

Virale hepatitis: diagnostiek en beleid bij de immuungecompromitteerde patiënt

Viral hepatitis: diagnosis and management in immunocompromised patients

Dr. D. Posthouwer

Samenvatting

Onder virale hepatitis wordt hepatitis A tot en met E verstaan. Met name hepatitis B, C en E kunnen een belangrijk risico vormen voor de immuungecompromitteerde patiënt als deze wordt blootgesteld aan immuunsuppressiva dan wel (immuun)chemotherapie. In dit artikel wordt ingegaan op welke risico's hepatitis B, C en E kunnen geven, welke diagnostiek verricht moet worden en ten slotte waaruit de follow-up bestaat en welke behandeling toegepast kan worden.

(Tijdschr Infect 2015;10(5):127-33)

Summary

Viral hepatitis consists of hepatitis A to E. Hepatitis B, C and E may cause severe sequelae for immunocompromised patients who are treated with immunosuppressive drugs or (immuno) chemotherapy. This overview describes the potential risks of hepatitis B, C and E, the diagnostics, the follow-up and which treatment should be applied.

Inleiding

Onder virale hepatitis wordt doorgaans een infectie met hepatotrope virussen verstaan: hepatitis A tot en met E. Deze virusinfecties kunnen een acuut beloop hebben zoals bij een infectie met hepatitis A- (HAV) en E-virus (HEV). Een chronische hepatitis wordt met name gezien bij een infectie met hepatitis B- en C-virus (respectievelijk HBV en HCV). Bij patiënten die chemotherapie krijgen of immuunsuppressiva gebruiken kan een virale hepatitis een ernstig beloop hebben. In dit artikel zal worden ingegaan op het risico van reactivatie van hepatitis B en de diagnostiek en behandeling hieromtrent. Tevens zal de rol van hepatitis C bij lymfomen besproken worden en welke strategieën gevolgd kunnen worden. Ten slotte is er aandacht voor hepatitis E. Een HEV-infectie is bijna altijd self-limiting, maar bij ernstig immuungecompromitteerde patiënten kan deze infectie chronisch worden

en een progressief beloop hebben. Adviezen voor de in te zetten diagnostiek en eventuele behandeling komen aan bod.

Hepatitis B-virus

Hepatitis B komt wereldwijd veel voor. Geschat wordt dat circa 350-400 miljoen mensen chronisch drager zijn, dat wil zeggen hepatitis B surface antigen (HBsAg)-positief zijn. Het natuurlijke beloop van een chronische HBV-infectie is divers en kan verschillen van asymptomatisch dragerschap tot een actieve chronische HBV-infectie die kan leiden tot cirrose, leverfalen en hepatocellulair carcinoom.¹ Het beloop van een HBV-infectie is een interactie tussen het HBV enerzijds en de immuniteit van de gastheer anderzijds. Het is goed om te beseffen dat na infectie met HBV genetisch materiaal (cccDNA) in de kern van de hepatocyt aanwezig blijft,

