



Nuevas pautas de actuación en la hepatitis B crónica

OBJETIVOS E INDICACIONES DEL TRATAMIENTO *pág. 1* ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS ACTUALES *pág. 11* FRACASO TERAPÉUTICO Y NUEVAS OPCIONES DE TERAPIA *pág. 16*

Puntos clave

La respuesta virológica es la meta a corto plazo más importante en el tratamiento de la hepatitis B crónica (HBC) y consiste en una supresión potente y temprana de la replicación viral, expresada en concentraciones indetectables o bajas de ADN del virus de la hepatitis B (VHB).

Las definiciones actuales de respuesta a tratamiento se basan en la disminución del ADN del VHB y se dividen en respuesta virológica, respuesta virológica parcial, fallo primario al tratamiento y rebote virológico.

La terapia con análogos de los nucleósidos/nucleótidos (NUCS) es de duración prolongada y puede complicarse con la aparición de resistencia viral, fenómeno que disminuye las posibilidades de lograr respuesta virológica persistente.

El rebote virológico durante el tratamiento con NUCS indica el desarrollo de resistencia al antiviral o el mal cumplimiento de la medicación.

Los valores elevados de transaminasas séricas, la presencia de actividad inflamatoria en la biopsia hepática y las concentraciones bajas de ADN del VHB son factores predictivos de buena respuesta al inicio del tratamiento.

Tipos y factores predictivos de respuesta terapéutica

CECILIA CABRERA Y MARÍA BUTI

Hospital General Universitario Vall d'Hebrón. Barcelona. España.

CIBER-EHD. Instituto Carlos III. Madrid. España.

La Dra. Cecilia Cabrera disfruta de una beca del Ministerio de Asuntos Exteriores y Cooperación.

El objetivo primordial del tratamiento de los pacientes con hepatitis B crónica (HBC) es mejorar la calidad de vida y prolongar la supervivencia, evitando el desarrollo de cirrosis hepática y sus complicaciones. En general, estos eventos suelen ocurrir tras varias décadas de infección, por lo que se han establecido objetivos secundarios, medibles a corto plazo, que describen en un momento determinado la respuesta de un paciente al tratamiento que está recibiendo. Asimismo, se han identificado factores predictivos de respuesta al tratamiento que permiten una mejor selección de los candidatos y de las pautas terapéuticas más idóneas. La aplicación de las distintas definiciones de respuesta y la identificación de los factores predictivos ayudan en la práctica clínica habitual a mejorar las respuestas al tratamiento de los pacientes con HBC.

Tipos de respuesta al tratamiento

Existen distintos parámetros para valorar la respuesta al tratamiento en los pacientes con HBC. Tradicionalmente, la respuesta al tratamiento se clasificaba en bioquímica, histológica, serológica y virológica^{4,5}, cuyas definiciones se muestran en la tabla 1. Estas respuestas pueden además evaluarse durante el tratamiento, al final de este y a los 6 meses después de terminarlo, lo que se denomina respuesta persistente. Esta clasificación tiene varias limitaciones en la práctica clínica. Los valores de alanino aminotransferasa (ALT) de los pacientes con HBC son, en ocasiones, fluctuantes e incluso pueden ser normales antes del tratamiento y/o persistir elevados

Tabla 1. Definiciones tradicionales de respuesta al tratamiento de la hepatitis B crónica*

Respuesta bioquímica: normalización de los valores séricos de alanino aminotransferasa
Respuesta histológica: descenso de al menos 2 puntos del índice de actividad histológica (IAH, 0-18 puntos) en comparación con la biopsia previa al tratamiento
Respuesta serológica: pérdida del HBeAg y aparición del anti-HBe en pacientes con HBC con HBeAg positivo previo al tratamiento (seroconversión a anti-HBe)
Respuesta virológica: disminución de las concentraciones ADN del VHB a valores indetectables mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa
Respuesta completa: cumplimiento de los criterios de respuesta bioquímica, histológica, serológica y virológica, más la pérdida del HBsAg

HBeAg: antígeno e de la hepatitis B; HBsAg: antígeno de superficie del virus de la hepatitis B; HBC: hepatitis B crónica.
*Adaptada de Look et al⁴.

