

## STAND VAN ZAKEN

# Reactivatie van het hepatitis B-virus bij patiënten met een hematologische maligniteit

R.B. (Bart) Takkenberg, Hans L. Zaaijer, David F. ten Cate, Bart J. Biemond, Peter L.M. Jansen en Henk W. Reesink

- HBV-activatie is een potentieel ernstige complicatie bij patiënten met een doorgemaakte of chronische hepatitis B-virus (HBV)-infectie die immuno-chemotherapie of een stamceltransplantatie ondergaan wegens een hematologische maligniteit.
- HBV-activatie treedt op bij 11-86% van de patiënten die een HBV-infectie hebben doorgemaakt.
- Risicofactoren voor reactivatie zijn onder andere transplantatieziekte, mannelijk geslacht, lymfoom en langdurig gebruik van corticosteroïden.
- Bij patiënten met een chronische hepatitis B-infectie treedt reactivatie op in een hoger percentage, tot 85% van de gevallen.
- Profylaxe met lamivudine reduceert het optreden van HBV-activatie en HBV-infectie-gerelateerde sterfte.
- Bij patiënten die immuno-chemotherapie of stamceltransplantatie moeten ondergaan, dient men de serologische status van HBV te bepalen.
- Patiënten die chronisch geïnfecteerd zijn met HBV dienen altijd profylactisch behandeld te worden met een HBV-replicatieremmer vóór het begin van immunosuppressieve therapie. Deze profylaxe kan men overwegen bij patiënten die een HBV-infectie hebben doorgemaakt en langdurige immunosuppressie moeten ondergaan.

De introductie van immuno-chemotherapie en de bredere toepassing van allogene en autologe stamceltransplantatie (SCT) heeft de prognose van veel hematologische aandoeningen in de afgelopen jaren sterk verbeterd. Als gevolg van de forse immunosuppressie waarmee deze behandelingen gepaard gaan, komt reactivatie van virale infecties vaker voor. Daarom doet men vóór het begin van dergelijke behandelingen uitgebreid serologisch onderzoek naar virale infecties, zoals infecties met cytomegalovirus (CMV), epstein-barrvirus (EBV), hiv, varicella-zostervirus (VZV), herpes-simplexvirus (HSV) en hepatitis B-virus (HBV).

Door migratie uit endemische gebieden voor HBV vindt men bij patiënten vaker serologische aanwijzingen voor een chronische of doorgemaakte HBV-infectie.<sup>1</sup> Het niet onderkennen hiervan kan tot ernstige morbiditeit leiden. In 2007 werd in het Academisch Medisch Centrum (AMC) te Amsterdam bij 3 patiënten reactivatie waargenomen van een eerder geklaarde HBV-infectie en bij 2 patiënten reactivatie van een chronische HBV-infectie; deze ging gepaard met aanzienlijke morbiditeit. In dit artikel wijzen wij op het belang van serologisch screenen op HBV-markers vóór aanvang van immuno-chemotherapie of SCT. Daarnaast bespreken wij het beleid om HBV-activatie te voorkomen.

