



İmmünosupresif Tedaviler Altında Farklı Romatolojik Hastalıklarla İzlenen Hastalar Viral Hepatitlere Karşı Yeterince Taranıyor ve Korunuyor mu?

Are Patients with Different Rheumatologic Diseases Under Immunosuppressive Therapies Adequately Screened and Protected Against Viral Hepatitis?

© Gökçe KENAR¹, © Mehmet Nedim TAŞ²

¹Bursa Şehir Hastanesi, Romatoloji Kliniği, Bursa, Türkiye

²Mardin Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Mardin, Türkiye

ÖZ

Amaç: Çalışmanın amacı immünosupresif tedavi altındaki romatoloji hastalarının viral hepatit B (HBV) ve C (HCV) için tarama sıklığının değerlendirilmesi, HBV reaktivasyon sıklığının tespit edilmesi, HBV aşılama oranlarının değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif çalışmaya romatoloji polikliniğinde izlenmekte olan immünosupresif tedavi alan hastalar dahil edilmiştir. İmmünosupresif tedaviler biyolojik (bDMARD) ve konvansiyonel sentetik (ksDMARD) hastalığı modifiye eden antiromatizmal ilaçlar olarak sınıflandırılmıştır. Hastaların İmmünosupresif tedavi başlanmadan hemen önce veya tedavi esnasında bakılan serum HBsAg, anti-HBs, anti HBe-IgM, anti HBe-IgG, HBV DNA ve anti-HCV belirteçleri dosya taramalarından elde edilmiştir.

Bulgular: Çalışmada 451 hasta yer almıştır [%61,9 kadın, ortalama yaş 41,1 yıl, (standart sapma: 13,78)]. Bu hastalar bDMARD (n=348) ve ksDMARD (n=103) kullananlar olarak iki gruba ayrılmıştır. Tüm hasta grubunda 20 (%4,4) hastanın HBV verisi, 23 (%5) hastanın ise HCV verisi olmadığı izlendi, bu hastaların tamamının ksDMARD grubunda olduğu görüldü. Ayrıca bDMARD grubundaki 51 hastanın (%14,7) HBV seroloji tetkiklerinin yeterli ayrıntıda olmadığı izlendi (anti-HBe-IgM ve anti HBe-IgG tetkikleri izlenmedi). Tüm kohortta izlem esnasında akut HBV enfeksiyonu veya HBV reaktivasyonu hiç izlenmedi. bDMARD hasta grubunda HBsAg negatif fazda kronik HBV'si olmasına rağmen profilaksi almayan 39 hastada da HBV reaktivasyonu izlenmediği görüldü. Hastalardan 129'unun (%28,6) immünosupresif tedavi öncesinde non-immün/aşısız olduğu görüldü. Bu hastalardan izlemleri esnasında tekrarlayan HBV serolojisi kontrol edilenlerin (n=75) halen non-immün/aşısız olduğu gözlemlendi.

Sonuç: İmmünosupresif tedavi altındaki romatoloji hastalarının yapılan HBV ve HCV serolojilerinin tarama sonuçları başarılı olarak değerlendirildi. Tüm grupta hiç HBV reaktivasyonu izlenmedi. Bu çalışmanın sonuçları ayrıca HBV non-immün olan romatoloji hastalarının takipte aşılama oranlarının yetersiz düzeyde olduğunu göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Hepatit B virüsü, hepatit C virusü, immünosupresif tedavi, anti romatizmal ilaçlar, hepatit B aşılama

ABSTRACT

Aim: The aim of this study is to determine the screening rates for hepatitis B (HBV) and C virus (HCV) in patients with rheumatologic diseases who receive immunosuppressive therapies, to evaluate the prevalence of HBV reactivation during the regimens and also to reveal the frequency of vaccination.

