

RICHTLIJN BEHANDELING VAN CHRONISCHE HEPATITIS-B-VIRUSINFECTIE

SAMENVATTING

De richtlijn *Behandeling van chronische hepatitis-B-virusinfectie* is door de Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen opgesteld om een praktische leidraad te bieden bij de indicatiestelling en behandeling van patiënten met chronische hepatitis-B-virusinfectie (HBV-infectie). Er worden aanbevelingen gedaan voor de evaluatie voorafgaand aan de behandeling, de keuze en duur van behandeling en vervolg tijdens en na de behandeling.

Bij de initiële evaluatie van een patiënt met een chronische HBV-infectie dient biochemisch onderzoek, virologisch onderzoek en een abdominale echografie te worden verricht. Bij patiënten zonder cirrose is antivirale behandeling geïndiceerd bij een serum-HBV-DNA van $\geq 1,0 \times 10^5$ kopieën/ml ($\geq 2,0 \times 10^4$ IU/ml) indien daarnaast a) het ALAT gedurende ten minste drie maanden hoger is dan tweemaal de grenswaarde van normaal en/of b) bij aanwezigheid van porto-portale septa of interface hepatitis in het leverbiopt. Bij patiënten met cirrose is antivirale behandeling geïndiceerd indien het HBV-DNA $\geq 1,0 \times 10^4$ kopieën/ml ($\geq 2,0 \times 10^3$ IU/ml) is. In het geval van gedecompenseerde cirrose dient behandeling te worden overwogen bij een serum-HBV-DNA van ≥ 1000 kopieën/ml (≥ 200 IU/ml).

Patiënten die momenteel geen kandidaat zijn voor antivirale behandeling dienen te worden gevolgd in verband met het risico op (re)activatie. Voor zowel HBeAg-positieve als HBeAg-negatieve patiënten met hoog HBV-DNA ($\geq 1,0 \times 10^5$ kopieën/ml of $\geq 2,0 \times 10^4$ IU/ml) en normaal ALAT is de aanbevolen frequentie van vervolgcontroles eenmaal per drie tot zes maanden. Voor patiënten met HBV-DNA $< 1,0 \times 10^5$ kopieën/ml ($< 2,0 \times 10^4$ IU/ml) is de aanbevolen frequentie van vervolgcontroles eenmaal per drie tot zes maanden voor HBeAg-positieve personen, en eenmaal per zes tot 12 maanden voor HBeAg-negatieve personen.

Als initiële behandeling dient peginterferon (PEG-IFN) te worden overwogen bij patiënten zonder contra-indicaties, gezien de hogere kans op blijvende respons na het staken van de behandeling in vergelijking met nucleos(t)ideanalogen bij zowel HBeAg-positieve als -negatieve personen. Voor patiënten bij wie langdurige antivirale behandeling is te verwachten, heeft lamivudine niet de voorkeur gezien de hoge kans op het ontwikkelen van antivirale resistentie. Van de momenteel beschikbare nucleos(t)ideanalogen heeft entecavir de laagste kans op antivirale resistentie (in vergelijking met lamivudine, adefovir en telbivudine). Entecavir en telbivudine lijken de grootste mate van virale suppressie te geven.

PEG-IFN wordt gegeven gedurende één jaar bij zowel HBeAg-positieve als -negatieve patiënten. Behandeling met nucleos(t)ideanalogen dient bij HBeAg-positieve patiënten te worden gecontinueerd tot HBeAg-seroconversie gedurende ten minste zes maanden behouden is en serum-HBV-DNA lager is dan 400 kopieën/ml (80 IU/ml). Bij HBeAg-negatieve patiënten is niet bekend wanneer behandeling met nucleos(t)ideanalogen kan worden gestaakt, wel is bekend dat de behandeling meestal langdurig moet worden gegeven.

De aanbevolen frequentie van vervolgcontroles is eenmaal per maand tijdens PEG-IFN-behandeling en driemaandelijks tijdens behandeling met nucleos(t)ideanalogen. Mutatieanalyse van het HBV-polymerasegen is geïndiceerd indien er tijdens de behandeling met nucleos(t)ideanalogen een stijging van meer dan 1 log₁₀ kopieën/ml (IU/ml) van het serum-HBV-DNA wordt waargenomen. Indien er sprake is van antivirale resistentie dient de antivirale medicatie zo spoedig mogelijk te worden aangepast, waarbij het toevoegen van een tweede nucleos(t)ideanalogon de voorkeur lijkt te hebben boven een omzetting naar een ander middel.

Met de beschikbaarheid van verschillende nieuwe antivirale middelen is behandeling voor meer patiënten mogelijk geworden en voor een langere duur. Hiermee is echter ook de complexiteit van behandeling van een chronische HBV-infectie toegenomen. Met de huidige behandelmogelijkheden

is het voor vrijwel alle patiënten haalbaar de ziekte medicamenteus onder controle te houden door het induceren van een blijvende respons, of het onderhouden van een respons door middel van langdurige behandeling.

INLEIDING

Wereldwijd zijn meer dan twee miljard mensen in contact geweest met het hepatitis-B-virus (HBV) en ongeveer 400 miljoen mensen zijn chronisch geïnfecteerd.^{1,2} Jaarlijks sterven meer dan 500.000 mensen aan HBV-geassocieerde leverziekte, voornamelijk door cirrose of een hepatocellulair carcinoom (HCC).³ In Nederland is een HBV-infectie relatief zeldzaam. Naar schatting is in Nederland ongeveer 0,2% van de bevolking chronische drager van het virus en heeft 2,1% een HBV-infectie doorgemaakt.⁴ Er zijn bevolkingsgroepen waarin HBV-infectie frequenter voorkomt, bijvoorbeeld bij immigranten, mannen die seks hebben met mannen en bij mensen met wisselende seksuele partners. Ondanks de beschikbaarheid – meer dan 20 jaar – van een veilig en effectief vaccin blijft HBV-infectie een belangrijk gezondheidsprobleem. De behandeling van chronische HBV-infectie is drastisch veranderd gedurende het laatste decennium, met het beschikbaar komen van multiële nieuwe antivirale middelen is de behandeling effectiever, maar tevens complexer geworden.

In de internationale literatuur zijn de afgelopen jaren verscheidene richtlijnen verschenen voor de behandeling van chronische HBV-infectie.^{3,5,6} In Nederland bestaat momenteel echter geen standaard voor antivirale behandeling en vervolg van patiënten met een chronische hepatitis-B-virusinfectie. Daarom is op initiatief van de Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen een commissie bijengeroepen die tot doel heeft een - binnen de beroepsgroep overeengekomen - aanbeveling voor de behandeling van volwassenen met chronische hepatitis-B-virusinfectie op te stellen en daarmee een praktische leidraad te bieden bij de behandeling van deze infectieuze leverziekte.

In deze richtlijn worden aanbevelingen gedaan voor de evaluatie voorafgaand aan behandeling, de keuze van antivirale therapie en het vervolg tijdens en na behandeling bij volwassenen met chronische HBV-infectie. Deze richtlijn is niet geschreven voor patiënten met een co-infectie van hepatitis-C-virus (HCV), hepatitis-delta-virus (HDV) of humaan immunodeficiëntievirus (hiv). De aanbevelingen in deze richtlijn zijn tot stand gekomen met inachtneming van de gepubliceerde literatuur, recent gepresenteerde data op internationale bijeenkomsten en richtlijnen van de *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD), de *European Association for the Study of the Liver* (EASL) en de *Asian-Pacific Association for the Study of the Liver* (APASL).^{3,5,6} Bij elke aanbeveling wordt de mate van bewijskracht aangegeven volgens de indeling van methodologische kwaliteit van individuele studies en niveau van conclusie van het Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO (http://www.cbo.nl/product/richtlijnen/handleiding_ebro/article20060207153532) (tabel 1a en 1b).

NATUURLIJK BELOOP

Infectie op volwassen leeftijd verloopt meestal asymptomatisch en resulteert bij minder dan 5% van de patiënten in een chronische infectie.³ Infectie op jonge leeftijd is geassocieerd met een aanzienlijk hoger risico op een chronische infectie, tot wel 90% in het geval van perinatale transmissie.³ Chronische HBV-infectie wordt gedefinieerd als 'seropositiviteit voor hepatitis-B-oppervlakteantigeen (HBsAg) gedurende een periode van meer dan zes maanden'.

FASEN VAN INFECTIE

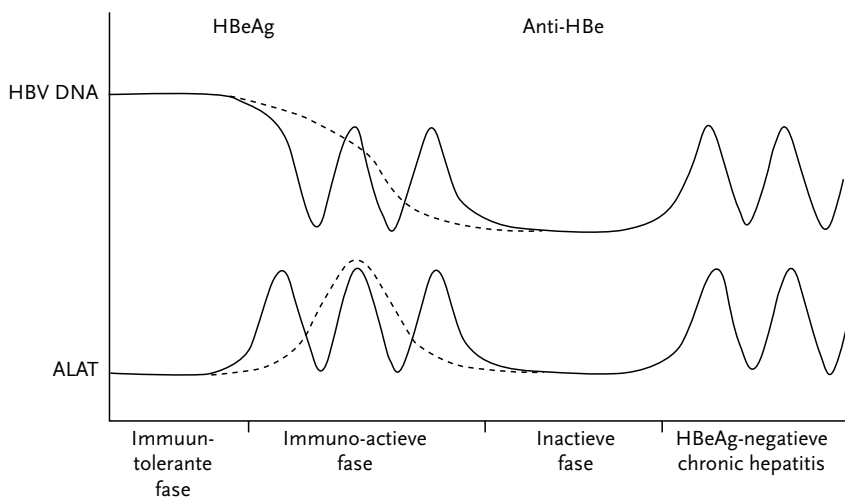
Patiënten met een chronische HBV-infectie kunnen zich presenteren in één van de vier fases van infectie (*figuur 1*).⁷ In de immuuntolerante fase is het hepatitis-B-e-antigeen (HBeAg) aantoonbaar, de concentratie van het hepatitis-B-virus DNA (HBV-DNA) in het bloed is hoog ($>1,0 \times 10^5$ kopieën/ml of $>2,0 \times 10^4$ IU/ml) en het serum alanineaminotransferase (ALAT) is niet verhoogd. De duur van de

Tabel 1a. Indeling van methodologische kwaliteit van individuele studies

Gradering	Definitie
A1	Systematische review van ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau
A2	Gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang
B	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (hieronder valt ook patiënt-controleonderzoek en cohortonderzoek)
C	Niet-vergelijkend onderzoek
D	Mening van deskundigen

Tabel 1b. Niveau van conclusie

Gradering	Definitie
I	Onderzoek van niveau A1 of ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2
II	Eén onderzoek van niveau A2 of ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
III	Eén onderzoek van niveau B of C
IV	Mening van deskundigen


Figuur 1 Natuurlijk beloop van chronische HBV-infectie

Deze figuur toont de fases van een chronische HBV-infectie. Patiënten kunnen worden gecategoriseerd afhankelijk van serum-HBV-DNA, ALAT en de aan- of afwezigheid van HBeAg en anti-HBe.

immuuntolerante fase ligt in het algemeen tussen de 10 en 30 jaar.⁸ In de immunactieve fase treedt activiteit van de afweer tegen het virus op, waardoor de hoeveelheid virus in het bloed daalt en het ALAT stijgt. Tijdens deze fase kan verlies van HBeAg optreden. De derde fase, de inactieve fase, treedt op na het verlies van het HBeAg en de vorming van de betrokken antistof (anti-HBe). Deze fase wordt gekenmerkt door een lage HBV-DNA concentratie ($<1,0 \times 10^4$ kopieën/ml of $<2,0 \times 10^3$ IU/ml) en een genormaliseerd ALAT. Hoewel de virusreproductie persisteert, wordt deze sterk onderdrukt door de afweer van de gastheer. Bij een aantal patiënten treedt vervolgens reactivatie van ontstekingsactiviteit op en terugval naar hoge viremie. Bij deze patiënten worden HBV-varianten geselecteerd waarbij de productie van HBeAg ontbreekt door mutaties in het HBV-genoom; deze patiënten ontwikkelen een actieve HBeAg-negatieve chronische hepatitis.

Reactivatie van een HBV infectie kan optreden in geval van immuunsuppressie. Het is daarom aan te bevelen om voorafgaand aan de behandeling met chemotherapie of monoklonale antistoffen, altijd de hepatitis-B-status te bepalen.

