

EASL 临床实践指南： 慢性乙型肝炎病毒感染的管理

欧洲肝脏研究学会 *

简介

我们对乙型肝炎（hepatitis B virus, HBV）病毒感染自然史及其相关疾病潜在疗法的理解不断完善。自从 EASL 临床实践指南（clinical practice guidelines, CPGs）于 2008 年起草并在 2009 年早期发表之后，已有新数据可供使用^[1]。本文旨在更新推荐意见，以优化慢性 HBV 感染的管理。本 CPGs 并未充分涉及预防包括疫苗接种。此外，尽管认识得到提高，但不确定的领域仍然存在，因此，临床医师、患者以及公共卫生部门必须继续基于不断演化的证据做出选择。

背景

流行病学与公共卫生负担

全球约 1/3 的人群既往或当前存在 HBV 感染的血清学证据，其中 3.5~4 亿人为慢性 HBV 表面抗原（HBV surface antigen, HBsAg）携带者。慢性 HBV 感染的疾病谱和自然史存在多样性和可变性，可从非活动性携带状态转为进展性慢性乙型肝炎（chronic hepatitis B, CHB），而后者可进一步发展成肝硬化和肝癌（hepatocellular carcinoma, HCC）^[2-4]。HBV 相关终末期肝病或 HCC 的年死亡人数可超过 50~100 万，占当前肝移植病例的

5%~10%^[5-8]。宿主和病毒因素，如合并其他病毒感染，特别是丙型肝炎病毒（hepatitis C virus, HCV）、丁型肝炎病毒（hepatitis D virus, HDV）或人类免疫缺陷病毒（human immunodeficiency virus, HIV），以及其他合并症如酒精滥用和超重，不仅会影响 HBV 感染的自然史，而且可以影响抗病毒方案的疗效^[2-8]。CHB 可表现为乙肝 e 抗原（hepatitis B e antigen, HBeAg）阳性或 HBeAg 阴性。在过去的 10 年中，随着 HBV 感染人群的老龄化和特定 HBV 基因型的优势凸显，HBeAg 阴性 CHB 发病率上升，许多地区如欧洲出现大量病例^[4,9,10]。CHB 的发病率和死亡率与病毒持续复制及肝硬化和 / 或肝癌进展有关。纵向研究表明，未经治疗的 CHB 患者在确诊之后，进展为肝硬化的 5 年累计发生率为 8%~20%。而未经治疗的代偿期肝硬化患者肝脏失代偿的 5 年累计发生率为 20%^[2-4,11-13]。未经治疗的失代偿期肝硬化患者预后差，其 5 年生存率为 14%~35%^[2-4,12]。全球 HCC 发生率增加，绝大部分是由持续的 HBV 和 / 或 HCV 感染引起；目前 HCC 排在最常见癌症的第 5 位，占有癌症的 5% 左右。CHB 患者中 HBV 相关的 HCC 年发生率较高，当确诊为肝硬化时，其 HCC 年发生率为 2%~5%^[13]。然而，HBV 相关的 HCC 发生率因地域而异，其发生率不仅与肝病所处阶段有关，而且可能与接触环境致癌物如黄曲霉素有关。在欧洲和其他一些流行率较低的国家，人口迁移和移民正在改变这一疾病的患病率和发生率。因此，需要实质性的医疗资源来控制这一疾病的全球性负担。

自然史

慢性 HBV 感染是一种动态过程。慢性 HBV 感染的自然史可大致分为 5 个不连续的阶段。

(1) “免疫耐受期”的特征包括 HBeAg 阳性、高水平的 HBV 复制（反映为高水平的血清 HBV DNA）、转

Keywords: Hepatitis B virus; EASL guidelines; Treatment; Interferon alpha; Nucleoside/nucleotide analogues.

Received 28 February 2012; accepted 28 February 2012

Contributors: George Papatheodoridis (Coordinator & EASL Governing Board), Maria Buti, Markus Cornberg, Harry Janssen, David Mutimer, Stanislas Pol, Giovanni Raimondo; **Reviewers:** EASL Governing Board, Geoffrey Dusheiko, Anna Lok, Patrick Marcellin.

* Correspondence: EASL Office, 7 rue des Batoirs, CH-1205 Geneva, Switzerland.

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

E-mail address: easloffice@easloffice.eu (European Association for the Study of the Liver).

Disclaimer:

The Chinese version of this guide is a translation of the original English version and is provided for information purposes only. In case of any discrepancy, the English original will prevail. EASL makes no warranty of any kind with respect to any translated guide.

Clinical Practice Guidelines

表 1 证据分级与推荐 (摘自 GRADE 系统) [32-37]

证据分级	注释	符号
高质量	进一步研究极不可能改变我们在疗效评估中的信心	A
中等质量	进一步研究可能对我们疗效评估中的信心造成重要影响, 并且可能改变评估	B
低或非常低的质量	进一步研究极可能对我们疗效评估中的信心造成重要影响, 并且可能改变评估。任何疗效评估都不确定	C
推荐分级	注释	符号
强推荐	影响推荐强弱的因素包括证据质量、推测的患者重要结局和成本	1
弱推荐	偏好和价值观存在可变性, 或更多的不确定性: 更可能获得弱推荐。 推荐强度不确定; 高成本或资源消耗。	2

氨酶水平正常或较低、轻度或不伴肝脏炎症坏死及伴或不伴缓慢的肝纤维化进展^[2,3,6,8]。该阶段的 HBeAg 自发转阴率非常低。围产期或 1 岁以内感染的患者其免疫耐受期更常见且更为持久。由于伴有严重的病毒血症, 这些患者传染性较强。

- (2) “HBeAg 阳性免疫反应期”的特征包括 HBeAg 阳性、与免疫耐受期相比病毒复制水平较低 (反映为低水平血清 HBV DNA)、转氨酶水平升高或出现波动、中度或重度肝脏炎症坏死, 与免疫耐受期相比肝纤维化进展更快^[2-4,6,8]。该阶段可在免疫耐受数年后出现 (耐受部分突破), 成年期感染患者较常见、可较快达到, 并与特定的抗 HBV 免疫力的成熟相似。HBeAg 阳性免疫反应期可持续数周至数年。HBeAg 自发转阴率增高。该阶段结束时出现抗 HBe 血清学转换。
- (3) “非活动性 HBV 携带状态”见于 HBeAg 血清学转换产生抗 HBe 抗体之后, 其特征为血清 HBV DNA 水平极低或不可测且血清转氨酶正常。将患者归为非活动性 HBV 携带者之前, 最少随访 1 年 (至少每 3~4 个月检测一次) 的谷丙转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT) 和血清 HBV DNA 水平。根据常用临界值 (约 40 IU/ml) ALT 应持续维持在正常范围内^[14], 而血清 HBV DNA 应低于 2000 IU/ml。然而, 一些非活动性 HBV 携带者的 HBV DNA 水平可超过 2000 IU/ml (通常低于 20000 IU/ml) 伴有 ALT 水平持续正常^[14-17]。通常建议 HBV DNA <2000 IU/ml 伴 ALT 升高的患者进行肝活检以评估肝损害的病因。由于感染获得免疫控制, 非活动性 HBV 携带状态的长期结局良好, 大多数患者的肝硬化或 HCC 风险极低^[18-20]。通常在 HBV DNA 持续不可测数年之后, 每年有 1%~3% 的患者自发出现 HBsAg 转阴和血清学转换为抗 HBs 抗体^[15]。另一方

面, 非活动性 HBV 携带者也可进展为 CHB, 通常为 HBeAg 阴性^[21]。因此, 非活动性 HBV 携带者应终身随访, 1 年后应至少每 6 个月检测一次 ALT, 且定期检测 HBV DNA 水平^[14]。对于基线血清 HBV DNA 水平高于 2000 IU/ml 的患者, 更应密切随访, 可采用肝纤维化非侵入性评估, 甚至可考虑肝活检^[14]。研究显示: 非活动性携带者血清 HBsAg 水平 <1000 IU/ml, 而该水平的 HBsAg 偶尔也可见于 CHB 患者^[22]。

- (4) “HBeAg 阴性 CHB”见于免疫反应期 HBeAg 血清学转换产生抗 HBe 抗体之后, 或者非活动性携带状态数年后或数十年之后。该阶段在慢性 HBV 感染自然史中处于免疫反应的后期。其特征为 HBV DNA 和转氨酶水平周期性波动和活性性肝炎^[4,23-25]。处于该反应期的患者为 HBeAg 阴性, 以前核心区 / 或基础核心区启动子区域核苷酸置换的 HBV 病毒体为主, 不能表达或仅表达极低水平的 HBeAg。HBeAg 阴性 CHB 与较低的持久自发缓解率有关^[4,23]。尽管区分非活动性 HBV 携带者与活动性 HBeAg 阴性 CHB 患者十分重要, 但有时也存在一定的难度, 这可能与后者出现自发缓解期有关。前者预后良好、并发症风险极低, 而后者存在活动性肝病, 进展为晚期肝纤维化、肝硬化及后期并发症 (如失代偿期肝硬化和 HCC) 的风险较高。需要参照非活动性携带状态期的要求对患者进行详细的评估, 即最少随访 1 年的血清 ALT (每 3~4 个月检测一次) 和 HBV DNA 水平, 可监测到活动性 HBeAg 阴性 CHB 患者疾病活动的波动状况^[23]。
- (5) HBsAg 消失后的 “HBsAg 阴性期”, 肝脏内可检测到 HBV DNA, 提示存在持续低水平的 HBV 复制^[26]。一般情况下, 血清中检测不到 HBV DNA, 但可检测到抗 HBe 抗体伴或不伴抗 HBs。肝硬化发生前 HBsAg 的消失与结局的改善有关, 包括肝硬化、失

