

# BIOLÓGIAI TERÁPIA, IMMUNSZUPPRESSZIÓ ÉS A KRÓNIKUS VÍRUS HEPATITISEK

**Tornai István dr.**

*Debreceni Egyetem Klinikai Központ,  
Belgyógyászati Intézet,  
Gasztroenterológiai Tanszék,  
Debrecen*



O L O . H U

*A cikk online változata  
megtalálható a  
[www.olo.hu](http://www.olo.hu) weboldalon.*

Az immunszuppresszív kezelések során a kezdés előtt kötelező a hepatitis B- és C-vírus (HBV és HCV) fertőzések szűrése. HBV-fertőzés esetén tisztázandó a pontos szerológiai státusz, a HBsAg, a HBV DNS, az anti-HBc és anti-HBs jelenléte. A HBsAg pozitív esetekben, de a korábbi lezajlott, és gyógyultnak gondolt fertőzés esetén is (HBsAg negatív és anti-HBc pozitív), súlyos klinikai tünetekkel járó reaktiváció következhet be, mivel a vírus a májsejt magjába integrálódik a betegek élete végig. A reaktiváció a HBsAg pozitívokban lényegesen gyakrabban alakul ki, mint a csak anti-HBc pozitívokban. A reaktiváció valószínűsége az alkalmazott immunszuppresszív kezeléstől, az alapbetegségtől is nagyon függ. Leggyakoribb a hematológiai betegségekben, lymphomákban. A gyulladásos bélbetegségekben lényegesen szerényebb mértékű, de minden hajlamosító betegségben gondolni kell rá. A reaktiváció megelőzésére nukleozid analóg profilaxis adása kötelező, ahol a valószínűsége magas, egyéb esetekben a szoros megfigyelés elegendő. A profilaktikus kezelést az immunszuppresszív kezelés befejezése után 6-12 hónapig kell fenntartani. A szeronegatív betegeket az immunszuppresszív kezelés megkezdése előtt HBV elleni vakcinációban kell részesíteni. A krónikus C-vírus hepatitis esetén a reaktiváció valószínűsége sokkal ritkább, a szükséges immunszuppresszív kezelésnek, biológiai terápiának általában nincsen akadálya. Súlyos előrehaladott cirrózis esetén indokolt a szoros megfigyelés. Az új interferon-mentes kezelések a HCV-fertőzés fellángolás esetén is biztonságot nyújthatnak.

A hepatitis B-vírus (HBV) és hepatitis C-vírus (HCV) fertőzés igen elterjedt a világon. Közel 400 millió HBV- és 170 millió HCV-fertőzött él a földön. Ettől lényegesen több azoknak a száma, akik átestek a HBV-fertőzésen, de abból meggyógyultak. Mindkét vírushelyes fertőzés esetében fontos a veleszületett és a szerzett immunitás aktivitása. Ez határozza meg a vírus szaporodásának ütemét, és a májbetegség progresszióját is. Az utóbbi években számos betegség kapcsán olyan kezelési módok kerültek bevezetésre, amelyek immunszuppresszióval járnak, így a HBV- vagy HCV-fertőzöttekben a korábban kialakult egysú-

lyi rendszert megbonthatják és ennek következtében gyakran a HBV-, viszonylag ritkán a HCV-fertőzés fellángolhat. Tekintve, hogy lényeges különbségek vannak a két vírus között, így ezeket külön tárgyaljuk.

## HEPATITIS B-VÍRUS ÉS AZ IMMUNSZUPPRESSZIÓ

A HBV-fertőzés első és legfontosabb szerológiai jele a hepatitis B felszíni antigén (HBsAg) jelenléte a szérumban, míg a HBsAg eltűnése a szérumból az aktív fertő-

