

Liječenje kroničnog hepatitisa B u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu od 2008. do 2017. godine

The treatment of chronic hepatitis B virus infection at the University Hospital for Infectious Diseases "Dr. Fran Mihaljević" in Zagreb in the period from 2008 to 2017

Ivan KURELAC
Davorka DUŠEK
Neven PAPIĆ
Jelena MIHALIĆ
Juraj KRZNARIĆ
Snježana ŽIDOVEC LEPEJ
Oktavija ĐAKOVIĆ RODE
Adriana VINCE

Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević", Zagreb

Ključne riječi

kronični hepatitis B
liječenje
nukleozidni i nukleotidni analozi

Key words

chronic hepatitis B
treatment
nucleoside and nucleotide analogues

Primljeno: 2018-01-02

Received: 2018-01-02

Prihvaćeno: 2018-02-03

Accepted: 2018-02-03

Izvorni rad

U razdoblju od 2008. do 2017. u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu liječeno je 210 bolesnika s kroničnom HBV infekcijom koji su imali histološku i biokemijsku aktivnost bolesti. Stadij fibroze određivan je patohistološki i elastografski. Cirozu je već u početku imalo 14,5 % bolesnika. Iako je funkcionalno izlječenje bilo rijetko (5,5 % slučajeva) kod većine bolesnika postignuta je supresija virusne replikacije, usporavanje ili prekid razvoja fibroze, pa čak i regresija stadija fibroze za jedan stupanj po Metaviru u 16 % bolesnika. Zapaženo je smanjenje frekvencije pojave dekompenzirane ciroze i hepatocelularnog karcinoma za 2 do 3 puta u usporedbi s podacima kod neliječanih bolesnika. Bolesnici liječeni lamivudinom imali su visoku incidenciju razvoja rezistencije (32 % nakon 5 godina liječenja), te je terapija nastavljena tenofovirom uz većinom dobru podnošljivost i bez razvoja rezistencije. HBeAg nije se pokazao kao značajan prediktor težine i toka bolesti. Značajan je broj hematoloških i drugih imunosuprimiranih bolesnika (n = 24), koji terapiju primaju radi prevencije reaktivacije latentne HBV infekcije.

Original article

A total of 210 patients with chronic HBV infection and histological and biochemical activity of disease were treated at the University Hospital for Infectious Diseases "Dr. Fran Mihaljević" in Zagreb in the period from 2008 to 2017. The fibrosis stage was determined histologically and by transient elastography, and cirrhosis was found initially in 14,5 % of the patients. Although functional recovery was rare (5.5 % of cases), the suppression of viral replication, slowing down or discontinuation of fibrosis progression was achieved in most of the treated. Even fibrosis regression by one stage in Metavir scale was achieved in 16 % of patients. There was also a decrease in the frequency of development of decompensated cirrhosis (2 patients) and hepatocellular carcinoma (2 patients) by 2 to 3 times in comparison to historical controls in nontreated patients. Patients treated with lamivudine had a high incidence of resistance development (32 % after 5 years). They continued therapy with tenofovir with good tolerability and no resistance development. HBeAg did not seem to be a significant predictor for the severity and the course of the disease. There is also a significant number of hematologic and other immunosuppressed patients (n = 24) receiving treatment to prevent the reactivation of latent HBV infection.

Uvod

Prevalencija HBV infekcije i prirodni tijek bolesti

Kronična hepatitis B virusna (HBV) infekcija i dalje je značajan javnozdravstveni problem, unatoč učinkovitom cjepivu i antivirusnim lijekovima koji mogu zastaviti replikaciju virusa. Smatra se da u svijetu postoji oko 240 milijuna inficiranih osoba, a godišnje više od 600 000 umire

