

November 2017

# **Faglig veileder for utredning og behandling av hepatitt B**

Norsk forening for infeksjonsmedisin, norsk forening for medisinsk mikrobiologi, norsk gastroenterologisk forening, norsk barnelegeforening og norsk forening for allmenntmedisin i Den norske legeforening.

## **Arbeidsutvalget**

- Olav Dalgard, Infeksjonsmedisinsk avdeling, Akershus universitetssykehus, Lørenskog
- Rafael Alexander Modahl Leiva, Infeksjonsmedisinsk avdeling, Haukeland universitetssjukehus, Bergen
- Håvard Midgard, Gastromedisinsk avdeling, Oslo Universitetssykehus, Ullevål, Oslo
- John Willy Haukeland, Gastromedisinsk avdeling, Oslo Universitetssykehus, Ullevål, Oslo
- Dag Henrik Reikvam, Infeksjonsmedisinsk avdeling, Oslo Universitetssykehus, Ullevål, Oslo
- Asgeir Johannessen, Infeksjonsmedisinsk avdeling, Sykehuset i Vestfold, Tønsberg
- Regine Barlinn, Område smittevern, miljø og helse, Nasjonalt Folkehelseinstitutt, Oslo
- Sirin Johansen, Nordbyen legesenter, Tromsø
- Astrid Rojahn, Barneavdelingen, Oslo Universitetssykehus, Ullevål, Oslo

## **Korrespondanse**

Olav Dalgard, Infeksjonsmedisinsk avdeling, Akershus universitetssykehus, Lørenskog.

E-post: [odalgard@medisin.uio.no](mailto:odalgard@medisin.uio.no)

Mobil: 92616800

## **Forord**

Den norske legeforening har gjennom norsk forening for infeksjonsmedisin, norsk forening for medisinsk mikrobiologi, norsk gastroenterologisk forening, norsk barnelegeforening og norsk forening for allmennmedisin nedsatt et utvalg med oppgave å skrive en veileder for utredning og behandling av hepatitt B-virus (HBV)-infeksjon.

Hepatitt B er vanlig blant innvandrere til Norge. Det finnes nå effektiv behandling mot sykdommen, men ikke alle vil ha et så alvorlig forløp at behandling er påkrevet. Screening for hepatocellulært carcinom er nyttig for noen, men ikke alle har så høy risiko at et slikt tiltak er påkrevet. Vår kunnskap om det naturlige forløp av hepatitt B infeksjon er mangelfull og entydige råd om hvilke tiltak som bør tilbys hvilke pasienter kan derfor ikke gis. Denne veilederen gir uttrykk for det vi oppfatter som norsk konsensus om disse og andre spørsmål om hepatitt B.

## Innholdsfortegnelse

1. Hvem har hepatitt B i Norge?	s. 5
2. Hvordan smitter hepatitt B?	s. 5
3. Hvem bør undersøkes med tanke på HBV-infeksjon?	s. 6
4. Hvem skal henvises til spesialist?	s. 7
5. Hvordan stille hepatitt B-diagnosen?	s. 8
6. Hvordan kan hepatitt B infeksjon kategoriseres?	s.10
7. Hvordan skal pasienter med HBV core-alene følges opp?	s.12
8. Hva er det naturlige forløp av hepatitt B-infeksjon?	s.12
9. Hva er målet med hepatitt B-behandling?	s.13
10. . Hvordan bestemme stadium av leverfibrose?	s.14
11. Hva er indikasjonen for hepatitt B-behandling hos voksne?	s.16
12. Hvordan behandle hepatitt B infeksjon med interferon?	s.18
13. Hvordan behandle hepatitt B med nucleosid/nucleotid-analoger (NA)?	s.20
14. Hvordan skal pasienter med hepatitt B og leversvikt behandles?	s.21
15. Hvordan kan reinfeksjon med hepatitt B etter transplantasjon forebygges?	s.22
16. Hvilken oppfølging krever immunsupprimerte med hepatitt B?	s.22
17. Hvilken oppfølging krever voksne hepatitt B pasienter?	s.23
18. Hvilke pasienter skal overvåkes for HCC og hvordan gjennomføre dette?	s.24
19. Hvilken oppfølging krever barn med hepatitt B?	s.26
20. Hva er indikasjonen for hepatitt B-behandling hos barn?	s.27
21. Når skal kronisk hepatitt B behandles i svangerskapet?	s.28
22. Hvordan skal barn av HBsAg positive mødre behandles?	s.29
Referanser	s.31

## **1.Hvem har hepatitt B i Norge?**

*De fleste med kronisk hepatitt B i Norge har opprinnelse fra land med høy forekomst av hepatitt B.*

Siden 1990 er omlag 20 000 personer meldt til Folkehelseinstituttet med kronisk hepatitt B og i tiden 2011-2016 ble 200 tilfeller av akutt hepatitt B meldt (MSIS.no).

Flesteparten av de med kronisk hepatitt B er innvandrere som er smittet som barn i hjemlandet hvor hepatitt B opptrer endemisk. Blant pasienter med hepatitt B i Norge er øst-Afrika det vanligste opprinnelsesområdet fulgt av Øst-Asia, Øst-Europa, det tidligere Sovjetunionen og Vest-Afrika. Personer av norsk opprinnelse er hovedsakelig blitt smittet gjennom seksuell kontakt og injiserende rusmiddelbruk.

## **2. Hvordan smitter hepatitt B?**

*Hepatitt B smitter gjennom seksuell kontakt eller kontakt med blod.*

Hepatitt B viruset smitter direkte eller indirekte. Direkte kontaktsmitte skjer først og fremst gjennom seksuell- eller blodkontakt.. Indirekte smitte skjer ved kontaminerte sprøytespisser og blodprodukter. Smitterisiko er korrelert med viruskonsentrasjon i blodet og blodvolumet man er eksponert for.

Det er stor risiko for smitte fra mor til barn under svangerskap og fødsel når mor har kronisk hepatitt B. Slik maternell smitte er globalt den vanligste årsaken til kronisk infeksjon. Uten neonatal profylakse (vaksine og hepatitt B immunglobulin etter fødsel) vil opptil 90% av barn født av HBeAg positive mødre bli smittet i forbindelse med fødsel[1].

### **3. Hvem bør undersøkes med tanke på HBV-infeksjon?**

*Personer med biokjemiske eller kliniske tegn på leversykdom og alle som tilhører en risikogruppe for smitte bør undersøkes med tanke HBV infeksjon. I tillegg bør alle gravide testes for hepatitt B.*

Alle med vedvarende forhøyet ALAT eller ASAT eller andre tegn til leversykdom bør utredes med hepatitt B-serologi.

Asylsøkere har ofte flere ulike legetilbud før de blir tildelt fastlege, og informasjon om hepatitt B-status er ofte utilgjengelig for fastlegen. Hepatitt B-serologi bør da tas på ny.

Pasienter som skal motta immunosuppressiv behandling utover kortvarige prednisolonkurer bør testes for hepatitt B-infeksjon fordi pasienter som har vært smittet har risiko for reaktivering av hepatitten i forbindelse med behandlingen.