指南

肝病治疗前的评估

首先，应建立慢性 HBV 感染和肝病之间的因果关系，同时评估肝病的严重程度。此外，应建议慢性 HBV 感染患者所有的一级亲属和性伴侣检测 HBV 血清标志物（HBsAg，抗 HBc，抗 HBs），如这些标志物检测为阴性，应接种疫苗（A1）。

并非所有慢性 HBV 感染患者的转氨酶会出现持续升高。处于免疫耐受期的患者和非活动性携带者的 ALT 水平持续正常，而部分 HBeAg 阴性 CHB 患者的 ALT 水平可间歇性正常。因此，适当的纵向长期随访至关重要。

- （1）肝病严重程度的评估指标：生化指标包括谷草转氨酶（aspartate aminotransferase, AST）和 ALT、 γ -谷氨酰转肽酶（gamma-glutamyl transpeptidase, GGT）、碱性磷酸酶、胆红素及血清白蛋白和球蛋白，血细胞计数和凝血酶原时间，以及肝脏超声（A1）。通常情况下，ALT 水平高于 AST，然而，当疾病进展为肝硬化时，该比值可出现反转。肝硬化的特征包括血清白蛋白浓度逐步下降和 / 或（ γ -）球蛋白升高，以及凝血酶原时间延长，常伴有血小板计数下降。
- （2）HBV DNA 检测和 HBV DNA 水平测定是患者诊断、治疗决策和随访监测的基础（A1）。由于实时 PCR 定量检测法的敏感性、特异性和准确性较好且动态范围较宽，因此强烈推荐在随访过程中使用该法^[38-41]（A1）。世界卫生组织（World Health Organization, WHO）已制定 HBV DNA 浓度规范化表达的国际标准^[42]。血清 HBV DNA 水平以 IU/ml 为单位，确保可比性。在同一位患者应使用同一检测方法评估抗病毒治疗的疗效。文稿中所有 HBV DNA 数值均以 IU/ml 为单位，IU/ml=5×（拷贝/ml）。
- （3）系统检查慢性肝病的其他病因，包括合并 HDV、HCV 和 / 或 HIV 感染（A1）。慢性 HBV 感染患者还应检测甲型肝炎病毒抗体（antibody against hepatitis A virus, anti-HAV），如 anti-HAV 检测为阴性，建议接种 HAV 疫苗。应对合并症进行评估，包括酒精性、自身免疫性、脂肪肝或脂肪性肝炎等代谢性肝病（A1）。
- （4）由于肝脏组织学有助判定是否应开始治疗，因此通常推荐肝活检来明确炎症坏死和纤维化的严重程度（A1）。

肝活检的适应证可见本文的治疗适应证部分。肝活检同样有助于评估肝病的其他可能病因如脂肪性肝病。虽然肝活检是一种侵入性操作，但其严重并发症的发生率极低（1/4000~10000）。在准确评估肝损害（特别是纤维化）的严重程度过程中，足够的穿刺活检样本量十分重要（A1）^[43]。对于存在肝硬化临床证据或治疗指征明确而不需要考虑活动分级和纤维化分期的患者，通常不

代偿及 HCC 的风险降低。隐匿性 HBV 感染 [肝脏内可检测到低水平的 HBV DNA (<200 IU/ml)，或血液 HBV DNA 不可测] 的临床意义尚不清楚^[26]。免疫抑制可导致这些患者的 HBV 再激活^[27,28]。在自发或治疗诱导 HBsAg 消失之前发生肝硬化的患者仍存在 HCC 的风险^[29-31]，因此，尽管该情况下的监测成本效益比不明确，但仍应持续监测 HCC(C2)。

方法

此次 EASL CPGs 是对 2009 年早期发表的上一版指南的更新。新版的指南由 EASL 管理委员会选定的 CPGs 专家组制定，经过 2009 HBV CPGs 专家的同行评议，同时获得 EASL 管理委员会的批准。本 CPGs 尽可能以发表的资料为依据，在无法获取证据的情况，参考了专家个人的经验和意见。对 2011 年 9 月前发表的文稿和重要会议的摘要进行了评估。指南中的证据和推荐意见按照证据推荐分级的评估、制订与评价（grading of recommendations assessment development and evaluation, GRADE）进行分级。因此，推荐的程度可以反映相关证据的质量。GRADE 系统的原则已明确。CPGs 证据质量分为三个等级：高（A）、中（B）或低（C）。GRADE 系统有两个级别的推荐意见：强（1）或弱（2）（见表 1）。因此，CPGs 考虑证据质量：

CPG 专家组成员考虑以下问题：

- 治疗前如何评估肝脏疾病？
- 治疗的目标和终点？
- 应答的定义？
- 一线治疗的最佳方法？
- 应答的预测因素？
- 耐药的定义及如何管理耐药？
- 如何监测治疗？
- 何时终止治疗？
- 特殊人群如何治疗？
- 目前未解决的问题有哪些？

证据质量越高，越有可能获得强推荐；数值和选择变化越大，或不确定性越大，越有可能获得弱推荐^[32-37]。未对定义进行分级。由于实际原因，部分文稿中使用月而不是周（如 6 个月和 12 个月分别代替 24 周和 48/52 周）。

Clinical Practice Guidelines

需要肝活检 (A1)。目前, 非侵入性方法受到的关注越来越多, 包括血清标志物和瞬时弹性测定, 这些方法可对肝活检在评估肝纤维化上进行补充或者避免肝活检^[44-51]。瞬时弹性测定是一种在欧洲广泛使用的非侵入性方法, 尽管 ALT 高水平相关的重度炎症对其检测结果可产生混淆作用, 而且在研究中肝脏硬度测定的最佳临界值存在差异, 但是该方法诊断肝硬化的准确性较高^[52,53]。

治疗目标

CHB 的治疗目标是通过预防疾病进展为肝硬化、失代偿肝硬化、终末期肝病、HCC 以及死亡, 改善生活质量和生存率。如果 HBV 复制得到持续抑制, 那么这一目标可以达到。伴随 CHB 组织学活性降低可使肝硬化和 HCC 风险降低 (特别是非肝硬化患者)^[54] (B1)。然而, 由于感染肝细胞核内共价闭合环状 DNA (covalently closed circular DNA, cccDNA) 的持续存在, 因此慢性 HBV 感染不能完全根除, 从而可以解释 HBV 的再次激活^[26,55,56]。此外, HBV 基因组整合到宿主基因组中, 可能促进癌变和 HCC 进展^[57-59]。

治疗终点

治疗必须确保一定程度的病毒学抑制, 进而达到生化缓解, 组织学改善以及并发症的预防。理想的终点是 HBsAg 消失, 但是目前的抗 HBV 药物很少能实现这一目标。因此, 更为实际的终点是诱导持续或维持病毒学缓解。

- (1) 理想的终点是指 HBeAg 阳性和阴性患者, 在停止治疗后持续 HBsAg 消失, 伴或不伴血清学转换为抗 HBs。这一终点不仅与 CHB 活动的完全及最终缓解有关, 而且与长期结局的改善有关 (A1)。
- (2) 满意的终点是指 HBeAg 阴性患者 (基线 HBeAg 阳性患者伴持久抗 HBe 血清学转换或基线 HBeAg 阴性患者) 停止治疗后持续的病毒学和生化学应答, 这一终点与预后改善有关 (A1)。
- (3) 另一个最理想的终点是指未发生抗 HBe 血清学转换的 HBeAg 阳性和阴性患者, 在长期抗病毒治疗过程中维持病毒学缓解 (敏感 PCR 检测 HBV DNA 不可测) (A1)。

应答的定义

应答类型可分为生化学、血清学、病毒学和组织学应答。可在治疗期间和治疗后的若干时间点评估所有应答。根据治疗时机 (治疗中和治疗后) 和治疗方法, 病毒学应答的定义有所不同。本文主要介绍两类治疗 CHB 的药物: 普通或聚乙二醇干扰素 (interferon, IFN 或 pegylated interferon PEG-IFN) 和核苷 / 核苷酸类似物 (nucleoside/

nucleotide analogues, NAs)。

生化学应答是指 ALT 水平复常。可在治疗中、治疗结束时和治疗结束后若干时间点评估生化学应答。由于 ALT 活性通常会随时间波动, 因此治疗后应最少随访 1 年, 至少每 3 个月检测一次 ALT, 以明确停止治疗后的持续生化学应答 (B1)。值得注意的是, 有时评估停止治疗后的持续生化学应答率存在困难, 有些 CHB 患者停药之后的第 1 年, 可在长期生化缓解前出现短暂 (通常 ≤ 3 个月) 的 ALT 升高。在这种情况下, 为明确停止治疗后的持续生化缓解, ALT 升高后密切随访 ALT 至少 2 年似乎是合理的 (C2)。

HBeAg 的血清学应答仅适用于 HBeAg 阳性 CHB 患者, 是指 HBeAg 消失及血清学转换产生抗 HBe。

HBsAg 的血清学应答适用于所有 CHB 患者, 是指 HBsAg 消失和产生抗 HBs。

IFN / PEG-IFN 治疗的病毒学应答:

- 原发性无应答尚未建立。
- 病毒学应答是指 HBV DNA 水平低于 2000 IU/ml, 通常在治疗 6 个月和治疗结束时以及治疗结束后 6 个月和 12 个月进行评估。
- 停止治疗后持续病毒学应答是指治疗结束后至少 12 个月 HBV DNA 水平低于 2000 IU/ml。