*Academisch Medisch Centrum/  
Universiteit van Amsterdam.*

*Afd. Maag-, Darm- en Leverziekten:*

*drs. R.B. Takkenberg, arts-onderzoeker;*

*prof.dr. P.L.M. Jansen, maag-darm-leverarts;*

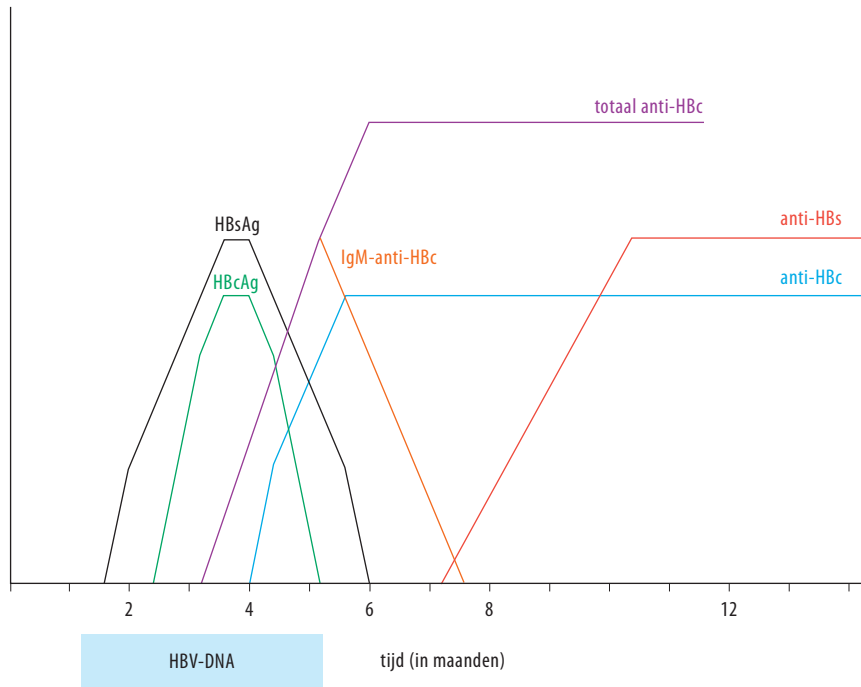
*dr. H.W. Reesink, internist.*

*Afd. Klinische Virologie: dr. H.L. Zaaijer, medisch microbioloog; drs. D.F. ten Cate, coassistent.*

*Afd. Hematologie: dr. B.J. Biemond, internist.*

*Contactpersoon: drs. R.B. Takkenberg*

*(r.b.takkenberg@amc.uva.nl).*



**FIGUUR 1** Het beloop van titers van hepatitis B-oppervlakteantigeen (HBsAg), hepatitis B-kernantigeen (HBcAg) en de antistoffen hiertegen bij een acute hepatitis B-virus (HBV)-infectie. Deze wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van IgM-anti-HBc-antistoffen, die na 6-8 maanden verdwijnen. Wanneer de infectie succesvol geklaard wordt, zijn na 6-12 maanden anti-HBs-antistoffen meetbaar. De blauwe balk onder de figuur geeft de periode weer waarin het virus-DNA bij de patiënt aantoonbaar is.

## HEPATITIS B

### EPIDEMIOLOGIE

Wereldwijd hebben ongeveer 2 miljard mensen serologisch aanwijzingen voor doorgemaakte HBV-infectie en zijn er 350 miljoen mensen chronisch geïnfecteerd met HBV ([www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/)).<sup>2</sup> In Nederland is HBV-infectie relatief zeldzaam. Ongeveer 2,1% van de bevolking heeft de infectie doorgemaakt en slechts 0,2% is chronisch met HBV geïnfecteerd.<sup>1</sup> Landelijk ligt de incidentie van acute hepatitis B tussen de 1,5 en 2,0 per 100.000 inwoners per jaar, maar deze is in Rotterdam en Amsterdam aanzienlijk hoger (5,1 en 4,4 per 100.000 inwoners).<sup>3</sup> Sinds de uitbreiding van de meldingsplicht, in 1999, is de incidentie van chronische HBV-infectie gestegen. In de periode 2002-2005 zijn er 5849 chronische HBV-infecties gemeld.<sup>3</sup> Net als voor acute HBV-infectie werd het hoogste aantal meldingen van chronische hepatitis B waargenomen in de grote steden Amsterdam, Den Haag en Rotterdam.<sup>3</sup>

### NATUURLIJK BELOEP

Figuur 1 geeft een serologisch overzicht weer van acute HBV. Kenmerkend voor een acute HBV-infectie is de aanwezigheid van IgM tegen hepatitis B-kern('core')-antigeen (anti-HBc-IgM).

Bij 95% van de volwassen patiënten die met HBV geïnfecteerd raken, wordt het virus geklaard, waarna over het algemeen levenslange immuniteit aanwezig is.<sup>4</sup> Echter, studies uit de jaren tachtig van de vorige eeuw bij hiv/aidspatiënten die een HBV-infectie hadden doorgemaakt, lieten zien dat virus hepatitis B-oppervlakteantigeen (HBsAg) bij ernstige immunodeficiëntie opnieuw aantoonbaar kon worden.<sup>5</sup> Later onderzoek toonde aan dat HBV-DNA nog tot lang na de klaring van het HBV kon worden aangetroffen in de lever en het bloed, ondanks de aanwezigheid van anti-HBs-antistoffen.<sup>6</sup>

Bij een perinatale HBV-infectie zal de infectie chronisch worden bij ongeveer 90% van de pasgeborenen, wanneer de pasgeborene geen specifiek hepatitis B-immuoglobuline toegediend krijgt en de moeder een hoge concentratie HBV-DNA heeft.<sup>4</sup>

