

# Reaktywacja zakażenia wirusem B zapalenia wątroby podczas leczenia onkologicznego

## Reactivation of Hepatitis B Infection during anticancer therapy

Maciej Jabłkowski, Jolanta Białkowska

Klinika Chorób Zakaźnych i Chorób Wątroby Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Łódź, Polska

**Summary:** Hepatitis B virus (HBV) is a major cause of chronic liver disease worldwide. HBV reactivation is well-described often fatal complication which is caused by anticancer or immunosuppressive treatments is thoroughly described, and is most widely reported in patients who have chronic HBV infection, when hepatitis B surface antigen (HBsAg) is positive. However, reactivation can also occur in patients who have prior resolved HBV infection, in whom HBsAg is negative but antibody to hepatitis B core antigen is positive. The antiviral drugs lamivudine, entecavir and tenofovir are highly efficacious in preventing HBV reactivation in these circumstances. This article focuses on the current evidence that supports these recently revised clinical recommendations along with a review of the risk factors for reactivation, suggested monitoring, and preventative interventions.

**Słowa kluczowe:** reaktywacja HBV • zapalenia wątroby typu B • chłoniak • rytuxymab • chemioterapia • leczenie przeciwwirusowe

**Key words:** HBV reactivation • occult hepatitis • lymphoma • rituximab • chemotherapy • antiviral therapy

**Adres do korespondencji:** Maciej Jabłkowski, Klinika Chorób Zakaźnych i Chorób Wątroby Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Kniaziewiczza 1/5, 91-347 Łódź, Polska, e-mail: maciej.jablkowski@umed.lodz.pl

### Wstęp

Wirus zapalenia wątroby typu B (HBV) jest wirusem DNA, należącym do rodziny Hepadnaviridae. Szacuje się, że więcej niż jedna trzecia ludności świata miała kontakt z HBV, z czego od 350 do 400 milionów ludzi jest przewlekle zakażona tym wirusem [1–4]. Reaktywacja zakażenia HBV (R-HBV) jest obecnie dobrze poznanym powikłaniem, występującym u zakażonych pacjentów leczonych chemioterapią z powodu choroby nowotworowej. Ten stan może przybierać formę od bezzłuszczkowego samogojącego się zapalenia wątroby aż do ciężkiego zapalenia wątroby, niekiedy kończącego się ostrą niewydolnością tego narządu i śmiercią. Niemniej większa liczba przypadków R-HBV ma przebieg subkliniczny i kończy się samowyleczeniem lub przetrwałym zakażeniem, które może doprowadzić do ciężkiej zaawansowanej choroby wątroby. R-HBV odkrywa zdolność HBV do przetrwania w latentnej, zdolnej do replikacji formie, która może się ujawnić pod wpływem tłumiącej odporność leczenia. Brak rozpoznania R-HBV może doprowadzić do błędnej diagnozy, np.: toksyczne zapalenie wątroby, alkoholowa choroba wątroby, co często doprowadza do przerwania leczenia onkologicznego, przez co zmniejsza się szansa

wyleczenia z choroby nowotworowej. Z tego powodu należy uświadamiać i przestrzegać przed R-HBV, któremu w chwili obecnej możemy w prosty sposób zapobiegać i leczyć dostępnymi lekami przeciwwirusowymi. W tym miejscu należy podkreślić coraz większe zainteresowanie i poznanie tego problemu przez polskich lekarzy [4–6]. Zjawisko R-HBV zostało po raz pierwszy opisane przed 36 laty [7]. Zgodnie z Amerykańskim Stowarzyszeniem Badań Chorób Wątroby (AASLD) i jego wytycznymi, dotyczącymi przewlekłego zapalenia wątroby B, reaktywacja HBV jest definiowana jako ponowne pojawienie się martwiczo-zapalnej choroby wątroby u osoby, u której wiadomo, że jest: 1. nieaktywnym nosicielem HBV (przetrwałe zakażenie HBV wątroby bez znaczącego procesu martwiczo-zapalnego) lub 2. u wyleczonego z zapalenia wątroby B (poprzednie zakażenie HBV bez wirusologicznych, biochemicznych lub histologicznych dowodów na aktywne zakażenie wirusowe lub chorobę) [8]. W związku z powyższym R-HBV może wystąpić u nieaktywnych nosicieli jak i u tych, którzy są wyleczeni z wirusowego zapalenia wątroby B z obecnymi przeciwciałami anty-HBc, a nieobecnym antygenem HBs (HBsAg). R-HBV występuje jednak częściej u pacjentów z obecnym HBsAg, a w szczególności u tych, gdzie HBV DNA jest wykrywalne w surowicy.