después de este por causas de origen no viral, como hígado graso, hepatitis por fármacos e ingesta de alcohol, entre otras. La actividad inflamatoria observada en la biopsia hepática también es variable en el tiempo y su medición puede conllevar errores dependiendo de la toma de muestra; además, es un procedimiento invasivo y costoso, lo que limita su uso. La respuesta serológica sólo es útil en pacientes con HBC con antígeno e de la hepatitis B (HBeAg) positivo, ocurre en un porcentaje relativamente bajo (12-33% en el primer año de tratamiento)^{2,6,13} y puede no ser estable en el tiempo. La pérdida del HBeAg es aún más infrecuente y se evidencia sólo en 1-3% de pacientes por año¹³.

Los valores del ADN del virus de la hepatitis B (VHB) también pueden fluctuar, tanto espontáneamente como dependiendo del grado y el estadio de la enfermedad hepática y del tratamiento antiviral, aunque es el parámetro que se correlaciona mejor con la aparición de las complicaciones de la HBC.

La introducción del tratamiento con los análogos de los nucleósidos y nucleótidos (NUCS) amplió el arsenal terapéutico disponible y añadió las ventajas propias de un tratamiento oral, con una tolerancia excelente y la posibilidad de administrarlo en pacientes con enfermedad hepática avanzada y descompensada. Las desventajas de tratamiento con NUCS son su duración prolongada, en la mayoría de los casos indefinida, y la posibilidad de selección de cepas del VHB con resistencia al fármaco.

Recientemente, la Asociación Europea para el Estudio del Hígado ha recomendado una nueva clasificación de la respuesta virológica, que se adapta mejor a los tratamientos actuales^{1,3,7} (tabla 2).

Terapia con interferones (interferón alfa 2a y alfa 2b e interferón pegilado alfa 2a y alfa 2b)

Respuesta virológica

Niveles séricos de ADN del VHB < 2.000 U/ml en la semana 24 de tratamiento.

Fallo primario del tratamiento

Disminución > 1 log₁₀ U/ml con respecto al valor basal de ADN del VHB, medido en la semana 12 de tratamiento.

Terapia con análogos de los nucleósidos (lamivudina, entecavir y telbivudina) y de los nucleótidos (adefovir dipixoxilo y tenofovir disoproxilo)

Respuesta virológica

Valores indetectables de ADN del VHB en la semana 48 de tratamiento.

Fallo primario del tratamiento

Disminución < 1 log₁₀ U/ml de los valores de ADN del VHB medidos en semana 12, con

Lectura rápida

La meta ideal del tratamiento de los pacientes con hepatitis B crónica (HBC) es mejorar la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes, previniendo el desarrollo de cirrosis, carcinoma hepatocelular y muerte del paciente.

Diversos estudios han demostrado que al disminuir los niveles de ADN del VHB a valores indetectables, reduce el riesgo de progresión de la enfermedad y desarrollo de complicaciones. Por ello, el objetivo terapéutico a corto plazo es suprimir la replicación viral y mantener los valores de ADN del VHB indetectables en forma persistente.

La respuesta al tratamiento se clasifica en respuesta bioquímica (normalización de transaminasas), histológica (disminución de la actividad inflamatoria en el tejido hepático), serológica (negativización del antígeno e de la hepatitis B [HBeAg] en pacientes con HBeAg positivo, con seroconversión a anti-HBe y finalmente pérdida del antígeno de superficie de la hepatitis B [HBsAg]), y respuesta virológica (valores indetectables de ADN del VHB).

La respuesta virológica consiste en una disminución de los valores de ADN del VHB < 2.000 U/ml en la semana 24 de tratamiento (terapia con interferón) o valores indetectables en la semana 48 (terapia con análogos de los nucleósidos/nucleótidos [NUCS]).

Tabla 2. Definiciones actuales de respuesta al tratamiento de la hepatitis B crónica

	Terapia basada en interferón alfa	Terapia basada en análogos nucleósidos
Respuesta virológica	ADN del VHB* < 2.000 U/ml en la semana 24 de tratamiento	ADN del VHB indetectable en la semana 48 de tratamiento
Fallo primario del tratamiento	Disminución < 1 log ₁₀ U/ml a la semana 12 de tratamiento	Disminución < 1 log ₁₀ U/ml en la semana 12 de tratamiento
Respuesta parcial	–	ADN del VHB detectable pero con disminución > 1 log ₁₀ U/ml en la semana 48 de tratamiento
Rebote virológico	–	Aumento ≥ 1 log ₁₀ U/ml del nadir observado durante el tratamiento

VHB: virus de la hepatitis B.

