Forebyggelse af reaktivering af hepatitis B og hepatitis C ved immunsupprimerende behandling

Malene Risum[1] & Toke Seierøe Barfod[2]

STATUSARTIKEL

1) Hæmatologisk Afdeling, Rigshospitalet
2) Medicinsk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Roskilde

Ugeskr Læger 2019;181:V08180568

Immunsuppressiva er udbredt i mange specialer og kan medføre reaktivering af visse infektioner. Særligt reaktivering af hepatitis B-virus (HBV)-infektion er velbeskrevet [1, 2] ligesom cytomegalovirus- og Epstein-Barr-virusinfektion samt tuberkulose, mens reaktivering af hepatitis C-virus (HCV)-infektion er mindre velbeskrevet [3].

I denne artikel gives en oversigt over håndteringen af patienter med HBV- og HCV-infektion ved immunsupprimerende behandling. Det drejer sig om nedenstående tre patientgrupper.

Den første gruppe er patienter med kronisk HBV-infektion, defineret som at hepatitis B-*surface*-antigen er positiv (HBsAg+), antistof mod HBs er negativ (anti-HBs–), og der vil være positiv HBV-DNA. Under immunsuppression kan der ske en reaktivering. I litteraturen defineres HBV-reaktivering lidt forskelligt, men primært som ≥ 10 fold (evt. 100 fold) stigning i HBV-DNA-niveauet i forhold til udgangsværdien med eller uden stigning i alaninaminotransferase (ALAT) [4-6].

Den anden gruppe er patienter med en overstået HBV-infektion, hvor HBsAg og HBV-DNA er negative, eller der kun er meget lidt HBV-DNA, og antistof mod HB-*core* er positiv (anti-HBc+). Her er virus latent hvilende, og i hepatocytterne og visse andre celler resterer der HBV-DNA (*covalently closed circular* DNA), som kan reaktiveres under immunsuppression [7]. Reaktivering detekteres ved fremkomst af HBV-DNA og/eller seroreversion fra HBsAg– til HBsAg+ [4].

Den tredje gruppe er patienter med kronisk HCV-infektion, hvor HCV-RNA er positiv. Reaktivering defineres her som betydende stigning i HCV-RNA-niveauet med eller uden ledsagende leverpåvirkning [3].

I denne artikel tages der udgangspunkt i internationale og nationale retningslinjer og rekommandationer [4, 7-10]. Hvor der ikke er nogle internationale guidelines som f.eks. ved HCV-reaktivering, er der anført anbefalinger iht. oversigts- og originalartikler [3, 11-13]. Der er endvidere søgt på de forskellige typer af immunsupprimerende behandling enkeltvis og udvalgt de nyeste, mest refererede studier samt større prospektive studier og metaanalyser [14-18]. Ved HBV-infektion og rituximab findes der adskillige studier, som er fremsøgt systematisk [5, 6, 19-26].

HOVEDBUDSKABER

- Ved immunsupprimerende behandling kan der ske en reaktivering af kronisk og overstået hepatitis B-virus (HBV)- og kronisk hepatitis C-virus (HCV)-infektion.
- Risikoen er størst ved kronisk HBV-infektion, men eksisterer også ved overstået HBV-infektion ved kraftig immunsupprimerende behandling. Risikoen kan reduceres betydeligt ved antiviral profylakse. Reaktivering af HCV-infektion ser ud til at have et mere indolent forløb end reaktivering af HBV-infektion.
- Korrekt håndteret er immunsupprimerende behandling ikke kontraindiceret ved hverken HBV- eller HCV-infektion.

HEPATITIS B-VIRUSINFEKTION

Naturhistorie og behandling

HBV smitter via blod og kropsvæsker, oftest perinatalt eller seksuelt. Efter en akut infektion kan patienten enten forblive kronisk inficeret med tilstedeværelse af HBsAg eller overgå til HBsAg negativ fase, hvor infektionen er overstået med antistoffer mod HBs (anti-HBs+), men med hvilende HBV-DNA i levervævet [7]. Tidligere infektion kan serologisk skelnes fra vaccinationseffekt ved anti-HBc+, der ikke ses efter vaccination. Ved kronisk infektion er der behandlingsindikation, såfremt der er betydende inflammation eller fibrose [7]. Behandlingen er livslang suppressiv antiviral behandling med entecavir, tenofovir eller tenofoviralafenamid (TAF) [7].