## Definicja R-HBV

Najczęściej R-HBV definiuje się jako „wystąpienie zapalenia wątroby podczas lub zaraz po zaprzestaniu cytotoksycznej chemioterapii z towarzyszącym wzrostem poziomu HBV DNA ( $\geq 10$ -krotny wzrost) lub bezwzględny wzrost przekraczający  $9 \log_{10}$  kopii/ml” [9,10]. R-HBV definiowana w aspekcie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) to nagły 2-krotny wzrost aktywności w stosunku do wartości wyjściowej i 5-krotny w stosunku do górnej wartości normy lub wartość powyżej 300 IU/L, oczywiście przy wykluczeniu nadkażenia wirusem delta, ostrego zakażenia wirusem A,C,E, toksycznego zapalenia wątroby i innych chorób wątroby o etiologii nie wirusowej. W związku z powyższym do monitorowania R-HBV należy używać poziomu HBV DNA i aktywności ALT pamiętając o tym, że zawsze wzrost replikacji HBV wyprzedza średnio od 2 do 3 tygodni wzrost aktywności ALT [11].

R-HBV można podzielić na 3 fazy: 1. wzrost replikacji HBV; diagnostyczne markery: HBV DNA, HBsAg, HBeAg. 2. zaostrenie się aktywności choroby wątroby; diagnostyczne markery: ALT, objawy chorobowe, żółtaczka. 3. zdrowienie; diagnostyczne markery: HBV DNA i ALT powracają do poziomu sprzed reaktywacji, HBsAg może być później eliminowane [12]. Nie wszyscy pacjenci z R-HBV przechodzą przez te 3 fazy. U niektórych pacjentów nagle bardzo szybko wzrasta HBV DNA, co przy braku immunologicznej rekonstrukcji nie obserwuje się narastającego uszkodzenia wątroby. U innych pacjentów faza 2 wątrobowa przebiega bardzo ciężko i niekiedy kończy się zgonem [4,13–15].

## R-HBV u pacjentów HBsAg dodatnich

R-HBV u nosicieli HBV, na skutek tłumiącego odporność leczenia, jest poważnym problemem klinicznym, dotyczącym w dużej mierze chorych z chorobami układu krwiotwórczego; jednakże w piśmiennictwie można znaleźć opisy R-HBV u chorych leczonych z powodu raka wątrobowokomórkowego, raka piersi, nie drobnokomórkowego raka płuc, guzów litych. Częstość R-HBV wśród pacjentów HBsAg(+) nie jest dobrze poznana. W doniesieniu z lat 80. z Hong Kongu obserwowano pod względem: wirusologicznym, serologicznym, biochemicznym 100 pacjentów (Chińczyków) z chłoniakiem podczas chemioterapii [9]. Prawie połowa z 27 pacjentów z obecnym HBsAg(+) (48%) rozwinęła R-HBV podczas lub zaraz po zakończeniu chemioterapii w porównaniu z brakiem R-HBV wśród 22 seronegatywnych pacjentów. U 2 z 51 pacjentów (4%) z wyleczonym zapaleniem wątroby B: HBsAg nieobecne, ale obecne anti-HBc rozwinęło R-HBV z ponownym pojawieniem się HBsAg. W tym perspektywnym badaniu połowa pacjentów, która rozwinęła R-HBV zażółciła się, z tego 20% zmarło. W innej pracy, w której obserwowano japońskich pacjentów z chłoniakami, raportowano w 37,8% przypadków R-HBV, ciężkie zapalenie wątroby, które wystąpiło wtedy, obarczone było bardzo wysoką śmiertelnością sięgającą 41,2% [16]. Z reguły R-HBV rozwija się po 3 cyklach chemioterapii, niekiedy jednak może rozwinąć się już po pierwszym cyklu jak również tuż po zakończeniu terapii [11], a niekiedy nawet aż po 170 dniach od zakończenia tego onkologicznego leczenia [16]. W wyniku R-HBV może dochodzić do niewydolności wątroby: od bezzółtaczkowego zapalenia wątroby do śmiertelnej niewydolności wątroby, występującej od 5% do 40% pacjentów leczonych chemioterapią [16,17].

