

# Virale hepatitis: diagnostiek en beleid bij de hematologische patiënt

Viral hepatitis: diagnosis and management in hematological 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 hematologische 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 moet worden verricht en ten slotte waaruit de follow-up bestaat en welke behandeling kan worden toegepast.

(*Ned Tijdschr Hematol* 2015;12:174-9)

## Summary

Viral hepatitis consists of hepatitis A to E. Hepatitis B, C and E may cause severe sequelae for patients with hematological disease 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 bedoeld: hepatitis A tot en met E. Deze virusinfecties kunnen een acuut beloop hebben zoals bij een infectie met hepatitis A- en E-virus (HEV). Een chronische hepatitis wordt met name gezien bij een infectie met hepatitis B en C-virus (HBV en HCV). Bij patiënten die chemotherapie of immuunsuppressiva gebruiken kan een virale hepatitis een ernstig beloop hebben. In dit artikel wordt ingegaan op het risico van reactivatie van hepatitis B en de diagnostiek en behandeling hieromtrent. Tevens wordt de rol van hepatitis C bij lymfomen besproken en welke strategieën kunnen worden gevolgd. 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. Aangezien hepatitis A in Nederland niet endemisch is en geen specifiek risico vormt voor de hematologische patiënt, wordt deze infectie buiten beschouwing gelaten.

## Hepatitis B-virus (HBV)

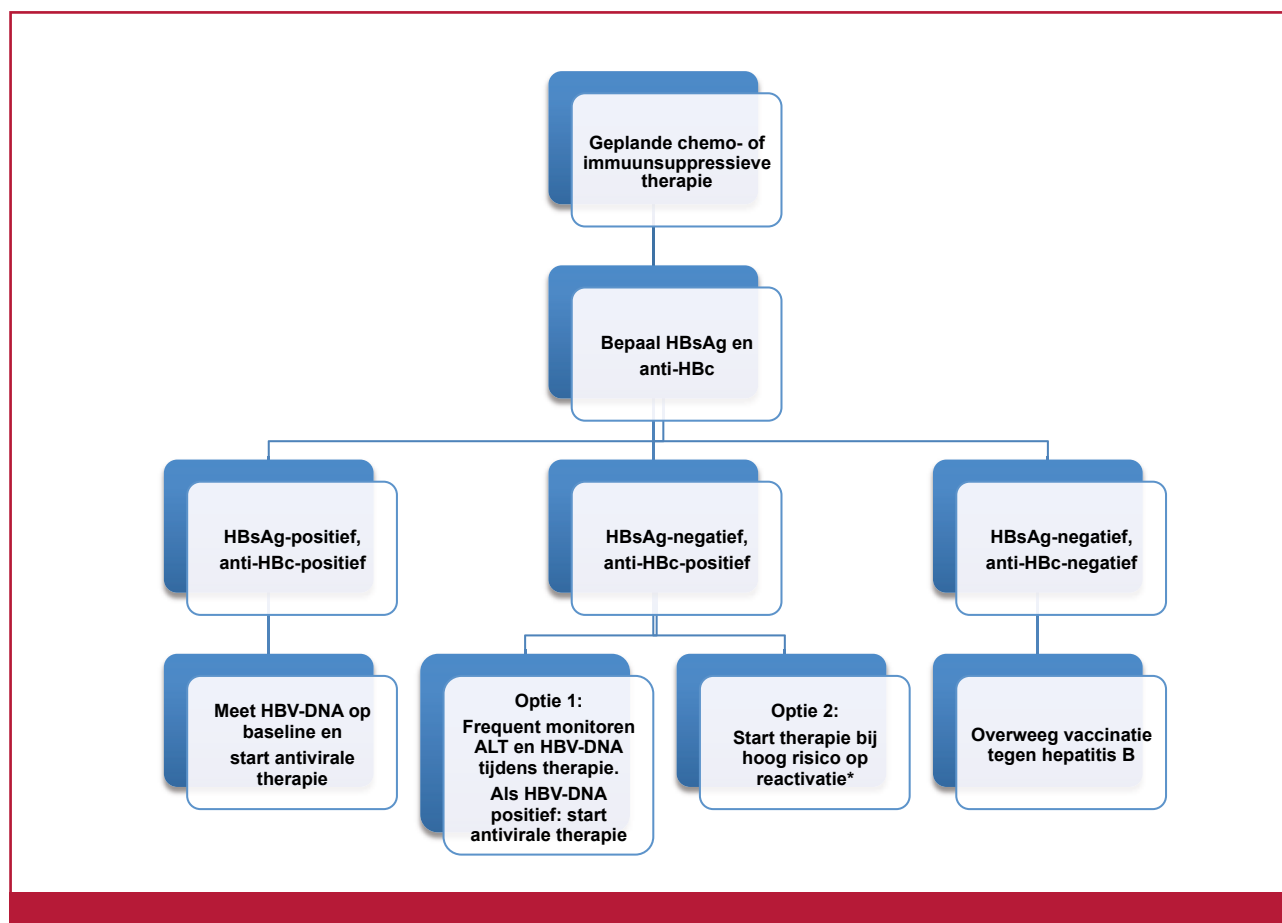
Hepatitis B komt wereldwijd veel voor. Geschat wordt dat ongeveer 350-400 miljoen mensen chronisch drager zijn, dat wil zeggen 'hepatitis B surface antigen' (HBsAg)-positief zijn. Het natuurlijk beloop van een chronische HBV-infectie is divers en kan verschillen van asymptomatisch dragerschap tot een actieve chronische hepatitis B die kan leiden tot cirrose, leverfalen en hepatocellulair carcinoom.<sup>1</sup> 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, ook bij de patiënten die serologisch het virus lijken te hebben geklaard.<sup>2</sup> Alle patiënten die ooit een HBV-infectie hebben doorgemaakt, lopen derhalve risico op een zogenoemde reactivatie van hepatitis B als de immuniteit van de gastheer verzwakt, 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

