

Guía de práctica clínica de la EASL: Tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis B

European Association for the Study of the Liver*

Introducción

Nuestro conocimiento de la evolución natural de la infección por el virus de la hepatitis B (VHB) y del posible tratamiento de la enfermedad a la que da lugar está mejorando de manera continuada. Han aparecido nuevos datos después de la anterior Guía de Práctica Clínica (GPC) de la EASL elaborada en 2008 y publicada a comienzos de 2009 [1]. El objetivo de este manuscrito es actualizar las recomendaciones para el manejo óptimo de la infección crónica por VHB. La GPC no aborda plenamente la prevención, incluida la vacunación. Además, a pesar de que los conocimientos al respecto son cada vez más amplios, continúan existiendo áreas de incertidumbre y, por tanto, los clínicos, los pacientes y las autoridades responsables de la salud pública deben continuar tomando las decisiones basándose en una evidencia que va evolucionando.

Contexto

Epidemiología y carga de salud pública

Aproximadamente una tercera parte de la población mundial presenta signos serológicos de una infección previa o actual por el VHB y 350–400 millones de personas son portadoras crónicas del antígeno de superficie del VHB (HBsAg). El espectro de la enfermedad y la evolución natural de la infección crónica por el VHB son diversos y variables, y van desde el estado de portador inactivo hasta la hepatitis crónica B (HBC) progresiva, que puede evolucionar a la cirrosis y el carcinoma hepatocelular (CHC) [2–4]. La hepatopatía por VHB en estadio terminal o el CHC son responsables de más de 0,5–1 millones de muertes al año y en la actualidad constituyen un 5%–10% de los casos de trasplante hepático [5–8]. Los factores del huésped y del virus, así como la coinfección por otros virus, en especial el virus de la hepatitis C (VHC), el virus de la hepatitis D (VHD) o el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), junto con otras comorbilidades como el abuso de alcohol y la obesidad, pueden influir en la evolución natural de la infección por VHB, así como en la eficacia de las estrategias antivirales [2–8]. La HBC puede manifestarse en una forma con antígeno e de la hepatitis B (HBeAg) positivo o en una forma con HBeAg negativo. La

prevalencia de la forma de la enfermedad negativa para el HBeAg ha venido aumentando a lo largo de la última década, como consecuencia de la edad avanzada de la población infectada por el VHB y el predominio de genotipos específicos del VHB y es la que se da en la mayoría de los casos en muchas zonas del mundo, incluida Europa [4,9,10]. La morbilidad y la mortalidad de la HBC están ligadas a la persistencia de la replicación viral y a la evolución hacia la cirrosis y/o el carcinoma hepatocelular (CHC). Los estudios longitudinales de pacientes con HBC no tratados indican que, tras el diagnóstico, la incidencia acumulativa de la aparición de cirrosis a 5 años oscila entre el 8% y el 20%. La incidencia acumulativa a 5 años de la descompensación hepática es de aproximadamente un 20% en los pacientes con cirrosis compensada no tratados [2–4,11–13]. Los pacientes con una cirrosis descompensada no tratados tienen un mal pronóstico, con una probabilidad de supervivencia a 5 años del 14%–35% [2–4,12]. La incidencia mundial de CHC ha aumentado, debido principalmente a las infecciones persistentes por VHB y/o VHC; en la actualidad, el CHC constituye el quinto cáncer más frecuente, y asciende a alrededor del 5% del total de cánceres. La incidencia anual del CHC asociado al VHB en pacientes con HBC es alta, con valores que van del 2% al 5% cuando se ha establecido la cirrosis [13]. Sin embargo, la incidencia del CHC asociado al VHB parece presentar diferencias geográficas y está correlacionada con el estadio subyacente de la hepatopatía y posiblemente con la exposición a productos cancerígenos ambientales como la aflatoxina. Los movimientos poblacionales y la migración están modificando actualmente la prevalencia y la incidencia de la enfermedad en varios países de endemia baja de Europa y otros lugares. Serán necesarios recursos de asistencia sanitaria sustanciales para controlar la carga de la enfermedad en todo el mundo.

Evolución natural

La infección crónica por VHB es un proceso dinámico. La evolución natural de la infección crónica por VHB puede dividirse esquemáticamente en cinco fases, que no son necesariamente secuenciales.

- (1) La fase de “inmunotolerancia” se caracteriza por la positividad del HBeAg, los niveles elevados de replicación del VHB (que se reflejan en niveles altos de DNA de VHB en suero), unos niveles normales o bajos de aminotransferasas, necroinflamación hepática leve o inexistente y ausencia de progresión o progresión lenta de la fibrosis [2,3,6,8]. Durante esta fase, la tasa de pérdida espontánea del HBeAg es muy baja. Esta primera fase es más frecuente y más prolongada en los individuos con una infección perinatal o en los primeros años de vida. Dados los niveles elevados de viremia, estos pacientes son muy contagiosos.

Palabras clave: virus de la hepatitis B; Guías de EASL; Tratamiento; Interferón alfa; Análogos nucleósidos/nucleótidos.

Recibido el 28 de febrero de 2012; aceptado el 28 de febrero de 2012

Autores: George Papatheodoridis (Coordinador y Consejo de Gobierno de la EASL), Maria Buti, Markus Cornberg, Harry Janssen, David Mutimer, Stanislas Pol, Giovanni Raimondo; **Revisores:** Consejo de Gobierno de la EASL, Geoffrey Dusheiko, Anna Lok, Patrick Marcellin.

* Correspondencia: EASL Office, 7 rue des Batoirs, CH-1205 Geneva, Suiza.

Tel.: +41 22 807 0360; fax: +41 22 328 0724.

Correo electrónico: easloffice@easloffice.eu (European Association for the Study of the Liver).



- (2) La “fase inmunorreactiva HBeAg-positiva” se caracteriza por la positividad del HBeAg, un nivel de replicación relativamente inferior al de la fase inmunotolerante (lo cual se refleja en unos niveles de DNA de VHB en suero inferiores), un aumento o una fluctuación de los niveles de aminotransferasas, necroinflamación hepática moderada o grave, y una progresión de la fibrosis más rápida que en la fase anterior [2-4,6,8]. Esta fase puede producirse después de varios años de inmunotolerancia (pérdida parcial de la tolerancia) y se alcanza con mayor frecuencia y/o de forma más rápida en los individuos infectados durante la edad adulta, en paralelo con la maduración de la inmunidad específica anti-VHB. Puede durar entre varias semanas y varios años. La tasa de pérdida espontánea del HBeAg se intensifica. Esta fase finaliza con la seroconversión a anti-HBe.
- (3) El “estado de portador inactivo de VHB” puede producirse tras la seroconversión de HBeAg a anticuerpos anti-HBe. Se caracteriza por unos niveles de DNA de VHB en suero muy bajos o indetectables y por unas aminotransferasas séricas normales. Es necesario un seguimiento mínimo de 1 año con niveles de alanina aminotransferasa (ALT) al menos cada 3-4 meses y niveles de DNA de VHB en suero antes de clasificar a un paciente como portador inactivo de VHB. Los niveles de ALT deben permanecer de manera persistente dentro del rango normal según los valores de corte tradicionales (aproximadamente 40 UI/ml) [14] y el DNA de VHB debe ser inferior a 2000 UI/ml. Sin embargo, algunos portadores inactivos pueden presentar unos niveles de DNA de VHB superiores a 2000 UI/ml (generalmente sin llegar a 20.000 UI/ml) junto con unos niveles de ALT normales de forma persistente [14-17]. A los pacientes con un DNA de VHB < 2000 UI/ml y una elevación de los valores de ALT se les debe recomendar generalmente una biopsia hepática para la evaluación de la causa de la lesión hepática. Como resultado del control inmunológico de la infección, el estado de portador inactivo de VHB proporciona una evolución favorable a largo plazo, con un riesgo muy bajo de cirrosis o CHC en la mayoría de los pacientes [18-20]. La pérdida de HBsAg y la seroconversión a anticuerpos anti-HBs pueden producirse espontáneamente en un 1%-3% de los casos al año, en general tras varios años con un DNA de VHB persistentemente indetectable [15]. Por otro lado, puede producirse también una progresión a un HBC, generalmente HBeAg-negativa [21]. Así pues, los portadores inactivos de VHB deben ser objeto de un seguimiento durante toda la vida con determinaciones de ALT al menos cada 6 meses después del primer año y con determinaciones periódicas de los niveles de DNA de VHB [14]. El seguimiento debe ser más estricto en los casos con niveles de DNA de VHB en suero superiores a 2000 UI/ml, en los que puede resultar útil una evaluación invasiva de la fibrosis hepática y cabría contemplar incluso una biopsia hepática [14]. Se ha descrito que los portadores inactivos presentan unos niveles de HBsAg en suero < 1000 UI/ml, pero estos valores de HBsAg pueden detectarse ocasionalmente también en pacientes con HBC [22].
- (4) La “HBC HBeAg-negativa” puede seguir a la seroconversión de HBeAg a anticuerpos anti-HBe durante la fase inmunorreactiva o puede aparecer después de años o décadas de permanencia en un estado de portador inactivo. Constituye una fase inmunorreactiva posterior en la evolución natural de la infección crónica por VHB. Se caracteriza por una reactivación periódica con un patrón de niveles fluctuantes de

DNA de VHB y aminotransferasas y hepatitis activa [4,23-25]. Estos pacientes son HBeAg-negativos y albergan un predominio de viriones de VHB con sustituciones de nucleótidos en las regiones promotoras de precore y/o core basal que, por consiguiente, no pueden expresar el HBeAg o lo expresan en niveles bajos. La HBC HBeAg-negativa se asocia a unas tasas bajas de remisión espontánea prolongada de la enfermedad [4,23]. Es importante, y a veces resulta difícil, diferenciar a los portadores inactivos de VHB verdaderos de los pacientes con HBC HBeAg-negativa activa en los que pueden producirse fases de remisión espontánea. Los primeros tienen un buen pronóstico, con un riesgo muy bajo de complicaciones, mientras que los segundos presentan una hepatopatía activa con un riesgo elevado de progresión a una fibrosis hepática avanzada, cirrosis y complicaciones posteriores como la cirrosis descompensada y el CHC. Es necesaria una evaluación cuidadosa de los pacientes y, tal como se ha descrito para el estado de portador inactivo, un seguimiento mínimo de 1 año con niveles de ALT en suero cada 3-4 meses y niveles de DNA de VHB permite generalmente la detección de fluctuaciones de actividad en los pacientes con HBC HBeAg-negativa activa [23].

- (5) En la “fase HBsAg-negativa” tras la pérdida del HBsAg, puede persistir una replicación de VHB de bajo nivel, con DNA de VHB detectable en el hígado [26]. Generalmente el DNA de VHB no es detectable en el suero, mientras que los anticuerpos anti-HBc con o sin anti-HBs sí son detectables. La pérdida del HBsAg antes del inicio de la cirrosis se asocia a una mejora de los resultados clínicos, con reducción del riesgo de cirrosis, descompensación y CHC. La trascendencia clínica de la infección por VHB oculta [DNA de VHB detectable en el hígado con un nivel bajo (< 200 UI/ml) o indetectable de DNA de VHB en la sangre] no está clara [26]. La inmunosupresión puede conducir a una reactivación del VHB en esos pacientes [27,28]. Si se ha desarrollado una cirrosis antes de la pérdida del HBsAg espontánea o inducida por el tratamiento, los pacientes continúan teniendo riesgo de CHC [29-31] y, por tanto, la vigilancia del CHC debe mantenerse (C2), aunque no se ha determinado la relación coste-efectividad de la vigilancia en este contexto.

Metodología

Esta GPC de la EASL constituye una actualización de la última GPC de la EASL sobre el VHB que se publicó a comienzos de 2009. Fue elaborada por un panel de expertos de GPC nombrado por el Consejo de Gobierno de la EASL, revisada por los expertos de la GPC del VHB de 2009 y aprobada por el Consejo de Gobierno de la EASL. La GPC se ha basado en la medida de lo posible en la evidencia procedente de las publicaciones existentes y, si no había evidencia disponible, en la experiencia personal y la opinión de los expertos. Se han evaluado los manuscritos y los resúmenes presentados en congresos importantes celebrados hasta septiembre de 2011. A la evidencia y las recomendaciones que constan en esta guía se les han asignado grados según el sistema Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation (GRADE). Así pues, la fuerza de las recomendaciones refleja la calidad de la evidencia subyacente. Se han publicado los principios del sistema GRADE. La calidad de la evidencia en esta GPC se ha clasificado en uno de los tres niveles siguientes: alta (A), moderada (B) o baja (C). El sistema GRADE ofrece dos grados de recomendación: intensa (1) o débil (2) (Tabla 1). La GPC considera, pues, la calidad de la evidencia: cuanto

Tabla 1. Grados de evidencia y recomendaciones (adaptado del sistema GRADE) [32-37].

Grados de la evidencia	Notas	Símbolo
Calidad alta	Es muy improbable que una mayor investigación modifique la confianza atribuida a la estimación del efecto	A
Calidad moderada	Es probable que una mayor investigación tenga una influencia importante en la confianza atribuida a la estimación del efecto y pueda modificarla	B
Calidad baja o muy baja	Es muy probable que una mayor investigación tenga una influencia importante en la confianza atribuida a la estimación del efecto y es probable que pueda modificarla. Toda estimación del efecto es incierta	C
Grado de la recomendación	Notas	Símbolo
Está justificada una recomendación fuerte	Los factores que influían en la fuerza de la recomendación fueron la calidad de la evidencia, los resultados de presunta importancia para el paciente y el coste	1
Recomendación más débil	Variabilidad en preferencias y valores o mayor incertidumbre: más probable que esté justificada una recomendación débil La recomendación se hace con menor certidumbre; coste o consumo de recursos superior	2

mayor es la calidad de la evidencia, más probable es que esté justificada una recomendación fuerte; cuanto mayor es la variabilidad de los valores y las preferencias, o cuanto mayor es la incertidumbre, más probable es que esté justificada una recomendación más débil [32-37]. No se presentan grados para las definiciones. Por razones prácticas, se utilizaron meses y no semanas en algunas partes del manuscrito (por ejemplo, 6 y 12 meses en vez de 24 y 48/52 semanas, respectivamente).

No todos los pacientes con infección crónica por VHB presentan una elevación persistente de las aminotransferasas. Los pacientes que se encuentran en la fase de inmunotolerancia y los portadores inactivos muestran unos niveles de ALT persistentemente normales, mientras que una parte de los pacientes con HBC HBeAg-negativa pueden tener niveles de ALT normales de manera intermitente. Así pues, es crucial un seguimiento longitudinal apropiado a largo plazo.

Los miembros del panel de GPC consideraron las siguientes cuestiones:

- ¿Cómo debe evaluarse la hepatopatía antes del tratamiento?
- ¿Cuáles son los objetivos y los parámetros de valoración del tratamiento?
- ¿Cuáles son las definiciones de la respuesta?
- ¿Cuál es el enfoque óptimo del tratamiento de primera línea?
- ¿Cuáles son los factores predictivos de la respuesta?
- ¿Qué definiciones de la resistencia deben aplicarse y cómo debe abordarse la resistencia?
- ¿Cómo debe monitorizarse el tratamiento?
- ¿Cuándo puede detenerse el tratamiento?
- ¿Cómo deben tratarse los grupos especiales?
- ¿Cuáles son las cuestiones actuales no resueltas?

Guía

Evaluación preterapéutica de la hepatopatía

Como primer paso, debe establecerse la relación causal entre la infección crónica por VHB y la hepatopatía, y es preciso realizar una evaluación de la gravedad de la hepatopatía. Además, a todos los familiares de primer grado y parejas sexuales de los pacientes con infección crónica por VHB se les debe recomendar el análisis de marcadores serológicos del VHB (HBsAg, anti-HBc, anti-HBs) y se les debe vacunar si son negativos para esos marcadores (A1).

- (1) La evaluación de la gravedad de la hepatopatía debe incluir lo siguiente: marcadores bioquímicos, incluidas la aspartato aminotransferasa (AST) y la ALT, gamma-glutamil transpeptidasa (GGT), fosfatasa alcalina, bilirrubina y albúmina y globulinas en suero, hemograma y tiempo de protrombina, y ecografía hepática (A1). Generalmente, los niveles de ALT son superiores a los de AST. Sin embargo, cuando la enfermedad progresa a la cirrosis, esta relación puede invertirse. Tras el desarrollo de la cirrosis, es característico observar una disminución progresiva de las concentraciones séricas de albúmina y/o un aumento de las (gamma-)globulinas y una prolongación del tiempo de protrombina, que se acompañan a menudo de unos recuentos plaquetarios decrecientes.
- (2) La detección del DNA de VHB y la determinación del nivel de DNA de VHB son esenciales para el diagnóstico, la decisión de tratar y la posterior vigilancia de los pacientes (A1). Se recomienda claramente el seguimiento con el empleo de ensayos de cuantificación de PCR en tiempo real dada su sensibilidad, especificidad, exactitud y rango dinámico amplio [38-41] (A1). La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha definido un estándar internacional para la normalización de la expresión de las concentraciones de DNA de VHB [42]. Los niveles de DNA de VHB en suero deben expresarse en UI/ml con objeto de garantizar su comparabilidad; debe usarse el mismo ensayo analítico en el mismo paciente para evaluar la eficacia antiviral. Todos los valores de DNA de VHB de este manuscrito se expresan en UI/ml; los valores indicados en copias/mL se convirtieron a UI/ml dividiendo por un factor de 5.
- (3) Deben buscarse sistemáticamente otras posibles causas de hepatopatía crónica, incluidas las coinfecciones por VHD, VHC y/o VIH (A1). En los pacientes con infección crónica por VHB se deben realizar también análisis de anticuerpos contra el virus de la hepatitis A (anti-VHA) y se les debe reco-

Guías de Práctica Clínica

mendar la vacunación contra el VHA si son negativos para anti-VHA. Deben abordarse las comorbilidades, incluida la hepatopatía alcohólica, autoinmune o metabólica con esteatosis o esteatohepatitis (A1).

