

## Behandling av hepatit B-virusinfektion hos vuxna och barn – Rekommendation 2019

I november 2018 anordnade Referensgruppen för Antiviral terapi (RAV) ett expertmöte för att uppdatera den svenska behandlingsrekommendationen för Hepatit B virusinfektion från 2007. En ny variant av tenofovir (tenofoviralfenamid, TAF) har tillkommit sedan dess och nya principer för behandling och karaktärisering av hepatit B har successivt införts varför en uppdatering är nödvändig. Rekommendationernas styrka och underliggande evidens har graderats enligt EASL:s skala, baserad på GRADE-systemet (1), se bilaga 1.

### 1. Förekomst och naturalförlopp

Cirka en tredjedel av jordens befolkning har varit eller är infekterade med hepatit B virus (HBV) och cirka 290 miljoner är kroniska bärare (2). Med tillgång till effektiva vacciner i de flesta länder förväntas en fortsatt nedgång av den globala prevalensen av HBV ske, men nysmitta från mor till barn förekommer fortfarande i vissa länder pga bristande tillgång till tidig vaccination (födelsedos) och profylax till mödrar med hög virusmängd. Vid akut HBV-infektion är de dominerande smittvägarna i Sverige sexuella kontakter eller intravenöst missbruk (3). Akut HBV-infektion läker vanligtvis ut hos immunkompetenta vuxna personer. Omkring 95 % av de barn som smittas perinatalt utvecklar kronisk infektion, medan färre än 5 % av dem som insjuknar som vuxna gör det (4, 5). Personer med nedsatt immunsvär, och sannolikt även personer äldre över 70 år, löper dock större risk att utveckla kronisk infektion (6).

De flesta individer med kronisk HBV-infektion i Sverige är födda utanför Europa och sannolikt infekterade tidigt i livet. Till Folkhälsomyndigheten inrapporterades 2008–2017 cirka 17 000 fall av HBV-infektion, de flesta med kronisk infektion (3). Utan behandling skulle uppskattningsvis 20 % av individer med kronisk HBV-infektion i Sverige utveckla allvarlig leversjukdom under sin livstid, och cirka 10 % utveckla hepatocellulär cancer (HCC) (7). I andra delar av världen, såsom Sydostasien, är denna siffra högre (8).

#### 1.2 HBV-infektionens olika faser

Kronisk HBV-infektion karakteriseras av olika stadier eller faser, som återspeglar interaktionen mellan HBV-replikation och immunförsvaret. Dessa faser är särskilt tydliga vid perinatalt förvärvad infektion. Indelningen bygger på graden av inflammation i levern, HBe-antigen och virusmängd (HBV-DNA) i serum (4, 9) (Tabell 1).

Den första fasen, **immuntoleransfasen** (även kallad **HBeAg-positiv kronisk infektion**) kännetecknas av hög virusreplikation och obetydlig leverinflammation. Denna fas kan pågå från något år till flera decennier och övergår i merparten av fallen i en **immunaktiveringsfas** (även kallad **HBeAg-positiv kronisk hepatit**), med ökad inflammatorisk reaktion i levern. Inflammationen och även virusreplikationen kan fluktuera under denna fas. Denna fas följs oftast av en tredje fas, då e-antigen inte är detekterbart och inflammationen upphört, vilken benämns **immunövervakningsfas** (även kallad **HBeAg-negativ kronisk infektion**). För många patienter kan denna fas bestå i decennier eller livet ut, och prognosen är i regel god och risken för allvarlig leversjukdom är liten. En del utvecklar dock en **immunreaktiveringsfas** (**HBeAg-negativ kronisk hepatit**) istället, med kvarstående eller intermittent återkommande inflammation och progressiv leverskada som följd (4, 9, 10). Av de kroniska infektionerna övergår cirka 1% per år i en **resolutionsfas** med HBsAg-negativitet, med eller utan utveckling av antikroppar mot HBsAg (anti-HBs) och utan leverinflammation (4).

Även hos patienter som når HBsAg-negativ resolutionsfas kan s.k. cccDNA (covalently closed circular HBV-DNA) finnas kvar i levern, vilket innebär att infektionen och inflammationen kan reaktiveras vid immunsuppression, t.ex. i samband med transplantation eller behandling av maligna eller inflammatoriska sjukdomar (11).

#### 1.3 HBV-genotyper och mutationer

Förloppet vid kronisk hepatit B kan påverkas av HBV-genotyp och eventuell förekomst av mutationer i virusgenomet. Dessa markörer kan därför vara av värde i den kliniska bedömningen (12).

## Innehållsförteckning

<b>1. Förekomst och naturlöförlöpp</b> .....	<b>1</b>
1.2 HBV-infektionens olika faser .....	1
1.3 HBV-genotyper och mutationer .....	1
1.4 Prognos .....	3
1.5 Smittsamhet.....	3
1.6 Extrahepatiska manifestationer av HBV .....	3
<b>2. Utredning för diagnos och prognosbedömning vid kronisk HBV-infektion</b> .....	<b>4</b>
<b>3. Fortsatt handläggning och uppföljning</b> .....	<b>5</b>
3.1 Patient med normalt ALAT och avsaknad av fibros/cirros. ....	5
3.2 Patient med förhöjt ALAT .....	5
3.3 Nya biomarkörer vid hepatit B.....	6
3.4 Kronisk hepatit B och vaccination mot hepatit A.....	6
3.5 HCC-surveillance (tumörövervakning) vid kronisk hepatit B-virusinfektion .....	6
<b>4. Läkemedel vid hepatit B-virusinfektion</b> .....	<b>8</b>
4.1 Nukleos(t)idanaloger (NA) .....	8
4.2 Alfa-interferon (IFN).....	9
4.3 Kombinationsbehandling.....	9
4.4 Nya läkemedel.....	10
<b>5. Behandling av hepatit B-virusinfektion</b> .....	<b>10</b>
5.1 Akut hepatit B-virusinfektion .....	10
5.2 Kronisk hepatit B-virusinfektion.....	11
5.3 Val av behandling .....	12
5.4 Laboratoriemonitorering.....	12
5.5 Avslutande NA-behandling .....	13
5.6 Monitorering vid Peg-IFN behandling .....	13
<b>6. Behandling av särskilda patientkategorier</b> .....	<b>14</b>
6.1. Kronisk hepatit B med cirros .....	14
6.2 Co-infektion med hepatit D-virus (HDV) .....	14
6.3 Co-infektion med hepatit C-virus (HCV) .....	15
6.4 Profylax och behandling av hepatit B vid levertransplantation .....	15
6.5 Hepatit B-virusinfektion hos patienter som planeras för immunsuppressiv behandling .....	17
6.6 Behandling av kronisk hepatit B hos patienter med samtidig hiv-infektion .....	20
<b>7. Hepatit B-virusinfektion hos barn/ungdomar</b> .....	<b>21</b>
7.1 Förekomst och naturlöförlöpp .....	21
7.2 Utredning och uppföljning av barn med kronisk HBV-infektion .....	21
7.3 Utredning inför ställningstagande till behandling.....	21
7.4 Behandlingsregim .....	21
7.5 Uppföljning efter behandling .....	21
7.6 Behandlingseffekter .....	21
<b>8. Postexpositionsprofylax mot hepatit B</b> .....	<b>22</b>
8.1 Graviditet och förlossning.....	22
8.2 Fortsatt vaccination.....	23
<b>9. Accidentell exposition för blod och kroppsvätskor</b> .....	<b>23</b>
<b>10. Deltagarlista</b> .....	<b>25</b>
<b>11. Referenser</b> .....	<b>26</b>

**Tabell 1.** Indelning av kronisk hepatit B i immunologiska faser.

Faktorer	Immunologisk fas			
	Immuntolerans (HBeAg-positiv kronisk infektion)	Immunaktivering (HBeAg-positiv kronisk hepatit)	Immunövervakning (HBeAg-negativ kronisk infektion)	Immunreakivering (HBeAg-negativ kronisk hepatit)
<b>Virusmängd (HBV-DNA IU/mL plasma)</b>	Hög (>10 <sup>7</sup> )	Sjunkande, fluktuerande (från >10 <sup>7</sup> och 10 <sup>4</sup> )	Låg (<2 x 10 <sup>3</sup> )	Måttligt hög (>2 x 10 <sup>3</sup> )
<b>Leverinflammation</b>	Ingen eller minimal	Mild till svår	Ingen eller minimal	Mild till svår
<b>S-ALAT</b>	Normal	Kontinuerligt eller intermittent förhöjd	Normal	Intermittent förhöjd
<b>HBeAg</b>	Positiv	Positiv	Negativ	Negativ
<b>Prognos</b>	Osäker (gynnsam för de flesta)	Vid långdragen inflammation finns risk för cirros och HCC	I regel god, eventuellt ökad risk för HCC efter tidigare långdragen inflammation	Vid långdragen inflammation, risk för cirros och HCC
<b>Smittorisk</b>	Hög	Hög, sjunkande	Låg	Måttlig

*Kursiv stil* = klassifikation enligt EASL 2017 (9).

#### 1.4 Prognos

Vid akut hepatit B liksom vid kraftig akut reaktivering av kronisk infektion kan inflammationen leda till livshotande fulminant hepatit (<1%). Vid kronisk infektion föreligger störst risk för levercirros och HCC hos de personer som inte uppnår en varaktig immunologisk kontroll utan uppvisar fortsatt måttlig till hög HBV-replikation och kontinuerlig eller intermittent immunaktivering med förhöjt ALAT (4, 10). Även virusreplikation på relativt låg nivå bedöms numera som en riskfaktor vid långvarig infektion, speciellt efter perinatal smitta (8).

Hos HBeAg-negativa patienter är risken för progressiv leverskada liten om HBV-DNA nivån är <2000 IU/mL och relativt stor om HBV-DNA är >20000 IU/mL. Bland HBeAg-positiva individer i toleransfas har skillnader i virusnivå ingen säker betydelse för prognosen avseende inflammation och fibros, men möjligen för cancerrisken (13).

Bland patienterna med obehandlad kronisk HBV-infektion med inflammation (hepatit) utvecklar 8–38 % levercirros inom 5 år, med störst risk vid HBeAg-negativ kronisk hepatit (8, 14). Levercirros kan även förekomma hos patienter som tidigare haft en långvarig immunaktivering men senare gått in i övervakningsfas. Femårsöverlevnaden vid obehandlad kompenserad cirros är cirka 85 %, medan den vid dekompenenserad cirros bara är 15–30 % (8).

Den viktigaste riskfaktorn för utveckling av HCC är levercirros som innebär en årlig risk för HCC på 2–4 % (8, 14), med högst risk i sydostasiatiska länder. Cirka 90 % av patienter med HBV-associerad HCC har cirros (15). Även patienter som utvecklat anti-HBs kan drabbas av HCC (16). Faktorer som ökar risken för levercirros och/eller HCC sammanfattas i Faktaruta 1. Det finns flera scoringsystem som kan fungera som stöd vid bedömning av risken för HCC för både patienter av asiatiskt ursprung och kaukasier, med eller utan antiviral behandling (17, 18).

#### 1.5 Smittsamhet

HBeAg-positivitet innebär vanligen en hög virusmängd och hög smittsamhet. Även HBeAg-negativa patienter kan vara smittsamma eftersom de kan ha höga virusnivåer i plasma, vilket främst förekommer vid infektion med HBV med precoremulationer som förhindrar produktion av HBeAg.

#### 1.6 Extrahepatiska manifestationer av HBV

Immunmedierade manifestationer liknande de vid hepatit C förekommer även vid hepatit B, t.ex. vaskulit, hudutslag (purpura), polyarteritis nodosa, ledvärk, perifer neuropati och glomerulonefrit. Ibland ses hos dessa patienter även mixed kryoglobulinemi. Behandling med interferon skall då undvikas, medan nukleos(t)idanalog (NA) behandling kan ges (19, 20).

**Faktaruta 1. Faktorer som medför ökad risk för utveckling av levercirros och/eller HCC (4, 8)**

- Utdragen immunaktiveringsfas (> 2 år) eller upprepade reaktiveringar
- Hög HBV-DNA-nivå, särskilt i kombination med lång infektionsduration
- Hög ålder (ovanligt före 40 års ålder)
- Samtidig annan infektion med hepatit C-virus, hepatit D-virus eller hiv
- Immunsuppression
- Hög alkoholkonsumtion
- Manligt kön
- Rökning
- HBV genotyp C (jämfört med B) (HCC)
- Aflatoxin i kosten (HCC)
- Afrikanskt eller asiatiskt ursprung (HCC)
- Diabetes mellitus och metabolt syndrom (HCC)
- HCC hos nära släkting (HCC)

**2. Utredning för diagnos och prognosbedömning vid kronisk HBV-infektion**

Personer med nypupptäckt kronisk HBV-infektion, det vill säga HBsAg-positiva patienter utan tecken på akut infektion, utreds enligt Faktaruta 2. Infektionen betraktas som kronisk om patienten fortsätter att vara HBsAg-positiv efter sex månaders uppföljning.

Patientens infektion skall karaktäriseras och bedömas ur allvarlighets- och smittsamhetsgrad. Fortsatt uppföljning och behandlingsbehov skall fastställas. Familjemedlemmar och sexualpartner/s/ skall provtas och vid behov vaccineras. Alla patienter med kronisk hepatit B bör följas vid klinik med erfarenhet av denna diagnos.

**Faktaruta 2. Primär utredning för att fastställa diagnos och fas av HBV-infektionen.****Vid första besöket:**

Anamnes (inkl. alkohol) och klinisk undersökning

Blodstatus: B-Hb, B-leukocyter, B-trombocyter och S-albumin, (eventuellt S-IgG, B-PEth).

Leverstatus: S-ASAT, S-ALAT, S-ALP, S-bilirubin, PK (INR).

HBV-virologi: HBsAg, HBsAg-kvantifiering, HBeAg, anti-HBe, anti-HBc och HBV-DNA-kvantifiering.

HDV-virologi: screening med antikroppar (anti-delta). HDV-RNA-kvantifiering vid positiv anti-delta.

Övrig virologi: Serologi för hepatit A, C och hiv.

Bedömning av eventuell fibros, i första hand med leverelasticitetsmätning (ex. Fibroscan)

**Efter tre månader:**

S-ASAT, S-ALAT, PK (INR)

Övrig provtagning med ledning av fynd vid första besöket.

**Efter sex månader:**

S-ASAT, S-ALAT, PK (INR), B-trombocyter, HBsAg, HBeAg, anti-HBe och HBV-DNA-kvantifiering.

