



Biyolojik DMARD Kullanan Hastalarda Kronik Hepatit B Enfeksiyonu ve Okkült Hepatit B Sıklığı ve Tedavi Yönetimi

The Frequency of Chronic and Occult Hepatitis B Infection in the Patients Receiving Biological DMARD Therapy and Treatment Management

Aslı KELEŞ ÖNAL¹ , Selda SARIKAYA² , Şenay ÖZDOLAP ÇOBAN² , Ali Erdem BAKİ² ,
Fürüzan KÖKTÜRK³ 

¹Zonguldak Atatürk Devlet Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Zonguldak, Türkiye

²Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD, Zonguldak, Türkiye

³Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

ORCID ID: Aslı Keleş Önal 0000-0002-4016-0135, Selda Sarıkaya 0000-0002-8015-0513, Şenay Öz dolap Çoban 0000-0003-4986-5411, Ali Erdem Baki 0000-0002-8566-8530, Fürüzan Köktürk 0000-0002-2580-7770

Bu makaleye yapılacak atıf: Keleş Önal A ve ark. Biyolojik DMARD kullanan hastalarda kronik hepatit B enfeksiyonu ve okkült hepatit B sıklığı ve tedavi yönetimi. Med J West Black Sea. 2022;6(1):72-77.

Bu makale 2019 yılında Türk Romatoloji Kongresi'nde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Sorumlu Yazar

Aslı Keleş Önal

E-posta

asli.keles89@hotmail.com

Geliş Tarihi

31.05.2021

Revizyon Tarihi

14.03.2022

Kabul Tarihi

15.03.2022

ÖZ

Amaç: Biyolojik hastalık modifiye edici ilaç (bDMARDs) kullanan hastaların (romatoid artrit, ankilozan spondilit ve psöriatik artrit) Hepatit B virüs (HBV) reaktivasyonu, kronik ve okkült HBV varlığını araştırmayı hedefledik.

Gereç ve Yöntemler: Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon kliniğinde takip edilen ve biyolojik DMARDs (infliksimab, adalimumab, etanercept, golimumab, sertolizumab, tofasitinib, sekukinumab, tosilizumab, ustekinumab) kullanan hastaların dosyalarında yer alan verileri retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, tanıları (romatoid artrit, ankilozan spondilit ve psöriatik artrit), kullanmakta olduğu ilaçlar, kullanım süreleri, Hepatit B antijen ve antikörleri (HBsAg, anti-HBs ve anti-HBc IgG) ve HBV için ilaç kullanmakta olan hastalar kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya 138 hasta dahil edildi. Hastaların 64'ü (%46,4) kadın ve 74'ü (%53,6) erkekti. Ortalama yaşları 47,7±11,9 yıl olarak hesaplandı. Olguların dördünde (%2,9) HBsAg 47 (%34,8)'sinde anti-HBc IgG ve 63 (%45,6)'ünde anti-HBs pozitifliği vardı. Hastaların 32 (%23,2)'si antiviral tedavi almaktaydı. Anti HBc-Ig G(+) olan 15 (%10,8) olgu antiviral tedavisiz ve üç aylık HBV DNA izlemleri ile takip edilmekteydi. Toplam 16 (%11,5) olgu Hepatit B'ye karşı aşılandı.

Sonuç: Çalışma sonucunda bDMARD kullanan kronik ve okkült HBV yönünden 47 olgunun ortalama beş yıllık tedavi ve klinik izleminde HBV reaktivasyonu görülmedi. Biyolojik DMARDs kullananlarda sıkı takip ve uygun protokolle HBV reaktivasyonu gibi korkulan bir komplikasyon gelişmeyebilir.

Anahtar Sözcükler: Anti-tümör nekrozis faktör tedavi, Biyolojik DMARD, Hepatit B reaktivasyon, Romatizmal Hastalıklar

ABSTRACT

Aim: We aimed to investigate the presence of hepatitis B virus (HBV) reactivation, chronic and occult HBV in patients who are followed in the Physical Medicine and Rehabilitation Clinic of Zonguldak Bülent Ecevit University Health Practice Research Hospital and using biological disease modifying drugs (bDMARDs).



