

# **Hepatitis B Richtsnoer**

*-Toepasbaarheid van de EASL richtlijn in de Nederlandse situatie -*

HBV Richtsnoer werkgroep April 2018

Versie 1.5

## Inhoud

<b>1. Aanleiding</b> .....	3
<b>2. Achtergrond</b> .....	5
<b>3. Het eerste consult</b> .....	6
<b>4. Wie te behandelen?</b> .....	7
<b>5. Follow-up van patiënten die (nog) niet in aanmerking komen voor behandeling</b> .....	8
<b>6. Behandeling met nucleo(s)tide analogen (NUCs)</b> .....	9
<b>7. Falen van NUCs</b> .....	12
<b>8. Combinatiebehandeling</b> .....	13
<b>9. Behandeling met peginterferon alfa (PEG-IFN)</b> .....	14
9.1 Algemeen.....	14
9.2 Monitoring tijdens behandeling.....	14
<b>10. HCC surveillance</b> .....	15
<b>11. Preventie van HBV re-infectie voor en na levertransplantatie</b> .....	16
<b>12. Behandeling van hepatitis B bij patiënten met co-infecties</b> .....	17
12.1 HIV co-infectie.....	17
12.2 HDV co-infectie .....	17
12.3 HCV co-infectie.....	17
<b>13. (para)Medisch personeel</b> .....	18
<b>14. Zwangere vrouwen</b> .....	19
<b>15. Immuunsuppressie &amp; chemotherapie</b> .....	20
<b>16. Dialyse &amp; niertransplantatie</b> .....	21
<b>17. Patiënten met extra-hepatische manifestaties</b> .....	22
<b>18. Acute hepatitis B</b> .....	23
<b>19. Afkortingen</b> .....	24
<b>20. Belangenverstrengeling</b> .....	25

## 1. Aanleiding

De laatste Nederlandse richtlijn voor de behandeling van chronische hepatitis B stamt uit 2012. Met het beschikbaar komen van nieuwe antivirale middelen en nieuwe inzichten op het gebied van diagnostiek en behandelindicaties is een actueel richtsnoer noodzakelijk.

### Doelstelling

Dit richtsnoer is opgesteld om als praktische leidraad te dienen voor de diagnostiek, follow-up en behandeling van patiënten met een (doorgemaakte) chronische hepatitis B infectie. Het betreft nadrukkelijk een leidraad, in de dagelijkse praktijk kan hier door de behandelende arts vanaf worden geweken. Bij twijfel dient te allen tijde overleg te worden gevoerd met een van de expertisecentra.

### Totstandkoming van dit richtsnoer

Dit richtsnoer is tot stand gekomen op initiatief van leden van de Nederlandse Internisten Vereniging (NIV), Nederlandse Vereniging voor Maag-Darm-Leverziekten (NVMDL), Nederlandse Vereniging voor Hepatologie (NVH) en Nederlandse Vereniging voor Ziekenhuis Apothekers (NVZA). De leden van de werkgroep (zie figuur) hebben tijdens verschillende bijeenkomsten dit richtsnoer opgesteld.

De aanbevelingen in dit richtsnoer zijn primair gebaseerd op de aanbevelingen van de European Association for the Study of the Liver (EASL), zoals weergegeven in de EASL richtlijn "Clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection", gepubliceerd in 2017. Waar deze afwijken van de Nederlandse situatie is indien mogelijk de AASLD richtlijn "Guideline for the treatment of chronic hepatitis B" gevolgd. Indien aanbevelingen in het huidige richtsnoer afwijken van de aanbevelingen uit de EASL richtlijn is dit expliciet vermeld en met redenen omkleed. Bij alle aanbevelingen was er sprake van consensus binnen de werkgroep, tenzij anders vermeld.

### Update en beschikbaarheid

Na belangrijke updates van de internationale richtlijnen of nadat er nieuwe data beschikbaar zijn gekomen zal het richtsnoer bijgewerkt worden. Het richtsnoer met de meest recente update zal beschikbaar zijn op de website [www.hbvrichtsnoer.nl](http://www.hbvrichtsnoer.nl).

<b>Koplopergroep</b>	
<b><u>NVH / NVMDL</u></b> Dr. J.T. Brouwer Prof. Dr. J.P.H. Drenth Dr. P. Honkoop Dr. H. van Soest Dr. S. Willemse	<b><u>NIV / NVHB</u></b> Dr. J.E. Arends Prof. Dr. A.I.M. Hoepelman Dr. M.A.A. Claassen Dr. M. van der Valk Drs. P. Kracht
	<b><u>NVZA</u></b> Prof. Dr. D.M. Burger



<b>Uitvoerende groep</b>
Dr. M.J. Sonneveld Dr. K. Sebib Korkmaz Dr. R.J. de Knecht Prof. Dr. B. van Hoek