NA 治疗的病毒学应答:

- 原发性无应答是指治疗 3 个月后, HBV DNA 从基线水平下降小于 $1 \log_{10}$ IU/ml。
- 病毒学应答是指敏感 PCR 法检测 HBV DNA 不可测。通常根据肝病的严重程度和 NA 的类型, 在治疗期间每 3~6 个月评估一次。
- 部分病毒学应答是指依从性良好的患者治疗至少 6 个月后, HBV DNA 水平降幅超过 $1 \log_{10}$ IU/ml, 但仍可检测到。
- 病毒学突破是指治疗过程中, 与最低点 (最低值) 比较, HBV DNA 水平升高幅度超过 $1 \log_{10}$ IU/ml; 病毒学突破可发生在生化学突破前, 以 ALT 水平升高为特征。NA 治疗过程中出现。病毒学突破的主要原因是治疗依从性差和 / 或选择 HBV 耐药变异株 (耐药) (A1)。
- NA 耐药的特征包括 HBV 变异株的选择性与氨基酸置换降低 NA 的敏感性。耐药可造成治疗原发性无应答或病毒学突破 (A1)。
- 目前 NA 停药不常见。但是, 有些患者可以终止 NA 治疗。NA 停药后持续病毒学应答的定义与 IFN 相似, 即在终止治疗后至少 12 个月, HBV DNA 低于 2000 IU/ml。

表 2 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者经 12 个月（48 周或 52 周）PEG-IFN 和 12 个月（48 周或 52 周）核苷（酸）类似物治疗之后 6 个月的主要研究结果

	PEG-IFN		核苷类似物			核苷酸类似物	
	PEG-IFN-2a	PEG-IFN-2b	拉米夫定	替比夫定	恩替卡韦	阿德福韦	替诺福韦
剂量*	180 μg	100 μg	100 mg	600 mg	0.5 mg	10 mg	245 mg
[参考文献]	[63]	[64]	[63, 65-68]	[68]	[67]	[69, 70]	[70]
抗 HBe 血清学转换 (%)	32	29	16-18	22	21	12-18	21
HBV DNA<60~80 IU/ml (%)	14	7	36-44	60	67	13-21	76
ALT 复常率# (%)	41	32	41-72	77	68	48-54	68
HBsAg 消失率 (%)	3	7	0-1	0.5	2	0	3

* PEG-IFN 为经皮注射，每周 1 次；核苷或核苷酸类似物为口服片剂，每天 1 次。

不同试验中的 ALT 复常定义之间存在差异（如恩替卡韦试验中 ALT 降至 ≤ 1.25 ULN，而替比夫定试验中 ALT 降至 ≤ 1.3 ULN）。

组织学应答是指与治疗前组织学改变相比，炎症坏死的活动性降低（HAI 或 Ishak's 系统评分 ≥ 2），无纤维化进展。

完全性应答是指停止治疗后持续病毒学应答伴 HBsAg 消失。

治疗适应证

HBeAg 阳性和 HBeAg 阴性 CHB 的治疗适应证通常是一样的，主要基于以下 3 个标准：

- 血清 HBV DNA 水平
- 血清 ALT 水平
- 肝病的严重程度

当患者 HBV DNA 水平高于 2000 IU/ml，血清 ALT 水平高于正常上限（upper limit of normal, ULN），肝活检（或已在 HBV 感染患者中验证过的非侵入性标志物）评估肝病的严重程度，通过标准化的评分系统显示中重度活动性炎症坏死和 / 或至少中度以上纤维化，应考虑治疗（A1）。满足上述 HBV DNA 和肝病组织学严重标准的患者，即使 ALT 水平正常，也可开始治疗（A1）。治疗适应证还应考虑年龄、健康状况、HCC 或肝硬化家族史及肝外表现。

以下亚组患者应分别考虑肝活检和治疗：

- **免疫耐受患者：**30 岁以下 HBeAg 阳性患者，ALT 水平持续正常，HBV DNA 水平较高，无任何肝病证据和 HCC 或肝硬化家族史，不需要立即接受肝活检或治疗。但必须至少每 3~6 个月随访一次（B1）。30 岁以上和 / 或 HCC 或肝硬化家族史的患者应考虑肝活检甚至治疗。
- **HBeAg 阴性患者：**ALT 水平持续正常（至少每 3 个月检测一次 ALT，最少持续 1 年以上），2000 IU/ml < HBV DNA < 20000 IU/ml，无任何肝病证据，不需要立即接受肝活检或治疗（B1）。但必须密切随

访，每 3 个月检测一次 ALT，每 6~12 个月检测一次 HBV DNA，至少持续 3 年（C1）。3 年之后，和所有的非活动性慢性 HBV 携带者一样，患者应终身随访。采用非侵入性方法（如 Fibroscan）评估纤维化的程度对这些患者可能有用（C2）。

- **明显活动的 CHB 患者：**HBeAg 阳性和阴性患者，ALT > 2 ULN，血清 HBV DNA > 20000 IU/ml，即使没有肝活检，也可以开始治疗（B1）。肝活检可为这些患者提供其他有用的信息，但是通常不会改变治疗决策。对于未接受肝活检而开始治疗的患者，采用非侵入性方法评估纤维化的程度，最重要的是明确或排除肝硬化，非常有帮助（B1）。
- **可检测到 HBV DNA 的代偿期肝硬化患者，**即使 ALT 水平正常，必须考虑治疗（B1）。
- **可检测到 HBV DNA 的失代偿期肝硬化患者，**需要立即接受 NA 抗病毒治疗。临床表现的显著改善与病毒复制的控制有关^[60-62]。然而，抗病毒治疗可能还不足以挽救一些极晚期的肝病患者，这些患者应同时考虑肝移植（A1）。

当前治疗的结果

现有的 CHB 治疗药物包括 IFN、PEG-IFN 和 6 种 NA。NA 可分为核苷类似物（拉米夫定，替比夫定，恩曲他滨，恩替卡韦）和核苷酸类似物（阿德福韦和替诺福韦）。大多数欧洲国家未批准 PEG-IFN-2b 和恩曲他滨用于 HBV 的治疗。拉米夫定、阿德福韦、恩替卡韦和替诺福韦已在欧洲经获准用于 HBV 的治疗，而恩曲他滨和替诺福韦片剂已获准用于 HIV 的治疗。这些药物的疗效已经接受了 1 年随机对照试验的评估（替比夫定为 2 年）。有时可以从现有随机试验的延续性研究中获取亚组患者和若干队列研究的长期结果。表 2 和表 3 显示来自不同试验的药物应答率。这些试验采用不同的 HBV DNA 检

Clinical Practice Guidelines

表 3 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎患者经 12 个月（48 周）PEG-IFN 和 12 个月（48 或 52 周）核苷（酸）类似物治疗之后 6 个月的主要研究结果

	PEG-IFN		核苷类似物		核苷酸类似物	
	PEG-IFN-2a	拉米夫定	替比夫定	恩替卡韦	阿德福韦	替诺福韦
剂量 *	180 μg	100 mg	600 mg	0.5 mg	10 mg	245 mg
[参考文献]	[91]	[68, 90-92]	[68]	[92]	[70, 93]	[70]
HBV DNA <60~80 IU/ml (%)	19	72-73	88	90	51-63	93
ALT 复常率 # (%)	59	71-79	74	78	72-77	76
HBsAg 消失率 (%)	4	0	0	0	0	0

* PEG-IFN-2a 为皮下注射，每周 1 次；核苷或核苷酸类似物为口服片剂，每天 1 次。

不同试验中的 ALT 复常定义之间存在差异（如恩替卡韦试验中 ALT 降至 ≤ 1.25 ULN，而替比夫定试验中 ALT 降至 ≤ 1.3 ULN）。

测法，所有药物间均为非头对头比较。

(1) HBeAg 阳性患者

12 个月 PEG-IFN 治疗之后 6 个月和 12 个月 NA 治疗之后 6 个月的应答率见表 2^[63-70]。PEG-IFN 的抗 HBe 血清学转换率为 30%，而 NA 约为 20%。6 个月疗程和 / 或低剂量的 PEG-IFN-2a 应答率低于推荐的 12 个月疗程^[71]。PEG-IFN 初始治疗 6 个月抗 HBe 血清学转换率增加^[63,72]。抗 HBe 血清学转换率可随 NA 的继续治疗而提高^[73-78]，然而，一旦出现耐药，其 HBe 血清学转换率会受到影响^[79]。与 PEG-IFN 治疗比较，NA 停药后的抗 HBe 血清学转换不持久^[79-82]（B1）。更强效的药物（恩替卡韦和替诺福韦）治疗后的抗 HBe 血清学转换持久性尚需要进一步评估。对于治疗依从性良好的患者，恩替卡韦或替诺福韦持续治疗 3 年及 3 年以上，病毒学缓解率可维持在 90% 以上^[78,83-85]。

关于治疗 12 个月之后的 HBsAg 消失率，PEG-IFN 为 3%~7%，拉米夫定为 1%，阿德福韦为 0%，恩替卡韦为 2%，替比夫定为 0.5%，替诺福韦为 3%^[63-70]。PEG-IFN 治疗结束之后，停药后持续病毒学应答患者^[72,86-88]与 NA 延续治疗患者的 HBsAg 消失率均增加^[77,78,84,85,89]。

