsAg негативног и анти HBc позитивног донора дати најпре HBsAg позитивном примаоцу, затим ХБВ имуном пацијенту (било да се ради о пацијенту који је имунитет стекао претходном инфекцијом (анти HBc позитиван, антиHBs позитиван прималац) или о пацијенту који је имунизован вакцином). (C2)
3. У случају трансплантације јетре HBsAg негативног и анти HBc позитивног донора HBsAg позитивном примаоцу, прати се стандардни режим профилаксе рекурентне инфекције. (B1)
4. У случају трансплантације јетре HBsAg негативног и анти HBc позитивног донора HBsAg негативном примаоцу, спроводи се доживотна профилакса ламивудином. (B1)
5. Мониторинг примаоца јетре анти HBc позитивног донора након трансплантације подразумева анализу ХБВ ДНК и HBsAg свака тримесеца током првих годину дана, а потом доживотно на сваких шест месеци. (C1)

Препорука за трансплантацију других органа HBsAg негативног, анти HBc позитивног донора

1. Профилакса применом ХБИГ и/или НА се генерално не препоручује без обзира на статус анти HBs антитела примаоца с обзиром на изузетно мали ризик ХБВ инфекције. Потребно је спроводити мониторинг ХБВ ДНК ПЦР и HBsAg (свака тримесеца у току прве године, потом на шест месеци), а у случају било којег од њих потребно је одмах започети НА терапију. (B1) [9]

Пацијенти са ХЦВ коинфекцијом

1. Лечење ХЦВ инфекције применом лекова ДАА може повећати ризик од реактивације ХБВ инфекције. Пацијенти који испуњавају стандардне критеријуме за лечење хроничног Б хепатитиса треба да приме терапију НА. (B1)
2. Током ДАА терапије хроничне ХЦВ инфекције, примена терапије НА (TDF, TAF, ETV) саветује се и свим HBsAg позитивним болесницима са цирозом, чак и у случају недектабилне виремије. (B1)

Пацијенти са ХИВ коинфекцијом

1. ХИВ/ХБВ коинфициране пацијенте треба лечити АРТ режимом који садржи TDF или TAF. (A1)

Пацијенти на дијализи и пацијенти са трансплантираним бубрегом

1. Сви пацијенти са трансплантираним бубрегом, као и пацијенти зависни од дијализе, морају бити тестирани на постојање ХБВ инфекције (HBsAg, анти HBc). (B1)
2. HBsAg позитивни пацијенти на дијализи лече се применом ентекавира или TAF. (B1)
3. Сви HBsAg позитивни, као и HBsAg негативни, анти HBc позитивни пацијенти са трансплантираним бубрегом добијају TAF или ентекавир у терапији или профилакси. (B1)

Пацијенти са екстрахепатичким манифестацијама

1. Код HBsAg позитивних пацијената са детектабилном виремијом треба започети терапију НА. (B1)
2. Код пацијената код којих постоје имунски посредоване екстрахепатичке манифестације контраиндикована је примена PegIFN α . (C1)

Имуносупримирани пацијенти

1. Сви пацијенти који се припремају за било коју врсту имуносупресивне терапије морају бити тестирани на HBsAg, анти HBc и анти HBs антитела. (A1)
2. Сви HBsAg позитивни пацијенти морају добити терапију (уколико имају индикације) или профилаксу НА са високом баријером за резистенцију –ETV, TDF или TAF. (B1)
3. HBsAg негативни, анти HBc позитивни пацијенти треба да добију такође профилаксу НА уколико се припремају за имуносупресивну терапију високог или средњег ризика за реактивацију ХБВ. (B1)

Хронична ХБВ инфекција код здравствених радника

1. ХБВ инфекција није разлог за удаљавање здравствених радника из праксе у области медицине, хирургије и стоматологије. (C1)
2. Здравствени радници који обављају инвазивне процедуре, а имају ниво ХБВ ДНК >200 IU/ml могу бити лечени и то ентекавиром, TDF или TAF у циљу смањења ризика за трансмисију на пацијенте током обављања потенцијално ризичних процедура. (B2)

Хронична ХБВ инфекција у трудноћи

1. Скрининг за присуство HBsAg се препоручује свим трудницама у првом триместру трудноће, а уколико тада није учињен, онда у било ком тренутку у току трудноће када се трудница јави на преглед. (A1)
2. Труднице са хроничним Б вирусним хепатитисом и узнатредовалом фиброзој јетре треба лечити применом TDF или TAF. (B1)
3. Код трудница које су већ на антивирусној терапији од пре трудноће, уколико имају узнатредовалу фиброзу или цирозу потребно је и даље их лечити, али је потребно превести их на терапију TDF или TAF уколико су на терапији неким другим НА. (B1)
4. Уколико трудница нема узнатредовалу фиброзу, али има висок ниво ХБВ ДНК (>200.000 IU/ml) саветује се увођење антивирусне терапије (TDF или TAF) пре трећег триместра трудноће. (A1)
5. Код жена у репродуктивном периоду које планирају потомство, а немају узнатредовалу фиброзу, саветује се одлагање антивирусне терапије до после порођаја. (B2)
6. Имунопрофилактика хепатитиса Б имуноглобулинима (ХБИГ) и вакцином унутар 12h од рођења је индикована код свих неонатуса HBsAg позитивних мајки. (B1)
7. Одлука о начину порођаја доноси се искључиво на основу акушерских индикација. (B1)
8. HBsAg позитивне мајке могу да доје уколико је дете примило имунопрофилактику на рођењу. (C1)
9. HBsAg позитивне мајке које су на терапији TDF такође могу да доје. (C2)
10. Инвазивне процедуре током трудноће (нпр. амниоцентеза) повећавају ризик од трансмисије ХБВ. Оне се могу спровести уз претходни разговор са трудницом. (C2)

Специфичности лечења хроничне ХБВ инфекције код деце

1. Ток болести је код деце углавном благ и већина деце не испуњава стандардне критеријуме за увођење терапије за лечење ХБВ инфекције. (B1)
2. Код деце која испуњавају критеријуме за лечење препорука је примена ETV, TDF, TAF и PegIFN α . (B2)
3. Код HBeAg позитивне деце са стално повишеним нивоом АЛТ потребно је одређивање АЛТ свака три месеца током годину дана. (B1)

4. Антивирусну терапију треба размотрити уколико су нивои серумске АЛТ повишени током најмање шест месеци код НВеАg-позитивних, односно 12 месеци код НВеАg-негативних како би се избегло лечење пацијената код којих је у току спонтана НВеАg сероконверзија. (C1)
5. Терапија пегилованим интерфероном дефинисане дужине трајања је лек избора за лечење НВеАg позитивне деце са стално повишеним нивоом АЛТ. (A1)

5. Терапија хепатитис Ц вирусне инфекције

Циљ терапије

1. Излечењем ХЦВ инфекције постиже се спречавање компликација хроничне болести јетре и екстрахепатичких манифестација, побољшање квалитета живота, уклањање стигматизације и даље преношење ХЦВ. (A1)

Крајња тачка терапије

1. Крајња тачка терапије је постизање СВО 12 и 24 недеље од завршетка антивирусне терапије. (A1)

Индикације за лечење

1. Саветује се лечење свих претходно нелечених или неуспешно лечених пацијента са ХЦВ инфекцијом без одлагања. (A1)
2. Лечење се генерално не препоручује код пацијента са ограниченим животним веком због коморбидитета који нису повезани са болешћу јетре. (B2)

Контраиндикације за лечење

1. Контраиндикувана је истовремена употреба одређених лекова који индукују цитохром П450 и П гликопротеин као што су карбамазепин, фенитоин и фенобарбитон. (A1)
2. Режији лечења који садрже инхибиторе ХЦВ протеазе контраиндикувани су код пацијената са декомпензованом цирозом (*Child-Pugh B/C*) и код пацијената са претходним епизодама декомпензације. (A1)

Процена пре започињања терапије

1. Пре започињања терапије, у циљу утврђивања најоптималнијег терапијског режима морају бити процењени тежина болести јетре и базални вирусолошки параметри. (A1)
2. Неопходно је утврдити присуство евентуалних коморбидитета везаних за јетру. (A1)
3. Потребно је предложити и спровести вакцинацију против ХБВ и хепатитис А вируса (ХАВ) код неимунних пацијената. (A1)
4. Потребно је проценити употребу алкохола и психоактивних супстанци (ПАС) уз посебно саветовање. (A1)
5. Потребно је утврдити присуство ЕХМ и сагледати бубрежну функцију (одређивање нивоа креатинина и јачине гломерулске филтрације, eGFR). (A1)

Одређивање генотипа ХЦВ пре започињања терапије ДАА

1. Одређивање генотипа ХЦВ пре започињања лечења није неопходно уколико се примењују пангенотипски протоколи. (A1)
2. Одређивање подтипова ХЦВ би могло помоћи у опредељивању за најоптималнији терапијски режим. (B1)

Испитивање резистенције ХЦВ

1. Не препоручује се испитивање резистенције ХЦВ пре примене прве линије ДАА. (A1)

Процена интеракције између лекова пре започињања терапије

1. Неопходна је темељна процена ризика од интеракција између лекова пре започињања примене ДАА као и након започињања лечења, због неопходности истовремене примене других лекова у периоду лечења. (A1)
2. Интеракције између лекова су кључни фактор о коме треба водити рачуна при лечењу ХЦВ/ХИВ коинфицираних пацијената. (A1)
3. Пацијенте треба едуковати о важности придржавања терапије, придржавању препорука за дозирање и пријављивању употребе других прописаних лекова, лекова који се издају без рецепта, лекова купљених путем интернета и супстанци за забаву и рекреацију. (A1)

Лечење хроничног хепатитиса Ц код пацијената без цирозе или са компензованом цирозом (*Child-Pugh A*)**Општа начела лечења ових пацијената**

1. У лечењу свих пацијената од хроничног хепатитиса Ц препоручује се примена режима који укључују искључиву примену ДАА. (A1)
2. Исти режими лечења треба да се користе код пацијената са ХЦВ/ХИВ коинфекцијом као и код пацијената без ХИВ инфекције, јер су вирусолошки резултати терапије идентични. (A1)
3. Могу се користити генерички лекови, под условом да добављач испуњава и гарантује контролу квалитета. (A1)

Поједностављено лечење хроничног хепатитиса Ц (без генотипизације и подтипизације) режимом пангенотипских лекова, код пацијената без цирозе или са компензованом (*Child-Pugh A*) цирозом

1. Процена пацијената пре лечења може бити ограничена на доказ о вiremији ХЦВ и утврђивање присуства или одсуства цирозе неинвазивном методом. (A1)
2. Треба пажљиво проверити могуће интеракције између лекова и модификовати дозирање када је то потребно. (A1)
3. Одређивање вiremије на крају лечења није неопходно. (B1)

Лечење хроничног хепатитиса Ц код пацијената без цирозе или са компензованом (*Child-Pugh A*) цирозом, зависно од генотипа/подтипа

1. У срединама у којима је одређивање генотипа и подтипа ХЦВ доступно и приступачно и не ограничава приступ лечењу, ове информације остају корисне за оптимизацију вирусолошких резултата терапије ХЦВ инфекције. (A1)

Лечење пацијената са хроничним хепатитисом Ц и декомпензованом цирозом (*Child-Pugh B/C*), са или без индикација за трансплантацију јетре**Општа начела лечења пацијената са хроничним хепатитисом Ц и декомпензованом цирозом (*Child-Pugh B/C*) и компензованом цирозом (*Child-Pugh A*) са претходним епизодама декомпензације**

1. Пацијенте са инфекцијом ХЦВ и декомпензованом цирозом (*Child-Pugh B/C*) треба лечити у специјализованим центрима у којима постоји реална могућност за трансплантацију јетре. (A1)
2. Контраиндикована је примена режима који подразумевају инхибиторе протеаза. (A1)

Лечење пацијената са декомпензованом цирозом (*Child-Pugh B/C*), са или без индикације за трансплантацију јетре

1. Пацијенте са декомпензованом цирозом (*Child-Pugh B/C*) који нису на листи чекања за трансплантацију јетре и без истовремених коморбидитета који би могли утицати на њихово преживљавање треба хитно лечити. (A1)

2. Пацијенте са декомпензованом цирозом (*Child-Pugh B/C*), без НСС, који чекају трансплантацију јетре, са скором MELD <18-20 треба лечити пре трансплантације јетре. (A1)

Лечење хроничног хепатитиса Ц код пацијената који су примили трансплантат солидног органа (укључујући и јетру)

Лечење хепатитиса Ц код ХЦВ позитивног примаоца трансплантата јетре са посттрансплантацијским рецидивом ХЦВ инфекције

1. Сви пацијенти са посттрансплантацијским рецидивом ХЦВ инфекције морају бити лечени што је пре могуће. (A1)

Лечење хепатитиса Ц код ХЦВ позитивних реципијената солидних органа (али не и јетре)

1. Примаоце трансплантата солидних органа, укључујући трансплантацију бубрега, срца, плућа, панкреаса или танког црева, треба лечити од ХЦВ инфекције пре или после трансплантације. (A1)

Лечење хепатитиса Ц код ХЦВ негативних примаоца ХЦВ позитивног трансплантата органа

1. Органе анти-ХЦВ антитела позитивних и ланчаном реакцијом полимеризације (PCR) детектованих ХЦВ РНК позитивних даваоца треба трансплантирати PCR ХЦВ РНК позитивним примаоцима. (B1)
2. Могућа је и трансплантација ХЦВ РНК позитивних органа ХЦВ РНК негативном примаоцу, али под условом да то дозвољавају локални прописи, се добије ригорозна сагласност и да буде загарантована брза ДАА терапија након трансплантације. (B1)
3. Не препоручује се коришћење ХЦВ РНК позитивног графта јетре са умереном (F2) или тешком (F3) фиброзом јетре. (B2)

Лечење хроничног хепатитиса Ц код пацијената са хепатоцелуларним карциномом

Лечење хроничног хепатитиса Ц код пацијената са хепатоцелуларним карциномом без цирозе или са компензованом цирозом (*Child-Pugh A*), са индикацијом за куративну терапију, укључујући трансплантацију јетре

1. Пацијентима без цирозе или са компензованом цирозом (*Child-Pugh A*), са НСС, који испуњавају услове за потенцијално куративну терапију ресекцијом или аблацијом јетре, треба одложити терапију ДАА док се лечење НСС не заврши. (A1)
2. У случају дугог чекања на трансплантацију, лечење ХЦВ инфекције треба започети пре трансплантације јетре. (B2)

Лечење хроничног хепатитиса Ц код пацијената са леченим хепатоцелуларним карциномом без индикација за трансплантацију јетре

1. Пацијенте са НСС и комплетним одговором на терапију треба лечити у складу са општим препорукама као пацијенте без НСС. (A1)
2. Пацијенти на палијативној терапији НСС могу бити лечени применом ДАА, зависно од опште прогнозе и потенцијалне користи. (B2).

Лечење хроничног хепатитиса Ц у посебним епидемиолошким групама

Лечење хроничног хепатитиса Ц код деце и адолесцената

1. Сва деца рођена од мајки инфицираних ХЦВ треба да се тестирају на присуство ХЦВ инфекције са навршених 18 месеци. (A1)
2. Адолесценти старости од 12 до 17 година требало би да буду лечени у складу са општим препорукама за одрасле пацијенте. (A1)
3. Деца старости од три до 11 година могу бити лечена комбинацијом софосбувир/велпатасвир или глекапревир/пибрентасвир. (B2)

Лечење хроничног хепатитиса Ц у трудноћи

1. Лечење ХЦВ инфекције у току трудноће се не препоручује због недостатка података о безбедности и ефикасности терапијских режима. (C2)
2. Дојење није контраиндиковано код ХЦВ инфицираних породиља, сем у случајевима са изразито испуцалим брадавицама и последичног крварења. (B1)

Лечење хроничног хепатитиса Ц код пацијената који интравенски користе наркотице и пацијената који добијају опиоидну супституциону терапију

1. Интравенске кориснике наркотика (ИВКН) треба рутински тестирати на анти-ХЦВ антитела и ХЦВ РНК и понављати тестирање док постоји ризик од ХЦВ. (A1)
2. Сви ИВКН, укључујући и оне на опиоидној супституцији, било да су у прошлости уживали или су недавно убризгали наркотице, треба да се лече према општим препорукама. (A1)
3. Након постизања СВО неопходан је једногодишњи или најмање двогодишњи скрининг на реинфекцију ХЦВ тестирањем на присуство ХЦВ РНК, код ИВКН са ризичним понашањем. У случају реинфекције, лечење треба поново да буде доступно. (A1)

Лечење хроничног хепатитиса Ц код затвореника

1. Свим затвореницима треба понудити скрининг за откривање ХЦВ инфекције. (A1)
2. Свим затвореницима са хроничним хепатитисом Ц треба понудити лечење које се одвија у складу са општим препорукама. (A1)

Лечење хроничног хепатитиса Ц код пацијента са коморбидитетима**Лечење хроничног хепатитиса Ц код пацијената са манифестацијама које су посредоване имунским комплексима**

1. Удружену бубрежну болест посредовану мешовитом криоглобулинемијом у току ХЦВ инфекције треба лечити пангенотипским протоколима ДАА, сходно општим препорукама. (B1)
2. Лимфом повезан са ХЦВ инфекцијом треба лечити пангенотипским протоколима ДАА, сходно општим препорукама у комбинацији са хемотерапијом, уз узимање у обзир интеракција између лекова. (B1)

Лечење хроничног хепатитиса Ц код пацијената са бубрежном слабошћу, укључујући и пацијенте на хемодијализи

1. Пацијенте са хроничним бубрежним болестима (укључујући и оне на хемодијализи) и хроничним хепатитисом Ц треба лечити применом ДАА, уз узимање у обзир степен бубрежног оштећења. (A1)
2. Пацијенте са тешким оштећењем бубрежне функције ($eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) који су на програму хроничне хемодијализе треба да лечи мултидисциплинарни тим у компетентном центру са пажљивим праћењем у току лечења и после њега. (B1)

Лечење хроничног хепатитиса Ц код пацијената са ХБВ коинфекцијом

1. Пацијенти коинфицирани са ХЦВ и ХБВ треба да се лече истим терапијским режимима са ДАА као и ХЦВ моноинфицирани пацијенти. (A1)

Лечење хроничног хепатитиса Ц код пацијената са хемоглобинопатијама и поремећајима хемостазе

1. Индикације за терапију ХЦВ инфекције су исте код пацијената са и без хемоглобинопатија или поремећаја хемостазе. (A1)

Поново лечење пацијената код којих је дошло до релапса ХЦВ инфекције после третмана ДАА

1. Пацијенте код којих је дошло до релапса после примене неког од режима са ДАА треба поново лечити кроз мултидисциплинарни приступ који подразумева искусне хепатологе и вирусологе. (B1)
2. Испитивање резистенције ХЦВ пре поновног лечења корисно је за избор модалитета ретретмана према вероватноћи терапијског одговора који је у складу са уоченим профилем резистенције. (B1)

Лечење пацијената са акутним хепатитисом Ц

1. Пацијенте са недавно стеченим хепатитисом Ц треба лечити комбинацијом софосбувира/велпатасвира или глекапревира/пибрентасвира, у фиксним дозама, у трајању од осам недеља. (B1)
2. СВО треба проценити 12 и 24 недеља по завршетку лечења јер су забележени касни рецидиви инфекције. (B2)
3. Нема индикација за примену ДАА као постекспозиционе профилаксе у одсуству документоване трансмисије ХЦВ. (B1)

Мониторинг у току лечења

Процена ефикасности лечења

1. ХЦВ РНК или ХЦВ *core* антиген треба детектовати након 12 (СВО 12) или 24 (СВО 24) недеље по завршетку лечења у циљу процене успеха терапије. (A1)
2. Уколико су ресурси ограничени, с обзиром на високе стопе СВО12 које се очекују са пангенотипским режимима заснованим на ДАА, провера СВО је обавезна код пацијената са ризичним понашањем и код пацијената са ризиком од поновне инфекције. (B1)

Мониторинг безбедности терапије

1. Код пацијената који се лече терапијским режимима са ДАА, појаву нежељених ефеката терапије треба процењивати при свакој посети. (A1)

Мониторинг интеракција између лекова

1. Током лечења потребно је праћење примене лекова за удружене коморбидитете у циљу процене пре свега потенцијалне интеракције са лековима из режима ДАА. (A1)

Смањење дозе лечења

1. Лечење треба прекинути у случају појаве озбиљних нежељених догађаја или пораста АЛТ>10 пута у односу на нормалне вредности. (B1)
2. Код пацијената са декомпензованом цирозом (*Child-Pugh B/C*) код којих се примењује рибавирин потребно је редуковати дозу рибавирина за 200 mg уколико ниво хемоглобина падне испод 100 g/L, а потребно је обуставити његову примену уколико ниво хемоглобина падне испод 85 g/l. (A1)

Посттерапијско праћење пацијената код којих је постигнут СВО

1. Након постигнутог СВО, не треба пратити пацијенте са нижим стадијумом фиброзе (METAVIR скор F0-F2) без ризичног понашања и под условом да немају других коморбидитета. (A1)
2. Након постигнутог СВО, пацијенте са узнапредовалом фиброзом или цирозом (METAVIR скор F3-F4) треба контролисати на НСС, ултразвучним прегледом на 6 месеци и одређивањем алфа-фето протеина (АФП). Може бити потребан и надзор над вариксима једњака. (A1)

Праћење нелечених пацијената и пацијената са дефинитивним неуспехом у лечењу

1. Треба редовно пратити нелечене пацијенте са хроничним хепатитисом Ц и оне који дефинитивно нису имали терапијски успех са неколико кура лечења („неизлечиви пацијенти”). (A1)

6. Хепатитис делта (хепатитис Д вирусна инфекција)**Скрининг**

1. Скрининг анти-ХДВ антитела треба урадити валидним и поузданим серолошким тестом бар једном код свих HBsAg позитивних особа. (A1)
2. Поново анти-ХДВ тестирање треба урадити код HBsAg позитивних особа када за то постоји клиничка индикација (пораст нивоа трансаминазаили погоршање хроничне болести јетре). (B1)
3. Периодично анти-ХДВ тестирање може се радити једном годишње код особа које су изложене повећаном ризику од инфекције ХДВ. (C2)

Дијагностички поступци

1. ХДВ РНК тестирање PCR методом треба урадити код свих анти-ХДВ позитивних особа ради утврђивања активне ХДВинфекције. (A1)
2. Код пацијената са акутним хепатитисом треба урадити анти-HBc IgM антитела да би се пацијенти са ХБВ/ХДВ коинфекцијом разликовали од оних са суперинфекцијомХДВ. (B1)
3. Треба одредити HBeAg/anti-HBe статус и ниво ХБВ ДНК, јер присуство активне ХБВ инфекције може погоршати исход хепатитиса Д. (B1)

Евалуација инфекције и хроничне болести јетре

1. Потребно је идентификовати пацијенте са високим ризиком за прогресију ХДВ инфекције, ато су они са повишеним нивоом аланин и аспартат аминотрансферазе (АСТ и АЛТ), гама-глутамил транспептидазе (ГГТ), узнатредовалим стадијумом фиброзе јетре, присуством виремије ХДВ и високим нивоом виремије ХБВ. (B1)
2. Потребно је узети у обзир и удружене кофакторе за хронично оштећење јетре као што су прекомерна конзумација алкохола, гојазност и шећерна болест. (B2)
3. Биопсија јетре се препоручује уколико би резултат дао информације значајне за доношење одлука у праћењу и лечењу. Потребно је пажљиво размотрити однос користи и ризика од биопсије јетре. (B1)
4. Неинвазивни дијагностички тестови се могу користити за процену постојања узнатредовале болести јетре, али прецизне граничне вредности тестова – *cut-off* вредности нису јасно утврђене. (C2)

Скрининг хепатоцелуларног карцинома код пацијената са ХДВ инфекцијом

1. Скрининг на НСС треба спроводити ултразвучним прегледом абдомена на сваких шестмесеци код пацијената са хроничним хепатитисом Д који имају узнатредовалу фиброзу или цирозу, без обзира на примену антивирусне терапије. (B1)
2. Алфа-фетопротеин (АФП) није довољно поуздан за скрининг НСС, али заједно са ултразвучним прегледом може помоћи у раном откривањуНСС-а. (C1)

Терапија

1. Сви пацијенти са хроничним ХДВ хепатитисом су кандидати за антивирусну терапију. (B1)
2. Пацијенте са декомпензованом цирозом јетре потребно је пажљиво пратити и евалуирати за трансплантацију јетре. (B1)

3. Све пацијенте са хроничним хепатитисом Д и компензованом болешћу јетре, без обзира да ли имају цирозу или не, треба размотрити за лечење пегиливаним интерфероном алфа (PegIFN α) током 48 недеља. (B1)
4. Уколико је доступан лек булевиртид (BLV), треба га применити код болесника са хроничним Д хепатитисом и компензованом болешћу јетре. Дужина лечења није јасно дефинисана. (B1)
5. Могућа је комбинована примена PegIFN α и BLV код особа које немају контраиндикације или нису преосетљиве на интерферон. (C2)
6. Примена нуклеоз(т)идних аналога за лечење хроничног хепатитиса Б се препоручује код свих пацијената са декомпензованом цирозом јетре без обзира да ли је детектабилна ХДВ РНК у серуму, код оних са компензованом цирозом и детектабилном ХБВ ДНК на било ком нивоу, као и код пацијената без цирозе уколико је ниво ХБВ ДНК већи од 2.000 IU/ml. (B1)

Мониторинг у току и после завршене терапије

1. Праћење успеха антивирусне терапије се мери вирусолошким одговором током и након терапије. ХДВ РНК PCR треба радити сваких шест месеци током терапије, код лечених са PegIFN α на крају терапије, шести 12 месеци након завршене терапије и после тога једном годишње. У случају лечења са BLV, ХДВ РНК PCR се тестира на крају терапије, после једног, три, шести 12 месеци, а после тога једном годишње. (B1)
2. HBsAg се тестира сваке године током и после завршене терапије. (B1)
3. Биохемијски маркери активности упале јетре, маркери синтетске функције јетре и крвна слика, треба да се ураде сваких три до шест месеци или чешће у зависности од примене терапије, или уколико се ради о узрапредовалој фибрози јетре. (B1)
4. Код пацијената лечених са PegIFN α биохемијски маркери се раде на крају терапије, затим шест и 12 месеци након завршене терапије и после тога једном годишње. (B1)
5. Код лечених са BLV, биохемијске тестове треба радити на крају терапије, после једног, три, шести 12 месеци од завршене терапије, а после тога једном годишње или чешће, у зависности од клиничке слике. (B1)
6. Еластометрија јетре може да се ради једном годишње на почетку терапије и после завршене терапије. (C2)

Превенција

1. Против ХДВ још увек не постоји специфична заштитна мера у виду вакцине. Неопходно је примењивати неспецифичне мере превенције, као и код других инокулационих вируса. (B1)

7. Хепатитис Е вирусна инфекција

Индикације за тестирање на ХЕВ

1. Тестирање на ХЕВ је индиковано код болесника са клиничком и лабораторијском сликом акутног хепатитиса. (A1)
2. Тестирање на ХЕВ је индиковано код имуносупримираних особа са повишеним трансаминазама. (A1)
3. Тестирање на ХЕВ је индиковано код особа са познатом хроничном болешћу јетре код којих долази до *de novo* пораста трансаминаза. (A1)
4. Тестирање на ХЕВ је индиковано код особа са необјашњеном хроничном болешћу јетре. (C2)
5. Тестирање на ХЕВ је индиковано код особа са протеинуријом, без обзира на активност трансаминаза. (C2)

6. Тестирање на ХЕВ је индиковано код особа са неразјашњеном етиологијом неуролошког, хематолошког обољења, аутоимуне и болести панкреаса, без обзира на активност трансаминаза. (B1)

Дијагностичке методе

1. За постављање дијагнозе ХЕВ инфекције препоручује се комбиновање серолошких анализа за детекцију специфичних антитела и молекуларних метода. (A1)
2. За постављање дијагнозе акутног Е хепатитиса користе се серолошке анализе- детекција специфичних анти-ХЕВ антитела IgM и IgG класе. Негативан PCR ХЕВ РНК не искључује акутну ХЕВинфекцију. (A1)
3. Детекција ХЕВ антигена из серума указује на активну вирусну репликацију, омогућава постављање дијагнозе у периоду „прозора”за детекцију анти- ХЕВ IgM антитела када се може користити и ХЕВ РНК PCR. (A1)
4. Не препоручује се примена серолошких тестова код имунокомпромитованих болесника. (A1)
5. Дијагноза хроничне ХЕВ инфекције код имунокомпромитованих поставља се позитивним ХЕВ РНК PCR из серума дуже од три месеца. (A1)
6. Негативан ХЕВ РНК PCR тест из столице код имунокомпромитованих након терапије ХЕВ (редукција имуносупресије или примена рибавирина) је показатељ излечења. (A1)

Терапија ХЕВ инфекције

Лечење акутног хепатитиса Е

1. Акутна ХЕВ инфекција обично не захтева антивирусну терапију. (A1)
2. Примењују се симптоматска, супортивна терапија и нега, уз одговарајућу исхрану и одмор. (A1)
3. Примена рибавирина се може размотрити у случајевима тешког акутног хепатитиса Е као и у случајевима акутног Е хепатитиса на терену друге, хроничне болести јетре како би се спречио настанак *Acute-on-Chronic Liver Failure*(ACLF). (C2)

Лечење хроничног хепатитиса Е

1. Код потврђеног хроничног хепатитиса Е код болесника код којих је извршенатрансплантација солидних органа, као први корак у терапији препоручује се смањење имуносупресије. (B1)
2. Уколико се виремија одржава и након три месеца, индикована је примена рибавирина у дози од 600 до 1.000mgдневно током 12 недеља. (B1)
3. Након 12 недеља примене рибавирина потребно је да се уради ХЕВ РНК PCR у серуму и у столици. Уколико је негативан у оба узорка, саветује се прекид терапије рибавирином. (C2)
4. Уколико је ХЕВ РНК PCR у серуму и/или у столици и даље позитиван после 12 недеља терапије рибавирином, она се продужава на 24 недеље. (C2)
5. За сада се примена пегилованог интерферона алфа може размотрити у случајевима хроничне ХЕВ код болесника након трансплантације јетре резистентних на примену рибавирина. (C2)

Превенција инфекције ХЕВ

1. Имунокомпромитоване особе, труднице, као и особе оболеле од хроничних болести јетре потребно је саветовати да избегавају конзумацију термички необрађеног меса и шкољки. (B1)

8. Акутна инсуфицијенција јетре

Увод

1. Појава ХЕ један је од најважнијих прогностичких фактора и обавезно је трагање за њеним првим, суптилним знацима. (A1)

Иницијална евалуација пацијената са акутном инсуфицијенцијом јетре

1. Сваки пацијент код кога постоји клиничка и биохемијска презентација АИЈ захтева хитну процену стања, утврђивање етиологије и разматрање потребе превођења у центар који има могућност трансплантације јетре. (A1)
2. Клиничка слика и радиолошки налази субакутног облика АИЈ могу да имитирају присуство цирозе јетре. (B1)
3. Индикације за биопсију јетре код АИЈ су врло уске, и треба је изводити по могућности трансјугуларним приступом, у центру који има искуства са овом процедуром, уз патохистолошки преглед узорка од стране патолога који је специјализован за болести јетре. (B1)
4. Рано упућивање пацијената у специјализоване центре омогућава адекватну процену оних који могу имати користи од трансплантације јетре. Истовремено, мултидисциплинарни приступ лечења пружа највећу шансу за спонтано преживљавање пацијената без трансплантације. (C1)

Утврђивање етиологије акутне инсуфицијенције јетре

1. Утврђивање етиологије АИЈ од прворазредног је значаја јер се тиме увеликој мери утиче на прогнозу и специфичне терапијске мере које је потребно применити. (A1)
2. Саветује се спровођење токсиколошких анализа из крви и урина. Уколико постоји могућност о ингестији токсичне дозе парацетамола потребно је започети примену Н-ацетилцистеина што пре. (B1)
3. Увек треба спровести микробиолошке тестове на вирусну етиологију АИЈ, а саветује се и испитивање могућих удружених узрока. (B1)
4. Аутоимуна етиологија АИЈ треба бити претпостављена код пацијената са другим аутоимуним болестима, повишеним нивоом имуноглобулина и позитивним аутоантителима. (B1)
5. Пажљива анализа клиничког контекста је од суштинског значаја за идентификацију ређих узрока АИЈ. (C1)
6. АИЈ са израженим асцитом треба побудити сумњу на акутни Бад-Кијаријев синдром. (B1)
7. *Coombs*-негативна хемолитичка анемија и висок однос билирубина и АФ су карактеристике АИЈ услед Вилсонове болести. (B1)
8. Потребно је спровести допунске дијагностичке поступке у циљу идентификације потенцијалне системске болести која се може манифестовати као АИЈ. (C2)

Анализе које је потребно спровести код пацијената са акутном инсуфицијенцијом јетре

1. Након хитне хоспитализације пацијената са АИЈ потребно је спровести специфичне лабораторијске анализе како би се проценила тежина лезије јетре, поставила етиолошка дијагноза, проценила прогноза за пацијенте који су кандидати за хитну трансплантацију и искључиле компликације (нпр. акутни панкреатитис). (A1)

Превођење пацијената у специјализоване установе

1. Сви пацијенти са АИЈ или тешком акутном лезијом јетре треба да буду разматрани за превођење у специјализоване установе. (B1)
2. Пацијенти са АИЈ који развију ХЕ другог или вишег степена треба да буду смештени

у јединице интензивног лечења где се може спроводити механичка вентилација, као и остала мултиорганска подршка. (C1)

3. Пацијенти са АИЈ и лошим прогностичким факторима за преживљавање без трансплантације јетре, треба да буду благовремено упућени у трансплантационе центре. (B1)
4. Пацијентима који захтевају транспорт у специјализоване установе треба осигурати претходну стабилизацију кардиоциркулаторне функције, интубацију и адекватну механичку вентилацију уколико је то потребно. (C1)
5. Рутинску примену свеже смрзнуте плазме (ССП), криопреципитата или концентрата фактора коагулације треба избегавати. (B1) Тромбоеластографија може бити корисна у овој процени. (B2)

Терапија акутне инсуфицијенције јетре

Специфичне терапијске мере усмерене ка етиолошким факторима који доводе до акутне инсуфицијенције јетре

1. Терапијске мере усмерене ка узроку АИЈ потребно је применити што пре, јер њихова правовремена примена може побољшати прогнозу. (A1)

Терапијске мере усмерене ка корекцији поремећаја различитих органских система и метаболичких процеса

Збрињавање поремећаја кардиоциркулаторног система

1. Већина пацијената са АИЈ су у стању смањеног циркулаторног волумена и захтевају надокнаду волумена кристалоидним растворима. (B1)
2. Хипотензија која се одржава и поред надокнаде волумена захтева збрињавање у јединицама интензивног лечења где постоји могућност примене вазопресорних агенаса уз континуирани мониторинг крвног притиска и пулса. (B1)
3. Норадреналин (норепинефрин) је вазопресор избора. (A1)
4. Преоптерећење волуменом је штетно, као и његова недовољна надокнада. (B1)
5. Збрињавање хипоксичног оштећења јетре ће у већини случајева захтевати употребу инотропних лекова. (C1)
6. Циљна вредност крвног притиска није јасно дефинисана, али се генерално саветује да вредност средњег артеријског притиска (МАР) буде виша од 60 mmHg. (C1)
7. Примена хидрокортизона не смањује стопу морталитета код АИЈ, али смањује потребу за високим дозама вазопресора. (B1)

Збрињавање поремећаја респираторног система

1. У случају потребе за механичком вентилацијом код пацијената са АИЈ саветује се примена стратегија које штите плућа (*Lung Protective Ventilation*), уз уобичајене начине седације. (B1)
2. Треба избегавати како прекомерну хиперкапнију тако и хипокапнију. (B1)
3. Потребно је спроводити редовне мере физикалне терапије респираторног система, а пнеумонију повезану са механичком вентилацијом треба превенирати на све могуће начине. (C1)
4. У случају хипоксемије у току АИЈ, потребно је применити све доступне дијагностичке процедуре и начине лечења у циљу њене корекције. (B1)

Збрињавање поремећаја гастроинтестиналног тракта

1. Пацијенти са АИЈ имају повећану потрошњу енергије. Уколико је нормалан начин исхране отежан, саветује се примена ентералне или парентералне исхране. (B1)
2. Треба избегавати исхрану преко назогастричне сонде (НГС) код болесника са прогресивном ХЕ. (C1)
3. Након започињања ентералне исхране, потребно је пратити ниво амонијака у крви. (C1)

4. При доношењу одлуке о примени инхибитора протонске пумпе (ИПП) потребно је узети у обзир корист и ризик од њихове примене. Уколико је присутна изражена коагулопатија саветује се примена ових лекова, а ризици примене били би настанак спонтаног бактеријског перитонитиса (СБП) уколико је присутан асцитес, као и ентероколитиса узрокованог бактеријом *Clostridioides difficile*. (B1)
5. Уколико се спроводи ентeрална исхрана саветује се разматрање прекида примене ИПП. (C1)

Збрињавање метаболичких поремећаја

1. Редован мониторинг поремећаја метаболичких процеса и њихова правилна корекција веома су значајни у лечењу пацијената са АИЈ. (A1)
2. Хипогликемија је честа, повезана је са повећаним морталитетом и треба је хитно кориговати, истовремено избегавајући и хипергликемију. (B1)
3. Хипонатремија је директно повезана са неповољним исходом АИЈ и треба је кориговати ради одржавања концентрације натријума у серуму између 140 и 150 mmol/L. (B1)
4. Повишени лактати у крви су повезани са њиховом повећаном продукцијом, као и смањеном елиминацијом, и самим тим је лош прогностички маркер. (B1)
5. Хиперамонијемија је директно повезана са ХЕ и треба је лечити свим доступним средствима. (A1)

Збрињавање поремећаја бубрежне функције

1. Рано увођење терапије замене бубрежне функције (*Renal Replacement Therapy*, RRT) тј. хемодијализе саветује се код бубрежне инсуфицијенције коју није могуће кориговати конзервативним мерама лечења, код перзистентне хиперамонијемије, тешке хипонатремије и других метаболичких поремећаја, као и у циљу контроле телесне температуре. (C1)
2. Примена антикоагулантне терапије током хемодијализе остаје предмет расправа, а уколико се користе препарати цитрата у ову сврху неопходно је пажљиво праћење метаболичког статуса. (B1)
3. Континуиране методе хемодијализе треба увек спроводити код критично оболелих пацијената са АИЈ, док интермитентне поступке треба избегавати. (C1)
4. За терапију хепатореналног синдрома саветује се комбинована примена хуманих албумина и терлипесина. (B1)

Збрињавање поремећаја коагулације

1. Не препоручује се рутинска примена ССП, појединачних фактора коагулације или тромбоцита, док се њихова примена саветује у специфичним ситуацијама као што су активно крварење, постављање система инвазивног мониторинга или пласирање венских и артеријских линија. (B1)
2. Циљни ниво хемоглобина у крви је преко 70 g/L, а уколико је нижи индикована је трансфузија еритроцита. (B1)
3. Примена нискомолекуларног хепарина (LMWH) у циљу профилаксе венског тромбоемболизма је некада индикована. (C1)

Лечење инфекција у току АИЈ

1. Профилактичка примена системских антибиотика, антибиотика који делују локално у цревима и антимицотика није показала значајно побољшање стопе преживљавања код пацијената са АИЈ. (B1)
2. Биолошке узорке за редовне и периодичне микробиолошке прегледе (културе) треба узимати код свих пацијената са АИЈ. (C1)
3. Рана и промптна примена антимикробних лекова саветује се након појаве првих знакова инфекције, као што су клинички знаци инфекције, појава знакова SIRS-а, прогресија ХЕ и пораст биомаркера запаљења. (B1)

4. Примену антимикотичне терапије треба базирати на биомаркерима гљивичних инфекција, нарочито код пацијената који имају потребу за продуженим боравком у јединицама интензивног лечења. (B1)
5. Велики број аутора препоручује профилактичку примену антибиотика код АИЈ због тежине инфекција у току АИЈ, као и њиховог израженог неповољног утицаја на прогнозу. (C1)
6. Превенција инфекција је од суштинског значаја и спроводи се придржавањем принципа асепсе и антисепсе. (B1)

Збрињавање неуролошких компликација АИЈ

1. Пацијенти са ХЕ ниског степена треба да се евалуирају на знаке њене прогресије често, и то најбоље на свака два сата. (B1)
2. Код пацијената са енцефалопатијом III или IV степена треба спровести оротрахеалну интубацију како би се обезбедио дисајни пут и превенирала аспирација. Потребно је редовно испитивати појаву знакова интракранијалне хипертензије. (C1)
3. Транскранијални доплер је користан неинвазивни мониторинг ИКП. (B1)
4. Инвазивно праћење ИКП треба спроводити у строго селекованој групи пацијената са АИЈ код који је ХЕ напредовала до нивоа коме, који су интубирани и механички вентилисани, а на основу присуства више од једног од следећих критеријума: (1) млади пацијенти са хиперакутним или акутним обликом; (2) ниво амонијака преко 150–200 $\mu\text{mol/L}$ који се не смањује на примењену терапију; (3) бубрежна инсуфицијенција; (4) потреба за вазопресорима ($>0,1 \mu\text{g/kg/min}$). (B1)
5. Манитол или хипертони раствор натријум-хлорида треба применити у случају наглог пораста ИКП уз разматрање краткотрајне хипервентилације. Блага хипотермија и примена индометацина могу се применити код неконтролисане интракранијалне хипертензије. (B1)

Обезбеђивање замене функције оштећене јетре

Биоартифицијални уређаји за подршку функције јетре

1. Уколико су доступни, биоартифицијални уређаји се могу примењивати до постизања опоравка функције јетре или до трансплантације. (B1)
2. Терапијска измена плазме (тј. плазмафереза) се може применити у прва три дана од појаве ХЕ, а свакако се саветује уколико неће бити спроведена трансплантација. (A1)

Трансплантација јетре

1. Трансплантација јетре је ефикасна терапијска мера у лечењу пацијената са АИЈ код којих конзервативне методе лечења нису довеле до побољшања и уколико нема контраиндикација за њено спровођење. (A1)
2. Прогнозу преживљавања код АИЈ треба процењивативећ на месту првог пријема пацијента, јер се одлука о превођењу у трансплантационе центре мора донети у најранијој фази болести. (C1)
3. Развој ХЕ је од кључног прогностичког значаја, а њена појава указује на критично оштећену функцију јетре. Код субакутног тока АИЈ, чак и ХЕ ниског степена може указивати на изузетно лошу прогнозу. (B1)
4. Трансплантацију јетре треба размотрити код пацијената који испуњавају критеријуме *King's College* или *Clichy*. (B1)
5. Доношење дефинитивне одлуке захтева укључивање мултидисциплинарног тима са одговарајућим искуством у овој области. (C1)
6. Пацијентима са АИЈ који су на листи чекања за трансплантацију треба пружити највиши приоритет. (C1)
7. Неповратно оштећење мозга је контраиндикација за трансплантацију. (B1)

1. СКРИНИНГ ВИРУСНИХ ХЕПАТИТИСА У ПРИМАРНОЈ ЗДРАВСТВЕНОЈ ЗАШТИТИ

Милоранка Петров Киурски

Увод

Број оболелих и број смртних исхода узрокованих болешћу јетре у свету драматично расте, а међу водећим обољењима су вирусни хепатитиси. [1, 2, 3] Битне чињенице које треба познавати у примарној здравственој заштити су да: а) многи оболели од вирусних хепатитиса немају симптоме и нису свесни своје инфекције, а могу пренети инфекцију другима; б) хронични хепатитис Б и хронични хепатитис Ц могу довести до озбиљних здравствених проблема, укључујући инсуфицијенцију јетре, цирозу, малигно обољење јетре, па чак и смрт; в) хепатитис А и хепатитис Б се могу спречити вакцином, а хепатитис Ц се може излечити.