## 2. Achtergrond

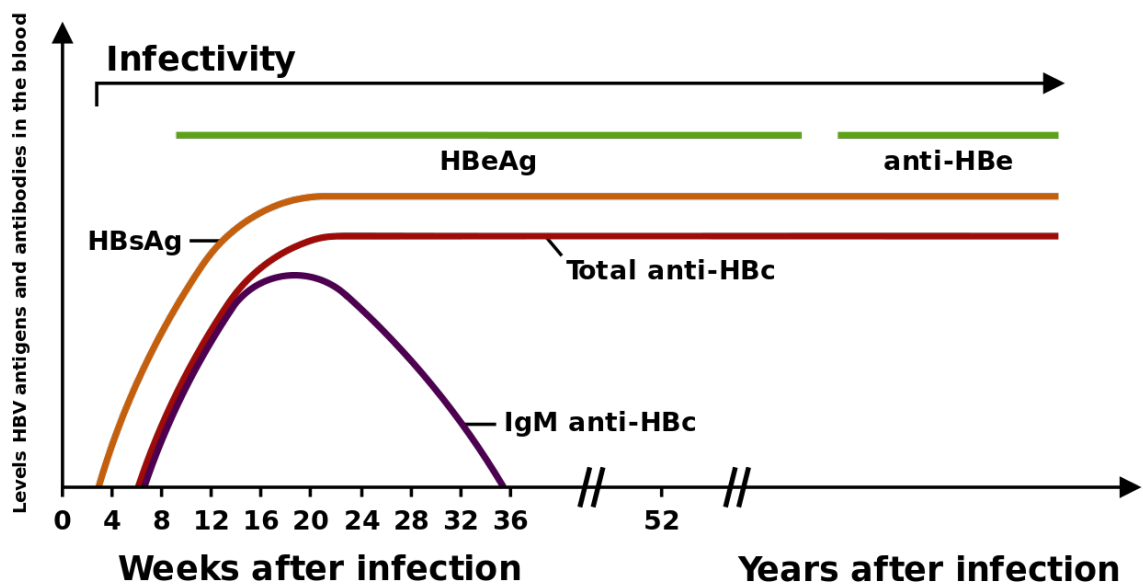
### Fases van infectie

Hepatitis B infectie kan in een vijftal fasen onderverdeeld worden. De nomenclatuur is in de nieuwe EASL richtlijn veranderd:

1. HBeAg-positieve chronische infectie (voorheen: immunotolerante fase)
2. HBeAg-positieve chronische hepatitis B (voorheen: immunoactieve fase)
3. HBeAg-negatieve chronische infectie (voorheen: inactief drager)
4. HBeAg-negatieve chronische hepatitis B
5. HBsAg-negatieve fase

	HBeAg positief		HBeAg negatief	
	Chronische infectie	Chronische hepatitis	Chronische infectie	Chronische hepatitis
<b>HBsAg</b>	Hoog	Hoog/Intermediate	Laag	Intermediate
<b>HBeAg</b>	Positief	Positief	Negatief	Negatief
<b>HBV DNA</b>	>10 <sup>7</sup> IU/ml	10 <sup>-</sup> 10 <sup>7</sup> IU/ml	<2000 IU/ml	>2000 IU/ml
<b>ALT</b>	Normaal	Verhoogd	Normaal	Verhoogd
<b>Inflammatie/fibrose</b>	Geen/minimaal	Matig/ernstig	Geen	Matig/ernstig

Tabel 1. Fases van chronische hepatitis B infectie.



Figuur 1. Serologisch beloop chronische hepatitis B infectie.

### 3. Het eerste consult

1. Analyse van de ernst en activiteit van leverziekte:
  1. Biochemie: AST, ALT, GGT, AF, bilirubine, serum albumine, PT/INR en bloedbeeld
  2. Echo abdomen
  3. Bij twijfel over de ernst van de leverziekte of bij twijfel over de indicatie voor behandeling kan een leverbiopt of een niet-invasieve maat voor de ernst van leverziekte (lever stijfheidsmeting / Fibroscan) worden overwogen
2. Vaststellen van de fase van infectie: in ieder geval HBsAg, anti-HBc, HBeAg, anti-HBe en HBV DNA<sup>1</sup>
3. Het bestaan van lever gerelateerde co-morbiditeit zoals alcoholische hepatitis, auto-immuun hepatitis, hemochromatose, alfa1-antitrypsine deficiëntie, ziekte van Wilson en niet-alcoholische steatohepatitis dient te worden overwogen en eventueel te worden uitgesloten
4. Co-infecties met hepatitis D, hepatitis C en HIV dienen te worden uitgesloten
5. Anti-HAV dient te worden bepaald; indien negatief dan dient patiënt te worden gevaccineerd
6. Familieleden van hepatitis B patiënten dienen te worden gevaccineerd tegen hepatitis B
7. Hepatitis B is een meldingsplichtige ziekte; nieuwe diagnoses dienen derhalve te worden gemeld bij de GGD

#### Toelichting

1. In tegenstelling tot de EASL-richtlijn is de werkgroep van mening dat het bepalen van de HBsAg concentratie bij het eerste consult geen meerwaarde heeft. Indien een behandeling met PEG-IFN wordt overwogen dan is hier in het kader van het gebruik van stopregels wel een indicatie voor. Ditzelfde geldt voor HBV genotypering.

