

# Multipl Miyelom ve Lenfomalı Kemoterapi Alan Hastalarda Hepatit B Virüsü Reaktivasyonu ve Aşı Başarısı ile İlişkili Faktörler

## Factors Associated with Hepatitis B Virus Reactivation and Vaccination Success in Patients Receiving Chemotherapy for Multiple Myeloma and Lymphoma

Ayşe Nilgün KUL<sup>1</sup>, Esra TURAN ERKEK<sup>1</sup>, Meliha NALÇACI<sup>1</sup>

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** Multipl miyelom veya lenfoma nedeniyle kemoterapi alan hastalarda hepatit B virüsü (HBV) reaktivasyonu ve aşı başarısı ile ilişkili faktörleri belirlemeyi ve preemptif tedavi başarısını değerlendirmeyi amaçladık.

**Hastalar ve Yöntem:** Bu retrospektif kesitsel çalışma Aralık 2012 ile Ocak 2014 tarihleri arasında yapılmıştır. Çalışmaya multipl miyelom (n= 39) veya lenfoma (n= 35) tanısı ile sistemik kemoterapi alan toplam 74 hasta dahil edilmiştir.

**Bulgular:** Ortalama yaş  $53.5 \pm 14.8$  yıldır. Reaktivasyon açısından takip edilen 28 hastanın dördünde reaktivasyon gözlemlendi. Dört hastanın hepsi başlangıçta HBsAg pozitif (p< 0.001). Aşılardan 46 hastanın sadece beşinde HBsAg (hepatit B virüs yüzey antijeni) antikor pozitifliği gözlemlendi. HBV reaktivasyonu gelişen hastaların dördü de profilaktik lamivudin tedavisi alan hastalardı. Bu hastaların profilaktik tedavi rejimi değiştirildikten sonra HBV-DNA (hepatit B virüs deoksiribonükleik asit) ve alanin aminotransferaz (ALT) seviyeleri normale döndü ve karaciğer yetmezliği, ölüm gözlemlenmedi.

**Sonuç:** HBsAg pozitif multipl miyelom veya lenfoma hastalarında kemoterapi öncesi HBsAg pozitifliği HBV reaktivasyonu ile ilişkili bulundu. Düzenli aralıklarla HBV-DNA takibi, kemoterapi sırasında HBV reaktivasyonunun erken tespiti ve antiviral tedavinin erken başlatılması açısından faydalı olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Hepatit B virüsü reaktivasyonu; Multipl miyelom; Lenfoma; Kemoterapi; Hepatit B virüsü yüzey antijeni

### ABSTRACT

**Objective:** We aimed to determine factors associated with hepatitis B virus (HBV) reactivation and vaccination success, and to evaluate the success of preemptive treatment in patients who received chemotherapy for multiple myeloma or lymphoma.

**Patients and Methods:** This retrospective cross-sectional study conducted between December 2012 and January 2014. A total of 74 patients, who received systemic chemotherapy with a diagnosis of multiple myeloma (n= 39) or lymphoma (n= 35) were included in the study.

**Results:** The mean age was  $53.5 \pm 14.8$  years. Reactivation was observed in four of the 28 patients followed for reactivation. All four patients were HBsAg positive at baseline (p< 0.001). Antibodies to HBsAg positivity was observed in only five of the 46 patients who received vaccination. All four of the patients who developed HBV reactivation were patients using prophylactic

**Makale atfı:** Kul AN, Turan Erkek E, Nalçacı M. Multipl miyelom ve lenfomalı kemoterapi alan hastalarda hepatit B virüsü reaktivasyonu ve aşı başarısı ile ilişkili faktörler. LLM Dergi 2023;7(1):20-28.

### Yazışma Adresi

Ayşe Nilgün KUL

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Hematoloji Bilim Dalı,  
İstanbul-Türkiye

**Geliş:** 20.10.2022 - **Kabul:** 03.03.2023

**E-posta:** dr.a.n.dursun@hotmail.com

lamivudine treatment. After changing the prophylactic treatment regimen of these patients, HBV-DNA and alanine aminotransferase levels normalized and none of these patients died.

**Conclusion:** In HBsAg-positive patients with multiple myeloma or lymphoma, pre-chemotherapy positivity for HBsAg was found to be associated with HBV reactivation. HBV-DNA monitoring at regular intervals may be useful for early detection of HBV reactivation and early initiation of antiviral therapy during chemotherapy.

**Key Words:** Hepatitis B virus reactivation; Multiple myeloma; Lymphoma; Chemotherapy; Hepatitis B virus surface antigen

## GİRİŞ

Hepatit B virüsü enfeksiyonu (HBV), dünyada en yaygın görülen kronik enfeksiyonlardan biri olup iki milyardan fazla kişi HBV enfeksiyonuna maruz kalmakta ve 350-400 milyon kronik HBV'li birey bulunmaktadır (1). Hematolojik maligniteli hastalar, kan ürünleri transfüzyonu, hastalık ve/veya tedaviyle ilişkili immünsupresyon nedeniyle HBV reaktivasyonu ve akut HBV enfeksiyonu için risk altındalardır (2). HBV reaktivasyon riski, immünsupresif tedavi yoğunluğu ile ilişkili olarak özellikle lenfoma, multipl miyelom ve B hücreli kronik lenfositik lösemi gibi hematolojik malign hastalıklarda daha yüksek gözlenmektedir. Kronik HBV taşıyıcılarının %20-72'sinde kemoterapiyle reaktivasyon görülmekte ve reaktivasyona bağlı karaciğer yetmezliğinden ölüm sıklığı %0-67 arasında değişmektedir. Antiviral tedavinin verilmediği veya geç verildiği olgularda HBV reaktivasyonuna bağlı ölüm oranları daha da yüksektir (3).