zbog dekompenzirane ciroze ili hepatocelularnog karcinoma [1]. Hrvatska spada u zemlje s niskom prevalencijom HBV infekcije. U odrasloj populaciji prevalencija iznosi 0,7 %, što znači da postoji oko 25 000 nosioca HBV virusa od kojih su mnogi neotkriveni. Polovica od njih obično ima aktivnu bolest i kandidati su za liječenje. Prevalencija HBV infekcije u dobrotvornih darivatelja krvi je niža 0,1 %, kod trudnica 0,2 %, a u rizičnih skupina je nešto veća (korisnici droga 3 %, HIV pozitivni 5 %). S testiranjem trudnica, te cijepljenjem protiv hepatitisa B od 1999. go-

dine, bitno se smanjila prevalencija u mlađoj populaciji. No čak 7 % naše odrasle populacije je bilo u kontaktu s virusom hepatitisa B, stvorilo anti-HBc protutijela, i nema više replikacije virusa, ali su pod rizikom reaktivacije u slučaju imunosupresije [2]. Godišnje se registrira oko 100 novih slučajeva HBV infekcije, što akutne, što novootkrivene kronične HBV infekcije.

Prema novoj terminologiji (EASL smjernice iz 2017. godine) razlikujemo kroničnu HBV infekciju (bolesnici s normalnim aminotransferazama i urednom histologijom jetrenog parenhima, bez progresije fibroze) te kronični hepatitis (trajno povišene aminotransferaze, viremija preko 2000 IU/mL, nekroinflamatorna aktivnost histološki i napredovanje fibroze) [3]. Bolesnici s kroničnim hepatitisom imaju oko 8 do 10 % rizik prelaska u cirozu u periodu od 5 godina, a ako je prisutna ciroza postoji rizik pojave hepatocelularnog karcinoma 2 – 5 % godišnje. U oko 20 % bolesnika s cirozom dolazi do razvoja dekompenzirane ciroze kroz pet godina [4]. Stoga je osnova antivirusnog liječenja suprimirati replikaciju hepatitisa B virusa. Iako današnji antivirusni lijekovi veoma rijetko dovode do trajnog izlječenja, sama supresija virusne replikacije bitna je za prevenciju komplikacija. Chen i suradnici (2006.) su pokazali da bolesnici s HBV viremijom nižom od 2000 IU/mL imaju pojavnost HCC 0,1 % godišnje, dok oni s viremijom preko 200000 imaju 1,1 % godišnje. Slična je situacija i s razvojem ciroze (<0,5 % vs 2,5 % godišnje s niskom ili visokom HBV viremijom)[5].

Indikacije za liječenje i terapijske opcije

Indikacije za liječenje kroničnog hepatitisa B (KHB) su: povišen ALT, prisustvo bilo kojeg stadija fibroze (F1 do F4 po Metaviru), te HBV viremija veća od 2000 IU/mL. Smjernice su se mijenjale zadnjih deset godina, te postoji tendencija obuhvaćanja u terapiju sve više bolesnika s nižom aktivnosti bolesti. Postoje i dodatne indikacije za primjenu antivirusnih lijekova, a to su: sprečavanje reaktivacije HBV infekcije u osoba koje primaju imunosupresivnu terapiju (hematološki i transplantirani bolesnici, autoimune i maligne bolesti), zatim kod bolesnika s prisutnim ekstrahepatalnim manifestacijama HBV infekcije (poliarteritis nodosa, glomerulonefritis, krioglobulinemija vaskulitis) [3]. Terapiju (tenofovirom) također dobivaju trudnice s visokom HBV viremijom (>600000 IU) u trećem trimestru trudnoće. Antivirusna terapija daje se i HBV inficiranima s niskom aktivnosti bolesti, ali s anamnezom HBV ciroze i hepatocelularnog karcinoma u užoj obitelji, te zdravstvenom osoblju koje izvodi invazivne zahvate kao bi im viremija bila niža od 200 IU/mL – radi sprečavanja infekcije kod njihovih pacijenata.