## 4. Wie te behandelen?

1. Alle patiënten met cirrose en een detecteerbaar HBV DNA
2. Alle patiënten met chronische hepatitis B, gedefinieerd als HBV DNA > 2,000 IU/mL met ALT > ULN en tenminste matige necroinflammatie dan wel significante fibrose ( $\geq$ F2 op basis van biopsie of Fibroscan)
3. Alle patiënten met HBV DNA > 20,000 IU/mL én ALT > 2x ULN ongeacht de ernst van fibrose
4. Bij patiënten met een chronische HBeAg-positieve hepatitis B infectie met een hoge HBV DNA concentratie ( $> 10^7$  IU/mL) en bij herhaling normaal ALT kan behandeling worden overwogen na het 30<sup>e</sup> levensjaar ongeacht de ernst van leverfibrose of inflammatie
5. Bij patiënten met een chronische hepatitis B infectie met een positieve familieanamnese voor HCC of cirrose, of met extra-hepatische verschijnselen (zie tabel), kan behandeling worden gestart ook als zij niet voldoen aan de hierboven genoemde behandelindicaties

**Tabel: extra hepatische manifestaties van hepatitis B**

Vasculitis
Huid manifestaties (purpura)
Glomerulonephritis
Cryoglobulinemie

## 5. Follow-up van patiënten die (nog) niet in aanmerking komen voor behandeling

1. Patiënten met een HBeAg-positieve chronische hepatitis B infectie die jonger zijn dan 30 jaar en die niet voldoen aan de eerder genoemde behandelindicaties dienen gedurende het eerste jaar iedere 3 maanden te worden gecontroleerd middels bepaling van het ALT en HBV DNA; na het eerste jaar kan de frequentie worden verlaagd naar eens per 6 maanden<sup>1</sup>
2. Patiënten met HBeAg-negatieve chronische hepatitis B infectie met een HBV DNA <2,000 IU/ml die niet voldoen aan de eerder genoemde behandelindicaties dienen gedurende het eerste jaar iedere 3 maanden te worden gecontroleerd middels bepaling van het ALT en HBV DNA; na het eerste jaar kan de frequentie worden verlaagd naar eens per 6-12 maanden<sup>1</sup>
3. Patiënten met HBeAg-negatieve chronische hepatitis B infectie met een HBV DNA  $\geq$ 2,000 IU/ml die niet voldoen aan de eerder genoemde behandelindicaties dienen gedurende het eerste jaar iedere 3 maanden te worden gecontroleerd middels bepaling van het ALT en HBV DNA; na het eerste jaar kan de frequentie worden verlaagd naar eens per 6 maanden<sup>1</sup>
4. Bij patiënten die niet worden behandeld valt follow-up middels Fibroscan iedere 3-5 jaar te overwegen<sup>2</sup>

### Toelichting

1. De werkgroep heeft ervoor gekozen om de follow-up van patiënten die niet worden behandeld te homogeniseren. Controle dient in het eerste jaar iedere 3 maanden plaats te vinden, en daarna iedere 6 maanden. Bij HBeAg-negatieve patiënten met een laag HBV DNA en ALT kan de frequentie na het eerste jaar eventueel worden verminderd tot eens per 12 maanden
2. De EASL-richtlijn suggereert regelmatige follow-up middels een niet-invasieve maat voor de ernst van de leverziekte (bijvoorbeeld Fibroscan) bij patiënten die niet worden behandeld. Hoewel er geen sluitend bewijs is dat een dergelijke strategie de klinische uitkomsten verbetert, is de werkgroep van mening dat een Fibroscan iedere 3-5 jaar overwogen kan worden. De rol van alternatieve methoden om de leverelasticiteit / stijfheid te meten is voornamelijk onduidelijk aangezien deze nog onvoldoende zijn gevalideerd. Hiervoor verwijst de werkgroep naar relevante richtlijnen (bijvoorbeeld de EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of liver ultrasound elastography, Update 2017. *Ultraschall Med* 2017;38:e16-e47.)



## 6. Behandeling met nucleo(s)tide analogen (NUCs)

1. De voorkeur hebben entecavir (ETV), tenofovir disoproxil fumarate (TDF) en tenofovir alafenamide (TAF); op basis van de prijs en klinische ervaring beveelt de werkgroep ETV en TDF als eerstelijnsbehandeling aan
2. Lamivudine, adefovir en telbivudine worden niet aanbevolen wegens de hoge kans op resistentievorming. Bij patiënten die reeds met een van deze middelen worden behandeld dient een switch naar ETV, TDF of TAF te worden overwogen
3. Patiënten die worden behandeld met NUCs worden periodiek gecontroleerd middels
  - a. ALT (iedere 3 maanden gedurende het eerste jaar en iedere 6 maanden daarna)
  - b. HBV DNA (iedere 3 maanden gedurende het eerste jaar en iedere 6 – 12 maanden daarna). Bij langdurig ondetecteerbaar HBV DNA kan een lagere frequentie worden overwogen.
  - c. HBsAg (iedere 12 maanden bij patiënten met een ondetecteerbaar HBV DNA), gevolgd door anti-HBs bij HBsAg negativiteit
4. Controle van de nierfunctie (bestaande uit bepaling van het serum creatine en fosfaat, op indicatie aangevuld met serum bicarbonaat en urine-onderzoek op albumine en glucose) dient iedere 3 maanden gedurende het eerste jaar en iedere 6 maanden hierna te gebeuren bij:
  - a. Alle patiënten met nierfunctiestoornissen of een verhoogd risico op het ontwikkelen hiervan (bijvoorbeeld bij onvoldoende gereguleerde hypertensie of diabetes mellitus, bekende actieve nierziekte, gebruik van andere nefrotoxische medicatie) die worden behandeld met een NUC
  - b. Alle patiënten die behandeld worden met TDF, ongeacht de aanwezigheid van een (verhoogd risico op) nierziekte
5. ETV heeft de voorkeur boven TDF bij<sup>1,2</sup> (zie *tabel*)
  - a. (risico op) botzieken (chronisch steroid gebruik, gebruik van andere medicatie welke de botdichtheid beïnvloedt, osteoporotische botfractuur in de voorgeschiedenis of bekende osteoporose)
  - b. Nierfunctiestoornissen (eGFR 50 - 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, albuminurie >30mg/dag en/of hypofosfatemie (< 2.5mg/dL of 0.81 mmol/L))
6. TAF heeft de voorkeur boven TDF en ETV bij een eGFR 15 - 49 ml/min/1.73m<sup>2</sup> of hemodialyse<sup>3</sup>
7. Bij patiënten die op dit moment worden behandeld met TDF en die bekend zijn met nier- of botziekten dient een switch naar ETV te worden overwogen<sup>4</sup>
8. NUCs kunnen veilig worden gestopt indien het HBsAg tweemaal negatief is met een tussenliggende periode van minstens 6 maanden, ongeacht het optreden van anti-HBs seroconversie
9. Het staken van NUCs bij patiënten met cirrose die nog HBsAg-positief zijn wordt afgeraden
10. Bij HBsAg-positieve patiënten zonder cirrose dient in principe de behandeling te worden gecontinueerd tot HBsAg verlies. Indien staken toch gewenst is dan kan dit, liefst in studieverband, worden overwogen bij:
  - a. HBeAg-positieve patiënten *zonder cirrose* met HBeAg seroconversie, mits zij HBV DNA negatief zijn en minstens 1 jaar consolidatiebehandeling hebben ondergaan. Er bestaat een grote kans op relapse; derhalve is intensieve follow-up geïndiceerd .

