

ÇÖZÜLMÜŞ HEPATİT B ENFEKSİYONLU VE ROMATİZMAL HASTALIĞI OLAN BİREYLERDE RİTUKSİMAB KULLANIMININ HEPATİT B REAKTİVASYONU ÜZERİNE ETKİSİ: TEK MERKEZLİ BİR ÇALIŞMA

Effect of Rituximab Use on Hepatitis B Reactivation in Individuals with Resolved Hepatitis B Infection and Rheumatic Disease: A Single Center Study

Esra ERDOĞAN¹  Mehmet Ali ERDOĞAN²  Servet YOLBAŞ³ 

Muhammed Furkan KESER⁴  Saliha AYDIN⁵ 

¹Harran Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Şanlıurfa

²İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Malatya

³İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Malatya

⁴Battalgazi Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Malatya

⁵Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Romatoloji Kliniği, İstanbul

Geliş Tarihi / Received: 11.04.2024

Kabul Tarihi / Accepted: 21.05.2024

ÖZ

Hepatit B enfeksiyonu önemli morbidite ve mortaliteye sahip küresel bir hastalıktır. Bu çalışma, çeşitli romatolojik hastalıkların tedavisinde rituksimab kullanan çözülmüş HBV enfeksiyonlu hastalarda HBV reaktivasyon sıklığını değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Romatolojik hastalıkların tedavisi için rituksimab tedavisi alan hastalar serolojik HBV enfeksiyon belirteçleri (HBV DNA, HBsAg, anti-HBc IgG ve anti-HBs) açısından retrospektif olarak tarandı. Çalışmaya HBV DNA negatif, HBsAg negatif ve anti-HBc IgG düzeyleri pozitif olan çözülmüş HBV enfeksiyonlu 25 hasta dahil edildi. Hastalardan 22'si kadın (%88), 3'ü erkek (%12) idi. Hastaların yaş ortalaması 62.56±9.786 idi. 25 hastanın 22'si romatoid artrit hastası, ikisi Sjögren sendromu iken bir hasta sistemik lupus eritamatozus hastasıydı. 15 hastada anti-HBs pozitif iken 10 hastada anti-HBs negatifti. Hastaların tedavi öncesi ortalama HBsAg titresi 0.27±0.102 iken anti-HBs titresi 211.00±317.380 IU/L idi. Çalışmaya dahil edilen hastaların hiçbirinde hepatit B reaktivasyonu gözlenmedi. Bu veriler, romatolojik hastalıkları olan hastaların rituksimab tedavisi altında HBV enfeksiyonunun reaktivasyon riskinin düşük olduğu göstermektedir. Ancak kesin sonuçlara varmak için prospektif, daha fazla hastanın dahil olduğu, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: HBV reaktivasyonu, Hepatit B virüsü, Rituksimab, Romatolojik hastalıklar.

ABSTRACT

Hepatitis B infection is a global disease with significant morbidity and mortality rates. This study aims to evaluate the frequency of HBV reactivation in patients with resolved HBV infection using rituximab for the treatment of various rheumatological diseases. Patients receiving rituximab therapy for the treatment of rheumatic diseases were retrospectively screened for serological HBV infection markers (HBV DNA, HBsAg, anti-HBc IgG and anti-HBs). Twenty-five patients with resolved HBV infection who were HBV DNA-negative, HBsAg-negative and anti-HBc IgG-positive were included in the study. Twenty-two patients were female (88%) and three were male (12%). The average age of the patients was 62.56±9.786 years. Out of 25 patients, 22 had rheumatoid disease, two had Sjögren's syndrome, and one patient had systemic lupus erythematosus. While anti-HBs was positive in 15 patients, anti-HBs was negative in 10 patients. The mean HBsAg titer of the patients before treatment was 0.27±0.102, while the anti-HBs titer was 211.00±317.380 IU/L. Hepatitis B reactivation was not observed in any of the patients included in the study. Hence, the data suggest that patients with rheumatological diseases have a low risk of reactivation of HBV infection under rituximab treatment. However, prospective, multicenter studies involving more patients are needed to reach definitive conclusions.

Keywords: HBV reactivation, Hepatitis B virus, Rituximab, Rheumatological diseases.

