

Behandling af hepatitis B virus (HBV)

En guideline (version 8. udgave juni 2018)

Indhold

Om denne udgave	2
Medlemmer	2
Forekomst.....	4
Udredning	4
Normal området for ALAT ved kronisk viral hepatitis	5
Forløb	5
Akut hepatitis B.....	6
Opfølgning af patienter med kronisk hepatitis B	6
Opfølgning af patienter med kronisk hepatitis B og cirrose.....	7
Behandling.....	7
Indikation for behandling (A1).....	8
Behandlingsmål.....	8
Prædiktorer for respons.....	8
Behandlingsstrategi.....	9
Behandlingskontrol.....	9
Behandlingssvigt	9
Præparatvalg.....	10
Konklusion vedrørende behandling	10
Behandling af særlige patientgrupper.....	11
Patienter med samtidig HCV infektion	11
Patienter med samtidig HDV infektion	11
Patienter med samtidig HIV infektion.....	11
Behandling af gravide og graviditet under behandling	12
Forebyggende behandling før immunsuppressiv behandling	12
Valg af behandling ved resistent hepatitis B.....	13
Referenceliste.....	13

Om denne udgave

Udarbejdet af en arbejdsgruppe nedsat af Dansk Selskab for Infektionsmedicin og Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi

Medlemmer

Overlæge, ph.d. Nina Weis (formand)
Infektionsmedicinsk afdeling
Hvidovre Hospital

Overlæge, dr.med. Mette Rye Clausen
Hepatologisk afdeling
Rigshospitalet

Professor, overlæge, ph.d. Peer Brehm Christensen
Infektionsmedicinsk afdeling
Odense Universitetshospital

Overlæge, ph.d. Henrik Krarup
Gastroenterologisk afdeling og Afsnit for Molekylær Diagnostik, Klinisk Biokemi
Ålborg Universitetshospital

Overlæge, dr.med. Alex Lund Laursen
Infektionsmedicinsk afdeling
Aarhus Universitetshospital, Skejby

Overlæge, ph.d. Lone Galmstrup Madsen
Medicinsk afdeling
Sjællands Universitetshospital, Køge

Hepatitis B skyldes infektion med hepatitis B virus (HBV)	
Prævalens i Danmark	11.000 personer > 15 år (2008)
Smittemåde	Kontakt med inficeret blod, sæd og andre kropsskreter, primært ved perinatal smitte fra inficeret mor til barn, seksuel kontakt, deling af inficeret "værktøj" (kanyler, sprøjter eller andet til injektion i forbindelse med stofbrug), stikuheld
Risikogrupper	Børn, født af HBV inficerede mødre, sexpartnere til inficerede personer, personer med multiple sexpartnere, mænd som har sex med mænd, personer med tidligere eller aktuelt intravenøst stofbrug, husstandskontakter til inficerede personer, beboere og personale på institutioner for udviklingshæmmede personer og rejsende til lande med intermediær eller høj prævalens af hepatitis B
Inkubationstid	45-160 dage (gennemsnit 120 dage)
Symptomer på akut infektion	Feber, ikterus, træthed, appetitløshed, kvalme, opkastning, mavesmerter, ledsmerter, lys (kit) farvet afføring
Risiko for udvikling af kronisk infektion	Blandt uvaccinerede: > 90% spædbørn, 25-50% af børn 1-5 år, og 5-10% af ældre børn og voksne
Naturhistorie	Flertallet kommer sig uden mén efter en akut infektion; 15-25% af patienter med kronisk hepatitis udvikler levercirrose, leversvigt eller levercancer
Serologiske test for akut infektion	HBsAg og IgM anti-HBc
Serologiske test for kronisk infektion	HBsAg
Screenings anbefaling for kronisk infektion	Børn født af mødre med kronisk hepatitis B, indvandrere fra områder uden for Nordeuropa, mænd, som har sex med mænd, tidligere eller aktuelt intravenøst stofbrug, seksualpartnere til personer med kronisk hepatitis B, husstands- medlemmer til personer med kronisk hepatitis B, patienter i kronisk hæmodialysebehandling, patienter forud for behandling med biologiske lægemidler og kemoterapi, patienter med forhøjet ALAT (>50 IU/l mænd og 35 IU/l kvinder), HCV-og HIV-inficerede patienter, patienter med cirrose, patienter med primær levercancer
Behandling	Nukleosidanalogue mhp supprimering af HBV hos patienter med kronisk hepatitis B. Behandlings-indikation afhænger af HBV-DNA niveau, ALAT niveau og histologisk vurdering (F2)
Vaccinations anbefaling	Hyppigst 3 vacciner til tiden 0,1 og 6 måneder

Forekomst

Forekomsten af hepatitis B i Danmark var per 1. januar 2008 estimeret til at være 0,24% blandt personer ældre end 15 år svarende til ca. 11.000 personer. Halvdelen af disse var udiagnosticeret og kun 17% var henvist til specialafdeling (1). Hovedparten af disse patienter har anden etnisk oprindelse end dansk. Ca. halvdelen af patienterne stammer fra landene omkring Middelhavet og den nære orient, især Tyrkiet, mens ca. en tredjedel kommer fra Fjernøsten, mest Vietnam, Thailand og Kina (2). Patienterne formodes langt overvejende smittet ved fødslen eller tidligt i barndommen. Blandt etniske danskere er den hyppigste smitemåde seksuel kontakt. Grupper med øget forekomst fremgår af nedenstående liste.