Anti-CD20-behandling

Rituximab er et monoklonalt antistof, som binder sig til CD20-antigener, hvilket medfører B-celledepletion [3]. Rituximab anvendes især ved behandling af B-cellelymfomer, men også ved autoimmune tilstande [27].

Der findes flere studier om reaktivering og rituximab som led i behandling med rituximab-cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin og prednisolon (R-CHOP) [6, 19-22]. I et studie forekom der akut exacerbation hos 40% af de rituximabbehandlede, som havde kronisk HBV-infektion og ikke fik profylakse [25]. Studiet var retrospektivt, og det var ikke muligt at opgøre reaktiveringsraten pga. manglende HBV-DNA-udgangsværdi [25]. Med entecavir- eller lamivudinpro-

fylakse er reaktivering rapporteret at være hhv. 6,6% og 30% ved kronisk HBV-infektion [6].

Reaktiveringsraten ved anti-CD20-behandling efter overstået HBV-infektion er variabel og er i prospektive studier rapporteret at være højere end i retrospektive studier [28]. Ved overstået HBV-infektion uden profylakse er reaktivering i prospektive studier rapporteret at være 8,3-41,5% [19, 21-24, 26]. I guidelines, der herudover er baseret på retrospektive studier, vurderes det, at risikoen er 1-10% [4] eller >10% [9]. Ved overstået HBV-infektion med profylakse er risikoen for reaktivering rapporteret at være 4,3% [21].

Ved anti-CD20-behandling anbefales det at give profylakse både ved kronisk og overstået HBV-infektion [4, 7-9].

Øvrige anti-CD20-stoffer som ofatumumab og obinutuzumab anses ligeledes for at kunne medføre reaktivering af HBV-infektion [1].

Kemoterapi

Ved behandling af solide tumorer er hyppigheden af reaktivering ved kronisk HBV-infektion fundet at være 25% uden profylakse og 4,1% med profylakse [14]. Blandt patienter med overstået HBV-infektion var der ingen, der var i profylakse, og forekomsten af reaktivering var 3% [14].

I guidelines anbefales der profylakse ved kronisk HBV-infektion ved behandling med kemoterapi [4, 7, 9], mens der ved overstået HBV-infektion normalt kun skal gives forebyggende behandling ved samtidig anti-CD20-behandling [4, 7, 9]. Dog anbefaler American Gastroenterological Association (AGA) også profylakse ved overstået HBV-infektion og antracyclinholdig kemoterapi som svag rekommandation [8].

Methotrexat og azathioprin

Ved mildere former for kemoterapi som moderate doser methotrexat og azathioprin er risikoen for reaktivering < 1%, og forebyggende behandling skønnes ikke at være nødvendig ved hverken kronisk eller overstået HBV-infektion [4, 8].

Tumornekrosefaktorhæmmere

Risikoen for reaktivering ved kronisk HBV-infektion er i en nyere metaanalyse fundet at være 15,6% uden profylakse og 4,4% med profylakse [15]. Ved overstået HBV-infektion uden profylakse reaktiverede 1,4% [15].

Der er i rekommandationer enighed om at anvende profylakse ved kronisk HBV-infektion og tumornekrosefaktor (TNF)-hæmmere [4, 8]. Risikoen ved overstået HBV-infektion vurderes af AGA til 1-10% [8]. I denne situation anbefaler AGA derfor også profylakse [8]. I UpToDate vurderes risikoen ved overstået HBV-infektion at være meget lav, og der anbefales ikke profylakse [4].

Glukokortikoider

Glukokortikoider anvendes hyppigt i kombinationer med anden immunsuppression, og reaktivering er ofte rapporteret i forbindelse med behandling med R-CHOP. Reaktivering er også rapporteret hos 11,1% af de patienter, som havde kronisk HBV-infektion med lungesygdomme og kun fik glukokortikoid [16].