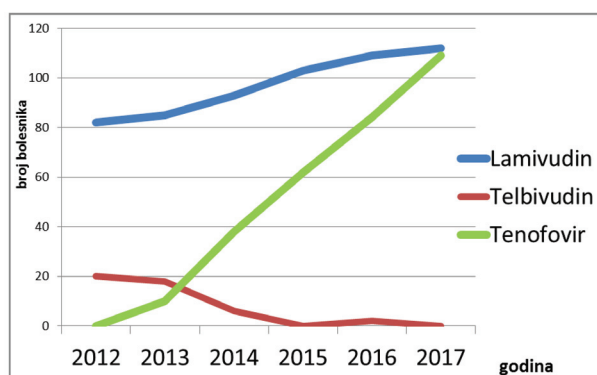
Lijekovi koji su osnovica terapije kroničnog hepatitisa B su nukleozidni i nukleotidni analozi, a samo u nekim rjeđim slučajevima i pegilirani interferon alfa2. Prvi nukleozidni analog za HBV infekciju bio je lamivudin (1998.), zatim adefovir (2002.), entecavir (2005.), telbivudin

(2006.), te tenofovir (2008.) i tenofovir alafenamid (2017.). Danas su osnovica liječenja entecavir i tenofovir zbog najbolje supresije HBV viremije i najmanje stope rezistencije te dobre podnošljivosti kod dugotrajne primjene [6, 7].

Materijali i metode

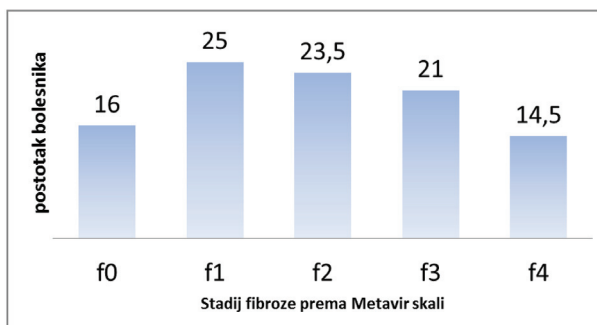
Retrospektivno su analizirani rezultati praćenja i liječenja 430 bolesnika s kroničnom HBV infekcijom s kroničnom HBV infekcijom u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu, u periodu od 2008. do 2017. godine. Antivirusnu terapiju primalo je 210 bolesnika s aktivnom bolesti (grafikon 1.), dok je kod 220 bolesnika praćena kronična HBV infekcija, koja nije bila aktivna.

Stadij fibroze F 1 po Metaviru imalo je 25 %, F2 23,5 %, F3 21 %, a F4 odnosno cirozu jetre imalo je 14,5 % bolesnika, dok je 16 % bilo F0 stadij (grafikon 2.).



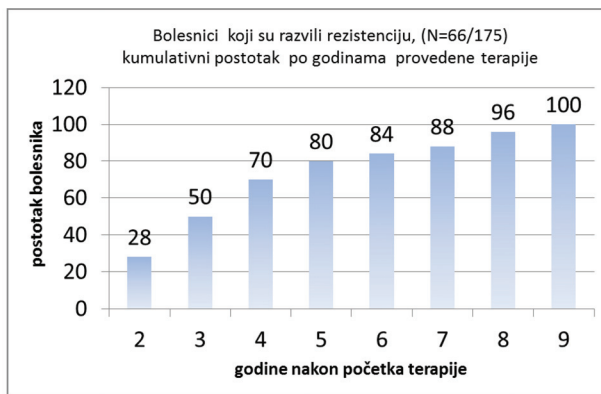
Grafikon 1. Kronični hepatitis B u KZIB "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu, 2011.–2017., prema terapiji

Chart 1. Therapy of chronic hepatitis B in UHID "Dr. Fran Mihaljević", Zagreb, 2011 – 2017



Grafikon 2. Raspodjela liječenih bolesnika prema stadiju fibroze – Metavir score za fibrozu od F0 do F4

Chart 2. Treatment distribution according to fibrosis stage – Metavir score for fibrosis F0 – F04