Det vurderes, at prævalencen af kronisk hepatitis B virus (HBV) infektion i Danmark har været stigende de sidste 10 år - ikke som følge af øget incidens i Danmark som sådan, men på grund af øget indvandring fra hepatitis B endemiske områder (3). Verdenssundhedsorganisationen WHO har i sit globale strategi dokument fra 2016 sat som mål at kronisk hepatitis B skal være under kontrol i 2030 (4). I 2030 skal HBV incidensen være reduceret med 90 %, den hepatitis B relaterede mortalitet med 65%, 90% af befolkningen skal være vaccineret mod hepatitis B, 90% af hepatitis B populationen diagnosticeret og 80% af tilgængelige patienter skal være behandlet. Danmark har tilsluttet sig denne strategi, men en konkret national handlingsplan er endnu ikke udformet.

Udredning

Følgende bør undersøges med henblik på kronisk hepatitis B (A1):

- Børn født af mødre med kronisk hepatitis B
- Alle indvandrere fra områder uden for Nordeuropa
- Mænd, der har sex med mænd
- Stofmisbrugere
- Seksualpartnere til personer med kronisk hepatitis B
- Husstandsmedlemmer til personer med kronisk hepatitis
- Personer med Down's syndrom, også hjemmeboende
- Alle beboere i institutioner for udviklingshæmmede, der bor under husstandslignende forhold sammen med personer med kronisk hepatitis B
- Patienter i kronisk hæmodialysebehandling
- Patienter med hæmofili, som har modtaget faktorpræparater før effektiv varmebehandling (1984)
- Patienter forud for behandling med biologiske stoffer (fx monoklonale antistoffer, TNF-alfa- og interleukin 1 blokerende behandling)
- Patienter forud for kemoterapi
- Patienter med forhøjet ALAT (>50 IU/l mænd og 35 IU/l kvinder)
- HCV-inficerede patienter
- HIV-inficerede patienter
- Patienter med cirrose
- Patienter med primær levercancer

Normal området for ALAT ved kronisk viral hepatitis

Der er i Skandinavien indført et normalområde for ALAT, hvor øvre normalgrænse er 70 IU/l hos mænd og 50 IU/l hos kvinder. Disse grænser er u hensigtsmæssige til vurdering af patienter med leversygdom. Internationalt har flere store studier vist, at normale personer og hepatitis patienter helbredt for infektion har en øvre normalgrænse på 30 IU/l for mænd og 19 IU/l for kvinder (3,4). Imidlertid er de fleste behandlingsstudier gennemført med normalgrænser på 50 IU/l for mænd og 35 IU/l for kvinder, og det er disse grænser, der lægges til grund for nærværende rekommandationer (5). De europæiske guidelines for hepatitis B bruger en fælles øvre normalgrænse begge køn på 40 IU/l (6).

Forløb

Kronisk hepatitis B er en dynamisk sygdom, hvis forløb kan inddeles i 4 – 5 faser (7,8). Traditionelt har man skematisk inddelt kronisk hepatitis B i fem faser, vurderet ud fra tilstedeværelse af HBeAg, HBV-DNA niveau, ALAT værdi og tilstedeværelse eller fravær af lever inflammation. I de kliniske retningslinjer fra the European Association for the Study of the Liver (EASL) (6) er nomenklaturen for kronisk hepatitis B revideret, således at den i stedet baseres på de to hovedkarakteristika for kronicitet: infektion versus hepatitis. Selv med denne nomenklatur er det ikke sikkert, at alle patienter kan klassificeres ud fra en enkelt måling af HBeAg, HBV-DNA og ALAT niveau, men at disse må gentages, eller – hvis gentagne målinger fortsat ikke endeligt afklarer klassifikationen – at man helt må individualisere forløbet. De forskellige faser af kronisk hepatitis B er ikke nødvendigvis sekventielle.

Fase 1: HBeAg-positiv kronisk HBV infektion ("Immuntolerance fasen") er kendetegnet ved, at patienterne er HBeAg positive, har højt serum HBV-DNA ($\geq 10^8$ IU/ml), har normal eller kun let forhøjet ALAT (K ≤ 35 U/l; M ≤ 50 U/l) og en leverbiopsi med ingen eller kun let inflammatorisk aktivitet og ingen eller let fibrose. I denne fase findes børn, som er smittet vertikalt eller horisontalt tidligt i barndommen.

Fase 2: HBeAg-positiv kronisk hepatitis B ("Den immunreaktive fase") er kendetegnet ved, at patienterne er HBeAg positive, har lavere serum HBV-DNA (10^6 – 10^7 IU/ml), har forhøjet eller svingende ALAT og en leverbiopsi med moderat eller svær inflammatorisk aktivitet og udvikling af fibrose. Denne tilstand kan vare fra uger til år. Typisk vil patienter gå fra immuntolerance fasen over i denne fase, ligesom patienter smittet som voksne ofte går direkte over i denne fase.

Fase 3: HBeAg-negativ kronisk HBV infektion ("Den inaktive HBV bærertilstand") kan følge HBeAg serokonvertering til anti-HBe og er kendetegnet ved, at patienterne har lavt ($\leq 10^3$ IU/ml) eller umåleligt serum HBV-DNA, har normal ALAT og en leverbiopsi med minimal inflammatorisk aktivitet og varierende grader af fibrose, fra let fibrose til cirrose. Denne tilstand er for de fleste patienter stationær og lig med en god prognose. En ½ - 3% pr. år vil spontant serokonvertere fra HBsAg til anti-HBs.