zés megszűnését, gyógyulását jelenti. Ezekben a betegekben a HBsAg negatív, a HB core antigén elleni antitest (anti-HBc) pozitív, az anti-HBs antitest vagy pozitív, vagy negatív, a betegek szérumban nincsen HBV DNS, mégis minimális mennyiségben a májsejtek magjában integrálva ott marad a lezajlott fertőzés után a HBV DNS (1). Azokban a betegekben, akikben a HBV-fertőzés perzisztál (HBsAg pozitív és anti-HBc pozitív) a HBV DNS-szintje nagyon tág határok között mozog, a nem detektálhatótól (<20 IU/ml) a >170 000 000 IU/ml-ig. Ez a nagyon tág spektrum a vírusreplikáció és a védekező mechanizmusok egyensúlyát, alapvetően szervezet immunrendszerének aktivitását tükrözi. Ezt az egyensúlyt bontja meg az immunszuppresszió és eredményezhet komoly HBV-reaktivációt (2). A legfontosabb gyógyszerek ebből a szempontból a daganatok kezelésére alkalmazott kemoterápiás szerek, de az egyéb immunszuppresszív készítmények is kiválthatják. Ezeket a szereket egyre gyakrabban használják a hematológiai, gasztrointesztinális, reumatológiai, dermatológiai és tüdőbetegségekben, csakúgy, mint a szervtranszplantációk során.

## A REAKTIVÁCIÓ MECHANIZMUSA

Ha valaki megfertőződött HBV-vel, a májsejt magjába örökre beépül a cccDNS (3). Ennek mennyisége arányos a vírusreplikáció aktivitásával. Azokban a betegekben is megmarad, akikben a HBsAg eltűnt és csak az anti-HBc jelzi, a korábban lezajlott infekciót. A lezajlott fertőzést követően az adaptív immunrendszerhez tartozó HBV specifikus CD4+ helper és a HBV specifikus CD8+ citotoxikus T-sejtek, a B-sejtvonal és az ezekhez tartozó citokinek, az interferon gamma és a tumor-nekrózis faktor (TNF) alfa együttesen megfelelő gátló kontrollt biztosítanak. Amikor a gazdaszervezet immunszuppresszió alá kerül, a T- és B-sejtek aktivitása gátolódik és a HBV-replikáció megindulhat (4).

## KLINIKAI TÜNETEK

A HBV-reaktiváció klinikai megjelenése igen heterogén a tünetmentes szubklinikus formától a súlyos májelégtelenségig, amely végül halálhoz vezethet, minden előfordulhat (5, 6). A reaktiváció során, kezdetben a HBV DNS-

szintje emelkedik meg. Ha korábban HBsAg negatív volt (csak anti-HBc volt pozitív), akkor a HBsAg újra megjelenik a szérumban. A második fázis során néhány nappal vagy héttel később megemelkednek a májenzimek, elsősorban a transzaminázok. A hepatitis ekkor válik egyértelművé, gyengeség, fáradékonyság sárgaság léphet fel. Az igazán súlyos esetekben fulmináns májelégtelenség, halál is bekövetkezhet. Ez a második fázis bármikor elindulhat, mégis legtöbbször akkor következik be, amikor az immunaktivitás újra kezd helyre állni, a kemoterápiák közti szünetben, vagy a befejezést követően akár több hónappal. A reaktiváció súlyosságát, a kedvezőtlen kimenetelt, a sárgaság, az encephalopathia, az ascites és a megnyúlt protrombin idő jelzi. Sok betegben bekövetkezik a harmadik fázis, ahol a májkárosodás megoldódik. Ez bekövetkezhet ritkán spontán is, de legtöbb esetben az immunszuppresszió befejezéséhez vagy az antivirális kezelés kezdéséhez köthető. Viroológiai szempontból reaktivációnak tekintendő a HBV DNS ismételt megjelenése, vagy dokumentált >2 log emelkedése a kiinduláshoz képest, illetve a HBsAg pozitivitás megjelenése.

## A REAKTIVÁCIÓ RIZIKÓFAKTORAI

### A BETEG TÉNYEZŐI

Klinikai tapasztalat, hogy férfiakban és fiatalabb életkorban a reaktiváció gyakoribb, de ennek egyértelmű magyarázata nem ismert. Lehet, hogy az adaptív immunrendszerben vannak nemi különbségek.

