ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ В: ОБНОВЛЕНИЕ 2009

Anna S. F. Lok[1] and Brian J. McMahon[2]

Данное руководство одобрено Американской Ассоциацией Изучения Болезней Печени (AASLD) и отражает позицию Ассоциации. Руководство, так же, было одобрено Американским Обществом по изучению Инфекционных Заболеваний (IDSA).

ПРЕДИСЛОВИЕ

Руководство подготовлено для помощи врачам и другим специалистам здравоохранения в распознавании, диагностике и ведении пациентов хронически инфицированных вирусом гепатита В (HBV). Рекомендации обеспечивают оптимальный (подтвержденный фактическими данными) терапевтический подход к пациентам с гепатитом В. Они основаны на следующем: (1) обзор и анализ недавно опубликованной тематической литературы (Medline search по декабрь 2008 и материалы конференций 2003-2009 гг., касающиеся ведения пациентов с хронической HBV-инфекции); (2) руководство Американской Коллегии Врачей "Оценка методов лечения и составление практических рекомендаций" [1]; (3) стандарты подготовки клинических рекомендаций, включая стандарты AASLD и Американской Гастроэнтерологической Ассоциации (AGA) [2]; и (4) практический опыт авторов по рассматриваемой теме. Кроме того, при подготовке руководства использованы протоколы конференций Национальных Институтов Здравоохранения (NIH) "Ведение Гепатита В" (2000, 2006), клинические рекомендации Европейской Ассоциации Изучения Печени (EASL) по диагностике и терапии хронического гепатита В (2009) и согласительные заключения (консенсусы) по ведению хронического гепатита В, достигнутые на Азиатско-Тихоокеанской конференции (2008) и конференции NIH (2008) [3-7].

Рекомендации предлагают предпочтительные подходы к диагностике, терапии и профилактике. Они легко адаптируются к клинической практике. Каждая из рекомендаций базируется на достоверной опубликованной инфомации. Для характеристики качества доказательной базы, в соответствии с требованием Комитета Практических Руководств AASLD, для каждой из рекомендаций приводится категория её доказанности (Таблица 1). Руководство может периодически обновляться при появлении новой информации.

ВВЕДЕНИЕ

Около 350 млн человек по всему миру являются хронически инфицированными HBV [8]. В США насчитывается примерно 1.25 млн "носителей гепатита В", определяемых как "лица с положительным тестом на поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg), сохраняющимся более 6 месяцев" [9-11]. Носительство HBV является фактором повышенного риска развития цирроза, декомпенсированной печеночной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы (HCC) [12]. Хотя у большинства носителей HBV признаки заболевания печени не развиваются, у 15-40% из них в течение жизни могут появиться серьезные последствия хронической инфекции [13]. Настоящие рекомендации являются обновлением предыдущего руководства AASLD (2007) и отражают новые данные о хронической HBV-инфекции. Рекомендации данного руководства касаются: (1) оценки состояния пациентов с хронической HBV-инфекцией, (2) профилактики инфицирования, (3) ведения хронически инфицированных пациентов, (4) лечения хронического гепатита В. Ведение пациентов, ожидающих трансплантацию печени и профилактика посттрансплантационного рецидива гепатита В были рассмотрены в недавно опубликованной обзорной статье и в данном руководстве не обсуждаются [14].

СКРИНИНГ ГРУПП ВЫСОКОГО РИСКА НА HBV-ИНФЕКЦИЮ

Географическая распространенность HBSAg-носительства среди населения значительно варьирует и страны мира могут быть определены как имеющие высокий, умеренный и низкий уровни распространения HBV-инфекции на основании соответствующего числа HBsAg-носителей – более 8%, от 2% до 7% и менее 2% населения страны [8,10,15-17].В развитых странах распространенность выше среди иммигрантов из стран с высокой или умеренной заболеваемостью и среди лиц с факторами риска [8,10].

Инфицирование HBV происходит перинатально, парентерально (перкутанно) и при половых контактах, а также при тесных бытовых контактах (вероятно при наличии повреждений кожи) особенно среди детей в гиперэндемичных регионах [10]. Вирус может длительно сохранять жизнеспособность во внешней среде [18,19]. Риск развития хронической HBV-инфекции после острой фазы инфицирования составляет от 90% у новорожденных (от HBeAg-позитивных матерей) и 25-30% у детей младше 5 лет, до менее чем 5% у взрослых [20-24]. Лица с иммуносупрессией более подвержены риску хронизации после перенесенной острой инфекции [25,26].В таких странах как США, где большинство детей и подростков вакцинированы против HBV, риск передачи вируса в дошкольных учреждениях и школах чрезвычайно низок, и HBsAg-позитивные дети не должны изолироваться или не допускаться к участию в совместных играх, в том числе спортивных.

Abbreviations: HBV, hepatitis B virus; HBsAg, hepatitis B surface antigen; HCC, hepatocellular carcinoma; HBeAg, hepatitis B e antigen; cccDNA, covalently closed circular DNA; anti-HBe, antibody to hepatitis B e antigen; ALT, alanine aminotransferase; anti-HBs, antibody to hepatitis B surface antigen; PCR, polymerase chain reaction; HCV, hepatitis C virus; HIV, human immunodeficiency virus; HDV, hepatitis D virus; HBIG, hepatitis B immunoglobulin; AFP, alpha fetoprotein; US, ultrasonography; IFN-α, interferon-alfa; pegIFN-α, pegylated interferon-alfa.

From the [1]Division of Gastroenterology, University of Michigan Medical Center, Ann Arbor, MI; and the [2]Liver Disease and Hepatitis Program, Alaska Native Medical Center and Arctic Investigations Program, Centers for Disease Control, Anchorage, AK.

Address reprint requests to: Anna S. F. Lok, M.D., Division of Gastroenterology, University of Michigan Medical Center, 3912 Taubman Center, SPC5362, Ann Arbor, MI 48109. E-mail: aslok@umich.edu; fax: 734-936-7392.

Published online in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com).

DOI 10.1002/hep.00000

Potential conflict of interest: Dr. McMahon's spouse owns stock in GlaxoSmithKline. Dr. Lok has served as an advisor for Bristol-Myers Squibb, Roche, Gilead, Schering-Plough and Pharmasset and has received research support from Innogenetics, Schering-Plough, GlaxoSmithKline, Gilead, Bristol-Myers Squibb and Novartis.

Table 1. Quality of Evidence on Which a Recommendation is Based

Grade	Definition
I	Randomized controlled trials
II-1	Controlled trials without randomization
II-2	Cohort or case-control analytic studies
II-3	Multiple time series, dramatic uncontrolled experiments
III	Opinions of respected authorities, descriptive epidemiology

В таблице 2 представлены группы населения в которых следует проводить тестирование на HBV-инфекцию и представителей которых нужно вакцинировать против HBV при их серонегативности [17]. В тесты для скрининга на HBV следует включать определение HBsAg и антител к нему (anti-HBs). Как альтернатива, может быть может быть использовано определение антител к HBcoreAg (anti-HBc), при положительном результате на которые должно проводиться дополнительное определение HBsAg и anti-HBs для разграничения состояний инфекции и постинфекционного иммунитета. Некоторые лица могут иметь положительный результат на anti-HBc, но не иметь ни HBsAg, ни anti-HBs. Такая находка "изолированных anti-HBc" связана со следующими причинами. (1) Обнаружение anti-HBc может быть индикатором хронической HBV-инфекции, у таких пациентов содержание HBsAg ниже определяемого тест-системами уровня, однако часто определяется HBV DNA (чаще в гепатоцитах, чем в крови). Такая ситуация бывает нередкой среди лиц из регионов с высокой распространенностью HBV-инфекции, а также у пациентов с инфекцией вирусом иммунодефицита человека (HIV-инфекция) или вирусом гепатита С (HCV-инфекция) [27].
(2) Anti-HBc могут быть маркером постинфекционного иммунитета у выздоровевших после перенесенной HBV-инфекции. У таких лиц содержание anti-HBs ниже определяемого тест-системами уровня, но наблюдается "анамнестический ответ" в виде быстрого появления anti-HBs после однократного введения вакцины против HBV [28].
(3) Тест на anti-HBc может быть ложно-положительным, что наблюдается преимущественно у лиц из регионов с низкой распространенностью HBV-инфекции и при отсутствии факторов риска инфицирования. В этом случае ответ на вакцинацию против гепатита В не отличается от ответа у лиц с отсутствием маркеров HBV [10,28,29]. (4) Anti-HBc могут быть единственным маркером HBV-инфекции во время "фазы окна" при остром гепатите В. Подтверждением этому может быть дополнительно проведенный положительный тест на anti-HBc IgM.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ТЕСТИРОВАНИЮ НА HBV-ИНФЕКЦИЮ:
Рекомендуется тестирование на HBV-инфекцию в следующих группах населения: (1) лица рожденные в регионах с высокой или умеренной распространенностью HBV (Таблица 2), (2) невакцинированные лица, родившиеся в США, родители которых были рождены в регионах с высокой эндемичностью HBV, (3) лица с хроническим повышением аминотрансфераз, (4) нуждающиеся в проведении иммуносупрессивной терапии, (5) мужчины, имевшие гомосексуальные контакты, (6) имевшие множество половых партнеров или перенесшие венерические заболевания, (7) находящиеся в исправительных учреждениях, (8) когда-либо употреблявшие инъекционные наркотики, (9) пациенты отделений гемодиализа, (10) пациенты с инфекцией HIV или HCV, (11) беременные, (12) члены семей, совместно проживающие и половые партнеры HBV-инфицированных лиц. Следует провести определение HBsAg и anti-HBs, и при отрицательных результатах ("серонегативные лица") рекомендуется вакцинация. (I).

ПЕРВИЧНАЯ КОНСУЛЬТАЦИЯ И ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ РАСПРОСТРАНЕНИЯ HBV
Пациенты с хронической HBV-инфекцией должны быть проинформированы о коррекции образа жизни, о предупреждении распространения инфекции, о важности пожизненного мониторинга за их состоянием. Никакая специальная диета не оказывает никакого эффекта на течение хронического гепатита В. Однако, злоупотребление алкоголем (более 20 г/сутки для женщин и более 30 г/сутки для мужчин) может быть фактором риска развития цирроза [30,31]. Носители HBV должны быть проинформированы об опасности заражения окружающих (Таблица 3). Члены семьи и постоянные половые партнеры имеют высокий риск инфицирования HBV и следовательно должны быть вакцинированы (если они серонегативны) [10]. Для случайных половых партнеров или постоянных (но не проверенных на маркеры HBV или незакончивших курс вакцинации) рекомендуются барьерные методы защиты.

Table 2. Groups at High Risk for HBV Infection Who Should Be Screened[17]

- Individuals born in areas of high* or intermediate prevalence rates† for HBV including immigrants and adopted children‡§
  - —Asia: All countries
  - —Africa: All countries
  - —South Pacific Islands: All countries
  - —Middle East (except Cyprus and Israel)
  - —European Mediterranean: Malta and Spain
  - —The Arctic (indigenous populations of Alaska, Canada, and Greenland)
  - —South America: Ecuador, Guyana, Suriname, Venezuela, and Amazon regions of Bolivia, Brazil, Colombia, and Peru
  - —Eastern Europe: All countries except Hungary
  - —Caribbean: Antigua and Barbuda, Dominica, Granada, Haiti, Jamaica, St. Kitts and Nevis, St. Lucia, and Turks and Caicos.
  - —Central America: Guatemala and Honduras
- Other groups recommended for screening
  - —U.S. born persons not vaccinated as infants whose parents were born in regions with high HBV endemicity (≥8%)
  - —Household and sexual contacts of HBsAg-positive persons§
  - —Persons who have ever injected drugs§
  - —Persons with multiple sexual partners or history of sexually transmitted disease§
  - —Men who have sex with men§
  - —Inmates of correctional facilities§
  - —Individuals with chronically elevated ALT or AST§
  - —Individuals infected with HCV or HIV§
  - —Patients undergoing renal dialysis§
  - —All pregnant women
  - —Persons needing immunosuppressive therapy

*HBsAg prevalence 8%.
†HBsAg prevalence 2%-7%.
‡If HBsAg-positive persons are found in the first generation, subsequent generations should be tested.
§Those who are seronegative should receive hepatitis B vaccine.

Table 3. Recommendations for Infected Persons Regarding Prevention of Transmission of HBV to Others

Persons who are HBsAg-positive should:
- Have sexual contacts vaccinated
- Use barrier protection during sexual intercourse if partner not vaccinated or naturally immune
- Not share toothbrushes or razors
- Cover open cuts and scratches
- Clean blood spills with detergent or bleach
- Not donate blood, organs or sperms

Children and adults who are HBsAg-positive:
- Can participate in all activities including contact sports
- Should not be excluded from daycare or school participation and should not be isolated from other children
- Can share food, utensils, or kiss others

Необходимо убедиться, что HBsAg-позитивная беременная женщина проинформировала о своем инфицировании родовспомогательное учреждение и новорожденному немедленно после родов смогут ввести иммуноглобулин против гепатита В (HBIG) и начать вакцинацию [10]. Одновременное введение HBIG и вакцины против гепатита В в 95% случаев предупреждает перинатальное инфицирование, однако эффективность профилактики ниже если у матери определяется высокий уровень вирусемии (HBV DNA > 8 log 10 IU/mL) [10,32,33]. В редких случаях возможно заражение от инфицированных медицинских работников [34,35]. По рекомендациям Центра Контроля и Профилактики Заболеваний (CDC) HBV-инфицированному медицинскому специалисту с положительным тестом на HBeAg не следует выполнять инвазивные процедуры без заключения экспертной комиссии об условиях при которых он может быть допущен к проведению этих процедур [36]. В эти условия включается предварительное информирование пациента (до выполнения процедуры) о наличии HBV-инфекции у медицинского специалиста. Рекомендации CDC не предусматривают определение уровня HBV DNA как критерий ограничения профессиональной деятельности. В то же время, в некоторых Европейских странах для допуска HBsAg-позитивных медицинских специалистов к инвазивным процедурам определены "пороговые уровни" вирусемии (от 200 до 20.000 IU/mL) [37,38].

Риск инфицирования после гемотрансфузии или трансплантации внутренних органов (кроме печени: почки, легкие, сердце) от доноров с "изолированными anti-HBc" является низким, составляя от 0% до 13% [39]. В то же время, риск инфицирования после трансплантации печени от HBsAg-негативного / anti-HBc-позитивного донора составляет до 75%, определяясь в зависимости от иммунного статуса реципиента [40,41]. В случае трансплантации органов от anti-HBc-позитивного донора HBV-серонегативному реципиенту, следует проводить противовирусную терапию для предупреждения HBV-инфекции. Хотя оптимальная продолжительность профилактической терапии ещё не определена, курс от 6 до 12 месяцев может быть достаточным при трансплантации внутренних органов (кроме печени). При трансплантации печени рекомендуется пожизненная противовирусная терапия, необходимостьсеропрофилактики (HBIG) остается неясной [42].

ВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВ ГЕПАТИТА В

Рекомендации по вакцинации рассмотрены в недавно опубликованном руководстве CDC и Консультативного Комитета по Практической Иммунизации (ACIP) [10,11]. Контрольное тестирование после проведенной вакцинации рекомендовано лицам из групп риска инфицирования, таким как работники здравоохранения, дети HBsAg-позитивных матерей и половые партнеры лиц с хронической HBV-инфекцией. Кроме того, рекомендовано ежегодное тестирование пациентов отделений гемодиализа, так как у этих лиц, постоянно подверженных риску заражения, наблюдается быстрое угасание поствакцинального иммунитета.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КОНСУЛЬТИРОВАНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ РАСПРОСТРАНЕНИЯ HBV

2. Носителей HBV нужно проинформировать о мерах предупреждения передачи инфекции (Таблица 3). (III).

3. Половые партнеры и проживающие совместно с носителем, при их серонегативности, должны быть вакцинированы против гепатита В (III).

4. Новорожденные от HBV-инфицированных матерей должны получить HBIG и вакцину против гепатита В и закончить полный курс вакцинации (I).

5. Лица с сохраняющимся риском инфицирования HBV (такие как дети HBsAg-позитивных матерей, работники здравоохранения, пациенты отделений гемодиализа, половые партнеры вирусоносителей) должны быть протестированы для оценки поствакцинального иммунитета (III).

Поствакцинальное тестирование следует проводить на 9-15 месяце жизни детей, родившихся от HBsAg-позитивных матерей, и через 1-2 месяца после введения последней дозы вакцины у других лиц группы риска (III).

Ежегодное тестирование поствакцинального иммунитета рекомендовано для пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе (III).

6. Носителям HBV рекомендуется воздержание от алкоголя или строгое ограничение дозы (III).

7. Лица с положительным тестом на anti-HBc и отрицательными результатами на другие маркеры ("изолированные anti-HBc"), проживающие в регионах с низкой заболеваемостью и без факторов риска HBV, должны получить полный курс вакцинации против гепатита В (II-2).

ГЕНОТИПЫ HBV

Идентифицированы восемь генотипов HBV, обозначенные буквами от A до H [43,44]. Распространенность конкретных генотипов определяется в географической зависимости. Все известные генотипы HBV обнаружены в США. При этом, наиболее распространены генотипы A, B, C, D и E-G, обнаруживаемые в 35%, 22%, 31%, 10% и 2%, соответственно [45]. В соответствии с недавно полученными данными предполагается, что прогрессирование HBV-инфекции и эффективность интерферонотерапии зависят от генотипа вируса [43]. Проведенными в Азии исследованиями установлено, что, в сравнении с генотипом С, HBV-инфекция генотипа В при HBe-сероконверсии в раннем возрасте харктеризуется более стойкой ремиссией после сероконверсии, меньшей активностью воспалительно-некротического процесса в печени, меньшей скоростью формирования цирроза и меньшей вероятностью развития HCC [46-51]. Зависимость прогрессирования гепатита от других генотипов HBV остается неясной.

В нескольких исследованиях интерферонотерапии стандартными препаратами и в одном изучении пэгилированного препарата было показано, что при генотипах А и В отмечается более высокая частота HBe-сероконвкерсии в сравнении с генотипами С и D [52-55]. В другом исследовании peg-IFN-alpha сообщалось, что генотип А (но не генотип В) ассоциирован с высокой частотой HBe-сероконверсии [56]. Изучение терапевтического эффекта нуклеозидных аналогов не показали зависимости их эффекта от HBV генотипа . Таким образом, прежде чем рекомендовать генотипирование в клинической практике, требуются дополнительные данные о связи между HBV генотипами и эффективностью терапии.

