

# Isolated Hepatitis B Core Antibody ในผู้ป่วยที่รับยากดภูมิคุ้มกัน

คณิตา ฉัตรโสภณ  
ปิยะวัฒน์ โกมลมิศร์

หน่วยทางเดินอาหาร โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ในปัจจุบันพบการเกิดภาวะ reactivation ของไวรัสตับอักเสบบีมากขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันหรือยาต้านมะเร็ง โดยอาการแสดงมีได้ตั้งแต่ไม่มีอาการและหายได้เองไปจนกระทั่งเกิดภาวะตับอักเสบูรุนแรงและเสียชีวิตทั่วโลกมีประชากรที่ติดไวรัสตับอักเสบบีมากกว่า 2 พันล้านคน โดยประมาณ 75% อาศัยในแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้และแถบตะวันตก<sup>1</sup> Wands และคณะ<sup>2</sup> ได้รายงานการเกิด reactivation ของไวรัสตับอักเสบบีเป็นครั้งแรกในปี 1975 โดยพบในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งเม็ดเลือดและมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน และต่อมาได้มีการรายงานการเกิด reactivation ของไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็ง solid tumors<sup>3</sup> อื่นๆ ด้วย อุบัติการณ์การเกิด reactivation ของไวรัสตับอักเสบบีหลังได้รับยากดภูมิคุ้มกันอยู่ที่ประมาณ 25% ถึง 40%<sup>4</sup> และหากเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกพบภาวะ reactivation ของไวรัสตับอักเสบบีได้มากกว่า 50% เนื่องจากได้รับยากดภูมิคุ้มกันปริมาณมาก<sup>5</sup>

ปัจจุบันมีอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งสูงขึ้น ไม่ว่าจะเป็นมะเร็งระบบโลหิต (hematologic malignancy) หรือ solid tumors ชนิดต่างๆ นอกจากนี้ยังมีการใช้ยากดภูมิคุ้มกันในโรคภูมิคุ้มกันอื่นๆ เช่น SLE โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ และการใช้ยากดภูมิคุ้มกันปริมาณมากในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ เช่น การปลูกถ่ายไขกระดูก การปลูกถ่ายไต ดังนั้นจึงพบการเกิด reactivation ของไวรัสตับอักเสบบี

บีเพิ่มขึ้น โดยเฉพาะใน endemic area เช่น แถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ การเกิด reactivation ของไวรัสตับอักเสบบีสามารถก่อให้เกิดอาการรุนแรงจนเสียชีวิตได้ จึงเป็นที่มาของการหาแนวทาง ป้องกันดูแลและรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้อย่างเป็นระบบมากขึ้น

สำหรับแนวทางในการดูแลรักษาผู้ป่วยที่เป็นไวรัสตับอักเสบบี (HBsAg positive) ที่ต้องได้รับยากดภูมิคุ้มกัน<sup>6</sup> ได้มีการกำหนดขึ้นแล้ว ในบทความนี้จะขอทบทวนเฉพาะกรณีนี้ที่ผู้ป่วยเป็น isolated Anti-HBc positive โดยที่ HBsAg negative ซึ่งยังไม่ได้มีข้อสรุปในการให้การป้องกันและรักษาอย่างเป็นแบบแผนในปัจจุบัน

## คำจำกัดความ และ การวินิจฉัย

**1. Isolated Hepatitis B core Antibody** หมายถึง การตรวจพบ Anti-HBc positive ร่วมกับการตรวจไม่พบ HBsAg และ Anti-HBs

**2. Occult HBV infection** หมายถึง การตรวจไม่พบ HBsAg แต่ยังคงพบ HBV DNA อยู่

**3. Reactivation ของไวรัสตับอักเสบบี** หมายถึง การพบการเพิ่มขึ้นของ HBV DNA  $>1 \log_{10}$  ร่วมกับการเพิ่มขึ้นของค่าเอนไซม์ตับอย่างน้อย 3 เท่าจากค่าตั้งต้น

**4. Seroreversion ของไวรัสตับอักเสบบี** หมายถึง การกลับจากการที่ผู้ป่วยเคยมีภูมิคุ้มกันต่อไวรัสตับอักเสบบี (Anti-HBs positive และ HBsAg negative) หรือเคยได้รับเชื้อไวรัสตับอักเสบบีมาแล้วแต่ยังภูมิคุ้มกันไม่ขึ้น (Anti-HBc positive, HBsAg negative, Anti-HBs negative) มาเป็นมี active hepatitis B (HBsAg positive, Anti-HBs negative)

จากข้อมูลของ Lok และคณะ<sup>7</sup> ความเสี่ยงของการเกิด reactivation ของไวรัสตับอักเสบบีในกลุ่ม HBsAg negative (ซึ่งรวม occult hepatitis B และ resolved หรือ past hepatitis B) พบเพียง 4% โดยไม่มีผู้ป่วยรายใดเสียชีวิต ซึ่งอุบัติการณ์นี้ต่ำกว่าที่พบในกลุ่ม HBsAg positive ที่พบการเกิด reactivation ได้

ถึง 48% และอัตราการเสียชีวิตในกลุ่มนี้มีมากถึง 8% โดยในผู้ที่หายจากภาวะติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแล้ว (HBsAg negative, Anti-HBc positive, Anti-HBs positive) ยังพบการเพิ่มจำนวนของไวรัสในเนื้อตับและ peripheral blood mononuclear cells อยู่<sup>8,9</sup> จึงทำให้สามารถเกิด reactivation ของไวรัสตับอักเสบบีได้ แม้ว่าผู้ป่วยจะมีภูมิคุ้มกันต่อไวรัสตับอักเสบบีแล้วก็ตาม (Anti HBc positive และ Anti-HBs positive)

Wands และคณะ<sup>2</sup> พบว่าในผู้ป่วย 17 รายที่เป็นมะเร็งเม็ดเลือด (hematologic malignancy) และได้รับยาเคมีบำบัด มี 12 รายที่พบการลดลงของ Anti-HBs titer อย่างชัดเจน และใน 5 รายพบหลักฐานของการเกิด seroreversion ของไวรัสตับอักเสบบีร่วมกับพบการปรากฏใหม่ (reappearance) ของ HBsAg เช่นเดียวกับรายงานของ Dhedin และคณะ<sup>10</sup> หรือรายงานของ Seth และคณะ<sup>11</sup> ก็พบการเกิด reactivation ของไวรัสตับอักเสบบีได้ในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันแล้วแต่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกเนื่องจากเป็นโรคมะเร็งเม็ดเลือด โดยอุบัติการณ์ของ seroreversion อยู่ที่ประมาณ 14-50%<sup>12</sup> และเกิดหลังการปลูกถ่ายไขกระดูกประมาณ 6-52 เดือน (median 19 เดือน) ซึ่งการเกิด reactivation นี้เกิดขึ้นช้ากว่าในกลุ่มที่มี HBs Ag positive อยู่ก่อนแล้ว (median 2-3 เดือน) โดยเชื่อว่าสาเหตุเนื่องจากในช่วงแรกผู้รับอวัยวะมี memory B cell immunity อยู่ แต่เมื่อได้รับยากดภูมิคุ้มกันทำให้ระดับ Immunoglobulin ลดลง ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิด reversion ของไวรัสตับอักเสบบี ได้แก่ การได้รับยา corticosteroid การขาด Anti-HBs ใน donor และการเกิดของ graft-versus-host disease<sup>13,14</sup>

## ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิด reactivation ของไวรัสตับอักเสบบี

การเกิด reactivation ของไวรัสตับอักเสบบี<sup>31</sup> ขึ้นอยู่กับความสัมพันธ์ระหว่างการเพิ่มจำนวนของไวรัสและภาวะภูมิคุ้มกันของผู้ป่วย ดังนั้นโอกาสในการเกิด reactivation จึงแตกต่างกันตามความรุนแรงของภาวะติดเชื้อในผู้ป่วยแต่ละรายก่อนที่จะได้รับยาเคมีบำบัด และความรุนแรงของการที่ภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยถูกกดโดยยากดภูมิคุ้มกัน (ตารางที่ 1)



**ตารางที่ 1** ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิด reactivation ของไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน

Viral factors	Host factors
HBsAg	Combination therapy with steroid
HBeAg	Rituximab-plus-steroid combination therapy
Covalently closed circular DNA	Malignant lymphoma
Occult HBV infection	Male gender
Genotype non-A (especially genotype B)	Absence of anti-HBs before chemotherapy
Gene mutation of precore and/or core promoter	Decrease Anti-HBs titers during chemotherapy

## 1. Viral factors

ได้แก่

**1.1 HBsAg positive** จากรายงานของ Lok และคณะ<sup>7</sup> Yeo<sup>32</sup> และ Lau<sup>33</sup>

**1.2 High HBV DNA >10<sup>4</sup> copies/mL, HBeAg positive** จากรายงานของ Hui<sup>15</sup> พบว่ามี reactivation ของไวรัสตับอักเสบบีหลังหยุดยา lamivudine prophylaxis ในกลุ่มที่มี HBV DNA >10<sup>4</sup> copies/mL มากกว่ากลุ่มที่มี HBV DNA <10<sup>4</sup> copies/mL (50% vs 10%, p<0.001) และกลุ่มที่มี HBeAg positive พบ reactivation ของไวรัสตับอักเสบบีมากกว่ากลุ่มที่ HBeAg negative (45.5% vs 17.1%, p=0.041)

**1.3 Genotypes and mutation of HBV** จากรายงานของ Umemura<sup>34</sup> และ Borentain<sup>35</sup> พบว่า genotype ที่แตกต่างกันมีผลต่อการเกิด reactivation ของไวรัสตับอักเสบบี รวมถึงรายงานของ Ozasa<sup>36</sup> ที่พบว่าไม่เพียงแต่ genotype เท่านั้น precore mutation ก็มีผลต่อการเกิด reactivation ด้วย

## 2. Host factors and types of immunosuppressive agents

### 2.1 Corticosteroid

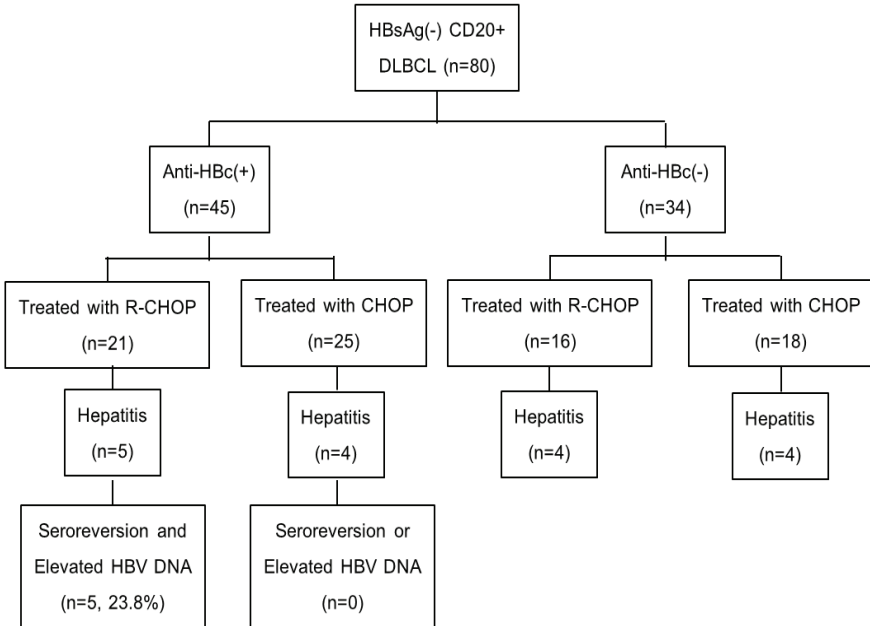
มีรายงานของ Cheng<sup>16</sup> ซึ่งได้ทำการศึกษาแบบ prospective ใน

ผู้ป่วย non-Hodgkin lymphoma 50 ราย โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับ steroid-containing regimen และกลุ่มที่ได้ steroid-free regimen พบว่าอุบัติการณ์การเกิด reactivation ของไวรัสตับอักเสบบีในกลุ่มที่ได้ steroid สูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ steroid อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (73% vs 38%,  $p=0.03$ ) แต่กลับพบว่ากลุ่มที่ได้ steroid มี remission และอัตราการรอดชีวิตสูงกว่า โดยเชื่อว่าตัวไวรัสตับอักเสบบีมีองค์ประกอบที่สามารถตอบสนองต่อ glucocorticoid ดังนั้นการได้รับยา corticosteroid จึงทำให้เกิดการเพิ่มจำนวนของไวรัสตับอักเสบบี

## 2.2 Rituximab

เป็นยากดภูมิคุ้มกันที่เป็น anti-CD20 monoclonal antibody ใช้รักษามะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด B cell จะทำให้ปริมาณ mature B cells ลดลงเป็นระยะเวลาเฉลี่ย 6-9 เดือน และกลับเข้าสู่ระดับปกติในเวลา 9-12 เดือน ในปี 2001 Dervite<sup>17</sup> และในปี 2006 Hui<sup>18</sup> รายงานการเกิด reactivation ของไวรัสตับอักเสบบีในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ rituximab ร่วมกับ steroid ซึ่งพบถึง 12.2% ในขณะที่กลุ่มที่ใช้ยากดภูมิแบบอื่นพบ reactivation ของไวรัสตับอักเสบบีเพียง 1% และจาก multivariate analysis พบว่าการรักษาด้วยการให้ rituximab ร่วมกับ steroid เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญในการเกิด reactivation ของไวรัสตับอักเสบบี นอกจากนี้ รายงานล่าสุดของ Yeo<sup>19</sup> พบการเกิด reactivation ของไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยที่เป็น diffuse large B cell lymphoma ที่ได้รับ R-CHOP หรือ CHOP-like regimen โดยพบว่าผู้ป่วยที่มี reactivation ของไวรัสตับอักเสบบีเป็นกลุ่มที่ได้รับ R-CHOP ทั้งสิ้น (ภาพที่ 1)