Ved mindst 20 mg prednisolon om dagen i mindst fire uger ved kronisk HBV-infektion anbefaler UpToDate profylakse [4], mens AGA også anbefaler profylakse ved 10-20 mg dagligt [8]. Ved overstået HBV-infektion anbefaler UpToDate ikke profylakse [4], om end AGA anbefaler det som en svag rekommandation [8].

Hæmatopoietisk stamcelle-transplantation

Graden af immunsuppression ved hæmatopoietisk stamcelle-transplantation (HSCT) er udtalt, og risikoen for reaktivering vurderes at være større ved allogen end ved autolog HSCT [2, 17]. Risikoen for reaktivering ved HSCT og kronisk HBV-infektion vurderes at være meget høj [4]. Ved allogen HSCT er der fundet en toårs kumulativ reaktiveringsrate på 40,8% ved overstået HBV-infektion [18].

Ved HSCT anbefales det at give profylakse ved både kronisk og overstået HBV-infektion [4, 9].

Organtransplantation

Ved solid organtransplantation (SOT) anbefales profylakse ved kronisk HBV-infektion [4, 7, 9]. Ved overstået HBV-infektion er risikoen for reaktivering ikke veldefineret [4]. Den europæiske sammenslutning af hepatologer (EASL) anbefaler ikke profylakse ved overstået HBV-infektion og nyretransplantation [9], mens man i de danske guidelines anfører, at profylakse kan overvejes ved overstået HBV-infektion og SOT [7].

Valg og varighed af antiviral profylakse og kontrol

Generelt anbefales entecavir eller tenofovir, herunder TAF [7, 9]. Der findes flere studier med entecavir som profylakse [6, 21], og selv om tenofovir ikke er lige så velundersøgt som profylakse, menes denne at være lige så god som entecavir [4]. Entecavir eller TAF foretrækkes ved nyrepåvirkning [1], mens tenofovir eller TAF kan anvendes ved lamivudinresistens [27].

Lamivudin er velundersøgt også som profylakse [5, 6] og kan anvendes i op til seks måneder [7], men der er risiko for viral resistens [1]. Risikoen for resistens er 14-32% efter et års lamivudinbehandling, når det anvendes som behandling og ikke som profylakse [1].

Generelt anbefales seks måneders antiviral behandling efter endt immunsuppressiv behandling, dog tolv måneder ved anti-CD20-behandling [1, 4, 8]. EASL anfører dog tolv måneder efter endt immunsuppressiv behandling og 18 måneder ved rituximab og HSCT [9].

FIGUR 1

Anvendelse af profylakse ved forskellige typer immunsuppressive behandlinger ved kronisk og overstået hepatitis B-virusinfektion

Kronisk hepatitis B-virusinfektion (Hepatitis B–surface-antigenpositiv)	**Overstået hepatitis B-virusinfektion** (Hepatitis B-surface-antigennegativ, hepatitis B-core-antistofpositiv)
Profylakse anbefales ved	*Profylakse anbefales ved*
Anti-CD20-lægemidler	Anti-CD20-lægemidler
Hæmatopoietisk stamcelle-transplantation	Hæmatopoietisk stamcelle-transplantation
Organtransplantation	Organtransplantation
Cytotoksisk kemoterapi	
TNF-hæmmere	
Glukokortikoid svarende til ≥ 20 mg om dagen med behandlingsvarighed på ≥ 4 uger	

TNF = tumornekrosefaktor

Ved allogen HSCT er der pga. vedvarende immunsuppression muligvis et længerevarende behov for antiviral profylakse [4].

I de tilfælde, hvor der ikke anbefales profylakse, anbefales kontrol med HBV-DNA-målinger, initialt endda månedligt, så profylaksekan iværksættes, såfremt HBV-DNA bliver positiv [7].

HEPATITIS C-VIRUSINFEKTION

Naturhistorie og behandling

HCV smitter overvejende via intravenøse injektioner. Hos 65% udvikles der kronisk infektion, mens resten spontant bliver negative for HCV-RNA og derved har opnået helbredelse [7]. Behandlingen består af 8-12 ugers kombinationsbehandling med antivirale midler, hvilket helbreder > 95% [7]. Ved negativ HCV-RNA kan der ikke opstå reaktivering, da HCV ikke har noget reservoir i kroppen. Ved kronisk HCV-infektion er studierne om reaktivering få [11-13] og evidensen usikker. Reaktivering synes at være langt mindre betydningsfuld ved HCV- end ved HBV-infektion.