(2) HBeAg 阴性患者

12 个月 PEG-IFN 治疗之后 6 个月的应答率和 12 个月 NA 治疗之后 6 个月的应答率见表 3^[68,70,90-93]。12 个月 PEG-IFN 治疗之后 6 个月的停药病毒学应答率为 20%，而 12 个月 NA 治疗之后 6 个月的停药病毒学应答率 < 5%^[90-92,94,95]。对于治疗依从性好的患者，恩替卡韦或替诺福韦治疗 3~5 年及 3~5 年以上，病毒学缓解率可维持在 95% 以上^[84,96]。

关于 12 个月治疗之后的 HBsAg 消失率，PEG-IFN-2a（在治疗结束之后 6 个月）为 3%，而拉米夫定、阿德福韦、恩替卡韦、替比夫定或替诺福韦均为 0%^[68,70,90-93]。PEG-IFN-2a 治疗 3 年后的 HBsAg 消失率增加至 9%，治疗 5 年后的 HBsAg 消失率可增加至 12%^[97,98]。相反，NA

治疗 HBeAg 阴性 CHB 患者最初 4~5 年的 HBsAg 消失十分罕见^[77,84,99,100]。

应答预测因素

后续应答的某些常见基线和治疗中的预测因素已经明确。对于现有抗病毒治疗的应答预测因素，不同的药物在不同的时间点存在差异。预测因素有助指导起始和继续抗病毒治疗。

(1) 以 IFN/PEG-IFN 为基础的治疗

• 治疗前的因素

HBeAg 阳性 CHB，抗 HBe 血清学转换的预测因素为低病毒载量（HBV DNA < 2 × 10⁸ IU/ml），血清 ALT 水平高（2~5 ULN 以上），HBV 基因型和肝活检显示活动性为高分（至少 A2）^[63,64,101,102]（B2）。与 HBV 基因型 D 和 C 相比，PEG-IFN 治疗后，基因型 A 和 B 的抗 HBe 血清学转换率与 HBsAg 消失率更高^[63,64,103,104]。

对于 HBeAg 阴性 CHB，还没有较强的治疗前病毒学应答预测因素。

• 治疗期间

HBeAg 阳性 CHB，12 周 HBV DNA 降至 < 20000 IU/ml，50% 的患者可能出现抗 HBe 血清学转换^[105]，而 HBV DNA 下降后免疫诱导的 ALT 发作与频繁出现的抗 HBe 血清学转换有关^[106]（B2）。近期资料显示，12 周时 HBsAg 水平降至 1500 IU/ml 以下是抗 HBe 血清学转换强有力的预测因素^[107,108]（C2），而 12 周 HBsAg 水平 > 20000 IU/ml 或未出现降低与极低的抗 HBe 血清学转换率有关^[107-109]（C2）。24 周 HBeAg 水平也可预测抗 HBe 血清学转换^[105]（B2）。

HBeAg 阴性 CHB 12 周 HBV DNA 降至 < 20000 IU/ml，存在 50% 的可能性出现停药后的持续应答^[110]。对于欧洲 D 基因型的 HBeAg 阴性患者，HBsAg 无下

表 4 (PEG-) IF 与 NA 治疗慢性乙型肝炎的主要优势和劣势

	(PEG-)IFN	NAs
优势	<ul style="list-style-type: none"> • 有限疗程 • 不会产生耐药 • 治疗 12 个月较高的抗 HBe 和抗 HBs 血清转换率 	<ul style="list-style-type: none"> • 抗病毒效果强 • 耐受性良好 • 口服
劣势	<ul style="list-style-type: none"> • 抗病毒效果中等 • 耐受性差 • 存在不良事件风险 • 皮下注射 	<ul style="list-style-type: none"> • 无限疗程 • 存在耐药风险 • 长期安全性未知

降同时 HBV DNA 降幅 $< 2 \log_{10}$ IU/ml 似乎是无应答的预测因素^[111,112] (B2)。若干近期报道显示, HBsAg 下降是停药后持续病毒学应答和 HBsAg 消失的预测因素^[113-115], 然而, 尚需进一步的研究阐明如何在临床实践患者管理中使 HBsAg 水平的应用得到优化。

(2) 以 NA 为基础的治疗

• 治疗前因素

HBeAg 阳性 CHB, 治疗前预测抗 HBe 血清学转换的因素是低病毒载量 (HBV DNA $< 2 \times 10^8$ IU/ml), 血清 ALT 水平高, 肝活检显示活动性高分^[69,70,77,116] (A1)。HBV 基因型不影响任何 NA 的病毒学应答^[117] (A1)。

• 治疗期间

拉米夫定或替比夫定治疗 24 周或阿德福韦治疗 48 周的病毒学应答 (HBV DNA 不可测) 与较低的耐药发生率有关, 也就是说 HBeAg 阳性和 HBeAg 阴性患者持续病毒学应答的可能性得到提高, 而且 HBeAg 阳性患者抗 HBe 血清学转换的可能性更高^[77,100,118,119] (B1)。

HBeAg 阳性患者 NA 治疗期间, HBsAg 下降可识别后续 HBeAg 或 HBsAg 消失的患者^[120-122] (C2)。

治疗策略: 如何治疗

目前, HBeAg 阳性和 HBeAg 阴性 CHB 患者有两种不同的治疗策略: (PEG-) IFN 或 NA 有限疗程治疗和 NA 长期治疗。

理论上, (PEG-) IFN 的主要优点是不会出现耐药, 对 HBV 感染具有潜在的免疫调控作用, 有机会获得停药后持续的病毒学应答, 达到和维持 HBV DNA 不可测的患者中会出现 HBsAg 消失。(PEG-) IFN 治疗的主要缺点为副作用频繁和皮下注射。(PEG-) IFN 的禁忌症包括 HBV 相关的失代偿期肝硬化或自身免疫性疾病, 未控制的重度抑郁或精神病患者及妊娠期患者 (A1)。

恩替卡韦和替诺福韦是强效 HBV 抑制剂, 具有高耐药屏障^[67,70,78,85,92,123] (图 1), 因此, 可将二者放心地用作

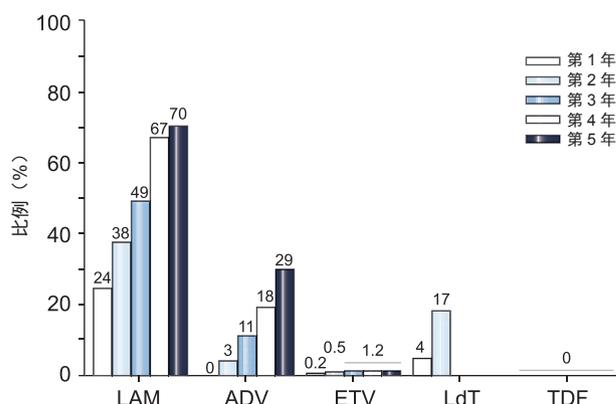


图 1 慢性乙型肝炎核苷 (酸) 初治患者拉米夫定 (LAM)、阿德福韦 (ADV)、恩替卡韦 (ETV)、替比夫定 (LdT) 和替诺福韦 (TDF) 关键试验中的 HBV 累计耐药发生率。计算方法参见^[41]。这些试验包含的人群不同, 采用的入选标准和排除标准不同, 随访终点也存在差异。

一线单药治疗^[1] (A1)。

如果高耐药屏障的强效药物无法获取或不适合, 那么只能使用其他 3 种 NA 治疗 CHB (A1)。拉米夫定是一种廉价的药物, 但长期使用耐药率极高^[124-127]。阿德福韦疗效差, 价格高于替诺福韦, 耐药率较高^[70,85,100]。替比夫定是一种强效的 HBV 抑制剂, 但由于其耐药屏障较低, 因此, 对于基线 HBV DNA 水平高及治疗 6 个月后仍检测到 HBV DNA 的患者, 其耐药发生率高^[68,77]; 对于基线低病毒血症 (HBeAg 阳性患者 $< 2 \times 10^8$ IU/ml, HBeAg 阴性患者 $< 2 \times 10^6$ IU/ml) 及治疗 6 个月后 HBV DNA 不可测的患者, 替比夫定的耐药率相对较低^[77,128]。

(1) (PEG-) IFN 或 NA 的有限疗程治疗。这一策略旨在实现停药后的持续病毒学应答 (A1)。

- (PEG-) IFN 有限疗程治疗。在 CHB 治疗中, PEG-IFN 替代普通 IFN 主要是由于易于使用 (每周一次)。对于 HBeAg 阳性患者, 主要推荐 48 周

Clinical Practice Guidelines

表5 常见HBV耐药变异株的交叉耐药数据。左栏为氨基酸置换位点。每种药物的敏感程度: S(敏感), I(中度敏感/敏感性降低), R(耐药)^[139]。

HBV 变异株	敏感性				
	拉米夫定	替比夫定	恩替卡韦	阿德福韦	替诺福韦
野生型	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

的 PEG-IFN 治疗, 可获得最大可能的 HBe 血清学转换。由于实践过程中作为唯一的选择推荐, 48 周的 PEG-IFN 治疗可在有限疗程治疗后带来停药后的持续应答, 因此该推荐也可用于 HBeAg 阴性患者。提供 (PEG-) IFN 与 NA 的优势、不良反应和便利的详细信息对比 (表 4), 以便患者能够参与决策 (A1)。

PEG-IFN 联合拉米夫定治疗病毒学应答较高, 但停药后未出现较高的病毒学或血清学应答率^[63,64,91]。PEG-IFN 联合替比夫定治疗具有强效的抗病毒效果, 但由于存在严重的多发性神经病高风险而禁用^[129]。因此, 目前不推荐 PEG-IFN 联合拉米夫定或替比夫定治疗 (A1)。由于 PEG-IFN 联合其他 NA 治疗的疗效和安全性方面的信息有限, 因此目前不推荐此类联合治疗。

