

# Profilaxia da Reinfecção pelo Vírus da Hepatite B Pós-Transplante Hepático

Lamivudina e Imunoglobulina da Hepatite B

Portaria SAS/MS nº 469, de 23 de julho de 2002.

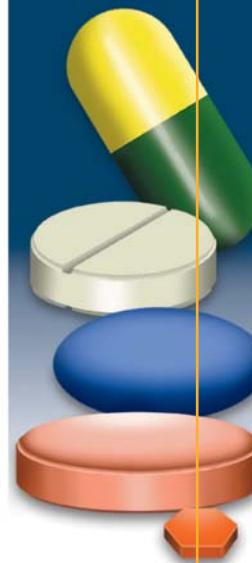
## 1. INTRODUÇÃO

Em pacientes infectados pelo vírus da hepatite B (HBV) submetidos a transplante hepático e que não fazem profilaxia adequada, observa-se recorrência da infecção no enxerto em mais de 80% dos casos<sup>1</sup>, o que determina sua perda em muitos pacientes<sup>1,2</sup>. A sobrevida depois do transplante hepático dos pacientes HBsAg positivos é significativamente menor quando comparados com os HBsAg negativos, dependendo, entre outras variáveis, do *status* sorológico e virológico antes do transplante<sup>1,2</sup>. Utilizando a técnica de hibridização para determinar o HBV-DNA (limite de detecção de  $10^5$  a  $10^6$  cópias/ml) demonstrou-se reinfecção do enxerto em mais de 80% dos pacientes HBV-DNA positivos e em cerca de 60% dos HBV-DNA negativos (independentemente dos resultados do HBeAg)<sup>2</sup>.

No início da década de 90, ficou demonstrado que a administração de imunoglobulina da hepatite B durante e depois do transplante previne a recorrência da hepatite no enxerto em significativa proporção de pacientes infectados pelo HBV. Em estudo multicêntrico europeu, a taxa de recorrência foi de 75% em pacientes que não usaram imunoglobulina da hepatite B ou a receberam por curto período e de 33% naqueles que a receberam por longo tempo<sup>2</sup>. A administração de imunoglobulina da hepatite B, a longo prazo, reduziu a taxa de recorrência a menos de 10% nos pacientes com hepatite fulminante e a menos de 30% nos com cirrose HBV-DNA negativos<sup>2</sup>. Contudo, não diminuiu a taxa de recorrência nos pacientes cirróticos HBV-DNA positivos<sup>2</sup>. Mais tarde ficou provado que, mesmo nesses doentes, é possível evitar a reinfecção do enxerto, desde que sejam utilizadas doses maiores de imunoglobulina da hepatite B<sup>3</sup>. Portanto, há evidências de que a taxa de recorrência de infecção depende do protocolo de administração de imunoglobulina da hepatite B utilizado.

Existem vários esquemas posológicos de administração de imunoglobulina da hepatite B<sup>4,5</sup>. Comumente é preconizado administrar, por via-intravenosa, 10.000 UI de imunoglobulina da hepatite B durante a fase anepática e 10.000 UI diariamente na primeira semana. As orientações sobre as doses subsequentes são muito variáveis<sup>3-6</sup>. Entretanto, apesar de ser a imunoglobulina da hepatite B a droga mais eficaz para evitar recorrência de hepatite B, há limitações a seu uso. A primeira é que sua produção é limitada, o que a torna muito cara, e o medicamento deve ser administrado por via parenteral<sup>9</sup>. Por outro lado, a suspensão da droga após um ano de uso foi associada com reinfecção, o que sugere ser necessário utilizá-la continuamente<sup>10</sup>.