## R-HBV u pacjentów HBsAg-ujemnych, anti HBc-dodatnich i/lub anti-HBs dodatnich

W dwóch doniesieniach opisano pacjentów, poddawanych chemioterapii w standardowym dawkowaniu, wywodzących się z grup pacjentów HBsAg-ujemnych, anti-HBc-dodatnich i/lub anti-HBs-dodatnich. R-HBV wystąpiła u 4% do 30% pacjentów; w przeciwieństwie do pacjentów HBsAg-dodatnich, upośledzenie wątroby wykazywało łagodny przebieg, bez przypadków zgonów, bezpośrednio spowodowanych chorobą (HBV). Wprowadzone ostatnio w trybie terapeutycznym stosowanie monoklonalnych przeciwciał przeciwko limfocytom B i T – takich jak rytuksymab (chimeryczne, ludzko-mysie przeciwciała monoklonalne przeciwko złośliwym komórkom limfoidalnym anti-CD20+) lub alemtuzumab (humanizowane, monoklonalne przeciwciała przeciwko złośliwym komórkom limfoidalnym anti-CD52+) – wiązało się z nasileniem reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B. Wymienione powyżej leki powodują głębokie i podtrzymane ubytki komórek B i T [17,18]. Chociaż rozpad zakażonych wirusem HBV hepatocytów zachodzi głównie za pośrednictwem mechanizmu odpornościowego dla cytotoksycznych komórek T (CD8+), to również komórki B mogą wykazywać działanie antygenowe, powodując pierwszorzędowe, cytotoksyczne i swoiste dla limfocytów T odpowiedzi na zakażenie wirusem HBV. Wymienione zjawiska są dodatkowo wzmacniane obserwowanymi, powodowanymi przez rytuksymab i alemtuzumab, ciężkimi lub nawet śmiertelnymi stanami reaktywacji cytomegalowirusa, zakażeń parwowirusem B19, zakażeń adenowirusem oraz zapalenia płuc pneumocystis jiroveci [19,20]. Postępujący ubytek komórek B i T może być również przyczyną wzrostu przypadków reaktywacji HBV u pacjentów anti-HBc/anti-HBs-dodatnich, poddawanych chemioterapii z użyciem wymienionych środków, wykazywanych w kilkunastu izolowanych opisach przypadków [21,22]. Ponadto w badaniu, obejmującym 244 pacjentów z chłoniakiem, poddanych chemioterapii, u 8 wystąpiło zapalenie wątroby, powodowane wirusem HBV, potwierdzone następnie jako reaktywacja choroby, przy czym 6 spośród wspomnianych 8 pacjentów było leczone rytuksymabem [23]. W ostatnio przeprowadzonym badaniu, ocenie poddano występowanie reaktywacji zapalenia wątroby HBV wśród pacjentów z chłoniakiem, pozostających na terapii środkiem przeciwko komórkom B (rytuksymab); w grupie tej, 21 pacjentów okazało się być HBsAg-ujemnymi/anti-HBc-dodatnimi. Pacjenci ci byli leczeni rytuksymabem, skojarzonym z chemioterapią CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednisolon). Spośród nich, u 24% wystąpiła reaktywacja choroby, zaś 20% z tej grupy zmarło w wyniku niewydolności wątroby. Również reaktywacja pojawiała się zwykle do 6 miesięcy po leczeniu o bardziej przedłużonym przebiegu immunosupresji z postępującym ubytkiem komórek B w tej populacji pacjentów [22]. Odnosnie danych, dotyczących leków przeciwko komórkom T (np. alemtuzumab), chociaż w jednym badaniu odnotowano występowanie reaktywacji u pacjentów z chłoniakiem, to publikacja ta została następnie wycofana z bazy Pub Med; tak więc nieokreślona pozostaje faktyczna częstość reaktywacji HBV wśród pacjentów leczonych alemtuzumabem. Jeden z opublikowanych opisów przypadków odnosi się do pacjenta z przewlekłą białaczką limfocytarną, u którego wystąpiła reaktywacja po 4 tygodniach od rozpoczęcia stosowania alemtuzumabu z następczym, całkowitym wyzdrowieniem klinicznym po podaniu lamiwudyny (LMW), leku przeciwwirusowego [24].