GİRİŞ

Hepadnaviridae ailesinin bir üyesi olan Hepatit B virüs (HBV) genomu kısmen çift sarmallı, ters kopyalanmış, zarflı, dairesel konformasyona sahiptir. Karaciğer enfeksiyonu, konakçının bağışıklık tepkisinin enfeksiyonu temizleme yeteneğine bağlı olarak geçici (<6 ay) veya kronik olabilir. Kronik enfeksiyonlar, siroz ve hepatoselüler karsinoma (HCC) kadar ilerleyen karaciğer hasarına neden olabilir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 2019'da 296 milyon kişinin kronik hepatit B enfeksiyonuyla yaşadığını ve her yıl 1.5 milyon yeni enfeksiyonun olduğunu tahmin etmektedir. 2019 yılında hepatit B, çoğunluğu siroz ve hepatoselüler karsinom sebebiyle olmak üzere tahmini 820.000 ölümlü sonuçlanmıştır. HBV enfeksiyonunun prevalansı coğrafi bölgelere göre (%0.1-20) farklılık göstermektedir. DSÖ verilerine göre, Türkiye hepatit B için orta düzeyde (%2-8) endemikliğe sahiptir (Caballero, Tabernero, Buti ve Rodriguez-Frias, 2018; Glebe, Goldmann, Lauber ve Seitz, 2021; Megahed, Zhou ve Sun, 2020; Özkan, 2018; Seeger ve Mason, 2015; DSÖ, 18 July 2023).

HBV enfeksiyonunun tanısı temel olarak serolojiye (hepatit B yüzey antijeni (HBsAg), hepatit B zarf antijeni (HBeAg), anti-HBs (hepatit B yüzey antikoru), anti-HBc (hepatit B çekirdek antikoru) ve anti-HBe (hepatit B zarf antikoru)) ve serum HBV DNA (Hepatit B virüsü genomu) düzeylerine dayanmaktadır. Akut, kronik veya çözülmüş enfeksiyon arasındaki ayrımı yapmak için serolojik testler kullanılmaktadır. HBV DNA seviyeleri, kronik olarak enfekte hastalarda aktif kronik hepatiti aktif olmayan taşıyıcı durumdan ayırt etmek ve çözülmüş HBV enfeksiyonunda gizli enfeksiyonun saptanması için gereklidir (Koutsianas, Thomas ve Vassilopoulos, 2017).

HBV reaktivasyonu; kronik hepatit B (KHB)'li (en az altı ay süre ile HBsAg'nin pozitif olması) hastalar ile çözülmüş HBV enfeksiyonu olan (HBsAg negatif ve anti-HBc IgG pozitif) hastalarda HBV DNA'nın aniden yükselmesi ya da HBsAg'nin tekrar pozitifleşmesi olarak tanımlanmaktadır. Genellikle hepatoselüler hasarın klinik belirtilerinin eşlik ettiği HBV reaktivasyonu, maligniteler, organ nakli ya da otoimmün hastalıklar için immünoşüpresif ilaç tedavisi alan bireylerde gözlenmektedir. Klinik durum sessiz, kendi kendini sınırlayan hepatitten, mortalitesi yüksek karaciğer yetmezliği ile sonuçlanan akut, şiddetli hepatite kadar değişebilmektedir (Ogawa, Wei ve Nguyen, 2020; Smalls, Kiger, Norris, Bennett ve Love, 2019).

Enfeksiyon üzerine, virion DNA'sı, çekirdekte, viral mRNA sentezi için şablon olan bir mini kromozom halinde birleşen kovalent olarak kapalı dairesel bir DNA'ya (cccDNA) dönüştürülür. HBV cccDNA'sı enfekte hepatositlerde oldukça stabildir ve HBV reaktivasyonu

için bir rezervuar olarak latent durumda kalabilir. Çözülmüş HBV enfeksiyonu olan hastalarda bile (negatif HBsAg, pozitif anti-HBc, pozitif/negatif anti-HBs) düşük cccDNA seviyeleri bulunabilir. Hepatositlerde bulunan HBV cccDNA'nın eradikasyonu mümkün olmadığından, immünsüpresyon tedavisi HBV reaktivasyon riski taşımaktadır. Çözülmüş HBV enfeksiyonlu hastalarda reaktivasyon riski, virolojik profile, komorbiditelere ve immünosüpresif tedavi rejiminin türüne ve süresine göre değişmektedir. Bu nedenle risk faktörlerinin tanımlanması bu hastalarda HBV reaktivasyonunun önlenmesi ve tedavisinin optimize edilmesine yardımcı olabilir (Chuang, Tsai ve Ou, 2022; Wu vd., 2020).