- b. Het staken van NUCs kan worden overwogen bij HBeAg-negatieve patiënten *zonder cirrose* bij wie er sprake is van langdurige (minstens 3 jaar) HBV DNA suppressie. Er bestaat een grote kans op relapse; derhalve is intensieve follow-up geïndiceerd .

### **Toelichting**

1. De werkgroep is van mening dat er te weinig bewijs is dat bij alle patiënten van ouder dan 60 jaar (ongeacht de aanwezigheid van nier- of botziekten) ETV qua veiligheidsprofiel superieur is aan TDF. Derhalve is deze leeftijdsgrens die wel vermeld wordt in de EASL-richtlijn niet opgenomen in het richtsnoer.
2. De werkgroep is van mening dat er nog onvoldoende duidelijkheid is over de plaatsbepaling van TAF bij het bestaan van contra-indicaties voor TDF. Bij naïeve patiënten met een contra-indicatie voor TDF beveelt de werkgroep derhalve ETV aan. Dit is gebaseerd op enerzijds de veel lagere prijs van ETV en anderzijds de ruime ervaring en het bekende veiligheidsprofiel van ETV bij langdurige behandeling. Een uitzondering hierop betreffen patiënten met een eGFR van <49 ml/min/1.73m<sup>2</sup> of hemodialyse; hier beveelt de werkgroep in principe TAF aan (zie punt 3) in verband met de noodzaak tot dosisaanpassing van ETV.
3. Bij TAF is bij een eGFR van 15 – 49 ml/min/1.73m<sup>2</sup> of hemodialyse geen dosisaanpassing nodig, bij ETV wel. De werkgroep beveelt daarom TAF aan bij deze patiëntengroep. ETV in aangepaste dosering is een alternatief, maar vanwege het ingewikkeldere doseerschema niet de eerste keuze.
4. De EASL-richtlijn suggereert dat patiënten met (risicofactoren voor) nier- of botziekten die op dit moment worden behandeld met TDF dienen te switchen naar ETV of TAF. Gezien de hogere prijs van TAF ten opzichte van ETV beveelt de werkgroep in principe ETV aan bij deze patiëntengroep (behalve bij een eGFR <50 ml/min; zie toelichting punt 3). De werkgroep is verder van mening dat er nog onvoldoende duidelijk is over de voordelen van TAF bij het bestaan van (relatieve) contra-indicaties voor TDF. Alhoewel bij HIV een beter veiligheidsprofiel ten aanzien van nier- en botziekten is gevonden is dit bewijs er bij HBV infectie nog niet. Totdat er bewijs is dat switch leidt tot betere klinische uitkomsten bij hepatitis B patiënten is switchen van TDF naar TAF gezien de veel hogere prijs van TAF controversieel.

**Tabel:** prijzen eerstelijns nucleo(s)tide analogen

<b>Medicatie</b>	<b>Prijs per maand (30 dagen)</b>
Entecavir 0.5mg	€ 31,80
Tenofovir DF 300mg	€ 37,35
Tenofovir alafenamide 25mg	€ 341,56

Voor ETV en TDF zijn de prijzen van het generieke geneesmiddel weergegeven. Bron: medicijnkosten.nl (op 10-04-2017)

**Tabel:** Patiëntengroepen waarbij ETV of TAF de voorkeur hebben boven TDF.

	<u>1e keuze</u>	<u>2e keuze</u>
<b>Nierziekten</b>		
eGFR 50 – 60 ml/min	ETV <sup>1</sup>	TAF <sup>1</sup>
eGFR < 50 ml/min of hemodialyse	TAF <sup>2</sup>	ETV <sup>2</sup>
albuminurie >30mg/dag en/of hypofosfatemie (< 0.81 mmol/L)	ETV <sup>1</sup>	TAF <sup>1</sup>
<b>(verhoogd risico op) botziekten</b>		
Chronisch gebruik medicatie die botdichtheid beïnvloedt	ETV <sup>1</sup>	TAF <sup>1</sup>
Osteoporose of osteoporotische botfractuur in voorgeschiedenis	ETV <sup>1</sup>	TAF <sup>1</sup>

**Toelichting:**

1. De werkgroep is van mening dat de voorkeur bij deze groepen uitgaat naar ETV en niet TAF op basis van prijs en de ruime ervaring met ETV inclusief het goede veiligheidsprofiel op de lange termijn.
2. TAF heeft hier de voorkeur aangezien geen dosisaanpassing noodzakelijk is.