Materials and Methods: This retrospective study included the patients who were followed-up with different rheumatologic diseases in two rheumatology outpatient clinics. The immunosuppressive regimens were categorized into two groups as biologic (bDMARDs) and conventional synthetic disease modifying anti rheumatic drugs (csDMARDs). The markers of HBsAg, anti-HBs, anti-HBe-IgM and anti-HBe-IgG, HBV DNA, anti-HCV levels were all taken from the patients' charts checked prior and during the immunosuppressive treatments.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Gökçe KENAR, Bursa Şehir Hastanesi, Romatoloji Kliniği, Bursa, Türkiye

Tel.: +90 555 305 72 04 **E-posta:** gokcekenar@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-0485-1369

Geliş tarihi/Received: 12.01.2022 **Kabul tarihi/Accepted:** 22.02.2022

Results: There were 451 patients [61.9% female, mean age 41.1 years, (standard deviation: 13.78)] who were taking bDMARDs (n=348) and csDMARDs (n=103). The data for HBV for 20 (4.4%) patients and HCV for 23 (5%) patients were missing, all in the csDMARDs group. Also, HBV serology tests were found to be incomplete in 51 patients (14.7%) in the bDMARDs group, as not checking the anti-HBc-IgM and anti-HBc-IgG. During the follow-up, HBV reactivation was not observed in the whole cohort. In the bDMARDs group, there were 39 patients who did not receive prophylaxis despite having HBsAg negative phase of chronic HBV infection; no HBV reactivation was observed also in this group. One hundred twenty nine (28.6%) of the patients were evaluated as never infected and unvaccinated prior to immunosuppressive therapies. Recurrent HBV serology controls were performed in nearly half (n=75) of them during their follow-up and it was observed that all were still non-immune.

Conclusion: The screening rates of HBV and HCV serology were detected as successful in rheumatology patients under immunosuppressive therapies. No HBV reactivation was observed in the entire group. Also, the study showed that there was a significant deficiency in immunizing patients against HBV in follow-up.

Keywords: Hepatitis B virus, hepatitis C virus, immunosuppressive therapies, anti-rheumatic drugs, hepatitis B immunization

GİRİŞ

İmmünosupresif tedaviler sırasında hepatit B'nin (HBV) reaktivasyon, fulminan hepatit ve karaciğer yetmezliği gibi ciddi klinik durumlar olarak ortaya çıkabilir¹. Romatoloji pratiğinde kullanılan birçok immünosupresif tedavinin HBV reaktivasyonu ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Anti-CD20 rejimleri [örneğin; rituksimab (RTX)]², kortikosteroidler (CS)³, metotreksat (MTX)⁴ ve tümör nekroz faktör alfa inhibitörleri (TNFi)¹, HBsAg pozitif hastalarda HBV reaktivasyonu olasılığını değişen derecelerde artırabilir. Fikir birliği olmamasına rağmen, mevcut kılavuzlar immünosupresif tedavilerden önce hastaların serum HBsAg ve anti-HBc ile HBV için taranmasını önermektedir⁵.

HBsAg pozitif HBV olgularında reaktivasyon riskinin yüksek olması ve immünosupresif tedavi altında profilaksi yapılması gerekliliği kılavuzlarda çok güçlü öneriler olarak yerini almıştır⁶⁻⁸. Ancak TNFi alacak HBsAg negatif ve anti HBc pozitif gizli HBV olgularına ilişkin kanıtlar çok net değildir. Çalışmalar, HBsAg pozitif hastalarla karşılaştırıldığında bu grupta daha düşük bir reaktivasyon riski (%1,7-5) bildirmektedir^{1,9}. Bu nedenle, profilaktik antiviral tedaviler ile izlem arasında karar verilirken, hastanın almakta olduğu immünosupresif rejime göre risk sınıflandırmasını dikkate almak önerilir.

Bu nedenle, bu retrospektif kohort çalışmanın amacı, farklı immünosupresif tedaviler altındaki romatoloji hastalarında HBV tarama oranlarını, HBV reaktivasyon sıklığını ve ayrıca aşılama ve profilaksi oranlarını belirlemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Mardin Devlet Hastanesi ve Bursa Şehir Hastanesi Romatoloji polikliniklerinde romatolojik hastalıklardan dolayı takip edilen 451 hasta dahil edildi. Mardin Devlet Hastanesi Romatoloji polikliniğine Ekim 2019-Ocak 2020 tarihleri arasında 3 aylık dönemde başvuran ve Bursa Şehir Hastanesi'ne Mart 2020 tarihinde 1 aylık dönemde başvuran hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi.