Recentemente, foram desenvolvidos agentes, denominados análogos de nucleosídeos, capazes de inibir a replicação do HBV. Entre eles, um dos mais estudados é a lamivudina. É uma droga segura em diferentes grupos de pacientes com infecção crônica pelo HBV e capaz de suprimir a replicação viral (determinada, nesses estudos, por testes de hibridização líquida) em praticamente todos os casos<sup>11-14</sup>. Com a hipótese de que diminuindo a



replicação viral a níveis não detectáveis antes do transplante diminuiria a taxa de infecção recorrente, foram realizadas pesquisas avaliando o uso isolado de lamivudina na prevenção de reinfecção do enxerto. Grellier e colaboradores<sup>12</sup> demonstraram que 100 mg/dia de lamivudina, usados antes e depois do transplante, preveniu a recorrência da infecção, por um ano, em 90% dos 12 pacientes incluídos no protocolo. Posteriormente, o mesmo grupo publicou os resultados da pesquisa na qual acompanharam por tempo maior 17 pacientes submetidos a transplante hepático e que usaram apenas lamivudina para prevenção de infecção<sup>15</sup>. Onze pacientes (65%) sobreviveram até quatro anos (média de 36 meses) depois do transplante. Seis pacientes faleceram, sendo que em apenas dois a morte estava relacionada à infecção do enxerto pelo HBV. Outros estudos demonstraram que tratamento apenas com lamivudina é capaz de proteger parcialmente contra a recorrência da infecção<sup>16-17</sup>.

Como tanto a terapia apenas com imunoglobulina da hepatite B quanto a com apenas com lamivudina apresentam taxa de insucesso de aproximadamente 20% após um ou dois anos de tratamento, foram desenvolvidas outras estratégias para profilaxia da reinfecção do enxerto pelo HBV.

Atualmente, acredita-se que a mais adequada seja a associação de imunoglobulina da hepatite B com lamivudina<sup>18,19,20</sup>. Markowitz e colaboradores<sup>21</sup> demonstraram que a administração profilática de lamivudina (150 mg/dia), iniciada antes do transplante e mantida após o mesmo, e de imunoglobulina da hepatite B (cerca de 200.000 UI no primeiro ano após o transplante) preveniu a recorrência da infecção pelo HBV em todos os pacientes (seguimento médio de 346 dias)<sup>21</sup>. Estudo retrospectivo coordenado pelo Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos observou que, em pacientes que usaram essa associação (doses não especificadas), a taxa de recorrência foi de apenas 6% (seguimento médio de 16 meses)<sup>22</sup>. Mais recentemente, resultados preliminares de protocolos que utilizam a combinação de lamivudina com doses menores e/ou a via intramuscular de imunoglobulina da hepatite B evidenciam que esses regimes podem ser igualmente eficazes (ou seja, possibilitam baixas taxas de recorrência da infecção) e muito mais baratos<sup>23-25</sup>. Os pesquisadores australianos utilizaram as menores doses de imunoglobulina da hepatite B<sup>25-26</sup>.

Em 1999, McCaughan e colaboradores<sup>25</sup> publicaram os resultados iniciais de estudo multicêntrico utilizando a associação de lamivudina com baixas doses de imunoglobulina da hepatite B, administrada pela via intramuscular, para pacientes com infecção pelo HBV com mutação na região pré-core. Não foi registrada reinfecção do enxerto em nenhum dos pacientes que receberam lamivudina antes do transplante (e a mantiveram depois) em associação com imunoglobulina da hepatite B, administrada por via intramuscular (400 UI no período pós-operatório imediato, diariamente por sete dias e uma vez por semana até a alta hospitalar; a seguir e indefinidamente, uma vez ao mês). Mais recentemente, o mesmo grupo publicou sua experiência com a adoção de esquema similar de profilaxia de infecção do HBV em um grupo de 37 enfermos<sup>26</sup>. Antes de iniciarem com lamivudina (100 mg/dia), todos os pacientes eram HBsAg positivos (19 HBeAg positivos) e 36 eram HBV-DNA positivos (HBV-DNA determinado por PCR, com limite de detecção de aproximadamente 200 cópias/ml). Lamivudina foi administrada em média  $96 \pm 10$  dias antes do transplante. Na primeira semana após o transplante, todos receberam imunoglobulina da hepatite B, diariamente, por via intramuscular, em dois esquemas: 400 UI (20 pacientes) ou 800 UI (17 pacientes). Posteriormente, receberam a mesma dose de imunoglobulina da hepatite B intramuscular uma vez por mês. Cinco pacientes morreram no primeiro mês após o transplante de causas não relacionadas com o HBV. Os demais 32 pacientes foram acompanhados em média por  $18,4 \pm 12,1$  meses. Na última avaliação, todos eram HBV-DNA negativos (determinado por PCR), e 31, também HBsAg negativos. Um paciente tornou-se HBsAg positivo (HBV-DNA negativo) seis meses depois do transplante.