- (4) A menudo se recomienda una biopsia hepática para determinar el grado de necroinflamación y fibrosis, puesto que la histología hepática puede facilitar la toma de la decisión de iniciar un tratamiento (A1).

Las indicaciones para la biopsia hepática se describen dentro de las indicaciones para el tratamiento. La biopsia también es útil para evaluar otras posibles causas de hepatopatía como el hígado graso. Aunque la biopsia hepática es una técnica invasiva, el riesgo de complicaciones graves es muy bajo (1/4000–10.000). Es importante que el tamaño de la muestra de biopsia por punción sea lo bastante grande como para poder evaluar con exactitud el grado de lesión hepática, y en especial de fibrosis [43] (A1). Generalmente no es necesaria una biopsia hepática en los pacientes con evidencia clínica de cirrosis ni en aquellos en los que el tratamiento está indicado sea cual sea el grado de actividad o el estadio de la fibrosis (A1). Hay un interés creciente por el uso de métodos no invasivos, incluidos los marcadores séricos y la elastografía transitoria, para evaluar la fibrosis hepática como medio de complementar o evitar la biopsia hepática [44–51]. La elastografía transitoria, que es un método no invasivo ampliamente utilizado en Europa, aporta una gran exactitud diagnóstica en la detección de la cirrosis, aunque sus resultados pueden verse afectados por factores de confusión como la inflamación grave asociada a niveles altos de ALT y el valor de corte óptimo de las determinaciones de rigidez hepática varía en los distintos estudios [52,53].

Objetivo del tratamiento

El objetivo del tratamiento de la HBC es mejorar la calidad de vida y la supervivencia mediante la prevención de la progresión de la enfermedad a una cirrosis, cirrosis descompensada, enfermedad hepática en fase terminal, CHC y muerte. Este objetivo puede alcanzarse si se logra inhibir la replicación del VHB de forma sostenida. Luego, la reducción asociada de la actividad histológica de la HBC hace que disminuya el riesgo de cirrosis y reduce el riesgo de CHC, en especial en los pacientes no cirróticos [54] (B1). Sin embargo, la infección crónica por VHB no puede erradicarse por completo debido a la persistencia del DNA circular cerrado covalentemente (cccDNA) en el núcleo de los hepatocitos infectados, lo cual puede explicar la reactivación del VHB [26,55,56]. Además, el genoma del VHB se integra en el genoma del huésped y podría favorecer la oncogénesis y el desarrollo del CHC [57–59].

Criterios de valoración del tratamiento

El tratamiento debe asegurar un grado de supresión virológica que luego conduzca a una remisión bioquímica, mejoría histológica y prevención de las complicaciones. La variable de valoración ideal es la pérdida del HBsAg, que sin embargo es infrecuente alcanzar con los fármacos anti-VHB actualmente existentes. Un criterio de valoración más realista es la inducción de una remisión virológica sostenida o mantenida.

- (1) En los pacientes HBeAg-positivos y HBeAg-negativos, la variable de valoración ideal es la pérdida de HBsAg sostenida sin tratamiento, con o incluso sin seroconversión a anti-HBs. Esto se asocia a una remisión completa y definitiva de

la actividad de la HBC y a una mejora de los resultados a largo plazo (A1).

- (2) La inducción de una respuesta virológica y bioquímica sostenida sin tratamiento en pacientes HBeAg-negativos (o bien casos HBeAg-positivos en la situación basal con seroconversión anti-HBe persistente, o bien casos HBeAg-negativos desde la valoración inicial) es un criterio de valoración satisfactorio, puesto que se ha demostrado que se asocia a una mejora del pronóstico (A1).
- (3) Una remisión virológica mantenida (DNA de VHB indetectable mediante un ensayo de PCR sensible) durante el tratamiento antiviral a largo plazo en pacientes HBeAg-positivos que no alcanzan una seroconversión a anti-HBe y en pacientes HBeAg-negativos constituye el siguiente criterio de valoración más deseable (A1).

Definiciones de la respuesta

Las respuestas pueden dividirse en bioquímicas, serológicas, virológicas e histológicas. Todas las respuestas pueden estimarse en varios momentos de valoración durante y después del tratamiento. Las definiciones de las respuestas virológicas varían según el momento en que se evalúen (durante el tratamiento o después del tratamiento) y con el tipo de tratamiento. En el tratamiento de la HBC pueden utilizarse dos tipos de fármacos diferentes: interferón alfa convencional o pegilado (IFN o PEG-IFN) y análogos de nucleósidos/nucleótidos a los que se designa colectivamente como AN en este documento.

La *respuesta bioquímica* se define como una normalización de los niveles de ALT. Puede evaluarse en varios momentos durante el tratamiento, así como al final y después del mismo. Dado que la actividad de ALT fluctúa a menudo a lo largo del tiempo, es necesario un seguimiento mínimo de al menos 1 año después del tratamiento, con determinaciones de la ALT al menos cada 3 meses, para confirmar la respuesta bioquímica sostenida sin tratamiento (B1). Debe señalarse que las tasas de respuesta bioquímica sostenida sin tratamiento pueden resultar a veces difíciles de evaluar, puesto que pueden producirse elevaciones transitorias de la ALT (generalmente de ≤ 3 meses de duración) antes de la remisión bioquímica a largo plazo en algunos pacientes con HBC durante el primer año siguiente a la suspensión del tratamiento. En tales casos, parece razonable un seguimiento estricto adicional de la ALT de al menos 2 años tras la elevación de la ALT, con objeto de confirmar la remisión bioquímica sostenida sin tratamiento (C2).

La *respuesta serológica al HBeAg* es aplicable tan solo a los pacientes con una HBC HBeAg-positiva y se define como la pérdida del HBeAg y la seroconversión a anti-HBe.

La *respuesta serológica al HBsAg* es aplicable a todos los pacientes con HBC y se define como la pérdida del HBsAg y el desarrollo de anti-HBs.

Respuestas virológicas con el tratamiento de IFN/PEG-IFN:

- La falta de respuesta primaria no ha sido bien establecida.
- La respuesta virológica se define como una concentración de DNA de VHB inferior a 2000 UI/ml. Se suele determinar a los 6 meses y al final del tratamiento, así como a los 6 y 12 meses de finalizado el tratamiento.
- La respuesta virológica sostenida sin tratamiento se define como unos niveles de DNA de VHB inferiores a 2000 UI/ml durante al menos 12 meses después del final del tratamiento.

Respuestas virológicas con el tratamiento de AN:

- La falta de respuesta primaria se define como una disminución del nivel de DNA de VHB inferior a $1 \log_{10}$ UI/ml respecto al valor inicial, a los 3 meses de tratamiento.
- La respuesta virológica se define como un DNA de VHB indetectable mediante un ensayo analítico de PCR sensible. Generalmente se evalúa cada 3–6 meses durante el tratamiento, según la gravedad de la hepatopatía y el tipo de AN.
- La respuesta virológica parcial se define como una disminución del DNA de VHB de más de $1 \log_{10}$ UI/ml pero con DNA de VHB detectable después de al menos 6 meses de tratamiento en pacientes con un cumplimiento adecuado.
- La recaída virológica se define como un aumento confirmado del nivel de DNA de VHB de más de $1 \log_{10}$ UI/ml en comparación con el nadir (valor mínimo) del nivel de DNA de VHB durante el tratamiento; puede preceder a una recaída bioquímica, que se caracteriza por un aumento de los niveles de ALT. Las principales causas de recaída virológica durante el tratamiento con AN son la mala adherencia al tratamiento y/o la selección de variantes del VHB resistentes a los fármacos (resistencia) (A1).
- La resistencia del VHB al AN o los AN se caracteriza por la selección de variantes del VHB con sustituciones de aminoácidos que confieren una reducción de la sensibilidad al AN o los AN administrados. La resistencia puede dar lugar a una falta de respuesta primaria o a una recaída virológica durante el tratamiento (A1).
- La suspensión del tratamiento con AN no es una práctica habitual hasta la fecha. Sin embargo, puede interrumpirse el empleo del AN o los AN en algunos pacientes. La respuesta virológica sostenida sin tratamiento puede definirse de manera similar a la definición utilizada para el tratamiento con IFN, que requiere unos valores de DNA de VHB inferiores a 2000 UI/ml durante al menos 12 meses después de la interrupción del tratamiento.

La *respuesta histológica* se define como una disminución de la actividad necroinflamatoria (en ≥ 2 puntos en el sistema de Ishak o HAI) sin empeoramiento de la fibrosis en comparación con las observaciones histológicas realizadas antes del tratamiento.

La *respuesta completa* se define como una respuesta virológica sostenida sin tratamiento, junto con una pérdida del HBsAg.

Indicaciones para el tratamiento

Las indicaciones para el tratamiento son en general las mismas para la HBC HBeAg-positiva y la HBC HBeAg-negativa. Se basa fundamentalmente en la combinación de tres criterios:

- Niveles de ADN de VHB en suero.
- Niveles de ALT en suero.
- Gravedad de la hepatopatía.

Debe considerarse la posible conveniencia del tratamiento en los pacientes que presentan unos niveles de DNA de VHB superiores a 2000 UI/ml, niveles de ALT en suero superiores al límite superior de la normalidad (LSN) y una gravedad de la hepatopatía evaluada mediante biopsia hepática (o con marcadores no invasivos una vez validados en pacientes con infección por VHB) que indique una necroinflamación activa moderada o grave y/o una fibrosis al menos moderada con el empleo de un sistema de pun-

tuación estandarizado (A1). En los pacientes que cumplen los criterios indicados para el DNA de VHB y la gravedad histológica de la hepatopatía, el tratamiento puede iniciarse incluso si los niveles de ALT son normales (A1). Las indicaciones para el tratamiento pueden tener en cuenta también la edad, el estado de salud, los antecedentes familiares de CHC o cirrosis y las manifestaciones extrahepáticas.

La necesidad de una biopsia hepática y de tratamiento deben considerarse por separado en los siguientes grupos de pacientes:

- *Pacientes con inmunotolerancia:* Los pacientes HBeAg-positivos de menos de 30 años de edad con niveles de ALT persistentemente normales y un nivel elevado de DNA de VHB, sin ningún signo de hepatopatía y sin antecedentes familiares de CHC o cirrosis no requieren una biopsia hepática o un tratamiento inmediatos. El seguimiento como mínimo cada 3–6 meses es obligado (B1). Debe considerarse la posible conveniencia de una biopsia hepática o incluso de tratamiento en los pacientes de más de 30 años de edad y/o en los que tienen antecedentes familiares de CHC o cirrosis.
- Los pacientes HBeAg-negativos con unos niveles de ALT persistentemente normales (determinaciones de ALT al menos cada 3 meses durante al menos 1 año) y unos niveles de DNA de VHB superiores a 2000 pero inferiores a 20.000 UI/ml, sin ningún signo de hepatopatía, no requieren una biopsia hepática o tratamiento de forma inmediata (B1). Es obligado un seguimiento estricto con determinaciones de la ALT cada 3 meses y del DNA de VHB cada 6–12 meses durante al menos 3 años (C1). Después de los 3 años, se debe realizar un seguimiento durante toda la vida en todos los portadores crónicos inactivos del VHB. La evaluación de la gravedad de la fibrosis con un método no invasivo, como Fibroscan, podría resultar útil en estos casos (C2).
- *Pacientes con una HBC activa obvia:* Los pacientes HBeAg-positivos y HBeAg-negativos con una ALT superior a 2 veces el LSN y un ADN de VHB en suero superior a 20.000 UI/ml pueden iniciar el tratamiento incluso sin biopsia hepática (B1). En esos pacientes, la biopsia hepática puede aportar una información adicional útil, pero no suele modificar la decisión de tratamiento. Un método no invasivo para estimar el grado de fibrosis y sobre todo para confirmar o descartar la cirrosis resulta de extraordinaria utilidad en los pacientes que inician un tratamiento sin disponer de biopsia hepática (B1).
- En los pacientes con cirrosis compensada y DNA de VHB detectable debe considerarse la posible conveniencia de un tratamiento incluso cuando los niveles de ALT son normales (B1).
- Los pacientes con cirrosis descompensada y DNA de VHB detectable requieren un tratamiento antiviral urgente con uno o varios AN. Puede producirse una mejoría clínica significativa de manera asociada al control de la replicación del virus [60–62]. Sin embargo, el tratamiento antiviral puede no ser suficiente para el rescate de algunos pacientes con una hepatopatía muy avanzada, en los que debe considerarse al mismo tiempo un posible trasplante hepático (A1).

Resultados de los tratamientos actuales

Los fármacos de que disponemos para el tratamiento de la HBC son IFN, PEG-IFN y seis AN. Los AN para el tratamiento del VHB pueden clasificarse en nucleósidos (lamivudina, telbivudina, emtricitabi-

Tabla 2. Resultados de los principales estudios del tratamiento de la hepatitis crónica B con HBeAg-positivo a los 6 meses tras 12 meses (48 o 52 semanas) de tratamiento con interferón pegilado alfa (PEG-IFN) y a los 12 meses (48 o 52 semanas) de tratamiento con análogos de nucleós(t)idos.

	PEG-IFN		Análogos de nucleósidos			Análogos de nucleótidos	
	PEG-IFN-2a	PEG-IFN-2b	Lamivudina	Telbivudina	Entecavir	Adefovir	Tenofovir
Dosis*	180 µg	100 µg	100 mg	600 mg	0,5 mg	10 mg	245 mg
[Ref.]	[63]	[64]	[63, 65-68]	[68]	[67]	[69, 70]	[70]
Seroconversión anti-HBe (%)	32	29	16-18	22	21	12-18	21
DNA de VHB < 60-80 UI/ml (%)	14	7	36-44	60	67	13-21	76
Normalización de ALT # (%)	41	32	41-72	77	68	48-54	68
Pérdida de HBsAg (%)	3	7	0-1	0,5	2	0	3

*El PEG-IFN se administró mediante inyecciones subcutáneas una vez por semana y los análogos nucleós(t)idos en comprimidos orales una vez al día.

#La definición de normalización de la ALT fue diferente en los distintos ensayos (es decir, disminución de la ALT hasta $\leq 1,25$ veces por encima del límite superior de la normalidad (LSN) en el ensayo de entecavir o $\leq 1,3$ veces el LSN en el ensayo de telbivudina).

na, entecavir) y nucleótidos (adefovir y tenofovir). PEG-IFN-2b y emtricitabina no han sido autorizados para el tratamiento del VHB en la mayor parte de los países europeos. Lamivudina, adefovir, entecavir, telbivudina y tenofovir han sido autorizados en Europa para el tratamiento del VHB, y la combinación de tenofovir y emtricitabina en un solo comprimido lo ha sido para el tratamiento de la infección humana por VIH. La eficacia de estos fármacos ha sido evaluada a 1 año (2 años con telbivudina) en ensayos controlados y aleatorizados. Actualmente se dispone de resultados a más largo plazo derivados de estudios de extensión de los ensayos aleatorizados, a veces en subgrupos de pacientes y de varios estudios de cohorte. En la Tabla 2 y la Tabla 3 se indican las tasas de respuesta obtenidas con estos fármacos en diferentes ensayos. En dichos ensayos se utilizaron análisis de DNA de VHB diferentes y no disponemos de comparaciones directas de todos los fármacos.

(1) Pacientes HBeAg-positivos

Las tasas de respuesta a los 6 meses después de 12 meses de PEG-IFN y a los 12 meses de un tratamiento con AN se indican en la Tabla 2 [63-70]. Las tasas de seroconversión anti-HBe fueron del orden del 30% con PEG-IFN y de aproximadamente el 20% con AN. Una tanda de 6 meses de PEG-IFN-2a y/o una dosis inferior proporcionan resultados inferiores a los de la tanda recomendada de 12 meses [71]. Las tasas de seroconversión anti-HBe son potenciadas durante los primeros 6 meses siguientes al tratamiento con PEG-IFN [63,72]. Las tasas de seroconversión anti-HBe aumentan con un tratamiento continuado con AN [73-78], pero se ven afectadas en caso de aparición de resistencias [79]. La seroconversión anti-HBe es menos duradera tras la interrupción del AN, en comparación con el tratamiento de PEG-IFN [79-82] (B1). La durabili-

dad tras la seroconversión anti-HBe después de un tratamiento con fármacos más potentes, es decir, entecavir y tenofovir, requerirá una evaluación más detallada. En los pacientes con una buena adherencia al tratamiento, pueden mantenerse tasas de remisión virológica de > 90% con el empleo continuado de entecavir o tenofovir después de ≥ 3 años [78,83-85].

Las tasas de pérdida del HBsAg después de 12 meses de tratamiento fueron del 3%-7% con PEG-IFN, del 1% con lamivudina, del 0% con adefovir, del 2% con entecavir, del 0,5% con telbivudina, y del 3% con tenofovir [63-70]. Las tasas de pérdida del HBsAg aumentan tras el final del tratamiento con (PEG-)IFN en los pacientes con una respuesta virológica sostenida sin tratamiento [72,86-88] y con la prolongación del tratamiento con uno o varios AN [77,78,84,85,89].

(2) Pacientes HBeAg-negativos

Las tasas de respuesta a los 6 meses después de 12 meses de PEG-IFN y a los 12 meses de un tratamiento con AN se indican en la Tabla 3 [68,70,90-93]. Las tasas de respuesta virológica sostenida sin tratamiento fueron del orden del 20% a los 6 meses tras 12 meses de tratamiento con PEG-IFN y de < 5% tras la interrupción de 12 meses de tratamiento con uno o varios AN [90-92,94,95]. En los pacientes con una buena adherencia al tratamiento, pueden mantenerse tasas de remisión virológica de > 95% con el empleo de entecavir o tenofovir a los $\geq 3-5$ años [84,96].