จากรายงานของ ZENYAKU Company ที่รวบรวมการเกิด reactivation ของไวรัสตับอักเสบบีหลังได้รับเคมีบำบัดสูตรที่มี rituximab เป็นส่วนประกอบพบว่าเกิด reactivation ในผู้ป่วยที่มี HBs Ag negative ได้ถึง 45% (50/111) โดยใน 50 รายที่มี HBs Ag negative พบ 11 รายมี anti-HBc positive และ 1 รายมี anti-HBs positive โดยได้มีการรวบรวมข้อมูลของการเกิด reactivation ของไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยที่ได้รับ rituximab ไว้ในรายงานของ Kusumoto<sup>20</sup> (ตารางที่ 2) และลักษณะของการเกิด reactivation ในผู้ป่วยที่ HBsAg negative (ตารางที่ 3)



**ภาพที่ 1** การเกิด reactivation ของไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วย diffuse large B cell lymphoma ที่ได้  
รับการรักษาด้วย R-CHOP หรือ CHOP regimen

และเช่นเดียวกับในรายงานของ Kosei<sup>21</sup> ที่พบว่าในผู้ป่วย lymphoma 252 ราย หลังจากได้รับยาที่มี rituximab ร่วมด้วย พบการ reactivation ของไวรัสตับอักเสบบี 5 ราย ซึ่งทั้ง 5 รายนี้มี anti-HBc positive (ไม่พบ reactivation ในผู้ป่วยที่เป็น anti-HBc negative) และ Kosei ได้อธิบายเหตุผลว่า rituximab เป็น monoclonal antibody ต่อ CD20 antigen ซึ่งพบได้ทั้งใน neoplastic B cell และ normal B lymphocyte โดยปกติ B lymphocyte ทำหน้าที่เป็น antigen-presenting cells (APC) ให้แก่ CD8 positive cytotoxic T cell ซึ่งจะจำกัดการกระจายของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในเซลล์ตับ ดังนั้นเมื่อ rituximab ไปลดการทำหน้าที่ของ B lymphocyte ลง จึงทำให้ T-lymphocyte ไม่สามารถควบคุมการติดเชื้อของไวรัสตับอักเสบบีได้ จำนวนไวรัสจึงเพิ่มขึ้น

**ตารางที่ 2** ความสัมพันธ์ระหว่าง HBsAg status และ systemic chemotherapy ในผู้ป่วยที่เกิดภาวะตับอักเสบรุนแรงหลังได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดที่มี Rituximab (ZENYAKU Company data)

Systemic chemotherapy	HBsAg-positive (n=47)	HBsAg-negative (n=50)
Rituximab monotherapy	7	2
Containing steroids (R-CHOP etc.)	24	40
Not containing steroids (R-CHO, R-cladribine, etc.)	15	4
PBSCT	0	3

**ตารางที่ 3** ลักษณะของการเกิด reactivation ของไวรัสตับอักเสบบีที่เป็นสาเหตุของภาวะตับอักเสบในผู้ป่วยที่มี HBsAg negative

	n	Inci- dence	Modified incidence	Data collection period	Anti- HBc	Anti- HBs	Predisposing	Mortality factor
Hui et al (Hong Kong)	8	3.3% (8/24)	12.2% (8/49)	Single institution, Jan 2001 to May 2005	7/8	4/8	Rituximab plus steroids	12.5% (1/8)
Yeo et al (Hong Kong)	5	6.25% (5/80)	23.8% (5/21)	Single institution, Jan 2003 to Dec 2006	5/5	0/5	R-CHOP	20.0% (1/5)
Zenyaku Company data (Japan)	50	NA	NA	Multicenter, Sep 2001 to May 2008	11/11	4/11	Rituximab plus steroids (80%, 40/50)	50.0% (25/50)

### 2.3 Hematopoietic stem cell transplantation และ organ transplantation

จากรายงานของ Wach<sup>22</sup> ซึ่งเป็น retrospective review พบ de novo hepatitis B หลังการปลูกถ่ายอวัยวะ (solid organs) ที่ได้รับจาก donor ที่มี anti-HBc positive โดยพบโอกาส transmission สูงสุดในกรณีปลูกถ่ายตับ มากกว่า



การปลูกถ่ายไตและการปลูกถ่ายหัวใจ ในที่นี้ขอไม่กล่าวถึงการปลูกถ่ายอวัยวะที่เป็น solid organ

สำหรับการปลูกถ่ายไขกระดูก ตามปกติผู้ป่วยที่จะได้รับการทำ allogeneic bone marrow transplantation จะได้รับยาเคมีบำบัดขนาดสูงเพื่อทำลายไขกระดูกที่มีโรคของตัวเอง หลังจากนั้นจึงได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกของผู้ให้ (donor) ดังนั้นการปลูกถ่ายไขกระดูกจะเป็นการที่ได้รับความับัดขนาดสูงมากและมักจะเกิดภาวะ reactivation ของไวรัสตับอักเสบบีได้บ่อยแม้ผู้ป่วยจะมีภูมิคุ้มกันแล้วก็ตาม (ตารางที่ 4) ดังในรายงานของ Knoll<sup>14</sup>, Onozawa<sup>23</sup> และ Palmore<sup>24</sup> ซึ่งพบการเกิด reactivation ของไวรัสตับอักเสบบีได้ถึง 50%

## อาการแสดง

ตัวอย่างผู้ป่วย<sup>25</sup> ที่เกิด reactivation ของไวรัสตับอักเสบบีแบบต่างๆ ดังแสดงในภาพที่ 2-4 ซึ่งการเกิด reactivation ของไวรัสตับอักเสบบีนั้นสามารถแบ่งเป็นระยะๆ ได้ 3 ระยะ<sup>25</sup> (ตารางที่ 5) ดังนี้

**ระยะที่ 1** ไวรัสมีการเพิ่มจำนวนอย่างรวดเร็วหลังจากที่มี immune suppression หรือหลังจากได้รับยา chemotherapy วัตถุประสงค์จากการเพิ่มขึ้นของ HBV DNA ใน serum นอกจากนี้ ในผู้ป่วย HBeAg negative จะกลับมาพบ HBeAg positive ใหม่ และผู้ป่วยที่ HBsAg negative ก็จะมี seroreversion กลายเป็น HBsAg positive เช่นกัน

**ระยะที่ 2** เกิดขึ้นเมื่อหยุดหรือลดยาเคมีคุ้มกันและเกิดการบาดเจ็บต่อ hepatocytes พบค่าเอนไซม์ตับสูงขึ้นและอาจพบติชานได้ ในระยะนี้อาจพบว่าระดับ HBV DNA ลดลง

**ระยะที่ 3** เป็นระยะฟื้นตัวของเซลล์ตับ

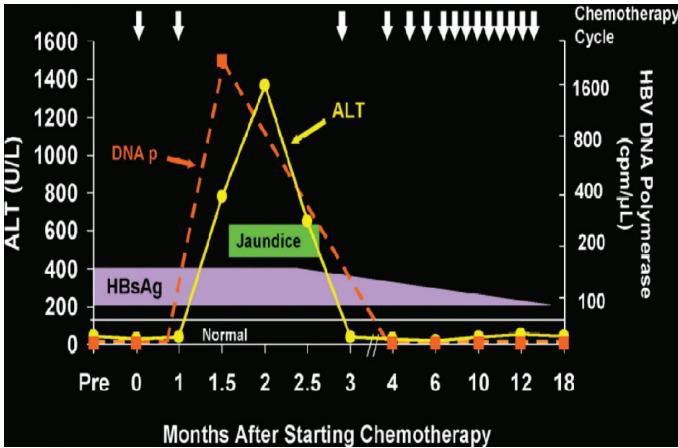
## การป้องกันและรักษาภาวะ reactivation ของไวรัสตับอักเสบบี