## 7. Falen van NUCs

1. Er wordt onderscheid gemaakt tussen verschillende typen NUC falen:
  - a. Primaire non-respons: < 1 log HBV DNA daling na 3 maanden.
  - b. Partiele virologische respons: meer dan 1 log HBV DNA daling, maar detecteerbaar HBV DNA 1 jaar na aanvang therapie
  - c. Virologische doorbraak: > 1 log HBV DNA stijging boven de laagst gemeten waarde
2. Non-compliance is een belangrijke oorzaak voor NUC falen bij patiënten die worden behandeld met ETV, TDF of TAF; derhalve dient dit te worden nagegaan bij iedere patiënt
  - a. Bij behandeling middels tenofovir kunnen er spiegels worden bepaald om compliance te bevestigen
3. Bij *compliant* patiënten (bij tenofovir idealiter bevestigd middels aanwezige spiegel; overleg met apotheker/klinisch chemicus wordt aanbevolen) met een partiele virologische respons op ETV, TDF of TAF dient de HBV DNA kinetiek te worden meegewogen
  - a. Bij patiënten met een dalend HBV DNA kan de behandeling worden gecontinueerd
  - b. Bij patiënten bij wie het HBV DNA niet verder daalt kan aanpassing van de NUC worden overwogen
    - i. Laaggradige viremie (<2000 IU/ml) kan echter worden geaccepteerd bij patiënten *zonder* cirrose met een normaal ALT<sup>1</sup>
4. Bij *compliant* patiënten met een virologische doorbraak dient virale resistentie te worden uitgesloten middels resistentie mutatie-analyse
5. De behandeling van (multi)resistente HBV dient te gebeuren aan de hand van de aangetoonde mutaties. Hierbij geldt als leidraad voor de behandeling:
  - a. Bij falen van ETV: switch naar TDF
  - b. Bij falen van TDF (of TAF): switch naar ETV
  - c. Bij falen van lamivudine of telbivudine: switch naar TDF
  - d. Bij falen van adefovir: switch naar ETV
  - e. Bij multiresistente HBV is de combinatie van ETV en TDF vaak effectief. Bij deze patiënten dient overlegd te worden met een expertisecentrum

### Toelichting

1. De werkgroep is van mening dat er op dit moment onvoldoende bewijs is dat laaggradige viremie bij patiënten zonder cirrose die worden behandeld met ETV of TDF (of TAF) leidt tot slechtere klinische uitkomsten. Stabiele laaggradige viremie (dus geen virale doorbraak) kan derhalve worden geaccepteerd als er geen aanwijzingen zijn voor hepatitis (dus bij een normaal ALT). De definitie van laaggradige viremie is controversieel. De AASLD-richtlijn (Lok, Hepatology 2016) suggereert een afkapwaarde van 2,000 IU/mL, de EASL richtlijn suggereert 69 IU/mL. Vooralsnog is de werkgroep geneigd de AASLD richtlijn te volgen bij gebrek aan sluitend bewijs. Bij patiënten met cirrose dient te allen tijde te worden gestreefd naar een ondetecteerbaar HBV DNA.

## 8. Combinatiebehandeling

1. De novo combinatiebehandeling met twee NUCs wordt niet aangeraden
2. De novo combinatie van NUC en PEG-IFN wordt niet aangeraden
3. Kortdurende behandeling met NUCs alvorens te starten met PEG-IFN wordt niet aangeraden
4. Het switchen naar, of toevoegen van, PEG-IFN bij patiënten die langdurig succesvol zijn behandeld met NUCs wordt niet aangeraden

## 9. Behandeling met peginterferon alfa (PEG-IFN)

### 9.1 Algemeen

1. PEG-IFN is een behandeloptie voor patiënten met HBeAg-positieve en HBeAg-negatieve chronische hepatitis B zonder cirrose<sup>1</sup>
2. Het behandeldoel is een duurzame onderdrukking van het HBV DNA (<2,000 IU/mL) met normalisatie van ALT (en HBeAg seroconversie bij initieel HBeAg-positieve patiënten), idealiter gevolgd door HBsAg verlies. Respons wordt vastgesteld op 6-12 maanden na het staken van de behandeling.
3. De standaard behandelduur is 48 weken, alhoewel verlenging van de behandelduur voordelig kan zijn bij selecte HBeAg-negatieve patiënten
4. Indien PEG-IFN wordt overwogen bij HBeAg-positieve patiënten dan dient de voorspelde kans op succes, berekend middels de PEG-IFN HBV Treatment Index, te worden meegewogen (link: <https://liver-gi.nl/>)<sup>2</sup>