## Czynniki ryzyka R-HBV

Prawdopodobieństwo R-HBV zależy od szeregu czynników, leżących zarówno po stronie wirusa jak i gospodarza. Przede wszystkim jest uzależnione od poziomu HBV DNA u nosiciela HBV. Najwyższe jest u nosiciela HBsAg, a najniższe u osoby bez wykrywanego HBsAg, który ma wysoki poziom neutralizujących przeciwciał anti-HBs. Chorzy na chłoniaki lub raka piersi z upośledzeniem funkcji układu immunologicznego są narażeni bardzo często na R-HBV, z uwagi nie tylko na silne leczenie tłumiące odporność, ale również na immunosupresyjną istotę choroby [9,10,15,16]. Inne czynniki ryzyka R-HBV wskazują, że zachodzi ona częściej u młodych mężczyzn niż u kobiet.

## Profilaktyka przeciwwirusowa R-HBV

Liczne prace kliniczne wykazały wysoką efektywność i dobrą tolerancję analogów nukleozydowych, głównie LMW, jako leku zmniejszającego ryzyko reaktywacji HBV podczas chemioterapii [23,25,26]. W 1995 roku wykazano, że LMW zmniejsza replikację HBV. W 1998 roku wykazano efektywne leczenie reaktywacji HBV u pacjenta z non-Hodgkin's lymphoma [27]. LMW szybko obniża replikację HBV w ciągu kilku dni, tygodni po jej włączeniu do leczenia, ponadto posiada niewiele działań niepożądanych [28]. Dodatkowo łatwość dawkowania 1 tabl. (100 mg) dziennie spowodowało, że lek ten stał się standardem leczenia reaktywacji HBV. Pomimo odpowiedzi na leczenie LMW opisywana nadal jest śmiertelność pomiędzy 18% i 40% w leczonej populacji [29,30]. Pacjenci, którzy nie odpowiadali, z reguły chorowali na ciężką, niewyrównaną chorobę wątroby przed rozpoczęciem leczenia. Z uwagi na rozpoznanie reaktywacji HBV zidentyfikowane jako zwiększenie poziomu HBV DNA wymaga natychmiastowego leczenia. Dane z piśmiennictwa odnośnie leczenia preemptive (leczenie rozpoczęte przed włączeniem chemioterapii) wskazują, że LMW zmniejsza odsetek reaktywacji HBV pomiędzy 4 a 7 razy. Z tego powodu rekomendowana jest profilaktyka nukleozydowymi analogami u pacjentów, którzy muszą przyjmować chemioterapię. Nowe analogi, takie jak: adefowir, entecawir, tenofovir ze względu na bardzo wysoką barierę oporności i na to, że bardzo szybko obniżają poziom HBV DNA nie generując mutacji, a co jest z tym związane lekooporności, powinny zostać szeroko wprowadzone do profilaktyki R-HBV i zastąpić LMW. Uważa się, że entecawir, tenofovir powinien być natychmiast zastosowany w przypadkach kiedy chory jest HBsAg(+) lub jeżeli przed leczeniem onkologicznym u pacjenta wykrywa się: HBV DNA, anti-HBc(+), a HBsAg jest nieobecny (utajone zakażenie) [31–35].