การรักษา reactivation ของไวรัสตับอักเสบบีจนถึงปัจจุบันนี้ยังคงเป็นการรักษาแบบประคับประคอง และการหยุดยาเคมีบำบัด ร่วมกับการให้ยาต้านไวรัส แต่

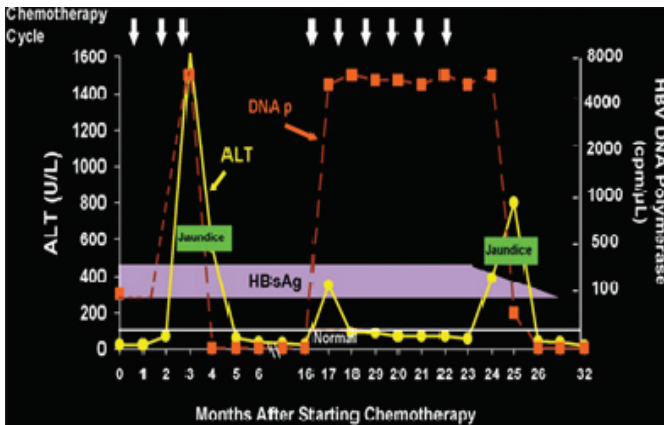


**ตารางที่ 4** ผู้ป่วยที่เกิด reactivation ของไวรัสตับอักเสบบีหลังได้รับเคมีบำบัดหรือทำการปลูกถ่ายไขกระดูก<sup>24</sup>

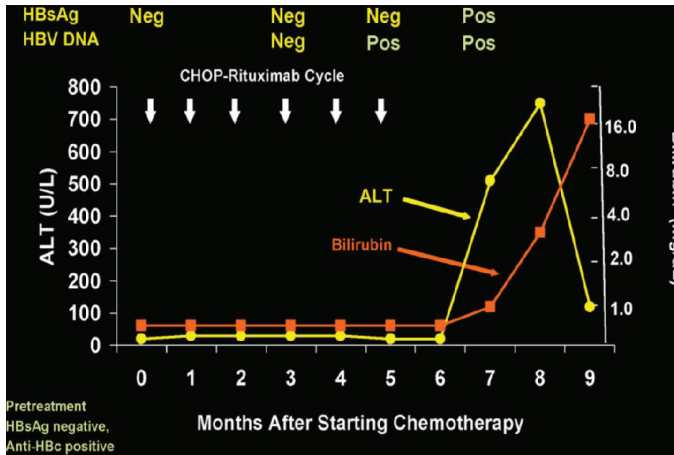
Authors	age	diagnosis	Pretreatment					Intervention	Time to reactivation	Posttreatment					Outcome		
			HBs Ag	Anti-HBs	Anti-HBc	HBV DNA	HBs Ag			Anti-HBs	Anti-HBc	HBV DNA	HBs Ag	Anti-HBs		Anti-HBc	HBV DNA
Wand et al <sup>2</sup>	21	AML	Neg	Pos	NA	NA	Neg	cytotoxic chemotherapy	2 months	Pos	Neg	NA	NA	Pos	Neg	NA	serologic resolution
Dhedin et al <sup>10</sup>	38	CML	Neg	Pos	NA	NA	Neg	BMT	12 months	Pos	Neg	Pos	detected	Pos	Neg	Pos	serologic resolution
Dhedin et al <sup>10</sup>	44	AML	Neg	Pos	Pos	NA	Neg	BMT	10 months	Pos	Neg	Pos	detected	Pos	Neg	Pos	hepatitis
Dhedin et al <sup>10</sup>	44	SAA	Neg	Pos	Pos	NA	Neg	BMT	6 months	Pos	Neg	Pos	detected	Pos	Neg	Pos	serologic resolution
Dhedin et al <sup>10</sup>	46	ALL	Neg	Pos	Pos	NA	Neg	BMT	18 months	Pos	Neg	Pos	detected	Pos	Neg	Pos	serologic resolution
Goyama et al <sup>13</sup>	52	CML	Neg	Pos	Pos	negative	Neg	BMT	11 months	Pos	Neg	Pos	detected	Pos	Neg	Pos	serologic resolution
Knoll et al <sup>14</sup>	41	ALL	Neg	Pos	Pos	detected	Neg	BMT	14 months	Pos	Neg	Pos	detected	Pos	Neg	Pos	serologic resolution
Knoll et al <sup>14</sup>	55	CML	Neg	Pos	Pos	NA	Neg	BMT	22 months	Pos	Neg	Pos	detected	Pos	Neg	Pos	carrier state
Knoll et al <sup>14</sup>	51	CML	Neg	Pos	NA	detected	Neg	BMT	12 months	Pos	Neg	NA	detected	Pos	Neg	NA	carrier state



ภาพที่ 2 ผู้ป่วย HBsAg carrier หลังได้เคมีบำบัดเพื่อรักษามะเร็งต่อมลูกหมาก ระหว่างให้ยาครั้งที่ 2 เกิดภาวะดีซ่าน และพบการเพิ่มขึ้นของ ALT และ HBV DNA อย่างไรก็ดีตามผู้ป่วยสามารถได้รับเคมีบำบัดครั้งต่อไปได้โดยไม่เกิด reactivation อีก และติดตามอาการ 18 เดือนต่อมาพบว่า HBsAg negative และ antiHBs positive



ภาพที่ 3 ผู้ป่วย HBsAg carrier หลังได้รับเคมีบำบัดครั้งที่ 3 เพื่อรักษาโรคนon-Hodgkin lymphoma เกิดภาวะดีซ่าน และพบการเพิ่มขึ้นของ ALT และ HBV DNA เมื่อได้รับเคมีบำบัดครั้งต่อไป ยังเกิด reactivation อีก แต่ ALT เพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อยและไม่มีอาการติดตามอีก 6 เดือน พบว่า HBsAg negative และ antiHBs positive



ภาพที่ 4 ผู้ป่วย HBsAg negative แต่มี anti-HBc positive ก่อนได้รับ rituximab-CHOP เพื่อรักษา Large B cell lymphoma เริ่มตรวจพบ HBV DNA ระหว่างได้เคมีบำบัดครั้งที่ 6 และตามมาด้วยการตรวจพบ HBsAg การเพิ่มขึ้นของ ALT และ bilirubin ซึ่งต่อมาเกิดภาวะตับวายเฉียบพลันและเสียชีวิตในที่สุด

ตารางที่ 5 ระยะเวลาต่างๆ ของการเกิด reactivation ของไวรัสตับอักเสบบี

Phase	Feature	Diagnosis markers	comments
1	Increase in viral replication	HBV DNA, HBeAg, HBsAg	Rise of >1 log <sub>10</sub> IU/mL, seroreversion
2	Appearance of disease activity	ALT, symptoms, jaundice	Rise of >3 times baseline, indicative of more severe injury
3	Recovery	HBV DNA, ALT, HBsAg	Fall to baseline values may be cleared late