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

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

**Trefwoorden:** antivirale behandeling, HBV, HCV, HEV, virale hepatitis

**Keywords:** antiviral treatment, HBV, HCV, HEV, viral hepatitis



**Figuur 1.** Stroomdiagram voor diagnostiek en therapie van hepatitis B bij de patiënt die chemo- of immuunsuppressieve therapie moet ondergaan.<sup>3,5,6</sup>

\* Hoog risico: anti-CD20-therapie, hoge dosis corticosteroiden, allogene stamceltransplantatie.

allogene stamceltransplantatie ondergaan.<sup>3</sup> 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 ALAT. Dit kan zeer ernstige gevolgen hebben, variërend van een fulminante hepatitis met acuut leverfalen tot gevolg of een chronische, actieve hepatitis die onbehandeld kan leiden tot levercirrose.<sup>4</sup> Een ander, groot nadeel is dat vaak de chemotherapie of immuunsuppressieve therapie moet worden onderbroken of zelfs gestopt, met alle gevolgen van dien. Bijna alle richtlijnen adviseren om iedere patiënt die chemo- of immuunsuppressieve therapie moet ondergaan, te screenen op HBsAg en antistoffen tegen ‘hepatitis B core antigen’ (anti-HBc).<sup>3,5-8</sup> Er is 1 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 intense immuunsuppressieve therapie.<sup>9</sup> Deze richtlijn definieert intense immuunsuppressieve therapie als allogene stamceltransplantatie en rituximab-bevattende regimes. In een update van deze richtlijn wordt wel meer nadruk gelegd op screening bij de zogenoemde intense immuunsuppressieve therapie, maar wordt standaardscreening 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 een HBV-infectie 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 is, moet ook het HBV-DNA worden bepaald. Bij een patiënt die HBsAg-

**Tabel 1.** Interpretatie van de serologie en virologie van hepatitis B.

Serologie/virologie	Uitslag	Interpretatie
HBsAg	-	Geen hepatitis B-infectie, niet gevaccineerd
Anti-HBc	-	
Anti-HBs	-	
HBsAg	-	Immuun door vaccinatie
Anti-HBc	-	
Anti-HBs	+	
HBsAg	-	Immuun na doorgemaakte hepatitis B-infectie
Anti-HBc	+	
Anti-HBs	+	
HBsAg	+	Chronische hepatitis B, al dan niet met actieve virale replicatie
Anti-HBc	+	
Anti-HBs	-	
HBV DNA	+ of -	
HBsAg	-	Occulte hepatitis B
Anti-HBc	+	
Anti-HBs	-	
HBV DNA	+	

positief is, zal antivirale behandeling worden gestart, ongeacht het HBV-DNA. In het geval het HBsAg negatief is en het anti-HBc positief, en er ook HBV-DNA aantoonbaar is (een zogenoemde occulte hepatitis B; zie *Tabel 1*) is antivirale behandeling geïndiceerd, net als bij HBsAg-positieve patiënten.