Assim, neste protocolo, sugere-se adotar a experiência do grupo da Oceania que combina a administração de lamivudina com baixas doses de imunoglobulina da hepatite B, por via intramuscular.

## 2. CLASSIFICAÇÃO CID 10

**B18.0 ; B18.1** Hepatite Crônica B

**B16.0 ; B16.2** Hepatite Aguda B com coma

## 3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos no Protocolo candidatos a transplante hepático com uma das duas situações abaixo:

- doença hepática terminal por hepatite crônica pelo vírus B, ou seja, com HBsAg (+);
- hepatite fulminante por vírus B, ou seja, hepatite fulminante com anti-HBc IgM (+).

constante da Tabela de Procedimentos do Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde – SIH/SUS, na AIH emitida. Após a alta hospitalar, os medicamentos preconizados deverão ser fornecidos pela Secretaria Estadual de Saúde, por meio do Programa de Medicamentos Excepcionais.

## 8. EVOLUÇÃO E ACOMPANHAMENTO

Os pacientes deverão realizar, no primeiro ano, dosagens mensais de anti-HBs, ALT e AST. Após esse período, as dosagens podem ser espaçadas para cada 6 meses, se houver estabilização da dose de imunoglobulina da hepatite B (3 doses consecutivas iguais), sendo então mantida essa dose nos próximos meses. Sugere-se verificar o HBsAg a cada seis meses.

## 9. DESFECHOS ESPERADOS

Com o tratamento, esperam-se os seguintes desfechos:

- redução da taxa de recorrência do vírus B em enxertos de pacientes adultos transplantados por doenças hepáticas, agudas ou crônicas, associadas ao HBV, caracterizada pela ausência do HBsAg;
- aumento da taxa de sobrevivência pós-transplante hepático em pacientes transplantados por doenças hepáticas causadas pelo HBV.

## 10. INTERRUPTÃO DO TRATAMENTO

Se os pacientes vierem a ter HBsAg positivo, o manejo deverá ser feito caso a caso pelo Centro de Transplante, que deverá se comunicar com o Gestor Estadual. O paciente que se encontrar nessa situação será excluído do protocolo.

## 11. CONSENTIMENTO INFORMADO

É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste protocolo, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura de Termo de Consentimento Informado.