Las tasas de pérdida del HBsAg tras 12 meses de tratamiento fueron del 3% con PEG-IFN-2a (a los 6 meses de finalizado el tratamiento) y del 0% con lamivudina, adefovir, entecavir, telbivudina o tenofovir [68,70,90-93]. Las tasas de pérdida del HBsAg aumentaron al 9% a los 3 años y al 12% a los 5 años tras el tratamiento con PEG-IFN-2a [97,98]. En cambio, la pérdida del HBsAg se observa

Tabla 3. Resultados de los principales estudios del tratamiento de la hepatitis crónica B con HBeAg negativo a los 6 meses tras 12 meses (48 semanas) de tratamiento con interferón pegilado alfa (PEG-IFN) y a los 12 meses (48 o 52 semanas) de tratamientos con análogos de nucleós(t)idos.

	PEG-IFN	Análogos de nucleósidos			Análogos de nucleótidos	
	PEG-IFN-2a	Lamivudina	Telbivudina	Entecavir	Adefovir	Tenofovir
Dosis*	180 µg	100 mg	600 mg	0,5 mg	10 mg	245 mg
[Ref.]	[91]	[68, 90-92]	[68]	[92]	[70, 93]	[70]
DNA de VHB < 60-80 UI/ml (%)	19	72-73	88	90	51-63	93
Normalización de ALT # (%)	59	71-79	74	78	72-77	76
Pérdida de HBsAg (%)	4	0	0	0	0	0

*El PEG-IFN-2a se administró mediante inyecciones subcutáneas una vez por semana y los análogos nucleós(t)idos en comprimidos orales una vez al día.

#La definición de normalización de la ALT fue diferente en los distintos ensayos (es decir, disminución de la ALT hasta $\leq 1,25$ veces por encima del límite superior de la normalidad (LSN) en el ensayo de entecavir o $\leq 1,3$ veces el LSN en el ensayo de telbivudina).

excepcionalmente durante los primeros 4–5 años de tratamiento con uno o varios AN en los pacientes con HBC HBeAg-negativa [77,84,99,100].

Factores predictivos de la respuesta

Se han identificado ciertos factores generales predictivos de la respuesta posterior en la situación inicial y durante el tratamiento. Los factores predictivos de la respuesta para los tratamientos antivirales existentes, en diversos momentos de valoración, varían para los distintos fármacos. Los factores predictivos pueden ser útiles como guía para el inicio y la continuación del tratamiento antiviral.

(1) Para el tratamiento basado en IFN/PEG-IFN

- Factores previos al tratamiento
En la HBC HBeAg-positiva, los factores predictivos de la seroconversión anti-HBe son la carga viral baja (DNA de VHB inferior a 2×10^8 UI/ml), los niveles de ALT en suero elevados (por encima de 2–5 veces el LSN), el genotipo del VHB y las puntuaciones de actividad alta en la biopsia hepática (al menos A2) [63,64,101,102] (B2). Se ha demostrado que los genotipos A y B del VHB se asocian a unas tasas de seroconversión anti-HBe y pérdida del HBsAg superiores a las de los genotipos D y C, respectivamente, después del tratamiento con PEG-IFN [63,64,103,104].

En la HBC HBeAg-negativa, no hay factores predictivos de la respuesta virológica potentes antes del tratamiento.

- Durante el tratamiento
En la HBC HBeAg-positiva, una disminución del DNA de VHB hasta un valor < 20.000 UI/ml a las 12 semanas se asocia a una probabilidad del 50% de seroconversión anti-HBe [105] y las exacerbaciones de la ALT inducidas inmunológicamente seguidas de una disminución del DNA de VHB se asocian a una seroconversión anti-HBe más frecuente [106] (B2). Algunos datos recientes han indicado que la disminución de los niveles de HBsAg por debajo de 1500 UI/ml a las 12 semanas constituye un predictor potente de la seroconversión anti-HBe [107,108] (C2), mientras que los niveles de HBsAg > 20.000 UI/ml o la ausencia de reducción de los niveles de HBsAg a las 12 semanas se asocian a una probabilidad muy baja de una posterior seroconversión anti-HBe [107-109] (C2). Los niveles de HBeAg en la semana 24 pueden predecir también la seroconversión anti-HBe [105] (B2).

En la HBC HBeAg-negativa, se ha descrito que una disminución del DNA de VHB hasta un valor < 20.000 UI/ml a las 12 semanas se asocia a una probabilidad del 50% de respuesta mantenida sin tratamiento [110]. Una combinación de ausencia de disminución del HBsAg y $< 2 \log_{10}$ UI/ml de descenso del DNA de VHB parece ser un predictor de la falta de respuesta en los pacientes europeos HBeAg-negativos con el genotipo D [111,112] (B2). Varios estudios recientes han indicado que la disminución del HBsAg predice la respuesta virológica sostenida sin tratamiento y la pérdida del HBsAg [113-115]. Sin embargo, serán necesarios nuevos estudios para esclarecer la forma de optimizar el uso de los niveles de HBsAg en el manejo de los pacientes en la práctica clínica.

(2) Para el tratamiento con AN

- Factores previos al tratamiento
En la HBC HBeAg-positiva, los factores predictivos de la seroconversión anti-HBe previos al tratamiento son la carga

viral baja (DNA de VHB por debajo de 2×10^8 UI/ml), los niveles elevados de ALT en suero y las puntuaciones de actividad elevadas en la biopsia hepática [69,70,77,116] (A1).

El genotipo del VHB no influye en la respuesta virológica a ninguno de los AN [117] (A1).

- Durante el tratamiento
La respuesta virológica (DNA de VHB indetectable) a las 24 semanas durante el tratamiento con lamivudina o telbivudina, y las 48 semanas durante el tratamiento con adefovir, se asocia a una menor incidencia de resistencias, es decir, una mayor probabilidad de respuesta virológica sostenida, tanto en los pacientes HBeAg-positivos como en los HBeAg-negativos, y a una mayor probabilidad de seroconversión anti-HBe en los pacientes HBeAg-positivos [77,100,118,119] (B1). Una disminución del HBsAg durante el tratamiento con AN en pacientes HBeAg-positivos puede identificar casos con una posterior pérdida de HBeAg o de HBsAg [120-122] (C2).

Estrategias de tratamiento: cómo tratar

En la actualidad existen dos estrategias de tratamiento diferentes tanto para los pacientes con HBC HBeAg-positiva como para los pacientes con HBC HBeAg-negativa: tratamiento de duración finita con (PEG-)IFN o con un AN y tratamiento a largo plazo con uno o varios AN.

Las principales ventajas teóricas del (PEG-)IFN son la ausencia de resistencias y la posibilidad de un control de tipo inmunitario de la infección por VHB, que brinda la oportunidad de obtener una respuesta virológica sostenida sin tratamiento y la posibilidad de pérdida del HBsAg en los pacientes que alcanzan y mantienen un DNA de VHB indetectable. Los efectos secundarios frecuentes y la necesidad de administración por inyección subcutánea son los principales inconvenientes del tratamiento con (PEG-)IFN. El (PEG-)IFN está contraindicado en los pacientes con una cirrosis asociada al VHB descompensada o con una enfermedad autoinmune, en los pacientes con psicosis o depresión grave no controladas y en las mujeres durante el embarazo (A1).

Entecavir y tenofovir son inhibidores potentes del VHB, con una alta barrera para la resistencia [67,70,78,85,92,123] (Figura 1). Por consiguiente, pueden usarse con confianza como monoterapias de primera línea [1] (A1).

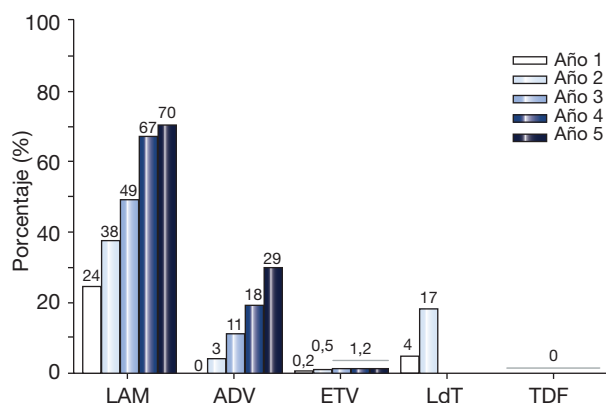


Figura 1. Incidencia acumulativa de resistencia del VHB a lamivudina (LAM), adefovir (ADV), entecavir (ETV), telbivudina (LdT) y tenofovir (TDF) en ensayos fundamentales de registro en pacientes con hepatitis crónica B no tratados anteriormente con nucleós(t)idos. Véase el método de cálculo en la Ref. [41]. Estos ensayos incluyeron poblaciones diferentes, y utilizaron criterios de inclusión y exclusión distintos y parámetros de seguimiento diversos.

Tabla 4. Principales ventajas e inconvenientes del interferón (pegilado) [(PEG-)IFN] alfa y los análogos nucleós(t)idos (AN) en el tratamiento de la hepatitis B crónica.

	(PEG-)IFN	AN
Ventajas	<ul style="list-style-type: none"> • Duración finita • Ausencia de resistencia • Tasas superiores de seroconversión anti-HBe y anti-HBs con 12 meses de tratamiento 	<ul style="list-style-type: none"> • Efecto antiviral potente • Buena tolerancia • Administración oral
Inconvenientes	<ul style="list-style-type: none"> • Efecto antiviral moderado • Tolerabilidad inferior • Riesgo de acontecimientos adversos • Inyecciones subcutáneas 	<ul style="list-style-type: none"> • Duración indefinida • Riesgo de resistencia • Seguridad a largo plazo desconocida

Los otros tres AN pueden usarse solamente en el tratamiento de la HBC si no se dispone de fármacos más potentes con una barrera alta a la resistencia o los existentes no son apropiados (**A1**). Lamivudina es un fármaco de coste bajo, pero produce unas tasas muy elevadas de resistencia cuando se emplea en monoterapia a largo plazo [124-127]. Adefovir es menos eficaz y más caro que tenofovir, y produce unas tasas de resistencia superiores [70,85,100]. Telbivudina es un inhibidor potente de la replicación del VHB, pero dada su menor barrera a la resistencia, se ha observado una incidencia elevada de resistencias en los pacientes con niveles iniciales elevados de DNA de VHB y en los que tienen un DNA de VHB detectable después de 6 meses de tratamiento [68,77]; las tasas de resistencia a telbivudina son relativamente bajas en los pacientes con una viremia inicial baja ($< 2 \times 10^8$ UI/ml para los pacientes HBeAg-positivos y $< 2 \times 10^6$ UI/ml para los pacientes HBeAg-negativos) que alcanzan un DNA de VHB indetectable a los 6 meses de tratamiento [77,128].

(1) Tratamiento de duración finita con (PEG-)IFN o con un AN. Esta estrategia tiene como finalidad alcanzar una respuesta virológica sostenida sin tratamiento (**A1**).

- Tratamiento de duración finita con (PEG-)IFN. Cuando se dispone de él, el PEG-IFN ha sustituido al IFN estándar en el tratamiento de la HBC debido principalmente a su mejor aplicabilidad (administración una vez por semana). Se recomienda una tanda de 48 semanas de PEG-IFN principalmente para los pacientes HBeAg-positivos con mayores probabilidades de seroconversión anti-HBe. También puede usarse en pacientes HBeAg-negativos, ya que es prácticamente la única opción que puede aportar una posibilidad de respuesta sostenida sin tratamiento tras una duración finita de la terapia. Debe presentarse al paciente una información completa sobre las ventajas, los acontecimientos adversos y los inconvenientes del (PEG-)IFN frente al AN (Tabla 4) con objeto de que pueda participar en la decisión (**A1**). La combinación de PEG-IFN con lamivudina ha mostrado una respuesta virológica superior durante el tratamiento, pero no se asoció a una tasa más alta de respuestas virológicas o serológicas sostenidas sin tratamiento [63,64,91]. La combinación de PEG-IFN con telbivudina mostró un efecto antiviral potente, pero no puede utilizarse debido al alto riesgo de polineuropatía grave [129]. Así pues, en la actualidad no se recomiendan las combinaciones de PEG-IFN con lamivudina o con telbivudina (**A1**). La información existente sobre la eficacia y la seguridad de la combinación de PEG-IFN con otros AN es limitada, y en la actualidad no se recomienda este tipo de combinación.
- El tratamiento de duración finita con un AN puede alcanzarse en pacientes HBeAg-positivos que presentan una serocon-

versión a anti-HBe con el tratamiento. Sin embargo, la duración del tratamiento es impredecible antes de aplicarlo, ya que depende del momento en el que se produzca la seroconversión anti-HBe y de la continuación de la terapia tras la seroconversión anti-HBe. La seroconversión anti-HBe puede no persistir después de la suspensión del AN, al menos con los fármacos menos potentes, en una parte sustancial de estos pacientes y requiere una vigilancia virológica estricta tras el cese del tratamiento. En un intento de tratamiento finito con AN se deben usar los fármacos más potentes con la máxima barrera a la resistencia, con objeto de reducir rápidamente los niveles de viremia hasta niveles indetectables y evitar las recaídas debidas a una resistencia del VHB (**A1**). Una vez se produce la seroconversión anti-HBe durante la administración del AN, el tratamiento debe prolongarse durante otros 12 meses [130]; cabe prever una respuesta duradera sin tratamiento (persistencia de seroconversión anti-HBe) en un 40%-80% de estos pacientes [79,80,130-134] (**B1**).

(2) Tratamiento a largo plazo con uno o varios AN. Esta estrategia es necesaria en los pacientes que no se espera que alcancen o que de hecho no obtienen una respuesta virológica sostenida sin tratamiento y necesitan por tanto una prolongación del tratamiento, es decir, en los pacientes HBeAg-positivos que no desarrollan una seroconversión anti-HBe y en los pacientes HBeAg-negativos. Es también la estrategia recomendada en los pacientes con cirrosis, con independencia del estado del HBeAg o de la seroconversión anti-HBe con el tratamiento (**C1**).

Los fármacos más potentes y con un perfil de resistencias óptimo, es decir, tenofovir o entecavir, deben usarse como monoterapias de primera línea (**A1**). Lo óptimo es alcanzar y mantener un nivel de DNA de VHB indetectable en los análisis de PCR en tiempo real, sea cual sea el fármaco empleado (**B1**). Todavía no se conocen los efectos a largo plazo, la seguridad y la tolerabilidad de entecavir y tenofovir. El tratamiento con tenofovir o con entecavir en monoterapia durante un periodo ≥ 3 años alcanza una remisión virológica mantenida en la inmensa mayoría de pacientes [78,84,85] (**A1**).

No disponemos todavía de datos que indiquen una ventaja del tratamiento combinado con AN utilizado de novo en pacientes no tratados anteriormente con AN a los que se administra entecavir o tenofovir [135] (**C1**).

Fracaso terapéutico

Es importante diferenciar entre la falta de respuesta primaria, la respuesta virológica parcial y la recaída virológica [41,136].

(1) *Falta de respuesta primaria*. La falta de respuesta primaria se observa con muy poca frecuencia con entecavir o tenofovir, te-

Tabla 5. Datos de resistencia cruzada para las variantes de VHB más frecuentes. Se muestran los perfiles de sustitución de aminoácidos en la columna izquierda y el nivel de sensibilidad para cada fármaco: S (sensible), I (sensibilidad intermedia/reducida), R (resistente) [139].

Variantes del VHB	Nivel de susceptibilidad				
	Lamivudina	Telbivudina	Entecavir	Adefovir	Tenofovir
Tipo natural (wild-type)	S	S	S	S	S
M204V	R	S	I	I	S
M204I	R	R	I	I	S
L180M + M204V	R	R	I	I	S
A181T/V	I	S	S	R	S
N236T	S	S	S	R	I
L180M + M204V/I ± I169T ± V173L ± M250V	R	R	R	S	S
L180M + M204V/I ± T184G ± S202I/G	R	R	R	S	S

lbivudina o lamivudina. En los pacientes con falta de respuesta primaria a cualquier AN, es importante verificar el cumplimiento. En un paciente con un buen cumplimiento y falta de respuesta primaria, la determinación del genotipo de las cepas de VHB para la identificación de posibles mutaciones de resistencia puede ser útil para formular una estrategia de rescate, que debe basarse de manera razonable en un cambio temprano a un fármaco más potente que sea activo frente a la variante de VHB resistente (**B1**).

La falta de respuesta primaria parece ser más frecuente con adefovir (aproximadamente 10%–20%) que con otros AN debido a una eficacia antiviral subóptima. En los pacientes no tratados anteriormente con AN que presentan una falta de respuesta primaria a adefovir, se recomienda un cambio rápido a tenofovir o entecavir (**B1**).

(2) *Respuesta virológica parcial.* La respuesta virológica parcial puede observarse con todos los AN existentes. Siempre es importante verificar el cumplimiento del tratamiento.

En los pacientes tratados con lamivudina o telbivudina (fármacos con una barrera genética a la resistencia baja) con una respuesta virológica parcial en la semana 24 o en los que son tratados con adefovir (fármaco moderadamente potente que provoca la aparición de resistencias relativamente tardías) con una respuesta parcial en la semana 48, se recomienda el cambio a un fármaco más potente (entecavir o tenofovir), preferentemente sin resistencias cruzadas (**A1**).

El manejo óptimo de los pacientes con respuesta virológica parcial con el tratamiento de entecavir o tenofovir (fármacos muy potentes con una barrera genética a la resistencia alta) es actualmente controvertido. En estos pacientes con una respuesta virológica parcial en la semana 48, es preciso tener en cuenta los niveles de DNA de VHB en la semana 48 y su cinética. Los pacientes con niveles decrecientes de DNA de VHB en suero pueden continuar el tratamiento con el mismo fármaco (entecavir o tenofovir) dado el aumento de las tasas de respuesta virológica que se produce a lo largo del tiempo y el riesgo muy bajo de resistencia con la monoterapia a largo plazo con ambos fármacos [137] (**B1**). Algunos expertos sugerirían la adición de otro fármaco con objeto de prevenir la resistencia a largo plazo, sobre todo en los pacientes muy poco frecuentes que no muestran una reducción adicional del DNA de VHB a pesar del cumplimiento del tratamiento con el fármaco (**C2**).