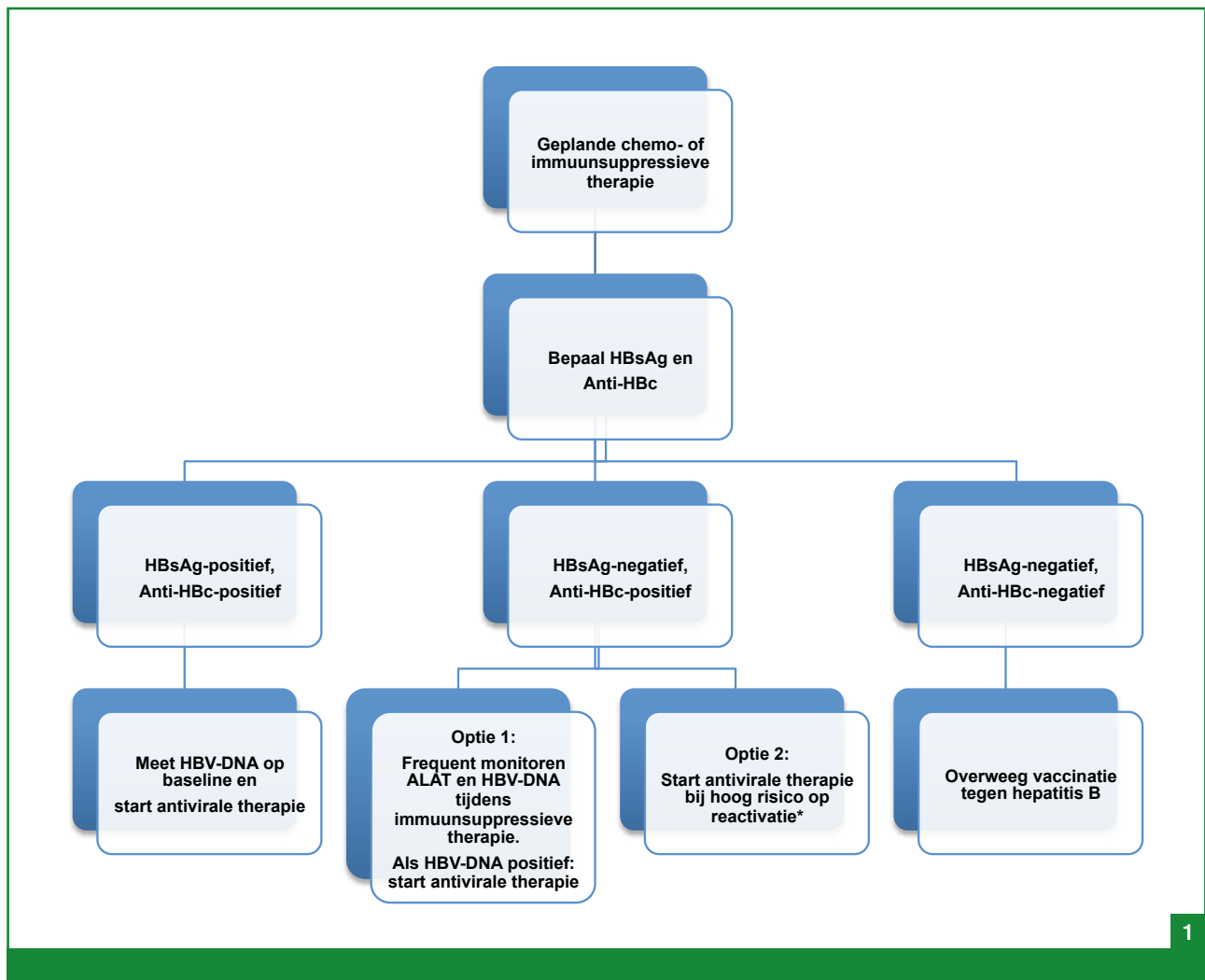
Correspondentie graag richten aan: dr. D. Posthouwer, internist-infectioloog, internist Acute Geneeskunde, afdeling Interne Geneeskunde, Medische Microbiologie en Hepatitis Behandelcentrum, Maastricht Universitair Medisch Centrum, P. Debyelaan 25, 6229 HX, Maastricht, tel.: 043 387 65 43, e-mailadres: d.posthouwer@mumc.nl.

Belangenconflict/financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: antivirale behandeling, HBV, HCV, HEV, immuungecompromitteerde patiënt, virale hepatitis.

Keywords: antiviral treatment, HBV, HCV, HEV, antiviral treatment, immunocompromised patients, viral hepatitis.

Ontvangen 30 april 2015, geaccepteerd 28 augustus 2015.



Figuur 1B. Stroomdiagram voor diagnostiek en therapie van hepatitis B bij de patiënt die chemo- of immuunsuppressieve therapie moet ondergaan.^{3,5,6}

*=hoog risico: anti-CD20-therapie, hoge dosis corticosteroiden, allogene stamceltransplantatie.

ook bij de patiënten die serologisch het virus geklaard lijken te hebben.² Alle patiënten die ooit een HBV-infectie hebben doorgemaakt, lopen derhalve het risico op een zogenoemde reactivatie van hepatitis B als de immuniteit van de gastheer verzwakt wordt, bijvoorbeeld door chemotherapie of immuunsuppressiva. Met name patiënten die met anti-CD20-therapie (bijvoorbeeld rituximab) en hoge dosis corticosteroiden worden behandeld, lopen een hoog risico op reactivatie, evenals patiënten die een allogene stamceltransplantatie hebben ondergaan.³ Reactivatie van hepatitis B wordt gedefinieerd als het detecteerbaar worden van de HBV-DNA-load, dan wel een stijging van HBV-DNA met minstens een factor 10 met daarbij een significante stijging van het alanineaminotransferase (ALAT). Dit kan zeer ernstige gevolgen hebben, variërend van een fulminante hepatitis met acuut leverfalen tot een chronische, actieve hepatitis die onbehandeld kan leiden tot levercirrose.⁴ Een ander,

groot nadeel is dat vaak de chemotherapie of immuunsuppressieve therapie onderbroken of zelfs gestopt moet worden met alle gevolgen van dien.