Det er grunn til å tro at 1 av 200 gravide i Norge har kronisk hepatitt B. Både fordi disse selv er i risiko for å utvikle komplikasjoner som kan forebygges, og fordi vertikal smitte av barnet effektivt kan forbygges, bør alle gravide testes med hepatitt B-serologi (anti-HBc og HBsAg)

Personer som tilhører en av risikogruppene for hepatitt B infeksjon bør også undersøkes for hepatitt B markører (tabell 1)

Tabell 1 Grupper med høy forekomst av hepatitt B infeksjon som bør utredes med hepatitt B serologi

- Personer født eller oppvokst i mellom- eller høyendemisk område (de fleste land utenom Vest-Europa, Nord-Amerika og Australia)
- Personer som noen gang har injisert rusmidler.
- Personer som har fått blodoverføring i utlandet
- Menn som har hatt sex med menn.
- Personer som har HIV- eller HCV-infeksjon.
- Pasienter i dialyse.
- Hustrandsmedlemmer til personer med kronisk hepatitt B.
- Seksualpartnere til personer med kronisk hepatitt B.
- Personer som har fått tannbehandling i mellom- og høyendemiske områder .
- Personer med ikke-profesjonelt utført tatovering
- Personer som selger seksuelle tjenester
- Personer som skal ha immunsuppressiv behandling utover kortvarige prednisolon kurer

#### **4. Hvem skal henvises til spesialist?**

##### ***Pasienter med akutt eller kronisk hepatitt B skal henvises til spesialist***

Ved akutt eller kronisk hepatitt B skal pasienten henvises til spesialist i indremedisin, infeksjonssykdommer eller gastroenterologi. Barn med akutt eller kronisk hepatitt B skal henvises til barnelege.

Ved milde symptomer uten tegn til fulminant hepatitt er det ikke behov for innleggelse, men alle skal følges opp av spesialist til det er avklart om pasienten har kronisk infeksjon og

hvilken fase eventuelt den kronisk infeksjonen befinner seg i. Hvis hepatitt B surface antigen (HBsAg) påvises i mer enn 6 måneder er det oppstått kronisk infeksjon.

## **5. Hvordan stille hepatitt B-diagnosen?**

*God diagnostikk, og videre oppfølging av en kronisk hepatitt B virusinfeksjon er basert på et bredt utvalg av ulike serologiske og virologiske markører. HBsAg påvist over mer enn 6 måneder bekrefter en kronisk infeksjon.*

Primære HBV markører: HBsAg, anti-HBs, anti hepatitt B core antigen (anti-HBc), hepatitt Be antigen (HBeAg), anti-HBe og HBV DNA kvantitering [2]. For øvrig tilbyr noen laboratorier HBsAg kvantitering, HBV genotyping, anti HBc IgM og resistenstesting.

Ved mistanke om hepatitt B infeksjon undersøkes serum på HBsAg, anti-HBc og anti-HBs. HBsAg påvist over mer enn 6 måneder bekrefter en kronisk infeksjon.

Personer med kronisk HBV-infeksjon skal testes for koinfeksjoner med hepatitt C-virus, hepatitt D-virus (deltavirus), og HIV. I tillegg tas immunstatusprøve på hepatitt A IgG



Tabell 2. Oversikt over diagnostiske markører for HBV-infeksjon og sannsynlig HBV-status

	HBsAg	Anti- HBs	Anti-HBc IgM	Anti-HBc IgG	HBeAg	Anti- HBe	HBV- DNA
Ikke eksponert	-	-	-	-	-	-	-
Vaksinert	-	+	-	-	-	-	-
Akutt infeksjon	+	-	+	+	+	-	Høyt
Kronisk (HBeAg+)	+	-	-/+	+	+	-	Høyt
Kronisk (HBeAg-)	+	-	-/+	+	-	+	Varierer
Gjennomgått inf	-	+	-	+	-	+/-	-
Core-alene	-	-	-	+	-	+/-	Negativ eller lavt

\*

*Indikasjon for de ulike analyser ved utredning og overvåking av behandling:*

*Viruskvantitering (HBV DNA):*

Gjenspeiler replikasjonen og smittsomhet. Undersøkelsen kan sammen med andre diagnostiske tester angi infeksjonens fase og indikasjon for behandling. Høy virusmengde hos voksne er assosiert med økt risiko for å utvikle hepatocellulært carcinom (HCC)

Viruskvantitering brukes for å overvåke effekten av antiviral behandling.

*HBsAg kvantitering:*

Undersøkelsen brukes til å monitorere effekt av interferonbehandling og som supplement til andre markører for å sannsynliggjøre inaktiv bærertilstand.

*HBV genotyping*

HBV genotype predikerer respons på interferonbehandling ved HBeAg positiv hepatitt B (genotype A responderer best mens genotype D dårligst[3]. Pasienter med genotype C har betydelig høyere risiko for å utvikle HCC.

#### *Resistenspåvisning*

Aktuelt ved primær non-respons eller virusgjennombrudd under behandling med nucleosid/nucleotid-analoger, forutsatt god etterlevelse til behandlingen

## **6. Hvordan kan hepatitt B infeksjon kategoriseres?**

***Hepatitt B infeksjon kan gå gjennom fire faser, immuntolerant fase, immunoaktiv fase, inaktiv bærertilstand og HBeAg negativ hepatitt B.***

Hepatitt B infeksjon har flere fenotypiske uttrykk som ofte karakteriseres som stadier (fig. 1) Ikke alle pasienter går gjennom alle stadier og varigheten av hvert stadium varierer.

#### *Immuntolerant fase:*

De fleste i denne fasen er barn og unge under 30 år. Disse er HBeAg-positive, har svært høy virusmengde og normale transaminaser.

#### *Immunaktiv fase :*

HBeAg-positive med forhøyede transaminaser. Tegn til inflammasjon vil sees histologisk. I denne fasen vil HBV-DNA-mengden være lavere enn i immuntolerant fase. Hos de fleste i immunaktiv fase vil anti-HBe dannes i løpet av få måneder, HBeAg forsvinne, og pasientene gå over til enten inaktiv infeksjon eller HBeAg-negativ kronisk hepatitt.

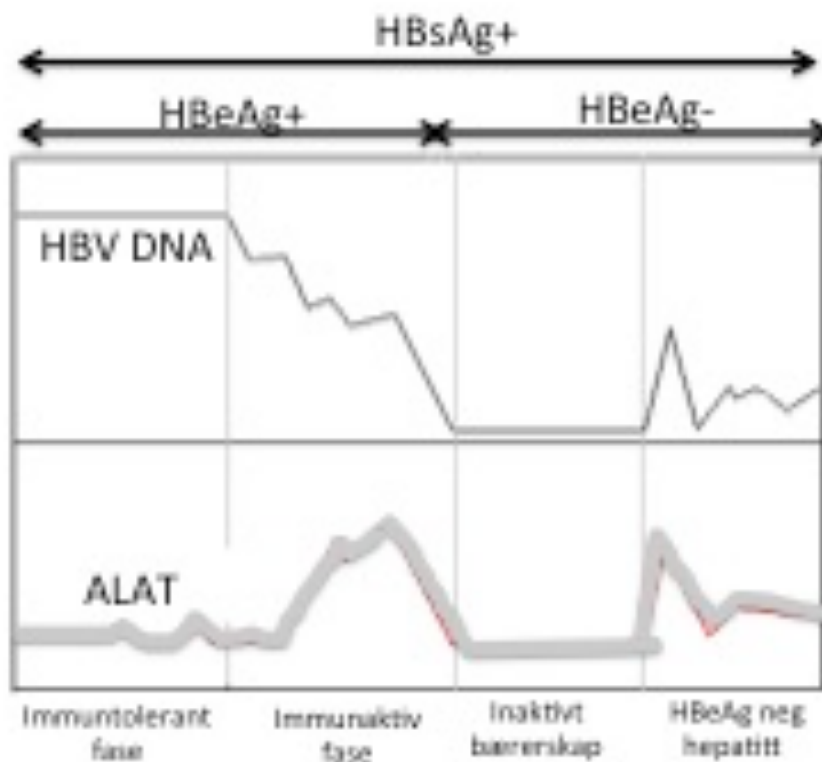
#### *Inaktiv bærertilstand :*

Dette representerer den største gruppen med kronisk HBV infeksjon. Hos disse påvises HBeAg ikke, transaminasene er normale (<40 U/L) og om HBV DNA påvises, er det kun i lave konsentrasjoner (< 2000 IU/ml). Det vil ikke foreligge inflammasjon histologisk.