Ritüksimab, B lenfosit transmembran proteini olan CD20'ye spesifik afinitesi olan bir insan/fare kimerik monoklonal antikordur. CD20, periferik ve malign B lenfositlerde eksprese edilir. Ritüksimab, kanın B hücresi malignitelerinin ve ayrıca hematolojik olmayan B hücresi aracılı hastalıkların, özellikle romatoid artrit gibi otoimmün hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (Bergantini vd., 2020; Cohen ve Keystone, 2015).

HBV enfeksiyonunun konak immünitesi ile kontrolü büyük ölçüde HBV'ye özgü T lenfositler aracılığıyla sağlanmaktadır. Romatizmal hastalığı olanlarda T lenfosit homeostazının bozulması T lenfositlerin potansiyel antijenleri tanıma yeteneğini azaltarak antiromatizmal ajanlar kullanılsa bile hastayı HBV reaktivasyonuna duyarlı hale getirebilir (Mori ve Fujiyama, 2015).

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmanın Amacı ve Türü

Bu çalışma, çeşitli romatolojik hastalıkların tedavisinde ritüksimab kullanan çözülmüş HBV enfeksiyonu olan ve profilaktik antiviral tedavi kullanımı olmayan hastalarda HBV reaktivasyon oranını değerlendirmeyi amaçlamaktadır. İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Romatoloji ve Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda düzenlenen retrospektif gözlemsel bir çalışmadır.

Araştırmanın Evren ve Örneklemi

Çalışmaya İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Erişkin Romatoloji Klinikleri'ne Ocak 2010 ve Aralık 2021 tarihleri arasında çeşitli romatolojik hastalıkların endikasyonları ile başvuran, ritüksimab ile tedavi edilen 102 yetişkin hasta çalışmanın evrenini oluşturdu. Çalışmada hastalar serolojik HBV enfeksiyon belirteçleri (HBsAg, anti-HBc IgG, anti-HBs ve HBV DNA değerleri) açısından retrospektif olarak tarandı. Hastaların cinsiyeti, yaşı, tanıları, almış oldukları tedavi protokolleri, tedavi öncesi ve sonrası

bakılmış olan HBsAg, anti-HBs, anti-HBc IgG ile HBV DNA düzeyleri incelendi. Çalışmanın son noktası, takibi yapılan hastalarda HBV reaktivasyonu belirlemektir. HBV reaktivasyonu, gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kullanılarak ölçülen HBV-DNA'nın pozitif olduğu vakalar olarak tanımlandı.

6 aydan uzun süreli HBsAg pozitifliği “kronik HBV enfeksiyonu” olarak tanımlandı. HBsAg negatifliği, anti-HBs pozitifliği ve anti-HBc IgG pozitifliği “geçirilmiş HBV enfeksiyonu” olarak tanımlandı. “Resolved HBV enfeksiyonu”, HBs Ag ve HBV DNA negatif, anti-HBc IgG pozitif ile anti-HBs antikoru olan veya olmayan (hem geçirilmiş HBV enfeksiyonu olan hem de izole anti-HBc IgG pozitifliği olanlar) hastalar olarak tanımlandı. HBV aşısı ile aşılanmış olan 6 hasta, profilaktik antiviral tedavisi alan 32 hasta, HBV taraması yapılmayan 5 hasta, HBsAg ve anti-HBs taraması yapılan ancak anti-HBc IgG çalışılmayan 15 hasta, HBV ile hiç karşılaşmamış ve aşılanmamış 19 hasta çalışma dışında bırakıldı. HBV reaktivasyon takibi 3 aylık periyotlarla yapıldı, HbsAg düzeyi kalitatif yöntemle belirlendi.

HBsAg ve HBV DNA negatifliği ile birlikte anti-HBc total pozitifliği olan anti-HBs düzeyi negatif 10 hasta ile anti-HBs pozitifliği olan 15 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalarda malignite veya ek immünsüpresif hastalık yoktu. Hastaların tamamı en az bir siklus 14 gün aralıklar ile 2 doz halinde 1000 mg totalde 2000 mg sonrasında da 6 aylık sabit aralıklı tekrar dozlu rituksimab tedavisi almıştı. İnfüzyon reaksiyonunu önlemek için hastalara rituksimab infüzyonuna başlamadan önce intravenöz metilprednizolon verilmiştir.

Verilerin Toplanması ve Analizi

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri, tedavi öncesi ve sonrası bakılmış olan HBV enfeksiyon belirteçlerinin düzeyleri, almış oldukları tedavi protokolleri, komorbidite durumları hasta dosyalarından retrospektif olarak tarandı.