### 9.2 Monitoring tijdens behandeling

1. Bloedbeeld en levertesten iedere 4 weken, TSH iedere 6 maanden
2. HBV DNA en HBsAg concentratie en HBeAg en anti-HBe (bij HBeAg-positieve patiënten) na 3, 6 en 12 maanden
3. Stopping rules:
  - a. HBeAg-positieve patiënten
    - i. Genotype B of C: HBsAg concentratie >20,000 IU/mL na 12 weken
    - ii. Genotype A of D: geen HBsAg daling ten opzichte van baseline na 12 weken
    - iii. Genotype A, B, C of D: HBsAg concentratie >20,000 IU/mL na 24 weken
  - b. HBeAg-negatieve patiënten
    - i. Genotype D: geen HBsAg daling én een HBV DNA daling < 2 log ten opzichte van baseline na 12 weken

#### **Toelichting:**

1. De EASL richtlijn en het label suggereren dat PEG-IFN ook kan worden ingezet bij patiënten met cirrose zonder portale hypertensie. Gezien de risico's van de behandeling met PEG-IFN in deze populatie, in combinatie met de beperkte expertise in de meeste centra, is de werkgroep van mening dat PEG-IFN in principe niet dient te worden ingezet bij patiënten met cirrose.
2. Alhoewel de EASL dit niet specifiek adviseert is de werkgroep van mening dat de voorspelde kans op respons dient te worden berekend en meegewogen indien PEG-IFN wordt overwogen bij de behandeling van een patiënt met HBeAg-positieve chronische hepatitis B.

## 10. HCC surveillance

1. Alle patiënten met chronische hepatitis B en cirrose komen in aanmerking voor HCC surveillance
2. HCC surveillance dient te worden verricht middels echografie van de lever, iedere 6 maanden<sup>1</sup>. Bij twijfel over de betrouwbaarheid van de echografische beeldvorming is surveillance middels MRI of CT geïndiceerd
3. De volgende groepen patiënten met chronische hepatitis B zonder cirrose komen in aanmerking voor HCC surveillance:<sup>1</sup>
  - a. Oost-Aziatische mannen  $\geq$  40 jaar
  - b. Oost-Aziatische vrouwen  $\geq$  50 jaar
  - c. Patiënten afkomstig uit sub-Sahara Afrika  $\geq$  20 jaar
  - d. Positieve familieanamnese voor HCC
4. Patiënten met cirrose of een verhoogd risico op HCC (op basis van de aanwezigheid van de criteria benoemd in punt 3) die behandeld worden met een NUC dienen toch te worden opgenomen in een surveillance programma voor HCC
5. Patiënten met cirrose of een verhoogd risico op HCC (op basis van de aanwezigheid van de criteria benoemd in punt 3) die een duurzame respons hebben op PEG-IFN of NUCs (ook HBsAg verlies) dienen toch te worden opgenomen in een surveillance programma voor HCC

### Toelichting

1. In de EASL richtlijn wordt HCC surveillance niet benoemd. Aangezien dit een belangrijk onderdeel is van de behandeling van patiënten met hepatitis B heeft de werkgroep hiervoor wel aanbevelingen opgenomen. Deze zijn conform de IKNL Richtlijn Hepatocellulair Carcinoom 2013, v1.0. (link: <http://www.oncoline.nl/hepatocellulair-carcinoom>). Voor follow-up van patiënten die reeds een HCC hebben gehad verwijzen wij naar de Oncoline richtlijn.

## **11. Preventie van HBV re-infectie voor en na levertransplantatie**

1. Hiervoor verwijst de werkgroep naar vigerende richtlijnen voor levertransplantatie.



## 12. Behandeling van hepatitis B bij patiënten met co-infecties

### 12.1 HIV co-infectie

1. Hiervoor verwijst de werkgroep naar vigerende richtlijnen voor de behandeling van HIV-HBV co-infectie. (<https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-arv/25/hbv-hiv>)

### 12.2 HDV co-infectie

1. Patiënten met HBV-HDV co-infectie en gecompenseerde leverziekte kunnen worden behandeld met PEG-IFN met een behandelduur van minstens 48 weken
2. Bij patiënten met HBV-HDV co-infectie en een detecteerbaar HBV DNA kan aanvullende behandeling met een NUC worden overwogen<sup>1</sup>
3. Bij patiënten met acceptabele bijwerkingen dient de volledige PEG-IFN behandeling te worden afgemaakt ongeacht de virale kinetiek tijdens de behandeling

### 12.3 HCV co-infectie

1. Patiënten met HBV-HCV co-infectie dienen te worden behandeld met NUCs als zij voldoen aan de reguliere behandelindicaties
2. Bij HBsAg positieve patiënten die worden behandeld met direct acting antivirals (DAAs) tegen hepatitis C dient profylactische behandeling met NUCs tijdens, en tot 12 weken na, de DAA behandeling te worden overwogen
3. Bij HBsAg negatieve, anti-HBc positieve patiënten die worden behandeld met DAAs tegen hepatitis C dient te worden gemonitord op het optreden van HBV reactivatie

### Toelichting

1. De EASL richtlijn suggereert een NUC te starten bij patiënten met een HBV-HDV coinfectie en een HBV DNA >2,000 IU/mL (indien geen cirrose) en bij alle patiënten met een detecteerbaar HBV DNA (indien [gedecompenseerde] cirrose). De werkgroep is van mening dat er tot dusver onvoldoende bewijs is om hier een stellige uitspraak over te doen. Op theoretische gronden is het inzetten van een NUC bij patiënten met cirrose met een detecteerbaar HBV DNA te overwegen, conform de adviezen bij patiënten met HBV monoïnfectie.