## Zalecenia

Waga problemu R-HBV podczas lub po zakończeniu leczenia onkologicznego, tłumiącego odporność została zauważona przez Europejskie Stowarzyszenie Badań Wątroby (EASL).

„U nosicieli HBV otrzymujących chemioterapię lub immunosupresyjne leczenie, ryzyko reaktywacji jest bardzo wysokie, szczególnie jeśli tylko rituksymab jest podawany lub podawany w połączeniu ze steroidami. Wszyscy kandydaci do chemioterapii i immunosupresyjnego leczenia powinni mieć

oznaczone HBsAg i anti-HBc przed rozpoczęciem leczenia. Szczepienie przeciw WZWB u seronegatywnych pacjentów jest bardzo zalecane. Pacjenci z dodatnim wynikiem oznaczenia HBsAg, wypowani do chemioterapii jak i do terapii immunosupresyjnej, powinni zostać przebadani pod kątem poziomów DNA HBV oraz otrzymać prewencyjnie analogi nukleozydowe/nukleotydydowe (NUC), zarówno w trakcie terapii (niezależnie od poziomów DNA HBV) jak i przez 12 miesięcy po zakończeniu terapii. Największe doświadczenia posiadamy w leczeniu prewencyjnym z lamiwudyną, która powinna być wystarczająca dla pacjentów z niskim poziomem HBVDNA i z niskim zagrożeniem wytworzenia oporności. Z uwagi na poziom HBV DNA zalecane jest, że pacjenci z wysokim poziomem powinni być chronieni NUC z dużą siłą działania antywirusowego i dużą barierą opornościową np.: entekawir, tenofovir (A1). HBsAg negatywni pacjenci z obecnymi przeciwciałami anti-HBc i niewykrywalnym HBV DNA w surowicy, którzy otrzymują chemioterapię i/lub immunosupresję powinni być monitorowani: aktywność ALT i obecność HBV DNA. W przypadku potwierdzenia reaktywacji powinno się rozpocząć leczenie NUC jeszcze przed podwyższeniem aktywności ALT” [36]. Polska Grupa Ekspertów HBV opracowała własne wytyczne, w których zaleca:

”U osób, u których planuje się lub już rozpoczęto chemioterapię lub stosowanie innych leków immunosupresyjnych, z wykazaną obecnością HBsAg lub tylko anti-HBc (nawet przy niewykrywalnym HBV DNA) należy rozpocząć leczenie AN. Leczenie prowadzi się przez cały czas chemioterapii lub innej terapii immunosupresyjnej i kontynuuje aż do uzyskania ujemnego wyniku w badaniu surowicy na obecność HBV DNA, przeprowadzonym dwukrotnie w odstępie 12 tygodni” [37].

Wytyczne co do postępowania są jasne i precyzyjne. Należy tylko czekać aż powyższe zalecenia uwzględni Narodowy Fundusz Zdrowia przy pisaniu aktualizacji terapeutycznych programów leczniczych, dotyczących leczenia tłumiącego odporność w chorobach nowotworowych i nie tylko. Zalecenia zawarte w tych programach ustalają między innymi kryteria włączenia leków. Niestety niektóre z nich nie uwzględniają roli obecności HBsAg, czy tylko przeciwciał anti-HBc, a więc ewentualnej R-HBV spowodowanej tym leczeniem onkologicznym i powstającym nowym zagrożeniem oprócz choroby nowotworowej dla życia pacjenta. Na przykład w Terapeutycznym Programie Zdrowotnym 2010: Leczenie Złośliwych Chłoniaków – brak zalecenia oznaczania HBsAg i innych markerów zakażenia HBV przed rozpoczęciem chemioterapii [38].