#### *HBeAg-negativ hepatitt B*

Disse pasientene har moderat høy HBV-DNA konsentrasjon (> 2000 IU/ml) og transaminaseaktivitet over eller i øvre del av normalområdet (40 U/L). Det vil påvises tegn til inflammasjon histologisk.

Figur 1. En skjematisk framstilling av de fire fasene av kronisk hepatitt B.



## **7. Hvordan skal pasienter med HBV core-alene følges opp?**

*Ved immunsupprimerende behandling må pasienter med core-alene vurderes av spesialist i infeksjonsmedisin*

Individer med den serologiske profilen «core-alene» har anti-HBc, mens verken anti-HBs eller HBsAg er påvisbart.

Noen få pasienter med core-alene kan ha påvisbart HBV DNA i lave konsentrasjoner. Ved klinisk mistanke om akutt infeksjon bør man også utelukke vindusfase ved å gjenta blodprøve på serologiske markører (HBsAg, anti-HBc, og anti-HBs).

Friske core-alene pasienter krever som regel ingen videre oppfølging, men pasienten og deres fastlege må informeres om at det ved immunsuppresjon er risiko for reaktivering, se pkt. 17.

Smittsomheten ved core-alene er veldig lav. Det er påvist smitte ved blodgivning og organtransplantasjon. Smitte ved seksuell kontakt anses som liten, men faste partnere bør tilbys vaksine. Vertikal smitte ved core-alene status er beskrevet og barna skal ha den samme forbyggende behandling ved fødsel som kroniske bærere.

## **8. Hva er det naturlige forløp av hepatitt B-infeksjon?**

*20-30% av pasienter med kronisk hepatitt B vil, i fravær av behandling, utvikle cirrhose eller hepatocellulært carcinom (HCC).*

Hvorvidt infeksjon med HBV blir kronisk avhenger av når i livet smitte finner sted. Ved smitte i nyfødtp perioden vil 90% få kronisk hepatitt B. Smitte i voksen alder fører til kronisk infeksjon hos <5%. Akutt hepatitt B er vanligvis en selvbegrensende sykdom, men 0,5-1% får et fulminant forløp.

Kronisk hepatitt B-infeksjon forløper i ulike faser, avhengig av vertens immunrespons (se kapittel 6). Noen pasienter får en vedvarende inaktiv bærertilstand men andre opplever progressiv leverfibrose. Viktigste prediktorer for cirrhose og HCC er vedvarende høy HBV DNA og ALAT. Utvikling av cirrhose og HCC er sjelden før 30-årsalder, men risikoen øker deretter med økende alder, og totalt vil mellom 20 og 30% utvikle disse komplikasjonene [4]. Dårligere prognose sees hos menn og pasienter med co-infeksjoner (HIV, HCV, HDV). I tillegg er røyking, alkoholoverforbruk, afrikansk/asiatisk etnisitet og diabetes mellitus selvstendige risikofaktorer for HCC [5].

### **9.Hva er målet med hepatitt B-behandling?**

*Det endelige målet er tap av HBsAg og serokonversjon til anti-HBs, men dette oppnås sjelden med behandling. Et mer realistisk mål er virusmengde <2000 IU/ml. Ved HBeAg positiv hepatitt vil serokonversjon til anti-HBe være gunstig.*

Hensikten med behandling er å forebygge cirrhose, HCC og vertikal smitte. Store kohortstudier viser en klar sammenheng mellom virusmengde og risiko for både cirrhoseutvikling og HCC [5, 6]. Når HBV-replikasjonen supprimeres av antiviral behandling, vil fibroseutviklingen stoppes og endog reverseres [7, 8]. Gevinsten av behandling er ikke like godt dokumentert når det gjelder HCC, men etter minst 2 års antiviral behandling sees en signifikant nedgang i risiko for HCC hos non-cirrhotoske pasienter sammenlignet med historiske kontroller[8].

Positiv HBeAg er forbundet med økt risiko for både cirrhose og HCC, mens serokonversjon til anti-HBe gir en forbedret prognose, især hvis dette skjer før 30-årsalder[9]. Risikoen for

komplikasjoner er imidlertid fortsatt betydelig hos pasienter med vedvarende virusmengde >2000 IU/ml.

Serokonversjon til anti-HBs innebærer i praksis at risiko for komplikasjoner er eliminert. Unntaket er pasienter som allerede har utviklet cirrhose som fortsatt vil ha høy risiko for HCC.

#### **10. Hvordan bestemme stadium av leverfibrose?**

*Stadium av leverfibrose ved kronisk HBV bør vurderes non-invasivt med elastografi av leveren med terskelverdier for deteksjon av F2 og F4 på henholdsvis >8 kPa på >11 kPa. Leverbiopsi er kun unntaksvis nødvendig og i mange tilfeller kan en cirrhose-diagnose stilles på bakgrunn av kliniske, biokjemiske og/eller radiologiske funn.*

Leverbiopsi er tradisjonell gullstandard for stadiediagnostikk ved virale hepatitter. Det histologiske systemet METAVIR angir fibrorestadium (F0-F4) og inflammasjonsaktivitet (A0-A3) med høy interobservatorisk pålitelighet forutsatt at biopsien har tilstrekkelig lengde [10]. Leverbiopsi kan gi nyttig informasjon om relevant tilleggsetiologi.

Elastografi av leveren er non-invasive alternativer som i stor grad har erstattet leverbiopsi. Transient elastografi (TE) med FibroScan® regnes som standardmetoden og har vist gode testegenskaper for diagnostikk av signifikant fibrose (F2) og utmerkede testegenskaper for diagnostikk av cirrhose (F4) ved virale hepatitter. Nyere metoder som Acoustic Radiation Force Impulse Imaging/point Shear Wave Elastography (ARFI/pSWE) og 2D-Shear Wave Elastography (2D-SWE) har vist tilsvarende diagnostiske egenskaper, men er foreløpig mindre tilgjengelig og krever en viss ultralydkompetanse.

I en stor metaanalyse av TE ved kronisk HBV [11] var optimal terskelverdi for deteksjon av

F2 og F4 henholdsvis 7.9 kPa (AUROC 0.86) og 11.7 kPa (AUROC 0.93). I en ny metaanalyse av ARFI [12] var optimal terskelverdi for deteksjon av F2 og F4 henholdsvis 1.45 m/s (AUROC 0.88) og 2.42 m/s (AUROC 0.91). Det foreligger foreløpig mindre data for 2D-SWE [13]. En vesentlig styrke ved TE er at verdier i cirrhosespekteret (12-75 kPa) korrelerer med graden av portal hypertensjon [14]. 5-årsoverlevelsen hos pasienter med kronisk HBV er ca. 80% ved leverstivhet >9 kPa og ca. 60% ved leverstivhet >20 kPa [15]. Ingen av metodene er validert for pasienter med lav virusmengde og tolkningen av målinger hos disse pasientene må gjøres med forsiktighet.