ТЕРМИНОЛОГИЯ И ЕСТЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ HBV-ИНФЕКЦИИ

Определения и диагностические критерии для клинических терминов при HBV-инфекции, принятые на конференциях NIH ("Management of Hepatitis B", 2000, 2006), представлены в таблице [3,4]. Начальная фаза HBV-инфекции характеризуется высоким уровнем сывороточного содержания HBV DNA и наличием HBeAg. Постепенно у большинства вирусоносителей исчезает HBeAg и появляются антитела к нему (anti-HBe) [15,57-60]. Среди лиц с перинатально приобретенной HBV-инфекцией, большой процент HBeAg-позитивных пациентов имеют высокую сывороточную концентраци. HBV DNA, но нормальный уровень ALT [61,62]. Считается, что эти пациенты находятся в фазе "иммунной толерантности". У многих из этих пациентов в дальнейшем развивается HBeAg-позитивный хронический гепатит В с повышенным уровнем ALT [63,64]. В Центральной и Южной Африке, на Аляске, и в Средиземноморском регионе инфицирование HBV обычно происходит в детстве при тесных бытовых контактах [23,65-67]. В этих группах населения большинство детей с положительным тестом на HBeAg имеют повышенный уровень ALT и с наступлением пубертатного периода у них обычно происходит сероконверсия в anti-HBe. В развитых странах HBV-инфекция обычно приобретается во взрослом возрасте при заражении половым путем или при употреблении инъекционных наркотиков [9,10,68]. В целом, по данным немногочисленных продольных (лонгитудинальных) исследований, признаки заболевания печени отмечаются у лиц с высоким уровнем HBV DNA. Среди носителей с повышенным уровнем ALT частота освобождения от HBeAg отмечается в среднем у 8-12% в год [57-60,69]. Значительно реже исчезновение HBeAg происходит среди вирусоносителей, находящихся в фазе иммунной толерантности (большинство детей из Азии и молодые пациенты с нормальным уровнем ALT) [61,62] и у лиц с иммунодефицитными состояниями [26,70]. Исчезновению (клиренсу) HBeAg может предшествовать обострение гепатита, проявляющееся повышением уровня ALT [58,60]. Старший возраст, высокий уровень ALT и HBV генотипа В (в отличие от генотипа С) ассоциированы с высокой частотой спонтанного клиренса HBeAg. После спонтанной HBe-сероконверсии, 67-80% вирусоносителей имеют низкое или неопределяемое содержание HBV DNA и нормальный уровень ALT с отсутствием или минимальной активностью воспалительного процесса (по данным биопсии) – так называемое "неактивное вирусоносительство" [15,57,59,60,66,69,71]. Примерно от 4% до 20% неактивных вирусоносителей имеют один или более рецидивов HBeAg-емии. Среди anti-HBe-позитивных лиц (после HBeAg-сероконверсии), у 10-30% сохраняются повышение ALT и высокий уровень HBV DNA, а примерно у 10-20% неактивных носителей может произойти реактивация репликации HBV и обострение гепатита спустя годы ремиссии [60,64,69,71,72]. Следовательно для HBsAg-позитивного / HBeAg-негативного пациента требуется регулярное пожизненное тестирование с целью контроля стабильности состояния "неактивного вирусоносительства". Исчезновение HBeAg, как спонтанное, так и наступившее после противовирусной терапии, снижает риск декомпенсации и улучшает выживаемость [73-81].

Table 4. Glossary of Clinical Terms Used in HBV Infection

Definitions

Chronic hepatitis B — Chronic necroinflammatory disease of the liver caused by persistent infection with hepatitis B virus. Chronic hepatitis B can be subdivided into HBeAg positive and HBeAg negative chronic hepatitis B.

Inactive HBsAg carrier state — Persistent HBV infection of the liver without significant, ongoing necroinflammatory disease.

Resolved hepatitis B — Previous HBV infection without further virologic, biochemical or histological evidence of active virus infection or disease.

Acute exacerbation or flare of hepatitis B — Intermittent elevations of aminotransferase activity to more than 10 times the upper limit of normal and more than twice the baseline value.

Reactivation of hepatitis B — Reappearance of active necroinflammatory disease of the liver in a person known to have the inactive HBsAg carrier state or resolved hepatitis B.

HBeAg clearance — Loss of HBeAg in a person who was previously HBeAg positive.

HBeAg seroconversion — Loss of HBeAg and detection of anti-HBe in a person who was previously HBeAg positive and anti-HBe negative.

HBeAg reversion — Reappearance of HBeAg in a person who was previously HBeAg negative, anti-HBe positive.

Diagnostic criteria

Chronic hepatitis B

1. HBsAg-positive >6 months
2. Serum HBV DNA >20,000 IU/mL (10^5copies/mL), lower values 2,000-20,000 IU/mL (10^4-10^5 copies/mL) are often seen in HBeAg-negative chronic hepatitis B
3. Persistent or intermittent elevation in ALT/AST levels
4. Liver biopsy showing chronic hepatitis with moderate or severe necroinflammation

Inactive HBsAg carrier state

1. HBsAg-positive >6 months
2. HBeAg–, anti-HBe+
3. Serum HBV DNA <2,000 IU/mL
4. Persistently normal ALT/AST levels
5. Liver biopsy confirms absence of significant hepatitis

Resolved hepatitis B

1. Previous known history of acute or chronic hepatitis B or the presence of anti-HBc ± anti-HBs
2. HBsAg−
3. Undetectable serum HBV DNA*
4. Normal ALT levels

*Very low levels may be detectable using sensitive PCR assays.

Умеренные или высокие уровни репликации HBV или реактивация HBV-репликации после периода ремиссии (у пациентов с HBeAg-сероконверсией) ведут к HBeAg-негативному хроническому гепатиту В, характеризующемуся содержанием HBV DNA более 2.000 IU/mL и воспалительно-некротическим процессом в печени [82]. Большинство пациентов с HBeAg-негативным хроническим гепатитом В имеют измененные варианты HBV с мутациями в "pre-core" или "core promoter" участках генома [83-89]. Для пациентов с HBeAg-негативным хроническим гепатитом В характерен более низкий сывороточный уровень HBV DNA в сравнение с HBeAg-позитивным хроническим гепатитом В (2.000-2.000.000 против 200.000-2.000.000.000 IU/mL) и более выраженная склонность к волнообразному (флюктуирующему) течению. Эти пациенты старше и имеею более далеко зашедшее заболевание печени, так как HBeAg-негативный хронический гепатит В отражает позднюю стадию течения HBV-инфекции [82,87,90].

Примерно 0.5% HBsAg-носителей ежегодно освобождаются от HBsAg и у большинства из них появляются anti-HBs [69,91]. Однако, у половины из них в крови на низком уровня сохраняется HBV DNA. У носителей, освободившихся от HBsAg, улучшается прогноз, но даже спустя годы после исчезновения HBsAg возможно развитие HCC (особенно у лиц старшего возраста или у уже имевших признаки цирроза до клиренса HBsAg) [69,91-95].

ФАКТОРЫ АССОЦИИРОВАННЫЕ С ПРОГРЕССИРОВАНИЕМ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА В

"Внутренние" факторы риска (особенности инфицированного организма и вируса) развития цирроза включают: старшие возрастные группы (более продолжительная инфекция), HBV генотипа С, высокий уровень HBV DNA, регулярное употребление алкоголя, сопутствующее инфицирование вирусами гепатита С (HCV), гепатита D (HDV) или вирусом иммунодефицита человека (HIV) [96,97]. "Внешние" факторы ассоциированные с повышенным риском цирроза или HCC включают: тяжелый алкоголизм, канцерогены (такие как афлатоксин) и, как недавно установлено, курение [98]. "Внутренними" факторами риска развития HCC, мужской пол, наследственная предрасположенность к HCC, пожилой возраст, реверсия от anti-HBe к HBeAg, наличие цирроза, генотип С, мутация "core promoter", ко-инфекция HCV [69,73, 96,97]. Хотя цирроз является существенным фактором риска HCC, от 30% до 50% HCC при HBV-инфекции развивается в отсутствие цирроза [13]. В нескольких, недавно проведенных, больших проспективных наблюдениях за вирусоносителями в Азии было показано, что наличие HBeAg и высокий уровень HBV DNA являются независимыми факторами риска последовательного развития цирроза и HCC [51,99-102]. Учитывая, что большинство из вирусоносителей в этих исследованиях вероятно были инфицированы перинатально и их средний возраст на время исследования составлял около 40 лет, полученные данные указывают, что высокий уровень HBV-репликации, сохраняющейся более 4-х десятилетий, связан с повышенным риском HCC. Однако, вследствие волнообразности естественного течения хронической HBV-инфекции, надежность однократного определения высокого уровня HBV DNA для прогнозирования риска HCC является ограниченной.

СОЧЕТАННАЯ ИНФЕКЦИЯ HCV, HDV или HIV

HCV

Сопутствующая HCV-инфекция определяется у 10-15% больных с хроническим гепатитом В, обычно среди потребителей инъекционных наркотиков [103]. Острая коинфекция HBV и HCV может протекать с меньшей продолжительностью HBsAg-емии и менее выраженным повышением аминотрансфераз в сравнении с моноинфекцией HBV [104,105]. Однако так же известно, сто острая коинфекция HBV и HCV, или острая HCV-инфекция при хронической HBV-инфекции увеличивает риск развития острой печеночной недостаточности [106]. Среди пациентов с комбинированной HBV/HCV-инфекцией чаще отмечается развитие цирроза и HCC в сравнении с пациентами инфицированными только одним вирусом [107,108].

HDV

HDV является неполноценным вирусом (вирус-спутник), репликация которого зависит от продукции поверхностных протеинов HBV [109]. Наиболее часто сочетанная HBV/HDV-инфекция встречается в Средиземноморском регионе и в отделюных странах Южной Америки. Доступность вакцины против гепатита В и мероприятия по профилактике передачи HBV-инфекции за последнее десятилетие привели к значительному снижению заболеваемости HDV-инфекцией [110].

HDV-инфекция встречается в двух формах. Первая форма, называемая "коинфекция HBV и HDV", приводит к более тяжелому течению острого гепатита с более высокой летальностью, чем при остром гепатите В [109,111], но реже сопровождается хронизацией.

Вторая форма является результатом "супер-инфекции HDV" у пациентов с хронической HBV-инфекцией либо как тяжелый острый гепатит на фоне бывшего бессимптомным HBsAg-носительства, либо как обострение имевшегося хронического гепатита В. В отличие от ко-инфекции, суперинфекция HDV у носителей HBV почти всегда приводит к хронической инфекции этими двумя вирусами. Для сочетанной хронической инфекции HBV/HDV характерна более высокая вероятность развития цирроза, его декомпенсации, а также HCC в сравнении с хронической моноинфекцией HBV [112,113].

HIV

Исследованиями установлено, что от 6% до 13% лиц с HIV имеют сопутствующую HBV-инфекцию. Сочетание с HIV более характерно для лиц из регионов эндемичных по обоим вирусам, таких как Центральная и Южная Африка [10]. Лица с сочетанной HBV/HIV инфекцией склонны иметь более высокий уровень HBV DNA, меньшую частоту спонтанной HBeAg сероконверсии, более тяжелое поражение печени и повышенный риск смерти от заболевания печени [114 -117]. Кроме того, у HIV-инфицированных пациентов с низким числом CD4-клеток после начала высокоактивной антиретровирусной терапии (HAART) и "иммунного восстановления" может развиться тяжелое обострение хронического гепатита В [115]. Повышение "печеночных ферментов" при сочетанной HBV/HIV инфекции может быть вызвано иными кроме HBV факторами, включая HAART и определенные оппортунистические инфекции, такие как цитомегаловирусная и атипичная микобактериальная (M. avium). Пациенты с HIV-инфекцией могут иметь высокий уровень HBV DNA и воспалительно-некротические изменения в печени при положительном тесте на anti-HBc, но отрицательном HBsAg - так называемый "скрытый (оккультный) HBV" [115]. Следовательно всех HIV-инфицированных пациентов нужно проверять как на HBsAg, так и на anti-HBc, и если тот или иной положителен – тестировать на HBV DNA. Пациенты серонегативные по всем маркерам HBV должны быть вакцинированы против гепатита В. Если возможно вакцинацию против гепатита В следует проводить при количестве CD4-клеток более 200 /uL (более 200 в мкл), так как при меньшем уровне поствакцинальный иммунитет формируется плохо. Лицам с числом CD4-клеток менее 200 нужно сначала провести HAART и затем, после восстановления уровня CD4 более 200 /uL, начать вакцинацию [115,116].

ОБСЛЕДОВАНИЕ И ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ HBV-ИНФЕКЦИЕЙ

ПЕРВИЧНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Первичное обследование пациентов с хронической HBV-инфекцией должно включать полный анамнез и физикальное исследование, особое внимание должно быть уделено факторам риска сочетанных инфекций, злоупотреблению алкоголем и отягощенной наследственности по HBV-инфекции и раку печени. Лабораторное исследование должно включать оценку "печеночных проб", маркеры репликации HBV и тесты на HCV, HDV и HIV для лиц, имеющих факторы риска этих инфекций (Таблица 5). По рекомендациям CDC пациентам с хронической HBV-инфекцией должна быть проведена вакцинация против гепатита А [118].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ HBV DNA

Большинство анализов на HBV DNA, используемых в клинической практике, основаны на амплификации методом полимеразной цепной реакции (PCR) с нижним пределом определения (порогом чувствительности) 50-200 IU/mL (250-1.000 копий/мл) [119], и ограниченной амплитудой до 4-5 log 10 IU/mL. Определение HBV DNA методом "real-time PCR", ставшее недавно доступным, улучшило чувствительность

(5-10 IU/mL) и расширило динамическую амплитуду (до 8-9 log 10 IU/mL)[120]. Количественное определение сывороточной HBV DNA является одним из решающих компонентов в оценке состояния пациентов с хронической HBV-инфекцией и в контроле за эффективностью противовирусной терапии. Большой вопрос в оценке уровня сывороточной HBV DNA заключается в определении значений используемых для принятия решения о показаниях к терапии и ее эффективности. Так как HBV DNA сохраняется даже у лиц с "серологическим выздоровлением" после острой HBV-инфекции [121], низкие уровни HBV DNA вероятно не сопровождаются прогрессированием поражения печени и "полное освобождение от вируса" является нереальной терапевтической целью. Значение в 20.000 IU/mL (более 10 5 копий/мл) было определено как арбитражный диагностический критерий хронического гепатита В на конференции NIH в 2000 году [3]. Однако, хронический гепатит, цирроз и HCC обнаруживаются у пациентов и с более низкими уровнями HBV DNA. Известно, так же, что у пациентов с хроничеким гепатитом В уровень HBV DNA может иметь волнообразый характер и флюктуирует от неопределяемого до 2.000.000 IU/mL [122]. Таким образом,в определении прогноза и показаний к терапии более важен серийный мониторинг HBV DNA, чем однократное определение арбитражного критерия. В настоящее время признано, что низкие уровни HBV DNA (3-5 log 10 IU/mL) могут быть ассоциированы с прогрессирующим течением HBV-инфекции и могут служить основанием для терапии, особенно у HBeAg-негативных пациентов или при уже развившемся циррозе.

Table 5. Evaluation of Patients with Chronic HBV Infection

Initial evaluation

1. History and physical examination
2. Family History of liver disease, HCC
3. Laboratory tests to assess liver disease—complete blood counts with platelets, hepatic panel, and prothrombin time
4. Tests for HBV replication—HBeAg/anti-HBe, HBV DNA
5. Tests to rule out viral coinfections—anti-HCV, anti-HDV (in persons from countries where HDV infection is common and in those with history of injection drug use), and anti-HIV in those at risk
6. Tests to screen for HCC–AFP at baseline and, in high risk patients, ultrasound
7. Consider liver biopsy to grade and stage liver disease - for patients who meet criteria for chronic hepatitis

Suggested follow-up for patients not considered for treatment

HBeAg+, HBV DNA >20,000 IU/mL and normal ALT

- ALT q 3-6 months, more often if ALT becomes elevated
- If ALT levels are between 1-2 × ULN, recheck ALT q1-3 months; consider liver biopsy if age >40, ALT borderline or mildly elevated on serial tests. Consider treatment if biopsy shows moderate/severe inflammation or significant fibrosis
- If ALT > 2 × ULN for 3-6 months and HBeAg+, HBV DNA > 20,000 IU/mL, consider liver biopsy and treatment
- Consider screening for HCC in relevant population

Inactive HBsAg carrier state

- ALT q 3 months for 1 year, if persistently normal, ALT q 6-12 months
- If ALT > 1-2 × ULN, check serum HBV DNA level and exclude other causes of liver disease. Consider liver biopsy if ALT borderline or mildly elevated on serial tests or if HBV DNA persistently ≥2,000 IU/mL. Consider treatment if biopsy shows moderate/severe inflammation or significant fibrosis
- Consider screening for HCC in relevant population

БИОПСИЯ ПЕЧЕНИ

Целью проведения биопсии печени является оценка степени повреждения органа и исключение иных причин заболевания печени. Гистологическая картина печени может значительно улучшаться у пациентов при стойком ответе на противовирусную терапию или спонтанной HBeAg-сероконверсии. Гистологическая картина может быстро ухудшаться при рецидивирующих обострениях или реактивации гепатита. Проведение биопсии печени наиболее целесообразно при затруднениях в определении показаний к проведени. терапии. На основании новых данных, можно считать, что верхний предел нормальных показателей ALT и AST следует уменьшить до 30 U/L для мужчин и до 19 U/L для женщин [123]. HBV-инфицированные пациенты со значениями ALT близкими к верхнему пределу нормы могут иметь гистологические изменения и повышенный риск смерти от заболевания печени (особенно лица старше 40 лет). Таким образом, решение о проведении биопсии печени должно приниматься с учетом возраста, новых представлений о верхнем пределе нормы ALT, HBeAg-статусе, уровне HBV DNA, а также с учетом клинических признаков хронического заболевания печени.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПЕРВИЧНОМУ ОБСЛЕДОВАНИЮ ЛИЦ С ХРОНИЧЕСКОЙ РИМ-ИНФЕКЦИЕЙ

8. Обследование лиц с впервые установленным диагнозом "хроническая HBV-инфекция" должен включать анамнез, физикальные данные и лабораторные анализы перечисленные в Таблице 5. (III)

9. Все лица с хроническим гепатитом В неиммунные к гепатиту А должны получить 2 дозы вакцины против гепатита А (с интервалом в 6-18 месяцев). (II-3)

НАБЛЮДЕНИЕ ЗА ПАЦИЕНТАМИ БЕЗ ТЕРАПИИ

HBeAg-позитивные пациенты с высоким сывороточным уровнем HBV DNA, но нормальным уровнем ALT. Мониторинг состояния этих пациентов должен проводиться с интервалом в 3-6 месяцев (Таблица 5, Рисунок 1). Более частый мониторинг следует проводить в случае повышения уровня ALT [58,60,64,124]. Пациенты, остающиеся HBeAg-позитивными с уровнем HBV DNA более 20.000 IU/mL после 3-6 месячного периода повышения ALT более 2-х норм, должны быть рассмотрены на предмет биопсии печени и противовирусной терапии (Рисунок 1). Необходимость биопсии печени и терапии, так же должна быть рассмотрена для пациентов с постоянно пограничными или слегка повышенными значениями ALT, особенно для лиц старше 40 лет. Биопсия печени обычно не является необходимой для молодых пациентов (моложе 30 лет) с HBeAg-позитивным статусом и постоянно нормальным уровнем ALT.