Diagnostiek en behandeling

Bijna alle richtlijnen adviseren om iedere patiënt die chemo- of immuunsuppressieve therapie ondergaat, te screenen op HBsAg en antistoffen tegen hepatitis B core antigen (anti-HBc).^{3,5-8} Er is één richtlijn die duidelijk afwijkt van bovengenoemde richtlijnen. De American Society of Clinical Oncology heeft in 2010 een advies gegeven om niet iedere patiënt die cytotoxische of immuunsuppressieve therapie moet ondergaan, te screenen op een HBV-infectie maar dit slechts te overwegen bij patiënten met een verhoogd risico op een HBV-infectie evenals bij patiënten met intensieve immuunsuppressieve therapie.⁹ Deze richtlijn definieert intensieve immuunsuppressieve therapie als allogene

Tabel 1. Het geschatte risico op reactivatie van hepatitis B bij het gebruik van immuunsuppressiva en chemotherapie bij zowel HBsAg-positieve patiënten als bij HBsAg-negatieve/anti-HBc-positieve patiënten.³

	HBsAg+	HBsAg-, Anti-HBc+
Anti-CD20	>20%	1-10%
Allogene stamceltransplantatie	>20%	1-10%
Hoge dosis corticosteroiden	11-20%	<1%
Anti-CD52	11-20%	<1%
Chemotherapie*	1-10%	<<1%
Anti-TNF α	1-10%	<<1%
Ciclosporine	1-10%	<<1%
Mycofenolaatmofetil	1-10%	<<1%
Metotrexaat	<1%	<<1%
Azathioprine	<1%	<<1%
TACE	<1%	<<1%

*=zonder corticosteroiden; TACE=transarteriële chemo-embolisatie.

stamceltransplantatie en rituximab-bevattende regimes. In een update van deze richtlijn wordt er wel meer nadruk gelegd op screening bij de zogenoemde intensieve immuunsuppressieve therapie, maar wordt standaard-screening voor iedere patiënt die chemo- of immuunsuppressieve therapie moet ondergaan nog steeds niet geadviseerd.

Aangezien het in de praktijk vaak lastig is om goed in te schatten wie een verhoogd risico heeft op hepatitis B en het anderzijds dramatische gevolgen kan hebben als deze inschatting onjuist is, is er in Nederland consensus om iedere patiënt die chemo- of immuunsuppressieve therapie ondergaat, te screenen op hepatitis B. (zie *Figuur 1*).

De standaardscreening dient te bestaan uit HBsAg en anti-HBc. Indien een van beide positief blijkt te zijn, moet ook de HBV-DNA-load bepaald worden. De reden dat de HBV-DNA-load bepaald moet worden bij een HBsAg-negatieve, maar anti-HBc-positieve patiënt is dat er sprake kan zijn van een zogenoemde occulte hepatitis B. In dat geval is er geen aantoonbaar HBsAg, maar wel sprake van een detecteerbare virale lading (HBV-DNA).

Bij een patiënt die HBsAg-positief is, zal een antivirale behandeling gestart worden ongeacht het HBV-DNA. In het geval van een patiënt die HBsAg-negatief en

anti-HBc-positief is en er ook HBV-DNA aantoonbaar is, is een antivirale behandeling geïndiceerd, net als bij HBsAg-positieve patiënten.

Als een patiënt zowel HBsAg- als anti-HBc-negatief is, kan vaccinatie worden overwogen.^{3,6} Wel dient rekening gehouden te worden met een mogelijk verminderde respons op vaccinatie.