### 3. Fortsatt handläggning och uppföljning

#### 3.1 Patient med normalt ALAT och avsaknad av fibros/cirros.

##### Immuntoleransfas (HBeAg-positiv kronisk infektion)

Patienten rekommenderas vanligen inte antiviral behandling. Uppföljning 1–2 gånger per år rekommenderas för att upptäcka övergång till kronisk hepatit (immunaktiveringsfas) eller till övervakningsfas. Patienter i immuntoleransfas är ofta unga och har hög virusnivå i blodet, vilket innebär hög smittrisk vid t.ex. sexuella kontakter.

##### Övervakningsfas (HBeAg-negativ kronisk infektion):

En HBeAg-negativ patient med upprepade normala ALAT befinner sig sannolikt i immunologisk övervakningsfas med god prognos. Dessa patienter har i regel låga HBV-DNA-nivåer, vanligen under 2000 IU/mL och HBsAg under 1000 IU/ml. För denna grupp rekommenderas inte antiviral behandling. Fortsatt uppföljning kan ske enligt rekommendation nedan. Det kan tidigt vara svårt att skilja dessa "inaktiva" HBV-bärare från dem som har en intermittent inflammation eller kompenserad inaktiv cirros som orsakats av tidigare mer aktiv infektion. Upprepad provtagning är därför viktig liksom bedömning av

fibros (med leverelasticitetsmätning och/eller leverbiopsi). Vid oklarhet bör leverbiopsi utföras.

#### 3.2 Patient med förhöjt ALAT

Patienter med förhöjt ALAT kontrolleras 2–3 gånger per år. Dessa patienter kan vara aktuella för behandling. Andra orsaker till patologiskt ALAT bör värderas, inklusive alkoholanamnes och eventuellt B-PEth-analys. Elastografi (Fibroscan) vid kronisk hepatit B har validerats i en meta-analys och gränsvärdet för stadium F2 föreslogs till 7,2 kPa, och för cirros (F4) till >12,2 kPa (21). Metoden fungerar väl för att utesluta signifikant fibros (<7,2 kPa) och för diagnostik av cirros (>12,2 kPa) men har låg känslighet i intervallet 7,2–12,2 kPa. Kraftig ALAT förhöjning (>5 x UNL) kan påverka elastografivärdet betydligt varför hänsyn till detta måste tas. Om blodprover, status eller leverelasticitetsmätning ger misstanke om uttalad inflammation eller fibros bör leverbiopsi utföras för bättre bedömning av behandlingsindikation och prognos. Vid påvisad levercirros bör patienterna övervakas enligt Tabell 2, och dessutom bör endoskopi för påvisande av eventuella esofagusvaricer göras och upprepas enligt lokala rutiner. Man kan dock avstå från gastroskopi om elastografi visar ett värde på <20 kPa och TPK >150 x 10<sup>6</sup>/ml (22).

**Tabell 2.** Uppföljning och provtagning vid kronisk HBV-infektion

Immunologisk fas			
	Immuntolerans/ HBeAg-positiv kronisk infektion (normalt ALAT)	Immunaktivering/ HBeAg-positiv kronisk hepatit <b>eller reaktivering</b> / HBeAg-negativ kronisk hepatit (förhöjt ALAT)	Immunövervakning/ HBeAg-negativ kronisk infektion (normalt ALAT)
Uppföljning	1 till 2 gånger/år	2–3 gånger/år*	1 gång/år**
Provtagning	S-ALAT, HBeAg/anti-HBe HBV-DNA-kvantifiering bör utföras en gång/år	S-ALAT, S-albumin, PK (INR), B-trombocyter HBeAg/anti-HBe. HBV-DNA-kvantifiering 1–2 gånger/år	S-ALAT, PK (INR), B-trombocyter, kvantitativt HBsAg, (eventuellt antiHBs) resp. HBV-DNA-kvantifiering bör utföras varje eller vartannat år

\* Patienter med cirros bör dessutom följas två gånger per år med ultraljud lever samt eventuellt alfafetoprotein (AFP) för påvisande av HCC. Även utan cirros kan ultraljud två gånger per år övervägas i vissa fall, se kapitlet om HCC-surveillance.

\*\* Hos individer i stabil övervakningsfas utan tecken på leverskada (dokumenterat med stabil låg HBV-DNA-nivå och upprepade normala ALAT), så kallad "inaktiva" HBV-bärare, kan efter några års årliga kontroller, dessa glesas ut till vartannat eller vart tredje år. Uppföljning kan avslutas om serokonversion från HBsAg till anti-HBs uppnåtts.

### 3.3 Nya biomarkörer vid hepatit B

#### Kvantifiering av HBsAg

Detta är idag en etablerad markör för att bedöma aktivitet och behandlingseffekt i olika stadier av HBV-infektion (23). En HBsAg-nivå under 1000 IU/ml i kombination med HBV-DNA under 2000 IU/ml hos HBeAg-negativa patienter (genotyp D) talar för att patienten är i immunövervakningsfas, med ett positivt prediktivt värde på 90% (24). Detta kan användas för att identifiera patienter som inte behöver upprepade provtagningar första året efter diagnos av HBV-infektion. HBsAg-kvantifiering kan också användas för beslut att avbryta peg-IFN behandling (se nedan). Vid behandling med NA påverkas nivåerna av HBsAg i serum i regel mycket lite, vilket beror på att nivån avspeglar mängden hepatocyter med HBV-DNA-integration snarare än graden av virusreplikation. Likafullt kan HBsAg-kvantifiering ha visst värde för att bedöma sannolikheten för HBsAg-negativisering vid behandling. Hos obehandlade patienter kan en HBsAg-nivå under 100 IU/ml förutspå spontan HBsAg-negativisering (25).

#### Kvantifiering av HBeAg

Potentiellt användbar markör för behandlingseffekt men påverkas av förekomst av vissa mutationer i core-promotorn eller precoreregionen. Detta begränsar värdet av HBeAg-kvantifiering och metoden används inte för kliniskt bruk i Sverige.

#### Kvantifiering av core-relaterat antigen (HBcrAg)

Detta är en metod som påvisar och mäter summan av olika antigen som byggs upp av aminosyror från coreproteinet. Korrelerar väl till HBV-DNA-nivåer och kan bli ett värdefullt komplement, särskilt för monitorering under antiviral behandling. Har dock ännu inte etablerats i Sverige.

#### Kvantifiering av HBV-RNA

Kvantifiering av HBV-RNA i serum har också föreslagits som en metod för att följa det virologiska svaret vid NA-behandling, som en markör för effekten på cccDNA. Till skillnad från HBV-DNA påverkas inte HBV-RNA direkt av NA, eftersom dessa medel blockerar kopieringen från HBV-RNA till HBV-DNA. Vid NA-behandling är därför den initiala minskningen av HBV-RNA mindre än den för HBV-DNA. Därefter följs de dock åt, och det är osäkert om mätning av HBV-RNA ger tillräckligt värdefull information för att motivera klinisk användning.

### 3.4 Kronisk hepatit B och vaccination mot hepatit A

Risken för allvarligare förlopp vid hepatit A hos en patient med kronisk hepatit B infektion är ökad, varför vaccination mot hepatit A rekommenderas för dessa patienter.

### 3.5 HCC-surveillance (tumörövervakning) vid kronisk hepatit B-virusinfektion

Ett nationellt vårdprogram med omfattande bakgrundsdokumentation kring HCC publicerades 2012, reviderades 2015 och är nu under omarbetning för att publiceras i ny version 2019 (26).

HCC vid kronisk HBV-infektion uppstår framför allt hos patienter med cirros (80–90 %) men förekommer även hos vissa patienter utan cirros (8, 15, 27), se riskfaktorer Faktaruta 1.

Prognosen vid HCC är beroende av tumörbörda, leverfunktion (Child-Pugh score) samt allmäntillstånd. Dessa faktorer avgör också huruvida kurativ behandling kan ges. Fem-årsöverlevnaden efter kurativt syftande behandling i tidigt stadium (levertransplantation, resektion eller lokalablativ behandling) är 40–75 %, medan medianöverlevnaden för obehandlade i avancerat stadium anges till 8 månader och vid palliativ behandling 10–20 månader.

Syftet med HCC-surveillance är att möjliggöra tidig upptäckt av HCC och därmed öka chansen till behandling som leder till förlängd överlevnad. Surveillance bör avslutas om aktiv behandling inte längre kan erbjudas på grund av ändrade förhållanden såsom exempelvis dåligt allmäntillstånd eller komplicerande sjukdomar. Behovet av surveillance bör därför regelbundet bedömas av läkare.

Rekommenderad metod för surveillance är ultraljud utan kontrast två gånger per år. Upptäckt av tidig HCC med ultraljud kräver dock kunniga och vana undersökare (28). Tillägg av alfa-fetoproteinanalys (AFP) i serum bör övervägas (29), där särskilt förändring över tid är betydelsefull (30).

Tidigare studier talar för att det är kostnads-effektivt att erbjuda surveillance om HCC-incidensen överstiger 1,5 % per år för cirrotiker, eller 0,2 % per år för HBV-infekterade utan cirros (31, 32). Det är framför allt kroniskt HBV-infekterade från Asien och Afrika (söder om Sahara), smittade tidigt i livet, som har högre HCC-risk utan att ha cirros. Incidensen av HCC hos dessa grupper efter flytt till västvärlden är dock mindre väl studerad. En studie visade att incidensen steg med åldern för att överskrida 0,2 % i 40–50 årsåldern hos män och 60-årsåldern hos kvinnor av afrikansk eller asiatisk härkomst boende i Sverige, och detta stämmer väl med en amerikansk studie (27, 33).

Behandling med NA kan förhindra inflammation och fibros/cirrosutveckling och minskar därigenom HCC-incidensen hos patienter med levercirros, men det är osäkert om behandlingen motverkar HCC-utveckling hos patienter utan inflammation och fibrosutveckling. En studie med långtidsuppföljning av patienter från Europa

(kaukasier) som behandlades med NA visade en sjunkande men fortsatt hög HCC-incidens hos cirrotiker och en oförändrad låg risk hos icke-cirrotiker (34). Därför rekommenderas fortsatt surveillance under NA-behandling för patienter med cirros eller med andra faktorer som ökar risken.

### Rekommendation: Indikation för HCC-surveillance vid kronisk HBV-infektion

- Patient med cirros, Child-Pugh A och B (**B1**)
- Patient med cirros, Child-Pugh C (uttalad leversvikt) som väntar på levertransplantation (**C1**)
- Patient utan cirros, som är äldre än 40 (män), respektive 50 (kvinnor) år, efter individuell riskbedömning med beaktande av följande riskfaktorer för HCC\* (**C2**):
  - o Hög ålder
  - o Manligt kön
  - o Fibrosstadium F3
  - o Härtamning från område med hög HCC-incidens (östra eller sydöstra Asien och Afrika söder om Sahara)
  - o Nära släkting med HCC
  - o Utdragen aktiv leverinflammation
  - o HBV-DNA över 20,000 IU/mL
  - o HBV genotyp C
  - o Diabetes mellitus
  - o Samtidig infektion med HDV, HCV eller hiv

\* Mycket talar för att ålder, kön och fibrosutveckling är särskilt viktiga faktorer. Vid individuell bedömning av risk för HCC finns olika scoringssystem att tillgå. PAGE-B som baseras på ålder, kön och TPK är enkelt och väl dokumenterat särskilt hos kaukasier under pågående NA-behandling. En sammanlagd poäng <10 innebär liten eller ingen risk, 10-17 intermediär risk, särskilt vid lång uppföljning och >17 hög risk (35, 36), se även Tabell 3.

**Tabell 3.** Mall för uträkning av PAGE-B score för prediktion av HCC, modifierad från (35).

Ålder (år)		Kön		TPK ( $\times 10^9/L$ )	
16-29	0	Kvinna	0	>200	0
30-39	2	Man	6	100-199	6
40-49	4			<100	9
50-59	6				
60-69	8				
>70	10				

### Rekommendation: Förutsättning och metod för HCC-surveillance vid kronisk HBV-infektion

- Patienten bör ha tillräckligt bra allmäntillstånd och följsamhet för att en upptäckt av HCC ska kunna leda till aktiv behandling
- Patienten måste vara välinformerad och vara villig till återkommande kontroller
- Den rekommenderade metoden för surveillance är ultraljud utan kontrast +/- alfafetoprotein
- Tidsintervallet mellan undersökningarna bör vara c:a 6 månader
- Ett "automatiserat system" för bevakning av kallelser och svar rekommenderas

## 4. Läkemedel vid hepatit B-virusinfektion

Det finns idag två huvudalternativ för att behandla kronisk HBV-infektion:

- Nukleos(t)idanaloger (NA) eller
- Alfa-interferon (IFN)

För antivirala effekter av behandling med dessa alternativ, se Tabell 4.

### 4.1 Nukleos(t)idanaloger (NA)

NA har direkt antiviral effekt mot HBV genom hämning av DNA-polymeras och ges peroralt. Sex olika NA är godkända för behandling av HBV-infektion: lamivudin (LAM), adefovir (ADV), telbivudin (TBV), entecavir (ETV), tenofoviridisoproxilfumarat (TDF) och tenofoviralfenamid (TAF). Emtricitabin har antiviral aktivitet mot HBV, men är endast godkänd för behandling av hiv-infektion. En kombinationstablett med emtricitabin och TDF finns också godkänd för hiv och har studerats vid behandling av patienter som är samtidigt infekterade med HBV och hiv. Som förstahandsval vid behandling av HBV-infektion rekommenderas ETV, TDF eller TAF som har hög barriär mot resistensutveckling, medan LAM, ADV, TBV (som har låg resistensbarriär) inte längre rekommenderas. Vidare har ETV, TDF och TAF en hög säkerhetsprofil, även för dem med avancerad leversjukdom. Därför kan patienter med dekompenserad cirros, levertransplanterade, de med svår akut HBV-infektion och/eller HBV reaktivering behandlas med god säkerhet.

NA-behandling utgör mer än 90 % av den antivirala behandlingen mot HBV-infektion i Sverige

och internationellt. Under pågående terapi uppnås hos de flesta icke detekterbar virusnivå, histologisk förbättring, och normalisering av ALAT-värden (Tabell 4). Nackdelen är att behandlingseffekten vanligen inte är bestående om behandlingen avslutas, vilket kan innebära livslång behandling. Icke detekterbart HBsAg (funktionell bot) uppnås endast hos 4–8 % av HBeAg positiva och <1 % av HBeAg negativa under loppet av 5-10 år. Det finns inte uppföljningstider som är längre än 10–15 år, varför data avseende säkerheten vid livslång behandling saknas.