## Wnioski

1. Oznaczanie markerów serologicznych: HBsAg, anti-HBc, anti-HBs i molekularnego HBV DNA, będących wykładnikami zakażenia HBV jest bezwzględnie zalecane przed zastosowaniem silnie tłumiącego odporność leczenia onkologicznego.
2. Konieczne jest monitorowanie HBV DNA i ALT podczas leczenia onkologicznego i profilaktyczne zastosowanie leczenia przeciwwirusowego w przypadkach aktywnego lub utajonego zakażenia HBV.

1. Ganem D, Prince AM: Hepatitis B virus infection – natural history and clinical consequences. *N Engl J Med*, 2004; 350: 1118–29
2. Lee W: Hepatitis B infection. *N Engl J Med*, 1997; 337: 1735–45
3. Lok ASF, Lai CL, Wu PC i wsp.: Hepatitis B virus infection in Chinese families in Hong Kong. *Am J Epidemiol*, 1987; 126: 492–99
4. Juszczyk J: Reaktywacja zakażenia wirusem B zapalenia wątroby u pacjentów wymagających leczenia immunosupresyjnego lub cytotoksycznego. *Zakażenia*, 2010; 1: 68–71
5. Kalinka-Warzocho E: Leczenie chorych z chłoniakami i współistniejącym zakażeniem HCV, HBV lub HIV. *Hematologia*, 2010; 1(4): 296–305
6. Brojer E: Ukryte zakażenie wirusem HBV w hematologii i transfuzjologii. *Acta Hematologica Polonica*, 2009; 40(2): 435–49
7. Wands JR, Chura CM, Roll FJ, Maddrey WC: Serial studies of hepatitis associated antigen and antibody in patients receiving antitumor chemotherapy for myeloproliferative and lymphoproliferative disorders. *Gastroenterology*, 1975; 68: 105–12
8. Lok ASF, McMahon BJ: Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology*, 2009; 50: 661–62
9. Lok ASF, Liang RHS, Chiu EKW i wsp.: Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study. *Gastroenterology*, 1991; 100: 182–88
10. Yeo W, Chan PKS, Zhong S i wsp.: Frequency of hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy: a prospective study of 626 patients with identification of risk factors. *J Med Virol*, 2000; 62: 299–307
11. Yeo W, Johnson PJ: Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. *Hepatology*, 2006; 43(2): 209–20
12. Hoofnagle JH: Reactivation of hepatitis B. *Hepatology*, 2009; 49(5 Suppl.): S156–65
13. Galbraith RM, Eddleston AL, Williams R i wsp.: Fulminant hepatic failure in leukemia and choriocarcinoma related to withdrawal of cytotoxic drug therapy. *Lancet*, 1975; 2: 528–30
14. Białkowska J, Małeckki W, Strzelczyk J i wsp.: Reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) w przebiegu nowotworowego leczenia chłoniaka złośliwego. Opis przypadku. *Probl Terap Monit*, 2009; 20(4): 265–71
15. Nokamura Y, Motokura T, Fujita A i wsp.: Severe hepatitis related to chemotherapy in hepatitis B virus carriers with hematologic malignancies. Survey in Japan, 1987–1991. *Cancer*, 1996; 78: 2210–15
16. Kumagai K, Takagi T, Nakamura S i wsp.: Hepatitis B virus carriers in the treatment of malignant lymphoma: an epidemiological study in Japan. *Ann Oncol*, 1997; 8: 107–9
17. Sarrecchia C, Cappelli A, Aiello P: HBV reactivation with fatal fulminating hepatitis during rituximab treatment in a subject negative for HBsAg and positive for HBsAb and HBCAb. *J Infect Chemother*, 2005; 11: 189–91
18. Law JK, Ho JK, Hoskins PJ i wsp.: Fatal hepatitis B virus reactivation post-chemotherapy in a hepatitis B core antibody-positive patient: potential implications for future prophylaxis recommendation. *Leuk Lymphoma*, 2005; 46(7): 1085–89
19. Osterborg A, Dyer MJ, Bunjes D i wsp.: Phase II multicenter study of human CD52 antibody in previously treated chronic lymphocytic leukemia. European Study Group of CAMPATH-1H treatment in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*, 1997; 15: 1567–74