İstatistiksel Analiz: Analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, IL) 22 paket programında değerlendirilmiştir. Çalışmada tanımlayıcı veriler kategorik verilerde sayı (n), yüzde değerleri, sürekli verilerde ise ortalama±standart sapma (Ort±SS) değerleriyle gösterilmiştir.

Araştırmanın Etik Yönü

Çalışma, Helsinki Bildirgesi ve İyi Klinik Uygulama İlkeleri'ne uygun olarak gerçekleştirildi. İnönü Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (Tarih: 22.01.2021 ve Karar No: 1126).

BULGULAR

Bu çalışmaya rituksimab ile tedavi edilen romatolojik hastalığı olan 25 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama 59.68 ± 30.557 ay boyunca rituksimab tedavisi almış olduğu görüldü. Hastaların her bir tedavi periyodunda 14 gün aralıklar ile 2 doz halinde 1000 mg totalde 2000 mg sonrasında da 6 aylık sabit aralıklı tekrar dozlu rituksimab aldığı tespit edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalardan 22'si kadın (%88), 3'ü erkek (%12) idi. Hastaların yaş ortalaması 62.56 ± 9.786 idi. 25 hastanın 22'si romatoid artrit hastası, ikisi Sjögren Sendromu iken bir hasta sistemik lupus eritematosus (SLE) hastasıydı. Hastaların tamamında tedavi öncesi anti-HBc IgG pozitif iken HBsAg ve HBV DNA değerleri ise negatifti. 15 hastada anti-HBs pozitif, 10 hastada ise anti-HBs negatifti. Hastaların tedavi öncesi ortalama HBsAg titresini 0.27 ± 0.102 iken anti-HBs titresini 211.00 ± 317.380 IU/L idi. Çalışmaya dahil ettiğimiz 25 hastanın ortalama 59.68 aylık takibi sonrası hiçbir hastada hepatit B reaktivasyonu gözlenmedi. Hastaların temel demografik ve klinik özellikleri Tablo 1' de özetlenmiştir.

Tablo 1. Temel Demografik, Klinik ve Serolojik Bulgular

	Sayı	Yüzde	Ortalama \pm Standart Sapma
Cinsiyet			
Kadın	22	88.0	
Erkek	3	12.0	
Yaş			62.56 \pm 9.786
Tedavi Süresi			59.68 \pm 30.557
Hastalık (ay)			
Romatoid Artrit	22	88.0	
Sjögren Sendromu	2	8.0	
SLE	1	4.0	
Tedavi Öncesi Anti-HBc IgG			
Negatif	0	0.0	
Pozitif	25	100.0	
Tedavi Öncesi HBsAg			0.27 \pm 0.102
Negatif	25	100.0	
Pozitif	0	0.0	
Tedavi Öncesi Anti-HBs			211.00 \pm 317.380
Negatif	10	40.0	
Pozitif	15	60.0	
Tedavi Öncesi HBV DNA			
Negatif	25	100.0	
Pozitif	0	0.0	
Toplam	25	100.0	

HBsAg, hepatit B yüzey antijeni; anti-HBs, hepatit B yüzey antikoru; anti-HBc, hepatit B çekirdek antikoru; HBV DNA, Hepatit B virüsü genomu.

TARTIŞMA

Hepatit B virüsü, aktif enfeksiyonu olan tüm hastalarda ve hatta serolojik iyileşme kanıtı olanlarda bile varlığını devam ettirebilmektedir. HBsAg-pozitif hastaların reaktivasyon

olasılığı, çözülmüş HBV'li olan kişilere göre 5-8 kat daha fazladır. Çözülmüş enfeksiyon prevalansı %7.3-66 arasında değişmektedir (Mori ve Fujiyama, 2015; Ogawa vd., 2020; Zhang vd., 2019).

1997 yılında onaylanan rituksimab; non-Hodgkin lenfoma ve kronik lenfositik lösemnin yanı sıra romatoid artrit, vaskülit ve esansiyel karışık kriyoglobulinemi tedavisinde kullanılmaktadır. B lenfositler, hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonunun akut fazı sırasında serbest virüs partikülleri HBsAg ile kompleks haline gelerek viral temizliğe katkıda bulunurken, anti-HBs antikorları üreterek yeni bir HBV maruziyetine karşı koruyucu bağışıklıkta çok önemli bir rol oynarlar. Rituksimab, B lenfositlerin kemik iliğinde kısmi tükenmesine kanda ise neredeyse tamamen tükenmesi ile daha düşük bir CD4 T lenfosit aktivitesine ve yetersiz bağışıklık tepkisine yol açar. Antikor üretimini azaltır. Anti-HBs antikorlarının varlığının, reaktivasyona karşı ek koruma sağlayabileceği öne sürülmüştür (Barone vd., 2022; Perrillo, Gish ve Falck-Ytter, 2015).