Хепатоцелуларни карцином (НСС) је међу неколико карцинома чија је учесталост у свету у порасту, а у чак од 50% до 80% случајева његов узрок је хронични вирусни хепатитис Б и/или Ц.[4]Светска здравствена организација (СЗО) је као један од приоритетних задатака у циљу унапређења јавног здравља поставила елиминацију вирусних хепатитиса у свету до 2030.[5] Значајну улогу у реализацији овог задатка имају изабрани лекари опште медицине у примарној здравственој заштити (ПЗЗ). Њихов задатак је благовремено постављање сумње на акутне инфекције вирусним хепатитисима, као и активно откривање хроничних инфекција у циљу спречавања развоја прогресије болести и озбиљних компликација.

Тестирање на вирусне хепатитисе у примарној здравственој заштити обавља се у случају сумње на акутни вирусни хепатитис (код постојања карактеристичне клиничке слике и одговарајућих биохемијских анализа), у случају сумње на хронични хепатитис (повишене вредности аспартат аминотрансферазе АСТ, аланин аминотрансферазе АЛТ, гама глутамил трансептидазе γ -ГТ, алкалне фосфатазе АФ, хепатомегалије или стеатозне јетрене ехосонаграфском прегледу абдомена), као и у посебним индикацијама.

Тестирање пацијената са сликом акутног хепатитиса

1. Сумња на акутни вирусни хепатитис поставља се на основу типичне клиничке слике и одговарајућег профила биохемијских анализа.(А1)
2. Свим особама код којих постоји сумња на акутни вирусни хепатитис потребно је урадити анти ХАВ IgM и IgG антитела, HBsAg, анти-HBc IgM антитела, анти-ХЦВ антитела, ХЦВ РНК PCR (*Polymerase Chain Reaction*, реакција ланчане полимеризације), анти-ХЕВ IgM и IgG антитела и ХЕВ РНК PCR.(А1)
3. Како све поменуте анализе нису доступне на нивоу ПЗЗ, у ПЗЗ је потребно урадити минимум који је могућ, а њега чине анти ХАВ IgM и IgG антитела, HBsAg, анти-HBc IgM антитела и анти-ХЦВ антитела.(С1)

Иако акутни вирусни хепатитис може проћи асимптоматски, уколико дође до његове симптоматске форме, најсталнији знакови у продромалној фази болести сугађање на храну и губитак апетита, а могу бити присутни и повишена температура, мучнина, повраћање, пролив, нелагодност у трбуху, болови у зглобовима и оспа. [6] Појава јаког бола у трбуху није карактеристика акутног вирусног хепатитиса и сугерише трагање за другим узроком оштећења јетре (као што ће опструкција). Након продромалног стадијума следи иктерични стадијум (жутило коже, беоњача, светла столица, тамна мокраћа) у случају иктеричног облика болести, али треба имати на уму да акутни вирусни хепатитис може имати и аниктеричну форму. [6] Пацијент се у овој фази субјективно боље осећа. Трећи стадијум је фаза реконвалесценције која траје неколико недеља и у току које долази до регресије жутице и других клиничких знакова и симптома болести, уз постепену нормализацију вредности трансаминаза. [6]

Неопходан услов за постављање дијагнозе акутног хепатитиса било које етиологије јесте пораст трансминаза за најмање 10 пута изнад горње границе референтних вредности.

Код сваке анализе постојања оштећења јетре потребно је адекватно тумачење различитих параметара. Објашњења за адекватно тумачење потенцијалног порекла болести јетре дата су у Табелама 2и 3.

Табела 2. Евалуација постојања оштећења јетре

	Лабораторијски налаз	Основна диференцијално дијагностичка разматрања
Хепатоцелуларни ензими	АЛТ, АСТ	Хепатоцелуларна оштећења – вирусни хепатитис, токсични хепатитис, алкохолна болест јетре АЛТ специфична за јетру, АСТ може бити пореклом из мишића, миокарда...
Ензими холестазе	АФ, γ-ГТ	Опструкција жучних канала, примарна билијарна цироза, примарни склерозирајући холангитис, карцином панкреаса
Тестови јетрене екскреторне функције	Билирубин	Хепатоцелуларна оштећења, опструкција, хемолиза у зависности од конјугованог и неконјугованог билирубина (предоминанција неконјуговане хипербилирубинемije код хемолизе)
Тестови синтетске функције јетре	Фактори коагулације (рутински се ради анализа протромбинског времена (<i>Prothrombin Time</i> ,PT) и одређује <i>International Normalized Ratio</i> (INR) Албумини	Продужено протромбинско време може бити последица примене антикоагулантних лекова антагониста витамина К, последица снижене синтетске функције јетре (у акутној инсуфицијенцији јетре или цирози јетре), као и последица недостатка витамина К (може бити резултат малапсорпције липосолубилних витамина из црева код постојања иктеруса) Снижени албумини могу указивати на хроничну инсуфицијенцију јетре (могу бити снижени и у низу других стања–губитку протеина цревима, бубрезима, тежој инфламацији– снижени албумини су и негативни реактанти акутне фазе)

Табела 3. Однос различитих ензима у различитим врстама лезије јетре

Јетрени ензими	Холестаза	Хепатоцелуларно оштећење
АСТ, АЛТ	Н до ↑	↑↑ до ↑↑↑
АФ	↑↑ до ↑↑↑	Н до ↑
γ-ГТ	↑↑ до ↑↑↑	↑ до ↑↑

Напомена: Н: нормална вредност; ↑: лако повишена вредност; ↑↑: умерено повишена вредност; ↑↑↑: изразито повишена вредност

Скрининг хроничних хепатитиса

Хронични вирусни хепатитис је запаљење јетре које траје дуже од 6 месеци и узроковано је одређеним примарно хепатотропним вирусима.

Скрининг на хроничне вирусне хепатитисе потребно је спроводити код:

1. Особе са факторима ризика за хронични вирусни хепатитис без обзира на резултат хепатограма.(A1)
2. Асимптоматскеособеса повишеним вредностима АСТ, АЛТ, али и γ-ГТ, независно од вредности.(A1)
3. Особеса повишеним азотним материјама, независно од вредности АСТ и АЛТ. (A1)
4. Особеса ултразвучно верификованом хепатомегалијом или хепатоспленомегалијом и масном, хиперехогеном јетром.(A1)
5. Особе са новооткривеном фокалном променом у јетри.(A1)
6. Трудницапри првој пренаталној посети.(A1)

Најчешћи су хронични вирусни хепатитис Б и хронични вирусни хепатитис Ц за које је потребно спроводити рутински скрининг. [7-11]Особе у највећем ризику за хронични вирусни хепатитис Б и Ц приказане су у Табели 4.

Табела 4. Особе у ризику за хронични вирусни хепатитис [7-9]

Хепатитис Б	Хепатитис Ц
- особе рођене у ендемским подручјима - особе које су икада биле интравенски корисници дрога - хетеросексуалци са великим бројем партнера, хомосексуалци - особе са кућним и сексуалним контактима са особама инфицираним ХБВ - особе са инфекцијом ХИВ - особе са инфекцијом ХЦВ - труднице - штићеници и особље у институцијама за ментално заостале особе - пацијенти на дијализи - затвореници - особе у васпитно-поправним домовима - особе које имају податак о актуелној/прележаној полнопреносивој болести - здравствени радници - *ризик од преноса ХБВ приликом повреде контаминираним оштрим предметом је за око 100 пута већи него за пренос ХИВ, а око 10 пута већи него за пренос ХЦВ - остали који су професионално експонирани крви - примаоци трансфузија крви - примаоци трансплантираних органа - особе са козметичким услугама-процедурама при којима може доћи до абразије слузокоже и које се спроводе са нестерилисаним или неправилно стерилисаним инструментима (трајна шминка, педикир, липолиза и друго) - особе са тетоважама и пирсинзима	- особе са интраназалном или парентералном применом опијата - особе са тетоважама и пирсинзима - интравенски корисници наркотика - особе са инфекцијом ХИВ - особе инфициране ХБВ - особе подвргнуте медицинским интервенцијама као што су хируршке, стоматолошке и ендоскопске процедуре, катетеризације и слично - особе на дијализи - особе које живе са особама оболелим од хепатитиса Ц - примаоци трансфузија крви до 1994. - примаоци трансплантираних органа и ткива - труднице - особе са хемофилијом - лица у казнено-поправним установама - расељена лица са ратом захваћених подручја бивше Југославије - мигранти - мушкарци који имају сексуалне односе са мушкарцима - деца антиХЦВ позитивних мајки - * преношење ХЦВ породичним контактом и сексуалном активношћу је врло мало, и износи од 0 до 6% - * преношење ХЦВ је ниско (1-5%) - хетеросексуалци са већим бројем сексуалних партнера, хомосексуалци, здравствени радници и особе са породичним контактима салицима инфицираним ХЦВ* Ризик од вертикалне трансмисије ХЦВ износи до 5%

Скрининг хроничних хепатитиса Б и Ц значајан је због тога што се раним откривањем ових инфекција може спречити прогресија болести до цирозе и НСС-а. [12,14] Хронични вирусни хепатитис Ц је данас излечива болест. Благовремено откривање хроничног хепатитиса Б омогућава адекватну контролу инфекције и успорава прогресију болести, а могу се открити и особе које су у ризику од реактивације инфекције ХБВ у посебним околностима имуносупресије. Откривање особа са хроничним вирусним хепатитисом Б и Ц има значаја и у превенцији даљег ширења инфекције. Скрининг трудница омогућава њихову идентификацију и збрињавање, што доводи и до смањења ризика од перинаталног преноса.

Праћење особа са хроничним вирусним хепатитисима

1. Осим одређивања серолошких маркера инфекције ХБВ и ХЦВ, код особа са хроничним вирусним хепатитисом потребно је периодично праћење биохемијских анализа, и то АСТ, АЛТ (типично је АЛТ већа од АСТ), γ -ГТ, АФ, албумина, протромбинског времена и крвне слике. (А1)
2. Код болесника са узнапредовалом фиброзом и цирозом јетре потребно је вршити скрининг на НСС, што подразумева ултразвучни преглед абдомена и одређивање алфа фетопротеина (АФП) у крви на шест месеци. (А1)

Хронични вирусни хепатитиси Б и Ц могу током свог вишегодишњег/деценијског тока узнапредовати до цирозе, када постоји ризик однастанка НСС-а. Код болесника са хроничним вирусним хепатитисом Б, ризик од настанка НСС-а постоји и пре развијене цирозе, те је потребно скрининг спроводити и раније. [12,14,15] Код особа са претходним хроничним вирусним хепатитисом

Ц, треба имати у виду да ризик од НСС перзистира и након елиминације вируса уколико је у тренутку када је започета терапија болест била у стадијуму тешке фиброзе и/или цирозе јетре, те скрининг на НСС треба наставити и након успешног лечења вирусне инфекције. [16]

Тестирање на хепатитис А

1. Тестирање на ХАВ спроводи се у случају постојања клиничке и лабораторијске слике акутног хепатитиса као и код особа које имају другу дефинисану болест јетре, особа које су биле у контакту са особом код које је постављена дијагноза акутног вирусног хепатитиса А као и особа које се припремају за имуносупресивну терапију. (А1)
2. Скрининг на хепатитис А се спроводи серолошким тестирањем. (А1)

Хепатитис А вирусна инфекција представља акутно обољење које не прелази у хронично стање. Жутицане мора увек да се испоји као симптом код свих оболелих, а асимптоматски облици су најчешће заступљени код деце. [6,7] Брзо постављање дијагнозе значајно је како би се благовременим мерама постекспозиционе профилаксе и општим мерама спречило даље ширење заразе. Клиничари требају да пријаве дијагностиковане случајеве. Скрининг на хепатитис А вирусну инфекцију се спроводи серолошким тестирањем. Серолошки маркери који се могу урадити на нивоу ПЗЗ су IgM анти-ХАВ (указује на акутну инфекцију) и IgG анти-ХАВ (указује на претходну инфекцију). [6,11,17]

Табела 5. Тумачење лабораторијских резултата везаних за хепатитис А вирусну инфекцију

Анти-ХАВ IgG	Анти-ХАВ IgM	Тумачење налаза
Позитиван	Позитиван	Тренутна инфекција, недавна инфекција или недавна вакцинација
Позитиван	Није урађено	Претходна инфекција, или скорашња инфекција или претходна вакцинација. (Не може се направити разлика да ли се ради о недавној сероконверзији због актуелне инфекције која је санацији или је у питању претходна инфекција, или претходна вакцинација)
Позитиван	Негативан	Претходна инфекција или вакцинација
Негативан	Негативан	Није инфициран нити вакцинисан
Није урађено или негативан	Позитиван	Тренутна инфекција или лажна позитивност због унакрсне реактивности (корелација са клиничком сликом).

Додатни тестови који се користе за доказивање инфекције су молекуларни тестови за детекцију вирусне РНК (метода PCR).

Скрининг хепатитис Б вирусне инфекције

1. HBsAg скрининг треба урадити у општој популацији, посебно код оних у високом ризику и женама у трудноћи или репродуктивном добу. (B1)
2. Понудити тестирање свим групама становништва са повишеном ($\geq 2\%$) преваленцом ХБВ, високим ризиком од преношења и/или повећаним ризиком од нежељених исхода од ХБВ инфекције. (C1)
3. Све труднице треба да се тестирају на HBsAg током пренаталног скрининга. (A1)
4. Процена особа са инфекцијом ХБВ треба да укључи поновљене процене (серолошки маркери инфекције ХБВ, ниво АЛТ, ХБВ ДНК PCR) да би се одредила фаза болести и потреба за антивирусним третманом. (A1)

Хепатитис Б је озбиљна инфекција јетре узрокована вирусом хепатитиса Б (ХБВ), а ако траје више од шест месеци прелази у хронични хепатитис Б са ризиком за развој цирозе јетре и НСС-а. [12,13] HBsAg скрининг треба урадити у општој популацији, посебно код особа у високом ризику (видети Табелу 4) и жена у трудноћи или репродуктивном добу. [7-9] Труднице треба тестирати на хепатитис Б приликом прве пренаталне посете. [7-9] Препорука СЗО је да се свака одрасла особа старија од 18 година барем једном у животу тестира на HBsAg. [5,7]

Значај појединих маркера хепатитис Б вирусне инфекције приказан је у Табели 6, а збирно тумачење добијених резултата серолошких маркера ХБВ инфекције у Табели 7.

Табела 6. Значење позитивних налаза различитих серолошких тестова у скринингу хепатитиса Б [18]

Серолошки маркер	Тумачење позитивног налаза
HBs Ag	Особа је инфицирана хепатитисом, али налаз не указује да ли се ради о хроничној или акутној инфекцији
Анти-HBs	Особа је заштићена од хепатитиса Б. Заштита може бити резултат вакцинације, или имунитета након успешног опоравка од претходне инфекције
HbeAg	Присуство HBeAg и одсуство анти-HBeантитела обично указује на активну репликацију ХБВ и високу инфективност
Анти-HBe	У случају акутног Б хепатитиса сероконверзија HBeAg /anti-HBeантитела претходи сероконверзији HBsAg/анти-HBsантитела. Анти-HBe антитела се јављају и у току хроничног Б хепатитиса, у фазама HBeAg негативне инфекције/хепатитиса
Анти-HBc IgG	Особа је била изложена хепатитису Б у неком тренутку у своме животу. Ово антитело не пруже никакву заштиту од вируса хепатитиса Б као што је то случај код анти HBsантитела.
IgM анти-HBc	Особа има акутну HBVинфекцију или реактивацију хроничног Б хепатитиса

Табела 7. Тумачење резултата серолошких маркера за хепатитис Б вирусну инфекцију

Комбинације серолошких маркера	Резултати теста	Тумачење налаза
HBsAg анти-HBc антитела анти-HBs антитела	- - -	Особа није била у контакту са вирусом. Уколико су присутни фактори ризика, препоручити вакцинацију
HBsAg анти-HBc антитела анти-HBs антитела	- + +	Постоји имунитет након излечења од инфекције
HBsAg анти-HBc антитела анти-HBs антитела	- - +	Постоји имунитет након спроведене вакцинације
HBsAg анти-HBc антитела IgM анти-HBc anti-HBs антитела	+ + + -	Присутна је акутна инфекција. Упутити пацијента инфектологу
HBsAg anti-HBc антитела IgM anti-HBc анти-HBs антитела	+ + - -	Присутна је хронична инфекција. Упутити пацијента инфектологу
HBsAg анти-HBc антитела анти-HBs антитела	- + -	Постоји могућност да је: - стање након излечења од инфекције - лажно позитиван анти-HBc - присутна хронична ХБВ инфекција слабог интензитета (окултна инфекција) - акутна инфекција у санацији

Након преболелог акутног хепатитиса Б, у крви доживотно остају анти-HBc и анти-HBs антитела, а понекад и анти-HBe. Како акутна инфекција може трајати до шест месеци, потребно је периодично тестирање крви током периода од шест месеци како би се утврдио губитак HBsAg.

Скрининг хепатитиса Ц вирусне инфекције [5,11,16]

1. Једнократно, рутинско тестирање на ХЦВ се препоручује за све особе старије од 18 година. (B1)
2. Једнократно тестирање на ХЦВ за све особе млађе од 18 година са активностима, изложеностима или условима или околностима повезаним са повећаним ризиком од ХЦВ инфекције. (B1)
3. Пренатално тестирање на ХЦВ као део рутинске пренаталне заштите препоручује се приликом сваке трудноће. (B1)
4. Периодично поновљено тестирање на ХЦВ треба понудити свим особама са активностима, изложеностима, условима или околностима повезаним са повећаним ризиком од изложености ХЦВ. (C2)

5. Годишње тестирање на ХЦВ се препоручује за све особе које инјектирају дрогу и за мушкарце заражене ХЦВ-ом који имају незаштићени секс са мушкарцима. (C2)
6. Тестирање на анти-ХЦВ антитела препоручује се као почетно тестирање на ХЦВ. (A1)
7. Код особа са позитивним анти-ХЦВ антителима може се радити о садашњој или прошлој инфекцији. За постављање дијагнозе актуелне инфекције потребно је урадити ХЦВ РНК PCR. (A1)
8. Код особа са негативним тестом на анти-ХЦВ антитела које су биле изложене ХЦВ-у у претходних шест месеци препоручује се ХЦВ РНК PCR или накнадно тестирање анти-ХЦВ антитела 6 месеци или дуже након излагања. ХЦВ РНК PCR тестирање се такође може размотрити за имунокомпромитоване особе. (C1)
9. Међу особама са ризиком од реинфекције након претходног спонтаног уклањања вируса или клиренса постигнутим лечењем, препоручује се тестирање ХЦВ РНК PCR јер се очекује позитиван тест на анти-ХЦВ антитела. (C1)
10. Код особа са негативним анти-ХЦВ антителима, а код сумње на акутну инфекцију, потребно је урадити и ХЦВ РНК PCR јер антитела могу бити негативна у периоду „прозора“, тј. пре сероконверзије. (A1)

Препоруке и поступак за пријављивање дијагностикованих вирусних хепатитиса

Према Правилнику о пријављивању заразних болести и посебних здравствених питања („Службени гласник РС”, бр. 44/2017 и 58/2018) и у складу са Законом о заштити становништва од заразних болести, појединачном пријавом обавезно је пријављивање обољења, односно смрти од вирусног хепатитиса Б и вирусног хепатитиса Ц, носилаштва антигена вирусног хепатитиса Б и присуства антитела на вирусни хепатитис Ц. [19,20] Обавезно пријављивање на прописаном обрасцу врше здравствене установе и друга правна лица која могу обављати здравствену делатност у складу са Законом, а на основу пријаве коју попуњава доктор медицине који утврди ове случајеве. Пријављивање је најчешће компетенција и обавеза изабраних лекара опште медицине.

Појединачна пријава којом се пријављује обољење, односно смрт од вирусног хепатитиса Б и вирусног хепатитиса Ц подноси се на Обрасцу 4.

Појединачна пријава којом се пријављује носилаштво антигена вирусног хепатитиса Б (HBsAg – Z 22.5), односно присуство антитела на вирусни хепатитис Ц (анти-ХЦВ – Z 22.9); подноси се на Обрасцу 8.

Како је у циљу постављања дијагнозе хепатитиса неопходно предузети и лабораторијско испитивање, пријава заразне болести подноси се у року од 24 часа од добијања коначних лабораторијских налаза. Попуњене пријаве достављају се надлежном Заводу односно Институту за јавно здравље на територији на којој је утврђено обољење односно смрт од заразне болести. Копије појединачних пријава обољења и смрти од вирусних хепатитиса Б и Ц у писменом или електронском облику достављају се Заводу.

Литература

1. Nelson NP, Weng MK, Hofmeister MG, Moore KL, Doshani M, Kamili S, et al. Prevention of hepatitis A virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2020. *MMWR Recomm Rep.* 2020;69(5):1–38. Доступно на: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/rr/pdfs/rr6905a1-H.pdf>
2. European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis A. In: ECDC. Annual Epidemiological Report for 2021. Stockholm: ECDC; 2022. Доступно на: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/hepatitis-annual-epidemiological-report-2022>.
3. U.S. Department of Health and Human Services. 2020. *Viral Hepatitis National Strategic Plan for the United States: A Roadmap to Elimination (2021–2025)*. Washington, DC. Доступно

- на:<https://www.hhs.gov/sites/default/files/Viral-Hepatitis-National-Strategic-Plan-2021-2025.pdf>
4. Dilberović A *et al.* Detection of voluntary blood donor with previous hepatitis B infection – Med Jad 2024;54(1):47-52. Доступно на:<https://hrcak.srce.hr/file/456210>.
5. World Health Organization. Global health sector strategies on, respectively, HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections for the period 2022–2030. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2022. Доступно на:https://cdn.who.int/media/docs/default-source/hq-hiv-hepatitis-and-stis-library/full-final-who-ghss-hiv-vh-sti_1-june2022.pdf?sfvrsn=7c074b36_1.
6. Kumar S. Overview of acute viral hepatitis. MSD Manual. Доступно на: <https://www.msmanuals.com/professional/hepatic-and-biliary-disorders/hepatitis/overview-of-acute-viral-hepatitis>, приступљено 7. априла 2025.
7. Erin E. Conners, Lakshmi Panagiotakopoulos, Megan G. Hofmeister, Philip R. Spradling, Liesl M. Hagan, Aaron M. Harris, Jessica S. Rogers-Brown, Carolyn Wester, Noele P. Nelson, Screening and Testing for Hepatitis B Virus Infection: CDC Recommendations — United States, 2023 Recommendations and Reports / March 10, 2023 / 72(1);1–2. Доступно на:https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/72/rr/rr7201a1.htm?s_cid=rr7201a1_w.
8. Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services; The ABCs of Hepatitis; [updated 2020; cited 2024 Nov 29]; [about 3 screens]. Доступно на: <https://www.cdc.gov/hepatitis/resources/professionals/pdfs/abctable.pdf>.
9. ARUP Consult [Internet]. Salt Lake City: ARUP Laboratories; c2024. Viral Hepatitis Screening and Diagnosis Algorithm; [cited 2024 Nov 29]; [about 4 screens]. Доступно на: <https://arupconsult.com/algorithm/viral-hepatitis-screening-and-diagnosis-algorithm>.
10. WHO Guidelines on hepatitis B and C testing, 16 February 2017, Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Доступно на: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549981>.
11. WHO Global Hepatitis Report, 2018. Доступно на:<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>.
12. Hong You, Fusheng Wang, Taisheng Li, et al, Guidelines for the Prevention and Treatment of Chronic Hepatitis B (version 2022), Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association; Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association, Journal of Clinical and Translational Hepatology 2023;11(6):1425-1442. Доступно на:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37719965>.
13. Sarah Schillie, Claudia Vellozzi, Arthur Reingold, Aaron Harris, Penina Haber, John W. Ward, Noele P. Nelson, Prevention of Hepatitis B Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, Recommendations and Reports / January 12, 2018 / 67(1);1–31. Доступно на: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29939980/>
14. Thad Wilkins, Richard Sams, and Mary Carpenter, Hepatitis B: Screening, Prevention, Diagnosis, and Treatment, Am Fam Physician. 2019;99(5):314-323. Доступно на: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30811163>.
15. Terrault, Norah A, Anna S. F, McMahon, Brian J, Chang, Kyong-Mi, Hwang, Jessica P, Jonas, Maureen M, Brown, Robert S. J Bzowej, Natalie H, Wong, John B, Practice Guideline Chronic Hepatitis B, Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance, *Clinical Liver Disease* 12(1):p 33-34, July 2018. [updated February 2018]. Доступно на: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29405329>.
16. Debika Bhattacharya, Andrew Aronsohn, Jennifer Price, and Vincent Lo, Hepatitis C Guidance 2023 Update: American Association for the Study of Liver Diseases– Infectious Diseases Society of America Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection Diseases Society of America HCV Guidance Panel. Доступно на:<https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciad319/7179952>, приступљено 1. фебруара 2025.

17. Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services; Hepatitis A Basics; 2024 Jan 25 [cited 2024 Nov 29]; [about 4 screens]. Доступно на: <https://www.cdc.gov/hepatitis-a/about/index.html>.
18. Maroun M. Sfeir, Mary Snayd, Serologic Testing for Hepatitis B, JAMA Diagnostic Test Interpretation, November 19, 2021, JAMA. 2021;326(23):2423-2424. doi:10.1001/jama.2021.19803. Доступно на: <https://jamanetwork.com/journals/jama/issue/326/23>.
19. Pravilnik o prijavljivanju zaraznih bolesti i posebnih zdravstvenih pitanja („Službeni glasnik RS”, br. 44/2017 i 58/2018). Доступно на: <https://www.paragraf.rs/propisi/pravilnik-o-prijavljivanju-zaraznih-bolesti-posebnih-zdravstvenih-pitanja.html>.
20. Zakon o zaštiti stanovništva od zaraznih bolesti („Službeni glasnik RS”, br. 15/2016, 68/2020 i 136/2020). Доступно на: https://www.paragraf.rs/propisi/zakon_o_zastiti_stanovnistva_od_zaraznih_bolesti.html.

2. ПРЕПОРУКЕ ЗА ТЕСТИРАЊЕ И ИМУНИЗАЦИЈУ ПРОТИВ ВИРУСНИХ ХЕПАТИТИСА

Виолета Ракић

Тестирање на хепатитис А

1. Особе у повећаном ризику од хепатитис А вирусне (ХАВ) инфекције би требало да се тестирају на анти-ХАВ укупна или анти-ХАВ IgG антитела. (B1)
2. Особе са хроничним болестима јетре и ХИВ инфекцијом би требало да се тестирају на анти-ХАВ укупна или анти-ХАВ IgG антитела. (A1)

Поједине особе су у повећаном ризику од ХАВ инфекције и оне би требало да се тестирају на присуство укупних или IgG антитела на ХАВ. Ове особе су мушкарци који имају секс са мушкарцима (МСМ), особе које злоупотребљавају наркотице, здравствени радници и радници у социјалним установама, психијатријски болесници и путници у ендемска подручја. Такође, особе са неком од хроничних болести јетре и особе са ХИВ инфекцијом су у повећаном ризику од тешких облика акутног хепатитиса А и оне би требало да се тестирају на присуство укупних или IgG антитела на ХАВ. Циљ тестирања је спровођење вакцинације уколико претходно нису прележали ХАВ инфекцију, тј. уколико је негативан резултат тестирања на анти-ХАВ укупна или IgG антитела.[1]

Тестирање на хепатитисе Б и Ц

1. Дијагноза хепатитис Б и хепатитис Ц инфекције успоставља се помоћу три врсте тестова, и то имуноензимских, брзих (имунохроматрографских) и молекуларних тестова. (A1)

Ови тестови се користе за потврду акутне или хроничне инфекције и праћење терапијског одговора на антивирусне лекове.

2. Тестирањима на HBsAg и анти-ХЦВ антитела подлежу особе које потенцијално могу пренети ове болести или су у повећаном ризику за обољевање од њих.(A1)

Ове особе су:

- 1) добровољни даваоци крви, ћелија, ткива, органа или делова органа који се пресађују;
- 2) труднице;
- 3) пацијенти на хемодијализи;
- 4) лица која су била или за која се сумња да су била акцидентално изложена;
- 5) одојчад или деца која су током трудноће, рађања или по рођењу била изложена вирусној хепатитис Б инфекцији;
- 6) лица смештена у социјалне установе, лица смештена у ђачке и студенске домове;
- 7) жене које су на програмима инсеминације или вештачке оплодње, и
- 8) здравствени радници који су експонирани вирусима.

3. Тестирањем би требало обухватити и друге особе које су у повећаном ризику. (B1)

То су следеће особе:

- 1) жртве сексуалног напада или злостављања;
- 2) лица са дијагностикованом активном туберкулозом;
- 3) лица са клинички манифестним знацима или симптомима који указују на ослабљен имунолошки систем;

- 4) лица која су била потенцијално, ненасилно изложена инфекцији која се преноси парентералним или сексуалним путем;
- 5) мигранти, и
- 6) особе на издржавању кривичних санкција. [2,3]

Поред наведених категорија, пожељно је да се тестирање обавља и по препорукама Светске здравствене организације (СЗО), која наглашава да би све особе најмање једном у току живота требало да се подвргну тестирању на хепатитис Б и Ц ради утврђивања вирусолошког статуса. У свим окружењима, одраслима и адолесцентима са повећаним ризиком од ХБВ или ХЦВ и анамнези о изложености здравственој заштити треба понудити серолошко тестирање на HBsAg и анти-ХЦВ. Такође, треба тестирати и особе изложене вирусима ван система здравствене заштите код којих је присутан ризик од преношења вируса инвазивним процедурама преко контаминираних опреме (на пример, небезбедно тетовирање, пирсинг, обрезивање или друге небезбедне културне праксе као што је скарификација). [4] Сем наведених група, тестирање треба понудити и:

- 1) MSM особама;
- 2) сексуалним радницима;
- 3) особама које инјектирају дрогу;
- 4) транс и родно различитим особама;
- 5) особама у затвору;
- 6) особама које живе са ХИВ-ом;
- 7) особама који живе са туберкулозом, и
- 8) особама са другим полнопреносивим болестима.

Тестирање на хепатитис Д

- 1. Све особе са хроничним хепатитисом Б би требало најмање једном у животу да се тестирају на анти-ХДВ антитела. (A1)**

Уколико ове особе имају континуирани инокулациони ризик, саветује се понављање тестирања. У случају позитивног резултата, потребно је одредити и остале микробиолошке маркере ХДВ у серуму (анти-ХДВ IgM, ХДВ Ag, ХДВ РНК PCR) и на основу њих правилно класификовати болест и потребу за евентуалним антивирусним лечењем. [5]

Активна имунизација против хепатитиса А

- 1. Особе које су у ризику од тешког облика акутног хепатитиса А би требало да се вакцинишу против ХАВ. Такође, било би пожељно да се вакцинишу и особе са повећаним ризиком за стицање ХАВ. (B1)**

За разлику од неких других земаља Европе и Америке, у нашој земљи се не спроводи систематска вакцинација против ХАВ. С обзиром на то, саветује се вакцинација особа са повећаним ризиком од добијања инфекције, а нарочито вакцинација особа код којих се може очекивати тежак облик акутног хепатитиса А (особе са хроничним болестима јетре, особе са ХИВ инфекцијом). [6] У употреби су две врсте вакцина, и то (1) монокомпонентна, која се примењује у дведозе са размаком од најмање шест месеци и (2) комбинована, двокомпонентна, која поред ХАВ штити и од ХБВ, и примењује се у три дозе. Обе вакцине су инактивисане и садрже алуминијум као адјуванс.

Имунизација против хепатитиса Б

Активна имунизација против хепатитиса Б спроводи се вакцином против хепатитиса Б (у даљем тексту „ХБ”) произведеном методом генетског инжењеринга. Пасивна имунизација против

хепатитиса Б спроводи се интрамускуларном применом хуманог хепатитиса Б имуноглобулина (ХБИГ). [7]

1. Активна имунизација против хепатитиса Б у Србији спроводи се систематски код све деце. (A1)

Деца се вакцинишу у два узраста:

- 1) као новорођенчад и одојчад,
- 2) ушестом разреду основне школе, ако до тада нису вакцинисани. Након тога се вакцинишу исванеимунизована и непотпуно имунизована лица до навршених 18 година живота.

Активна имунизација спроводи се давањем три дозе вакцине (примарна серија) која се даје као појединачна вакцина.

Прва доза вакцине се даје у породицишту у року од 24 сата по рођењу, а, за новорођенчад рођену ван породицишта, у територијално надлежној здравственој установи што пре по рођењу. Друга доза вакцине даје се у размаку не краћем од месец дана, а трећа у размаку не краћем од шест месеци након прве дозе.

2. Активна имунизација против хепатитиса Б спроводи се преекспозиционо код свих лица која су потенцијално изложена инфекцији. (A1)

Активна имунизација против хепатитиса Б преекспозиционо спроводи се код:

- 1) полних партнера HBsAg позитивних лица;
- 2) кућних контаката HBsAg позитивних лица;
- 3) интравенских корисника дрога;
- 4) лица у установама за извршење кривичних санкција;
- 5) штићеника установа за ометене у развоју;
- 6) лица запослених у здравственим установама;
- 7) промискуитетних особа, посебно оних са полно преносивим болестима;
- 8) особа које путују у ендемичне крајеве (дуже од 6 месеци), и
- 9) болесника са оболелом јетром.

Активна преекспозициона имунизација спроводи се са три дозе вакцине по шеми нула, један и шест месеци од утврђивања индикације.

3. Активна и пасивна имунизација против хепатитиса Б постекспозиционо се спроводи код свих особа које су биле изложене инфекцији. (A1)

Постекспозициона профилакса спроводи се код:

- 1) новорођенчади HBsAg позитивних мајки;
- 2) лица која су имала акцидент са инфективним материјалом, и
- 3) трудница са оштећењем јетре, ако су биле експонирани инфекцији.

Активна имунизација спроводи се са четири дозе вакцине по шеми нула, један, два и 12 месеци.

Неимунизована и непотпуно имунизована лица обавезно се заштићују и интрамускуларним давањем ХБИГ, одмах по рођењу, односно одмах по акциденту. [8,9] ХБИГ се даје у дози од 0,06 mL/kg, телесне масе, а код новорођенчади 0,5 mL у мишић натколенице, унутар 12 сати од рођења, а најкасније до седам дана. Вакцина се даје код новорођенчади уколико имају телесну масу већу од два килограма.

Особе које су претходно вакцинисане, али имају ниво анти-НВс антитела испод 10 IU/l, морају примити и пасивну и активну заштиту након акцидента. Вакцинисане особе са титром >10 IU/L се сматрају заштићеним. [8,9]

Посебне препоруке се могу нагласити када су у питању здравствени радници односно особе у повећаном ризику услед професионалне изложености. [9]

Уколико се ради о професионално изложеној невакцинисаној, непотпуно вакцинисаној или особи са непознатим вакциналним статусом, одмах након експозиције се примењују ХБИГ и прва доза вакцине, уз наставак и завршетак комплетне вакцинације са три дозе вакцине. [9]

Уколико особа документовано не одговара на вакцину (након шест доза не постиже титар >10IU/ml), обавезно добија ХБИГ и то једну одмах, а другу након месец дана од акцидента.

Код вакцинисаних особа са документовано позитивним титром анти-НВс антитела >10IU/ml није потребна никаква допунска активност, без обзира да ли је „исходиште” акцидента НВsАg-позитивна или негативна особа.[9]

Уколико је професионално изложена особа вакцинисана, али нема податак о титру анти-НВс антитела или је он <10IU/ml, а акцидент се десио у контакту са НВsАg позитивним пацијентом или особом непознатог НВsАg статуса, изложена особа треба да прими једну дозу ХБИГ и једну дозу вакцине што пре након експозиције, уз наставак комплетне серије вакцинације у три дозе. Проверу анти-НВс антитела потребно је извршити један до два месеца након последње дозе вакцине, како би се знао поступак у случају следећег акцидента.[9]

Уколико професионално изложена вакцинисана особа има титар анти-НВс антитела <10IU/ml, а акцидент се десио у контакту са доказано НВsАg негативним пацијентом, потребно је да прими једну дозу вакцине уз проверу титра антитела након један до два месеца. Уколико се ни тада не постигне титар >10IU/ml, саветује се да особа добије још две дозе, након чега се поново врши провера титра. [9]

4. Активна имунизација против хепатитиса Б саветује се и за лица у посебном ризику. (A1)

Ове особе су:

1. лица на хемодијализи;
2. инсулин зависни болесници од шећерне болести;
3. оболели од хемофилије и других болести које захтевају примену деривата крви;
4. особе са хроничним обољењима јетре и бубрега;
5. у случају индикације за пресађивање јетре и бубрега;
6. ХИВ позитивна лица;
7. ХЦВ позитивна лица, и
8. лица са мултиплом склерозом која започињу процедуру лечења одређеним леком, по мишљењу специјалисте неуролога.

Вакцина против хепатитисаБ је рекомбинантна. Сматра се да вакцинација обезбеђује заштитни ниво антитела (>10 IU/mL) код 95% вакцинисане деце и 90% одраслих. Код особе које не одговоре на примарну вакцинацију саветује се комплетна ревакцинација са три дозе. Уколико особа не створи заштитни ниво антитела ни након шест доза вакцине, не саветује се поновна вакцинација. [8]

Стандардне вакцине садрже рекомбинантни површински антиген вируса хепатитиса Б (НВsАg), добијен технологијом која користи генетички модификован *Saccharomyces cerevisiae*. У клиничкој пракси данас постоји неколико генерација вакцина које се разликују по саставу антигена и врсти адјуванса. [8]

Engerix-B® / Euvax B® је стандардна рекомбинантна вакцина која садржи искључиво S антиген, са адјувансом на бази алуминијум-хидроксида. Ова вакцина је годинама била златни стандард у већини националних програма, укључујући и Србију.

Heplisav-B® такође садржи S антиген, али користи адјуванс CpG1018. То је синтетички олигонуклеотид који стимулише *toll-like* 9 рецепторе (TLR9), што доводи до бржег и снажнијег имуног одговора. Због тога се ова вакцина препоручује посебно код пацијената са повећаним ризиком за неадекватан имунолошки одговор, као што су имunosупримирани, особе са дијабетесом или хроничним бубрежним болестима. [8]

У Сједињеним Америчким Државама регистрована је вакцина нове генерације (PreHevbrio™), која садржи три антигена: S, pre-S1 и pre-S2 домене. Ова триантигенска вакцина обезбеђује шири и снажнији имунолошки одговор, и то посебно код особа са неадекватним, субоптималним одговором на стандардне HBsAg вакцине. Антиген је такође добијен рекомбинантном технологијом која користи кваснице, а као адјуванс се користи алуминијум-хидроксид. За сада ова вакцина није доступна у Србији, али представља значајан напредак у имунопрофилактици имunosупримираних пацијената у земљама у којима је регистрована.

Употреба вакцина са pre-S компонентама заснива се на претпоставци да домени pre-S1 и pre-S2 садрже додатне неутралишуће епитопе и стимулишу јачи Т- и Б-ћелијски одговор. Доступност ових вакцина на глобалном тржишту варира: у употреби су чешће у Азији, док у већини европских земаља и Србији још увек нису део регистрованих протокола.

Код имunosупримираних пацијената вакцинација против ХБВ захтева пажљиво планирање: идеално је применити вакцину пре почетка имunosупресије, а код особа са очекиваним slabим одговором (трансплантација, хемодијализа, имунодефицијенције) разматра се примена вакцина са појачаним имуногеним својствима (Heplisav-B или PreHevbrio у земљама у којима су доступне). [8] У земљама у којима ове вакцине нису доступне, саветује се вакцинација дуплом дозом стандардне вакцине (40 µg). Провера нивоа заштитних анти-ХБс антитела код особа које су једном постигле адекватан титар не препоручује се осим у специјалним популацијама (имunosупримирани и дијализно-зависни болесници) код којих је потребно одржавати одговарајући ниво антитела и њима се саветује примена тзв. „бустер” дозе вакцине или ревакцинација у случају пада нивоа антитела испод жељеног опсега. Имунокомпетентним особама са нивоом антитела <10 IU/ml не саветује се рутинска примена „бустер” дозе, ако су једном постигли заштитни ниво антитела. Као заштитни ниво антитела пожељан код имunosупримираних болесника и болесника на хемодијализи сматра се титар већи од 100 IU/ml. [8]

Пријављивање вирусних хепатитиса

На основу Закона о заштити становништва од заразних болести [10] и Правилника о пријављивању заразних болести [11], обавезно је доставити пријаву надлежном заводу, односно институту за јавно здравље на територији на којој је утврђено:

1. обољевање или смрт од акутног вирусног хепатитиса А, акутног вирусног хепатитиса Б и акутног вирусног хепатитиса Ц;
2. обољевање или смрт од хроничног вирусног хепатитиса Б и хроничног вирусног хепатитиса Ц, и
3. носилаштво антигена вирусног хепатитиса Б (HBsAg) и присуство антитела на вирусни хепатитис Ц.

Литература

1. Pische S, Wedemeyer H. In: Hepatology – A Clinical Textbook. 11th ed. Editors: Wedemeyer H, Berg T, Mauss S, Keitel V, Rockstroh J, Sarrazin C. Flying Publisher; 2024. 30-38.
2. Pravilnik o imunizaciji i načinu zaštite lekovima („Sl. glasnik RS”, br. 88/2017, 11/2018, 14/2018, 45/2018, 48/2018, 58/2018, 104/2018, 6/2021, 52/2021 i 66/2022).
3. Pravilnik o obaveznim zdravstvenim pregledima određenih kategorija zaposlenih lica u objektima pod sanitarnim nadzorom, obaveznim i preporučenim zdravstvenim pregledima kojima podležu određene kategorije stanovništva („Sl. glasnik RS”, br. 3/2017).

9. Priorities in planning person-centred hepatitis B and C testing services Geneva: World Health Organization; 2024. Доступно на: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/379688/9789240104082-eng.pdf?sequence=1>.
10. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis delta virus. J Hepatol. 2023;79(2):433-460.
11. Hepatitis A Vaccine Administration. Centers for Disease Control and Prevention; 2025. Доступно на: <https://www.cdc.gov/hepatitis-a/hcp/vaccine-administration/index.html>.
12. Global hepatitis report 2024: action for access in low-and middle-income countries. Geneva: World Health Organization; 2024. Доступно на: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240091672>, приступљено 12.октобра 2024).
13. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2025:S0168-8278(25)00174-6.
14. Treatment of HBV exposures in health-care settings. Доступно на: <https://www.cdc.gov/hepatitis-b/hcp/infection-control/table-1.html#print>. Приступљено 9. јула 2025.
15. Zakon o zaštiti stanovništva od zaraznih bolesti („Sl. glasnik RS”, br. 15/2016, 68/2020 i 136/2020).
4. Pravilnik o prijavljivanju zaraznih bolesti i posebnih zdravstvenih pitanja ("Sl. glasnik RS", br. 44/2017 i 58/2018).