(3) *Recaída virológica.* La recaída virológica en pacientes con un cumplimiento adecuado está relacionada con el desarrollo de resistencias a los fármacos utilizados para tratar el VHB. Pueden realizarse pruebas para determinar la posible resistencia genotípi-

ca en los pacientes con un buen cumplimiento que presentan recaídas virológicas confirmadas, aunque ello no es absolutamente necesario en los pacientes no tratados anteriormente con AN que presentan recaídas virológicas confirmadas durante la monoterapia con lamivudina o telbivudina (**B1**). Las tasas de resistencia después de hasta 5 años de administración de los diferentes AN se muestran en la Figura 1. Las tasas de resistencia a 5 años en pacientes no tratados anteriormente con AN son de < 1,5% y 0% con entecavir y tenofovir, respectivamente [78,123]; así pues, las recaídas virológicas en pacientes no tratados anteriormente con AN a los que se administra entecavir o tenofovir suelen deberse a un mal cumplimiento de la medicación.

El riesgo de resistencia se asocia a los niveles iniciales elevados de DNA de VHB, a una disminución lenta del DNA de VHB y a un tratamiento previo subóptimo con AN. La resistencia debe identificarse mediante la vigilancia del DNA de VHB tan pronto como sea posible antes de la recaída bioquímica (aumento de la ALT), y a poder ser debe usarse la identificación del patrón de las mutaciones de resistencia para adaptar las estrategias terapéuticas. De hecho, los estudios clínicos y virológicos han puesto de manifiesto el efecto beneficioso que aporta una adaptación temprana del tratamiento, en cuanto aumenta la carga viral [99,138] (**B1**).

En caso de resistencia, debe iniciarse un tratamiento de rescate apropiado con el fármaco antiviral más efectivo disponible que no tenga resistencias cruzadas, con objeto de reducir al mínimo el riesgo de inducir cepas resistentes a múltiples fármacos (**A1**). Debe señalarse que las monoterapias secuenciales con fármacos de barrera baja y por tanto de riesgo de resistencia alto o intermedio (lamivudina, adefovir, telbivudina) deben evitarse de forma estricta, dado el riesgo elevado de surgimiento de cepas con resistencia a múltiples fármacos (**C1**). En la Tabla 5 se presentan datos de resistencia cruzada para las variantes de VHB más frecuentes [139].

En caso de resistencia a lamivudina, la mayor parte de los expertos, basándose en la evidencia actual, sugieren que el cambio a tenofovir es igual de efectivo que la adición de tenofovir a lamivudina [140]. En caso de resistencia a adefovir, el paso a entecavir o tenofovir o tenofovir más emtricitabina (en un solo comprimido) es una opción que se puede utilizar [141,142]. Se ha descrito que la eficacia de tenofovir en monoterapia es subóptima en pacientes con niveles altos de DNA de VHB en suero a causa de recaídas virológicas asociadas a una resistencia a adefovir [140]. En caso de resistencia a telbivudina, las opciones preferidas son un cambio a tenofovir o la adición de este fármaco [136]. Existen pocos datos respecto al tratamiento de los pacientes muy infrecuentes que presentan una resistencia a entecavir, y por tanto puede preferirse

un cambio a tenofovir o la adición de este fármaco en tales casos [136]. Hasta la fecha, no se han descrito resistencias a tenofovir. Se recomienda que en estos casos la determinación del genotipo y el fenotipo queden a cargo de un laboratorio experto, para determinar el perfil de resistencias cruzadas. En caso de resistencia confirmada a tenofovir, debe preferirse la adición de una combinación con un análogo nucleósido, mientras que un cambio a entecavir puede ser suficiente si el paciente no ha presentado anteriormente resistencia a lamivudina. En los pacientes con resistencia a múltiples fármacos, las determinaciones de la resistencia genotípica son muy útiles y debe usarse una combinación de un nucleósido y un nucleótido (preferiblemente tenofovir).

- **Resistencia a lamivudina:** cambio a tenofovir (adición de adefovir si no se dispone de tenofovir) (**B1**).
- **Resistencia a adefovir:** si el paciente no había recibido AN antes de adefovir, cambio a entecavir o tenofovir (**B1**); puede preferirse entecavir en estos pacientes cuando la viremia es alta (**C2**). Si el paciente ha presentado una resistencia previa a lamivudina, cambio a tenofovir o adición de un análogo nucleósido (**C1**).
- **Resistencia a telbivudina:** cambio a tenofovir o adición de este fármaco (adición de adefovir si no se dispone de tenofovir) (**C1**).
- **Resistencia a entecavir:** cambio a tenofovir o adición de este fármaco (adición de adefovir si no se dispone de tenofovir) (**C1**).
- **Resistencia a tenofovir:** no se ha detectado resistencia a tenofovir hasta la fecha y, por tanto, no hay experiencia al respecto, pero parece razonable la adición de entecavir, telbivudina, lamivudina o emtricitabina si se confirma una resistencia a tenofovir (**C2**). Un cambio a entecavir puede ser suficiente si el paciente no ha sido tratado anteriormente con lamivudina, mientras que puede preferirse la adición de entecavir en los pacientes con una resistencia previa a lamivudina: (**C2**).

Forma de supervisión del tratamiento y puntos de detención

Tratamiento finito con PEG-IFN

En los pacientes tratados con PEG-IFN, deben realizarse hemogramas completos y determinaciones de la ALT en suero cada mes, así como determinaciones de la TSH cada 3 meses. En todos los pacientes debe realizarse una vigilancia de la seguridad a lo largo de 12 meses de tratamiento.

- En los pacientes HBeAg-positivos, deben verificarse el HBeAg y los anticuerpos anti-HBe, así como los niveles de DNA de VHB en suero a los 6 y 12 meses de tratamiento, o a los 6 y 12 meses después del tratamiento. La seroconversión anti-HBe sostenida sin tratamiento, con normalización de la ALT y un DNA de VHB en suero inferior a 2000 UI/ml es el resultado deseado (**A1**). El DNA de VHB en suero mediante PCR en tiempo real durante el seguimiento es el resultado óptimo, puesto que se asocia a una probabilidad significativa de pérdida del HBsAg (**B1**). Los pacientes HBeAg-positivos que desarrollan una seroconversión anti-HBe con PEG-IFN requieren un seguimiento a largo plazo por la posibilidad de una serorreversión de HBeAg o una progresión a una HBeAg negativa [81,82] (**A1**). Debe verificarse el HBsAg a intervalos de 12 meses tras la seroconversión anti-HBe si el DNA de VHB es indetectable ya que la tasa de pérdida del HBsAg aumenta

a lo largo del tiempo [87]. En los pacientes que pasan a ser HBeAg-negativos debe analizarse la posible presencia de anti-HBs. Los pacientes tratados con PEG-IFN que alcanzan reducciones rápidas del DNA de VHB y/o los niveles de HBsAg a lo largo de 3 o 6 meses de tratamiento presentan una mayor probabilidad de respuesta. En cambio, los pacientes HBeAg-positivos tratados con PEG-IFN que no alcanzan niveles séricos de HBsAg inferiores a 20.000 UI/ml o no obtienen reducción alguna de los niveles séricos de HBsAg al llegar al mes 3 tienen una probabilidad baja de alcanzar una seroconversión anti-HBe [107-109]; así pues, cabe considerar la interrupción del tratamiento con PEG-IFN (**C2**).

- En los pacientes HBeAg-negativos, deben determinarse los niveles de DNA de VHB en suero a los 6 y 12 meses de tratamiento, o a los 6 y 12 meses después del tratamiento. Una respuesta virológica sostenida sin tratamiento junto con un DNA de VHB < 2000 UI/ml suele asociarse a una remisión de la hepatopatía. El DNA de VHB indetectable mediante PCR en tiempo real es el ideal a alcanzar como respuesta sostenida sin tratamiento, con una alta probabilidad de pérdida del HBsAg a más largo plazo. Debe verificarse el HBsAg a intervalos de 12 meses si el DNA de VHB se mantiene indetectable (**B1**). En los pacientes que pasan a ser HBeAg-negativos debe analizarse la posible presencia de anti-HBs. Los pacientes HBeAg-negativos que alcanzan una respuesta sostenida sin tratamiento 12 meses después de una tanda de PEG-IFN requieren un seguimiento a largo plazo, ya que continúa existiendo un riesgo de futura reactivación de la enfermedad que parece reducirse con el paso del tiempo [143] (**A1**). Los pacientes HBeAg-negativos, y en particular los afectados por el genotipo D, tratados con PEG-IFN, que no alcanzan reducción alguna de los niveles séricos de HBsAg y una disminución $\geq 2 \log_{10}$ UI/ml de los niveles de DNA de VHB en suero al llegar al mes 3, tienen una probabilidad de respuesta muy baja; en consecuencia, debe considerarse la posible conveniencia de interrumpir el tratamiento con PEG-IFN [111,112] (**B2**).

Tratamiento finito con AN en pacientes HBeAg-positivos

El objetivo del tratamiento finito con un AN es la anti-HBe sostenida sin tratamiento, con un DNA de VHB < 2000 UI/ml y una ALT normal, incluso la eliminación del HBsAg (**A1**). Deben realizarse verificaciones de HBeAg y anti-HBe cada 6 meses. Debe determinarse el DNA de VHB con un análisis de PCR sensible cada 3-6 meses durante el tratamiento. La supresión del DNA de VHB hasta niveles indetectables en la PCR en tiempo real y la posterior seroconversión anti-HBe se asocian a las respuestas bioquímicas e histológicas. Los estudios realizados han sugerido que el tratamiento con AN puede interrumpirse 12 meses después de la seroconversión anti-HBe (**B1**). Una parte de los pacientes que interrumpen el tratamiento con AN después de la seroconversión anti-HBe pueden requerir de nuevo tratamiento, ya que no mantienen la respuesta serológica y/o virológica [79,80,131-134]. En consecuencia, el tratamiento con AN puede continuarse hasta la eliminación del HBsAg con o sin anticuerpos para el HBsAg, sobre todo en pacientes con fibrosis grave o cirrosis (**C1**). Debe verificarse el HBsAg a intervalos de 12 meses tras la seroconversión anti-HBe. Sin embargo, la pérdida del HBsAg no se observa con una frecuencia suficiente durante o después del tratamiento con AN (Tabla 2).

Tratamiento a largo plazo con un AN

Lo ideal es alcanzar una reducción del DNA de VHB hasta niveles indetectables mediante PCR en tiempo real (es decir, inferior a

10–15 UI/ml) para evitar las resistencias. La supervisión del DNA de VHB es, pues, crucial para detectar el fracaso terapéutico (A1). Los niveles de DNA de VHB deben supervisarse en el mes 3 para determinar la respuesta virológica y luego cada 3–6 meses. Durante el tratamiento con entecavir o tenofovir, que son fármacos con una barrera elevada a la resistencia, la frecuencia de las determinaciones de seguimiento del DNA de VHB podría reducirse una vez confirmado el cumplimiento del paciente y la eficacia del tratamiento (C1).

Los AN son excretados por los riñones y se recomienda realizar los ajustes de dosis apropiados en los pacientes con un aclaramiento de creatinina < 50 mL/min (A1). Así pues, en todos los pacientes que inician un tratamiento con AN deben realizarse determinaciones de los niveles de creatinina en suero y debe estimarse el aclaramiento de creatinina antes del tratamiento (A1). Además, debe abordarse el riesgo renal inicial en todos los pacientes. El riesgo renal elevado incluye uno o varios de los siguientes factores: cirrosis descompensada, aclaramiento de creatinina < 60 mL/min, hipertensión mal controlada, proteinuria, diabetes no controlada, glomerulonefritis activa, fármacos nefrotóxicos concomitantes, trasplante de órganos sólidos. Se han descrito tasas mínimas de reducción de la función renal con todos los AN, excepto tal vez telbivudina que parece mejorar el aclaramiento de creatinina [144] (C1). El potencial nefrotóxico parece ser superior para los análogos nucleótidos, en especial adefovir [145] (B1). Así pues, por el momento parece apropiada la vigilancia de los efectos adversos renales mediante la creatinina sérica (aclaramiento de creatinina estimado) y los niveles séricos de fosfato durante el tratamiento con adefovir o tenofovir en todos los pacientes con HBC y mediante los niveles de creatinina sérica (aclaramiento de creatinina estimado) durante el tratamiento con análogos nucleótidos en los pacientes con HBC y un riesgo renal elevado (C1). La frecuencia de la vigilancia renal puede ser de cada 3 meses durante el primer año y cada 6 meses a partir de entonces, en caso de que no haya agravamiento, en los pacientes con un riesgo renal bajo; así como cada mes durante los primeros 3 meses, cada 3 meses hasta el final del primer año y cada 6 meses a partir de entonces, en caso de que no haya agravamiento, en los pacientes con un riesgo renal alto (C2). Es necesaria una vigilancia renal más estricta en los pacientes que presentan un aclaramiento de creatinina < 60 mL/min o unos niveles séricos de fosfato < 2 mg/dl (C1).

Las concentraciones de los fármacos son comparables en pacientes con diversos grados de deterioro de la función hepática, pero esto no se ha estudiado de manera detallada. Se han descrito con muy poca frecuencia disminuciones de la densidad mineral ósea en pacientes VIH-positivos tratados con tenofovir. Se están realizando estudios para evaluar la densitometría ósea en pacientes con HBC en tratamiento con tenofovir. Se lleva a cabo una vigilancia a largo plazo de la carcinogénesis en pacientes con HBC tratados con entecavir. Se han descrito casos muy poco frecuentes de miopatía en pacientes con HBC tratados con telbivudina. La seguridad a largo plazo de la combinación de varios AN, incluidos tenofovir y entecavir, no se conoce en la actualidad.

Tratamiento de los pacientes con hepatopatía grave

Tratamiento de los pacientes con cirrosis

El tratamiento con PEG-IFN puede aumentar el riesgo de infección bacteriémica y de descompensación hepática en pacientes con cirrosis avanzada [146]. Sin embargo, puede usarse PEG-IFN en pausas de tratamiento similares a las utilizadas en la HBC para el tratamiento de la cirrosis compensada [147] (A1). De entre los AN, se

prefieren las monoterapias con tenofovir o entecavir debido a su potencia y su riesgo mínimo de resistencias [148,149] (A1). No debe usarse lamivudina en estos pacientes. Una vigilancia estricta de los niveles de DNA de VHB cada 3 meses al menos durante el primer año de tratamiento y hasta la indetectabilidad es importante, ya que pueden producirse exacerbaciones de la hepatitis B que requieran tratamiento urgente en los pacientes con cirrosis. Así pues, los pacientes con cirrosis requieren un tratamiento a largo plazo, con una vigilancia cuidadosa de las resistencias y las exacerbaciones.

Los estudios clínicos indican que una supresión prolongada y suficiente del DNA de VHB puede estabilizar a los pacientes y prevenir la progresión a una hepatopatía descompensada [54,99] (A1). Se ha descrito la regresión de la fibrosis e incluso la reversión de esta en pacientes con una supresión prolongada de la replicación viral [150]. No obstante, la vigilancia a largo plazo del CHC es obligada a pesar de la remisión virológica durante el tratamiento con AN, puesto que continúa existiendo un riesgo de aparición de CHC [151,152] (B1).

El tratamiento con AN debe mantenerse por lo general de manera indefinida en los pacientes cirróticos. Después de al menos 12 meses de tratamiento de consolidación, podría suspenderse la administración en los pacientes HBeAg-positivos si alcanzan una seroconversión anti-HBe confirmada o, a poder ser, una pérdida del HBsAg y una seroconversión anti-HBs y en los pacientes HBeAg-negativos si alcanzan una pérdida del HBsAg confirmada y una seroconversión anti-HBs (B1).

Tratamiento de los pacientes con cirrosis descompensada

Los pacientes con cirrosis descompensada deben ser tratados en unidades de hepatología especializadas, puesto que la aplicación del tratamiento antiviral es compleja, y estos pacientes pueden ser candidatos a trasplante hepático. El tratamiento antiviral está indicado con independencia del nivel de DNA de VHB, con objeto de prevenir una reactivación.

El empleo de (PEG-)IFN está contraindicado en este contexto. Debe usarse entecavir o tenofovir (A1). La dosis autorizada de entecavir para los pacientes con cirrosis descompensada es de 1 mg (en vez de los 0,5 mg de los pacientes con hepatopatía compensada) una vez al día. Estudios recientes han demostrado que ambos fármacos no solo son eficaces, sino también generalmente seguros en esos pacientes, al menos en los primeros años de tratamiento [60-62]. Se ha descrito la aparición de una acidosis láctica con algunos pacientes con cirrosis descompensada avanzada (puntuación MELD > 20) tratados con ciertos AN, sobre todo con entecavir [153]. En consecuencia, es preciso realizar una vigilancia estricta de los parámetros clínicos y de laboratorio en este contexto (A1). La dosis de todos los AN debe ajustarse en los pacientes con un aclaramiento de creatinina bajo (< 50 ml/min) (A1).

Los pacientes con cirrosis descompensada pueden presentar una mejora clínica lenta a lo largo de un periodo de 3–6 meses con el tratamiento de uno o varios AN, y puede evitarse entonces el trasplante. En estos casos, se recomienda un tratamiento durante toda la vida. El riesgo de CHC es alto en estos pacientes, incluso cuando se les administra un tratamiento con AN eficaces, y por consiguiente es obligada una vigilancia del CHC a largo plazo [152] (A1). Algunos pacientes con hepatopatía avanzada que tienen una puntuación de Child-Pugh o MELD elevada pueden haber progresado más allá del punto de no retorno, y pueden no obtener un efecto favorable, con lo que será necesario un trasplante hepático [154]. En esa situación, el tratamiento con AN para inducir una indetectabilidad del DNA de VHB en el momento del trasplan-

te reducirá el riesgo de recurrencia de VHB en el órgano trasplantado [155].