## 12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Todo S, Demetris AJ, Van Thiel D, Tperman L, Fung JJ, Starlz TE. Orthotopic liver transplantation for patients with hepatitis B virus-related liver disease. *Hepatology* 1991; 13: 619-26.
2. Samuel D, Müller R, Alexander G, Fassati L, Ducot B, benhamou JP, et al and Investigators of the European Concerted Action on Viral Hepatitis. Liver transplantation in European patients with hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med* 1993; 329: 1842-7.
3. Terrault NA, Zhou S, Combs C, Hahn JÁ, Lake JR, Roberts JP, et al. Prophylaxis in liver transplant recipients using a fixed dosing schedule of hepatitis B immunoglobulin. *Hepatology* 1996; 24: 1327-33.
4. Pruett TL, McGory R. Hepatitis B immune globulin: the US experience. *Clin Transplantation* 2000; 14 (Suppl.2): 7-13.
5. Krüger M. European hepatitis B immune globulin trials: prevention of recurrent hepatitis B after transplantation. *Clin Transplantation* 2000; 14 (Suppl.2): 14-9.
6. Samuel D, Bismuth A, Mathieu D et al. Passive immunoprophylaxis after liver transplantation in HBsAg-positive patients. *Lancet* 1991; 337: 813-5.
7. Muller R, Gubernatis G, Farle M, Niehoff G, Klein H, Wittekind C, et al. Liver transplantation in HBs antigen (HBsAg) carriers: prevention of hepatitis B virus (HBV) recurrence by passive immunization. *J Hepatol* 1991; 13: 90-6.
8. McGory RW, Ishitani MB, Oliveira WM, Stevenson WC, McCullough CS, Dickson RC, et al. Improved outcome of orthotopic liver transplantation for chronic hepatitis B cirrhosis with aggressive passive immunization. *Transplantation* 1996; 61: 1358-64.
9. McGory R. Pharmacoeconomic analysis of HBV liver transplant therapies. *Clin Transplantation* 2000; 14 (Suppl.2): 29-38.
10. Muller R, Samuel D, Fassati LR, Benhamou Jp Bismuth H, Alexander GJ. EUROHEP consensus on the management of liver transplantation for hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 1994; 21:1140-3
11. Dienstag JL, Perrillo RP, Schiff ER, Bartholomew M, Vicary C, Rubin M. A preliminary trial of lamivudine for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1995; 333:1657-61
12. Grellier R, Mutimer D, Ahmed M, Brown D, Burroughs AK, Rolles K, McMaster P, et al. Lamivudine prophylaxis against reinfection in liver transplantation for hepatitis B cirrhosis. *Lancet* 1996; 348: 1212-15
13. Lai CL, Chien RN, Leung NW, Chang TT, Guan R, Tai DI, Ng KY, Wu PC, et al. One year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study. *N Engl J Med* 1998; 339: 61-7
14. Perrillo R, Rakela J, Dienstag J, Levy G, Martín P, Wright T, Caldwell S, et al. Multicenter study of lamivudine therapy for hepatitis B after liver transplantation. *Hepatology* 1999; 29: 1581-6.



#### **4.3. Pacientes crônicos sem replicação viral: HBV-DNA (-) (abaixo do limite inferior de detecção do método)**

Não é recomendado o uso de lamivudina antes do transplante hepático. Opcionalmente, poderá ser utilizada somente a partir do momento no qual for iminente a realização do transplante (quando o paciente for o primeiro da lista, por exemplo).

#### **4.4. Pacientes com hepatite fulminante pelo vírus B: anti-HBc IgM (+)**

Sempre que possível, lamivudina deverá ser utilizada no período pré-transplante hepático.

### **5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

Não serão incluídos neste protocolo:

- a) portadores de cirrose por vírus B com duas quantificações consecutivas do DNA-HBV (com intervalo mínimo de três meses), em uso de lamivudina, com mais 100.000 cópias/ml;
- b) portadores de HIV, pela indução de resistência do HIV à lamivudina, quando expostos a esse medicamento nas doses preconizadas neste protocolo;
- c) pacientes com menos de 12 anos, pois não existem estudos sobre segurança e eficácia de imunoglobulina da hepatite B e lamivudina em pediatria<sup>37</sup>. Sugere-se que, nessa faixa etária, as decisões de uso sejam tomadas caso a caso pelo Centro de Transplante e pelos Gestores Estaduais;
- d) pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer um dos componentes da fórmula da lamivudina;
- e) pacientes com hipersensibilidade conhecida a imunoglobulina da hepatite B ou a qualquer componente de sua fórmula, com alergia a gama-globulina ou com anticorpos anti-imunoglobulina, com alergia a timerosal e com deficiência de IgA<sup>38-39</sup>.

### **6. TRATAMENTO**

#### **6.1 Fármacos**

- Lamivudina: comprimidos de 100 mg;
- Imunoglobulina da hepatite B: frascos ampolas com 100, 500, 600,1000 e 2000 UI.