Bu eser "Creative Commons Atıf-Gayri Ticari-4.0 Uluslararası Lisansı" ile lisanslanmıştır.

Material and Methods: The data files of the patients with ongoing biological disease-modifying antirheumatic drug (bDMARD) therapy that was followed by the Physical Medicine and Rehabilitation Clinic were analyzed retrospectively. Patient data such as age, gender, diagnosis, medication and its duration, Hepatitis B antigens and antibodies (HBsAg, anti-HBs and anti-HBc IgG), and antiviral HBV treatments were recorded.

Results: The study included 138 patients comprising 64 (46.4%) females and 74 (53.6%) males. The mean age was 47.7±11.9 years. HBsAg, anti-HBc IgG, and anti-HBs positivity were detected in 4 (2.9%), 47 (34.8%), and 63 (45.6%) patients in our outpatient clinic, respectively. Thirty-two (23.2%) of the patients were receiving antiviral treatment. Close HBV DNA monitoring was performed for 3 months in 15 patients with (+) anti-HBc IgG, these patients were not followed by antiviral treatment. Totally 16 patients were vaccinated against Hepatitis B.

Conclusion: As a consequence of the study, no HBV reactivation was encountered in the clinical follow-up of 47 patients with an ongoing medication of meanly 5 years for chronic and occult HBV. We concluded that the development of a feared complication such as HBV reactivation can be prevented in patients using bDMARDs with strict follow-up and appropriate protocol.

Keywords: Anti-tumor necrosis factor therapy, Biological DMARD, Hepatitis B virus reactivation, Rheumatic diseases.

GİRİŞ

Biyolojik hastalık modifiye edici ilaçlar (bDMARDs), kronik inflamatuvar hastalıkların patogeneğinde rol alan immün veya genetik mediyatörleri hedef alan ilaçlardır. Bu ilaçlar 20 yılı aşkın bir süredir otoimmün hastalıklarda kullanılmaktadır ve hastalık aktivitesini etkin şekilde baskılamaktadırlar (1). Buna karşın hedefe yönelik moleküller oldukları için latent tüberküloz, hepatit B virüs (HBV) reaktivasyonu ve demiyelinizan hastalıklar gibi çeşitli yan etkilere neden olabilmektedir (2). HBV primer olarak hepatositleri tutan Hepadnaviridae ailesinin üyesidir ve ülkemizde kronik hepatitlerin en sık nedenidir. HBV tüm dünyada yaygın bir enfeksiyondur. Halen tüm dünyada 240 milyon kişinin HBV taşıyıcısı olduğu tahmin edilmektedir (1). HBV DNA, HBV hastalığı seyriyi etkileyen önemli özelliği enfekte hepatositlerin DNA'sına ve replikasyon kapasitesine entegrasyon yeteneğidir.

Otoimmün hastalık seyri heterojenite göstermekle birlikte immünsüpresif tedavi alan hastalarda, HBV bağışıklığı ortadan kalkabilmekte ve immünsüprese dönemde HBV DNA düzeyi artış gösterebilmektedir. HBV reaktivasyonu için risk altındaki popülasyon HBV ile enfekte olmuş veya daha önce HBV'ye maruz kalmış olanları içerir (3). Günümüzde kronik hepatit tedavisinde elde edilen gelişmeler ile HBV DNA replikasyonunu baskılamak mümkün olmaktadır. Biyolojik DMARDs kullanan hastalarda tedavi süresince ve tedavi bitiminden sonra bir süre antiviral tedavinin kullanılması HBV reaktivasyonunu başarılı şekilde önleyebilmektedir (2).

Türkiye' de HBV yüzey antijeni (HBsAg) pozitifliğinin %4,0 ve 'HBVcore' antikor (anti-HBc Ig G) pozitifliğinin %30,6 oranında saptandığı bildirilmektedir (4). Ülkemizde HBV endemik bir hastalık olmasına rağmen, bDMARD kullanan hastalarda HBV sıklığıyla ve tedavi yönetimi ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır.