Prevención de la recurrencia de la hepatitis B después del trasplante hepático

La recurrencia de la infección por el VHB en el hígado trasplantado ha sido anteriormente un problema importante. Se recomienda un tratamiento previo al trasplante con un AN potente que tenga una barrera alta para la resistencia, en todos los pacientes HBsAg-positivos a los que se practica un trasplante hepático por una hepatopatía asociada al VHB en fase terminal o un CHC, con objeto de alcanzar el nivel más bajo posible de DNA de VHB antes del trasplante [155-158] (**A1**). Lamivudina y/o adefovir en combinación con inmunoglobulina para la hepatitis B (HBIG) han reducido el riesgo de infección del órgano trasplantado a menos de un 10% [155,157,158]. Se están estudiando tandas más cortas y dosis inferiores de HBIG y otras formas de profilaxis, incluido tenofovir con emtricitabina o entecavir en monoterapia. Recientemente se ha demostrado que la profilaxis con entecavir sin HBIG es segura y eficaz en la prevención de la recurrencia del VHB [159]. Se han presentado también datos preliminares de seguridad y eficacia con tenofovir y emtricitabina con o sin HBIG [160]. En el contexto del trasplante hepático, debe tenerse siempre en cuenta la nefrotoxicidad y debe vigilarse cuidadosamente la función renal debido al uso simultáneo de inhibidores de calcineurina (**C1**).

Tratamiento en grupos de pacientes especiales

Pacientes con coinfección por VIH

Los pacientes VIH-positivos con HBC presentaron un aumento del riesgo de cirrosis antes del TARGA y se ha sugerido un mayor riesgo de CHC [161-167]. El tratamiento del VIH puede conducir a exacerbaciones de la hepatitis B debido a la reconstitución inmunitaria, pero el riesgo de desarrollar cirrosis es desdeñable en los pacientes con coinfección por VHB/VIH tratados a largo plazo con tenofovir combinado con emtricitabina o lamivudina [168]. Las indicaciones para el tratamiento son las mismas que en los pacientes VIH-negativos, en función de los niveles de DNA de VHB, los niveles de ALT en suero y las lesiones histológicas [169]. En consonancia con las recientes guías del VIH, se recomienda que la mayor parte de los pacientes con coinfección sean tratados simultáneamente para el VIH y el VHB de novo [170]. Está indicado tenofovir combinado con emtricitabina o lamivudina más un tercer fármaco activo frente al VIH [170,171] (**A1**). El fundamento sólido existente para el uso temprano de un doble tratamiento anti-VIH y anti-VHB ha simplificado las recomendaciones para ampliar el uso de tenofovir y emtricitabina o lamivudina en los pacientes con coinfección por VHB/VIH, con independencia de las consideraciones inmunológicas, virológicas o histológicas [172] (**B1**).

En un reducido número de pacientes con recuentos de $CD_4 > 500$ /ml, el VHB puede tratarse antes de instaurar un tratamiento anti-VIH; debe preferirse el uso de PEG-IFN, adefovir y telbivudina, que no se ha demostrado que sean activos frente al VIH [170]. Sin embargo, si cualquiera de estos dos AN con una barrera baja a la resistencia no alcanza el objetivo de llegar a un DNA de VHB indetectable después de 12 meses de tratamiento, debe contemplarse el tratamiento de la infección por VIH. Lamivudina, entecavir y tenofovir son activos tanto frente al VIH como frente al VHB y están contraindicados en monoterapia para la hepatitis B en pacientes con coinfección, debido al riesgo de resistencia del VIH (**A1**). Así pues, todos los pacientes HBsAg-positivos deben ser

examinados para la detección del VIH antes del uso de estos fármacos en el tratamiento de la infección por VHB (**A1**).

Pacientes con coinfección por VHD

La hepatitis grave o fulminante se observa con mayor frecuencia en la coinfección por VHB-VHD que en la mono infección por VHB [173]. La infección crónica tras una hepatitis aguda por VHB-VHD es menos frecuente, mientras que la hepatitis crónica delta se produce en un 70%-90% de los pacientes con sobreinfección por VHD [173,174]. La coinfección activa por VHD se confirma por un RNA de VHD detectable, tinción inmunohistoquímica para el antígeno de VHD o IgM anti-VHD [174]. Sin embargo, el diagnóstico de una infección activa por VHD puede resultar difícil, ya que los ensayos analíticos del RNA de VHD no están estandarizados y los análisis del antígeno VHD y de IgM anti-VHD no son accesibles de manera amplia [174,175]. La replicación persistente del VHD da lugar a cirrosis y CHC con una tasa anual del 4% y 2,8% y constituye el factor predictivo más importante de la mortalidad, lo cual evidencia la necesidad de tratamiento antiviral [173,176,177].

El único fármaco efectivo frente al VHD es (PEG-)IFN [178-183] (**A1**). La eficacia del tratamiento con (PEG-)IFN puede evaluarse durante el tratamiento (después de 3-6 meses) mediante la determinación de los niveles de RNA de VHD (**C2**). Puede ser necesario más de 1 año de tratamiento, ya que se puede obtener algún efecto beneficioso con una prolongación del tratamiento [183,184] (**C2**). Sin embargo, la duración óptima del tratamiento no está bien definida [173,174]. Alrededor del 25%-40% de los pacientes tratados presentan una respuesta virológica sostenida sin tratamiento, con un RNA de VHD indetectable y una mejoría asociada de la histología, mientras que en algunos casos hay también una pérdida del HBsAg [173,174,182]. Sin embargo, no se ha definido durante cuánto tiempo deben presentar los pacientes un RNA de VHD negativo después del final del tratamiento para poder considerar que se ha obtenido una respuesta virológica sostenida. Los AN no influyen en la replicación del VHD ni en la enfermedad asociada [173,174]. Sin embargo, cabría contemplar un tratamiento con AN en algunos pacientes que presentan una replicación activa del VHB con niveles persistentes o fluctuantes de DNA de VHB en suero por encima de 2000 UI/ml [174,185,186].

Pacientes con coinfección por VHC

En los pacientes infectados por el VHB, la coinfección por el VHC acelera la progresión de la hepatopatía y aumenta el riesgo de CHC [187-189]. El VHB y el VHC se replican en el mismo hepatocito sin interferencias [190]. Una parte de estos pacientes pueden presentar niveles fluctuantes de DNA de VHB en suero, lo cual pone de manifiesto la necesidad de una evaluación longitudinal de las cargas virales antes de iniciar cualquier tratamiento antiviral, con objeto de esclarecer el respectivo papel patógeno de cada virus [185]. No obstante, el nivel de DNA de VHB es con frecuencia bajo o indetectable y el VHC es el responsable de la actividad de la hepatitis crónica en la mayor parte de los pacientes, aunque esto varía probablemente a causa de mecanismos indirectos que se producen a través de respuestas de inmunidad congénita y/o adaptativa del huésped [190]. Así pues, los pacientes deben recibir generalmente tratamiento para el VHC [191] (**B1**). En términos generales, las tasas de respuesta virológica sostenida del VHC son comparables con las de los pacientes con mono infección por VHC [187,192-194]. Existe un posible riesgo de reactivación del VHB durante el tratamiento o después de la eliminación del VHC [191]. En consecuencia, es necesaria una vigilancia del DNA de VHB. Cualquiera reactivación del VHB debe tratarse pues con uno o varios AN (**B1**).

Hepatitis aguda

Más del 95%–99% de los adultos con infección aguda por VHB se recuperan espontáneamente y presentan una seroconversión a anti-HBs sin tratamiento antiviral [195] (**A1**). Los pacientes con una hepatitis fulminante o grave deben ser evaluados con vistas a un posible trasplante hepático (**A1**). En estos pacientes puede aportar un efecto beneficioso el tratamiento con AN. Puede encontrarse un apoyo a una estrategia de este tipo en un reducido número de publicaciones, principalmente respecto a lamivudina [196]. Al igual que ocurre de la HBC, debe usarse entecavir o tenofovir (**C1**). La duración del tratamiento no se ha establecido. Sin embargo, se recomienda la continuación del tratamiento antiviral durante al menos 3 meses después de la seroconversión a anti-HBs o al menos 12 meses después de la seroconversión anti-HBe sin pérdida del HBsAg (**C2**).

A veces la distinción entre una hepatitis aguda B grave verdadera y una reactivación de la HBC puede resultar difícil y puede requerir una biopsia hepática. Sin embargo, el tratamiento con AN es el de elección en ambos casos [196-198] (**B1**).

Niños

La hepatitis crónica B tiene un curso asintomático en la mayor parte de los niños, en los que las indicaciones del tratamiento deben evaluarse de manera muy cuidadosa [199]. En general, está justificado un enfoque conservador (**A1**). Tan solo se ha evaluado el uso de IFN convencional, lamivudina y adefovir para la determinación de la seguridad y la eficacia, con unos resultados comparables a los obtenidos en los adultos [199-202]. Actualmente se están llevando a cabo estudios con otros AN en niños, con objeto de definir mejor las estrategias terapéuticas en los pacientes pediátricos.

Profesionales de la salud

Los profesionales de la salud requieren una atención especial, puesto que necesitan un tratamiento antiviral aun cuando no cumplan las indicaciones habituales para el tratamiento, con objeto de reducir la transmisión directa durante procedimientos propensos a la exposición a pacientes. Las políticas aplicadas a los profesionales de la salud HBsAg-positivos varían en los distintos países. En muchos países, los profesionales de la salud, incluidos los cirujanos, ginecólogos y dentistas, que son HBsAg-positivos y tienen un DNA de VHB ≥ 2000 UI/ml deben ser tratados con fármaco antiviral potente y de barrera alta para la resistencia (es decir, entecavir o tenofovir), con objeto de reducir los niveles de DNA de VHB a poder ser a niveles indetectables o al menos a < 2000 UI/ml antes de reanudar la realización de procedimientos propensos a la exposición (**B1**). En los cirujanos en ejercicio es necesaria una vigilancia del cumplimiento y de la eficacia de esta medida. No se conocen la seguridad a largo plazo, eficacia, complicaciones y repercusiones económicas de una política de este tipo [203].

Embarazo

Debe comentarse siempre la planificación familiar en las mujeres en edad fértil antes de iniciar un tratamiento para el VHB. Se debe informar a la mujer acerca de los datos de seguridad de los fármacos en un posible embarazo (**A1**).

El empleo de (PEG-)IFN está contraindicado durante el embarazo (**A1**). Lamivudina, adefovir y entecavir han sido incluidos por la FDA en la categoría C de fármacos en el embarazo, y telbivudina y tenofovir lo han sido en la categoría B [204]. Estas clasificaciones se basan en el riesgo de teratogenicidad observado en la evaluación preclínica. No se conoce la seguridad de entecavir en el em-

barazo. Hay un conjunto considerable de datos de seguridad procedentes del Antiretroviral Pregnancy Registry en mujeres VIH-positivas embarazadas que han sido tratadas con tenofovir y/o lamivudina o emtricitabina [205,206]. De entre estos fármacos, debe preferirse el uso de tenofovir, ya que tiene un mejor perfil de resistencia y dispone de datos más amplios de seguridad en mujeres VHB-positivas embarazadas [205,206] (**B1**).

En una mujer en edad fértil y sin fibrosis avanzada, que tenga previsto un embarazo en un futuro próximo, puede ser prudente retrasar el tratamiento hasta después del nacimiento del niño (**C1**). En una mujer en edad fértil con fibrosis avanzada o cirrosis que esté de acuerdo en un “embarazo planificado” en el futuro, puede ensayarse un tratamiento con (PEG-)IFN tal como se emplea para una terapia de duración finita (**C1**). Debe señalarse que es necesario utilizar una anticoncepción efectiva durante el tratamiento con (PEG-)IFN. Si no es posible utilizar (PEG-)IFN o se ha producido un fracaso terapéutico con este fármaco, debe iniciarse un tratamiento con un AN, que se mantendrá incluso durante un futuro embarazo (**C1**). Tenofovir constituye la elección más razonable en estas mujeres (**B1**).

Si la paciente se queda embarazada de manera inesperada durante el tratamiento anti-VHB, es preciso volver a evaluar las indicaciones de tratamiento (**C1**). Se aplican las mismas indicaciones terapéuticas a las mujeres en las que se diagnostica por primera vez la presencia de una HBC durante el embarazo (**C1**). Es claro que las pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis deben continuar siendo tratadas, pero es preciso volver a considerar el fármaco a utilizar (**C1**). El tratamiento con (PEG-)IFN debe interrumpirse y las pacientes deben continuar con un AN, mientras que un AN de la categoría C de la FDA, especialmente adefovir o entecavir, debe cambiarse por un AN de la categoría B de la FDA (**C1**). De entre los AN de categoría B de la FDA, se prefiere el uso de tenofovir debido a su potencia elevada, su alta barrera genética y la disponibilidad de datos sobre la seguridad en el embarazo (**C1**).

La prevención de la transmisión perinatal del VHB, que se considera que se produce principalmente durante el parto, se basa tradicionalmente en la combinación de una inmunización pasiva y activa con inmunoglobulina de la hepatitis B (HBIG) y vacunación para el VHB. Sin embargo, esta estrategia puede no ser efectiva en una parte de los recién nacidos de madres con una viremia elevada (DNA de VHB en suero $> 10^{6-7}$ UI/ml), en su mayor parte HBeAg-positivas, que pueden tener un riesgo de $> 10\%$ de transmisión vertical del VHB a pesar del uso de HBIG y vacunación [207-210]. A las madres con estas concentraciones elevadas de DNA de VHB se les debe informar de que el uso de un AN para reducir su carga viral podría aumentar la efectividad de la HBIG y la vacunación (**B1**). Se ha demostrado que el tratamiento de lamivudina, y recientemente también el de telbivudina, durante el último trimestre del embarazo en mujeres embarazadas HBsAg-positivas con niveles altos de viremia es seguro y reduce el riesgo de transmisión perinatal intrauterina del VHB si se administra además de la inmunización pasiva y activa mediante HBIG y vacunación para el VHB [208-209,211-213] (**B1**). Así pues, puede utilizarse telbivudina, lamivudina o tenofovir (como fármaco potente de la categoría B de la FDA) para la prevención de la transmisión perinatal e intrauterina del VHB en el último trimestre del embarazo en mujeres HBsAg-positivas con niveles elevados de viremia (DNA de VHB en suero $> 10^{6-7}$ UI/ml) (**B1**). No se ha realizado ningún ensayo clínico controlado de tenofovir para prevenir la transmisión perinatal. Si el tratamiento con AN se administra tan solo para la prevención de la transmisión perinatal, puede suspenderse en los 3 primeros meses siguientes al parto (**C1**).

Si una mujer embarazada continúa sin tratamiento o si el tratamiento anti-VHB se interrumpe durante el embarazo o poco después del parto por cualquier razón, es necesaria una vigilancia estricta de la paciente, puesto que existe un riesgo de exacerbaciones hepáticas, sobre todo después del parto [214,215] (**B1**).

La seguridad del tratamiento con AN durante la lactancia es incierta. El HBsAg puede detectarse en la leche materna, pero la lactancia materna no puede considerarse una contraindicación en las madres HBsAg-positivas. Se han descrito concentraciones de tenofovir en la leche materna, pero su biodisponibilidad oral es limitada y por tanto los lactantes están expuestos tan solo a concentraciones bajas [216].

Tratamiento preventivo antes de la terapia inmunosupresora o la quimioterapia

En los pacientes HBsAg-positivos tratados con quimioterapia o terapia inmunosupresora, incluida la gama ya establecida y emergente de modificadores de la respuesta biológicos, el riesgo de reactivación es alto, sobre todo si se administra rituximab solo o en combinación con corticoides [217-220]. Así pues, todos los pacientes candidatos a quimioterapia o terapia inmunosupresora deben ser examinados para la detección de HBsAg y anti-HBc antes del inicio del tratamiento (**A1**).

Se recomienda claramente la vacunación de los pacientes seronegativos para el VHB (**A1**). Pueden ser necesarias dosis superiores de vacuna para alcanzar la respuesta anti-HBs en los pacientes inmunodeprimidos.

En los pacientes HBsAg-positivos candidatos a quimioterapia y terapia inmunosupresora deben efectuarse determinaciones de los niveles de DNA de VHB y se les debe administrar un tratamiento preventivo con AN durante estas terapias (con independencia de los niveles de DNA de VHB) y durante 12 meses después del cese de las mismas (**A1**). Los datos existentes sobre las opciones óptimas son limitados. La mayor parte de la experiencia con el tratamiento preventivo se ha obtenido con lamivudina, que puede bastar para los pacientes con niveles bajos (< 2000 UI/ml) de DNA de VHB cuando se programa una inmunosupresión finita y de corta duración [221,222]. En este contexto, el empleo profiláctico de lamivudina reduce el riesgo de reactivación del VHB y de la morbilidad y mortalidad asociadas (**B1**). Sin embargo, se recomienda que los pacientes que presentan un nivel alto de DNA de VHB y/o que pueden recibir ciclos prolongados y repetidos de inmunosupresión, sean protegidos con un AN de alta potencia antiviral y que tenga una barrera alta a la resistencia, es decir, entecavir o tenofovir (**C1**).

Los pacientes HBsAg-negativos con anticuerpos anti-HBc positivos deben ser examinados para la determinación del DNA de VHB. Los pacientes HBsAg-negativos, anti-HBc-positivos con un DNA de VHB en suero detectable deben ser tratados de manera similar a la de los pacientes HBsAg-positivos (**C1**).