#### **6.2 Esquema de administração**

- Lamivudina: comprimidos de 100 mg, administrados por via oral, não devendo ser utilizados por mais de 6 meses antes do transplante (idealmente 4 semanas). No pós-operatório imediato, assim que a via oral estiver disponível, administrar lamivudina na dose de 100 mg/dia (uso contínuo, para o resto da vida). A dose deve ser ajustada conforme a função renal do paciente<sup>37</sup>.
- Imunoglobulina da hepatite B: recomenda-se a administração intramuscular de 800 UI de imunoglobulina da hepatite B no primeiro dia pós-operatório, seguida de 800 UI por via intramuscular, por dia, durante 7 dias. A seguir, a administração será semanal dessa mesma dose até a alta do paciente. Posteriormente, a periodicidade será mensal. Deverá ser dosado o título de anti-HBs mensalmente, antes de cada dose. Estando o título do anticorpo acima de 100 mUI/ml<sup>39</sup>, deve-se aplicar 400 UI de imunoglobulina da hepatite B; se o título do anticorpo estiver abaixo de 100 mUI/ml, a dose deverá ser de 800 UI. Após três aplicações mensais consecutivas da mesma dose, esta dose pode ser utilizada nos meses subseqüentes sem a necessidade de novas dosagens de anti-HBs, sendo recomendada monitorização do anti-HBs a cada 6 meses para verificar a necessidade de ajuste da dose.

### **7. LOGÍSTICA**

Na fase pré-transplante (enquanto o paciente espera doador), em nível ambulatorial, os medicamentos preconizados deverão ser fornecidos pela Secretaria Estadual de Saúde, por meio do Programa de Medicamentos Excepcionais, devendo os candidatos ser, previamente, identificados pela respectiva Central de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos - CNCDO. No período da internação hospitalar (pré e pós-transplante, até a alta hospitalar), o fornecimento dos medicamentos preconizados é de responsabilidade do Centro Transplantador (hospital), devendo ser cobrados, em conformidade com seu código específico

#### 4. AVALIAÇÃO E TRATAMENTO PRÉ-TRANSPLANTE

Nos pacientes crônicos com HBeAg (+), a quantificação do HBV-DNA será *opcional*. Para pacientes crônicos HBeAg (-), a quantificação do HBV-DNA será *obrigatória*.

##### 4.1. Teste para Quantificação do HBV-DNA

O primeiro teste desenvolvido para quantificação molecular de HBV foi o de hibridização líquida, que fornecia resultados em pg/ml com limite de detecção de aproximadamente 1,5 pg/ml. Mais recentemente, técnicas de biologia molecular mais adequadas para quantificação de HBV passaram a ser utilizadas nos estudos clínicos<sup>17</sup>. Outra técnica, chamada de reação em tempo real quantitativa da cadeia de polimerase, tem sido utilizada para quantificação do vírus B e tem se mostrado muito sensível, acurada e com ampla faixa de linearidade (podendo medir de 400 a 10 bilhões de cópias sem distorções)<sup>27,28,29</sup>, tendo combinado as boas características de outros testes<sup>28</sup>. Além disso, não depende de *kits* comerciais para a sua realização. Não há consenso sobre o ponto de corte a ser utilizado para definir replicação significativa e, assim, maior chance de reinfecção pelo vírus da hepatite B pós-transplante. Marzano *et al.*<sup>30</sup> obtiveram apenas 4% de reinfecção em uma série de 26 casos que utilizaram lamivudina e imunoglobulina da hepatite B como profilaxia e que, no momento do transplante, tinham carga viral abaixo de 10.000 cópias/ml (em uso de lamivudina), parecendo, portanto, que 10.000 cópias de HBV-DNA de soro pré-transplante seria um valor seguro. Outros estudos tentaram correlacionar a carga viral com a atividade da infecção<sup>31,32,33</sup>, tendo mostrado que cargas virais abaixo de 50.000 a 100.000 cópias estão associadas com portadores assintomáticos e que quantificações acima desses valores estão associadas com hepatite crônica ativa. Dessa forma, parece que valores de até 100.000 cópias/ml também são seguros e um número muito grande de pacientes poderia ser excluído da lista de transplantes se o valor utilizado for o de 10.000 cópias/ml. Neste protocolo, pacientes serão considerados aptos ao transplante quando tiverem quantificação do HBV-DNA inferior a 100.000 cópias/ml pela reação em tempo real quantitativa da cadeia de polimerase.