Ten slotte is er nog de patiëntencategorie die HBsAg-negatief, anti-HBc-positief en HBV-DNA-negatief is. In de verschillende richtlijnen worden twee opties genoemd voor deze groep patiënten.^{3,5-7} Eén strategie is om deze patiënten tijdens chemo- of immuunsuppressieve therapie regelmatig te controleren op ALAT en HBV-DNA. Indien tijdens therapie HBV-DNA alsnog detecteerbaar wordt, zal direct gestart moeten worden met een antivirale behandeling.⁶ Een andere aanpak die door een aantal experts wordt aanbevolen bij deze categorie patiënten, is direct antivirale therapie te starten bij hen die een allogene stamceltransplantatie ondergaan of rituximab krijgen toegediend.^{3,5}

Of bij de categorie patiënten die HBsAg-negatief en anti-HBc-positief is en tevens rituximab krijgt, het anti-HBs nog van belang is, is onderzocht door Seto et al.¹⁰ In deze studie werd gekeken naar de voorspellende waarde van het anti-HBs op het optreden van reactivatie van hepatitis B bij patiënten die HBsAg- en HBV-

DNA-negatief, maar anti-HBc-positief waren. Patiënten die geen anti-HBs (anti-HBs <10 IU/ml) aantoonbaar hadden bij de start van rituximab-bevattende chemotherapie, hadden in 57% van de gevallen een reactivatie van hepatitis B, tegenover 22% van de patiënten die wel anti-HBs positief waren. De auteurs stellen op basis van deze resultaten voor om patiënten met aantoonbaar anti-HBs niet direct antivirale profylaxe te geven, maar bij hen frequent het HBV-DNA te controleren en pas te starten indien dit detecteerbaar wordt.

De kans dat er een reactivatie van hepatitis B optreedt als het anti-HBs aantoonbaar is, lijkt op voorhand niet groot. Toch zijn er diverse case reports te vinden die een reactivatie laten zien ondanks het aanwezig zijn van anti-HBs.¹¹⁻¹³ De American Gastroenterological Association heeft recentelijk dan ook geadviseerd om het anti-HBs niet mee te nemen in de beslissing al dan niet antivirale profylaxe te starten.¹⁴ Hoofdredeën hiervoor zijn dat voldoende bewijs voor deze strategie ontbreekt en de vrees dat een beleid zoals Seto et al. voorstellen te kort zal schieten omdat dit een zeer frequente monitoring eist, waarbij ook niet duidelijk is hoe vaak en met welk interval er op HBV-DNA gescreend moet worden.

Als eenmaal besloten is tot antivirale behandeling moeten de transaminasen en het HBV-DNA regelmatig worden gecontroleerd en wordt doorbehandeld tot minimaal 6-12 maanden na het staken van de chemo- of immuun-suppressieve therapie. De meeste ervaring bestaat met het middel lamivudine. Indien de virale load laag is (dat wil zeggen <2.000 IU/ml) en de geschatte duur van de antivirale behandeling relatief kort, kan voor dit middel worden gekozen. Lamivudine wordt echter steeds meer verdrongen door entecavir en tenofovir. Deze laatste twee zijn potentere middelen die bovendien ook een evident hogere genetische barrière tegen resistentie hebben.^{3,5,6} Langdurige behandeling met lamivudine leidt uiteindelijk bijna altijd tot resistentie tegen dit middel. Gebruik van interferon (IFN) of gepegyleerd IFN (PegIFN) als profylaxe of behandeling van een reactivatie van hepatitis B wordt afgeraden.

Hepatitis C-virus

Een chronische HCV-infectie verloopt meestal asymptomatisch maar kan na jaren uitmonden in een cirrose, leverfalen of een hepatocellulair carcinoom.¹⁵ Naast deze hepatische manifestaties is hepatitis C ook geassocieerd met enkele hematologische ziektebeelden. Immungemedieerde trombocytopenie (ITP), type II mixed cryoglobulinemie en B-cel non-hodgkinlymfoom (NHL) zijn daar voorbeelden van.¹⁶ Hoewel de associatie tussen HCV en B-cel NHL in diverse studies is aangetoond, is

de precieze pathogenese niet geheel verklaard. Wel is duidelijk dat marginalelymfoom en diffuus grootcellig B-cellymfoom in dit verband het meest frequent voorkomen.¹⁷