เนื่องจากหากเกิดภาวะ reactivation ของไวรัสตับอักเสบบีแล้ว มักจะนำมาซึ่งความทุพพลภาพหรือจนกระทั่งการเสียชีวิตของผู้ป่วยไม่มากนักน้อย จึงน่าจะเน้นไปในเรื่องของการป้องกันการเกิด reactivation ของไวรัสมากกว่า

โดยในกรณีที่ผู้ป่วยเป็นพาหะของไวรัสตับอักเสบบีก่อนจะได้รับเคมีบำบัด ควรได้รับการตรวจปริมาณ HBV DNA ก่อน และควรให้ยาป้องกันการเกิด reactivation ของไวรัสตับอักเสบบีก่อนได้รับยาเคมีบำบัด โดยมีมาตรฐานของแนวทางปฏิบัติในการดูแลผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (พบ HBsAg positive) ที่ต้องได้รับเคมีบำบัดดังนี้<sup>6</sup>

### 1. Hepatitis B carriers

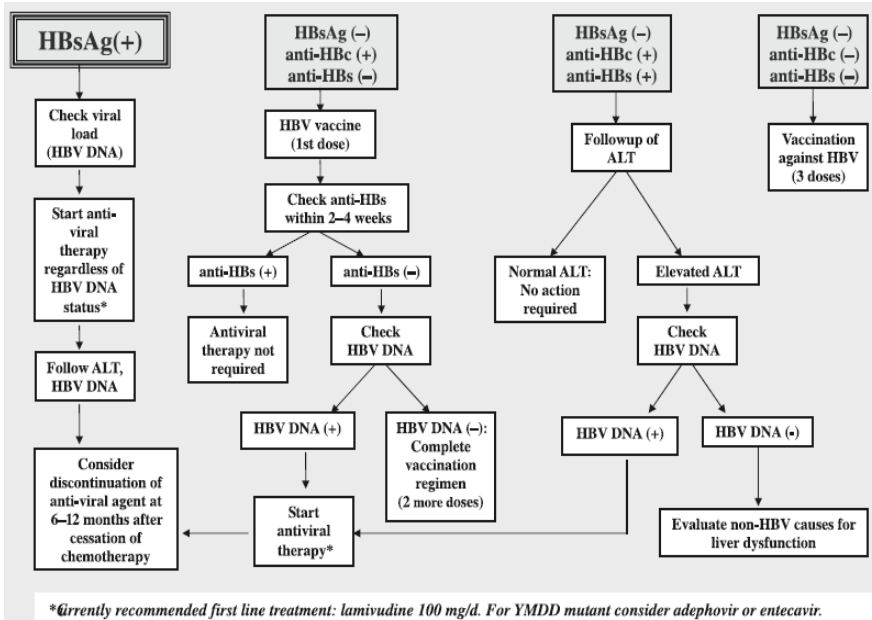
HBsAg positive และตรวจพบ HBV DNA <2,000 IU/mL ควรได้รับการป้องกันการเกิด reactivation ของไวรัส โดยการให้ยา lamivudine ก่อนจะเริ่มยาเคมีบำบัด และให้ต่อเนื่องจนกระทั่งหยุดยาเคมีบำบัดแล้วอย่างน้อย 6 เดือน

### 2. Chronic hepatitis B

HBsAg positive และตรวจพบ HBV DNA >2,000 IU/mL ก่อนจะได้รับยาเคมีบำบัดควรได้รับยาต้านไวรัส lamivudine หรือ entecavir ตามข้อบ่งชี้ของการรักษาไวรัสตับอักเสบบีไปจนกระทั่งสิ้นสุดการรักษาไวรัสตับอักเสบบี

กรณีผู้ป่วยเคยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี anti-HBc positive แต่ HBsAg negative และ anti-HBs negative และยังคงตรวจพบ HBV DNA ซึ่งเรียกว่าเป็น occult HBV infection รวมทั้งกรณีที่ผู้ป่วยเคยติดเชื้อและมีภูมิคุ้มกันแล้ว (HBsAg negative, anti-HBc positive, anti-HBs positive) ในปัจจุบันยังไม่มีแนวทางการปฏิบัติที่ชัดเจนสำหรับผู้ป่วยทั้งสองกรณีเมื่อต้องได้รับยาเคมีบำบัดหรือยาที่มีฤทธิ์กดภูมิคุ้มกัน แต่ในรายงานของ Lalazar<sup>26</sup> ผู้ป่วยเหล่านี้ควรได้รับการป้องกันด้วยยาต้านไวรัส lamivudine ไปก่อน สืบเนื่องจากการศึกษาของ Wands<sup>2</sup>, Dhedin<sup>10</sup>, Seth<sup>11</sup>, Knoll<sup>14</sup> และ Onozawa<sup>23</sup> ที่พบว่าผู้ป่วยหลังได้รับการป้องกันหรือยาที่มีฤทธิ์กดภูมิคุ้มกันโดยเฉพาะที่มี corticosteroid หรือ rituximab หรือผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะทั้งในการปลูกถ่ายไขกระดูกและการปลูกถ่าย solid organ มักมีการเพิ่มจำนวนของไวรัสตับอักเสบบีจนเกิดภาวะ seroreversion โดยในรายงานของ Lalazar<sup>26</sup> ได้เสนอแนวทางในการตรวจคัดกรองและการป้องกันในผู้ป่วยกลุ่มนี้ไว้ (ภาพที่ 5)

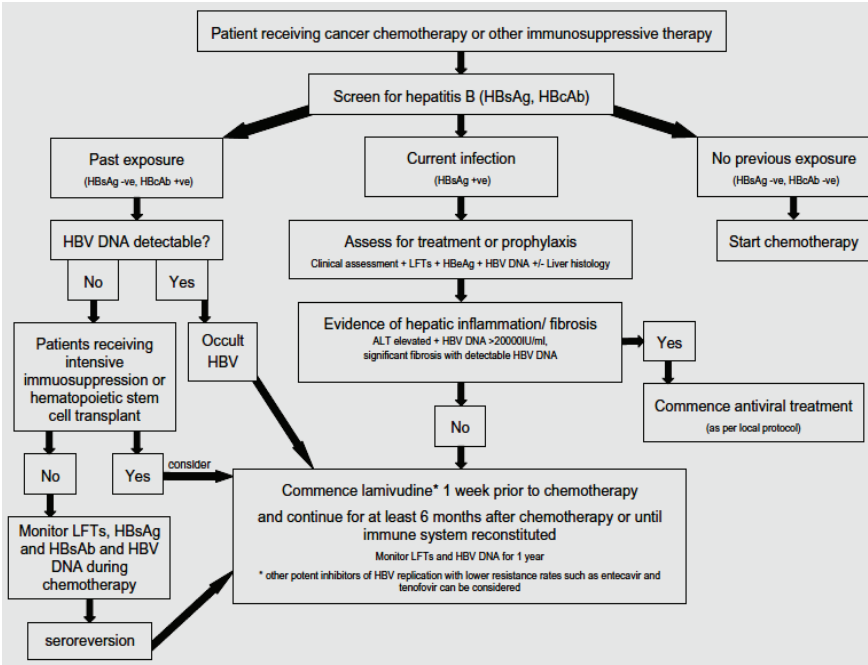
ปกติการให้วัคซีนไวรัสตับอักเสบบีใช้สูตร 0, 1 และ 6 เดือน สำหรับเข็มที่