Grafikon 3. Razvoj rezistencije na lamivudin prema godinama primjene terapije

Chart 3. Lamivudine resistance during period of treatment

Tablica 1. Izlječenje od kroničnog hepatitisa B tijekom terapije

Table 1. Successful treatment of chronic hepatitis B

Izlječenje u toku terapije (11/210; 5,5 %)	
Lamivudin (5/11)	Tenofovir (6/11)
HBsAg neg, anti-HBs poz (3/5)	HBsAg neg, anti-HBs poz (3/6)
HBsAg neg, anti-HBs neg (2/5)	HBsAg neg, anti-HBs neg (3/5)
Prosječno trajanje terapije do HBsAg neg 4,2 godine	
Početna viremija manja od 200 000 IU/mL	
Prosječna vrijednost fibroelastografije 6,3 KPa (4,5 – 10,5)	

Tablica 2. Povoljni učinci tijekom terapije kroničnog hepatitisa B nukleozidnim i nukleotidnim analogima

Table 2. Positive effects during therapy of chronic hepatitis B with nucleoside and nucleotide analogues

Naši liječeni bolesnici (N = 210)	Pretpostavljena incidencija bez liječenja bolesnika u 5 godina
Manja progresija u viši stadij fibroze 7/210	N = 16 do 20
Manja učestalost HCC 2/210	N = 3 do 7
Manja progresija u dekomp. 2/210 cirozu	N = 6
Poboljšanje stadija fibroze za 1 stupanj po Metaviru 34/210	N = 0

Tri osnovna kriterija za liječenje (ALT, fibroza, viremija) imalo je 73 % bolesnika, dok je 27 % liječenih imalo jedan ili dva kriterija koji su također indikacija za liječenje (na primjer prisutna ciroza s niskom viremijom, ili ALT dvostruko povišen uz viremiju >20 000 IU/mL bez obzira na stadij fibroze).

Terapiju su primala i 23 hematološka/onkološka bolesnika, jedan transplantirani, troje s ekstrahepatalnim manifestacijama, dvoje zdravstvenih djelatnika radi redukcije viremije, petero s HBV infekcijom i anamnezom HBV ciroze i hepatocelularnog karcinoma u obitelji, te profilaktički trudnice s visokom viremijom u trećem trimestru.

Praćenje aktivnosti bolesti sastojalo se od periodičnog praćenja jetrenih enzima, bubrežne funkcije, stadija fibroze elastografijom, HBV viremije (HBV DNA PCR), konstelacije HBV biljega, detekcije rezistencije molekularnim metodama i detekcije hepatocelularnog karcinoma ultrazvukom jetre.

U većini slučajeva kroničnog hepatitisa B terapija je trajna, osim kod slučajeva negativizacije HBsAg, tako da većina bolesnika sada i dalje prima antivirusne lijekove.

Rezultati

Terapiju lamivudinom započelo je 175 bolesnika (grafikon 1.). Unatoč dobroj početnoj supresiji viremije i upalne aktivnosti (većina je na kraju prve godine imala negativan HBV DNA i normalan ALT), nakon 5 godina rezistenciju je razvilo 32 % bolesnika. Samo 16 % bolesnika i dalje prima lamivudin duže od osam godina bez razvoja rezistencije (grafikon 3.).

Razvoj rezistencije prvo se detektirao porastom HBV DNA za 1 do 2 log, nakon čega se terapija mijenjala u tenofovir. U toku terapije lamivudinom, samo 3 % bolesnika imao je značajno pogoršanje bolesti s porastom ALT na 400 – 1 000 IU/mL. Nakon prelaska na tenofovir u tih bolesnika dolazi do ponovne uspješne supresije bolesti, no bez trajnog izlječenja, osim u jednog HIV/HBV koinficiranog bolesnika.

Broj bolesnika liječenih tenofovirom rastao je od desetak 2012. g. na sadašnjih 112 bolesnika. Tokom terapije tenofovirom nije zabilježen razvoj virusne rezistencije. Većinom su to bili bolesnici s prethodnom rezistencijom na lamivudin, ili s visokom aktivnosti bolesti pri prvoj prezentaciji. Imali su dobru supresiju viremije, i normalizaciju ALT: 95 % liječenih tenofovirom imalo je negativan HBV DNA nakon godinu dana terapije, a samo 7 % nisku viremiju (medijan 36 IU/mL HBV DNA). Od nuspojava tenofovira u 10 % slučajeva javljale su se mialgije, povišena kreatinin fosfokinaza (CPK), bolovi u trbuhu i porast kreatinina, ali su rijetko zahtijevale prekid terapije, odnosno promjenu u entecavir ili lamivudin. U oko 9 %

bolesnika zabilježen je blagi porast kreatinina, a modifikacija doze bila je potrebna samo u par slučajeva kod kreatinin klirensa nižeg od 50 mL/min.