CIRROSE

Per jaar ontwikkelt gemiddeld 6% van chronische HBV-geïnfecteerde patiënten cirrose, met een vijfjaars cumulatieve incidentie van 20%.⁹ Het beloop is echter zeer heterogeen, progressie is met name te verwachten bij persisterende hepatitis. Factoren die daarnaast zijn geassocieerd met een verhoogd risico op het ontwikkelen van cirrose betreffen: hoog serum-HBV-DNA, co-infectie met HCV, HDV of hiv, herhaaldelijk episodes van acute exacerbatie en ernstige necroinflammatie bij diagnose.^{3,10,12} Gedecompenseerde leverziekte treedt jaarlijks op bij circa 3% van de patiënten met cirrose.³ De vijfjaarsoverleving na het ontwikkelen van cirrose is 84%,¹³ hetgeen afneemt tot 14 à 30% in het geval van gedecompenseerde cirrose.^{14,15}

HEPATOCELLULAIR CARCINOOM

Aanwezigheid van cirrose predisposeert voor het ontwikkelen van een hepatocellulair carcinoom (HCC), de overgrote meerderheid van de patiënten met HCC heeft een onderliggende cirrose (80-90%).¹⁶ De jaarlijkse incidentie van HCC bij Europese patiënten met een chronische HBV infectie en gecompenseerde cirrose is ongeveer 2,2%.¹⁶ Bij Aziaten met cirrose is de incidentie van HCC hoger, namelijk 3,2%.¹⁶ Factoren geassocieerd met een verhoogd risico op het ontwikkelen van HCC bij patiënten met cirrose zijn een hogere leeftijd, mannelijk geslacht, persisterende leverontsteking, HBV-DNA $>1,0 \times 10^4$ kopieën/ml ($>2,0 \times 10^3$ IU/ml), HBeAg-positiviteit, co-infectie met HCV of hiv, en alcoholmisbruik.¹⁶⁻¹⁹

EVALUATIE VOORAFGAAND AAN BEHANDELING

De initiële evaluatie van patiënten met een chronische HBV-infectie behoort een anamnese te bevatten met speciale aandacht voor risicofactoren voor infectie met bloed- en seksueel overdraagbare aandoeningen, alcoholgebruik, familiair voorkomen van HBV-infectie en hepatocellulair carcinoom. Bij het lichamenlijk onderzoek dient te worden gelet op tekenen van chronische leverziekte en cirrose (erythema palmare, spider naevi, gynaecomastie, flapping tremor en testisatrofie), tekenen van portale hypertensie (ascites, splenomegalie en veneuze collateralen in de buikwand) en tekenen van leverfalen (icterus en encefalopathie).

Het benodigde laboratoriumonderzoek omvat leverenzymen (aminotransferasen) en leverfunctietesten (albumine, bilirubine, protrombintijd), bloedbeeld en nierfunctietesten. Met behulp van het virologisch onderzoek dient de reproductieve status te worden bepaald (kwantitatief HBV-DNA, HBeAg, anti-HBe), alsmede eventuele virale co-infecties bij patiënten met een verhoogd risico hiervoor (HCV, HDV, hiv). Bij de keuze van antivirale behandeling kan het HBV-genotype behulpzaam zijn. Daarnaast dient afbeeldend

onderzoek van de buik met abdominale echografie plaats te vinden, met speciale aandacht voor tekenen van cirrose (onregelmatig leveroppervlak, stompe leverrand en vernauwde levervenen), portale hypertensie (verlaagde portaflow, splenomegalie, collateralen en ascites) en focale afwijkingen in de lever.

Een leverbiopsie is vaak geïndiceerd, maar hoeft niet zonder meer bij alle patiënten met een chronische HBV-infectie te worden verricht. Een biopsie dient vooral te worden overwogen bij patiënten die een indicatie voor antivirale behandeling hebben, om een uitgangswaarde van de ernst van necro-inflammatie en het stadium van leverfibrose te verkrijgen. Bij patiënten bij wie onduidelijkheid bestaat over de indicatie voor behandeling is het leverbiopsie mogelijk van nog grotere waarde. Ook bij patiënten in de inactieve fase dient een leverbiopsie te worden overwogen indien er onduidelijkheid bestaat over de aanwezigheid van cirrose, gezien de grote kans op reeds aanwezige significante fibrose of cirrose in deze groep.²⁰ Indien cirrose aanwezig is, is het aan te bevelen dat de patiënt onder controle blijft in verband met het verhoogde risico op het ontwikkelen van HCC. Vrijwel alle patiënten in de immuuntolerante fase hebben daarentegen geen of slechts minimale fibrose en progressie van fibrose is alleen te verwachten bij transitie naar de immunactieve fase.²¹ Het afnemen van een leverbiopsie kan daarom bij deze patiënten meestal worden uitgesteld.

Screening voor HCC, door middel van zes- tot twaalfmaandelijks afbeeldend leveronderzoek, wordt aanbevolen bij aanwezigheid van cirrose, in het bijzonder voor patiënten met een verhoogd risico op het ontwikkelen van HCC.^{6,22} Met HBV geïnfecteerde patiënten met een verhoogd risico op het ontwikkelen van HCC zijn Aziatische mannen van 40 jaar en ouder, Aziatische vrouwen van 50 jaar en ouder, patiënten met een familiale belasting voor HCC, Afrikanen van 20 jaar en ouder, patiënten met een hoog HBV-DNA of persisterende ontstekingsactiviteit.²³ Ook bij patiënten zonder cirrose, maar met een verhoogd risico op het ontwikkelen van HCC, dient HCC-screening te worden overwogen. Screening voor HCC resulteert in opsporing van HCC in een vroeger stadium en is geassocieerd met verbeterde overleving.²⁴ Er is geen plaats voor routinematige bepaling van de α -foetoproteïneconcentratie, aangezien dit de effectiviteit van screening niet verhoogt en leidt tot toename van het percentage fout-positieve bevindingen.²³ Bij patiënten met cirrose dient naast HCC-screening ook het verrichten van een gastroscopie te worden overwogen om de aanwezigheid van oesofagusvarices vast te stellen, dan wel uit te sluiten.

Bij alle patiënten met een chronische HBV-infectie is het vaststellen van de hepatitis-A-virusimmunitet (HAV) aanbevolen, aangezien een acute HAV-infectie bij patiënten met chronische HBV-infectie vaker fulminant verloopt dan bij patiënten zonder een chronische leverziekte.^{25,26} Ondanks het feit dat het absolute risico op een fulminante HAV-infectie zeer gering is, is HAV-vaccinatie bij patiënten zonder HAV-immuniteit aan te raden.

Aanbevelingen

Niveau 4	Voorafgaand aan antivirale behandeling dient een anamnese te worden afgenomen en dient lichamelijk onderzoek te worden verricht. Daarnaast dient aanvullende laboratoriumdiagnostiek en virusserologie inclusief een kwantitatieve serum-HBV-DNA-bepaling en abdominale echografie te worden verricht. Een leverbiopsie dient te worden overwogen bij actieve hepatitis en bij patiënten die niet aan de standaardindicaties voor behandeling voldoen.
Niveau 3	Screening voor hepatocellulair carcinoom door middel van zes- tot twaalfmaandelijks afbeeldend leveronderzoek wordt aanbevolen voor patiënten met cirrose.
Niveau 1	Hepatitis-A-vaccinatie is aanbevolen bij patiënten met chronische hepatitis-B-virus-infectie zonder aantoonbare immuniteit tegen hepatitis-A-virus, dit in verband met het verhoogde risico op fulminante hepatitis-A bij deze patiënten in vergelijking met personen zonder een onderliggende chronische leverziekte.

INDICATIES VOOR BEHANDELING

Een aanzienlijk deel van de patiënten met een chronische HBV-infectie behoeft geen antivirale therapie.²⁷ De aanwezigheid van een indicatie voor antivirale behandeling wordt bepaald door een aantal factoren (*tabel 2*). Ten eerste dient er sprake te zijn van een actieve replicatie van het hepatitis-B-virus, met een serum-HBV-DNA van ten minste $1,0 \times 10^5$ kopieën/ml ($2,0 \times 10^4$ IU/ml). Voor HBeAg-negatieve patiënten lijkt er tevens een verhoogd risico op activiteit en progressie van leverziekte te zijn bij HBV-DNA tussen $1,0 \times 10^4$ en $1,0 \times 10^5$ kopieën/ml ($2,0 \times 10^3$ - $2,0 \times 10^4$ IU/ml).²⁸ Daarnaast speelt de activiteit van de leverziekte, weergegeven door de ernst van necroinflammatie in het leverbiopt of door de hoogte van het serum-ALAT, een belangrijke rol bij de afweging antivirale therapie te starten. Serum-ALAT van ten minste tweemaal de bovenlimiet van normaal gedurende een periode van drie tot zes maanden bij actieve virale replicatie wordt over het algemeen beschouwd als een indicatie om antivirale behandeling te starten. Bij patiënten met HBV-DNA boven $1,0 \times 10^5$ kopieën/ml ($2,0 \times 10^4$ IU/ml) en persisterend milde ontsteking (ALAT tussen één- en tweemaal de bovengrens van normaal), maar met significante leverfibrose (aanwezigheid van porto-portale septa) of *interface*-hepatitis in het leverbiopt dient eveneens antivirale behandeling te worden overwogen. Bij een verhoogd ALAT, maar een laag HBV-DNA is het minder waarschijnlijk dat de ontsteking door de HBV-infectie wordt veroorzaakt. Een leverbiopsie of laboratoriumonderzoek naar andere leverziekten kan in dat geval meer duidelijkheid geven over de aard van de ontstekingsactiviteit. Indien er geen andere aanwijsbare oorzaken zijn en het leverbiopt een actieve met hepatitis-B geassocieerde ontsteking toont, kan tevens antivirale behandeling worden overwogen.

Indien er sprake is van gecompenseerde cirrose dient onafhankelijk van het ALAT behandeling te worden overwogen als het HBV-DNA $1,0 \times 10^4$ kopieën/ml ($2,0 \times 10^3$ IU/ml) of hoger is gezien het hogere risico op progressie naar gedecompenseerde cirrose en HCC bij een HBV-DNA-concentratie boven dit niveau.¹⁹ Patiënten met gedecompenseerde cirrose dienen altijd te worden behandeld in het geval de HBV-DNA-concentratie 1000 kopieën/ml (200 IU/ml) of hoger is, omdat onderdrukking van virusreplikatie bij deze patiënten kan leiden tot een significante verbetering van leverfunctie en overleving.^{29,30}

Meer dan 90% van de pasgeborenen van moeders met chronische hepatitis-B is effectief beschermd voor HBV-infectie na passieve en actieve immunisatie.³¹ Een speciale patiëntengroep bij wie behandeling kan worden overwogen betreft HBV-geïnfecteerde zwangere vrouwen met een zeer hoog HBV-DNA ($\geq 1,0 \times 10^9$ kopieën/ml of $\geq 2,0 \times 10^8$ IU/ml), gezien de significant lagere kans op het falen van passief-actieve immunisatie bij de pasgeborene indien de virusconcentratie ten tijde van de bevalling lager is.^{32,33} Behandeling kan in dit geval worden gegeven vanaf een zwangerschapsduur van 32 weken.³²⁻³⁴ Momenteel is lamivudine het meest veilige medicijn in dit geval. Eventueel kan er een omzetting plaatsvinden naar een ander nucleos(t)ideanalogon indien langdurige behandeling na de bevalling is geïndiceerd. Bij zwangeren die reeds worden behandeld met nucleos(t)ideanalogen dient het risico van het staken van de behandeling, met als mogelijk gevolg het opvlammen van de leverziekte, te worden afgewogen tegen de risico's voor het kind. Aanbevelingen hierover zijn niet mogelijk gezien het ontbreken van wetenschappelijke onderbouwing, overleg met een expertisecentrum is daarom aanbevolen.