Alle prosesser som øker leverens stivhet vil kunne gi falskt forhøyede verdier, og for TE gjelder følgende kvalitetskriterier: erfaren operatør, minst 10 vellykkede målinger, minst 2 timers fastende undersøkelse, lav grad av spredning (IQR/M <30%), XL-probe ved BMI >30, ALAT <5 x øvre normalverdi, samt fravær av ekstrahepatisk cholestase, leverstuvning/høyresidig hjertesvikt og pågående eksessivt alkoholkonsum [16].

Serumfibrosemarkøren APRI-skår er basert på lett tilgjengelige biokjemiske prøver men har *ikke* tilfredsstillende testegenskaper ved kronisk HBV (AUROC <0.80) [17] og bør derfor ha en begrenset plass i den non-invasive vurderingen.

Utvalget foreslår en pragmatisk tilnærming med terskelverdier for deteksjon av F2 og F4 på henholdsvis >8 kPa på >11 kPa. En såpass lav terskel for F4 vil gi en relativt lav positiv prediktiv verdi med mange falske positive, men til gjengjeld en svært høy negativ prediktiv verdi med få falske negative.

**Spørsmål 11. Hva er indikasjonen for hepatitt B-behandling hos voksne?**

*Indikasjonen for behandling av kronisk HBV-infeksjon er høy viremi og ALAT eller leverinflammasjon ved histologi. Alvorlig fibrose eller cirrhose er separate behandlingsindikasjoner.*

Virusmengde, leverinflammasjon og fibrosegrad, korrelerer med risikoen for utvikling av cirrhose og HCC.[5, 6, 18].

Voksne som er HBeAg-positive har større risiko for leverkomplikasjoner enn HBeAg-negative [19], og det er gunstig å framskynde HBe-serokonversjon hos pasienter med vedvarende immunreaktiv HBeAg-positiv hepatitt. Ved vellykket HBV behandling vil virusmengde suprimeres, ALAT normaliseres og risikoen for død, utvikling av cirrhose, leversvikt og HCC reduseres [20]. Gevinsten av behandling er stor også hos pasienter som allerede har utviklet cirrhose.

Cirrhose eller HCC hos førstegradslektninger, mannlig kjønn, høy alder, afrikansk opprinnelse, HBV genotype C, høyt alkoholkonsum, diabetes/hypertensjon/NAFLD og koinfeksjon med HCV, HDV eller HIV øker risiko for leverkomplikasjoner og er tilleggsindikasjoner som skal tas med i betraktning av behandlingsindikasjon.

Ved cirrhose er det behandlingsindikasjon uavhengig av HBV DNA- eller ALAT-verdier. Disse pasientene skal alltid behandles med nukleos(t)idanaloge legemidler (NA).



Tabell 3. Behandlingsindikasjon ved HBeAg positiv og HBeAg negativ kronisk hepatitt B<sup>1</sup>

Leverstivhet (kPa)	HBV DNA (IU/ml)	ALAT (U/l)	HBeAg	Behandlingsindikasjon
≥11,0 <sup>2</sup>	Påvisbart	Alle verdier	Alle verdier	Ja
8,0-10,9 <sup>3</sup>	<2 000	Alle verdier	Alle verdier	Nei
	>2 000	Alle verdier	Alle verdier	Ja
<8,0	<2000	Alle verdier	Alle verdier	Nei
		2 000-20 000	<80	Alle verdier
	>80		Negativ	Ja
		Positiv	Betinget <sup>4,6</sup>	
	>20 000	<80	Negativ	Betinget <sup>4,5</sup>
			Positiv	Betinget <sup>4,5,7</sup>
		>80	Negativ	Ja
			Positiv	Betinget <sup>4,6</sup>

<sup>1</sup>Ved gjentatte målinger bestemmes indikasjonen av høyeste målte verdi (dersom denne ikke har en annen åpenbar forklaring).

<sup>2</sup>Tilsvare ARFI ≥2,42 m/s, METAVIR F4 eller sikre radiologiske, kliniske og biokjemiske tegn på cirrhose.

<sup>3</sup> Tilsvare ARFI 1,45-2,41 m/s eller METAVIR F2-F3.

<sup>4</sup>Følgende faktorer styrker indikasjonen for behandling: Cirrhose eller HCC hos førstegradsslektinger, mannlig kjønn, høy alder, afrikansk opprinnelse, HBV genotype C, høyt alkoholkonsum, diabetes/hypertensjon/NAFLD og koinfeksjon med HCV, HDV eller HIV.

<sup>5</sup> Leverbiopsi bør vurderes ved ALAT 40-80 U/l. Hvis METAVIR ≥A2/F2, behandlingsindikasjon.

<sup>6</sup> Ved HBeAg-positiv og ALAT >80 U/l i mer enn 3-12. mnd, behandlingsindikasjon. Vurder pegIFN.

<sup>7</sup> Hos HBeAg-positive menn >30 år og kvinner >40 år, vurder behandling også ved ALAT <40 UL.

## 12. Hvordan behandle hepatitt B infeksjon med interferon?

*I avveining mot nukleosidanalogue anbefales pegylert interferon primært ved HBeAg-positiv hepatitt og hos unge pasienter. Pegylert interferon frarådes ved etablert cirrhose og er absolutt kontraindisert ved dekompensert leversykdom.*

Pegylert interferon (pegIFN) hemmer virusreplikasjonen i hepatocytene ved å stimulere vertens cellemedierte immunitet.[21] Det er ingen virusresistens mot interferon. Behandlingsrespons ved pegIFN-behandling er definert som HBV DNA <2000 IU/ml og ALAT innenfor referanseområdet.[22]

Behandlingseffekten av pegIFN er kun moderat. Behandlingen gir høyere HBs-serokonversjonsrate enn spontant forløp og behandling med nukleosidanalogue.[21, 22] Behandlingen gjennomføres med pegylert interferon- $\alpha$ 2a 180  $\mu$ g/uke over 48 uker.

Sannsynligheten for vellykket behandling av **HBeAg-positiv** pasienter er avhengig av flere parametre: Pre-behandlingsstart HBV DNA <10<sup>8</sup> IU/ml, ALAT >2x øvre referansegrense, histologisk inflammasjon Metavir  $\geq$ A2 og kvinnelig kjønn øker sannsynligheten for behandlingsrespons.[23] Genotype A har best og genotype D dårligst behandlingsrespons.[23] Før behandling og etter 12 uker kvantiteres HBsAg, og dersom HBsAg >20 000 IU/ml ved genotypene B/C eller dersom det ikke har vært noe fall i HBsAg etter behandlingsstart for genotypene A/D, er sannsynlighet for behandlingsrespons så liten at behandlingen seponeres.[21] Behandlingstiden kan avsluttes før uke 48 dersom pasienten oppnår HBe-serokonversjon.

Prediktorer for behandlingsrespons av pegIFN er ikke godt kjent ved **HBeAg-negativ** hepatitt, men også her indikerer studier at manglende fall av HBsAg i løpet av de første tre behandlingsmåneder predikerer behandlingssvikt.[21]

Simultan eller sekvensiell behandling med nukleosidanalogue og pegIFN har vært forsøkt i flere studier, men har kun vist effekt i sub-grupper.[21, 24-27] og er per i dag ikke anbefalt.

PegIFN kan utløse leverdekompenisering og er bør ikke brukes ved cirrhose, graviditet, ukontrollert autoimmun sykdom, benmargssykdom og psykiatrisk sykdom

I avveining mot NA er pegIFNs primære fordel at det påvirker HBe-serokonversjonsraten ved HBeAg-positiv hepatitt, og at behandlingen er tidsbegrenset slik at unge pasienter med en lang behandlingshorisonnt ikke blir eksponert for mulig langtids toksisitet. (Tabell 4.)