Bu yüzden, kemoterapi alacak hastalarda bireysel HBV reaktivasyon risklerini tanımlamak, tedavi seçenekleri açısından yüksek riskli tedavileri belirlemek ve aşının aktif maligniteli hastalarda başarısını değerlendirmek çok önemlidir. Risk faktörleri arasında; anti-HBs (hepatit B virüs yüzey antijen antikor) yokluğu, yüksek HBV-DNA düzeyi, yaş, cinsiyet, özgeçmişinde karaciğer hastalığı olması, anormal AST (Aspartat aminotransferaz)-ALT (Alanin aminotransferaz), yüksek Fe yükü, kalp yetmezliği, yüksek grade lenfoma, akut lösemi, LDH (Laktat dehidrogenaz) yüksekliği, yüksek Kİ-67, extranodal veya kemik iliği tutulumu, B semptomlarının olması, tedavi tipi açısından kullanılan kemoterapotik ilaçların özelliği sayılabilir. Bunların içinden kanıtlanmış olanları erkek cinsiyet, genç yaş, steroid içeren kemoterapi rejimleri ve antrasiklin kullanımınıdır. Yüksek HBV-DNA düzeyi en önemli faktör olarak kabul edilirken erkek cinsiyet ve yaş ise en az etkili faktörler olarak değerlendirilmiştir (4-8). Bazı kemoterapotik ajanların/protokollerin HBV reaktivasyonunu tetiklediği, özellikle glukokortikoid ve doksorubisin içeren protokollerde, glukokortikoidlerin, virüsün DNA'sında glukokortikoide yanıt veren bölge aracılığıyla HBV çoğalmasını hızlandırdığı (9-13), doksorubisinin ise HBV-DNA salınımını doğrudan ve doza bağımlı olarak uyardığı yönünde sonuçlar bildirilmiştir (6). Aşılana hastalarda; aktif malign hastalık ve kemoterapinin neden olduğu immünsupresyon nedeniyle,

%19.7 oranında serokonversiyon bildirilmiş olup, koruyucu düzeyde antikorlar ise sadece %10.5 oranında saptanmıştır (14,15). Oral yolla kullanılabilen yan etki profili açısından oldukça güvenli, nükleozid/nükleotid, analogları HBV-DNA sentezini engelleyerek HBV reaktivasyonu profilaksisi ve tedavisinde etkilerini gösterirler. Günümüzde lamivudin, entekavir, adefovir ve tenofovir bu amaçla kullanılan tedavi seçenekleridir (16-18). Reaktivasyon ile ilişkili faktörler üzerine birçok çalışma bulunmaktadır fakat daha sıklıkla araştırmacılar, belli rejimler ve ajanlar üzerine odaklanmışlardır (19,20). Bağışıklama başarısı, preemptif tedavi, etkinliği ve reaktivasyon sıklığını değerlendirmek üzerine yapılan çalışmalar az sayıdadır (7,21).

Bu çalışmada, bilinen reaktivasyon risk faktörlerini taramanın yanı sıra yeterli bağışık yanıt elde etmede kemoterapi ve aktif malignitenin rolünü ayrıca preemptif antiviral tedavinin, kemoterapi alan miyelom ve lenfoma hastaları üzerindeki etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık.

## HASTALAR ve YÖNTEM

Bu retrospektif kesitsel çalışma, Aralık 2012 ile Ocak 2014 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları/Hematoloji bölümü tarafından planlanmış ve yapılmıştır. Çalışma, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar etik kurul onayı alındıktan sonra başlatılmıştır. Tüm basamakları, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi İnsan Gönüllüleri üzerindeki tıbbi araştırmalarda belirlenen etik ilkeler doğrultusunda yapılmıştır. Çalışmaya katılan tüm hastalardan bilgilendirilmiş gönüllü olur formu alınmıştır.

### Hasta Popülasyonu

Hematoloji polikliniğine başvuran multipl miyelom (n= 39) ve lenfoma (n= 35) tanılı, yaşları 18 ile 79 aralığında değişen, Uluslararası Miyelom Çalışma Grubunun (IMWG) belirlediği tanı kriterlerini karşılayıp multipl miyelom tanısı alan (22) ve biyopsi ile kanıtlanmış Hodgkin ve Non-Hodgkin lenfoma tanılı toplam 74 hasta çalışmaya dahil edilmiştir (23,24). Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans skoru 3-4 olup sistemik kemoterapi için uygun olmayan, amiloidozis veya soliter plasmositom tanılı olan, sadece radyoterapi gören veya düşük grade Non-Hodgkin lenfoma tanısı olup tedavi endikasyonu

olmayan hastalar ile HCV (hepatit C virüsü), HIV (Human immunodeficiency virus) pozitifliği, sekonder malignitesi, ciddi komorbiditesi olan ve başka hastalıkları nedeniyle immünsupresif ajanlar kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Ayrıca kronik karaciğer hastalığı olan ve/veya bazal ALT, AST, GGT (Gama glutamil transpeptidaz) ve ALP (Alkalen fosfataz) düzeyleri normal sınırların üzerinde olan hastalar da çalışmaya dahil edilmemiştir.

### Veri Toplanması

Hastaların demografik verileri, laboratuvar sonuçları, fizik muayene bulguları ve takipleri ile ilgili verilere hastane veri tabanı kayıtlarından ve dosya kayıtlarından ulaşılmıştır.

### Serolojik Sınıflama ve Takip

Kılavuzların önerileri doğrultusunda, tüm kemoterapi adayı hastalarda, tanı anında ve kemoterapi öncesinde; HBsAg, hepatit B yüzey antijen antikoru (anti-HBs), hepatit B kor antikoru (anti-HBc), anti-HCV, anti-HIV'i içeren serolojik parametreler çalışılmıştır. Sarılık, sağ üst kadranda ağrısı, bulantı ve kusma gibi şikayetler açısından yakın takip edilerek, tedavi öncesi ölçülen bazal aminotransferazlar, alkalen fosfataz, gama glutamil transpeptidaz, total/direkt/indirekt bilirubin ve HBV-DNA düzeyleri her kemoterapi siklusu öncesi tekrarlanarak takip edilmiştir.

Serolojik parametrelerine göre hastalar, belirlenen beş gruptan biri içine dahil edilmiştir.