Hasta grubunda demografik veriler, tanı, kullanılan ilaçlar [csDMARD, CS, non-steroid anti-enflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), bDMARD gibi tüm immünosupresif ajanlar] kaydedildi.

Hasta grubu için dışlama kriterleri şu şekilde belirlendi:

1. 18 yaşından küçük olmak,
2. Daha önceden malignite, immün yetmezlik sendromları, tüberküloz gibi kronik enfeksiyon tanısı almış olmak,
3. Malignite için daha önce sitotoksik tedaviler kemoterapi veya radyoterapi almış olmak,
4. Romatolojik hastalıkların belirti ve bulgularının olması ancak tanısının henüz netleşmemiş olması,
5. Romatolojik bir hastalık tanısının olması ancak immünosupresif tedavi almamasıdır.

Romatolojik hastalıkların tanıları ve kullanılan ilaçlar kaydedildi ve bDMARD ve csDMARD olarak iki gruba ayrıldı. Tüm TNFi, RTX, küçük moleküller [tofacitinib (TOFA)] ve IL-1 antagonistleri bDMARD olarak kategorize edildi. MTX, sulfasalazin (SLZ), azatioprin (AZA), hidroksiklorokin sülfat (OHQ), leflunomid (LEF), mikofenolat mofetil (MMF) ve kolşisin csDMARDs grubu olarak kategorize edildi. Ayrıca her iki hasta grubunda da CS ve NSAİİ alma durumları kaydedildi. Hasta biyolojilere ek olarak csDMARD kullanıyorsa bu hasta bDMARD grubunda değerlendirildi.

Dahil etme vizitinde HBsAg, hepatit B yüzey antijeni (anti-HBs), anti HBc-IgM ve anti HBc-IgG, anti-HCV, HBV DNA, HCV RNA düzeyleri hastaların immünosupresif tedavilerin başlangıcında ve tedavi süresince kaydedilen çizelgelerinden alındı. Ayrıca immünosupresif tedaviler süresince karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk [aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), albümin, alkalen fosfataz, gama glutamil transferaz, bilirubin seviyeleri] olan hastalar etiyojileri (ilaç kaynaklı, viral, toksik vb.) ile birlikte not edildi. Takiplerinde viral hepatit profilaksisi alan hastalar ve aldıkları ajanlar kaydedildi.

Viral hepatit reaktivasyonu, HBsAg negatif hastalarda HBsAg'nin ters serokonversiyonu veya alevlenme öncesi başlangıç dönemine kıyasla serum HBV DNA seviyesinde bir log veya daha fazla artış veya daha önce saptanamayan HBV DNA'sı olan hastalarda yeni bir HBV DNA tespiti olarak tanımlandı.

Çalışma Helsinki Bildirgesi'ne göre yapıldı ve Bursa Şehir Hastanesi Etik Kurulu çalışmayı 14.07.2021 tarihinde ve 2021-13/8 onay numarası ile onayladı.

İstatistiksel Analiz

Veriler Statistical Package for the Social Sciences 13.0 programı ile istatistiksel olarak analiz edildi. Sonuçlar, verilerin dağılımına göre standart deviasyon (SD) ile ortalama ve minimum (min), maksimum (maks) değerler ve çeyrekler arası aralık ile ortanca olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler açısından temel özellikler Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Kategorik değişkenler ki-kare testi kullanılarak analiz edildi. İstatistiksel anlamlılığı çıkarmak için %5 tip-1 hata düzeyi kullanıldı.

BULGULAR

Türkiye'deki iki farklı ilden iki merkezden 451 hasta vardı [%61,9 kadın, ortalama yaş 41,1 yıl (SD: 13,78)]. Hastaların tanısı başlıca romatoid artrit ve ankilozan spondilit idi (Tablo 1).