Los pacientes HBsAg-negativos, anti-HBc-positivos con un DNA de VHB en suero indetectable que, sea cual sea su estado de anti-HBs, reciben quimioterapia y/o inmunosupresión deben ser objeto de un seguimiento cuidadoso mediante determinaciones de ALT y de DNA de VHB y deben ser tratados con un AN ante la confirmación de una reactivación del VHB antes de la elevación de la ALT (**C1**). La frecuencia de la vigilancia puede ser de entre 1 y 3 meses según el tipo de tratamiento inmunosupresor y las comorbilidades. Algunos expertos recomiendan una profilaxis con lamivudina en todos los pacientes HBsAg-negativos, anti-HBc-positivos que son tratados con rituximab y/o pautas de tratamiento combinadas para enfermedades malignas hematológicas, si son anti-HBs-negativos y/o si no está garantizada una vigilancia es-

tricta del DNA de VHB [220,223-225] (**C2**). La profilaxis con AN se recomienda también para los pacientes anti-HBc-positivos que son tratados con trasplantes de médula ósea o de células madre [225,226] (**C2**). No se conoce la duración óptima de la profilaxis para estas indicaciones.

Los receptores HBsAg-negativos de trasplantes de hígado de donantes anti-HBc-positivos deben recibir una profilaxis con lamivudina, que deberá mantenerse indefinidamente [227] (**B1**).

Pacientes dializados y trasplantados renales

El VHB es prevalente en pacientes con enfermedad renal terminal, incluidos los trasplantados renales. Los pacientes con enfermedad renal deben ser examinados para la detección de la infección por el VHB. Aunque la capacidad de respuesta a la vacuna está deteriorada, los pacientes seronegativos para el VHB deben ser vacunados. Puede usarse (PEG-)IFN o un AN en los pacientes con HBC que presentan una disfunción renal. Deben ajustarse las dosis de todos los fármacos y en especial de los AN (**A1**) y su uso debe realizarse con precaución en los pacientes con deterioro de la función renal (**B1**). Según las fichas técnicas de los fármacos autorizados, no hay ninguna dosis de tenofovir recomendada para los pacientes no hemodializados que presentan un aclaramiento de creatinina < 10 mL/min. Debe mantenerse una vigilancia de la función renal durante el tratamiento antiviral. Un deterioro inesperado de la función renal durante el tratamiento antiviral puede requerir un cambio de tratamiento o un ajuste adicional de la dosis. Es preciso controlar de forma óptima la hipertensión y la diabetes mellitus coexistente.

Deben evitarse el empleo de (PEG-)IFN en los pacientes trasplantados renales debido al riesgo de rechazo. Todo paciente HBsAg-positivo que reciba un trasplante renal y sea tratado con fármacos inmunosupresores deberá recibir una profilaxis anti-VHB con un AN. La necesidad de profilaxis o tratamiento antiviral debe ser evaluada de manera constante y frecuente en todos los pacientes trasplantados renales VHB-positivos.

Manifestaciones extrahepáticas

La incidencia de las manifestaciones extrahepáticas asociadas al VHB, como manifestaciones cutáneas, poliarteritis nudosa y glomerulonefritis, está disminuyendo. Los pacientes HBsAg-positivos con manifestaciones extrahepáticas y replicación activa del VHB pueden responder al tratamiento antiviral. El empleo de (PEG-)IFN puede agravar algunas manifestaciones extrahepáticas de mecanismo inmunitario. Los estudios controlados del tratamiento antiviral son limitados, pero las presentaciones de casos sugieren que pueden aportar un efecto beneficioso. Lamivudina ha sido el fármaco más ampliamente utilizado hasta la fecha. Se espera que entecavir y tenofovir tengan una mayor eficacia en este grupo de pacientes. La plasmaféresis y los corticosteroides durante la fase inicial pueden ser una adición útil al tratamiento con AN en casos especiales (**C2**).

Cuestiones no resueltas y necesidades insatisfechas

- (1) Mejorar el conocimiento y el pronóstico de la evolución natural y las indicaciones para el tratamiento, en especial en los pacientes HBeAg-positivos con inmunotolerancia y en los pacientes HBeAg-negativos con niveles de DNA de VHB en suero inferiores a 20.000 UI/ml.
- (2) Evaluar el papel de los marcadores no invasivos (séricos y biofísicos) en la evaluación de la gravedad de la hepatopatía y en el seguimiento de los pacientes tratados y no tratados.

- (3) Esclarecer mejor el papel de los niveles de HBsAg en suero en la evaluación de la evolución natural, la predicción de las respuestas terapéuticas y la individualización del tratamiento.
- (4) Evaluar los marcadores genéticos del huésped y del virus para determinar el pronóstico y optimizar el manejo de los pacientes.
- (5) Evaluar las repercusiones de un diagnóstico precoz y una intervención terapéutica temprana.
- (6) Evaluar la seguridad a largo plazo y la resistencia a los actuales AN de primera línea (entecavir y tenofovir).
- (7) Identificar marcadores que permitan predecir la posibilidad de interrumpir con éxito el empleo de AN.
- (8) Evaluar la seguridad y la eficacia de la combinación de PEG-IFN con un AN potente (entecavir o tenofovir) para aumentar las tasas de seroconversión anti-HBe y anti-HBs.
- (9) Desarrollar y evaluar nuevos fármacos y abordajes terapéuticos, en especial tratamientos inmunomoduladores, para potenciar la pérdida de HBeAg y HBsAg y la posterior seroconversión.
- (10) Evaluar las repercusiones a largo plazo del tratamiento en la prevención de la cirrosis y sus complicaciones y el CHC.
- (11) Elaborar estrategias e identificar subgrupos para una profilaxis efectiva sin HBIG después del trasplante hepático para la hepatopatía asociada al VHB.
- (12) Desarrollar un tratamiento efectivo y óptimo para la coinfección por VHD.

Conflictos de intereses

Maria Buti ha recibido apoyo para investigación de Merck/Schering-Plough, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences y Novartis y ha actuado como asesor y conferenciante para Bristol-Myers Squibb, Merck/Schering-Plough, Novartis, Gilead Sciences, Glaxo y Roche.

Markus Cornberg ha recibido apoyo para investigación de Merck/Schering-Plough, Roche y ha actuado como asesor y/o conferenciante para GlaxoSmithKline, Gilead, Novartis, Bristol-Myers Squibb, Roche y Merck/Schering-Plough.

Harry Janssen ha recibido apoyo para investigación y ha actuado como asesor y/o conferenciante para Bristol-Myers Squibb, Gilead, Innogenetics, Merck, Novartis, Roche.

David Mutimer ha recibido pagos por conferencias y pagos por consultoría de Gilead y Bristol-Myers Squibb.

George Papatheodoridis ha recibido apoyo para investigación de Bristol-Myers Squibb, Gilead y Roche y ha actuado como asesor y/o conferenciante para Bristol-Myers Squibb, Gilead, Merck/Schering-Plough, Novartis y Roche.

Stanislas Pol ha recibido apoyo para investigación de Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Merck/Schering-Plough y Roche, y ha actuado como asesor y conferenciante para Abbott, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Gilead Sciences, Merck/Schering-Plough, Novartis, Roche.

Giovanni Raimondo ha recibido apoyo para investigación de Schering-Plough y GlaxoSmithKline y ha actuado como asesor y/o conferenciante para Bristol-Myers Squibb, Gilead, GlaxoSmithKline, Novartis y Roche.

Bibliografía

[1] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;50:227-242.

[2] Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2003;23:47-58.

[3] McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Semin Liver Dis* 2004;24:17-21.

[4] Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV. Hepatitis Be antigen negative chronic hepatitis B - natural history and treatment. *Semin Liver Dis* 2006;26:130-141.

[5] Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection - natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004;350:1118-1129.

[6] Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, Lok AS. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2007;45:1056-1075.

[7] Liaw YF. Prevention and surveillance of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2005;25:40-47.

[8] Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507-539.

[9] Zarski JP, Marcellin P, Leroy V, Trepo C, Samuel D, Ganne-Carrie N, et al. Characteristics of patients with chronic hepatitis B in France: predominant frequency of HBe antigen negative cases. *J Hepatol* 2006;45:343-346.

[10] Funk ML, Rosenberg DM, Lok ASF. World-wide epidemiology of HBeAg-negative chronic hepatitis B and associated precore and core promoter variants. *J Viral Hepat* 2002;9:52-61.

[11] Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol* 2008;48:335-352.

[12] Fattovich G, Olivari N, Pasino M, D'Onofrio M, Martone E, Donato F. Long-term outcome of chronic hepatitis B in Caucasian patients: mortality after 25 years. *Gut* 2008;57:84-90.

[13] Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004;127:S35-S50.

[14] Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Liaw Y-F, Lok A. Follow-up and indications for liver biopsy in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection with persistently normal ALT: a systematic review. *J Hepatol* 2012, in press.

[15] Martinot-Peignoux M, Boyer N, Colombat M, Akremi R, Pham B-N, Ollivier S, et al. Serum hepatitis B virus DNA levels and liver histology in inactive HBsAg carriers. *J Hepatol* 2002;36:543-548.

[16] Manesis E, Papatheodoridis GV, Sevastianos V, Cholongitas E, Papaioannou C, Hadziyannis SJ. Significance of hepatitis B viremia levels determined by a quantitative polymerase chain reaction assay in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2261-2267.

[17] Papatheodoridis GV, Manesis EK, Manolakopoulos S, Elefsiniotis IS, Goulis J, Giannousis J, et al. Is there a meaningful serum HBV DNA cut-off level for therapeutic decisions in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection? *Hepatology* 2008;48:1451-1459.

[18] de Franchis R, Meucci G, Vecchi M, Tatarella M, Colombo M, Del Ninno E, et al. The natural history of asymptomatic hepatitis B surface antigen carriers. *Ann Intern Med* 1993;118:191-194.

[19] Tai DI, Lin SM, Sheen IS, Chu CM, Lin DY, Liaw YF. Long-term outcome of hepatitis B e antigen-negative hepatitis B surface antigen carriers in relation to changes of alanine aminotransferase levels over time. *Hepatology* 2009;49:1859-1867.

[20] Chen Y-C, Huang S-F, Chu C-M, Liaw Y-F. Serial HBV DNA levels in patients with persistently normal transaminase over 10 years following spontaneous HBeAg seroconversion. *J Viral Hepat* 2012;19:138-146.

[21] Papatheodoridis GV, Chrysanthos N, Hadziyannis E, Cholongitas E, Manesis EK. Longitudinal changes in serum HBV DNA levels and predictors of progression during the natural course of HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat* 2008;15:434-441.

[22] Brunetto MR, Oliveri F, Colombatto P, Moriconi F, Ciccorossi P, Coco B, et al. Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers. *Gastroenterology* 2010;139:483-490.

[23] Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001;34:617-624.

[24] Brunetto MR, Giarin M, Oliveri F, Saracco G, Barbera C, Parella T, et al. 'e' Antigen defective hepatitis B virus and course of chronic infection. *J Hepatol* 1991;13:S82-S86.

[25] Brunetto MR, Oliveri F, Coco B, Leandro G, Colombatto P, Gorin JM, et al. Outcome of anti-HBe positive chronic hepatitis B in alpha-interferon treated and untreated patients: a long-term cohort study. *J Hepatol* 2002;36:263-270.

- [26] Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR, Buendia MA, Chen DS, Colombo M, et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2008;49:652–657.
- [27] Knoll A, Pietrzyk M, Loss M, Goetz WA, Jilg W. Solid-organ transplantation in HBsAg-negative patients with antibodies to HBV core antigen: low risk of HBV reactivation. *Transplantation* 2005;79:1631–1633.
- [28] Marcellin P, Giostra E, Martinotpeignoux M, Liorot MA, Jaegle ML, Wolf P, et al. Redevelopment of hepatitis-B surface-antigen after renal-transplantation. *Gastroenterology* 1991;100:1432–1434.
- [29] Huo TI, Wu JC, Lee PC, Chau GY, Lui WY, Tsay SH, et al. Sero-clearance of hepatitis B surface antigen in chronic carriers does not necessarily imply a good prognosis. *Hepatology* 1998;28:231–236.
- [30] Chen YC, Sheen IS, Chu CM, Liaw YF. Prognosis following spontaneous HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B patients with or without concurrent infection. *Gastroenterology* 2002;123:1084–1089.
- [31] Simonetti J, Bulkow L, McMahon BJ, Homan C, Snowball M, Negus S, et al. Clearance of hepatitis B surface antigen and risk of hepatocellular carcinoma in a cohort chronically infected with hepatitis B virus. *Hepatology* 2010;51:1531–1537.
- [32] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008;336:1049–1051.
- [33] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schunemann HJ. What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? *BMJ* 2008;336:995–998.
- [34] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924–926.
- [35] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Jaeschke R, Helfand M, Liberati A, et al. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. *BMJ* 2008;336:1170–1173.
- [36] Jaeschke R, Guyatt GH, Dellinger P, Schunemann H, Levy MM, Kunz R, et al. Use of GRADE grid to reach decisions on clinical practice guidelines when consensus is elusive. *BMJ* 2008;337:a744. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.a744>.
- [37] Schunemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ* 2008;336:1106–1110.
- [38] Stelzl E, Muller Z, Marth E, Kessler HH. Rapid quantification of hepatitis B virus DNA by automated sample preparation and real-time PCR. *J Clin Microbiol* 2004;42:2445–2449.
- [39] Thibault V, Pichoud C, Mullen C, Rhoads J, Smith JB, Bitbol A, et al. Characterization of a new sensitive PCR assay for quantification of viral DNA isolated from patients with hepatitis B virus infections. *J Clin Microbiol* 2007;45:3948–3953.
- [40] Chevaliez S, Bouvier-Alias M, Laperche S, Pawlowsky JM. Performance of the Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan real-time PCR assay for hepatitis B virus DNA quantification. *J Clin Microbiol* 2008;46:1716–1723.
- [41] Pawlowsky JM, Dusheiko G, Hatzakis A, Lau D, Lau G, Liang TJ, et al. Virologic monitoring of hepatitis B virus therapy in clinical trials and practice: recommendations for a standardized approach. *Gastroenterology* 2008;134:405–415.
- [42] Saldanha J, Gerlich W, Lelie N, Dawson P, Heermann K, Heath A. An international collaborative study to establish a World Health Organization international standard for hepatitis B virus DNA nucleic acid amplification techniques. *Vox Sanguinis* 2001;80:63–71.
- [43] Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:1449–1457.
- [44] Myers RP, Tainturier MH, Ratziu V, Piton A, Thibault V, Imbert-Bismut F, et al. Prediction of liver histological lesions with biochemical markers in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2003;39:222–230.
- [45] Poynard T, Morra R, Halfon P, Castera L, Ratziu V, Imbert-Bismut F, et al. Meta-analyses of FibroTest diagnostic value in chronic liver disease. *BMC Gastroenterol* 2007;7:40.
- [46] Marcellin P, Ziol M, Bedossa P, Douvin C, Poupon R, De LV, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2009;29:242–247.
- [47] Castera L. Transient elastography and other non-invasive tests to assess hepatic fibrosis in patients with viral hepatitis. *J Viral Hepat* 2009;16:300–314.
- [48] Castera L, Bernard PH, Le BB, Foucher J, Trimoulet P, Merrerouche W, et al. Transient elastography and biomarkers for liver fibrosis assessment and follow-up of inactive hepatitis B carriers. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:455–465.
- [49] Fraquelli M, Branchi F. The role of transient elastography in patients with hepatitis B viral disease. *Dig Liver Dis* 2011;43:S25–S31.
- [50] Cardoso AC, Carvalho-Filho RJ, Marcellin P. Transient elastography in chronic viral hepatitis: a critical appraisal. *Gut* 2011;60:759–764.
- [51] Cardoso AC, Carvalho-Filho RJ, Stern C, Dipumpo A, Giuily N, Ripault MP, et al. Direct comparison of diagnostic performance of transient elastography in patients with chronic hepatitis B and chronic hepatitis C. *Liver Int* 2012;32:612–621.
- [52] Arena U, Vizzutti F, Corti G, Ambu S, Stasi C, Bresci S, et al. Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. *Hepatology* 2008;47:380–384.
- [53] Tsochatzis EA, Gurusamy KS, Ntaoula S, Cholongitas E, Davidson BR, Burroughs AC. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Hepatol* 2011;54:650–659.
- [54] Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004;351:1521–1531.
- [55] Brechot C, Hadchouel M, Scotto J, Fonck M, Potet F, Vyas GN, et al. State of hepatitis B virus DNA in hepatocytes of patients with hepatitis B surface antigen-positive and -negative liver diseases. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981;78:3906–3910.
- [56] Brechot C, Thiers V, Kremsdorf D, Nalpas B, Pol S, Paterlini-Brechot P. Persistent hepatitis B virus infection in subjects without hepatitis B surface antigen: clinically significant or purely “occult”? *Hepatology* 2001;34: 194–203.
- [57] Brechot C. Pathogenesis of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: old and new paradigms. *Gastroenterology* 2004;127:S56–S61.
- [58] Bonilla GR, Roberts LR. The role of hepatitis B virus integrations in the pathogenesis of human hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2005;42: 760–777.
- [59] Pollicino T, Saitta C, Raimondo G. Hepatocellular carcinoma: the point of view of the hepatitis B virus. *Carcinogenesis* 2011;32:1122–1132.
- [60] Shim JH, Lee HC, Kim KM, Lim YS, Chung YH, Lee YS, et al. Efficacy of entecavir in treatment-naïve patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2010;52:176–182.
- [61] Liaw YF, Sheen IS, Lee CM, Akarca US, Papatheodoridis GV, Suet-Hing WF, et al. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), emtricitabine/TDF, and entecavir in patients with decompensated chronic hepatitis B liver disease. *Hepatology* 2011;53:62–72.
- [62] Liaw YF, Raptopoulou-Gigi M, Cheinquer H, Sarin SK, Tanwandee T, Leung N, et al. Efficacy and safety of entecavir versus adefovir in chronic hepatitis B patients with hepatic decompensation: a randomized, open-label study. *Hepatology* 2011;54:91–100.
- [63] Lau GK, 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. *N Engl J Med* 2005;352:2682–2695.
- [64] Janssen HL, van ZM, 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. *Lancet* 2005;365:123–129.
- [65] Lai CL, Chien RN, Leung NW, Chang TT, Guan R, Tai DI, et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:61–68.
- [66] Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, Perrillo RP, Hann HW, Goodman Z, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Engl J Med* 1999;341:1256–1263.
- [67] Chang TT, Gish RG, de Man R, Gadano A, Sollano J, Chao YC, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1001–1010.
- [68] Lai CL, Gane E, Liaw YF, Hsu CW, Thongsawat S, Wang Y, et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2007;357:2576–2588.
- [69] Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Shiffman ML, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003;348:808–816.
- [70] Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2008;359:2442–2455.
- [71] Liaw YF, Jia JD, Chan HL, Han KH, Tanwandee T, Chuang WL, et al. Shorter durations and lower doses of peginterferon alfa-2a are associated with inferior hepatitis B e antigen seroconversion rates in hepatitis B virus genotypes B or C. *Hepatology* 2011;54:1591–1599.