HBeAg-негативные, anti-HBe-позитивные пациенты с нормальным уровнем ALT и HBV DNA менее 2.000 IU/mL ("неактивные HBsAg-носители). Эти пациенты , для подтверждения "неактивности" их состояния, должны проходить мониторинг с определением ALT каждые 3 месяца в течение первого года, затем каждые 6-12 месяцев [90,122]. Если впоследствии обнаруживается повышение уровня ALT, то требуется более частый мониторинг. При сохраняющемся или рецидивирующем повышении ALT следует начать определение причин этого повышения, в том числе оценить уровень HBV DNA (Таблица 5, Рисунок 1).

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО НАБЛЮДЕНИЮ ЗА ПАЦИЕНТАМИ С ХРОНИЧЕСКОЙ HBV-ИНФЕКЦИЕЙ (Рисунок 1):

10. У HBeAg-позитивных и HBeAg-негативных пациентов, имеющих диагностические критерии хронического гепатита В (Таблица 4), должна быть рассмотрена необходимость терапии. (I)

11. HBeAg-позитивные пациенты:

HBeAg-позитивные пациенты с постоянно нормальным уровнем ALT должны тестироваться на ALT с интервалом в 3-6 месяцев. ALT наряду с HBV DNA следует проверять чаще в случае обнаруженного повышения уровня ALT. Контроль на HBeAg-статус следует проводить каждые 6-12 месяцев. (III)

Пациенты, а) остающиеся HBeAg-позитивными с уровнем HBV DNA более 20.000 IU/mL после трех-шестимесячного периода повышения ALT в пределах 1-2 норм, или б) остающиеся HBeAg-позитивными с уровнем HBV DNA более 20.000 IU/mL и имеющие возраст старше 40 лет - должны быть рассмотрены на предмет проведения биопсии печени и в случае обнаружения умеренной/высокой активности воспаления или значительного фиброза - должны быть рассмотрены как нуждающиеся в терапии.(III)

Пациенты, остающиеся HBeAg-позитивными с уровнем HBV DNA более 20.000 IU/mL после трех-шестимесячного периода повышения ALT более 2 верхних пределов нормы (ULN), должны быть рассмотрены как нуждающиеся в терапии. (III)

12. HBeAg-негативные пациенты:

HBeAg негативные пациенты с нормальным уровнем ALT и HBV DNA менее 2.000 IU/mL должны тестироваться на ALT каждые 3 месяца в течении первого года для подтверждения состояния "неактивного носительства", а затем каждые 6-12 месяцев. (III)

Повторное определение HBV DNA и более частый мониторинг требуются в случае повышения уровня ALT или AST. (III)

ПЕРИОДИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ НА HCC

Недавно было опубликовано практическое руководство AASLD по HCC [125]. Установлено, что из двух применяемых для скрининга на HCC исследований [альфа-фетопротеин (AFP) и ультразвуковое исследование (US)] чувствительность, специфичность и диагностическая точность US выше, чем AFP. По рекомендациям Практического Руководства AASLD по HCC: вирусоносителям с высоким риском развития HCC следует проводить US печени каждые 6-12 месяцев, при невозможности выполнения US - проводить определение AFP [125]. Так как интерпретация данных US зависит от опыта выполняющего исследование специалиста, врачи могут использовать для скрининга на HCC оба метода (US и AFP).

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО СКРИНИНГУ НА HCC

13. Носители HBV с высоким риском HCC - такие как лица монголоидной расы (мужчины старше 40 лет, женщины старше 50 лет), лица с циррозом, лица с отягощенной по HCC наследственностью, африканцы старше 20 лет и любые носители старше 40 лет с постоянным или периодическим повышением ALT и/или уровнем HBV DNA более 2.000 IU/mL – должны проходить обследование с проведением US каждые 6-12 месяцев. (II-2)

14. Для носителей HBV с высоким риском HCC, проживающих в регионах где проведение US недоступно, следует проводить определение AFP. (II-2)

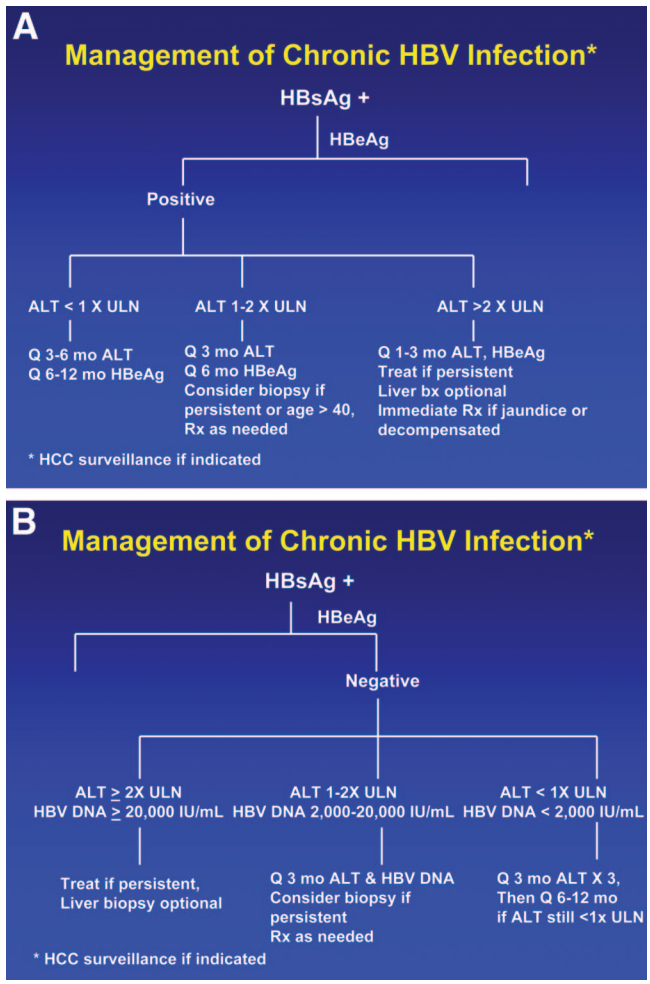

Fig. 1. Algorithm for follow-up of HBV carriers who are HBeAg-positive (A) or HBeAg-negative (B). ALT, alanine aminotransferase; ULN, upper limit of normal; Rx, treat; HCC, hepatocellular carcinoma.

ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА В

Целями терапии хронического гепатита В являются достижение стойкой супрессии репликации HBVи ремиссия заболевания печени. Основная направленность терапии – предупреждение цирроза, печеночной недостаточности и HCC. Параметры используемые для оценки терапевтического эффекта включают нормализацию уровня ALT, снижение сывороточного уровня HBV DNA, освобождение от HBeAg и улучшение гистологической картины печени.

ЭНТЕКАВИР (БАРАКЛЮД)
Энтекавир (карбоциклический аналог 2-диоксигуанозина) ингибирует репликацию HBV на трех различных уровнях: прайминг HBV DNA полимеразы, обратная транскрипция негативной цепи HBV DNA из прегеномной RNA и синтез позитивной цепи HBV DNA. Изучения in vitro показали, что энтекавир более активен чем ламивудин и адефовир, а также эффективен против ламивудин-резистентных штаммов HBV (хотя активность в отношение мутантов ниже чем для HBV "дикого типа") [225].

Эффективность для определенных категорий пациентов.

1. HBeAg-позитивные пациенты (Таблица 8).
В клиническом исследовании (III фаза) 715 пациентов с компенсированным гепатитом были рандомизированы для получения энтекавира (0.5 мг/сутки) или ламивудина (100 мг/сутки). На 48 неделе, результаты терапии энтекавиром были значительно в сравнении с ламивудином по гистологической картине (72% против 62%), вирусологическому (неопределяемый в PCR уровень HBV DNA: 67% против 36%) и биохимическому (68% против 60%) ответам. Хотя частота HBeAg-сероконверсии была одинаковой в обеих группах: 21% против 18% [226]. Среди пациентов, имевших супрессию HBV DNA, но остававшихся HBeAg-положительными, продление терапии до двух лет приводило к HBeAg-сероконверсии у 11% в группе получавших энтекавир и у 12% получавших ламивудин. Уровень HBV DNA был неопределяемым в PCR у 74% против 37%, а нормализация ALT наблюдалась у 79% против 68% у пациентов продолжавших терапию энтекавиром и ламивудином, соответственно [227]. Небольшое исследование у 69 пациентов, рандомизированных для получения терапии энтекавиром (0.5 мг/сутки) или адефовиром (10 мг/сутки), показало, что энтекавир приводит к более быстрой и заметной супрессии вирусной репликации [228]. Уровень HBV DNA уменьшался на 6.23 против 4.42 log10 копий/мл на 12 неделе, становился неопределяемым в 58% против 19% на 48 неделе у получавших энтекавир и адефовир, соответственно.

2. HBeAg-негативные пациенты (Таблица 9).
В клиническом исследовании (III фаза) 648 пациентов с компенсированным гепатитом были рандомизированы для получения энтекавира (0.5 мг/сутки) или ламивудина (100 мг/сутки). На 48 неделе, у получавших энтекавир, в сравнении с ламивудином, была существенно выше частота гистологического (70% против 61%), вирусологического (90% против 72%) и биохимического (78% против 71%) ответов, соответственно [229].

3. Декомпенсированный цирроз / рецидив гепатита В после трансплантации печени.
Изучения безопасности и эффективности энтекавира у пациентов с декомпенсированным циррозом продолжаются.

4. Ламивудин-резистентный HBV.
В исследовании по определению дозы (II фаза) было установлено, что энтекавир угнетает супрессию ламивудин-резистентного HBV, но для этого требуется доза увеличенная до 1.0 мг [230]. В последующем исследовании 286 HBeAg-позитивных пациентов с сохраняющейся на фоне приема ламивудина вирусемией, были рандомизированы для получения энтекавира (1.0 мг/сутки) или ламивудина (100 мг/сутки). На 48 неделе, у получавших энтекавир, в сравнении с ламивудином, была существенно выше частота гистологического (55% против 28%), вирусологического (21% против 1%) и биохимического (75% против 23%) ответов, соответственно [231]. Семьдесят семь получавших энтекавир пациентов, у которых на 52 неделе сохранялся HBeAg и уровень HBV DNA менее 150.000 IU/mL, продолжили лечение до 96 недели. Между 48 неделей и окончанием терапии пропорция пациентов с неопределяемым уровнем HBV DNA увеличилась с 21% до 40%, нормализация ALT увеличилась с 65% до 81%, а HBeAg-сероконверсия была достигнута у 10% пациентов [232]. Резистентность к энтекавиру обнаружилась у 6 пациентов (7.8%) на втором году терапии. Эти данные свидетельствуют, что хотя длительная терапия приводит к вирусной супрессии у большей части пациентов, энтекавир не является оптимальным средством терапии ламивудин-резистентной HBV-инфекции.

5. Адефовир-резистентный HBV.
Исследованиями in vitro показана эффективность энтекавира в супрессии адефовир-резистентных штаммов HBV. Имеется одно сообщение о случаях эффективности энтекавира в лечении больных с адефовир-резистентным HBV [128].

Устойчивость ответа.
74 HBeAg-негативных пациента с освобождением от HBeAg и сывороточным уровнем HBV DNA < 0.7 MEq/mL (150 000 IU/mL) закончили 48-недельный курс терапии. На 24-й неделе после прекращения терапии неопределяемый уровень HBV DNA, нормальные величины ALT и отсутствие HBeAg оставались устойчивыми у 39%, 79% и 77%, соответственно [227]. Закрепляющая терапия в III фазе исследования не проводилась. Из 257 HBeAg-негативных пациентов с неопределяемым (после 48-недельного курса терапии энтекавиром) уровнем HBV DNA (< 0.7 MEq/mL или < 150 000 IU/mL), через полгода после окончания приема энтекавира сохранялась супрессия вируса только у 7 (3%) человек.

Резистентность к энтекавиру.
"Вирусный всплеск" был редкостью у ранее нелеченных нуклеозидами пациентов и, в III фазе исследования HBeAg-позитивного гепатита, наблюдался только у 3.6% пациентов в ходе 96-недельного лечения энтекавиром [227]. На основании предварительных даных предполагается, что при 5-летнем курсе лечения энтекавиром частота формирования энтекавир-резистентности, среди "ранее нелеченных нуклеозидами" пациентов, составляет 1.2% [235]. Однако, "вирусный всплеск" определялся у 7% после 48% недель лечения и у 16% после 96 недель лечения пациентов, неответивших ранее на терапию ламивудином [231, 234]. По предварительным данным, среди ламивудин-рефракторных пациентов, к окончанию 5-летнего курса лечения энтекавиром частота формирования энтекавир-резистентности составила до 51% [235]. Резистентность к энтекавиру формируется по двойному механизму с начальной селекцией M204V/I мутации и последующей аминокислотной заменой в rtT184, rtS202 или rtM250 [236]. Лабораторными исследованиями установлено, что мутации в позициях 184, 202 или 250 сами по себе мало влияют на чувствительность к энтекавиру, но когда одна из них происходит одновременно с мутацией M204V/I чувствительность к энтекавиру снижается в 10-250 раз и почти в 500 раз когда с ней сочетаются две и более мутации. Для уменьшения риска развития энтекавир-резистентности при начале лечения энтекавиром должна быть прекращена терапия ламивудином.

In vitro исследования показали, что энтекавир-резистентные мутанты чувствительны к адефовиру и тенофовиру, но имеется очень мало клинических данных об эффективности этих препаратов в лечении энтекавир-рехзистентного HBV.

Дозы и режим введения.
Рекомендуемая доза энтекавира для нуклеозид-наивных (ранее нелеченных нуклеозидами) пациентов – 0.5 мг/сутки. Для пациентов неответивших на ламивудин (ламивудин-рефракторных) – 1.0 мг/сутки. Доза должна быть откорректирована для больных с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин (Таблица 10c).

Предикторы ответа.
Энтекавир показывает одинаковую эффективность в супрессии вируса и гистологическом улучшении как у монголоидов, так и у европеоидов, а также вне зависимости от начального уровня вирусной нагрузки, ALT и генотипа HBV (A-D). Однако, частота HBeAg-сероконверсии ниже у пациентов с нормальным уровнем ALT, составляя 12%, 23% и 39% при соответственных уровнях ALT (до начала терапии) <2, 2-5 и >5 норм.

Побочные эффекты.
В клинических исследованиях побочные эффекты энтекавира были такими же как при лечении ламивудином [226,229]. Исследованиями на грызунах с применением доз (в расчете на вес) в 3-40 раз превышающих терапевтические дозы для человека определено увеличение заболеваемости аденомой легких, глиомами головного мозга и HCC [237]. В настоящее время, различия в заболеваемости HCC или другими неоплазиями между пациентами, получавшими энтекавир или ламивудин, не наблюдались.

L-deoxythymidine (Telbivudine/LdT, Tyzeka)

Telbivudine is an L-nucleoside analogue with potent antiviral activity against HBV. Clinical trials showed that telbivudine is more potent than lamivudine in suppressing HBV replication.[238-241] However, telbivudine is associated with a high rate of resistance and telbivudine-resistant mutations are cross-resistant with lamivudine. Therefore, telbivudine monotherapy has a limited role in the treatment of hepatitis B.

Efficacy in Various Categories of Patients.

1. HBeAg-positive patients (Table 8) — A Phase III clinical trial involving 921 patients showed that a significantly higher percent of patients who received telbivudine had undetectable HBV DNA by PCR assay compared to those who received lamivudine: 60% versus 40% and 56% versus 39%, after 1 and 2 years of treatment, respectively.[239,240] Telbivudine also resulted in a higher percent of patients with normalization of ALT than lamivudine: 77% versus 75% (NS) and 70% versus 62% ($P < 0.05$) after 1 and 2 years of treatment, respectively. However, there was no difference in the rate of HBeAg loss at the end of 1 and 2 years of treatment: 26% versus 23%, and 35% versus 29% of patients who received telbivudine and lamivudine, respectively.

2. HBeAg-negative patients (Table 9) — The Phase III clinical trial which included 446 HBeAg-negative patients showed that a significantly higher percent of patients who received telbivudine had undetectable HBV DNA by PCR assay compared to those who received lamivudine: 88% versus 71% and 82% versus 57%, after 1 and 2 years of treatment, respectively.[239,240] Normalization of ALT was observed in: 74% versus 79% and 78% versus 70% after 1 and 2 years of telbivudine and lamivudine treatment, respectively.

Telbivudine Resistance. Telbivudine selects for mutations in the YMDD motif. To date, only M204I (but not M204V) has been observed.[238] Although telbivudine is associated with a lower rate of drug resistance than lamivudine, the resistance rate is substantial and increases exponentially after the first year of treatment. In the phase III clinical trial, genotypic resistance after 1 and 2 years of treatment was observed in 5.0% and 25.1% of HBeAg-positive and in 2.3% and 10.8% of HBeAg-negative patients who received telbivudine compared to 11.0% and 39.5% of HBeAg-positive and 10.7% and 25.9% of HBeAg-negative patients who received lamivudine.[239,240]

Dose Regimen. The approved dose of telbivudine is 600 mg daily. Doses should be adjusted for patients with estimated creatinine clearance 50 mL/min (Table 10d).

Predictors of Response. Preliminary data suggest that week 24 virologic response was the most important predictor of virologic and biochemical responses as well as resistance at week 96.[242] However, even among patients with undetectable HBV DNA by PCR at week 24, telbivudine resistance was observed in 4% of patients by week 96.

Adverse Events. Telbivudine is well tolerated when used as monotherapy and has a safety profile comparable to lamivudine.[238] However, cases of myopathy and peripheral neuropathy have been reported.[239,240] Peripheral neuropathy appears to be more common when telbivudine was used in combination with pegIFN leading to termination of that clinical trial.[243]

Tenofovir (Viread)

Tenofovir disoproxil fumarate is a nucleotide analogue that was first approved for the treatment of HIV infection as Viread (tenofovir only) or Truvada (tenofovir plus emtricitabine as a single pill) and was approved for the

treatment of chronic hepatitis B in 2008. Tenofovir is structurally similar to adefovir. In vitro studies showed that tenofovir and adefovir are equipotent. Because tenofovir appears to be less nephrotoxic, the approved dose is much higher than that of adefovir, 300 mg versus 10 mg daily. This may explain why tenofovir has more potent antiviral activity in clinical studies.

Efficacy in Various Categories of Patients.