Bij HBsAg-positieve patiënten is profylactische behandeling met een nucleos(t)ideanalogon aanbevolen tot een half jaar na behandeling met chemotherapie of monoklonale antistoffen, omdat dit de kans op reactivatie van de HBV-infectie en overlijden hieraan significant vermindert.^{6,35} Bij patiënten die profylactische behandeling krijgen en een serum-HBV-DNA van $>1,0 \times 10^4$ kopieën/ml ($>2,0 \times 10^3$ IU/ml) voorafgaand aan de behandeling hebben, dient deze te worden gecontinueerd tot de gebruikelijke eindpunten voor antivirale behandeling zijn bereikt.⁶ Ook bij patiënten met enkel anti-HBc-positiviteit kunnen vervolg van HBV-DNA en ALAT en profylactische behandeling tijdens chemotherapie worden overwogen, omdat ook bij deze patiënten reactivatie kan optreden.³⁵

Tabel 2. Beleid bij chronische hepatitis-B op basis van HBeAg-status, ALAT en HBV-DNA

Ernst van leverziekte	HBeAg-status	ALAT	HBV-DNA kopieën/ml (IU/ml)	Beleid
Chronische hepatitis	HBeAg-positief	≥2 x ULN	≥1,0 x 10 ⁵ (≥2,0 x 10 ⁴)	Antivirale behandeling
		<2 x ULN	≥1,0 x 10 ⁵ (≥2,0 x 10 ⁴)	3 maandelijke controle, overweeg leverbiopsie bij een persistent licht verhoogd ALAT (en behandeling bij actieve necroïtische ontsteking)
	HBeAg-negatief	<2 x ULN	<1,0 x 10 ⁵ (<2,0 x 10 ⁴)	3 maandelijke controle
		≥2 x ULN	<1,0 x 10 ⁵ (<2,0 x 10 ⁴)	Sluit andere oorzaken hepatitis uit, overweeg leverbiopsie
	HBeAg-negatief	≥2 x ULN	≥1,0 x 10 ⁵ (≥2,0 x 10 ⁴)	Antivirale behandeling
		<2 x ULN	≥1,0 x 10 ⁵ (≥2,0 x 10 ⁴)	3-6 maandelijke controle, overweeg leverbiopsie bij een persistent licht verhoogd ALAT (en behandeling bij actieve necroïtische ontsteking)
		<2 x ULN	<1,0 x 10 ⁵ (<2,0 x 10 ⁴)	6-12 maandelijke controle
		≥2 x ULN	≥1,0 x 10 ⁴ - <1,0 x 10 ⁵ (≥2,0 x 10 ³ - <2,0 x 10 ⁴)	Antivirale behandeling bij afwezigheid van andere oorzaken van hepatitis
Gecompenseerde cirrose	-	-	<1,0 x 10 ⁴ (<2,0 x 10 ³)	Sluit andere oorzaken hepatitis uit, overweeg leverbiopsie
Gedecompenseerde cirrose	-	-	≥1,0 x 10 ⁴ (≥2,0 x 10 ³)	Antivirale behandeling
	-	-	>1000 (>200)	Antivirale behandeling

Aanbevelingen

Niveau 1	Patiënten zonder cirrose met een serum-HBV-DNA van ten minste $1,0 \times 10^5$ kopieën/ml ($2,0 \times 10^4$ IU/ml) en daarnaast ALAT boven tweemaal de grenswaarde van normaal gedurende ten minste drie maanden en/of aanwezigheid van <i>interface</i> -hepatitis dan wel significante fibrose zijn kandidaten voor antivirale behandeling.
Niveau 2	Bij patiënten met cirrose is antivirale behandeling aan te bevelen bij serum-HBV-DNA van $1,0 \times 10^4$ kopieën/ml ($2,0 \times 10^3$ IU/ml) of hoger, dit ongeacht de hoogte van ALAT en HBeAg-status.
Niveau 3	In het geval van gedecompenseerde cirrose dient behandeling te worden overwogen indien HBV-DNA 1000 kopieën/ml (200 IU/ml) of hoger is, dit ongeacht de hoogte van ALAT en HBeAg-status.
Niveau 2	Antivirale behandeling vanaf een zwangerschapsduur van 32 weken tot aan de bevalling kan worden overwogen bij met hepatitis-B geïnfecteerde zwangere vrouwen met een serum-HBV-DNA van $1,0 \times 10^9$ kopieën/ml ($2,0 \times 10^8$ IU/ml) of hoger om het risico op het falen van passieve en actieve HBV-immunisatie bij de pasgeborene te verminderen.

BELEID BIJ PATIËNTEN ZONDER BEHANDELINDICATIE

Patiënten die momenteel geen indicatie hebben voor antivirale behandeling dienen te worden vervolgd gezien de mogelijkheid van een fluctuerend beloop van ziekteactiviteit en daarmee een mogelijke toekomstige indicatie voor antivirale behandeling (tabel 2). Bij HBeAg-positieve patiënten met een hoog HBV-DNA ($\geq 1,0 \times 10^5$ kopieën/ml of $\geq 2,0 \times 10^4$ IU/ml) en normaal ALAT dient drie- tot zesmaandelijkse controle van ALAT plaats te vinden, met meer frequente controle in geval het ALAT is verhoogd. Bij HBeAg-negatieve patiënten met hoog HBV-DNA ($\geq 1,0 \times 10^5$ kopieën/ml of $\geq 2,0 \times 10^4$ IU/ml) en normaal ALAT is de aanbevolen frequentie van controle eveneens twee tot vier maal per jaar. In het geval van lage viremie kan bij deze patiënten worden volstaan met zes- of 12-maandelijkse controles.

Aanbeveling

Niveau 1	Patiënten die momenteel geen kandidaat zijn voor antivirale behandeling dienen te worden vervolgd in verband met het risico op (re)activatie. Voor zowel HBeAg-positieve als HBeAg-negatieve patiënten met hoog HBV-DNA ($\geq 1,0 \times 10^5$ kopieën/ml of $\geq 2,0 \times 10^4$ IU/ml) en normaal ALAT is de aanbevolen frequentie van vervolgcontroles eenmaal per drie tot zes maanden. Voor patiënten met laag HBV-DNA ($< 1,0 \times 10^5$ kopieën/ml of $< 2,0 \times 10^4$ IU/ml) is de aanbevolen frequentie van vervolgcontroles eenmaal per drie tot zes maanden voor HBeAg-positieve en eenmaal per zes tot 12 maanden voor HBeAg-negatieve patiënten.
----------	---

DOEL VAN ANTIVIRALE THERAPIE

Het ultieme doel van behandeling van een chronische HBV-infectie is het induceren van verlies van HBsAg en de vorming van de betrokken antistof (anti-HBs). Aangezien HBsAg-seroconversie zelden wordt bereikt, zijn andere eindpunten voor behandeling gekozen, die zijn geassocieerd met een gunstig effect op de lange termijn. De belangrijkste eindpunten voor antivirale behandeling zijn: HBeAg-seroconversie (verlies van HBeAg met ontwikkeling van anti-HBe), daling van de virusconcentratie tot bij voorkeur beneden de detectiegrens van een polymerasekettingreactietest (PCR), biochemische respons

(normalisatie van ALAT) en verbetering van de leverhistologie (afname van necro-inflammatie zonder toename van fibrose). Deze eindpunten duiden op het induceren van de inactieve fase bij patiënten met een voorheen actieve infectie. Voor respons op antivirale behandeling dient onderscheid te worden gemaakt tussen blijvende respons (na het staken van de behandeling) en door de therapie onderhouden respons. Bij een blijvende respons is er sprake van een actieve immuunrespons tegen het virus, dat zich uit in het optreden van HBeAg- of HBsAg-seroconversie. Bij een door de therapie onderhouden respons is er sprake van een duurzame replicatierepressie (laag HBV-DNA) onder behandeling, zonder actieve immuunrespons. Blijvende respons wordt met name bereikt met (peg)interferontherapie, terwijl langdurige behandeling met nucleos(t)ideanalogen vaak resulteert in een therapie-onderhouden respons.

BESCHIKBARE ANTIVIRALE THERAPIE

PEGINTERFERON

Interferon-alfa (IFN- α) is sinds de jaren '80 toegepast voor de behandeling van chronische HBV-infectie. Interferonen zijn natuurlijke cytokines met immuunmodulatoire, antiproliferatieve en antivirale activiteit.³⁶ IFN- α is sinds de registratie voor behandeling van chronische hepatitis-B in de jaren '90 één van de belangrijkste behandelingsmodaliteiten voor zowel HBeAg-positieve als HBeAg-negatieve chronische HBV-infectie. Bij het merendeel van HBeAg-positieve patiënten die tijdens of kort na behandeling met IFN HBeAg-seroconversie doormaken is deze respons blijvend (87%) en leidt uiteindelijk bij 52% van deze patiënten tot verlies van HBsAg.³⁷ Het risico op HCC en overlijden is significant lager voor patiënten met respons op IFN in vergelijking met degenen zonder respons.³⁷

De toevoeging van een polyethyleenglycolmolecuul (PEG) aan het IFN heeft de halfwaardetijd aanzienlijk verlengd, hetgeen heeft geresulteerd in een toedieningsinterval van eenmaal per week. De afgelopen jaren is met name onderzoek gedaan naar peginterferon (PEG-IFN) voor de behandeling van chronische hepatitis-B. Er zijn twee vormen van peginterferon beschikbaar (peginterferon- $\alpha 2a$ en peginterferon- $\alpha 2b$), waarvan in Nederland alleen peginterferon- $\alpha 2a$ voor de behandeling van chronische HBV-infectie is geregistreerd in een dosering van 180 μ g per week (subcutaan) gedurende 48 weken bij zowel HBeAg-positieve als HBeAg-negatieve patiënten.

Bij HBeAg-positieve patiënten is behandeling met PEG-IFN minstens zo effectief als conventioneel IFN, met verlies van HBeAg bij 35% en seroconversie naar anti-HBe bij 29 tot 32% van de patiënten.³⁸⁻⁴¹ Toevoeging van lamivudine resulteert niet in een hogere kans op blijvende respons in vergelijking met PEG-IFN-monotherapie. PEG-IFN-geïnduceerd verlies van HBeAg is blijvend bij 80 tot 86% van HBeAg-positieve patiënten.⁴²⁻⁴³ HBsAg-seroconversie treedt op bij drie tot 7% van de behandelde patiënten binnen zes maanden na behandeling, hetgeen neerkomt op 10 tot 20% van de patiënten met HBeAg-verlies.

Het HBV-genotype beïnvloedt de kans op HBeAg-verlies bij PEG-IFN-behandeling; patiënten met genotype A of B hebben een hogere kans op verlies van HBeAg dan patiënten met genotype C of D.⁴⁰⁻⁴⁴ Patiënten met genotype A hebben een significant hogere kans op zowel verlies van HBeAg als HBsAg dan patiënten met genotype D.⁴⁰⁻⁴⁵

Tot op heden is slechts één gerandomiseerd onderzoek met PEG-IFN bij HBeAg-negatieve chronische HBV-infectie verricht.⁴⁶ Gecombineerde respons van HBV-DNA lager dan $2,0 \times 10^4$ kopieën/ml en normalisatie van ALAT treedt op bij 36% van de patiënten. HBV-DNA was lager dan 400 kopieën/ml bij 19% van de patiënten na een behandelvrije vervolgperiode van 24 weken. Ook bij HBeAg-negatieve patiënten resulteert het toevoegen van lamivudine niet in een hogere kans op blijvende respons. HBsAg-seroconversie treedt op bij 4% van de met PEG-IFN-behandelde HBeAg-negatieve patiënten (ruim 10% van patiënten met gecombineerde respons).⁴⁶

De voornaamste nadelen van PEG-IFN-behandeling zijn de subcutane toediening en het frequent optreden van bijwerkingen (tabel 3). Met name griepachtige verschijnselen, beenmergsuppressie en psychische bijwerkingen komen vaak voor,⁴⁷ maar leiden zelden tot het stoppen van de behandeling.⁴⁷⁻⁴⁸

Tabel 3. Bijwerkingen tijdens behandeling met peginterferon-alfa^{47,104-106}

Frequentie	Bijwerking
>30% (vaak)	Griepachtige klachten Hoofdpijn Moeheid Koorts Rillingen Spierpijn Trombopenie Inductie van autoantilichamen
1-30% (regelmatig)	Anorexie Erytheem op injectieplekken Insomnia Alopecia Gebrek aan motivatie Moeite met concentreren Irritatie, agitatie Emotionele labiliteit Depressie Diarree Auto-immuunziekten (thyreïditis, M Sjögren) Neutropenie Smaakveranderingen
<1% (zeldzaam)	Polyneuropathie Paranoïa of suïcidale ideaties Diabetes mellitus Retinopathie Neuritis optica Afname gehoor Insulten Afname libido Cardiotoxiciteit