Bu gruplar:

Grup 1 (n= 4): HBsAg (+) hastalar, kronik hepatit B taşıyıcılığı olan hastalar

Grup 2 (n= 36): HBsAg (-), anti-HBs (-) ve anti-HBc IgG (-) olan hastalar

(Hepatit B virüsü ile karşılaşmamış ve/veya hepatit B aşılmasına rağmen yeterli antikor yanıtı oluşturamamış hastalar)

Grup 3 (n= 10): HBsAg (-), anti-HBs (+) ve anti-HBc IgG (-) hastalar

(Hepatit B virüsü ile karşılaşmamış, aşılama sonrasında yeterli antikor yanıtı oluşturan hastalar)

Grup 4 (n= 11): HBsAg (-), anti-HBs (-) ve anti-HBc IgG (+)

(Hepatit B virüsü ile karşılaşmış fakat yeterli düzeyde koruyucu antikor geliştirememiş hastalar)

Grup 5 (n= 13): HBsAg (-), anti-HBs (+) ve anti-HBc IgG (+)

(Hepatit B virüsü ile karşılaşmış ve yeterli koruyucu antikor düzeyi oluşturmuş olan hastalar)

Grup 1, 4, ve 5'teki hastalar; rutin karaciğer fonksiyon testlerine ek olarak HBV-DNA düzeyleri ile takip edildi, ayrıca grup 1'deki hastalara, preemptif antiviral tedavi olarak 100 mg lamivudin tedavisi başlandı. İkinci gruptaki hastalar aşılama programına dahil edildi. Grup 3'teki hastalardaysa ALT, AST, ALP, GGT, bilirubin düzeyleri ile takibe devam edildi. Dördüncü gruptaki hastalardan HBV-DNA'sı negatif olan hastalar da (n= 11) aşılama programına alındı. Tüm hastalar, test sonuçlarına göre değerlendirilerek kemoterapi onayı verildi. Takipler sırasında yeterli düzeyde koruyucu antikor (anti-HBs) düzeyi geliştiren hastalar grup 3'e dahil edilerek kontrollerinde görüldü (n= 5).

### Laboratuvar Analizleri

Venöz kan örnekleri, antekübital venden alınarak, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Viroloji Bilim Dalı ve İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarlarında çalışıldı. AntiHBs, HBsAg, antiHBc IgG testleri mikro enzim-linked immünosorbent (ELISA) yöntemiyle, HBV-DNA ise polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemiyle çalışılmıştır. Mikro ELISA yönteminde, sandwich prensibine dayanan solid fazlı bir enzim immünokiti kullanılmıştır. Kantitatif immünojenetikler arasında yer alan antijen-antikor etkileşmesine dayanan bu yöntemle, alkalen fosfataz veya peroksidaz gibi bir enzimle, substrat renkli ürünlere dönüştürülmüş, 30 dakika içinde hassas bir spektrofotometre ile kontrollerin ve test örneklerinin 450/620-690 nm'de absorbansları ölçülmüştür.

HBV-DNA ölçümünde, hastadan alınan kan örnekleri 4000 rpm'de beş dakika santrifüj edilmiştir. Elde edilen serumlar test çalışılincaya kadar -80°C'de saklanmıştır. Kantitatif HBV-DNA testi COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman 96 sistemi (Roche) ile kit prosedürüne uygun şekilde çalışılmıştır. Kitin alt saptama sınırı 20 IU/mL, dinamik ölçüm aralığı 20 IU/mL-170.000.000 IU/mL arasındadır (1 IU/mL= 5.82 kopya/mL).

Tüm biyokimyasal (Sysmex XE-5000, Japonya), serolojik (Roche Cobas E601; İsviçre) ve moleküler (Roche Cobas AmpliPrep®/Cobas TaqMan; ABD) ölçümler, üretici firmanın tavsiyelerine uygun olarak çalışılmıştır.

### Hasta Yönetimi

Hodgkin lenfoma tanılı hastalar, ABVD protokolü [adriblastina 25 mg/m<sup>2</sup> birinci ve 15. günler, bleomisin 10 mg/m<sup>2</sup> birinci ve 15. günler, Vinblastin 6 mg/m<sup>2</sup> birinci ve 15. günler, deticene 375 mg/m<sup>2</sup>, İV (intravenöz)] birinci ve 15. günlerde, 30 günde bir kür, toplamda 6-8 kür tamamlanacak şekilde verilmiştir. Non-Hodgkin lenfoma tanılı hastalar, R-CHOP protokolü (rituksimab 375 mg/m<sup>2</sup> birinci gün, siklofosamid 750 mg/m<sup>2</sup> ikinci gün, doksorubisin 50 mg/m<sup>2</sup> ikinci gün, vinkristin 1.4 mg/m<sup>2</sup> ikinci gün İV, pred-

nizolon 100 mg/gün oral beş gün süreyle) ile 21 günde bir, toplam 6-8 kür uygulanmıştır. Hgb değerleri >8 gr/dL, mutlak nötrofil sayısı  $>1.5 \times 10^3/\mu\text{L}$ , trombosit sayısı  $>20 \times 10^3/\mu\text{L}$  üzerinde olan, karaciğer fonksiyon testlerinde ve HBV-DNA düzeylerinde reaktivasyon kriterlerini karşılayan değişiklikler olmayan hastalara bir sonraki kür verilmiştir. Multipl miyelom hastalarının bir kısmına, VD (bortezomib + deksametazon) protokolü (bortezomib 1.3 mg/m<sup>2</sup> birinci, dördüncü, sekizinci ve 11. günler İV, 40 mg/gün birinci, ikinci, dördüncü, beşinci, sekizinci, dokuzuncu, 11. ve 12. günler), 21 günde bir verilmiştir. Multipl miyelom tanılı hastaların bir kısmı ise RD (lenalidomid 10-25 mg oral, 21 gün boyunca, deksametazon 40 mg/hafta üç hafta boyunca) protokolü ile 28 günde bir olacak şekilde tedavi almıştır. VD protokolünü alan miyelom hastalarına, tedavi protokollerine ek olarak, asiviral 200 mg/gün herpes zoster profilaksisi verilmiştir. Grup 1 ve 4'teki hastalara, preemptif HBV profilaksisi olarak 100 mg/gün lamivudin verilmiştir. Lamivudin tedavisi altında hepatit B reaktivasyonu gelişen hastalarda, preemptif tedaviye 0.5 mg/gün dozunda entekavir ile devam edilmiştir. Reaktivasyon gelişen hastalarda, HBV-DNA düzeyleri negatifleşinceye veya 2000 copya/mL altına ininceye kadar kemoterapiye ara verilmiştir. Multipl miyelom hastaları, VCD (bortezomib + siklofosamid + deksametazon) ve VRD (bortezomib + lenalidomid + deksametazon) gibi üçlü kombinasyon tedaviler almamıştır. Bunun sebebi, devletin sağlık uygulama politikasıdır. Çalışma yürütüldüğü dönemde, ilk sıra tedavide bortezomib + deksametazon kombinasyonu ile ödenmektedir.