## 13. (para)Medisch personeel

1. HBV infectie op zich is geen reden om af te zien van werkzaamheden in de (tand)geneeskunde of aanverwante velden
2. (para)medisch personeel dat *hoog*-vireemisch is (gedefinieerd als HBV DNA >20,000 IU/mL) mag geen risicovolle handelingen verrichten<sup>1</sup>
3. (para)medisch personeel dat *laag*-vireemisch is (gedefinieerd als HBV DNA <20,000 IU/mL) mag wel risicovolle handelingen verrichten<sup>1</sup>
4. Bij twijfel dient advies te worden ingewonnen bij de commissie “preventie iatrogene transmissie van HBV, HCV en HIV”<sup>2</sup>

### Toelichting:

1. De EASL richtlijn suggereert een afkapwaarde van 200 IU/mL en adviseert het starten van behandeling met een NUC ter voorkoming van iatrogene transmissie bij patiënten met een hoger HBV DNA. Aangezien er geen bewijs is dat deze afkapwaarde superieur is aan de door het RIVM gesuggereerde afkapwaarde van 20,000 IU/mL is de werkgroep van mening dat de RIVM richtlijn dient te worden gevolgd. (link: <http://www.rivm.nl/dsresource?objectid=e7e68f8d-cd95-4a97-b2e0-bbada15adb71&type=pdf&disposition=inline> , accessed 12-06-2017)
2. Contactgegevens: Commissie preventie iatrogene transmissie van HBV, HCV en HIV. RIVM, interne postbak 13, Postbus 1, 3720 BA, Bilthoven

## 14. Zwangere vrouwen

1. Screening op HBsAg wordt voor alle zwangere vrouwen aangeraden in het eerste trimester
2. Bij vrouwen met een actuele zwangerschapswens zonder significante fibrose (F0-F1) is uitstel van behandeling tot na de zwangerschap te overwegen
3. Bij zwangere vrouwen met significante fibrose ( $\geq$ F2) of cirrose wordt behandeling met TDF geadviseerd
4. Zwangere vrouwen (en vrouwen die zwanger willen worden) die reeds met een NUC worden behandeld dienen te switchen naar TDF
5. Alle zwangere vrouwen met hoge virale load (HBV DNA > 200,000 IU/mL) of een HBsAg concentratie > 4 log<sub>10</sub> IU/mL dienen te worden behandeld met TDF vanaf zwangerschapsweek 24-28 (of eerder). De behandeling dient tot 12 weken post-partum te worden gecontinueerd. Na het staken van antivirale therapie bestaat er een risico op een flare, patiënten die behandeling staken dienen derhalve te worden gemonitord
6. TDF kan in lage concentraties in de moedermelk worden gedetecteerd, de kans dat dit toxische effecten heeft lijkt klein maar over de veiligheid voor de pasgeborene is weinig bekend. Borstvoeding is niet absoluut gecontra-indiceerd, maar de onzekerheid ten aanzien van de risico's voor de pasgeborene dienen met de moeder te worden besproken<sup>1</sup>

### Toelichting

1. Zowel de EASL als de AASLD richtlijnen stellen dat borstvoeding niet is gecontra-indiceerd bij TDF gebruik. Dit is gebaseerd op kleinschalig onderzoek waaruit naar voren is gekomen dat de concentratie TDF in moedermelk zeer laag is en derhalve leidt tot beperkte expositie bij de pasgeborene. De klinische implicaties van de expositie zijn echter onbekend. De werkgroep is van mening dat de aanbevelingen van EASL en AASLD kunnen worden opgevolgd, en dat borstvoeding dus kan worden gegeven tijdens TDF gebruik. De (onbekende) risico's voor de pasgeborene dienen echter te worden besproken.

## 15. Immuunsuppressie & chemotherapie

1. Alle patiënten die chemotherapie of immuunsuppressie ondergaan dienen te worden gescreend op hepatitis B infectie middels anti-HBc en HBsAg
2. HBsAg positieve patiënten dienen in principe profylactisch te worden behandeld met ETV, TDF of TAF<sup>1</sup>
  - a. Duur: tot 12 maanden na het staken van immuunsuppressie of chemotherapie (of 18 maanden bij rituximab)
  - b. Monitoring: HBV DNA iedere 3-6 maanden tijdens profylactische behandeling en tot 12 maanden daarna
3. HBsAg-negatieve, anti-HBc positieve patiënten met een hoog risico op reactivatie (>10%) dienen profylactisch te worden behandeld met ETV, TDF of TAF
4. HBsAg-negatieve, anti-HBc positieve patiënten met een laag (<1%) tot matig (1-10%) risico op reactivatie dienen te worden gemonitord middels ALT (maandelijks) en HBsAg/HBV DNA (iedere 3 maanden)<sup>2</sup>
5. Bij HBsAg-negatieve, anti-HBc positieve patiënten met verwachte non-compliance ten aanzien van monitoring, verwachte langdurige immuunsuppressie of bij behandeling met nieuwe biologicals met onbekende risico's op HBV reactivatie is het starten van profylactische behandeling te overwegen