### Entecavir (ETV)

Rekommenderad dos är 0,5 mg en gång dagligen till behandlingsnaiva patienter. ETV minskar HBV-DNA-nivån i serum med mer än 6 log<sub>10</sub>-enheter efter 48 veckors behandling av HBeAg-positiva patienter och hos 90 % är HBV-DNA inte påvisbart efter tre års behandling. För HBeAg-negativa patienter uppnås en reduktion av HBV-DNA med över 5 log vid vecka 48. Hos mindre än 1 % av tidigare obehandlade patienter utvecklas resistens mot ETV efter tre års behandling. ETV rekommenderas inte till patienter som behandlats med och utvecklat resistens mot lamivudin (LAM), eftersom viss korsresistens föreligger. Korsresistens mot tenofovir ses däremot inte och TDF rekommenderas därför vid resistens mot ETV. ETV-dosen bör minskas hos patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <50 mL/min).

**Tabell 4.** Utfall vid behandling av HBeAg positiv och negativ kronisk hepatit B, 6 månader efter 48–52 veckors behandling med peg-IFN och efter 48–52 veckors pågående behandling med NA (*adapterad efter (9) där även referenser till tabellen framgår*)

	Peg-IFN alfa 2a	LAM	TBV	ETV	ADV	TDF	TAF
Dos	180 µg	100 mg	600 mg	0,5 mg	10 mg	245 mg	25 mg
HBeAg positiv							
Anti-HBe serokonversion	32%	16-18%	22%	21%	12-18%	21%	10%
HBV-DNA <60-80 IU/mL	14%	36-44%	60%	67%	13-21%	76%	64%
ALT < övre normal gräns	41%	41-72%	77%	68%	48-54%	68%	72%
HBsAg förlust	3%	0-1%	0,5%	2%	0%	3%	1%
HBeAg negativ							
HBV DNA < 60-80 IU/mL	19%	72-73%	88%	90%	51-63%	93%	94%
ALT < övre normal gräns	59%	71-79%	74%	78%	72-77%	76%	83%
HBsAg förlust	4%	0%	0%	0%	0%	0%	0%

LAM, TBV, ETV nukleosidanaloger

ADV, TDF, TAF nukleotidanaloger



**Tenofovirdisoproxilfumarat (TDF)**

TDF som singelpreparat är godkänt för behandling av HBV. Det är även (i kombination med andra antiretrovirala medel) godkänt för behandling av hiv (+/- HBV-infektion) och finns som kombinationstablett (tenofovir plus emtricitabin). Studier har bekräftat medlets höga antivirala effekt på hepatit B med 4–6 log<sub>10</sub>-reduktion av HBV-DNA efter 48 veckors behandling. Resistensutveckling mot TDF är mycket ovanlig. Risken för njurbiverkningar bör beaktas särskilt hos patienter som redan har nedsatt njurfunktion eller står på potentiellt njurtoxiska läkemedel. Njurfunktionen bör kontrolleras var 6:e månad under terapi. Vid kreatininclearance <50 ml/min ska dosen modifieras enligt SPC/FASS. TDF har också viss påverkan på bentäthet varför patienter med ökad risk för frakturer (hög ålder, kvinnor efter menopause, steroidbehandling, nedsatt njurfunktion) bör kontrolleras avseende bentäthet. För dessa patientgrupper är TAF (se nedan) eller ETV bättre behandlingsalternativ.

**Tenofoviralafenamid (TAF)**

TAF är det senast godkända läkemedlet för behandling av patienter med kronisk HBV-infektion. Den rekommenderade dosen är 25 mg en gång dagligen. TAF har samma verkningsmekanism som TDF, men TAF leder till lägre plasmavärden av aktiva metaboliter. I två randomiserade fas-3-studier med HBeAg-positiva och -negativa patienter, var TAF 25 mg likvärdigt med TDF 300 mg vad gäller primära effektmått (37). TAF medförde en signifikant mindre nedgång av eGFR och mindre påverkan av bentätheten i höfter och ryggrad än TDF. TAF-dosen behöver inte justeras vid njurinsufficiens, men rekommenderas inte till patienter med kreatininclearance under 15 ml/min som inte genomgår hemodialys. TAF rekommenderas framför allt till patienter som riskerar att utveckla eller har underliggande njursjukdom eller osteopeni/osteoporos. ETV kan också vara ett alternativ till denna patientgrupp om de ej tidigare utvecklat LAM resistens.

**Lamivudin (LAM)**

Rekommenderas inte längre som förstahandsalternativ på grund av risken för resistensutveckling. Förekomsten av resistens (mutation i YMDD-motivet) ökar från 15–30% efter 1 år till 70% efter 4 års behandling.

**Adefovirdipivoxil**

Rekommenderas inte längre som förstahandsalternativ på grund av risken för resistensutveckling och njurtoxicitet.

**Telbivudin**

Telbivudin har i kliniska studier visats mer effektivt än lamivudin och adefovir men rekommenderas inte längre pga risken för resistensutveckling. Lamivudinresistenta stammar är resistenta även mot telbivudin (korsresistens).

**Emtricitabin**

Emtricitabin är för närvarande endast godkänd för behandling av hiv-infektion som fast kombinationstablett (emtricitabin plus tenofovir). Emtricitabin är inte godkänd på hepatit B-indikationen och förefaller inte som monoterapi ha några fördelar framför lamivudin.

**4.2 Alfa-interferon (IFN)**

Peglyerat IFN (peg-IFN) har lägre antiviral effekt än NA behandling, men en viktig fördel är att varaktig effekt, särskilt i form av HBeAg-negativisering, kan uppnås med en tidsbegränsad behandling. Optimal behandlingstid är inte fullständigt utvärderad. I regel ges 48 veckors behandling i dosen 180 µg subkutant en gång/vecka, vilket ger kvarstående behandlingssvar hos cirka 30 % av patienter med HBeAg-positiv eller HBeAg-negativ infektion, och cirka 11 % av HBeAg-positiva patienter och 6 % av HBeAg-negativa patienter uppnår HBeAg-negativisering (9).

Nackdelar med peg-IFN behandling är främst det begränsade behandlingssvaret, att det måste administreras som subkutan injektion, och inte minst den ogynnsamma biverkningsprofilen. Endast patienter med hög sannolikhet för gynnsamt behandlingssvar bör därför behandlas och kontra-indikationer beaktas (se SPC/FASS). För HBeAg-positiva individer är genotyp A och B (jämfört med C och D), höga ALAT-nivåer, låg virusmängd, påtaglig nekroinflammatorisk aktivitet histologiskt, och låga HBeAg-nivåer faktorer som indikerar god chans till respons. Prediktiva basala faktorer har inte identifierats lika entydigt vid HBeAg-negativ kronisk hepatit B (9). Om peg-IFN behandling ges kan stoppregler, baserade på HBeAg- och HBV-DNA-nivåer efter 12-24 veckors behandling, användas för att avbryta behandling med låg sannolikhet att bli framgångsrik, se nedan.

**4.3 Kombinationsbehandling****NA+NA**

Monoterapi med ETV eller TDF är mycket effektivt med reducerad virusnivå redan under den första veckan. Den därefter följande nedgången är sannolikt beroende av eradikering av infekterade hepatocyter och går betydligt långsammare vilket förklarar att en del patienter med hög nivå före behandlingsstart inte uppnått virologiskt svar (icke påvisbart HBV-DNA) ännu efter ett år. Den antivirala effekten blir dock inte större om två NA kombineras varför kombination av två eller fler

NA från behandlingsstart inte är indicerad. Om HBV-DNA-minskningen vid behandling med TDF eller ETV trots följsamhet avtar och när en plåtå kan byte till det andra preparatet prövas, eller i utvalda fall – särskilt vid cirros – en kombination av båda övervägas. (C2).

#### **Peg-IFN+NA**

Kombinationsbehandling med NA och peg-IFN, för att kombinera både potent antiviral effekt och immunmodulerande effekt, har prövats i olika studier (38). Reduktionen av HBV-DNA-nivån under kombinationsbehandling är mer uttalad när peg-IFN ges i kombination med en NA, men effekten kvarstår inte efter avslutad behandling. Inga övertygande fördelar har hittills påvisats med denna strategi, varför den inte rekommenderas.

#### **4.4 Nya läkemedel**

Nya läkemedel finns i olika utvecklingsstadiet, varav några kommer att påbörja fas III-studier under 2018–2019. De flesta syftar till att i större omfattning uppnå s.k. funktionell bot med

negativisering (clearance) av HBsAg, än med idag tillgängliga läkemedel. Flera olika specifika steg inom HBV livscykel studeras för att erhålla antiviral effekt, exempelvis receptor-blockare som blockerar HBV:s inträde i hepatocyter, RNA interference (RNAi) som inducerar "gene silencing" på posttranskriptionell nivå, kapsidinhibitorer som interfererar med viral kapsid formation, ytantigeninhibitorer (sAG) som interfererar med produktion av HBsAg, vilket behövs för viruset ska komma in i eller ut från cellen, eller nukleinsyra polymerer (NAP) som inhiberar sekretion av HBsAg. Även nya NA kan bli aktuella. Mot hepatit D infektion har receptorblockare (bulevirtide, tidigare benämnd myrcludex B), antigenblockerare och prenyleringshämmare (lonafarnib) testats, också i kombination med peg-IFN/NA. Andra framtida behandlingssätt kan vara gen-terapi eller immunmodulatorer, t ex terapeutiska vaccinationer i kombination med andra läkemedel, för att stimulera immunsystemet så att det kan känna igen och ta över kontroll över HB-infektionen när läkemedelsbehandlingen har avslutats.

## **5. Behandling av hepatit B-virusinfektion**

### **5.1 Akut hepatit B-virusinfektion**

Majoriteten av akuta HBV-infektioner (mer än 95 procent) leder till förlust av HBsAg inom några månader. Under perioden 2008–2017 registrerades 1 105 fall av akut hepatit B i Sverige, men den korrekta siffran kan vara flera gånger högre eftersom många fall inte diagnosticeras. Igenomsnitt levertransplanteras cirka en patient årligen i Sverige på grund av akut fulminant hepatit B.

Det vetenskapliga underlaget för antiviral behandling av akut hepatit B är begränsat och behandling rekommenderas endast vid misstanke om allvarlig infektion med risk för utveckling av fulminant hepatit. Definitionen av vad som kallas allvarlig infektion varierar mellan olika studier. Oftast anges leverpåverkan med PK/INR  $\geq 1.6$ , bilirubin  $\geq 170 \mu\text{mol/l}$  (10 mg/dl) eller tecken på sviktande leverfunktion, såsom ascites eller encefalopati. I en metaanalys från Cochrane 2017 konstateras att studierna är av låg kvalitet och saknar evidens för att rekommendera behandling vid akut hepatit B (39). Med hänsyn till den potentiellt allvarliga sjukdomsutvecklingen och avsaknaden av svåra biverkningar vid antiviral behandling är det dock rimligt att rekommendera behandling enligt nedan, vid misstanke om allvarligare sjukdomsförlopp, i enlighet med nyligen publicerad riktlinje från British Transplantation Society (40). Vid sent insatt behandling, då leverfunktionen är sviktande och HBV-DNA

nivåerna är låga eller odetekterbara, är behandlingens vinsten sannolikt minimal men behandling rekommenderas ändå.

I första hand rekommenderas behandling med ETV, TDF eller TAF. Behandlingen ska pågå tills HBsAg blir negativt. Om HBsAg fortsätter att vara påvisbart bör behandlingen sättas ut efter 6-12 månader. Det framtida behovet av behandling styrs därefter enligt samma riktlinjer som för kronisk hepatit B. Efter utsättning av behandling måste patienten kontrolleras avseende reaktivering av infektionen. Interferon är kontraindicerat vid akut hepatit B på grund av risken för försämrad leverfunktion.

#### **Rekommendation: Överväg behandling vid svår akut hepatit B (C1)**

- Fulminant hepatit B
- Allvarlig hepatit B – definierat som två av följande tre kriterier:
  - bilirubin  $> 100 \mu\text{mol/l}$
  - INR  $\geq 1,6$
  - leverencefalopati
- Utdragna symtom eller förhöjt bilirubin i mer än 4 veckor
- Nedsatt immunförsvar

## 5.2 Kronisk hepatit B-virusinfektion

Det övergripande behandlingsmålet vid kronisk hepatit B är att förhindra fortsatt sjukdomsutveckling, motverka utveckling av levercirros och att minska risken för HCC. Risken för smittspridning, reaktivering och extrahepatiska manifestationer minskar också och möjligen kan även livskvaliteten förbättras (41-43).

### Specifika, enkelt mätbara behandlingsmål

- Icke påvisbart HBV-DNA i serum (blockerad HBV-replikation)
- Normalt ALAT (frånvaro av inflammation)
- Icke påvisbart HBeAg (om HBeAg är påvisbart före behandling)
- Icke påvisbart HBsAg

### Behandlingsvar och bot

Det finns olika nivåer av behandlingsvar och bot vid kronisk hepatit B:

- **Suppression av virusreplikation** med odetekterbara/låga nivåer av HBV-DNA i serum samt normalisering av ALAT. Vid enbart suppression finns dock kvarvarande HBsAg i serum.
- **Funktionell bot** med odetekterbart HBV-DNA och HBsAg i serum, med eller utan serokonvertering till anti-HBs. Uppnås även spontant efter genomgången infektion. Detta minskar påtagligt risken för

leverinflammation med fibros/cirrosutveckling och HCC, och leverskada kan delvis gå i regress. Vid funktionell bot finns dock kvar intrahepatiskt cccDNA och integrerat HBV-DNA kvar.

- **Virologisk bot** innebär funktionell bot samt dessutom eradikering av intrahepatiskt cccDNA. Förväntas ta bort risken för reaktivering av hepatit B.
- **Komplett bot** innebär virologisk bot samt eradikering av intrahepatiskt integrerat DNA. Kan sannolikt minska risken för HCC ytterligare.

Idag tillgänglig behandling medger oftast suppression av virusreplikation medan funktionell bot (HBsAg-negativitet) uppnås relativt sällan. Komplett bot går inte att uppnå med dagens behandlingar eller med de som nu är under utveckling.