1. HBeAg-positive patients (Table 8) — In a phase III clinical trial, 266 patients with compensated liver disease were randomized to receive tenofovir 300 mg or adefovir 10 mg daily in a 2:1 ratio. At week 48, tenofovir resulted in significantly higher proportion of patients with undetectable serum HBV DNA by PCR (76% vs 13%), ALT normalization (68% vs 54%) and HBsAg loss (3% vs 0%), and similar rates of histologic response (74% vs 68%) and HBeAg seroconversion (21% vs 18%) compared to adefovir.[244]

At week 48, patients in the adefovir group were switched to tenofovir, and patients in both groups who had detectable serum HBV DNA by PCR at week 72 received, in addition, emtricitabine. In the patients who were originally on adefovir, a further decrease in the proportion with undectable HBV DNA occurred such that by week 96, a similar proportion of patients in the two treatment groups had undetectable serum HBV DNA (78% vs 78%), HBeAg seroconversion (26% vs 24%) and HBsAg loss (4% vs 5%).[245]

2. HBeAg-negative patients (Table 9) — In a phase III clinical trial 375 patients with compensated liver disease were randomized to receive tenofovir 300 mg or adefovir 10 mg daily in a 2:1 ratio. At week 48, tenofovir resulted in significantly more patients with undetectable serum HBV DNA by PCR (93% vs 63%). The proportion of patients achieving ALT normalization (76% vs 77%) or histologic response (72% vs 69%) were similar. None of the patients lost HBsAg.[244]

At week 48, patients in the adefovir group were switched to tenofovir, and patients in both groups who had detectable serum HBV DNA by PCR at week 72 also received emtricitabine. As observed in the HBeAg-positive cohort, switching to tenofovir resulted in further virus suppression in the patients originally treated with adefovir such that by week 96, a similar percent of patients in the two treatment groups had undetectable serum HBV DNA (91% vs 89%).[246] However, none of the patients lost HBsAg.

3. Lamivudine-refractory HBV — Several studies of patients with HIV and HBV coinfection, including one prospective randomized study of 52 patients, found that tenofovir led to a greater reduction in serum HBV DNA levels than adefovir.[247-251] Similar results have been obtained in HIV-negative patients with lamivudine-resistant HBV.[251,252]

4. Adefovir-resistant HBV — *in vitro* studies showed that adefovir-resistant HBV mutations: N236T and A181V/T are associated with 3-4 fold decrease in response to tenofovir. Clinical data on the efficacy of tenofovir in patients with adefovir-resistant HBV are limited. Available data indicate that tenofovir is effective in suppressing serum HBV DNA but adefovir-resistant mutations persist and serum HBV DNA remains detectable.[221,222] These data indicate that adefovir resistance mutations are cross-resistant to tenofovir.

Tenofovir Resistance. One study of two patients with HBV and HIV coinfection reported that alanine to threonine substitution at position 194 (rtA194T) is associated with resistance to tenofovir.[253] The association between rtA194T and resistance to tenofovir was not confirmed in another study.[254] A recent study found that the rtA194T mutation is associated with decreased replication fitness in in vitro studies but replication can be restored in the presence of precore G1896A stop codon mutation suggesting that rtA194T mutation may be more likely to be selected in HBeAg-negative patients.[255] In the two phase III clinical trials, 7 patients were observed to have virologic breakthrough during 96 weeks of treatment but tenofovir-resistant HBV mutations were not detected in any of these patients.[256] It should be emphasized that 17 patients who had persistent detection of serum HBV DNA at week 72 and were at the greatest risk of tenofovir resistance received additional treatment with emtricitabine. Therefore, data on resistance to tenofovir monotherapy beyond 72 weeks cannot be determined from the two pivotal trials.

Dose Regimen. The approved dose of tenofovir is 300 mg orally once daily.The dose should be adjusted for patients with estimated creatinine clearance $<$50 mL/min (Table 10e).

Adverse Events. Tenofovir has been reported to cause Fanconi syndrome, renal insufficiency as well as osteomalacia and decrease in bone density.[257]

Other Therapies

Emtricitabine (Emtriva, FTC)

Emtricitabine is a potent inhibitor of HIV and HBV replication. FTC has been approved for HIV treatment as Emtriva (FTC only) and as Truvada (in combination with tenofovir as a single pill). Because of its structural similarity with lamivudine (3TC), treatment with FTC selects for the same resistant mutants.

In one study of 248 patients (63% were HBeAg positive) FTC 200 mg daily resulted in a significantly higher rate of histologic (62% vs 25%), virologic [undetectable

HBV DNA by PCR assay] (54% vs 2%) and biochemical (65% vs 25%) responses at week 48 compared to placebo but HBeAg seroconversion rates were identical — 12% in the two groups.[258] FTC-resistant mutations in the YMDD motif were detected in 13% of patients.

Clevudine (LFMAU, 2′-fluoro-5-methyl-beta-L-arabinofuranosyl uracil)

Clevudine is a pyrimidine nucleoside analogue that is effective in inhibiting HBV replication in *in vitro* and in animal models. Clinical trials showed that clevudine in doses of 30 mg daily for up to 24 weeks was well tolerated. Serum HBV DNA levels were undetectable by PCR assay at the end of treatment in 59% of HBeAg-positive and in 92% of HBeAg-negative patients.[259,260] A unique feature of clevudine is the durability of viral suppression, persisting for up to 24 weeks after withdrawal of treatment in some patients. Nonetheless, clevudine has not been shown to increase the rate of HBeAg seroconversion compared to placebo controls and *in vitro* studies suggest that it can select for mutations in the YMDD motif. Clinical trials found that rtA181T mutation which is associated with resistance to lamivudine and adefovir can be selected after only 24 weeks of clevudine treatment.[259] Clevudine has been reported to be associated with myopathy in patients who have been treated for longer than 24 weeks, the onset of symptoms typically occurred after 8 months and mitochondrial toxicity has been documented in some patients.[261,262] These reports have led to discontinuation of the global phase III clinical trial on clevudine.

Thymosin

Thymic-derived peptides can stimulate T-cell function. Clinical trials have shown that thymosin is well tolerated but data on efficacy are conflicting.[263-267]

Combination Therapies

Combination therapies have been proven to be more effective than monotherapy in the treatment of HIV and HCV infections. The potential advantages of combination therapies are additive or synergistic antiviral effects, and diminished or delayed resistance. The potential disadvantages of combination therapies are added costs, increased toxicity, and drug interactions. Various combination therapies have been evaluated; to date, none of the combination therapies has been proven to be superior to monotherapy in inducing a higher rate of sustained response. Although several combination therapies have been shown to reduce the rate of lamivudine resistance compared to lamivudine monotherapy, there are as yet no data to support that combination therapies will reduce the rate of resistance to antiviral compounds that have a low risk of drug resistance when used alone.

Standard or pegIFN-α and Lamivudine

Treatment-naïve patients Five large trials (1 using standard IFN-α and 4 using pegIFN-α, 4 in HBeAg-positive patients and 1 in HBeAg-negative patients) have been conducted comparing the combination of IFN-α and lamivudine to lamivudine alone and/or IFN-α alone.[55,56,156,157,160] All studies found that combination therapy had greater on-treatment viral suppression and higher rates of sustained off-treatment response compared to lamivudine alone, but no difference in sustained off-treatment virologic response compared to IFN-α alone. Although combination therapy was associated with lower rates of lamivudine resistance compared to lamivudine monotherapy, a low rate of lamivudine resistance was encountered compared to none in patients who received IFN-α alone.

IFN-α Nonresponders

Combination therapy of standard IFN-α and lamivudine is not more effective than lamivudine alone in the retreatment of IFN-α nonresponders.[177]

Lamivudine and Adefovir

Nucleoside-naïve Patients. One trial included 115 patients randomized to receive the combination of lamivudine and adefovir or lamivudine alone. At week 52, there was no difference in HBV DNA suppression, ALT normalization or HBeAg loss.[268] Results at week 104 were also comparable in the two groups. Serum HBV DNA was undetectable in 26% versus 14%, ALT normalization in 45% versus 34%, and HBeAg seroconversion in 13% versus 20%, in the groups that received combination therapy and lamivudine monotherapy, respectively. Although genotypic resistance was less common in the combination group, a substantial percent had mutation in the YMDD motif (15% vs 43% in the lamivudine monotherapy group). These data indicate that the combination of lamivudine and adefovir as *de novo* therapy does not have additive or synergistic antiviral effects and resistance to lamivudine is not completely prevented.

Patients with Lamivudine-resistant HBV. One small trial in patients with compensated liver disease showed that the combination of adefovir and lamivudine was not superior to adefovir alone in decreasing serum HBV DNA levels.[209] However, hepatitis flares were less frequent during the transition period in the combination therapy group. Furthermore, recent data suggest that continuation of lamivudine reduces the rate of resistance to

Table 11. Comparison of Approved Treatments of Chronic Hepatitis B

	IFNα	Lamivudine	Adefovir	Entecavir	Telbivudine	Tenofovir
Indications						
HBeAg+, normal ALT	Not indicated	Not indicated	Not indicated	Not indicated	Not indicated	Not indicated
HBeAg+ chronic hepatitis	Indicated	Indicated†	Indicated	Indicated	Indicated†	Indicated
HBeAg- chronic hepatitis	Indicated	Indicated†	Indicated	Indicated	Indicated†	Indicated
Duration of treatment						
HBeAg+ chronic hepatitis	4-12 months§	≥1 year**	≥1 year**	≥1 year**	≥1 year**	≥1 year**
HBeAg− chronic hepatitis	1 year	>1 year	>1 year	>1 year	>1 year	>1 year
Route	Subcutaneous	Oral	Oral	Oral	Oral	Oral
Side effects	Many	Negligible	Potential Nephrotoxicity	Negligible	Negligible	Potential Nephrotoxicity
Drug resistance	–	~20%, year 1 ~70%, year 5	None, year 1 29%, year 5	~1% up to year 5‡	~25% up to year 2	None, year 1 na beyond 1 year
Cost*	High	Low	Intermediate	High	Intermediate	Intermediate

*Based on treatment duration of 1 year.
**Treatment for at least 12 months continuing for at least 6 months after anti-HBe seroconversion.
†Not preferred drug due to high rate of resistance.
§PegIFN approved for 12 months.
‡Entecavir resistance reported within year 1 in patients with prior lamivudine resistance.

adefovir.[128,210,211] Thus, adding adefovir is better than switching to adefovir monotherapy for patients with lamivudine-resistant HBV.

Lamivudine and Telbivudine

One trial conducted in treatment-naïve HBeAg-positive patients demonstrated that the combination of lamivudine and telbivudine was inferior for all parameters of response compared to telbivudine alone.[238]

Recommendations for the Treatment of Chronic Hepatitis B: *Who to treat and what treatment to use* (Tables 11 and 12): Current therapy of chronic hepatitis B does not eradicate HBV and has limited long-term efficacy. Thus, careful consideration of the patient's age, severity of liver disease, likelihood of response, and potential adverse events is needed before treatment is initiated. Treatment is indicated if the risk of liver-related morbidity and mortality in the near future (5-10 years) and the likelihood of achieving maintained viral suppression during continued treatment are high. Treatment is also indicated if the risk of liver-related morbidity and mortality in the foreseeable future (10-20 years) and the likelihood of achieving sustained viral suppression after a defined course of treatment are high. Treatment is not indicated if the risk of liver-related morbidity or mortality in the next 20 years and the likelihood of achieving sustained viral suppression after a defined course of treatment are low. Because of the fluctuating nature of chronic HBV infection, the risk of liver-related morbidity and mortality and the likelihood of response may vary as patient progresses through the course of chronic HBV infection. Thus, continued monitoring is essential for risk assessment. The discontinuation of the global phase III trial of clevudine due to serious toxicity is a sober reminder that while HBV treatments have been demonstrated to be safe in clinical trials that typically last 1-5 years, data on long-term safety of these medications are limited and caution should be exercised when treatment is used for durations exceeding that of the clinical trials as is common in clinical practice.

In choosing which antiviral agent to use as the first-line therapy, consideration should be given to the safety and efficacy of the treatment, risks of drug resistance, costs of the treatment (medication, monitoring tests, and clinic visits), as well as patient and provider preferences, and for women — when and whether they plan to start a family. The pros and cons of the approved treatments are summarized in Table 11. Although the efficacy is not substantially different, pegIFN-α is likely to supersede standard IFN-α because of its more convenient dosing schedule. In view of the high rate of drug resistance during long-term treatment, lamivudine and telbivudine are not preferred except where only a short course of treatment is planned. Since adefovir is less potent than other NA and is associated with increasing rate of antiviral resistance after the first year of therapy, it is best utilized as a second line drug in treatment-naïve patients. The first-line drugs recommended for treatment of hepatitis B are pegIFN, entecavir or tenofovir. De novo combination therapy seems to be alogical approach but none of the combination regimens tested to date is clearly superior and it remains to be shown if a clinically

Table 12. Recommendations for Treatment of Chronic Hepatitis B

HBeAg	HBV DNA (PCR)	ALT	Treatment Strategy
+	>20,000 IU/mL	≤2 × ULN	Low efficacy with current treatment. Observe; consider treatment when ALT becomes elevated. Consider biopsy in persons > 40 years, ALT persistently high normal-2x ULN, or with family history of HCC. Consider treatment if HBV DNA >20,000 IU/mL and biopsy shows moderate/severe inflammation or significant fibrosis.
+	>20,000 IU/mL	>2 × ULN	Observe for 3-6 months and treat if no spontaneous HBeAg loss. Consider liver biopsy prior to treatment if compensated. Immediate treatment if icteric or clinical decompensation. IFNα/pegIFNα , LAM, ADV, ETV, TDF or LdT may be used as initial therapy. ADV not preferred due to weak antiviral activity and high rate of resistance after 1st year. LAM and LdT not preferred due to high rate of drug resistance. End-point of treatment – Seroconversion from HBeAg to anti-HBe. Duration of therapy: ● IFN-α: 16 weeks ● PegIFN-α: 48 weeks ● LAM/ADV/ETV/LdT/TDF: minimum 1 year, continue for at least 6 months after HBeAg seroconversion IFNα non-responders / contraindications to IFNα → TDF/ETV.
−	>20,000 IU/mL*	> 2 x ULN	IFN-α/peg IFN-α, LAM, ADV, ETV, TDF or LdT may be used as initial therapy. LAM and LdT not preferred due to high rate of drug resistance ADV not preferred due to weak antiviral activity and high risk of resistance after 1st year. End-point of treatment – not defined Duration of therapy: ● IFN-α/pegIFN-α: 1 year ● LAM/ADV/ETV/LdT/TDF: > 1 year IFNα non-responders / contraindications to IFN-α → TDF/ETV.
−	>2,000 IU/mL	1->2 x ULN	Consider liver biopsy and treat if liver biopsy shows moderate/severe necroinflammation or significant fibrosis.
−	≤2,000 IU/mL	≤ULN	Observe, treat if HBV DNA or ALT becomes higher.
+/−	detectable	Cirrhosis	Compensated: HBV DNA >2,000 IU/mL–Treat, LAM/ADV/ETV/LdT/TDF may be used as initial therapy. LAM and LdT not preferred due to high rate of drug resistance; ADV not preferred due to weak antiviral activity and high risk of resistance after 1st year. HBV DNA <2,000 IU/mL–Consider treatment if ALT elevated. Decompensated: Coordinate treatment with transplant center, LAM (or LdT) +ADV, TDF or ETV preferred. Refer for liver transplant.
+/−	undetectable	Cirrhosis	Compensated: Observe. Decompensated: Refer for liver transplant.

Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; ULN , upper limit of normal; IFNα, interferon alpha; pegIFN-α, pegylated IFN-alpha; LAM, lamivudine; ADV, adefovir; ETV, entecavir; LdT, telbivudine; TDF, tenofovir disoproxil fumarate.

*Treatment may be considered in patients with HBV DNA 2,000-20,000 IU/mL, particularly if they are older or have cirrhosis. Although several studies including the REVEAL study showed a correlation between serum HBV DNA and clinical outcomes such as HCC, only patients with 1 or both samples at baseline and last follow-up with serum HBV DNA > 100,000 copies/mL (>20,000 IU/mL) had significantly increased risk of HCC (Chen, JAMA).

meaningful decrease in the rate of antiviral-resistance results from combination therapy as compared to entecavir or tenofovir monotherapy.

Patients receiving IFN-α therapy should have blood counts and liver panel monitored every 4 weeks, thyroid stimulating hormone (TSH) and HBV DNA levels every 12 weeks, and, if initially HBeAg-positive, HBeAg/anti-HBe every 24 weeks during treatment. Blood counts, liver panel, TSH and HBV DNA, and if initially HBeAg positive, HBeAg/anti-HBe should be tested every 12 weeks during the first 24 weeks post-treatment. Patients receiving NA therapy should have liver panel monitored every 12 weeks and HBV DNA levels every 12-24 weeks, and, if initially HBeAg-positive HBeAg/anti-HBe every 24 weeks during treatment. In addition serum creatinine should be tested every 12 weeks for patients receiving adefovir or tenofovir. HBsAg should be tested every 6-12 months in those who are HBeAg negative with persistently undetectable serum HBV DNA by PCR assay.