- [72] Van Zonneveld M, Honkoop P, Hansen BE, Niesters HG, Murad SD, de Man RA, et al. Long-term follow-up of alpha-interferon treatment of patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2004;39:804–810.
- [73] Liaw Y-F, Leung N-W, Chang T-T, Guan R, Tai D-I, Ng K-Y, et al. Effects of extended lamivudine therapy in Asian patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2000;119:172–180.
- [74] Lok AS, Lai CL, Leung N, Yao GB, Cui ZY, Schiff ER, et al. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2003;125:1714–1722.
- [75] Leung NW, Lai CL, Chang TT, Guan R, Lee CM, Ni YH, et al. Extended lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B enhances hepatitis B e antigen seroconversion rates: results after 3 years of therapy. *Hepatology* 2001;33:1527–1532.
- [76] Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Sievert W, Tong M, Arterburn S, et al. Long-term efficacy and safety of adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2008;48:750–758.
- [77] Liaw YF, Gane E, Leung N, Zeuzem S, Wang Y, Lai CL, et al. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2009;136:486–495.
- [78] Chang TT, Lai CL, Kew YS, Lee SS, Coelho HS, Carrilho FJ, et al. Entecavir treatment for up to 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010;51:422–430.
- [79] Reijnders JG, Perquin MJ, Zhang N, Hansen BE, Janssen HL. Nucleos(t)ide analogues only induce temporary hepatitis B e antigen seroconversion in most patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2010;139:491–498.
- [80] van Nunen AB, Hansen BE, Suh DJ, Lohr HF, Chemello L, Fontaine H, et al. Durability of HBeAg seroconversion following antiviral therapy for chronic hepatitis B: relation to type of therapy and pre-treatment serum hepatitis B virus DNA and alanine aminotransferase. *Gut* 2003;52:420–424.
- [81] Buster EH, Flink HJ, Cakaloglu Y, Simon K, Trojan J, Tabak F, et al. Sustained HBeAg and HBsAg loss after long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with peginterferon alpha-2b. *Gastroenterology* 2008;135:459–467.
- [82] Wong VW, Wong GL, Yan KK, Chim AM, Chan HY, Tse CH, et al. Durability of peginterferon alpha-2b treatment at 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010;51:1945–1953.
- [83] Yuen MF, Seto WK, Fung J, Wong DK, Yuen JC, Lai CL. Three years of continuous entecavir therapy in treatment-naïve chronic hepatitis B patients: viral suppression, viral resistance, and clinical safety. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1264–1271.
- [84] Marcellin P, Buti M, Gane EJ, Krastev Z, Flisiak R, Germanidis G, et al. Five years of treatment with tenofovir DF (TDF) for chronic hepatitis B (CHB) infection is associated with sustained viral suppression and significant regression of histological fibrosis and cirrhosis. *Hepatology* 2011;54:1011A.
- [85] Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z, et al. Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2011;140:132–143.
- [86] Buster EH, Flink HJ, Simsek H, Heathcote EJ, Sharmila S, Kitis GE, et al. Early HBeAg loss during peginterferon alpha-2b therapy predicts HBsAg loss: results of a long-term follow-up study in chronic hepatitis B patients. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2449–2457.
- [87] Mouchari R, Korevaar A, Lada O, Martinot-Peignoux M, Boyer N, Mackiewicz V, et al. High rates of HBsAg seroconversion in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients responding to interferon: a long-term follow-up study. *J Hepatol* 2009;50:1084–1092.
- [88] Piratvisuth T, Lau G, Chao YC, Jin R, Chutaputti A, Zhang QB, et al. Sustained response to peginterferon alpha-2a (40 kD) with or without lamivudine in Asian patients with HBeAg-positive and HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatol Int* 2008;2:102–110.
- [89] Gish RG, Chang TT, Lai CL, de MR, Gadano A, Poordad F, et al. Loss of HBsAg antigen during treatment with entecavir or lamivudine in nucleoside-naïve HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2010;17:16–22.
- [90] Tassopoulos NC, Volpes R, Pastore G, Heathcote J, Buti M, Goldin RD, et al. Efficacy of lamivudine in patients with hepatitis B e antigen-negative/hepatitis B virus DNA-positive (precore mutant) chronic hepatitis B. *Hepatology* 1999;29:889–896.
- [91] Marcellin P, Lau GK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Jin R, et al. Peginterferon alpha-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004;351:1206–1217.
- [92] Lai CL, Shouval D, Lok AS, Chang TT, Cheinquer H, Goodman Z, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1011–1020.
- [93] Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003;348:800–807.
- [94] Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005;352:2673–2681.
- [95] Shouval D, Lai CL, Chang TT, Cheinquer H, Martin P, Carosi G, et al. Relapse of hepatitis B in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients who discontinued successful entecavir treatment: the case for continuous antiviral therapy. *J Hepatol* 2009;50:289–295.
- [96] Shouval D, Lai C-L, Chang T-T, Gadano A, Wu S-S, Halota W, et al. Three years of entecavir (ETV) re-treatment of HBeAg(-) ETV patients who previously discontinued ETV treatment: results from study ETV-901. *Hepatology* 2008;48:722A.
- [97] Marcellin P, Bonino F, Lau GK, Farci P, Yurdaydin C, Piratvisuth T, et al. Sustained response of hepatitis B e antigen-negative patients 3 years after treatment with peginterferon alpha-2a. *Gastroenterology* 2009;136:2169–2179.
- [98] Marcellin P, Piratvisuth T, Brunetto M, Bonino F, Lau GKK, Farci P, et al. Increasing rates of HBsAg clearance and seroconversion in patients with HBeAg-negative disease treated with peginterferon alpha-2a ± lamivudine: results of 5-year post-treatment follow up. *J Hepatol* 2009;50:S336.
- [99] Papatheodoridis GV, Dimou E, Dimakopoulos K, Manolakopoulos S, Rapti I, Kitis G, et al. Outcome of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B on long-term nucleos(t)ide analog therapy starting with lamivudine. *Hepatology* 2005;42:121–129.
- [100] Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years. *Gastroenterology* 2006;131:1743–1751.
- [101] Perrillo RP, Schiff ER, Davis GL, Bodenheimer HC, Lindsay K, Payne J, et al. A randomized, controlled trial of interferon alpha-2B alone and after prednisone withdrawal for the treatment of chronic hepatitis-B. *N Engl J Med* 1990;323:295–301.
- [102] Wong DKH, Cheung AM, O'Rourke K, Naylor CD, Detsky AS, Heathcote J. Effect of alpha-interferon in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1993;119:312–323.
- [103] Flink HJ, van ZM, Hansen BE, de Man RA, Schalm SW, Janssen HL. Treatment with peg-interferon alpha-2b for HBeAg-positive chronic hepatitis B: HBsAg loss is associated with HBV genotype. *Am J Gastroenterol* 2006;101:297–303.
- [104] Buster EH, Hansen BE, Lau GK, 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-alfa. *Gastroenterology* 2009;137:2002–2009.
- [105] Fried MW, Piratvisuth T, Lau GK, Marcellin P, Chow WC, Cooksley G, et al. HBeAg and hepatitis B virus DNA as outcome predictors during therapy with peginterferon alpha-2a for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2008;47:428–434.
- [106] Flink HJ, Sprengers D, Hansen BE, van ZM, de Man RA, Schalm SW, et al. Flares in chronic hepatitis B patients induced by the host or the virus? Relation to treatment response during peg-interferon (alpha)-2b therapy. *Gut* 2005;54:1604–1609.
- [107] Piratvisuth T, Marcellin P, Popescu M, Kapprell HP, Rothe V, Lu ZM. Hepatitis B surface antigen: association with sustained response to peginterferon alpha-2a in hepatitis B e antigen-positive patients. *Hepatol Int* 2011. PMID: 21701902 [Epub ahead of print].
- [108] Gane E, Jia J, Han K, Tanwandee T, Chuang WL, Chuang WL, et al. Neptune study: on-treatment HBsAg level analysis confirms prediction of response observed in phase 3 study of peginterferon alpha-2a in HBeAg-positive patients. *J Hepatol* 2011;54:S31.
- [109] Sonneveld MJ, Rijckborst V, Boucher CA, Hansen BE, Janssen HL. Prediction of sustained response to peginterferon alpha-2b for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B using on-treatment hepatitis B surface antigen decline. *Hepatology* 2010;52:1251–1257.
- [110] Bonino F, Marcellin P, Lau GK, Hadziyannis S, Jin R, Piratvisuth T, et al. Predicting response to peginterferon alpha-2a, lamivudine and the two combined for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Gut* 2007;56:699–705.
- [111] Rijckborst V, Hansen BE, Cakaloglu Y, Ferenci P, Tabak F, Akdogan M, et al. Early on-treatment prediction of response to peginterferon alpha-2a for

- HBeAg-negative chronic hepatitis B using HBsAg and HBV DNA levels. *Hepatology* 2010;52:454–461.
- [112] Rijckborst V, Hansen BE, Ferenci P, Brunetto MR, Tabak F, Cakaloglu Y, et al. Validation of a stopping rule at week 12 using HBsAg and HBV DNA for HBeAg-negative patients treated with peginterferon alfa-2a. *J Hepatol* 2012;56:1006–1011.
- [113] Brunetto MR, Moriconi F, Bonino F, Lau GK, Farci P, Yurdaydin C, et al. Hepatitis B virus surface antigen levels: a guide to sustained response to peginterferon alfa-2a in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2009;49:1141–1150.
- [114] Moucari R, Mackiewicz V, Lada O, Ripault MP, Castelnau C, Martinot-Peignoux M, et al. Early serum HBsAg drop: a strong predictor of sustained virological response to pegylated interferon alfa-2a in HBeAg-negative patients. *Hepatology* 2009;49:1151–1157.
- [115] Moucari R, Martinot-Peignoux M, Mackiewicz V, Boyer N, Ripault MP, Castelnau C, et al. Influence of genotype on hepatitis B surface antigen kinetics in HBeAg-negative patients treated with pegylated interferon-alpha2a. *Antivir Ther* 2009;14:1183–1188.
- [116] Perrillo RP, Lai CL, Liaw YF, Dienstag JL, Schiff ER, Schalm SW, et al. Predictors of HBeAg loss after lamivudine treatment for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002;36:186–194.
- [117] Wiegand J, Hasenclever D, Tillmann HL. Should treatment of hepatitis B depend on hepatitis B virus genotypes? A hypothesis generated from an explorative analysis of published evidence. *Antivir Ther* 2008;13: 211–220.
- [118] Yuen MF, Sablon E, Hui CK, Yuan HJ, Decraemer H, Lai CL. Factors associated with hepatitis B virus DNA breakthrough in patients receiving prolonged lamivudine therapy. *Hepatology* 2001;34:785–791.
- [119] Zeuzem S, Gane E, Liaw YF, Lim SG, DiBisceglie A, Buti M, et al. Baseline characteristics and early on-treatment response predict the outcomes of 2 years of telbivudine treatment of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;51:11–20.
- [120] Wursthorn K, Jung M, Riva A, Goodman ZD, Lopez P, Bao W, et al. Kinetics of hepatitis B surface antigen decline during 3 years of telbivudine treatment in hepatitis B e antigen-positive patients. *Hepatology* 2010;52: 1611–1620.
- [121] Lee JM, Ahn SH, Kim HS, Park H, Chang HY, Kim DY, et al. Quantitative hepatitis B surface antigen and hepatitis B e antigen titers in prediction of treatment response to entecavir. *Hepatology* 2011;53:1486–1493.
- [122] Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Krastev Z, Jacobson I, de Man RA, et al. HBsAg kinetics in patients with chronic hepatitis B (CHB) treated with tenofovir disoproxil fumarate (TDF) for up to 4 years. *J Hepatol* 2011;54:S297.
- [123] Marcellin P, Heathcote EJ, Corsa A, Liu Y, Miller MD, Kitrinou KM. No detectable resistance to tenofovir disoproxil fumarate (TDF) following up to 240 weeks of treatment in patients with HBeAg+ and HBeAg- chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2011;54:480A.
- [124] Lok AS, Hussain M, Cursano C, Margotti M, Gramenzi A, Grazi GL, et al. Evolution of hepatitis B virus polymerase gene mutations in hepatitis B e antigen-negative patients receiving lamivudine therapy. *Hepatology* 2000;32:1145–1153.
- [125] Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV, Dimou E, Laras A, Papaioannou C. Efficacy of long-term lamivudine monotherapy in patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000;32:847–851.
- [126] Papatheodoridis GV, Dimou E, Laras A, Papadimitropoulos V, Hadziyannis SJ. Course of virologic breakthroughs under long-term lamivudine in HBeAg-negative precore mutant HBV liver disease. *Hepatology* 2002; 36:219–226.
- [127] Di Marco V, Marzano A, Lampertico P, Andreone P, Santantonio T, Almasio PL, et al. Clinical outcome of HBeAg-negative chronic hepatitis B in relation to virological response to lamivudine. *Hepatology* 2004;40:883–891.
- [128] Gane EJ, Wang Y, Liaw YF, Hou J, Thongsawat S, Wan M, et al. Efficacy and safety of prolonged 3-year telbivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2011;31:676–684.
- [129] Marcellin P, Avila C, Wursthorn K, Chuang WL, Lau GK, Peng CY, et al. Telbivudine (LDT) plus peg-interferon (PEGIFN) in HBeAg-positive chronic hepatitis B – very potent antiviral efficacy but risk of peripheral neuropathy (PN). *J Hepatol* 2010;52:S6–S7.
- [130] Lee HW, Lee HJ, Hwang JS, Sohn JH, Jang JY, Han KJ, et al. Lamivudine maintenance beyond one year after HBeAg seroconversion is a major factor for sustained virologic response in HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010;51:415–421.
- [131] Song B-C, Suh DJ, Lee HC, Chung Y-H, Lee YS. Hepatitis B e antigen seroconversion after lamivudine therapy is not durable in patients with chronic hepatitis B in Korea. *Hepatology* 2000;32:803–806.
- [132] Dienstag JL, Cianciara J, Karayalcin S, Kowdley KV, Willems B, Plisek S, et al. Durability of serologic response after lamivudine treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology* 2003;37:748–755.
- [133] Yoon SK, Jang JW, Kim CW, Bae SH, Choi JY, Choi SW, et al. Long-term results of lamivudine monotherapy in Korean patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: response and relapse rates, and factors related to durability of HBeAg seroconversion. *Intervirology* 2005;48:341–349.
- [134] Wu IC, Shiffman ML, Tong MJ, Marcellin P, Mondou E, Lok D, Trihn HN, Carosi G, Akarca US, Gadano A, Habersetzer F, et al. Entecavir (ETV) monotherapy for 96 weeks is comparable to combination therapy with ETV plus tenofovir (TDF) in nucleos(t)ide naive patients with chronic hepatitis B: the BELOW study. *Hepatology* 2011;54:471A.
- [135] Lok AS, Trihn HN, Carosi G, Akarca US, Gadano A, Habersetzer F, et al. Entecavir (ETV) monotherapy for 96 weeks is comparable to combination therapy with ETV plus tenofovir (TDF) in nucleos(t)ide naive patients with chronic hepatitis B: the BELOW study. *Hepatology* 2011;54:471A.
- [136] Lok AS, Zoulim F, Locarnini S, Bartholomeusz A, Ghany MG, Pawlowsky JM, et al. Antiviral drug-resistant HBV: standardization of nomenclature and assays and recommendations for management. *Hepatology* 2007;46: 254–265.
- [137] Zoutendijk R, Reijnders JG, Brown A, Zoulim F, Mutimer D, Deterding K, et al. Entecavir treatment for chronic hepatitis B: adaptation is not needed for the majority of naive patients with a partial virological response. *Hepatology* 2011;54:443–451.
- [138] Lampertico P, Vignano P, Manenti E, Iavarone M, Lunghi G, Colombo M. Adefovir rapidly suppresses hepatitis B in HBeAg-negative patients developing genotypic resistance to lamivudine. *Hepatology* 2005;42: 1414–1419.
- [139] Zoulim F, Locarnini S. Hepatitis B virus resistance to nucleos(t)ide analogues. *Gastroenterology* 2009;137:1593–1608.
- [140] Van Bommel F, de Man RA, Wedemeyer H, Deterding K, Petersen J, Buggisch P, et al. Long-term efficacy of tenofovir monotherapy for hepatitis B virus-monoinfected patients after failure of nucleoside/nucleotide analogues. *Hepatology* 2010;51:73–80.
- [141] Reijnders JG, Deterding K, Petersen J, Zoulim F, Santantonio T, Buti M, et al. Antiviral effect of entecavir in chronic hepatitis B: influence of prior exposure to nucleos(t)ide analogues. *J Hepatol* 2010;52:493–500.
- [142] Berg T, Marcellin P, Zoulim F, Moller H, Trinh H, Chan S, et al. Tenofovir is effective alone or with emtricitabine in adefovir-treated patients with chronic-hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 2010;139: 1207–1217.
- [143] Manesis EK, Hadziyannis SJ. Interferon-alpha treatment and retreatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2001; 121:101–109.
- [144] Gane EJ, Deary G, Piratvisuth T, Chan HL, Zeuzem S, Jia J, et al. Renal function is improved for chronic hepatitis B (CHB) patients treated with telbivudine. *Hepatology* 2011;54:1044A.
- [145] Ha NB, Ha NB, Garcia RT, Trinh HN, Vu AA, Nguyen HA, et al. Renal dysfunction in chronic hepatitis B patients treated with adefovir dipivoxil. *Hepatology* 2009;50:727–734.
- [146] Perrillo R, Tamburro C, Regensteiner F, Balart L, Bodenheimer H, Silva M, et al. Low-dose, titratable interferon alfa in decompensated liver disease caused by chronic infection with hepatitis B virus. *Gastroenterology* 1995;109: 908–916.
- [147] Buster EH, Hansen BE, Buti M, Delwaide J, Niederau C, Michielsen PP, et al. Peginterferon alpha-2b is safe and effective in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients with advanced fibrosis. *Hepatology* 2007;46:388–394.
- [148] Schiff E, Simsek H, Lee WM, Chao YC, Sette Jr H, Janssen HL, et al. Efficacy and safety of entecavir in patients with chronic hepatitis B and advanced hepatic fibrosis or cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2776–2783.
- [149] Buti M, Hadziyannis S, Mathurin P, Urbanek P, Sherman M, Strasser S, et al. Tenofovir disoproxil fumarate is highly active for treatment of chronic hepatitis B in subjects with cirrhosis. *J Hepatol* 2008;48:S33.
- [150] Chang TT, Liaw YF, Wu SS, Schiff E, Han KH, Lai CL, et al. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010;52:886–893.
- [151] Papatheodoridis GV, Lampertico P, Manolakopoulos S, Lok A. Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients receiving nucleos(t)ide therapy: a systematic review. *J Hepatol* 2010;53:348–356.
- [152] Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Touloumi G, Vourli G, Raptopoulos-Gigi M, Vafiadis-Zoumbouli I, et al. Virological suppression does not prevent the development of hepatocellular carcinoma in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients with cirrhosis receiving oral antiviral(s) starting