### Behandlingsindikationer för vuxna

Vid bedömning av behandlingsindikation för kronisk hepatit B skall, förutom leverskadans svårighetsgrad och förväntat naturalförlopp, också sannolikheten för terapivar, risken för biverkningar och resistensutveckling samt förväntad följsamhet till behandling, vägas in.

## Rekommendation: Behandlingsindikationer vid kronisk hepatit B

### Behandling bör ges till

- Patienter med cirros oberoende av virusnivå (**A1**)
- Patienter med HBV-DNA  $>20\ 000$  IU/mL ( $4,3 \log_{10}$ ) och upprepat förhöjt ALAT, mer än 2 ggr övre normalvärdesgräns (om annan orsak kan uteslutas) under mer än ett års tid (**B1**)
- Patienter med HBV-DNA  $>2\ 000$  IU/mL ( $3,3 \log_{10}$ ) och upprepat förhöjt ALAT under mer än ett års tid och fibrosstadium  $>2$ , i första hand verifierat med leverbiopsi (**A1**)
- Patienter med extrahepatiska manifestationer av HBV (**C2**)

### Behandling kan övervägas till

- Patienter äldre än 40 år med positivt HBeAg och hög HBV-DNA-nivå, oberoende av övriga kriterier (**C2**)
- Patienter vars nära släkting (barn, syskon, föräldrar, mor- och farföräldrar) haft HCC oberoende av övriga kriterier (**C2**)

### 5.3 Val av behandling

#### Interferon

Peg-IFN kan övervägas som förstahandsalternativ för behandling av utvalda patienter utan levercirros. Det ges i form av peg-IFN alfa-2a i dosen 180 µg subkutant en gång/vecka, vanligen i 48 veckor. Peg-IFN innebär en definierad behandlingstid utan risk för resistensutveckling men eftersom biverkningarna är påtagliga bör i första hand patienter med hög sannolikhet för behandlings-

lingssvar väljas ut och kontraindikationer beaktas (se SPC/FASS).

#### Nukleos(t)idanaloger (NA)

Mot bakgrund av en högre tröskel för resistensutveckling (se ovan) rekommenderas idag endast ETV, TDF eller TAF. Samtliga ges peroralt en gång per dag. Fördelen med NA är god antiviral effekt och tolerabilitet. Nackdelen är behovet av långvarig monitorering och att optimal behandlingsduration inte är tydligt definierad.

#### Rekommendation: Val av läkemedel

##### HBeAg-positiv kronisk hepatit B (utan cirros) med indikation för behandling

- Vid NA-behandling rekommenderas i första hand ETV 0,5 mg eller TDF 245 mg dagligen (vid normal njurfunktion) tills HBeAg-serokonversion uppnåtts och konsoliderats under 12 månader (**A1**). Vid nedsatt njurfunktion (GFR<50 ml/min) rekommenderas ETV eller TAF.
- Peg-IFN alfa 2a, 180 µg subkutant en gång per vecka under 48 veckor, rekommenderas särskilt för yngre patienter infekterade med genotyp A eller B (**A2**). Beakta stoppreglar, se nedan.

##### HBeAg-negativ kronisk hepatit B (utan cirros) med indikation för behandling

- Vid NA-behandling rekommenderas i första hand ETV eller TDF (**A1**). Vid nedsatt njurfunktion (GFR<50 ml/min) ges ETV eller TAF. Behandlingen ges i regel tills vidare, men kan avslutas vid serokonversion från HBsAg till anti-HBs. Om terapin avbryts tidigare och patienten får återfall av sin hepatit bör behandlingsindikationen återvärderas och behandlingen eventuellt återinsättas. Vid resistensutveckling, se nedan.
- Peg-IFN alfa 2a rekommenderas i dosen 180 µg per vecka under 48 veckor (**A1**). Beakta stoppreglar, se nedan.

### 5.4 Laboratoriemonitorering

HBV-DNA-nivån i serum är den viktigaste markören för att dokumentera behandlingssvaret. Vid behandling med TDF eller ETV har nivån redan efter en vecka i regel sjunkit 2–3 log<sub>10</sub>-enheter, och efter 6 månader i typiska fall minskat ytterligare ca 2 log<sub>10</sub>-enheter. Med undantag för HBeAg-positiva patienter med mycket hög HBV-DNA-nivå före behandling bör HBV-DNA inte längre vara påvisbart efter 12 månader, eller i varje fall ligga under 100 IU/mL. För att dokumentera god effekt och följsamhet rekommenderas

analys av HBV-DNA var 6:e månad (efterhand kan intervallet eventuellt ökas till 9–12 månader). Om HBV-DNA stiger mer än 1 log<sub>10</sub>-enhet trots god följsamhet bör förekomst av resistensmutation misstänkas och analyseras även om sådana mutationer är ovanliga vid behandling med TDF eller ETV. Resistensmutation påvisas med sekvensering av polymerasgenen. Även när HBV-DNA relativt snabbt sjunker till odetekterbara nivåer vid behandling med NA, är nedgången av HBsAg-nivå långsam. HBsAg-quantifiering kan dock vara av värde för att bedöma sannolikheten att uppnå HBsAg-förlust under behandlingen.

#### Rekommendation: Monitorering vid NA-behandling

Under behandling kontrolleras följande markörer efter 3 och 6 månader och därefter var 6:e månad:

- HBV-DNA-nivå, (**A1**) och HBsAg (eventuellt kvantitativt)
- HBeAg om patienten före behandlingsstart var HBeAg-positiv.
- ALAT, PK, TPK
- S-kreatinin (beräkning av eGFR) hos patienter med njurfunktionsnedsättning och alla som behandlas med TDF. (**B1**)
- HCC surveillance var 6:e månad om patienten har förhöjd risk för HCC (se ovan). (**B1**)

### 5.5 Avslutande NA-behandling

Kvarvarande cccDNA i en liten andel av hepatocyterna är sannolikt förklaringen till att virusreplikationen nästan alltid återkommer när NA-behandling avslutas innan HBsAg blivit negativt. Det har visat sig att sådana återfall inducerar ett immunsvaret som ofta är mer effektivt än före behandling, vilket kan ge en övergående ALAT-förhöjning ("flare"). Ofta stabiliseras HBV-DNA på en lägre nivå än innan NA-behandlingen startade. För patienter med HBeAg negativ

kronisk hepatit B under NA-behandling med gott svar (normalt ALAT och omätbart HBV-DNA) under minst 3 år, har därför i några studier utsättningsförsök gjorts (44). Hos några av patienterna som får en reaktivering med flare leder detta till HBsAg förlust (clearing), främst hos de som vid utsättandet av NA behandlingen har låga HBsAg-nivåer (mindre än 100 IU/mL) (45, 46). Utsättning av NA rekommenderas dock inte utanför kliniska studier och kan vara riskabelt hos patienter med avancerad sjukdom.

#### Rekommendation: Avslutande av NA-behandling

- NA bör avbrytas om HBsAg blivit negativt, med eller utan anti-HBs-serokonversion. **(B1)**
- NA kan avbrytas om HBeAg blivit negativt (hos initialt HBeAg-positiv patient), men först efter minst 12 månaders konsolideringsbehandling. **(B2)**
- Avbrytande av NA kan övervägas för icke-cirrotiska HBeAg-negativa patienter som har uppnått långvarig god behandlingseffekt (HBV-DNA ej påvisbart eller påvisbart i nivå under kvantifierbara omfånget) men detta kräver noggrann övervakning efter avslutandet. **(B2)**
- Då det i nuläget är oklart vilka patienter som bör väljas ut för avslutande av NA-behandling, bör detta göras inom ramen för kliniska studier.
- NA-behandling bör inte avslutas hos patienter med levercirros.

### 5.6 Monitorering vid Peg-IFN behandling

På grund av biverkningsprofilen bör stoppregler tillämpas vid peg-IFN behandling (se nedanstående rekommendation (9)). Patienter

som uppnår virologiskt svar och avslutar peg-IFN bör fortsatt kontrolleras under lång tid – i början var 3:e månad – för att upptäcka återfall. TSH bör även kontrolleras 6 månader efter avslutad behandling.

#### Rekommendation: Monitorering vid peg-IFN behandling (B1)

- Hb, TPK, LPK (inkl. neutrofila), ALAT var 4:e vecka
- TSH, HBV-DNA och HBsAg-kvantifiering i serum efter 12, 24 och 48 veckor.
- HBeAg och anti-HBe efter 24 och 48 veckor för initialt HBeAg-positiva.

#### Rekommendation: Stoppregler vid IFN-behandling

##### *HBeAg-positiva patienter*

- Peg-IFN bör avslutas om HBsAg-nivån är >20000 IU/mL (för genotyp B och C), eller om HBsAg inte har minskat (för genotyp A och D), efter 12 veckor behandling eftersom sannolikheten för efterföljande HBeAg-serokonversion då är mycket låg **(B2)**.
- Peg-IFN bör avslutas för alla om HBsAg-nivån är >20000 IU/mL efter 24 veckor behandling eftersom sannolikheten för efterföljande HBeAg-serokonversion då är mycket låg **(B2)**.

##### *HBeAg-negativa patienter (med genotyp D)*

- PegIFN bör avslutas om man efter 12 veckors behandling varken uppnått någon minskning av HBsAg-nivån eller >2 log<sub>10</sub> IU/mL reduktion av HBV DNA-nivån, eftersom sannolikheten för efterföljande virologisk respons då är mycket låg **(B1)**.

## 6. Behandling av särskilda patientkategorier

### 6.1. Kronisk hepatit B med cirros

#### Kompenserad cirros

Vid kompenserad cirros och kvarstående virusreplikation rekommenderas i första hand behandling med NA. Behandlingen bör fortgå tills vidare och ska inte sättas ut då det finns risk för allvarliga flare-reaktioner med dekompen- sation (A1).

#### Dekompenserad cirros

Patienter med dekompen- serad cirros som är transplantationskandidater skall på ett tidigt stadium handläggas och behandlas i samråd med transplantationsenhet. Behandling ska ges om- gående med målet att snabbt uppnå negativt HBV- DNA. Peg-IFN är kontraindicerat hos patienter med dekompen- serad leversjukdom.

ETV eller TDF rekommenderas, då båda läkemedlen är effektiva och säkra även vid dekom- penserad sjukdom (47–50). En högre dos ETV (1 mg) rekommenderas vid dekompen- serad cirros. Noggrann monitorering för biverkningar rekom- menderas (47, 51).

Doseringen av NA måste justeras med ledning av njurfunktionen. Studier som berör säkerhet och effektivitet av TAF hos patienter med dekompen- serad cirros saknas men är eventuellt ett alterna- tiv särskilt vid nedsatt njurfunktion.

Huvudmålet med NA-behandling hos patienter med dekompen- serad levercirros är att uppnå kompensation och undvika levertransplantation (9). Det är klarlagt att behandlingen signifikant modifierar naturalförloppet med förbättrad leverfunktion och förlängd överlevnad (52, 53). Metaanalyser visar en transplantationsfri och total överlevnad på över 80% hos NA-behandlade patienter (52). Cirka 35 % kan tas ned från transplantations-väntelistan och Child-Pugh score förbättras med  $\geq 2$  poäng hos 40–50% av de NA-behandlade (53).

Ovanstående behandling med NA medför omätbara HBV-DNA-nivåer hos >80% efter 1 års behandling. Behandlingen ska pågå livslångt och HCC-övervakning fortsätta om patienten kan bli aktuell för levertransplantation (9). Om antiviral effekt bedöms som otillräcklig eller resistens utvecklas så måste NA-behandlingen justeras.

#### Rekommendation: Behandling vid dekompen- serad cirros

- Patienter med dekompen- serad cirros ska omedelbart ges NA-behandling. (A1)
- Interferon är kontraindicerat vid dekompen- serad cirros. (B1)
- Noggrann monitorering av tolerabilitet för NA-behandlingen krävs, särskilt vad gäller njur- funktion och eventuell utveckling av laktacidosis. (B1)

### 6.2 Co-infektion med hepatit D-virus (HDV)

Hepatit D-virus kräver närvaro av HBsAg för att kunna replikera. Alla som har positivt HBsAg rekommenderas kontroll av antikroppar mot hepatit D (anti-HDV). Vid positivt anti-HDV kontrolleras HDV-RNA för att påvisa aktuell infektion. Förnyad analys av anti-HDV kan vara motiverad för HBsAg-bärare med risk för kontakt med HDV.

Antiviral behandling med NA saknar dokumenterad effekt mot HDV-infektion, då den inte förhindrar produktionen av HBsAg. Interferon är det enda registrerade läkemedlet med effekt mot HDV, men behandlingseffekten är begränsad. Ett scoringsystem (BEA score = baseline-event-anticipation score), som bedömer risken för utveckling av progressiv HDV-relaterad leversjukdom, har föreslagits (54). BEA-score inkluderar ålder, kön, ursprungsregion, bilirubin, trombocyter och PK-INR och kan användas för att

bedöma risken för progress (och eventuellt behovet av behandling). Målsättningen med behandlingen är att uppnå negativt HDV-RNA och normalisering av transaminaser. I nuläget rekom- menderas 48 veckors behandling med pegIFN (A1) varvid 17–47 % uppnår behandlingsmålet (55). Cirka 50 % av de patienter som uppnått icke påvisbart HDV-RNA efter 48 veckors behandling drabbas av relaps av HDV-infektion om behand- lingen avslutas (56). Förlängning av behandlingen till 96 veckor har inte visat bättre behandlings- resultat (57). HDV-RNA som sjunkit mindre än 2 log<sub>10</sub>-enheter från ursprungsnivån efter 24 veckors behandling indikerar att chansen är mindre än 5 % att behandlingsmålen skall uppnås. Om patienten tolererar behandlingen rekommenderas ändå att man fortsätter, då det saknas andra behandlingsalternativ i nuläget (B1). Behandling med NA rekommenderas om HBV-infektionen antas bidra till leverskadan, vilket kan vara fallet om HBV-DNA-nivån är relativt hög, och bör alltid

ges till patienter med levercirros om HBV-DNA är påvisbart (**B1**). Eftersom kronisk HDV-infektion innebär stor risk för progressiv och allvarlig leverskada finns ett stort behov av nya läkemedel mot HDV.