Bu araştırmanın amacı, kliniğimizde takip ettiğimiz bDMARDs kullanan hastaların HBV enfeksiyonu/reaktivasyonu yönünden verilerinin incelenmesidir.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmamız Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğinde 2014-2018 yılları arasında romatoid artrit, ankilozan spondilit ve psöriatik artrit tanılarıyla izlenen biyolojik DMARDs (infliksimab, adalimumab, etanercept, golimumab, sertolizumab, tofasitinib, sekukinumab, tosilizumab, ustekinumab) tedavisi almakta olan tüm hastalar dahil edilerek gerçekleştirildi. Araştırmamız Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmış ve Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yürütülmüştür (No:04/2019-5).Hasta dosyalarından verileri retrospektif olarak tespit edilerek analiz yapıldı.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, tanıları, kullanmakta olduğu ilaçlar, kullanım süreleri, hepatit B antijen ve antikorları (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc IgG) kaydedildi. HBV için ilaç kullanmakta olan hastalar kaydedildi. Hepatit reaktivasyonu açısından antiviral tedavi alan hastalar üç ay arayla yapılan karaciğer fonksiyon testleriyle birlikte hepatit B virüs antijen ve antikorları, antiviral tedavi almayan hastalar ise yine üç ay arayla değerlendirilen HBV DNA, karaciğer fonksiyon testleriyle takip edilmekteydi. HBV reaktivasyonu; eşlik eden tıbbi bir durum için immünosüpresif tedavi alan HBV yüzey antijeni (HBsAg) pozitif, HBV core antikor (anti-HBc) pozitif veya HBsAg negatif, anti-Hbc pozitif hastalarda HBV bağışıklık kontrolü kaybı; HBV DNA'da taban çizgisine kıyasla artış, alanin aminotransferaz (ALT) artışı ve negatif olan HBsAg parametrelerinde pozitifleşme olarak tanımlanmıştır (5). HBV antijen ve antikor durumu (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc total) seroloji/eliza testi yapılarak otoanalizör (Roche/Hitachi, Japonya) ile çalışıldı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme software PASW Statistics for Windows, Version 18.0. Chicago: SPSS Inc programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler aritmetik ortalaması±s-

tandart sapma ve ortanca (minimum-maksimum), sözel yapıdaki veriler için sayı ve yüzde olarak ifade edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil olan hasta sayısı 138 idi ve hastaların 64'ü (%46,4) kadın, 74'ü (%53,6) erkek cinsiyete sahiptir. Ortalama yaşları $47,7 \pm 11,9$ yıl olarak saptanmıştır. Romatoid Artrit hastalarının yaş ortalaması $55,4 \pm 10,5$ yıl ankilozan spondilit hastalarının $48,9 \pm 10,7$ yıl psöriatik artrit hastalarının ise $48,9 \pm 12,94$ yıl olduğu görülmüştür. Hastaların takip edildikleri hastalıkları, demografik özellikleri, bDMARD kullanım süreleri Tablo 1'de gösterilmektedir.

Hastaların kullandıkları bDMARDs içinde ilk sırayı %33,3 adalimumab, ikinci sırayı %29 ile golimumab ve üçüncü sırayı ise %15,2 ile etanercept almaktadır. bDMARDs kullanan hastaların kullandıkları ilaçlar ve hastalıklara göre dağılımı Tablo 2'de verilmiştir.

Anti-HBc Ig G pozitif olan 15 hasta antiviral tedavi almayıp üç aylık yakın HBV DNA izlemeleri ile takip edilmekteydi. Toplam 16 hasta Hepatit B'ye karşı aşılı bulundu. Polikliniğimizde takip edilen 138 hastanın 4 (%2,9)'ünde HBsAg pozitifliği, 47 (%34,8)'sinde anti-HBc Ig G pozitifliği ve 63 (%45,6)'ünde hepatit B yüzey antikor (anti HBs) pozitifliği vardı. Hastaların 32 (%23,2)'si antiviral tedavi almaktaydı.

Hastaların antijen durumları ve antiviral tedavi kullanımları Tablo 3'de verilmiştir.

Ortalama beş yıldır bDMARDs tedavisi alan, kronik ve okült hepatit yönünden izlenen 47 hastanın yakın klinik izleminde hiç akut hepatit hastalığıyla karşılaşmamıştır.