### Toelichting

1. De nieuwe EASL richtlijn suggereert bij alle HBsAg positieve patiënten profylactische antivirale therapie te starten indien zij immuunsuppressie ondergaan. Dit wijkt af van de AGA richtlijn welke suggereert dat bepaalde behandelingen een dermate laag risico hebben op HBV reactivatie dat profylactische behandeling niet zinvol is. Dit betreft dan met name behandeling met traditionele immunosuppressiva (azathioprine, 6-mercaptopurine en methotrexaat), intra-articulaire steroïden, orale steroïden voor een duur van <1 week (ongeacht de dosis) en langdurige behandeling met laaggedoseerde steroïden (<10mg prednison of equivalent). Aangezien HBV reactivatie wel beschreven is bij HBsAg positieve patiënten die werden behandeld met steroïden (systemisch) of traditionele immunosuppressiva is de werkgroep van mening dat profylactische behandeling ook bij deze groepen dient te worden overwogen.
2. Een overzicht van medicatie welke is geassocieerd met een laag of matig risico op reactivatie kan worden teruggevonden in de AGA richtlijn ([http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(14\)01476-0/pdf](http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(14)01476-0/pdf))

## 16. Dialyse & niertransplantatie

1. Alle dialyse patiënten en niertransplantatiepatiënten dienen te worden gescreend op hepatitis B
2. HBsAg-positieve dialyse patiënten met een behandelindicatie dienen te worden behandeld met ETV of TAF
3. Alle HBsAg-positieve niertransplantatie patiënten dienen te worden behandeld met ETV of TAF
4. Bij HBsAg-negatieve, anti-HBc positieve niertransplantatie patiënten dient profylactische behandeling te worden overwogen<sup>1</sup>

### Toelichting

1. De EASL richtlijn suggereert dat HBsAg-negatieve, anti-HBc positieve patiënten die een niertransplantatie hebben ondergaan kunnen worden gemonitord. Aangezien reactivatie van hepatitis B in deze groep is beschreven is het gezien de langdurige immuunsuppressie (en derhalve noodzaak tot langdurige monitoring) sterk te overwegen profylactische behandeling te starten.

## 17. Patiënten met extra-hepatische manifestaties

### *Extra hepatische manifestaties*

1. Patiënten met een detecteerbaar HBV DNA dienen te worden behandeld met een NUC
2. PEG-IFN is gecontra-indiceerd bij patiënten met immuun gerelateerde extra-hepatische manifestaties

## 18. Acute hepatitis B

### ***Acute hepatitis B***

1. Patiënten met ernstige acute hepatitis B, gekarakteriseerd door aanwezigheid van coagulopathie (INR >1.5), langdurig beloop (duur van symptomen of geelzucht > 4 weken) of met andere tekenen van acuut leverfalen dienen te worden behandeld met NUCs (ETV, TDF, geen bewijs voor TAF) en verwijzing naar een levertransplantatiecentrum moet worden overwogen.

## 19. Afkortingen

ETV: entecavir

TDF: tenofovir disoproxil fumarate

TAF: tenofovir alafenamide

HAV: hepatitis A virus

HBV: hepatitis B virus

HCV: hepatitis C virus

HDV: hepatitis D virus

HIV: human immunodeficiency virus

HCC: hepatocellulair carcinoom

PEG-IFN: peginterferon alfa

HBeAg: hepatitis B e antigen

NUCs: nucleo(s)tide analogen

DAA: direct acting antivirals



## 20. Belangenverstrengeling

Naam	Afgevaardigde namens	Gilead	Jansen	BMS	Abbvie	Roche	MSD	Overig
J.E. Arends	NVHB	A,R	A	A,R	A,R	-	A	ViiV (A,R)
J.T. Brouwer	NVH, NVMDL	A	A	A	A	-	A	-
M.A.A. Claassen	NIV	-	-	-	-	-	-	-
D.M. Burger	NVZA	A,L	A,L,R	A,R	A,L	R	A,L,R,C	-
J.P.H. Drenth	NVH, comm Hepatologie NVMDL	A,C,R	A	A	A,R,C	-	A	Ipsen (R)
B. van Hoek	NVH	-	A	A	A	-	A	Zambon (R), Chiesi (R), Astellas (R), Norgine (A)
A.I.M. Hoepelman	NIV	A, R	-	A, R	-	-	A, R	ViiV (A, R)
P. Honkoop	Comm Hepatologie NVMDL	A	A	-	A	-	-	Will Pharma (A)
R.J. de Knecht	NVH/NVMDL	A,L,R	A,L,R	A,L,R	A,L,R,C	L,R	-	Norgine (A,L), Philip (R)
P.A.M. Kracht	NIV	-	-	-	-	-	-	-
K. Sebib Korkmaz	NVMDL/NVH	-	-	-	-	-	-	-
M.J. Sonneveld	NVMDL/NVH	A	-	A	-	A,L,C	-	-
H. van Soest	Comm Hepatologie NVMDL	-	-	-	-	-	-	-
M. van der Valk	NVHB	A,R,L	A,R	A	A	A	A,R	ViiV (A,R)
S. Willemse	NVH, NVMDL	A,L,R,C	L,R	A,L,R	A,R,C	L,R	R	-

*A: Advisory Board; L: Lectures; R: Research; C: Consultancy*