- 治疗中出现抗 HBe 血清学转换的 HBeAg 阳性患者, NA 有限疗程治疗是切实可行的。然而, 由于疗程取决于抗 HBe 血清学转换出现的时机和抗 HBe 血清学转换后治疗的持续性, 因此, 在治疗前无法预测疗程。停用 NA 后, 至少低效的药物治疗的抗 HBe 血清学转换不持久, 大部分患者停药后需要密切监测病毒学变化。尝试有限疗程的 NA 治疗方案时应选用最强效且耐药屏障最高的药物, 以快速降低病毒血症水平至不可测水平, 同时避免 HBV 耐药引起的病毒学突破 (A1)。一旦在 NA 治疗过程中发生抗 HBe 血清学转换, 应继续治疗 12 个月^[130]; 预期有 40%~80% 的患者停药后可实现持久的应答 (持续抗 HBe 血清学转换)^[79,80,130-134] (B1)。

(2) NA 的长期治疗。对于预期不能或无法达到停药后持续病毒学应答而需要继续治疗的患者, 即 HBeAg 阴性患者和未出现抗 HBe 血清学转换的 HBeAg 阳性患者,

这一治疗策略是必要的。该策略也推荐用于肝硬化患者, 不论其 HBeAg 状态如何或治疗中是否出现抗 HBe 血清学转换 (C1)。

最佳耐药性且最强效的药物, 即替诺福韦和恩替卡韦应用作一线单药治疗 (A1)。无论使用何种药物, 达到和维持 HBV DNA 水平不可测 (实时 PCR 检测) 最为理想 (B1)。恩替卡韦和替诺福韦的长期疗效、安全性和耐受性仍不清楚。替诺福韦或恩替卡韦单药治疗 3 年或 3 年以上的绝大多数患者可获得持续的病毒学缓解^[78,84,85] (A1)。

目前尚无证据表明 NA 初治患者采用初始联合治疗较恩替卡韦或替诺福韦单药治疗有更显著的优势^[135] (C1)。

治疗失败

区分原发性无应答、部分病毒学应答和病毒学突破至关重要^[41,136]。

(1) 原发性无应答。恩替卡韦或替诺福韦, 替比夫定或拉米夫定治疗后原发性无应答十分少见。对 NA 治疗原发性无应答的患者, 检查其依从性十分重要。对于依从性良好的原发性无应答患者, 通过 HBV 病毒株基因分型识别可能的耐药突变, 有助于挽救策略的制定, 该挽救策略一定是以尽早合理的换用更强效且能阻止 HBV 耐药变异株的药物为基础 (B1)。

与其他 NA 相比, 由于抗病毒疗效不佳, 阿德福韦治疗的原发性无应答更为常见 (约 10%~20%)。对阿德福韦原发性无应答的 NA 初治患者, 推荐尽早换用替诺福韦或恩替卡韦 (B1)。

(2) 部分病毒学应答。所有 NA 均可能出现部分病毒学应答。检查患者的依从性至关重要。

对于使用拉米夫定或替比夫定 (低耐药基因屏障的药物) 24 周时发生部分病毒学应答的患者, 或使用阿德福韦 (耐药

出现相对较晚的中效药物) 48 周时发生部分应答的患者, 推荐换用无交叉耐药的更强效药物(恩替卡韦或替诺福韦)(A1)。

目前对使用恩替卡韦或替诺福韦(强效高耐药基因屏障高的药物)治疗获得部分病毒学应答患者的最佳处理方法存在争议。对于治疗 48 周时出现部分病毒学应答的此类患者, 必须考虑其 48 周时的 HBV DNA 水平与病毒动力学。由于这两种药物长期单药治疗病毒学应答率上升且耐药率极低, 因此, 血清 HBV DNA 水平下降的患者可继续采用同一药物(恩替卡韦或替诺福韦)治疗^[137](B1)。有些专家建议加用其他药物, 以预防长期治疗过程中出现的耐药, 特别是对于少数依从性良好但 HBV DNA 水平未进一步下降的患者(C2)。

(3) 病毒学突破。依从性良好患者发生病毒学突破与 HBV 耐药有关。尽管对于拉米夫定或替比夫定单药治疗有明确病毒学突破的 NA 初治患者, 没有绝对必要进行基因型耐药检测, 但是对于已明确病毒学突破且依从性良好的患者, 可进行基因型耐药检测(B1)。不同 NA 治疗 5 年的耐药率见图 1。恩替卡韦和替诺福韦初治患者的 5 年耐药率分别为 < 1.5% 与 0%^[78,123], 因此, 恩替卡韦或替诺福韦初治患者的病毒学突破通常与药物依从性差有关。

耐药风险与基线 HBV DNA 水平高、HBV DNA 下降缓慢以及既往未选用最佳 NA 治疗有关。可通过 HBV DNA 监测尽早在生化学突破(ALT 升高)之前识别耐药, 同时鉴别耐药突变的类型, 以调整治疗策略。实际上, 临床与病毒学研究已证实, 出现病毒载量增加后尽早调整治疗方案可带来获益^[99,138](B1)。

对于耐药患者, 应使用无交叉耐药且最强效的抗病毒药物进行合适的挽救治疗, 从而把产生多重耐药株的风险降至最低(A1)。应注意的是, 由于存在多重耐药株的高风险, 应严格避免低屏障的中高耐药风险药物(拉米夫定、阿德福韦和替比夫定)进行单药序贯治疗(C1)。表 5 显示常见 HBV 耐药变异株交叉耐药方面的数据^[139]。

对于拉米夫定耐药的患者, 根据当前的证据, 大多数专家认为换用替诺福韦与加用替诺福韦疗效相当^[140]。对于阿德福韦耐药的患者, 换用恩替卡韦或替诺福韦, 或换用替诺福韦联合恩曲他滨替诺福韦(单片剂)^[141,142]。由于阿德福韦耐药存在病毒学突破, 因此对于血清 HBV DNA 水平高的患者, 替诺福韦单药治疗的疗效不佳^[140]。对于替比夫定耐药的患者, 最好换用或加用替诺福韦^[136]。由于少数患者出现恩替卡韦耐药的资料较少, 因此, 此类患者最好换用或加用替诺福韦^[136]。迄今为止, 尚无替诺福韦耐药方面的报道。对于这类患者, 推荐其在专业实验室检测基因型耐药和表型耐药, 以明确交叉耐药情况。对于替诺福韦耐药的患者, 最好加用核苷类似物联合治疗, 如患者既往无拉米夫定耐药, 可换用恩替卡韦。对于多重耐

药的患者, 基因型耐药检测非常有价值, 应联合核苷类似物和核苷酸类似物(首选替诺福韦)治疗。

- 拉米夫定耐药: 换用替诺福韦(如无法获取替诺福韦, 可加用阿德福韦)(B1)。
- 阿德福韦耐药: 如在阿德福韦治疗之前为 NA 初治患者, 可换用恩替卡韦或替诺福韦(B1); 对于高病毒血症的患者, 优先选择恩替卡韦(C2); 如患者既往存在拉米夫定耐药, 可换用替诺福韦同时加用一种核苷类似物(C1)。
- 替比夫定耐药: 换用或加用替诺福韦(如无法获取替诺福韦, 可加用阿德福韦)(C1)。
- 恩替卡韦耐药: 换用或加用替诺福韦(如无法获取替诺福韦, 可加用阿德福韦)(C1)。
- 替诺福韦耐药: 迄今为止, 尚未检测到替诺福韦耐药, 因此, 尚无此方面的经验。如出现替诺福韦耐药, 加用恩替卡韦、替比夫定、拉米夫定或恩曲他滨似乎是合理的(C2)。如患者既往未经拉米夫定治疗, 则可换用恩替卡韦, 对于既往拉米夫定耐药的患者, 优先加用恩替卡韦(C2)。

如何监测治疗与停药

PEG-IFN 有限疗程治疗

对于 PEG-IFN 治疗的患者, 应每月检测全血细胞计数和血清 ALT 水平, 每 3 个月检测 TSH。所有患者应在治疗的 12 个月中监测安全性。

- 对于 HBeAg 阳性患者, 应在治疗 6 个月和 12 个月及治疗后的 6 个月和 12 个月检测 HBeAg 和抗 HBe 抗体以及血清 HBV DNA 水平。预期的结局包括停药后持续抗 HBe 血清学转换, ALT 复常及血清 HBV DNA < 2000 IU/ml (A1)。由于 HBV DNA 不可测与 HBsAg 消失显著变化有关, 因此随访时 HBV DNA 不可测(实时 PCR 检测)是最佳的结局(B1)。对于 PEG-IFN 治疗出现抗 HBe 血清学转换的 HBeAg 阳性患者, 由于存在 HBeAg 血清学逆转或进展为 HBeAg 阴性 CHB 的可能性, 因此这类患者需要长期随访^[81,82](A1)。由于 HBsAg 消失率随时间推移而增加, 因此一旦 HBV DNA 不可测, 抗 HBe 血清学转换后, 应每间隔 12 个月检测一次 HBsAg^[87]。HBsAg 转阴的患者应检测抗 HBs。对于 PEG-IFN 治疗 3~6 个月 HBV DNA 和/或 HBsAg 水平快速下降的患者, 其应答可能性增加。相反, 对于 PEG-IFN 治疗 3 个月未达到血清 HBsAg 水平 < 20000 IU/ml 或任何程度的 HBsAg 下降, 其出现抗 HBe 血清学转换的可能性低^[107-109], 因此, 这类患者应考虑停用 PEG-IFN (C2)。
- 对于 HBeAg 阴性患者, 应在治疗的 6 个月和 12 个月及治疗后的 6 个月和 12 个月检测血清 HBV DNA