Kohortta bDMARD alan hastalar (n=348) ve csDMARD alan hastalar (n=103) olmak üzere iki ana hasta grubu vardı.

Biyolojik tedaviler adalimumab (n=101), etanercept (n=54), sertolizumab (n=47), infliksimab (n=42), golimumab (n=41), TOFA, (n=20), RTX, (n=17), tocilizumab (n=11), secucinumab (n=7), Anakinra (n=3), canacinumab (n=3) ve abatacept (n=2) idi. bDMARD kullanan hastaların çoğunluğu (n=277) birinci basamak, 38'i ikinci basamak, 24'ü üçüncü basamak, 8'i dördüncü basamak ve 1'i beşinci basamak biyolojikleri alıyordu. Ayrıca bDMARD grubunda bDMARD'larla birlikte 58 (%16,7) hasta LEF, 46 (%13,2) hasta MTX, 43 (%12,4) hasta SLZ, 42 (%12,1) hasta OHQ, 21 (%6) hasta kolşisin, 11 (%3,2) hasta AZA ve 5 (%1,4) hasta MMF kullanıyordu. Toplam 226 (%64,9) hasta biyolojik kullanım sırasında eşzamanlı olarak csDMARD kullanıyordu.

csDMARD grubunda 47 hasta (%45,6) MTX, 41 hasta (%39,8) OHQ, 23 hasta (%22,3) LEF, 17 hasta (%16,5) SLZ, 14 hasta (%13,6) kolşisin, 11 (%10,6) hasta AZA ve 7 (%6,8) hasta farklı kombinasyonlarda MMF alıyordu.

Ayrıca, tüm bDMARD ve csDMARD gruplarında 190 (%42,1) hasta CS (ortalama dozaj 7,16 mg prednizon eşdeğeri SD: 4,80, min: 5 maks: 25 mg) ve 239 (%53) hasta NSAID alıyordu. Yüz on dört (%32,8) hasta bDMARD kullanımı sırasında CS'ye maruz kaldı ve 76 (%73,8) hasta sadece-csDMARD kullanımı sırasında CS'ye maruz kaldı.

Tümü csDMARD grubundan olmak üzere, 20 hasta için viral HBV verileri yoktu. Ayrıca bDMARD grubunda 51 (%14,7) hastada viral HBV seroloji testleri eksik bulundu. Bu hastaların tamamında eksik test, kılavuzların önerdiği anti HBc-IgM ve anti HBc-IgG'nin kontrol edilmemesi olarak belirlendi. csDMARD grubunda viral HBV serolojisinin, basit tarama olarak 26 (%25,2) hastada sadece HBsAg ve anti-HBs ile, 30 (%29,1) hastada ise sadece HBsAg ile değerlendirildiği gözlemlendi (Tablo 2). Ayrıca, viral hepatit C için veriler (anti-HCV kontrolü), tüm grupta 23 (%5,1) hastada eksik olarak tespit edildi. HCV taraması yapılmayan bu hastaların tamamının csDMARD grubunda olduğu izlendi. Anti-HCV kontrol edilen 428 hastanın tamamında test negatif olarak değerlendirilmiş olup bu nednele tüm grupta hiç HCV-RNA kontrolünün gerekli görülmediği izlendi.

Tüm grupta 28 hastada HBV DNA takibi yapıldığı belirlendi. Bu hastaların sadece 4'ünde HBV DNA pozitif izlenmiş olup, bu hastaların HBV reaktivasyon kriterlerini karşılamadığı görüldü.