### Aşılama Prosedürü

Anti-HBs negatif olan ve aşılama için gönüllü olan 47 hasta aşılama programına alınmıştır. Aşılama programına alınan hastalar sıfırıncı, birinci ve altıncı aylarda, tek doz, 20 mg/1 mL saflaştırılmış hepatit B yüzey antijeni ile İM (intramüsküler) yoldan aşılanmıştır. Aşılama tarihleri kemoterapiden en az bir hafta önce veya sonra olacak şekilde planlanmıştır. Aşı uygulaması kemoterapi sürecinde herhangi bir aksamaya sebep olmamıştır. Bağışıklama yanıtı, son aşılamadan iki ay sonra anti-HBs titreleri bakılarak değerlendirilmiş, anti-HBs titresi  $>10\text{mLU/mL}$  olan hastalar, koruyucu antikor pozitif olarak tanımlanmıştır. İmmünsuprese hastalarda bazı çalışmalar çift doz aşılama (40 mg) önermektedir fakat dünyada ve ülkemizde bağışıklığı baskılanmış erişkinlerde uygulanmış aşılama ve bunların aşıya verdikleri yanıtlarla ilgili yeterli veri bulunmamaktadır (3).

### Reaktivasyon Kriterleri

HBV reaktivasyonu, fizik muayene, ALT, AST, ALP, GGT ve HBV-DNA düzeyleri ile takip edilmiştir. ALT düzeylerindeki ani olarak oluşan ve normal üst sınırın beş katından fazla olan artış ya da bazal ALT düzeylerinde üç kattan fazla olan artış, HBV-DNA düzeyinin daha önce negatifken ölçü-

lebilir düzeylere gelmesi ya da bazal düzeyden 10 kattan daha fazla bir artış olması reaktivasyonla uyumlu olarak kabul edilmiştir (3). Grup 1, 4 ve 5'teki toplam 28 hasta HBsAg ve anti-HBc IGG pozitifliği nedeniyle hepatit B reaktivasyonu açısından diğer hastalara göre risk faktörü taşımaktadır.

### İstatistiksel Analiz

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama  $\pm$  SD (standart sapma) ve ortanca (minimum-maksimum) değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile kontrol edilmiştir. Nicel verilerin analizinde Mann-Whitney U testi, niteliksel verilerin analizinde ki-kare testi, test koşulları sağlanmadığında Fischer testi kullanılmıştır. Tekrarlayan ölçümlerde Wilcoxon testi ve MC Nemar testi kullanılmıştır. Tüm analizlerde Windows için IBM SPSS Versiyon 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) programı kullanılmış olup, anlamlılık için p değeri eşiği  $<0.05$  olarak tanımlanmıştır.

### BULGULAR

1- Çalışmaya katılan 41 erkek ve 33 kadından oluşan toplam 74 hastanın yaş ortalaması  $53.5 \pm 14.8$  idi. Demografik özellikleri, serolojik parametreleri ile ilgili dağılımlarını ve aldığı tedavi kolunu gösteren bilgiler ayrıca tabloda özetlendi (Tablo 1).

**Tablo 1. Tanı anında hastaların demografik, serolojik ve tanısal özellikleri**

Değişkenler	Total (n= 74)
Yaş	53.5 $\pm$ 14.8
Cinsiyet	
Erkek	41 (%55.4)
Kadın	33 (%44.6)
Tanı	
Lenfoma (Hodgkin lenfoma (n= 13), Non-Hodgkin lenfoma (n= 22))	35 (%47.3)
Multipl miyelom	39 (%52.7)
Tanı anındaki serolojik ve moleküler testler	
HBsAg pozitifliği	4 (%5.4)
Anti-HBc IgG pozitifliği	27 (%36.5)
Anti-HBs pozitifliği	23 (%31.1)
HBV-DNA pozitifliği	0 (%0.0)
Kemoterapi protokol içerikleri	
Antrasiklin	13 (%17.6)
Bortezomib + Glukokortikoid	35 (%48.6)
Lenalidomid + Glukokortikoid	4 (%5.4)
Rituximab + Antrasiklin + Glukokortikoid	22 (%29.7)
Preemptif tedavi (lamivudin)	15 (%21.3)

\*Veriler, sürekli değişkenler için ortalama  $\pm$  SD, kategorik değişkenler için frekans (yüzde) olarak verilmiştir.

Tablo 2. Reaktivasyon olan ve olmayan hastaların özellikleri

Değişkenler	Reaktivasyon		p
	Negatif (n= 24)	Pozitif (n= 4)	
Yaş	56.8 ± 13.9	54.0 ± 13.5	0.635
Cinsiyet			
Erkek	14 (58.3%)	1 (25.0%)	0.311
Kadın	10 (41.6%)	3 (75.0%)	
Tanı			
Lenfoma	11 (45.8%)	3 (75.0%)	0.280
Multipl miyelom	13 (54.1%)	1 (25.0%)	
Serolojik testler			
HBsAg	0 (0.0%)	4 (100.0%)	<0.001
Anti-HBc IgG	24 (100.0%)	3 (75.0%)	0.143
Anti-HBs	13 (54.1%)	0 (0.0%)	0.102
HBV-DNA pozitifliği (tanı)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	N/A
HBV-DNA pozitifliği (reaktivasyon)	0 (0.0%)	4 (100.0%)	<0.001
ALT (tanı) (U/L)	25.4 ± 18.7	25.3 ± 13.3	0.590
ALT (reaktivasyon) (U/L)	21.5 ± 15.1	27.5 ± 21.5	0.728
Kemoterapi protokol içerikleri			
Antrasiklin	3 (12.5%)	0 (0.0%)	1.000
Bortezomib + Glukokortikoid	12 (50.0%)	1 (25.0%)	0.280
Lenalidomid + glukokortikoid	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1.000
Rituximab + Antrasiklin + Glukokortikoid	8 (33.3%)	3 (75.0%)	0.269

\*HBV reaktivasyonu olan hastalar: Non-Hodgkin lenfoma (n= 3) Rituximab + Antrasiklin + Glukokortikoid, multipl miyelom (n= 1) Bortezomib + Glukokortikoid.