PEG-IFN wordt afgeraden voor patiënten met gevorderde cirrose (albumine <35g/l, bilirubine >34 µmol/l of verlenging van de protrombinetijd met meer dan vier seconden) in verband met het risico op decompensatie door opvlamming van de ontstekingsactiviteit tijdens behandeling.^{49,50} Andere belangrijke contra-indicaties voor behandeling met PEG-IFN zijn ernstige psychiatrische aandoeningen (depressie en suïcidaal gedrag), ernstige hartaandoeningen en auto-immuunhepatitis (of andere auto-immuunziekten). Het voornaamste voordeel van behandeling met PEG-IFN is dat, in tegenstelling tot de respons bij nucleos(t)ideanalogen, de door PEG-IFN geïnduceerde respons blijvend is bij meer dan 80% van de HBeAg-positieve patiënten,^{42,43} en bij circa 40% van de HBeAg-negatieve patiënten.⁵¹

NUCLEOS(T)IDEANALOGEN

Het laatste decennium is grote vooruitgang geboekt in de behandeling van chronische HBV-infectie met nucleos(t)ideanalogen. De werking van deze antivirale medicijnen berust op remming van het virale polymerase en daarmee de virusrePLICatie. Voordelen van nucleos(t)ideanalogen zijn de orale toediening, snelle daling van het HBV-DNA en het feit dat de geregistreerde preparaten nauwelijks tot geen bijwerkingen of contra-indicaties hebben. Een belangrijk nadeel is echter dat een groot deel van de behandelde patiënten langdurige therapie nodig heeft door het lage percentage blijvende respons na

het stoppen van de behandeling. Met de duur van de behandeling neemt ook de kans op het ontstaan van antivirale resistentie toe. Resistentie ontstaat door natuurlijke selectie van resistente virusstammen onder selectieve druk van het antivirale middel. Sterke en snelle onderdrukking van de virusreproductie vermindert de kans op het ontwikkelen van antivirale resistentie.⁷²

LAMIVUDINE

Lamivudine was het eerste nucleosideanalogon dat werd geregistreerd voor de behandeling van chronische HBV-infectie in 1999. Lamivudine wordt in een dagelijkse dosis van 100 mg goed verdragen en heeft een excellent veiligheidsprofiel.

Bij HBeAg-positieve patiënten resulteert behandeling met lamivudine gedurende één jaar in HBeAg-seroconversie met HBV-DNA onder $1,0 \times 10^5$ kopieën/ml ($2,0 \times 10^4$ IU/ml) bij 16 tot 22% van de patiënten.⁵³⁻⁵⁸ Bij een langere behandelduur neemt de kans op HBeAg-seroconversie toe tot 29% na twee jaar, 40% na drie jaar en 47% na vier jaar behandeling.^{55,58,59} Daling van het HBV-DNA onder $7,0 \times 10^5$ kopieën/ml ($1,4 \times 10^5$ IU/ml) wordt gezien bij 65% van de patiënten.⁶⁰

Bij HBeAg-negatieve patiënten is HBV-DNA <400 kopieën/ml (<80 IU/ml) bij 68 tot 73% van de patiënten na een jaar lamivudinebehandeling. Van deze patiënten heeft 73 tot 96% tevens een biochemische respons.^{46,61,62} Bij een HBeAg-negatieve HBV-infectie neemt met langdurige behandeling het percentage respons progressief af, van 67% na twee jaar en 60% na drie jaar tot 39% na vier jaar behandeling, voornamelijk door het optreden van antivirale resistentie.^{61,63,64} Bij patiënten met een ernstige leverfibrose of cirrose is gebleken dat langdurige behandeling met lamivudine resulteert in een afname van progressie van leverziekte en een lagere incidentie van HCC in vergelijking met onbehandelde patiënten.⁶⁵

Het belangrijkste nadeel van lamivudine is de hoge kans op het ontwikkelen van antivirale resistentie. Het merendeel van patiënten met virale doorbraak heeft mutaties in het tyrosine-methionine-aspartaat-aspartaatmotief (YMDD) van het polymerase gen.⁶⁴ De meest frequente mutatie betreft een substitutie van methionine voor valine of isoleucine op positie 204 van het HBV-polymerase.⁶⁶ Lamivudineresistentie treedt op bij 24% van de patiënten na één jaar, hetgeen toeneemt tot 71% na vijf jaar behandeling.⁶⁷ Bij patiënten met een antivirale resistentie treedt vaak stijging van ALAT op.⁶⁴ Een ander belangrijk nadeel van lamivudine is de hoge kans op terugval na het stoppen van de behandeling. De helft van de patiënten met een HBeAg-seroconversie heeft twee tot drie jaar na het stoppen van de lamivudinebehandeling wederom hoog HBV-DNA, aantoonbaar HBeAg en een verhoogd ALAT.^{68,69}

ADEFOVIR

Adefovir is een nucleotideanalogon met werkzaamheid tegen wild-type en lamivudineresistent HBV. Het is sinds 2003 in Nederland geregistreerd voor de behandeling van een chronische HBV-infectie in een dosering van 10 mg per dag. Deze dosering wordt goed verdragen, maar met hogere doseringen bestaat er een verhoogd risico op nierfunctiestoornissen.⁷⁰

Bij HBeAg-positieve patiënten resulteert behandeling met adefovir gedurende één jaar in HBeAg-seroconversie bij 12%, serum-HBV-DNA onder $1,0 \times 10^3$ kopieën/ml (200 IU/ml) bij 21% en normalisatie van ALAT bij 48% van de behandelde patiënten.⁷⁰ Het percentage HBeAg-seroconversie neemt toe met een langere duur van behandeling tot 29% na twee jaar en 43% na drie jaar behandeling, evenals het percentage patiënten met HBV-DNA onder $1,0 \times 10^3$ kopieën/ml (200 IU/ml), hetgeen toeneemt tot 45% na twee jaar en 56% na drie jaar, respectievelijk.⁷¹

Bij 51% van HBeAg-negatieve patiënten resulteert behandeling gedurende één jaar met adefovir in een serum-HBV-DNA onder $1,0 \times 10^3$ kopieën/ml (200 IU/ml); normalisatie van ALAT wordt na deze behandelduur gezien bij 72% van de patiënten.⁷² Na vijf jaar behandeling zijn deze percentages toegenomen tot 67% voor HBV-DNA onder $1,0 \times 10^3$ kopieën/ml (200 IU/ml) en 69% voor normalisatie van ALAT.^{73,74} Bij 75 tot 80% van de met adefovir behandelde patiënten is na vijf jaar behandeling het histologisch beeld verbeterd ten opzichte van de start van de therapie.⁷³ Meer recente onderzoeken laten echter minder

gunstige resultaten zien, 50% van de patiënten die werden behandeld met adefovir had na zes maanden behandeling nog een serum-HBV-DNA boven $1,0 \times 10^4$ kopieën/ml ($2,0 \times 10^3$ IU/ml).⁷⁵

Bij patiënten met lamivudineresistentie resulteert behandeling met adefovir in HBeAg-verlies bij 20% van de patiënten.⁷⁶ Serum-HBV-DNA is lager dan 400 kopieën/ml (80 IU/ml) bij 19% van de met adefovir behandelde lamivudineresistente HBeAg-positieve en HBeAg-negatieve patiënten.⁷⁶

Adefovirresistentie komt minder frequent voor en ontstaat later in de behandeling in vergelijking met lamivudine. De belangrijkste mutaties in het polymerasegen die zijn geassocieerd met resistentie tegen adefovir, zijn een substitutie van asparagine voor threonine op positie 236 en een substitutie van alanine voor valine of threonine op positie 181.^{74,77} De gerapporteerde percentages van adefovirresistentie zijn 0% na één jaar, 22% na twee jaar en 28% na vijf jaar behandeling.^{73,75} Bij patiënten met lamivudineresistentie die met adefovirmonotherapie zijn behandeld, werd na één jaar behandeling adefovirresistentie gezien bij zes tot 18% en na twee jaar bij 21 tot 38% van de patiënten.^{76,78,79}

ENTECAVIR

Entecavir is een guanineanalogon, dat sinds 2006 in Nederland beschikbaar is voor de behandeling van een chronische HBV-infectie. Bij nucleosidenatieve patiënten wordt entecavir gegeven in een dosis van 0,5 mg per dag, in het geval van lamivudineresistentie moet een dubbele dosering van 1 mg worden toegepast. Er zijn drie grote onderzoeken verricht waarin entecavir is vergeleken met lamivudine.^{60,80,81} Bij zowel HBeAg-positieve als HBeAg-negatieve patiënten resulteert behandeling met entecavir in een sterkere virusdaling dan behandeling met lamivudine.^{60,81}

Na één jaar behandeling met entecavir treedt HBeAg-seroconversie op bij 21% van de patiënten. Serum-HBV-DNA is lager dan 300 kopieën/ml (60 IU/ml) bij 67% en lager dan $7,0 \times 10^5$ kopieën/ml ($1,4 \times 10^5$ IU/ml) bij 91% van de patiënten.⁶⁰ Het cumulatieve percentage patiënten met niet-aantoonbaar HBV-DNA toont een progressieve stijging tot 82% na drie jaar behandeling met entecavir.⁸² ALAT-normalisatie treedt op bij 68% van de met entecavir behandelde patiënten na een behandelduur van één jaar, hetgeen toeneemt tot 90% na drie jaar entecavir.⁸² Ook het percentage patiënten met HBeAg-seroconversie neemt toe met de duur van de behandeling, tot 39% na drie jaar behandeling.⁸²

Bij HBeAg-negatieve patiënten die zijn behandeld met entecavir, treedt normalisatie van ALAT op bij 78% van de patiënten en is HBV-DNA beneden 300 kopieën/ml (200 IU/ml) bij 90%.⁸¹ Na twee jaar behandeling zijn deze percentages respectievelijk 89% en 94%.⁸³ Een vermindering van minimaal twee punten in de Knodell necroinflammatiescore werd gezien bij 70% van de patiënten na één jaar behandeling met entecavir.⁸¹

Bij lamivudineresistente chronische HBV-infectie resulteert behandeling met entecavir in een dosering van 1 mg per dag in een HBV-DNA beneden 300 kopieën/ml (60 IU/ml) bij 19% van de patiënten en ALAT-normalisatie bij 61% na 48 weken behandeling.⁸⁰ Bij HBeAg-positieve patiënten treedt HBeAg-verlies op bij 8% van de patiënten.⁸⁰

Entecavirresistentie wordt nauwelijks gezien bij patiënten die niet eerder zijn behandeld met lamivudine en hiertegen dus geen resistentie hebben ontwikkeld. Het percentage antivirale resistentie in deze groep is minder dan 1% na vier jaar behandeling met entecavir.⁸⁴⁻⁸⁶ Bij lamivudineresistente patiënten wordt een snelle stijging gezien in de incidentie van entecavirresistentie. Er is dan sprake van kruisresistentie met lamivudine. Na één jaar behandeling is 12% van deze patiënten resistent tegen entecavir, dat toeneemt tot 20% na twee jaar, 25% na drie jaar en 40% na vier jaar behandeling.^{84,86,87}

TELIVUDINE

Telvivudine is een nucleosideanalogon dat behoort tot dezelfde groep als lamivudine. Telvivudine wordt oraal gegeven in een dosering van 600 mg per dag. Telvivudine is sinds 2007 in Nederland geregistreerd voor de behandeling van chronische hepatitis-B. Bij zowel HBeAg-positieve als HBeAg-negatieve patiënten resulteert behandeling met telvivudine in een sterkere virale suppressie dan behandeling met lamivudine.⁸⁸

Na één jaar behandeling met telbivudine treedt HBeAg-seroconversie op bij 22% van de patiënten, dat toeneemt tot 29% na twee jaar behandeling.^{88,89} Serum-HBV-DNA is lager dan 300 kopieën/ml (60 IU/ml) bij 60% van de patiënten na één jaar en 54% na twee jaar behandeling. Van de patiënten die na twee jaar stoppen met telbivudinebehandeling nadat ze HBeAg-seroconversie hebben doorgemaakt, heeft 80% nog HBeAg-seroconversie na een gemiddelde periode van 35 weken, hetgeen vergelijkbaar is met lamivudinebehandeling.⁹⁰

Bij HBeAg-negatieve patiënten resulteert behandeling met telbivudine in HBV-DNA <200 kopieën/ml (40 IU/ml) bij 88% van de patiënten na één jaar en 79% na twee jaar. Normalisatie van ALAT in combinatie met HBV-DNA <1,0 x 10⁵ kopieën/ml (<2,0 x 10⁴ IU/ml) treedt op bij 75% van de HBeAg-negatieve patiënten na één jaar en 74% na twee jaar behandeling.