Tablo 1. Hastaların romatolojik tanıları

Tanı	Hastalar (n)	Toplam hasta (n, %)
AS	169	185 (%41)
AS/Behçet	4	
AS/Crohn	8	
AS/ÜK	1	
AS/Crohn/FMF	1	
AS/FMF	2	
RA	176	186 (%41,2)
RA/SLE	4	
RA/Scl	1	
RA/SjS	3	
RA/yetişkin still hastalığı	2	
SLE	15	19 (%3,3)
Behçet	18	22 (%4,9)
Peripheral Spa	10	10 (%2,2)
FMF	6	9 (%2)
EGPA	1	1 (%0,22)
GPA	1	1 (%0,22)
PM/Scl	1	2 (%0,44)
PM/SjS	1	
PsA	13	13 (%2,88)
Scl	5	7 (%1,55)
SjS	2	6 (%1,33)
Yetişkin Still hastalığı	1	3 (%0,66)
TAK	6	6 (%1,33)
Toplam	451	

AS: Ankilozan spondilit, RA: Romatoid artrit, ÜK: Ülseratif kolit, FMF: Ailevi Akdeniz Ateşi, SLE: Sistemik lupus eritematozus, Scl: Skleroderma, SjS: Sjögren sendromu, Spa: Spondiloadrit, EGPA: Eozinofilik granüloitoz polianjit, GPA: Granüloitoz polianjit, PM: Polimiyozit, PsA: Psoriatik artrit, TAK: Takayasu arteriti

bDMARD kullanan hastalarda HBV için immunizasyon oranları csDMARD kullananlardan daha yüksekti ($p<0.001$). csDMARD'lı hastalarda HBV taraması yapılmaması veya basit HBV tetkikleri ile tarama oranı (sadece HBsAg taraması ve HBsAg/anti-HBs ikili taraması) bDMARD'lere göre daha yüksek saptandı ($p<0.001$) (Tablo 2). bDMARD grubundaki hastaların, csDMARD grubuna kıyasla ayrıntılı HBV testleri ile taramış olduğu tespit edildi (Tablo 2).

Tüm grupta 52 (%11,4) hastaya hepatit B için tenofovir ($n=42$), entekavir ($n=7$) ve lamivudin ($n=3$) ile antiviral profilaksi verildi. Bu hastalar ağırlıklı olarak bDMARD grubundaydı ($n=50$). Profilaksi grubu HBsAg pozitif 7 hastadan oluşurken, kalan profilaksi hastalarının tamamı kronik HBV (CHB) enfeksiyonunun HBsAg negatif fazında tespit edildi.

Ortalama takip süresi 27 ay (min: 5 ay, maks: 58 ay) idi. 451 hastanın takibinde hiçbir hastada akut HBV enfeksiyonu görülmedi. Tüm kohortta hepatit B reaktivasyonu gözlenmedi. bDMARDs/TNFi grubunda (non-RTX) CHB enfeksiyonunun HBsAg negatif fazına sahip olmasına rağmen profilaksi almayan 39 hasta vardı. Bu grupta hepatit B reaktivasyonu da gözlenmedi.

Hastaların yüz yirmi dokuzu (%28,6) immünosupresif tedavi öncesi aşısız olarak değerlendirildi. Takiplerinde hastaların yaklaşık yarısında ($n=75$, %58,1) tekrarlayan HBV seroloji kontrolleri yapıldı ve hepsinin halen aşısız/bağıışık olmadığı gözlemlendi.

Takiplerde 11 hastada karaciğer enzimlerinde (AST-ALT) yükselme saptandı. Etiyolojide ilaca bağlı toksik hepatitlerin (4 izoniazid, 3 kolşisin, 1 MMF), karaciğerde hastalık tutulumunun (1 miyozit, 1 SLE) ve primer biliyer sirozun (1 PBS) yer aldığı belirlendi.

TARTIŞMA

Bu retrospektif çalışma, romatologların immünosupresif tedavilerden önce hastalarda HBV ve HCV için tatmin edici tarama oranlarına sahip olduğunu göstermiştir. Kohortta yeterli tarama ve uygun profilaksi kullanımının olası bir göstergesi olarak HBV reaktivasyonu gözlenmedi. Fakat aynı zamanda çalışma, takipte hastaların HBV'ye karşı bağışıklanmasında önemli bir eksiklik olduğunu gösterdi.