### 6.3 Co-infektion med hepatit C-virus (HCV)

Personer med kronisk HBV-infektion ska screenas för HCV-infektion, eftersom co-infektion med HCV ökar risken för allvarlig leverskada. Behandling med direktverkande antiviraler (DAA) leder till utläkning av HCV-infektionen hos >95% av dem som behandlas, även vid co-infektion med HBV, varför HCV-behandling rekommenderas för dessa patienter. DAA-behandling kan i sällsynta

fall leda till en reaktivering av kronisk HBV-infektion varför man ska ta ställning till om HBV-behandling med NA behöver ges innan HCV-behandling med DAA startar. Patienter som uppfyller kriterierna för behandling av HBV-infektion bör därför starta med HBV-behandling innan HCV-behandling med DAA ges. Det är framför allt viktigt för de som har uttalad leverskada ( $\geq F3$ ) eftersom reaktivering av HBV hos dem kan innebära risk för leversvikt. Det har även rapporterats enstaka fall av reaktivering av genomgången HBV-infektion (HBsAg-negativ, anti-HBc positiv) vid DAA-behandling varför stigande levervärden under eller 12 veckor efter DAA-behandling ska föranleda kontroll av HBsAg och HBV-DNA.

#### Rekommendation: Behandling vid HBV/HCV co-infektion

- Vid HBV/HCV-co-infektion bör HCV-infektionen behandlas.
- Patienter med indikation för HBV-behandling bör starta med NA mot HBV innan DAA-behandling ges för HCV-infektionen. (**B1**)
- För HBsAg-positiva patienter som annars inte har indikation för HBV-behandling, bör NA-behandling mot HBV övervägas för att förhindra skadlig reaktivering av HBV. I så fall bör NA påbörjas innan DAA-behandling av hepatit C och fortgå till 12 veckor efter avslutad DAA-behandling. Om HBV-behandling inte ges rekommenderas monitorering med HBV-DNA och ALAT var fjärde vecka, tom 12 veckor efter avslutad DAA-behandling, och start av NA-behandling om dessa analyser antyder HBV-reaktivering (**B2**)
- Patienter som haft HBV-infektion (anti-HBc-positiv, HBsAg-negativ) bör under DAA-behandling för hepatit C kontrolleras avseende ALAT var 4:e vecka för att upptäcka eventuell reaktivering av HBV (**B1**)

### 6.4 Profylax och behandling av hepatit B vid levertransplantation

Innan behandling med NA fanns att tillgå var HBV-*recidiv* efter levertransplantation ett stort problem. Dagens kombinationsbehandling med NA och hepatit B immunglobulin (HBIG) reducerar denna risk till mindre än 5% (9, 58).

#### Utredning inför levertransplantation

Inför ställningstagandet till levertransplantation är det viktigt att utreda och karaktärisera patientens HBV-infektion för att kunna bedöma den individuella patientens prognos och risk för hepatit B-*recidiv*. Utredningen skall innefatta:

- Serologiska markörer för hepatit B, C och D (HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe, anti-HBc, anti-HCV, anti-HDV)
- Kvantifiering av HBsAg och HBV-DNA och hos anti-HDV positiva även kvantifiering av HDV-RNA.

Risken för hepatit B-*recidiv* efter levertransplantation beror framför allt på patientens HBV-DNA-nivå i serum vid levertransplantationen.

#### Förebyggande antiviral hepatit B-behandling

Alla patienter på transplantationsväntelista med HBV-relaterad leversjukdom skall ges preoperativ hepatit B-behandling med NA, med målet att reducera HBV-DNA i serum till nivåer som vid tidpunkten för transplantation ligger under detektionsgränsen.

Som behandling ges en NA med hög resistensbarriär såsom någon av följande:

- TDF. Om detta alternativ väljs vid nedsatt njurfunktion (se nedan) ska dosen justeras.
- ETV i dosen 1 mg x 1 (dekompenenserad levercirros) eller 0,5 mg x 1 (kompenserad leversjukdom) ges såvida inte resistens mot LAM föreligger.
- Vid nedsatt njurfunktion (GFR<50ml/min) är TAF 25 mg x 1 eller ETV doserat efter njurfunktion de bästa alternativen.

Effekten av behandlingen bör dokumenteras med HBV-DNA-quantifiering varje till varannan månad under pågående behandling före levertransplantationen.

**Peroperativ behandling**

Hepatit B-immunglobulin (HBIG) administreras peroperativt under anhepatisk fas i en dos av 4000–5000 IE intravenöst.

**Postoperativ behandling**

Det är osäkert om behandling med HBIG och ETV/TDF/TAF vid och efter levertransplantation kan leda till permanent eradikering av virus ens om HBV-DNA-nivån vid transplantationstillfället är under detektionsgränsen, men i regel uppnås komplett suppression av virusreplikationen, dvs. omätbart HBV-DNA i blod. Tidigare gavs HBIG och NA livslångt, men det är numera etablerat att sätta ut HBIG efter 6–12 månader och därefter ge enbart livslång NA-behandling, särskilt om HBV-DNA inte var påvisbart vid tidpunkten för transplantation (58).

Vid HDV-infektion bör dock kombinationsbehandling med HBIG + NA ges livslångt (möjligen med undantag för dem med låg virusnivå i blodet), eftersom bra behandling saknas vid återfall av HDV-infektion. Man bör även överväga längre/livslång kombinationsbehandling för patienter med HCC, samtidig HIV-infektion eller följsamhetsproblem.

Hepatit B-vaccination kan övervägas för att minska risken för återfall av HBV-infektion efter transplantation men dess nytta är inte bevisad.

Om kortikosteroider ingår som en del av den immunhämmande behandlingen bör doseringen hållas så låg som transplantatets tillstånd tillåter, i

syfte att minimera stimuleringen av HBV-replikationen.

NA-behandling bör ges omgående efter transplantationen (**B1**). Vid fungerande NA-behandling före transplantationen fortsätts samma behandling postoperativt. Patienter som inte fått NA före transplantationen (t.ex. för att HBV-DNA inte påvisats) rekommenderas att få NA postoperativt. Vid nedsatt njurfunktion och TDF/ETV-behandling ska dosen anpassas. Ingen dosjustering av TAF behövs om beräknad kreatininclearance (CrCl)  $\geq 15$  ml/min, eller om CrCl  $< 15$  ml/min hos patient som genomgår hemodialys. Användning av TAF rekommenderas inte till patienter med CrCl  $< 15$  ml/min som inte genomgår hemodialys.

**Sammanfattande behandlingsschema vid levertransplantation**

HBIG och NA ges enligt Tabell 5 beroende på HBV-DNA/HDV-RNA-nivåer och serologiskt HBV/HDV-status vid levertransplantation.

- OBS! Lever från donator med genomgången HBV kan inte användas till recipienter med HDV-infektion.
- Postoperativt HBIG ges som subkutan eller intramuskulär injektion alternativt som intravenös infusion. Valet styrs av patientens preferenser, följsamhet till behandling samt vilka preparat som finns upphandlade.

**Rekommendation: Behandling vid transplantation (se även Tabell 5)**

- Alla patienter med HBV-relaterad leversjukdom på transplantationsväntelista ska behandlas med NA. (**A1**)
- Postoperativ kombinationsprofylax med HBIG + NA rekommenderas efter levertransplantation för patienter med högprekativ HBV-infektion eller högrisk co-infektion med HDV. (**B1**)
- Lågriskpatienter erhåller HBIG vid transplantationen under anhepatisk fas och fortsätter därefter med enbart NA-profylax. (**B2**)
- HBsAg-negativa recipienter som erhåller lever från givare med genomgången HBV-infektion (anti-HBc positiv) riskerar de novo HBV-infektion och ska erhålla NA-profylax. (**B1**)
- HBsAg-negativa recipienter som erhåller annat organ än lever från donator med utläkt HBV-infektion (HBsAg negativ men anti-HBc positiv) men som är anti-HBs negativ ska erhålla HBIG före reperfusion av transplanterat organ. (**B1**)



Tabell 5. Behandlingsschema vid levertransplantation

	Perop HBIG	Postop HBIG	NA
<i>Donator med HBsAg/anti-HBc negativitet</i>			
<b>Patientstatus HBV</b>			
<b>Genomgången HBV</b> (HBsAg neg, anti-HBc pos)	2000-2500 IE	Nej	Nej
<b>Lågreplikativ HBV</b> (HBV-DNA <10 000 IU/ml)	4000-5000 IE	Nej	Livslångt
<b>Högreplikativ HBV</b> (HBV-DNA >10000 IU/ml)	4000-5000 IE	6 mån	Livslångt
<b>Lågrisk HBV/HDV</b> (HBV-DNA <100 IU/ml och HDV-RNA <10 000 IU/ml)	4000-5000 IE	6 mån	Livslångt
<b>Högrisk HBV/HDV</b> (HBV-DNA >100 IU/ml el HDV-RNA >10 000 IU/ml)	4000-5000 IE	Livslångt	Livslångt
<i>Donator med genomgången HBV</i>			
<b>HBV-negativ recipient</b> (HBsAg neg, anti-HBc neg), men <b>donator med genomgången HBV</b> (HBsAg neg, anti-HBc pos)	Nej	Nej	Livslångt

### Monitorering efter levertransplantation

Anti-HBs-titer samt HBV-DNA-kvantifiering tas var 3:e månad så länge HBIG ges under det första året, och därefter tas HBsAg var tredje månad och HBV-DNA en gång per år.

Efter transplantation pga hepatit D co-infektion tas dessutom HDV-RNA var 6:e månad.

### Patienter med akut fulminant hepatit B

Antiviral behandling vid akut fulminant hepatit B rekommenderas, se ovan. Om leversvikten leder till levertransplantation ges per- och postoperativ behandling enligt ovanstående riktlinjer.

### Patienter med recidiv av hepatit B efter levertransplantation

Om patienten efter transplantationen får recidiv av sin hepatit B och åter blir HBsAg/HBV-DNA-positiv sätts HBIG-behandlingen ut eftersom den saknar effekt i denna situation. Behandling med NA skall däremot fortsättas livslångt (59). Orsaken till HBV-recidivet måste utredas och om patienten avbrutit medicineringen bör NA-behandlingen återinsättas omedelbart. Det är viktigt att stötta patienten till fortsatt följsamhet.

### Hepatit B-virus i donerade organ

Organ från en donator som är HBsAg-positiv används vanligen inte. Om donatorn är HBsAg-negativ men anti-HBc-positiv kan levern användas till recipient med hepatit B, men om behovet är akut även till en recipient som är negativ för HBV-

markörer. Leverrecipienten skall då behandlas livslångt med NA (**B1**).

Risken att en recipient får hepatit B från andra transplanterade organ än lever, om donatorn är HBsAg-negativ men anti-HBc-positiv, är låg. Om donatorn är HBsAg-negativ, anti-HBc-positiv och anti-HBs-positiv är risken för smitta mycket låg, och för närvarande ges inte någon antiviral profylax till recipienten i denna situation. I fall där donatorn är HBsAg-negativ och anti-HBc-positiv, men anti-HBs-negativ ges HBIG före reperfusion av det transplanterade organet (59). Ingen behandling behövs dock efter transplantation.

### 6.5 Hepatit B-virusinfektion hos patienter som planeras för immunsuppressiv behandling

En viktig indikation för antiviral terapi är att förhindra hepatit B-reakivering under immunsuppressiv behandling. Kliniskt spektrum vid en HBV-reakivering är brett, från asymtomatisk ALAT-stegring till allvarlig fulminant hepatit och leversvikt. Risken för reaktivering beror av värdfaktorer, grad av immunsuppression och typ av läkemedel som används (Tabell 6). Risken för reaktivering kan klassificeras som hög (>10%), moderat (1-10%) eller låg (<1%) (60, 61). Exempel på hög risk är B-cellshämmande behandling (t.ex. rituximab), högdos steroider, doxorubicin, infliximab och TACE behandling vid HCC. Metorexate, lågdos steroider och azatioprin medför låg risk.

**Tabell 6. Risk för hepatit B reaktivering associerad med immunosuppressiv behandling.** Tabellen modifierad efter Loomba et al (11).

Risk för reaktivering	Immunosuppressiv terapi
<b>Hos HBsAg positiva</b>	
Hög risk ( $\geq 10$ %)	<b>Läkemedel riktade mot B celler:</b> rituximab, ofatumumab, natalizumab, alemtuzumab, ibritumomab <b>Högdos steroider</b> (> 10 mg prednisolon 4 veckor eller längre) <b>Antracykliner:</b> doxorubicin, epirubicin <b>Potentia TNF hämmare:</b> infliximab, adalimumab, certolizumab, golimumab <b>Lokal terapi för HCC</b> som TACE
Moderat risk (1–10 %)	<b>Systemisk kemoterapi</b> <b>Cytokin-baserad terapi</b> t.ex. abatacept med flera <b>Immunofilin hämmare</b> t.ex. cyclosporin, tacrolimus <b>Tyrosinkinas hämmare:</b> imatinib, nilotinib <b>Moderat dos steroider</b> <b>Mindre potentia TNF hämmare:</b> etanercept
Låg risk (<1 %)	<b>Antimetaboliter:</b> azatioprin, metotrexat, 6-mercaptopurin <b>Lågdos steroider kort tid</b> <b>Intra-artikulära steroider</b>
<b>HBsAg neg/anti-HBc pos</b>	
Hög risk ( $\geq 10$ %)	<b>Läkemedel riktade mot B celler:</b> rituximab, ofatumumab, natalizumab, alemtuzumab, ibritumomab
Moderat risk (1–10 %)	<b>Högdos steroider</b> (> 10 mg prednisolon 4 veckor eller längre) <b>Antracykliner:</b> doxorubicin, epirubicin <b>Potentia TNF hämmare:</b> infliximab, adalimumab, certolizumab, golimumab <b>Systemisk cancer kemoterapi</b> <b>Cytokin-baserad terapi</b> t.ex. abatacept med flera <b>Immunofilin hämmare</b> t.ex. cyclosporin, tacrolimus <b>Tyrosinkinas hämmare:</b> imatinib, nilotinib
Låg risk (<1 %)	<b>Moderat och lågdos steroider</b> <b>Antimetaboliter:</b> azatioprin, metotrexat, 6-mercaptopurin

**Screening och prevention**

Alla patienter som planeras för immunosuppressiv behandling bör screenas avseende pågående eller tidigare genomgången HBV-infektion (anti-HBc positiv med eller utan anti-HBs). Även patienter som ges immunmodifierande terapi där inte en malign diagnos föreligger, t ex vid reumatologisk sjukdom eller inflammatorisk tarmsjukdom, bör screenas för HBV-markörer (11, 60). I synnerhet gäller detta patienter som kommer från mellan- eller högendemiskt område för HBV-infektion.