3. ХЕПАТИТИС А ВИРУСНА ИНФЕКЦИЈА – ЛЕЧЕЊЕ И ПРЕВЕНЦИЈА

Маја Јовановић, Ивана Милошевић

Увод

Вирус хепатитиса А (ХАВ) се преноси фекално-оралним путем и водећи је узрочник акутног вирусног хепатитиса. ХАВ инфекција је распрострањена широм света, нарочито у срединама са неразвијеним хигијенским навикама. Процењује се да се сваке године широм света јавља око 1,4 милиона случајева. [1] Хепатитис А се може јавити спорадично или у облику епидемије. [2] Најважнији извор ХАВ инфекције је болестан човек. Пренос се најчешће остварује у директном контакту са оболелом особом, а веће епидемије су последица контаминације хране или воде. Болесник излучује вирус столицом у другој половини инкубације и током прве две недеље болести. [3] Вертикална трансмисија до сада није доказана, а није забрањено ни дојење уколико је мајка оболела од акутног А хепатитиса. У ширењу хепатитиса А главни извор инфекције су деца у предшколским и школским установама, али је болест честа и код хомосексуалаца и особа које злоупотребљавају психоактивне супстанце. [4]

ХАВ инфекција је обично самоограничавајућа болест која не даје хроничитет. Инкубација траје између 15 и 50 дана, најчешће око 30 дана. Типични симптоми и знаци почињу наглом појавом мучнине, повраћања, анорексије, грознице, малаксалости и болова у стомаку. Жутица се јавља у више од 70% случајева. Опоравак од акутног хепатитиса А је углавном потпун. Фулминантни хепатитис се ретко јављује (0.01–0.1%). [5,6] Болест је тежа код старијих особа, а у посебном ризику од настанка тешке форме болести и развоја фулминантног хепатитиса су особе код којих постоји друга, хронична болест јетре јер може доћи до настанка акутног попуштања јетрине функције на терену хроничне болести (*Acute-on-Chronic Liver Failure, ACLF*).

Акутна ХАВ инфекција у трудноћи повезана је са већим ризиком за превремени порођај и гестацијске компликације. [7] Екстрахепатичке манифестације јављају се код 10-15% оболелих и укључују оспу, артралгије, леукоцитокалстични васкулитис, артритис, гломерулонефритис, криоглобулинемију, оптички неуритис, трансверзални мијелитис, токсичну епидермалну некролизу, апластичну анемију итд. [8]

Посебни облици акутног хепатитиса А су и холестатска и релапсна форма болести.

Холестатска форма јавља се код око 5% оболелих и карактерише се пролонгираном жутицом и симптомима холестазе, укључујући свраб и ахоличну столицу. И овај облик болести се завршава потпуним опоравком. [9]

Протраховану форму болести са фазама релапса може имати око 10% особа са акутним А вирусним хепатитисом, при чему се епизоде релапса јављају до шест месеци, клинички се разрешавају за око 3 недеље, док лабораторијски знаци могу да се одржавају и до 12 месеци. Симптоми су обично мање изражени него у иницијалној епизоди. Према истраживању домаћих аутора из 1990, учесталост клиничког релапса (бифазни ток хепатитиса А) била је 4,45%. Појава друге фазе најчешће се дешавала почетком трећег месеца болести, а нормализација АСТ/АЛТ је наступала до 18. недеље болести. [10] У случају релапса треба размотрити и могућност настанка аутоимуног хепатитиса тригерованог акутним А хепатитисом, али и могућност двоструке (симултане) вирусне инфекције. [9,11] Могућа је појава екстрахепатичких манифестација током релапса болести, најчешће у виду артралгија и васкулитиса. [12]

Инфекција даје доживотни имунитет и може се спречити вакцинацијом. [1]

Лечење хепатитиса А

1. Не постоји каузална терапија за лечење акутне ХАВ инфекције (C1)

2. **Лечење оболелих се састоји од дијететског, постељног режима и потпорне терапије. Алкохол треба избегавати јер повећава оштећење јетре. (C1)**
3. **Може се размотрити примена кортикостероида код продужене холестатске форме болести. (C2)**

Не постоји каузална терапија акутног хепатитиса А. Мировање током једне до четири недеље и хигијенско-дијететске мере традиционални су поступци код пацијената са ХАВ инфекцијом. Код пацијената са израженом мучнином и повраћањем, недовољан перорални унос надокнађује се инфузијама 10% глукозе (500–1000ml на 24h).

У најтежим клиничким облицима (фулминантни хепатитис) користе се и додатне мере. (Погледати осмо поглавље овог водича, „Акутна инсуфицијенција јетре”). Неопходно је избегавати конзумирање алкохола и опрез код употребе лекова. [13]

У случају тешке и пролонгиране холестазе може се размотрити примена кортикостероида (нпр. преднизон 40mg дневно, уз постепено смањивање дозе када се вредност билирубина преполови, током две до шест недеља), јер може довести до бржег смањења иктеруса, губитка свраба и побољшања апетита. Код болесника са пролонгираном холестазом оправдано је давање и витамина К парентералним путем. [14,15]

Превенција хепатитиса А

1. **Прање руку сапуном и водом након коришћења купатила и пре припремања и конзумирања хране. За чишћење контаминираних површина у кући болесника препоручује се употреба разблаженог кућног избељивача. (A1)**
2. **Вакцинација у нашој земљи није обавезна, а саветује се за сву децу узраста од 12 до 23 месеца, као и накнадна вакцинација за децу и адолесценте од две до 18 година који претходно нису вакцинисани и одраслим особама у повећаном ризику од обољевања. (C1)**
3. **Постекспозициона профилакса се препоручује члановима породице или блиским контактима болесника са ХАВ инфекцијом унутар две недеље, активном, пасивном или комбинованом заштитом. (C1)**

Најважнија профилакса ХАВ инфекције су добре хигијенске навике. Прање руку сапуном и водом спречава контактено ширење инфекције. Пасивна и активна имунизација су даље могућности за прекидање епидемијског ланца у ширењу заразе. Вакцинацијом се постиже активна заштита. Постоје инактивисане, атенуиране и рекомбинантне вакцине. Преекспозициона профилакса обезбеђује дуготрајну заштиту и до 20 година. [16]

У нашој земљи вакцинација није обавезна према календару вакцинације. Вакцинација се саветује деци узраста од 12 до 23 месеца, као и накнадна вакцинација за децу и адолесценте од 2 до 18 година који претходно нису вакцинисани, особама са високим ризиком од добијања и преношења ХАВ, као и особама у повећаном ризику за развој тешке форме болести (особе са постојећом хроничном болешћу јетре, имуносупримиране).[1,17-21] Особе у повећаном ризику од заражавања вирусом хепатитиса А су:

- путници у земље са високом или умереном преваленцом ХАВ-а;
- лабораторијски радници;
- мушкараци који имају сексуалне односе са мушкарцима;
- интравенски корисници психоактивних супстанци;
- особе са хроничним болестима јетре;
- особе које ће бити у блиском контакту са путницима који долазе из земаља са високом или умереном преваленцом ХАВ-а током првих 60 дана од доласка, и
- бескућници.

Постекспозициону профилаксу потребно је спровести серонегативним особама које су биле у блиском контакту (чланови домаћинства, сексуални партнери, дечији колективи, колективни смештај) са оболелим од акутног А хепатитиса у последње 2 недеље и то:

- За здраве невакцинисане особе старије од годину дана саветује се примена прве дозе вакцине што пре након контакта, а другу дозу потребно је применити шестмесеци након прве како би се обезбедила дуготрајна профилакса. [20,21]
- Пацијентима који су у већем ризику, нарочито имуносупримиранима, старијима од 40 година и особама са преегзистентном болешћу јетре, саветује се да осим вакцине приме и стандардне имуноглобулине (0,02ml/kg интрамускуларно) што пре након експозиције (има смисла у току прве две недеље). [20,21]
- Деца млађа од годину дана као и особе код којих је контраиндикована примена вакцине треба да добију само стандардне хумане имуноглобулине. Стандардни имуноглобулини спречавају настанак болести или, ако до ње дође, смањују ризик од настанка тешке форме. [20,21]
- Нема јасних препорука да давање вакцине након више од 14 дана од контакта има значаја, али постоје слаби докази да вакцина дата након више од двенедеље може ублажити симптоме болести, уколико се јаве. Такође, у ситуацијама где је оболело више од једног члана домаћинства/колектива, саветује се вакцинација и након двенедеље од контакта са индексним случајем како би се спречило настајање терцијарно оболелих. [20]

Литература

1. World Health Organization. Global Alert and Response (GAR): Hepatitis A. Доступно на: <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsredc2007/en/index4.html#estimated>. Приступљено 13. марта 2023.
2. Cuthbert JA. Hepatitis A: old and new. Clin Microbiol Rev 2001; 14:38.
3. Николић П. Хепатитис А. У: Делић Д, Николић П, Божић М. Вирусни хепатитиси. Завод за уџбенике и наставна средства, Београд, 1998: 13-42.
4. Klevens RM, Miller JT, Iqbal K, et al. The evolving epidemiology of hepatitis a in the United States: incidence and molecular epidemiology from population-based surveillance, 2005-2007. Arch Intern Med 2010; 170:1811.
5. Fleischer B, Fleischer S, Maier K, et al. Clonal analysis of infiltrating T lymphocytes in liver tissue in viral hepatitis A. Immunology 1990; 69:14.
6. Baba M, Hasegawa H, Nakayabu M, et al. Cytolytic activity of natural killer cells and lymphokine activated killer cells against hepatitis A virus infected fibroblasts. J Clin Lab Immunol 1993; 40:47.
7. Elinav E, Ben-Dov IZ, Shapira Y, Daudi N, Adler R, Shouval D, Ackerman Z. Acute hepatitis A infection in pregnancy is associated with high rates of gestational complications and preterm labor. Gastroenterology 2006;130(4):1129-34.
8. Terrault NA, Levy MT, Cheung KW, Jourdain G. Viral hepatitis and pregnancy. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2021;18(2):117-130.
9. Girish V, Grant LM, John S. Hepatitis A. [Updated 2024 Oct 6]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Доступно на <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459290>.
10. Delić D, Nikolić P, Groza Š, Begić-Janev A, Šoškić T, Zerjav S, Švirtlih N, Groza Š. Relaps virusnog hepatitisa A: prikaz 56 bolesnika. Gastroenterohepatol arh 1990;2:62-6).
11. Zerjav S, Nesić Z, Kocev N, Jemuović Lj, Nikolić P. Bifazni tok hepatitisa A: koinfekcija s virusom hepatitisa E ? Acta Infect Yug 1999; 3: 187-91.
12. Delić D, Nikolić P, Begić-Janeva A, Boričić I, Groza Š. Relapsing hepatitis A infection with extrahepatic manifestations. Gastroenterohepatol arh 1991;4:213-4.

13. Lemon SM. Type A viral hepatitis. New developments in an old disease. *N Engl J Med* 1985; 313:1059.
14. Saboo A, Vijaykumar R, Save SU, Bavdekar S. Prolonged Cholestasis Following Hepatitis A Virus Infection: Revisiting the Role of Steroids. *J of global Inf Dis* 2012; 4:185-6.
15. Yoon EL, Yim HJ, Kim SY, Kim JH, Lee JH, Lee YS, Lee HJ, Jung SW, Lee SW, Choi JH. Clinical courses after administration of oral corticosteroids in patients with severely cholestatic acute hepatitis A; three cases. *Korean J Hepatol* 2010; 16(3):329-33.
16. Dunn R, Wetten A, McPherson S, Donnelly MC. Viral hepatitis in 2021: The challenges remaining and how we should tackle them. *World J Gastroenterol* 2022; 28(1):76-95.
17. Tong MJ, el-Farra NS, Grew MI. Clinical manifestations of hepatitis A: recent experience in a community teaching hospital. *J Infect Dis* 1995; 171 Suppl 1:S15.
18. Nikolić P, Radulović T: Akutni virusni hepatitis: Varagić VM, Popović O, Andrejević M: Farmakoterapija u gastroenterologiji, Elit – Medica, 1994, 302-9.
19. Iwarson S, Stenquist K: Tourist hepatitis and gamma globulin prophylaxis. *Scand J Infect Dis* 1976, 8: 134-4.
20. Public health control and management of hepatitis A 2024 updated guidance. Доступно на: <https://assets.publishing.service.gov.uk/media/65ccdbbd1d93950012946677/Hepatitis-A-guidance-13-february-2024.pdf>. Приступљено 11. априла 2025
21. Clinical Care of Hepatitis A. Доступно на: <https://www.cdc.gov/hepatitis-a/hcp/clinical-care/index.html>. Приступљено 11. априла 2025.

4. ТЕРАПИЈА ХЕПАТИТИС Б ВИРУСНЕ ИНФЕКЦИЈЕ

Наташа Николић

Увод

Хепатитис Б вирусна (ХБВ) инфекција представља глобални проблем и процењује се да је око 240 милиона људи широм света имало контакт са овим вирусом. [1,2] Према последњим доступним подацима за Србију из 2022.године преваленца ХБВ инфекције износи 1,64%, док се процењује да је стопа смртности повезана са ХБВ инфекцијом 5,63 на 100 000. [3]

Ризик од развоја хроничне ХБВ инфекције великим делом зависи од узраста у ком је дошло до заражавања и опада са старошћу. Наиме, уколико се инфекција стекне вертикалном трансмисијом, ризик од развоја хроничне ХБВ инфекције износи од 90% до 95%, код деце до петгодина старости око 30%, док се у случају инфекције у одраслом животном добу хронична болест јавља код око 5% до 10% пацијената. [4]

Хронична ХБВ инфекција је динамичан процес који је последица интеракције вируса и имунског одговора домаћина. Током своје природне еволуције ХБВ инфекција пролази кроз пет фаза, а процена фазе у којој се пацијент налази неопходна је за доношење одлуке о потреби за применом антивирусне терапије. Ток хроничне ХБВ инфекције шематски је приказан у Табели 8.

Хронични Б вирусни хепатитис током вишегодишње и деценијске еволуције може довести до настанка цирозе јетре и хепатоцелуларног карцинома (НСС), а ризик од прогресијезависи од имунског одговора домаћина. Петогодишњи ризик од настанка цирозе јетре код нелечених пацијената износи од 8% до 20%, а међу онима са цирозом петогодишњи ризик од декомпензације је 20%. [5] Годишњи ризик настанка НСС код болесника са цирозом јетре на терену ХБВ инфекције је од 2% до 5%, али не треба заборавити ни да НСС може настати у току ХБВ инфекције и без развијене цирозе као и код болесника који су ефикасно контролисани применом антивирусне терапије те је неопходно спроводити скрининг у правцу НСС код свих HBsAgпозитивних болесника (алфа фетопротеин(АФП), ултразвучни преглед абдомена). [6,7]

Табела 8. Природни ток хроничне ХБВ инфекције

	HBe Ag позитивни		HBeAg негативни		HBsAg негативна (анти HBe IgG +) фаза
	хронична инфекција	хронични хепатитис	хронична инфекција	хронични хепатитис	
HBsAg квантитативни	Висок ниво	Висок/средње висок ниво	Низак ниво	Средње висок ниво	негативан
HBeAg	Позитиван	позитиван	Негативан	Негативан	негативан
ХБВ ДНК	Висока вирусемичност >10 ⁷ IU/ml	10 ⁴ -10 ⁷ IU/ml	<2.000 IU/ml (може бити и до 20.000 IU/ml)	>2.000 IU/ml	Недетектабилна или веома ниска вирусемичност
АЛТ	у опсегу референтних вредности	повишена	у опсегу референтних вредности	Стално или повремено повишена	У опсегу референтних вредности
Хистолошке промене у ткиву јетре	Нема/ минимална некроинфламација Одсуство фиброзе	Умерена/ тешка некроинфламаторна активност Убрзана прогресија фиброзе	Минимална некроинфламаторна активност Одсуство/ низак степен фиброзе	Присутна умерена/тешка некроинфламација Постојање фиброзе	Одсуство активности Степен фиброзе зависно од оног који је постојао у тренутку губитка HBsAg
Стари назив	Имунотолерантна фаза	Имуноуреактивна фаза	Инактивни носилац	HBsAg негативни хронични хепатитис	Окултна ХБВ инфекција

Напомена: Прилагођено према European Association for the Study of the Liver: EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol 2017;67:370-398.[8]

Циљ лечења хроничне ХБВ инфекције

1. Оптимални али тешко остварив циљ био би губитак HBsAg, са или без сероконверзије. (B1)
2. Главни циљ свих доступних терапијских режима је дуготрајна супресија нивоа ХБВ ДНК. (A1)
3. Губитак HBeAg, са или без анти HBe сероконверзије код HBeAg позитивних болесника је значајан циљ терапије и указује на парцијалну имунску контролу. (B1)
4. Додатни циљ терапије је биохемијски одговор, тј. нормализација АЛТ. (B1)

Сваком новооткривеном HBsAg позитивном пацијенту потребно је урадити допунске анализе и то: серолошке анализе за процену саме ХБВ инфекције (HBeAg, анти HBe), али и у циљу откривања постојања коинфекције са ХЦВ, ХДВ и ХИВ; молекуларне (ХБВ ДНК PCR); биохемијске анализе (АСТ, АЛТ, γ -ГТ, АФ, протромбинско време, албумини, фибриноген); утврдити постојање придружених болести јетре попут метаболичких, алкохолне, аутоимуне и друге етиологије; урадити процену стадијума фиброзе јетре неинвазивним методама (транзијентна еластографија, *shear-wave* еластографија, биомаркери фиброзе, нпр. ФИБ-4 скор) или биопсијом јетре у одређеним случајевима. [8,9] Граничне вредности „чврстине” јетре мерене транзијентном еластографијом које су формиране за клиничку праксу на основу већег броја студија су: $>7\text{kPa}$ означава значајну фиброзу (бар F2 према METAVIR-у), $> 8\text{kPa}$ означава бар узнапредовалу фиброзу (F3 METAVIR), док $>11\text{kPa}$ означава цирозу. [9] Код болесника са вредностима АЛТ до 5 пута изнад границе референтних вредности, 12kPa се сматра да указује на постојање одмакле фиброзе или цирозе јетре. [10]

Консензус Baveno VI уводи термин „компензована одмакла/узнапредовала хронична болест јетре” која представља пацијенте са узнапредовалом фиброзом или почетном цирозом који су и даље асимптоматски, али су у ризику за развој клинички сигнификантне портне хипертензије и прогресије болести. Вредности „чврстине” јетре $> 15\text{kPa}$ сугеришу ово стање. [11] Процена „чврстине” јетре транзијентном еластографијом може се користити и за процену постојања клинички значајне портне хипертензије и варикса високог ризика за крварење. Наиме, према поменутиим критеријумима Baveno VI, спровођење ЕГДС у циљу утврђивања варикса једњака се не саветује уколико је „чврстина” јетре мања од 20kPa , а вредност тромбоцита преко 150.000. [9,11]

Пошто пацијенти често задовољавају један од ова два услова, консензус Baveno VII је увео и податак о „чврстини” слезине како би се додатно избегле непотребне ЕГДС, при чему се као значајна „чврстина” слезине потребна да сугерише ЕГДС сматра вредност $> 40\text{kPa}$. [12]

Често на основу једне посете и једног пресека поменутих анализа није могуће са сигурношћу утврдити у којој фази болести се пацијент налази и потребно је увек серијско праћење HBsAg позитивних пацијената, при чему динамику праћења одређује управо фаза ХБВ инфекције.

Потребно је урадити и тестирање на анти-ХАВ IgG, а пацијентима који су негативни саветовати вакцинацију против ХАВ. [8,9] Одређивање генотипа ХБВ препоручује се код оних болесника код којих се планира терапија пегилованим интерфероном. [8]

Циљ лечења хроничне ХБВ инфекције јесте побољшање преживљавања и квалитета живота пацијената, спречавајући прогресију болести и настанак НСС. [8] Додатни циљеви су превенција трансмисије вируса, спречавање реактивације као и лечење екстрахепатичких манифестација. [8] Циљ лечења акутног Б вирусног хепатитиса је спречавање настанка акутне инсуфицијенције јетре. [8]

Термин „излечење” хроничне ХБВ инфекције, што би подразумевало постизање тзв. „стерилишућег излечења”, не може се употребити у условима сада доступне и постојеће терапије ХБВ инфекције, пошто циркуларна ковалентно везана ДНК (cccDNA) заувек перзистира у једру хепатоцита домаћина као и интегрисана ХБВ ДНК, чиме омогућава поновну репликацију вируса под извесним околностима. [13]

Најближе излечењу ХБВ инфекције јесте елиминација HBsAg са или без сероконверзије, што називамо „функционално излечење”. Постизање овог циља доводи до дефинитивног заустављања

прогресије болести, али се могућност настанка НСС не губи и зависи од степена фиброзе који је постојао у тренутку губитка HBsAg. Губитак HBsAg је тешко достижан циљ, како спонтано, тако и под утицајем терапије. [13]

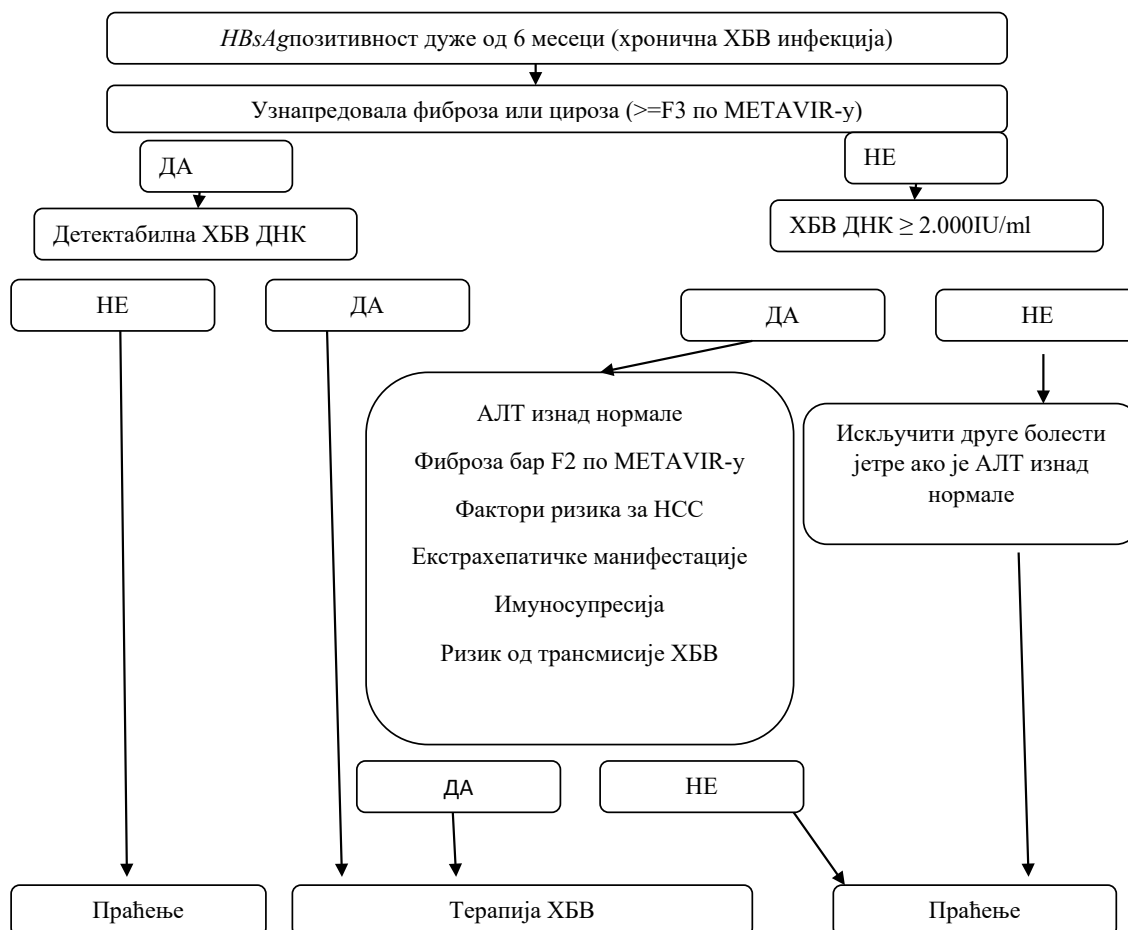
Главни реални циљ јесте тзв. „вирусолошко излечење” које подразумева супресију вирусне репликације тј. ХБВ ДНК, што је праћено одсуством некроинфламације, заустављањем прогресије фиброзе и смањењем ризика за настанак НСС (опажен након пет година супресије вирусне репликације. [13,14] Примена антивирусне терапије смањује ризик настанка НСС за око 30% код пацијената са цирозом и за око 80% код оних без цирозе. [12] Студије су показале чак и могућност делимичне регресије фиброзе. [16]

Парцијално функционално излечење/стабилна имунска контрола подразумева некадашње стање инактивног носиоца, тј. постојање HBeAg негативне хроничне ХБВ инфекције са ниским нивоима HBsAg и ХБВ ДНК без терапије. [13]

Кога лечити?

1. Све HBsAg позитивне пацијенте са тешком фиброзом и цирозом независно од нивоа АЛТ и ХБВ ДНК. (A1)
2. Пацијенте са хроничним HBeAg негативним и HBeAg позитивним хепатитисом и нивоом ХБВ ДНК > 2.000 IU/ml уколико постоји бар значајна (раније умерена) фиброза јетре F2 и/или повишене вредности АЛТ или фактори ризика за НСС, екстрахепатичке манифестације или ризик од трансмисије. (B1)
3. Пацијенти са хроничном ХБВ инфекцијом (HBeAg негативном или позитивном) се не лече, осим у случају позитивне породичне анамнезе за НСС или постојања екстрахепатичких манифестација, а пацијенти са HBeAg позитивном ХБВ инфекцијом и уколико су старији од 30 година, независно од степена фиброзе. (C2)
4. Код пацијената са ниским нивоом HBV DNA (<2.000 IU/ml), али упорно повишеним АЛТ (>ULN), лечење се може размотрити, али треба искључити друге узроке болести јетре. (C2)
5. Пацијенте са ХБВ ДНК >20.000 IU/ml треба размотрити за примену антивирусне терапије НА. (B2)

Наведене препоруке о томе које болеснике са хроничном ХБВ инфекцијом/хепатитисом треба лечити су ставови Европског удружења за болести јетре (*European Association for Liver Diseases*, EASL), али треба имати у виду да се препоруке различитих удружења за болести јетре (америчког азијско-пацифичког) у неким нијансама разликују. [9,13] Према актуелним препорукама СЗО, потребно је лечити све HBsAg позитивне пацијенте са постојањем бар умерене фиброзе, као и све оне са ХБВ ДНК > 2.000 IU/ml и оне са ХИВ, ХЦВ или ХДВ коинфекцијом, независно од других параметара. (C2) [17] Шематизован приказ индикација за лечење приказан је на Шеми 1.



Шема 1. Индикације за терапију хроничне ХБВ инфекције. Прилагођено према European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol 2025; 8:S0168-8278(25)00174-6. [9]

За HBeAg-позитивну хроничну инфекцију код младих (<30 година) сматра се да нема довољно клиничких доказа да се одмах започне антивирусна терапија. Ризик од прогресије је низак у овој старосној групи, али није нула. Потенцијалне користи ране терапије су мањи степен интеграције вирусне ДНК у хепатоците и можда смањење дугорочног ризика од клоналних мутација. Лечење ових младих пацијената није рутина, али постоје посебне ситуације када ипак треба увести антивирусну терапију. [9] То су:

- повишен ризик од НСС (нпр. породична анамнеза);
- екстрахепатичне манифестације (гломерулонефритис, васкулитиси...);
- имуносупресија или планирана имуносупресивна терапија;
- превенција трансмисије (нпр. у породици, сексуалним партнерима), и
- трудноћа са ХБВ ДНК >200.000 IU/ml.

Код већине ових пацијената са HBeAg-негативном хроничном инфекцијом није потребно лечење већ активно праћење. Ипак у овој групи лечење треба започети када постоји:

- повећан ризик од НСС (нпр. породична анамнеза, старија животна доб, етничке групе високог ризика);
- ХБВ-везане екстрахепатичне манифестације;
- имуносупресија или имуносупримиранаци пацијенти, и
- превенција ХБВ трансмисије (нпр. партнери високог ризика, донори). [9]

За болеснике са хроничним Б вирусним хепатитисом којима је индикована примена терапије данас постоје два модалитета лечења. То су примена антивирусних лекова - нуклеозидних/нуклеотидних аналога (НА) и примена имуномодулаторне терапије (пегилованог интерферона).

Карактеристике постојећих терапијских модалитета за лечење хроничног Б хепатитиса, њихове предности и недостаци приказани су у Табели 9. [1,8,9, 18,19]

Табела 9. Карактеристике терапијских модалитета у лечењу хроничног Б хепатитиса

Карактеристике	PegIFN α	НА са високом баријером за резистенцију (ETV, TDF, TAF)
Начин примене	Супкутана инјекција	Орална примена
Дужина терапије	48 недеља	Недефинисана*
Подношљивост	Лоша	Добра
Дуготрајна безбедност	Углавном добра, врло ретко се могу одржавати нежељени ефекти настали током терапије-психијатријски, неуролошки, ендокринолошки	Задовољавајућа (осим могућег ефекта на бубрежну функцију и густину костију (TDF))
Контраиндикације	Декомпензација, трудноћа, имуносупресија, аутоимуне болести, екстрахепатичке манифестације...	Нема их (осим корекције дозе лека према бубрежној функцији за све осим за TAF)
Стратегија	Постизање дуготрајне имунолошке контроле	Супресија вирусне репликације и заустављање прогресије болести
Ниво супресије вирусне репликације	Умерен	Висок
Ефекат на ниво HBsAg	Различит, генерално мали, али већи него код НА	Мали (нарочито код HBeAg негативних болесника)***
Ефекат на губитак HBeAg	Умерен	Мали у току прве године терапије, расте са дужином примене терапије
Ризик одрелапса након обуставе терапије	Мали за оне који постигнут стабилан одговор 6-12 месеци након терапије	Умерен уколико је настављена терапија 6-12 месеци након HBeAg сероконверзије; Висок код HBeAg -
Ризик одрезистенције	Не	Минималан или никакав **

Напомене: * Дуготрајна - до губитка HBsAg;прекид пре елиминације HBsAg у извесним околностима.

** Никакав за TAF и TDF.

*** 10-12% након 5-8 година терапије код HBeAg позитивних, односно <1-2% након 5-8 година терапије код HBeAg негативних.

НА који су препоручени и доступни за лечење хроничног Б вирусног хепатитиса у Србији, као и њихове дозе и профил нежељених ефеката, приказани су у Табели 10.

Адефовир, ламивудин и телбивудин више нису препорука за лечење хроничног Б хепатитиса због ниске баријере за развој резистенције, мада се у срединама где други лекови нису доступни, терапија може започети применом ламивудина уз упућивање на даље лечење у центар са доступним НА високе баријере за резистенцију (тенофовир, ентекавир). [8,9]

Табела 10. Нуклеозидни/нуклеотидни аналози доступни у Србији

Лек	Доза	Предност	Недостатак
Ентекавир (ETV)	0,5mg дневно 1mg дневно код претходно лечених ламивудином	Висока баријера за развој резистенције Није нефротоксичан Ниска цена	Унакрсна резистенција са ламивудином
Тенофовир дисопроксил фумарат (TDF)	245mg дневно	Висока баријера за развој резистенције Моћна антивирусна активност Део је АРТ режима	Могући нежељени ефекти на бубрежну функцију и густину костију код дуготрајне примене
Тенофовир алафенамид (TAF)	25mg дневно	Висока антивирусна активност Одсуство нефротоксичности Део је АРТ режима	Висока цена
Ламивудин	100mg дневно	Није више део интернационалних препорука. Ниска цена, дуготрајно искуство, широко доступан.	Висок ризик развоја резистенције

Праћење ефеката терапије постиже се утврђивањем неколико параметара уз коришћење специјално дефинисаних појмова представљених у Табели 11. [8,9]

Табела 11. Критеријуми за праћење терапијског успеха

Вирусолошки одговор – терапија НА	Недетектабилна ХБВ ДНК сензитивним PCR тестом са нивоом детекције од 10IU/ml
Примарно одсуство одговора	Пад нивоа виремије за мање од 1 log ₁₀ након 3 месеца терапије
Парцијални вирусолошки одговор	Пад нивоа виремије за више од 1 log ₁₀ , али је виремија и даље детектабилна након 12 месеци терапије под условом добре комплијансе
Вирусолошки пробој	Доказан пораст нивоа ХБВ ДНК за више од 1 log ₁₀ у односу на најнижу вредност током терапије
Биохемијски одговор	Нормализација АЛТ; Како би се потврдио стабилан биохемијски одговор након терапије потребно је праћење током бар годину дана на свака 3 месеца; повремене флукуације се могу догодити пре дуготрајне биохемијске ремисије
Биохемијски пробој	Пораст нивоа АЛТ током терапије
Стабилна имунска контрола/ парцијално функционално излечење	Одржавање ниског нивоа ХБВ ДНК <2.000 IU/ml уз одржавање HBeAg сероконверзије
Вирусолошки одговор – терапија PegIFNα	ХБВ ДНК <2.000IU/ml (након 6 месеци и на крају терапије)
Стабилан вирусолошки одговор без терапије	Одржавање ХБВ ДНК < 2.000IU/ml током најмање 12 месеци након завршетка терапије PegIFNα
Хистолошки одговор	Смањење некроинфламаторне активности за бар 2 поена без погоршања фиброзе у односу на стање пре терапије

Праћење болесника без индикација за лечење

1. Пацијентима са новооткривеном ХБВ инфекцијом ниво АЛТ и ХБВ ДНК потребно је мерити једном у три до шест месеци током прве године након дијагнозе или до увођења терапије. Након овог периода праћење њихових нивоа може бити на шест до 12 месеци. (B1)
2. Код HBeAg позитивних пацијената, HBeAg и анти HBe потребно је одређивати једном годишње или у случају значајне флукуације АЛТ или ХБВ ДНК (B1)
3. HBsAg се одређује једном годишње. (B1)
4. Неинвазивна процена фиброзе јетре саветује се једном у годину дана или једном у две до три године, зависно од фазе болести. (B1)
5. Пацијентима са HBeAg позитивном хроничном ХБВ инфекцијом потребно је контролисати АЛТ једном у шест месеци, ХБВ ДНК једном у шестмесеци, уз одређивање степена фиброзе једном у 12-24 месеца. (B1)
6. Пацијентима са HBeAg негативном хроничном ХБВ инфекцијом и ХБВ ДНК < 2.000IU/ml који не испуњавају критеријуме за лечење потребно је једном у 12 месеци контролисати ниво АЛТ, ХБВ ДНК, HBsAg, а степен фиброзе потребно је утврђивати једном у две-три године. (B1)
7. Пацијентима са HBeAg негативном хроничном ХБВ инфекцијом и ХБВ ДНК > 2.000IU/ml, а <20.000IU/ml, потребно је пратити АЛТ на шест месеци до укупно три године, уз одређивање ХБВ ДНК једном у шест месеци. Уколико током тригодине не испуне критеријум за лечење, пратити их на даље као и оне са ХБВ ДНК <2.000IU/ml. (B1)
8. Пацијентима са HBeAg негативном хроничном ХБВ инфекцијом али са компензованим цирозом и недетектабилном виремијом АЛТ, ХБВ ДНК ПЦР треба проверавати једном у 6 месеци, када се ради и скрининг за НСС (ултразвучни прегледабдомена, туморски маркери). „Чврстина” јетре може се утврдити и уз одређивање нивоа тромбоцита ради процене за постојање клинички значајне портне хипертензије и потребе за ЕГДС. (B1)

Пацијенте који у датом тренутку не испуњавају критеријуме за лечење треба редовно пратити по режиму који је наведен у претходно наведеним препорукама. [5,8,9, 12,13,20]

Препоруке за лечење применом нуклеоз(т)идних аналога (НА)

1. **Терапија избора је примена монотерапије НА са високом баријером за настанак резистенције – ентекавир, TDF и TAF. (A1)**
2. **Ламивудин, адефовир и телбивудин се не препоручују за лечење хроничног Б хепатитиса. (A1)**
3. **Свим пацијентима на терапији НА потребно је периодично праћење нивоа ХБВ ДНК и АЛТ; HBsAg се одређује једном годишње уколико виремија остане недетектабилна, а након губитка HBsAg врши се одређивање анти HBs. (A1)**
4. **Пацијентима који су у ризику за болест бубрега као и свим болесницима на терапији TDF независно од ризика за бубрежну слабост мора се периодично пратити ниво креатинина, гломеруларна филтрација и ниво серумских фосфата. (B1)**
5. **Код пацијената на терапији TDF који су у ризику за развој и/или већ имају болест бубрега или костију треба размотрити превођење на TAF или ентекавир, зависно од тога да ли су претходно лечени ламивудином или не. (B1)**
6. **Скрининг за НСС потребно је наставити упркос дуготрајној ефективној НА терапији. (B1)**
7. **Скрининг за НСС је обавезан код свих болесника са тешком фиброзом и цирозом. (B1)**
8. **Тачна дужина трајања терапије НА није јасно дефинисана. Терапију НА могуће је безбедно прекинути након потврђеног губитка HBsAg са или без анти HBs сероконверзије. (B1)**
9. **Терапију НА такође је могуће прекинути код HBeAg позитивних пацијената код којих је терапије трајала још најмање 12 месеци након постизања стабилне анти HBe сероконверзије. (B2)**
10. **Терапију НА могуће је прекинути и код одређених HBeAg негативних пацијената без цирозе, код који је постигнут дуготрајан вирусолошки одговор (ХБВ ДНК недетектабилна најмање три године на терапији НА) и код којих је могуће спровести пажљиво праћење (ХБВ ДНК, АЛТ) током најмање годину дана од прекида терапије, под условом да не постоји узнатредовала фиброза (бар F3). За одабир кандидата потребно је, ако је доступно, укључити и одређивање нивоа HBsAg. (B2)**
11. **Терапију НА код декомпензоване цирозе, ако се то уопште разматра, могуће је обуставити само након анти HBs сероконверзије. (B1)**
12. ***De novo* увођење терапије комбинацијом два НА са високом баријером за настанак резистенције се не препоручује. (A1)**

Одабир ентекавира или TAF уместо TDF препоручује се, као што је наведено, код болесника са постојећом болешћу бубрега или костију, као и код оних у високом ризику за њихов настанак. [8,9] Тако се, примера ради, TDF не препоручује код болесника старијих од 60 година, на терапији кортикостероидима или другим лековима који утичу на густину костију, историјом прелома, доказаном остеопорозом, $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$, ниским нивоом фосфата и албуминуријом $> 30 \text{ mg/24h}$, као и болесницима на програму хроничне хемодијализе. Такође, препоручује се и код пацијената у повећаном ризику за развој нефротоксичности као што су пацијенти са лоше контролисаном хипертензијом, дијабетес мелитусом, гломерулонефритисом, примаоци трансплантације и болесници код којих се примењују други нефротоксични лекови. [9] Ентекавир се препоручује код претходно нелечених болесника, док је TAF лек избора код пацијената који су претходно лечени НА. [8,9] Уколико се код болесника претходно лечених ламивудином уводи ентекавир јер други лек није доступан, потребно је дати дозу од 1mg дневно. Ламивудин, који је широко доступан, може се применити уколико ни један лек из групе оних са високом баријером за развој резистенције није доступан, након чега је потребно пацијента упутити у центар који

поседује лекове високе баријере за резистенцију. Треба напоменути да примена ентекавира није дозвољена у трудноћи.[9]

Када је реч о нежељеним последицама примене TAF, студије су показале да, у односу на TDF, TAF више погоршава липидни профил пацијената, те кардиоваскуларни ризик треба узети у обзир када се пацијенти преводе са TDF на TAF, а нарочито код пацијената са преегзистентним метаболичким факторима ризика. [9,21]

Динамика периодичног праћења нивоа креатинина, гломеруларне филтрације и серумских фосфата код пацијената у ризику за болест бубрега, као и болесника на терапији TDF, подразумева иницијалну контролу након месец дана од увођења терапије, потом једном у тримесеца током првих годину дана, а потом на шест месеци уколико нема погоршања. [8,9]

Свим пацијентима на терапији HA потребно је периодично праћење нивоа ХБВ ДНК (на 3-6 месеца током првих годину дана терапије, потом једном годишње) и АЛТ (сваких три до четиримесеца током првих годину дана, а потом на шест месеци). HBsAg се одређује једном годишње уколико виремија остане недетектабилна, а након губитка HBsAg одређујес анти HBs. [8,9]

Терапију HA могуће је прекинути према напред наведеним препорукама. [9] Када је реч о нивоу HBsAg код HBeAg негативних пацијената без цирозе код којих је постигнут дуготрајан вирусолошки одговор (ХБВ ДНК недетектабилна најмањетри године на терапији HA), сматра се да је HBsAg <1.000 IU/ml код Европљана и <100 IU/mL код пацијената азијског порекла повезан са постизањем дуготрајне ремисије. [9] Поред нивоа HBsAg, у циљу боље стратификације пацијената пре прекида терапије могу се користити и нивои HBcrAg и HBV РНК. [9]

Вирусолошки релапс најчешће се дешава унутар првих годину дана од прекида HA. Занимљиво је да су студије показале да је вирусолошки релапс ранији и чешћи након обуставе TDF у односу на ентекавир. Код чак 70% пацијената код којих се релапс догоди, то се дешава у првих 12 недеља. [22-24] Једна студија је чак показала да је релапс након обуставе TAF још чешћи. [25] Због свега наведеног потребан је индивидуални приступ сваком пацијенту и интензиван мониторинг нарочито у првим месецима након обуставе. АЛТ *flare* је такође ранији и често озбиљнији након обуставе TDF у односу на ентекавир. Једна студија је чак сугерисала могућност превођења пацијената са TDF на ентекавир пре планиране обуставе HA терапије. [26] Шанса за појаву релапса је око 50% у току прве године након прекида. [27,28] Уколико до релапса не дође унутар две или три године од обуставе терапије, шанса да ће се он десити значајно се смањује. [29] Перзистентна вирусолошка ремисија након обуставе HA код претходно HBeAg негативних пацијената је вероватнија код болесника са иницијалном виремијом мањом од 200.000 IU/ml, млађих од 40 година, женског пола и одсуства цирозе. [27,28] У случају вирусолошког релапса тј. поновне појаве виремије након обустављене примене HA, поновно увођење терапије треба размотрити ако ниво ХБВ ДНК пређе 10.000 IU/mL, и обавезно започети терапију поново најкасније када ХБВ ДНК достигне ≥ 100.000 IU/mL, без обзира на вредности АЛТ, тј. независно од биохемијског релапса. [9]

Дуготрајна терапија HA доводи до заустављања прогресије болести, а доказано је да може довести и до извесне регресије фиброзе и некроинфламаторне активности. [16,30] Штавише, може доћи и до регресије постојећих компликација декомпензоване цирозе, нарочито ако се ради о раним фазама декомпензације те је могуће и побољшање стања такво да пацијент изгуби индикацију за трансплантацију јетре. [5] Упркос свему, ризик од развоја НСС перзистира и код дуготрајно успешно лечених пацијената, али је инциденца његовог настанка значајно смањена применом HA. [14,15] Пацијенте са тешком фиброзом и цирозом потребно је доживотно пратити у правцу развоја НСС. [8,9] Скрининг подразумева анализу АФП (и туморског маркера PIVKA II када је доступан) као и ултразвучни преглед абдомена на сваких 6 месеци. [9] PIVKA II је абнормални облик протеина протромбина који настаје када у организму нема довољно витамина К или када је његова функција блокирана (нпр. терапија варфарином).