*Medido por técnicas de reacción en cadena de la polimerasa.



Lectura rápida



El fallo primario del tratamiento consiste en una disminución de los valores de ADN del VHB $< 1 \log_{10}$ U/ml con respecto a los valores previos a la administración de interferón o NUCS.

La respuesta parcial consiste en una disminución $> 1 \log_{10}$ U/ml de los valores de ADN del VHB con respecto a los basales, sin llegar a ser indetectables. Se aplica durante el tratamiento con NUCS y se evalúa entre las semanas 24 y 48.

El rebote virológico es el repunte de los valores de ADN del VHB en $1 \log_{10}$ U/ml o más en relación con el nadir observado durante el tratamiento. Es el primer signo de la aparición de resistencia viral o de mal cumplimiento del tratamiento.

Los valores elevados de alanina aminotransferasa, la actividad inflamatoria en la biopsia hepática y las concentraciones séricas de ADN del VHB $< 10^7$ U/ml son los factores basales que mejor predicen la respuesta.

La edad avanzada, el sexo varón, la raza asiática, el genotipo C o D, un grado avanzado de fibrosis, la coinfección con otros virus hepatotropos, la presencia de comorbilidades, la infección de larga duración, el antecedente de tratamientos fallidos y un cumplimiento deficiente de la medicación son factores predictores de mala respuesta.

Durante el tratamiento, el mejor predictor de respuesta virológica y serológica es la concentración sérica de ADN del VHB en valores indetectables en la semana 24.



respecto a los valores al inicio del tratamiento junto con un buen cumplimiento del tratamiento.

Respuesta virológica parcial

Disminución $> 1 \log_{10}$ U/ml de los valores séricos de ADN del VHB, sin llegar a ser indetectables. Si se está empleando un fármaco de moderada potencia y baja barrera genética, como lamivudina y telbivudina, esta evaluación se hará en la semana 24, mientras que si se trata fármacos de alta potencia y elevada barrera genética, como entecavir, adefovir dipivoxilo y/o tenofovir, deberá realizarse en la semana 48 del tratamiento.

Rebote virológico

También denominado fallo secundario del tratamiento. Es el repunte de los valores de ADN del VHB en al menos $1 \log_{10}$ U/ml en relación con el valor más bajo observado durante el tratamiento, en un paciente que cumple adecuadamente con la medicación. Este valor debe confirmarse por una segunda medición al cabo de un mes, a excepción de los casos con elevación concomitante de los valores ALT, en los que esta confirmación se obviará.

El rebote virológico indica que no hay una adecuada adhesión al tratamiento o que se ha generado resistencia a este, o ambos simultáneamente. Unos meses más tarde suele ocurrir el rebote bioquímico (elevación de los valores de transaminasas) y luego el rebote clínico, que es la suma de los anteriores y suele asociarse con progresión de la enfermedad hepática. El rebote virológico es el primer indicador clínico de resistencia, a diferencia del bioquímico, que puede tardar semanas o años en manifestarse.

Resistencia a antivirales

Es la selección de cepas mutantes del VHB que son menos susceptibles a un fármaco determinado. Este fenómeno tiende a ocurrir cuando se mantienen valores elevados de ADN del VHB durante el tratamiento, mientras que si hay supresión completa de la replicación viral las posibilidades de que se generen resistencias son mínimas. Por ello, el fármaco elegido debe ser potente y de acción rápida, y su eficacia debe medirse mediante determinaciones periódicas del ADN del VHB. No se han reportado resistencias a interferón.

La presencia de fallo primario, respuesta virológica parcial y rebote virológico obliga a ajustar, y en muchas ocasiones a cambiar, el tratamiento, bien añadiendo otro fármaco o cambiando a un fármaco más potente, por lo que su diagnóstico es esencial.