Tabell 4. En sammenligning av behandling med pegIFN og NA

	PegIFN	NA	Taler til fordel for
Behandlingsvarighet	48 uker	Ubestemt	PegIFN
Virusresistens	Ingen	+	PegIFN
Effekt på HBsAg/HBeAg	Moderat	Ingen	PegIFN
Effekt på HBV DNA	Moderat	God	NA
Effekt på leverinflammasjon	Moderat	God	NA
Administrasjonsform	Subcutan	Per oral	NA
Bivirkninger	Betydelige	Få, men obs. langtids toksisitet	NA
Dekompensert cirrhose	Kontraindisert	Kan brukes	NA
Graviditet	Kontraindisert	Tenofovir-DF kan brukes	NA

### 13. Hvordan behandle hepatitt B med nucleosid/nucleotid-analoger (NA)?

*NA foretrekkes fremfor pegylert interferon hos de fleste, og midler med høy barriere mot resistens (tenofovir eller entekavir) skal benyttes.*

Tenofovir disoproxil fumarat (TDF), , tenofovir alafenamid (TAF) og entecavir er potente antivirale midler. De tolereres godt, har høy barriere mot resistens og er de NA som skal benyttes. De eldre midlene (lamivudin, adefovir, telbivudine) gir rask resistensutvikling og skal med få unntak ikke benyttes.

Kontroll av kreatinin/GFR, fosfat, urinstix og urin albumin/kreatinin-ratio anbefales før behandling og deretter årlig. HBV DNA bør monitoreres hver 3.måned i den første tiden etter oppstart av behandlingen, men sjeldnere når full virussuppresjon og god etterlevelse er bekreftet. HBsAg kontrolleres årlig, mens HBeAg/anti-HBs bør sjekkes halvårlig hos HBeAg positive pasienter. Primær non-respons eller stigende virusmengde under behandling skyldes nesten alltid dårlig etterlevelse. Resistens er meget sjelden: 0% for TDF og 1,2% for entecavir etter 5 års behandling.

TAF har samme effekt som TDF, men har antagelig færre langtidsbivirkninger (nyreskade og osteoporose). Tatt i betraktning prisforskjellen mellom TAF og TDF anbefaler vi å foreskrive TDF hos pasienter uten forutgående reduksjon i nyrefunksjon og uten forhøyet risiko for osteoporose.

Behandlingstiden for NA er udefinert, og pasient og lege bør være forberedt på livslang behandling . I visse situasjoner kan man vurdere å stoppe behandlingen:

- HBsAg serokonversjon til anti-HBs: behandlingsmålet er nådd, og det er trygt å stoppe.
- HBeAg serokonversjon til anti-HBe. Hos pasienter uten avansert fibrose eller cirrhose kan man forsøke å seponere NA etter 12 mnd konsolidering, men over halvparten vil få tilbakefall med virusstigning over 2000 IU/ml og av og til sero-reversjon til HBeAg.

Kvantitativ HBsAg  $<2.5 \log_{10}$  IU/ml og alder  $<50$  år ved HBeAg serokonversjon predikerer varig remisjon[28].

#### **14. Hvordan skal pasienter med hepatitt B og leversvikt behandles?**

*Pasienter med fulminant leversvikt som følge av akutt HBV-infeksjon eller reaktivering skal behandles med NA. Pasienter med alvorlig leversvikt (uten encefalopati) vurderes individuelt.*

Definisjonen på akutt leversvikt varierer, men innebærer som hovedregel INR  $> 2,0$  og icterus. Begrepet fulminant leversvikt brukes når det samtidig foreligger encefalopati.

De aller fleste med akutt HBV blir spontant friske. En liten gruppe utvikler akutt leversvikt, og enda færre fulminant leversvikt med høy mortalitet og behov for rask transplantasjon. Det foreligger ingen randomiserte studier, men blant pasienter med alvorlig akutt leversvikt eller fulminant leversvikt antas det at behandling med NA signifikant reduserer mortalitet [29, 30]. Det er ikke holdepunkt for at slik behandling gir økt risiko for kronisk HBV-infeksjon [29, 30]. Alle med fulminant leversvikt bør derfor behandles, og pasienter med alvorlig akutt leversvikt (uten encefalopati) bør også vurderes for NA.

Det foreligger en placebokontrollert studie som viser at behandling med tenofovir medfører signifikant redusert mortalitet ved alvorlig leversvikt som følge av reaktivering [31]. Den samme konklusjonen trekkes i en meta-analyse basert på andre studier [32]. Alle med leversvikt som følge av reaktivering bør behandles med NA.

**15. Hvordan kan reinfeksjon med hepatitt B etter transplantasjon forebygges?**

*Pasienter som er HBsAg positive før transplantasjon skal ha hepatitt B immunoglobulin i den anhepatiske fasen og NA-behandling livet ut. Pasienter som har anti-HBc og er HBsAg negative skal monitoreres med årlig HBsAg og HBV DNA undersøkelse.*

Pasienter med kronisk hepatitt B som gjennomgår levertransplantasjon kan forebygge reinfeksjon av gjennom profylaktisk administrasjon hepatitt B immunoglobulin (HBIG) i den anhepatiske fasen i kombinasjon med NA. NA skal helst tas før, under og etter transplantasjon.. Den antivirale behandlingen må fortsette livet ut. I tillegg gis repeterte doser av HBIG i 2 år etter transplantasjon med siktemål å holde titeret av HBs-antistoff > 100 IU/L.

Pasienter som er anti- HBc positive, men HBsAg negative før transplantasjon står i fare for reaktivering etter transplantasjon. Er anti-HBs påvisbart skal pasientene monitoreres med årlig HBsAg og HBV DNA undersøkelse. Er ikke anti-HBs påvisbart ("core alone") skal pasienten ha livslang behandling med NA.

**16. Hvilken oppfølging krever immunsupprimerte med hepatitt B?**

*Alle pasienter som skal utsettes for immunsuppresjon må screenes for serologiske markører for hepatitt B infeksjon. Pasienter med høy risiko for reaktivering skal ha NA-behandling under immunsuppresjonsbehandlingen 12-18 måneder etter avsluttet behandling.*

Personer som har vært smittet med hepatitt B vil kunne oppleve reaktivering av hepatitt B ved immunsuppresjon. Dette gjelder ikke bare de som har HBsAg, men og de som er HBsAg negative. Reaktivering defineres som en 100-dobling av konsentrasjonen av HBV DNA etter

immunsuppresjon eller konvertering fra HBsAg-negativ til HBsAg-positiv tilstand. Reaktivering ledsages ofte av inflammasjon med ALAT-stigning, av og til med fulminant forløp og i verste fall med død. Risikoen for reaktivering varierer fra <1% til > 80% avhengig av HBV-infeksjonens status før den immunsupprimerende behandlingen og graden av immunsuppresjon[33-36].

Mest utsatt for reaktivering er de som har høy virusmengde og som utsettes for B-celle-deplesjon med for eksempel rituximab. Over halvdelen av disse pasientene vil oppleve reaktivering. Hos de med HBsAg vil cellegift, f.eks i behandling av solide tumores, gi reaktivering hos en av fire og behandling med TNF-alfahemmer gi reaktivering hos ca en av 10. Prednisolonbehandling med doser >20 mg/d utover fire uker medfører også stor risiko for reaktivering, mens kortvarige prednisolonkurer og behandling med azatioprin ikke medfører noen betydelig risiko.