Detta är nödvändigt för att senare kunna bedöma en eventuell reaktivering av hepatit B och för att avgöra om profylaktisk behandling behövs. Påvisar screening att individen är seronegativ kan vaccination mot hepatit B vara av värde. Kontroll av anti-HBs-svar rekommenderas.

**HBsAg-positiv patient**

Patienter som ska genomgå hematopoetisk stamcellstransplantation, lymfombehandling, kurativt syftande kemoterapi vid tumörsjukdom eller organtransplantation och som är HBsAg-positiva ska i regel ges profylaktisk behandling med NA (ETV, TDF, TAF) (**A1**). Antiviral terapi bör inledas en vecka innan den immunhämmande behandlingen startas och bör pågå så länge immunhämningen kvarstår och 12 månader efter det att den avslutats. Om rituximab eller motsvarande behandling getts, särskilt i kombination med steroider, bör behandling fortsätta i 18 månader efter avslutad behandling (62, 63).

För patienter i stabil övervakningsfas (normalt ALAT och HBV-DNA <2000 IE/ml) är risken för reaktivering lägre, och för denna grupp kan man

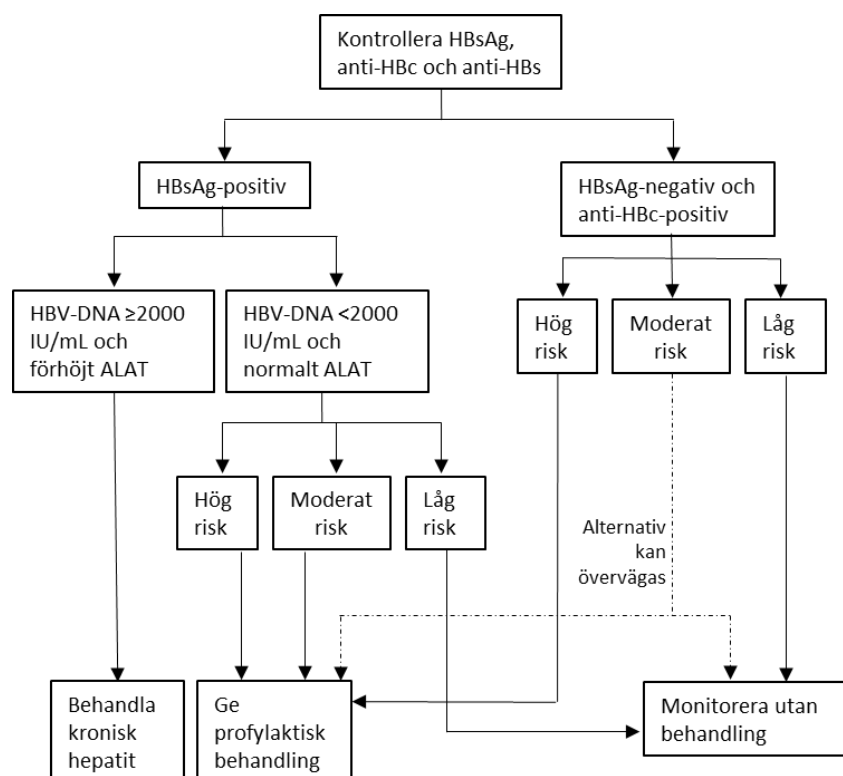
vid immunsuppressiv behandling med låg risk för reaktivering välja att istället monitorera HBV-DNA och ALAT, och ge antiviral terapi först vid tecken på reaktivering (se Figur 1 och Tabell 6) (9). Oftast är det dock enklare att ge profylaktisk NA behandling till de flesta med positivt HBsAg.

### HBsAg-negativ, anti-HBc-positiv patient

Hos denna kategori varierar risken för reaktivering stort beroende på virologisk profil, underliggande sjukdom, och typ och duration av immunsuppressiv behandling. Dessa patienter bör testas

för HBV-DNA innan den immunsuppressiva behandlingen startas. Om HBV-DNA påvisas bör man överväga att behandla på samma sätt som de som är HBsAg-positiva (**B1**). Ett alternativ för dem med lägre risk för reaktivering (se Tabell 6 och figur 1) och negativt HBV-DNA är att monitorera ALAT varje månad och HBV-DNA var tredje månad och ge antiviral behandling, s.k. preemtiv behandling, vid tecken på reaktivering eller stigande HBV-DNA-nivåer innan klinisk reaktivering uppkommit.

**Figur 1. Rekommendation: Profylaktisk behandling vid immunsuppressiv terapi,** modifierad efter (11)



### Val av preparat

Numera rekommenderas endast ETV, TDF eller TAF (9, 58) (**A1**).

### Rekommendation: Profylaktisk behandling av hepatit B vid samtidig immunsuppressiv behandling (se Tabell 1 avseende indelning av kronisk hepatit i olika immunologiska faser)

- Alla individer som ska erhålla kemoterapi eller immunsuppressiv behandling ska testas för HBV-markörer (**A1**).
- Alla patienter med kronisk HBsAg-positiv hepatit ska erhålla profylax med ETV, TDF eller TAF före start av immundämpningen. (**B1**)
- Överväg alltid att ge profylax med ETV, TDF eller TAF före start av immunsuppressiv behandling hos patienter med kronisk HBsAg-positiv infektion utan hepatit (immunologisk övervakningsfas). (**B1**)
- HBsAg-negativa, anti-HBc-positiva individer ska erhålla antiviral profylax om risken för HBV-reaktivering bedöms som hög. (**A1**)

**Monitorering**

HBsAg-positiva och HBV-DNA-positiva patienter som får profylaktisk NA-behandling ska följas med HBV-DNA-nivåer och ALAT/ASAT var tredje till var sjätte månad. Om HBV-DNA stiger under pågående antiviral terapi med  $>1 \log^{10}$  bör resistens eller bristande följsamhet uteslutas eller åtgärdas. Efter utsättande av NA-behandling bör patienterna noggrant följas upp under 12 månader på grund av risken för reaktivering med flare (9).

**6.6 Behandling av kronisk hepatit B hos patienter med samtidig hiv-infektion**

Risken för snabbare progression avseende leverskada är större vid samtidig obehandlad hiv-infektion (64). Idag rekommenderas dock i princip alla patienter med hiv att erhålla antiretroviral behandling. Vid behandling av den kroniska HBV-infektionen hos dessa patienter måste man beakta HBV-läkemedlets eventuella hiv-aktivitet, risken för interaktion mellan HBV- och hiv-läkemedel och hiv-infektionens påverkan på behandlingsutfall. TDF, LAM och emtricitabin har kliniskt relevant aktivitet mot både HBV och hiv. Entecavir (ETV) har en svag effekt mot hiv vilket kan leda till resistensutveckling mot hiv-läkemedel om

behandling ges mot hepatit B till co-infekterade patienter utan effektiv hiv-behandling. NA bör därför ej ges utan samtidig hiv-behandling.

Behandlingsindikationen för hepatit B föreligger enligt samma riktlinjer som för hiv-negativa patienter. Eftersom ALAT-nivåer i medeltal är lägre, men fibrosgrad i genomsnitt högre hos dessa patienter, bör leverbiopsi göras i alla tveksamma fall som en del i utredningen.

För patienter där tenofovir av specifik anledning ej önskas som del i hiv-behandlingen (biverkningar etc.) rekommenderas att ETV ersätter TDF/TAF vid lamivudinkänslig HBV (det vill säga fullt känslig för ETV) (C1). Detta med reservation för att erfarenheten med ETV vid samtidig anti-retroviral behandling är begränsad och att interaktionsstudier med hiv-nukleosidanaloger inte kan anses fullständiga.

TAF rekommenderas istället för TDF om hiv-behandlingen innefattar sk booster (ritonavir eller cobicistat) som ökar tenofovirexponeringen och därför ger ökad risk för njur- och skelettotoxicitet. Icke-boostrad antiretroviral regim (NNRTI och de flesta integrashämmare) kan dock ges tillsammans med TDF.

För patienter som serokonverterar till anti-HBs kan TDF/TAF-behandling avslutas om så önskas av andra skäl.

**Rekommendation: Hepatit B behandling hos individer med HBV/hiv co-infektion.****Patient med samtidig hiv-behandling**

- Som grundrekommendation bör tenofovir/emtricitabin ingå i behandlingen, oavsett HBeAg-status/HBV-status. Rekommendationen gäller även om patienten har bekräftad/misstänkt lamivudinresistent HBV (B1).
- För anti-HBe-positiva patienter med negativt HBV-DNA och pågående hiv-behandling inkluderande endast lamivudin, rekommenderas oförändrad behandling (B1).

**Patient utan hiv-behandling, men med behandlingsindikation för hepatit B**

- För de flesta patienter rekommenderas start av antiretroviral behandling, och behandling enligt ovan. (B1).
- Om hiv-behandling inte startas rekommenderas peg-interferon alfa-2a 180 µg subkutant en gång/vecka i (6-) 12 månader (B1).

**Rekommendation: Monitorering vid HBV/hiv co-infektion****Patient utan samtidig HBV-behandling (i samband med hiv-monitorering)**

- Samma prover enligt immunologisk fas som vid mono HBV-infektion (se Tabell 2)

**Patient med HBV-behandling, men med behandlingsindikation för hepatit B**

- Samma provtagning som hiv-negativa patienter (se Monitorering vid NA/IFN behandling). Dessutom rekommenderas CD4-tal inför behandling och var tredje månad under interferon-behandling.

## 7. Hepatit B-virusinfektion hos barn/ungdomar

### 7.1 Förekomst och naturalförlopp

Hepatit B hos barn/ungdomar i Sverige förekommer framför allt hos individer som är födda i eller har en förälder från hög- eller mellanendemiska HBV-områden såsom Asien, Mellanöstern, Afrika söder om Sahara och delar av Östeuropa. De senaste 10 åren har över 2000 personer mellan 0 och 19 år med kronisk hepatit B rapporterats till Folkhälsomyndigheten. Liksom hos vuxna är mörkertalet sannolikt stort.

Barn smittas i allmänhet av modern (vertikal smitta) eller under småbarnsåren (horisontell smitta). Vid tidig mor-barnsmitta är risken omkring 95 % för att utveckla en kronisk hepatit B. Risken för kronisk infektion avtar därefter och är från tidig skolålder mindre än 5 %, d.v.s. som hos vuxna. Äldre studier av sydeuropeiska barn, som till stor del var horisontellt smittade, beskrev spontan serokonversion till anti-HBe före vuxen ålder i drygt 80 % av fallen. Andelen med spontan HBeAg-serokonversion är betydligt lägre hos sydostasiatiska barn som oftare är pre- eller perinatalt smittade. Under immunaktiveringsfasen, d.v.s. HBeAg positivitet och förhöjda transaminaser, kan leverbiopsi visa tecken på inflammation medan kliniska symtom är ovanliga. Cirros och HCC förekommer i enstaka fall redan i barnaåren men vanligen först betydligt senare.

### 7.2 Utredning och uppföljning av barn med kronisk HBV-infektion

Utredning, provtagning och uppföljning görs på samma sätt som hos vuxna (se Faktaruta 2 och Tabell 2). Alla patienter och vårdnadshavare bör få upprepad information om smittsamhet och förhållningsregler samt informeras om att särskilda åtgärder såsom vaccinering av familjemedlemmar, sexualpartner och framtida barn kan bli aktuella. Information om förhållningsregler kring sexuell smitta anpassas till ålder.

Barn med utvecklad cirros bör skötas på specialistenhet och följas med kontroller på samma sätt som vuxna. Ultraljud lever var 6:e månad samt, i förekommande fall, gastroskopi.

### 7.3 Utredning inför ställningstagande till behandling

Hos patienter med upprepad ALAT-förhöjning under en period på minst ett år bör behandling övervägas. Detta gäller huvudsakligen barn och ungdomar med kvarvarande HBeAg, men kan vara aktuellt hos ett mindre antal som redan serokonverterat avseende HBeAg. Inför behandling bör leverbiopsi övervägas för att bedöma inflammationsgrad respektive fibroshalt och därmed ge underlag för behandlingsdiskussion. Behandling kan övervägas om histologisk klassificering visar

minst måttlig inflammation eller mild inflammation med minst måttlig fibros (>F2). Prediktiva faktorer för ett fördelaktigt behandlingssvar är desamma som för vuxna. Elastografi som alternativ till leverbiopsi är generellt sett betydligt sämre utvärderat hos barn än hos vuxna och tydliga cut-off gränser saknas.

### 7.4 Behandlingsregim

Behandling kan antingen ges i form av peg-IFN eller NA och är ännu så länge förbehållet patienter med pågående transaminasstegegring eller histologiskt påvisad inflammation. Resultat från pågående kontrollerade studier för kombinationsbehandling med peg-IFN och NA till patienter med normala transaminaser skall inväntas innan sådan behandling blir aktuell för rutinbruk (65).

Peg-IFN alfa-2a doserades i en nyligen publicerad randomiserad kontrollerad studie 100 µg/m<sup>2</sup> per vecka i ett år (66). Bland NA är ETV registrerat för barn från 2 år och uppåt, i doseringen 0,015 mg/kg dagligen, max 0,5 mg/dag (67). Såväl TDF (245 mg/dag) som TAF (25 mg/dag) är registrerade för barn från 12 års ålder. LAM i dosen 10mg/kg och dygn, max 300mg/d är registrerat från spädbarnsperioden.

I praktiken står valet mellan att ge tidsbegränsad, men biverkningsbehäftad behandling med peg-IFN eller att ge NA i flera år, där huvudregeln är att behandla minst ett år efter uppnådd HBeAg serokonversion. Interferonbehandlingen är på grund av biverkningar krävande, men trots detta är behandlingsavbrott sällsynta. Peg-IFN leder förutom de beskrivna biverkningarna hos vuxna ofta till anorexi med viktneidgång och risk för påverkan på långdillväxt och bör därför undvikas under perioder med kraftig tillväxt, det vill säga före tre års ålder och under puberteten. Hypotyreois är en vanligare biverkan än hos vuxna (ca 10 %) (68).

### 7.5 Uppföljning efter behandling

Uppföljningen av barn efter behandlingens avslutande bör ske på samma sätt som för vuxna (se avsnittet för vuxna).