##### 4.2. Pacientes crônicos com replicação viral: HBeAg (+) e/ou HBV-DNA (+) (acima do limite inferior de detecção do método)

Recomenda-se iniciar tratamento com lamivudina (100mg/dia) quando houver previsão de transplante para os próximos 3 meses (ou seja, quando o tempo médio de espera na lista de pacientes com o seu grupo sanguíneo menos o tempo em que o paciente está listado for igual a três meses). Os pacientes deverão repetir a quantificação do HBV-DNA a cada três meses ou quando estiverem na iminência do transplante (quando forem o primeiro da lista do seu grupo sanguíneo, por exemplo). Só deverão estar *ativos* na lista quando tiverem uma quantificação do HBV-DNA inferior a 100.000 cópias/ml com data dos últimos 4 meses. Os pacientes devem estar *afastados temporariamente por falta de condições clínicas* da lista se a quantificação do HBV-DNA mais recente for superior a 100.000 cópias/ml e *excluídos* da lista de espera se tiverem duas quantificações consecutivas do HBV-DNA, em uso de lamivudina, acima de 100.000 cópias/ml com intervalo de pelo menos três meses.

**Observação:** existem evidências de que pacientes com doença hepática crônica grave (Child-Pugh C) poderão melhorar seu *status* com o uso de lamivudina, ou seja, diminuir a pontuação do escore Child-Pugh e, eventualmente, ser excluídos da lista de espera para transplante<sup>17,34</sup>. Importante melhora pode ser registrada tão cedo quanto três meses, mas a maioria dos pacientes deve usar lamivudina por mais de seis meses para que seja observada uma melhora significativa<sup>34</sup>. Por outro lado, terapia apenas com lamivudina determina o surgimento de variantes, resistentes à droga, com a taxa de surgimento aumentando com a duração do tratamento<sup>35</sup>. Em geral, os mutantes do HBV surgem após 6 a 8 meses do início do tratamento<sup>36</sup>. Portanto, ambos os desfechos são relacionados ao tempo de uso da droga. Desconhece-se ainda o momento ideal para iniciar a administração da droga, havendo, contudo, a recomendação de não usá-la por um tempo superior a seis meses antes do transplante<sup>36</sup>.