TARTIŞMA

Biyolojik DMARDs'ın romatizmal hastalıkların klinik bulgu ve semptomlarını etkili bir şekilde baskılanmasında, sakatlığın önlenmesinde ve yaşam kalitesinin artırılmasında etkili olduğu bilinmektedir (5). Romatolojide biyolojik tedavilerin kullanımı ile birlikte HBV enfeksiyonunun görülme sıklığı artmıştır. HBV reaktivasyonu; eşlik eden tıbbi bir durum için immünoşüpresif tedavi alan HBsAg pozitif, anti-HBc pozitif veya HBsAg negatif, antiHbc pozitif hastalarda HBV bulaşıklık kontrolü kaybı; HBV DNA'da taban çizgisine kıyasla artış, alanin aminotransferaz (ALT) artışı ve negatif olan HBsAg parametrelerinde pozitifleşme (serokonversiyon) olarak tanımlanmıştır (6).

Antiromatizmal tedavilerden HBV reaktivasyon oranının HBsAg ve anti-HBc pozitif hastalarda %12,3, HBsAg negatif anti-HBc pozitif hastalarda %1,7 olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle, HBV taraması için hem HBsAg hem de anti-HBc (toplam veya immünooglobulin G) testleri kullanılmalıdır (5).

Tablo 1: Tanılara göre hastaların demografik verileri.

Parametreler	RA (n=41)	AS (n=86)	PsA (n=11)
Hasta Sayısı, n (%)	41 (29,4)	86 (62,3)	11 (8)
Yaş Ortalaması (Yıl \pm SS) medyan(Minimum-Maksimum)	$55,4 \pm 10,5$ 56 (24-73)	$43,9 \pm 10,7$ 43,5 (20-71)	$48,9 \pm 12,4$ 51 (29-71)
Cinsiyet (K/E), n (%)	K:26 (63,4) E:15 (36,6)	K:31 (36) E:55 (64)	K:7 (63,6) E:4 (36,4)
bDMARDs Kullanım Süresi (yıl), medyan(Minimum-Maksimum)	4 (1-8)	6 (1-9)	5 (1-13)

RA: Romatoid artrit, **AS:** Ankilozan spondilit, **PsA:** Psöriatik artrit, **K:** Kadın, **E:** Erkek.

Tablo 2: Hastaların tanılarına göre ilaç kullanım dağılım tablosu.

bDMARDs	Tanı			
	RA, n (%)	AS, n (%)	PsA, n (%)	Toplam, n (%)
İnfliksımab	3 (7,3)	6 (7,0)	2 (18,2)	11 (8,0)
Adalimumab	10 (24,4)	36 (41,9)	0 (0,0)	46 (33,3)
Etanercept	8 (19,5)	10 (11,6)	3 (27,3)	21 (15,2)
Golimumab	7 (17,1)	30 (34,9)	3 (27,3)	40 (29)
Sertolizumab	1 (2,4)	2 (2,3)	0 (0,0)	3 (2,2)
Tofasitinib	11 (26,8)	0	0	11 (8)
Sekukinumab	0	2 (2,3)	2 (18,2)	4 (2,9)
Tosilizumab	1 (2,4)	0	0	1 (0,7)
Ustekinumab	0	0	1 (9,1)	1 (0,7)
Toplam	41 (100)	86 (100)	11 (100)	138 (100)

RA: Romatoid artrit, **AS:** Ankilozan spondilit, **PsA:** Psöriatik artrit.

Tablo 3: Hastaların tanılarına göre Hepatit B antijen ve antikor pozitifliği.

Parametreler	RA	AS	PsA	Toplam
HBsAg(+) n	1	3	0	4
Anti-HBc Ig G(+) n	19	25	3	47
Anti-HBs(+) n	17	43	3	63
Antiviral Kullanımı Varlığı n	12	18	2	32

RA: Romatoid artrit, **AS:** Ankilozan spondilit, **PsA:** Psöriatik artrit, **HBsAg:**Hepatit B yüzey antijeni, **Anti-HBc Ig G:** Hepatit B core antikor, **Anti-HBs:** Hepatit B yüzey antikor.