Ten slotte is er nog de patiëntencategorie die HBsAg-negatief, anti-HBc-positief en HBV-DNA-negatief is. In de verschillende richtlijnen worden 2 mogelijkheden genoemd voor deze groep patiënten.<sup>3,5-7</sup> Eén strategie is om deze patiënten tijdens chemo- of immuunsuppressieve therapie regelmatig te controleren op ALT en HBV-DNA. Indien de virale load tijdens therapie alsnog detecteerbaar wordt, zal direct moeten worden gestart met antivirale behandeling.<sup>6</sup> Een andere aanpak die door diverse experts wordt aanbevolen bij deze categorie patiënten, is antivirale therapie te starten bij hen die een allogene stamceltransplantatie ondergaan of rituximab krijgen toegediend.<sup>3,5</sup> Als een patiënt zowel HBsAg- als anti-HBc-negatief is, kan vaccinatie worden overwogen.<sup>3,6</sup>

Als eenmaal is besloten tot antivirale behandeling, moeten de transaminasen en het HBV-DNA regelmatig worden gecontroleerd en wordt doorbehandeld tot 6-12 maanden na het staken van de chemo- of immuunsuppressieve therapie. De meeste ervaring bestaat met het middel lamivudine. Indien de virale load laag is (dat wil zeggen minder dan 2.000 internationale units/milliliter) en de geschatte duur van antivirale behandeling relatief kort is, kan voor dit middel worden gekozen. Lamivudine wordt echter steeds meer verdrongen door entecavir en tenofovir. Deze laatste 2 zijn potentere middelen die bovendien ook een evident hogere genetische barrière tegen resistentie hebben, dat wil zeggen dat er geen of veel minder frequent resistentie tegen tenofovir en entecavir optreedt dan tegen lamivudine.<sup>3,5,6</sup> Langdurige behandeling van chronische hepatitis B 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 (HCV)

Een chronische HCV-infectie verloopt meestal asymptomatisch, maar kan na jaren uitmonden in cirrose, leverfalen of een hepatocellulair carcinoom.<sup>10</sup> Naast deze hepatische manifestaties is hepatitis C ook geassocieerd met enkele hematologische ziektebeelden. Immuntrombocytopenische purpura, type 2 'mixed' cryoglobulinemie en B-cel-non-hodgkinlymfoom (NHL) zijn daar voorbeelden van.<sup>11</sup> Hoewel de associatie tussen HCV en B-cel-NHL in verschillende studies is aangetoond, is de precieze pathogenese niet geheel verklaard. Wel is duidelijk dat marginalezonelymfoom en diffuus grootcellig B-cellymfoom het meest frequent voorkomen.<sup>12</sup> Er zijn verschillende meldingen in de literatuur van het in regressie gaan van een lymfoom door alleen het behandelen van hepatitis C.<sup>13-15</sup> Het gaat hierbij bijna zonder uitzondering om indolente lymfomen waarbij de hepatitis C werd behandeld 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.<sup>13,15</sup> Een goede respons bij 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 verschillende studies is echter gebleken dat vooral het antivirale effect zorgt voor regressie.<sup>13,15</sup> Dit laatste is recentelijk nog duidelijker geworden door een melding van een patiënt met een indolent marginalezonelymfoom dat alleen door het toepassen van antivirale therapie volledig in regressie geraakt.<sup>16</sup> Het opvallende aan deze casus is dat de patiënt een SVR behaalde door gebruik van 'IFN-vrije therapie'; een combinatie van recent geregistreerde, potente anti-HCV-middelen ('direct acting antiviral agents'; DAA's), en dus zonder de toevoeging van IFN. De strategie die wordt toegepast bij indolente, laaggradige lymfomen is niet van toepassing bij 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 ziektevrije overleving is nog onderwerp van studie. Enkele studies laten wel een positief effect zien van anti-HCV-therapie op de kans op relapse bij lymfomen.<sup>17</sup> In een studie was anti-HCV-therapie duidelijk geassocieerd met ziektevrije overleving: patiënten met een SVR toon-