Fase 4: HBeAg-negativ kronisk hepatitis B ("Reaktiveringsfasen" eller "HBeAg negativ kronisk aktiv HBV") er karakteriseret ved periodevis reaktivering eller vedvarende aktiv kronisk HBV med svingende ALAT, serum HBV-DNA ($\geq 10^4$ IU/ml), lejlighedsvis reversering af anti-HBe til HBeAg og leverbiopsi med progression af fibrose til cirrose og risiko for udvikling af komplikationer, som dekomenseret cirrose eller hepatocellulært carcinom. For med sikkerhed at kunne skelne den inaktive HBV bærertilstand fra reaktiveringsfasen er en nøje monitorering af patienterne nødvendig. Kontrol af ALAT og HBV-DNA hver 3. måned i et år og derefter hver 3.–12. måned, afhængig af sygdoms-aktivitet.

Fase 5: HBsAg negativ fase ("Okkult hepatitis B") efter tab af HBsAg i blodet forekommer med lavt til umåleligt serum HBV-DNA, men påviselig HBV-DNA i levervævet. Den kliniske relevans af okkult hepatitis B er usikker, men i forbindelse med immunsuppression kan tilstanden reaktiveres (9).

Akut hepatitis B

Diagnosen stilles i de fleste tilfælde på baggrund af anamnese, betydelig forhøjede transaminaser og påvisning af HBsAg. I enkelte tilfælde kan der være behov for at supplere med anti-HBc IgM, hvis der er en mistanke om hepatitis B, og patienten er HBsAg negativ (befinder sig i det diagnostiske vindue, hvor HBsAg er blevet negativ og anti-HBs endnu ikke positiv). Der er nu under 30 anmeldte tilfælde af akut hepatitis B om året i Danmark. Mortaliteten er $<1\%$. Patienterne vurderes ud fra klinik og leverens syntesefunktion, leverbiopsi er ikke indiceret. Ved koagulationsfaktorer under 0,40 (INR $>1,7$) bør patienten indlægges til observation på specialafdeling. Behandlingen er symptomatisk, men ved mistanke om begyndende fulminant hepatitis (koagulations-faktorer $<0,25$; INR $>2,0$) eller begyndende hepatisk encefalopati bør patienten overflyttes til transplantationsafdeling, hvor behandling med nukleosidanaloger kan overvejes.

Opfølgning af patienter med kronisk hepatitis B

Alle patienter positive for HBsAg eller HBV-DNA skal vurderes på afdeling med specialfunktion. I forbindelse med journaloptagelse klarlægges smitteforhold og smittetidspunkt om muligt, misbrugsproblemer, co-morbiditet og sociale forhold.

Leverstatus vurderes ved objektiv undersøgelse og ud fra biokemi: ALAT (evt. ASAT), bilirubin, basisk fosfatase, koagulationsfaktor II, VII, X /INR, albumin og alfa-fetoprotein (AFP). Der bør desuden ske en vurdering af hæmatologiske forhold med hæmoglobin, trombocytter og leukocytal.

Kontrol af HBV-DNA er vigtig for diagnosen, behandlingsindikation og efterfølgende monitorering.

Patienten skal screenes for HDV, HCV og HIV co-infektion og udredes for samtidig alkoholisk -, autoimmun - eller metabolisk leversygdom. Patienten bør screenes for eventuel anden underliggende leverlidelse med immunoglobuliner, ANA, SMA, AMA, HbA1c og ferritin og jern/transferrinmætning. Der tilrådes undersøgelse for tidligere hepatitis A og såfremt patienten ikke tidligere har haft hepatitis A, anbefales vaccination.

Efter de initiale undersøgelser vil man i de fleste tilfælde undersøge for tilstedeværelsen af fibrose/cirrose. Guldstandard for undersøgelse for fibrose er histologisk undersøgelse ved

leverbiopsi, som er en invasiv undersøgelse med sjældne, men alvorlige komplikationer hvorfor denne undersøgelse sjældent er første valg (10). Som regel bestemmes fibrosegraden ved non-invasive metoder, som generelt er bedre til at forudsige cirrose (Metavir 4) end betydende fibrose (Metavir 2-3) (11). Den mest udbredte og bedst validerede metode er Transient Elastografi (TE), som er god til at udelukke betydende fibrose (TE <6,0 kPa for hepatitis B patienter) (A1). Ved normale lever enzymer er en gentagen valid scanning >9 kPa udtryk for betydende fibrose. Ved forhøjet ALAT (men <5 x øvre normalgrænse) skal cut-off øges til 12 kPa, og ved ALAT > 10 x øvre normalgrænse er TE ikke pålidelig til at bestemme fibrosegrad (11).

Ved anvendelse af elastiometrisk måling (Fibroscan) foreslås, at 6,0 kPa, målt efter 2 timers faste, vælges som øvre normalgrænse (HBV patienter). Ved *forhøjede værdier* gentages undersøgelsen, med patienten fastende i 2 timer, efter 1-3 måneder.

Alle patienter, med klinisk og biokemisk oplagt cirrose, kan dog behandles umiddelbart.

Reproducerbare målinger mellem 6 kPa og 9 kPa hhv. 12 kPa (jf. ovenfor) bør udredes yderligere, typisk med leverbiopsi (såfremt dette vil have klinisk konsekvens). Værdier >9 kPa hhv. 12 kPa vil indicere betydende fibrose (Metavir ≥F2) og dermed indikation for behandling. Værdier ≥17 kPa, hvor andre årsager til øget leverstivhed kan udelukkes, inflammation i leveren, højresidig hjerteinsufficiens m.v., skyldes med høj sandsynlighed cirrose(12),(13). Disse patienter bør følges og behandles som patienter med cirrose, og leverbiopsi vil ofte kunne undlades.