Anti-HBs'nin immünoşüpresif tedavi öncesi taramadaki rolü henüz belirlenmemiştir. Anti-HBs varlığı HBV enfeksiyonunu önlemez. Fakat HBsAg negatif, anti-HBc pozitif hastalarda anti-HBs'lerin kaybının HBV reaktivasyonunun bir öngörücüsü olabileceği düşünülmektedir. İmmünoşüpresif tedavi alan HBsAg pozitif olan hastaların antiviral tedavi ile izlenmesi önerilirken, HBsAg negatif olup anti-HBc pozitif hastaların, tedavi ya da yakın izleme takip edilebileceği belirtilmektedir (5). Bizim olgularımızda anti-HBc pozitifliği olan 47 olgunun 32 tanesi antiviral tedavi almaktaydı. Geriye kalan 15 hasta ise antiviral almaksızın takip edilmekteydi. Bu olguların hiçbirinde HBsAg pozitifliği bulunmuyordu.

Biyolojik DMARD tedavileri arasında HBV enfeksiyonu ile ilişkisi ilk belirlenen molekül rituksimab olmuştur (7,8). HBV için serolojik inceleme yapılmadan tedavi alan hastalarda ölümcül HBV enfeksiyonu gelişmesi sonucunda tedavi kılavuzlarında HBV ile ilgili öneriler yer almaya başlamıştır (9). Tümör nekrozis faktör alfanın (TNF-a) ise HBV'ye özgü sitotoksik T hücre yanıtında rol oynadığına inanılmaktadır ve HBV'ye karşı koruyucu etki sağladığı düşünülmektedir. Bu nedenle, TNF-a inhibitörü tedavisinin kullanılması, HBV'nin konak antiviral immün yanıtından kaçmasına izin verebilir, böylece HBV reaktivasyonuna yol açabilir (10,11). TNF-alfa inhibitörleri arasında HBV enfeksiyonu açısından fark olup olmadığını araştıran bir makalede, infliksimab kullanan olgularda vaka sayısının daha fazla olduğu ve oluşan HBV enfeksiyonunun ölümcül seyredebileceği bildirilmiştir (12). Ancak genel literatüre bakıldığında ajanlar arasında fark olduğunu gösteren kanıtlar yetersizdir. Bizim hastalarımızdan hiçbirinde HBV reaktivasyonu gelişmediği için bu konuda literatüre katkımız olamamaktadır.

Biyolojik DMARDs kullanan hastalarda yapılan incelemede HBV reaktivasyonunun sadece HBsAg pozitif bireylerde değil; HBsAg negatif ancak anti-HBc pozitif hastalarda da görüldüğü belirlenmiştir (13-15). 2015'te yayınlanan Amerikan Gastroenteroloji Birliği HBV önerilerinde; bDMARDs kullanan hastalar için HBV reaktivasyon riski orta düzey (%1-10) olarak belirlenmiştir. Son veriler ışığında, romatizmal hastalıkların tedavi kılavuzlarında bDMARDs kullanımı öncesinde mutlaka HBV serolojilerinin araştırılması gerektiği önerilmektedir (16).

Vassilopoulos ve ark, 131 hastanın 2 yıllık takibinde sadece HBsAg pozitifliği olan bir hastada HBV reaktivasyonu geliştiğini bildirmişlerdir. Bu hastaların 19'una HBV aşısı yapılmıştır. Anti-HBc pozitif 19 hasta ve HBsAg pozitif olan 14 hasta saptanmış ve bunlara TNF-a inhibitörü tedavisi öncesi antiviral profilaksi başlanmıştır. Araştırmacılar antiviral profilaksi alan hastalarda TNF-a inhibitörü tedavisinin güvenli olduğunu bildirmişlerdir (17).