Recommendations on Whom to Treat and with What Antiviral Agent (Table 12)

15. Patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B

a. *ALT greater than 2 times normal or moderate/severe hepatitis on biopsy, and HBV DNA >20,000*

IU/mL. **These patients should be considered for treatment. (I)**

- **Treatment should be delayed for 3 to 6 months in persons with compensated liver disease to determine if spontaneous HBeAg seroconversion occurs. (II-2)**
- **Patients with icteric ALT flares should be promptly treated. (III)**
- **Treatment may be initiated with any of the 7 approved antiviral medications, but pegIFN-α, tenofovir or entecavir are preferred. (I)**

b. *ALT persistently normal or minimally elevated (<2 times normal).* These patients generally should not be initiated on treatment. (I)

- **Liver biopsy may be considered in patients with fluctuating or minimally elevated ALT levels especially in those above 40 years of age. (II-3)**
- **Treatment may be initiated if there is moderate or severe necroinflammation or significant fibrosis on liver biopsy. (I)**

c. *Children with elevated ALT greater than 2 times normal.* These patients should be considered for treatment if ALT levels remain elevated at this level for longer than 6 months. (I)

- **Treatment may be initiated with IFN-α or lamivudine. (I)**

16. Patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B (serum HBV DNA >20,000 IU/mL and elevated ALT >2 times normal) should be considered for treatment. (I)

- **Liver biopsy may be considered for HBeAg-negative patients with lower HBV DNA levels (2,000-20,000 IU/mL) and borderline normal or minimally elevated ALT levels. (II-2)**
- **Treatment may be initiated if there is moderate/severe inflammation or significant fibrosis on biopsy. (I)**
- **Treatment may be initiated with any of the 7 approved antiviral medications but pegIFN-α, tenofovir or entecavir are preferred in view of the need for long-term treatment. (I for pegIFN-α, tenofovir, or entecavir and II-1 for IFN-α, adefovir, telbivudine and lamivudine).**

17. Patients who failed to respond to prior IFN-α (standard or pegylated) therapy may be retreated with nucleoside analogues (NA) if they fulfill the criteria listed above. (I)

18. Patients who failed to achieve primary response as evidenced by <2 log decrease in serum HBV DNA level after at least 6 months of NA therapy should be switched to an alternative treatment or receive additional treatment. (III)

Table 13. Management of Antiviral-Resistant HBV

Prevention

- Avoid unnecessary treatment
- Initiate treatment with potent antiviral that has low rate of drug resistance or with combination therapy
- Switch to alternative therapy in patients with primary non-response

Monitoring

- Test for serum HBV DNA (PCR assay) every 3-6 months during treatment
- Check for medication compliance in patients with virologic breakthrough
- Confirm antiviral resistance with genotypic testing

Treatment

Lamivudine-resistance →	Add adefovir or tenofovir Stop lamivudine, switch to Truvada*∧
Adefovir-resistance →	Add lamivudine# Stop adefovir, switch to Truvada*∧ Switch to or add entecavir#∧
Entecavir-resistance →	Switch to tenofovir or Truvada∧
Telbivudine-resistance+→	Add adefovir or tenofovir Stop telbivudine, switch to Truvada

*Truvada = combination pill with emtricitabine 200 mg and tenofovir 300 mg

#Durability of viral suppression unknown, especially in patients with prior lamivudine resistance

∧In HIV coinfected persons; scanty in vivo data in non HIV infected persons

+Clinical data not available

19. Patients who develop breakthrough infection while receiving NA therapy (Table 13)

- **Compliance should be ascertained, and treatment resumed in patients who have had long lapses in medications. (III)**
- **A confirmatory test for antiviral-resistant mutation should be performed if possible to differentiate primary nonresponse from breakthrough infection and to determine if there is evidence of multi-drug resistance (in patients who have been exposed to more than one NA treatment). (III)**
- **All patients with virologic breakthrough should be considered for rescue therapy. (II-2)**
- **For patients in whom there was no clear indication for hepatitis B treatment and who continue to have compensated liver disease, withdrawal of therapy may be considered but these patients need to be closely monitored and treatment reinitiated if they experience severe hepatitis flares. (III)**

20. Treatment of patients with lamivudine (or telbivudine)-resistant HBV

a. If adefovir is used, lamivudine (or telbivudine) should be continued indefinitely to decrease the risk of hepatitis flares during the transition period and to reduce the risk of subsequent adefovir resistance. (II-3 for lamivudine-resistant HBV and III for telbivudine-resistant HBV)

b. If tenofovir is used, continuation of lamivudine (or telbivudine) is recommended to decrease the risk of subsequent antiviral resistence. (III)

c. If entecavir is used, lamivudine or telbivudine should be stopped as continued presence of lamivudine- (or telbivudine-) resistant mutations will increase the risk of entecavir resistance. (II-3 for lamivudine-resistant HBV and III for telbivudine-resistant HBV). Entecavir is not an optimal therapy because of increasing risk of resistance to entecavir over time. (II-2)

21. Treatment of patients with adefovir-resistant HBV

a. In patients with no prior exposure to other NA, lamivudine, telbivudine or entecavir may be added. Alternatively, adefovir may be stopped and tenofovir plus lamivudine or emtricitabine may be used. (III)

b. In patients with prior lamivudine resistance in whom lamivudine had been stopped when treatment was switched to adefovir, adefovir may be stopped and tenofovir plus lamivudine, emtricitabine (II-2) or entecavir (III) may be used but the durability of response to this combination is unknown.

22. Treatment of patients with entecavir-resistant HBV

a. Adefovir or Tenofovir can be used as it has been shown to have activity against entecavir-resistant HBV in in vitro studies, but clinical data are lacking. (II-3)

23. Patients with compensated cirrhosis — Treatment should be considered for patients with ALT >2 times normal, and for patients with normal or minimally elevated ALT if serum HBV DNA levels are high (>2,000 IU/mL). (II-2)

a. Patients with compensated cirrhosis are best treated with NAs because of the risk of hepatic decompensation associated with IFN-α–related flares of hepatitis. In view of the need for long-term therapy, tenofovir or entecavir is preferred. (II-3)

24. Patients with decompensated cirrhosis — Treatment should be promptly initiated with a NA that can produce rapid viral suppression with low risk of drug resistance. (II-1)

a. Lamivudine or telbivudine may be used as initial treatment in combination with adefovir or tenofovir to reduce the risk of drug resistance. (II-2)

b. Entecavir or tenofovir alone would be an appropriate treatment in this setting but clinical data documenting their safety and efficacy in patients with decompensated cirrhosis are lacking. (III)

c. Treatment should be coordinated with a transplant center. (III)

d. IFN-α/pegIFNα should not be used in patients with decompensated cirrhosis. (II-3)

25. In patients with inactive HBsAg carrier state antiviral treatment is not indicated, but these patients should be monitored (see Recommendation 12). (II-2)

Dose Regimens

26. IFN-α and pegIFN-α are administered as subcutaneous injections.

a. The recommended dose of standard IFN-α for adults is 5 MU daily or 10 MU thrice weekly. The recommended dose of pegIFN-α2a is 180 mcg weekly. (I)

b. The recommended IFN-α dose for children is 6 MU/m^2 thrice weekly with a maximum of 10 MU. (I) PegIFN-α has not been approved for treatment of chronic hepatitis B in children.

c. The recommended treatment duration for HBeAg-positive chronic hepatitis B is 16 weeks for standard IFN-α and 48 weeks for pegIFN-α. (I)

d. The recommended treatment duration for HBeAg-negative chronic hepatitis B is 48 weeks for both standard and pegIFN-α (II-3)

27. Lamivudine is administered orally.

a. The recommended lamivudine dose for adults with normal renal function and no HIV coinfection is 100 mg daily (I). Dose adjustment is needed for patients with estimated glomerular filtration rate <50 mL/min (Table 10a). (I)

b. The recommended lamivudine dose for children is 3 mg/kg/d with a maximum of 100 mg/d. (I)

c. The recommended dose of lamivudine for persons coinfected with HIV is 150mg twice daily. Lamivudine should only be used in combination with other antiretroviral medications. (I)

28. Adefovir is administered orally.

a. The recommended adefovir dose for adults with normal renal function is 10 mg daily. (I) Dose adjustment is needed for patients with estimated glomerular filtration rate <50 mL/min (Table 10b).

29. Entecavir is administered orally.

a. The recommended entecavir dose for adults with normal renal function is 0.5 mg daily for patients with no prior lamivudine treatment, and 1.0 mg daily for patients who are refractory/resistant to lamivudine. (I) Dose adjustment is needed for patients with estimated glomerular filtration rate <50 mL/min (Table 10c).

30. Telbivudine is administered orally.

a. The recommended dose for adults with normal renal function is 600 mg daily. (I) Dose adjustment is needed for patients with estimated glomerular filtration rate <50 mL/min (Table 10d).

31. Tenofovir is administered orally.

a. The recommended tenofovir dose for adults with normal renal function is 300 mg daily. (I) Dose ad-

justment is needed for patients with estimated creatinine clearance <50 mL/min (Table 10e).

32. Duration of nucleoside analogue treatment

a. *HBeAg-positive chronic hepatitis B* — Treatment should be continued until the patient has achieved HBeAg seroconversion and undetectable serum HBV DNA and completed at least 6 months of additional treatment after appearance of anti-HBe. (I)

- **Close monitoring for relapse is needed after withdrawal of treatment. (I)**

b. *HBeAg-negative chronic hepatitis B* — Treatment should be continued until the patient has achieved HBsAg clearance. (I)

c. *Compensated cirrhosis* — These patients should receive long-term treatment. However, treatment may be stopped in HBeAg-positive patients if they have confirmed HBeAg seroconversion and have completed at least 6 months of consolidation therapy and in HBeAg-negative patients if they have confirmed HBsAg clearance. (II-3)

- **Close monitoring for viral relapse and hepatitis flare is mandatory if treatment is stopped. (II-3)**

d. *Decompensated cirrhosis and recurrent hepatitis B post–liver transplantation* — Life-long treatment is recommended. (II-3)

Special Populations

Coinfection with HBV and HCV

There is scant information on the treatment of HBV/HCV coinfection and recommendations on treatment for HBV/HCV coinfection cannot be made at this time.[269-271] Two studies on standard IFN-α and ribavirin showed no difference in sustained virologic response to HCV infection in patients with HBV/HCV coinfection compared to patients with HCV infection only. However, rebound in serum HBV DNA levels after an initial decline, and reactivation of HBV replication in patients who had undetectable HBV DNA prior to treatment have been reported. A third study showed that combination therapy with pegIFN and ribavirin was equally effective in patients with HCV monoinfection and in those with HBV/HCV coinfection.[272]

Coinfection with HBV and HDV

The primary endpoint of treatment is the suppression of HDV replication, which is usually accompanied by normalization of ALT level and decrease in necroinflammatory activity on liver biopsy. The only approved treatment of chronic hepatitis D is IFN-α. One study found that high dose (9 MU 3 times a week) IFN-α had higher rates of virologic and biochemical as well as histologic response than those who received IFN-α 3 MU 3 times a week or placebo.[273] Although most patients had viral relapse, improvement in liver histology was maintained 10 years post-treatment among the patients who received high-dose IFN-α.[274] Two recent trials support the use of pegIFN-α in chronic hepatitis D, one study showed that addition of ribavirin did not improve the response.[275,276]

Lamivudine has been evaluated in a small number of patients and found to be ineffective in inhibiting HDV replication.[277] Combination of lamivudine and IFN does not improve response compared to interferon alone.[278]

Based on available data, high-dose IFN-α (9 MU 3 times a week) or pegIFN-α for 1 year appears to have long-term beneficial effects in patients with chronic hepatitis D.

Coinfection with HBV and HIV

Clinical studies in patients with HBV/HIV coinfection reported lower response rates to standard IFN-α treatment than those with HBV monoinfection.[279] Responders tend to have a higher mean CD4 cell count than nonresponders. It is expected that pegIFN-α will have similar or better efficacy than standard IFN-α.

Lamivudine, emtricitabine and tenofovir are NAs with activity against both HIV and HBV.[250,280,281] However, the rate of HBV resistance to lamivudine in HBV/HIV coinfected patients is high, reaching 90% at 4 years.[281] Tenofovir plus lamivudine or emtricitabine are commonly prescribed as components of HAART in HBV/HIV coinfected patients. Furthermore, tenofovir is effective against lamivudine-resistant HBV[249] and appears to reduce the rate of lamivudine resistance when the combination is used.[282]

Adefovir at the approved dose for HBV (10 mg) has negligible activity against HIV. To date, no resistance to HIV has been detected up to 144 weeks in small studies.[283] *In vitro* studies showed that entecavir exhibits inhibitory activity against HIV under conditions of reduced virus challenge.[284] Entecavir has also been shown to decrease serum HIV RNA levels in lamivudine-experienced as well as in lamivudine-naïve patients and to result in the selection of M184V mutation. Therefore, entecavir should only be used in concert with HAART in HBV/HIV coinfected patients.[285,286] Telbivudine also has no activity against HIV but it should not be used in HBV/HIV coinfected patients because of the risk of selection of M204I mutation in the YMDD motif.

Given that antiretroviral regimens may include drugs with activity against HBV, it is reasonable to base HBV treatment decisions on whether or not HIV treatment is ongoing or planned. In HBeAg-positive patients who are not in need of HAART, or who are already well-controlled on HAART that does not include a drug with

activity against HBV, pegIFN-α may be considered as a first-line option given its limited duration, but adefovir can also be used in this setting. It is generally recommended that candidates for IFN-α therapy have CD4 cell counts >500 cells/uL. Patients who have lower CD4 cell counts or who are HBeAg-negative may be appropriate candidates for adefovir. Finally, in HBeAg-negative patients who are likely to need HIV treatment in the future, earlier initiation of HAART may be considered.

For patients in whom HAART initiation is planned, it is best to use a regimen that includes a drug/drugs with activity against HBV. Most experts recommend using two drugs. Combinations can include tenofovir plus lamivudine or tenofovir plus emtricitabine (Truvada®). In the setting of confirmed lamivudine resistance in patients who are already on HAART, adding tenofovir is generally preferred.

Hepatitis flares may occur when HBV treatment is discontinued, particularly in the absence of HBeAg seroconversion. Thus, when HAART regimens are altered, drugs that are effective against HBV should not be discontinued without substituting another drug that has activity against HBV, unless the patient has achieved HBeAg seroconversion and has completed an adequate course of consolidation treatment.

Recommendations for Treatment of Patients with HBV/HIV Coinfection

33. Patients who meet criteria for chronic hepatitis B should be treated. (III)

- **Liver biopsy should be considered in patients with fluctuating or mildly elevated ALT (1-2 × normal). (II-3)**

34. Patients who are not on HAART and are not anticipated to require HAART in the near future should be treated with an antiviral therapy that does not target HIV, such as pegIFN-α or adefovir. Although telbivudine does not target HIV, it should not be used in this circumstance. (II-3)

35. Patients in whom treatment for both HBV and HIV is planned should receive therapies that are effective against both viruses: lamivudine plus tenofovir or emtricitabine plus tenofovir are preferred. (II-3)

36. Patients who are already on effective HAART that does not include a drug active against HBV may be treated with pegIFNα or adefovir. (II-3)

37. In patients with lamivudine resistance, tenofovir should be added. (III)

38. When HAART regimens are altered, drugs that are effective against HBV should not be discontinued without substituting another drug that has activity against HBV, unless the patient has achieved HBeAg seroconversion and has completed an adequate course of consolidation treatment. (II-3)

Antiviral Prophylaxis of Hepatitis B Carriers Who Receive Immunosuppressive or Cytotoxic Chemotherapy

Reactivation of HBV replication with increase in serum HBV DNA and ALT level has been reported in 20% to 50% of hepatitis B carriers undergoing immunosuppressive or cancer chemotherapy. In most instances, the hepatitis flares are asymptomatic, but icteric flares, and even hepatic decompensation and death have been observed.[287-290] Reactivation of HBV replication is more common when chemotherapeutic regimens that include corticosteroids or rituximab are used.[291,292] In addition, reactivations have been reported in HBsAg-positive persons after intra-arterial chemoembolization for HCC and other immunosuppressive therapies such as infliximab and other anti-tumor necrosis factor (TNF) therapies for rheumatoid arthritis or inflammatory bowel disease.[289,293,294] Clinical studies including two controlled trials showed that prophylactic therapy with lamivudine can reduce the rate of HBV reactivation, severity of associated hepatitis flares and mortality.[289,290,295-299] HBsAg and anti-HBc testing should be performed in persons who have high risk of HBV infection (see Table 2), prior to initiation of chemo- or immunosuppressive therapy. Prophylactic antiviral therapy should be administered to hepatitis B carriers (regardless of baseline serum HBV DNA level) at the onset of cancer chemotherapy or a finite course of immunosuppressive therapy, and maintained for 6 months afterwards. Viral relapse after withdrawal of lamivudine has been reported in patients with high pre-chemotherapy HBV DNA level,[300] HBsAg-positive persons with serum HBV DNA levels >2,000 IU/mL prior to undergoing cytotoxic chemotherapy should continue antiviral therapy until they reach therapeutic endpoints for chronic hepatitis B.

In the renal transplant setting, a small study found that most HBsAg positive patients had increase in serum HBV DNA levels necessitating lamivudine treatment.[298] While studies to date have focused on lamivudine, adefovir, tenofovir or entecavir could be used as an alternate treatment, particularly in patients who are anticipated to require more than 12 months of therapy in whom there is a higher risk of resistance to lamivudine. In general, entecavir is preferred because of its rapid onset of action and lack of nephrotoxicity. IFN-α should not be used in this setting because of its bone marrow suppressive effects and the risk of hepatitis flares.

While HBV reactivation can occur in persons who are HBsAg negative but anti-HBc and anti-HBs positive and in those with isolated anti-HBc, this is infrequent, and there is not enough information to recommend routine prophylaxis for these individuals.[287,289] These patients should be monitored and antiviral therapy initiated when serum HBV DNA becomes detectable.

Recommendations for Treatment of Hepatitis B carriers Who Require Immunosuppressive or Cytotoxic Therapy:

39. HBsAg and anti-HBc testing should be performed in patients who are at high risk of HBV infection (see recommendation number 1), prior to initiation of chemotherapy or immunosuppressive therapy. (II-3)

40. Prophylactic antiviral therapy is recommended for HBV carriers at the onset of cancer chemotherapy or of a finite course of immunosuppressive therapy.

a. Patients with baseline HBV DNA <2,000 IU/mL level should continue treatment for 6 months after completion of chemotherapy or immunosuppressive therapy. (III)

b. Patients with high baseline HBV DNA (>2,000 IU/mL) level should continue treatment until they reach treatment endpoints as in immunocompetent patients. (III)

c. Lamivudine or telbivudine can be used if the anticipated duration of treatment is short (≤12 months) and baseline serum HBV DNA is not detectable. (I for lamivudine and III for telbivudine)

d. Tenofovir or entecavir is preferred if longer duration of treatment is anticipated. (III)

e. IFN-α should be avoided in view of the bone marrow suppressive effect. (II-3)

Symptomatic Acute Hepatitis B

Antiviral therapy is generally not necessary in patients with symptomatic acute hepatitis B because >95% of immunocompetent adults with acute hepatitis B recover spontaneously. Small case series with or without comparisons to historical untreated controls have reported that lamivudine improves survival in patients with severe or fulminant hepatitis B.[301,302] One randomized controlled trial of lamivudine versus placebo was conducted in 71 patients. Over one half of the patients had severe acute hepatitis B as defined by two of the following three criteria: hepatic encephalopathy, serum bilirubin >10.0 mg/dL or INR >1.6. While the group treated with lamivudine had a significantly greater reduction of HBV DNA levels at week 4, there was no difference in the rate of biochemical improvement. This was true for all patients and the subset of patients with severe hepatitis. Likewise, there was no difference in the rate of loss of HBsAg: 93.5% versus 96.7% at month 12 in the lamivudine and placebo groups, respectively.[303] Another prospective randomized controlled trial of IFN-α showed that antiviral therapy did not decrease the rate of progression to chronic infection because all the study subjects had resolution of infection.[304]

Despite the lack of benefit from small underpowered controlled trials, an argument can be made for treating all patients with fulminant hepatitis B using a NA given its safety and the fact that many of these patients will ultimately need liver transplantation and reduction of HBV DNA levels would reduce the risk of recurrent hepatitis B after transplant. At the 2006 NIH HBV Meeting, it was also proposed patients with protracted, severe acute hepatitis B (increase in INR and deep jaundice persisting for >4 weeks) be treated. (4) Lamivudine or telbivudine would be a reasonable choice given their safety and rapidity of action, and the short anticipated duration of therapy except in patients who proceed to transplant. Entecavir can also be used but tenofovir may not be optimal because of its potential for nephrotoxicity. Adefovir is not preferred because of its weak antiviral activity and potential for nephrotoxicity. IFN-α is contraindicated because of the risks of worsening hepatitis and the frequent side effects.