Поступак у случају неуспеха терапије HA

1. Примена HA са високом баријером за резистенцију се саветује ради превенције резистенције и неуспеха терапије. (A1)

2. У случају неуспеха терапије НА најпре је потребно проверити комплијансу. (B1)
3. Одлуку о даљем лечењу у случају терапијског неуспеха терапије НА потребно је донети на основу података о унакрсној резистенцији постојећих НА, а поступак је приказан у Табели 11. (B1)
4. Терапију је неопходно кориговати одмах по утврђивању њеног неуспеха. (B1)
5. У случају достигања платоа у нивоу ХБВ ДНК током терапије ентекавиром или TDF/TAF саветује се прелазак на други поменути лек или наставак терапије комбинацијом ентекавир + TDF/TAF. (C2)

Када је реч о неуспеху терапије НА, разликујемо примарно одсуство вирусолошког одговора, парцијални вирусолошки одговор и вирусолошки пробој (Табела 11).

Примарно одсуство вирусолошког одговора најчешће је узроковано лошом комплијансом, а уколико је она искључена, неопходно је истражити постојање одређених мутација. Примарно одсуство одговора се готово искључиво виђа у случају примене адефовира, и то услед слабе антивирусне активности. Оно се не виђа се код НА, који су актуелна препорука за лечење Б вирусног хепатитиса. [8]

Парцијални вирусолошки одговор може се срести током лечења било којим НА. Након провере комплијансе, уколико је она одговарајућа, пацијента који се лечи неким од НА са ниском баријером за развој резистенције потребно је превести на терапију потентнијим леком без унакрсне резистенције. [8,9] Када је реч о парцијалном вирусолошком одговору при терапији ентекавиром или TDF/TAF он је углавном последица врло високе виремије пре увођења терапије, а не одсуства ефикасности или постојања резистенције. [8] Уколико код таквог пацијента постоји тренд пада нивоа ХБВ ДНК, може се наставити терапија истим леком, јер се са дужином трајања терапије повећава степен вирусолошког одговора а шанса за резистенцију је веома мала. [8] Код пацијената код којих нема даљег тренда пада виремије већ је постигнут извештај „плато“ у нивоу ХБВ ДНК саветује се прелазак на други лек са високом баријером за резистенцију или наставак лечења двојном терапијом (ентекавир + TDF/TAF), нарочито код болесника са узнапредовалом фиброзом. Као стратегија се не препоручује повећање дозе ентекавира. [8]

У случају трајно ниске виремије ($<2.000\text{ IU/ml}$) или повремених појава детектабилне виремије током терапије лековима на бази тенофовира или ентекавиром, уколико се искључи резистенција и нема узнапредовале фиброзе, терапија не мора бити одмах мењана. [9]

У случају добре комплијансе и одсуства резистенције а одржавања виремије, потребно је размотрити и да ли је ресорпција лека из црева адекватна (код стања попут инфламаторних болести црева, малапсорпције, ентеропатија-целијакије хроничне дијареје, ресекције танког црева, мање киселости услед примене антацида или инхибитора протонске пумпе и услед примене лекова који везују друге лекове као што је холестирамин) или је концентрација лека у плазми можда снижена услед интеракције са другим лековима. [9]

Вирусолошки пробој код болесника са добром комплијансом углавном је последица развоја резистенције и у тим случајевима се саветује промтна промена лека у складу са подацима о поступку у случају резистенције (Табела 12). [31,32] Ризик од резистенције повезан је са високом виремијом, спорим падом нивоа ХБВ ДНК и претходном субоптималном терапијом. [8,31,32]

Табела 12. Поступак у случају појаве резистенције на НА

Резистенција на лек	Препоручен поступак
Резистенција на ламивудин	Прећи на TDF/TAF
Резистенција на ентекавир	Прећи на TDF/TAF
Резистенција на TDF/TAF*	Ако није претходно лечен ламивудином-прећи на ентекавир Ако јесте претходно лечен ламивудином-додати ентекавир и наставити са комбинованом терапијом
Резистенција на више НА	Прећи на комбинацију ентекавир + TDF/TAF

Напомена: За сада није доказана резистенција, али постоје случајеви недовољно ефикасног одговора па и вирусолошког пробоја при примени TDF/TAF

Препоруке за лечење применом PegIFN α

1. PegIFN α се може размотрити као иницијална терапија код болесника са благим до умереним HBeAg позитивним или HBeAg негативним хроничним Б хепатитисом. (A2)
2. Стандардно трајање терапије PegIFN α износи 48 недеља. (A1)
3. Продужетак терапије (до максимално 72 или 96 недеља) може бити корисно код одређених HBeAg негативних болесника са хроничним Б хепатитисом. (B2)
4. Не саветује се де novo лечење комбинацијом НА и пегилованог интерферона. (A1)
5. Код претходно нелечених HBeAg позитивних болесника не препоручује се кратко-трајна примена НА пре започињања терапије пегилованим интерфероном у циљу снижавања виремије. (B1)
6. Код болесника на дуготрајној терапији НА не саветује се додавање или прелазак на терапију пегилованим интерфероном. (B1)
7. Свим болесницима са хроничним Б хепатитисом који се лече PegIFN α потребно је периодично контролисати комплетну крвну слику, АЛТ (једном месечно), тиреоиди-мулишућег хормона (једном у три месеца), ниво ХБВ ДНК (три, шест и 12 месеци од започињања терапије) и ниво HBsAg (три, шести 12 месеци од започињања терапије). (B1)
8. Код HBeAg позитивних болесника такође је потребно и одређивање HBeAg и анти HBe. (A1)
9. Болесници који постигну вирусолошки одговор на терапију пегилованим интерфероном морају бити и даље контролисани због ризика од појаве релапса. (B2)
10. Такође, болесници са иницијално високим ризиком за настанак НСС који постигну вирусолошки одговор на терапију пегилованим интерфероном и одржавају га годинама, чак и болесници код којих дође до елиминације HBsAg, морају бити и даље праћени у правцу скрининга на НСС јер ризик и даље постоји иако је он мањи. (C1)

Правила прекида терапије PegIFN α

1. Код HBeAg позитивних болесника терапију је потребно прекинути у случају да не дође до пада HBsAg у случају инфекције генотипом А и Д, односно уколико је ниво HBsAg > 20.000 IU/ml у случају генотипа Б и Ц, 12 недеља по започињању терапије. (B2)
2. Код HBeAg позитивних болесника са генотипом А-Д терапију је потребно прекинути уколико је ниво HBsAg > 20.000 IU/ml 24 недеље по започињању терапије. (B2)
3. Код HBeAg негативних болесника са генотипом Д терапију је потребно прекинути у случају да не дође до пада HBsAg и у случају да је ниво ХБВ ДНК пао за мање од 2log₁₀ након 12 недеља терапије. (B1)

Наведене препоруке за лечење хроничног Б хепатитиса применом PegIFN α , као и правила прекида ове терапије у одсуству задовољавајућег терапијског одговора, изведене су на основу препорука EASL из 2017 и 2025. [8,9]

Предиктори повољног одговора на терапију PegIFN α су нижи претерапијски ниво ХБВ ДНК, више вредности АЛТ, висока некроинфламаторна активност у налазу биоптата јетре, као и инфекција генотипом А и Б код HBeAg позитивних, односно генотипом Б и Ц код HBeAg негативних пацијената са хроничним В хепатитисом. [5,8,9]

Одржавање нивоа ХБВ ДНК < 2.000 IU/ml, или чак и губитак HBsAg, нормализација АЛТ и HBeAg сероконверзија код HBeAg позитивних болесника су жељени циљеви терапије. [8] Код болесника са недетектабилном ХБВ ДНК потребно је контролисати HBsAg једном годишње с обзиром на то да стопа губитка HBsAg расте са временом и може достићи и 30% па чак и 50% у дугорочном праћењу. [8,33,34]

Пацијенти са декомпензованом цирозом и *Acute-on-Chronic Liver Failure* (ACLF)

1. Код пацијената са декомпензованом цирозом јетре или ACLF потребно је одмах започети терапију применом НА са високом баријером за резистенцију (ETV, TDF, TAF) без обзира на ниво виремије и приступити припреми за потенцијалну трансплантацију јетре. (B1)
2. Примена антивирусне терапије НА може се препоручити и у случајевима недетектабилне виремије код болесника са декомпензованом цирозом јер се они сматрају имуносупримиранима те свакако постоји ризик од реактивације. (C3)
3. Примена PegIFN α је контраиндикована код болесника са декомпензованом цирозом и ACLF. (B1)

Пацијенте са декомпензованом цирозом и ACLF потребно је хитно лечити применом антивирусне терапије НА са високом баријером за резистенцију, при чему су истраживања показала да су TDF и ентекавир безбедни и ефикасни код ових болесника. [5,9, 35-37] Према већини студија доза ентекавира која је ефикасна и за компензовану и декомпензовану цирозу је 0,5mg док је само једна студија показала да је доза ентекавира коју треба применити код пацијената са декомпензованом цирозом јетре 1mg. [38,39] Примена дозе од 1mg остаје резервисана за болеснике претходно лечене ламивудином. Примена TAF код болесника са декомпензованом цирозом није испитана, али с обзиром на сигурносни профил овог лека, очекивано је да је његова примена сигурна и може се препоручити код ових болесника, нарочито уколико постоји бубрежна слабост. Примена PegIFN α је контраиндикована. [8,9]

Главни циљ антивирусне терапије је рекомпензација јетре и престанак потребе за трансплантацијом јетре. [5,8,9,19] Око 35% болесника који су имали индикацију за трансплантацију, може се скинути са листе успешном применом НА, а побољшање скорa *Child-Pugh* за бар два поена примећено је код око 40% до 50% пацијената. [40] Бољу прогнозу имају болесници код којих се терапија раније започне. Примена антивирусне терапије се саветује доживотно уз доживотно праћење и скрининг на НСС. [5,8,9]

Терапија ХБВ инфекције код болесника са НСС

1. Свим HBsAg позитивним болесницима са НСС потребно је увести терапију НА без обзира на то да ли је виремија детектабилна или не. (B1)
2. Предност се даје TDF у оквиру терцијарне превенције НСС након куративне терапије (аблација, хируршка ресекција). (B2)

Код пацијената код којих је спроведена куративна терапија НСС (ресекција, аблација), примена антивирусне терапије смањује ризик од рецидива и поправља преживљавање. Такође, код пацијената са иницијално нересектабилним НСС долази до спорије прогресије тумора уколико су на антивирусној терапији НА. [9] Комбиновање антивирусне терапије ETV, TDF са нпр. процедуром TACE (трансартеријска хемоемболизација) има бољи учинак на преживљавање и продужава време до прогресије болести у односу на саму примену TACE. [9] Резултати систематских прегледа и мета анализа показали су да би се у терцијарној профилакси НСС мала предност могла дати TDF над ETV. [9]

Акутни хепатитис Б

1. У више од 95% случајева долази до спонтаног опоравка одраслих са акутним Б вирусним хепатитисом те се стога не саветује рутинска примена антивирусне терапије код ових болесника. (B1)
2. Терапију НА (у првом реду TDF/TAF, али и ламивудина уколико претходни нису доступни) потребно је применити код болесника са тешким и фулминантним акутним Б вирусним хепатитисом (INR>1,5, пролонгирано трајање жутице и других симптома више од четиринедеље, развоја акутне инсуфицијенције јетре). (B1)

Главни циљ лечења акутног Б вирусног хепатитиса је спречавање развоја акутне и субакутне инсуфицијенције јетре. [8] Код више од 95% болесника долази до спонтаног опоравка у току акутног Б вирусног хепатитиса и рутинска примена антивирусне терапије се не препоручује. Међутим, тежак и фулминантни акутни Б хепатитис су потенцијално угрожавајућа стања када се саветује примена терапије НА. Тежак акутни Б хепатитис карактерише се постојањем коагулопатије ($INR > 1,5$) или пролонгираног тока (одржавање жутице или других симптома болести дуже од 4 недеље) или развојем акутне инсуфицијенције јетре (фулминантни хепатитис Б). [8,41,42]

Неколико кохортних студија показало је да рано започињање антивирусне терапије потентним НА може смањити ризик од прогресијетешког акутног хепатитиса до акутне инсуфицијенције јетре и последичне потребе за трансплантацијом јетре или смртог исхода, међутим, уколико се НА терапија започне касније у току тешког акутног Б хепатитиса када је већ дошло до развоја хепатичке енцефалопатије и акутне инсуфицијенције јетре, њена примена нема ефекта. [41,43] Није сасвим прецизно утврђено колико дуго треба да траје антивирусна терапија акутног Б хепатитиса уколико се она започне, али је препорука да ју је потребно наставити 3 месеца након HBsAg сероконверзије, или 12 месеци након HBe сероконверзије, без елиминације HBsAg. [8,9]

Кортикостероидна терапија, као ни примена PegIFN α се не препоручују. [8,9]

Превенција рекурентне ХБВ инфекције након трансплантације јетре

- 1. Сви пацијенти са ХБВ инфекцијом који чекају трансплантацију јетре морају бити лечени применом НА са високом баријером за резистенцију. (B1)**
- 2. Након трансплантације у циљу превенције рекурентне инфекције саветује се наставак терапије НА уз примену хепатитис Б имуноглобулина (ХБИГ). (B1)**
- 3. Код пацијената у мањем ризику од рекурентне инфекције могуће је обуставити ХБИГ, а наставити монопрофилактику НА. (B2)**
- 4. Мониторинг болесника након трансплантације подразумева анализу ХБВ ДНК и HBsAg свака три месеца током првих годину дана, а потом доживотно на сваких шест месеци. (C1)**
- 5. У случају HBsAg серореверзије након трансплантације јетре, обуставља се примена ХБИГ, а наставља антивирусна терапија НА. (C1)**

Пре увођења антивирусне терапије НА, рекурентна ХБВ инфекција након трансплантације јетре била је велики проблем. Пре трансплантације, обавезна је примена НА са високом баријером за резистенцију како би се постигла недетектабилна виремија. [8,9] Актуелне препоруке након трансплантације подразумевају примену НА и ХБИГ и смањују ризик од рекурентне инфекције на мање од 5%. [5,8,9,44] Профилакса применом ХБИГ започиње се у анхепатичној фази трансплантације и наставља након постизања HBsAg негативности са циљем да се постигне ниво анти HBs антитела изнад 50 IU/l. [9] Доживотна комбинована профилакса се препоручује код болесника који су у великом ризику од рекурентне инфекције, а то су пацијенти који имају детектабилну ХБВ ДНК у време трансплантације, HBeAg позитивни болесници, болесници са НСС, као и они са коинфекцијом ХДВ или ХИВ. [45-50]

Када је реч о избору НА предност се даје TAF и ETV с обзиром на то да су пацијенти пост-трансплантационо у повећаном ризику од развоја бубрежне слабости и остеопеније због симултане примене калцинеуринских инхибитора и стероида, те се не саветује рутинска примена TDF. [9]

Код трансплантираних болесника са хроничним хепатитисом Б постоји већи ризик од развоја НСС. Саветује се рани и чешћи ултразвучни скрининг – свака тримесеца код болесника са цирозом, односно сваких шест месеци код оних без цирозе. [51]

Препоруке за трансплантацију јетре HBsAg негативног, анти HBc позитивног донора

- 1. Јетра HBsAg негативног и анти HBc позитивног донора може се потенцијално користити за било коју трансплантацију јетре. (C1)**
- 2. Уколико листа приоритета за трансплантацију то дозвољава, препорука је јетру HBsAg негативног и анти HBc позитивног донора дати најпре HBsAg позитивном**

примаоцу, затим ХБВ имуном пацијенту (било да се ради о пацијенту који је имунитет стекао претходном инфекцијом (анти НВс позитиван, антиНВс позитиван примаоца) или о пацијенту који је имунизован вакцином). (C2)

3. У случају трансплантације јетре НВсАг негативног и анти НВс позитивног донора НВсАг позитивном примаоцу, прати се стандардни режим профилаксе рекурентне инфекције. (B1)
4. У случају трансплантације јетре НВсАг негативног и анти НВс позитивног донора НВсАг негативном примаоцу, спроводи се доживотна профилаксу ламивудином. (B1)
5. Мониторинг примаоца јетре анти НВс позитивног донора након трансплантације подразумева анализу ХБВ ДНК и НВсАг свака тримесеца током првих годину дана, а потом доживотно на сваких шест месеци. (C1)

НВсАг негативни болесници којима се трансплантира јетра анти НВс позитивног донора су такође у ризику од рекурентне инфекције и такође морају добијати профилаксу НА, а у овом случају може се применити и ламивудин. [52-54] *De novo* инфекција најчешће се може догодити у случају лоше комплијансе, али је понекад могућа и у случају добре комплијансе услед настанка ХБВ са мутацијама које доводе до резистенције на ламивудин. [52] У том случају, потребно је прећи на терапију TDF/ТАF.[52]

Препорука за трансплантацију других органа НВсАг негативног, анти НВс позитивног донора

1. Профилакса применом ХБИГ и/или НА се генерално не препоручује без обзира на статус анти НВс антитела примаоца с обзиром на изузетно мали ризик ХБВ инфекције. Потребно је спроводити мониторинг ХБВ ДНК ПЦР и НВсАг (свака три месеца у току прве године, потом на шест месеци), а у случају било којег од њих потребно је одмах започети НА терапију. (B1) [9]

Пацијенти са ХЦВ коинфекцијом

1. Лечење ХЦВ инфекције применом лекова ДАА може повећати ризик од реактивације ХБВ инфекције. Пацијенти који испуњавају стандардне критеријуме за лечење хроничног Б хепатитиса треба да приметерапију НА. (B1)
2. Током ДАА терапије хроничне ХЦВ инфекције, примена терапије НА (TDF, ТАF, ETV) саветује се и свим НВсАг позитивним болесницима са цирозом, чак и у случају недетектабилне виремије. (B1)

Код пацијената са хроничном ХБВ инфекцијом, ХЦВ коинфекција убрзава прогресију болести јетре и повећава ризик од настанка хепатоцелуларног карцинома. ХБВ коинфекција не утиче на исход лечења ХЦВ инфекције применом ДАА терапије, међутим, лечење ХЦВ инфекције може у изузетно малом проценту повећати ризик од реактивације ХБВ инфекције, како током саме терапије тако и по елиминацији ХЦВ. Препоруке појединих водича за лечење ХБВ инфекције саветују профилактичку примену НА током ДАА терапије и 12 недеља по њеном завршетку код свих НВсАг позитивних болесника. [8, 9] Наше препоруке не подразумевају обавезну примену НА већ се саветује праћење нивоа ХБВ ДНК током примене ДАА као и током наредних шест месеци. НВсАг негативне, анти НВс позитивне пацијенте код којих се спроводи ДАА терапија ХЦВ инфекције, потребно је такође чешће контролисати током трајања терапије и лечити применом НА уколико се уоче први знаци реактивације (НВсАг серореверзија и/или детектабилна ХБВ ДНК). [8,9]

Пацијенти са ХИВ коинфекцијом

1. ХИВ/ХБВ коинфициране пацијенте треба лечити АРТ режимом који садржи TDF или ТАF. (A1)

Све пацијенте са ХИВ/ХБВ коинфекцијом потребно је лечити применом АРТ режима који садржи TDF или TAF. [8,9] Обустава режима који садрже TDF или TAF се не препоручује због високог ризика за разбуктавање хепатитиса и настанак декомпензације јетре. [8,9] Пацијенти са цирозом јетре и ниским бројем CD4 лимфоцита морају бити чешће контролисани по започињању АРТ како се не би превидео настанак синдрома имунске реконституције и последична декомпензације јетре услед разбуктавања хепатитиса. [40] Како монотерапија TDF или TAF, а вероватно и ентекавиром може довести до развоја резистенције ХИВ на ове лекове, неопходно је тестирање свих пацијената са ХБВ инфекцијом на ХИВ пре започињања антивирусне терапије. [8,9]

Пацијенти на дијализи и пацијенти са трансплантираним бубрегом

1. Сви пацијенти са трансплантираним бубрегом, као и пацијенти зависни од дијализе, морају бити тестирани на постојање ХБВ инфекције (HBsAg, анти HBc). (B1)
2. HBsAg позитивни пацијенти на дијализи лече се применом ентекавира или TAF. (B1)
3. Сви HBsAg позитивни, као и HBsAg негативни, анти HBc позитивни пацијенти са трансплантираним бубрегом добијају TAF или ентекавиру терапији или профилакси. (B1)

Све болеснике зависне од дијализе, као и оне са трансплантираним бубрегом, потребно је тестирати на маркере ХБВ и то HBsAg, анти HBc и анти HBs. Пацијенте којима су сви маркери негативни потребно је вакцинисати дуплом дозом вакцине јер је имуногеност вакцине код ове групе болесника смањена. [55,56] Сви HBsAg позитивни болесници зависне од дијализе треба да се лече применом НА и то TAF или ентекавиром. [8,9,57,58] Ентекавир се саветује за пацијенте који нису претходно лечени другим НА, док се TAF може саветовати и претходно леченим болесницима. [59,60] Дозе НА потребно је прилагодити клиренсу креатинина, осим TAF који не захтева корекцију дозе код постојања бубрежне слабости и потребе за дијализом. Дозе НА у складу са клиренсом креатинина приказане су у Табели 13.

Табела 13. Корекција доза НА у зависности од клиренса креатинина

Нуклеозидни аналог	ClCr >50ml/min	ClCr 30-49 ml/min	ClCr <30ml/min	ClCr <10ml/min	хемодијализа
Ламивудин	100mg	100mg првог дана потом 50mg дневно	100mg Првог дана потом 25mg дневно	ClCr 5-14 35mg прва доза, потом 15mg дневно	ClCr <5ml/min 35 mg прва доза, потом 10mg дневно
Ентекавир	1mg или 0.5mg	0,5mg на 48h или 0,25mg дневно	0,5mg на 72h или 0,15mg дневно	0,05mg дневно или 0,5mg једном недељно исто важи и за перитонеалну дијализу	
TDF	300mg (245mg*)	300mg на 48h	300mg на 72-96h	Не препоручује се	300mg једном недељно
TAF	25mg	25mg	25mg	25mg	25mg

Напомена: *1 таблета садржи 245mg тенофовир дизопроксила (у облику фумарата), што одговара 300mg тенофовир-дизопроксил фумарата.

Сви HBsAg позитивни пацијенти са трансплантираним бубрегом захтевају примену НА било као терапију или профилаксу, зависно од фазе хроничне ХБВ инфекције/хепатитиса. [5,8,9,57,58] Предност се поново даје ентекавиру или TAF, док се TDF саветује само пацијентима са забележеном резистенцијом на неки од НА када TAF није доступан. [8,9,60] Примена PegIFN α је контраиндикована због ризика од одбацивања графта. [8,9]

Према препорукама EASL-а, након трансплантације бубрега, HBsAg негативне, анти HBc позитивне пацијенте треба пратити како би се на време открила реактивација ХБВ инфекције. [8,9] У условима у којима је честа контрола ХБВ ДНК отежана, какви су и услови у Србији, у циљу безбедности болесника саветује се профилактичка примена НА уместо њихове преемптивне примене, односно праћења и увођења НА тек у случају уочене реактивације.

Пацијенти са екстрахепатичким манифестацијама

- 1. Код HBsAg позитивних пацијената са детектабилном виремијом треба започети терапију НА. (B1)**
- 2. Код пацијената код којих постоје имунски-посредоване екстрахепатичке манифестације контраиндикована је примена PegIFN α . (C1)**

Екстрахепатичке манифестације које се могу јавити у току хроничне ХБВ инфекције су васкулитис, кожне манифестације (пурпура), артралгије, периферна неуропатија и гломерулонефритис. Мешана криоглобулинемија, позитивни реума фактор као и повишени маркери запаљења такође се могу видети. Примена НА је безбедна и препоручује се код ових болесника у случају постојања вирусне репликације. [8,9] Примена пегилованог интерферона је контраиндикована и може довести до погоршања имунски-посредованих компликација. [8,9] Примена кортикостероида, плазмаферезе и других имуносупресивних лекова може бити корисна на почетку лечења уз обавезну примену НА. [8,9]

Имуносупримирани пацијенти

- 1. Сви пацијенти који се припремају за било коју врсту имуносупресивне терапије морају бити тестирани на HBsAg, анти HBc и анти HBs антитела. (A1)**
- 2. Сви HBsAg позитивни пацијенти морају добити терапију (уколико имају индикације) или профилаксу НА са високом баријером за резистенцију – ETV, TDF или TAF. (B1)**
- 3. HBsAg негативни, анти HBs позитивни пацијенти треба да добију такође профилаксу НА уколико се припремају за имуносупресивну терапију високог или средњег ризика за ХБВ реактивацију. (B1)**

Сви пацијенти који се припремају за било коју врсту имуносупресивне терапије морају бити тестирани на HBsAg, анти HBc и анти HBs антитела. [8,9] Пацијенти који су ХБВ наивни и немају позитивна анти HBs антитела као последицу раније вакцинације, морају се вакцинисати против ХБВ, при чему се код имуносупримираних болесника саветује примена дупле дозе вакцине као и вакцинација по убрзаном режиму уколико се планира увођење имуносупресивне терапије пре него што се може завршити стандардни режим вакцинације. [8,9,61]

Сви HBsAg позитивни пацијенти морају добити антивирусну терапију (уколико имају индикације) или профилаксу НА са високом баријером за резистенцију, односно ETV TDF или TAF у циљу спречавања реактивације ХБВ инфекције [8,9] Под ХБВ реактивацијом подразумева се изненадни пораст ХБВ репликације код HBeAg негативне хроничне инфекције или HBsAg негативних болесника са прележаном ХБВ инфекцијом (HBsAg негативни, анти HBc позитивни). [9] Дефинише се као појава ХБВ ДНК од преко 100 IU/ml или HBsAg позитивности код болесника са претходно недетектабилном виремијом и/или HBsAg, или, код болесника са претходно детектабилном виремијом, њен пораст за бар десетпута у односу на базалне вредности. Ризик од реактивације ХБВ инфекције код HBsAg позитивних, али и HBsAg негативних, анти HBc позитивних болесника је значајан приликом примене имуносупресивне терапије при чему се различите врсте имуносупресива могу поделити према ризику од реактивације на оне са високим, средњим и ниским ризиком (Табела 14). [8,9,62]

Стога, примена профилаксе НА се саветује не само код HBsAg позитивних већ и код HBsAg негативних, анти HBc позитивних болесника код којих се планира имуносупресивна терапија са високим ризиком за реактивацију, док се у случају примене имуносупресивне терапије средњег и ниског ризика према EASL-у саветујетзв. „преемптивна” терапија која подразумева учестало праћење ХБВ ДНК и HBsAg (једном у један до два месеца) и увођење НА у случају појаве било ког од ових маркера. [8,9] У условима када је упитна комплијанса болесника за овако често праћење као и у условима када је овакво праћење немогуће, или када нисмо сигурни којој групи ризика одређена имуносупресивна терапија припада саветује се ипак примена профилаксе НА, а не „преемптивна” терапија. С обзиром на наша искуства и услове праћења и комплијансе у нашој земљи

наша препорука јесте управо примена профилаксе НА код свих анти НВс позитивних болесника код којих се планира имуносупресивна терапија изузев код оних код којих се планира терапија која има јасно мали ризик одреактивацијеХБВ. [63]

Терапију НА код оних који имају стандардне индикација за лечење ХБВ спроводити у складу са истим, а код болесника код којих су НА уведени у смислу профилаксе ХБВ реактивације, НА је потребно примењивати све време трајања имуносупресивне терапије као и најмање 12 месеци (а за режиме који садрже ритуксимаб и друга анти CD20 антитела 18 месеци) након њеног завршетка уз обавезно редовно праћење болесника (АЛТ, ХБВ ДНК, НВsAg) на тримесеца током још најмање годину дана након тога. [8,9,62,64]

Табела 14. Категоризација различитих имуносупресивних лекова у зависности од ризика за реактивацију хроничне ХБВ инфекције према *Asia-Pacific Association for the Study of the Liver (APASL)* и ЕАСЛ 2025. [9,62]

НВsAg позитивни	НВsAg негативни, антиНВс IgG позитивни
Висок ризик од реактивације>10%	
Лекови који изазивају деплецију В-лимфоцита (ритуксимаб, офатумумаб), анти CD20моноклонска антитела -МоAb)	Лекови који изазивају деплецију В-лимфоцита (ритуксимаб, офатумумаб), анти CD20 МоAb)
Деривати антрациклина (доксорубицин, епирубицин)	Имуносупресија у оквиру трансплантације стем ћелије
Умерена (преднизолон 10-20mg дневно или њој еквивалентна доза других кортикостероида) или висока дневна дозакортикостероида (преднизолон>20 mg дневно, или њој еквивалентна доза)≥4 недеље	Терапија НСС (ТАСЕ, радиотерапија, комбинована терапија)
Моћни TNF-α инхибитори (адалимумаб, цертолизумаб, инфликсимаб, голимумаб)	Лекови који изазивају деплецију Т лимфоцита (белатацепт)
Локална терапија НСС, укључујући и ТАСЕ, радиотерапију, ресекцију, аблацију, као и системска терапија	Антрациклини
Инхибитори тирозин-киназе (нпр. иматиниб, нилотиниб)	
ЈАК инхибитори	
Имуносупресија у оквиру трансплантације стем ћелије	
Циклофосфамид	
Антагонисти интерлеукин-6 рецептора	
Средњи ризик одреактивације 1-10%	
Мање моћни TNF-α инхибитори (етанерцепт)	TNF-α инхибитори (етанерцепт, адалимумаб, цертолизумаб, инфликсимаб, голимумаб..)
Инхибитори цитокина или интегрин (нпр. абатацепт, устекинумаб, натализумаб, ведолизумаб)	Инхибитори цитокина или интегрин (нпр. абатацепт, устекинумаб, натализумаб, ведолизумаб)
	Инхибитори тирозин-киназе (нпр. иматиниб, нилотиниб)
Инхибитори имунофилина, укључујући циклоспорин	Инхибитори имунофилина, укључујући циклоспорин
Протеазомни инхибитори (нпр. бортезомиб)	Протеазомни инхибитори (нпр. бортезомиб)
Мала дневна дозакортикостероида (преднизолон <10 mg дневно, или њој еквивалентна доза) ≥4 недеље	Умерена (преднизолон 10-20mg дневно или њој еквивалентна доза других кортикостероида) или висока дневна дозакортикостероида (преднизолон >20 mg дневно, или њој еквивалентна доза) ≥4 недеље Висока доза кортикостероида ≥40 mg дневно
Системска хемиотерапија	ЈАК инхибитори
	Циклофосфамид
Низак ризик од реактивације<1%	
Традиционални имуносупресиви (азатиоприн, метотрексат, 6-меркаптопурин)	Традиционални имуносупресиви (азатиоприн, метотрексат, 6-меркаптопурин)
Интраартикуларни кортикостероиди	Мала дневна доза кортикостероида (преднизолон<10 mg дневно или њој еквивалентна доза) ≥4 недеље
Било која дневна доза кортикостероида краће од 7 дана	Микофенолат мофетил
Микофенолат мофетил	

Хронична ХБВ инфекција код здравствених радника

1. ХБВ инфекција није разлог за удаљавање здравствених радника из праксе у области медицине, хирургије и стоматологије. (C1)
2. Здравствени радници који обављају инвазивне процедуре, а имају ниво ХБВ ДНК >200 IU/ml могу бити лечени и то ентекавиром, TDF или TAF у циљу смањења ризика за трансмисију на пацијенте током обављања потенцијално ризичних процедура. (B2)

ХБВ инфекција није разлог за удаљавање здравствених радника из праксе у области медицине, хирургије и стоматологије. [65] Међутим, индикације за примену антивирусне терапије код здравствених радника који обављају потенцијално ризичне тј. инвазивне процедуре разликују се од општих препорука. Наиме, како се сматра да је ризик од трансмисије ХБВ оваквим процедурама минималан, тј. није забележен случај трансмисије на пацијента уколико је ниво ХБВ ДНК < 200 IU/ml, може се саветовати терапија НА и то ентекавиром, TDF или TAF код здравствених радника са нивоом ХБВ ДНК изнад овог нивоа. [8,9] Препоруке се разликују те тако CDC препоручује да ниво виремије буде испод 1.000 IU/ml, док су препоруке у многим земљама да се анти-вирусна терапија уводи уколико је ХБВ ДНК > 2.000 IU/ml. [65,66]

Хронична ХБВ инфекција у трудноћи

1. Скрининг за присуство HBsAg се препоручује свим трудницама у првом триместру трудноће, а уколико тада није учињен, онда у било ком тренутку у току трудноће када се трудница јави на преглед. (A1)
2. Труднице са хроничним Б вирусним хепатитисом и узнапредовалом фиброзој јетре треба лечити применом TDF или TAF. (B1)
3. Код трудница које су већ на антивирусној терапији од пре трудноће, уколико имају узнапредовалу фиброзу или цирозу потребно је и даље их лечити, али је потребно превести их на терапију TDF или TAF уколико су на терапији неким другим НА. (B1)
4. Уколико трудница нема узнапредовалу фиброзу, али има висок ниво ХБВ ДНК (>200.000 IU/ml) саветује се увођење антивирусне терапије (TDF или TAF) пре трећег триместра трудноће. (A1)
5. Код жена у репродуктивном периоду које планирају потомство, а немају узнапредовалу фиброзу, саветује се одлагање антивирусне терапије до после порођаја. (B2)
6. Имунопрофилактика хепатитиса Б имуноглобулинима (ХБИГ) и вакцином унутар 12h од рођења је индикована код свих неонатуса HBsAg позитивних мајки. (B1)
7. Одлука о начину порођаја доноси се искључиво на основу акушерских индикација. (B1)
8. HBsAg позитивне мајке могу да доје уколико је дете примило имунопрофилактику на рођењу. (C1)
9. HBsAg позитивне мајке које су на терапији TDF такође могу да доје. (C3)
10. Инвазивне процедуре током трудноће (нпр. амниоцентеза) повећавају ризик од трансмисије ХБВ. Оне се могу спровести уз претходни разговор са трудницом. (C2)

ХБВ инфекција у трудноћи не утиче битније на сам ток трудноће. Такође, труднице са хроничним Б вирусним хепатитисом немају већи ризик од погоршања болести јетре, осим уколико се ради о пацијенткињама са одмаклом фиброзој код којих може доћи до егзацербације хепатитиса па и декомпензације функције јетре. Вертикална трансмисија може се догодити у свим фазама трудноће, а највећи ризик од трансмисије је у току порођаја. [8,9,13] Најзначајнији фактор ризика за перинаталну трансмисију је ниво ХБВ ДНК труднице. До 40% новорођенчади имаће детектабилне нивое ХБВ ДНК у серуму на рођењу, али неће и сви они постати хронично заражени. Ризик од трансмисије је већи код трудница са нивоом ХБВ ДНК > 200.000 IU/ml, док је исти занемарљив (0,04%) уколико је виремија код мајке мања и уколико новорођенче прими имунопрофилактику.

Код HBsAg позитивних жена у репродуктивном периоду саветује се разговор о планирању породице пре одлуке о примени антивирусне терапије. [8] Уколико жена нема одмакну фиброзу, а планира трудноћу, саветује се да се примена антивирусне терапије одложи до порођаја. [8,9,67] Уколико постоји узрапредовала фиброза, саветује се примена терапије. [8,9,67] Може се покушати са применом терапије PegIFN α с обзиром на дефинисану дужину трајања терапије, уз обавезну примену контрацепције током примене овог терапијског модалитета. [8,9] Уколико ова терапија није могућа или није успела, индикована је примена TDF или TAF коју је потребно наставити и у току трудноће и након порођаја.

Уколико се код труднице *de novo* открије ХБВ инфекција, саветује се примена TDF или TAF у случају узрапредовале фиброзе. Уколико трудница нема узрапредовалу фиброзу, а присутна је вирусна концентрација > 200.000 IU/ml, индикована је примена TDF или TAF, идеално пре уласка у трећи триместар трудноће. [9] Већина студија сугерисала је почетак између 28 и 32 недеље гестације, док је једна студија базирана на подацима из реалне праксе сугерисала започињање терапије пре 25. недеље гестације. [8,9,68-71] Антивирусну терапију започету због високе вирусне концентрације мајке и ради превенције вертикалне трансмисије треба наставити до 12 недеља постпартално. [8,9,71] Оваква примена антивирусне профилаксе додатно смањује ризик од трансмисије ХБВ током порођаја уз обавезну имунопрофилактику новорођенчета свих HBsAg позитивних мајки. Имунопрофилактика подразумева примену ХБИГ 0,5ml интрамускуларно и вакцине унутар 12h од рођења, при чему је потребно наставити вакцинацију детета по режиму који подразумева три или четири дозе вакцине. [8,9,17,70] Вакцина се инјектује у један екстремитет, а имуноглобулин у други. Децу рођену од HBsAg позитивних мајки потребно је тестирати са навршених девет до 12 месеци или након једног до два месеца од завршене вакцинације и то на HBsAg и антиHBs. Не препоручује се тестирање на анти HBc јер се може одржавати позитивним све до 24 месеца услед пасивног преласка мајчиних антитела током трудноће. [71]

HBsAg позитивне мајке могу да доје уколико је дете примило имунопрофилактику на рођењу. У мајчином млеку се могу наћи мале концентрације тенофовира чија је биорасположивост мала и дете је изложено само малим концентрацијама лека, мањим него током изложености леку у току трудноће. [8,9,67]

Одлука о начину порођаја доноси се искључиво на основу акушерских индикација. Царски рез се може саветовати уз озбиљну евалуацију ризика и користи, код мајки код којих је вирусна концентрација пред порођај већа од 200.000 IU/ml. [8,9] Инвазивне процедуре током трудноће (нпр. амниоцентеза, хориоцентеза итд) повећавају ризик од трансмисије ХБВ. Оне се могу спровести уз претходни разговор са трудницом у коме ће јој бити објашњени ризици и користи поменутих процедура и њихов утицај на даље одлуке у вези са трудноћом. [8,9,73]

Специфичности лечења хроничне ХБВ инфекције код деце

- 1. Ток болести је код деце углавном благ и већина деце не испуњава стандардне критеријуме за увођење терапије за лечење ХБВ инфекције. (B1)**
- 2. Код деце која испуњавају критеријуме за лечење препорука је примена ETV, TDF, TAF и PegIFN α . (B2)**
- 3. Код HBeAg позитивне деце са стално повишеним нивоом АЛТ потребно је одређивање АЛТ свака три месеца током годину дана. (B1)**
- 4. Антивирусну терапију треба размотрити уколико су нивои серумске АЛТ повишени током најмање шест месеци код HBeAg-позитивних, односно 12 месеци код HBeAg-негативних како би се избегло лечење пацијената код којих је у току спонтане HBeAg сероконверзија. (C1)**
- 5. Терапија пегилованим интерфероном дефинисане дужине трајања је лек избора за лечење HBeAg позитивне деце са стално повишеним нивоом АЛТ. (A1)**

Природни ток и дугорочни исход ХБВ инфекције стечене у детињству зависи од узраста када се инфекција догодила. У случају вертикалне трансмисије хронични хепатитис Б развија се код

90% заражених, док се тај проценат смањује на 30% у случају заражавања у првих пет година живота, односно мање од 5% код старије имунокомпетентне деце и одраслих. [74] Код деце са хроничном ХБВ инфекцијом ток болести је углавном благ и већина деце не испуњава стандардне критеријуме за увођење терапије. [8,9,75,76] Код деце која испуњавају критеријуме за лечење препорука је примена НА са високом баријером за развој резистенције ETV, TDF, TAF као и примена PegIFN α . Лекови који су одобрени за примену код деце за лечење хроничног Б вирусног хепатитиса и узраст за који су исти одобрени приказан је у Табели 15. [75] Ламивудин односно адефовир више нису препорука за лечење деце због великог ризика за настанак резистенције на ове лекове.

Табела 15. Лекови одобрени за лечење хепатитиса Б код деце

	Старост за коју је лек одобрен	Доза лека	Формулација лека
Пегиловани интерферон alfa-2a	≥ 3 год.	180 μ g/1,73 m ² једном недељно	Супкутана инјекција
Ентекавир	≥ 2 год.	10-30 kg: 0,015 mg/kg дневно (максимално 0.5 mg) > 30 kg: 0,5 mg дневно	Раствор за оралну примену (0,05 mg/mL) или таблете (0,5 mg и 1 mg)
Тенофовир дисопроксил фумарат	≥ 2 год. ¹	8 mg/kg дневно (максимално 300 mg)	Прашак за оралну суспензију (40 мги 1 g) или таблете (300 mg)
	≥ 12 год. ¹	300 mg дневно	
Тенофовир алафенамид	≥ 6 год. ²	25 mg дневно	Таблете (25 mg)
Ламивудин	≥ 3 год.	3 mg/kg једном дневно (максимално 100 mg)	Раствор за оралну примену (5 mg/mL) или таблете (100 mg)

Напомене: ¹ Одобрен за узраст ≥ 2 године од стране Европске Агенције за лекове (ЕМА) и за старост преко 12 година од стране *United States Food and Drug* (FDA).

² Одобрен од стране ЕМА независно од узраста за телесну масу > 25 kg.

Прилагођено према: Stinco M, Rubino C, Trapani S, Indolfi G. Treatment of hepatitis B virus infection in children and adolescents. *World J Gastroenterol* 2021;27(36):6053-6063

Литература

- Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: A systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet* 2015;386:1546–1555
- Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: New estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine* 2012;30:2212–2219.
- Coalition for global hepatitis elimination. Доступно на: <https://www.globalhep.org/data-profiles/countries/serbia>. Приступљено 22. јануара 2025.
- Goldstein ST. A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact. *Int J Epidemiol.* 2005// 2005;34
- European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012;57:167–185.
- Raffetti E, Fattovich G, Donato F. Incidence of hepatocellular carcinoma in untreated subjects with chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. *Liver Int* 2016;36:1239–1251.
- Varbobitis I, Papatheodoridis GV. The assessment of hepatocellular carcinoma risk in patients with chronic hepatitis B under antiviral therapy. *Clin Mol Hepatol* 2016;22:319–326.
- European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017;67:370-398.

9. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2025 May 8:S0168-8278(25)00174-6. doi: 10.1016/j.jhep.2025.03.018. Epub ahead of print. PMID: 40348683.
10. European Association for Study of LiverAsociacion Latinoamericana para el Estudio del Hgado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015;63:237–264.
11. de Franchis, R. Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: report of the Baveno VI Consensus Workshop: stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol*. 2015; 63:743–752
12. Zhang X, Song J, Zhang Y, et al. Baveno VII algorithm outperformed other models in ruling out high-risk varices in individuals with HBV-related cirrhosis. *J Hepatol*2023; 78:574–583.
13. Rodemerk H, Berg T, van Bommel F. Hepatitis B treatment. In Wedemeyer, Berg, Mauss, Keitel, Rockstroh, Sarrazin. *Hepatology –a clinical textbook*. 11th edition 2024.
14. Papatheodoridis G.V, Idilman R. Dalekos G. N. et al. The risk of hepatocellular carcinoma decreases after the first 5 years of entecavir or tenofovir in Caucasians with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2017; 66 (5), 1444–1453.
15. Papatheodoridis, G. V., Chan, H. L.-Y., Hansen, B. E., Janssen, H. L. A. & Lampertico, P. Risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: assessment and modification with current antiviral therapy. *J Hepatol* 2015; 62:956–967.
16. Marcellin, P., Gane, E. & Buti, M. et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet* 2013; 381 (9865): 468–475.
17. WHO.Guidelines for the prevention, diagnosis, care and treatment for people with chronic hepatitis B infection 2024.
18. Terrault NA, Bzowej NH, Chang K-M, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH, et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology* 2016;63:261–283.
19. Lok AS, McMahon BJ, Brown RS, Wong JB, Ahmed AT, Farah W, et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2016;63:284–306
20. Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Liaw YF, Lok A. Follow-up and indications for liver biopsy in HBsAg-negative chronic hepatitis B virus infection with persistently normal ALT: A systematic review. *J Hepatol* 2012;57:196–202.
21. Yoo J.J, Jung EA, Kim SG, et al. Risk of dyslipidaemia in people living with HIV who are taking tenofovir alafenamide: a systematic review and meta-analysis *J Int AIDS Soc*. 2024; 27, e26358
22. Choi H.S.J, Hirode G, Chen C.H.**Differential relapse patterns after discontinuation of entecavir vs tenofovir disoproxil fumarate in chronic hepatitis B.** *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023; **21**:1513-1522.e4
23. Höner zu Siederdisen, C. Hui, A.J. Sukeepaisarnjaroen, W. **Contrasting timing of virological relapse after discontinuation of tenofovir or entecavir in Hepatitis B e antigen-negative patients.***J Infect Dis* 2018; **218**:1480-1484.
24. Su T.H, Yang H.C, Tseng T.C. **Distinct relapse rates and risk predictors after discontinuing tenofovir and entecavir therapy.***J Infect Dis*. 2018; **217**:1193-1201.
25. Fang H.W, Jeng W.J, Hu T.H. Higher relapse rate in HBsAg-negative patients after cessation of tenofovir alafenamide compared with entecavir or tenofovir disoproxil fumarate.*Am J Gastroenterol* 2025. Jan 17. doi: 10.14309/ajg.0000000000003324. Epub ahead of print. PMID: 39820130.
26. Peng CW, Jeng WJ, Yang HI, Liu YC, Chien RN, Liaw YF. A switch from tenofovir to entecavir prior to hepatitis B treatment cessation is associated with a reduced risk of off-therapy relapse: An observational study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2022 Nov;37(11):2164-2172. doi: 10.1111/jgh.15966.