Da visse grupper af patienter med kronisk hepatitis B har øget forekomst af hepatocellulært carcinom (HCC), også uden at have udviklet cirrose, bør man for patienter med familær ophobning af HCC, asiatiske patienter over 40-50 år overveje screening med alfa-føtoprotein (AFP) og UL-scanning af leveren, som anført under cirrose. Et nyt studie tyder på, at PAGE-B score (baseret på køn, alder og trombocytal) kan anvendes til at estimere risiko for HCC, også for ubehandlede kaukasiske patienter (14). Implementering i Danmark afventer dog national validering.

Opfølgning af patienter med kronisk hepatitis B og cirrose

Alle patienter med HBV cirrose skal behandles (se nedenfor) (8),(15),(16). Foruden almindelig blodprøvekontrol med ALAT, bilirubin, basisk fosfatase, faktor II,VII,X/INR, albumin, hæmoglobin, trombocyt - og leukocytal, kontrolleres AFP og UL-scanning af leveren halvårligt (17) og gastroskopi med henblik på varicer hvert 2. år.

Hos patienter med fibroscanningsværdi <20 kPa og trombocytal over $150 \times 10^9/L$ vil sandsynligheden for forekomst af varicer være meget lav og screening med gastroskopi derfor ikke nødvendig (18).

Patienter med cirrose bør vurderes af gastroenterolog/hepatolog med henblik på optimering af cirrosebehandling og vurdering af indikation for transplantation.

Behandling

Evaluering, kontrol og i særdeleshed behandling af patienter med hepatitis B kræver ekspertise og skal foregå på afdelinger med specialfunktion.

Formålet med behandling er at forhindre cirroseudvikling, dekomensation og HCC. Disse mål kan i et vist omfang opnås ved at reducere HBV-DNA til <10-20 IU/ml, hvilket medfører reduktion i histologisk aktivitet og normalisering af ALAT. Derimod synes fuldstændig eradikation af HBV endnu ikke mulig på grund af tilstedeværelsen af cccDNA i leveren.

Indikation for behandling (A1)

Indikationerne for behandling er de samme for HBeAg positiv og anti-HBe positiv kronisk hepatitis B og baseres på kombinationen af 3 kriterier: HBV-DNA niveau, ALAT niveau og histologisk vurdering (inflammatorisk grad og fibrose stadie).

- Behandling bør påbegyndes, hvis fibroskanning viser > 9 kPa hhv. 12 kPa eller en biopsi viser inflammationsgrad \geq A2 og/eller fibrose stadium \geq F2 (19),(20) og der er enten HBV-DNA > 2000 IU/ml eller ALAT over øvre normal grænse.
- Ligeledes bør patienter med HBV-DNA > 20.000 IU/ml og ALAT > 2 x øvre normal værdi og normal fibroskanning udredes med leverbiopsi mhp. evt. start af behandling. *Se punkt 6 for vurdering af behandlingsindikation.*
- Behandling bør også overvejes, hvis patienten har en familieanamnese med HCC eller er gravid. *Se punkt 10 for behandling af særlige patientgrupper.*

Evidensniveau for rekommandationer for antiviral behandling ved kronisk hepatitis B:

Rekommandationer	Evidens niveau	Anbefaling
Patienter med kronisk hepatitis B med histologisk inflammation \geq A2 og/eller fibrose stadium \geq F2 og samtidig enten HBV-DNA > 2000 IU/ml eller ALAT over øvre normal grænse.	1	A
Patienter med klinisk eller histologisk cirrose og kronisk hepatitis B (positiv HBV-DNA) uanset ALAT niveau	1	A
Gravide kvinder med høj HBV-DNA > 200.000 IU/ml eller HBsAg > 10.000 IU/ml bør antiviral behandles med tenoforvir fra gestationsuge 26-28 og i op til 12-(24) uger efter fødslen	1	A

Behandlingsmål

- Umåleligt HBV-DNA (<10-20 IU/ml)
- Serokonvertering HBeAg/anti-HBe
- Normalisering af ALAT
- Normalisering af leverhistologi
- Serokonvertering HBsAg/anti-HBs

Prædiktorer for respons

- Faktorer, der før behandling er prædiktive for HBeAg serokonvertering, er lavt HBV-DNA ($\leq 10^7$ IU/ml), højt ALAT (≥ 3 x øvre normalniveau) og høj aktivitetsscore på leverbiopsi ($\geq A2$).
- HBV genotype A og B responderer bedre på interferonbehandling sammenlignet med genotype C og D. HBV genotyper har ingen indflydelse på respons ved nukleosid-behandling.

Behandlingsstrategi

Behandling kan være tidsbegrænset eller vedvarende. Kun med interferon er der en endelig tidsbegrænsning, fx 48 uger. Behandling med nukleosidanaloger kan gøres tidsbegrænset til fx 12 måneders behandling efter HBeAg serokonvertering, men der kan ikke sættes nogen tidsgrænse forud for behandlingen. Anti-HBe positive patienter med cirrose, der sættes i behandling med nukleosidanalog, må forventes at skulle behandles livslangt, med mindre der opnås HBsAg serokonvertering.

Behandlingskontrol

Hos patienter i interferonbehandling kontrolleres hæmatologi, nyrefunktion, ALAT, bilirubin, basisk fosfatase, faktor II, VII og X /INR, albumin, TSH og HBV-DNA niveau. Hæmatologi, levertal og nyrefunktion kontrolleres efter 1, 2 og 4 uger, herefter hver 4. uge til behandlingsophør. TSH kontrolleres hver 3. måned, ligesom HBV-DNA niveauet kontrolleres hver 3. måned. Måling af kvantitativ HBsAg anbefales ved behandlingsstart og efter 12 og 24 uger (21).