Omdat telbivudine en lamivudine tot dezelfde groep antivirale middelen behoren, bestaat er kruis-resistentie tussen deze middelen. Telbivudine-resistentie treedt op bij 2-3% van de patiënten na één jaar behandeling, dat toeneemt tot 7-17% na twee jaar.^{88,89} De kans op resistentie blijkt in sterke mate af te hangen van de mate van virale suppressie na 24 weken behandeling. Na twee jaar is de kans op resistentie 4% voor HBeAg-positieve en 2% voor HBeAg-negatieve personen als het HBV-DNA lager is dan 300 kopieën/ml (60 IU/ml) na 24 weken behandeling. Een dergelijke lage virusconcentratie na 24 weken treedt op bij 45% van de HBeAg-positieve en 80% van de HBeAg-negatieve patiënten.⁸⁸

KEUZE EN DUUR VAN (INITIËLE) BEHANDELING

Bij het maken van een keuze voor initiële behandeling van patiënten met een chronische HBV-infectie spelen verschillende factoren een rol (tabel 4). Het belangrijkste voordeel van behandeling met PEG-IFN is de hogere kans op blijvende respons met een beperkte behandelduur. Nadelig zijn de subcutane toediening en het frequent optreden van bijwerkingen. Het belangrijkste voordeel van behandeling met nucleos(t)ideanalogen is de goede verdraagbaarheid en de orale toediening, nadelen van deze middelen zijn de lange behandelduur en de daarmee samenhangende kans op resistentie. De kosten van een jaar behandeling met nucleos(t)ideanalogen zijn lager dan die van een jaar behandeling met PEG-IFN, bij langdurige behandeling zullen deze de kosten van één jaar PEG-IFN-behandeling echter overstijgen.

Voor patiënten zonder contra-indicaties voor behandeling met PEG-IFN dient dit altijd te worden overwogen als initiële therapie gezien de hogere kans op blijvende respons na het staken van de behandeling in vergelijking met nucleos(t)ideanalogen (tabel 5).⁶⁹ Op lange termijn is er sprake van een overgang naar de inactieve fase bij circa 30-35% van de HBeAg-positieve en 25% van de HBeAg-negatieve

Tabel 4. Keuze van initiële behandeling op basis van patiënteigenschappen

Patiënteigenschappen	Peginterferon	Nucleos(t)ideanaloog
HBeAg-status	HBeAg positief	HBeAg negatief
HBV-genotype	A of B	C of D
HBV-DNA	≤1,0 x 10 ⁹ kopieën/ml (2,0 x 10 ⁸ IU/ml)	>1,0 x 10 ⁹ kopieën/ml (2,0 x 10 ⁸ IU/ml)
ALAT	>2-10 maal de bovenlimiet van normaal	1-2 of >10 maal de bovenlimiet van normaal
Ernst van de leverziekte	Gecompenseerd	Gecompenseerd of gedecom- penseerd

Bovengenoemde patiënteigenschappen kunnen helpen bij het maken van een keuze tussen de beschikbare antivirale middelen, maar geven geen strikte aanbevelingen.

Tabel 5. Respons na één jaar behandeling en antivirale resistentie na 1-5 jaar behandeling

Behandeling	HBeAg-positief HBeAg-seroconversie		HBeAg-negatief Niet aantoonbaar		Antivirale resistentie				
	Einde therapie	Na therapie	Einde therapie	Na therapie	1 jaar	2 jaar	3 jaar	4 jaar	5 jaar
Alpha-interferon	35% ^{36,99-103}	30% ^{33,9-103,107}	60% ¹⁰⁸⁻¹¹⁴	35% ¹⁰⁸⁻¹¹²	-	-	-	-	-
Peginterferon	40% ⁸⁹⁻⁷¹	35% ⁸⁻⁴²	63% ⁴⁶	19% ⁴⁶	-	-	-	-	-
Lamivudine	19% ³³⁻⁵⁷	12% ^{42,68,91}	65% ^{46,61,63}	10% ^{46,62}	24% ¹¹⁵	42% ¹¹⁵	53% ¹¹⁵	70% ¹¹⁵	74% ¹¹⁶
Adefovir	12% ⁷⁰	NB	51% ⁷²	NB	0% ⁷³	3% ⁷³	11% ⁷³	18% ⁷³	28% ⁷³
Adefovir bij lamivudine resistentie	20% ⁷⁶	NB	19% ⁷⁶	NB	6-18% ^{76,78,79}	21-38% ^{76,78,79}	NB	NB	NB
Entecavir	21% ⁶⁰	NB	90% ⁸¹	NB	0,1% ⁸⁵	0,3% ⁸⁵	0,4% ⁸⁴	0,8% ⁸⁶	NB
Entecavir bij lamivu- dine resistentie	8% ⁸⁰	NB	26% ^{71,17}	NB	12% ⁸⁷	20% ⁸⁷	25% ⁸⁴	40% ⁸⁶	NB
Telbivudine	22% ⁹¹	NB	88% ⁹¹	NB	2-3% ⁹¹	7-17% ⁸⁸	NB	NB	NB

HBV-DNA <400 kopieën/ml in een gemengde groep van HBeAg-positieve en HBeAg-negatieve patiënten. NB: niet bekend.

patiënten die behandeld zijn met PEG-IFN. Dit betekent dat de bereikte respons blijvend is bij circa 85% van de HBeAg-positieve en 40% van de HBeAg-negatieve patiënten.^{43,51} Na het staken van behandeling met nucleos(t)ideanalogen treedt terugval op bij ten minste 40% van HBeAg-positieve patiënten (met HBeAg-seroconversie) en 90% van HBeAg-negatieve patiënten.^{62,72,74,91}

Patiënten met een hogere kans op respons op PEG-IFN-behandeling zijn diegenen die zijn geïnfecteerd met genotype A of B, met serum-HBV-DNA beneden $1,0 \times 10^9$ kopieën/ml ($2,0 \times 10^8$ IU/ml) en ALAT boven tweemaal de bovenlimiet van normaal.^{40,92,93} Peginterferon is geregistreerd voor een behandelduur van één jaar bij zowel HBeAg-positieve als HBeAg-negatieve patiënten. Resultaten bij een kortere behandelduur van 24 tot 32 weken bij HBeAg-positieve patiënten lijken overeen te komen met die van een behandelduur van één jaar;³⁸⁻⁴¹ de optimale duur van PEG-IFN-behandeling is niet vastgesteld. Omdat het daarnaast nog niet mogelijk is respons op PEG-IFN-behandeling al (vroeg) tijdens de behandeling te voorspellen, wordt PEG-IFN bij alle patiënten gegeven voor een periode van één jaar.

Voor patiënten met een contra-indicatie voor behandeling met (PEG-)IFN, patiënten die niet hebben gerespondeerd op PEG-IFN of patiënten die behandeling met PEG-IFN niet tolereren, kan een keuze worden gemaakt uit de beschikbare nucleos(t)ideanalogen. Dit betreft voornamelijk patiënten met een auto-immuunziekte, pre-existente psychiatrische aandoeningen of gevorderde cirrose, dat wil zeggen cirrose met daarbij tekenen van verminderde synthesefunctie van de lever of complicaties van portale hypertensie. Voor de keuze van een nucleos(t)ideanalogon is met name de mate van virale suppressie en de kans op het ontwikkelen van antivirale resistentie van belang (tabel 5). Gezien de hoge kans op resistentie is lamivudine als monotherapie niet aanbevolen als initiële behandeling bij patiënten die langdurig behandeling behoeven. Lamivudine kan gezien de uitgebreide ervaring bij zowel HBV als hiv wel worden overwogen bij bijvoorbeeld zwangere vrouwen met een zeer hoge virusconcentratie vanaf een zwangerschapsduur van 32 weken.³²

Van de huidige beschikbare antivirale middelen heeft entecavir het meest gunstige resistentieprofiel in vergelijking met lamivudine, adefovir en telbivudine (tabel 5).⁸⁴ Entecavir en telbivudine lijken de grootste antivirale potentie te hebben.^{60,88,94} Over het bijwerkingenprofiel op lange termijn is echter van entecavir en telbivudine het minst bekend. Als een patiënt reeds een lamivudineresistentie heeft ontwikkeld, is behandeling met entecavir niet aanbevolen gezien de hogere kans op resistentie; een combinatie van lamivudine en adefovir heeft dan de voorkeur. De positie van telbivudine bij de behandeling van een chronische HBV-infectie is momenteel nog niet duidelijk. De plaats van initiële behandeling met een combinatie van nucleos(t)ideanalogen is nog niet duidelijk. Een combinatie van middelen zonder kruisresistentie zou antivirale resistentie mogelijk kunnen voorkomen, maar wetenschappelijk bewijs hiervoor ontbreekt.

Behandeling met nucleos(t)ideanalogen dient bij HBeAg-positieve patiënten ten minste te worden gecontinueerd tot HBeAg-seroconversie is opgetreden en behouden gedurende ten minste zes maanden tijdens behandeling, waarbij ook het serum-HBV-DNA lager is dan 400 kopieën/ml (80 IU/ml). Voor HBeAg-negatieve patiënten is niet bekend wanneer de behandeling kan worden gestaakt; wellicht is dit het geval wanneer HBsAg-seroconversie is opgetreden en HBV-DNA lager is dan 400 kopieën/ml (80 IU/ml). Indien behandeling met nucleos(t)ideanalogen bij HBeAg-negatieve patiënten wordt gestart, zal deze behandeling meestal langdurig dienen te worden gecontinueerd.

Aanbevelingen

Niveau 1

Als initiële behandeling dient peginterferon te worden overwogen bij patiënten zonder contra-indicaties gezien de hogere kans op blijvende respons na het staken van de behandeling in vergelijking met nucleos(t)ideanalogen.

Naast patiënten met een contra-indicatie voor PEG-IFN-therapie is behandeling met nucleos(t)ideanalogen tevens aanbevolen voor patiënten die niet hebben gerespondeerd op PEG-IFN of voor patiënten die behandeling met PEG-IFN niet tolereren.

Niveau 1	Voor patiënten bij wie langdurige antivirale behandeling is te verwachten, heeft lamivudine niet de voorkeur gezien de hoge kans op het ontwikkelen van antivirale resistentie.
Niveau 2	Van de momenteel beschikbare nucleos(t)ideanalogen heeft entecavir de laagste kans op resistentie (in vergelijking met lamivudine, adefovir en telbivudine). Entecavir en telbivudine lijken de grootste mate van virale suppressie te geven.
Niveau 3	De aanbevolen behandelduur voor PEG-IFN is één jaar, bij zowel HBeAg-positieve als -negatieve patiënten.
Niveau 2	Behandeling met nucleos(t)ideanalogen dient bij HBeAg-positieve patiënten te worden gecontinueerd tot HBeAg-seroconversie (verlies van HBeAg en ontwikkelen van anti-HBe) gedurende ten minste zes maanden is behouden en het serum-HBV-DNA lager is dan 400 kopieën/ml (80 IU/ml). Bij HBeAg-negatieve patiënten is niet bekend wanneer behandeling met nucleos(t)ideanalogen kan worden gestaakt; wel is bekend dat de behandeling meestal langdurig moet worden gegeven.

VERVOLG VAN ANTIVIRALE BEHANDELING

Patiënten die worden behandeld met PEG-IFN dienen maandelijks te worden vervolgd; additionele controle twee weken na het starten van de behandeling kan worden overwogen. Frequent optredende bijwerkingen als veranderingen in de gemoedstoestand, neutropenie en trombocytopenie vereisen maandelijks controle en bepaling van de bloedcelfracties. Zo nodig dient aanpassing van de PEG-IFN-dosering plaats te vinden of de behandeling dient te worden gestaakt.

De dosering van PEG-IFN dient te worden verminderd in het geval het aantal neutrofiële granulocyten lager is dan $0,75 \times 10^9/l$ of bij trombocyten beneden $50 \times 10^9/l$. De dosering van PEG-IFN kan worden verminderd in stappen van 25% van de oorspronkelijk dosering totdat de cel fracties voldoende zijn gestegen. Voortijdig stoppen van de behandeling met PEG-IFN is geïndiceerd bij neutrofiële granulocyten $<0,50 \times 10^9/l$ of trombocyten $<25 \times 10^9/l$. Dosisreductie of voortijdig beëindigen van de behandeling kan tevens zijn geïndiceerd in het geval van ernstige bijwerkingen op bijvoorbeeld neuropsychologisch gebied of bij ernstige griepachtige verschijnselen.