27. Papatheodoridis G, Vlachogiannakos I, Cholongitas E, Wurstthorn K, Thomadakis C, Touloumi G, Petersen J. Discontinuation of oral antivirals in chronic hepatitis B: A systematic review. *Hepatology* 2016 May;63(5):1481-92. doi: 10.1002/hep.28438.
28. Chang ML, Liaw YF, Hadziyannis SJ. Systematic review: cessation of long-term nucleos(t)ide analogue therapy in patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2015 Aug;42(3):243-57. doi: 10.1111/apt.13272.
29. Chi H, Hansen BE, Yim C, Arends P, Abu-Amara M, van der Eijk AA, Feld JJ, de Knegt RJ, Wong DK, Janssen HL. Reduced risk of relapse after long-term nucleos(t)ide analogue consolidation therapy for chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 May;41(9):867-76. doi: 10.1111/apt.13150.
30. Chang, T.-T., Liaw, Y.-F. & Wu, S.-S. et al. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010b; 52 (3), 886–89.
31. Zoulim F, Locarnini S. Optimal management of chronic hepatitis B patients with treatment failure and antiviral drug resistance. *Liver Int* 2013;33:116–124.
32. Zoulim F, Locarnini S. Management of treatment failure in chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2012;56:S112–S122
33. Chen X, Chen X, Chen W, Ma X, Huang J, Chen R. Extended peginterferon alfa-2a (Pegasys) therapy in Chinese patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J Med Virol* 2014;86:1705–1713.
34. Marcellin P, Bonino F, Yurdaydin C, Hadziyannis S, Moucari R, Kapprell HP, et al. Hepatitis B surface antigen levels: Association with 5-year response to peginterferon alfa-2a in hepatitis B e-antigen-negative patients. *Hepatol Int* 2013;7:88–97.
35. Wang FY, Li B, Li Y, Liu H, Qu WD, Xu HW, et al. Entecavir for patients with hepatitis b decompensated cirrhosis in China: a meta-analysis. *Sci Rep* 2016;6:32722.
36. Zhang X, Liu L, Zhang M, Gao S, Du Y, An Y, et al. The efficacy and safety of entecavir in patients with chronic hepatitis B- associated liver failure: a meta-analysis. *Ann Hepatol* 2015;14:150–160.
37. Miquel M, Núñez Ó, Trapero-Marugán M, Díaz-Sánchez A, Jiménez M, Arenas J, et al. Efficacy and safety of entecavir and/or tenofovir in hepatitis B compensated and decompensated cirrhotic patients in clinical practice. *Ann Hepatol* 2013;12:205–212
38. Liaw YF, Raptopoulou-Gigi M, Cheinquer H, Sarin SK, Tanwandee T, Leung N, Peng CY, Myers RP, Brown RS Jr, Jeffers L, Tsai N, Bialkowska J, Tang S, Beebe S, Cooney E. Efficacy and safety of entecavir versus adefovir in chronic hepatitis B patients with hepatic decompensation: a randomized, open-label study. *Hepatology*. 2011 Jul;54(1):91-100. doi: 10.1002
39. Shim JH, Lee HC, Kim KM, Lim YS, Chung YH, Lee YS, Suh DJ. Efficacy of entecavir in treatment-naïve patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2010 Feb;52(2):176-82. doi: 10.1016/j.jhep.2009.11.007.
40. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents 2016. Доступно на: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf>.
41. Lampertico P, Maini M, Papatheodoridis G. Optimal management of hepatitis B virus infection – EASL Special Conference. *J Hepatol* 2015;63:1238–1253.
42. Wendon J, Cordoba J, Dhawan A, Larsen FS, Manns M, Nevens F, Samuel D, Simpson KJ, Yaron I, Bernardi M. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol* 2017; 66:1047-1081.
43. Jochum C, Maischack F, Anastasiou OE, Verheyen J, Timm J, Bechmann L, et al. Treatment of fulminant acute Hepatitis B with nucleos(t)ide analogues is safe and does not lead to secondary chronification of Hepatitis B. *Z Gastroenterol* 2016;54:1306–1311
44. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol* 2016;64:433–485.

45. Fox AN, Terrault NA. The option of HBIG-free prophylaxis against recurrent HBV. *J Hepatol* 2012;56:1189–1197.
46. Wang P, Tam N, Wang H, Zheng H, Chen P, Wu L, et al. Is hepatitis B immunoglobulin necessary in prophylaxis of hepatitis B recurrence after liver transplantation? A meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e104480.
47. Fernández I, Loinaz C, Hernández O, Abradelo M, Manrique A, Calvo J, et al. Tenofovir/entecavir monotherapy after hepatitis B immunoglobulin withdrawal is safe and effective in the prevention of hepatitis B in liver transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2015;17:695–701.
48. Roche B, Samuel D. Withdrawal of posttransplant hepatitis B virus prophylaxis: A blind test. *Liver Transpl*. 2016;22:1183–5. doi: 10.1002/lt.24511.
49. Faria LC, Gigou M, Roque-Afonso AM, Sebah M, Roche B, Fallot G. et al. Hepatocellular carcinoma is associated with an increased risk of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation. *Gastroenterology*. 2008;134:1890–9; quiz 2155. doi: 10.1053/j.gastro.2008.02.064.
50. Ayoub WS, Martin P, Bhamidimarri KR. Hepatitis B Virus Infection and Organ Transplantation. *Gastroenterol Hepatol*. 2018;14:33–40.
51. Visag-Castillo V. Mini-review. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Rev Med Hosp Gen Méx* 2018; 81(2):97---101.
52. British Transplantation Society Guidelines. Guidelines for Hepatitis B & Solid Organ Transplantation. 1st Edition, 2018. Доступно на: https://bts.org.uk/wp-content/uploads/2018/03/BTS_HepB_Guidelines_FINAL_09.03.18.pdf. Приступљено 22. јануара 2025.
53. Saab S, Waterman B, Chi AC, Tong MJ. Comparison of different immunoprophylaxis regimens after liver transplantation with hepatitis B core antibody positive donors: a systematic review. *Liver Transpl* 2010; 16: 300-7.
54. Mutimer DJ. Prevention of de novo hepatitis B infections: more seems no better. *Liver Transpl* 2010; 16: 256-8.
55. Fabrizi F, Martin P, Messa P. Novel perspectives on the hepatitis B virus vaccine in the chronic kidney disease population. *Int J Artif Organs* 2015;38:625–631.
56. Lindemann M, Zaslavskaya M, Fiedler M, Wilde B, Heinemann FM, Heinold A, et al. Humoral and cellular responses to a single dose of fendrix in renal transplant recipients with non-response to previous hepatitis B vaccination. *Scand J Immunol* 2017;85:51–57.
57. Cholongitas E, Tziomalos K, Pipili C. Management of patients with hepatitis B in special populations. *World J Gastroenterol* 2015;21:1738–1748
58. Gajurel K, Stapleton JT. Hepatitis viruses in kidney transplantation. *Semin Nephrol* 2016;36:386–396
59. Yap DY, Yung S, Tang CS, Seto WK, Ma MK, Mok MM, et al. Entecavir treatment in kidney transplant recipients infected with hepatitis B. *Clin Transplant* 2014;28:1010–1015.
60. Chan HL, Fung S, Seto WK, Chuang W-L, Chen C-Y, Kim HJ, et al. Tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016;1:185–195.
61. Koffas A, Dolman GE, Kenedy PTF. Hepatitis B reactivation in patients treated with immunosuppressive drugs: a practical guide for clinicians. *Clin Med* 2018; 18(3):212-8.
62. Lau G, Yu ML, Wong G, Thompson A, Ghazianian H, Hou JL, et al. APASL clinical practice guideline on hepatitis B reactivation related to the use of immunosuppressive therapy. *Hepatol int* 2021;1-18.
63. Popović N, Stojković-Švrtlih N, Simonović-Babić J, Boričić I, Tomanović N, Mitrović N, Delić D. The efficacy of lamivudine in the treatment of reactivation of chronic hepatitis B virus infection in patients on immunosuppressive therapy. *Srp Arh Celok Lek* 2011, 139(11-12):824-7. Serbian. doi: 10.2298/sarh1112824p.

64. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* 2018;67:1560-99.
65. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated CDC recommendations for the management of hepatitis B virus infected health-care providers and students. *MMWR Recomm Rep*. 2012; 61:1-12.
66. Gerlich WH. Reduction of infectivity in chronic hepatitis B virus carriers among healthcare providers and pregnant women by antiviral therapy. *Intervirology* 2014;57:202–211.
67. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM); Martina L. Badell, MD; Malavika Prabhu, MD; Jodie Dionne, MD; Alan T. N. Tita, MD, PhD; and Neil S. Silverman, MD; SMFM Publications Committee. Society for Maternal-Fetal Medicine. Consult Series #69: Hepatitis B in pregnancy: updated guidelines. Доступно на: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(23\)02173-7/pdf](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(23)02173-7/pdf). Приступљено 14. фебруара 2025.
68. Liu J, Wang J, Jin D, Qi C, Yan T, Cao F, et al. Hepatic flare after telbivudine withdrawal and efficacy of postpartum antiviral therapy for pregnancies with chronic hepatitis B virus. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32:177–183.
69. Brown RS Jr, McMahon BJ, Lok AS, Wong JB, Ahmed AT, Mouchli MA, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Mohammed K. Antiviral therapy in chronic hepatitis B viral infection during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2016 Jan;63(1):319-33. doi: 10.1002/hep.28302.
70. Li W, Jia L, Zhao X, Wu X, Tang H. Efficacy and safety of tenofovir in preventing mother-to-infant transmission of hepatitis B virus: a meta-analysis based on 6 studies from China and 3 studies from other countries. *BMC gastroenterology*. 2018 Dec;18:1-1.
71. Shen M, He S, Yao N, Li R, Wang J, Zhong W, Wang J, Wang H, Xie L, Zhuang G, Zhang L. Real-world clinical data-driven modelling on the initiation time of antiviral prophylaxis among pregnant women with chronic hepatitis B infection. *Journal of Hepatology*. 2025 May 1;82(5):816-25.
72. CDC: Clinical overview of perinatal hepatitis B. Доступно на: <https://www.cdc.gov/hepatitis-b/hcp/prenatal-provider-overview/index.html>. Приступљено 14. фебруара 2025.
73. Society for Maternal-Fetal M, Dionne-Odom J, Tita AT, Silverman NS. #38: Hepatitis B in pregnancy screening, treatment, and prevention of vertical transmission. *Am J Obstet Gynecol*. Jan 2016;214(1):6–14.
74. McMahon BJ, Alward WL, Hall DB, Heyward WL, Bender TR, Francis DP, Maynard JE. Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *J Infect Dis* 1985;151:599–603.
75. Stinco M, Rubino C, Trapani S, Indolfi G. Treatment of hepatitis B virus infection in children and adolescents. *World J Gastroenterol* 2021;27(36):6053-6063.
76. Sokal EM, Paganelli M, Wirth S, Socha P, Vajro P, Lacaille F, et al. Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines. *Journal of Hepatology* 2013; 59 (4): 814 – 829.

5. ТЕРАПИЈА ХЕПАТИТИС Ц ВИРУСНЕ ИНФЕКЦИЈЕ

Жељко Мијаиловић

Увод

Примарни циљ лечења је излечење хепатитис Ц вирусне (ХЦВ) инфекције, односно постизање трајног или стабилног вирусолошког одговора (СВО), дефинисаног као недектабилност ХЦВ рибонуклеинске киселине (РНК), након завршеног лечења. Рецидив инфекције се јавља у мање од 0,2% случајева након шестомесечног периода праћења. СВО је генерално повезан са нормализацијом трансаминаза и побољшањем или регресијом некроинфламације и фиброзе, те побољшањем функције јетре. Ризик од хепатоцелуларног карцинома (НСС) и морталитета узрокованог болешћу јетре, значајно се смањује, али не и елиминише. Ово нарочито важи за пацијенте са цирозом јетре који елиминишу ХЦВ. У поређењу са пацијентима који елиминишу ХЦВ, нелечени пацијенти и лечени који не постигну СВО, посебно у присуству коморбидитета (метаболички синдром, конзумирање алкохола и/или истовремена инфекција вирусом хепатитиса Б), ризик је значајно већи. [1] ХЦВ инфекција је такође удружена са бројним екстрахепатичким манифестацијама (ЕХМ), али елиминација вируса редукује морталитет узрокован њима. [2] Терапијски режими лечења ХЦВ у Србији приказани су у Табели 16.

Табела 16. Доступни терапијски протоколи у Републици Србији

Назив лека	Дозни облик	Дозирање
Софосбувир/велпатасвир	Таблета, садржи 400 mg софосбувира и 100 mg велпатасвира	1 таблета, једном дневно
Софосбувир/велпатасвир/воксилапревир	Таблета, садржи 400 mg софосбувира, 100 mg велпатасвира и 100 mg воксилапревира	1 таблета, једном дневно, са храном
Глеапревир/пибрентасвир	Таблета, садржи 100 mg глеапревира и 40 mg пибрентасвира	3 таблета, једном дневно, са храном
Гразопревир/елбасвир	Таблета, садржи 100 mg гразопревира и 50 mg елбасвира	1 таблета, једном дневно

Циљ терапије

1. Излечењем ХЦВ инфекције постиже се спречавање компликација хроничне болести јетре и екстрахепатичких манифестација, побољшање квалитета живота, уклањање стигматизације и даље преношење ХЦВ. (А1)

Циљ терапије је излечење ХЦВ како би се:

- а) спречиле компликације узроковане болешћу јетре и ванхепатичним болестима (укључујући некроинфламацију јетре, фиброзу, цирозу, декомпензацију цирозе, НСС, тешке ЕХМ и смрт);
- б) побољшао квалитет живота и уклонила стигма и изолација ових особа, и
- с) спречио даљи пренос ХЦВ (лечење као превенција).

Крајња тачка терапије

1. Крајња тачка терапије је постизање СВО 12 и 24 недеље од завршетка антивирусне терапије. (А1)

Крајња тачка је постизање СВО, који се дефинише као недетектабилна ХЦВ РНК у плазми пацијента 12 или 24 недеље по завршетку терапије, одређивана сензитивним молекуларним тестом са доњим лимитом детекције виремије ≤ 15 IU/mL. Регулаторна тела у Европи и Сједињеним Америчким Државама прихватају како СВО12 тако и СВО24 као крајње тачке терапије, јер је њихова

подударност преко 99%. [3] Код пацијената са узнатредовалом фиброзом (METAVIR скор F3) и цирозом (METAVIR скор F4), мора се наставити надзор над НСС јер ће СВО смањити, али не и потпуно елиминисати ризик од НСС.

Индикације за лечење

1. Саветује се лечење свих претходно нелечених или неуспешно лечених пацијента са ХЦВ инфекцијом без одлагања. (A1)
2. Лечење се генерално не препоручује код пацијента са ограниченим животним веком због коморбидитета који нису повезани са болешћу јетре. (B2)

И поред општеприхваћеног става свих удружења за болести јетре да све особе са ХЦВ инфекцијом треба лечити, посебно се истиче да је хитно потребно лечење за особе са:

- 1) узнатредовалом фиброзом или цирозом јетре (METAVIR скор F2, F3 или F4), укључујући компензовану (*Child-Pugh A*) и декомпензовану (*Child-Pugh B/C*) цирозу јетре;
- 2) клинички значајним ЕХМ (нпр. симптоматски васкулитис повезан са мешовитом криоглобулинемијом повезаном са ХЦВ, ХЦВ-ом узрокована нефропатија и нон-Хочкин Б ћелијски лимфом);
- 3) рецидивом ХЦВ инфекције након трансплантације јетре;
- 4) ризиком од брзог развоја болести јетре због истовремених коморбидитета (након трансплантације нејетрених солидних органа или матичних ћелија, са коинфекцијама хепатитис Б вирусом (ХБВ) и вирусом хумане имунодефицијенције (ХИВ), са дијабетесом мелитусом), и
- 5) ризиком од инфицирања ХЦВ (особе које конзумирају наркотице интравенским путем, мушкарци који имају сексуалне односе са мушкарцима (МСМ), жене у репродуктивном периоду које желе да затрудне, пацијенти на хемодијализи, затвореници).

Контраиндикације за лечење

1. Контраиндикувана је истовремена употреба одређених лекова који индукују цитохром П450 и П гликопротеин као што су карбамазепин, фенитоин и фенобарбитон. (A1)

Примена наведених лекова контраиндикувана је са свим терапијским режимима јер они значајно смањују концентрацију директно делујућих антивирусних агенаса (ДАА), односно антивирусних лекова за лечење хепатитиса Ц.

1. Режији лечења који садрже инхибиторе ХЦВ протеазе контраиндикувани су код пацијената са декомпензованом цирозом (*Child-Pugh B/C*) и код пацијената са претходним епизодама декомпензације. (A1)

Лекови из групе инхибитора протеазе који се налазе у режимима лечења у Србији су гразопревир, глекапревир и воксилапревир.

Процена пре започињања терапије

1. Пре започињања терапије, у циљу утврђивања најоптималнијег терапијског режима морају бити процењени тежина болести јетре и базални вирусолошки параметри. (A1)

Пре започињања антивирусног лечења неопходно је идентификовати пацијенте са цирозом јетре. Код ових пацијената поједини терапијски режими морају се посебно прилагодити, а пост-терапијски надзор над НСС је обавезан. Такође, то исто важи и за пацијенте са узнатредовалом фиброзом (METAVIR скор F3).

Стадијум фиброзе иницијално мора бити процењен неинвазивним методама као што је мерење еластографије јетре или серумских биомаркера, укључујући *APRI* или *FIB 4* скорове, који су

прилично јефтини и поуздани. [4] Биопсија јетре треба да буде резервисана само за случајеве када постоји несигурност или потенцијална, додатна етиологија (као што су метаболички синдром, алкохолна болест јетре и аутоимуна болест јетре). Неинвазивне методе за процену стадијума фиброзе не би требало користити након терапије, јер у тој ситуацији процене нису поуздане.

1. Неопходно је утврдити присуство евентуалних коморбидитета везаних за јетру. (A1)

Сви пацијенти треба да буду тестирани на HBsAg, анти-HBc, анти-HBs, анти-ХИВ и укупна анти-ХАВ антитела.

- 1. Потребно је предложити и спровести вакцинацију против ХБВ и хепатитис А вируса (ХАВ) код неимунних пацијената. (A1)**
- 2. Потребно је проценити употребу алкохола и психоактивних супстанци (ПАС) уз посебно саветовање. (A1)**
- 3. Потребно је утврдити присуство ЕХМ и сагледати бубрежну функцију (одређивање нивоа креатинина и јачине гломерулске филтрације, eGFR). (A1)**

Одређивање генотипа ХЦВ пре започињања терапије ДАА

- 1. Одређивање генотипа ХЦВ пре започињања лечења није неопходно уколико се примењују пангенотипски протоколи. (A1)**
- 2. Одређивање подтипова ХЦВ би могло помоћи у опредељивању за најоптималнији терапијски режим. (B1)**

Лечење пангенотипским протоколима, какви су софосбувир/велпатасвир и глекапревир/пибрентасвир, може се започети и без одређивања генотипа и подтипа, са великом вероватноћом успешног исхода лечења. У срединама где је одређивање генотипа и суптипа могуће, препорука је да се процедура изводи ради идентификовања пацијената који би имали највећу корист применом адекватног терапијског протокола. Мигранти који потичу из земаља у којима су заступљени подтипови ХЦВ који су нешто тежи за лечење, могу имати користи од одређивања генотипа и подтипа. На тај начин би се идентификовали подтипови ХЦВ који су отпорни на деловање инхибитора NS5A полимеразе (1л, 4р, 3б, 3г, 6у, 6в и неки други неодређени подтипови), што би могло да побољша ефикасност примењене терапије. [5,6]

Испитивање резистенције ХЦВ

- 1. Не препоручује се испитивање резистенције ХЦВ пре примене прве линије ДАА. (A1)**

У срединама у којимасе примењују терапијски протоколи за које је неопходно претходно испитивање резистенције и где су доступни наведене тестови (нарочито испитивање резистенције ХЦВ на инхибиторе NS5A полимеразе, са распоном аминокиселина 23-94), препоручује се њихова примена. [7]

Процена интеракције између лекова пре започињања терапије

- 2. Неопходна је темељна процена ризика од интеракција између лекова пре започињања примене ДАА као и након започињања лечења, због неопходности истовремене примене других медикамената у периоду лечења. (A1)**

Кључна интернет база за испитивање интеракција између лекова може се наћи на интернет адреси <https://www.hep-druginteractions.org>.

- 3. Интеракције између лекова су кључни фактор о коме треба водити рачуна при лечењу ХЦВ/ХИВ коинфицираних пацијената. (A1)**

Посебну пажњу треба посветити антиретровирусним лековима који су контраиндиковани или се не препоручују или захтевају модификацију дозе када се примењују заједно са одређеним протоколима ДАА.

4. Пацијенте треба едуковати о важности придржавања терапије, придржавању препорука за дозирање и пријављивању употребедругих прописаних лекова, лекова који се издају без рецепта, левокупљених путем интернета и супстанци за забаву и рекреацију. (A1)

Интеракције и контраиндикације терапијских режима за лечење ХЦВ инфекције са другим лековима приказани су у Табели 17.

Табела 17. Интеракције и контраиндикације терапијских режима за лечење ХЦВ инфекције

Лек	Интеракција / Препорука
Софосбувир/велпатасвир	
Рифампицин, рифабутин, карбамазепин, фенобарбитон, фенитоин	Контраиндиковани: смањење концентрације лекова и ефикасности
Инхибитори протонске пумпе	Избежавати. Ако је неопходно, применити са храном, четири сата пре ИПП; омепразол максимално 20 mg
Ефавиренз, етравирин, невирапин	Не препоручује се комбиновање
Антиретровирусни лекови (осим наведених)	Безбедна примена
Тенофовир дизопроксилфумарат (TDF) са ритонавиrom/кобицистатом	Пратити бубрежну функцију
Софосбувир/велпатасвир/воксилапревир	
Росувастатин	Контраиндикован: пораст концентрације 19x
Метотрексат, иматиниб, иринотекан, сулфасалазин итд.	Не препоручују се (BCRP супстрати)
Дабигатран	Контраиндикован: пораст концентрације 3x
Циклоспорин, едоксабан	Не препоручују се: значајно повећање нивоа лекова
Инхибитори протонске пумпе	Могуће узимање четири сата након obroка
TDF са фармакокинетским модификаторима	Пратити бубрежну функцију
Контрацептиви са етинилестрадиолом	Контраиндиковани
Прогестеронски контрацептиви	Дозвољени
ХИВ лекови: ефавиренз, атаназавир/ритонавир итд.	Не препоручује се комбиновање
Глекапревир/пибрентасвир	
Дабигатран	Контраиндикован: пораст нивоа у серуму 2,4x
Росувастатин, симвастатин, аторвастатин	Смањити дозу или избећи: интеракције са П-гп, BCRP, OATP1B1/3
Јаки и умерени индуктори П-гп и CYP3A	Контраиндиковани или се не препоручују
Циклоспорин, дарунавир, ритонавир	Опрез: може повећати ниво глекапревира
Контрацептиви са етинилестрадиолом	Контраиндиковани
Контрацептиви са прогестероном	Дозвољени
Инхибитори протонске пумпе	Размотрити потребу за применом
ХИВ терапија са атаназавиром/инхибиторима протеазе	Контраиндикована / не препоручује се
Гразопревир/елбасвир	
Карбамазепин, фенитоин, ефавиренз, етравирин, модафинил	Контраиндиковани
Јаки CYP3A инхибитори	Контраиндиковани или се не препоручују
Такролимус, статини, дабигатран, тикагрелор, кутиапин	Опрез: метаболизам преко CYP3A или П-гп

Лечење хроничног хепатитиса Ц код пацијената без цирозе или са компензованом цирозом (Child-Pugh A)

Општа начела лечења ових пацијената

1. У лечењу свих пацијената од хроничног хепатитиса Ц препоручује се примена режима који укључују искључиву примену ДАА. (A1)

Због своје ефикасности, безбедности, толерабилности и лакоће примене, за лечење ових пацијената препоручују се терапијски режими са ДАА (без примене пегилованог IFN α и рибавирина). [9,10,11,12,13] Ту спадају пацијенти који раније никада нису лечени због хроничног хепатитиса Ц, као и они који су раније неуспешно лечени (пегилувани IFN α и рибавирин; пегилувани IFN α , рибавирин и софосбувир или софосбувир и рибавирин). Следећи пангенотипски режими се препоручују за лечење пацијената инфицираних ХЦВ према доле наведеним препорукама:

- Комбинација софосбувира (400 mg) и велпатасвира (100 mg), једна таблета, примењује се једном дневно.
 - Комбинација глекапревира (300 mg) и пибрентасвира (120 mg), три таблете (свака садржи 100 mg глекапревира и 40 mg пибрентасвира), примењују се једном дневно са храном.
 - Комбинација софосбувира (400 mg), велпатасвира (100 mg) и воксилапревира (100 mg), једна таблета, примењује се једном дневно са храном.
 - Непангенотипска комбинација гразопревира (100 mg) и елбасвира (50 mg), једна таблета, примењује се једном дневно, примењује се за лечење пацијената са генотипом 1б.
2. Исти режими лечења треба да се користе код пацијената са ХЦВ/ХИВкоинфекцијом као и код пацијената без ХИВ инфекције, јер су вирусолошки резултати терапије идентични. (A1)
 3. Могу се користити генерички лекови, под условом да добављач испуњава и гарантује контролу квалитета. (A1)

Поједностављено лечење хроничног хепатитиса Ц (безгенотипизације и подтипизације) режимом пангенотипских лекова, код пацијената без цирозе или са компензованом (*Child-Pugh A*) цирозом

1. Процена пацијената пре лечења може бити ограничена на доказ о ХЦВ виремији и утврђивање присуства или одсуства цирозе неинвазивном методом. (A1)
2. Треба пажљиво проверити могуће интеракције између лекова и модификовати дозирање када је то потребно. (A1)
3. Одређивање виремије на крају лечења није неопходно. (B1)

Поједностављено лечење ХЦВ инфекције приказано је у Табели 18.

Табела 18. Поједностављено лечење хроничног хепатитиса Ц без одређивања генотипа и подтипа ХЦВ

Терапијска опција	Генотип	Постојање цирозе	Претходно лечење	Софосбувир/велпатасвир	Глекапревир/пибрентасвир
Поједностављено лечење без одређивања генотипа и подтипа ХЦВ	Сви генотипови	Без цирозе	Нису лечени	12 недеља	8 недеља
			Лечени		
		Присутна компензована цироза (<i>Child-Pugh A</i>)	Нису лечени		12 недеља
			Лечени		

С обзиром на високе стопе СВО12 које се очекују са овим режимима, у свим групама пацијената уколико се придржавају протокола лечења, тестирање на СВО се може изоставити (осим код пацијената са ризичним понашањем и ризиком од реинфекције, којима је потребно тестирање 12 недеља након завршетка лечења и сваке године након тога, кад год је могуће).

Лечење хроничног хепатитиса Ц код пацијената без цирозе или са компензованом (*Child-Pugh A*) цирозом, зависно од генотипа/подтипа

1. У срединама у којима је одређивање генотипа и подтипа ХЦВ доступно и приступачно и не ограничава приступ лечењу, ове информације остају корисне за оптимизацију вирусолошких резултата терапије ХЦВ инфекције. (A1)

Препоруке за лечење хроничног хепатитиса Ц након одређивања генотипа и подтипа приказане су у Табели 19.

Табела 19. Препоруке за лечење хроничног хепатитиса Ц у зависности од генотипа и подтипа ХЦВ

Терапијска Опција	Генотип	Постојање цирозе	Претходно лечење	Софосбувир/ велпатасвир	Глекапревир/ пирентасвир	Софосбувир/ велпатасвир/ воксилапревир	Гразопревир/ Елбасвир	
Лечење засновано на одређивању генотипа и подтипа ХЦВ	Генотип 1а, 1б, 2, 4, 5, 6	Без цирозе	Нису лечени	12 недеља	8 недеља	Не примењује се	12 недеља - примењује се само код генотипа 1б	
		Присутна компензована цироза (<i>Child-Pugh A</i>)	Лечени		12 недеља			
			Нису лечени					
	Генотип 3	Без цирозе	Нису лечени	12 недеља (дозирањем у односу на телесну тежину)*	8 недеља	Не примењује се	Не примењује се	
		Присутна компензована цироза (<i>Child-Pugh A</i>)	Лечени		12 недеља			
			Нису лечени		12 недеља			

Напомене: * Рибавирин се дозира према телесној тежини: за пацијенте до 75 kg, 1.000 mg; за пацијенте >75 kg, 1.200 mg)

** Пацијенти инфицирани генотипом 1б ХЦВ уколико немају цирозу или имају компензовану цирозу (*Child-Pugh A*), без обзира да ли су претходно лечени или не, могу да се лече комбинацијом: гразопревир/елбасвир у фиксним дозама током 12 недеља.

*** Ако се спроводи тестирање на резистенцију, само пацијенти који имају *NS5A Y93H* мутацију (*RAS*) на почетку лечења треба да се лече комбинацијом: софосбувир/велпатасвир са рибавирином дозираним према телесној тежини током 12 недеља или софосбувиром/велпатасвиром 12 недеља; пацијенти без *Y93H* мутације треба да се лече само софосбувиром/велпатасвиром 12 недеља.

Лечење пацијената са хроничним хепатитисом Ц и декомпенованом цирозом (*Child-Pugh B/C*), са или без индикација за трансплантацију јетре

Општа начела лечења пацијената са хроничним хепатитисом Ц и декомпенованом цирозом (*Child-Pugh B/C*) и компензованом цирозом (*Child-Pugh A*) са претходним епизодама декомпензације

1. Пацијенте са ХЦВ инфекцијом и декомпенованом цирозом (*Child-Pugh B/C*) треба лечити у специјализованим центрима у којима постоји реална могућност за спровођење трансплантације јетре. (A1)
2. Контраиндикована је примена режима који садрже инхибиторе протеаза. (A1)

Потребно је пажљиво праћење ових пацијената током лечења, са могућношћу прекида терапије уколико дође до погоршања декомпензације. Режими који садрже инхибиторе протеазе су контраиндиковани код пацијената са декомпенованом цирозом (*Child-Pugh B/C*), и код пацијената са компензованом цирозом (*Child-Pugh A*), са претходним епизодама декомпензације. [14]

3. Пацијенте са декомпенованом цирозом(*Child-Pugh B/C*), којинису на листи чекања за трансплантацију јетре и без истовремених коморбидитета који би могли утицати на њихово преживљавањетреба хитно лечити (A1)

Препоруке за лечење ових пацијената су приказане у Табели 20.

Табела 20. Режими лечења пацијената са хроничним хепатитисом Ц и декомпенованом цирозом јетре који нису на листи чекања за трансплантацију

Група пацијената	Терапија	Трајање и напомене
Пацијенти са декомпенованом цирозом (<i>Child-Pugh B/C</i>) Пацијенти са компензованом цирозом (<i>Child-Pugh A</i>) са претходним епизодама декомпензације	Софосбувир/велпатасвир + рибавирин (према телесној тежини)	12 недеља <75 kg: 1.000 mg рибавирина дневно >75 kg: 1.200 mg рибавирина дневно - Може се започети са 600 mg рибавирина дневно и прилагођавати по толеранцији
Исти пацијенти као у претходној групи, али са контраиндикацијом или лошом толеранцијом на рибавирин	Софосбувир/велпатасвир	24 недеље (без рибавирина)

4. Пацијенте са декомпенованом цирозом(*Child-Pugh B/C*), без НСС, којичекају трансплантацију јетре, са MELD скором <18-20, треба лечити пре трансплантације јетре. (A1)

Пацијенте са декомпенованом цирозом(*Child-Pugh B/C*), без НСС, којичекају трансплантацију јетре, са MELD скором $\geq 18-20$, треба најпре трансплантирати без антивирусног лечења, а ХЦВ инфекцију лечити након трансплантације јетре. Ако време чекања на листи за трансплантацију пређе шест месеци, пацијенте са декомпенованом цирозом (*Child-Pugh B/C*), без НСС, који чекају трансплантацију јетре са MELD скором $\geq 18-20$ треба лечити пре трансплантације, и то у зависности од локалних могућности.

Лечење хроничног хепатитиса Ц код пацијената који су примили трансплантат солидног органа (укључујући и јетру)

Лечење хепатитиса Ц код ХЦВ позитивног примаоца трансплантата јетре са посттрансплантацијским рецидивом ХЦВ инфекције

1. Сви пацијенти са посттрансплантацијским рецидивом ХЦВ инфекције морају бити лечени што је пре могуће. (A1)

Након трансплантације јетре у случају ХЦВ инфекције лечење треба започети што је пре могуће, када се опште стање пацијент стабилизује (обично након прва три месеца од трансплан-

тације). Са проласком времена смањује се шанса за постизање СВО код пацијената са узнапредовалом посттрансплантацијском болешћу јетре. Фиброзирајући холестатски хепатитис или присуство умерене до тешке фиброзе или портне хипертензије захтевају ургентно антивирусно лечење. Препоруке за лечење ових пацијената приказане су у Табели 21.

Табела 21. Режији лечења пацијената са рецидивом ХЦВ инфекције након трансплантације органа

Група пацијената	Терапија	Трајање и напомене
Пацијенти без цирозе или са компензованом цирозом (<i>Child-Pugh A</i>) након трансплантације	1. Софосбувир/велпатасвир 2. Глекапревир/пибрентасвир	12 недеља - Софосбувир/велпатасвир: без потребе за прилагођавањем имуносупресива - Глекапревир/пибрентасвир: потребно праћење нивоа имуносупресива и евентуална корекција дозе (током и након завршетка лечења)
Пацијенти са декомпензованом цирозом (<i>Child-Pugh B/C</i>) након трансплантације	Софосбувир/велпатасвир + рибавирин (према телесној тежини)	12 недеља <75 kg: 1.000 mg рибавирина дневно >75 kg: 1.200 mg рибавирина дневно - Почетна доза: 600 mg рибавирина, са накнадним прилагођавањем дозе по толеранцији
Исти пацијенти као из претходне групе, али са контраиндикацијом или лошом толеранцијом на рибавирин	Софосбувир/велпатасвир	24 недеље (без рибавирина)

Лечење хепатитиса Ц код ХЦВ позитивних реципијената солидних органа (али не и јетре)

- 1. Примаоце трансплантата солидних органа, укључујући трансплантацију бубрега, срца, плућа, панкреаса или танког црева, треба лечити од ХЦВ инфекције пре или после трансплантације. (A1)**

Пре трансплантације бубрега, плућа, срца, панкреаса или танког црева, пацијенти који су на листи чекања могу се лечити ДАА у складу са (претходно наведеним) општим препорукама.

После трансплантације бубрега, плућа, срца, панкреаса или танког црева, пацијенте треба лечити:

- комбинацијом софосбувира и велпатасвира, у фиксним дозама, током 12 недеља (без потребе за прилагођавањем дозе имуносупресива), и
- комбинацијом глекапревира и пибрентасвира, у фиксним дозама, током 12 недеља (са потребом праћења нивоа имуносупресива и прилагођавања, по потреби, током лечења и након његовог завршетка). [15]

Лечење хепатитиса Ц код ХЦВ негативних примаоца трансплантата органа од ХЦВ позитивног донора

- 1. Органе анти-ХЦВ антитела позитивних и ланчаном реакцијом полимеризације (PCR) детектованих ХЦВ РНК позитивних даваоца треба трансплантирати PCR ХЦВ РНК позитивним примаоцима. (B1)**
- 2. Могућа је и трансплантација ХЦВ РНК позитивних органа ХЦВ РНК негативном примаоцу, али под условом да то дозвољавају локални прописи, се добијеригорозна сагласности да буде загарантована брза ДАА терапија након трансплантације. (B1)**
- 3. Не препоручује се коришћење ХЦВ РНК позитивног графта јетре са умереном (F2) или тешком (F3) фиброзом јетре. (B2)**

Лечење ХЦВ инфекције у ХЦВ РНК негативног примаоца органа од ХЦВ РНК позитивног даваоца је идентично лечењу ХХЦ у примаоца трансплантата солидног органа.

Лечење хроничног хепатитиса Ц код пацијената са хепатоцелуларним карциномом

Лечење хроничног хепатитиса Ц код пацијената са хепатоцелуларним карциномом без цирозе или са компензованом цирозом (*Child-Pugh A*), са индикацијом за куративну терапију, укључујући трансплантацију јетре

1. Пацијентима без цирозе или са компензованом цирозом (*Child-Pugh A*), са НСС, који испуњавају услове за потенцијално куративну терапију ресекцијом или аблацијом јетре, треба одложити терапију ДАА док се лечење НСС не заврши. (A1)
2. У случају дугог чекања на трансплантацију, лечење ХЦВ инфекције треба започети пре трансплантације јетре. (B2)

Код пацијената са НСС који чекају трансплантацију јетре са ХЦВ инфекцијом, време антивирусног лечења (пре или после трансплантације) не би требало да буде препрека за планирање поступка оних који су на листи чекања. Доношење одлуке је индивидуално, од случаја до случаја, уз мултидисциплинарни приступ. Код пацијената са НСС који чекају трансплантацију јетре са ХЦВ инфекцијом у центрима са дугим временима чекања на трансплантацију, лечење ХЦВ инфекције треба започети пре трансплантације јетре како би се олакшале локорегионалне терапије те смањило напуштање листе чекања због прогресије тумора. Код пацијената са НСС без цирозе или са компензованом цирозом (*Child-Pugh A*) који чекају трансплантацију јетре треба лечити ХЦВ инфекцију, и то пре или после трансплантације у складу са општим препорукама.

Лечење хроничног хепатитиса Ц код пацијената са леченим хепатоцелуларним карциномом без индикација за трансплантацију јетре

1. Пацијенте са НСС и комплетним одговором на терапију треба лечити у складу са општим препорукама као пацијенте без НСС. (A1)
2. Пацијенти на палијативној терапији НСС могу бити лечени применом ДАА, зависно од опште прогнозе и потенцијалне користи. (B2)

Пацијенти са НСС и комплетним одговором на терапију имају и даље ризик од рецидива НСС без обзира на постизање СВО и захтевају временски неодређено контролисање (ултразвучни преглед) на шест месеци. [16]

Лечење хроничног хепатитиса Ц у посебним епидемиолошким групама**Лечење хроничног хепатитиса Ц код деце и адолесцената**

1. Сва деца рођена од мајки инфицираних ХЦВ треба да се тестирају на присуство ХЦВ инфекције са навршених 18 месеци. (A1)
2. Адолесценти старости од 12 до 17 година требало би да буду лечени у складу са општим препорукама за одрасле пацијенте. (A1)

Према препоруци Европског удружења за болести јетре (EASL), адолесценти старости од 12 до 17 година који раније нису лечени или су раније неуспешно лечени, без цирозе јетре или са компензованом цирозом (*Child-Pugh A*), требало би да се лече у складу са општим препорукама за одрасле пацијенте.

3. Деца старости од три до 11 година могу бити лечена комбинацијом софосбувир/велпатасвир или глекапревир/пибрентасвир. (B2)

Према препоруци EASL и Агенције за храну и лекове (FDA) деца старости од 3 до 11 година који раније нису лечени или су раније неуспешно лечени, без цирозе јетре или са компензованом цирозом (*Child-Pugh A*), могу се лечити комбинацијом софосбувира и велпатасвира у фиксним дозама, једна таблета дневно, током 12 недеља у складу са њиховом телесном тежином

Препоруке за лечење НСС код деце и адолесцената приказане су у Табели 22.

Табела 22. Терапија ХЦВ инфекције код педијатријских пацијената

Група пацијената	Режим терапије	Дозирање	Трајање
Адолесценти (12-17 година) без цирозе или са компензованом цирозом (<i>Child-Pugh A</i>)	Софосбувир/велпатасвир	400 mg + 100mg, 1 таблета дневно	12 недеља
	Глекапревир/пибрентасвир	100 mg+ 40mg, 3 таблете дневно са храном	8 недеља
Деца (3-11 година) без цирозе или са компензованом цирозом (<i>Child-Pugh A</i>)	Софосбувир/велпатасвир (ТТ≥17 kg)	200 mg + 50 mg, 1 таблета дневно или 4 оралне грануле (50 mg + 12,5 mg)	12 недеља
	Софосбувир/велпатасвир (ТТ<17 kg)	150 mg + 37,5 mg, 1 таблета дневно или 3 оралне грануле (50 mg + 12,5 mg)	12 недеља
	Глекапревир/пибрентасвир (ТТ 30-44 kg)	250 mg + 100 mg, 5 кесица (50 mg + 20 mg по кесици)	12 недеља
	Глекапревир/пибрентасвир (ТТ 20-29 kg)	200 mg + 80 mg, 4 кесице (50 mg + 20 mg по кесици)	12 недеља
	Глекапревир/пибрентасвир (ТТ 12-19 kg)	150 mg + 60 mg, 3 кесице (50 mg + 20 mg по кесици)	12 недеља

Лечење хроничног хепатитиса Ц у трудноћи

- 1. Лечење ХЦВ инфекције у току трудноће се не препоручује због недостатка података о безбедности и ефикасности терапијских режима. (C2)**

До сада ни један терапијски протокол није одобрен за лечење ХЦВ у трудноћи, мада су различита истраживања у току и очекује се пристизање нових резултата и закључака. [17]

- 2. Дојење није контраиндиковано код ХЦВ инфицираних породиља, сем у случајевима са изразито испуцалим брадавицама и последичног крварења.(B1)**

Лечење хроничног хепатитиса Ц код пацијената који интравенски користе наркотику и пацијената који добијају опиоидну супституциону терапију

- 1. Интравенске кориснике наркотика (ИВКН) треба рутински тестирати на анти-ХЦВ антитела и ХЦВ РНК и понављати тестирање док постоји ризик од ХЦВ. (A1)**

Након иницијалног тестирања ИВКН на анти-ХЦВ и ХЦВ РНК, саветује се њихово ретестирање на ХЦВ РНК једанпут годишње, као и после сваког високоризичног убризгавања наркотика. Интравенским корисницима наркотика треба омогућити доступне опиоидне супституенте и чисту опрему за апликацију наркотика, као део свеобухватног и широко распрострањеног програма, укључујући и поправне установе.