U klinici je liječeno i 50 bolesnika s HIV/HBV koinfekcijom, 76 % tenofovirom. Potpunu supresiju HBV viremije imala su 84 %, a rezidualnu viremiju < 23 IU/mL 16 % bolesnika.

Ukupno 5,5 % (11/210 liječenih) bolesnika postiglo je negativizaciju HBsAg, što se smatra točkom prekida terapije, odnosno funkcionalnim izlječenjem. Od toga ih je petero liječeno lamivudinom, a šestero tenofovirom. Od njih 11, šestero je razvilo i anti-HBs protutijelo, dok je ostalih petero bilo anti-HBs neg. i anti-HBc poz. Prosječno trajanje terapije do HBsAg negativizacije bilo je 4,2 godine, u grupi s lamivudinom 5,6 godina, a s tenofovirom 3,2 godine. Početna viremija iznosila je < 200 000 IU u 80 % slučajeva, a početne vrijednosti elastografije bile su 6,3 KPa (4,5 – 10,2). U većini slučajeva dakle radilo se o bolesnicima s umjerenom aktivnosti bolesti (tablica 1.).

Smanjenje stadija fibroze za 1 stadij po Metaviru ili za 30 % vrijednosti elastografije u odnosu na početnu imalo je 16,5 % bolesnika (tablica 2.). Progresiju fibroze imalo je 3,5 % bolesnika.

Naši bolesnici s aktivnom bolesti bili su HBeAg pozitivni u samo 17 % slučajeva, (ostali su anti-HBe pozitivni), a najteži bolesnici, s cirozom, bili su HBeAg pozitivni u samo 8 % slučajeva, što ukazuje na manju prognostičku važnost HBeAg u našem okruženju. U toku liječenja, 2 % bolesnika konvertiralo se iz HBeAg pozitivnog u anti-HBe pozitivnog, ali bez reperkusija na daljnju aktivnost bolesti.

U toku 10 godina liječenja dvoje bolesnika je razvilo HCC (2/210), kod dvoje dolazi do razvoja dekompenzirane ciroze (2/210), jedan bolesnik s cirozom je doživio fulminantni hepatitis nakon prekida terapije, a jedan bolesnik je transplantiran (od ukupno 36 KHB transplantiranih u KB Merkur).

Rasprava

Kronična HBV infekcija je dihotomna bolest koja se manifestira na različite načine, od aktivne bolesti s brzim razvojem komplikacija, do nosilaštva virusa bez progresivne bolesti. No, i nakon gubitka HBsAg nekad postoji mogućnost reaktivacije zbog virusne cccDNA koja može perzistirati unutar stanične jezgre, pa je potpuno izlječenje kronične infekcije rijetko.

Smjernice za liječenje kroničnog hepatitisa B mijenjale su se unazad 10 godina, pa čak i smjernice europskog i američkog društva za bolesti jetre nemaju ni sada posve iste kriterije [3, 8]. Prag minimalne viremije za terapiju spustio se sa 20 000 IU na 2 000 IU. Američke smjernice i dalje predviđaju dvostruko povišen, a europske samo po-

višen ALT. EASL smjernice iz 2017. g. ukazuju da nije potrebno da bolesnici zadovoljavaju sva tri kriterija za započinjanje terapije (>F1, povišen ALT, >2000 IU HBV DNA) već se liječe i oni s cirozom i niskom viremijom, kao i oni s vrlo aktivnom bolesti i prije razvoja značajne fibroze. Visoka viremija u starijih od 30 godina indikacija je za liječenje, kao i ekstrahepatalne manifestacije. Analizirajući pristup liječenju naših bolesnika u zadnjih desetak godina kod većine smo već i tada primjenjivali takva načela.