### A VÍRUS TÉNYEZŐI

Az immunszuppresszív kezelés előtti HBV-replikáció mértéke a legfontosabb szempont. A HBsAg pozitív, krónikus fertőző állapotban a reaktiváció sokkal valószínűbb, mint a HBsAg negatív, anti-HBc pozitívokban. A HBsAg pozitívokban, ha a HBV DNS-szint magas, azaz 2000 IU/ml felett van, a reaktiváció sokkal gyakoribb, mint az alacsony szint esetén. A legtöbb HBsAg negatív anti-HBc pozitív betegben a HBV DNS negatív, reaktiváció mégis történhet, de az esélye még kisebb. Ebben a betegcsoportban további szempont az anti-HBs szintje. Akinek nincsen kimutatható protektív antitestje vagy az immunszuppresszív kezelés során folyamatosan csökken a szintje,

több az esélyük a reaktivációra. A virológiai és szerológiai státusz alapján a reaktiváció rizikója jól megbecsülhető. A HBV DNS virémiás betegek már enyhe immunszuppresszió mellett is romolhatnak, míg a csak anti-HBc pozitív betegek esetén reaktiváció csak az agresszív kemo-immunterápia esetén, mint pl. a rituximab, várható.

### ALAPBETEGSÉG

A malignus lymphomákban tapasztalták a leggyakrabban a HBV-reaktivációt. Ennek hátterében állhat, hogy maga a HBV-fertőzés fokozott lymphomagenézist eredményezhet, ugyanakkor az alkalmazott rituximab (anti-CD20) alapú kemoterápia is hajlamosít a betegség fellángolására (7). A szolid tumorok közül első helyen kell említeni az emlőrákot, ahol anthracyclin és szteroidtartalmú kombinációnak is szerepe van.

### AZ IMMUNSZUPPRESSZIÓ

Rendkívül fontos, hogy milyen gyógyszerkombinációt kap a beteg. A hatásmechanizmus, illetve a kezelés intenzitása is meghatározó a HBV-reaktiváció szempontjából.

### SZTEROIDOK

A szteroidok számos kemoterápiás protokoll részét képezik és több autoimmun betegségben is a remisszió-indukcióban kiemelt szerepe van, mint pl. a gyulladássos vastagbélbetegségben vagy az autoimmun hepatitisben is. Elsősorban a T-sejtes válasz szuppressziója miatt csökken az immunkontroll. Pontosán nem ismert a dózis és időtartam, ami biztosan HBV-reaktivációt okoz (8). Kis dózis (5-10 mg/nap) néhány hétig vélhetően nem hordoz nagy veszélyt.

### ANTI-METABOLITOK

Elsősorban a methotrexat, illetve az azathioprin érdemel említést ebből a csoportból (9). A gyulladássos bélbetegségekben, rheumatoid arthritisben és psoriasisban jönnek szóba. Monoterápiában alacsony rizikót jelentenek, de esetközlések ismertek.

### TUMOR-NEKRÓZIS FAKTOR-ALFA (TNF-A) GÁTLÓK

A TNF- $\alpha$  rendkívül fontos citokin, amely számos gyulladássos betegség patomechanizmusában játszik központi szerepet. Több gyógy-

szert fejlesztettek ki a gátlására. A TNF- $\alpha$ -gátlók törzskönyvezett készítmények Crohn-betegségben, colitis ulcerosában, rheumatoid arthritisben és psoriasisban. Ugyanakkor a TNF- $\alpha$  a HBV-fertőzés kontrolljában is fontos szerepet játszik. Számos megfigyelés történt, hogy a TNF- $\alpha$  gátlása esetén HBV-reaktiváció következett be (10, 11, 12). HBsAg pozitívokban 10-39% közötti fellángolást figyeltek meg, míg a HBsAg negatív anti-HBc pozitívokban 2-5% gyakorisággal lehetett erre számítani profilaxis nélkül. Ezek között sajnos szórva-nyosan ugyan, de több fatális kimenetel is volt, elsősorban a HBsAg pozitív betegekben.

### MONOKLONÁLIS ANTITESTEK

Több olyan monoklonális antitestet is használnak, amelyek a T- vagy B-sejtek felszíni receptorai ellen hatnak és gátolják azok működését. Ezek közül a legfontosabb az anti-CD20 hatású rituximab. Jelenleg a leggyakoribb és legveszélyesebb HBV-reaktiváló ágensként kell a rituximabra tekinteni. HBsAg pozitívokban profilaxis nélkül akár 80%-os, míg a csak anti-HBc pozitívokban 4,0-57,1% közötti HBV-reaktivációs gyakoriságot írtak le, amelyek között szintén számos fatális eset is ismert (13). A monoklonális antitestek folyamatosan növekszenek, így mindegyik esetében külön meg kell vizsgálni a reaktiváció veszélyét.