Hos patienter i nukleosidanalog behandling kontrolleres hæmatologi, nyrefunktion, ALAT, bilirubin, basisk fosfatase, fosfat, faktor II, VII og X /INR, albumin og HBV-DNA niveau. Hæmatologi, levertal og nyrefunktion kontrolleres 1 måned efter start og herefter hver 3. måned. HBV-DNA niveauet kontrolleres hver 3. måned. Efter 2 års velkontrolleret behandling kan man hos stabile patienter overveje at skifte til kontrol hver 6. måned (15).

Behandlingssvigt

Ved behandlingssvigt vurderes *altid* patientens kompliance. Forudsat patienterne er kompliance, skelnes der ved nukleosidanaloger mellem 3 forskellige situationer (7):

1. Primært non-respons, hvor HBV-DNA er uændret eller falder $<1 \log_{10}$ efter 12 ugers behandling.
2. Partielt virologisk respons, hvor HBV-DNA fortsat er positiv efter 24 ugers behandling.
3. Virologisk resistensudvikling (*virological breakthrough*) under behandling ses som virologisk gennembrud med stigning i HBV-DNA med $>1 \log_{10}$ over nadir efter at have opnået initialt respons. Ved tæt monitorering kan resistensudvikling påvises før biokemisk gennembrud med vedvarende stigning i ALAT under behandling. Ved genotypisk resistens påvises i polymerasegenet mutation, som er vist at medføre nedsat følsomhed for behandlingen. Endelig taler man om fænotypisk resistens, hvis mutationen i polymerasegenet i en *in vitro* test er vist at nedsætte følsomheden for behandlingen. Ved virologisk resistensudvikling skal skiftes til andet præparat. Der er ved 8 års opfølgning af tenofovir behandling ikke påvist udvikling af resistens (22).

Præparatvalg

Interferon

Pegylet interferon alfa-2a: 180 µg/uge i 48 uger.

Nukleosidaloger

Entecavir: 0.5 - 1 mg/dagligt

Tenofovir disoproxil: 245 mg/dagligt

Tenofovir alafanamid: 50 mg/daglig

Lamivudin: 100 mg/dagligt

Pegylet interferon alfa-2a har den fordel, at behandlingen er tidsbegrænset. Der er ikke resistensudvikling, og HBeAg serokonvertering er vedvarende og ses hos op til 30 % af behandlede patienter (8). Interferon bør ikke bruges til patienter med cirrose. Som anført responderer HBV genotype A og B bedre på interferonbehandling sammenlignet med genotype C og D. Behandlingsvalg bør dog ikke udelukkende baseres på HBV genotype.

Entecavir er særdeles potent, med meget begrænset resistensudvikling hos tidligere ubehandlede patienter (23). De fleste opnår umåleligt HBV-DNA (<10-20 IU/ml) under behandling. Patienter med lamivudin-resistens behandles med 1 mg/dagligt, men alligevel ses resistensudvikling. Entecavir er derfor ikke førstevalgsbehandling til patienter med lamivudin-resistens. Der er få bivirkninger.

Tenofovir er særdeles potent uden påvist resistensudvikling. De fleste opnår umåleligt HBV-DNA (<10-20 IU/ml) under behandling (24). Tenofovir eksisterer som tenofovirdisoproxil og tenofoviralafanamid (TAF) (25). Lamivudin-resistente stammer er fuldt følsomme for tenofovir, hvorfor tenofovir i dag er førstevalgsbehandling ved lamivudin-resistens (26). Nyrefunktionen og s-fosfat skal monitoreres under behandling, men ellers er der meget få bivirkninger. Tenofovirdisoproxil er førstevalget, men ved påvirket nyrefunktion og/eller osteoporose skal TAF anvendes. Ved kreatinclearance < 30 ml/min er også TAF kontraindiceret. I stedet bør anvendes entecavir i nedsat dosering.

Lamivudin har været det mest anvendte stof i behandlingen af hepatitis B, men er ikke længere førstevalgsbehandling (27). Op mod 70 % opnår umåleligt HBV-DNA (<10-20 IU/ml) under behandling, men hovedparten udvikler resistens under vedvarende behandling (28,29). Ved planlagt kort profylaktisk behandling, fx patienter som skal i immun suppressiv behandling eller i kombinationsbehandling, kan lamivudin stadig have en plads. Der er få bivirkninger.

Konklusion vedrørende behandling

HBeAg positiv kronisk hepatitis B uden cirrose, men med indikation for behandling

Pegylet interferon alfa-2a 180 µg/uge i 48 uger anbefales, hvis patienten har genotype A eller B og har ALAT forhøjelse > 2 x øvre normalværdi. Et ligeværdigt alternativ er behandling med entecavir 0,5 mg/dagligt eller tenofovir 245 mg/dagligt i mindst 1 år eller til 6–12 måneder efter HBeAg serokonvertering.

HBeAg negativ kronisk hepatitis B uden cirrose, men med indikation for behandling.

Entecavir 0,5 mg/dagligt eller tenofovir 245 mg/dagligt. Der findes ikke data vedrørende behandlingsvarighed, som bør være vedvarende. Hvis der kommer serokonvertering af HBsAg til anti-HBs kan behandlingen stoppes 6-12 måneder efter serokonvertering, under fortsat tæt kontrol mhp. serorevertering til HBsAg positiv.

Pegylet interferon alfa-2a 180 µg/uge i 48 uger, forud for nukleosid-behandling, kan især anbefales, hvis patienten har genotype A eller B.