Alle pasienter som skal ha immunsuppressiv eller cytotoksisk kjemoterapi, skal utredes med anti-HBc og HBsAg. Pasienter som er anti-HBc negative bør om mulig vaksineres før behandling.

Reaktivering kan forebygges med administrering av NA fra umiddelbart før immunsuppresjon til 12 måneder etter avsluttet immunsuppresjon (18 måneder ved bruk av rituximab). Hvilket legemiddel som velges avhenger av virusmengde før behandling[35]. De som har kvantifiserbart HBV DNA før behandling bør behandles med entecavir eller tenofovir, mens de som ikke har dette også kan behandles med lamivudin.

## **17. Hvilken oppfølging krever voksne hepatitt B pasienter?**

*Alle pasienter med nypåvist HBsAg skal vurderes av spesialist i infeksjonssykdommer, barnemedisin eller gastroenterologi. Den videre oppfølgingsfrekvensen og innholdet av*

*denne er avhengig av infeksjonens fase, aktivitet og evt. behandlingsstatus. Inaktive bærere kan følges opp hos sykepleier på spesialistpoliklinikk eller hos fastlegen.*

Spesialistens oppgave er å avgjøre hvilken fase infeksjonen er i, om det er holdepunkter for cirrhose og evt. behandlingsindikasjon.

*Parametere som skal vurderes: Anamnestisk: Etnisitet, alder, leversykdom hos førstegradsslektninger, diabetes, alkoholkonsum. Medisinsk biokjemi: Hb, LPK, TPK, ALAT, ASAT, Bilirubin, INR, Albumin, ALP, alfa-føtoprotein, kreatinin. Serologi/virologi: Anti-HBc, HBsAg, anti-HBs, evt HBsAg-kvantitering (qHBsAg), HBeAg, anti-HBe, HBV DNA-kvantitering, HBV genotype, anti-HDV. HIV- og HCV-tester. Non-invasiv leverstivhetsmåling.*

Hvis pasienten har ALAT < 40 U/L og HBV DNA, < 2000 IU/ml og elastografi < 8kPa ved første konsultasjon tar pasienten blodprøver (HBV DNA og ALAT) etter 4, 8 og 12 måneder uten at det er behov for å se lege ved disse anledningene. Viser alle målinger ALAT < 40 U/L og HBV DNA < 2000 IU/ml er pasienten inaktiv bærer og kan følges av sykepleier på en spesialistklinikk eller av fastlege med årlige kontroller. Ved senere påvisning av HBV DNA > 2000 IU/ml og/eller ALAT > 40 U/L skal pasienten påny av sees av spesialist.

Øvrige pasienter som ikke har indikasjon for behandling følges med blodprøver (ALAT, HBV DNA, og eventuelt HBeAg og anti-HBe) hver 6. måned og årlig konsultasjon hos lege. Elastografi bør gjentas årlig de første 3 årene, deretter med 2-3 års intervall.

## **18. Hvilke pasienter skal overvåkes for HCC og hvordan gjennomføre dette?**

*Overvåking for HCC vurderes hos alle med levercirrhose og hos menn over 55 år med leverstivhet > 8 kPa. For andre pasienter med kronisk HBV kan overvåking være aktuelt*



*når det foreligger særlige risikofaktorer. Overvåkning gjennomføres med ultralyd eventuelt kombinert med alfaføtoprotein hver 6. måned.*

Prognosen ved hepatocellulært carcinom (HCC) er dårlig når diagnosen stilles i symptomatisk fase, men betydelig bedre ved diagnose i tidlig asymptomatisk fase. Det er vist at regelmessig overvåking med ultralyd, evt kombinert med måling av alfaføtoprotein (AFP), er kostnadseffektivt [37] og reduserer mortalitet hos pasienter med økt risiko for HCC [38].

Den aller viktigste risikofaktor for HCC er levercirrhose. Dette gjelder også ved kronisk HBV-infeksjon, [39]. [40].

Det er kostnadseffektivt å overvåke pasienter med årlig risiko for HCC > 1,5 % [37]. Derfor bør de med cirrhose (klinisk bedømt eller ved leverstivhet > 11 kPa), menn eldre enn 55 år med leverstivhet > 8 kPa og andre pasienter med leverstivhet > 8 kPa som har en eller flere andre risikofaktorer (afrikansk etnisitet, diabetes/hypertensjon/NAFLD, HCC hos 1. gradsslektning, genotype C eller alkoholoverforbruk) overvåkes med tanke på HCC utvikling. Unntaksvis kan overvåking være aktuelt ved leverstivhet < 8 kPa når det foreligger multiple risikofaktorer, spesielt hos pasienter over 40-50 år[41]

Når kurativ terapi ikke er mulig pga høy alder, komorbide tilstander eller ved Child Pugh C der transplantasjon ikke er aktuelt, er overvåking ikke indisert.

Overvåking gjøres med ultralydundersøkelse av lever og måling av AFP hver 6. måned [42] [43] [44]. En betydelig andel av pasienter med HCC, spesielt de med små og/eller høyt differensierte lesjoner, kan ha normal AFP. Samtidig kan man se falsk positive verdier ved f.eks ved hepatitt flare.

Ved påvisning av en suspekt lesjon ved ultralyd er det viktig med korrekt avklaring. Lesjoner < 1 cm bør kontrolleres med ny ultralyd innen 4 mnd. Ved større lesjoner brukes flerfase CT og/eller MR samt kontrastforsterket ultralyd for å se etter arteriell oppladning og venøs

utvasking. Ved tvil om lesjonens karakter ved lesjoner >1 cm skal den biopses for rask avklaring slik at man unngår unødvendig tumorvekst og dermed tap av kurative muligheter. Evaluering av lesjoner må gjøres ved avdelinger som har erfaring med utredning av levertumores.

HBV-pasienter med indikasjon for HCC-overvåking bør følges ved gastroenterologisk eller infeksjonsmedisinsk poliklinikk hver 6. mnd. Ultralyd bør utføres av enten kliniker med ultralyderfaring eller av radiologisk avdeling som man etablerer gode samarbeidsrutiner med. Gastroenterolog eller infeksjonslege skal være ansvarlig for HCC-overvåkingen.

### **19. Hvilken oppfølging krever barn med hepatitt B?**

***Barn med kronisk hepatitt B krever oppfølging hos barnelege Det er oftest adekvat med kontroll hver 6. til 12. måned.***

Majoriteten av vertikalt smittede barn har kronisk HBeAg positiv infeksjon og er i immuntolerant fase. De vil ha høy virusmengde (ofte  $>2 \times 10^7$  IU/ml). De er friske med normal tilvekst og har vanligvis ingen symptomer eller kliniske tegn på leversykdom. De histologiske forandringene er minimale. Avansert fibrose eller cirrhose er svært sjeldent.

Serokonvertering til HBeAg negativ infeksjon skjer hos 2-5 % per år med en klar økt tendens i puberteten. Dette betyr at en stor andel av de vertikalt smittede blir HBeAg negative før de blir voksne.

Pasienter i immuntolerant fase eller med inaktivt bærerskap av hepatitt B bør følges med kontroll hver 6. til 12. mnd.

Pasienter i immunaktiv fase bør kontrolleres hver 3. måned til de kommer over i inaktiv HBeAg negativ fase. Behandling må vurderes hvis den immunaktive fasen vedvarer utover 6-12 måneder.