ภาพที่ 5 แนวทางการป้องกันการเกิด reactivation ของไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดตามสถานะของ hepatitis B marker<sup>26</sup>

1-3 การเลื่อนให้เข็มที่ 3 ในคนปกติไปเป็น 1 ปีอาจเพิ่มระดับภูมิคุ้มกัน (anti-HBs level) ขึ้นได้ แต่บ่อยครั้งในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดการได้รับวัคซีนมักไม่มีเวลาพอที่จะให้ครบทั้ง 3 เข็ม ดังนั้นควรจะให้กระตุ้นภูมิคุ้มกันอย่างน้อย 2 เข็ม ห่างกันภายใน 3-4 สัปดาห์ ส่วนเข็มที่ 3 สามารถให้หลังจากการให้เคมีบำบัดครบไปแล้ว 2-3 เดือนได้<sup>26</sup>

การป้องกัน reactivation ของไวรัสตับอักเสบบีนั้นยังมีแนวทางอื่นๆ อีกดังเช่นในรายงานของ Lubel<sup>27</sup> ได้สรุปแนวทางปฏิบัติในผู้ป่วยที่ต้องได้รับยาเคมีบำบัดหรือยากดภูมิคุ้มกันไว้ (ภาพที่ 6) โดยกล่าวว่าผู้ป่วยที่พบว่ามี HBsAg positive ทั้งหมด (ทั้งผู้ป่วยที่อยู่ใน immune tolerance phase และ immune control phase) ควรเริ่มการรักษาแบบ pre-emptive therapy ด้วย lamivudine หรือเป็นยา anti-HBV nucleos(t)ide analogue 1 สัปดาห์ก่อนเริ่มยาเคมีบำบัด และควรให้ต่อ



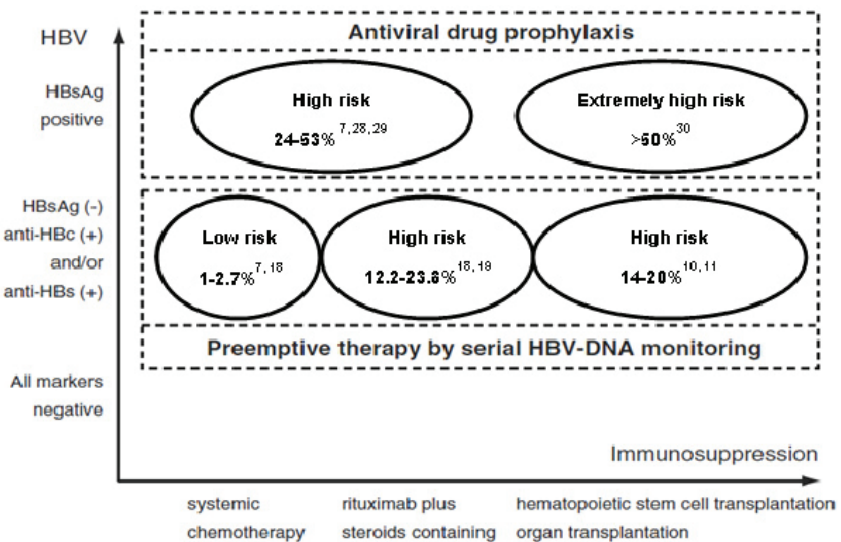
ภาพที่ 6 แนวทางการป้องกันการเกิด reactivation ของไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยที่ต้องได้รับยาเคมีบำบัดหรือยากดภูมิคุ้มกัน<sup>27</sup>

เนื่องจกกระทั่งหลังได้ยาเคมีบำบัดครบแล้วเป็นเวลา 6 เดือน โดยควรตรวจติดตาม HBV DNA และตรวจ lamivudine resistance ในกรณีที่มีการเพิ่มขึ้นของ HBV DNA 1 log<sub>10</sub> ถ้าพบว่าผู้ป่วยมีการดื้อยา lamivudine ควรเพิ่มยา adefovir หรือ เปลี่ยนเป็นยา tenofovir กรณีที่ผู้ป่วย HBsAg negative แต่พบ anti-HBc positive และจะต้องได้รับยาเคมีบำบัดขนาดสูงหรือได้ยากกลุ่ม rituximab ควรได้รับการตรวจ HBV DNA หากตรวจพบ HBV DNA อยู่ ควรได้รับการรักษาเช่นเดียวกับกลุ่มที่มี HBsAg positive หากตรวจไม่พบ HBV DNA ควรได้รับการตรวจติดตามอย่างต่อเนื่องในช่วงได้รับยาเคมีบำบัด ซึ่งในปัจจุบันยังไม่มีแนวทางที่ชัดเจนว่าควรจะมีระยะห่างในการตรวจติดตามอย่างไร แต่ควรจะตรวจ anti-HBs, HBsAg titers และ HBV DNA ในแต่ละรอบของการให้เคมีบำบัด กรณีผู้ป่วย anti-

HBc positive ที่จะต้องได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูก ควรให้ lamivudine เหมือนกับผู้ป่วยที่ HBsAg positive ไปเลย เนื่องจากมีโอกาสเกิดภาวะ seroreversion ได้ตามที่เคยปรากฏในรายงาน นอกจากนี้ Kusumoto<sup>20</sup> ยังได้สรุปโอกาสเกิด reactivation ของไวรัสตับอักเสบบีซึ่งขึ้นกับสถานะของ hepatitis B marker และความรุนแรงของ immunosuppression พร้อมทั้งสรุปแนวทางการป้องกันไว้ด้วย (ภาพที่ 7)

### การเกิด reactivation ของไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน ชนิด biological therapy

ปัจจุบันมีการใช้ยากดภูมิคุ้มกันที่เป็น biological therapy ได้แก่ infliximab, etanercept และ adalimumab มากขึ้นเพื่อรักษาโรคทางภูมิคุ้มกันต่างๆ เช่น ข้ออักเสบรูมาตอยด์ Crohn's disease แต่ข้อมูลเกี่ยวกับ reactivation ของ



ภาพที่ 7 โอกาสเกิด reactivation ของไวรัสตับอักเสบบีตามสถานะของ hepatitis B marker และความรุนแรงของ immunosuppression

ไวรัสตับอักเสบบียังมีไม่มากพอ ส่วนใหญ่เป็น case report

### 1. Infliximab

ส่วนใหญ่ใช้ในการรักษาโรค Crohn's disease, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, Still's disease และ psoriasis มีรายงานเป็น case report<sup>37</sup> และการรวบรวมรายงานของ case report<sup>38</sup> เกี่ยวกับผลข้างเคียงของยา infliximab ไว้ ในแง่ไวรัสตับอักเสบบีพบผู้ป่วยที่อยู่ในการศึกษาวิจัยเป็น inactive carrier 15 ราย มีตับอักเสบริ้ร้ง 4 ราย เป็น occult HBV infection 1 ราย และมีการติดเชื้อเดลต้าไวรัส (delta virus) 1 ราย รวม 21 ราย ผู้ป่วย 6 รายได้รับยา lamivudine ป้องกันและในจำนวนนี้ไม่มีรายใดเกิด reactivation เลย แต่ผู้ป่วยอีก 15 รายที่ไม่ได้รับการป้องกันด้วย lamivudine พบว่าเกิด reactivation ทุกราย (8 รายดีขึ้นหลังได้รับการรักษาด้วย lamivudine, 3 รายเกิดภาวะตับวายเสียชีวิต, 3 รายต้องหยุดยา infliximab, 1 รายหายเอง) โอกาสเกิด reactivation ของไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยที่ได้รับยา infliximab พบประมาณ 50-66% ใกล้เคียงกับในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดแบบปกติ ดังนั้นจึงแนะนำว่าควรให้ lamivudine ในผู้ป่วยที่จะต้องได้รับยา infliximab ที่พบเป็นพาหะไวรัสตับอักเสบบีเพื่อป้องกันการเกิด reactivation