den geen relapse van het lymfoom, daarentegen was dit bij 35% van de patiënten zonder antivirale respons wel het geval.<sup>17</sup> Deze studie was echter retrospectief en zal dus moeten worden bevestigd met prospectief onderzoek. Stijging van ALT en HCV-RNA tijdens (immuun)chemotherapie is beschreven.<sup>18</sup> Met name rituximab lijkt een belangrijke factor te zijn voor het ontstaan van hepatotoxiciteit en evidente stijging van de virale load. Of dit ook daadwerkelijk resulteert in een slechtere uitkomst is onduidelijk. Er zijn enerzijds studies die een negatieve invloed laten zien, maar anderzijds studies die geen nadelige gevolgen tonen van hepatotoxiciteit veroorzaakt door (immuun)chemotherapie bij HCV-positieve patiënten.<sup>18-20</sup> Goede studies ontbreken om een absolute contra-indicatie van rituximab bij patiënten met chronische hepatitis C te stellen. Het is echter evident 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 therapie.<sup>21</sup> Van minstens even groot belang is de samenwerking tussen hepatologen, infectiologen en hematologen bij patiënten met chronische hepatitis C die een hematologische behandeling moeten ondergaan. Zeker nu de behandeling van hepatitis C enorm is veranderd en verbeterd door het op de markt komen van de DAA's, die de op interferon gebaseerde therapie bijna volledig lijken te hebben verdrongen.

## Hepatitis E-virus (HEV)

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 worden verkregen door contact met varkens of wild.<sup>22</sup> Dat hepatitis E relatief veel voorkomt bewijst een studie bij bloeddonoren in Nederland; 27% van de donoren had antistoffen tegen hepatitis E.<sup>23</sup> 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 immuungecompromiteerd zijn zoals hiv-patiënten met een zeer laag CD4-getal, patiënten na solide orgaantransplantatie, patiënten na een allogene

## Aanwijzingen voor de praktijk

- 1.** Bij patiënten die moeten worden behandeld met immuunsuppressieve middelen of chemotherapie dient vooraf de hepatitis B-status te worden bepaald door middel van HBsAg, anti-HBc en indien een van beide positief is ook HBV-DNA.
- 2.** Geadviseerd wordt om alle patiënten die een aantoonbaar HBsAg en/of HBV-DNA hebben te behandelen met een nucleos(t)ideanaloog. 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 stamcel-transplantatie moeten ondergaan.
- 3.** Bij indolente B-cel-NHL kan anti-HCV-therapie leiden tot regressie van het lymfoom. Indien bij patiënten met een chronische HCV en B-cel-NHL wordt gestart met rituximab, kan dit leiden tot hepatotoxiciteit en stijging van de virale load. Monitoring van transaminasen en HCV-RNA tijdens behandeling met rituximab wordt daarom dringend geadviseerd. Succesvolle anti-HCV-therapie na behandeling voor B-cel-NHL lijkt te zijn geassocieerd met een verminderde kans op relapse van het lymfoom.
- 4.** Chronische hepatitis E kan ontstaan bij ernstig immuungecompromiteerde patiënten. Dit kan in relatief korte tijd leiden tot levercirrose. Bij verdenking op een chronische hepatitis E dient het HCV-RNA in HEV-RNA te worden bepaald; serologie is bij deze categorie patiënten onvoldoende betrouwbaar.
- 5.** Voor de behandeling van chronische hepatitis E zijn er 2 mogelijkheden: het afbouwen van immuunsuppressiva indien mogelijk of het starten van ribavirine-monotherapie.

stamceltransplantatie en patiënten die chemotherapie ondergaan.<sup>24,25</sup> 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 ontlasting). Een (chronische) HEV-infectie is lastig te diagnosticeren, want deze verloopt meestal zonder symptomen en bij immuungecompromiteerde patiënten is de serologie onvoldoende betrouwbaar. Bij chronische hepatitis E is er meestal wel sprake van persisterend verhoogde transaminasen. Een onbehandelde chronische hepatitis E kan snel progressief zijn en leiden tot leverfibrose en levercirrose.<sup>26</sup> 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.<sup>24</sup> Als er sprake blijkt van een chronische HEV-infectie dan zijn er 2 behandelmogelijkheden. 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 ongeveer 30% van de patiënten.<sup>27</sup> 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 nucleosideanaloog. Een retrospectieve studie toonde dat monotherapie met ribavirine bij patiënten na solide orgaantransplantatie 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.<sup>28</sup>