Kronisk hepatitis B med cirrose

Alle patienter med cirrose og positiv HBV-DNA bør behandles, uanset HBV-DNA og ALAT niveau. Førstevalgsbehandling er entecavir 0,5 mg/dagligt eller tenofovir 245 mg/dagligt. Ved tidligere lamivudinbehandling er tenofovir førstevalg. Behandlingen bør være vedvarende. Hvis der kommer serokonvertering af HBsAg til anti-HBs kan behandlingen stoppes 6-12 måneder efter serokonvertering. Cirrosepatienter skal dog følges tæt for reaktivering.

Behandling af særlige patientgrupper

Patienter med samtidig HCV infektion

Ved vanlig indikation bør den dominerende infektion bedømt på HBV-DNA og HCV-RNA niveau behandles. Dette vil hyppigt være HCV. Behandlingsresultatet af HCV ved co-infektion med HBV er stort set som ved HCV infektion alene (30). Efter endt behandling for HCV kan ses en oplussen i HBV, som bør følges nøje og evt. behandles med nukleosid-analog efter gældende anbefalinger, men det ses også, at patienten serokonverterer eller forbliver i den inaktive HBV bærertilstand.

Patienter med samtidig HDV infektion

Co-infektion med HDV bedømmes på positiv HDV-RNA. Kun interferonbehandling er effektiv over for HDV. Behandlingen er som interferonbehandling af HBV. Behandlings-indikationen er som ved hepatitis B. Behandling bør påbegyndes, hvis en biopsi viser inflammationsgrad \geq A2 og/eller fibrorestadium \geq F2.

Blodprøvekontrollen suppleres med HDV-RNA. Der kan være behov for at behandle mere end et år. HDV-RNA vil ofte blive umålelig (<100 kopier/ml) under behandling (31). Behandling med nukleosidanaloger synes ikke at påvirke HDV replikationen (32).

Patienter med samtidig HIV infektion

HIV-positive patienter co-inficerede med HBV har en øget risiko for udvikling af cirrose (33). Indikationen for behandling af HBV er den samme som for HIV negative patienter (34). Det anbefales, at co-inficerede patienter behandles samtidig for både HBV og HIV *de novo*. En kombinationsbehandling af tenofovir og emtricitabin (Truvada) plus et tredje stof anbefales (35,36). Entecavir er kontraindiceret som monoterapi, da den også har aktivitet mod HIV og kan medføre resistensudvikling (37).

Behandling af gravide og graviditet under behandling

Kvinder, som bliver gravide under antiviral behandling med tenofovir, kan fortsætte denne behandling uændret, mens kvinder, som bliver gravide under entecavir behandling, anbefales skiftet til tenofovir (38).

Nogle studier tyder på, at vertikal transmission med hepatitis B virus er øget, såfremt den gravide kvinde har høj virusmængde (> 200.000 IU/ml) og uanset at det nyfødte barn vaccineres (6). Man bør derfor, såfremt kvinden har høj HBV-DNA (virusmængde > 200.000 IU/ml) eller - HBsAg (værdi > 10.000 IU/ml) (39) og ikke allerede er i medikamentel behandling, overveje at starte en sådan omkring graviditetens uge 28. Det er omdiskuteret, hvor længe behandlingen skal fortsætte, dels af hensyn til amning under behandling, dels på grund af risiko for flare. Amning under tenofovir behandling er ifølge producenten kontraindiceret, men risikoen synes minimal, fordi den orale tilgængelighed er begrænset og barnet derfor kun udsat for små koncentrationer af tenofovir i brystmælk (6). Risiko for flare synes lige stor, hvad enten behandlingen afbrydes lige efter fødslen eller fortsættes til 12 - 24 uger efter fødslen, så hvornår man vil tage denne risiko, kan med fordel diskuteres med moderen.

Der er betydelig erfaring med behandling af HIV-positive gravide kvinder med tenofovir. Det anbefales, at behandle med tenofovir som første valgs præparat, dels fordi tenofovir af FDA er listet som kategori B medikament, dels fordi det har den højeste potens og lav risiko for resistensudvikling. Lamivudin og entecavir er af FDA listet som kategori C medikamenter (17).

(FDA Pregnancy Categories, <http://emedicine.medscape.com/article/2039748-overview>).

Forebyggende behandling før immunsuppressiv behandling

Evidensniveau for kliniske rekommandationer for profylaktisk behandling

Rekommandationer	Evidens niveau	Anbefaling
Før kemoterapi eller anden immunsupprimerende behandling screenes for kronisk eller tidligere HBV infektion med HBsAg og anti-HBc	2a	B
Alle HBsAg-positive patienter bør sættes i profylaktisk antiviral behandling før start af kemoterapi/immunsupprimerende behandling	1b	A
Profylaktisk antiviral behandling bør overvejes hvis patienten er HBsAg negativ, men anti-HBc positiv såfremt der er høj risiko for HBV reaktivering	3a	B

Profylaktisk antiviral behandling bør fortsætte 6-12 måneder efter endt immunsupprimerende behandling	4	C
---	---	---

Vurdering af den underliggende evidens og gradering af anbefalinger i ovennævnte guideline følger Grade Systemet (40).

Ved immunsuppressiv behandling (kemoterapi og/eller biologisk behandling) er der risiko for reaktivering af hepatitis B, hvilket er forbundet med betydende morbiditet og mortalitet (6) (41). Risiko for reaktivering afhænger dels af den serologiske HBV status, dels af det immunsupprimerende regime. Med hensyn til den serologiske status er risikoen størst hos HBsAg-positive patienter, men også tilstede hos patienter, der udelukkende er anti-HBc positive (HBsAg-negative) grundet den persisterende tilstedeværelse af cccDNA i hepatocytterne og visse andre celler (42). Profylaktisk antiviral behandling reducerer signifikant risikoen for reaktivering (43).