### 2. Etanercept

มีรายงานการใช้นี้<sup>39</sup> น้อยกว่า infliximab มาก โดยมักเป็น case report ซึ่งจากการรวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับการเกิด reactivation ของไวรัสตับอักเสบบีหลังการใช้นี้ในผู้ป่วย 7 ราย (ผู้ป่วย 5 รายเป็น inactive carrier ผู้ป่วย 1 รายเป็นไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง และอีก 1 รายไม่ทราบผลไวรัสตับอักเสบบี) พบว่าเกิด reactivation ในผู้ป่วย 4 รายที่ไม่ได้รับยา lamivudine ก่อนที่จะได้ etanercept (ผู้ป่วย 3 รายตอบสนองดีต่อการรักษาด้วย lamivudine และอีก 1 รายอาการดีขึ้นโดยไม่ได้รับยารักษา) ส่วนผู้ป่วยอีก 3 รายที่ได้รับการป้องกันโดยยา lamivudine ไม่พบ reactivation ของไวรัสตับอักเสบบีแต่อย่างใด รายงานชิ้นนี้สรุปว่า ยา etanercept สามารถทำให้เกิด reactivation ของไวรัสตับอักเสบบีได้รุนแรงน้อยกว่ายา infliximab





### 3. Adalimumab

มีรายงาน<sup>40,41</sup> เกี่ยวกับการใช้ในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบี เป็น case report เพียง 3 รายที่เป็นพาหะไวรัสตับอักเสบบี โดยได้รับยา adalimumab เพื่อรักษาโรคเรื้อมาตอยด์ พบว่าผู้ป่วย 1 รายได้รับยา lamivudine ป้องกันไว้ก่อนและไม่เกิด reactivation ของไวรัสตับอักเสบบี อีกสองรายไม่ได้รับยา lamivudine พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของปริมาณ HBV DNA ในผู้ป่วย 1 รายซึ่งคงที่ตลอด 2 ปีของการรักษาด้วย adalimumab โดยไม่มีการอักเสบของตับ ส่วนอีกรายไม่พบ reactivation ของไวรัสตับอักเสบบี

### การรักษาเมื่อเกิด reactivation ของไวรัสตับอักเสบบีหลังได้รับยากดภูมิคุ้มกัน

การเกิด reactivation ของไวรัสตับอักเสบบี อาจไม่ทำให้ผู้ป่วยมีอาการใดๆ หรืออาจทำให้เกิดตับอักเสบนรุนแรงจนเกิดภาวะตับวายและเสียชีวิตได้ถึง 20-30% แม้ในปัจจุบันยังไม่มีคำแนะนำที่เป็นแนวทางปฏิบัติชัดเจน แต่ The European Association for the Study of the Liver (EASL)<sup>42</sup> ได้ให้คำแนะนำว่า ในผู้ป่วยที่กำลังจะได้รับยาเคมีบำบัดหรือเปลี่ยนถ่ายไขกระดูกทุกรายควรตรวจ HBV serology ตามที่ได้กล่าวไปในตอนต้น หากพบ HBsAg positive ควรให้ยาป้องกัน ส่วนกรณีที่เป็น Anti-HBc positive เพียงอย่างเดียวและตรวจไม่พบ HBV DNA ควรตรวจติดตามค่าการทำงานของตับ ค่า ALT และ HBV DNA อย่างต่อเนื่อง

สำหรับการรักษาหลังเกิด reactivation แล้วนั้น ยา lamivudine เป็นยาที่ใช้มากที่สุด<sup>26</sup> และมีความปลอดภัยในการรักษาผู้ป่วยที่เกิด reactivation รุนแรง<sup>43</sup> อย่างไรก็ตาม พบว่าการพยากรณ์โรคไม่ดีหากเกิดภาวะ hepatic decompensation แล้ว ยิ่งไปกว่านั้น การที่ผู้ป่วยได้รับยากดภูมิคุ้มกันเป็นเวลานานตลอดชีวิตโดยเฉพะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ ทำให้จะต้องได้รับยา lamivudine เป็นเวลานานด้วย อาจเกิดปัญหาการดื้อยาซึ่งอาจทำให้เกิด reactivation ของไวรัสตับอักเสบบีขึ้นมาได้

ต่อมาเมื่อเริ่มมียา entecavir ซึ่งได้รับการรับรองในการรักษาไวรัสตับอักเสบบี<sup>44</sup> และพบการเกิดภาวะดื้อยาน้อยกว่า lamivudine มาก ได้มีรายงานการ

ใช้ยา entecavir ในการรักษา reactivation ของไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน Brost<sup>45</sup> ได้รวบรวม case report ของผู้ป่วย 4 รายที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันและเกิด reactivation ของไวรัสตับอักเสบบี พบว่าสามารถใช้ยา entecavir รักษา reactivation ของไวรัสตับอักเสบบีได้อย่างมีประสิทธิภาพเช่นเดียวกับในรายงานของ Sanchez<sup>46</sup> นอกจากนี้ยังปลอดภัยโดยไม่พบว่ามึผลข้างเคียงที่ทำให้เกิดภาวะ lactic acidosis ดังที่เคยมีรายงานในการใช้ยา entecavir ของ Lange<sup>47</sup>

## เอกสารอ้างอิง

1. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection-natural history and clinical consequence. *N Engl J Med* 2004;350:1118-29.
2. Wands JR, Chura CM, Roll FJ, Maddrey WC. Serial studies of hepatitis-associated antigena dn antibody in patients receiving antitumor chemotherapy for myeloproliferative and lymphoproliferative disorder. *Gastroenterology* 1975;68:105-12.
3. Alexopoulos CG, Vaslaimaizis M, Hatzidimitriou G. Prevalence of hepatitis B virus marker positivity and evolution of hepatitis B virus profile, during chemotherapy, in patients with solid tumours. *B J Cancer* 1999;81:69-74.
4. Yeo W, Chan PK, Zhong S, Ho WM, Steinberg JL, Tam JS, et al. 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;62:229-307.
5. Liang R, Lau GKK, Kwong YL. Chemotherapy and bone marrow transplantation for cancer patients who are also chronic hepatitis B carriers: a review of the problem. *J Clin Oncol* 1999;17:394-8.
6. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: Update 2009. *Hepatology* 2009; 50:661-2.
7. 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.