Anti-CD20-behandling

I et prospektivt observationelt studie var der 36% med en hæmatologisk malignitet, som reaktiverede, og blandt de rituximabbehandlede reaktiverede 59% af patienterne deres HCV-infektion [11].

Det anbefales, at man på individuel basis overvejer, om der skal iværksættes antiviral behandling, før der gives rituximabbehandling [3].

Kemoterapi

Det er fundet, at 10% reaktiverer ved behandling af solide tumorer [11]. Blandt de reaktiverede (både onkologisk og hæmatologisk malignitet) havde 43% betydelig ALAT-stigning. Ingen af de reaktiverede fik leversvigt eller døde som følge af leverkomplikationer [11].

Kemoterapi er iht. litteraturen ikke kontraindiceret ved HCV [11, 13].

TNF-hæmmere

TNF-alfas betydning for HCV-infektion er uklar [29]. I danske guidelines anbefales observation af leverfunktion under behandling med TNF-hæmmere [29].

Glukokortikoider

Der er fundet en HCV-reaktiveringsrate på 45% blandt patienter, som er blevet behandlet med en kumulativ dosis prednisolon på over 600 mg inden for seks måneder efter start på cancerbehandling [11].

I litteraturen omtales der ikke indikation for HCV-behandling specifikt før glukokortikoidbehandling [3, 11-13].

Hæmatopoietisk stamcelle-transplantation

Viden om HCV og HSCT er begrænset. HCV er ikke en kontraindikation for at gennemføre HSCT [30]. Med de nye *direct-acting antiviral agents* anbefales det som udgangspunkt at gennemføre HCV-behandling hvis muligt inden HSCT-transplantation [30]. Det vides ikke, om en elimination af HCV inden HSCT giver et bedre transplantationsudfald [30].

Alle langtidsoverlevere efter HSCT med HCV bør tilbydes antiviral behandling [30].

Organtransplantation

Ved påtænkt levertransplantation bør HCV behandles i samarbejde med transplantationsafsnit mhp. vurdering af, om behandling skal iværksættes før eller evt. efter transplantation [7, 10]. Ved øvrige SOT bør HCV behandles før eller efter transplantation, hvis den forventede levetid er over et år [10].

DISKUSSION

Vi har i denne artikel opsummeret risikoen for reaktivering ved kronisk og overstået HBV-infektion samt håndteringen af HCV-infektion ved forskellige immunsuppressive behandlinger.

Der er generelt større viden om HBV-reaktivering end om HCV-reaktivering. Der er ved HBV-infektion i højere grad en sammenhæng mellem viral aktivering og alvorlige kliniske manifestationer end ved HCV-infektion.

Ved HBV-infektion er litteraturen mest udtømmende om overstået HBV-infektion og rituximab som led i lymfombehandling. I studierne varierer definitionerne på reaktivering, followuptiden og reaktiveringsraten [5, 19-24, 26]. Det vides ikke med sikkerhed, om lymfomsygdom i sig selv bidrager til risikoen for reaktivering [1].

HCV-reaktivering er langt sjældnere rapporteret end HBV-reaktivering [3]. HCV-RNA kan stige under immunsuppression, men ser ikke ud til at øge risikoen for fatale komplikationer [11-13].

På baggrund af litteraturen og de anbefalinger, der er udarbejdet nationalt [7] og internationalt [4, 8, 9], vurderer vi, at der er behov for antiviral HBV-profylakse som vist i **Figur 1**. Det anbefales, at patienter med HBV- og HCV-infektion under immunsuppression varetages som opsummeret i **Tabel 1**.

Behandling og monitorering bør foregå i samarbejde med en hepatologisk eller en infektionsmedicinsk afdeling.

TABEL 1

Anbefalinger til håndtering af patienter med hepatitis B-virus (HBV)- hhv. hepatitis C-virus (HCV)-infektion, som planlægges behandlet med immunosuppressiva.