Hepatit B virüsü ile karşılaştığı tespit edilen 28 hastanın (grup 1, grup 4, grup 5) 4'ünde (%14) HBV reaktivasyonu gözlemlendi. Reaktivasyon gözlenen dört hastanın tümü HBsAg pozitifliği olan ve yeterli koruyucu antikoru olmayan hastalardan oluşmaktaydı, HBsAg pozitifliği ile HBV reaktivasyon ilişkisinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ( $p < 0.001$ ). Reaktivasyon gelişen dört hastanın ikisinde (HBV-DNA elevasyonu), ayrıca ALT düzeylerinde de reaktivasyon açısından kriterleri karşılayan yükselmeler gözlemlendi. Reaktivasyon gözlenen ve gözlenmeyen gruplar arasında, yaş, cinsiyet, tanı, tanıdaki bazal ALT düzeyi, kemoterapi protokolleri ve mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (Tablo 2).

2- Koruyucu düzeyde anti-HBs pozitifliği (anti-HBs >10 mLU/mL), aşılanan 46 hastanın beşinde (%11) gözlemlendi. Aşılanma sonrası yeterli antikor yanıtı oluşturan ve oluşturmayan hastaların yaş, cinsiyet, tanı, tedavi rejimi ve mortalite açısından benzer olduğu gözlemlendi (Tablo 3).

3- Preemptif 100 mg lamivudin tedavisi altında HBV reaktivasyonu gelişen dört hastada, lamivudin tedavisinin entekavir 0.5 mg ile değiştirilmesi sonrasında, HBV-DNA ve ALT düzeylerinin normale döndüğü gözlemlendi. HBV reaktivasyonu, hastalarımızda karaciğer yetmezliği veya ölümlerle sonuçlanmadı.

## TARTIŞMA ve SONUÇ

Hematolojik maligniteli hastalar kan ürünleri transfüzyonu, hastalık ve/veya tedaviyle ilişkili immünsupresyon nedeniyle HBV reaktivasyonu ve akut HBV enfeksiyonu için risk altındalardır (26). Bu çalışmada, hastalarımızda HBV reaktivasyonu, aşılama başarısı ve preemptif tedavinin etkileri ile ilişkili faktörleri araştırmayı amaçladık. Çalışmamızda, HBV reaktivasyonu ile ilişkili en önemli faktörün kemoterapi öncesi HBsAg pozitifliği olduğu saptanmış ve HBV-DNA'nın reaktivasyon belirteci olarak ALT'ye göre daha duyarlı olduğu gözlemlenmiştir. Analiz edilen parametrelerin hiçbirisi aşılama başarısı ile ilişkili bulunmamıştır (kemoterapi rejimi de dahil). Sonuç olarak, lamivudin tedavisine rağmen tüm HBsAg pozitif hastalarda reaktivasyon gelişmiştir.

Kemoterapiye bağlı HBV reaktivasyonu, sitotoksik ve immünsupresif tedavinin iyi bilinen bir komplikasyonudur (27,28). Adaptif immün sistemin, immünsupresif tedavilerle baskılanması HBV reaktivasyonunu kolaylaştırabilmektedir (29). Bu çalışmada, hastalarda tedavi öncesi mevcut olan HBsAg pozitifliği, HBV reaktivasyonu ile ilişkili bulunmuştur. Sonuçlarımızı destekleyen çalışmalar, hematolojik maligniteli hastalarda HBsAg pozitifliğinin HBV reaktivasyonu açısından kanıtlanmış yüksek bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (3,6,7). Bu çalışmada, reaktivasyon açısından kemote-



**Tablo 3. Aşılama sonrası hastalarda anti-HBs pozitifliği**

Değişkenler	Aşılama sonrası anti-HBs		p
	Negatif (n= 41)	Pozitif (n= 5)	
Yaş	55.6 ± 14.0	55.0 ± 11.7	0.659
Cinsiyet			
Erkek	24 (%58.5)	3 (%60.0)	0.950
Kadın	17 (%41.5)	2 (%40.0)	
Tanı			
Lenfoma [HL (n= 2), NHL (n= 0)]	19 (%46.3)	2 (%40.0)	0.788
Multipl miyelom	22 (%53.7)	3 (%60.0)	
Kemoterapi protokol içerikleri			
Antrasiklin	6 (%14.6)	2 (%40.0)	0.203
Bortezomib + Glukokortikoid	20 (%48.8)	3 (%60.0)	0.636
Lenalidomid + Glukokortikoid	2 (%4.9)	0 (%0.0)	1.000
Rituximab + Antrasiklin + Glukokortikoid	13 (%31.7)	0 (%0.0)	0.301

HL: Hodgkin lenfoma, NHL: Non-Hodgkin lenfoma.

rapı rejimleri arasında fark bulunmamıştır. Ancak bazı kemoterapotikler ve glukokortikoid kullanımının güçlü risk faktörleri olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur (19,20,30-32). Hsu ve ark., antrasiklinlerin doğrudan ve doza bağımlı olarak Hep G2 den türetilen 2.2.15 hücre dizisinde HBV-DNA salınımına yol açtığını göstermiştir (30). Yine bir dizi çalışma, hematolojik maligniteli hastalarda rituksimab içeren kemoterapi rejimlerinin HBV reaktivasyonu açısından bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (19,20,32). Son yıllarda, lenalidomid, bortezomib, ibrutinib, daratumumab gibi miyelom ve lenfoma hastalarında kullanılan yeni moleküllerle de HBV reaktivasyonu geliştiğini bildiren çalışmalar yayınlanmıştır (10,12,13). Bunlara ek olarak, steroid içeren kemoterapi rejimlerinde, steroid içermeyen rejimlere oranla HBV reaktivasyonu daha yüksek oranda gözlenmektedir (29). Bizim çalışmamızda, kemoterapi rejimleri ile HBV reaktivasyonu ilişkisi açısından anlamlı bir ilişki gözlemlenmemiştir. Bunun sebepleri; ilk olarak reaktivasyonu olan hasta sayısının çok sınırlı olması böylece istatistiksel analizin doğruluğunu azaltmış olmasıdır. Ayrıca, kemoterapi alan hasta sayısının düşük olması ve hastaların dağılımının homojen olmaması çalışmamız açısından bir dezavantaj oluşturmuştur. Serumda HBV-DNA pozitifliği veya elevasyonu, hepatit B reaktivasyonunun geliştiğini gösteren en değerli ipuçlarından biridir (30). Bu çalışmada, HBV-DNA pozitifliği olan dört hastanın sadece ikisinde ALT değerlerinin beklenen reaktivasyon kriterlerine ulaştığı görülmüştür. Yukarıda belirtilen tüm sonuçlar, kemoterapi alan yüksek riskli tüm hematolojik maligniteli hastaların kemoterapi öncesi HBsAg ve kemoterapi öncesi ve sırasında HBV-DNA ile reaktivasyon açısından takip edilmesi gerektiği sonucunu desteklemektedir.