8. Rehermann B, Ferrari C, Pasquinelli C, Chisari FV. The hepatitis B virus persist for decades after patients' recovery from acute viral hepatitis despite active maintenance of cytotoxic T-lymphocyte response. *Nat Med* 1996;2:1104-8.
9. Leung NWY, Tam JAL, Lau GTC, Leung TWT, Lau WY, Li AKC. Hepatitis B virus DNA in peripheral blood leucocytes-a comparison between hepatocellular carcinoma and other hepatitis B virus-related chronic liver disease. *Cancer* 1994; 73:1143-8.
10. 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 pre-transplant anti-HBs and anti-HBc. *Transplantation* 1998;66:616-9.
11. 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.
12. Yeo W, Johnson PJ. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. *Hepatology* 2006;43:209-20.
13. Goyama S, Kanda Y, Nannya Y, Kawazu M, Takeshita M, Niino M, et al. Reverse seroconversion of hepatitis B virus after hematopoietic stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma* 2002;43:2159-63.
14. Knoll A, Boehm S, Hahn J, Holler E, Jilg W. Reactivation of resolved hepatitis B virus infection after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004;33:925-9.
15. Hui CK, Cheung WW, Au WY, Lei AK, Zhang HY, Yueng YH, et al. Hepatitis B reactivation after withdrawal of preemptive lamivudine in patients with haematological malignancy on completion of cytotoxic chemotherapy. *Gut* 2005; 54:1597-603.
16. Cheng AL, Hsiung CA, Su IJ, Chen PJ, Chang MC, Tsao CJ, et al. Lymphoma Committee of Taiwan Cooperative Oncology Group. Steroid-free Chemotherapy decrease risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in HBV-carriers with lymphoma. *Hepatology* 2003;37:1320-8.



17. Dervite K, 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; 344:68-9.
18. Hui CK, Cheung WW, Zhang HY, Au WU, 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.
19. Yeo W, Chan TC, Leung NW, Lam WY, Mo FK, Chu MT, 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. Kusumoto S, Tanaka Y, Mizokami M, Ueda R. Reactivation of hepatitis B virus following systemic chemotherapy for malignant lymphoma. *Int J Hematol* 2009; 90:13-23.
21. Matsue K, Kimura S, Takanashi Y, Iwama K, Fujiwara H, Yamakura M, et al. Reactivation of hepatitis B virus after rituximab-containing treatment in patients with CD20-positive B-cell lymphoma. *Cancer* 2010;116:4769-76.
22. Wachs ME, Amend WJ, Ascher NL, Bretan PN, Emond J, Lake JR, et al. The risk of transmission of hepatitis B from HBsAg(-), HBcAb(+), HBIgM(-) organ donors. *Transplantation* 1995;59:230-4.
23. 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.
24. Palmore TN, Shah NL, Loomba R. Reactivation of hepatitis B with reappearance of hepatitis B surface antigen after chemotherapy and immune suppression. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;10:1130-7.
25. Hoofnagle JH. Reactivation of hepatitis B. *Hepatology* 2009;49:S156-65.
26. Lalazar G, Rund D, Shouval D. Screening, prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with hematological malignancies. *Br J Haematol* 2007;136:699-712.



27. Lubel JS, Angus PW. Hepatitis B reactivation in patients receiving cytotoxic chemotherapy: Diagnosis and management. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:864-71.
28. 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.
29. Yeo W, Chan PK, Ho WM, Zee B, Lam KC, Lei KL, et al. Lamivudine for the prevention of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B s-antigen seropositive cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22:927-34.
30. Lau GK, Liang R, Chiu EK, Lee CK, Lam SK. Hepatic events after bone marrow transplantation in patients with hepatitis B infection: a case controlled study. *Bone Marrow Transplant* 1997;19:795-9.
31. Kusumoto S, Tanaka Y, Ueda R, Mizokami M. Reactivation of hepatitis B virus following rituximab-plus-steroid combination chemotherapy. *J Gastroenterol* 2011; 46:9-16.
32. Yeo W, Zee B, Zhong S, Chan PK, Wong WL, Ho WM, et al. Comprehensive analysis of risk factors associating with hepatitis B virus (HBV) reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Br J Cancer* 2004;90:1306-11.
33. Lau GK, Leung YH, Fong DY, AU WY, Kwong YL, Lie A, et al. High hepatitis B virus (HBV) DNA viral load as the most important risk factor for HBV reactivation in patients positive for HBV surface antigen undergoing autologous hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2002;99:2324-30.
34. Umemura T, Tanaka E, Kiyosawa K, Kumada H. Mortality secondary to fulminant hepatic failure in patients with prior resolution of hepatitis B virus infection in Japan. *Clin Infect Dis* 2008;47:e52-6.
35. Borentain P, Colson P, Coso D, Bories E, Charbonnier A, Stoppa AM, et al. Clinical and virological factors associated with hepatitis B virus reactivation in HBsAg-negative and anti-HBc antibodies-positive patients undergoing chemo-



- therapy and/or autologous stem cell transplantation for cancer. *J Viral Hepatol* 2010;17:807-15.
36. Ozasa A, Tanaka Y, Orito E, Sugiyama M, Kang JH, Hige S, et al. Influence of genotypes and precore mutations on fulminant or chronic outcome of acute hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2006;44:326-34.
  37. Esteve M, Saro C, Gonzalez-Huix F, Suarez F, Forne M, Viver JM. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. *Gut* 2004;53:1363-5.
  38. Manzano-Alonso ML, Castellano-Tortajada G. Reactivation of hepatitis B virus infection after cytotoxic chemotherapy or immunosuppressive therapy. *World J Gastroenterol* 2011;17:1531-7.
  39. Montiel PM, Solis JA, Chirinos JA, Casis B, Sanchez F, Rodriguez S. Hepatitis B virus reactivation during therapy with etanercept in an HBsAg-negative and anti-HBs-positive patient. *Liver Int* 2008;28:718-20.
  40. Kaur PP, Chan VC, Berney SN. Histological evaluation of liver in two rheumatoid arthritis patients with chronic hepatitis B and C treated with TNF-alpha blockage: case reports. *Clin Rheumatol* 2008;27:1069-71.
  41. Li S, Kaur PP, Chan V, Berney S. Use of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) antagonists infliximab, etanercept and adalimumab in patients with concurrent rheumatoid arthritis and hepatitis B or hepatitis C: a retrospective record review of 11 patients. *Clin Rheumatol* 2009;28:787-91.
  42. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;50:227-42.
  43. Tillmann HL, Hadem J, Leifeld L, Zachou K, Canbay A, Eisenbach C, et al. Safety and efficacy of lamivudine in patients with severe acute or fulminant hepatitis B, a multicenter experience. *J Viral Hepat* 2006;13:256-63.
  44. Lai CL, Shouval D, Lok AS, Chang TT, Cheinquer H, Goodman Z, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1011-20.
  45. Brost S, Schnitzler P, Stremmel W, Eisenbach C. Entecavir as treatment for



- reactivation of hepatitis B in immunosuppressed patients. *World J Gastroenterol* 2010;43:5447-51.
46. Sanchez MJ, Buti M, Homs M, Palacios A, Rodriguez-Frias F, Esteban R. Successful use of entecavir for a severe case of reactivation of hepatitis B virus following polychemotherapy containing rituximab. *J Hepatol* 2009;51:1091-6.
47. Lange CM, Bojunga J, Hofmann WP, Wunder K, Mihm U, Zeuzem S, et al. Severe lactic acidosis during treatment of chronic hepatitis B with entecavir in patients with impaired liver function. *Hepatology* 2009;50:2001-6.