Recommendations for Treatment of Patients with Acute Symptomatic Hepatitis B:

41. Treatment is only indicated for patients with fulminant hepatitis B and those with protracted, severe acute hepatitis B. (III)

42. Lamivudine or telbivudine may be used when the anticipated duration of treatment is short; otherwise, entecavir is preferred. (II-3)

a. Treatment should be continued until HBsAg clearance is confirmed or indefinitely in those who undergo liver transplantation. (II-1)

b. IFN-α is contraindicated. (III)

Acknowledgment: This update of a previously published practice guideline was produced in collaboration with the Practice Guidelines Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases. This committee provided extensive peer review of the manuscript. Members of the Practice Guidelines Committee include Jayant A. Talwalkar, MD, MPH (Chair), Anna Mae Diehl, MD (Board Liaison), Jeffrey H. Albrecht, MD, Amanda DeVoss, MMS, PA-C, José Franco, MD, Stephen A. Harrison, MD, Kevin Korenblat, MD, Simon C. Ling, MBChB, Lawrence U. Liu, MD, Paul Martin, MD, Kim M. Olthoff, MD, Robert S. O'Shea, MD, Nancy

Reau, MD, Adnan Said, MD, Margaret C. Shuhart, MD, MS, and Kerry N. Whitt, MD.

References

1. Eddy DM. A Manual for Assessing Health Practices and Designing Practice Guidelines. Philadelphia: American College of Physicians 1996:1-126.
2. American Gastroenterological Association policy statement on the use of medical practice guidelines by managed care organizations and insurance carriers. Gastroenterology 1995;108:925-926.
3. Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B: 2000—summary of a workshop. Gastroenterology 2001;120(7):1828-1853.
4. 4. Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, Lok AS. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. HEPATOLOGY 2007; 45(4):1056-1075.
5. Sorrell MF, Belongia EA, Costa J, et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: management of hepatitis B. Ann Intern Med 2009;150(2):104-110.
6. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of Chronic Hepatitis B. J Hepatol 2009;50(2): 227-242.
7. Liaw YF, Leung N, Kao JH, et al. Asian-Pacific Consensus Statement on the Management of Chronic Hepatitis B: a 2008 Update. Hepatol Int 2008;2:263-283.
8. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. J Viral Hepat 2004;11(2):97-107.
9. McQuillan GM, Coleman PJ, Kruszon-Moran D, Moyer LA, Lambert SB, Margolis HS. Prevalence of hepatitis B virus infection in the United States: the National Health and Nutrition Examination Surveys, 1976 through 1994. [see comments]. Am J Pub Health 1999;89(1):14-18.
10. Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part 1: immunization of infants, children, and adolescents. MMWR Recomm Rep 2005;54(RR-16):1-31.
11. Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: immunization of adults. MMWR Recomm Rep 2006;55(RR-16):1-33.
12. Beasley RP. Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma. Cancer 1988;61(10):1942-1956.
13. Bosch FX, Ribes J, Cleries R, Diaz M. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. Clin Liver Dis 2005;9(2):191-211, v.
14. Terrault N, Roche B, Samuel D. Management of the hepatitis B virus in the liver transplantation setting: a European and an American perspective. Liver Transpl 2005;11(7):716-732.
15. McMahon BJ. Epidemiology and natural history of hepatitis B. Semin Liver Dis 2005;25(Suppl 1):3-8.
16. Mast EE, Alter MJ, Margolis HS. Strategies to prevent and control hepatitis B and C virus infections: a global perspective. Vaccine. 1999;17(13-14):1730-3.
17. Weinbaum CM, Williams I, Mast EE, et al. Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. MMWR Recomm Rep 2008;57(RR-8):1-20.
18. Bond WW, Favero MS, Petersen NJ, Gravelle CR, Ebert JW, Maynard JE. Survival of hepatitis B virus after drying and storage for one week [letter]. Lancet 1981(1):550-551.
19. Petersen NJ, Barrett DH, Bond WW, et al. Hepatitis B surface antigen in saliva, impetiginous lesions, and the environment in two remote Alaskan villages. Applied Environmental Microbiol 1976;32(4):572-574.
20. Beasley RP, Hwang LY, Lee GC, et al. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. Lancet 1983;2(8359):1099-102.
21. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, et al. Incidence of hepatitis B virus infections in preschool children in Taiwan. J Infect Dis 1982;146(2): 198-204.
22. Coursaget P, Yvonnet B, Chotard J, et al. Age- and sex-related study of hepatitis B virus chronic carrier state in infants from an endemic area (Senegal). J Med Virol 1987;22(1):1-5.
23. McMahon BJ, Alward WL, Hall DB, et al. Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. J Infect Dis 1985;151(4):599-603.
24. 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(6): 1844-1850.
25. Horvath J, Raffanti SP. Clinical aspects of the interactions between human immunodeficiency virus and the hepatotropic viruses. Clin Infect Dis 1994;18(3):339-347.
26. Bodsworth N, Donovan B, Nightingale BN. The effect of concurrent human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B: a study of 150 homosexual men. J Infect Dis 1989;160(4):577-582.
27. Gandhi RT, Wurcel A, Lee H, et al. Isolated antibody to hepatitis B core antigen in human immunodeficiency virus type-1-infected individuals. Clin Infect Dis 2003;36(12):1602-1605.
28. Lok AS, Lai CL, Wu PC. Prevalence of isolated antibody to hepatitis B core antigen in an area endemic for hepatitis B virus infection: implications in hepatitis B vaccination programs. HEPATOLOGY 1988;8(4):766-770.
29. McMahon BJ, Parkinson AJ. Clinical significance and management when antibody to hepatitis B core antigen is the sole marker for HBV infection. Viral Hep Rev 2000;6:229-236.
30. Villa ERL, Barchi T, Ferretti I, Grisendi A, De Palma M, Bellentani S, et al. Susceptiblility of chronic symptomless HBsAg carriers to ethanol-induced hepatic damage. Lancet 1982(2):1243-1245.
31. Chevillotte G, Durbec JP, Gerolami A, Berthezene P, Bidart JM, Camatte R. Interaction between hepatitis B virus and alcohol consumption in liver cirrhosis: An epidemiologic study. Gastroenterology 1983(85): 141-145.
32. Wong VC, Ip HM, Reesink HW, et al. Prevention of the HBsAg carrier state in newborn infants of mothers who are chronic carriers of HBsAg and HBeAg by administration of hepatitis-B vaccine and hepatitis-B immunoglobulin. Double-blind randomised placebo-controlled study. Lancet 1984;1(8383):921-926.
33. Wiseman E, Fraser MA, Holden S, et al. Perinatal transmission of hepatitis B virus: an Australian experience. MJA 2009;190(9):489-492.
34. Harpaz R, Von Seidlein L, Averhoff FM, et al. Transmission of hepatitis B virus to multiple patients from a surgeon without evidence of inadequate infection control. [see comments]. New Eng J Med 1996;334(9): 549-554.
35. Gerberding JL. The infected health care provider. [letter; comment]. [see comments]. New Engl J Med. 1996;334(9):594-595.
36. CDC. Recommendations for preventing transmission of human immunodeficiency virus and hepatitis B virus to patients during exposure-prone invasive procedures. MMWR Morb Mort Wkly Rep 1991;40:1-7.
37. Gunson RN, Shouval D, Roggendorf M, 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(3):213-230.
38. Buster EH, van der Eijk AA, Schalm SW. Doctor to patient transmission of hepatitis B virus: implications of HBV DNA levels and potential new solutions. Antiviral Res 2003;60(2):79-85.
39. Wachs ME, Amend WJ, Ascher NL, et al. The risk of transmission of hepatitis B from HBsAg(−), HBcAb(+), HBIgM(−) organ donors. Transplantation 1995;59(2):230-234.
40. Dickson RC, Everhart JE, Lake JR, et al. Transmission of hepatitis B by transplantation of livers from donors positive for antibody to hepatitis B core antigen. The National Institute of Diabetes and Digestive and Kid-

ney Diseases Liver Transplantation Database. Gastroenterology 1997; 113(5):1668-1674.
41. Prieto M, Gomez MD, Berenguer M, et al. De novo hepatitis B after liver transplantation from hepatitis B core antibody-positive donors in an area with high prevalence of anti-HBc positivity in the donor population. Liver Transpl 2001;7(1):51-58.
42. Mutimer D. Review article: hepatitis B and liver transplantation. Aliment Pharmacol Ther 2006;23(8):1031-1041.
43. Fung SK, Lok AS. Hepatitis B virus genotypes: do they play a role in the outcome of HBV infection? HEPATOLOGY 2004;40(4):790-792.
44. Norder H, Courouce AM, Coursaget P, et al. Genetic diversity of hepatitis B virus strains derived worldwide: genotypes, subgenotypes, and HBsAg subtypes. Intervirology 2004;47(6):289-309.
45. Chu CJ, Keeffe EB, Han SH, et al. Hepatitis B virus genotypes in the United States: results of a nationwide study. Gastroenterology 2003; 125(2):444-451.
46. Chan HL, Hui AY, Wong ML, et al. Genotype C hepatitis B virus infection is associated with an increased risk of hepatocellular carcinoma. Gut 2004;53(10):1494-1498.
47. Chu CJ, Hussain M, Lok AS. Hepatitis B virus genotype B is associated with earlier HBeAg seroconversion compared with hepatitis B virus genotype C. Gastroenterology 2002;122(7):1756-1762.
48. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Hepatitis B genotypes correlate with clinical outcomes in patients with chronic hepatitis B. Gastroenterology 2000;118:554-559.
49. Chu CM, Liaw YF. Genotype C hepatitis B virus infection is associated with a higher risk of reactivation of hepatitis B and progression to cirrhosis than genotype B: a longitudinal study of hepatitis B e antigen-positive patients with normal aminotransferase levels at baseline. J Hepatol 2005; 43(3):411-417.
50. Sumi H, Yokosuka O, Seki N, et al. Influence of hepatitis B virus genotypes on the progression of chronic type B liver disease. HEPATOLOGY 2003;37(1):19-26.
51. Yu MW, Yeh SH, Chen PJ, et al. Hepatitis B virus genotype and DNA level and hepatocellular carcinoma: a prospective study in men. J Natl Cancer Inst 2005;97(4):265-272.
52. Kao JH, Wu NH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Hepatitis B genotypes and the response to interferon therapy. J Hepatol 2000;33(6):998-1002.
53. Wai CT, Chu CJ, Hussain M, Lok AS. HBV genotype B is associated with better response to interferon therapy in HBeAg(+) chronic hepatitis than genotype C. HEPATOLOGY 2002;36(6):1425-1430.
54. Erhardt A, Blondin D, Hauck K, et al. Response to interferon alfa is hepatitis B virus genotype dependent: genotype A is more sensitive to interferon than genotype D. Gut 2005;54(7):1009-1013.
55. Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, 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):123-129.
56. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. N Engl J Med 2005;352(26):2682-2695.
57. Hoofnagle JH, Dusheiko GM, Seeff LB, Jones EA, Waggoner JG, Bales ZB. Seroconversion from hepatitis B e antigen to antibody in chronic type B hepatitis. Ann Intern Med 1981;94(6):744-748.
58. Liaw YF, Chu CM, Su IJ, Huang MJ, Lin DY, Chang-Chien CS. Clinical and histological events preceding hepatitis B e antigen seroconversion in chronic type B hepatitis. Gastroenterology 1983;84(2):216-219.
59. Fattovich G, Rugge M, Brollo L, et al. Clinical, virologic and histologic outcome following seroconversion from HBeAg to anti-HBe in chronic hepatitis type B. HEPATOLOGY 1986;6(2):167-172.
60. Lok AS, Lai CL, Wu PC, Leung EK, Lam TS. Spontaneous hepatitis B e antigen to antibody seroconversion and reversion in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection. Gastroenterology 1987;92(6): 1839-1843.
61. Lok AS, Lai CL. A longitudinal follow-up of asymptomatic hepatitis B surface antigen-positive Chinese children. HEPATOLOGY 1988;8(5): 1130-1133.
62. Chang MH, Hsu HY, Hsu HC, Ni YH, Chen JS, Chen DS. The significance of spontaneous hepatitis B e antigen seroconversion in childhood: with special emphasis on the clearance of hepatitis B e antigen before 3 years of age. HEPATOLOGY 1995;22(5):1387-1392.
63. Lee PI, Chang MH, Lee CY, et al. Changes of serum hepatitis B virus DNA and aminotransferase levels during the course of chronic hepatitis B virus infection in children. HEPATOLOGY 1990;12(4 Pt 1):657-660.
64. Lok AS, Lai CL. Acute exacerbations in Chinese patients with chronic hepatitis B virus (HBV) infection. Incidence, predisposing factors and etiology. J Hepatol 1990;10(1):29-34.
65. Dusheiko GM, Brink BA, Conradie JD, Marimuthu T, Sher R. Regional prevalence of hepatitis B, delta, and human immunodeficiency virus infection in southern Africa: a large population survey. Am J Epidemiol 1989;129(1):138-145.
66. Bortolotti F, Guido M, Bartolacci S, et al. Chronic hepatitis B in children after e antigen seroclearance: final report of a 29-year longitudinal study. HEPATOLOGY 2006;43(3):556-562.
67. Moreno MR OM, Millan A, Castillo I, Cabrerizo M, Jimenez FJ, Oliva H, et al. Clinical and histological outcome after hepatitis B e antigen to antibody seroconversion in children with chronic hepatitis B. HEPATOLOGY 1999;(29):572-575.
68. Stroffolini T, Mele A, Tosti ME, et al. The impact of the hepatitis B mass immunisation campaign on the incidence and risk factors of acute hepatitis B in Italy. J Hepatol 2000;33(6):980-985.
69. McMahon BJ, Holck P, Bulkow L, Snowball M. Serologic and clinical outcomes of 1536 Alaska Natives chronically infected with hepatitis B virus. Ann Intern Med 2001;135(9):759-768.
70. Colin JF, Cazals-Hatem D, Loriot MA, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B in homosexual men. HEPATOLOGY 1999(29):1306-1310.
71. Hsu YS, Chien RN, Yeh CT, et al. Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. HEPATOLOGY 2002;35(6):1522-1527.
72. Davis GL, Hoofnagle JH, Waggoner JG. Spontaneous reactivation of chronic hepatitis B virus infection. Gastroenterology 1984;86(2):230-235.
73. Fattovich G, Giustina G, Schalm SW, 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.
74. Niederau C, Heintges T, Lange S, et al. Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. New Eng J Med 1996;334(22):1422-1427.
75. de Jongh FE, Janssen HL, de Man RA, Hop WC, Schalm SW, van Blankenstein M. Survival and prognostic indicators in hepatitis B surface antigen-positive cirrhosis of the liver. [see comments]. Gastroenterology 1992;103(5):1630-1635.
76. Yu MW, Hsu FC, Sheen IS, et al. Prospective study of hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis in asymptomatic chronic hepatitis B virus carriers. Am J Epidemiol 1997;145(11):1039-1047.
77. Fattovich G, Brollo L, Giustina G, et al. Natural history and prognostic factors for chronic hepatitis type B. Gut 1991;32(3):294-298.
78. Fattovich G, Giustina G, Realdi G, Corrocher R, Schalm SW. Long-term outcome of hepatitis B e antigen-positive patients with compensated cirrhosis treated with interferon alfa. European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). HEPATOLOGY 1997;26(5):1338-1342.
79. Lin SM, Sheen IS, Chien RN, Chu CM, Liaw YF. Long-term beneficial effect of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection. HEPATOLOGY 1999;29(3):971-975.
80. Lau DT, Everhart J, Kleiner DE, et al. Long-term follow-up of patients with chronic hepatitis B treated with interferon alfa. Gastroenterology 1997;113(5):1660-1667.
81. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. N Engl J Med 2004;351(15): 1521-1531.
82. Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. HEPATOLOGY 2001;34(4 Pt 1):617-624.