Hem aktif hem de kronik enfeksiyonlara ve HBV'nin reaktivasyonuna karşı korunmanın en etkili yolu, aşılama veya virüse doğrudan maruz kalma yoluyla oluşan koruyucu antikorlar oluşturmaktır (26,33). Han ve ark., anti-HBc IGG pozitifliği olan hastalarda reaktivasyon riskinin, anti HBc IGG negatif olan hastalara oranla daha yüksek olduğunu ve anti-HBs kaybının veya yokluğunun ise HBV reaktivasyonu açısından bağımsız ve güçlü bir risk faktörü olduğunu üzerinde durmuştur (5). Güncel bir meta-analizin sonuçları da anti-HBs pozitifliğinin HBV reaktivasyonundan korunmada pozitif yönde etkisi olduğunu göstermiştir (33). Anti-HBs pozitifliğinin önemi çalışmamızda da ortaya konmuştur, sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da anti-HBs pozitif hastaların hiçbirinde reaktivasyon görülmemesi dikkat çekicidir. Bu istatistiksel anlamsızlığın nedeni hasta sayısının azlığı olabilir. Kemoterapi alan, bağışıklığı baskılanmış hastalarda HBV aşısının etkinliği ile ilgili birçok çalışma vardır (14,34,35). Bir vaka-kontrol çalışmasının sonuçları, malignite ve kemoterapinin immün sistem üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğunu ve HBV aşısına karşı olumsuz bir cevaba neden olabileceğini göstermiştir (14). Nayak ve ark., lösemi tedavisi gören çocuklarda, çift doz (40 mg) HBV aşısının etkinliğini araştırmıştır. Aşılama oranlarının düşük olması sebebiyle, hastaları HBV reaktivasyonundan korumak için tedavinin ilk aşamasında pasif immünizasyonun gerekliliği üstünde durmuşlardır (15). Kemoterapi sırasında aşılamanın başarısı; primer hastalıklar, uygulanan kemoterapi protokolleri, idame veya remisyon indüksiyon tedavisi gibi tedavinin hangi aşamasında olduğu, aşı dozu (tek doz/çift doz) ve aşı uygulama programı gibi birçok faktörden etkilenebilmektedir. Ancak nedeni ne olursa olsun kanser ve kemoterapinin aşılama

başarısını olumsuz yönde etkilediği aşıkardır. Çalışmamızda da aşılanan hastalarda (n= 46), aşılanmanın başarısı %11 (n= 5) oranında ve düşüktür. Bu hastalarda, HBV reaktivasyonunun tabloya eklenmesi, hastanın primer hastalığının tedavisinde aksamaya, tedavi süresinin uzamasına ve tedavi maliyetinin yükselmesine sebep olmaktadır. HBV reaktivasyonundan korunmada anti-HBs pozitifliğinin önemi aşıkardır. Hematolojik malignitelerin ve kemoterapi protokollerinin aşı başarısı üzerindeki negatif etkileri düşünüldüğünde, erken HBV aşılmasına özel önem verilmeli ve toplum genelinde yüksek koruma sağlayacak politikalar geliştirilmelidir.

Profilaktik lamivudin kullanımının, HBV reaktivasyon oranını %90, reaktivasyona sekonder gelişen karaciğer yetmezliğine bağlı mortaliteyi de %70 oranında azalttığı gösterilmiştir (36). Ancak lamivudin tedavisi altında bile hastalarda %9 oranında reaktivasyon geliştiği bildirilmektedir (37). Ayrıca, lamivudinin kemoterapiye bağlı HBV reaktivasyonunu önlemedeki etkinliğine rağmen ilk bir yılda %24, üç yılda %60 gelişen lamivudin direnci tedavi başarısızlığıyla sonuçlanabilmektedir (16-18,38,39). Lamivudin profilaksisi alan hastaların %24'ünde, muhtemelen tedavi direnciyle ilişkili olarak, kemoterapinin indüklediği HBV reaktivasyonu geliştiği gösterilmiştir (25,40). Çalışmamızda, yüksek riskli olarak değerlendirilen 15 hastaya preemptif lamivudin tedavisi başlanmıştır. Reaktivasyon görülen dört hasta, lamivudin tedavisi altında olan ve HBsAg pozitifliği nedeniyle yüksek riskli olan hastalardır. Lamivudin tedavisi altında reaktivasyon gözlenen hastalarda, entekavir tedavisine geçilmiş, hastaların HBV-DNA ve ALT düzeylerinde normalleşme görülmüştür ve bu hastalarda reaktivasyona bağlı karaciğer yetmezliği/ölüm görülmemiştir. Bununla birlikte, mevcut verilerle, lamivudin direnci ile ilişkili risk faktörlerini netleştirmek mümkün değildir. Bu nedenle, lamivudin direnci geliştirebilecek hastaların belirlenmesi için kapsamlı çalışmalar yapılmalı ve lamivudin tedavisi alan hastalar, lamivudin direnci açısından değerlendirilmeli ve düzenli olarak HBV-DNA ölçümü ile takip edilmelidir. Ek olarak, lamivudin direnci vakalarında entekavir, adefovir ve tenofovir gibi diğer güçlü antiviral ilaçların kullanımı düşünülmelidir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları şunlardır: Birincisi, az sayıda katılımcı ile tek merkezli bir çalışma olması sonuçların genellenebilirliğini sınırlamıştır. Retrospektif bir çalışma olduğu için hasta dosyalarına kaydedilmeyen diğer verilerin kaydedilmesi ve değerlendirilmesi mümkün olmamıştır. Reaktivasyonu olan hasta sayısının düşük olması, sınırlı istatistiksel analize sahip olabilir ve önceki çalışmalardan farklı bulgulara yol açmış olabilir. Gruplardaki hasta sayısının az ve homojen olmaması kemoterapi rejimlerinin karşılaştırılmasını özellikle etkilemiş olabilir. Son olarak, kanser subgrupları ve okült HBV taşıyıcıları araştırılmamıştır.