### SZISZTÉMÁS KEMOTERÁPIA

Szolid tumorok esetén az anthracyclin, docetaxel, illetve az epirubicin tartalmú kombinációk jelentenek szignifikáns veszélyt a reaktiváció vonatkozásában.

### TRANSZARTÉRIÁS KEMOEMBOLIZÁCIÓ

A transzartériás kemoembolizáció során az a. hepaticába, vagy annak további kisebb ágába adnak kemoterápiás szert, elsősorban doxorubicint, a hepatocelluláris karcinóma kezelése céljából. Ezen kezeléseket során is komoly mértékű HBV-reaktivációról számoltak be olyan esetekben, ahol a betegek nem részesültek profilaxisban (14).

## KEZELÉSI STRATÉGIA

### SZŰRÉS

A legtöbb szakmai ajánlásban egyre határozottabban és egyöntetűbben leírásra került, hogy minden típusú immunszuppresszív keze-

lés előtt, az autoimmun betegségekben, a gyulladásos bélbetegségekben, az atopiás betegségekben, szolid tumorok és lymphomák kemoterápiája előtt, szervtranszplantációk előtt a HBV-fertőzés legfontosabb szerológiai paramétereit vizsgálni kell (15). Ennek megfelelően a HBsAg, az anti-HBc és anti-HBs ellenanyag és a HBsAg, illetve anti-HBc pozitívok esetén a HBV DNS meghatározása is indokolt, hiszen a teendők a különböző konstellációk és az alkalmazott immunuszpresszív kezelések szerint is változóak. Vannak helyzetek, ahol csak monitorozni kell a beteget és van ahol kötelező a profilaktikus nukleozid analóg kezelés. A szeronegatív betegekben az immunuszpresszív kezelés megkezdése előtt a HBV elleni vakcináció indokolt (15, 16).

### PROFILAKTIKUS KEZELÉS

A magyar hepatológiai szakmai ajánlás, ami a legfontosabb nemzetközi ajánlások figyelembevételével készült, nagyon pontosan megfogalmazza azokat a betegcsoportokat, ahol a profilaxis kötelező és azokat is, ahol elegendő a megfigyelés (16). Profilaxisra a HBV kezelésében alkalmazott nukleozid analógok alkalmasak, amelyek a HBV DNS-polimeráz gátlásán keresztül hatnak. Eerre hazánkban három készítmény áll rendelkezésre, a lamivudin, az entecavir és a tenofovir. Az utóbbi kettő a leghatékonyabb készítmények, mert amellett, hogy nagyon gyorsan és hatékonyan csökkentik a HBV DNS-szintet, ellenük tartós alkalmazás során sem alakult eddig ki érdemi rezisztencia, míg a lamivudin esetén egy év után 15%, 5 év után 70%-ban várható rezisztens mutáns kialakulása.

A legfontosabb teendőket az 1. táblázatban foglaltuk össze. Ezek szerint amennyiben a beteg HBsAg pozitív, mindenképpen, minden immunuszpresszív kezelés alatt nukleozid

analóg profilaxist kell adni. A mai ajánlások zöme, ilyen esetben entecavir vagy tenofovir adását ajánlja, ugyanez érvényes azokra az egyébként igen ritka helyzetekre is, amennyiben a beteg HBsAg negatív, de a HBV DNS mégis pozitív. A nagy különbség viszont a HBsAg negatív, anti-HBc pozitív és HBV DNS negatív betegek esetén van. Ezekben az esetekben rendkívül fontos, hogy milyen immunuszpresszív kezelést kap a beteg. Amennyiben a legagresszívabb kezelésekről van szó (rituximab vagy anthracyclin tartalmú protokoll), akkor mindenképpen indokolt a profilaxis, de ezekben a helyzetekben lamivudin is adható, mivel ilyenkor a reaktiváció megelőzésére az is elegendő és aktuálisan lényegesen olcsóbb készítményről van szó.

A HBsAg negatív, HBV DNS negatív de anti-HBc pozitív egyéb esetekben elegendő a szoros megfigyelés, 3-6 havonta a májenzimek, a HBsAg, illetve az anti-HBs titer követése. Amennyiben az anti-HBs titer csökken, majd eltűnik, komolyan fenyeget a reaktiváció. Azonnal HBsAg és HBV DNS-szint meghatározás indokolt, pozitívitás esetén azonnal a nukleozid analóg indítása szükséges.