Een ernstige hepatitis door reactivatie van een HCV-infectie vanwege (immuun)chemotherapie is bij hepatitis C veel zeldzamer dan bij hepatitis B. Een geringe stijging van ALAT en HCV-RNA tijdens (immuun)chemotherapie is echter wel vaker beschreven.¹⁸ Met name rituximab lijkt de kans op het ontstaan van hepatotoxiciteit te verhogen en kan een evidente stijging van de virale load geven. Of dit ook daadwerkelijk resulteert in een slechtere uitkomst, is onduidelijk. Er zijn zowel studies die een negatieve invloed laten zien als ook studies die geen nadelige gevolgen tonen van hepatotoxiciteit veroorzaakt door (immuun)chemotherapie bij HCV-positieve patiënten.¹⁸⁻²⁰ Goede studies ontbreken om een absolute contra-indicatie van rituximab bij patiënten met chronische hepatitis C te stellen. Het is echter wel van belang om tijdens chemotherapie frequent de transaminasen en virale load te monitoren, en dan met name bij patiënten die rituximab-bevattende therapie krijgen en/of al verhoogde leverenzymen hadden voor de start van de therapie.²¹

Er zijn verschillende meldingen in de literatuur van het in regressie gaan van een lymfoom door alleen het behandelen van hepatitis C.²²⁻²⁴ Het gaat hierbij bijna zonder uitzondering om indolente lymfomen waarbij de hepatitis C behandeld werd met IFN al dan niet in combinatie met ribavirine. Ook was er alleen sprake van regressie van het lymfoom bij die patiënten die een goede respons hadden op de antivirale therapie.^{22,24} Een goede respons op de behandeling van hepatitis C wordt uitgedrukt als een 'sustained virological response' (SVR), wat wil zeggen dat een patiënt geen detecteerbare HCV-load heeft aan zowel het einde van de behandeling als 6 maanden na het staken van de antivirale therapie. Lange tijd was onduidelijk of regressie van deze indolente lymfomen werd veroorzaakt door het directe effect van IFN op het lymfoom of door het antivirale effect van interferon. In diverse studies is echter gebleken dat vooral het antivirale effect zorgt voor regressie.^{22,24} Dit laatste is recentelijk nog duidelijker geworden door meldingen van twee patiënten met een indolent marginalelymfoom dat alleen door het toepassen van antivirale therapie volledig in regressie raakte.^{25,26} Het opvallende aan deze casus is dat de patiënten een SVR behaalde door gebruik van 'IFN-vrije therapie'; een combinatie van recent geregistreerde, potente anti-HCV-middelen ('direct acting antiviral agents', DAA's), zonder de toevoeging van IFN.

Deze zogenoemde DAA's zouden in de patiëntengroep met een indolent lymfoom en chronische hepatitis C nog wel eens een belangrijke rol kunnen gaan spelen. De DAA's, die een hoge SVR laten zien en gepaard gaan met weinig bijwerkingen, zouden al vroeg ingezet kunnen worden bij deze patiënten met als doel om zowel de chronische hepatitis C te genezen als ook het lymfoom in regressie te laten gaan. Binnen de hematologie gaan al stemmen op om onderzoek op te zetten om de indicatie van DAA's als eerstelijns therapie voor HCV-geassocieerde lymfomen beter te definiëren.²⁶ De strategie die toegepast wordt bij indolente, laaggradige lymfomen, is niet van toepassing op de lymfomen met een agressiever karakter. Voor laatstgenoemde zal veelal een systemische therapie met rituximab aangewezen zijn. Of antivirale therapie na chemotherapie nog van invloed is op de ziektevrije overleving is nog een onderwerp van studie. Enkele studies laten wel een positief effect zien van anti-HCV-therapie op de kans op recidieven bij lymfomen.²⁷ In een studie was anti-HCV-therapie duidelijk geassocieerd met de ziektevrije overleving: patiënten met een SVR toonden geen recidief van het lymfoom, daarentegen was dit bij 35% van de patiënten zonder antivirale respons wel het geval.²⁷ Deze studie was echter retrospectief en zal dus bevestigd moeten worden met prospectief onderzoek.