## REACTIVATIE VAN HEPATITIS B-VIRUS

### DEFINITIES

Bij patiënten die een HBV-infectie hebben doorgemaakt en die HBsAg-negatief geworden zijn, spreekt men van reactivatie als het HBsAg en HBV-DNA opnieuw in het perifere bloed aantoonbaar zijn, al dan niet met verhoogde aminotransferasewaarden.<sup>7</sup> Bij patiënten met een chronische HBV-infectie wordt reactivatie gedefinieerd als een minstens 10-voudige stijging van het HBV-DNA of een HBV-DNA-stijging boven 10<sup>9</sup> kopieën/ml tijdens of direct na immunosuppressieve therapie.<sup>7</sup>

### KANS OP REACTIVATIE

Reactivatie van HBV lijkt zeldzaam bij HBsAg-negatieve, anti-HBc-positieve patiënten, maar treedt na allogene SCT op bij 11-86% van de patiënten (tabel 1).

In onze kliniek ondergingen tussen 1990 en 2007 159 patiënten een allogene SCT. Hier zaten 10 HBsAg-negatieve, anti-HBc-positieve patiënten bij; 4 van hen maakten een HBV-activatie door na allogene SCT. De mediaan van HBV-activatie is 19 maanden na allogene SCT (uitersten: 6-52 maanden) en 10 maanden na start van een corticosteroidbehandeling.<sup>7,10,11</sup> 2 jaar na een allogene SCT is de cumulatieve incidentie van HBV-activatie 40%; 5 jaar na transplantatie is deze toegenomen tot 70%.<sup>11</sup> Reactivatie van HBV op basis van chemotherapie bij HBsAg-negatieve, anti-HBc-positieve patiënten is zeldzamer, maar treedt toch nog op bij 3-11% van de patiënten en kan gepaard gaan met fulminante hepatitis.<sup>13,14</sup>

De kans op HBV-activatie door chemotherapie of allogene SCT is vele malen hoger bij patiënten met een chronische HBV-infectie (53-85%).<sup>7,13,15,16</sup> Over het algemeen is bij deze groep de periode tot het optreden van reactivatie korter, namelijk 2 tot 3 maanden.<sup>7</sup>

**TABEL 1** Percentage reactivatie van hepatitis B-virus na stamceltransplantatie bij HBsAg-negatieve, anti-HBc-positieve patiënten

land	jaar	reactivatie n/totaal (%)
Taiwan <sup>8</sup>	1990	1/9 (11)
Frankrijk <sup>9</sup>	1998	4/37 (11)
Saudi-Arabië <sup>10</sup>	2002	6/42 (14)
Japan <sup>11</sup>	2005	7/14 (50)
Duitsland <sup>12</sup>	2007	6/7 (86)

HBsAg = hepatitis B-oppervlakteantigeen; anti-HBc = antistoffen tegen hepatitis B-kernantigeen.

**TABEL 2** Risicofactoren voor reactivatie van hepatitis B-virus (HBV) bij patiënten die een HBV-infectie hebben doorgemaakt of een chronische HBV-infectie hebben en die behandeld worden met immuno-chemotherapie of stamceltherapie; de risicofactoren zijn afhankelijk van de serologische status<sup>7,10,11,14,18</sup>

HBsAg-negatief en anti-HBc-positief	HBsAg-positief
mannelijk geslacht	mannelijk geslacht
allogene stamceltransplantatie	allogene stamceltransplantatie
transplantatieziekte ('graft versus host disease')	HBeAg-positief
gebruik van corticosteroiden	gebruik van corticosteroiden
gebruik van monoklonale antilichamen*	hoge HBV-DNA-viruslast
anti-HBs-negatieve donor	(non-hodgkin)lymfoom en borstkanker
	maligniteit op jongere leeftijd
	gebruik van antracyclines

HBsAg = hepatitis B-oppervlakteantigeen; anti-HBc = antistoffen tegen hepatitis B-kernantigeen