Clinical Practice Guidelines

水平。停药后 HBV DNA < 2000 IU/ml 的持续病毒学应答通常与肝病缓解有关。通常 HBV DNA 不可测(实时 PCR 检测)是停药后理想和期望的持续应答,其长期 HBsAg 消失的可能性更高。如 HBV DNA 仍不可测,应每间隔 12 个月检测一次 HBsAg (B1)。HBsAg 转阴的患者应检测抗 HBs。由于将来仍存在疾病再发的风险,因此对于一个疗程 PEG-IFN 治疗后 12 个月获得停药后持续应答的 HBeAg 阴性患者,需要长期随访,但这种风险可能性可随时间推移而降低^[143](A1)。对于 HBeAg 阴性患者,特别是 D 基因型的患者,如果 3 个月 PEG-IFN 治疗未能获得任何程度的血清 HBsAg 水平降低和血清 HBV DNA 水平 $\geq 2 \log_{10}$ IU/ml 的降幅,那么其应答的可能性极低,因此,应考虑停用 PEG-IFN^[111,112] (B2)。

HBeAg 阳性患者 NA 有限疗程治疗

NA 有限疗程治疗的目的是维持停药后抗 HBe 血清学转换,HBV DNA < 2000 IU/ml 和 ALT 复常,甚至 HBsAg 清除 (A1)。应每 6 个月检测一次 HBeAg 和抗 HBe。治疗期间应每 3~6 个月检测一次 HBV DNA (敏感的 PCR 检测)。HBV DNA 水平不可测(实时 PCR 检测)及随后的抗 HBe 血清学转换与生化学及组织学应答有关。研究显示,可在抗 HBe 血清学转换之后 12 个月停用 NA (B1)。由于较难维持血清学和/或病毒学应答,有些抗 HBe 血清学转换后停用 NA 的患者,可能需要再次治疗^[79,80,131-134]。因此,对于这类患者,特别是伴有严重肝纤维化或肝硬化的患者,需要 NA 继续治疗,直至 HBsAg 消失或不伴抗 HBs (C1)。抗 HBe 血清学转换之后,应每间隔 12 个月检测一次 HBsAg,然而,在 NA 治疗期间或治疗后,HBsAg 消失不常见(表 2)。

NA 长期治疗

理想情况下,HBV DNA 应降至实时 PCR 检测的不可测水平(即 < 10~15 IU/ml)以避免耐药。因此,HBV DNA 监测是检测治疗成败的关键 (A1)。应在第 3 个月时检测 HBV DNA 水平以明确病毒学应答的情况,然后每 3~6 个月检测一次。在高耐药屏障药物(恩替卡韦或替诺福韦)治疗期间,一旦依从性和疗效良好,那么可减少随访监测 HBV DNA 的频率 (C1)。

NA 经肾脏代谢,肌酐清除率 < 50 ml/min 的患者推荐适当调整剂量 (A1)。因此,所有 NA 起始治疗的患者,均应在治疗前检查血清肌酐水平和肌酐清除率估计值 (A1)。此外,所有患者均应评估基线时肾脏风险。肾脏高危风险包括:失代偿期肝硬化、肌酐清除率 < 60 ml/min、高血压控制不佳、蛋白尿、糖尿病控制不佳、活动性肾小球肾炎、伴随的肾毒性药物、实体器官移植。据报道除替比夫定似乎可改善肌酐清除率外,所有 NA 治疗均存在轻

微的肾脏功能降低^[144] (C1)。核苷酸类似物特别是阿德福韦,潜在的肾毒性似乎较高^[145] (B1)。因此,阿德福韦或替诺福韦治疗期间,CHB 患者通过血肌酐(肌酐清除率估计值)和血清磷酸盐水平监测肾脏不良反应目前是合理的,同时核苷类似物治疗期间,肾脏高危风险 CHB 患者通过血肌酐(肌酐清除率估计值)监测肾脏不良反应也是合理的 (C1)。对于无肾功能恶化和肾脏低风险的患者,其肾功能监测的频率可为治疗第 1 年每 3 个月监测一次,此后每 6 个月监测一次,而对于无肾功能恶化和肾脏高风险的患者,其肾功能监测的频率第 1 年每 3 个月每月监测一次,此后每 6 个月监测一次 (C2)。如肌酐清除率 < 60 ml/min 或血清磷酸盐水平 < 2 mg/dl,则应密切监测 (C1)。

不同程度肝损害患者的药物浓度相似,但尚无充足的研究证实。替诺福韦治疗的 HIV 阳性患者骨密度下降罕有报道。评估替诺福韦治疗 CHB 患者的骨密度研究正在进行。恩替卡韦治疗 CHB 患者的癌变长期监测也在进行当中。替比夫定治疗 CHB 患者的肌病罕有报道。若干 NA 的联合治疗包括替诺福韦和恩替卡韦的长期安全性目前尚不清楚。

严重肝病患者的治疗

肝硬化患者的治疗

PEG-IFN 可增加晚期肝硬化患者菌血症感染和肝脏失代偿风险^[146]。然而,PEG-IFN 的治疗方案与 CHB 相似,可用于治疗代偿良好的肝硬化患者^[147] (A1)。由于在 NA 中具有强效和极低的耐药风险,因此优先选择替诺福韦或恩替卡韦单药治疗^[148,149] (A1)。此类患者不应使用拉米夫定。由于肝硬化患者可出现乙肝恶化而需要紧急处理,因此,治疗第 1 年至少每 3 个月密切监测一次 HBV DNA 水平直至 HBV DNA 不可测十分重要。可见,肝硬化患者需要长期治疗,密切检测耐药和复发。

临床研究表明,持久和有效的抑制 HBV DNA 可使患者病情稳定,预防进展为失代偿肝病^[54,99] (A1)。据报道,病毒持久抑制的患者可出现肝纤维化消退甚至肝硬化逆转^[150]。然而,由于仍然存在 HCC 的风险,因此尽管 NA 治疗后出现病毒学缓解,仍须长期监测 HCC^[151,152] (B1)。

肝硬化患者通常应无限期接受 NA 持续治疗。在至少 12 个月的巩固治疗之后,对于 HBeAg 阳性患者,如达到明确的抗 HBe 血清学转换或理想的 HBsAg 消失和抗 HBs 血清学转换,可停止治疗,同样对于 HBeAg 阴性患者,如达到明确的 HBsAg 消失和抗 HBs 血清学转换亦可停止治疗 (B1)。

失代偿期肝硬化患者的治疗

由于抗病毒治疗较为复杂而且可能需要肝移植,因

此失代偿期肝硬化患者应在专门的肝病科接受治疗。为预防病情再发，不论 HBV DNA 水平如何，应进行抗病毒治疗。

对于失代偿期肝硬化患者，禁用 (PEG-) IFN。应使用恩替卡韦或替诺福韦 (A1)。批准用于失代偿期肝硬化患者的恩替卡韦剂量为 1 mg (替代治疗代偿性肝病的 0.5 mg)，每日一次。近期研究显示，这两种药物至少在治疗的第 1 年是安全有效的^[60-62]。据报道，部分 NA 特别是恩替卡韦治疗的晚期失代偿期肝硬化患者 (MELD 评分 > 20) 可发生乳酸性酸中毒^[153]。因此，在这种情况下，应密切监测临床和实验室指标 (A1)。对于肌酐清除率低 (< 50 ml/min) 的患者，所有 NA 的剂量均应调整 (A1)。

NA 治疗 3~6 个月以上，失代偿期肝硬化患者可出现缓慢的临床改善，可避免肝移植。推荐此类患者接受终身治疗。即便 NA 治疗有效，患者 HCC 风险仍然较高，因此，必须长期监测 HCC^[152] (A1)。一些 Child-Pugh 或 MELD 评分高的晚期肝病可能已进展至不可逆点，治疗已无获益，这样就需要肝移植^[154]。在这种情况下，NA 治疗可降低 HBV DNA 至不可测水平，从而降低移植期间 HBV 复发的风险^[155]。

肝移植后乙肝复发的预防

既往移植肝 HBV 感染复发是一个主要问题。推荐所有 HBsAg 阳性 HBV 相关的终末期肝病或 HCC 患者移植前使用强效高耐药屏障的 NA 以获得 HBV DNA 尽可能的最低水平^[155-158] (A1)。拉米夫定和 / 或阿德福韦联合乙型肝炎免疫球蛋白 (hepatitis B immunoglobulin, HBIg) 可将移植感染风险降低至 10% 以下^[155,157,158]。关于较短疗程和较低剂量的 HBIg 以及其他预防策略，包括恩曲他滨与替诺福韦联合治疗或恩替卡韦单药治疗，目前正在研究当中。近期研究表明恩替卡韦单药治疗预防 HBV 复发安全有效^[159]。也有关于恩曲他滨与替诺福韦加用或不加用 HBIg 的安全性及有效性的初步报道^[160]。在肝移植情况下，由于同时使用钙调磷酸酶抑制剂，应始终考虑肾毒性，密切监测肾功能 (C1)。