Tabel 6 geeft de aanbevolen laboratoriumdiagnostiek tijdens behandeling met PEG-IFN of nucleos(t)ideanalogen weer. De aanbevolen frequentie van HBV-DNA-controle is drie- tot zesmaandelijks, afhankelijk van de kans op het ontwikkelen van antivirale resistentie. Het vervolgen van ALAT geeft informatie over het beloop van de mate van leverontsteking; aanbevolen is dit driemaandelijks te controleren.

Voorafgaand aan behandeling met nucleos(t)ideanalogen dient een kwantitatieve serum-HBV-DNA-bepaling en HBV-serologie te worden verricht om het effect van antivirale therapie te kunnen evalueren. De aanbevolen vervolgfrequentie tijdens behandeling met nucleos(t)ideanalogen is eenmaal per drie maanden, met name om eventuele antivirale resistentie tijdig te detecteren. Verder is controle van de nierfunctie geïndiceerd, indien deze sterk is verminderd (creatinineklaring <50 ml/min) dient de dosering dan wel de frequentie van toediening van nucleos(t)ideanalogen te worden aangepast (tabel 7). Hoewel behandeling met nucleos(t)ideanalogen in het algemeen uitstekend wordt verdragen, kunnen in uitzonderlijke gevallen ernstige bijwerkingen als lactaatacidose optreden.⁹⁵

Tabel 6. Aanbevelingen voor minimaal te verrichten laboratoriumdiagnostiek tijdens behandeling met peginterferon (PEG-IFN) of nucleos(t)ideanalogen (amivudine, adefovir, entecavir of telbivudine)

	Start van therapie	PEG-IFN 4-wekelijks ^c	PEG-IFN 3-maandelijks	Nucleos(t)ideanalogen 3-maandelijks
Aminotransferasen (ASAT, ALAT)	X	X		X
Leverfunctie (bilirubine, albumine, protrombinetijd)	X		X	X
Nierfunctie (creatinine) ¹	X		X	X
Bloedbeeld (trombocyten, neutrofile granulocyten)	X	X		
Endocrinologie (TSH)	X ^a		X	
Virusserologie (HBsAg, ^g anti-HBs, ^g HBeAg, anti-HBe)	X		X	X
Kwantitatieve HBV-DNA-bepaling	X		X ^h	X ^h

^a Tevens 2 weken na het starten van de behandeling

^g Indien serum creatinine verhoogd is, is bepaling van de 24-uurs creatinineklaring aanbevolen

^h Enkel bij behandeling met PEG-IFN

^g Bepaling van HBsAg en anti-HBs is tijdens behandeling alleen aanbevolen na HBsAg-seroconversie of bij herhaaldelijk HBV-DNA <400 kopieën/ml of <80 IU/ml

^h Kwantitatieve HBV-DNA-bepaling 3- tot zesmaandelijks

Tabel 7. Aanbevelingen voor dosisreductie tijdens behandeling met nucleos(t)ideanalogen in het geval van verminderde nierfunctie

	Lamivudine	Adefovir	Entecavir bij naïeve patiënten	Entecavir bij lamivudine resistente	Telbivudine
Creatinineklaring:					
<5 ml/min / hemodialyse/CAPD	10 mg/dag (startdosering 35 mg)	10 mg/7 dgn*	0,05 mg/dag	0,1 mg/dag	600 mg/4 dgn‡
5-9 ml/min / hemodialyse/CAPD	15 mg/dag (startdosering 35 mg)	10 mg/7 dgn*	0,05 mg/dag	0,1 mg/dag	600 mg/4 dgn‡
10-14 ml/min	15 mg/dag (startdosering 35 mg)	10 mg/3 dgn	0,15 mg/dag	0,3 mg/dag	600 mg/3 dgn
15-19 ml/min	25 mg/dag (startdosering 100 mg)	10 mg/3 dgn	0,15 mg/dag	0,3 mg/dag	600 mg/3 dgn
20-29 ml/min	25 mg/dag (startdosering 100 mg)	10 mg/2 dgn	0,15 mg/dag	0,3 mg/dag	600 mg/3 dgn
30-49 ml/min	50 mg/dag (startdosering 100 mg)	10 mg/2 dgn	0,25 mg/dag	0,5 mg/dag	600 mg/2 dgn
≥50 ml/min	100 mg/dag	10 mg/dag	0,5 mg/dag	1 mg/dag	600 mg/dag

CAPD = continue ambulante peritoneaal dialyse

* Er zijn geen doseringsaanbevelingen beschikbaar voor adefovir behandeling bij patiënten met een creatinineklaring <10 ml/min.

‡Telbivudine dient te worden toegediend na hemodialyse

Bron: Farmacotherapeutisch Kompas (<http://www.fk.cvz.nl/>)

Aanbeveling

Niveau 2	De aanbevolen frequentie van vervolgcontroles tijdens behandeling met PEG-IFN is eenmaal per maand en driemaandelijks tijdens behandeling met nucleos(t)ideanalogen.
----------	--

ANTIVIRALE RESISTENTIE

Van primair falen van behandeling met nucleos(t)ideanalogen is sprake wanneer het serum-HBV-DNA na zes maanden behandeling minder dan een factor 100 is gedaald ($2\log_{10}$ kopieën/ml of IU/ml).⁶ Dit kan worden veroorzaakt door antivirale resistentie, maar ook door therapieontrouw of verstoorde opname of metabole afbraak van het medicijn.⁹⁶ Bij nucleosideanalogen met een hoog risico op antivirale resistentie blijkt de kans op resistentie gering te zijn indien de HBV-DNA-concentratie lager is dan 400 kopieën/ml na 24 weken behandeling. Toevoeging van adefovir of omzetting naar entecavir is daarom aan te bevelen indien de virusconcentratie na 24 weken behandeling met telbivudine hoger is dan 400 kopieën/ml (80 IU/ml). Hetzelfde geldt voor patiënten die reeds langere tijd met lamivudine worden behandeld. Bij behandeling met adefovir is de kans op antivirale resistentie gering in het eerste jaar, maar gezien de toenemende kans op resistentie bij langdurige behandeling dient het toevoegen van telbivudine of entecavir, of omzetten naar entecavir overwogen te worden indien de HBV-DNA-concentratie na 12 maanden behandeling hoger is dan 1000 kopieën/ml (200 IU/ml).

Verder moet men bedacht zijn op de selectie van een resistente virusstam indien een stijging van het serum-HBV-DNA optreedt tijdens behandeling met nucleos(t)ideanalogen. Hierbij dient er sprake te zijn van serum-HBV-DNA dat ten minste 10 maal hoger is ten opzichte van een voorafgaande meting ($1\log_{10}$ kopieën/ml of IU/ml HBV-DNA).⁹⁶ Indien een dergelijke stijging wordt waargenomen bij een therapietrouwe patiënt is mutatieanalyse van het HBV-polymerasegen geïndiceerd. Een stijging van de HBV-DNA-concentratie is meestal het eerste teken van antivirale resistentie en wordt pas later gevolgd door toename van ontstekingsactiviteit (ALAT-stijging) of het ontstaan van symptomen.⁹⁶

In het geval van antivirale resistentie is het aanbevolen direct de behandeling te wijzigen aangezien interventie op het moment van virale doorbraak effectiever is dan op het moment van toegenomen ontstekingsactiviteit.⁹⁷ Het toevoegen van een tweede middel lijkt de voorkeur te genieten boven een omzetting naar een ander nucleos(t)ideanalogon aangezien dit de kans op het ontwikkelen van antivirale resistentie tegen het tweede middel significant vermindert.⁹⁸ Het toevoegen van een tweede replicatierepplermer leidt echter niet tot betere virale suppressie of een verbetering van uitkomstmaten in vergelijking met monotherapie met een ander middel.⁹⁸ In geval van lamivudineresistentie heeft toevoegen van adefovir aan de lamivudinebehandeling de voorkeur boven een omzetting naar monotherapie met entecavir gezien de lagere kans op het opnieuw ontwikkelen van antivirale resistentie. Indien toch wordt besloten om behandeling met entecavir te starten, dient de behandeling met lamivudine te worden gestaakt. In het geval van adefovirresistentie heeft behandeling met entecavir de voorkeur.⁶ In tabel 8 staan de mogelijkheden voor antivirale behandeling bij resistentie genoemd. Bij resistentie tegen andere of multipale nucleos(t)ideanalogen is overleg met een expertisecentrum op het gebied van antivirale resistentie geadviseerd.

Aanbevelingen

Niveau 2	In het geval het serum-HBV-DNA na 24 weken behandeling met telbivudine hoger is dan 400 kopieën/ml (80 IU/ml) is het aanbevolen de antivirale behandeling aan te passen gezien de hoge kans op antivirale resistentie.
Niveau 4	In het geval het serum-HBV-DNA na 12 maanden behandeling met adefovir hoger is dan 1000 kopieën/ml dient aanpassing van antivirale behandeling overwogen te worden gezien het risico op antivirale resistentie.

Tabel 8. Behandelopties bij antivirale resistentie

Type antivirale resistentie	Behandelopties*
Lamivudineresistentie	adefovir toevoegen (omzetten naar entecavir)
Adefovirresistentie	entecavir toevoegen (telbivudine toevoegen) (lamivudine toevoegen)
Entecavirresistentie	adefovir toevoegen
Telbivudineresistentie	adefovir toevoegen (omzetten naar entecavir)

*Gecontroleerde studies die de gegeven behandelopties steunen zijn niet altijd beschikbaar.

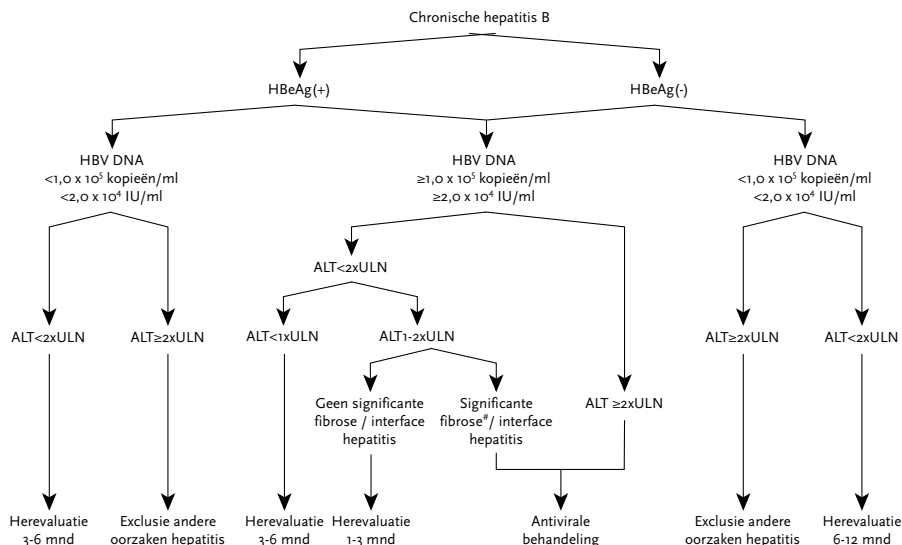
Tussen haakjes zijn additionele behandelopties weergegeven, die niet de eerste keuze hebben.

Niveau 1	In het geval er tijdens behandeling met nucleos(t)ideanalogen een stijging van meer dan $1 \log_{10}$ kopieën/ml (IU/ml) van het serum-HBV-DNA wordt waargenomen is bevestiging van de waarneming en mutatieanalyse van HBV-polymerase geïndiceerd gezien de hoge kans dat een dergelijke stijging bij therapietrouwe patiënten geassocieerd is met antivirale resistentie.
Niveau 2	In het geval van antivirale resistentie dient de antivirale medicatie zo spoedig mogelijk te worden aangepast.
Niveau 3	Het toevoegen van een tweede nucleos(t)ideanalogon lijkt de voorkeur te hebben boven een omzetting naar een ander middel.
Niveau 2	Voor patiënten met lamivudineresistentie heeft toevoeging van adefovir de voorkeur boven omzetting naar entecavir gezien de hogere kans op entecavirresistentie bij deze patiënten.