Er zijn ook enkele meldingen van succesvolle behandeling van chronische hepatitis E met IFN.<sup>29,30</sup> Gezien de potentiële, ernstige bijwerkingen van dit middel (trombocytopenie, leukocytopenie, depressie enzovoort) is dit slechts te overwegen als afbouwen van immuunsuppressiva en ribavirine-monotherapie niet effectief zijn. Bij gebruik van IFN bestaat er een risico op graftreectie of -disfunctie na solide orgaantransplantatie en het gebruik hiervan wordt derhalve vaak afgeraden in deze patiëntenpopulatie.<sup>31</sup> IFN lijkt het risico op graft-versus-hostziekte niet te verhogen, maar het bewijs is summier. De enkele case-series die zijn gepubliceerd, laten geen verhoogd risico zien.<sup>32</sup>

## Conclusie

Virale hepatitis kan bij de hematologische patiënt verstrekkende 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 bij indolente lymfomen tot regressie van het lymfoom leiden. Ten slotte kan chronische hepatitis E de oorzaak zijn van persistente, onverklaarde leverenzymstoornissen bij ernstig immuuncompromitteerde patiënten en deze chronische infectie kan leiden tot snelle progressie naar leverfibrose en levercirrose. Samenvattend is virale hepatitis bij de hematologische patiënt vaak complex qua diagnostiek en behandeling. Dit onderstreept het grote belang van nauw overleg en goede samenwerking tussen hepatologen, infectiologen en hematologen bij deze kwetsbare patiëntengroep.

## Referenties

- Liaw YF, et al. Hepatitis B virus infection. *Lancet* 2009;373:582-92.
- Fattovich G, et al. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol* 2008;48:335-52.
- Di Bisceglie AM, 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.
- Hoofnagle JH. Reactivation of hepatitis B. *Hepatology* 2009;49:S156-65.
- Lok AS, et al. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009;50:661-2.
- 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.
- Weinbaum CM, et al. Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. *MMWR Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports/Centers for Disease Control* 2008;57:1-20.
- Zelenetz AD, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: non-Hodgkin's lymphomas. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8:288-334.
- Artz AS, 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.
- Lauer GM, et al. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001;345:41-52.
- Paydas S. Hepatitis C virus and lymphoma. *Crit Rev Oncol/Hematol* 2015;93:246-56.
- Hartridge-Lambert SK, et al. Hepatitis C and non-Hodgkin lymphoma: the clinical perspective. *Hepatology* 2012;55:634-41.
- Hermine O, et al. Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:89-94.
- Netters FJ, et al. Wees alert op het ALAT. *Ned Tijdschr Hematol* 2008;5:342-6.
- Vallisa D, et al. Role of anti-hepatitis C virus (HCV) treatment in HCV-related, low-grade, B-cell, non-Hodgkin's lymphoma: a multicenter Italian experience. *J Clin Oncol* 2005;23:468-73.
- Rossotti R, 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.
- La Mura V, 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.
- Ennishi D, 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.
- Besson C, 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.
- Arcaini L, 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.
- Salah-Eldin MA, et al. Clinical outcome of HCV-positive patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab-based chemotherapy. *Ann Hematol* 2014;93:1903-11.
- Aggarwal R, et al. Hepatitis E. *Hepatology* 2011;54:2218-26.
- Slot E, et al. Silent hepatitis E virus infection in Dutch blood donors, 2011 to 2012. *Euro Surveill* 2013;18.
- Van der Eijk AA, et al. Hepatitis E virus infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Curr Opin Infect Dis* 2014;27:309-15.
- Ollier L, 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.
- Gerolami R, et al. Chronic hepatitis E with cirrhosis in a kidney-transplant recipient. *N Engl J Med* 2008;358:859-60.
- Kamar N, 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.
- Kamar N, et al. Ribavirin for chronic hepatitis E virus infection in transplant recipients. *N Engl J Med* 2014;370:1111-20.
- Haagsma EB, et al. Treatment of chronic hepatitis E in liver transplant recipients with pegylated interferon alpha-2b. *Liver Transplant* 2010;16:474-7.
- Dalton HR, et al. Treatment of chronic hepatitis E in a patient with HIV infection. *Ann Intern Med* 2011;155:479-80.
- Levitsky J, 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.
- Giardini C, et al. Alpha-interferon treatment of chronic hepatitis C after bone marrow transplantation for homozygous beta-thalassemia. *Bone Marrow Transplant* 1997;20:767-72.

Ontvangen 26 januari 2015, geaccepteerd 17 juni 2015.