HBV-infektion
Både patienter positive for hepatitis B -*surface*-antigen: kronisk hepatitis, og patienter positive for antistof mod hepatitis B-*core*: overstået hepatitis, bør testes med HBV-DNA
Ved anti-CD20-behandling, hæmatopoietisk stamcelle-transplantation eller solid organtransplantation bør der gives profylakse både ved kronisk og overstået HBV-infektion
Ved anden cytotoksisk kemoterapi, højdosissteroid eller TNF-hæmmer iværksættes profylakse ved kronisk HBV-infektion, men ikke ved overstået HBV-infektion. Ved overstået infektion monitoreres tæt med HBV-DNA-målinger initialt hver måned og sættes i antiviral behandling hvis HBV-DNA bliver positiv
Til antiviral profylakse foretrækkes entecavir, tenofovir eller tenofoviralafenamid frem til ≥ 6 mdr. efter endt immunsuppressiv behandling. Ved anti-CD20-behandling forlænges til ≥ 12 mdr. Ved allogen hæmatopoietisk stamcelle-transplantation kan der være behov for længerevarende antiviral profylakse
Mildere former for immunsuppression som moderate doser methotrexat eller azathioprin eller ved kortvarigt lavere doser glukokortikoid bør der ikke gives forebyggende antiviral behandling men blot skærpet monitorering
HCV-infektion
Reaktivering af HCV ved immunsuppression er af mindre sværhedsgrad Selvom HCV-RNA-niveauet er påvist at kunne stige under rituximabbehandling, menes dette ikke at være direkte korreleret til hepatitis, og HCV-infektion kontraindicerer ikke behandling hermed
Ved kronisk HCV-infektion og immunsuppressiv behandling bør man monitorere HCV-RNA og holde øje med evt. ledsagende leverpåvirkning
Ved hæmatopoietisk stamcelle-transplantation eller solid organtransplantation og HCV-infektion bør HCV-behandling hvis muligt gennemføres før eller alternativt efter transplantationsforløbet HCV-behandling og transplantation bør foregå som tværfagligt samarbejde imellem den infektionsmedicinske/hepatologiske afdeling og transplantationsafsnittet
Fra 1.11.18 tilbydes der behandling til alle patienter med kronisk HCV-infektion

SUMMARY

Malene Risum & Toke Seierøe Barfod:

Prophylaxis of reactivation of hepatitis B and hepatitis C virus infection in immunosuppressive therapy

Ugeskr Læger 2019;181:V08180568

The use of immunosuppressive agents can be vital. However, immunosuppression may also cause reactivation of hepatitis B virus (HBV) infection which can be fatal. To reduce the risk of reactivation prophylactic antiviral treatment is recommended in patients with chronic HBV infection. In patients with former HBV infection prophylaxis is also recommended if anti-CD20 agents are used and in cases of transplantation. Immunosuppression in patients with hepatitis C virus (HCV) infection does not seem to lead to severe hepatic manifestations, and reactivation of HCV in this context generally has a mild clinical course.