- with lamivudine monotherapy: results of the nationwide HEPNET. Greece cohort study. *Gut* 2011;60:1109–1116.
- [153] Lange CM, Bojunga J, Hofmann WP, Wunder K, Mihm U, Zeuzem S, et al. Severe lactic acidosis during treatment of chronic hepatitis B with entecavir in patients with impaired liver function. *Hepatology* 2009;50:2001–2006.
- [154] Fontana RJ, Hann HW, Perrillo RP, Vierling JM, Wright T, Rakela J, et al. Determinants of early mortality in patients with decompensated chronic hepatitis B treated with antiviral therapy. *Gastroenterology* 2002;123:719–727.
- [155] Papatheodoridis GV, Cholongitas E, Archimandritis AJ, Burroughs AK. Current management of hepatitis B virus infection before and after liver transplantation. *Liver Int* 2009;29:1294–1305.
- [156] Grellier L, Mutimer D, Ahmed M, Brown D, Burroughs AK, Rolles K, et al. Lamivudine prophylaxis against reinfection in liver transplantation for hepatitis B cirrhosis. *Lancet* 1996;348:1212–1215.
- [157] Samuel D. Management of hepatitis B in liver transplantation patients. *Semin Liver Dis* 2004;24:55–62.
- [158] Schiff E, Lai CL, Hadziyannis S, Neuhaus P, Terrault N, Colombo M, et al. Adefovir dipivoxil for wait-listed and post-liver transplantation patients with lamivudine-resistant hepatitis B: final long-term results. *Liver Transpl* 2007;13:349–360.
- [159] Fung J, Cheung C, Chan SC, Yuen MF, Chok KS, Sharr W, et al. Entecavir monotherapy is effective in suppressing hepatitis B virus after liver transplantation. *Gastroenterology* 2011;141:1212–1219.
- [160] Teperman L, Spivey J, Poordad F, Schiano T, Bzowej N, Pungpaong S, et al. Emtricitabine/tenofovir DF combination +/- HBIG post-orthotopic liver transplantation to prevent hepatitis B recurrence in patients with normal to moderate renal impairment: interim results. *J Hepatol* 2010;52: S12–S13.
- [161] Di Martino V, Thevenot T, Colin JF, Boyer N, Martinot M, Degos F, et al. Influence of HIV infection on the response to interferon therapy and the long-term outcome of chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2002;123: 1812–1822.
- [162] Hoffmann CJ, Thio CL. Clinical implications of HIV and hepatitis B coinfection in Asia and Africa. *Lancet Infect Dis* 2007;7:402–409.
- [163] Puoti M, Torti C, Bruno R, Filice G, Carosi G. Natural history of chronic hepatitis B in co-infected patients. *J Hepatol* 2006;44:S65–S70.
- [164] Rockstroh JK. Influence of viral hepatitis on HIV infection. *J Hepatol* 2006;44:S25–S27.
- [165] Soriano V, Puoti M, Bonacini M, Brook G, Cargnel A, Rockstroh J, et al. Care of patients with chronic hepatitis B and HIV co-infection: recommendations from an HIV-HBV International Panel. *Aids* 2005;19:221–240.
- [166] Sulkowski MS. Viral hepatitis and HIV coinfection. *J Hepatol* 2008;48: 353–367.
- [167] Colin JF, Cazals-Hatem D, Liorot MA, Martinot-Peignoux M, Pham BN, Auperin A, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B in homosexual men. *Hepatology* 1999;29:1306–1310.
- [168] Tuma P, Medrano J, Resino S, Vispo E, Madejon A, Sanchez-Piedra C, et al. Incidence of liver cirrhosis in HIV-infected patients with chronic hepatitis B or C in the era of highly active antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2010;15: 881–886.
- [169] Alberti A, Clumeck N, Collins S, Gerlich W, Lundgren J, Palu G, et al. Short statement of the first European Consensus Conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. *J Hepatol* 2005;42: 615–624.
- [170] Rockstroh JK, Bhagani S, Benhamou Y, Bruno R, Mauss S, Peters L, et al. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of chronic hepatitis B and C coinfection in HIV-infected adults. *HIV Med* 2008;9:82–88.
- [171] de Vries-Sluijs TE, Reijnders JG, Hansen BE, Zaaijer HL, Prins JM, Pas SD, et al. Long-term therapy with tenofovir is effective for patients co-infected with human immunodeficiency virus and hepatitis B virus. *Gastroenterology* 2010;139:1934–1941.
- [172] Piroth L, Pol S, Lacombe K, Miallhes P, Rami A, Rey D, et al. Management and treatment of chronic hepatitis B virus infection in HIV positive and negative patients: the EPIB 2008 study. *J Hepatol* 2010;53:1006–1012.
- [173] Yurdaydin C, Idilman R, Bozkaya H, Bozdayi AM. Natural history and treatment of chronic delta hepatitis. *J Viral Hepat* 2010;17:749–756.
- [174] Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. *Lancet* 2011;378:73–85.
- [175] Mederacke I, Bremer B, Heidrich B, Kirschner J, Deterding K, Bock T, et al. Establishment of a novel quantitative hepatitis D virus (HDV) RNA assay using the Cobas TaqMan platform to study HDV RNA kinetics. *J Clin Microbiol* 2010;48:2022–2029.
- [176] Romeo R, Del NE, Rumi M, Russo A, Sangiovanni A, De FR, et al. A 28-year study of the course of hepatitis Delta infection: a risk factor for cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2009;136:1629–1638.
- [177] Niro GA, Smedile A, Ippolito AM, Ciancio A, Fontana R, Olivero A, et al. Outcome of chronic delta hepatitis in Italy: a long-term cohort study. *J Hepatol* 2010;53:834–840.
- [178] Farci P. Treatment of chronic hepatitis D: new advances, old challenges. *Hepatology* 2006;44:536–539.
- [179] Farci P, Mandas A, Coiana A, Lai ME, Desmet V, Van EP, et al. Treatment of chronic hepatitis D with interferon alfa-2a. *N Engl J Med* 1994;330:88–94.
- [180] Niro GA, Ciancio A, Gaeta GB, Smedile A, Marrone A, Olivero A, et al. Pegylated interferon alpha-2b as monotherapy or in combination with ribavirin in chronic hepatitis delta. *Hepatology* 2006;44:713–720.
- [181] Yurdaydin C, Bozkaya H, Karaaslan H, Onder FO, Erkan OE, Yalcin K, et al. A pilot study of 2 years of interferon treatment in patients with chronic delta hepatitis. *J Viral Hepat* 2007;14:812–816.
- [182] Wedemeyer H, Yurdaydin C, Dalekos GN, Erhardt A, Cakaloglu Y, Degertekin H, et al. Peginterferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta. *N Engl J Med* 2011;364:322–331.
- [183] Castelnau C, Le GF, Ripault MP, Gordien E, Martinot-Peignoux M, Boyer N, et al. Efficacy of peginterferon alpha-2b in chronic hepatitis delta: relevance of quantitative RT-PCR for follow-up. *Hepatology* 2006;44: 728–735.
- [184] Farci P, Roskams T, Chessa L, Peddis G, Mazzoleni AP, Scioscia R, et al. Long-term benefit of interferon alpha therapy of chronic hepatitis D: regression of advanced hepatic fibrosis. *Gastroenterology* 2004;126:1740–1749.
- [185] Raimondo G, Brunetto MR, Pontisso P, Smedile A, Maina AM, Saitta C, et al. Longitudinal evaluation reveals a complex spectrum of virological profiles in hepatitis B virus/hepatitis C virus-coinfected patients. *Hepatology* 2006;43:100–107.
- [186] Schaper M, Rodriguez-Frias F, Jardi R, Taberner 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;52:658–664.
- [187] Chu CJ, Lee SD. Hepatitis B virus/hepatitis C virus coinfection: epidemiology, clinical features, viral interactions and treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:512–520.
- [188] Jamma S, Hussain G, Lau DT. Current concepts of HBV/HCV coinfection: co-existence, but not necessarily in harmony. *Curr Hepat Rep* 2010;9: 260–269.
- [189] Donato F, Boffetta P, Puoti M. A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 1998;75:347–354.
- [190] Bellecave P, Gouttenoire J, Gajer M, Brass V, Koutsoudakis G, Blum HE, et al. Hepatitis B and C virus coinfection: a novel model system reveals the absence of direct viral interference. *Hepatology* 2009;50:46–55.
- [191] Potthoff A, Wedemeyer H, Boecher WO, Berg T, Zeuzem S, Arnold J, et al. The HEP-NET B/C co-infection trial: a prospective multicenter study to investigate the efficacy of pegylated interferon-alpha2b and ribavirin in patients with HBV/HCV co-infection. *J Hepatol* 2008;49:688–694.
- [192] Liu CJ, Chen PJ, Lai MY, Kao JH, Jeng YM, Chen DS. Ribavirin and interferon is effective for hepatitis C virus clearance in hepatitis B and C dually infected patients. *Hepatology* 2003;37:568–576.
- [193] Zhou J, Dore GJ, Zhang F, Lim PL, Chen YMA. Hepatitis B and C virus coinfection in the TREAT Asia HIV observational database. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:1510–1518.
- [194] Saitta C, Pontisso P, Brunetto MR, Fargion S, Gaeta GB, Niro GA, et al. Virological profiles in hepatitis B virus/hepatitis C virus coinfection patients under interferon plus ribavirin therapy. *Antivir Ther* 2006;11:931–934.
- [195] Tassopoulos NC, Papaevangelou GJ, Sjogren MH, Roumeliotou-Karayannis A, Gerin JL, Purcell RH. Natural history of acute hepatitis B surface antigen-positive hepatitis in Greek adults. *Gastroenterology* 1987;92:1844–1850.
- [196] 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: 256–263.
- [197] Lee WM, Squires RH, Nyberg SL, Doo E, Hoofnagle JH. Acute liver failure: summary of a workshop. *Hepatology* 2008;47:1401–1415.
- [198] 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;53:774–780.
- [199] Jonas MM, Block JM, Haber BA, Karpen SJ, London WT, Murray KF, et al. Treatment of children with chronic hepatitis B virus infection in the United States: patient selection and therapeutic options. *Hepatology* 2010;52: 2192–2205.

- [200] Jonas MM, Kelly D, Pollack H, Mizerski J, Sorbel J, Frederick D, et al. Safety, efficacy, and pharmacokinetics of adefovir dipivoxil in children and adolescents (age 2 to <18 years) with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2008;47:1863–1871.
- [201] Jonas MM, Little NR, Gardner SD. Long-term lamivudine treatment of children with chronic hepatitis B: durability of therapeutic responses and safety. *J Viral Hepat* 2008;15:20–27.
- [202] Sokal EM, Kelly D, Wirth S, Mizerski J, Dhawan A, Frederick D. The pharmacokinetics and safety of adefovir dipivoxil in children and adolescents with chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Pharmacol* 2008;48: 512–517.
- [203] Gunson RN, Shouval D, Roggendorf M, Zaaijer H, Nicholas H, Holzmann H, et al. Hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) infections in health care workers (HCWs): guidelines for prevention of transmission of HBV and HCV from HCW to patients. *J Clin Virol* 2003;27:213–230.
- [204] Anonymous. FDA pregnancy class definitions. <http://en.wikipedia.org/wiki/Pregnancy_category/>; 2010 [accessed 08.10].
- [205] Anonymous. Antiretroviral Pregnancy Registry. <<http://www.apregistry.com/>>; 2010 [accessed 08.10].
- [206] Bzowej NH. Hepatitis B. Therapy in pregnancy. *Curr Hepat Rep* 2010;9: 197–204.
- [207] del CR, Grosheide PM, Mazel JA, Heijtkink RA, Hop WC, Gerards LJ, et al. Ten-year neonatal hepatitis B vaccination program, The Netherlands, 1982– 1992: protective efficacy and long-term immunogenicity. *Vaccine* 1997;15: 1624–1630.
- [208] Xu WM, Cui YT, Wang L, Yang H, Liang ZQ, Li XM, et al. Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Viral Hepat* 2009;16:94–103.
- [209] Han GR, Cao MK, Zhao W, Jiang HX, Wang CM, Bai SF, et al. A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2011;55:1215–1221.
- [210] Han L, Zhang HW, Xie JX, Zhang Q, Wang HY, Cao GW. A meta-analysis of lamivudine for interruption of mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *World J Gastroenterol* 2011;17:4321–4333.
- [211] van Zonneveld M, van Nunen AB, Niesters HG, de Man RA, Schalm SW, Janssen HL. Lamivudine treatment during pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat* 2003;10:294–297.
- [212] Su GG, Pan KH, Zhao NF, Fang SH, Yang DH, Zhou Y. Efficacy and safety of lamivudine treatment for chronic hepatitis B in pregnancy. *World J Gastroenterol* 2004;10:910–912.
- [213] Shi Z, Yang Y, Ma L, Li X, Schreiber A. Lamivudine in late pregnancy to interrupt in utero transmission of hepatitis B virus: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010;116:147–159.
- [214] Rawal BK, Parida S, Watkins RP, Ghosh P, Smith H. Symptomatic reactivation of hepatitis B in pregnancy. *Lancet* 1991;337:364.
- [215] ter Borg MJ, Leemans WF, de Man RA, Janssen HL. Exacerbation of chronic hepatitis B infection after delivery. *J Viral Hepat* 2008;15:37–41.
- [216] Benaboud S, Pruvost A, Coffie PA, Ekouevi DK, Urien S, Arrive E, et al. Concentrations of tenofovir and emtricitabine in breast milk of HIV-1- infected women in Abidjan, Cote d'Ivoire, in the ANRS 12109 TEmAA Study, Step 2. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:1315–1317.
- [217] Lok AS, Liang RH, Chiu EK, Wong KL, Chan TK, Todd D. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study. *Gastroenterology* 1991;100:182–188.
- [218] Mindikoglu AL, Regev A, Schiff ER. Hepatitis B virus reactivation after cytotoxic chemotherapy: the disease and its prevention. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1076–1081.
- [219] Esteve M, Saro C, Gonzalez-Huix F, Suarez F, Forne M, Viver JM. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. *Gut* 2004;53:1363–1365.
- [220] Evens AM, Jovanovic BD, Su YC, Raisch DW, Ganger D, Belknap SM, et al. Rituximab-associated hepatitis B virus (HBV) reactivation in lymphoproliferative diseases: meta-analysis and examination of FDA safety reports. *Ann Oncol* 2011;22:1170–1180.
- [221] Hsu C, Hsiung CA, Su LJ, 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: 844–853.
- [222] Loomba R, Rowley A, Wesley R, Liang TJ, Hoofnagle JH, Pucino F, et al. Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. *Ann Intern Med* 2008;148:519–528.
- [223] Lalazar G, Rund D, Shouval D. Screening, prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with haematological malignancies. *Br J Haematol* 2007;136:699–712.
- [224] Marzano A, Angelucci E, Andreone P, Brunetto M, Bruno R, Burra P, et al. Prophylaxis and treatment of hepatitis B in immunocompromised patients. *Dig Liver Dis* 2007;39:397–408.
- [225] Cornberg M, Protzer U, Petersen J, Wedemeyer H, Berg T, Jilg W, et al. Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis B virus infection – the German guideline. *Z Gastroenterol* 2011;49:871–930.
- [226] Vigano M, Vener C, Lampertico P, Annaloro C, Pichoud C, Zoulim F, et al. Risk of hepatitis B surface antigen seroreversion after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2011;46:125–131.
- [227] Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Burroughs AK. Liver grafts from anti-hepatitis B core positive donors: a systematic review. *J Hepatol* 2010;52: 272–279.