Sonuç olarak, multipl miyelom ve lenfomalı hastalarda kemoterapi öncesi HBsAg pozitifliği, HBV reaktivasyonu için önemli bir belirteç olarak görünmektedir. HBV-DNA ile reaktivasyonun izlenmesi, ALT ile izlemenden daha güvenilir olabilir. HBsAg pozitif olan hastalarda, lamivudinden daha güçlü antivallerle preemptif tedaviye başlanması gerekebilir. Hematolojik maligniteleri olan HBsAg pozitif hastalarda, düzenli HBV-DNA izlemesi, HBV reaktivasyonun erken saptanması ve antiviral tedavinin erken başlatılması için yararlı olabilir. Ancak kesin bir sonuca varmak için daha fazla katılımcının olduğu çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

## ETİK KURUL ONAYI

Çalışma için İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından verilen 1565 sayı ve 21.10.2014 tarihli etik kurul onayı vardır.

## ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

## MALİ AÇIKLAMA

Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

## YAZAR KATKISI

Literatür taranması: Tüm yazarlar; Vakaların takip ve tedavi aşamaları: ANK, ETE; Verilerin toplanması: ANK, ETE; Makalenin yazımı: ANK, MN; Onaylama: ANK, MN.

## KAYNAKLAR

- Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: A systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet* 2015;386(10003):1546-55. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61412-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61412-X)
- Wang B, Mufti G, Agarwal K. Reactivation of hepatitis B virus infection in patients with hematologic disorders. *Haematologica* 2019;104(3):435-43. <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.210252>
- Yilmaz B, Erdem D, Teker F, Goren I, Yildirim B, Kut E, et al. The effect of anticancer therapy on anti-hepatitis B antibody titres in patients with haematological malignancies and solid tumours. *J Int Med Res* 2016;44(3):627-38. <https://doi.org/10.1177/0300060516638992>
- 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(3):299-307. [https://doi.org/10.1002/1096-9071\(200011\)62:3<299::AID-JMV1>3.0.CO;2-0](https://doi.org/10.1002/1096-9071(200011)62:3<299::AID-JMV1>3.0.CO;2-0)
- Han JW, Yang H, Lee HL, Bae SH, Choi JY, Lee JW, et al. Risk factors and outcomes of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B surface antigen negative patients with hematological malignancies. *Hepatol Res* 2016;46(7):657-68. <https://doi.org/10.1111/hepr.12603>

6. Fukushima N, Mizuta T, Tanaka M, Yokoo M, Ide M, Hisatomi T, et al. Retrospective and prospective studies of hepatitis B virus reactivation in malignant lymphoma with occult HBV carrier. *Ann Oncol* 2009;20(12):2013-7. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdp230>
7. 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(5):699-712. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2006.06465.x>
8. Marinone C, Mestriner M. HBV disease: HBsAg carrier and occult B infection reactivation in haematological setting. *Dig Liver Dis* 2011;43:49-56. [https://doi.org/10.1016/S1590-8658\(10\)60692-5](https://doi.org/10.1016/S1590-8658(10)60692-5)
9. Li J, Huang B, Li Y, Zheng D, Zhou Z, Liu J. Hepatitis B virus reactivation in patients with multiple myeloma receiving bortezomib-containing regimens followed by autologous stem cell transplant. *Leuk Lymphoma* 2015;56(6):1710-7. <https://doi.org/10.3109/10428194.2014.941833>
10. Ataca Atilla P, Yalçınler M, Atilla E, İdilman R, Bektaş M. Hepatitis B reactivation rate and fate among multiple myeloma patients receiving regimens containing lenalidomide and/or bortezomib. *Turk J Haematol* 2019;36(4):266-73. <https://doi.org/10.4274/tjh.galenos.2019.2019.0103>
11. Dubovsky JA, Beckwith KA, Natarajan G, Woyach JA, Jaglowski S, Zhong Y, et al. Ibrutinib is an irreversible molecular inhibitor of ITK driving a Th1-selective pressure in T lymphocytes. *Blood* 2013;122(15):2539-49. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-06-507947>
12. De Jésus Ngoma P, Kabamba B, Dahlqvist G, Sempoux C, Lanthier N, Shindano T, et al. Occult HBV reactivation induced by ibrutinib treatment: A case report. *Acta Gastroenterol Belg* 2015;78(4):424-6.
13. Tsukune Y, Sasaki M, Odajima T, Sunami K, Takei T, Moriuchi Y, et al. Incidence and risk factors of hepatitis B virus reactivation in patients with multiple myeloma in an era with novel agents: A nationwide retrospective study in Japan. *Blood Cancer J* 2017;7(12):631. <https://doi.org/10.1038/s41408-017-0002-2>
14. Meidani M, Khorvash F, Hemati S, Ashrafi F, Ataei B, Daneshmand D. The immune response of vaccination against hepatitis B virus in Iranian patients undergoing chemotherapy. *Advanced Biomedical Research* 2017;6:88. [https://doi.org/10.4103/abr.abr\\_330\\_13](https://doi.org/10.4103/abr.abr_330_13)
15. Nayak S, Gupta S, Kumar P, Jias M, Mandal P, Chandra J. A Study of immunogenicity of intensified hepatitis B vaccination in children being treated for acute lymphoblastic leukemia. *Indian J Pediatr* 2020;87(3):217-8. <https://doi.org/10.1007/s12098-019-03147-4>
16. Christopheit M, Schmidt-Hieber M, Sprute R, Buchheidt D, Hentrich M, Karthaus M, et al. Prophylaxis, diagnosis and therapy of infections in patients undergoing high-dose chemotherapy and autologous haematopoietic stem cell transplantation. 2020 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2021;100(2):321-36. <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04297-8>
17. Risum M, Barfod TS. Prophylaxis of reactivation of hepatitis B and hepatitis C virus infection in immunosuppressive therapy. *Ugeskr Laeger* 2019;181(6):V08180568.
18. Gentile G, Andreoni M, Antonelli G, Sarmati L. Screening, monitoring, prevention, prophylaxis and therapy for hepatitis B virus reactivation in patients with haematologic malignancies and patients who underwent haematologic stem cell transplantation: A systematic review. *Clin Microbiol Infect* 2017;23(12):916-23. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.06.024>
19. Kusumoto S, Arcaini L, Hong X, Jin J, Kim WS, Kwong YL, et al. Risk of HBV reactivation in patients with B-cell lymphomas receiving obinutuzumab or rituximab immunochemotherapy. *Blood* 2019;133(2):137-46. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-04-848044>
20. Buti M, Manzano ML, Morillas RM, García-Retortillo M, Martín L, Prieto M, et al. Randomized prospective study evaluating tenofovir disoproxil fumarate prophylaxis against hepatitis B virus reactivation in anti-HBc-positive patients with rituximab-based regimens to treat hematologic malignancies: The Preblin study. *PLoS One* 2017;12(9):e0184550. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184550>
21. Sarmati L, Andreoni M, Antonelli G, Arcese W, Bruno R, Coppola N, et al. Recommendations for screening, monitoring, prevention, prophylaxis and therapy of hepatitis B virus reactivation in patients with haematologic malignancies and patients who underwent haematologic stem cell transplantation—a position paper. *Clin Microbiol Infect* 2017;23(12):935-40. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.06.023>
22. Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, Shaughnessy J, Gutierrez N, Stewart AK, et al. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: Spotlight review. *Leukemia* 2009;23(12):2210-21. <https://doi.org/10.1038/leu.2009.174>
23. Eichenauer DA, Aleman BMP, André M, Federico M, Hutchings M, Illidge T, et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018;29:19-29. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy080>
24. Al-Naeeb AB, Ajithkumar T, Behan S, Hodson DJ. Non-Hodgkin lymphoma. *BMJ* 2018;362:k3204. <https://doi.org/10.1136/bmj.k3204>
25. Huang H, Li X, Zhu J, Ye S, Zhang H, Wang W, 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(23):2521-30. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.15704>
26. Sodhi JS, Raja W, Zargar SA, Showkat A, Parveen S, Nisar S, et al. The efficacy of accelerated, multiple, double-dose hepatitis B vaccine against hepatitis B virus infection in cancer patients receiving chemotherapy. *Indian J Gastroenterol* 2015;34(5):372-9. <https://doi.org/10.1007/s12664-015-0595-y>
27. Wands JR. Letter: Subacute and chronic active hepatitis after withdrawal of chemotherapy. *Lancet* 1975;2(7942):979. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(75\)90391-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(75)90391-8)
28. Galbraith RM, Eddleston AL, Williams R, Zuckerman AJ. Fulminant hepatic failure in leukaemia and choriocarcinoma related to withdrawal of cytotoxic drug therapy. *Lancet* 1975;2(7934):528-30. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(75\)90897-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(75)90897-1)
29. Tavakolpour S, Alavian SM, Sali S. Hepatitis B reactivation during immunosuppressive therapy or cancer chemotherapy, management, and prevention: A comprehensive review. *Hepat Mon* 2016;16(4):e35810. <https://doi.org/10.5812/hepatmon.35810>
30. Hsu CH, Hsu HC, Chen HL, Gao M, Yeh PY, Chen PJ, et al. Doxorubicin activates hepatitis B virus (HBV) replication in HBV-harboring hepatoblastoma cells. A possible novel mechanism of HBV reactivation in HBV carriers receiving systemic chemotherapy. *Anticancer Res* 2004;24(5a):3035-40.
31. Tur-Kaspa R, Burk RD, Shaul Y, Shafritz DA. Hepatitis B virus DNA contains a glucocorticoid-responsive element. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83(6):1627-31. <https://doi.org/10.1073/pnas.83.6.1627>