Barone vd. (2022) rituksimab ile tedavi edilen romatizmal hastalığı olan 44'ü (%14.1) çözülmüş (anti-HBc IgG ve Anti-HBs pozitif), 267'si (%85.9) çözülmüş olmayan HBV'li toplam 311 hastayı analiz ettikleri çalışmalarında iki grupta da HBV-DNA ve HBsAg'nin yeniden ortaya çıkışını (seroreversiyon) gözlemlemişlerdir. Bu çalışma çalışmamızla benzer özellikte olup romatolojik hastalığı için rituksimab tedavisi alan hastalarda HBV enfeksiyonunun reaktivasyon riskinin olmadığını göstermektedir.

Varisco vd. (2016) HBV DNA tespit edilemeyen, HBsAg negatif, anti-HBc IgG pozitif, hastalık modifiye edici antiromatik ilaçlar (DMARD) ile birlikte rituksimab kullanan HBV profilaksisi almayan hastalar ile yaptıkları çalışmalarında anti-HBs pozitif olan 6 hastada antikor titresi azalmış ve 6 aylık rituksimab tedavisi sonrası sadece bir hastada HBV DNA pozitifleşmiştir. Çözülmüş HBV enfeksiyonu olan romatoid artrit hastalarında rituksimab ile kombine DMARD'ın uygulanmasının, ihmal edilebilir bir HBV reaktivasyonu riskine yol açabileceğini göstermişler ve hastalarda serum HBsAg ve/veya HBV DNA düzeylerinin izlenmesinin yeterli olacağını bildirmişlerdir.

Barone vd. (2015) 2001-2012 yılları arasında romatolojik hastalığı olup önceden çözülmüş HBV enfeksiyonu olan hastalar ile yaptıkları çalışmalarında rituksimab ile tedavi edilen 14 hastadan hiçbirinde HBV reaktivasyonu görülmemiştir. Çalışmalarında romatolojik hastalığı için rituksimab kullanan çözülmüş HBV enfeksiyonlu hastalarda profilaksinin gerekli olmadığını öne sürmüşlerdir.

Tokmak vd. (2021) üçüncü basamak bir hastanenin onkoloji, hematoloji, romatoloji ve gastroenteroloji kliniklerinde yatan, yaşları 18-85 yaş arasında değişen, yaklaşık 2 yıl takip ettikleri hastaları dahil ettikleri prospektif çalışmalarında; rituksimab ile tedavi gören, 108 çözülmüş ve geçirilmiş HBV enfeksiyonlu hastada HBV reaktivasyonuna rastlamamışlardır. Çalışmaya göre anti-HBs seviyeleri reaktivasyon riski ile ilişkili bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda da anti-HBs seviyeleri pozitif ve negatif olan hiçbir hastada reaktivasyon gerçekleşmemiştir.

Lan vd. (2023) Tayvan'daki bir üçüncü basamak tıp merkezinde otoimmün hastalıklar için en az bir kür rituksimab alan negatif HBsAg'li 900 hastayı, ortalama 3.3 yıl takip ettikleri çalışmalarında, anti-HBc IgG düzeyi pozitif 17 ve negatif olan 4, toplam 21 hastada HBV reaktivasyonu gelişmiştir. Yaşlılık, anti-HBc pozitifliği, rituksimab tedavisi başlangıcında tespit edilemeyen serum hepatit B yüzey antikör seviyesi ve daha yüksek rituksimab dozu, daha yüksek HBV reaktivasyonuna neden olmuştur.

Tien vd. (2017) romatoid artrit hastalığı sebebi ile rituksimab kullanan HBsAg negatif, anti-HBc IgG pozitif olan 44 hasta ile yaptıkları çalışmada ilk rituksimab infüzyonundan sonraki 3.4±1.7 yıllık takip süresi boyunca 4 hastada (%9.1) HBV reaktivasyonuna rastlanmıştır.