Factores predictivos de respuesta

Antes de iniciar el tratamiento, es importante realizar una evaluación completa del paciente, identificando las características basales que puedan influir en la evolución de su enfermedad hepática y predecir la respuesta al tratamiento.

Distintos estudios demuestran que en los pacientes con HBC con HBeAg positivo, las mayores tasas de éxito se observan en sujetos jóvenes, de sexo mujer, de raza no asiática, con infección de corta duración, en general adquirida en la edad adulta y con el antecedente de un cuadro de hepatitis aguda^{8,13}. La coexistencia de otros virus hepatotrópicos, como el virus de hepatitis C y/o el virus de la hepatitis delta, y/o el virus de inmunodeficiencia humana en general conlleva una mayor progresión de la enfermedad hepática y una peor respuesta al tratamiento. La presencia de enfermedades de base o comorbilidad repercute sobre la tolerancia a los fármacos administrados y suele asociarse a un peor pronóstico y a una menor tasa de respuesta virológica.

En los pacientes con HBC con HBeAg negativo, el tratamiento suele prolongarse, especialmente si se utilizan antivirales por vía oral y los factores predictivos de respuesta no están bien establecidos.

En ambos grupos de pacientes, tanto con HBeAg positivo como negativo, los factores que han demostrado ser predictores de mejor respuesta, ya sea con interferón o con NUCS son:

- Los valores basales de ALT elevados en más de 3 veces los valores normales. En general, valores más elevados de ALT se asocian a mayores posibilidades de respuesta. Asimismo, en los pacientes con HBeAg positivo tratados con interferón, la elevación de los valores de ALT durante el tratamiento suele asociarse a pérdida del HBeAg y a seroconversión a antiHBe¹².
- El grado de actividad inflamatoria en la biopsia hepática. A mayor actividad necroinflamatoria, superior a 2 puntos, mayores posibilidades de respuesta.
- Valores de ADN del VHB bajos, por debajo de 10^7 U/ml antes de iniciar el tratamiento.

Los genotipos A y B del VHB presentan mayores tasas de respuesta virológica y serológica con el tratamiento con interferón en comparación con los genotipos C y D, mientras que para los antivirales orales el genotipo no ha demostrado ser un factor predictivo de respuesta. La presencia de lesiones de fibrosis avanzada se relaciona con una baja respuesta al interferón;

en cambio, no influye en la respuesta a anti-virales por vía oral. El antecedente de un tratamiento previo y sin éxito con interferón no influye en la respuesta a los NUCS, mientras que un tratamiento fallido con NUCS y desarrollo de resistencias a estos suele asociarse a una tasa más baja de respuesta a otros NUCS y contraindica el uso de análogos de NUCS de la misma familia.

Durante el tratamiento, los cambios en los valores de ADN del VHB constituyen el mejor indicador de eficacia del tratamiento. Sobre la base de la medición periódica de sus concentraciones y de los marcadores serológicos de VHB, se han identificado parámetros predictivos de respuesta (tabla 3).

Durante la terapia con interferón alfa

– La disminución de las concentraciones de ADN del VHB a valores < 20.000 U/ml en la semana 12 de tratamiento se asocia a una probabilidad del 50% de seroconversión a anti-HBe en los pacientes con HBC con HBeAg positivo, o de lograr una respuesta virológica persistente en los pacientes con HBC con HBeAg negativo^{11,13,14,16,22}.

– La disminución de los niveles de HBeAg a la semana 24 de tratamiento se asocia a mayor tasa de seroconversión a anti-HBe¹⁶.

– La disminución de los valores de HBsAg dentro de las primeras 24 semanas de tratamiento y la disminución del ADN circular cerrado covalente (cccADN) intrahepático también se asocian a una mayor tasa de respuesta virológica y serológica, aunque todavía no existe una evidencia suficiente al respecto²⁰.

Durante la terapia con análogos de los nucleósidos/nucleótidos

La disminución de los de valores séricos de ADN del VHB hasta ser indetectables en la semana 24 con lamivudina y telbivudina, o en la semana 48 de tratamiento con adefovir, entecavir y tenofovir, se asocia a una mayor tasa de respuesta virológica persistente a largo plazo¹⁷⁻¹⁹, a una mayor posibilidad de seroconversión a anti-HBe y a un menor riesgo de selección de cepas del VHB resistentes al tratamiento antiviral y es, por tanto, uno de los objetivos más importantes del tratamiento.