Hangsúlyozni kell, hogy a megfelelően adagolt profilaxis mellett a fatális kimenetellel fenyegető HBV-reaktiváció szinte teljes biztonsággal megelőzhető és így a beteg számára az egyéb betegségek szempontjából indokolt kemoterápia, immunuszpresszív kezelés megadható.

További fontos kérdés, hogy amennyiben elkezdődött a profilaxis, azt meddig kell folytatni? Erre is van ajánlás, mert a korábban profilaxis nélkül folytatott kezelés után HBV-reaktiváció gyakran 6-12 hónappal az immunuszpresszív kezelés befejezését követően jelentkezett, amikor a szervezet saját immunrendszere kezdett újra visszatérni a kiindulá-

1. táblázat:  
Teendők HBsAg pozitív vagy HBsAg negatív, de anti-HBc pozitív betegek esetén az immunuszpresszív kezelés alatt

KEZELÉS	HBsAg POZITÍV	HBsAg NEGATÍV HBV DNS POZITÍV	HBsAg NEGATÍV HBV DNS NEGATÍV
Anti-CD20 Anthracyclinek	Entecavir Tenofovir	Entecavir Tenofovir	Entecavir Tenofovir Lamivudin
Szteroid >4 hét (dózistól függetlenül)	Entecavir Tenofovir	Entecavir Tenofovir	Megfigyelés
Anti-TNF-gátló, egyéb citokinek, tyrosin-kináz- gátlók	Entecavir Tenofovir	Entecavir Tenofovir	Megfigyelés
Methotrexat Azathioprin	Entecavir Tenofovir	Megfigyelés	Megfigyelés
Szteroid <4 hét	Megfigyelés	Megfigyelés	Nincs teendő



si állapotba. Ezek alapján a HBsAg negatív, anti-HBc pozitívokban, rituximab kezelés befejezését követően minimum 12 hónapig kell még a kezelést folytatni, egyéb esetekben legalább 6 hónapig kell a kezelést adni. A HBsAg pozitívok viszont egyéni mérlegelést igényelnek, ott azt is figyelembe kell venni, hogy induláskor mennyi volt a HBV DNS szintje. Ettől függően kell dönteni, mert egyes esetekben felfüggeszthető a profilaxis, de máskor akár az élet végéig indokolt lehet a kezelés.

## HEPATITIS C-VÍRUS ÉS AZ IMMUNSZUPPRESSZIÓ

A HCV-fertőzés viszonylag egyszerűbb helyzetet jelent, mint a HBV-fertőzés, mivel a vírus a májsejtek plazmájában található, nem integrálódik a magba, és amennyiben egyszer sikeresen kiirtásra került, a gyógyulás valóban véglegesnek tekinthető. Tehát csak az anti-HCV és egyben HCV RNS pozitív betegek esetén kell esetleg reaktivációra számítani. A megfigyelések során a reaktiváció elsősorban a májenzimek >3-szoros emelkedését és/vagy a HCV RNS szintjének a >1 log emelkedését jelentette. Fulmináns májelégtelenség kialakulásával rendkívül szórványosan szembesültek rituximab kezelés mellett (17). Egyéb

immunszuppresszív kezelés, biológiai kezelés esetén érdemben nem volt komolyabb hepatikus mellékhatás. A jelenlegi nemzetközi álláspont szerint, a krónikus C-vírus hepatitises betegek bármiféle immunszuppresszív kezelésben részesülhetnek, mert a kezelni kívánt alapbetegség jelent nagyobb veszélyt (18, 19). Az eddigi megfigyelések szerint amennyiben az immunszuppresszív kezelés kezdésekor a betegnek már kialakult cirrózisa van, magasabbak a májenzim értékei, akkor magasabb a fellángolás veszélye. A krónikus C-vírus hepatitis a B-sejt proliferációt okozó hatása miatt etiológiai tényező bizonyos nem-Hodgkin-lymphomák (NHL) kialakulásában (pl. diffúz nagy B-sejtes lymphoma – DLBCL vagy marginális zóna lymphoma – MZL). A krónikus C-vírus hepatitis interferon-alapú kezelésével is remisszióba lehetett juttatni az NHL-t, mivel ún. etiológiai kezelésnek számít. Ez még inkább igaz az új interferonmentes kezelésekre, ahol közel 100% a HCV gyógyulási aránya (20). Az MZL esetén az antivirális kezelés elegendő. A DLBCL esetén egyelőre változatlanul a rituximab alapú kemoterápiáé az elsőség és ez szoros megfigyelés mellett, korlátozás nélkül adható. Az antivirális kezelés csak ezt követően ajánlott. Ezekben az esetekben is rendkívül fontos a hematológus és a hepatológus rendszeres konzultációja.