20. Crowley B, Woodcock B: Red cell aplasia due to parvovirus b19 in a patient treated with alemtuzumab. *Br J Haematol*, 2002; 119: 279–80
21. Dervite I, Hober D, Morel P: Acute hepatitis B in a patient with antibodies to hepatitis B surface antigen who was receiving rituximab. *N Engl J Med*, 2001; 344: 68–69
22. Yeo W, Chan TC, Leung NW i wsp.: Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. *J Clin Oncol*, 2009; 27: 605–11
23. Hui CK, Cheung WW, Zhang HY i wsp.: Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Gastroenterology*, 2006; 131: 59–68
24. Lannitto E, Minardi V, Calvaruso G i wsp.: Hepatitis B virus reactivation and alemtuzumab therapy. *Eur J Haematol*, 2005; 74: 254–58
25. Martyak LA, Taqavi E, Saab S: Lamivudine prophylaxis is effective in reducing hepatitis B reactivation and reactivation-related mortality in chemotherapy patients: a meta-analysis. *Liver Int*, 2008; 28(1): 28–38
26. Katz LH, Fraser A, Gafter-Gvili A i wsp.: Lamivudine prevents reactivation of hepatitis B and reduces mortality in immunosuppressed patients: systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat*, 2008; 15(2): 89–102
27. Clark FL, Drummond MW, Chambers S i wsp.: Successful treatment with lamivudine for fulminant reactivated hepatitis B infection following intensive therapy for high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*, 1998; 9(4): 385–87
28. Papatheodoridis GV, Dimou E, Papadimitropoulos V: Nucleoside analogues for chronic hepatitis B: antiviral efficacy and viral resistance. *Am J Gastroenterol*, 2002; 97(7): 1618–28
29. Persico M, De Marino F, Russo GD i wsp.: Efficacy of lamivudine to prevent hepatitis reactivation in hepatitis B virus-infected patients treated for non-Hodgkin lymphoma. *Blood*, 2002; 15: 99(2): 724–25
30. Liao CA, Lee CM, Wu HC i wsp.: Lamivudine for the treatment of hepatitis B virus reactivation following chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol*, 2002; 116(1): 166–69
31. Sanchez MJ, Buti M, Homs M i wsp.: Successful use of entecavir for a severe case of reactivation of hepatitis B virus following polychemotherapy containing rituximab. *J Hepatol*, 2009; 51: 1091–96
32. Lai CL, Shouval D, Lok AS i wsp.: Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 2006; 354: 1011–20
33. Okita R, Takahashi M, Narahara H i wsp.: Use of entecavir to prevent hepatitis B virus reactivation during cytotoxic chemotherapy for solid malignancy. *Clin J Gastroenterol*, 2009; 2: 214–17
34. Białkowska J, Małeckki W, Szubert W i wsp.: Skuteczne zastosowanie entekawiru w zahamowaniu reaktywacji zakażenia wirusa zapalenia wątroby typu B po zakończonym leczeniu chłoniaka złośliwego rytuxymabem i standardową chemioterapią. Opis przypadku. *Probl Terap Monit*, 2010; 21(4): 255–60
35. Garg H, Sarin SK, Kumar M i wsp.: Tenofovir improves the outcome in patients with spontaneous reactivation of hepatitis B presenting as acute-on-chronic liver failure. *Hepatology*, 2011; 53(3): 774–80
36. European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol*, 2009; 50(2): 227–42
37. Juszczyk J, Boroń-Kaczmarek A, Cianciara J i wsp.: Zalecenia terapeutyczne na rok 2010: Leczenie przeciwwirusowe przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B. Polska Grupa Ekspertów HBV. *Medical Science Review – Hepatologia*, 2010; 10: 52–53
38. Terapeutyczne Programy Zdrowotne 2010. Leczenie chłoniaków złośliwych. załącznik nr 10 do zarządzenia Nr 8/2010/DGL Prezesa NFZ z dnia 20 stycznia 2010 r.