Hepatitis E virus

Hepatitis E lijkt in vele opzichten op hepatitis A: het wordt veroorzaakt door een RNA-virus, de transmissie is veelal fecaal-oraal en de infectie geeft een acute hepatitis. Er zijn 4 genotypen van HEV waarbij de transmissie van genotype 1 en 2 met name door gecontamineerd water plaatsvindt. Genotype 3 en 4 zijn vooral zoönotisch en transmissie kan plaatsvinden door eten van rauw of onvoldoende verhit vlees van varkens of wild. Mogelijk kan HEV genotype 3 ook verkregen worden door contact met varkens of wild.²⁸ Dat hepatitis E relatief veel voorkomt, bewijst een studie onder bloeddonoren in Nederland; 27% van de donoren had antistoffen tegen hepatitis E.²⁹ Het betrof hier uitsluitend HEV genotype 3.

Een groot verschil met hepatitis A is dat een HEV-infectie in sommige gevallen chronisch kan worden; ook hierbij lijkt het uitsluitend te gaan om HEV genotype 3. Dit zeldzame fenomeen kan zich voordoen bij patiënten die ernstig immuuncompromitteerd zijn zoals hiv-patiënten met een zeer laag CD4-getal, patiënten na solide-organtransplantatie, patiënten na een allogene stamceltransplantatie en patiënten die chemotherapie ondergaan.^{30,31} Van een chronische HEV-infectie wordt gesproken als een patiënt een acute HEV-infectie niet

spontaan klaart en er 6 maanden na de acute infectie nog HEV-RNA aantoonbaar is in het plasma (of de ontlasting). Een chronische HEV-infectie is lastig te diagnosticeren, want deze verloopt meestal zonder symptomen en bij immuuncompromitteerde patiënten is de serologie onvoldoende betrouwbaar. Wel is er meestal sprake van persisterend verhoogde transaminasen. Een onbehandelde chronische hepatitis E kan snel progressief zijn en leiden tot leverfibrose en levercirrose.³² Het is dus aan te bevelen om bij bovengenoemde patiëntencategorie met persisterende leverenzymstoornissen een PCR voor HEV-RNA aan te vragen om een chronische hepatitis E uit te sluiten.³⁰

Als er sprake blijkt van een chronische hepatitis E dan zijn er 2 behandelopties. De eerste is, indien mogelijk, het verlagen van de immuunsuppressiva en dan met name de medicatie die de T-celrespons onderdrukt. In een studie leidde deze strategie tot een klaring van HEV bij circa een derde van de patiënten.³³ Als deze methode niet effectief of niet mogelijk is, dan is ribavirine-monotherapie een goed alternatief. Ribavirine, onder andere ook gebruikt bij de behandeling van hepatitis C, is een nucleoside (guanosine)-analogon. Een retrospectieve studie toonde dat monotherapie met ribavirine bij patiënten na solide-organtransplantatie met een chronische hepatitis E leidde tot een klaring van HEV bij 78% (46 van de 59) van de patiënten na een mediane behandelduur van 3 maanden.³⁴

Er zijn ook enkele meldingen van succesvolle behandeling van chronische hepatitis E met IFN.^{35,36} Gezien de potentiële, ernstige bijwerkingen van dit middel (trombocytopenie, leukocytopenie, depressie, et cetera) is dit slechts te overwegen als afbouwen van immuunsuppressiva en ribavirine-monotherapie niet effectief is. Het risico van graftreectie of -dysfunctie na solide-organtransplantatie bij gebruik van IFN is reëel en het gebruik van interferon wordt derhalve vaak afgeraden in deze patiëntenpopulatie.³⁷ Interferon lijkt het risico op graft-versus-host-disease niet te verhogen, maar het bewijs is summier. De enkele case series die gepubliceerd zijn, laten geen verhoogd risico zien.³⁸

Conclusie

Virale hepatitis kan bij de immuuncompromitteerde patiënt verstrekken gevolgen hebben. Behandeling met chemotherapie of immuunsuppressiva zal bij een deel van de patiënten met hepatitis B leiden tot een reactivatie van de infectie met potentieel zeer ernstige gevolgen. Daarnaast is chronische hepatitis C geassocieerd met B-cel NHL en kan in sommige gevallen anti-HCV-therapie tot regressie van indolente lymfomen