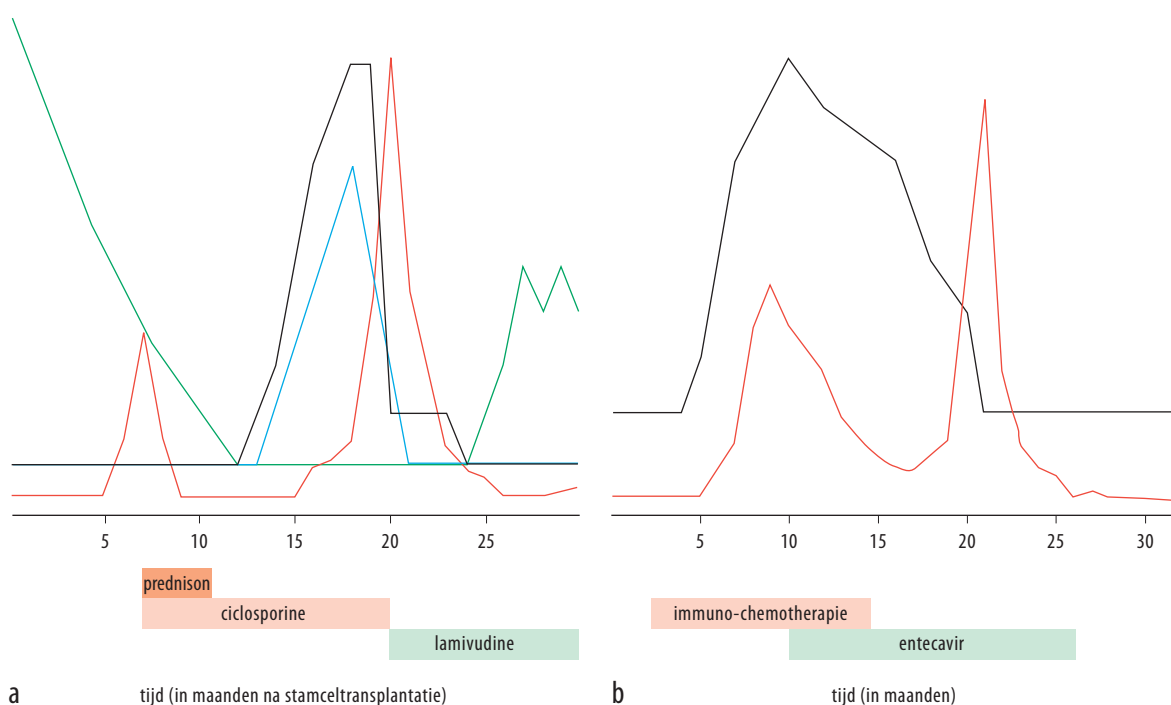
\*Geldt voor anti-CD20, anti-CD52 en anti-TNF.

### RISICOFACTOREN

Reactivatie van HBV bij patiënten met doorgemaakte of chronische HBV-infectie die chemotherapie ondergaan, leidt vaak tot onderbreking van de behandeling. Het gevolg is dat zij een suboptimale behandeling van de onderliggende maligniteit krijgen.<sup>17</sup> Het is dus van belang om de kans op reactivatie juist in te schatten. Tabel 2 geeft een overzicht van risicofactoren voor HBV-activatie voor beide patiëntengroepen.

Bij HBsAg-negatieve, anti-HBc-positieve patiënten is de belangrijkste risicofactor voor HBV-activatie een transplantatieziekte ('graft versus host disease'), al dan niet chronisch.<sup>10,11</sup> Daarnaast zijn mannelijk geslacht en steroidhoudende medicatie risicofactoren. Corticosteroiden stimuleren de DNA-transcriptie van het HBV en dat verklaart de reactivatie van HBV bij patiënten met chronische hepatitis B die deze middelen krijgen.<sup>19</sup> Men mag patiënten met maligne lymfomen echter geen corticosteroiden onthouden bij de behandeling, omdat zonder deze middelen het percentage complete remissies en de overleving duidelijk lager zijn.<sup>20</sup>

Bij het gebruik van monoklonale antilichamen, zoals rituximab (anti-CD20), alemtuzumab (anti-CD52) en infliximab (anti-TNF), is HBV-activatie en fulminante hepatitis B beschreven.<sup>7,14,18</sup> Het gebruik van rituximab gaat gepaard met een 6-9 maanden durende B-celdepletie.<sup>21</sup> Dit leidt bij HBsAg-negatieve, anti-HBc-positieve patiënten tot een snelle afname van de anti-HBs-antistoffen en verhoogt daarmee het risico op HBV-activatie.