For at identificere patienter med nuværende eller tidligere HBV infektion bør screening foretages rutinemæssigt forud for immunsuppressiv behandling. Ved positive fund bør forholdsregler tages i henhold til nedenstående anbefalinger:

Patienter, som skal behandles med kemoterapi eller anden immunsupprimerende behandling bør screenes for kronisk - eller tidligere HBV infektion med HBsAg og anti-HBc.

HBsAg positive og anti-HBc positive patienter, som ikke er anti-HBs positive, ("antiHBc only") bør testes med HBV-DNA.

Patienter uden tegn på kronisk eller tidligere HBV infektion bør vaccineres såfremt anti-HBs er negativ.

Alle HBsAg-positive patienter bør sættes i profylaktisk antiviral behandling forud for kemoterapi/immunsupprimerende behandling uanset HBV-DNA niveau.

Profylaktisk antiviral behandling bør overvejes hvis patienten er HBsAg negativ, men anti-HBc positiv såfremt der er høj risiko for HBV reaktivering. Dette vil afhænge af det immunsupprimerende regime og er i særdeleshed tilfældet for patienter der skal i behandling med rituximab eller skal organtransplanteres. Er dette ikke tilfældet bør patienterne overvåges tæt med HBV-DNA målinger initialt hver måned, så forebyggende behandling kan iværksættes før biokemisk opblussen, hvis patienten bliver positiv for HBV-DNA.

Lamivudin er det præparat, der er størst erfaring med, men på grund af risiko for resistensudvikling bør entecavir eller tenofovir anvendes ved behov for længerevarende behandling (>6 måneder) eller ved højt HBV-DNA niveau (41) (42) (44). Profylaktisk antiviral behandling bør fortsætte 6-12 måneder efter endt immunsupprimerende behandling.

Valg af behandling ved resistent hepatitis B

- Ved resistens over for lamivudin, entecavir, eller ved resistens over for flere nukleosid analoger: Skift til tenofovir.

Referenceliste

1. Hansen N, Hay G, Cowan S, Jepsen P, Bygum Krarup H, Obel N, m.fl. Hepatitis B prevalence in Denmark - an estimate based on nationwide registers and a national screening programme, as on 31 December 2007. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 2013;18(47).
2. Krarup H, Andersen S, Madsen PH, Christensen PB, Laursen AL, Bentzen-Petersen A, m.fl. HBeAg and not genotypes predicts viral load in patients with hepatitis B in Denmark: a nationwide cohort study. *Scand J Gastroenterol.* december 2011;46(12):1484–91.
3. Polaris Observatory Collaborators. Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 26. marts 2018;
4. WHO-HIV-2016.06-eng.pdf [Internet]. [henvist 4. november 2016]. Tilgængelig hos: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246177/1/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf?ua=1>
5. Kim HC, Nam CM, Jee SH, Han KH, Oh DK, Suh I. Normal serum aminotransferase concentration and risk of mortality from liver diseases: prospective cohort study. *BMJ.* 24. april 2004;328(7446):983.
6. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* august 2017;67(2):370–98.
7. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatol Baltim Md.* september 2009;50(3):661–2.
8. European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol.* februar 2009;50(2):227–42.
9. Raimondo G, Caccamo G, Filomia R, Pollicino T. Occult HBV infection. *Semin Immunopathol.* januar 2013;35(1):39–52.
10. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD, American Association for the Study of Liver Diseases. Liver biopsy. *Hepatol Baltim Md.* marts 2009;49(3):1017–44.
11. European Association for Study of Liver, Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol.* juli 2015;63(1):237–64.
12. Degos F, Perez P, Roche B, Mahmoudi A, Asselineau J, Voitot H, m.fl. Diagnostic accuracy of FibroScan and comparison to liver fibrosis biomarkers in chronic viral hepatitis: a multicenter prospective study (the FIBROSTIC study). *J Hepatol.* december 2010;53(6):1013–21.
13. Vergniol J, Boursier J, Coutzac C, Bertrais S, Foucher J, Angel C, m.fl. Evolution of noninvasive tests of liver fibrosis is associated with prognosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Baltim Md.* juli 2014;60(1):65–76.
14. Papatheodoridis G, Dalekos G, Sypsa V, Yurdaydin C, Buti M, Goulis J, m.fl. PAGE-B predicts the risk of developing hepatocellular carcinoma in Caucasians with chronic hepatitis B on 5-year antiviral therapy. *J Hepatol.* april 2016;64(4):800–6.