Tedavi kılavuzlarında her ne kadar HBV enfeksiyonu araştırılması önerilse de (18) klinisyenlerin pratiğinde eksiklikler olmaktadır. Watanabe ve ark. araştırmasında bir anket yoluyla bDMARD kullanan hekimlerin, HBV değerlendirmelerini sorgulamıştır. Anketi cevaplayan 71 romatologun 1/3'ünün HBsAg, yarısından fazlasının ise anti-HBs ve anti-HBc tetkikine romatizmal tedaviye başlamadan önce bakmadığı belirtilmiştir (19). Stine ve ark. tarafından planlanan bir araştırmada ise ACR üyesi 1000 romatologa HBV taraması yapıp yapmadıkları sorulmuştur ve cevap veren 153 doktorun yarısından fazlası tedavi öncesi HBsAg ve anti-HBs kontrolü yapmadıklarını bildirmişlerdir (20). Türkiye'de yapılan bir araştırmada ise romatologlara hepatit taramasıyla ilgili 14 soru sorularak farkındalıkları değerlendirilmiştir. Hekimlerin %93,8'i immünoşüpresif tedavi öncesi hepatit taraması yapılması gerektiğini belirtmiştir. On dört romatolog en az bir hepatit reaktivasyon olgusu takip ettiğini bildirmiştir. Hekimlerin 31 (%64.6)'i ise hiç HBV reaktivasyonu gelişen olgusunun olmadığını bildirmişlerdir (21). Bizim klinik takibimizde ise bDMARDs başlanması planlanan tüm hastalarda HBV enfeksiyonu değerlendirmesi yapılmaktadır. HBsAg ve anti-HBc pozitifliği saptanan tüm hastalar gastroenteroloji kliniği ile birlikte takip edilmektedir ve büyük oranda antiviral tedavi kullanılmaktadır. Bizim takip ettiğimiz 138 olgunun yaklaşık 5 yıllık takipleri boyunca hiç bir HBV reaktivasyonu olgusu olmamıştır.

Verilerimizi tekrar gözden geçirdiğimizde; anti-HBs negatif hastalarda HBV aşısı protokolünün önerilen şekilde uygulanmadığı ve bazı hastaların aşısız bDMARDs kullanmaya devam ettiği görülmüştür. Japonya'da 2018 yılında yapılan başka bir çalışmada, 2009-2016 yılları arasında bDMARD tedavisi başlanan RA hastalarının hepatit antikor ve HBV DNA'ları retrospektif olarak incelenmiştir. 152 hepatit enfeksiyonu olan RA hastasının 7'sinde HBV reaktivasyonu gelişmiştir. Reaktivasyon saptanan hastaların 3'ünde anti-HBs pozitif iken, 4'ünde anti-HBs negatif saptanmıştır. Anti-HBs yokluğunun, HBV'nin reaktivasyonu için bir risk faktörü olabileceği belirtilmiştir (22). Başka bir araştırmada ise tosilizumab kullanan hastalarda tedavi devam ettikçe anti-HBs titresinde azalma saptanmıştır (23). Bizim çalışmamızda anti-HBs pozitif hastaların antikor titrelerinin zamanla değişimini izleme şansımız olmamıştır. HBV aşısı yapılmış veya geçirilmiş enfeksiyona karşı koruyucu antikorları gelişmiş hastaların belirli aralarla anti-HBs titrelerinin kontrol edilmesi reaktivasyon takibi açısından önemli olabilir.

Okkült veya kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda DMARD ve antiviral profilaksi alan veya almayan hastalarda hepatit B virüsü reaktivasyon oranlarını değerlendiren bir metaanaliz 2018'de yayınlanmıştır. Yirmi beş çalışmanın dahil edilme kriterlerini karşıladığı incelemede okkült HBV enfeksiyonu olan hastalarda HBV reaktivasyon oranı %1,6 saptanmıştır. Antiviral profilaksi alan kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda %9.0 reaktivasyon oranının, almamış olanlarda ortaya çıkan %14.6 oranına göre daha düşük olduğu saptanmıştır. DMARD tedavisi alan inflamatuvar artrit hastalarında HBV reaktivasyon oranının, okkült hastalarda düşük, kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda orta düzeyde olduğu görülmüştür. Ayrıca, kronik HBV enfeksiyonu olan ve antiviral profilaksi kullanan hastalarda düşük oranlar gözlenmiştir (24).