Kuo vd. (2020) yaptığı; romatoid artriti olan ve rituksimab tedavisi alan HBsAg (-), anti-HBc (+) 50 hastanın dahil edildiği bir başka retrospektif çalışmada ise 4 hastada HBV reaktivasyonu tespit edilmiştir. Çalışmada HBV reaktivasyonunun, anti-HBs pozitif olanlara kıyasla anti-HBs negatif hastalarda daha yaygın olduğu görülmüştür (%30'a karşı %4, p=0.02).

Chen vd. (2019) romatoid artrit tedavisinde rituksimab kullanan HBsAg negatif, anti-HBc pozitif 103 hasta ile yaptıkları çalışmalarında 9 hastada HBV reaktivasyonu gerçekleşmiştir. Rituksimab tedavisinden önce bu 103 hastanın 20'si (%19.4) anti-HBs negatif, 83'ü (%80.1) anti-HBs pozitif olarak belirlenmiştir. Anti-HBs negatif hastalardan beşinde (%20), anti-HBs pozitif olanların ise dördünde (%4.8) rituksimab tedavisinden sonra HBV reaktivasyonu gelişmiştir. Yapılan bu ve benzeri birçok çalışmaya göre tedavi öncesi anti-HBs pozitifliği, rituksimab tedavisi alan çözülmüş hepatit B hastalarında hastalığın reaktivasyonu için önemli bir koruyucu faktördür (Su, Lin, Yu ve Wu, 2018). Ancak bizim çalışmamızda anti-HBs (-) ve (+) olan hiçbir hastada reaktivasyon görülmemiştir.

Ritüksimab tedavisi alan HBsAg negatif, anti-HBc IgG pozitif lenfoma hastalarında HBV reaktivasyon insidansının (%23.8-41.5) yüksek olmasına rağmen, bu oran rituksimab tedavisi alan romatoid artrit hastalarında çok daha (%0-9.1) düşüktür. Romatoid artrit hastalarının

tedavisinde kullanılan rituksimab dozunun çok daha düşük olması, romatoid artrit tedavisinde kullanılan eşzamanlı ilaçların daha az immünosüpresif ve sitotoksik etkilere sahip olması; romatoid artrit hastalarının bağışıklık durumlarının lenfoma hastalarından daha iyi olması vb. faktörler insidans farklılıklarının ana nedenleridir. Risk hematolojik hastalardan nispeten daha düşük olmasına rağmen, romatolojik hastalığı olan ve rituksimab kullanan hastaların HBV enfeksiyon belirteçleri açısından takip edilmesi önerilmektedir (Chiu ve Chen, 2020).

Malign hastalıklarda immünsüpresif tedaviler ve özellikle kemoterapi kullanımı, B lenfosit tükenmesi ile HBV reaktivasyonu da dahil olmak üzere artmış enfeksiyon riski ile ilişkilendirilmiştir. Reaktivasyon tedaviyi kesintiye uğratabilir veya geciktirebilir, hepatite, karaciğer yetmezliğine ve ölüme yol açabilir. Reaktivasyon riski HBV'nin serolojik durumuna ve kemoterapi rejimlerinin yoğunluğuna bağlı olarak değişiklik gösterir. Non-Hodgkin lenfoma, kronik lenfositik lösemi gibi hastalıkların tedavisinde de endike olan rituksimab bazlı kemoterapiler veya kemik iliği transplantasyonu alan kronik HBV enfeksiyonu olan hastalar, antiviral profilaksi yokluğunda %30 ila %80 arasında değişen yüksek reaktivasyon oranlarına sahiptir (Chiu ve Chen, 2020). Rituksimab kullanımına sekonder HBV reaktivasyonuna ilişkin veriler, esas olarak hematolojik maligniteler üzerine yürütülen çalışmalardan elde edilmiştir. Ancak kronik romatolojik hastalıklarla ilgili veriler daha azdır (Marignani vd., 2011).

Hsu vd. (2014) lenfoma hastalarında rituksimab ile kombine kemoterapi alan, çözülmüş HBV enfeksiyonu olan 150 lenfoma hastası ile yaptıkları prospektif çalışmalarında 17 hastada HBV reaktivasyonu tespit etmişlerdir. Tsai vd. (2019) non-Hodgkin lenfoması olan rituksimab veya kemoterapi alan hastalar ile yaptıkları çalışmalarında; 130 çözülmüş HBV enfeksiyonlu hastayı ortalama 30.5 ay boyunca takip etmiş ve tamamı rituksimab tedavisi alan, 60 yaş üstü, 7 erkek hastada reaktivasyon geliştiğini görmüşlerdir. Çalışmaya göre HBV reaktivasyonu insidansı, HBsAg-pozitif hastalar ile çözülmüş HBV enfeksiyonlu hastalar arasında anlamlı bir fark göstermemiştir.