Blodprøver ved kontroll: Hb, LPK, TPK, ASAT, ALAT, Bilirubin, INR, Albumin, ALP, alfa-føtoprotein, kreatinin, HBeAg, anti HBe. *Serologi/virologi*: Anti-HBc, HBsAg, anti-HBs, evt HBsAg-kvantitering (qHBsAg), HBeAg, anti-HBe, HBV DNA-kvantitering, HBV genotype, anti-HDV, anti HAV, HIV- og HCV-tester.

Det er ikke nødvendig å kvantitere virus i immuntolerant fase. Alle vil ha høy virusmengde i denne fasen og dersom ALAT er normal, påvirker ikke virusnivået avgjørelsen om behandling.

Det er ikke etablert en øvre normalgrense for ALAT hos barn, men vi anbefaler at 40 IU/L benyttes.

Risikoen for utvikling av HCC er svært lav i barnealder, og halvårlig screening for HCC med ultralyd anbefales kun for de som har utviklet cirrhose. Leverelastografi er et valid mål for leverfibrose også hos barn forutsatt at det brukes liten probe [45].

## **20. Hva er indikasjonen for hepatitt B-behandling hos barn?**

*Vurder behandling av HBeAg positive barn med ALAT over 60 U/L i mer enn 6 måneder.*

*Målet med behandlingen er HBeAg serokonvertering.*

Det er relativt sjeldent indikasjon for behandling i barneårene. Barn som går over i immunaktiv fase serokonverterer oftest spontant til anti-HBe.

Barn som er i immunaktiv fase med ALAT > 60 U/L og positiv HBeAg i mer enn 6 måneder bør behandles dersom leverbiopsi viser  $\geq$ F2 og /eller  $\geq$ A2, eller elastografi  $\geq$ 8 kPa, eller det har forekommet HCC hos en førstegradsslektning.

Barn som har HBeAg negativ hepatitt bør behandles. PEG-IFN er 1. valg dersom det ikke foreligger kontraindikasjoner. Behandlingen gir ingen risiko for resistensutvikling og barn får færre bivirkninger enn voksne. Medikamentet har vist tilfredsstillende grad av HBeAg serokonvertering som hos voksne. Behandlingen er PEG-INF alfa 2b 60  $\mu$ g/m<sup>2</sup>/uke i 16-24 uker.

Entecavir er effektivt også hos pasienter som ikke har respondert på peg IFN [46]. Behandlingen kan seponeres 12 mnd etter HBeAg serokonvertering og oppnådd HBV DNA negativitet. Enkelte vil foretrekke å behandle til HBsAg negativitet, spesielt dersom det var påvist alvorlig fibrose før oppstart av behandling.

Etter seponering av behandling anbefales oppfølging hver 3. måned i minst 1 år for å fange opp eventuelt residiv av viremi, stigning i ALAT og klinisk dekompenisering.

Målet for behandlingen er serokonvertering til anti-HBe, dette reduserer graden av smittsomhet og sannsynligvis også risikoen for utvikling av cirrhose og HCC.

## **21. Når skal kronisk hepatitt B behandles i svangerskapet?**

***Det anbefales antiviral behandling for å redusere risikoen for perinatal smitte av hepatitt B til HBsAg-positive gravide med HBV DNA > 200 000 IU/ml***

Alle gravide bør testes for HBV infeksjon. Barn som fødes av mødre som er HBeAg positive løper en 90 % risiko for vertikal smitte hvis det ikke gjennomføres smittereduserende tiltak.

Smitten skjer først og fremst i forbindelse med fødsel. Risikoen for smitte øker med økende HBV DNA konsentrasjon og er større hos HBeAg positive mødre enn hos HBeAg negative.

Antiviral behandling ved HBV DNA nivåer > 200.000 IU/ml, kombinert med immunoglobulin og vaksine til barnet reduserer risikoen for vertikal smitte betydelig sammenlignet med kun å gi barnet immunoglobulin og vaksiner [47, 48]. Med hensyn til vertikal smitte er det trygt for HBsAg positive mødre å føde vaginalt og amming medfører ingen risiko for smitte.

Dersom mor er kjent HBsAg positiv eller har positiv HBsAg i første trimester tas HBV DNA kvantitering, anti-HBe, HBeAg og leverprøver. Ny kontroll av HBV DNA i 24. til 28. svangerskapsuke. Ved HBV DNA > 200.000 IU/ml anbefales behandling av den gravide fra begynnelsen av siste trimester. Behandlingen kontinueres i 4- 12 uker post partum hvis det ikke foreligger selvstendig indikasjon for fortsatt behandling. Førstevalg er Tenofovir diproxil fumarat (TDF) siden det er rik erfaring med slik behandling hos gravide fra store HIV-kohorter

## **22. Hvordan skal barn av HBsAg positive mødre behandles?**

***Barn født av HBsAg positive mødre skal ha hepatitt B immunglobulin og vaksine innen 24 timer etter fødsel, ved 4 uker og ved hhv 3, 5 og 12 måneders alder.***

Hepatitt B immunglobulin og vaksine gis til barnet innen 24 timer etter fødsel. Vaksine gjentas etter 4 uker. Barnet skal ha seksvalent vaksine inkludert hepatitt B ved 3, 5 og 12 mnd alder, dette er en del av barnevaksinasjonsprogrammet. Det tas anti HBs , anti-HBc og HBsAg i regi av fastlege/helsestasjon 1-3 mnd etter siste vaksinedose.

Tabell 5. Tolkning av hepatitt B serologi hos barn

- HBsAg og/eller anti-HBc positiv: barnet er smittet
- Anti HBc negativ/HBsAg negativ/Anti-HBs >10 IU/l: barnet er ikke smittet og vaksineringen vellykket.
- Anti HBc negativ/HBsAg negativ/Anti-HBs < 10 IU/l. Vaksineringen er ikke vellykket, og det er indikasjon for 3 nye vaksinedoser.

## Referanser

1. Stevens CE, Beasley RP, Tsui J, Lee WC. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. *N Engl J Med.* 1975;292(15):771-4.
2. Kao JH. Diagnosis of hepatitis B virus infection through serological and virological markers. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2008;2(4):553-62.
3. Croagh CM, Desmond PV, Bell SJ. Genotypes and viral variants in chronic hepatitis B: A review of epidemiology and clinical relevance. *World J Hepatol.* 2015;7(3):289-303.
4. Te HS, Jensen DM. Epidemiology of hepatitis B and C viruses: a global overview. *Clin Liver Dis.* 2010;14(1):1-21,
5. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA.* 2006;295(1):65-73.
6. Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ, et al. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology.* 2006;130(3):678-86.
7. Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM, 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):468-75.
8. Kim WR, Loomba R, Berg T, Aguilar Schall RE, Yee LJ, Dinh PV, et al. Impact of long-term tenofovir disoproxil fumarate on incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B. *Cancer.* 2015;121(20):3631-8.
9. Chen YC, Chu CM, Liaw YF. Age-specific prognosis following spontaneous hepatitis B e antigen seroconversion in chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2010;51(2):435-44.
10. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology.* 1994;19(6):1513-20.
11. Chon YE, Choi EH, Song KJ, Park JY, Kim do Y, Han KH, et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B: a meta-analysis. *PloS one.* 2012;7(9):e44930.
12. Hu X, Qiu L, Liu D, Qian L. Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) Elastography for noninvasive evaluation of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B and C patients: a systematic review and meta-analysis. *Med Ultrason.* 2017;19(1):23-31..
13. Herrmann E, de Ledinghen V, Cassinotto C, Chu WC, Leung VY, Ferraioli G, et al. Assessment of biopsy-proven liver fibrosis by 2D-shear wave elastography: An individual patient data based meta-analysis. *Hepatology.* 2017.
14. Castera L, Pinzani M, Bosch J. Non invasive evaluation of portal hypertension using transient elastography. *J Hepatol.* 2012;56(3):696-703.
15. de Ledinghen V, Vergniol J, Barthe C, Foucher J, Chermak F, Le Bail B, et al. Non-invasive tests for fibrosis and liver stiffness predict 5-year survival of patients chronically infected with hepatitis B virus. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37(10):979-88.
16. European Association for the Study of the Liver. Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *Journal of hepatology.* 2015. .
17. Jin W, Lin Z, Xin Y, Jiang X, Dong Q, Xuan S. Diagnostic accuracy of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the prediction of hepatitis B-related fibrosis: a leading meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2012;12:14.
18. Dandri M, Locarnini S. New insight in the pathobiology of hepatitis B virus infection. *Gut.* 2012;61 Suppl 1:i6-17.
19. Yang HI, Lu SN, Liaw YF, You SL, Sun CA, Wang LY, et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2002;347(3):168-74.