83. Chan HL, Leung NW, Hussain M, Wong ML, Lok AS. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B in Hong Kong. HEPATOLOGY 2000; 31(3):763-768.
84. Lindh M, Andersson AS, Gusdal A. Genotypes, nt 1858 variants, and geographic origin of hepatitis B virus — large-scale analysis using a new genotyping method. J Infect Dis 1997;175(6):1285-1293.
85. Naoumov NV, Schneider R, Grotzinger T, al. e. Precore mutant hepatitis B virus infection and liver disease. Gastroenterology 1992;(102):538.
86. Grandjacques C, Pradat P, Stuyver L, et al. Rapid detection of genotypes and mutations in the pre-core promoter and the pre-core region of hepatitis B virus genome: correlation with viral persistence and disease severity. J Hepatol 2000;33(3):430-439.
87. Brunetto MR, Giarin MM, Oliveri F, et al. Wild-type and e antigen-minus hepatitis B viruses and course of chronic hepatitis. Proc Nat Acad Sci U S A 1991;88:4186-4190.
88. Lok AS, Akarca U, Greene S. Mutations in the pre-core region of hepatitis B virus serve to enhance the stability of the secondary structure of the pre-genome encapsidation signal. Proc Nat Acad Sci U S A 1994;91(9): 4077-4081.
89. Okamoto H, Tsuda F, Akahane Y, et al. Hepatitis B virus with mutations in the core promoter for an e antigen-negative phenotype in carriers with antibody to e antigen. J Virol 1994;68(12):8102-8110.
90. Brunetto MR, Oliveri F, Coco B, 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(2):263-270.
91. Liaw YF, Sheen IS, Chen TJ, Chu CM, Pao CC. Incidence, determinants and significance of delayed clearance of serum HBsAg in chronic hepatitis B virus infection: a prospective study. HEPATOLOGY 1991;13(4):627-631.
92. Ahn SH, Park YN, Park JY, et al. Long-term clinical and histological outcomes in patients with spontaneous hepatitis B surface antigen seroclearance. J Hepatol 2005;42(2):188-194.
93. 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(4):1084-1089.
94. Yuen MF, Wong DK, Fung J, et al. HBsAg Seroclearance in chronic hepatitis B in Asian patients: replicative level and risk of hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2008;135(4):1192-1199.
95. Huo TI, Wu JC, Lee PC, et al. Sero-clearance of hepatitis B surface antigen in chronic carriers does not necessarily imply a good prognosis. [see comments]. HEPATOLOGY 1998;28(1):231-236.
96. Yim HJ, Lok AS. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. HEPATOLOGY 2006; 43(2 Suppl 1):S173-S181.
97. Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B. Semin Liver Dis 2003;23(1):47-58.
98. Chen ZM, Liu BQ, Boreham J, Wu YP, Chen JS, Peto R. Smoking and liver cancer in China: case-control comparison of 36,000 liver cancer deaths vs 17,000 cirrhosis deaths. Int J Cancer 2003;107(1):106-112.
99. Yang HI, Lu SN, Liaw YF, et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. New Eng J Med 2002;347(3):168-174.
100. Harris RA, Chen G, Lin WY, Shen FM, London WT, Evans AA. Spontaneous clearance of high-titer serum HBV DNA and risk of hepatocellular carcinoma in a Chinese population. Cancer Causes Control 2003; 14(10):995-1000.
101. Iloeje U, Yang H, Su J, Jen C, You S, Chen C. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. Gastroenterology 2006;130(3):678-686.
102. Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. JAMA 2006; 295(1):65-73.
103. Strader DB. Understudied populations with hepatitis C. HEPATOLOGY 2002;36(5 Suppl 1):S226-S236.
104. Mimms LT, Mosley JW, Hollinger FB, et al. Effect of concurrent acute infection with hepatitis C virus on acute hepatitis B virus infection. [see comments]. BMJ. 1993;307(6912):1095-1097.
105. Liaw YF, Tsai SL, Chang JJ, et al. Displacement of hepatitis B virus by hepatitis C virus as the cause of continuing chronic hepatitis. Gastroenterology 1994;106(4):1048-1053.
106. Chu CM, Yeh CT, Liaw YF. Fulminant hepatic failure in acute hepatitis C: increased risk in chronic carriers of hepatitis B virus. Gut 1999;45(4): 613-617.
107. Liaw YF, Chen YC, Sheen IS, Chien RN, Yeh CT, Chu CM. Impact of acute hepatitis C virus superinfection in patients with chronic hepatitis B virus infection. Gastroenterology 2004;126(4):1024-1029.
108. 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(3):347-354.
109. Hadziyannis SJ. Hepatitis D. Clin Liver Dis 1999(3):309-325.
110. Gaeta GB, Stroffolini T, Chiaramonte M, et al. Chronic hepatitis D: a vanishing Disease? An Italian multicenter study. HEPATOLOGY 2000;32(4 Pt 1):824-827.
111. Caredda F, Rossi E, d'Arminio Monteforte A, et al. Hepatitis B virus-associated coinfection and superinfection with delta agent: Indistinguishable disease with different outcome. J Infect Dis 1985(151):925-928.
112. Fattovich G, Boscaro S, Noventa F, et al. Influence of hepatitis delta virus infection on progression to cirrhosis in chronic hepatitis type B. J Infec Dis 1987;155(5):931-935.
113. Fattovich G, Giustina G, Christensen E, et al. Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. The European Concerted Action on Viral Hepatitis (Eurohep). Gut 2000;46(3):420-426.
114. Housset C, Pol S, Carnot F, et al. Interactions between human immunodeficiency virus-1, hepatitis delta virus and hepatitis B virus infections in 260 chronic carriers of hepatitis B virus. HEPATOLOGY 1992;15(4):578-583.
115. Soriano V, Puoti M, Bonacini M, et al. Care of patients with chronic hepatitis B and HIV co-infection: recommendations from an HIV-HBV International Panel. AIDS 2005;19(3):221-240.
116. Alberti A, Clumeck N, Collins S, 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(5):615-624.
117. Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R, Jr., et al. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). Lancet 2002;360(9349):1921-1926.
118. Fiore AE, Wasley A, Bell BP. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2006;55(RR-7): 1-23.
119. Pawlotsky JM. Molecular diagnosis of viral hepatitis. Gastroenterology 2002;122(6):1554-1568.
120. Weiss J, Wu H, Farrenkopf B, et al. Real time TaqMan PCR detection and quantitation of HBV genotypes A-G with the use of an internal quantitation standard. J Clin Virol 2004;30(1):86-93.
121. Rehermann B, Ferrari C, Pasquinelli C, Chisari FV. The hepatitis B virus persists for decades after patients' recovery from acute viral hepatitis despite active maintenance of a cytotoxic T-lymphocyte response. Nat Med 1996;2(10):1104-1108.
122. Chu CJ, Hussain M, Lok AS. Quantitative serum HBV DNA levels during different stages of chronic hepatitis B infection. HEPATOLOGY 2002;36(6):1408-1415.
123. Prati D, Taioli E, Zanella A, et al. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. Ann Intern Med 2002;137(1): 1-10.
124. Liaw YF, Tai DI, Chu CM, Pao CC, Chen TJ. Acute exacerbation in chronic type B hepatitis: comparison between HBeAg and antibody-positive patients. HEPATOLOGY 1987;7(1):20-23.
125. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. HEPATOLOGY 2005;42(5):1208-1236.
126. Lok AS, Zoulim F, Locarnini S, et al. Antiviral drug-resistant HBV: standardization of nomenclature and assays and recommendations for management. HEPATOLOGY 2007;46(1):254-265.

127. Ono-Nita SK, Kato N, Shiratori Y, et al. YMDD motif in hepatitis B virus DNA polymerase influences on replication and lamivudine resistance: A study by in vitro full-length viral DNA transfection. HEPATOLOGY 1999;29(3):939-945.
128. Fung SK, Chae HB, Fontana RJ, et al. Virologic response and resistance to adefovir in patients with chronic hepatitis B. J Hepatol 2006;44(2): 283-290.
129. Yim HJ, Hussain M, Liu Y, Wong SN, Fung S, Lok A. Evolution of multi-drug resistant hepatitis B virus during sequential therapy. HEPATOLOGY 2006;44(3):703-712.
130. 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):312-323.
131. Brook MG, Karayiannis P, Thomas HC. Which patients with chronic hepatitis B virus infection will respond to alpha-interferon therapy? A statistical analysis of predictive factors. [see comments]. HEPATOLOGY 1989;10(5):761-763.
132. Perrillo RP, Schiff ER, Davis GL, 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. [see comments]. New Engl J Med 1990;323(5):295-301.
133. Lok AS, Wu PC, Lai CL, et al. A controlled trial of interferon with or without prednisone priming for chronic hepatitis B. Gastroenterology 1992;102(6):2091-2097.
134. Lai CL, Lok AS, Lin HJ, Wu PC, Yeoh EK, Yeung CY. Placebo-controlled trial of recombinant alpha 2-interferon in Chinese HBsAg-carrier children. Lancet 1987;2(8564):877-880.
135. Lai CL, Lin HJ, Lau JN, et al. Effect of recombinant alpha 2 interferon with or without prednisone in Chinese HBsAg carrier children. Q J Med 1991;78(286):155-163.
136. Lok AS, Lai CL, Wu PC, Leung EK. Long-term follow-up in a randomised controlled trial of recombinant alpha 2-interferon in Chinese patients with chronic hepatitis B infection. Lancet 1988;2(8606):298-302.
137. Jara P, Bortolotti F. Interferon-alpha treatment of chronic hepatitis B in childhood: a consensus advice based on experience in European children. J Pediatc Gastroenterol Nutr 1999;29(2):163-170.
138. Gregorio GV, Jara P, Hierro L, et al. Lymphoblastoid interferon alfa with or without steroid pretreatment in children with chronic hepatitis B: a multicenter controlled trial. HEPATOLOGY 1996;23(4):700-707.
139. Sokal EM, Conjeevaram HS, Roberts EA, et al. Interferon alfa therapy for chronic hepatitis B in children: a multinational randomized controlled trial. Gastroenterology 1998;114(5):988-995.
140. Lampertico P, Del Ninno E, Manzin A, 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):1621-1625.
141. Fattovich G, Farci P, Rugge M, et al. A randomized controlled trial of lymphoblastoid interferon-alpha in patients with chronic hepatitis B lacking HBeAg. HEPATOLOGY 1992;15(4):584-589.
142. 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-S136.
143. Pastore G, Santantonio T, Milella M, 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):221-225.
144. Papatheodoridis GV, Manesis E, Hadziyannis SJ. The long-term outcome of interferon-alpha treated and untreated patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. J Hepatol. 2001;34(2):306-313.
145. Lampertico P, Del Ninno E, Vigano M, et al. Long-term suppression of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B by 24-month interferon therapy. HEPATOLOGY 2003;37(4):756-763.
146. Manesis EK, Hadziyannis SJ. Interferon alpha treatment and retreatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. Gastroenterology 2001;121(1):101-109.
147. Perrillo R, Tamburro C, Regenstein F, et al. Low-dose, titratable interferon alfa in decompensated liver disease caused by chronic infection with hepatitis B virus. Gastroenterology 1995;109(3):908-916.
148. Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM, Waggoner JG, Park Y. Interferon alfa for patients with clinically apparent cirrhosis due to chronic hepatitis B. Gastroenterology 1993;104(4):1116-1121.
149. Lok AS, Chung HT, Liu VW, Ma OC. Long-term follow-up of chronic hepatitis B patients treated with interferon alfa. Gastroenterology 1993; 105(6):1833-1838.
150. 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):629-634.
151. 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):389-397.
152. Carreno V, Castillo I, Molina J, Porres JC, Bartolome J. Long-term follow-up of hepatitis B chronic carriers who responded to interferon therapy. J HEPATOLOGY 1992;15(1-2):102-106.
153. Yuen MF, Hui CK, Cheng CC, Wu CH, Lai YP, Lai CL. Long-term follow-up of interferon alfa treatment in Chinese patients with chronic hepatitis B infection: The effect on hepatitis B e antigen seroconversion and the development of cirrhosis-related complications. HEPATOLOGY 2001;34(1):139-145.
154. van Zonneveld M, Honkoop P, Hansen BE, et al. Long-term follow-up of alpha-interferon treatment of patients with chronic hepatitis B. HEPATOLOGY 2004;39(3):804-810.
155. Cooksley WG, Piratvisuth T, Lee SD, 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.
156. Chan HL, Leung NW, Hui AY, 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):240-250.
157. Marcellin P, Lau GK, Bonino F, 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):1206-1217.
158. Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. New Engl J Med 1999; 341(17):1256-1263.
159. Lai C, Chien R, Leung N, et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. N Engl J Med 1998;339(2):61-68.
160. Schalm SW, Heathcote J, Cianciara J, et al. Lamivudine and alpha interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection: a randomised trial. [see comments]. Gut 2000;46(4):562-568.
161. Liaw YF, Leung NW, Chang TT, et al. Effects of extended lamivudine therapy in Asian patients with chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. [see comments]. Gastroenterology 2000;119(1): 172-180.
162. Leung NW, Lai CL, Chang TT, 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): 1527-1532.
163. Chang TT, Lai CL, Chien RN, et al. Four years of lamivudine treatment in Chinese patients with chronic hepatitis B. J Gastroenterol Hepatol 2004;19(11):1276-1282.
164. Lok AS, Lai CL, Leung N, et al. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. Gastroenterology 2003;125(6): 1714-1722.
165. Chien RN, Liaw YF, Atkins M. Pretherapy alanine transaminase level as a determinant for hepatitis B e antigen seroconversion during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B. Asian Hepatitis Lamivudine Trial Group. HEPATOLOGY 1999;30(3):770-774.
166. Perrillo RP, Lai CL, Liaw YF, et al. Predictors of HBeAg loss after lamivudine treatment for chronic hepatitis B. HEPATOLOGY 2002;36(1):186-194.

167. Jonas MM, Kelley DA, Mizerski J, et al. Clinical trial of lamivudine in children with chronic hepatitis B. N Engl J Med 2002;346(22):1706-1713.
168. Sokal EM, Kelly DA, Mizerski J, et al. Long-term lamivudine therapy for children with HBeAg-positive chronic hepatitis B. HEPATOLOGY 2006; 43(2):225-232.
169. Tassopoulos NC, Volpes R, Pastore G, et al. Efficacy of lamivudine in patients with hepatitis B e antigen-negative/hepatitis B virus DNA-positive (precore mutant) chronic hepatitis B. Lamivudine Precore Mutant Study Group. HEPATOLOGY 1999;29(3):889-896.
170. 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):300-306.
171. Lok AS, Hussain M, Cursano C, et al. Evolution of hepatitis B virus polymerase gene mutations in hepatitis B e antigen-negative patients receiving lamivudine therapy. [see comments]. HEPATOLOGY 2000;32(5): 1145-1153.
172. 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(4 Pt 1):847-851.
173. Lau DT, Khokhar MF, Doo E, et al. Long-term therapy of chronic hepatitis B with lamivudine. HEPATOLOGY 2000;32(4 Pt 1):828-834.
174. Rizzetto M, Volpes R, Smedile A. Response of pre-core mutant chronic hepatitis B infection to lamivudine. J Med Virol 2000;61(3):398-402.
175. 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(1):219-226.
176. Papatheodoridis GV, Dimou E, Dimakopoulos K, 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(1): 121-129.
177. Schiff ER, Dienstag JL, Karayalcin S, 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):818-826.
178. Perrillo RP, Wright T, Rakela J, et al. A multicenter United States–Canadian trial to assess lamivudine monotherapy before and after liver transplantation for chronic hepatitis B. HEPATOLOGY 2001;33(2):424-432.
179. Villeneuve JP, Condreay LD, Willems B, et al. Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B. HEPATOLOGY 2000;31(1):207-210.
180. Yao FY, Bass NM. Lamivudine treatment in patients with severely decompensated cirrhosis due to replicating hepatitis B infection. [see comments]. J Hepatol 2000;33(2):301-307.
181. Fontana RJ, Hann HW, Perrillo RP, et al. Determinants of early mortality in patients with decompensated chronic hepatitis B treated with antiviral therapy. Gastroenterology 2002;123(3):719-727.
182. Dienstag JL, Cianciara J, Karayalcin S, et al. Durability of serologic response after lamivudine treatment of chronic hepatitis B. HEPATOLOGY 2003;37(4):748-755.
183. 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(4 Pt 1):803-806.
184. Lee KM, Cho SW, Kim SW, Kim HJ, Hahm KB, Kim JH. Effect of virological response on post-treatment durability of lamivudine-induced HBeAg seroconversion. J Viral Hepat 2002;9(3):208-212.
185. Ryu SH, Chung YH, Choi MH, et al. Long-term additional lamivudine therapy enhances durability of lamivudine-induced HBeAg loss: a prospective study. J Hepatol 2003;39(4):614-619.
186. Lee HC, Suh DJ, Ryu SH, et al. Quantitative polymerase chain reaction assay for serum hepatitis B virus DNA as a predictive factor for post-treatment relapse after lamivudine induced hepatitis B e antigen loss or seroconversion. Gut. 2003;52(12):1779-1783.
187. Chien RN, Yeh CT, Tsai SL, Chu CM, Liaw YF. Determinants for sustained HBeAg response to lamivudine therapy. HEPATOLOGY 2003; 38(5):1267-1273.
188. van Nunen AB, Hansen BE, Suh DJ, 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):420-424.
189. Fung SK, Wong F, Hussain M, Lok AS. Sustained response after a 2-year course of lamivudine treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. J Viral Hepat 2004;11(5):432-438.
190. Allen MI, Deslauriers M, Andrews CW, et al. Identification and characterisation of mutations in hepatitis B virus resistant to lamivudine. Lamivudine Clinical Investigation Group. HEPATOLOGY 1998;27(6):1670-1677.
191. Stuyver LJ, Locarnini SA, Lok A, et al. Nomenclature for antiviral-resistant human hepatitis B virus mutations in the polymerase region. HEPATOLOGY 2001;33(3):751-757.
192. 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(4 Pt 1):785-791.
193. Melegari M, Scaglioni PP, Wands JR. Hepatitis B virus mutants associated with 3TC and famciclovir administration are replication defective. HEPATOLOGY 1998;27(2):628-633.
194. Liaw YF, Chien RN, Yeh CT, Tsai SL, Chu CM. Acute exacerbation and hepatitis B virus clearance after emergence of YMDD motif mutation during lamivudine therapy. [see comments]. HEPATOLOGY 1999;30(2): 567-572.
195. Bartholomew MM, Jansen RW, Jeffers LJ, et al. Hepatitis-B-virus resistance to lamivudine given for recurrent infection after orthotopic liver transplantation. [see comments]. Lancet. 1997;349(9044):20-22.
196. Tipples GA, 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):714-717.
197. Liaw YF, Chien RN, Yeh CT. No benefit to continue lamivudine therapy after emergence of YMDD mutations. Antivir Ther 2004;9(2):257-2562.
198. Wong VW, Chan HL, Wong ML, Tam JS, Leung NW. Clinical course after stopping lamivudine in chronic hepatitis B patients with lamivudine-resistant mutants. Aliment Pharmacol Ther 2004;19(3):323-329.
199. Dienstag JL, Goldin RD, Heathcote EJ, et al. Histological outcome during long-term lamivudine therapy. Gastroenterology 2003;124(1):105-117.
200. Di Marco V, Marzano A, Lampertico P, et al. Clinical outcome of HBeAg-negative chronic hepatitis B in relation to virological response to lamivudine. HEPATOLOGY 2004;40(4):883-891.
201. Honkoop P, de Man RA, Niesters HG, Zondervan PE, Schalm SW. Acute exacerbation of chronic hepatitis B virus infection after withdrawal of lamivudine therapy. HEPATOLOGY 2000;32(3):635-639.
202. Marcellin P, Chang T, Lim SG, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. N Engl J Med 2003; 348(9):808-816.
203. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, 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(3):750-758.
204. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. N Engl J Med 2003;348(9):800-807.
205. Hadziyannis S, Tassopoulos N, Heathcote EJ, et al. Long-term (3-year) Therapy with Adefovir Dipivoxil for the Treatment of Hepatitis B e Antigen Negative Chronic Hepatitis B. N Eng J Med 2005;352(26): 2673-2681.
206. Hadziyannis S, Tassopoulos N, Heathcote E, et al. Long-term Therapy With Adefovir Dipivoxil for HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B for up to 5 Years. Gastroenterology 2006;131(6):1743-1751.
207. Schiff ER, Lai CL, Hadziyannis S, et al. Adefovir dipivoxil therapy for lamivudine-resistant hepatitis B in pre- and post-liver transplantation patients. HEPATOLOGY 2003;38(6):1419-1427.