- 2. Сви ИВКН, укључујући и оне на опиоидној супституицији, било да су у прошлости уживали или су недавно убризгали наркотику, треба да се лече према општим препорукама. (A1)**

На овај начин повољно се делује и на епидемиолошку ситуацију ХЦВ инфекцију. Код пацијената који узимају опиоидне супституенте, терапија ДАА не захтева прилагођавање дозе метадона или бупренорфина.

- 3. Након постизања СВО неопходан је једногодишњи или најмање двогодишњи скрининг на реинфекцију ХЦВ тестирањем на присуство ХЦВ РНК, код ИВКН са ризичним понашањем. У случају реинфекције, лечење треба поново да буде доступно. (A1)**

Лечење у популацији ИВКН треба омасовити како би се постигли циљеви елиминације ХЦВ у овој групи пацијената, укључујући и лечење као превенцију.

Лечење хроничног хепатитиса Ц код затвореника

- 1. Свим затвореницима треба понудити скрининг за откривање ХЦВ инфекције. (A1)**
- 2. Свим затвореницима са хроничним хепатитисом Ц треба понудити лечење које се одвија у складу са општим препорукама. (A1)**

Систематским тестирањем и лечењем ХЦВ код затвореника повољно се утиче и на епидемиолошку ситуацију у овој популацији.

Лечење хроничног хепатитиса Ц код пацијента са коморбидитетима

Лечење хроничног хепатитиса Ц код пацијената са манифестацијама које су посредоване имунским комплексима

- 1. Удружену бубрежну болест посредовану мешовитом криоглобулинемијом у току ХЦВ инфекције треба лечити пангенотипским протоколима ДАА, сходно општим препорукама. (B1)**

Потребно је пажљиво праћење нежељених догађаја код лечења мешовите криглобулинемије и бубрежне слабости повезане са ХЦВ инфекцијом у току примене пангенотипских комбинација ДАА. Индикацију за примену ритуксимаба код бубрежне болести повезане са ХЦВ инфекцијом треба поставити мултидисциплинарним приступом.

- 2. Лимфом повезан са ХЦВ инфекцијом треба лечити пангенотипским протоколима ДАА, сходно општим препорукама у комбинацији са хемотерапијом, уз узимање у обзир интеракција између лекова. (B1)**

Лечење хроничног хепатитиса Ц код пацијената са бубрежном слабошћу, укључујући и пацијенте на хемодијализи

- 1. Пацијенте са хроничним бубрежним болестима (укључујући и оне на хемодијализи) и хроничним хепатитисом Ц треба лечити применом ДАА, уз узимање у обзир степен бубрежног оштећења. (A1)**
- 2. Пацијенте са тешким оштећењем бубрежне функције ($eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) који су на програму хроничне хемодијализе треба да лечи мултидисциплинарни тим у компетентном центру са пажљивим праћењем у току лечења и после њега. (B1)**

Пацијенте са благом до умереном бубрежном слабошћу ($eGFR \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) или тешком бубрежном слабошћу ($eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), укључујући и пацијенте са терминалном бубрежном слабошћу на хемодијализи, треба лечити у складу са општим препорукама и без потребе за прилагођавањем дозе ДАА.

Процена користи и штете од терапије ХЦВ инфекције код пацијената са терминалном бубрежном слабошћу, као и постављање индикација за трансплантацију бубрега, захтева индивидуални приступ, за сваког пацијента. [18]

Препоруке за лечење ХЦВ код бубрежних болесника приказане су у Табели 23.

Табела 23. Терапија ХЦВ инфекције код пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом

Група пацијената	Препоручена терапија
Пацијенти са тешким оштећењем бубрежне функције ($eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) или на хемодијализи	Глекапревир/пибрентасвир (фиксна доза) – сви генотипови ХЦВ, или Гразопревир/елбасвир (фиксна доза) - само за генотип 1b ХЦВ
Пацијенти са декомпензованом цирозом (<i>Child-Pugh B/C</i>) и благом до умереном бубрежном слабошћу ($eGFR \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$)	Софосбувир/велпатасвир (фиксна доза) + рибавирин током 12 недеља (почетна доза рибавирина може бити 600 mg дневно; накнадно прилагођавање дозе)
Пацијенти са декомпензованом цирозом (<i>Child-Pugh B/C</i>) и тешком бубрежном слабошћу ($eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$)	Софосбувир/велпатасвир (фиксна доза) без рибавирина током 24 недеље

Лечење хроничног хепатитиса Ц код пацијената са ХБВ коинфекцијом

- 1. Пацијенти коинфицирани са ХЦВ и ХБВ треба да се лече истим терапијским режимима са ДАА као и ХЦВ моноинфицирани пацијенти. (A1)**

Пацијенти коинфицирани са ХЦВ и ХБВ који испуњавају стандардне критеријуме за лечење ХБВ инфекције, треба да добију терапију нуклеозидним/нуклеотидним аналозима у складу са смерницама водича добре клиничке праксе за лечење ХБВ инфекције. [19]

Пацијенти који су HBsAg позитивни треба да примају профилаксу аналозима нуклеозида/нуклеотида најмање до 12 недеља после терапије ХЦВ инфекције и да се контролишу једанпут месечно ако прекину лечење ХБВ инфекције. Код пацијената који су HBsAg негативни, али анти-HBc антитела позитивни, ниво АЛТ у серуму треба одређивати једанпут месечно како би се открила могућа реактивација ХБВ инфекције.

Лечење хроничног хепатитиса Ц код пацијената са хемоглобинопатијама и поремећајима хемостазе

- 1. Индикације за терапију ХЦВ инфекције су исте код пацијената са и без хемоглобинопатија или поремећаја хемостазе. (A1)**

Ови пацијенти треба да се лече истим режимима за лечење ХЦВ инфекције, уз поштовање истих правила као и за ХЦВ инфициране пацијенте без наведених хематолошких болести.

Поновно лечење пацијената код којих је дошло до релапса ХЦВ инфекције после третмана ДАА

- 1. Пацијенте код којих је дошло до релапса после примене неког од режима са ДАА треба поново лечити кроз мултидисциплинарни приступ који подразумева искусне хепатологе и вирусологе. (B1)**
- 2. Испитивање резистенције ХЦВ пре поновног лечења корисно је за избор модалитета ретретмана према вероватноћи терапијског одговора који је у складу са уоченим профилем резистенције. (B1)**

Препоруке за лечење пацијената након терапијског неуспеха са режимима ДАА приказане су у Табели 24.[20]

Табела 24. Терапија ХЦВ инфекције након неуспеха са ДАА режимима

Група пацијената	Препоручена терапија
Пацијенти без цирозе или са компензованом цирозом (<i>Child-Pugh A</i>) након терапијског неуспеха са ДАА (протеазни инхибитор и/или NS5A инхибитор)	Софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (фиксна доза) током 12 недеља
Пацијенти без цирозе или са компензованом цирозом (<i>Child-Pugh A</i>) након терапијског неуспеха са ДАА (протеазни инхибитор и/или NS5A инхибитор) и са предикторима лошијег терапијског одговора*	Софосбувир + Глекапревир/пибрентасвир (фиксне дозе) током 12 недеља (уз одлуку мултидисциплинарног тима)
Пацијенти врло тешки за лечење**	Софосбувир/велпатасвир/воксилапревир или Софосбувир + Глекапревир/пибрентасвир током 12 недеља + рибавирин (1.000 mg ако је ТТ < 75 kg, 1.200 mg ако ТТ > 75 kg), и/или продужити третман на 16-24 недеље без рибавирина (на основу мултидисциплинарне одлуке)
Пацијенти без СВО након поновљеног лечења троструком комбинацијом софосбувир/велпатасвир/воксилапревир	Софосбувир + Глекапревир/пибрентасвир током 24 недеље + рибавирин (1.000 mg ако ТТ < 75 kg, 1.200 mg ако ТТ > 75 kg)
Пацијенти са декомпензованом цирозом (<i>Child-Pugh B/C</i>) након терапијског неуспеха са ДАА (протеазни инхибитор и/или NS5A инхибитор)	Софосбувир/велпатасвир + рибавирин (1.000 mg ако ТТ < 75 kg, 1.200 mg ако ТТ > 75 kg) током 24 недеље (на основу мултидисциплинарне одлуке, за сваког пацијента, понаособ; контраиндиковани протеазни инхибитори)

Напомене: *Предиктори лошијег исхода: узнапредовала болест јетре, вишеструке куре лечења заснованог на ДАА, сложени NS5A RAS профил

** Пацијенти врло тешки за лечење: пацијенти са NS5A RAS, који два или више пута нису успели да постигну СВО након комбинованог режима који укључује протеазни инхибитор и/или инхибитор NS5A

Лечење пацијената са акутним хепатитисом Ц

1. Пацијенте са недавно стеченим хепатитисом Ц треба лечити комбинацијом софосбувира/велпатасвира или глекапревира/пибрентасвира, у фиксним дозама, у трајању од осам недеља. (B1)
2. СВО треба проценити 12 и 24 недеља по завршетку лечења јер су забележени касни рецидиви инфекције. (B2)
3. Нема индикација за примену ДАА као постекспозиционе профилаксе у одсуству документоване трансмисије ХЦВ. (B1)

Мониторинг у току лечења**Процена ефикасности лечења**

1. ХЦВ РНК или ХЦВ *core* антиген треба детектовати након 12 (СВО 12) или 24 (СВО 24) недеље по завршетку лечења у циљу процене успеха терапије. (A1)
2. Уколико су ресурси ограничени, с обзиром на високе стопе СВО12 које се очекују са пангенотипским режимима заснованим на ДАА, провера СВО је обавезна код пацијената са ризичним понашањем и код пацијената са ризиком од поновне инфекције. (B1)

Мониторинг безбедности терапије

1. Код пацијената који се лече терапијским режимима са ДАА, појаву нежељених ефеката терапије треба процењивати при свакој посети. (A1)

Ниво АЛТ треба одређивати најмање пре почетка лечења и 12 односно 24 недеље по завршетку терапије и у случајевима појаве нових симптома и знакова који би указали на лезију јетре. Бубрежну функцију треба пратити једанпут месечно у пацијената са сниженом јачином гломеруларне филтрације.

Мониторинг интеракција између лекова

1. Током лечења потребно је праћење примене лекова за удружене коморбидитете у циљу процене пре свега потенцијалне интеракције са лековима из режима ДАА. (A1)

Када год је могуће, примену високо интерреактивних лекова за лечење коморбидитета треба обуставити за време лечења ХЦВ инфекције или ако је могуће заменити их мање интерреактивним лековима (уколико је њихова примена неопходна).

Смањење дозе лечења

1. Лечење треба прекинути у случају појаве озбиљних нежељених догађаја или пораста АЛТ > 10 пута у односу на нормалне вредности. (B1)
2. Код пацијената са декомпензованом цирозом (*Child-Pugh B/C*) код којих се примењује рибавирин потребно је редуковати дозу рибавирина за 200 mg уколико ниво хемоглобина падне испод 100 g/L, а потребно је обуставити његову примену уколико ниво хемоглобина падне испод 85 g/L. (A1)

Посттерапијско праћење пацијената код којих је постигнут СВО

1. Након постигнутог СВО, не треба пратити пацијенте са нижим стадијумом фиброзе (METAVIR скор F0-F2) без ризичног понашања и под условом да немају других коморбидитета. (A1)
2. Након постигнутог СВО, пацијенте са узнапредовалом фиброзом или цирозом (METAVIR скор F3-F4) треба контролисати на НСС, ултразвучним прегледом на 6 месеци и одређивањем алфа-фето протеина (АФП). Може бити потребан и надзор над вариксима једњака. (A1)

Након успешног лечења пацијената са тешком фиброзом или цирозом, постизањем СВО ризик однастанка НСС се смањује, али се не губи потпуно. Код пацијената са цирозом, надзор над варикозитетима једнака ендоскопским путем треба извршити ако су варикозитети били присутни при ендоскопији пре третмана или ако број тромбоцита падне испод $150.000/\mu\text{L}$ а еластографија се повећа на више од 20 kPa.

Као што је претходно наведено, након постизања СВО праћење реинфекције ХЦВ кроз једногодишње или најмање двогодишње тестирање (PCR ХЦВ РНК), потребно је за пацијенте са ризичним понашањем (ИВКН, МСМ, итд.). Уколико се поново заражени ХЦВ потребно је лечење.

Праћење нелечених пацијената и пацијената са дефинитивним неуспехом у лечењу

- 1. Треба редовно пратити нелечене пацијенте са хроничним хепатитисом Ц и оне који дефинитивно нису имали терапијски успех са неколико кура лечења („неизлечиви пацијенти”). (A1)**

Неинвазивне методе за праћења стадијума фиброзе су најпогодније у интервалима од једне до две године. Надзор над НСС код пацијената са одмаком фиброзом (F3) или цирозом (F4) мора се наставити без временског ограничења.

Перспектива

У будућности се очекује прелазак на лечење искључиво пангенотипским лековима, по принципу „тестирај и лечи” који не захтева одређивање генотипа вируса.

Литература

1. Kanwal F, Kramer J, Asch SM, Chayanupatkul M, Cao Y, El-Serag HB. Risk of Hepatocellular Cancer in HCV Patients Treated With Direct-Acting Antiviral Agents. *Gastroenterology*. 2017;153(4):996-1005.e1.
2. Cacoub P, Poynard T, Ghillani P, Charlotte F, Olivi M, Piette JC, *et al.* Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. Multidepartment Virus C. *Arthritis and rheumatism*. 1999;42(10):2204-12.
3. Martinot-Peignoux M, Stern C, Maylin S, Ripault M, Boyer N, Leclerc L, *et al.* Twelve weeks posttreatment follow-up is as relevant as 24 weeks to determine the sustained virologic response in patients with hepatitis C virus receiving pegylated interferon and ribavirin†. *Hepatology*. 2010;51(4):1122–6.
4. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *Journal of Hepatology*. 2015;63(1):237–64.
5. Degos F, Perez P, Roche B, Mahmoudi A, Asselineau J, Voitot H, *et al.* Diagnostic accuracy of FibroScan and comparison to liver fibrosis biomarkers in chronic viral hepatitis: A multicenter prospective study (the FIBROSTIC study). *Journal of Hepatology*. 2010;53(6):1013–21.
6. Smith D, Magri A, Bonsall D, Ip CLC, Trebes A, Brown A, *et al.* Resistance analysis of genotype 3 hepatitis C virus indicates subtypes inherently resistant to nonstructural protein 5A inhibitors. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2019;69(5):1861–72.
7. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *Journal of Hepatology*. 2017;66(1):153–94.
8. Mogalian E, Stamm LM, Osinusi A, Brainard DM, Shen G, Ling KHJ, *et al.* Drug–Drug Interaction Studies Between Hepatitis C Virus Antivirals Sofosbuvir/Velpatasvir and Boosted and Unboosted Human Immunodeficiency Virus Antiretroviral Regimens in Healthy Volunteers. *Clinical Infectious Diseases*. 2018;67(6):934–40.
9. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology*. 2011;55(2):245–64.

10. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology*. 2014;60(2):392–420.
11. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *Journal of Hepatology*. 2015;63(1):199–236.
12. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2018. *Journal of Hepatology*. 2018;69:461–511.
13. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *Journal Hepatol*. 2020;73(5):1170–1218.
14. Cortesi PA, Belli LS, Facchetti R, Mazzarelli C, Perricone G, de Nicola S, *et al*. The optimal timing of hepatitis C therapy in liver transplant-eligible patients: Cost-effectiveness analysis of new opportunities. *Journal of Viral Hepatitis*. 2018;25(7):791–801.
15. Chute DF, Chung RT, Sise ME. Direct-acting antiviral therapy for hepatitis C virus infection in the kidney transplant recipient. *Kidney International*. 2018;93(3):560–7.
16. Singal AG, Lim JK, Kanwal F. AGA Clinical Practice Update on Interaction Between Oral Direct-Acting Antivirals for Chronic Hepatitis C Infection and Hepatocellular Carcinoma: Expert Review. *Gastroenterology*. 2019;156(8):2149–57.
17. El-Sayed MH, Elakel W, Elsharkawy A, Eletreby R, Elsaees K, Elshazly Y, *et al*. THU-137-DAA therapy in women of child bearing age: Accidental conception during therapy and pregnancy outcome. *Journal of Hepatology*. 2019;70(1):e221.
18. Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, Hagan H, des Jarlais D, Horyniak D, *et al*. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *Lancet (London, England)*. 2011;378(9791):571–83.
19. Wang C, Ji D, Chen J, Shao Q, Li B, Liu J, *et al*. Hepatitis due to Reactivation of Hepatitis B Virus in Endemic Areas Among Patients With Hepatitis C Treated With Direct-acting Antiviral Agents. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2017;15(1):132–6.
20. De Gasperi E, Spinetti A, Lombardi A, Landonio S, Scotton PG, Pasulo L, *et al*. THU-131-Effectiveness and safety of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir for retreatment of chronic hepatitis C patients with a previous failure to direct-acting antivirals: A real-life study from the NAVIGATOR Lombardia and Veneto Networks. *Journal of Hepatology*. 2019;70(1):e217.

6. ХЕПАТИТИС ДЕЛТА (ХЕПАТИТИС Д ВИРУСНА ИНФЕКЦИЈА)

Томислав Преведен, Ивана Милошевић

Увод

Хепатитис делта је упала јетре изазвана хепатитис Д или делта вирусом (ХДВ). У питању је дефектан РНК вирус из рода *Deltavirus* који захтева истовремено присуство хепатитис Б вируса (ХБВ), тј. његов површински антиген (*hepatitis B surface antigen - HBsAg*) за стварање инфективних вирусних честица и трансмисију. Оба ова вируса могу ући у организам оболеле особе истовремено (коинфекција) или се на већ постојећи хронични хепатитис Б надовеже хепатитис делта (суперинфекција), што је чешћи случај. Због истовременог присуства два хепатотропна вируса, делта хепатитис може изазвати теже обољење јетре, погоршати фиброзу јетре и повећати ризик однастанка цирозе и развој хепатоцелуларног карцинома (НСС), и то више него у случају моноинфекције са ХБВ. [1,2]

Постоји 8 генотипова ХДВ, од којих у Европи доминира генотип 1. Процењује се да је, од око 300 милиона особа инфицираних ХБВ широм света, њих 12-72 милиона анти-ХДВ позитивно. Преваленца ХДВ међу HBsAg позитивним особама значајно варира у различитим географским регионима и креће се од 10% до чак 70%. Резултати раније спроведене студије у нашој земљи су утврдили преваленцу анти-ХДВ антитела код 11,2% тестираних HBsAgпозитивних пацијената. [3]

Клиничка презентација

Инфекција овим вирусом може се презентовати као акутна ХБВ/ХДВ коинфекција, акутна ХДВ суперинфекција код пацијената са хроничним хепатитисом Б или хронична ХДВ инфекција. Акутни хепатитис Д је код око 10% особа симптоматска болест, али, када се развије, изазива теже облике акутног хепатитиса са већим ризиком од појаве фулминантне форме болести. У случају ХБВ/ХДВ коинфекције, око 90% особа се спонтано опорави, док је у случају суперинфекције спонтани опоравак редак, и код 80% до 90% оболелих развија се хронична инфекција. Хронична ХДВ инфекција доводи до тежег обољења јетре у поређењу са хроничном ХБВ моноинфекцијом, са убрзаном прогресијом фиброзе, повећаним ризиком од НСС и раном декомпензацијом постојеће цирозе. Код чак 70% до 80% болесника са хроничним хепатитисом Д развија се цироза јетре, а ризик од неповољног исхода свеукупно је 3,8 пута већи у поређењу са моноинфицираним ХБВ.

Скрининг

1. **Скрининг анти-ХДВ антитела треба урадити валидним и поузданим серолошким тестом бар једном код свих HBsAg позитивних особа. (A1)**
2. **Поново анти-ХДВ тестирање треба урадити код HBsAg позитивних особа када за то постоји клиничка индикација (пораст нивоа трансаминаза или погоршање хроничне болести јетре). (B1)**
3. **Периодично анти-ХДВ тестирање може се радити једном годишње код особа које су изложене повећаном ризику од инфекције ХДВ. (C2)**

Скрининг анти-ХДВантитела треба урадити бар једном код свих HBsAg позитивних особа. Нема хепатитиса делте без позитивног HBsAg и сваки пацијент са позитивним HBsAg мора се тестирати на ХДВ бар једном у животу. За дијагнозу делта хепатитиса неопходни су резултати позитивног HBsAg и позитивна укупна анти-ХДВ антитела. У случају позитивног налаза дијагнозу треба потврдити тестом реакције ланчане полимеризације (PCR) и позитивним налазом ХДВ РНК у серуму. Због истог начина преношења инфекције, све особе са инфекцијама ХБВ, хепатитис Ц вирусом (ХЦВ) и вирусом хумане имунодефицијенције (ХИВ) морају се тестирати на присуство ХДВ. [1,2]

Дијагностички поступци

1. **ХДВ РНК тестирање PCR методом треба урадити код свих анти-ХДВ позитивних особа ради утврђивања активне ХДВ инфекције. (A1)**
2. **Код пацијената са акутним хепатитисом треба урадити анти-НВс IgM антитела да би се пацијенти са разликовали ХБВ/ХДВ коинфекцијом од оних са суперинфекцијом ХДВ. (B1)**

Присуство анти-ХДВ антитела (IgG или укупних) означава НВсAg позитивне особе које су биле изложене ХДВ инфекцији. С обзиром да ова антитела могу перзистирати након спонтаног опоравка, неопходно је PCR ХДВ тестирање да би се утврдила постојећа ХДВ инфекција. Опсежна истраживања су показала да проценат позитивности ХДВ РНК код анти-ХДВ позитивних особа износи око 58,5% (95% CI 52,4-64,5%). [4] ХДВ антиген (Ag) се не може детектовати у касној фази акутне ХДВ инфекције нити у хроничној инфекцији, тако да маркер вирусне репликације остаје ХДВ РНК. Због свега наведеног, тестирање на присуство ХДВ Ag у серуму се не користи у рутинској пракси, већ се за то служи одређивање анти-ХДВ IgM антитела која се могу открити у прве 2-3 недеље акутне ХДВ инфекције. Ова антитела перзистирају у случају преласка у хронични облик инфекције. На тај начин, присуство анти-ХДВ IgM антитела представља сурогат маркер хроничне ХДВ инфекције. [1,2] ХДВ РНК током времена флукутира и може бити привремено испод границе детекције, па се због тога статус ХДВ инфекције не може утврдити само једним PCR тестирањем, већ се оно мора поновити најмање два пута у размаку од три до шест месеци. [5]

Табела 25. Тумачењерезултатамикробиолошког тестирања на ХДВ

Дијагностички маркери	Акутна ХБВ/ХДВ коинфекција	Акутна ХДВ суперинфекција	Хронична ХДВ инфекција
ХДВ Ag	Пролазно позитиван у раној фази инфекције	Пролазно позитиван у раној фази инфекције	Негативан
Анти-ХДВ IgM антитела	Пролазно позитивна у касној фази инфекције	Позитивна	Позитивна
Анти-ХДВ IgG антитела	Позитивна у каснијој фази инфекције	Позитивна у каснијој фази инфекције	Позитивна
ХДВ РНК	Позитиван	Позитиван	Позитиван
Анти-НВс IgM	Позитивна	Негативна	Негативна

3. **Треба одредити НВеAg/anti-НВе статус и ниво ХБВ ДНК, јер присуство активне ХБВ инфекције може погоршати исход хепатитиса Д. (B1)**

С обзиром на то да присуство активне ХБВ инфекције има кључни утицај како на исход ХДВ инфекције, тако и на ток болести код пацијената са хроничном делта инфекцијом, препоручује се прецизна карактеризација ХБВ инфекције, заснована на одређивању НВеAg/anti-НВе и квантификацији ХБВ ДНК у серуму. Флукутације ХДВ РНК и ХБВ ДНК у серуму редовно се дешавају, нарочито код оних који су НВеAg позитивни. Стога, НВеAg статус и ХБВ ДНК треба поново тестирати током периода праћења, нарочито у случају значајних промена у току хроничне болести јетре. [6]

Евалуација инфекције и хроничне болести јетре

1. **Потребно је идентификовати пацијенте са високим ризиком за прогресију ХДВ инфекције, а то су они са повишеним нивоом аланин и аспартат аминотрансферазе (АСТ и АЛТ), гама-глутамил транспептидазе (ГГТ), узнапредовалим стадијумом фиброзе јетре, присуством ХДВ виремије, високим нивоом ХБВ виремије. (B1)**
2. **Потребно је узети у обзир и удружене кофакторе за хронично оштећење јетре као што су прекомерна конзумација алкохола, гојазност и шећерна болест. (B2)**

3. Биопсија јетре се препоручује уколико би резултат дао информације значајне за доношење одлука у праћењу и лечењу. Потребно је пажљиво размотрити однос користи и ризика од биопсије јетре. (B1)
4. Неинвазивни дијагностички тестови се могу користити за процену постојања узнапредовале болести јетре, али прецизне граничне вредности тестова – *cut-off* вредности нису јасно утврђене. (C2)

Клинички фактори који могу утицати на прогресију ХДВ инфекције илош исход болести су бројни и потребно их је пажљиво евалуирати код сваког појединачног пацијента у циљу доношења правовремених и адекватних одлука у праћењу и лечењу. [1,2] Повишене вредности хепатограма (АСТ, АЛТ, ГГТ) које се региструју повремено или стално током праћења индиректни су показатељ активног хроничног хепатитиса праћеног значајном инфламацијом у јетри и лош прогностички знак. Негативан прогностички фактор је и узнапредовала фаза хроничне болести јетре у виду већ развијене цирозе (F4 по METAVIR-у), нарочито ако је реч о декомпензованом стадијуму. Перзистирање ХДВ виремије уз висок ниво ХБВ ДНК у серуму (>200.000 IU/mL), одговарају изузетно активној ХБВ/ХДВ коинфекцији и масивном интрахепатичком ширењу ХДВ, тако да се сматрају крајњелошим прогностичким маркером. [7,8] Сматра се да би и ХИВ и/или ХЦВ коинфекција могла бити од значаја. Такође, потребно је узети у обзир и навику прекомерног конзумирања алкохола, гојазност и шећерну болест (Табела 26).

Табела 26. Фактори (вероватни и потенцијални) значајни за ток и исход хроничног хепатитиса Д

Фактори повезани са бенигним током (одсуство / блага болест јетре)	Фактори повезани са прогресијом (активна болест јетре / цироза)
Генотип ХДВ 2 и 5 (?*)	Генотип ХДВ 1 или 3 (?)
Виролошки одговор на лечење <i>IFNα</i>	Перзистентна ХДВ виремија / висока виремија (?)
Одсуство или минимална некроинфламација (низак ниво АСТ и АЛТ)	Репликација ХБВ (нарочито >200.000 IU/mL) / Генотип ХБВ Ц (?)
	Коинфекција (ХИВ / ХЦВ)
	Старије животно доба
	Мушки пол
	Порекло – пацијенти из Европе у односу на Супсахарску Африку
	Повишена некроинфламација (повишене вредности АСТ, АЛТ)
	Повећан ниво γ-ГТ / снижен ниво псеудохолинестеразе
	Дијабетес мелитус / гојазност
	Конзумирање алкохола

Напомена: * Значај се и даље испитује.

Биопсија јетре је и даље златни стандард у категоризацији хроничне болести јетре (јер се њоме одређују активност и стадијум болести), па тако и код ХДВ инфекције, али је потребно претходно проценити однос ризика и користи од ове инвазивне процедуре. Код пацијената са хроничним хепатитисом Д, биопсија јетре се може урадити када дефинисање степена активности и стадијума болести може помоћи у доношењу одлука клиничког/терапијског приступа појединачном пацијенту. Овакве ситуације би биле када су резултати радиолошких прегледа и лабораторијских анализа контрадикторни, или када је присутно више узрока обољења јетре и потребно је проценити значај ХДВ инфекције. Поред тога, биопсија јетре може бити корисна за искључење или потврду неког другог етиолошког фактора (нпр. масна болест јетре, токсична болест јетре, аутоимуност и слично).[9] Треба бити опрезан у тумачењу резултата добијених неинвазивним тестовима за процену хроничне болести јетре узроковане ХДВ (као што су транзијентна еластографија, еластографија са трансверзалним таласима и еластографија слезине) или скорова фиброзе заснованих на лабораторијским параметрима (APRI, FIB-4, AAR итд), јер недостаје њихова валидација кроз мултицентричне студије.

Скрининг хепатоцелуларног карцинома код пацијената са ХДВ инфекцијом

- 1. Скрининг на НСС треба спроводити ултразвучним прегледом абдомена на сваких шест месеци код пацијената са хроничним хепатитисом Д који имају узнапредовалу фиброзу или цирозу, без обзира на примену антивирусне терапије. (B1)**
- 2. Алфа-фетопротеин (АФП) није довољно поуздан за скрининг НСС, али заједно са ултразвучним прегледом може помоћи у раном откривању НСС-а. (C1)**

Редован скрининг на НСС сваких 6 месеци препоручује се у случају да је хронична болест јетре у стадијуму узнапредовале фиброзе (скор METAVIR F3 или Ishak стадијум 4 или 5) или цирозе (METAVIR F4, Ishak стадијум 6). Примена терапије за хепатитис Д не утиче на овај скрининг. Уколико није рађена биопсија јетре, одлука о почетку скрининга на НСС треба да се заснива на радиолошким, клиничким или биохуморалним знацима узнапредовале болести јетре. Ту одлуку не треба заснивати на неинвазивним тестовима за процену фиброзе јетре обзиром на њихову недовољну поузданост. [1,10]

Резултат серумског АФП је субоптималан за скрининг НСС. Ипак, додавање одређивања АФП уз ултразвук абдомена побољшава стопу раног откривања НСС код пацијената са цирозом јетре, иако је у систематској мета-анализи забележена повећана стопа лажно позитивних резултата. [11]

Терапија

- 1. Сви пацијенти са хроничним ХДВ хепатитисом су кандидати за антивирусну терапију. (B1)**
- 2. Пацијенте са декомпензованом цирозом јетре потребно је пажљиво пратити и евалуирати за трансплантацију јетре. (B1)**
- 3. Све пацијенте са хроничним хепатитисом Д и компензованом болешћу јетре, без обзира да ли имају цирозу или не, треба размотрити за лечење пегилованим интерфероном алфа (PegIFN α) током 48 недеља. (B1)**
- 4. Уколико је доступан лек булевиртид (BLV), треба га применити код болесника са хроничним Д хепатитисом и компензованом болешћу јетре. Дужина лечења није јасно дефинисана. (B1)**
- 5. Могућа је комбинована примена PegIFN α и BLV код особа које немају контраиндикације или нису преосетљиве на интерферон. (C2)**
- 6. Примена нуклеоз(т)идних аналога за лечење хроничног хепатитиса Б се препоручује код свих пацијената са декомпензованом цирозом јетре без обзира да ли је детектабилна ХДВ РНК у серуму, код оних са компензованом цирозом и детектабилном ХБВ ДНК на било ком нивоу, као и код пацијената без цирозе уколико је ниво ХБВ ДНК већи од 2.000 IU/ml. (B1)**

Хронични делта хепатитис је прогресивна болест са ретком појавом спонтане ремисије, те су због тога сви ови пацијенти кандидати за антивирусну терапију. IFN α има терапијски успех код око једне трећине лечених пацијената, али се код око половине лечених јављају релапси. Са друге стране терапија IFN α је контраиндикована код пацијената са израженим екстрахепатичним манифестацијама и код декомпензоване цирозе јетре, а удружена је и са израженим нежељеним ефектима терапије који се тешко подносе и могу довести до прекида примене. Досадашњи резултати испитивања примене BLV указују да узнапредовала фиброза и компензована цироза немају утицај на успех 48 недеља лечења. Због свега наведеног, сви пацијенти са активном ХДВ инфекцијом, са узнапредовалом фиброзом и компензованом цирозом јетре морају се разматрати за лечење антивирусном терапијом. Тренутно не постоји лиценцирана терапија са пацијенте са хроничном ХДВ инфекцијом удруженом са декомпензованом цирозом јетре, те се они морају разматрати за трансплантацију јетре. [1,2]

До недавно, терапија IFN α у трајању од 48 недеља била је једина терапијска опција за хроничну ХДВ инфекцију. PegIFN α се примењује као супкутане инјекције једном недељно у дози од 180 μ g током 48 недеља. Механизам антивирусног дејства је посредством имуномодулације, а такође

повољно утиче и на хроничну ХБВ инфекцију. ХДВ РНК супресија се постиже код 47% лечених на овај начин, с тим да уколико се не постигне пад ХДВ РНК $>1 \log$ и пад нивоа HBsAg након 24 недеље примене терапије, не може се очекивати повољан ефекат лечења. Стопа касног релапса је око 55%.

BLV је нови антивирусни лек ефикасан у лечењу хроничног хепатитиса Д који је 2024. одобрила Европска агенција за лекове. Примењује се у виду супкутаних инјекција свакодневно, у дози од 2 mg са или без примене нуклеотидних и нуклеозидних инхибитора за ХБВ инфекцију. За сада није јасно дефинисано колико дуго булевиритид треба да се примењује, а општи став је да га треба примењивати све док пацијент има користи од њега. Досадашњом применом утврђено је да након 48 недеља лечења код 71% пацијената долази до пада ХДВ РНК $>2 \log$, док 12% има негативну виремију. До нормализације нивоа АЛТ долази код 45% пацијената. Свакако, потребно је дуготрајније праћење је за доношење дефинитивних закључака и препорука.

У последње време разматра се и испитује ефекат комбиноване примене PegIFN α и BLV. [1,2,10,12] У Табели 27 су приказане терапијске могућности лечења ХДВ инфекције.

Табела 27. Предности и мане примене пегилованог интерферона алфа-2а и булевиритида у лечењу хроничног хепатитиса Д

Терапија	Предности примене	Мане примене
Пегиловани интерферон алфа-2а	- Ограничено трајање лечења - Доступни подаци о дуготрајном праћењу и ефекту - Примена на недељу дана - Добро познате особине лека услед вишедеценијске примене - Могућа HBsAg негативизација (иако ретка)	- Висока стопа релапса већ 24 недеље након завршетка лечења - Примена супкутаним инјекцијама - Профил нежељених дејстава - Потребно прилагођавање дозе сходно нивоу тромбоцита (понекад је потребно и потпуно обустављање примене) - Контраиндикована примена у случају удружених аутоимуних болести идекомпензоване цирозе јетре
Булевиритид	- Одобрена употреба од стране Европске агенције за лекове - Добра подношљивост - Око 50% пацијената остварује вирусолошки и биохемијски одговор након 48 недеља лечења - Примена код узнапредовалих болести јетре је изгледа безбедна	- Не постоје подаци о дуготрајном праћењу јер се ради о новом леку - Без ефекта на HBsAg - Дужина примене лека није дефинисана - Дневна примена супкутаних инјекција
Пегиловани интерферон алфа- 2а + булевиритид	- Могућ синергистички ефекат - Могућа HBsAg негативизација - Могуће ограничено трајање примене	- За сада без јасно уочене допунске ефикасности у односу на монотерапију PegIFNα - Терапијски режим комбиноване примене није дефинисан

Нуклеоз(т)идни аналози у лечењу пацијената са ХДВ инфекцијом се користе код HBsAg позитивних особа са ХБВ ДНК виремијом већом од 2.000 IU/ml без цирозе, код свих пацијената са цирозом који имају детектабилну ХБВ ДНК, као и код свих пацијената са декомпензованом цирозом јетре без обзира да ли се ХБВ ДНК може детектовати у серуму или не. [1,2,13,14]

Мониторинг у току и после завршене терапије

1. Праћење успеха антивирусне терапије се мери вирусолошким одговором током и након терапије. ХДВ РНК PCR треба радити сваких шест месеци током терапије, код лечених са PegIFN α на крају терапије, шест и 12 месеци након завршене терапије и после тога једном годишње. У случају лечења са BLV, ХДВ РНК PCR се тестира на крају терапије, после једног, три, шест и 12 месеци, а после тога једном годишње. (B1)

2. **HBsAg се тестира сваке године током и после завршене терапије. (B1)**
3. **Биохемијски маркери активности упале јетре, маркери синтетске функције јетре и крвна слика, треба да се ураде сваких три до шест месеци или чешће у зависности од примењене терапије, или уколико се ради о узапредовалој фибрози јетре. (B1)**
4. **Код пацијената лечених са PegIFN α биохемијски маркери се раде на крају терапије, 6 и 12 месеци након завршене терапије и после тога једном годишње. (B1)**
5. **Код лечених са BLV, биохемијске тестове треба радити на крају терапије, после једног, три, шест и 12 месеци од завршене терапије и после тога једном годишње или чешће у зависности од клиничке слике. (B1)**
6. **Еластометрија јетре може да се ради годишње на почетку терапије и после завршене терапије. (C2)**

У току примене антивирусне терапије и после њеног завршетка потребно је контролисати вирусолошке и биохемијске маркере ХДВ хепатитиса, како би се утврдила ефикасност лечења или регистровани нежељени ефекти. PCR тестирање сензитивним и поузданим тестом са одређивањем нивоа ХДВ РНК у серуму треба радити сваких шест месеци током терапије. У случају примене PegIFN α тестирање треба радити и после завршетка терапије, шести 12 месеци после завршене терапије и после тога једном годишње. Уколико се лечење спроводи са BLV тестирање ХДВ РНК треба урадити на крају терапије и један, три, шест и 12 месеци од завршене терапије и потом једном годишње да би се открила репликација вируса и потенцијални релапс болести. HBsAg тестирање се мора урадити једном годишње током терапије и после завршене терапије. [1,2,13]

Од биохемијских маркера треба редовно контролисати параметре некроинфламаторне активности у јетри (АСТ, АЛТ), функционалне тестове јетре (билирубин, протромбинско време и албумин у серуму) и комплетну крвну слику. Ове тестове треба урадити сваких три до шест месеци током терапије или чешће, у зависности од врсте терапије, стања јетре и клиничке потребе односно процене. [1,2,13]

Препоручује се пре почетка и посла завршетка терапије урадити одређивање степена фиброзе јетре ултразвучном еластографијом или неинвазивним хуморалним тестовима, с тим да треба водити рачуна о напред наведеним ограничењима. С обзиром да се ради о неинвазивним тестовима, они се могу понављати након завршетка терапије, на пример на годину дана или чешће уколико постоји клинички интерес. [1,10]

Након завршетка антивирусне терапије, без обзира да ли је она била успешна или не потребно је наставити скрининг на НСС, како је већ напред наведено.

Превенција

1. **Против ХДВ још увек не постоји специфична заштитна мера у виду вакцине. Неопходно је примењивати неспецифичне мере превенције, као и код других инокулационих вируса. (B1)**

До сада није произведена ефикасна вакцина против ХДВ која би отклонила ризик од суперинфекције код хроничних носилаца HBsAg. Ефикасна превенција ХБВ/ХДВ коинфекције постиже се применом вакцине против ХБВ по већ устаљеном протоколу (нула-један-шест месеци). С обзиром на начин трансмисије, против ХДВ неопходно је примењивати све усвојене неспецифичне мере превенције као и за друге инокулационе вирусе (као што су ХИВ, ХБВ, ХЦВ).

Литература

1. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis delta virus. *J Hepatol.* 2023;79(2):433-460.
2. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, *et al.* Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* 2018;67:1560–1599.
3. Delić D, Gotić M, Oštrić V, Fridman V, Nikolić P, Jemuović Lj, *et al.* Epidemiology of hepatitis D virus (delta) infection in Yugoslavia. *Liver* 1993;13:302-4.
4. Stockdale AJ, Kreuels B, Henrion MYR, Giorgi E, Kyomuhangi I, de Martel C, *et al.* The global prevalence of hepatitis D virus infection: systematic review and metaanalysis. *J Hepatol* 2020;73(3):523–532.
5. Schaper M, Rodriguez-Frias F, Jardi R, Tabernero D, Homs M, Ruiz G, *et al.* Quantitative longitudinal evaluations of hepatitis delta virus RNA and hepatitis B virus DNA shows a dynamic, complex replicative profile in chronic hepatitis B and D. *J Hepatol* 2010;52(5):658–664.
6. Pollicino T, Raffa G, Santantonio T, Gaeta GB, Iannello G, Alibrandi A, *et al.* Replicative and transcriptional activities of hepatitis B virus in patients coinfecting with hepatitis B and hepatitis delta viruses. *J Virol* 2011;85(1):432–439.
7. Kamal H, Westman G, Falconer K, Duberg AS, Weiland O, Haverinen S, *et al.* Long-term study of hepatitis delta virus infection at secondary care centers: the impact of viremia on liver-related outcomes. *Hepatology* 2020;72:1177–1190.
8. Smedile A, Rosina F, Saracco G, Chiaberge E, Lattore V, Fabiano A, *et al.* Hepatitis B virus replication modulates pathogenesis of hepatitis D virus in chronic hepatitis D. *Hepatology* 1991;13(3):413–416.
9. Strassburg CP, Obermayer-Straub P, Alex B, Durazzo M, Rizzetto M, Tukey RH, *et al.* Autoantibodies against glucuronosyltransferases differ between viral hepatitis and autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1996;111(6):1576–1586.
10. Sandmann L, Wedemeyer H, Cornberg M. Hepatitis D / diagnosis and treatment. In: *Hepatology – A Clinical Textbook*. 11th ed. Editors: Wedemeyer H, Berg T, Mauss S, Keitel V, Rockstroh J, Sarrazin C. Flying Publisher; 2024. p.102-128.
11. Tzartzeva K, Obi J, Rich NE, Parikh ND, Marrero JA, Yopp A, *et al.* Surveillance imaging and alpha fetoprotein for early detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2018;154:1706–1718.e1.
12. Lampertico P, Roulot D, Wedemeyer H. Bulevirtide with or without pegifnalpha for patients with compensated chronic hepatitis delta: From clinical trials to real-world studies. *J Hepatol.* 2022. 77(5):1422-1430.
13. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017;67(2):370-398.
14. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HL, Chen CJ, *et al.* Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatology International.* 2016;10:1–98.