20. Lok AS, McMahon BJ, Brown RS, Jr., 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(1):284-306.
21. Konerman MA, Lok AS. Interferon Treatment for Hepatitis B. *Clinics in Liver Disease*. 2016;20(4):645-65..
22. European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology*. 2012;57(1):167-85
23. Buster EHCJ, Hansen BE, Lau GKK, Piratvisuth T, Zeuzem S, Steyerberg EW, et al. Factors That Predict Response of Patients With Hepatitis B e Antigen–Positive Chronic Hepatitis B to Peginterferon-Alpha. *Gastroenterology*. 2009;137(6):2002-9.
24. Lau GKK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, et al. Peginterferon Alfa-2a, Lamivudine, and the Combination for HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(26):2682-95.
25. Marcellin P, Lau GKK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Jin R, et al. Peginterferon Alfa-2a Alone, Lamivudine Alone, and the Two in Combination in Patients with HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(12):1206-17.
26. Marcellin P, Ahn SH, Ma X, Caruntu FA, Tak WY, Elkashab M, et al. Combination of Tenofovir Disoproxil Fumarate and Peginterferon  $\alpha$ -2a Increases Loss of Hepatitis B Surface Antigen in Patients With Chronic Hepatitis B. *Gastroenterology*. 2016;150(1):134-44.
27. Janssen HLA, van Zonneveld M, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, Cakaloglu Y, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *The Lancet*. 365(9454):123-9.
28. Qiu YW, Huang LH, Yang WL, Wang Z, Zhang B, Li YG, et al. Hepatitis B surface antigen quantification at hepatitis B e antigen seroconversion predicts virological relapse after the cessation of entecavir treatment in hepatitis B e antigen-positive patients. *Int J Infect Dis*. 2016;43:43-8.
29. Tillmann HL, Hadem J, Leifeld L, Zachou K, Canbay A, Eisenbach C, et al. Safety and efficacy of lamivudine in patients with severe acute or fulminant hepatitis B, a multicenter experience. *J Viral Hepat*. 2006;13(4):256-63.
30. 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. *Zeitschrift fur Gastroenterologie*. 2016;54(12):1306-11.
31. Garg H, Sarin SK, Kumar M, Garg V, Sharma BC, Kumar A. Tenofovir improves the outcome in patients with spontaneous reactivation of hepatitis B presenting as acute-on-chronic liver failure. *Hepatology*. 2011;53(3):774-80.
32. Yu S, Jianqin H, Wei W, Jianrong H, Yida Y, Jifang S, et al. The efficacy and safety of nucleos(t)ide analogues in the treatment of HBV-related acute-on-chronic liver failure: a meta-analysis. *Ann Hepatol*. 2013;12(3):364-72.
33. Hsu C, Hsiung CA, Su IJ, Hwang WS, Wang MC, Lin SF, et al. A revisit of prophylactic lamivudine for chemotherapy-associated hepatitis B reactivation in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized trial. *Hepatology*. 2008;47(3):844-53.
34. Long M, Jia W, Li S, Jin L, Wu J, Rao N, et al. A single-center, prospective and randomized controlled study: Can the prophylactic use of lamivudine prevent hepatitis B virus reactivation in hepatitis B s-antigen seropositive breast cancer patients during chemotherapy? *Breast Cancer Res Treat*. 2011;127(3):705-12. Epub 2011/03/30.
35. Huang H, Li X, Zhu J, Ye S, Zhang H, Wang W, et al. Entecavir vs lamivudine for prevention of hepatitis B virus reactivation among patients with untreated diffuse large B-cell



- lymphoma receiving R-CHOP chemotherapy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312(23):2521-30.
36. Soong YL, Lee KM, Lui HF, Chow WC, Tao M, Li Er Loong S. Hepatitis B reactivation in a patient receiving radiolabeled rituximab. *Ann Hematol*. 2005;84(1):61-2.
  37. Cucchetti A, Cescon M, Erroi V, Pinna AD. Cost-effectiveness of liver cancer screening. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2013;27(6):961-72.
  38. Mittal S, Kanwal F, Ying J, Chung R, Sada YH, Temple S, et al. Effectiveness of surveillance for hepatocellular carcinoma in clinical practice: A United States cohort. *J Hepatol*. 2016;65(6):1148-54.
  39. Chayanupatkul M, Omino R, Mittal S, Kramer JR, Richardson P, Thrift AP, et al. Hepatocellular carcinoma in the absence of cirrhosis in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017;66(2):355-62.
  40. Eskesen AN, Bjoro K, Aandahl EM, Line PD, Melum E. Low use of surveillance and early diagnosis of hepatocellular carcinoma in Norway--a population-based cohort study. *Cancer epidemiology*. 2014;38(6):741-7. Epub 2014/12/03.
  41. Jung KS, Kim SU, Song K, Park JY, Kim DY, Ahn SH, et al. Validation of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma prediction models in the era of antiviral therapy. *Hepatology*. 2015;62(6):1757-66.
  42. EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*. 2012;56:908-43.
  43. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*. 2011;53(3):1020-2.
  44. Lee E, Edward S, Singal AG, Lavieri MS, Volk M. Improving screening for hepatocellular carcinoma by incorporating data on levels of alpha-fetoprotein, over time. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(4):437-40.
  45. de Ledinghen V, Le Bail B, Rebouissoux L, Fournier C, Foucher J, Miette V, et al. Liver stiffness measurement in children using FibroScan: feasibility study and comparison with Fibrotest, aspartate transaminase to platelets ratio index, and liver biopsy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;45(4):443-50.
  46. Jonas MM, Chang MH, Sokal E, Schwarz KB, Kelly D, Kim KM, et al. Randomized, controlled trial of entecavir versus placebo in children with hepatitis B envelope antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2016;63(2):377-87.
  47. Pan CQ, Mi LJ, Bunchorntavakul C, Karsdon J, Huang WM, Singhvi G, et al. Tenofovir disoproxil fumarate for prevention of vertical transmission of hepatitis B virus infection by highly viremic pregnant women: a case series. *Dig Dis Sci*. 2012;57(9):2423-9.
  48. Chen HL, Lee CN, Chang CH, Ni YH, Shyu MK, Chen SM, et al. Efficacy of maternal tenofovir disoproxil fumarate in interrupting mother-to-infant transmission of hepatitis B virus. *Hepatology*. 2015;62(2):375-86.