特殊人群的治疗

合并 HIV 感染的患者

HIV 阳性的 CHB 患者在鸡尾酒疗法 (highly active antiretroviral therapy, HAART) 之前不仅肝硬化风险增加，而且 HCC 风险也较高^[161-167]。由于免疫重建，HIV 治疗可导致乙型肝炎发作，但替诺福韦联合恩曲他滨或拉米夫定长期治疗 HBV/HIV 合并感染患者的肝硬化风险极低^[168]。根据 HBV DNA 水平、血清 ALT 水平和组织学损害，HIV 阳性患者的治疗适应证与 HIV 阴性患者一

样^[169]。根据近期 HIV 指南，推荐大多数合并感染的患者一开始就应同时治疗 HIV 和 HBV^[170]。建议替诺福韦联合恩曲他滨或拉米夫定加用第 3 种有效治疗 HIV 的药物^[170,171] (A1)。早期双抗 HIV 和 HBV 治疗的有力证据已简化了推荐意见关于不考虑免疫学、病毒学与组织学改变情况下替诺福韦和恩曲他滨或拉米夫定在 HBV-HIV 合并感染的患者中的广泛应用^[172] (B1)。

对于少数 CD4 计数 > 500/ml 的患者，可在抗 HIV 治疗方案制定前治疗 HBV；PEG-IFN、阿德福韦与替比夫定尚未证实可有效治疗 HIV，可优先选择^[170]。然而，如果这两种低耐药屏障 NA 中的任何一个药物，治疗 12 个月后未达到 HBV DNA 水平不可测这一目标，则应考虑抗 HIV 治疗。拉米夫定、恩替卡韦和替诺福韦可有效地治疗 HBV 和 HIV，但由于存在 HIV 耐药风险，因此，对于合并感染的患者，应禁用这些药物单独治疗 HBV (A1)。因此，在这些药物治疗 HBV 感染之前，所有的 HBsAg 阳性患者均应进行 HIV 筛查 (A1)。

合并 HDV 感染的患者

与 HBV 单一感染比较，重症或爆发性肝炎常见于 HBV 合并 HDV 感染的患者^[173]。急性 HBV-HDV 肝炎后的慢性感染少见，而慢性丁型肝炎可见于 70%~90% 的 HDV 双重感染的患者^[173,174]。通过检测 HDV RNA、免疫组化染色检查 HDV 抗原或 IgM 抗 HDV 可明确合并 HDV 感染的活动性^[174]。然而，由于 HDV RNA 检测方法尚未标准化，同时 HDV 抗原或 IgM 抗 HDV 检测方法尚未广泛应用，因此活动性 HDV 感染诊断较为困难^[174,175]。持续 HDV 复制引起的肝硬化与 HCC 的年发病率分别为 4% 与 2.8%，持续 HDV 复制是最重要的死亡率预测因素，表明抗病毒治疗的必要性^[173,176,177]。

(PEG-) IFN 是唯一治疗 HDV 的有效药物^[178-183] (A1)。在治疗期间 (3~6 个月后) 检测 HDV RNA 水平可评估 (PEG-) IFN 的疗效 (C2)。由于延长治疗可以带来一定的获益，因此 1 年以上的治疗是必要的^[183,184] (C2)。然而，最佳的疗程尚不明确^[173,174]。25%~40% 的患者停药后出现持续的病毒学应答，HDV RNA 不可测，伴组织学改善，有些患者还可出现 HBsAg 消失^[173,174,182]。然而，在取得持续病毒学应答之前，患者停药后多久 HDV RNA 才能转阴尚不明确。NA 不影响 HDV 复制及相关疾病^[173,174]。但是，对于有些出现活动性 HBV 复制和持续或波动性血清 HBV DNA 水平 > 2000 IU/ml 的患者，可考虑 NA 治疗^[174,185,186]。

合并 HCV 感染的患者

HBV 感染的患者合并 HCV 感染可加剧肝病的进展，增加 HCC 风险^[187-189]。HBV 和 HCV 可在同一肝细胞内互不干扰地复制^[190]。有些患者可出现血清 HBV DNA 水

Clinical Practice Guidelines

平的波动，提示在开始任何抗病毒治疗之前需要纵向评估病毒载量，以明确每种病毒各自的致病作用^[185]。然而，尽管HBV DNA水平的差异可能由间接机制（先天和/或自适应宿主免疫应答）引起，HBV DNA水平通常较低或不可测，而HCV是大多数患者慢性肝炎出现活动的原因^[190]。因此，患者通常应接受抗HCV治疗^[191]（B1）。HCV的持续病毒学应答率与HCV单一感染患者相当^[187,192-194]。在治疗期间或HCV清除之后存在潜在的HBV再发风险^[191]。因此，HBV DNA监测是必要的。任何HBV复发都必须接受NA治疗（B1）。

急性肝炎

超过95%~99%的急性HBV感染成人在未抗病毒治疗的情况下将自发性恢复同时出现抗HBs血清学转换^[195]（A1）。爆发性或重症肝炎必须进行肝移植评估（A1）。NA治疗可使患者获益。少数报道（拉米夫定为主）支持这一治疗策略^[196]。对于CHB，应使用恩替卡韦或替诺福韦（C1）。疗程尚不确定。然而，对于出现抗HBs血清学转换后，推荐继续抗病毒治疗至少3个月，而对于出现抗HBe血清学转换不伴HBsAg消失后，推荐继续抗病毒治疗至少12个月（C2）。

有时，区分重症急性乙型肝炎和CHB复发存在困难，可能需要肝活检。然而，这两类患者均可接受NA治疗^[196-198]（B1）。

儿童

大多数慢性乙型肝炎为无症状进程，因此应仔细评估其治疗适应证^[199]。一般而言，采用保守治疗（A1）。仅普通IFN、拉米夫定和阿德福韦的安全性及有效性评估显示与成人相当^[199-202]。关于儿童其他NA的研究正在进行当中，这些研究可更好地明确患儿的治疗策略。

医务人员

医务人员需要特别关注，即使未满足典型的适应证，他们也需要抗病毒治疗，以减少操作时接触患者引起的直接传播。不同国家针对HBsAg阳性医务人员的政策之间存在差异。对于许多国家的医务人员包括外科医生、妇科医生和牙科医生，如HBV DNA ≥ 2000 IU/ml且HBsAg阳性，应使用强效且高耐药屏障的药物（即恩替卡韦或替诺福韦）治疗，以降低HBV DNA水平至理想的不可测水平或在重新开始接触性操作之前HBV DNA至少降至2000 IU/ml以下（B1）。需要对临床外科医生的依从性和疗效进行监测。这一政策长期的安全性、疗效、并发症及经济意义尚不清楚^[203]。

孕妇

在开始HBV治疗之前，应商讨育龄期妇女的家庭

生育计划。应告知妇女在妊娠期用药的安全性数据（A1）。

妊娠期禁用（PEG-）IFN（A1）。拉米夫定、阿德福韦和恩替卡韦被FDA列为妊娠C类用药，而替比夫定和替诺福韦为B类用药^[204]。这一分类根据致畸危险的临床前评估制定。妊娠期恩替卡韦的安全性尚不清楚。有相当多的安全性数据来自抗逆转录病毒妊娠登记处服用替诺福韦和/或拉米夫定或恩曲他滨的HIV阳性妊娠妇女^[205,206]。由于替诺福韦在HBV阳性妊娠期妇女中有更好的耐药性和更广泛的安全性数据，因此这些患者首选替诺福韦^[205,206]（B1）。

不久的将来，计划妊娠不伴晚期纤维化的育龄期妇女，可慎重延迟治疗直至孩子出生（C1）。对于晚期纤维化或肝硬化伴“计划妊娠”意愿的育龄期妇女，可尝试（PEG-）IFN治疗，其疗程有限（C1）。注意，（PEG-）IFN治疗期间，需要有效的避孕。如不能使用（PEG-）IFN或治疗已经失败，应开始NA治疗，甚至持续至妊娠期（C1）。对于这一类女性患者，替诺福韦是最合理的选择（B1）。

如女性患者抗HBV治疗期间意外妊娠，应重新评估治疗指征（C1）。同样的治疗指征适用于妊娠期间首次诊断为CHB的妇女（C1）。晚期纤维化或肝硬化的患者毫无疑问需继续治疗，但应重新考虑治疗用药（C1）。必须停用（PEG-）IFN而继续NA治疗，同时应将FDA列为C类的NA特别是阿德福韦和恩替卡韦换为B类NA（C1）。在B类NA中，由于替诺福韦强效高基因屏障且具有孕前安全性数据，因此对于这类患者优先选择替诺福韦（C1）。

HBV母婴传播主要发生在分娩时，一般通过HBIg与HBV疫苗的被动和主动免疫来预防。然而，这些预防措施对于高病毒血症（血清HBV DNA $> 10^{6-7}$ IU/ml）母亲（HBeAg阳性为主）的部分新生儿无效，尽管新生儿注射HBIg的同时接种疫苗，其垂直HBV传播风险仍 $> 10\%$ ^[207-210]。应告知HBV DNA水平高的母亲通过NA治疗降低其病毒载量，从而增强HBIg与疫苗的疗效（B1）。拉米夫定与替比夫定治疗孕晚期高病毒血症的HBsAg阳性妊娠妇女安全，如配合HBIg与疫苗被动和主动免疫可降低HBV宫内和围产期传播^[208,209,211-213]（B1）。因此，替比夫定、拉米夫定或替诺福韦（FDA列为B类的强效药物）可用于孕晚期高病毒血症（血清HBV DNA $> 10^{6-7}$ IU/ml）的HBsAg阳性妊娠妇女预防HBV宫内和围产期传播（B1）。替诺福韦预防围产期传播尚无临床对照试验。如NA治疗仅用于预防围产期传播，则可在孕早期停用（C1）。