**FIGUUR 2** (a) Het beloop van hepatitis B-virus (HBV)-reactivatie na een stamceltransplantatie bij een patiënt die in het verleden een HBV-infectie heeft doorgemaakt. Tijdens de immunosuppressie daalt de titer van antistoffen tegen hepatitis B-oppervlakteantigeen (anti-HBsAg; —) en uiteindelijk zijn deze niet meer aantoonbaar. Symptomen van acute hepatitis B volgen nadat de niveaus van het HBV-DNA ( —) en HBsAg ( —) sterk gestegen zijn. De eerste opvlamming van alanineaminotransferase (ALAT, —), na 7 maanden, is het gevolg van transplantatieziekte, de tweede van HBV-activatie. De reactivatie werd behandeld met lamivudine.

(b) Het beloop van HBV-activatie tijdens chemotherapie bij een patiënt met een chronische inactieve HBV-infectie. De eerste ALAT-opvlamming hangt samen met de snel gestegen virale replicatie. De HBV-activatie werd behandeld met entecavir. De tweede stijging van de ALAT-waarden is het gevolg van het herstel van de immunusstatus van de patiënt.

### BELOEP VAN HBV BIJ REACTIVATIE

Het klassieke beloop van een HBV-activatie bij een patiënt die een HBV-infectie heeft doorgemaakt en het beloop bij een patiënt met een chronische HBV-infectie worden weergegeven in figuur 2. Het beloop van de alanineaminotransferasewaarden (ALAT) en de HBV-DNA-concentratie bij patiënten met een doorgemaakte of chronische HBV-infectie laat zien dat de zogenaamde ALAT-opvlamming tussen 1 en 11 weken na de piek in het HBV-DNA-niveau optreedt.<sup>7,18</sup>

Differentiaaldiagnostisch moet men bij tekenen van een HBV-activatie niet alleen denken aan reactivatie van andere virale verwekkers (CMV, EBV en HSV), maar onder andere ook aan toxische medicamenteuze hepatitis, acute transplantatieziekte en veneuze trombo-embolie. Fulminante hepatitis na immuno-chemotherapie als gevolg van hepatitis B-activatie wordt bij 5-40% van de patiënten beschreven; de sterfte hieraan is 5%.<sup>7,13,14,16</sup>

### AANBEVELINGEN VOOR PREVENTIE EN BEHANDELING

Voordat men overgaat tot immuno-chemotherapie of allogene SCT moet van iedere patiënt de serologische HBV-status bekend zijn. Deze heeft consequenties voor het te volgen controlebeleid. Men adviseert HBsAg-negatieve, anti-HBc-positieve patiënten tijdens en na behandeling met immuno-chemotherapie regelmatig te controleren op stijgende aminotransferasewaarden in combinatie met het niveau van het HBV-DNA.<sup>7,12,14,18</sup> Controle van HBsAg alleen is goedkoper, maar minder betrouwbaar.

Wanneer langdurige immunosuppressie nodig zal zijn, zoals bij de behandeling van transplantatieziekte, adviseert men preventief lamivudine toe te dienen.<sup>7,12,14,18</sup> Het is niet kosteneffectief om lamivudine profylactisch te geven aan alle HBsAg-negatieve, anti-HBc-positieve patiënten die een allogene SCT ondergaan.<sup>7</sup> Eventueel

## LEERPUNTEN

kan men overwegen de stamceldonor vóór de mobilisatie en het oogsten van stamcellen te vaccineren tegen HBV. Echter, het nuttig effect hiervan is onvoldoende aangetoond.<sup>9,12</sup>

Lamivudine reduceert de kans op reactivatie bij HBsAg-positieve patiënten die chemotherapie of SCT ondergaan en draagt bij aan het voorkómen van HBV-gerelateerde sterfte.<sup>15-17,22</sup> Men moet 7 patiënten met chronische hepatitis B behandelen met lamivudine om bij 1 patiënt reactivatie te voorkomen. Om 1 sterfgeval door hepatitis B te voorkomen moet men 14 patiënten met dit middel behandelen.<sup>22</sup> Deze toepassing van lamivudine is bewezen kosteneffectief.<sup>16</sup> Het is echter de vraag of lamivudine voor deze patiënten vandaag de dag nog de juiste keus is, aangezien nieuwere replicatieremmers zoals entecavir en tenofovir een snellere daling van de hoeveelheid virus geven met minder kans op resistentie.<sup>23-25</sup>