32. Tsai YF, Yang CI, Du JS, Lin MH, Tang SH, Wang HC, et al. Rituximab increases the risk of hepatitis B virus reactivation in non-Hodgkin lymphoma patients who are hepatitis B surface antigen-positive or have resolved hepatitis B virus infection in a real-world setting: A retrospective study. *Peer J* 2019;7:e7481. <https://doi.org/10.7717/peerj.7481>
33. Paul S, Dickstein A, Saxena A, Terrin N, Viveiros K, Balk EM, et al. Role of surface antibody in hepatitis B reactivation in patients with resolved infection and hematologic malignancy: A meta-analysis. *Hepatology* 2017;66(2):379-88. <https://doi.org/10.1002/hep.29082>
34. Ljungman P. Vaccination of immunocompromised patients. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:93-9. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03971.x>
35. Yetgin S, Tunç B, Koç A, Toksoy HB, Ceyhan M, Kanra G. Two booster dose hepatitis B virus vaccination in patients with leukemia. *Leuk Res* 2001;25(8):647-9. [https://doi.org/10.1016/S0145-2126\(00\)00101-6](https://doi.org/10.1016/S0145-2126(00)00101-6)
36. Zappulo E, Nicolini LA, Di Grazia C, Dominiotto A, Lamparelli T, Gualandi F, et al. Efficacy of lamivudine prophylaxis in preventing hepatitis B virus reactivation in patients with resolved infection undergoing allogeneic SCT and receiving rituximab. *Infection* 2019;47(1):59-65. <https://doi.org/10.1007/s15010-018-1214-5>
37. Loglio A, Viganò M, Grossi G, Labanca S, Goldaniga M, Pompa A, et al. Lamivudine prophylaxis prevents hepatitis B virus reactivation in anti-HBc positive patients under rituximab for non-Hodgkin lymphoma. *Dig Liver Dis* 2019;51(3):419-24. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2018.08.024>
38. Cao W, Wei J, Wang N, Xu H, Xiao M, Huang L, et al. Entecavir prophylaxis for hepatitis B virus reactivation in patients with CAR T-cell therapy. *Blood* 2020;136(4):516-9. <https://doi.org/10.1182/blood.2020004907>
39. Liao YJ, Li YC, Lee SW, Wu CY, Yang SS, Yeh HZ, et al. Lamivudine versus entecavir in the rescue of chemotherapy-induced hepatitis B flare-up. *J Chin Med Assoc* 2017;80(12):758-65. <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2017.07.009>
40. Kohrt H, Ouyang D, Keeffe E. Systematic review: Lamivudine prophylaxis for chemotherapy-induced reactivation of chronic hepatitis B virus infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24(7):1003-16. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.03081.x>