Bizim çalışmamızda anti-HBc Ig G pozitif olan 15 hasta antiviral tedavi almayıp 3 aylık yakın HBV DNA izlemleri ile takip edilmekteydi. Toplam 16 hasta Hepatit B'ye karşı aşılı bulundu. Polikliniğimizde takip edilen 138 hastanın 4 (%2,9) tanesi kronik hepatit, 43 (%31,15) tanesi okkült hepatit yönünden izlenmekteydi. Bu oranlar Türkiye'de toplumda HBV görülme oranlarına yakındır. Japonya'da RA hastaları arasında kronik hepatit oranının (18) %1,1 ve okkült hepatit oranının %25,2 ve SLE hastalarında sırasıyla bu oranların %0,3 ve %13,7 olduğu bildirilmiştir. Bizim kohortumuzdaki kronik ve okkült HBV oranının Japonya'daki oranlara göre yüksek olduğu görülmektedir.

Takip ettiğimiz hastaların 32'si antiviral tedavi almaktaydı. Ortalama 5 yıldır bDMARDs tedavisi alan, kronik ve okült hepatit yönünden izlenen 47 hastanın klinik izleminde hiç akut hepatit görülmedi. Çalışmamız bDMARD kullanan hastalarda hepatit değerlendirmesinin önemini vurgulamakla birlikte, hastalar retrospektif olarak incelenmiş olup hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası antijen -antikor değişimleri, ya da takipleri sırasında oluşan antikör değişimleri değerlendirilememiştir.

bDMARDs kullanan hastalarda sıkı takip ve uygun protokolle HBV reaktivasyonu gibi korkulan bir komplikasyonun gelişmesinin önlenebileceğini düşünmekteyiz.

Teşekkür

Yok.

Yazar Katkı Beyanı

Fikir, tasarım: **Selda Sarıkaya**, Veri ve literatür taraması: **Ali Erdem Baki**, Makale yazımı: **Aslı Keleş Önal**, Analiz: **Fürüzan Köktürk**, Yorum: **Şenay Özdoğlan Çoban**.

Çıkar Çatışması

Çalışmamızda herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek

Finansal bir destek yoktur.

Etik Kurul Onayı ve Hasta Onamı

Etik Kurul Onayı Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 03.04.2019 tarih ve 2019-05 sayılı toplantı ile izin alındı. Çalışmanın retrospektif olması nedeniyle hasta onamı alınmadı.

Hakemlik Süreci

Kör hakemlik süreci sonrası yayınlanmaya uygun bulunmuş ve kabul edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Willrich MAV, Murray DL, Snyder MR. Tumor necrosis factor inhibitors: Clinical utility in autoimmune diseases. *Transl Res* 2015;165(2):270-282.
2. Karadağ Ö, Kaşifoğlu T, Özer B. Guideline of the viral hepatitis screening before biologic agents use in patients with rheumatic diseases. *RAED Journal* 2015;7(1):28-32.
3. Loomba R, Liang TJ. Hepatitis B reactivation associated with immune suppressive and biological modifier therapies: Current concepts, management strategies, and future directions. *Gastroenterology* 2017;152(6):1297-1309.
4. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca U, Kaymakoglu S, Ergonul O. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: A fieldwork TURHEP study. *Clin Microbiol Infect* 2015;21:1020-1026.
5. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Brown RS Jr, Bzowej NH, Wong JB. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* 2018;67(4):1560-1599.
6. Pay S. The use of Anti-TNF drugs in rheumatic disorders: Medical education. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2006;26(4):430-440.
7. Michel M, Duvoux C, Hezode C, Cherqui D. Fulminant hepatitis after infliximab in a patient with hepatitis B virus treated for an adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 2003;30(7):1624-1625.
8. Ostuni P, Botsios C, Punzi L, Sfriso P, Todesco S. Hepatitis B reactivation in a chronic hepatitis B surface antigen carrier with rheumatoid arthritis treated with infliximab and low dose methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2003;62(7):686-687.
9. Lee YH, Bae SC, Song GG. Hepatitis B virus reactivation in HBsAg-positive patients with rheumatic diseases undergoing anti-tumor necrosis factor therapy or DMARDs. *Int J Rheum Dis* 2013;16:527-531.
10. Wong GH, Goeddel DV. Tumour necrosis factors alpha and beta inhibit virüs replication and synergize with interferons. *Nature* 1986; 323:819-822.
11. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection-natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004;350(11):1118-1129.
12. Carroll MB, Forgione MA. Use of tumor necrosis factor α inhibitors in hepatitis B surface antigen-positive patients: A literature review and potential mechanisms of action. *Clin Rheumatol* 2010;29(9):1021-1029.