Također, sve je više bolesnika koji su samo nosioci HBV, ali zbog započinjanja imunosupresivne terapije započinju prethodno i preventivnu antivirusnu terapiju [9]. Najrizičniji za reaktivaciju su oni koji primaju anti CD-20 monoklonalna protutijela, >10 mg dnevne doze steroida duže od četiri tjedna, antracilinske derivate i terapiju nakon transplantacije hematopoetskih stanica. Rizik reaktivacije u ovih bolesnika je viši od 10 % [9, 10]. S nešto nižim rizikom (1 – 10 %) su oni sa TNF inhibitorima i inhibitorima citokina i tirozin kinaze u terapiji. Pod određenim rizikom su čak i osobe koje su HBsAg neg, anti-HBs poz, anti-HBc poz te i oni trebaju primati antivirusnu profilaksu ako je riječ o gore navedenim skupinama imunosupresivnih lijekova, dok se kod manje rizičnih preporučuje praćenje HBV DNA. Kod nekih novijih lijekova još nije moguće sa sigurnošću odrediti stupanj rizika reaktivacije pa je odluka individualna [3]. Naši imunosuprimirani bolesnici bili su oni sa NHL [9], HL [4], ALL [1], MM [1], MDS [1], te drugi onkološki bolesnici [7], bolesnici s Mb. Crohn, RA i stanjem nakon transplantacije jetre. Zato je važno senzibilizirati liječnike koji se bave takvim bolesnicima na HBV testiranje i profilaksu, čak i kod onih koji su HBsAg negativni, HBV DNA negativni i anti-HBc i anti-HBs pozitivni, a to su osobe koje su se tradicionalno smatrale izlječenima.

Treba spomenuti ograničenu ulogu pegiliranog interferona alfa2 koji je u jednom periodu oko 2011. g. bio u smjernicama za liječenje. Terapija u trajanju od 48 tjedana rukovodila se mogućnosti postizanja trajnog odgovora (SVR). Od naših 20 bolesnika niti jedan nije postigao SVR. Mogući bolji efekt ove terapije može se očekivati kod HBV genotipa A, bolesnika s niskom viremijom, visokim ALT-om, HBeAg pozitivnih, te mlađih bolesnika. Također treba primjenjivati pravila prekida nakon 12 tjedana ako ne dođe do pada HBV DNA za 2 logaritma ili snižavanja količine HBsAg [3]. Osim toga treba spomenuti brojne hematološke i psihijatrijske nuspojave pegiliranog interferona te nemogućnost primjene kod dekompenzirane ciroze.

Zbog brzog razvoja rezistencije terapija lamivudinom više nije preporučljiva kao prvi izbor kod kroničnog hepatitisa B, jer nastale mutacije znače i križnu rezistenciju prema drugim nukleozidnim analogima, telbivudinu i entecaviru, te smanjuju mogućnost primjene inače vrlo djelotvornog entecavira [11, 12]. Nuspojave tenofovira,

naročito potencijalna nefrotoksičnost u nekih bolesnika bile su problem do ove godine kada na listu dolaze entekavir i tenofovir alafenamid kao opcije za bolesnice s e GRF ispod 60 mL/min [13, 14].

Što se tiče rijetkih antivirusnim lijekovima izliječenih bolesnika, koji su postigli HBsAg serokonverziju, terapija je prekinuta, ali je potrebno daljnje praćenje, naročito u onih koji imaju status samo anti-HBc pozitiviteta bez razvoja anti HBs protutijela.