Adviezen over de duur van de profylaxe bij patiënten met chronische hepatitis B zijn niet eenduidig en lopen uiteen van 6 weken tot 1 jaar na beëindiging van de chemotherapie of totdat het aantal leukocyten gestegen is tot boven de  $4,0 \times 10^9/l$ .<sup>4,7,16,17,22,26</sup> Excacerbaties van hepatitis B en ook fulminante hepatitis B na stoppen van de profylaxe zijn echter beschreven.<sup>7,14,15,26</sup> Daarom adviseren wij de behandeling tot minimaal 6 maanden na de chemotherapie voort te zetten.<sup>4,16</sup>

## CONCLUSIE

In dit artikel willen wij de aandacht vestigen op HBV-activatie als een potentieel ernstige complicatie van de behandeling van patiënten met een hematologische maligniteit met immuno-chemotherapie of stamceltransplantatie. Het is belangrijk hen voorafgaand aan deze behandeling te screenen op HBV. Omdat de behandeling van maligniteiten tegenwoordig poliklinisch verloopt, is de rol van de huisarts steeds belangrijker geworden. Daarom is de mogelijkheid van HBV-activatie bij

- Bij patiënten die een HBV hebben doorgemaakt, blijft altijd een kleine hoeveelheid HBV in de lever aanwezig.
- Bij een ernstige immuundeficiëntie kan reactivatie van het HBV in de lever optreden.
- Patiënten met een hematologische maligniteit die immuno-chemotherapie of stamceltransplantatie moeten ondergaan, dienen gescreend te worden op HBV.
- Bij langdurige immunosuppressie is antivirale profylaxe geïndiceerd om reactivatie van HBV te voorkomen.

patiënten met chemotherapie opgenomen in de laatste versie van de NHG-standaard 'Virushepatitis en andere leveraandoeningen'.<sup>27</sup>

Men kan reactivatie van HBV voorkómen door de aanwezigheid van het virus te monitoren en tijdig antivirale therapie in te stellen. Wij zijn van mening dat frequente controle van HBV-DNA noodzakelijk is bij patiënten met een doorgemaakte HBV-infectie. Alleen bij langdurige immunosuppressie is antivirale profylaxe geïndiceerd om HBV-activatie te voorkomen. Patiënten met een chronische HBV-infectie die met immuno-chemotherapie gaan beginnen, moet men altijd profylactisch behandelen met een HBV-replicatieremmer. Men dient deze behandeling voort te zetten tot minimaal 6 maanden na de laatste kuur of langer als de leukopenie persisteert.

Dr. C.W. Weegink gaf waardevolle adviezen voor de tekst van dit artikel.

Belangenconflict: geen. Financiële ondersteuning: geen.

Aanvaard op 24 november 2008

Citeer als Ned Tijdschr Geneeskd. 2009;153:B88

[Meer op www.ntvg.nl/klinischepraktijk](http://www.ntvg.nl/klinischepraktijk)

## LITERATUUR

- 1 Veldhuijzen IK, Smits LJ, van de Laar MJ. The importance of imported infections in maintaining hepatitis B in the Netherlands. *Epidemiol Infect*. 2005;133:113-9.
- 2 Hepatitis B. World Health Organization Fact Sheet 204 (Revised August 2008). Genève: World Health Organization; 2008.
- 3 Koedijk FD, op de Coul EL, Boot HJ, van de Laar MJ. Surveillance van hepatitis B in Nederland, 2002-2005: acute infectie vooral via seksueel contact, chronische via verticale transmissie door moeders uit endemische gebieden. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2007;151:2389-94.
- 4 Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2007;45:507-39.
- 5 Waite J, Gilson RJ, Weller IV, Lacey CJ, Hambling MH, Hawkins A, et al. Hepatitis B virus reactivation or reinfection associated with HIV-1 infection. *AIDS*. 1988;2:443-8.
- 6 Rehmann B, Ferrari C, Pasquinelli C, Chisari FV. The hepatitis B virus persists for decades after patients' recovery from acute viral hepatitis despite active maintenance of a cytotoxic T-lymphocyte response. *Nat Med*. 1996;2:1104-8.
- 7 Yeo W, Johnson PJ. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. *Hepatology*. 2006;43:209-20.
- 8 Chen PM, Fan S, Liu CJ, Hsieh RK, Liu JH, Chuang MW, et al. Changing of hepatitis B virus markers in patients with bone marrow transplantation. *Transplantation*. 1990;49:708-13.