VERVOLG NA BEHANDELING

Bij met PEG-IFN behandelde patiënten dienen drie tot zes maanden na het beëindigen van de behandeling bepalingen van het HBV-DNA en HBV-serologie te worden herhaald om te beoordelen of de behandeling in een blijvende respons heeft geresulteerd. Hetzelfde geldt voor patiënten bij wie behandeling met nucleos(t)ideanalogen is gestaakt, hoewel meer frequente controle kort na het stoppen ook kan worden overwogen gezien de hogere kans op terugval na het staken van deze middelen.

Indien bij HBsAg-negatieve patiënten gedurende een periode van ten minste één jaar het HBV-DNA persistierend beneden $1,0 \times 10^5$ kopieën/ml ($2,0 \times 10^4$ IU/ml) is en ook het ALAT blijvend is genormaliseerd, kan de frequentie van vervolgen worden verminderd en volstaat jaarlijkse controle van ALAT gedurende drie jaar. De controles zouden dan ook in de eerste lijn kunnen worden verricht, ook het Nederlands Huisartsen Genootschap hanteert in haar standaard 'Virushepatitis en andere leveraandoeningen' deze vervolgfrequentie. Indien ALAT wederom stijgt, dient opnieuw specialistische evaluatie plaats te vinden. Bij patiënten die HBsAg verliezen en bij wie anti-HBs aantoonbaar is met een titer van meer dan 10 IU/l is vervolgcontrole alleen geïndiceerd in het geval van immuunsuppressie door bijvoorbeeld chemotherapie of monoklonale antistofbehandeling.



Figuur 2: Stroomdiagram voor het beleid bij patiënten met een chronische HBV-infectie

Dit stroomdiagram toont het aanbevolen beleid bij patiënten met chronische hepatitis B afhankelijk van HBeAg status, ALAT en serum-HBV-DNA.

* Significante fibrose: aanwezigheid van ten minste porto-portale septa in het leverbiopt.

REFERENTIES

- Kane M. Global programme for control of hepatitis B infection. Vaccine 1995;13(Suppl 1):S47-9.
- Lee WM. Hepatitis B virus infection. N Engl J Med 1997;337(24):1733-45.
- De Franchis R, Hadengue A, Lau G, Lavanchy D, Lok A, McIntyre N, et al. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. 13-14 September, 2002 Geneva, Switzerland. Consensus statement (long version). J Hepatol 2003;39(Suppl 1):S3-25.
- Veldhuijzen IK, Conyn-van Spaendonck MAE, Dorigo-Zetsma JW. Seroprevalentie van hepatitis B en C in de Nederlandse bevolking. Infectieziekten Bulletin 1999;10(9):182-4.
- Liaw YF, Leung N, Guan R, Lau GK, Merican I, McCaughan G, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2005 update. Liver Int 2005;25(3):472-89.
- Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. Hepatology 2007;45(2):507-39.
- Wong SN, Lok AS. Treatment of hepatitis B: who, when, and how? Arch Intern Med 2006;166(1):9-12.
- Chang MH. Natural history of hepatitis B virus infection in children. J Gastroenterol Hepatol 2000;15(Suppl):E16-9.
- Fattovich G, Brollo L, Giustina G, Noventa F, Pontisso P, Alberti A, et al. Natural history and prognostic factors for chronic hepatitis type B. Gut 1991;32(3):294-8.
- Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. Lancet 1997;349(9055):825-32.
- Mathurin P, Moussalli J, Cadranet JF, Thibault V, Charlotte F, Dumouchel P, et al. Slow progression rate of fibrosis in hepatitis C virus patients with persistently normal alanine transaminase activity. Hepatology 1998;27(3):868-72.
- Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. Gastroenterology 2006;130(3):678-86.

13. Realdi G, Fattovich G, Hadziyannis S, Schalm SW, Almasio P, Sanchez-Tapias J, et al. Survival and prognostic factors in 366 patients with compensated cirrhosis type B: a multicenter study. The Investigators of the European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). *J Hepatol* 1994;21(4):656-66.
14. Fattovich G, Giustina G, Schalm SW, Hadziyannis S, Sanchez-Tapias J, Almasio P, et al. Occurrence of hepatocellular carcinoma and decompensation in western European patients with cirrhosis type B. The EUROHEP Study Group on Hepatitis B Virus and Cirrhosis. *Hepatology* 1995;21(1):77-82.
15. Jongh FE de, Janssen HL, Man RA de, Hop WC, Schalm SW, Blankenstein M van. Survival and prognostic indicators in hepatitis B surface antigen-positive cirrhosis of the liver. *Gastroenterology* 1992;103(5):1630-5.
16. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004;127(5 Suppl 1):S35-50.
17. Yang HI, Lu SN, Liaw YF, You SL, Sun CA, Wang LY, et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2002;347(3):168-74.
18. Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, Kuo E, You SL, et al. Viral load is a strong predictor of hepatocellular carcinoma risk in people chronically infected with hepatitis B virus and with normal serum alanine aminotransferase level. *J Viral Hepat* 2005;42(Suppl. 2):179.
19. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006;295(1):65-73.
20. Cadranet JF, Lahmek P, Causse X, Bellaiche G, Bettan L, Fontanges T, et al. Epidemiology of chronic hepatitis B infection in France: risk factors for significant fibrosis--results of a nationwide survey. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26(4):565-76.
21. Hui CK, Leung N, Yuen ST, Zhang HY, Leung KW, Lu L, et al. Natural history and disease progression in Chinese chronic hepatitis B patients in immune-tolerant phase. *Hepatology* 2007;46(2):395-401.
22. Trevisani F, De NS, Rapaccini G, Farinati F, Benvegno L, Zoli M, et al. Semiannual and annual surveillance of cirrhotic patients for hepatocellular carcinoma: effects on cancer stage and patient survival (Italian experience). *Am J Gastroenterol* 2002;97(3):734-44.
23. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42(5):1208-36.
24. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;130(7):417-22.
25. Chu CM, Liaw YF. Increased incidence of fulminant hepatic failure in previously unrecognized HBsAg carriers with acute hepatitis independent of etiology. *Infection* 2005;33(3):136-9.
26. Reiss G, Keffe EB. Review article: hepatitis vaccination in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19(7):715-27.
27. McMahon BJ. Epidemiology and natural history of hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2005;25(Suppl 1):3-8.
28. Manesis EK, 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 hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B virus infection. *Am J Gastroenterol* 2003;98(10):2261-7.
29. 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(3):719-27.
30. Villeneuve JP, Condreay LD, Willems B, Pomier-Layrargues G, Fenyves D, Bilodeau M, et al. Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000;31(1):207-10.
31. del Canho R, Groshede PM, Mazel JA, Heijink 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(15):1624-30.
32. Zonneveld M van, Nunen AB van, Niesters HG, Man RA de, Schalm SW, Janssen HL. Lamivudine treatment during pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat* 2003;10(4):294-7.
33. Xu WM, Cui YT, Wang L, Liang ZQ, Li XM, Zhang S, et al. Efficacy and safety of lamivudine in late pregnancy for the prevention of mother-child transmission of hepatitis B: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Hepatology* 2004;40(Suppl.4):272A-3A.
34. Keffe EB, Dieterich DT, Han SH, Jacobson IM, Martin P, Schiff ER, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: an update. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(8):936-62.

35. Kohrt HE, Ouyang DL, Keffe EB. Systematic review: lamivudine prophylaxis for chemotherapy-induced reactivation of chronic hepatitis B virus infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24(7):1003-16.
36. Haria M, Benfield P. Interferon-alpha-2a. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in the management of viral hepatitis. *Drugs* 1995;50(5):873-96.
37. Zonneveld M van, Honkoop P, Hansen BE, Niesters HG, Murad SD, Man RA de, et al. Long-term follow-up of alpha-interferon treatment of patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2004;39(3):804-10.
38. 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(26):2682-95.
39. Cooksley WG, Piratvisuth T, Lee SD, Mahachai V, Chao YC, Tanwadee T, et al. Peginterferon alpha-2a (40 kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2003;10(4):298-305.
40. Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, Cakaloglu Y, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet* 2005;365(9454):123-9.
41. Chan HL, Leung NW, Hui AY, Wong VW, Liew CT, Chim AM, et al. A randomized, controlled trial of combination therapy for chronic hepatitis B: comparing pegylated interferon-alpha2b and lamivudine with lamivudine alone. *Ann Intern Med* 2005;142(4):240-50.
42. Chan HL, Hui AY, Wong VW, Chim AM, Wong ML, Sung JJ. Long-term follow-up of peginterferon and lamivudine combination treatment in HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2005;41(6):1357-64.
43. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, et al. Durability of response and occurrence of late response to peginterferon alpha-2a (40KD) one year post-treatment in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2006;44(Suppl.2):S23.
44. Zhao H, Kurbanov F, Wan MB, Yin YK, Niu JQ, Hou JL, et al. Genotype B and younger patient age associated with better response to low-dose therapy: a trial with pegylated/nonpegylated interferon-alpha-2b for hepatitis B e antigen-positive patients with chronic hepatitis B in China. *Clin Infect Dis* 2007;44(4):541-8.
45. Flink HJ, Zonneveld M van, Hansen BE, Man RA de, 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(2):297-303.
46. Marcellin P, Lau GK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Jin R, et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004;351(12):1206-17.
47. Zonneveld M van, Flink HJ, Verhey E, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, et al. The safety of pegylated interferon alpha-2b in the treatment of chronic hepatitis B: predictive factors for dose reduction and treatment discontinuation. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21(9):1163-71.
48. Janssen HL, Berk L, Vermeulen M, Schalm SW. Seizures associated with low-dose alpha-interferon. *Lancet* 1990;336(8730):1580.
49. Janssen HL, Brouwer JT, Nevens F, Sanchez-Tapias JM, Craxi A, Hadziyannis S. Fatal hepatic decompensation associated with interferon alfa. European concerted action on viral hepatitis (Eurohep). *BMJ* 1993;306(6870):107-8.
50. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973;60(8):646-9.
51. Marcellin P, Bonino F, Lau GKK, Farci P, Yurdaydin C, Piratvisuth T, et al. The majority of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B treated with peginterferon alfa-2a (40KD) Pegasys(r) sustain responses 2 years post-treatment. *J Hepatol* 2006;44(Suppl. 2):S275.
52. di Bisceglie A, Lai CL, Gane E, Chen YC, Thongsawat S, Wang Y, et al. Telbivudine GLOBE trial: Maximal early HBV suppression is predictive of optimal two-year efficacy in nucleoside-treated hepatitis B patients. *Hepatology* 2006;44(Suppl.1):230A-1A.
53. 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(17):1256-63.
54. 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(2):61-8.
55. Liaw YF, Leung NW, Chang TT, Guan R, Tai DI, Ng KY, et al. Effects of extended lamivudine therapy in Asian patients with chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *Gastroenterology* 2000;119(1):172-80.