Osim 210 liječenih bolesnika u proteklom razdoblju u našoj skrbi bilo je i 220 HBsAg pozitivnih kod kojih terapija još nije indicirana jer nema histološke ni biokemijske aktivnosti bolesti, a viremija je niska. Takvi bolesnici kontroliraju se svakih 6 mjeseci zbog mogućnosti prelaska u aktivniju bolest. Međutim ako su mlađi od 30 godina i HBeAg pozitivni, u početku su kontrole svaka 3 mjeseci, kao i kod onih koji imaju granične kriterije za terapiju. Svi bolesnici koji imaju stadij fibroze F3 i F4 kontroliraju se ultrazvučno zbog otkrivanja hepatocelularnog karcinoma u razmacima od 6 mjeseci, a i oni koji uz HBV infekciju imaju i druge faktore rizika za HCC. Trajna terapija nukleozidnim i nukleotidnim analogima zahtijeva značajna financijska sredstva, ali je njena opravdanost i učinkovitost u sprečavanju ciroze, komplikacija ciroze, hepatocelularnog karcinoma, potrebe za transplantacijom jetre i poboljšanjem kvalitete života neupitna i od medicinske struke odavno prihvaćena kao opravdana, poput drugih kroničnih terapija na primjer dijabetesa i hipertenzije. U zemljama s ograničenim resursima i velikim brojem KHB bolesnika ispituje se sigurnost prekida terapije nakon četiri godine dobre supresije bolesti kod bolesnika koji nemaju vrlo uznapredovalu bolest, a rezultati još čekaju evaluaciju [3].

Zaključci

Terapija lamivudinom i tenofovirom dovodi do supresije HBV viremije i aktivnosti bolesti, smanjuje vjerojatnost razvoja ciroze i progresije u dekompenziranu cirozu i pojavu hepatocelularnog karcinoma. Trajno izlječenje je opaženo u 5,5 % naših bolesnika. Terapija lamivudinom zbog brzog razvoja rezistencije ustupila je mjesto terapiji tenofovirom i entekavirom, koji imaju jači antivirusni učinak i visoki prag za rezistenciju. U toku antivirusne terapije nukleozidnim i nukleotidnim analogima pratimo smanjivanje fibroze, upalne aktivnosti i viremije te manju frekvenciju neželjenih posljedica HBV infekcije u odnosu na njihovu incidenciju ako se terapija ne primjenjuje.

Terapija je uspješna i u prevenciji reaktivacije HBV infekcije u imunosuprimiranih bolesnika.

Literatura

- [1] Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection. *Lancet* 2015;386:1546–55.
- [2] Vilibić T, Kucinar J, Ljubin-Sternak S, Kaić B, Lazarić-Stefanović L, Kolarić B. Prevalence of viral hepatitis in Croatian adult population undergoing routine check up. *Cent Eur J Public Health* 2014; 22:29–33.
- [3] EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection *J Hepatol* 2017;67:370-398.
- [4] Stanaway JD, Flaxman AD, Naghavi M i sur. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013 *Lancet* 2016; 388:1081–1088.
- [5] Chen CJ, Yang HI, Su J, i sur. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006;295:65–73.
- [6] Lim YS. Management of Antiviral Resistance in chronic Hepatitis B. *Gut Liver* 2017; 11:189–195.
- [7] Viread (tenofovir). EPAR. Summary of product characteristics (04/2017). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR__Product_Information/human/000419/WC500051737.pdf
- [8] Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology* 2016;63:261–83.
- [9] Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, Lim JK, Falck-Ytter YT; American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology* 2015;148: 215–219.
- [10] Pattullo V. Prevention of Hepatitis B reactivation in the setting of immunosuppression. *Clin Mol Hepatol* 2016;22:219–237.
- [11] Zoulim F, Locarnini S. Optimal management of chronic hepatitis B patients with treatment failure and antiviral drug resistance. *Liver Int* 2013;33:116–124.
- [12] Lee JH, Cho Y, Lee DH, i sur. Prior exposure to lamivudin increases entecavir resistance risk in chronic hepatitis B. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:1730.
- [13] Buti M, Gane E, Seto WK, Chan HL, Chuang W-L, Stepanova T. Tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection: Randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016; 1:196–206.
- [14] Agarwal K, Fung S, Seto WK, i sur. A phase 3 study comparing tenofovir alafenamide (TAF) to tenofovir disoproxil fumarate (TDF) in patients with HBeAg-positive, chronic hepatitis B (CHB): efficacy and safety results at week 96. *J Hepatol* 2017; 66:S478.