7. ХЕПАТИТИС Е ВИРУСНА ИНФЕКЦИЈА

Маја Ружић

Увод

Светска здравствена организација процењује да је хепатитис Е вирусом (ХЕВ) инфицирано око 20,1 милиона људи. [1] Потврђено је пет генотипова ХЕВ (Г1, Г2, Г3, Г4 и Г7) који узрокују инфекције код људи и који се разликују према епидемиолошким карактеристикама, резервоарима инфекције, клиничким обележјима и исходу инфекције. Генотипови 3, 4 и 7 су зоонозе, а повезују се са настанком хроничне инфекције код имунокомпромитованих болесника. [2] Најчешће епидемије изазване су генотипом 1. [2, 3] Стопе серопреваленте у свету крећу се од 1% до 50% [1], што је последица локалних социјално-културолошких одлика. [4, 5] ХЕВ инфекција је у Србији присутна као зооноза, инфекције су алиментарног порекла, а ризик је конзумација зараженог, недовољно термички обрађеног меса свиња, међу којима се серопревалентца ХЕВ креће од 35% до 45%. [6] Посебну позорност последњих година побуђује могућност преношења ХЕВ путем трансфузије крви и крвних деривата. Студије на даваоцима крви извештавају о широком распону стопа серопреваленте од 6% до 46%. [4] Према истраживању објављеном 2014. године, ова стопа је у Србији износила око 15%. [7] Слични резултати добијени су и претходним истраживањем из 2003, када су анти ХЕВ IgG антитела доказана код 14,4% од анализираних 538 становника Србије. Висока серопревалентца тада је показана код популације MSM (*men who have sex with men*, односно мушкарци који имају секс са мушкарцима) и сексуалних радница (27,2% односно 32,5%). [8]

Индикације за тестирање на ХЕВ

1. Тестирање на ХЕВ је индиковано код болесника са клиничком и лабораторијском сликом акутног хепатитиса. (A1)
2. Тестирање на ХЕВ је индиковано код имunosупримираних особа са повишеним трансаминазама. (A1)
3. Тестирање на ХЕВ је индиковано код особа са познатом хроничном болешћу јетре код којих долази до *de novo* пораста трансаминаза. (A1)
4. Тестирање на ХЕВ је индиковано код особа са необјашњеном хроничном болешћу јетре. (C2)
5. Тестирање на ХЕВ је индиковано код особа са протеинуријом, без обзира на активност трансаминаза. (C2)
6. Тестирање на ХЕВ је индиковано код особа са неразјашњеном етиологијом неуролошког, хематолошког обољења, аутоимуне и болести панкреаса, без обзира на активност трансаминаза. (B1)

Природни ток ХЕВ инфекције доминантно је под утицајем имунолошког статуса пацијената, те се тако разликују два клиничка облика болести:

- а. Акутни хепатитис Е код имунокомпетентних особа – углавном пролази асимптоматски, посебно у детињству. Симптоматско обољење у форми иктеричног акутног вирусног хепатитиса се јавља у мање од 5% свих контаката са ХЕВ. Блага иктерична фаза је краткотрајна у односу на друге акутне вирусне хепатитисе, углавном око две недеље. Теже форме болести се могу очекивати код пацијената са преегзистентним хроничним обољењима јетре, код трудница у последњем триместру и код старих особа. [1] На подручју Републике Србије нису забележени фулминантни облици ХЕВ инфекције. Такође није забележен ни неповољан утицај ХЕВ инфекције на ток и исход трудноће. [9] Код имунокомпетентних особа након ХЕВ инфекције не долази до развоја хроничног ХЕВ, нити постоји ризик од развоја цирозе јетре, односно већу учесталост хепатоцелуларног карцинома (HCC).

- b. Хронични хепатитис код имунокомпромитованих особа – асимптоматска болест све до развоја цирозе. У највећем ризику од хроничне ХЕВ инфекције су пацијенти након трансплантације солидних органа (али не и након трансплантације матичне ћелије хематопоезе), ХИВ инфицирани, и оболели од аутоимуних обољења као што су еритематозни лупус, грануломатозна обољења, ретроперитонеална фиброза или недостатак CD4 лимфоцита. [10] Током година повећава се ризик од развоја цирозе јетре, односно HCC. [2]

Постоји могућност да ХЕВ инфекција (акутна или хронична) може бити повезана са екстра-хепатичним манифестацијама, узрокованим директним дејством вируса или индиректно, имунолошким механизмима. Најчешће од њих су неуралгична амиотрофија и Гиллен-Барев (Guillain-Barré) синдром, панкреатитис, тиреодитис, апластична анемија, идиопатска тромбоцитопенијска пурпура, аутоимуни хепатитис и криоглобулинемија. [11]

Дијагностичке методе

1. За постављање дијагнозе ХЕВ инфекције препоручује се комбиновање серолошких анализа за детекцију специфичних антитела и молекуларних метода. (A1)
2. За постављање дијагнозе акутног Е хепатитиса користе се серолошке анализе- детекција специфичних анти-ХЕВ антитела IgM и IgG класе. Негативан PCR ХЕВ РНК не искључује акутну ХЕВ инфекцију. (A1)
3. Детекција ХЕВ антигена из серума указује на активну вирусну репликацију, омогућава постављање дијагнозе у периоду „прозора” за детекцију анти- ХЕВ IgM антитела када се може користити и ХЕВ РНК PCR. (A1)
4. Не препоручује се примена серолошких тестова код имунокомпромитованих болесника. (A1)
5. Дијагноза хроничне ХЕВ инфекције код имунокомпромитованих поставља се позитивним ХЕВ РНК PCR из серума дуже од три месеца. (A1)
6. Негативан ХЕВ РНК PCR тест из столице код имунокомпромитованих након терапије ХЕВ (редукција имуносупресије или примена рибавирина) је показатељ излечења. (A1)

Анти-ХЕВ IgM антитела се јављају од једне до четиринедеље након трансмисије ХЕВ, маркер су акутне ХЕВ инфекције и детектабилна су у неколико наредних месеци. Анти-ХЕВ антитела IgG јављају се касније у току акутне инфекције, трају годинама, ако не и доживотно, и указују на успостављен имунитет код имунокомпетентних особа. [10]

Код имунокомпромитованих особа позитивна анти-ХЕВ IgG могу сугерисати на постојање хроничне ХЕВ инфекције за чију потврду је потребно урадити допунску дијагностику- ХЕВ РНК PCR.

Генерално се не препоручује примена серолошких тестова за детекцију антитела код имунокомпромитованих болесника, с обзиром на то да могу бити лажно негативни услед супресије имунског одговора. [3] Код постојања клиничке слике акутног или хроничног хепатитиса у овој популацији се увек саветује тестирање PCR методом.

ХЕВ РНК PCR постаје позитиван око тринедеље након инфицирања и виремија остаје детектабилна око три до шест недеља, док ХЕВ РНК PCR у столици може бити позитиван и нешто дуже.

Детекција ХЕВ антигена из серума указује на активну вирусну репликацију и омогућава постављање дијагнозе у периоду „прозора” за детекцију IgM анти-ХЕВ антитела. ХЕВ антиген је позитиван и код особа са хроничним Е хепатитисом; он би након успешне терапије или елиминације ХЕВ РНК требало да се негативизује, али може да перзистира неко време након што је ХЕВ РНК PCR негативан, тако да присуство ХЕВ антигена не корелира нужно са интензитетом вирусне репликације. [12-15]

Табела 28. Тумачење серолошких тестова ЕЛИСА за ХЕВ. [10]

IgM анти-ХЕВ	IgG анти-ХЕВ	Интерпретација
Позитивна	Негативна	Акутна инфекција – рана фаза
Позитивна	Позитивна	Акутна инфекција – касна фаза
Негативна	Позитивна	Ранија инфекција или имунитет

Табела 29. Тумачење резултата различитих тестова за ХЕВ инфекцију. [10]

Тест	Значај	Ниво препоруке
IgM анти ХЕВ	Акутна инфекција	A1
IgG анти ХЕВ	Резолуција акутне или ранија инфекција; имунитет	A1
ХЕВ Аг серум/столица	Активна инфекција	A1
ХЕВ РНА серум/столица	Активна вирусна репликација	A1

Терапија ХЕВ инфекције

Лечење акутног хепатитиса Е

1. Акутна ХЕВ инфекција обично не захтева антивирусну терапију. (A1)
2. Примењују се симптоматска, супортивна терапија и нега, уз одговарајућу исхрану и одмор. (A1)
3. Примена рибавирина се може размотрити у случајевима тешког акутног хепатитиса Е као и у случајевима акутног Е хепатитиса на терену друге, хроничне болести јетре како би се спречио настанак *Acute-on-Chronic Liver Failure* (ACLF). (C2)

Акутни хепатитис Е обично има благи до умерени ток, који не захтева хоспитализацију. Примењују се симптоматска и супортивна терапија и нега, укључујући адекватан одмор, одговарајући унос исхране и хептопротектива и примену урсоедоксихолне киселине. Пацијенти са преегзистентном болешћу јетре су у опасности од развоја акутне инсуфицијенције јетре, тзв. *Acute-on-Chronic Liver Failure* (ACLF). Питање је да ли би рана примена рибавирина спречила настанак АЦЛФ. Постоји мали број приказа случајева о примени рибавирина у лечењу тешког акутног Е хепатитиса. [16-18]

Примена рибавирина је била повезана са брзом нормализацијом вредности трансаминаза и брзим клиренсом ХЕВ РНК у инфекцијама генотипом 1 и 3, а у једном случају забележено је и брзо побољшање синтетске функције јетре. Примена кортикостероида је забележена у појединачним случајевима акутног Е вирусног хепатитиса и била је повезана са побољшањем синтетске функције јетре. [19] Ипак, нема довољно доказа који би саветовали примену кортикостероида у терапији тешког акутног Е хепатитиса. Није забележено ни негативно дејство кортикостероида на ток акутног Е хепатитиса у приказаним случајевима.

Лечење хроничног хепатитиса Е

1. Код потврђеног хроничног хепатитиса Е код болесника код којих је извршена трансплантација солидних органа, као први корак у терапији препоручује се смањење имуносупресије. (B1)
2. Уколико се виремија одржава и након три месеца, индикована је примена рибавирина у дози од 600 до 1.000 mg дневно током 12 недеља. (B1)
3. Након 12 недеља примене рибавирина потребно је да се уради ХЕВ РНК PCR у серуму и у столици. Уколико је негативан у оба узорка, саветује се прекид терапије рибавирином. (C2)
4. Уколико је ХЕВ РНК PCR у серуму и/или у столици и даље позитиван после 12 недеља терапије рибавирином, она се продужава на 24 недеље. (C2)
5. За сада се примена пегилованог интерферона алфа може размотрити у случајевима хроничне ХЕВ код болесника након трансплантације јетре резистентних на примену рибавирина. (C2)

Хронична ХЕВ инфекција по правилу се јавља само код имуносупримираних пацијената, пре свега код болесника са трансплантацијом солидних органа. Први корак у лечењу хроничног Е хепатитиса код ових болесника је смањење имуносупресије, при чему се најпре редукује доза такролимуса.[20] Уколико редукција имуносупресије након 12 недеља не доведе до негативизације ХЕВ РНК PCR у крви и столици, саветује се терапија рибавирином. [10, 21, 22] Доза рибавирина је од 600 до 1.000 mg, а терапија се спроводи током 12 недеља уз праћење појаве нежељених ефеката (хемолитичке анемије) и редукцију дозе уколико до ње дође. [23] Рибавирин је тератоген, те се у случају примене код жена и мушкараца у репродуктивном периоду саветује примена контрацепције током терапије и шест месеци по њеном завршетку. [23]

Након 12 недеља терапије рибавирином ради се ХЕВ РНК PCR у серуму и у столици. Уколико је негативан у оба узорка, саветује се прекид терапије рибавирином.[10] Уколико је позитиван макар само у столици терапија се наставља још 12 недеља јер је показано да је присуство ХЕВ РНК у столици након 12 недеља терапије повезано са ризиком одрелапса.

Провера ефикасности терапије је анализа ХЕВ РНК PCR у серуму и у столици након 12 недеља од завршене терапије (одређивање стабилног вирусолошког одговора, СВР). Уколико је налаз негативан, сматра се да је пацијент излечен, ризик одрелапса не постоји, али увек постоји ризик од реинфекције. [23]

Уколико је ХЕВ РНК PCR у серуму и/или у столици тада позитиван, терапија се поново спроводи, сада у трајању од 24 недеље, а потом се поново врши провера ефекта терапије како је напред наведено. [10,23]

Ако ни након друге спроведене куре рибавирином нема негативизације ХЕВ РНК, не саветује се даља примена рибавирина. Пацијенте је потребно редовно пратити у смислу прогресије фиброзе јетре и спроводити скрининг НСС.

Додатне терапијске опције које су разматране у овим ситуацијама су пегиловани интерферон алфа и софосбувир. [10,23]

Примена пегилованог интерферона алфа током тримесеца у серији од триболесника са трансплантираном јетром довела је до клиренса виремије код сва три пацијента. [24]

На културама ћелија и у експерименталном моделу показано је да софосбувир може да контролише репликацију ХЕВ, међутим, насупротив *in vitro* опсервацијама, код пацијента са ХЕВ/ХЦВ коинфекцијом код кога је спроведена терапија софосбувиром и даклатасвиром током 12 недеља она није довела до елиминације ХЕВ РНК. [25, 26]

Превенција ХЕВ инфекције

- 1. Имунокомпромитоване особе, труднице, као и особе оболеле од хроничних болести јетре потребно је саветовати да избегавају конзумацију термички необрађеног меса и шкољки. (B1)**

Превенција ХЕВ инфекције подразумева опште мере у смислу избегавања конзумирања недовољно термички обрађеног свињског меса, меса дивљих свиња и шкољки. У случају путовања у ендемска подручја потребно је избегавати конзумирање воде непознате исправности, као и свежег воћа и поврћа опраног таквом водом. [10]

Широко доступна вакцинација не постоји. У Кини је показана ефикасност рекомбинантне вакцине против ХЕВ са протективном ефикасношћу од 87% након 4,5 године.

Литература

- Centers for Disease Control and Prevention. Hepatitis E virus infection [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention; 2023. Доступно на: <https://www.cdc.gov/hepatitis/e/index.htm>. Приступљено 9. јануара 2025.
- British Thoracic Society. Hepatitis E virus guideline [Internet]. British Thoracic Society; 2017. Доступно на: https://bts.org.uk/wp-content/uploads/2017/06/BTS_HEV_Guideline-FINAL.pdf. Приступљено 9. јануара 2025.
- Public Health England. Public health operational guidelines for hepatitis E: Health protection response to reports of hepatitis E infection. 2019. Доступно на: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/845090/Public_Health_Operational_Guidelines_for_Hepatitis_E-protection_response.pdf.+CDC.
- Peters van Ton AM, Gevers TJ, Drenth JP. Antiviral therapy in chronic hepatitis E: a systematic review. *J Viral Hepat* 2015; 22: 965-73. 19.
- Williams TP, Kasornrorkbua C, Halbur PG, Haqshenas G, Guenette DK, Toth TE, Meng XJ. Evidence of extrahepatic sites of replication of the hepatitis E virus in a swine model. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 3040-6.
- Lupulović D, Petrović T, Lazić S, Prodanov Radulović J, Došen R, Pušić I. The seroprevalence of HEV in wild boars in Serbia. 2011. Jun 28;4(1):19-2.
- Petrović T, Lupulović D, Jiménez de Oya N, Vojvodić S, Blázquez AB, Escribano-Romero E, Martín-Acebes MA, Potkonjak A, Milošević V, Lazić S, Saiz JC. Prevalence of hepatitis E virus (HEV) antibodies in Serbian blood donors. *J Infect Dev Ctries*. 2014 Oct 15;8(10):1322-7.
- Delić D, Nešić Z, Žerjav S, Pešić I, Popović N, Simonović J. Hepatitis E virus infection in Serbia: Epidemiology and clinical features. *Arch Gastroenterohepatol* 2003;3-4:53-6.
- Eur J. Obstet Gynecol Reprod Biol, 100 (2001), pp. 9-15, 10.1016/s0301-2115(01)00448-1, J Clin Virol, 158 (2023), Article 105353, 10.1016/j.jcv.2022.105353.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. *J Hepatol*. 2018;68:1256-71.
- Luo Q, Chen J, Zhang Y, Xu W, Liu Y, Xie C, Peng L. Viral hepatitis E: Clinical manifestations, treatment, and prevention. *Lancet Infect Dis*. 2024;24(1):123-134.
- Soothill G, Hessey S, Erotocritou M, Griffiths P, Ijaz S, Thorburn D, et al. Diagnostic utility of hepatitis E virus antigen-specific ELISA versus PCR testing in a cohort of post liver transplant patients in a large university hospital. *J Clin Virol*. 2018;106:44-8.
- Lapa D, Brega C, Mammone A, Zaccarelli M, Capobianchi MR, Garbuglia AR. Diagnostic performance of hepatitis E virus antigen assay in hepatitis E virus acute infection. *New Microbiol*. 2016;40(4):246-50.
- Montpellier C, Wychowski C, Sayed IM, Meunier JC, Saliou JM, Ankavay M, et al. Hepatitis E Virus Lifecycle an Identification of 3 Forms of the ORF2 Capsid Protein. *Gastroenterology*. 2018; 154(1):211-23 e8.
- Yin X, Ying D, Lhomme S, Tang Z, Walker CM, Xia N, et al. Origin, antigenicity, and function of a secreted form of ORF2 in hepatitis E virus infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(18):4773-8.).
- Gerolami R, Borentain P, Raissouni F, Motte A, Solas C, Colson P. Treatment of severe acute hepatitis E by ribavirin. *J Clin Virol* 2011;52(1):60–62.
- Goyal R, Kumar A, Panda SK, Paul SB, Acharya SK. Ribavirin therapy for hepatitis E virus-induced acute on chronic liver failure: a preliminary report. *Antivir Ther* 2012;17(6):1091–1096.
- Péron JM, Abravanel F, Guillaume M, Gérolami R, Nana J, Anty R, et al. Treatment of autochthonous acute hepatitis E with short-term ribavirin: a multicenter retrospective study. *Liver Int* 2016;36(3):328. Epub 2015 Dec 30.

19. Manka P, Bechmann LP, Coombes JD, Thodou V, Schlattjan M, Kahraman A, et al. Hepatitis E virus infection as a possible cause of acute liver failure in Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 1836-1842.
20. Kamar N, Garrouste C, Haagsma EB, Garrigue V, Pischke S, Chauvet C, et al. Factors associated with chronic hepatitis in patients with hepatitis E virus infection who have received solid organ transplants. *Gastroenterology* 2011;140(5):1481.
21. Khuroo MS, Khuroo MS. Hepatitis E: an emerging global disease - from discovery towards control and cure. *J Viral Hepat* 2016;23(2):68.
22. Wedemeyer H, Pischke S, Manns MP. Pathogenesis and treatment of hepatitis e virus infection. *Gastroenterology* 2012;142(6):1388-1397.e1.
23. Hepatitis E virus infection. Доступно на: <https://www.uptodate.com/contents/hepatitis-e-virus-infection#H1044487342>. Приступљено 12. априла 2025.
24. Kamar N, Rostaing L, Abravanel F, Garrouste C, Esposito L, Cardeau-Desangles I, et al. Pegylated interferon-alpha for treating chronic hepatitis E virus infection after liver transplantation. *Clin Infect Dis* 2010;50(5):e30.
25. Dao Thi VL, Debing Y, Wu X, Rice CM, Neyts J, Moradpour D, Gouttenoire J. Sofosbuvir Inhibits hepatitis E virus replication in vitro and results in an additive effect when combined with ribavirin. *Gastroenterology* 2016; 150: 82-5.
26. Donnelly MC, Imlach SN, Abravanel F, Ramalingam S, Johannessen I, Petrik J, et al. Sofosbuvir and Daclatasvir Anti-Viral Therapy Fails to Clear HEV Viremia and Restore Reactive T Cells in a HEV/HCV Co-Infected Liver Transplant Recipient. *Gastroenterology* 2017;152(1):300. Epub 2016 Nov 21.

8. АКУТНА ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈА ЈЕТРЕ

Никола Митровић

Увод

Акутна инсуфицијенција јетре (АИЈ) редак је и сложен клинички синдром, настао као последица изненадне и тешке дисфункције јетре услед масивне или субмасивне некрозе хепатоцита уз одсуство њене претходне болести. Клинички се презентује појавом хепатичке енцефалопатије (ХЕ) и коагулопатије, уз пратећу мултиогранску дисфункцију (кардиоваскуларног, респираторног, реналног, имунолошког, метаболичког система). Ради се о животно угрожавајућем клиничком стању, тако да је њено рано препознавање, утврђивање етиологије и спровођење адекватних терапијских мера кључно у побољшању прогнозе ових пацијената. Претходне хроничне болести јетре морају бити искључене, јер настанак инсуфицијенције у овим условима представља потпуно другачији клинички ентитет (*Acute-on-Chronic Liver Failure, ACLF*) са различитим терапијским приступом и прогнозом у односу на АИЈ. [1] Такође, АИЈ је потребно разликовати и од тешке акутне лезије јетре (*Acute Liver Injury, ALI*), код које постоји коагулопатија, али не и поремећај стања свести. Предвиђање који пацијенти захтевају радикалније терапијске мере као што је хитна трансплантација јетре, у клиничкој пракси је тешко, али веома важно. Правовремено препознавање негативних прогностичких фактора за опоравак и предвиђање високе смртности обезбеђује правовремено пријављивање пацијената на трансплантациону листу и обезбеђивање трансплантације јетре као шансе за њихов опоравак.

1. Појава ХЕ један је од најважнијих прогностичких фактора и обавезно је трагање за њеним првим, суптилним знацима. (A1)

Подела АИЈ је извршена на основу времена које протекне од појаве иктеруса до ХЕ (Табела 30). [2,3,4] Трајање болести дуже од 28 недеља пре појаве енцефалопатије класификује се као хронична болест јетре.

Табела 30. Класификација акутне инсуфицијенције јетре

Тип акутне инсуфицијенције јетре	Време од појаве иктеруса до развоја хепатичке енцефалопатије
Хиперакутна инсуфицијенција јетре	0-7 дана (краће од једне недеље)
Акутна инсуфицијенција јетре	8 – 28 дана (од једне до четири недеље)
Субакутна инсуфицијенција јетре	28 – 84 дана (од четири до 12 недеља)

Поремећаји коагулације су саставни део дефиниције АИЈ и одређени су продуженим међународним нормализованим односом (INR) (обично се као критеријум узима $INR >1,5$, мада су за настанак АИЈ често потребне знатно више вредности, нпр. $INR >4$), продуженим протромбинским временом (ПВ), као и поремећајем осталих појединачних фактора коагулације (нарочито је значајан фактор V). [5,6]

Инциденција АИЈ процењује се на један до шест случајева на милион особа годишње, и чини до 8% узрока за трансплантацију јетре код одраслих. [3,7]

Етиологија и клиничка презентација

Узроци АИЈ и начини клиничког испољавања приказани су у Табели 31.[8]

Табела 31. Акутна инсуфицијенција јетре - узроци и клинички облици

Узроци		Клиничка презентација
Вируси (примарно хепатотропни и остали)	Хепатитис А, Е, Б (+/-Д); ређе ЦМВ, ЕБВ, ХСВ, ВЗВ, Денга вирус, Парвовирус Б-19, вируси хеморагијских грозница	Акутна/фулминантна
Лекови / токсини	Парацетамол, фосфор, тровање гљивама (<i>Amanita phalloides</i>)	Акутна/фулминантна и субакутна/субфулминантна
	Антитуберкулозици, хемотерапеутици, статини, НСАИЛ, фенитоин, карбамазепин, екстази, флулоксацилин	Акутна/фулминантна
Васкуларни	Бад-Кијаријев синдром, венооклузивна болест, констриктивни перикардитис, тешка хипоксија јетре („шокна јетра“)	Акутна/фулминантна и субакутна/субфулминантна
Трудноћа	Прееклампсија, синдром HELLP, масна јетра у трудноћи	Акутна/фулминантна
Остало	Вилсонова болест, аутоимуни хепатитис, лимфоми, малигнитети, хемофагоцитна лимфохистиоцитоза	Акутна/фулминантна и субакутна/субфулминантна

Када је Србија у питању, истраживање на пацијентима са АИЈ који су лечени на Клиници за инфективне и тропске болести Универзитетског клиничког центра Србије (УКЦС) показало је да је највећа учесталост била вирусне етиологије (и то доминантно ХБВ, са 67,8%), за чиме следи-токсична етиологија (алкохолно тровање, 3,6%) и кардиоваскуларни узроци (3,6%), док су остали, неутврђени узроци били заступљени са 14,3% (претпоставља се да се код њих радило о токсично-медикаментозним хепатитисима, Вилсоновој болести или аутоимуном хепатитису). [2]

Иницијална евалуација пацијената са акутном инсуфицијенцијом јетре

1. Сваки пацијент код кога постоји клиничка и биохемијска презентација АИЈ захтева хитну процену стања, утврђивање етиологије и разматрање потребе превођења у центар који има могућност трансплантације јетре. (A1)
2. Клиничка слика и радиолошки налази субакутног облика АИЈ могу да имитирају присуство цирозе јетре. (B1)
3. Индикације за биопсију јетре код АИЈ су врло уске, и треба је изводити по могућности трансјугуларним приступом, у центру који има искуства са овом процедуром, уз патохистолошки преглед узорка од стране патолога који је специјализован за болести јетре. (B1)
4. Рано упућивање пацијената у специјализоване центре омогућава адекватну процену оних који могу имати користи од трансплантације јетре. Истовремено, мултидисциплинарни приступ лечења пружа највећу шансу за спонтано преживљавање пацијената без трансплантације. (C1)

Евалуационе мере које је потребно спровести код пацијената са АИЈ су:

- Интензивно трагати за појавом било каквих знакова ХЕ, чак и суптилних, тј. супклиничких. [1,9]
- Искључити присуство цирозе јетре, оштећење јетре хроничном злоупотребом алкохолних пића или малигну инфилтрацију јетре.
- Размотрити да ли пацијент има неку од контраиндикација за хитну трансплантацију јетре; постојање контраиндикација не би требало да спречи упућивање у специјалне центре.
- Утврђивање етиологије АИЈ омогућава примену специфичне терапије и олакшава прогностичку стратификацију.
- Саветује се превођење пацијената у јединице интензивног лечења уколико је вредност INR >1,5 удружена са појавом ХЕ или других негативних прогностичких фактора.
- Што раније се консултовати са особљем из трансплантационих центара, чак и ако пацијент у том тренутку не испуњава критеријуме.

Утврђивање етиологије акутне инсуфицијенције јетре

1. Утврђивање етиологије АИЈ од прворазредног је значаја јер се тимеу великој мери утиче на прогнозу и специфичне терапијске мере које је потребно применити. (A1)
2. Саветује се спровођење токсиколошких анализа из крви и урина. Уколико постоји могућност о ингестији токсичне дозе парацетамола потребно је започети примену Н-ацетилцистеина што пре. (B1)
3. Увек треба спровести микробиолошке тестове на вирусну етиологију АИЈ, а саветује се и испитивање могућих удружених узрока. (B1)
4. Аутоимуна етиологија АИЈ треба бити претпостављена код пацијената са другим аутоимуним болестима, повишеним нивоом имуноглобулина и позитивним аутоантителима. (B1)
5. Пажљива анализа клиничког контекста је од суштинског значаја за идентификацију ређих узрока АИЈ. (C1)
6. АИЈ са израженим асцитом треба побудити сумњу на акутни Бад-Кијаријев синдром. (B1)
7. Coombs-негативна хемолитичка анемија и висок однос билирубина и АФ су карактеристике АИЈ услед Вилсонове болести. (B1)
8. Потребно је спровести допунске дијагностичке поступке у циљу идентификације потенцијалне системске болести која се може манифестовати као АИЈ. (C2)

Клиничке карактеристике које могу указати на етиологију АИЈ су:

- Малигна инфилтрација – анамнестички податак о постојању претходне малигне болести, масивна хепатомегалијаи повећана вредност алкалне фосфатазе (АФ) или туморских маркера. Важно је искључити малигну инфилтрацију јетре код пацијената са анамнезом о малигној болести и хепатомегалијом. [10,11]
- Акутна исхемијска лезија јетре (пацијенти са срчаном или респираторном инсуфицијенцијом) – значајно повишене вредности трансаминаза, повећан ниво лактат дехидрогеназе (ЛДХ) и креатинина којесе нормализују након успостављања адекватне кардиоциркулаторне функције и отклањања узрока хипоксије јетре. Од трансаминаза нарочито је значајан висок ниво аспартат-аминотрансферазе (АСТ) (обично и преко 10.000 IU/L), ниво АСТ је најмање два пута виши од вредности ананин-аминотрансферазе (АЛТ), а вредност билирубина у почетној фази може бити чак и нормална. [12,13] Акутна исхемијска лезија јетре се најчешћејавља код старијих пацијената са кардиоваскуларним поремећајима или срчаном инсуфицијенцијом. [12]
- Интоксикација парацетамолом (ацетаминофеном) – високе вредности трансаминаза и ниске вредности билирубина; брзо напредујућа клиничка слика АИЈ, ацидоза и ренална инсуфицијенција. Ниски фосфати могу бити добар прогностички фактор. Предозирање парацетамолом се карактерише екстремно високим вредностима АЛТ (>10.000 IU/L), а од значаја је ендогени ниво глутатиона пре тровања. [14,15,16]
- Токсичност осталих лекова (изузев парацетамола) – могућ је субакутни клинички ток који имитира погоршање цирозе јетре. Охрабрујући је податак да оштећење јетре индуковано лековима само у 10% прогредира до АИЈ, али, са друге стране, уколико се АИЈ развије, око 80% пацијената има лошу прогнозу са смртним исходом. [17]
- Акутни Бад-Кијаријев синдром –на њега указују бол у трбуху, асцитес и хепатомегалија; током ехосонографског прегледа крвних судова јетре присутан је губитак венског сигнала и обрнути проток крви у портном венском систему. Дијагноза се поставља на основу испитивања крвних судова јетре. [18]
- Вилсонова болест – пацијенти су обично млађи од 20 година, имају Coombs-негативну хемолитичку анемију, висок однос билирубина и АФ, Кајзер-Флајшеров прстен при офталмолошком прегледу и низак ниво мокраћне киселине. Специфичније, на Вилсонову болест указују низак ниво церулоплазмина у крви и повећано излучивање бакра урином. Посебно

- треба бити опрезан јер је могућа и удружена вирусна инфекција јетре или њено токсично оштећење. [19,20,21,22]
- Тровање гљивама (*Amanita phalloides*) – код ових пацијената јављају се изражени гастроинтестинални симптоми након ингестије а пре појаве АИЈ, а чест је и развој акутне реналне инсуфицијенције. [23,24]
 - Аутоимуни хепатитис – обично је присутна субакутна презентација АИЈ, аутоантитела могу бити позитивна, повећан је ниво имуноглобулина у крви (и то IgG), а карактеристичан је патохистолошки налаз јетре у којем доминира лимфо-плазмоцитна инфилтрација портних простора у поређењу са вирусним и другим етиологијама. [25,26,27]
 - Хепатитис Б вирусна (ХБВ) инфекција – најчешћи вирусни узрок тешке акутне лезије јетре и АИЈ; јавља се у току акутне инфекције ХБВ, услед делта вирусне суперинфекције или реактивације ХБВ код хроничних носилаца. Има већу стопу смртности у поређењу са инфекцијама другим хепатотропним вирусима. У данашње време јавља се код невакцинираних особа, уз податак о инокулационом ризику, а у преиктеричном стадијуму могуће је присуство манифестација депоневања имунских комплекса (као што су артралгије и Ђаноти-Кростијев (*Gianotti-Crosti*) синдром). [28,29]
 - Хепатитис А вирусна (ХАВ) инфекција – код <1% пацијената развија се АИЈ, а може имати хиперакутни или акутни клинички ток. Чешће се јавља код старијих особа, са лошијом прогнозом у овој популацији. Често су присутни гастроинтестинални симптоми у преиктеричном стадијуму, а позитивна је социоепидемиолошка анамнеза за феко-оралну инфекцију. [30]
 - Хепатитис Е вирусна (ХЕВ) инфекција – АИЈ се најчешће испољава по хиперакутном току и има ниску смртност. Лошија прогноза се очекује код старијих пацијената, трудница и оних са већ постојећим хроничним болестима јетре. Клиничке и епидемиолошке карактеристике су сличне ХАВ хепатитису. [31,32]
 - Херпес симплекс вирус (ХСВ) и цитомегаловирус (ЦМВ) су ређи узроци АИЈ, а чешћи су код имunosупримираних пацијената, пацијената са имunosупресивним коморбидитетима или особа са терапијом која модификује и умањује имунски одговор. Одсуство кожных лезија код ХСВ инфекције не искључује ову дијагнозу. Прогноза је најчешће лоша. [33]

Оштећење јетре изазвано лековима, нарочито парацетамолом, један је од најчешћих узрока тешке акутне лезије јетре и АИЈ. При првом контакту са пацијентима са АИЈ саветује се спровођење токсиколошких анализа и одређивање нивоа парацетамола у крви, иако резултати о њиховим нивоима често могу бити негативни. Прогноза је лошија код пацијената са постепеним и вишекратним уносом парацетамола. Код ових пацијената чешће се развоја мултиорганска инсуфицијенције у поређењу са онима који су парацетамол унели одједном. Уколико постоји и најмања сумња о предозирању парацетамолом а пацијент већ има коагулопатију и повишене серумске трансаминазе, саветује се започињање примене Н-ацетилцистеина.

Код аутоимуне етиологије АИЈ могу бити одсутни удружени знаци (повишен ниво имуноглобулина, позитивна аутоантитела и анамнеза о некој другој аутоимуној болести) и тада је потребно спровести биопсију јетре. Рана терапија кортикостероидима може бити ефикасна, али изостанак побољшања након седам дана примене представља индикацију за хитну трансплантацију јетре.

Анализе које је потребно спровести код пацијената са акутном инсуфицијенцијом јетре

- 1. Након хитне хоспитализације пацијената са АИЈ потребно је спровести специфичне лабораторијске анализе како би се проценила тежина лезије јетре, поставила етиолошка дијагноза, проценила прогноза за пацијенте који су кандидати за хитну трансплантацију и искључиле компликације (нпр. акутни панкреатитис). (А1)**

Анализе које је потребно спровести након хоспитализације пацијената са АИЈ приказане су у Табели 31.

Табела 31. Анализе које је потребно хитно спровести при дијагностиковању АИЈ

Улога анализе	Лабораторијске анализе
Процена тежине лезије јетре	- ПТВ, INR, активирано тромбoplastинско време, фактор V и фибриноген. - Анализе функције јетре: АСТ, АЛТ, АФ, γ -ГТ, ЛДХ, билирубин (конјуговани и неконјуговани) и креатин киназа
Процена функције бубрега	- Одређивање сатне диурезе * Низак ниво урее показатељ је тешке дисфункције јетре. * Измерена вредност креатинина може одступати од реалне вредности због повишеног билирубина.
Метаболички статус	- Гасне анализе из артеријске крви (ацидобазни статус, парцијални притисак кисеоника и угљен диоксида, ниво лактата). - Одређивање нивоа амонијака у крви
Утврђивање етиологије АИЈ	- Токсиколошки скрининг у крви и урину, као и одређивање нивоа парацетамола у серуму. - Серолошки скрининг на вирусне инфекције: - HBsAg, анти-HBc IgM (код нејасних случајева и ХБВ ДНК PCR), серологија на ХДВ (ако је тест на HBsAg позитиван). - анти-HAV IgM. - анти-HEB IgM. - анти-HCV IgM, анти-B3B IgM, PCR на ЦМВ, ХСВ, ЕБВ, парвовирус Б-19 и ВЗВ.
Маркери аутоимуних болести јетре	- АНА, АГМА, анти-ЛКМ1, АМА, АНЦА
Утврђивање постојања компликације у виду панкреатитиса	- Одређивање амилазе, панкреасне амилазе и липазе у серуму, као и амилазе у урину
Утврђивање суперинфекције	Стандардне микробиолошке културе (брис носа и гуше, култура спутума, уринокултура, хемокултуре)
Радиолошки прегледи	- ултразвучни преглед трбуха (када постоји могућност и компјутеризована томографија (ЦТ) трбуха) - Редгенски снимак плућа (по потреби ЦТ грудног коша) - ЕКГ

Код сваког пацијента са АИЈ потребно је редовно пратити следеће виталне параметре: (1) вредности крвног притиска и пулса; (2) број респирација, ритам дисања и сатурацију хемоглобина кисеоником (SAT O₂) пулсним оксиметром; (3) сатну диурезу; (4) неуролошки статус. Процена неуролошког статуса од стране медицинског особља је веома значајна и потребно ју је вршити на свака два часа. На тај начин се могу препознати почетни и дискретни знаци појаве ХЕ, а такође се процењује и њена даља еволуција. Свака *de novo* појава знакова церебралне дисфункције (промена у циклусу будности и спавања, иритабилност, ментална успореност или немогућност концентрисања) или у нивоу свести указује на ХЕ. Истовремено, потребно је искључити и друге узроке поремећаја стања свести, као што су апстиненцијални синдром услед престанка конзумације алкохола или психоактивних супстанци, као и други метаболички узроци. Развој ХЕ другог или вишег степена је индикација за трансфер пацијента у јединицу интензивног лечења због потенцијалне потребе за механичком вентилацијом услед респираторне инсуфицијенције. Употреба седатива на одељењу општег типа је контраиндикована; сви агитирани пацијенти који би захтевали примену седатива треба да буду преведени у јединицу интензивног лечења.

Превођење пацијената у специјализоване установе

1. Сви пацијенти са АИЈ или тешком акутном лезијом јетре треба да буду разматрани за превођење у специјализоване установе. (B1)
2. Пацијенти са АИЈ који развију ХЕ другог или вишег степена треба да буду смештени у јединице интензивног лечења где се може спроводити механичка вентилација, као и остала мултиорганска подршка. (C1)
3. Пацијенти са АИЈ и лошим прогностичким факторима за преживљавање без трансплантације јетре, треба да буду благовремено упућени у трансплантационе центре. (B1)

4. Пацијентима који захтевају транспорт у специјализоване установе треба осигурати претходну стабилизацију кардиоциркулаторне функције, интубацију и адекватну механичку вентилацију уколико је то потребно (C1)
5. Рутинску примену свеже смрзнуте плазме (ССП), криопреципитата или концентрата фактора коагулације треба избегавати. (B1) Тромбоеластографија може бити корисна у овој процени. (B2)

Еволуција АИЈ је веома непредвидива, посебно код њеног хиперакутног облика. Сви пацијенти са тешком акутном лезијом јетре треба да буду разматрани за превођење у терцијарну здравствену установу која има искуства у лечењу АИЈ и са могућношћу за трансплантацију јетре (Табела 32). Треба да буде разматрано превођење чак и пацијената који нису кандидати за трансплантацију јетре да би се побољшале шансе за њихово преживљавање.

Промене у менталном стању могу бити суптилне. Чак и блага ХЕ може указивати да ће наступити животну угрожавајуће стање у року од неколико сати. Стога се саветује разматрање превођења са појавом било каквих промена у менталном статусу, ако је $\text{INR} > 1,5$, или у случају хипогликемије или метаболичке ацидозе. Пре започињања транспорта потребно је да пацијенте прегледају лекари из јединице интензивног лечења који имају искуство у транспорту критично оболелих.

Стандарди које је потребно испунити приликом транспорта ових пацијената треба да буду у складу са препорукама удружења интензивне медицине. [34] Током транспорта потребно је континуирано праћење и подршка свих виталних функција – циркулаторног волумена, крвног притиска и пулса, респираторне функције, диурезе и нормогликемије. Пласирање централних венских катетера (ЦВК) и артеријских линија може бити отежано због коагулопатије која прати АИЈ. Рутинска примена ССП, криопреципитата или концентрата фактора коагулације се треба избегавати јер може утицати на процену прогнозе. Уколико су удружени повишена вредност INR -а, низак број тромбоцита и низак ниво фибриногена, повезани су са повећаним ризиком од крварења. Ако је број тромбоцита испод $30.000/\mu\text{L}$, трансфузија тромбоцита се може применити пре пласирања приступних линија крвних судова. Исто се односи и на примену криопреципитата и ССП. Тромбоеластографија пружа допунске информације о коагулационом статусу, и уколико је доступна треба је применити. [35,36] Саветује се избегавање пласирања ЦВК преко супраклавијалне вене због високог ризика од компликација.

Табела 32. Предложени критеријуми за упућивање пацијената са акутном инсуфицијенцијом јетре у специјализоване установе

Етиологија	Критеријуми
Тровање парацетамолом и хиперакутни облик АИЈ	- Артеријски $\text{pH} < 7,20$ или $\text{HCO}_3^- < 18 \text{ mmol/L}$ - $\text{INR} > 3,0$ другог дана или $> 4,0$ током наредних дана - Олигурија и/или повишен ниво креатинина - Измењен ниво свести - Хипогликемија - Повишен ниво лактата који не реагује на надокнаду течностима
АИЈ узрокована другим етиолошким факторима (сем тровањем парацетамолом) и остали облици АИЈ (сем хиперакутног)	- Артеријски $\text{pH} < 7,30$ или $\text{HCO}_3^- < 20 \text{ mmol/L}$ - $\text{INR} > 1,8$ - Олигурија/ренална инсуфицијенција или вредност натријума у крви $< 130 \text{ mmol/L}$ - ХЕ, хипогликемија или метаболичка ацидоза - Билирубин $> 300 \mu\text{mol/L}$ ($17,6 \text{ mg/dL}$) - Прогресивно смањење величине јетре

Терапија акутне инсуфицијенције јетре

Одмах по постављању дијагнозе АИЈ потребно је започети лечење. Оно се састоји од (1) примене специфичних терапијских мера зависно од етиолошког фактора и (2) терапије усмерене ка корекцији насталих поремећаја различитих органских система и метаболичких процеса који настају услед инсуфицијенције хепатоцита.

А. Специфичне терапијске мере усмерене ка етиолошким факторима који доводе до акутне инсуфицијенције јетре

1. Терапијске мере усмерене ка узроку АИЈ потребно је применити што пре, јер њихова правовремена примена може побољшати прогнозу. (A1)

Специфичне терапијске мере су приказане у Табели 33. [2,4,8]

Табела 33. Специфичне терапијске мере усмерене ка узроцима акутне инсуфицијенције јетре

Етиологија АИЈ	Специфична терапија	Дозе лекова и напомене
Интоксикација парацетамолом	Орална примена активног угља	1 g/kg ТТ; започети до 4 сата од интоксикације
	Н-ацетилцистеин	150 mg/kg ТТ у првих 15 минута, затим 50 mg/kg ТТ наредна 4 сата, затим у наредних 16 сати 100mg/kg ТТ; примењује се у првих 24-36 сати од интоксикације
Токсични ефекти других лекова – идиосинкратички механизам	Н-ацетилцистеин	Иста доза као за тровање ацетаминофеном; ефикасност је и даље предмет испитивања
	Метилпреднизолон	1-2 mg/kg ТТ током неколико недеља са постепеним смањивањем дозе
	Урсодеоксихолна киселина	250-500 mg на осам сати
Хепатитис Б вирусна инфекција	Ентекавир	0,5mg једном дневно
	тенофовир дизопроксил фумарат	245 mg једном дневно
	тенофовир алафенамид	25 mg једном дневно
	ламивудин	100 mg једном дневно; саветује се уколико претходни антивирусни лекови нису доступни
Хепатитис Е вирусна инфекција	рибавирин	600 mg два пута дневно
Херпес симплекс вирусна инфекција	Ацикловир	10 mg/kg ТТ три пута дневно
Аутоимуни хепатитис	Метилпреднизолон	1-2 mg/kg ТТ дневно
Вилсонова болест	Д-пенициламин	2.400 mg дневно
	Плазмафереза	Може бити од користи
Бад-Кијаријев синдром	Антикоагулантна терапија	Терапијске примене нискомолекуларног хепарина
	Трансјугуларни интрахепатички портосистемски шант	Што ранија интервенција
Акутна масна јетра у трудноћи, синдром HELLP	Завршетак трудноће	Порођај спровести што пре
Тровање печуркама (<i>Amanita phalloides</i>)	Орална примена активног угља	1 g/kg ТТ започети што пре након тровања
	Силибинин	20-50 mg/kg ТТ дневно, током 48-96 сати
	Пеницилин Г	300.000-1.000.000 и.ј. дневно

Б. Терапијске мере усмерене ка корекцији поремећаја различитих органских система и метаболичких процеса

Збрињавање поремећаја кардиоциркулаторног система

Препоруке за збрињавање кардиоциркулаторних поремећаја су:

- Већина пацијената са АИЈ су у стању смањеног циркулаторног волумена и захтевају надокнаду волумена кристалоидним растворима. (B1)
- Хипотензија која се одржава и поред надокнаде волумена захтева збрињавање у јединицама интензивног лечења где постоји могућност примене вазопресорних агенаса уз континуирани мониторинг крвног притиска и пулса. (B1)

3. **Норадреналин (норепинефрин) је вазопресор избора. (B1)**
4. **Преоптерећење волуменом је штетно као и његова недовољна надокнада. (B1)**
5. **Збрињавање хипоксичног оштећења јетре ће у већини случајева захтевати употребу инотропних лекова. (C1)**
6. **Циљна вредност крвног притиска није јасно дефинисана, али се генерално саветује да вредност средњег артеријског притиска (МАР) буде виша од 60 mmHg. (C1)**
7. **Примена хидрокортизона не смањује стопу морталитета код АИЈ, али смањује потребу за високим дозама вазопресора. (B1)**

Код већина пацијената са АИЈ развија се системска вазодилатација са смањеним ефективним циркулаторним волуменом крви. Хиперлактатемија која се одржава и након надокнаде волумена је у корелацији са тежином АИЈ, јер јетра није у стању да метаболише повећану продукцију лактата. [37] У циљу надокнаде циркулаторног волумена саветује се употреба кристалоидних раствора (нпр. раствор натријум-хлорида), док се примена колоидних раствора (нпр. хуманих албумина) у ову сврху не саветује. Иницијални избор раствора би требало извршити у односу на вредности биохемијских анализа крви и клиничког статуса. Хиперхлоремију треба избегавати, јер је повезана са повећаним ризиком од бубрежне инсуфицијенције. [38] Примена раствора хуманих албумина се саветује код удружене сепсе и септичког шока, постојања асцитеса, плеуралних излива и за надокнаду ниске вредности албумина у крви. [39] Са друге стране, и преоптерећење волуменом и упоран позитиван баланс течности повезан је са повишеном смртношћу код АИЈ, због могућих едема и поремећаја микроциркулације тако да је такође треба избегавати.