56. Schalm SW, Heathcote J, Cianciara J, Farrell G, Sherman M, Willems B, et al. Lamivudine and alpha interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection: a randomised trial. *Gut* 2000;46(4):562-8.
57. Schiff ER, Dienstag JL, Karayalcin S, Grimm IS, Perrillo RP, Husa P, et al. Lamivudine and 24 weeks of lamivudine/interferon combination therapy for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B in interferon nonresponders. *J Hepatol* 2003;38(6):818-26.
58. Leung NW, Lai CL, Chang TT, Guan R, Lee CM, Ng KY, 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(6):1527-32.
59. Chang TT, Lai CL, Chien RN, Guan R, Lim SG, Lee CM, et al. Four years of lamivudine treatment in Chinese patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19(11):1276-82.
60. 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 9;354(10):1001-10.
61. 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;32:847-51.
62. Santantonio T, Mazzola M, Iacovazzi T, Miglietta A, Guastadisegni A, Pastore G. Long-term follow-up of patients with anti-HBe/HBV DNA-positive chronic hepatitis B treated for 12 months with lamivudine. *J Hepatol* 2000;32(2):300-6.
63. Buti M, Cotrina M, Jordi R, de Castro EC, Rodriguez-Frias F, Sanchez-Avila F, et al. Two years of lamivudine therapy in anti-HBe-positive patients with chronic hepatitis B. *J Viral Hepat.* 2001;8(4):270-5.
64. Gaia S, Marzano A, Smedile A, Barbon V, Abate ML, Olivero A, et al. Four years of treatment with lamivudine: clinical and virological evaluations in HBe antigen-negative chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(3):281-7.
65. 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(15):1521-31.
66. Tipples CA, Ma MM, Fischer KP, Bain VG, Kneteman NM, Tyrrell DL. Mutation in HBV RNA-dependent DNA polymerase confers resistance to lamivudine in vivo. *Hepatology* 1996;24(3):714-7.
67. 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(6):1714-22.
68. Song BC, Suh DJ, Lee HC, Chung YH, Lee YS. Hepatitis B e antigen seroconversion after lamivudine therapy is not durable in patients with chronic hepatitis B in Korea. *Hepatology* 2000;32:803-6.
69. Nunen AB van, 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 pretreatment serum hepatitis B virus DNA and alanine aminotransferase. *Gut* 2003;52(3):420-4.
70. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Shiffman ML, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003;348(9):808-16.
71. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Sievert W, Tong M, Xiong S. Long term efficacy and safety of adefovir dipivoxil (ADV) 10mg in HBeAg+ chronic hepatitis B patients: increasing serologic, virologic and biochemical response over time. *Hepatology* 2004;40(Suppl.4):655A.
72. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003;348(9):800-7.
73. Hadziyannis S, Tassopoulos NC, Chang TT, Heathcote EJ, Kitis G, Rizzetto M, et al. Long-term adefovir dipivoxil treatment induces regression of liver fibrosis in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B: Results after 5 years of therapy. *Hepatology* 2005;42(Suppl.1):754A.
74. 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(26):2673-81.
75. Fung SK, Chae HB, Fontana RJ, Conjeevaram H, Marrero J, Oberhelman K, et al. Virologic response and resistance to adefovir in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2006;44(2):283-90.
76. Lee YS, Suh DJ, Lim YS, Jung SW, Kim KM, Lee HC, et al. Increased risk of adefovir resistance in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B after 48 weeks of adefovir dipivoxil monotherapy. *Hepatology* 2006;43(6):1385-91.
77. Bartholomeusz A, Locarnini SA, Ayres A, Thompson G, Sozzi V, Angus P, et al. Molecular modelling of hepatitis B virus polymerase and adefovir resistance identifies three clusters of mutations. *Hepatology* 2004;40(Suppl.1):A165.

78. Chen CH, Wang JH, Lee CM, Hung CH, Hu TH, Wang JC, et al. Virological response and incidence of adefovir resistance in lamivudine-resistant patients treated with adefovir dipivoxil. *Antivir Ther* 2006;11(6):771-8.
79. Yeon JE, Yoo W, Hong SP, Chang YJ, Yu SK, Kim JH, et al. Resistance to adefovir dipivoxil in lamivudine resistant chronic hepatitis B patients treated with adefovir dipivoxil. *Gut* 2006;55(10):1488-95.
80. Sherman M, Yurdaydin C, Sollano J, Silva M, Liaw YF, Cianciara J, et al. Entecavir for treatment of lamivudine-refractory, HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2006;130(7):2039-49.
81. 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(10):1011-20.
82. Chang TT, Chao YC, Kaymakoglu S, Cheinquer H, Pessoa M, Gish R, et al. Entecavir maintained virological suppression through 3 years of treatment in antiviral-naïve HBeAg(+) patients (ETV 022/901). *Hepatology* 2006;44(Suppl.1):229A.
83. Shouval D, Akrca US, Hatzis G, Kitis G, Lai CL, Cheinquer H, et al. Continued virologic and biochemical improvement through 96 weeks of entecavir treatment in HBeAg(-) chronic hepatitis B patients (study ETV-027). *J Hepatol* 2006;44(Suppl.2):S32-22.
84. Colonno RJ, Rose RE, Pokornowski K, Baldick CJ, Kleszczewski K, Tenney D. Assessment at three years shows high barrier to resistance is maintained in entecavir-treated nucleoside naïve patients while resistance emergence increases over time in lamivudine refractory patients. *Hepatology* 2006;44(Suppl.1):229A-30A.
85. Colonno RJ, Rose R, Baldick CJ, Levine S, Pokornowski K, Yu CF, et al. Entecavir resistance is rare in nucleoside naïve patients with hepatitis B. *Hepatology* 2006;44(6):1656-65.
86. Colonno RJ, Rose RE, Pokornowski K, Baldick CJ, Eggers B, Yu D, et al. Four year assessment of ETV resistance in nucleoside-naïve and lamivudine refractory patients. *J Hepatol* 2007;46(Suppl.1):S294.
87. Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, Levine SM, Pokornowski KA, Walsh AW, et al. Two-year assessment of entecavir resistance in Lamivudine-refractory hepatitis B virus patients reveals different clinical outcomes depending on the resistance substitutions present. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51(3):902-11.
88. Lai CL, Gane E, Hsu CW, Thongsawat S, Wang Y, Chen Y, et al. Two-year results from the GLOBE trial in patients with hepatitis B: greater clinical and antiviral efficacy for telbivudine (LdT) vs. lamivudine. *Hepatology* 2006;44(Suppl.1):222A.
89. Lai CL, Gane E, Liaw YF, Hsu CW, Thongsawat S, Wang Y, et al. Telbivudine (LDT) vs. lamivudine for chronic hepatitis B: first-year results from the international phase III GLOBE trial. *N Engl J Med* 2007;357(25):2576-88.
90. Poynard T, Chutaputti A, Hwang SG, Lim SG, Heathcote EJ, Kuan YY, et al. Sustained off-treatment HBeAg response in telbivudine and lamivudine treated HBeAg-positive patients from the GLOBE study. *J Hepatol* 2007;46(Suppl.1):S27.
91. 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(4):748-55.
92. Bonino F, Lau GKK, Marcellin P, Hadziyannis S, Kitis G, Jin R, et al. The first detailed analysis of predictors of response in HBeAg-negative chronic hepatitis B: data from a multicenter, randomized, partially double-blind study of peginterferon-alfa-2a (4-KD) (Pegasys(r)) alone or in combination with lamivudine vs lamivudine alone. *Hepatology* 2004;40(S4):A1142.
93. Cooksley G, Lau GKK, Liaw YF, Marcellin P, Chow WC, Thongsawat S, et al. Effects of genotype and other baseline factors on response to peginterferon alfa-2a (40 kDa) (Pegasys(r)) in HBeAg-positive chronic hepatitis B: results from a large, randomised study. *J Hepatol* 2005;42(Suppl.2):S30.
94. Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV. Adefovir dipivoxil in the treatment of chronic hepatitis B virus infection. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2004;2(4):475-83.
95. Carr A, Miller J, Law M, Cooper DA. A syndrome of lipatrophy, lactic acidemia and liver dysfunction associated with HIV nucleoside analogue therapy: contribution to protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. *Aids* 2000;14(3):F25-32.
96. Locarnini S, Hatzakis A, Heathcote J, Keeffe EB, Liang TJ, Mutimer D, et al. Management of antiviral resistance in patients with chronic hepatitis B. *Antivir Ther*. 2004 Oct;9(5):679-93.
97. Lampertico P, Vigano M, 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(6):1414-9.

98. Lampertico P, Marzano A, Leverro M, Santantonio T, Di Marco V, Brunetto MR, et al. Adefovir and lamivudine combination therapy is superior to adefovir monotherapy for lamivudine-resistant patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2006;44(Suppl.1):693A-4A.
99. Wong DK, Cheung AM, O'Rourke K, Naylor CD, Detsky AS, Heathcote J. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1993;119(4):312-23.
100. Hoofnagle JH, Peters M, Mullen KD, Jones DB, Rustgi V, Di Bisceglie A, et al. Randomized, controlled trial of recombinant human alpha-interferon in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 1988;95(5):1318-25.
101. Janssen HL, Gerken G, Carreno V, Marcellin P, Naoumov NV, Craxi A, et al. Interferon alfa for chronic hepatitis B infection: increased efficacy of prolonged treatment. The European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). *Hepatology* 1999;30(1):238-43.
102. Korenman J, Baker B, Waggoner J, Everhart JE, Di Bisceglie AM, Hoofnagle JH. Long-term remission of chronic hepatitis B after alpha-interferon therapy. *Ann Intern Med* 1991;114(8):629-34.
103. Perrillo RP, Schiff ER, Davis GL, Bodenheimer HC Jr., Lindsay K, Payne J, et al. A randomized, controlled trial of interferon alfa-2b alone and after prednisone withdrawal for the treatment of chronic hepatitis B. The Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1990;323(5):295-301.
104. Manns MP, Wedemeyer H, Cornberg M. Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects, and complications. *Gut* 2006;55(9):1350-9.
105. Fattovich G, Giustina G, Favarato S, Ruol A. A survey of adverse events in 11,241 patients with chronic viral hepatitis treated with alfa interferon. *J Hepatol* 1996;24(1):38-47.
106. Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology* 2002;36(5 Suppl.1):S237-44.
107. Krogsgaard K. The long-term effect of treatment with interferon-alpha 2a in chronic hepatitis B. The Long-Term Follow-up Investigator Group. The European Study Group on Viral Hepatitis (EUROHEP). Executive Team on Anti-Viral Treatment. *J Viral Hepat* 1998;5(6):389-97.
108. Fattovich G, Farci P, Rugge M, Brollo L, Mandas A, Pontisso P, et al. A randomized controlled trial of lymphoblastoid interferon-alpha in patients with chronic hepatitis B lacking HBeAg. *Hepatology* 1992;15(4):584-9.
109. Hadziyannis S, Bramou T, Makris A, Moussoulis G, Zignego L, Papaioannou C. Interferon alfa-2b treatment of HBeAg negative/serum HBV DNA positive chronic active hepatitis type B. *J Hepatol* 1990;11(Suppl.1):S133-6.
110. Lampertico P, Del Ninno E, Manzin A, Donato MF, Rumi MG, Lunghi G, et al. A randomized, controlled trial of a 24-month course of interferon alfa 2b in patients with chronic hepatitis B who had hepatitis B virus DNA without hepatitis B e antigen in serum. *Hepatology* 1997;26(6):1621-5.
111. Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B: 2000--summary of a workshop. *Gastroenterology* 2001;120(7):1828-53.
112. Pastore G, Santantonio T, Milella M, Monno L, Mariano N, Moschetta R, et al. Anti-HBe-positive chronic hepatitis B with HBV-DNA in the serum response to a 6-month course of lymphoblastoid interferon. *J Hepatol* 1992;14(2-3):221-5.
113. Lok AS, Wu PC, Lai CL, Lau JY, Leung EK, Wong LS, et al. A controlled trial of interferon with or without prednisone priming for chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 1992;102(6):2091-7.
114. Manesis EK, Hadziyannis SJ. Interferon alpha treatment and retreatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2001;121(1):101-9.
115. Lai CL, Dienstag J, Schiff E, Leung NW, Atkins M, Hunt C, et al. Prevalence and clinical correlates of YMDD variants during lamivudine therapy for patients with chronic hepatitis B. *Clin Infect Dis* 2003;36(6):687-96.
116. Moskovitz DN, Osiowy C, Giles E, Tomlinson G, Heathcote EJ. Response to long-term lamivudine treatment (up to 5 years) in patients with severe chronic hepatitis B, role of genotype and drug resistance. *J Viral Hepat* 2005;12(4):398-404.
117. Chang TT, Gish RG, Hadziyannis SJ, Cianciara J, Rizzetto M, Schiff ER, et al. A dose-ranging study of the efficacy and tolerability of entecavir in Lamivudine-refractory chronic hepatitis B patients. *Gastroenterology* 2005;129(4):1198-209.



SAMENSTELLING WERKGROEP

Voorzitter: Prof. dr. Harry L.A. Janssen¹
Secretaris: Drs. Erik H.C.J. Buster¹
Overige leden: Dr. C. Minke Bakker²
Dr. Johannes T. Brouwer³
Dr. Karel J. van Erpecum⁴
Drs. Huub C. Gelderblom⁵
Dr. Robert J. de Knegt¹
Dr. Henk W. Reesink³
Prof. dr. Solko W. Schalm¹
Dr. Hans L. Zaaijer⁶

¹Afdeling Maag-, darm- en leverziekten, Erasmus MC, Rotterdam; ²Afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten, Atrium Medisch Centrum, Heerlen; ³Afdeling Interne geneeskunde en Maag-, darm- en leverziekten, Reinier de Graaf Groep, Delft; ⁴Afdeling Maag-, darm- en leverziekten, Universitair Medisch Centrum, Utrecht; ⁵Afdeling Maag-, darm- en leverziekten, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam; ⁶Afdeling Virologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.