Aanwijzingen voor de praktijk

- 1.** Bij patiënten die moeten worden behandeld met immuunsuppressieve middelen of chemotherapie dient vooraf de hepatitis B- en C-status te worden bepaald.
- 2.** Geadviseerd wordt om alle patiënten die een aantoonbaar HBsAg en/of HBV-DNA hebben te behandelen met een nucleos(t)ideanalogon. Patiënten die alleen anti-HBc-positief zijn kunnen:
 - 1.** nauwgezet worden vervolgd door controle van transaminasen en HBV-DNA of
 - 2.** profylactisch worden behandeld, met name als ze rituximab krijgen of een allogene stamceltransplantatie moeten ondergaan.
- 3.** Bij indolente B-cel NHL kan anti-HCV-therapie leiden tot regressie van het lymfoom. Succesvolle anti-HCV-therapie na behandeling voor B-cel NHL lijkt te zijn geassocieerd met een verminderde kans op recidieven van het lymfoom. Indien bij patiënten met een chronische HCV en B-cel NHL gestart wordt met rituximab kan dit leiden tot hepatotoxiciteit en stijging van de virale load. Monitoring van transaminasen en HCV-RNA tijdens rituximab-behandeling wordt daarom dringend geadviseerd.
- 4.** Een acute hepatitis E kan bij ernstig immuungecompromiteerde patiënten overgaan in een chronische hepatitis E. Dit kan in relatief korte tijd leiden tot levercirrose. Bij verdenking op een chronische hepatitis E dient het HEV-RNA te worden bepaald; serologie is bij deze patiëntencategorie onvoldoende betrouwbaar.
- 5.** Voor de behandeling van chronische hepatitis E zijn er twee opties: het afbouwen van (T-celonderdrukkende) immuunsuppressiva indien mogelijk of het starten van ribavirine-monotherapie.

leiden. Ten slotte kan chronische hepatitis E de oorzaak zijn van persisterende, onverklaarde leverenzymstoornissen bij ernstig immuungecompromiteerde patiënten en deze chronische infectie kan leiden tot snelle progressie naar leverfibrose en levercirrose. Samenvattend is virale hepatitis bij de immuungecompromiteerde patiënt vaak complex qua diagnostiek en behandeling. Dit onderstreept het grote belang van nauw overleg en een goede samenwerking tussen hepatologen, infectiologen en de hoofdbehandelaars van deze kwetsbare patiëntengroep.

Referenties

1. Liaw YF, Chu CM. Hepatitis B virus infection. *Lancet* 2009;373:582-92.
2. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol* 2008;48:335-52.
3. Di Bisceglie AM, Lok AS, Martin P, et al. Recent US Food and Drug Administration warnings on hepatitis B reactivation with immune-suppressing and anticancer drugs: just the tip of the iceberg? *Hepatology* 2015;61:703-11.
4. Hoofnagle JH. Reactivation of hepatitis B. *Hepatology* 2009;49:S156-65.
5. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009;50:661-2.
6. European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012;57:167-85.
7. Weinbaum CM, Williams I, Mast EE, et al. Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. *MMWR Recomm Rep* 2008;57:1-20.
8. Zelenetz AD, Abramson JS, Advani RH, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: non-Hodgkin's lymphomas. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8:288-334.
9. Artz AS, Somerfield MR, Feld JJ, et al. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: chronic hepatitis B virus infection screening in patients receiving cytotoxic chemotherapy for treatment of malignant diseases. *J Clin Oncol* 2010;28:3199-202.
10. Seto WK, Chan TS, Hwang YY, et al. Hepatitis B reactivation in patients with previous hepatitis B virus exposure undergoing rituximab-containing chemotherapy for lymphoma: a prospective study. *J Clin Oncol* 2014;32:3736-43.
11. Ferreira R, Carneiro J, Torres J, et al. Fatal hepatitis B reactivation treated with entecavir in an isolated anti-HBs positive lymphoma patient: a case report and literature review. *Saudi J Gastroenterol* 2012;18:277-81.
12. Niitsu N, Hagiwara Y, Tanae K, et al. Prospective analysis of hepatitis B virus reactivation in patients with diffuse large B-cell lymphoma after rituximab combination chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010;28:5097-100.
13. Westhoff TH, Jochimsen F, Schmittl A, et al. Fatal hepatitis B virus reactivation by an escape mutant following rituximab therapy. *Blood* 2003;102:1930.
14. Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, et al. American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology* 2015;148:215-9; quiz e16-7.
15. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001;345:41-52.