208. Schiff E, Lai CL, Hadziyannis S, 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(3):349-360.
209. Peters MG, Hann H, Martin P, et al. Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. Gastroenterology 2004;126(1):91-101.
210. Lampertico P, Vigano M, Manenti E, Iavarone M, Sablon E, Colombo M. Low resistance to adefovir combined with lamivudine: a 3-year study of 145 lamivudine-resistant hepatitis B patients. Gastroenterology 2007; 133(5):1445-1451.
211. Rapti I, Dimou E, Mitsoula P, Hadziyannis SJ. Adding-on versus switching-to adefovir therapy in lamivudine-resistant HBeAg-negative chronic hepatitis B. HEPATOLOGY 2007;45(2):307-313.
212. Benhamou Y, Thibault V, Vig P, et al. Safety and efficacy of adefovir dipivoxil in patients infected with lamivudine-resistant hepatitis B and HIV-1. J Hepatol 2006;44(1):62-67.
213. Wu IC, Shiffman ML, Tong MJ, et al. Sustained hepatitis B e antigen seroconversion in patients with chronic hepatitis B after adefovir dipivoxil treatment: analysis of precore and basal core promoter mutants. Clin Infect Dis 2008;47(10):1305-1311.
214. Hadziyannis S, Sevastianos V, I. R. Outcome of HBeAg-negative chronic hepatitis B (CHG) 5 Years after Discontinuation of Long Term Adefovir Dipivoxil (ADV) Treatment [Abstract 18]. J Hepatol 2009;50(Suppl 1):S9.
215. Westland C, Yang H, Delaney IV WE, et al. Week 48 resistance surveillance in two phase 3 clinical studies of adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. HEPATOLOGY 2003;38(1):96-103.
216. Angus P, Vaughan R, Xiong S, et al. Resistance to adefovir dipivoxil therapy associated with the selection of a novel mutation in the HBV polymerase. Gastroenterology 2003;125(2):292-297.
217. Villeneuve JP, Durantel D, Durantel S, et al. Selection of a hepatitis B virus strain resistant to adefovir in a liver transplantation patient. J Hepatol 2003;39(6):1085-1089.
218. Locarnini S, Qi X, Arterburn S, et al. Incidence and predictors of emergence of Adefovir resistant HBV during four years of Adefovir Dipivoxil (ADV) Therapy for patients with chronic hepatitis B (CHB). J Hepatol 2005;42(Suppl 2):17.
219. Lee Y, Suh D, Lim Y, 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):1385-1391.
220. Fung SK, Andreone P, Han SH, et al. Adefovir-resistant hepatitis B can be associated with viral rebound and hepatic decompensation. J Hepatol 2005;43(6):937-943.
221. Tan J, Degertekin B, Wong SN, Husain M, Oberhelman K, Lok AS. Tenofovir monotherapy is effective in hepatitis B patients with antiviral treatment failure to adefovir in the absence of adefovir-resistant mutations. J Hepatol 2008;48(3):391-398.
222. Choe WH, Kwon SY, Kim BK, et al. Tenofovir plus lamivudine as rescue therapy for adefovir-resistant chronic hepatitis B in hepatitis B e antigen-positive patients with liver cirrhosis. Liver Int 2008;28(6):814-820.
223. Carrouee-Durantel S, Durantel D, Werle-Lapostolle B, et al. Suboptimal response to adefovir dipivoxil therapy for chronic hepatitis B in nucleoside-naive patients is not due to pre-existing drug-resistant mutants. Antivir Ther 2008;13(3):381-388.
224. Westland C, Delaney IV WE, Yang H, et al. Hepatitis B virus genotypes and virologic response in 694 patients in phase III studies of adefovir dipivoxil1. Gastroenterology 2003;125(1):107-116.
225. Ono SK, Kato N, Shiratori Y, et al. The polymerase L528M mutation cooperates with nucleotide binding-site mutations, increasing hepatitis B virus replication and drug resistance. J Clin Invest 2001;107(4):449-455.
226. Chang TT, Gish RG, de Man R, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. N Engl J Med 2006; 354(10):1001-1010.
227. Gish RG, Lok AS, Chang TT, et al. Entecavir therapy for up to 96 weeks in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. Gastroenterology 2007;133(5):1437-1444.
228. Leung N, Peng CY, Hann HW, et al. Early hepatitis B virus DNA reduction in hepatitis B e antigen-positive patients with chronic hepatitis B: A randomized international study of entecavir versus adefovir. HEPATOLOGY 2009;49(1):72-79.
229. Lai CL, Shouval D, Lok AS, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. N Engl J Med 2006;354(10): 1011-1020.
230. Chang TT, Gish RG, Hadziyannis SJ, et al. A dose-ranging study of the efficacy and tolerability of entecavir in Lamivudine-refractory chronic hepatitis B patients. Gastroenterology 2005;129(4):1198-1209.
231. Sherman M, Martin P, Lee W, et al. Entecavir results in continued virologic and biochemical improvement and HBeAg seroconversion through 96 weeks of treatment in lamivudine-refractory, HBeAg(+) chronic hepatitis B patients (ETV-026) [Abstract]. Gastroenterology 2006;130(Suppl 2):A765.
232. Sherman M, Yurdaydin C, Simsek H, et al. Entecavir therapy for lamivudine-refractory chronic hepatitis B: improved virologic, biochemical, and serology outcomes through 96 weeks. HEPATOLOGY 2008;48(1):99-108.
233. Shouval D, Lai CL, Chang TT, 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(2):289-295.
234. Colonno R, Rose R, Baldick C, et al. Entecavir resistance is rare in nucleoside naive patients with hepatitis B. HEPATOLOGY 2006;44(6): 1656-1665.
235. Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, et al. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naive patients is rare through 5 years of therapy. HEPATOLOGY 2009;49(5):1503-1514.
236. Tenney DJ, Levine SM, Rose RE, et al. Clinical emergence of entecavir-resistant hepatitis B virus requires additional substitutions in virus already resistant to Lamivudine. Antimicrob Agents Chemother 2004;48(9): 3498-3507.
237. Entecavir Package Insert. www.fda.gov.
238. Lai CL, Leung N, Teo EK, et al. A 1-year trial of telbivudine, lamivudine, and the combination in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. Gastroenterology 2005;129(2):528-536.
239. Lai CL, Gane E, Liaw YF, et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. N Engl J Med 2007;357(25):2576-2588.
240. Liaw YF, Gane E, Leung N, et al. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. Gastroenterology 2009;136(2):486-495.
241. Lai CL, Leung NWY, Teo EK, et al. Phase IIb extended-treatment trial of telbivudine (LDT) vs lamivudine vs combination treatment in hepatitis B patients: two year results [Abstract]. Gastroenterology 2005;128:A692.
242. Zeuzem S, Gane E, Liaw YF, 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(1):11-20.
243. Goncalves J, Laeufle r, Avila C. Increased Risk with Combination of Telbivudine and Pegylated-Interferon Alfa-2A in Study CLDT600A2406, Compared to Uncommon Rate with Telbivudine Monotherapy from the Novartis Global Database. J HEPATOLOGY 2009;50(Suppl 1):S329-S330.
244. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. N Engl J Med 2008; 359(23):2442-2455.
245. Heathcote EJ, Gane EJ, DeMan RA, et al. Two year tenofovir disoproxil fumarate (TDF) treatment and adefovir dipivoxil (ADV) switch data in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B (study 103), preliminary analysis [Abstract]. HEPATOLOGY 2008;48(Suppl 1):376A.
246. Marcellin P, Buti M, Krastev Z, et al. Two year tenofovir disoproxil fumarate (TDF) treatment and adefovir dipivoxil (ADV) switch data in HBeAg-negative patients with chronic hepatitis B (study 102), preliminary analysis [Abstract]. HEPATOLOGY 2008;48(Suppl):370A.
247. Ristig MB, Crippin J, Aberg JA, et al. Tenofovir disoproxil fumarate therapy for chronic hepatitis B in human immunodeficiency virus/hepatitis B virus-coinfected individuals for whom interferon-alpha and lamivudine therapy have failed. J Infect Dis 2002;186(12):1844-1847.

248. Peters MG, Andersen J, Lynch P, et al. Randomized controlled study of tenofovir and adefovir in chronic hepatitis B virus and HIV infection: ACTG A5127. HEPATOLOGY 2006;44(5):1110-1116.
249. Benhamou Y, Fleury H, Trimoulet P, et al. Anti-hepatitis B virus efficacy of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients. HEPATOLOGY 2006;43(3):548-555.
250. Dore GJ, Cooper DA, Pozniak AL, et al. Efficacy of tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral therapy-naive and -experienced patients coinfected with HIV-1 and hepatitis B virus. J Infect Dis 2004;189(7):1185-1192.
251. Kuo A, Dienstag JL, Chung RT. Tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B. Clin Gastroenterol Hepatol 2004;2(3):266-272.
252. van Bommel F, Wunsche T, Mauss S, et al. Comparison of adefovir and tenofovir in the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B virus infection. HEPATOLOGY 2004;40(6):1421-1425.
253. Sheldon J, Camino N, Rodes B, et al. Selection of hepatitis B virus polymerase mutations in HIV-coinfected patients treated with tenofovir. Antivir Ther 2005;10(6):727-734.
254. 254. Delaney IV WE, Ray AS, Yang H, et al. Intracellular metabolism and in vitro activity of tenofovir against hepatitis B virus. Antimicrob Agents Chemother 2006;50(7):2471-2477.
255. Amini-Bavil-Olyaee S, Herbers U, Sheldon J, Luedde T, Trautwein C, Tacke F. The rtA194T polymerase mutation impacts viral replication and susceptibility to tenofovir in hepatitis B e antigen-positive and hepatitis B e antigen-negative hepatitis B virus strains. HEPATOLOGY 2009;49(4):1158-1165.
256. Snow-Lampart A, Chappell BJ, Curtis M, et al. Week 96 resistance surveillance for HBeAg positive and negative subjects with chronic HBV infection randomized to receive tenofovir DF 300 mg qd [Abstract]. HEPATOLOGY 2008;48(Suppl):745A.
257. Verhelst D, Monge M, Meynard JL, et al. Fanconi syndrome and renal failure induced by tenofovir: a first case report. Am J Kidney Dis 2002;40(6):1331-1333.
258. Lim SG, Ng TM, Kung N, et al. A double-blind placebo-controlled study of emtricitabine in chronic hepatitis B. Arch Intern Med 2006;166(1):49-56.
259. Yoo BC, Kim JH, Chung YH, et al. Twenty-four-week clevudine therapy showed potent and sustained antiviral activity in HBeAg-positive chronic hepatitis B. HEPATOLOGY 2007;45(5):1172-1178.
260. Yoo BC, Kim JH, Kim TH, et al. Clevudine is highly efficacious in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B with durable off-therapy viral suppression. HEPATOLOGY 2007;46(4):1041-1048.
261. Kwon SY, Kim BK, Oh J, et al. Clevudine Myopathy in Patients with Chronic Hepatitis B. J HEPATOLOGY 2009:In press.
262. Seok JI, Lee DK, Lee CH, et al. Long-term therapy with clevudine for chronic hepatitis B can be associated with myopathy characterized by depletion of mitochondrial DNA. HEPATOLOGY. 2009;49(6):2080-2086.
263. Andreone P, Cursaro C, Gramenzi A, et al. A randomized controlled trial of thymosin-alpha1 versus interferon alfa treatment in patients with hepatitis B e antigen antibody—and hepatitis B virus DNA—positive chronic hepatitis B. HEPATOLOGY 1996;24(4):774-777.
264. Chien RN, Liaw YF, Chen TC, Yeh CT, Sheen IS. Efficacy of thymosin alpha1 in patients with chronic hepatitis B: a randomized, controlled trial. HEPATOLOGY 1998;27(5):1383-1387.
265. Mutchnick MG, Lindsay KL, Schiff ER, et al. Thymosin alpha1 treatment of chronic hepatitis B: results of a phase III multicentre, randomized, double-blind and placebo-controlled study. J Viral Hepat 1999;6(5):397-403.
266. Zavaglia C, Severini R, Tinelli C, et al. A randomized, controlled study of thymosin-alpha1 therapy in patients with anti-HBe, HBV-DNA-positive chronic hepatitis B. Dig Dis Sci 2000;45(4):690-696.
267. Chan HL, Tang JL, Tam W, Sung JJ. The efficacy of thymosin in the treatment of chronic hepatitis B virus infection: a meta-analysis. Aliment Pharmacol Ther 2001;15(12):1899-1905.
268. Sung JJ, Lai JY, Zeuzem S, et al. Lamivudine compared with lamivudine and adefovir dipivoxil for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B. J Hepatol 2008;48(5):728-735.
269. Hung CH, Lee CM, Lu SN, et al. Combination therapy with interferon-alpha and ribavirin in patients with dual hepatitis B and hepatitis C virus infection. J Gastroenterol Hepatol 2005;20(5):727-732.
270. 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(3):568-576.
271. Villa E, Grottola A, Buttafoco P, et al. High doses of alpha-interferon are required in chronic hepatitis due to coinfection with hepatitis B virus and hepatitis C virus: long term results of a prospective randomized trial. Am J Gastroenterol 2001;96(10):2973-2977.
272. Liu CJ, Chuang WL, Lee CM, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for the treatment of dual chronic infection with hepatitis B and C viruses. Gastroenterology 2009;136(2):496-504, e3.
273. Farci P, Mandas A, Coiana A, et al. Treatment of chronic hepatitis D with interferon alfa-2a. N Engl J Med 1994;330(2):88-94.
274. Farci P, Roskams T, Chessa L, et al. Long-term benefit of interferon alpha therapy of chronic hepatitis D: regression of advanced hepatic fibrosis. Gastroenterology 2004;126(7):1740-1749.
275. Niro G, Ciancio A, Gaeta GB, et al. Pegylated interferon alpha-2b as monotherapy or in combination with ribavirin in chronic hepatitis delta. HEPATOLOGY 2006;44(3):713-720.
276. Castelnau C, Le Gal F, Ripault MP, et al. Efficacy of peginterferon alpha-2b in chronic hepatitis delta: relevance of quantitative RT-PCR for follow-up. HEPATOLOGY 2006;44(3):728-735.
277. Lau DT, Doo E, Park Y, et al. Lamivudine for chronic delta hepatitis. HEPATOLOGY 1999;30(2):546-549.
278. Yurdaydin C, Bozkaya H, Onder FO, et al. Treatment of chronic delta hepatitis with lamivudine vs lamivudine + interferon vs interferon. J Viral Hepat 2008;15(4):314-321.
279. Di Martino V, Thevenot T, Colin JF, et al. Influence of HIV infection on the response to interferon therapy and the long-term outcome of chronic hepatitis B. Gastroenterology 2002;123(6):1812-1822.
280. Hoff J, Bani-Sadr F, Gassin M, Raffi F. Evaluation of chronic hepatitis B virus (HBV) infection in coinfected patients receiving lamivudine as a component of anti-human immunodeficiency virus regimens. Clin Infect Dis 2001;32(6):963-969.
281. Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, et al. Long-term incidence of hepatitis B virus resistance to lamivudine in human immunodeficiency virus-infected patients. HEPATOLOGY 2000;31:1030-1031.
282. Bani-Sadr F, Palmer P, Scieux C, Molina JM. Ninety-six-week efficacy of combination therapy with lamivudine and tenofovir in patients coinfected with HIV-1 and wild-type hepatitis B virus. Clin Infect Dis 2004;39(7):1062-1064.
283. Sheldon JA, Corral A, Rodes B, et al. Risk of selecting K65R in antiretroviral-naive HIV-infected individuals with chronic hepatitis B treated with adefovir. AIDS 2005;19(17):2036-2038.
284. Lin PF, Nowicka-Sans B, Terry B, et al. Entecavir exhibits inhibitory activity against human immunodeficiency virus under conditions of reduced viral challenge. Antimicrob Agents Chemother 2008;52(5):1759-1767.
285. McMahon MA, Jilek BL, Brennan TP, et al. The HBV drug entecavir — effects on HIV-1 replication and resistance. N Engl J Med 2007;356(25):2614-2621.
286. Sasadeusz J, Audsley J, Mijch A, et al. The anti-HIV activity of entecavir: a multicentre evaluation of lamivudine-experienced and lamivudine-naive patients. AIDS 2008;22(8):947-955.
287. 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(1):182-188.
288. Yeo W, Chan PK, Zhong S, et al. Frequency of hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy: a prospective study of 626 patients with identification of risk factors. J Med Virol 2000;62(3):299-307.

289. Yeo W, Johnson PJ. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. HEPATOLOGY 2006;43(2): 209-220.
290. Loomba R, Rowley A, Wesley R, et al. Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. Ann Intern Med 2008;148(7):519-528.
291. Cheng AL, Hsiung CA, Su IJ, et al. Steroid-free chemotherapy decreases risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in HBV-carriers with lymphoma. HEPATOLOGY 2003;37(6):1320-1328.
292. Yeo W, Chan TC, Leung NW, et al. Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. J Clin Oncol 2009;27(4):605-611.
293. Ostuni P, Botsios C, Punzi L, Sfriso P, Todesco S. Hepatitis B reactivation in a chronic hepatitis B surface antigen carrier with rheumatoid arthritis treated with infliximab and low dose methotrexate. Ann Rheum Dis 2003;62(7):686-687.
294. 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(9):1363-1365.
295. Lau GK, He ML, Fong DY, et al. Preemptive use of lamivudine reduces hepatitis B exacerbation after allogeneic hematopoietic cell transplantation. HEPATOLOGY 2002;36(3):702-709.
296. Lau GK, Yiu HH, Fong DY, et al. Early is superior to deferred preemptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy. Gastroenterology 2003;125(6):1742-1749.
297. Rossi G, Pelizzari A, Motta M, Puoti M. Primary prophylaxis with lamivudine of hepatitis B virus reactivation in chronic HbsAg carriers with lymphoid malignancies treated with chemotherapy. Br J Haematol 2001; 115(1):58-62.
298. Chan TM, Fang GX, Tang CS, Cheng IK, Lai KN, Ho SK. Preemptive lamivudine therapy based on HBV DNA level in HBsAg-positive kidney allograft recipients. HEPATOLOGY 2002;36(5):1246-1252.
299. Hsu C, Hsiung CA, Su IJ, et al. A revisit of prophylactic lamivudine for chemotherapy-associated hepatitis B reactivation in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized trial. HEPATOLOGY 2008;47(3):844-853.
300. Hui CK, Cheung WW, Au WY, et al. Hepatitis B reactivation after withdrawal of pre-emptive lamivudine in patients with haematological malignancy on completion of cytotoxic chemotherapy. Gut 2005;54(11): 1597-1603.
301. Kondili LA, Osman H, Mutimer D. The use of lamivudine for patients with acute hepatitis B (a series of cases). J Viral Hepat 2004;11(5):427-431.
302. Tillmann HL, Hadem J, Leifeld L, et al. Safety and efficacy of lamivudine in patients with severe acute or fulminant hepatitis B, a multicenter experience. J Viral Hepat 2006;13(4):256-263.
303. Kumar M, Satapathy S, Monga R, et al. A randomized controlled trial of lamivudine to treat acute hepatitis B. HEPATOLOGY 2007;45(1):97-101.
304. Tassopoulos NC, Koutelou MG, Polychronaki H, Paraloglou-Ioannides M, Hadziyannis SJ. Recombinant interferon-alpha therapy for acute hepatitis B: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. J Viral Hepat 1997;4(6):387-394.