SONUÇ

Sonuç olarak çalışmada romatolojik hastalıklarına sekonder çözülmüş HBV enfeksiyonlu hastalarda rituksimab kullanımının hastalığı reaktif etmediğini gösterdik. Çalışmanın bazı kısıtlılıkları vardır. Çalışma retrospektif, tek merkezli bir çalışma olup hasta sayımızın az olması bunlardan başlıcalarıdır. Özellikle romatolojik hastalıkların rituksimab ile tedavisinde çözülmüş HBV enfeksiyonu olan hastalarda gelişen HBV reaktivasyonu ile ilgili hem ülkemizde hem de dünyada yeterince veri bulunmamaktadır. Literatürdeki bu yetersizlik,

immünsüpresif tedavi alan çözülmüş HBV enfeksiyonu olan hastalarda profilaksi için ortak bir konsensus oluşmaması ile sonuçlanmıştır. Kesin sonuçlara varmak için prospektif, daha fazla sayıda hastayı içeren, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Teşekkürler

Çalışmaya dahil edilen hastaların takip ve tedavisine dahil olan tüm sağlık çalışanlarına teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

- Barone, M., Notarnicola, A., Lopalco, G., Viggiani, M. T., Sebastiani, F., Covelli, M., ...Cantarini, L. (2015). Safety of long-term biologic therapy in rheumatologic patients with a previously resolved hepatitis B viral infection. *Hepatology*, 62(1), 40-46.
- Barone, M., Venerito, V., Paolillo, R., Emmi, G., Fornaro, M., Cacciapaglia, F., ...Lopalco, G. (2022). Long-term safety of rituximab in rheumatic patients with previously resolved hepatitis B virus infection. *Internal and Emergency Medicine*, 17(2), 475-480.
- Bergantini, L., d'Alessandro, M., Cameli, P., Vietri, L., Vagaggini, C., Perrone, A., ...Bargagli, E. (2020). Effects of rituximab therapy on B cell differentiation and depletion. *Clinical Rheumatology*, 39, 1415-1421.
- Caballero, A., Taberero, D., Buti, M. ve Rodriguez-Frias, F. (2018). Hepatitis B virus: The challenge of an ancient virus with multiple faces and a remarkable replication strategy. *Antiviral Research*, 158, 34-44.
- Chen, Y. M., Chen, H. H., Huang, W. N., Chen, Y. H., Hsieh, T. Y., Yang, S. S., ...Chen, D. Y. (2019). Reactivation of hepatitis B virus infection following rituximab treatment in HBsAg-negative, HBcAb-positive rheumatoid arthritis patients: A long-term, real-world observation. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 22(6), 1145-1151.
- Chiu, Y.-M. ve Chen, D.-Y. (2020). Infection risk in patients undergoing treatment for inflammatory arthritis: non-biologics versus biologics. *Expert Review of Clinical Immunology*, 16(2), 207-228.
- Chuang, Y.-C., Tsai, K.-N. ve Ou, J.-H. J. (2022). Pathogenicity and virulence of Hepatitis B virus. *Virulence*, 13(1), 258-296.
- Cohen, M. D. ve Keystone, E. (2015). Rituximab for rheumatoid arthritis. *Rheumatology and Therapy*, 2, 99-111.
- Glebe, D., Goldmann, N., Lauber, C. ve Seitz, S. (2021). HBV evolution and genetic variability: Impact on prevention, treatment and development of antivirals. *Antiviral research*, 186, 104973.
- Hsu, C., Tsou, H. H., Lin, S. J., Wang, M. C., Yao, M., Hwang, W. L., ...Lin, J. (2014). Chemotherapy-induced hepatitis B reactivation in lymphoma patients with resolved HBV infection: a prospective study. *Hepatology*, 59(6), 2092-2100.
- Koutsianas, C., Thomas, K. ve Vassilopoulos, D. (2017). Hepatitis B reactivation in rheumatic diseases: screening and prevention. *Rheumatic Disease Clinics*, 43(1), 133-149.
- Kuo, M. H., Tseng, C.-W., Lee, C.-H., Tung, C.-H., Tseng, K.-C. ve Lai, N.-S. (2020). Moderate risk of hepatitis B virus reactivation in HBsAg-/HBcAb+ carriers receiving rituximab for rheumatoid arthritis. *Scientific Reports*, 10(1), 2456.
- Lan, T.-Y., Lin, Y.-C., Tseng, T.-C., Yang, H.-C., Kao, J.-H., Cheng, C.-F., ...Li, K.-J. (2023). Risk of hepatitis b virus (HBV) reactivation in HBsAg-negative, anti-HBc-Negative patients receiving rituximab for autoimmune diseases in HBV endemic areas. *Gut and Liver*, 17(2), 288.