## IRODALOM

1. Fong TL, Di Bisceglie AM, Gerber MA, et al. Persistence of hepatitis B virus DNA in the liver after loss of HBsAg in chronic hepatitis B. *Hepatology* 1993; 18: 1313–1318.
2. Shouval D, Shibolet O. Immunosuppression and HBV reactivation. *Semin Liv Dis* 2013; 33: 167–177.
3. Yang HC, Kao JH. Persistence of hepatitis B virus covalently closed circular DNA in hepatocytes: molecular mechanism and clinical significance. *Emerg Microb Inf* 2014; 3: e64.
4. Vierling JM. The immunology of hepatitis B. *Clin Liver Dis* 2007; 11: 729–759.
5. Hoofnagel JH. Reactivation of hepatitis B. *Hepatology* 2009; 49: 156–165.
6. Manzano-Alonso ML, Castellano-Torjada G. Reactivation hepatitis B virus infection after cytotoxic chemotherapy or immunosuppressive therapy. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 1531–1537.
7. Kim SJ, Hsu C, Song YQ, et al. Hepatitis B virus reactivation in B-cell lymphoma patients treated with rituximab: analysis from the Asia Lymphoma Study Group. *Eur J Cancer* 2013; 49: 3486–3496.
8. Cheng AL, Hsiung CA, Su JJ, et al. Steroid-free chemotherapy decreases risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in HBV-carriers with lymphoma. *Hepatology* 2003; 37: 1320–1327.
9. Droz N, Gilardin L, Cacoub P, et al. Kinetic profiles and management of hepatitis B virus reactivation in patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Arthritis Care Res* 2013; 65: 1504–1514.
10. Cantini F, Boccia S, Goletti D, et al. HBV reactivation in patients treated with antitumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) agents for rheumatic and dermatologic conditions: a systematic review and meta-analysis. *Int J Rheumatol* 2014; 2: 1–9.
11. De Nard F, Todoerti M, Grosso V, et al. Risk of hepatitis B virus reactivation in rheumatoid arthritis patients undergoing biologic treatment: extending perspective from old to newer drugs. *World J Hepatol* 2015; 7: 344–361.
12. Sansone S, Guarino M, Castiglione F, et al. Hepatitis B and C virus reactivation in immunosuppressed patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 3516–3524.
13. Mandala M, Fagioli S, Francisci D, et al. Hepatitis B in immunosuppressed cancer patients: pathogenesis, incidence and prophylaxis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013; 87: 12–27.
14. Perillo RP. Reactivated hepatitis B due to medical interventions: the clinical spectrum expands. *Antivir Ther* 2011; 16: 947–949.
15. EASL Practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012; 57: 167–185.
16. Horváth G, Gerlei Zs, Gervain J, et al. A hepatitis B- és D-vírus-fertőzés diagnosztikája, antivirális kezelése. *Magyar konszenzusajánlás. Orv Hetil* 2015; 156 (Suppl 2): 25–36.
17. Mahale P, Kontoyiannis DP, Chemaly RF, et al. Acute exacerbation and reactivation of chronic hepatitis C virus infection in cancer patients. *J Hepatol* 2012; 57: 1177–1185.
18. Yazici O, Sendur MAN, Aksoy S. Hepatitis C virus reactivation in cancer patients in the era of targeted therapies. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 6716–6724.
19. Paydas S. Hepatitis C virus and lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015; 93: 246–256.
20. Arcaini L, Besson C, Frigeni M. Interferon-free antiviral treatment in B-cell lymphoproliferative disorders associated with hepatitis C virus infection. *Blood* 2016; 128: 2527–2532.