Fikir birliği olmamasına rağmen, mevcut kılavuzlar tüm immünosupresif tedavilerden önce HBV ve HCV enfeksiyonunun taramasını önermektedir⁵. Kılavuz önerileri bir yana, araştırmalardaki gerçek yaşam verileri, aslında immünosupresif hastalarda viral hepatit taramasının optimal olmadığını göstermiştir. Romatologların HBV konusundaki farkındalığını ve immünosupresif tedavilerden önce HBV için tarama uygulamalarını araştıran görüşmeye dayalı iki çalışma vardı. Bunlardan biri, sadece %69'unun bDMARD'lardan önce uygun tarama gerçekleştirildiğini bildirdi¹⁰. Diğer çalışmada ise hekimlerin %93,8'i immünosupresif tedavilerden önce tarama yapılması gerektiğini düşündüğü sonucuna ulaşmıştır¹¹. Türkiye'den yapılan bir çalışmada TNFi uygulanmadan önce hastalarda genel HBV tarama oranı %82,3 olarak bulunmuş ve bu oran yıllar içinde artış eğilimi göstermiştir (2010'da %64, 2019'da %87,4)¹². Almanya'dan yapılan geniş bir kohort çalışmada, bDMARD kullanan hastalarda HBV tarama oranı %94 olarak bulunmuş ve başarılı kabul edilmiştir¹³. Kohortumuzda, tümü csDMARD grubundaki (toplam hastaların %4,4'ü) 20 hasta için viral hepatit B verileri eksikti. bDMARD'larda (%100) tüm hastalara viral hepatit B seroloji taramaları yapıldığı görülmüştür. Ancak toplam hastaların 107'si (%23,7) basit tarama dediğimiz sadece HBsAg ve anti-HBs bakılarak tarama

Tablo 2. bDMARD ve csDMARD gruplarındaki hastalarda viral hepatit B serolojisi

Seroloji					bDMARDs (n, %)	csDMARDs (n, %)	p değeri
HBsAg	Anti-HBs	Anti-HBc-IgG	Anti-HBc-IgM				
(+)	(-)	(+)	(-)	Kronik HBV enfeksiyonu	6 (%1,7)	3 (%2,9)	0,43
(+)	(-)	(+)	(+)	Akut HBV enfeksiyonu	0 (%0)	0 (%0)	--
(-)	(-)	(+)	(-)	İyileşmiş HBV enfeksiyonu	27 (%7,7)	4 (%3,9)	0,26
(-)	(+)	(+)	(-)	HBV'ye maruziyet sonrası doğal bağışıklık	56 (%16)	2 (%1,9)	<0,0001
(-)	(-)	(-)	(-)	Enfekte değil, immunizasyon yok	119 (%34,2)	10 (%9,7)	<0,0001
(-)	(+)	(-)	(-)	İmmünizasyon	89 (%25,6)	8 (%7,8)	<0,0001
(-)	(-)/(+)	Eksik	Eksik	Basit tarama	23 (%6,6)	26 (%25,2)	<0,0001
(-)	Eksik	Eksik	Eksik	Basit tarama	28 (%8)	30 (%29,1)	<0,0001
Eksik	Eksik	Eksik	Eksik	Tarama yok	0 (%0)	20 (%19,4)	<0,0001
					Toplam (n) 348	Toplam (n) 103	

bDMARDs: Hastalık modifiye edici biyolojik sentetik antiromatizmal ilaçlar, csDMARD'lar: Geleneksel sentetik hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar, HBV: Viral hepatit B, HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni, anti-HBs: Hepatit B yüzey antikoru, anti HBc-IgM/G: Hepatit B çekirdek antikoru immünglobulin M ve G, n: Sayı

yapıldığı izlendi (Tablo 2). Viral hepatit serolojisinin bu tarama oranları bu çalışmada hem bDMARD hem de csDMARD grubundaki hastalarda başarılı olarak tespit edildi.

İmmünosupresif tedavi gören HBsAg pozitif hastalarda reaktivasyon riski uzun yıllardır bilinmektedir. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), European Association for the Study of Liver Diseases (EASL) ve Asian Pacific Association for the Study of Liver Diseases (APASL) kılavuzlarının tümü, immünosupresif tedavi altındaki HBsAg pozitif hastalarda profilaksi önermektedir^{5,8,14}.