### 7.6 Behandlingseffekter

Serokonversion av HBeAg till anti-HBe samt normalisering av leverstatus kan förväntas hos cirka 30 % av interferonbehandlade, resultaten är jämförbara med vad som setts vid behandling med NA. Vid interferonbehandling har man även visat att HBsAg försvinner oftare jämfört med hos obehandlade. Långtidsvinster avseende utveckling av cirros och HCC kan ännu inte värderas på grund av för korta uppföljningstider.

## 8. Postexpositionsprofylax mot hepatit B

### 8.1 Graviditet och förlossning

HBsAg-screening rekommenderas för alla gravida kvinnor. Om HBsAg påvisas skall remiss utfärdas till enhet med specialistkunskap för att förhindra smittöverföring till barnet. Det är framför allt två faktorer som styr risken för att överföra HBV: virusmängden i blodet (HBV-DNA-nivån) samt förekomsten av hepatit B e-antigen (HBeAg). De två faktorerna samvarierar så att personer med positivt HBeAg nästan alltid har höga virusnivåer. Vid akut hepatit B under graviditet föreligger en betydande risk för att hepatit B överförs till barnet framför allt om modern insjuknat under 3:e trimestern. Vid kronisk hepatit är risken 70–90% att en HBeAg-positiv kvinna föder ett barn som får kronisk HBV-infektion om inga förebyggande åtgärder sätts in. Om modern är HBeAg-negativ blir endast några procent av de nyfödda barnen kroniskt infekterade utan profylax och cirka 10 % kan få en övergående infektion. Genom att ge passiv och aktiv immunprofylax, alltså både specifikt hepatit B-globulin (HBIG) och HBV-vaccin, till det nyfödda barnet reduceras risken för mor-barnsmitta från de HBeAg-positiva högsmittsamma mödrarna till < 5-10%. Immunprofylaxen skall ges snarast efter förlossningen för att bäst reducera risken (5). Internationellt rekommenderas både immunoglobulin och vaccination till alla barn som föds av kvinnor som är HBsAg-positiva oavsett HBeAg-status. I Sverige finns lång erfarenhet av att enbart ge vaccination till barn som föds av HBeAg-negativa kvinnor. Det finns stöd för denna hållning i en systematisk genomgång och metaanalys från 2015 och

ytterligare studier med senare datum (69). Införandet av antiviral behandling med NA till gravida kvinnor med hög smittsamhet har ytterligare reducerat smittöverföringen till barnet. Internationellt rekommenderar man att påbörja antiviral behandling under sista trimestern av graviditeten om HBV-DNA överstiger 200 000 IU/ml (5.3 log IU/mL) (9, 70). Det vetenskapliga stödet för att starta antiviral behandling vid denna relativt låga nivå är svagt. Minskning av smittorisken genom tillägg av antiviral terapi i 3:e trimestern har visats för lamivudin, telbivudin eller tenofovir (TDF). För närvarande rekommenderas TDF om antiviral behandling skall ges då detta preparat är mest använt under graviditet och ingen känd resistensutveckling föreligger (71). Fosterskadande effekter av antiviral behandling under graviditet, med makroskopiska missbildningar, har ej påvisats. En studie visade att exponering av TDF under graviditet medförde 12% lägre benmineralisering hos de exponerade barnen efter födseln (72), men denna skillnad hade helt försvunnit vid 2-års ålder (73). I studier har man inte påvisat någon smittöverföring överhuvudtaget om högsmittsamma kvinnor fått antiviral behandling i sista trimestern och barnet erhållit vaccination plus HBIG tidigt efter förlossningen (74, 75). Möjligen kan tillräckligt gott skydd erhållas med enbart HBIG + vaccin om detta ges mycket tidigt efter förlossningen (75), vilket bör beaktas i de fall där antiviral behandling av något skäl inte ges trots att indikation föreligger. Antiviral behandling påbörjas under graviditetsvecka 28–32 och man har inte påvisat någon skillnad i skyddseffekt inom detta intervall.

#### Rekommendation: Handläggning under graviditet och förlossning vid HBV-infektion (B1)

HBV-DNA > 200 000 IU/ml	HBeAg- status	Behandling av kvinnan	HBIG till barnet	Vaccination av barnet
<b>Ja</b>	<b>positivt</b>	<b>Ja</b>	<b>Ja</b>	<b>Ja</b>
<b>Ja</b>	negativt	<b>Ja</b>	<b>Ja</b>	<b>Ja</b>
Nej	<b>positivt</b>	Nej	<b>Ja</b>	<b>Ja</b>
Nej	negativt	Nej	Nej	<b>Ja</b>

- Behandling av kvinnan: Tenofovir disoproxil fumarat, 245 mg, en gång dagligen med start i graviditetsvecka 28-32.
- HBIG till barnet: Umanbig, 180 IE/mL. 1 ml ges intramuskulärt så snart som möjligt efter förlossningen.
- Vaccination av barnet: Engerix-B, 10 µg, 1 dos eller HBVAXPRO, 5 µg, 1 dos. Ges intramuskulärt så snart som möjligt efter förlossningen

Vissa personer svarar långsamt på antiviral behandling samtidigt som det är vanligt med för tidiga födslar. Kvinnor med mycket höga virusnivåer föreslås därför påbörja behandlingen tidigt i intervallet.

Behandling med TDF som inleds i graviditetsvecka 28–32 avslutas 0–3 månader efter förlossningen om modern inte har indikation för fortsatt behandling för sin kroniska HBV-infektion (76). Det finns inte skäl att avråda från amning även om kvinnan fortsätter med antiviral behandling efter förlossningen (77). Om en kvinna blir gravid under pågående behandling mot hepatit B påverkar det inte behandlingsindikationen, men hon bör byta preparat till TDF (9). Risken för reaktivering av hepatit B infektion ökar de första

6 månaderna efter förlossningen och kvinnan bör därför kontrolleras under denna period (9).

## 8.2 Fortsatt vaccination

Kombinationsvaccin inom barnvaccinationsprogrammet innehåller en komponent mot hepatit B, varför samtliga barn födda i Sverige numera vaccineras mot hepatit B (trots avsaknad av generell rekommendation). Vaccindos nummer 2 med Engerix-B alt. HBVAXPRO rekommenderas vid 1 månads ålder och därefter fortsatt vaccination mot hepatit B inom det vanliga vaccinationsprogrammet vid 3, 5 samt 12 månaders ålder (78).

Kontroll av barnet vid 15–18 månaders ålder rekommenderas med HBsAg, anti-HBs och anti-HBc IgG.

### Rekommendation i speciella fall (C1): Barnet skall erhålla både immunglobulin och vaccination oavsett moderns HBsAg-status om:

- Barnet föds före graviditetsvecka 34 eller väger mindre än 2000 g vid födseln.
- För barn som föds mycket tidigt (vecka 24 eller tidigare) rekommenderas en andra dos HBIG vid en månads ålder.
- Kvinnan tidigare fött ett barn som smittats med hepatit B i samband med förlossningen.
- Kvinnan är co-infekterad med hepatit D.
- Kvinnan har någon medfödd eller förvärvad immunbrist.
- Det finns någon annan omständighet som gör att risken för smittöverföring bedöms som ökad.

## 9. Accidentell exposition för blod och kroppsvätskor

Accidentell exposition för blod från högviremisk HBsAg-positiv smittkälla genom nålstick, skärskada eller öppna sår, leder till hepatit B-infektion i 20-30 % av fallen om inte profylax ges. Om smittkällan är HBsAg-negativ är infektionsincidensen endast några procent utan profylax. Risken för sexuell överföring av hepatit B är stor vid upprepade sexuella kontakter med person med högviremisk HBsAg-positiv hepatit men betydligt lägre vid HBsAg-negativ hepatit. Tillförlitliga uppgifter vid enstaka sexuella kontakter saknas (79). Vid accidentell exposition är inte korrelationen mellan HBV-DNA-nivå hos smittkällan och utfall av postexpositionsprofylaxen studerad på sådant sätt att detta kan ligga till

grund för generella rekommendationer. Vid besöket efter exposition tas ett så kallat "nollprov" (HBsAg, anti-HCV, hiv-serologi, anti-HBc IgG, anti-HBs) oavsett patientens immunitetsstatus. Profylax påbörjas därefter utan inväntan på provsvar. Det finns två tillgängliga vacciner mot hepatit B, Engerix-B och HBVAXPRO. De anses vara likvärdiga som postexpositionsprofylax mot hepatit B, förutom i specialfall såsom immunsättning på grund av sjukdom eller behandling, då Engerix-B är mer beprövat. Hepatit B-immunoglobulin (HBIG) med hög halt av antikroppar (anti-HBs) finns godkänt för postexpositionsprofylax. För närvarande används Umanbig® 180 IE/mL för intramuskulär injektion.

**Rekommendation: Postexpositionsprofylax (B1)*****Person som tidigare är ovaccinerad mot hepatit B:***

- Påbörja snarast, helst inom 12 timmar, vaccination mot hepatit B utan att avvakta provsvar enligt ovan. Till person med förväntat dåligt svar på vaccination kan dubbel vaccindos övervägas.
- Om smittkällan har hepatit B-infektion med kända höga virusnivåer och/eller är HBeAg-positiv: Ge vaccination enligt ovan samt en dos hepatit B immunglobulin, Umanbig, 180 IE/mL, 3 mL i.m. till vuxen inom 12 timmar.

***Person som tidigare är fullt vaccinerad (minst 3 vaccinationer) mot hepatit B:***

- Personer som har ett dokumenterat vaccinationssvar med anti-HBs  $\geq 10$  IU/mL någon gång tidigare behöver inte vaccineras.
- Om tidigare anti-HBs-nivå är okänd ges vaccin mot hepatit B som boosterdos.
- Om smittkällan har känd hepatit B och den exponerade tidigare vaccinerats mot hepatit B ( $\geq 4$  vaccinationer) och är dokumenterad "non-responder" måste man överväga att ge hepatit B immunglobulin, Umanbig, 180 IE/mL, 3 mL i.m. till vuxen.

***Person som tidigare erhållit enstaka vaccinationsdos/doser mot hepatit B:***

- Ge vaccin mot hepatit B som boosterdos oavsett eventuella anti-HBs-nivåer tidigare.

**Fortsatt uppföljning och kontroll av vaccinationsanslag**

- Person som är fullt vaccinerad sedan tidigare och vars nollprov visar anti-HBs  $\geq 10$  IU/l i serum behöver inte erhålla ytterligare vaccinationer utöver den första som redan givits.
- Person som tidigare var otillräckligt vaccinerad erhåller ytterligare vaccinationer tills de bedöms som fullt vaccinerade. Varje vaccinationsdos räknas oavsett hur lång tid som förflutit mellan dem. Vid oklarhet om tidigare given vaccination verkligen gällde hepatit B och anti-HBs är negativt i nollprovet, bedöms personen som tidigare ovaccinerad.
- Tidigare ovaccinerad person ges ytterligare vaccination mot hepatit B enligt snabbvaccinationsschema och anti-HBs kontrolleras under uppföljningen.
- Personer som inte bildat anti-HBs (eller har nivå  $< 10$  IU/l) efter tre vaccinationer ges en fjärde vaccination mot hepatit B och anti-HBs kontrolleras 1 månad efter denna dos.
- Personer som vaccinerats enligt snabbvaccinationsschema och bildat anti-HBs  $> 10$  IU/l, behöver en fjärde vaccination efter cirka ett år för att erhålla långtidsskydd.



## 10. Deltagarlista

Expertmötesdeltagarnas jävsdeklarationer finns tillgängliga på förfrågan till ordförande för RAV, Anders Sönnerborg.

Överläkare, docent Soo Aleman  
Patientområde Infektion  
Karolinska Universitetssjukhuset  
141 86 Stockholm

Överläkare, docent Maria Castedal  
Transplantationscentrum  
Sahlgrenska Universitetssjukhuset  
413 45 Göteborg

Överläkare, docent Ann-Sofi Duberg  
Infektionskliniken  
Universitetssjukhuset Örebro  
701 85 Örebro

Överläkare Anders Eilard  
Infektionskliniken  
Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra  
sjukhuset  
416 85 Göteborg

Överläkare, docent Björn Fischler  
Patientflöde barn gastroenterologi, hepatologi och  
nutrition  
Patientområde högspecialiserad barnkirurgi och  
barnmedicin,  
Karolinska Universitetssjukhuset  
141 86 Stockholm

Leg läkare Christian Kampmann  
VO Infektionssjukdomar  
Skånes Universitetssjukhus  
221 85 Lund

Överläkare, med.dr Karin Lindahl  
Patientområde Infektion  
Karolinska Universitetssjukhuset  
141 86 Stockholm

Professor Magnus Lindh  
Klinisk mikrobiologi  
Sahlgrenska Universitetssjukhuset  
413 46 Göteborg

Professor Gunnar Norkrans  
Infektionskliniken  
Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra  
sjukhuset  
416 85 Göteborg

Överläkare, smittskyddsläkare Stephan Stenmark  
Smittskyddsenheten Västerbotten  
901 89 Umeå

Professor Ola Weiland  
Patientområde Infektion  
Karolinska Universitetssjukhuset  
141 86 Stockholm

Överläkare, docent Rune Wejstål  
Infektionskliniken  
Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra  
sjukhuset  
416 85 Göteborg

Professor Johan Westin  
Infektion och Klinisk Virologi  
Sahlgrenska Universitetssjukhuset  
413 45 Göteborg