16. Paydas S. Hepatitis C virus and lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015; 93:246-56.
17. Hartridge-Lambert SK, Stein EM, et al. Hepatitis C and non-Hodgkin lymphoma: the clinical perspective. *Hepatology* 2012;55:634-41.
18. Ennishi D, Maeda Y, Niitsu N, et al. Hepatic toxicity and prognosis in hepatitis C virus-infected patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab-containing chemotherapy regimens: a Japanese multicenter analysis. *Blood* 2010;116:5119-25.
19. Besson C, Canioni D, Lepage E, et al. Characteristics and outcome of diffuse large B-cell lymphoma in hepatitis C virus-positive patients in LNH 93 and LNH 98 Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte programs. *J Clin Oncol* 2006;24:953-60.
20. Arcaini L, Merli M, Passamonti F, et al. Impact of treatment-related liver toxicity on the outcome of HCV-positive non-Hodgkin's lymphomas. *Am J Hematol* 2010;85:46-50.
21. Salah-Eldin MA, Ebrahim MA, El-Sadda W. Clinical outcome of HCV-positive patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab-based chemotherapy. *Ann Hematol* 2014;93:1903-11.
22. Hermine O, Lefrere F, Bronowicki JP, et al. Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:89-94.
23. Netters FJ, de Jong RS, Vrugt B. Wees alert op het ALAT. *Ned Tijdschr Hematol* 2008;5:342-6.
24. Vallisa D, Bernuzzi P, Arcaini L, et al. Role of anti-hepatitis C virus (HCV) treatment in HCV-related, low-grade, B-cell, non-Hodgkin's lymphoma: a multi-center Italian experience. *J Clin Oncol* 2005;23:468-73.
25. Rossotti R, Travi G, Pazzi A, et al. Rapid clearance of HCV-related splenic marginal zone lymphoma under an interferon-free, NS3/NS4A inhibitor-based treatment. A case report. *J Hepatol* 2015;62:234-7.
26. Sultanik P, Klotz C, Brault P, et al. Regression of an HCV-associated disseminated marginal zone lymphoma under IFN-free antiviral treatment. *Blood* 2015;125:2446-7.
27. La Mura V, De Renzo A, Perna F, et al. Antiviral therapy after complete response to chemotherapy could be efficacious in HCV-positive non-Hodgkin's lymphoma. *J Hepatol* 2008;49:557-63.
28. Aggarwal R, Jameel S. Hepatitis E. *Hepatology* 2011;54:2218-26.
29. Slot E, Hogema BM, Riezebos-Brilman A, et al. Silent hepatitis E virus infection in Dutch blood donors, 2011 to 2012. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin* 2013; 18;pii:20550.
30. Van der Eijk AA, Pas SD, Cornelissen JJ, et al. Hepatitis E virus infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Curr Opin Infect Dis* 2014;27:309-15.
31. Ollier L, Tieulie N, Sanderson F, et al. Chronic hepatitis after hepatitis E virus infection in a patient with non-Hodgkin lymphoma taking rituximab. *Ann Intern Med* 2009;150:430-1.
32. Gerolami R, Moal V, Colson P. Chronic hepatitis E with cirrhosis in a kidney-transplant recipient. *N Engl J Med* 2008;358:859-60.
33. Kamar N, Abravanel F, Selves J, et al. Influence of immunosuppressive therapy on the natural history of genotype 3 hepatitis-E virus infection after organ transplantation. *Transplantation* 2010;89:353-60.
34. Kamar N, Izopet J, Tripon S, et al. Ribavirin for chronic hepatitis E virus infection in transplant recipients. *N Engl J Med* 2014;370:1111-20.
35. Haagsma EB, Riezebos-Brilman A, Van den Berg AP, et al. Treatment of chronic hepatitis E in liver transplant recipients with pegylated interferon alpha-2b. *Transplantation* 2010;16:474-7.
36. Dalton HR, Keane FE, Bendall R, et al. Treatment of chronic hepatitis E in a patient with HIV infection. *Ann Intern Med* 2011;155:479-80.
37. Levitsky J, Fiel MI, Norvell JP, et al. Risk for immune-mediated graft dysfunction in liver transplant recipients with recurrent HCV infection treated with pegylated interferon. *Gastroenterology* 2012;142:1132-9 e1.
38. Giardini C, Galimberti M, Lucarelli G, et al. Alpha-interferon treatment of chronic hepatitis C after bone marrow transplantation for homozygous beta-thalassemia. *Bone Marrow Transplant* 1997;20:767-72.