- Marignani, M., Canzoni, M., D'Amelio, R., De Santis, E., Pecchioli, A. ve Delle Fave, G. (2011). Should we routinely treat patients with autoimmune/rheumatic diseases and chronic hepatitis B virus infection starting biologic therapies with antiviral agents? NO. *European Journal of Internal Medicine*, 22(6), 576-581.
- Megahed, F. A. K., Zhou, X. ve Sun, P. (2020). The interactions between HBV and the innate immunity of hepatocytes. *Viruses*, 12(3), 285.
- Mori, S. ve Fujiyama, S. (2015). Hepatitis B virus reactivation associated with antirheumatic therapy: risk and prophylaxis recommendations. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 21(36), 10274.
- Ogawa, E., Wei, M. T. ve Nguyen, M. H. (2020). Hepatitis B virus reactivation potentiated by biologics. *Infectious Disease Clinics*, 34(2), 341-358.
- Özkan, H. (2018). Epidemiology of chronic hepatitis B in Turkey. *Euroasian Journal of Hepato-gastroenterology*, 8(1), 73.
- Paul, S., Dickstein, A., Saxena, A., Terrin, N., Viveiros, K., Balk, E. M. ve Wong, J. B. (2017). Role of surface antibody in hepatitis B reactivation in patients with resolved infection and hematologic malignancy: a meta-analysis. *Hepatology*, 66(2), 379-388.
- Perrillo, R. P., Gish, R. ve Falck-Ytter, Y. T. (2015). American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology*, 148(1), 221-244. e223.
- Seeger, C. ve Mason, W. S. (2015). Molecular biology of hepatitis B virus infection. *Virology*, 479, 672-686.
- Smalls, D. J., Kiger, R. E., Norris, L. B., Bennett, C. L. ve Love, B. L. (2019). Hepatitis B virus reactivation: risk factors and current management strategies. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 39(12), 1190-1203.
- Su, Y.-C., Lin, P.-C., Yu, H.-C. ve Wu, C.-C. (2018). Hepatitis B virus reactivation in patients with resolved hepatitis B virus infection receiving chemotherapy or immunosuppressive therapy. *European journal of Gastroenterology vehepatology*, 30(8), 925-929.
- Tien, Y.-C., Yen, H.-H. ve Chiu, Y.-M. (2017). Incidence and clinical characteristics of hepatitis B virus reactivation in HBsAg-negative/HBcAb-positive patients receiving rituximab for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*, 35(5), 831-836.
- Tokmak, S., Gümürdülü, Y., Taş, D. A., Kara, İ. O. ve Güzel, A. B. (2021). What is the risk of reactivation in patients with Resolved and Past HBV Infection during immunosuppressive therapy if HBV-DNA Negative before treatment? *The Turkish Journal of Gastroenterology*, 32(3), 294.
- Tsai, Y.-F., Yang, C.-I., Du, J.-S., Lin, M.-H., Tang, S.-H., Wang, H.-C., ...Dai, C.-Y. (2019). 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. *PeerJ*, 7, e7481.
- Varisco, V., Viganò, M., Batticciotto, A., Lampertico, P., Marchesoni, A., Gibertini, P., ...Todoerti, M. (2016). Low risk of hepatitis B virus reactivation in HBsAg-negative/Anti-HBc-positive carriers receiving rituximab for rheumatoid arthritis: a retrospective multicenter italian study. *The Journal of Rheumatology*, 43(5), 869-874.
- World Health Organization (WHO/DSÖ). (18 July 2023). Hepatitis B, Key facts. Retrieved from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
- Wu, T., Wu, N., Ma, Y.-X., Wu, J., Gao, Y. ve Pan, X.-B. (2020). Role of hepatitis B antibody in predicting reactivation of resolved hepatitis B virus infection in leukemia patients. *Antiviral Research*, 177, 104765.
- Zhang, J.-W., Zhang, X.-Z., Sun, Y.-L., Long, B., Wang, X.-Z. ve Li, X.-D. (2019). Reactivation of resolved hepatitis B virus infection combined with nephrotic syndrome in a patient after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *BMC Infectious Diseases*, 19, 1-5.