15. El-Serag HB, Marrero JA, Rudolph L, Reddy KR. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. maj 2008;134(6):1752–63.
16. Lindh M, Uhnöo I, Bläckberg J, Duberg A-S, Friman S, Fischler B, m.fl. Treatment of chronic hepatitis B infection: an update of Swedish recommendations. *Scand J Infect Dis*. 2008;40(6–7):436–50.
17. European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. juli 2012;57(1):167–85.
18. Maurice JB, Brodtkin E, Arnold F, Navaratnam A, Paine H, Khawar S, m.fl. Validation of the Baveno VI criteria to identify low risk cirrhotic patients not requiring endoscopic surveillance for varices. *J Hepatol*. november 2016;65(5):899–905.
19. Vyberg M. DANSK STANDARD FOR RAPPORTERING AF KRONISK HEPATITIS B OG C [Internet]. 24052005 [henvist 12. august 2014]. Tilgængelig hos: www.patobank.dk/snomed
20. Yapali S, Talaat N, Lok AS. Management of hepatitis B: our practice and how it relates to the guidelines. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. januar 2014;12(1):16–26.
21. Cornberg M, Wong VW-S, Locarnini S, Brunetto M, Janssen HLA, Chan HL-Y. The role of quantitative hepatitis B surface antigen revisited. *J Hepatol*. februar 2017;66(2):398–411.
22. Liu Y, Corsa AC, Buti M, Cathcart AL, Flaherty JF, Miller MD, m.fl. No detectable resistance to tenofovir disoproxil fumarate in HBeAg+ and HBeAg– patients with chronic hepatitis B after 8 years of treatment. *J Viral Hepat*. 1. september 2016;n/a-n/a.
23. Chang T-T, Gish RG, de Man R, Gadano A, Sollano J, Chao Y-C, m.fl. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 9. marts 2006;354(10):1001–10.
24. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z, m.fl. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 4. december 2008;359(23):2442–55.
25. Wong GL-H, Seto W-K, Wong VW-S, Yuen M-F, Chan HL-Y. Review article: long-term safety of oral anti-viral treatment for chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther*. marts 2018;47(6):730–7.
26. Snow-Lampart A, Chappell B, Curtis M, Zhu Y, Myrick F, Schawalder J, m.fl. No resistance to tenofovir disoproxil fumarate detected after up to 144 weeks of therapy in patients monoinfected with chronic hepatitis B virus. *Hepatol Baltim Md*. marts 2011;53(3):763–73.
27. Liaw Y-F, Sung JJY, Chow WC, Farrell G, Lee C-Z, Yuen H, m.fl. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med*. 7. oktober 2004;351(15):1521–31.
28. Chang T-T, Lai C-L, Chien R-N, Guan R, Lim S-G, Lee C-M, m.fl. Four years of lamivudine treatment in Chinese patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol*. november 2004;19(11):1276–82.

29. Lok ASF, Lai C-L, Leung N, Yao G-B, Cui Z-Y, Schiff ER, m.fl. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. december 2003;125(6):1714–22.
30. Liu C-J, Chen P-J, Lai M-Y, Kao J-H, Jeng Y-M, Chen D-S. Ribavirin and interferon is effective for hepatitis C virus clearance in hepatitis B and C dually infected patients. *Hepatol Baltim Md*. marts 2003;37(3):568–76.
31. Yurdaydin C, Bozkaya H, Karaaslan H, Onder FO, Erkan OE, Yalçın K, m.fl. A pilot study of 2 years of interferon treatment in patients with chronic delta hepatitis. *J Viral Hepat*. november 2007;14(11):812–6.
32. Yurdaydin C, Bozkaya H, Onder FO, Sentürk H, Karaaslan H, Akdoğan M, m.fl. Treatment of chronic delta hepatitis with lamivudine vs lamivudine + interferon vs interferon. *J Viral Hepat*. april 2008;15(4):314–21.
33. Puoti M, Torti C, Bruno R, Filice G, Carosi G. Natural history of chronic hepatitis B in co-infected patients. *J Hepatol*. 2006;44(1 Suppl):S65-70.
34. Soriano V, Puoti M, Bonacini M, Brook G, Cargnel A, Rockstroh J, m.fl. Care of patients with chronic hepatitis B and HIV co-infection: recommendations from an HIV-HBV International Panel. *AIDS Lond Engl*. 18. februar 2005;19(3):221–40.
35. Benhamou Y, Fleury H, Trimoulet P, Pellegrin I, Urbinelli R, Katlama C, m.fl. Anti-hepatitis B virus efficacy of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients. *Hepatol Baltim Md*. marts 2006;43(3):548–55.
36. Rockstroh JK, Bhagani S, Benhamou Y, Bruno R, Mauss S, Peters L, m.fl. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of chronic hepatitis B and C coinfection in HIV-infected adults. *HIV Med*. februar 2008;9(2):82–8.
37. McMahon MA, Jilek BL, Brennan TP, Shen L, Zhou Y, Wind-Rotolo M, m.fl. The HBV drug entecavir - effects on HIV-1 replication and resistance. *N Engl J Med*. 21. juni 2007;356(25):2614–21.
38. Visvanathan K, Dusheiko G, Giles M, Wong M-L, Phung N, Walker S, m.fl. Managing HBV in pregnancy. Prevention, prophylaxis, treatment and follow-up: position paper produced by Australian, UK and New Zealand key opinion leaders. *Gut*. februar 2016;65(2):340–50.
39. Sun K-X, Li J, Zhu F-C, Liu J-X, Li R-C, Zhai X-J, m.fl. A predictive value of quantitative HBsAg for serum HBV DNA level among HBeAg-positive pregnant women. *Vaccine*. 3. august 2012;30(36):5335–40.
40. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, m.fl. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 26. april 2008;336(7650):924–6.
41. Hoofnagle JH. Reactivation of hepatitis B. *Hepatol Baltim Md*. maj 2009;49(5 Suppl):S156-165.

42. Hsu C, Tsou H-H, Lin S-J, Wang M-C, Yao M, Hwang W-L, m.fl. Chemotherapy-induced hepatitis B reactivation in lymphoma patients with resolved HBV infection: a prospective study. *Hepatology* Baltim Md. juni 2014;59(6):2092–100.
43. Hsu C, Hsiung CA, Su I-J, Hwang W-S, Wang M-C, Lin S-F, m.fl. A revisit of prophylactic lamivudine for chemotherapy-associated hepatitis B reactivation in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized trial. *Hepatology* Baltim Md. marts 2008;47(3):844–53.
44. Huang H, Li X, Zhu J, Ye S, Zhang H, Wang W, m.fl. Entecavir vs lamivudine for prevention of hepatitis B virus reactivation among patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma receiving R-CHOP chemotherapy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 17. december 2014;312(23):2521–30.