## 11. Referenser

1. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol.* 2013;66(7):719-25.
2. Polaris Observatory C. Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3(6):383-403.
3. Folkhälsomyndigheten. Anmälningspliktiga sjukdomar Sverige 2017 – epidemiologisk årsrapport. 2018.
4. Trepo C, Chan HL, Lok A. Hepatitis B virus infection. *Lancet.* 2014;384(9959):2053-63.
5. Beasley RP. Rocks along the road to the control of HBV and HCC. *Ann Epidemiol.* 2009;19(4):231-4.
6. Kondo Y, Tsukada K, Takeuchi T, Mitsui T, Iwano K, Masuko K, et al. High carrier rate after hepatitis B virus infection in the elderly. *Hepatology.* 1993;18(4):768-74.
7. Davidsdottir L, Duberg AS, Torner A, Aleman S, Back E, Ekdahl K, et al. Hepatocellular carcinoma in individuals with HBV infection or HBV-HCV coinfection in a low endemic country. *Scand J Gastroenterol.* 2010;45(7-8):944-52.
8. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol.* 2008;48(2):335-52.
9. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017;67(2):370-98.
10. Chang ML LY. Hepatitis B flares in chronic hepatitis B: pathogenesis, natural course, and management. *J Hepatol.* 2014;61(6):1407-17.
11. Loomba R, Liang TJ. Hepatitis B Reactivation Associated With Immune Suppressive and Biological Modifier Therapies: Current Concepts, Management Strategies, and Future Directions. *Gastroenterology.* 2017;152(6):1297-309.
12. Lin CL, Kao JH. Natural history of acute and chronic hepatitis B: The role of HBV genotypes and mutants. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2017;31(3):249-55.
13. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA.* 2006;295(1):65-73.
14. Raffetti E, Fattovich G, Donato F. Incidence of hepatocellular carcinoma in untreated subjects with chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. *Liver Int.* 2016;36(9):1239-51.
15. Yang JD, Kim WR, Coelho R, Mettler TA, Benson JT, Sanderson SO, et al. Cirrhosis is present in most patients with hepatitis B and hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9(1):64-70.
16. Liu F, Wang XW, Chen L, Hu P, Ren H, Hu HD. Systematic review with meta-analysis: development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients with hepatitis B surface antigen seroclearance. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(12):1253-61.
17. Xu W, Yu J, Wong VW. Mechanism and prediction of HCC development in HBV infection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2017;31(3):291-8.
18. Kim JH, Kim YD, Lee M, Jun BG, Kim TS, Suk KT, et al. Modified PAGE-B score predicts the risk of hepatocellular carcinoma in Asians with chronic hepatitis B on antiviral therapy. *J Hepatol.* 2018;69(5):1066-73.
19. Cacoub P, Saadoun D, Bourliere M, Khiri H, Martineau A, Benhamou Y, et al. Hepatitis B virus genotypes and extrahepatic manifestations. *J Hepatol.* 2005;43(5):764-70.
20. Mazzaro C, Dal Maso L, Urraro T, Mauro E, Castelnovo L, Casarin P, et al. Hepatitis B virus related cryoglobulinemic vasculitis: A multicentre open label study from the Gruppo Italiano di Studio delle Crioglobulinemie - GISC. *Dig Liver Dis.* 2016;48(7):780-4.
21. Li Y, Huang YS, Wang ZZ, Yang ZR, Sun F, Zhan SY, et al. Systematic review with meta-analysis: the diagnostic accuracy of transient elastography for the staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(4):458-69.
22. de Franchis R, Baveno VIF. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol.* 2015;63(3):743-52.
23. Cornberg M, Wong VW, Locarnini S, Brunetto M, Janssen HLA, Chan HL. The role of quantitative hepatitis B surface antigen revisited. *J Hepatol.* 2017;66(2):398-411.
24. Brunetto MR, Oliveri F, Colombatto P, Moriconi F, Ciccorossi P, Coco B, et al. Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers. *Gastroenterology.* 2010;139(2):483-90.
25. Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, Su TH, Wang CC, Chen CL, et al. Determinants of spontaneous surface antigen loss in hepatitis B e antigen-negative patients with a low viral load. *Hepatology.* 2012;55(1):68-76.
26. Cancercentrum R. Levercellscancer: Nationellt vårdprogram 2015 [Available from: [https://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/lever-och-galla/vardprogram/natvp\\_levercellscancer\\_v1.1\\_re v.22-juni-2015.pdf](https://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/lever-och-galla/vardprogram/natvp_levercellscancer_v1.1_re v.22-juni-2015.pdf)].
27. Chayanupatkul M, Omino R, Mittal S, Kramer JR, Richardson P, Thrift AP, et al. Hepatocellular carcinoma in the absence of cirrhosis in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017;66(2):355-62.
28. Nguyen VT, Law MG, Dore GJ. Hepatitis B-related hepatocellular carcinoma: epidemiological characteristics and disease burden. *J Viral Hepat.* 2009;16(7):453-63.
29. Tzartzeva K, Obi J, Rich NE, Parikh ND, Marrero JA, Yopp A, et al. Surveillance Imaging and Alpha Fetoprotein for Early Detection of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis: A Meta-

- analysis. *Gastroenterology*. 2018;154(6):1706-18 e1.
30. Ahmed Mohammed HF, Roberts LR. Should AFP (or any biomarkers) be used for HCC surveillance? *Curr Hepatol Rep*. 2017;16(2):137-45.
31. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;68(2):723-50.
32. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018;69(1):182-236.
33. Duberg A-SL, C. Fält, A. Wedemeyer, H. Montgomery, S. Aleman, S. The incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus infected persons of different origins, living in Sweden. *Journal of Hepatology*. 2018;68(Supplement 1):S488.
34. Papatheodoridis GV, Idilman R, Dalekos GN, Buti M, Chi H, van Boemmel F, et al. The risk of hepatocellular carcinoma decreases after the first 5 years of entecavir or tenofovir in Caucasians with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2017;66(5):1444-53.
35. Papatheodoridis G, Dalekos G, Sypsa V, Yurdaydin C, Buti M, Goulis J, et al. PAGE-B predicts the risk of developing hepatocellular carcinoma in Caucasians with chronic hepatitis B on 5-year antiviral therapy. *J Hepatol*. 2016;64(4):800-6.
36. Brouwer WP, van der Meer AJP, Boonstra A, Plompen EPC, Pas SD, de Knegt RJ, et al. Prediction of long-term clinical outcome in a diverse chronic hepatitis B population: Role of the PAGE-B score. *J Viral Hepat*. 2017;24(11):1023-31.
37. Agarwal K, Brunetto M, Seto WK, Lim YS, Fung S, Marcellin P, et al. 96weeks treatment of tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2018;68(4):672-81.
38. Marcellin P, Ahn SH, Ma X, Caruntu FA, Tak WY, Elkashab M, et al. Combination of Tenofovir Disoproxil Fumarate and Peginterferon alpha-2a Increases Loss of Hepatitis B Surface Antigen in Patients With Chronic Hepatitis B. *Gastroenterology*. 2016;150(1):134-44 e10.
39. Mantzoukis K, Rodriguez-Peralvarez M, Buzzetti E, Thorburn D, Davidson BR, Tsochatzis E, et al. Pharmacological interventions for acute hepatitis B infection: an attempted network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3:CD011645.
40. Society BT. Guidelines for Hepatitis B & Solid Organ Transplantation 2018 [Available from: <https://bts.org.uk>].
41. Kim JH, Kwon SY, Lee YS, Lee JH, Lee YS, Lee CH. Virologic response to therapy increases health-related quality of life for patients with chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(3):291-6.
42. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HL, Chen CJ, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int*. 2016;10(1):1-98.
43. Karacaer Z, Cakir B, Erdem H, Ugurlu K, Durmus G, Ince NK, et al. Quality of life and related factors among chronic hepatitis B-infected patients: a multi-center study, Turkey. *Health Qual Life Outcomes*. 2016;14(1):153.
44. Lampertico P, Berg T. Less can be more: A finite treatment approach for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2018;68(2):397-400.
45. Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Su TH, Siakavellas S, Liu CJ, Kourikou A, et al. Significance of definitions of relapse after discontinuation of oral antivirals in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2018;68(2):415-24.
46. Jeng WJ, Chen YC, Chien RN, Sheen IS, Liaw YF. Incidence and predictors of hepatitis B surface antigen seroclearance after cessation of nucleos(t)ide analogue therapy in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2018;68(2):425-34.
47. Lok AS, McMahon BJ, Brown RS, Jr., Wong JB, Ahmed AT, Farah W, et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2016;63(1):284-306.
48. Zhang X, Liu L, Zhang M, Gao S, Du Y, An Y, et al. The efficacy and safety of entecavir in patients with chronic hepatitis B- associated liver failure: a meta-analysis. *Ann Hepatol*. 2015;14(2):150-60.
49. Miquel M, Nunez O, Trapero-Marugan M, Diaz-Sanchez A, Jimenez M, Arenas J, et al. Efficacy and safety of entecavir and/or tenofovir in hepatitis B compensated and decompensated cirrhotic patients in clinical practice. *Ann Hepatol*. 2013;12(2):205-12.
50. Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Goulis J, Vlachogiannakos J, Karatapanis S, Ketikoglou J, et al. The impact of newer nucleos(t)ide analogues on patients with hepatitis B decompensated cirrhosis. *Ann Gastroenterol*. 2015;28(1):109-17.
51. Yue-Meng W, Li YH, Wu HM, Yang J, Xu Y, Yang LH, et al. Telbivudine versus lamivudine and entecavir for treatment-naive decompensated hepatitis B virus-related cirrhosis. *Clin Exp Med*. 2017;17(2):233-41.
52. Peng CY, Chien RN, Liaw YF. Hepatitis B virus-related decompensated liver cirrhosis: benefits of antiviral therapy. *J Hepatol*. 2012;57(2):442-50.
53. Jang JW, Choi JY, Kim YS, Woo HY, Choi SK, Lee CH, et al. Long-term effect of antiviral therapy on disease course after decompensation in patients with hepatitis B virus-related cirrhosis. *Hepatology*. 2015;61(6):1809-20.
54. Calle Serrano B, Grosshennig A, Homs M, Heidrich B, Erhardt A, Deterding K, et al. Development and evaluation of a baseline-event-anticipation score for hepatitis delta. *J Viral Hepat*. 2014;21(11):e154-63.
55. Wedemeyer H, Yurdaydin C, Dalekos GN, Erhardt A, Cakaloglu Y, Degertekin H, et al. Peginterferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta. *N Engl J Med*. 2011;364(4):322-31.
56. Heidrich B, Yurdaydin C, Kabacam G, Ratsch BA, Zachou K, Bremer B, et al. Late HDV RNA relapse after peginterferon alpha-based therapy of chronic hepatitis delta. *Hepatology*. 2014;60(1):87-97.
57. Yurdaydin C, Keskin O, Kalkan C, Karakaya F, Caliskan A, Kabacam G, et al. Interferon Treatment

- Duration in Patients With Chronic Delta Hepatitis and its Effect on the Natural Course of the Disease. *J Infect Dis.* 2018;217(8):1184-92.
58. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol.* 2016;64(2):433-85.
59. Welker MW, Zeuzem S. Pre- and Post-Transplant Antiviral Therapy (HBV, HCV). *Visc Med.* 2016;32(2):105-9.
60. Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology.* 2015;148(1):221-44 e3.
61. Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, Lim JK, Falck-Ytter YT, American Gastroenterological Association I. American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology.* 2015;148(1):215-9; quiz e16-7.
62. Mozessohn L, Chan KK, Feld JJ, Hicks LK. Hepatitis B reactivation in HBsAg-negative/HBcAb-positive patients receiving rituximab for lymphoma: a meta-analysis. *J Viral Hepat.* 2015;22(10):842-9.
63. Huang YH, Hsiao LT, Hong YC, Chiou TJ, Yu YB, Gau JP, et al. Randomized controlled trial of entecavir prophylaxis for rituximab-associated hepatitis B virus reactivation in patients with lymphoma and resolved hepatitis B. *J Clin Oncol.* 2013;31(22):2765-72.
64. Koziel MJ, Peters MG. Viral hepatitis in HIV infection. *N Engl J Med.* 2007;356(14):1445-54.
65. Sokal EM, Paganelli M, Wirth S, Socha P, Vajro P, Lacaille F, et al. Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines: consensus of an expert panel on behalf of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Hepatol.* 2013;59(4):814-29.
66. Wirth S, Zhang H, Hardikar W, Schwarz KB, Sokal E, Yang W, et al. Efficacy and Safety of Peginterferon Alfa-2a (40KD) in Children With Chronic Hepatitis B: The PEG-B-ACTIVE Study. *Hepatology.* 2018;68(5):1681-94.
67. Jonas MM, Chang MH, Sokal E, Schwarz KB, Kelly D, Kim KM, et al. Randomized, controlled trial of entecavir versus placebo in children with hepatitis B envelope antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2016;63(2):377-87.
68. Sokal EM, Bourgois A, Stephenne X, Silveira T, Porta G, Gardovska D, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in children and adolescents. *J Hepatol.* 2010;52(6):827-31.
69. Machaira M, Papaevangelou V, Vouloumanou EK, Tansarli GS, Falagas ME. Hepatitis B vaccine alone or with hepatitis B immunoglobulin in neonates of HBsAg+/HBeAg- mothers: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(2):396-404.
70. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology.* 2018;67(4):1560-99.
71. Hyun MH, Lee YS, Kim JH, Je JH, Yoo YJ, Yeon JE, et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy and safety of tenofovir to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(12):1493-505.
72. Siberry GK, Jacobson DL, Kalkwarf HJ, Wu JW, DiMeglio LA, Yogev R, et al. Lower Newborn Bone Mineral Content Associated With Maternal Use of Tenofovir Disoproxil Fumarate During Pregnancy. *Clin Infect Dis.* 2015;61(6):996-1003.
73. Jacobson DL, Patel K, Williams PL, Geffner ME, Siberry GK, DiMeglio LA, et al. Growth at 2 Years of Age in HIV-exposed Uninfected Children in the United States by Trimester of Maternal Antiretroviral Initiation. *Pediatr Infect Dis J.* 2017;36(2):189-97.
74. Pan CQ, Duan Z, Dai E, Zhang S, Han G, Wang Y, et al. Tenofovir to Prevent Hepatitis B Transmission in Mothers with High Viral Load. *N Engl J Med.* 2016;374(24):2324-34.
75. Jourdain G, Ngo-Giang-Huong N, Harrison L, Decker L, Khamduang W, Tierney C, et al. Tenofovir versus Placebo to Prevent Perinatal Transmission of Hepatitis B. *N Engl J Med.* 2018;378(10):911-23.
76. Nguyen V, Tan PK, Greenup AJ, Glass A, Davison S, Samarasinghe D, et al. Anti-viral therapy for prevention of perinatal HBV transmission: extending therapy beyond birth does not protect against post-partum flare. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39(10):1225-34.
77. Ehrhardt S, Xie C, Guo N, Nelson K, Thio CL. Breastfeeding while taking lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate: a review of the evidence. *Clin Infect Dis.* 2015;60(2):275-8.
78. Insulander M, Hokeberg I, Lind G, von Sydow M, Lindgren S, Petersson I, et al. Evaluation of a new vaccination program for infants born to HBsAg-positive mothers in Stockholm County. *Vaccine.* 2013;31(40):4284-6.
79. Werner BG, Grady GF. Accidental hepatitis-B-surface-antigen-positive inoculations. Use of e antigen to estimate infectivity. *Ann Intern Med.* 1982;97(3):367-9.