KORRESPONDANCE: *Malene Risum*. E-mail: malene.risum@gmail.com

ANTAGET: 28. november 2018

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 4. februar 2019

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Law MF, Ho R, Cheung CK et al. Prevention and management of hepatitis B virus reactivation in patients with hematological malignancies treated with anticancer therapy. World J Gastroenterol 2016;22:6484-500.
2. 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.
3. Yazici O, Sendur MA, Aksoy S. Hepatitis C virus reactivation in cancer patients in the era of targeted therapies. World J Gastroenterol 2014;20:6716-24.
4. Hepatitis B virus reactivation associated with immunosuppressive therapy, 2018. (2. feb 2018).
5. Koo YX, Tan DS, Tan IB et al. Hepatitis B virus reactivation and role of antiviral prophylaxis in lymphoma patients with past hepatitis B virus infection who are receiving chemoimmunotherapy. Cancer 2010;116:115-21.
6. Huang H, Li X, Zhu J et al. Entecavir vs lamivudine for prevention of hepatitis B virus reactivation among patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma receiving R-CHOP chemotherapy a randomized clinical trial. JAMA 2014;312:2521-30.
7. Weis N, Clausen MR, Christensen PB et al. Behandling af hepatitis B (HBV) og hepatitis C (HCV) infektion. 8. udg. Udarbejdet af en arbejdsgruppe nedsat af Dansk Selskab for Infektionsmedicin og Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi, 2018.
8. 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.
9. European association for the study of the liver. EASL 2017 Clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol 2017;67:370-98.
10. European association for the study of the liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2018. J Hepatol 2018;69:461-511.
11. Torres HA, Hosry J, Mahale P et al. Hepatitis C virus reactivation in patients receiving cancer treatment: a prospective observational study. Hepatology 2018;67:36-47.
12. Mahale P, Kontoyiannis DP, Chemaly RF et al. Acute exacerbation and reactivation of chronic hepatitis C virus infection in cancer patients. J Hepatol 2012;57:1177-85.
13. Lee HL, Bae SH, Jang B et al. Reactivation of hepatitis C virus and its clinical outcomes in patients treated with systemic chemotherapy or immunosuppressive therapy. Gut Liver 2017; 11:870-7.
14. Paul S, Saxena A, Terrin N et al. Hepatitis B virus reactivation and prophylaxis during solid tumor chemotherapy. Ann Intern Med 2016;164:30-40.
15. Lin TC, Yoshida K, Tedeschi SK et al. Risk of hepatitis B virus reactivation in patients with inflammatory arthritis receiving disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Care Res 2018;70:724-31.
16. Kim TW, Kim MN, Kwon JW et al. Risk of hepatitis B virus reactivation in patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease treated with corticosteroids. Respirology 2010;15:1092-7.
17. Yoo JJ, Cho EJ, Cho YY et al. Efficacy of antiviral prophylaxis in HBsAg-negative, anti-HBc positive patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. Liver Int 2015;35:2530-6.
18. Seto WK, Chan TS, Hwang YY et al. Hepatitis B reactivation in occult vi-

ral carriers undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a prospective study. Hepatology 2017;65:1451-61.
19. Yeo W, Chan TC, Leung NW et al. 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.
20. Koo YX, Tay M, Teh YE et al. Risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in hepatitis B surface antigen negative/hepatitis B core antibody positive patients receiving rituximab-containing combination chemotherapy without routine antiviral prophylaxis. Ann Hematol 2011;90:1219-23.
21. Huang YH, Hsiao LT, Hong YC et al. Randomized controlled trial of entecavir prophylaxis for rituximab-associated hepatitis B virus reactivation in patients with lymphoma and resolved hepatitis B. J Clin Oncol 2013;31:2765-72.
22. Hsu C, Tsou HH, Lin SJ et al. Chemotherapy-induced hepatitis B reactivation in lymphoma patients with resolved HBV infection: a prospective study. Hepatology 2014;59:2092-100.
23. 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.
24. Kusumoto S, Tanaka Y, Suzuki R et al. Monitoring of hepatitis B virus (HBV) DNA and risk of HBV reactivation in B-cell lymphoma: a prospective observational study. Clin Infect Dis 2015;61:719-29.
25. Shih CA, Chen WC, Yu HC et al. Risk of severe acute exacerbation of chronic HBV infection cancer patients who underwent chemotherapy and did not receive anti-viral prophylaxis. PLoS One 2015;10:e0132426.
26. Seto WK, Wong DH, Chan TY et al. Association of hepatitis B core-related antigen with hepatitis B virus reactivation in occult viral carriers undergoing high-risk immunosuppressive therapy. Am J Gastroenterol 2016;111:1788-95.
27. Tsutsumi Y, Yamamoto Y, Ito S et al. Hepatitis B virus reactivation with a rituximab-containing regimen. World J Hepatol 2015;7:2344-51.
28. Mozessohn L, Chan KK, Feld JJ et al. Hepatitis B reactivation in HBsAg-negative/HBcAb-positive patients receiving rituximab for lymphoma: a meta-analysis. J Viral Hepat 2015;22:842-9.
29. Belard E, Bryld LE, Dahlerup JF et al. Retningslinjer for screening, profylakse og information før behandling med anti-TNF-α 2014. http://www.infmed.dk/guidelines, (7. jan 2019).
30. Torres HA, Chong PP, de Lima M et al. Hepatitis C virus infection among hematopoietic cell transplant donors and recipients: American society for blood and marrow transplantation task force recommendations. Biol Blood Marrow Transplant 2015;21:1870-82.