Bibliografía recomendada

European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol.* 2009;50:227-42.

Documento de consenso de la Asociación Europea para el Estudio de Enfermedades Hepáticas (EASL) en el que se actualizan las definiciones y los tipos de respuesta al tratamiento antiviral y se analizan los factores predictores de respuesta terapéutica.



Tabla 3. Factores predictivos de respuesta a tratamiento de la hepatitis crónica B

	Tratamiento basado en interferón alfa	Tratamiento basado en análogos de los NUCS
Factores predictores de buena respuesta		
Previo al tratamiento	Paciente joven, mujer ALT > 3N ADN-VHB < 10 ⁷ U/ml Actividad inflamatoria ≥ 2 IAH en biopsia hepática Genotipo A/B (mejor A)	Genotipo sin influencia en la respuesta
Durante el tratamiento	ADN-VHB < 20.000 U/ml (semana 12) ↓ HBeAg (semana 24) ↓ HBsAg/↓ cccADN	ADN-VHB indetectable (semana 24/48)
Factores predictores de mala respuesta		
Previo al tratamiento	Raza asiática HBC HBeAg negativo Enfermedad hepática de base Comorbilidad (diabetes mellitus, insuficiencia renal, etc.) Coinfección con VHC, VHD, VIH Mayor tiempo de infección (adquirida en la niñez/juventud) Fibrosis avanzada/cirrosis Tratamiento previo con interferón Sin resistencia cruzada con NUCS Genotipo C/D (peor D)	Tratamiento previo con otros NUCS Detección de mutaciones resistentes
Durante el tratamiento	↓ ADN-VHB < 1 log ₁₀ U/ml (semana 12) No adhesión al tratamiento	ADN-VHB detectable (semana 48) Rebote virológico

ADN: ácido desoxirribonucleico; cccADN: ADN circular cerrado covalente; HBC: hepatitis B crónica; HBeAg: antígeno e de la hepatitis B; HBsAg: antígeno de superficie de la hepatitis B; IAH: índice de actividad histológica; NUCS: nucleósidos/nucleótidos; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VHD: virus de la hepatitis delta; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Bibliografía recomendada

Lok A, McMahon B. AASLD practice guidelines: chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2007;45:507-39.

Guía clínica para el manejo de la hepatitis B crónica que incluye la clasificación de respuesta terapéutica en bioquímica, histológica, serológica y virológica, con definiciones y comentarios sobre sus limitaciones. Revisa además la terminología relacionada con la historia natural del virus B y los fármacos indicados para el tratamiento.

Lok AS, Zoulim F, Locarnini S, Bartholomeusz A, Ghany MG, Pawlotsky JM, et al. Antiviral drug-resistant HBV: Standardization of nomenclature and assays and recommendations for management. *Hepatology*. 2007;46:254-65.

Revisión actualizada sobre las resistencias antivirales en el curso del tratamiento de la hepatitis B crónica. Estandarización de la nomenclatura y recomendaciones para el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con cepas del VHB resistentes al tratamiento antiviral.

Zoulim f, Perrillo E. Hepatitis B: reflections on the current approach to antiviral therapy. *J Hepatol*. 2008;48:S2-19.

Revisión monográfica que analiza en detalle los distintos tratamientos para la hepatitis B crónica y las estrategias terapéuticas según las respuestas al tratamiento.

En resumen, la selección idónea de los pacientes candidatos a tratamiento, la elección de los fármacos más adecuados, las evaluaciones periódicas de los valores de ADN del VHB para definir los tipos de respuesta y adecuar el tratamiento, y la vigilancia de cumplimiento del tratamiento son las herramientas más importantes para conseguir las mejores respuestas terapéuticas.