- 9 Dhedin N, Douvin C, Kuentz M, Saint Marc MF, Reman O, Rieux C, et al. Reverse seroconversion of hepatitis B after allogeneic bone marrow transplantation: a retrospective study of 37 patients with pretransplant anti-HBs and anti-HBc. *Transplantation*. 1998;66:616-9.
- 10 Seth P, Alrajhi AA, Kagevi I, Chaudhary MA, Colcol E, Sahovic E, et al. Hepatitis B virus reactivation with clinical flare in allogeneic stem cell transplants with chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant*. 2002;30:189-94.
- 11 Onozawa M, Hashino S, Izumiyama K, Kahata K, Chuma M, Mori A, et al. Progressive disappearance of anti-hepatitis B surface antigen antibody and reverse seroconversion after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with previous hepatitis B virus infection. *Transplantation*. 2005;79:616-9.
- 12 Knoll A, Boehm S, Hahn J, Holler E, Jilg W. Long-term surveillance of haematopoietic stem cell recipients with resolved hepatitis B: high risk of viral reactivation even in a recipient with a vaccinated donor. *J Viral Hepat*. 2007;14:478-83.
- 13 Lok AS, Liang RH, Chiu EK, Wong KL, Chan TK, Todd D. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study. *Gastroenterology*. 1991;100:182-8.
- 14 Hui CK, Cheung WW, Zhang HY, Au WY, Yueng YH, Leung AY, et al. Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Gastroenterology*. 2006;131:59-68.
- 15 Lau GK, Yiu HH, Fong DY, Cheng HC, Au WY, Lai LS, et al. Early is superior to deferred preemptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy. *Gastroenterology*. 2003;125:1742-9.
- 16 Saab S, Dong MH, Joseph TA, Tong MJ. Hepatitis B prophylaxis in patients undergoing chemotherapy for lymphoma: a decision analysis model. *Hepatology*. 2007;46:1049-56.
- 17 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;28:28-38.
- 18 Lalazar G, Rund D, Shouval D. Screening, prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with haematological malignancies. *Br J Haematol*. 2007;136:699-712.
- 19 Tur-Kaspa R, Laub O. Corticosteroids stimulate hepatitis B virus DNA, mRNA and protein production in a stable expression system. *J Hepatol*. 1990;11:34-6.
- 20 Cheng AL, Hsiung CA, Su IJ, Chen PJ, Chang MC, Tsao CJ, et al. Steroid-free chemotherapy decreases risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in HBV-carriers with lymphoma. *Hepatology*. 2003;37:1320-8.
- 21 Van der Kolk LE, Baars JW, Prins MH, van Oers MH. Rituximab treatment results in impaired secondary humoral immune responsiveness. *Blood*. 2002;100:2257-9.
- 22 Katz LH, Fraser A, Gafter-Gvili A, Leibovici L, Tur-Kaspa R. Lamivudine prevents reactivation of hepatitis B and reduces mortality in immunosuppressed patients: systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat*. 2008;15:89-102.
- 23 Colson P, Borentain P, Coso D, Chabannon C, Tamalet C, Gerolami R. Entecavir as a first-line treatment for HBV reactivation following polychemotherapy for lymphoma. *Br J Haematol*. 2008;143:148-50.
- 24 Heathcote EJ, Gane E, de Man RA, Chan S, Sievert W, Mauss S, et al. Two year tenofovir disoproxil fumarate (TDF) treatment and adefovir dipivoxil (ADF) switch data in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B (study 103), preliminary analysis. *Hepatology*. 2008;48(Suppl 1):376A.
- 25 Marcellin P, Buti M, Krastev Z, Gurel S, Balabanska R, Dusheiko GM, et al. Two year tenofovir disoproxil fumarate (TDF) treatment and adefovir dipivoxil (ADF) switch data in HBeAg negative patients with chronic hepatitis B (study 102), preliminary analysis. *Hepatology*. 2008;48(Suppl 1):370A.
- 26 Hsu C, Hsiung CA, Su IJ, Hwang WS, Wang MC, Lin SF, et al. A revisit of prophylactic lamivudine for chemotherapy-associated hepatitis B reactivation in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized trial. *Hepatology*. 2008;47:844-53.
- 27 Van Geldrop WJ, Numans ME, Berg HF, van Putten AM, Scheele ME, Bouma M. NHG-standaard Virushepatitis en andere leveraandoeningen. *Huisarts Wet*. 2007;50:666-81.