13. Lee YH, Bae SC, Song GG. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in rheumatic patients with hepatitis core antigen (HBV occult carriers) undergoing anti-tumor necrosis factor therapy. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31:118-121.
14. Tamori A, Koike T, Goto H, Wakitani S, Tada M, Morikawa H, Enomoto M, Inaba M, Nakatani T, Hino M, Kawada N. Prospective study of reactivation of hepatitis B virus in patients with rheumatoid arthritis who received immunosuppressive therapy: Evaluation of both HBsAg-positive and HBsAg-negative cohorts. *J Gastroenterol* 2011;46:556-564.
15. Oketani M, Ido A, Uto H, Tsubouchi H. Prevention of hepatitis B virus reactivation in patients receiving immunosuppressive therapy or chemotherapy. *Hepato Res* 2012;42:627-636.
16. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, Vaysbrot E, McNaughton C, Osani M, Shmerling RH, Curtis JR, Furst DE, Parks D, Kavanaugh A, O'Dell J, King C, Leong A, Matteson EL, Schousboe JT, Drevlow B, Ginsberg S, Grober J, St Clair EW, Tindall E, Miller AS, McAlindon T. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016;68(1):1-26.
17. Vassilopoulos D, Apostolopoulou A, Hadziyannis E, Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Koskinas J, Manesis EK, Archimandritis AI. Long-term safety of anti-TNF treatment in patients with rheumatic diseases and chronic or resolved hepatitis B virus infection. *Ann Rheum Dis* 2010;69(7):1352-1355.
18. Holroyd CR, Seth R, Bukhari M, Malaviya A, Holmes C, Curtis E, Chan C, Yusuf MA, Litwic A, Smolen S, Topliffe J, Bennett S, Humphreys J, Green M, Ledingham J. The British Society for Rheumatology biologic DMARD safety guidelines in inflammatory arthritis. *Rheumatology* 2019;58(2):220-226.
19. Watanabe R, Ishii T, Kobayashi H, Asahina I, Takemori H, Izumiya T, Oguchi Y, Urata Y, Nishimaki T, Chiba K, Komatsuda A, Chiba N, Miyata M, Takagi M, Kawamura O, Kanno T, Hirabayashi Y, Konta T, Ninomiya Y, Abe Y, Murata Y, Saito Y, Ohira H, Harigae H, Sasaki T. Prevalence of hepatitis B virus infection in patients with rheumatic diseases in Tohoku area: A retrospective multicenter survey. *Tohoku J Exp Med* 2014;233(2):129-133.
20. Stine JG, Khokhar OS, Charalambopoulos J, Shanmugam VK, Lewis JH. Rheumatologists' awareness of and screening practices for hepatitis B virus infection prior to initiating immunomodulatory therapy. *Arthritis Care Res* 2010;62(5):704-711.
21. Toka B, Eminler AT, Gönüllü E, Tozlu M, Uslan MI, Parlak E, Karabay O, Koksak AS. Rheumatologists' awareness of hepatitis B reactivation before immunosuppressive therapy. *Rheumatol Int* 2019;39(12):2077-2085.
22. Watanabe T, Fukae J, Fukaya S, Sawamukai N, Isobe M, Matsushashi M, Shimizu M, Akikawa K, Tanimura K, Atsumi T, Koike T. Incidence and risk factors for reactivation from resolved hepatitis B virus in rheumatoid arthritis patients treated with biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Int J Rheum Dis* 2019;22(4):574-582.
23. Chen LF, Mo YQ, Jing J, Ma JD, Zheng DH, Dai L. Short-course tocilizumab increases risk of hepatitis B virus reactivation in patients with rheumatoid arthritis: A prospective clinical observation. *Int J Rheum Dis* 2017;20(7):859-869.
24. Lin TC, Yoshida K, Tedeschi SK, de Abreu MM, Hashemi N, Solomon DH. Risk of Hepatitis B virus reactivation in patients with inflammatory arthritis receiving disease-modifying antirheumatic drugs: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res* 2018;70(5):724-731.