如妊娠妇女仍未治疗或由于各种原因在妊娠期间或在分娩后早期终止抗HBV治疗，由于存在肝病发作的风

险（特别是在分娩后），必须密切监测^[214,215]（B1）。

哺乳期 NA 治疗的安全性尚不明确。母乳中可检测到 HBsAg，但母乳喂养不是 HBsAg 阳性母亲的禁忌症。母乳中替诺福韦的浓度已有报道，但其口服生物利用度有限，因此婴儿接触到的浓度极低^[216]。

免疫抑制治疗或化疗之前的预先治疗

对于接受化疗或免疫抑制治疗（包括明确的和新的生物反应调节剂）的 HBsAg 阳性患者，其 HBV 再发风险高，特别是如利妥昔单抗单药治疗或联合类固醇激素治疗^[217-220]。因此，开始治疗前，所有拟行化疗或免疫抑制治疗的患者，均应筛查 HBsAg 和抗 HBc（A1）。

强烈推荐 HBV 阴性患者接种疫苗（A1）。免疫功能低下的患者可能需要较高的疫苗剂量以获得抗 HBs 应答。

拟行化疗或免疫抑制治疗的 HBsAg 阳性患者，应检测 HBV DNA 水平，并在治疗期间（不论 HBV DNA 水平如何）和终止治疗后 12 个月予以 NA 治疗（A1）。有关最佳方案的资料有限。大多数预先治疗的经验来自拉米夫定，当预定免疫抑制治疗疗程短且有限时，拉米夫定可满足低 HBV DNA 水平（< 2000 IU/ml）患者的需要^[221,222]。在这种情况下，拉米夫定预防性治疗可降低 HBV 复发及其相关发病率和死亡率（B1）。然而，对于高 HBV DNA 水平和 / 或长疗程与重复免疫抑制治疗的患者，推荐使用强效抗病毒和高耐药屏障的 NA 药物，如恩替卡韦或替诺福韦（C1）。

抗 HBc 抗体阳性的 HBsAg 阴性患者，应检测 HBV DNA 水平。可检测到 HBV DNA 的抗 HBc 抗体阳性的 HBsAg 阴性患者，其治疗与 HBsAg 阳性患者相似（C1）。

接受化疗或免疫抑制治疗的抗 HBc 阳性的 HBsAg 阴性患者，如 HBV DNA 不可测，则不论抗 HBs 状态如何，应密切随访 ALT 和 HBV DNA，一旦明确 HBV 复发，应在 ALT 升高之前予以 NA 治疗（C1）。根据免疫抑制治疗的类型与合并症，监测的频率从 1~3 月不等。有些专家推荐，如抗 HBs 阴性和 / 或不能保证密切监测 HBV DNA，所有接受利妥昔单抗和 / 或联合方案治疗恶性血液病的抗 HBc 阳性的 HBsAg 阴性患者，推荐拉米夫定预防性治疗^[220,223-225]（C2）。NA 预防性治疗还推荐用于接受骨髓或干细胞移植的抗 HBc 阳性患者^[225,226]（C2）。但这些适应证的最佳预防疗程尚不清楚。

接受抗 HBc 阳性供肝的 HBsAg 阴性患者，应予以拉米夫定预防性治疗，继续无限期治疗^[227]（B1）。

透析和肾移植患者

终末期肾病患者包括肾移植患者中 HBV 较常见。肾病患者应筛查 HBV 感染。虽然疫苗应答受到影响，但 HBV 阴性患者应接种疫苗。（PEG-）IFN 或 NA 可用于

肾脏功能障碍的 CHB 患者。所有药物尤其 NA 应进行剂量调整（A1），同时在肾损害的患者中谨慎使用（B1）。根据获准的药物 SPC，肌酐清除率 < 10 ml/min 的非血液透析患者不推荐使用替诺福韦。抗病毒治疗期间，应监测肾功能。抗病毒治疗期间肾功能意外恶化可能需要改变治疗策略或进一步调整剂量。应优化控制高血压和糖尿病。

由于存在排斥的风险，肾移植患者应避免使用（PEG-）IFN。肾移植和免疫抑制药物治疗的 HBsAg 阳性患者，应使用 NA 预防性抗 HBV 治疗。对于所有 HBV 阳性的肾移植患者，应经常评估抗病毒预防或治疗的需求。

肝外表现

HBV 相关的肝外表现发病率正逐步降低，如皮肤表现、结节性多动脉炎和肾小球肾炎。存在肝外表现和活性 HBV 复制的 HBsAg 阳性患者，可对抗病毒治疗产生应答。（PEG-）IFN 可使一些免疫介导的肝外表现恶化。抗病毒治疗的对照研究尚有限，但病例报道提示其可能存在获益。迄今为止，拉米夫定得到广泛使用。恩替卡韦和替诺福韦在这类人群中的预期疗效可得到提高。特殊情况下，除了 NA，在初始阶段血浆置换和糖皮质激素可能有效（C2）。

未解决的问题和未满足的需求

- 更新自然史的知识 and 预后以及治疗适应证，特别是 HBeAg 阳性的免疫耐受期患者和血清 HBV DNA < 20000 IU/ml 的 HBeAg 阴性患者。
- 评定非侵入性标志物（血清和生物物理学）在评估肝病严重程度和治疗或未治疗患者随访中的作用。
- 进一步阐明血清 HBsAg 水平在评估自然史、预测治疗应答和个体化治疗中的作用。
- 评估宿主遗传和病毒标志物以确定预后和优化患者管理。
- 评估早期诊断和早期治疗干预的影响。
- 评估目前一线 NA（恩替卡韦和替诺福韦）的长期安全性和耐药性。
- 识别成功预测 NA 停用的标志物。
- 评估 PEG-IFN 和强效 NA（恩替卡韦或替诺福韦）联合治疗以增加抗 HBe 和抗 HBs 血清学转换率的安全性和有效性。
- 开发和评估新药与治疗方法，特别是免疫疗法，以增加 HBeAg 与 HBsAg 消失及随后的血清学转换。
- 评估治疗对预防肝硬化及其并发症和 HCC 的长期影响。

Clinical Practice Guidelines

- (11) 发展策略和识别 HBV 相关性肝病肝移植后有效而未经 HBIg 预防的亚组人群。
- (12) 发展合并 HDV 感染的有效和最佳治疗。

利益冲突

Maria Buti has received research support from Merck/Schering-Plough, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences and Novartis and has acted as an advisor and lecturer for Bristol-Myers Squibb, Merck/Schering-Plough, Novartis, Gilead Sciences, Glaxo and Roche.

Markus Cornberg has received research support from Merck/Schering-Plough, Roche and has acted as advisor and/or lecturer for GlaxoSmithKline, Gilead, Novartis, Bristol-Myers Squibb, Roche, and Merck/Schering-Plough.

Harry Janssen has received research support from and has acted as advisor and/or lecturer Bristol-Myers Squibb, Gilead, Innogenetics, Merck, Novartis, Roche.

David Mutimer has received lecture fees and consultancy fees from Gilead and Bristol-Myers Squibb.

George Papatheodoridis has received research support from Bristol-Myers Squibb, Gilead and Roche and has acted as an advisor and/or lecturer for Bristol-Myers Squibb, Gilead, Merck/Schering-Plough, Novartis and Roche.

Stanislas Pol has received research support from Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Merck/Schering-Plough and Roche, and has acted as an advisor and lecturer for Abbott, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Gilead Sciences, Merck/Schering-Plough, Novartis, Roche.

Giovanni Raimondo has received research support from Schering-Plough and GlaxoSmithKline and has acted as an advisor and/or lecturer for Bristol-Myers Squibb, Gilead, GlaxoSmithKline, Novartis and Roche.

参考文献

- [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, Lorient 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] Stelz 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, Pawlotsky 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] Pawlotsky 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. Non-invasive 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 liver hepatitis. *J Viral Hepat* 2009;16:300–314.
- [48] Castera L, Bernard PH, Le BB, Foucher J, Trimoulet P, Merrouche 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 AK. 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, Raptopoulos-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 NWY, 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.

Clinical Practice Guidelines

- [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-naive 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] Moucari 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, Poordaf F, et al. Loss of HBsAg antigen during treatment with entecavir or lamivudine in nucleoside-naive 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-p ositive (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, Manolopoulos 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 alpha-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 alpha-2a in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2009;49:1141-1150.
- [114] Moucari R, Mackiewicz V, Lada O, Ripault MP, Castelnaud C, Martinot-Peignoux M, et al. Early serum HBsAg drop: a strong predictor of sustained virological response to pegylated interferon alpha-2a in HBeAg-negative patients. *Hepatology* 2009;49:1151-1157.
- [115] Moucari R, Martinot-Peignoux M, Mackiewicz V, Boyer N, Ripault MP, Castelnaud C, et al. Influence of genotype on hepatitis B surface antigen kinetics in hepatitis B e antigen-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, Kitrinis 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, Trinh 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, Trinh 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, Vigano 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 B, 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, Regenstein 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, Pungpapong 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.

Clinical Practice Guidelines

- [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, Loriot 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, Zaaier 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, Tabernero D, Homs M, Ruiz G, et al. Quantitative longitudinal evaluations of hepatitis delta virus RNA and hepatitis B virus DNA shows a dynamic, complex replicative profile in chronic hepatitis B and D. *J Hepatol* 2010;52:658-664.
- [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: coexistence, 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, Zaaier 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, Heijntink 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.