Након адекватне волуменске надокнаде, упорна хипотензија захтева лечење применом вазопресора. С обзиром да је у АИЈ повишен срчани минутни волумен уз смањен периферни васкуларни отпор, препоручује се примена норадреналина у почетној дози од 0,05 µg/kg/min. Уколико доза норадреналина пређе 0,2–0,3 µg/kg/min, потребно је размотрити примену вазопресина у ниској дози (1–2 јединице на сат). МАР би требало да буде виши од 60 mmHg. Више вредности МАР (преко 75 mmHg) би биле корисне у циљу превенције бубрежне инсуфицијенције код пацијената са претходном хипертензијом. Са друге стране, повећањем МАР повећана је учесталост атријалне фибрилације, па је потребан нарочити опрез. [40]

Да ли примена хидрокортизона код пацијената са АИЈ који имају шок отпоран на вазопресоре утиче свеукупно на прогнозу, још увек није потпуно јасно (могућа реактивација херпесвирусних инфекција). [41,42]

Збрињавање поремећаја респираторног система

1. **У случају потребе за механичком вентилацијом код пацијената са АИЈ саветује се примена стратегија које штите плућа (*Lung Protective Ventilation*), уз уобичајене начине седације. (B1)**
2. **Треба избегавати како прекомерну хиперкапнију тако и хипокапнију. (B1)**
3. **Потребно је спроводити редовне мере физикалне терапије респираторног система, а пнеумонију повезану са механичком вентилацијом треба превенирати на све могуће начине. (C1)**
4. **У случају хипоксемије у току АИЈ потребно је применити све доступне дијагностичке процедуре и начине лечења у циљу њене корекције. (B1)**

Заштита дисајних путева путем оротрахеалне интубације је неопходна у случају прогресије ХЕ са квантитативним поремећајем стања свести. Код мањег броја пацијената са АИЈ може бити потребна и механичка вентилација због респираторне инсуфицијенције са хипоксијом. Неинвазивна вентилаторна подршка треба да се избегава код пацијената са израженом ХЕ или у случају постојања тешких метаболичких поремећаја, због високог ризика од неуролошког погоршања, аспирације и лоше комплијансе. Седација се обично спроводи краткотрајном применом опијата и пропофолом. Иако пропофол може снизити крвни притисак код пацијента са недовољним циркулаторним волуменом, његова примена има повољне ефекте због смањења церебралног метаболизма.

зма и потрошње кисеоника, а има и антиконвулзивна својства. Вредности угљен диоксида у артеријској крви (pCO_2) треба одржавати између 4,5 и 5,5 kPa (34-41 mmHg), а саветује се избегавање како хиперкапније, тако и хипокапније. Дисајни волумен (*Tidal Volume, TV*) треба одржавати у опсегу од 6 до 8 mL/kg идеалне телесне тежине. Учесталост акутног респираторног дистрес синдрома (АРДС) или акутне повреде плућа (*Acute Lung Injury, ALI*) релативно је ретка код пацијената са АИЈ и изгледа да не повећава укупни морталитет. [43] Превенција пнеумоније повезане са механичком вентилацијом се мора стално спроводити кроз одговарајућу тоалету дисајних путева, примену мера физикалне терапије и правилним позиционирање пацијента. Трахеалне аспирате треба редовно узорковати на микробиолошке прегледе (културе) ради правовременог откривања инфекције коју је потребно што пре лечити.

Уколико се АРДС развије, потребно је примењивати стандардне принципе интензивистичког лечења, с тим да се, због ризика од церебралних компликација, не саветују примена рекрутмент техника нити вентилација у проп позицији. [44,45] Високе нивое PEEP ($>12\text{ cm H}_2\text{O}$) треба такође избегавати због потенцијално неповољног утицаја на мождану циркулацију. Код мање групе пацијената може се размотрити екстракорпорална циркулација (ЕСМО), али само у условима адекватне техничке и стручне опремљености.

Посебан проблем у току АИЈ представља утврђивање етиологије хипоксемије, коју могу проузроковати хепатопулмонални синдром, АРДС, хиповентилација због израженог асцитеса и повећаног интраабдоминалног притиска, инфекција респираторног тракта и поремећена кардициркулаторна функција. [46]

Збрињавање поремећаја гастроинтестиналног тракта

- 1. Пацијенти са АИЈ имају повећану потрошњу енергије. Уколико је нормалан начин исхране отежан, саветује се примена ентералне или парентералне исхране. (B1)**
- 2. Треба избегавати исхрану преко назогастричне сонде (НГС) код болесника са прогресивном ХЕ. (C1)**
- 3. Након започињања ентералне исхране, потребно је пратити ниво амонијака у крви. (C1)**
- 4. При доношењу одлуке о примени инхибитора протонске пумпе (ИПП) потребно је узети у обзир корист и ризик од њихове примене. Уколико је присутна изражена коагулопатија саветује се примена ових лекова, а ризици примене били би настанак спонтаног бактеријског перитонитиса (СБП) уколико је присутан асцитес, као и ентероколитиса узрокованог бактеријом *Clostridioides difficile*. (B1)**
- 5. Уколико се спроводи ентерална исхрана саветује се разматрање прекида примене ИПП (C1)**

Код пацијената са АИЈ саветује се нормална, перорална исхрана. Прогресивна ХЕ или анорексија могу довести до смањеног уноса калорија, тако да се у тим условима саветује примена НГС ради олакшавања ентералне исхране. Потенцијални ризици представљају могућност крварења приликом пласирања НГС са застојем желудачног садржаја и аспирацијом ако ХЕ напредује. Смернице у вези са нутритивним потребама код пацијената са АИЈ углавном су емпиријске. Калоријске и протеинске потребе су сличне критично оболелим од других етиологија. Саветује се редовно праћење нивоа амонијака у крви након започињања ентералне исхране како би се избегла значајна хиперамонијемија. Појава илеуса и ризик од неоклузивне исхемије црева могу бити повезани са бактеријском транслокацијом кроз зид црева, што би представљало индикацију за тоталну парентералну нутрицију (ТПН).

Пацијенти са АИЈ имају повећану потрошњу енергије (за од 18% до 30%), сличну оној код других критично оболелих пацијената. Рано увођење ентералне исхране смањиваће губитак мишићне масе и ризик од гастроинтестиналног крварења. Примена липидних емулзија се саветује, с тим да је потребно праћење липидног профила заједно са креатинин киназом, са циљем одржавања нивоа триглицерида $<3,0\text{ mmol/L}$. Примена раствора аминокиселина се такође саветује при ентералној или парентералној исхрани, с тим да се саветује редовно праћење ниво амонијака због ХЕ.

Код пацијената са АИЈ постоји умерен ризик од панкреатитиса (нарочито код хиперакутног облика), а постојање тешког панкреатитиса представља релативну контраиндикацију за хитну трансплантацију јетре, тако да се саветује опрез.

ИПП се обично рутински примењују због коагулопатије и мултиорганске инсуфицијенције, а прекид примене се саветује када се успостави ентерална исхрана. [47,48,49]

Збрињавање метаболичких поремећаја

1. **Редован мониторинг поремећаја метаболичких процеса и њихова правилна корекција веома су значајни у лечењу пацијената са АИЈ. (A1)**
2. **Хипогликемија је честа, повезана је са повећаним морталитетом и треба је хитно кориговати, истовремено избегавајући и хипергликемију. (B1)**
3. **Хипонатремија је директно повезана са неповољним исходом АИЈ и треба је кориговати ради одржавања концентрације натријума у серуму између 140 и 150 mmol/L. (B1)**
4. **Повишени лактати у крви су повезани са њиховом повећаном продукцијом, као и смањеном елиминацијом, и самим тим је лош прогностички маркер. (B1)**
5. **Хиперамонијемија је директно повезана са ХЕ и треба је лечити свим доступним средствима. (A1)**

АИЈ је често повезана са електролитним и метаболичким поремећајима. Хипогликемија је честа компликација АИЈи има мултифакторијалну етиопатогенезу, те је потребно често одређивање нивоа глукозе у крви, оптимално на свака двасата. Брзе болусе концентроване глукозе треба избегавати јер могу изазвати велике осмотске промене у интраваскуларним и церебралним течностима. Супротно, хипергликемија може додатно погоршати повишен интракранијални притисак (ИКП) и треба је избегавати. Циљни ниво гликемије је између 8,3 и 10,0 mmol/L. Инсулин треба примењивати само уколико је вредност гликемије изнад 11,1 mmol/L. [50,51]

Хипонатремија је такође релативно честа код пацијената са АИЈ, посебно код хиперакутних облика, треба је хитно лечити, и саветују се вредности натријума у крви између 140-145 mmol/L. Брзе промене натријемије такође треба избегавати, а корекција треба бити пропорционална стопи пада, која не сме прелазити 10 mmol/L у току 24 часа. [52] Хемодијализа се може користити за корекцију хипонатремије, одржавање баланса течности и контролу ацидозе.

Ацидоза, повећани лактати и снижени бикарбонати су чести код пацијената са хиперакутном и акутном АИЈ и имају мултифакторијалну патогенезу. Хемодијализа се спроводи код већине пацијената код којих су лактати идентификовани као додатни прогностички фактор, а и ацидоза (pH <7,2) је такође уврштена у индикације за хемодијализу. [37]

Амонијум јон у крви је кључни посредник у развоју ХЕ и церебралног едема код АИЈ, тако да третман хиперамонијемије има посебан значај. Терапијске препоруке се односе на:

- a) Мере за смањење апсорпције амонијака у цревима: примена лактулозе у дози од 45-60 g дневно. Може се додати и неапсорбилни антибиотик рифаксимин у дози од 3x400 mg ради синергистичког ефекта. Чишћење црева дубоким клизмама на 12 сати.
- b) Рестрикцију уноса протеина: саветује се рестрикција уноса протеина на 20 g за 24 часа, а прекомерно рестриктиван унос протеина треба избегавати како би се спречила протеинско-енергетска малнутриција.
- c) Стимулацију уреогенезе применом Л-орнитин, Л-аспартата (ЛОЛА) у дози од 5 g наосамсати.
- d) Хемодијализу, и то у случајевима тешке хиперамонијемије која не реагује на поменуте терапијске мере.

Збрињавање поремећаја бубрежне функције

1. **Рано увођење терапије замене бубрежне функције (*Renal Replacement Therapy, RRT*) тј. хемодијализе саветује се код бубрежне инсуфицијенције коју није могуће**

- кориговати конзервативним мерама лечења, код перзистентне хиперамонијемije, тешке хипонатремије и других метаболичких поремећаја, као и у циљу контроле телесне температуре. (C1)
- 2. Примена антикоагулантне терапије током хемодијализе остаје предмет расправа, а уколико се користе препарати цитрата у ову сврху неопходно је пажљиво праћење метаболичког статуса. (B1)
- 3. Континуиране методе хемодијализе треба увек спроводити код критично оболелих пацијената са АИЈ, док интермитентне поступке треба избегавати. (C1)
- 4. За терапију хепатореналног синдрома саветује се комбинована примена хуманих албумина и терлипесина. (B1)

Акутно оштећење бубрега (AKI) је често код пацијената са АИЈ. Између 40% и 80% пацијената са АИЈ развијају AKI, што је повезано са повећаним морталитетом и дужим опоравком. Фактори ризика за AKI су: повишена старост пацијената, АИЈ изазван парацетамолом, артеријска хипотензија, присуство синдрома системског инфламаторног одговора (SIRS) и инфекција. [53,54] Мере превенције развоја AKI су корекција хипотензије, промодно лечење инфекција, избегавање примене нефротоксичних лекова (нпр. аминогликозида) и пажљива употребу радиолошких процедура које захтевају интравенски контраст. У лечењу се примењује и хемодијализа. [55]

Хепаторенални синдром (ХРС) је подтип AKI код АИЈ и карактерише се тешком вазоконстрикцијом крвних судова бубрега и очуваном тубуларном функцијом, а често је изазван системском инфламацијом и ендотоксемијом. Кључне карактеристике ХРС су одсуство протеинурије или хематурије, серумски креатинин $>133 \mu\text{mol/L}$ који перзистира упркос волуменској експанзији са албуминима и непостојање других узрока оштећења бубрега (нпр. шок, изложеност нефротоксичним лековима, контрастним средствима). Терапија ХРС подразумева:

- a) Експанзију циркулаторног волумена применом инфузија хуманих албумина у дози од 1 g/kg ТТ дневно током једног до два дана, до максимално 100 g дневно у циљу побољшања перфузије бубрега.
- b) Примену вазопресора терлипесина (у циљу спречавања спланхничне вазодилатације и побољшања системског васкуларног отпора) у дози од 0,5 до 1 mg сваких четири до шест сати, са титрацијом према ефекту примене. Норадреналин је алтернатива терлипесину, нарочито уколико терлипесин није доступан.
- c) Континуирану хемодијализу из истих разлога као и код других облика AKI.
- d) Примену трансјугуларног интрахепатичног портосистемског шанта (TIPS), који треба размотрити код пацијената са ХРС који не реагују на примену напред наведене терапије, посебно када трансплантација јетре није одмах доступна.

Збрињавање поремећаја коагулације

- 1. Не препоручује се рутинска примена ССП, појединачних фактора коагулације или тромбоцита, док се њихова примена саветује у специфичним ситуацијама, као што су: активно крварење, постављање система инвазивног мониторинга или пласирање венских и артеријских линија. (B1)
- 2. Циљни ниво хемоглобина у крви је преко 70 g/L, а уколико је нижи индикована је трансфузија еритроцита. (B1)
- 3. Примена нискомолекуларног хепарина (LMWH) у циљу профилаксе венског тромбоемболизма је некада индикована. (C1)

Поремећај система коагулације је критеријум дијагнозе АИЈ. Брзе промене ПВ или INR су карактеристичне за ове пацијенте и имају значајну прогностичку вредност. Тромбоцитопенија, снижени нивои циркулишућих прокоагулантних и антикоагулантних протеина и повећање PAI-1 (који фаворизује фибринолизу) често се региструју код пацијената са АИЈ. Међутим, ове абнормалности нису увек повезане са истовременим повећањем ризика од крварења. [56] Скорашња истраживања су показала да већина пацијената са АИЈ заправо има адекватну хемостазу упркос

повишеним вредностима INR или ПВ, а чак и значајан проценат пацијената има хиперкоагулабилно стање. Разлог за то је повећање ендогених хепариноида, прокоагулантних микрочестица, фактора фон Вилебранд и фактора VIII, уз смањење нивоа антикоагулантних фактора и ослобађање „млађих” реактивних тромбоцита код пацијената са АИЈ. [56,57]

Правилно сагледавање ове уравнотежене хемостазе подржава препоруку да профилактичка корекција параметара коагулације или тромбоцита није неопходна. Уместо тога, непотребна супституција може повећати ризик од појаве тромбозе или АИЈ повезане са трансфузијом, а измене и реалне вредности параметара коагулације, чиме ће оне постати непоуздане у одређивању прогностичких скорова. Ипак, у следећим ситуацијама се саветује супституциона подршка коагулационом систему: пласирање система инвазивног мониторинга или артеријских и венских линија (артеријске каниле, ЦВК) кроз примену ССП, криопреципитата и тромбоцита; обилно активно крварење захтева корекцију нивоа фактора коагулације и тромбоцитопеније, уз локалне мере третмана извора крварења. У тим ситуацијама саветује се да ниво фибриногена буде између 1,5–2 g/L (постиге се применом концентрата фибриногена у почетној дози од 25–50 mg/kg телесне тежине), а број тромбоцита >60.000/ μ L (постиге се трансфузијама концентрата тромбоцита у дози 1 јединица/10 килограма телесне тежине). [58] Могућа је примена и других препарата као што је транексамична киселина у дози од 10 до 15 mg/kg телесне тежине.

Ниво хемоглобина у крви саветује се да буде већи од 70 g/L. Изузетак су кардиореспираторна инсуфицијенција или субарахноидно крварење, када се адекватним сматра вредност хемоглобина у крви изнад 80 g/L. [59]

Лечење инфекција у току АИЈ

1. Профилактичка примена системских антибиотика, антибиотика који делују локално у цревима и антимицотика није показала значајно побољшање стопе преживљавања код пацијената са АИЈ. (B1)
2. Биолошке узорке за редовне и периодичне микробиолошке прегледе (културе) треба узимати код свих пацијената са АИЈ. (C1)
3. Рана и промптна примена антимикробних лекова саветује се након појаве првих знакова инфекције, као што су клинички знаци инфекције, појава знакова SIRS-а, прогресија ХЕ и пораст биомаркера запаљења. (B1)
4. Примену антимицотичне терапије треба базирати на биомаркерима гљивичних инфекција, нарочито код пацијената који имају потребу за продуженим боравком у јединицама интензивног лечења. (B1)
5. Велики број аутора препоручује профилактичку примену антибиотика код АИЈ због тежине инфекција у току АИЈ, као и њиховог израженог неповољног утицаја на прогнозу. (C1)
6. Превенција инфекција је од суштинског значаја и спроводи се придржавањем принципа асепсе и антисепсе. (B1)

Пацијенти са АИЈ имају повећан ризик од развоја инфекција, сепсе и септичког шока и инфективне компликације су један од водећих узрока смрти код АИЈ. Најчешће узрочници су Грам-негативни ентерички бацили и Грам-позитивне коке. Могуће су и удружене гљивичне инфекције, а од вирусних инфекција најчешћа је реактивација ЦМВ. [60,61]

У превенцији инфекција од суштинског значаја су правилно одржавања хигијене руку медицинског особља, примена строгих принципа асепсе и антисепсе у току неге уринарних катетера, венских и артеријских линија, катетера за аспирацију бронхијалних катетера и слично.

Инфекције се најчешће развијају око трећег дана од појаве првих знакова АИЈ. Њихово дијагностиковање се базира на високом нивоу клиничке сумње (нпр. погоршање менталног статуса, грозница, пад крвног притиска и убрзање пулса, фебрилност) и редовним микробиолошким анализама биолошких узорака (хемокултуре, уринокултура и култура бронхијалних аспирата). Дијагноза гљивичних инфекција се заснива на антигенским тестовима и миколошким културама.

[62,63] У лечењу бактеријских инфекција примењују се комбинације антибиотика широког спектра који ће деловати на потенцијалне бактерије, како Грам-позитивне, тако и Грам-негативне, а након изолације бактеријских сојева антибиотик треба изабрати на основу резултата антибиограма. За гљивичне инфекције саветује се примена антимикотика који делују пре свега на сојевекандиде.

Збрињавање неуролошких компликација АИЈ

1. Пацијенти са ХЕ ниског степена треба да се евалуирају на знаке њене прогресије често, и тонајбоље на свака два сата. (B1)
2. Код пацијената са енцефалопатијом III или IV степена треба спровести оротрахеалну интубацију како би се обезбедио дисајни пут и превенирала аспирација. Потребно је редовно испитивати појаву знакова интракранијалне хипертензије. (C1)
3. Транскранијални доплер је користан неинвазивни мониторинг ИКП. (B1)
4. Инвазивно праћење ИКП треба спроводити у строго селектованој групи пацијената са АИЈ код који је ХЕ напредовала до нивоа коме, који су интубирани и механички вентилисани, а на основу присуства више од једног од следећих критеријума: (1) млади пацијенти са хиперакутним или акутним обликом; (2) ниво амонијака преко 150–200 $\mu\text{mol/L}$ који се не смањује на примењену терапију; (3) бубрежна инсуфицијенција; (4) потреба за вазопресорима ($>0,1 \mu\text{g/kg/min}$). (B1)
5. Манитол или хипертони раствор натријум-хлорида треба применити у случају наглог пораста ИКП уз разматрање краткотрајне хипервентиације. Блага хипотермија и примена индометацина могу се применити код неконтролисане интракранијалне хипертензије. (B1)

Терапијске мере које се саветују у лечењу ХЕ су приказане у Табели 34.

Табела 34. Терапијске мере код хепатичке енцефалопатије

Терапијске мере	Лекови и њихова доза
Чишћење црева	Дубоке клизме на 12 сати
Примена лактулозе (дисахарид који се не ресорбује) – примарна терапија	Почетна доза 15-30 mL перорално два до три пута дневно; титрирати док се не постигну две до три меке столице дневно. Може се применити и као дубока клизма (укупно 300 mL садржаја за клизму за акутне епизоде);
Примена рифаксимина (допунска терапија примењеној лактулози)	Три пута дневно по 400 mg перорално
Примена неомицина (слично као и код примене рифаксимина)	4-6 g дневно перорално
Л-орнитин-Л-аспартат (ЛОЛА) – стимулација уреогенезе	5 g интравенски на шест до осам сати
Суплементација цинка (потенцијална употреба у условима дефицита)	50 mg елементарног цинка перорално два пута дневно
Аминокиселине са разгранатим ланцем (BCAA)	0,25-0,5 g/kg/дан перорално или интравенски (подељене дозе)
Реколонизација црева	Примена пробиотика, доза варира у зависности од формулације, обично се препоручује као помоћна терапија

У случају неконтролисане прогресије ХЕ, долази до повећања ИКП који је потребно хитно збрињавати јер може довести до мождане хернијације и смртог исхода. Опште терапијске мере укључују подизање главе под углом од 30, избегавање фебрилности, хипогликемије или хипергликемије и одржавање серумског натријума на нивоу од између 140 и 145 mmol/L. У случају развоја клиничких знакова интракранијалне хипертензије, саветује се примена болуса хипертоничног раствора натријум-хлорида (200 mL, 2,7% или 20 mL, 30%) или 20% раствора манитола (150 mL), уз обезбеђивања оптималне седације (саветује се примена пропофола, докбензодијазепине треба избегавати јер повећавају производњу амонијака). [52,64]

С. Обезбеђивање замене функције оштећене јетре

Биоартифицијални уређаји за подршку функције јетре

1. Уколико су доступни, биоартифицијални уређаји се могу примењивати до постизања опоравка функције јетре или до трансплантације. (B1)
2. Терапијска измена плазме (тј. плазмафереза) се може применити у прва три дана од појаве ХЕ, а свакако се саветује уколико неће бити спроведена трансплантација. (A1)

Биоартифицијални уређаји за подршку нарушене функције јетре су у последњих неколико година добили велику пажњу у нади да могу пружити ефикасан „мост” до трансплантације или опоравка јетре конзервативним мерама. Нажалост, ефикасна „замена за јетру” још увек није конструисана. Њихова примена треба да буде под будним надзором и у току рандомизованих клиничких студија (*Clinical Randomised Controlled Trials*, RCT). Најпознатији системи су молекуларни систем за апсорпцију и рецикулацију (MARS), систем *Prometheus*, биолошки системи за подршку јетри и систем за екстракорпоралну подршку јетри (ELAD). [65,66] Плазмафереза се може применити у прва три дана од појаве ХЕ са циљем побољшања метаболичких и хемодинамских параметара и смањења ИКП, али свеукупна ефикасност у смањивању mortalитета је и даље предмет истраживања. Свакако, плазмафереза се саветује код пацијената код којих трансплантација јетре неће бити спроведена. Међутим, она није мера лечења АИЈ и најбоље се користи као „мост” до опоравка или трансплантације. Даље студије су потребне како би се оптимизовали протоколи и идентификовали пацијенти који ће имати највише користи од ове интервенције. [67]

Трансплантација јетре

1. Трансплантација јетре је ефикасна терапијска мера у лечењу пацијената са АИЈ код којих конзервативне методе лечења нису довеле до побољшања и уколико нема контраиндикација за њено спровођење. (A1)
2. Прогнозу преживљавања код АИЈ треба процењивативећ на месту првог пријема пацијента, јер се одлука о превођењу у трансплантационе центре мора донети у најранијој фази болести. (C1)
3. Развој ХЕ је од кључног прогностичког значаја, а њена појава указује на критично оштећену функцију јетре. Код субакутног тока АИЈ, чак и ХЕ ниског степена може указивати на изузетно лошу прогнозу. (B1)
4. Трансплантацију јетре треба размотрити код пацијената који испуњавају критеријуме *King's College* или *Clichy*. (B1)
5. Доношење дефинитивне одлуке захтева укључивање мултидисциплинарног тима са одговарајућим искуством у овој области. (C1)
6. Пацијентима са АИЈ који су на листи чекања за трансплантацију треба пружити највиши приоритет. (C1)
7. Неповратно оштећење мозга је контраиндикација за трансплантацију. (B1)

Трансплантација јетре представља последњу терапијску процедуру за пацијенте са АИЈ код којих конзервативне мере лечења нису помогле, са једногодишњим постоперативним преживљавањем од чак 80%. Најзначајнији кораци у доношењу одлуке за трансплантацију су: (1) избор пацијената код којих је трансплантација јетре индикована, односно прецизна предикција преживљавања без њеног извођења; (2) правовремено постављање индикације и (3) процена да ли су се појавиле тешке екстрахепатичне компликације које би значајно умањиле постоперативно преживљавање. [68]

У Табели 35 су приказане клиничке околности развоја АИЈ у којима је трансплантација јетре индикована, а такође и оне у којима то није.

Табела 35. Примарни и секундарни узроци акутне инсуфицијенције јетре значајни за одлуку о трансплантацији јетре

Примарна АИЈ (хитна трансплантација јетре се може разматрати као терапијска опција) Етиолошки фактори:	Секундарна/екстрахепатичка АИЈ (хитна трансплантација јетре није индикована) Етиолошки фактори:
Акутни вирусни хепатитиси	Исхемијска лезија јетре
Лекови (било директним токсичним или идиосинкратским механизмом)	Системске болести:
Друга токсична једињења	- хемо-фагоцитни синдром
Бад-Кијаријев синдром	- метаболичке болести
Аутоимуни процеси јетре	- инфилтративне болести
Повезаност са трудноћом	- лимфоми
Наследне болести јетре (нпр. Вилсонова болест, хемохроматоза)	- друге инфекције (нпр. маларија)

Рана идентификација пацијената са лошом прогнозом уколико се примене само конзервативне метода лечења, је од великог практичног значаја како би се одредили потенцијални кандидати за трансплантацију јетре и хитно пријавили на листу чекања. Напредовање АИЈ доводи до дисфункције и осталих органа и органских система чиме се шанса за њихово преживљавање смањује. Како би се побољшала њихова тријажа, конструисано је више сетова прогностичких индикатора. Најпознатији и најшире коришћени у Европи су критеријуми *King's College* и *Clichy* (Табела 36) и њих треба примењивати у свакодневној пракси. Поред њих, користе се и други предиктори преживљавања (нпр. ниво фосфата или лактата у крви), као и други композитни предиктори (као што су модификовани MELD или BILE скор). [69]

Табела 36. Критеријуми за идентификацију болесника који неће преживети без трансплантације јетре

Критеријуми <i>King's College</i>
А. Акутна инсуфицијенција јетре узрокована парацетамолом:
• рН артеријске крви <7,3 након примењених примарних терапијских мера, као и 24 часа након ингестије
• лактати у артеријској крви >3 mmol/L
• Удружено три критеријума, и то:
○ Хепатичка енцефалопатија III или IV степена +
○ Креатинин у серуму >300 μmol/L +
○ INR >6
Б. Акутна инсуфицијенција јетре неке друге етиологије:
• INR >6,5
• Три од пет следећих критеријума:
○ Неутврђена етиологија АИЈ, или узрокована лековима
○ Старост пацијената <10 година или >40 година
○ Интервал од појаве иктеруса до појаве ХЕ >7 дана
○ Билирубин >300 μmol/L
○ INR >3,5
Критеријуми <i>Clichy</i>
• Хепатичка енцефалопатија III или IV степена
• Фактор коагулације V <20% код млађих од 30 година
• Фактор коагулације V <30% код старијих од 30 година

Листа контраиндикација за трансплантацију јетре код АИЈ значајно је скраћена у последњих неколико година. У данашње време, иреверзибилно оштећење мозга је практично једина апсолутна контраиндикација. Тооштећење обично дефинишу трајни налаз билатерално нереактивних зеница на светлост уз одсуство спонтаног дисања, престанак протока крви у средњој церебралној артерији или губитак јасне диференцијације између сиве и беле масе мозга и докази о можданој хернијацији. Релативне контраиндикације (које се могу превазићи другим терапијским мерама) биле би бактеријемија и сепса, шок као последица вазоплегије са брзим повећањем потребе за

вазопресорима, низак минутни волумен срца, АРДС, тежак хеморагични панкреатитис и опсежна исхемија танког црева. Свакако, у доношењу дефинитивне одлуке о потреби за трансплантацијом јетре, морају бити укључени сви чланови мултидисциплинарног тима. [70]

Литература

1. Lemmer P, Sowa JP, Bulut Y, Strnad P, Canbay A. Mechanisms and aetiology-dependent treatment of acute liver failure. *Liver Int.* 2023. doi: 10.1111/liv.15739.
2. Deliћ D. Akutna insuficijencija jetre. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; Beograd, 1999.
3. Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, Wendon J. Acute liver failure. *Lancet* 2010;376:190–201
4. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol* 2017;66(5):1047–1081.
5. Lee WM, Stravitz RT, Larson AM. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on acute liver failure 2011. *Hepatology* 2012;55:965–967.
6. Lee JH, Kweon OJ, Lee MK, Lee HW, Kim HJ, Kim HR. Clinical usefulness of international normalized ratio calibration of prothrombin time in patients with chronic liver disease. *Int J Hematol* 2015;102:163–169.
7. Rovegno M, Vera M, Ruiz A, Benítez C. Current concepts in acute liver failure. *Ann Hepatol* 2019;18(4):543–552.
8. Akutna insuficijencija jetra. U: Dijagnostika i terapija infektivnih bolesti, urednici Pelemiš M, Stevanović G, Deliћ D. Beograd: SUAH; 2017.
9. Weissenborn K. Hepatic Encephalopathy: Definition, Clinical Grading and Diagnostic Principles. *Drugs* 2019;79(Suppl 1):5–9.
10. Rich NE, Sanders C, Hughes RS, Fontana RJ, Stravitz RT, Fix O, et al. Malignant infiltration of the liver presenting as acute liver failure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1025–1028
11. Rowbotham D, Wendon J, Williams R. Acute liver failure secondary to hepatic infiltration: a single centre experience of 18 cases. *Gut* 1998;42:576–580
12. Henrion J. Hypoxic hepatitis. *Liver Int* 2012;32:1039–1052.
13. Fuhrmann V, Kneidinger N, Herkner H, Heinz G, Nikfardjam M, Bojic A, et al. Impact of hypoxic hepatitis on mortality in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 2011;37:1302–1310.
14. Larson AM, Polson J, Fontana RJ, Davern TJ, Lalani E, Hynan LS, et al. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology* 2005;42:1364–1372.
15. James LP, Alonso EM, Hynan LS, Hinson JA, Davern TJ, Lee WM, et al. Detection of acetaminophen protein adducts in children with acute liver failure of indeterminate cause. *Pediatrics* 2006;118:e676–e681.
16. McGregor AH, More LJ, Simpson KJ, Harrison DJ. Liver death and regeneration in paracetamol toxicity. *Hum Exp Toxicol* 2003;22:221–227
17. Andrade RJ, Lucena MI, Fernandez MC, Pelaez G, Pachkoria K, Garcia-Ruiz E, et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology* 2005;129:512–521.
18. Eapen CE, Velissaris D, Heydtmann M, Gunson B, Olliff S, Elias E. Favourable medium term outcome following hepatic vein recanalisation and/or transjugular intrahepatic portosystemic shunt for Budd Chiari syndrome. *Gut* 2006;55:878–884.
19. Dhawan A. Acute liver failure in children and adolescents. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012;36:278–283.
20. Dhawan A, Taylor RM, Cheeseman P, De Silva P, Katsiyiannakis L, Mieli-Vergani G. Wilson's disease in children: 37-year experience and revised King's score for liver transplantation. *Liver Transpl* 2005;11:441–448.

21. Korman JD, Volenberg I, Balko J, Webster J, Schiodt FV, Squires Jr RH, et al. Screening for Wilson disease in acute liver failure: a comparison of currently available diagnostic tests. *Hepatology* 2008;48:1167–1174.
22. Loudianos G, Zappu A, Lepori MB, Dessi V, Mameli E, Orru S, et al. Acute liver failure due to Wilson's disease with overlapping autoimmune hepatitis features: the coexistence of two diseases? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;63:e23–e24.
23. Gores KM, Hamieh TS, Schmidt GA. Survival following investigational treatment of amanita mushroom poisoning: thistle or shamrock? *Chest* 2014;146:e126–e129.
24. Vanooteghem S, Arts J, Decock S, Pieraerts P, Meersseman W, Verslype C, et al. Four patients with Amanita Phalloides poisoning. *Acta Gastroenterol Belg* 2014;77:353–356.
25. Bernal W, Ma Y, Smith HM, Portmann B, Wendon J, Vergani D. The significance of autoantibodies and immunoglobulins in acute liver failure: a cohort study. *J Hepatol* 2007;47:664–670.
26. Bernal W, Meda F, Ma Y, Bogdanos DP, Vergani D. Disease-specific autoantibodies in patients with acute liver failure: the King's College London Experience. *Hepatology* 2008;47:1096–1097.
27. Heneghan MA, Yeoman AD, Verma S, Smith AD, Longhi MS. Autoimmune hepatitis. *Lancet* 2013;382:1433–1444.
28. Nakamoto S, Kanda T, Nakaseko C, Sakaida E, Ohwada C, Takeuchi M, et al. Reactivation of hepatitis B virus in hematopoietic stem cell transplant recipients in Japan: efficacy of nucleos(t)ide analogues for prevention and treatment. *Int J Mol Sci* 2014;15:21455–21467.
29. Chang ML, Liaw YF. Hepatitis B flares in chronic hepatitis B: pathogenesis, natural course, and management. *J Hepatol* 2014;61:1407–1417.
30. Rezende G, Roque-Afonso AM, Samuel D, Gigou M, Nicand E, Ferre V, et al. Viral and clinical factors associated with the fulminant course of hepatitis A infection. *Hepatology* 2003;38:613–618.
31. Dalton HR, Stableforth W, Hazeldine S, Thuraiajah P, Ramnarace R, Warshow U, et al. Autochthonous hepatitis E in Southwest England: a comparison with hepatitis A. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27:579–585.
32. Bernuau J, Nicand E, Durand F. Hepatitis E-associated acute liver failure in pregnancy: an Indian puzzle. *Hepatology* 2008;48:1380–1382.
33. Ichai P, Roque Afonso AM, Sebah M, Gonzalez ME, Codes L, Azoulay D, et al. Herpes simplex virus-associated acute liver failure: a difficult diagnosis with a poor prognosis. *Liver Transpl* 2005;11:1550–1555.
34. Droogh JM, Smit M, Absalom AR, Ligtenberg JJ, Zijlstra JG. Transferring the critically ill patient: are we there yet? *Crit Care* 2015;19:62.
35. Habib M, Roberts LN, Patel RK, Wendon J, Bernal W, Arya R. Evidence of rebalanced coagulation in acute liver injury and acute liver failure as measured by thrombin generation. *Liver Int* 2014;34:672–678.
36. Lisman T, Caldwell SH, Burroughs AK, Northup PG, Senzolo M, Stravitz RT, et al. Hemostasis and thrombosis in patients with liver disease: the ups and downs. *J Hepatol* 2010;53:362–371.
37. Bernal W, Donaldson N, Wyncoll D, Wendon J. Blood lactate as an early predictor of outcome in paracetamol-induced acute liver failure: a cohort study. *Lancet* 2002;359:558–563.
38. Yunos NM, Bellomo R, Glassford N, Sutcliffe H, Lam Q, Bailey M. Chlorideliberal vs. chloride-restrictive intravenous fluid administration and acute kidney injury: an extended analysis. *Intensive Care Med* 2015;41:257–264.
39. Finfer S, Myburgh J, Bellomo R. Albumin supplementation and organ function. *Crit Care Med* 2007;35:987–988.
40. Asfar P, Meziani F, Hamel JF, Grelon F, Megarbane B, Anguel N, et al. High vs. low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2014;370:1583–1593.
41. Harry R, Auzinger G, Wendon J. The effects of supraphysiological doses of corticosteroids in hypotensive liver failure. *Liver Int* 2003;23:71–77.

42. Harry R, Auzinger G, Wendon J. The clinical importance of adrenal insufficiency in acute hepatic dysfunction. *Hepatology* 2002;36:395–402.
43. Audimoolam VK, McPhail MJ, Wendon JA, Willars C, Bernal W, Desai SR, et al. Lung injury and its prognostic significance in acute liver failure. *Crit Care Med* 2014;42:592–600.
44. Young D, Lamb SE, Shah S, MacKenzie I, Tunnicliffe W, Lall R, et al. Highfrequency oscillation for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013;368:806–813.
45. Gattinoni L, Pesenti A, Carlesso E. Body position changes redistribute lung computed-tomographic density in patients with acute respiratory failure: impact and clinical fallout through the following 20 years. *Intensive Care Med* 2013;39:1909–1915.
46. Fuhrmann V, Madl C, Mueller C, Holzinger U, Kitzberger R, Funk GC, et al. Hepatopulmonary syndrome in patients with hypoxic hepatitis. *Gastroenterology* 2006;131:69–75.
47. Schutz T, Bechstein WO, Neuhaus P, Lochs H, Plauth M. Clinical practice of nutrition in acute liver failure—a European survey. *Clin Nutr* 2004;23:975–982.
48. Plauth M, Cabre E, Riggio O, Assis-Camilo M, Pirlich M, Kondrup J, et al. ESPEN Guidelines on enteral nutrition: Liver disease. *Clin Nutr* 2006;25:285–294.
49. Plauth M, Cabre E, Campillo B, Kondrup J, Marchesini G, Schutz T, et al. ESPEN Guidelines on parenteral nutrition: Hepatology. *Clin Nutr* 2009;28:436–444.
50. Mesotten D, Wauters J, Van den Berghe G, Wouters PJ, Milants I, Wilmer A. The effect of strict blood glucose control on biliary sludge and cholestasis in critically ill patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2345–2352.
51. Thiessen SE, Vanhorebeek I, Derese I, Gunst J, Van den Berghe G. FGF21 Response to Critical Illness: Effect of blood glucose control and relation with cellular stress and survival. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:E1319–E1327.
52. Klinck J, McNeill L, Di Angelantonio E, Menon DK. Predictors and outcome impact of perioperative serum sodium changes in a high-risk population. *Br J Anaesth* 2015;114:615–622.
53. O’Riordan A, Brummell Z, Sizer E, Auzinger G, Heaton N, O’Grady JG, et al. Acute kidney injury in patients admitted to a liver intensive therapy unit with paracetamol-induced hepatotoxicity. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:3501–3508.
54. Leithead JA, Ferguson JW, Bates CM, Davidson JS, Lee A, Bathgate AJ, et al. The systemic inflammatory response syndrome is predictive of renal dysfunction in patients with non-paracetamol-induced acute liver failure. *Gut* 2009;58:443–449.
55. Bagshaw SM, Uchino S, Kellum JA, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, et al. Association between renal replacement therapy in critically ill patients with severe acute kidney injury and mortality. *J Crit Care* 2013;28:1011–1018.
56. Stravitz RT, Lisman T, Luketic VA, Sterling RK, Puri P, Fuchs M, et al. Minimal effects of acute liver injury/acute liver failure on hemostasis as assessed by thromboelastography. *J Hepatol* 2012;56:129–136.
57. Stravitz RT, Bowling R, Bradford RL, Key NS, Glover S, Thacker LR, et al. Role of procoagulant microparticles in mediating complications and outcome of acute liver injury/acute liver failure. *Hepatology* 2013;58:304–313.
58. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, Santullano CA, De Robertis E, Filipescu DC, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2013;30:270–382.
59. Lelubre C, Vincent JL, Taccone FS. Red blood cell transfusion strategies in critically ill patients: lessons from recent randomized clinical studies. *Minerva Anesthesiol* 2016;82:1010–1016.
60. Rolando N, Philpott-Howard J, Williams R. Bacterial and fungal infection in acute liver failure. *Semin Liver Dis* 1996;16:389–402.
61. Vaquero J, Polson J, Chung C, Helenowski I, Schiodt FV, Reisch J, et al. Infection and the progression of hepatic encephalopathy in acute liver failure. *Gastroenterology* 2003;125:755–764.
62. Karvellas CJ, Pink F, McPhail M, Cross T, Auzinger G, Bernal W, et al. Predictors of bacteraemia and mortality in patients with acute liver failure. *Intensive Care Med* 2009;35:1390–1396.

63. Farmakiotis D, Kontoyiannis DP. Emerging issues with diagnosis and management of fungal infections in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2015;15:1141–1147.
64. Canalese J, Gimson AE, Davis C, Mellon PJ, Davis M, Williams R. Controlled trial of dexamethasone and mannitol for the cerebral oedema of fulminant hepatic failure. *Gut* 1982;23:625–629.
65. Kantola T, Koivusalo AM, Hockerstedt K, Isoniemi H. The effect of molecular adsorbent recirculating system treatment on survival, native liver recovery, and need for liver transplantation in acute liver failure patients. *Transpl Int* 2008;21:857–866.
66. Evenepoel P, Laleman W, Wilmer A, Claes K, Kuypers D, Bammens B, et al. Prometheus vs. molecular adsorbents recirculating system: comparison of efficiency in two different liver detoxification devices. *Artif Organs* 2006;30:276–284.
67. Clemmesen JO, Kondrup J, Nielsen LB, Larsen FS, Ott P. Effects of highvolume plasmapheresis on ammonia, urea, and amino acids in patients with acute liver failure. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1217–1223.
68. Neuberger J, Gimson A, Davies M, Akyol M, O’Grady J, Burroughs A, et al. Selection of patients for liver transplantation and allocation of donated livers in the UK. *Gut* 2008;57:252–257.
69. Hadem J, Stiefel P, Bahr MJ, Tillmann HL, Rifai K, Klempnauer J, et al. Prognostic implications of lactate, bilirubin, and etiology in German patients with acute liver failure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:339–345.
70. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol*. 2016;64(2):433–485.