Bibliografía

 www.ghcontinuada.com
Encontrará enlaces a los resúmenes de esta bibliografía

- Importante ● Muy importante
- Ensayo clínico controlado
- Epidemiología
- Metaanálisis

1. ●● European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines. Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2009;50:227-42.
2. ●● Zoulim F, Perrillo E. Hepatitis B. Reflections on the current approach to antiviral therapy. *J Hepatol*. 2008;48:S2-19.
3. Ghany MG, Doo E. Antiviral resistance and hepatitis B therapy. *Hepatology*. 2009;49:S174-84.
4. ●● Lok A, McMahon B. AASLD Practice Guidelines: Chronic Hepatitis B. *Hepatology*. 2007;45:507-39.
5. ●● Feld J, Wong D, Heathcote J. Endpoints of therapy in chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2009;49:S96-102.
6. ●● Lok A, Zoulim F, Locarnini S, Bartholomeusz A, Ghany MG, Pawlotsky JM, et al. Antiviral drug-resistant HBV: Standardization of nomenclature and assays and recommendations for management. *Hepatology*. 2007;46:254-65.
7. ●● Perrillo R. Overview of treatment of hepatitis B: Key approaches and clinical challenges. *Semin Liver Dis*. 2004;24:24-9.
8. O'Rourke K, Naylor CD, Detsky AS, Heathcote J. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. A meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1993;119:312-23.
9. Flink HJ, Van Zonneveld M, Hansen BE, De Man RA, Schalm SW, Janssen HL. HBV 99-01 Study Group. Treatment with Peginterferon alpha-2b for HBeAg-positive chronic hepatitis B: HBeAg loss is associated with HBV genotype. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:297-303.
10. Bonino F, Marcellin P, Lau GK, Hadziyannis S, Jin R, Piratvisuth T, et al. Predicting response to peginterferon alpha-2a, lamivudine and the two combined for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Gut*. 2007;56:699-705.
11. Fried MW, Piratvisuth T, Lau GKK, Marcellin P, Chow WC, Cooksley G, et al. HBeAg and hepatitis B virus DNA as outcome predictors during therapy with peginterferon alpha-2a for HBeAg positive chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2008;47:428-34.
12. ●● Perrillo R. Benefits and risks of interferon therapy for hepatitis B. *Hepatology*. 2009;49:S103-11.
13. Borg MG, Hansen BE, Bigot G, Haagmans BL, Janssen HL. ALT and viral load decline during PEG-IFN alpha-2b treatment for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *J Clin Virol*. 2008;42:160-4.
14. Cooksley G, Manns M, Lau GKK, Liaw YF, Marcellin P, Chow WC, et al. Effect of genotype and other baseline factors on response to peginterferon -2a (40 kDa) (Pegasys) in HBeAg-positive chronic hepatitis B: Results from a large, randomised study [abstract]. *J Hepatol*. 2005;42:30-1.
15. Lai CL, Gane E, Liaw YF, Hsu CW, Thongsawat S, Wang Y, et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2007;357:2576-88.
16. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years. *Gastroenterology*. 2006;131:1743-51.
17. Yuen MF, Fong DY, Wong DK, Yuen JC, Fung J, Lai CL. Hepatitis B virus DNA levels at week 4 of lamivudine treatment predict the 5-year ideal response. *Hepatology*. 2007;46:1695-703.
18. Moucari R, Mackiewicz V, Lada O, Ripault M. Early serum HBeAg drop: a strong predictor of sustained virological response to pegylated interferon alpha-2a in HBeAg-negative patients. *Hepatology*. 2009;49:1151-7.
19. Chan HL, Wong VW, Wong GL, Chim AM, Chan HY, Sung JJ. Early hepatitis B virus DNA suppression can predict virologic response to peginterferon and lamivudine treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:1022-6.
20. Tseng T, Liu C, Wang C, Chen T, Lai MY, Kao JH. A higher alanine aminotransferase level correlates with earlier hepatitis B e antigen seroconversion in lamivudine-treated chronic hepatitis B patients. *Liver Int*. 2008;28:1034-41.
21. Zoulim F. New insight on hepatitis B virus persistence from the study of intrahepatic viral cccDNA. *J Hepatol*. 2005;42:302-8.
22. Tseng TC, Liu CJ, Wang CC, Chen PJ, Lai MY, Chen DS, et al. Association of baseline viral factors with response to lamivudine therapy in chronic hepatitis B patients with high serum alanine aminotransferase levels. *Antivir Ther*. 2009;14:203-10.