15. Mutimer D, Dusheiko G, Barret C, Grellier L, Ahmed M, Anschuetz G, et al. Lamivudine without HBIg for prevention of graft reinfection by hepatitis B: long-term follow-up. *Transplantation* 2000; 70: 809-15.
16. Malkan G, Cattral MS, Humar A, Al Asghar H, Greig PD, Hemming Related Articles, Lin AW, et al. Lamivudine for hepatitis B in liver transplantation. *Transplantation* 2000; 69: 1403-7.
17. Perrillo RP, Wright T, Rakela J, Levy G, Schiff E, Gish R, Martin P, et al. A multicenter United States-Canadian trial to assess lamivudine monotherapy before and after liver transplantation for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001; 33: 424-32.
18. Terrault N. Management of hepatitis B virus infection in liver transplant recipients: prospects and challenges. *Clin Transplantation* 2000; 14 (Suppl.2): 39-43.
19. Perrillo R, Kruger M, Sievers T. Post transplantation: emerging and future therapies. *Sem Liver Dis* 2000; 20 (Suppl.1): 13-7.
20. Shouval D, Samuel. Hepatitis B immune globulin to prevent hepatitis B graft reinfection following liver transplantation. *Hepatology* 2000; 32: 1189-95.
21. Markowitz JS, Martin P, Conrad AJ, Markmann JF, Seu P, Yersiz H, Goss JA, et al. Prophylaxis against hepatitis B recurrence following liver transplantation using combination lamivudine and hepatitis B immune globulin. *Hepatology* 1998;28:585-9
22. Fontana RJ, Keefe EB, Wright T, et al. Prevention of recurrent hepatitis B infection following liver transplantation: experience in 112 North-Americans patients [abstract]. *Hepatology* 1999; 30: 301A.
23. Yoshida EM, Siegfried RE, Partovi N, Scudamore CH, Chung SW, Frighetto L, Eggen HJ, et al. Liver transplantation for chronic hepatitis B infection with the use of combination lamivudine and low-dose hepatitis B immune globulin. *Liver Transpl Surg* 1999; 5:520-5
24. Yao FY, Osorio RW, Roberts JP, Poordad FF, Briceno MN, et al. Intramuscular hepatitis B immune globulin combined with lamivudine for prophylaxis against hepatitis B recurrence after liver transplantation. *Liver Transplant Surg* 1999; 5: 491-6
25. McCaughan GW, Spencer J, Koorey D, Bowden S, Bartholomeusz, et al. Lamivudine therapy in patients undergoing liver transplantation for hepatitis B virus pre-core mutant-associated infection: high resistance rate in treatment of recurrence but universal prevention of used as prophylaxis with very-low dose hepatitis B immune globulin. *Liver Transpl Surg* 1999; 5: 512-9.
26. Angus PW, McCaughan GW, Gane EJ, Crawford DHG, Harley H and the Australasian Liver Transplant Study Group. Combination low-dose hepatitis B immune globulin and lamivudine therapy provides effective prophylaxis against post transplantation hepatitis B. *Liver Transpl* 2000; 6: 429-33.
27. Brechtbuehl K, Whalley AS, Dusheiko GM, Saunders NA. A rapid real-time quantitative polymerase chain reaction for hepatitis B virus. *J Virol Methods* 2001; 93: 105-13.
28. Weinberger KM, Wiedenmann E, Böhm S, Jilg W. Sensitive and accurate quantitation of hepatitis B virus DNA using a kinetic fluorescence detection system (TaqMan PCR). *J Virol Methods* 2000; 85: 75-82.
29. Pas SD, Fries E, Man RA, Osterhaus ADME, Niesters HGM. Development of a quantitative real-time detection assay for hepatitis B virus DNA and comparison with two commercial assays. *J Clin Microbiol*; 38(8): 2897-901.
30. Marzano A, Salizzoni M, Debernardi-Venon W, Smedile A, Franchello A, Ciancio A, et al. Prevention of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation in cirrhotic patients treated with lamivudine and passive immunoprophylaxis. *J Hepatol* 2001; 34: 903-10.
31. Niitsuma H, Ishii M, Miura M, Kobayashi K, Toyota T. Low level hepatitis B viremia detected by polymerase reaction accompanies the absence of Hbe antigenemia and hepatitis in hepatitis B virus carriers. *Am J Gastroenterol* 1997; 92(1):119-23.
32. Kessler H, Preininger S, Stelzl E. Identification of different states of hepatitis B virus infection with a quantitative PCR assay. *Clin Diagn Lab Immunol* 2000; 7(2): 298-300.
33. Jardi R, Rodriguez F, Costa MBX. Quantitative detection of hepatitis B virus DNA in serum by a new real-time fluorescence PCR assay. *J Viral Hepat* 2001; 8:465-71.
34. Yao FY, Bass NM. Lamivudine treatment in patients with severely decompensated cirrhosis due to replicating hepatitis B infection. *J Hepatol* 2000; 33: 301-7.
35. Leung NWY, Lai CL, Chang TT, Guan R, Lee CM, Ky NG, et al. Three year lamivudine therapy in chronic HBV [abstract]. *J Hepatol* 1999; 30 (suppl 1): 59.
36. Rizzetto M, Marzano A. Post transplantation prevention and treatment of recurrent hepatitis B. *Liver Transpl* 2000; 6 (suppl 2): S47-S51.
37. Physicians Desk Reference. Medical Economics Co., 55<sup>th</sup> edition, 2001, pp. 872-3, 1377-80.
38. Lacy C. Hepatitis B immune globulin: Drug information. In: Uptodate online 9.3 ([www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)), 2002.
39. Shouval D, Samuel D. Hepatitis B immune globulin to prevent hepatitis B virus graft reinfection following liver transplantation: a concise review. *Hepatology* 2000; 32 (6): 1189-95.