Ancak zamanla, HBsAg pozitif hastaların yanı sıra, HBsAg negatif olup core antijene (anti-HBc-IgM ve IgG) karşı antikörleri pozitif olanların bazı immünosupresif tedaviler altında reaktivasyon riski taşıdıkları belirlenmiştir. Bu hastalarda aslında HBsAg serokleransı vardır, anti-HBs'ye karşı antikörleri olabilir veya olmayabilir, yine de karaciğerde HBV DNA materyali taşırlar. Önceki HBV maruziyetini gösteren tek pozitif serolojik belirteç, anti-HBc'ye sahip olmak olabilir. Reaktivasyon riski, bu grupta immünosupresif tedavinin tipine göre farklılık gösterir. Romatoloji pratiğinde kullanılan RTX, CSs, TNFi, MTX gibi tedaviler, KHB hastalarında HBV reaktivasyonu riskini farklı oranlarda (sırasıyla >%10, %1-10, %1, <%1) artırdığı gösterilen bazı immünosupresif rejimlerdir. AASLD, APASL ve EASL kılavuzları, bu hasta grubu için yakın izleme, HBV DNA kontrolü veya zayıf kanıtlarla immünosupresif ilaç rejimine göre doğrudan profilaksi verilmesi gibi farklı öneriler içermektedir. Daha önce HBV'ye maruziyete karşı doğal bağışıklığı olan bir hasta için (Tablo 2), American College of Rheumatology kılavuzu, hastanın viral yükü her 6-12 ayda düzenli olarak izlendiği sürece, tedavisinin HBV'e maruz kalmayan hastalarla aynı olmasını güçlü bir öneri olarak sunmaktadır^{15,16}.

Bu çalışmadaki hastaların takibinde Türk Romatoloji Derneği'nin ulusal viral hepatit taraması ve tedavi önerileri uygulandı¹⁷. Antiviral profilaksi ihtiyacı, hastaların faktörlerine ve aldıkları immünosupresif tedaviye göre düzenlendi. CHB enfeksiyonunun HBsAg negatif fazına sahip olmasına rağmen profilaksi almayan 39 hasta vardı; TNFi kullanan bu hasta grubunda hiçbir HBV reaktivasyonu gözlenmedi. Fidan ve ark.¹² bu bulguyu desteklemiş ve TNFi kullanan hastalarda gizli HBV olgularında reaktivasyon riskinin çok düşük (%0,4) olduğunu göstermişlerdir. Benzer şekilde, Lee ve ark.⁹ TNFi ile tedavi edildiğinde gizli HBV taşıyıcılarının %1,7 oranında HBV reaktivasyon riski taşıdığını göstermişlerdir. Daha önceki çalışmalarda RTX alan hastalarda bu oran %11,3-18,9'a (virolojik son noktalara göre reaktivasyon) ve %41,5'e (HBV DNA'ya göre reaktivasyon) yükselmiştir^{18,19}. Bizim kohortumuzda RTX altında gizli HBV'si olan tüm hastaların profilaksi aldığı saptandı.

Bu nedenle, bireysel immünosupresif tedavi türleri için uygun risk sınıflandırmasına ihtiyaç vardır²⁰. HBV'nin endemik olduğu

bölgelerde anti-HBc seroprevalansı çok yüksek olabileceğinden (>%40)²¹, immünosupresif tedavi alan tüm hastalarda doğrudan HBV profilaksisi kullanmak uygun maliyetli olmayacaktır²⁰. Bazı araştırmacılar, düşük HBV reaktivasyonu riski ile ilişkili immünosupresif tedavileri kullanacak hastalarda rutin anti-HBc taramasının gerekliliğinin de daha fazla kanıta ihtiyaç duyduğunu belirtmektedirler¹². Benzer şekilde, bu çalışma, günlük uygulamada romatologların, düşük HBV reaktivasyonu riski olan immünosupresif tedavi altındaki hastalarda HBV için yalnızca HBsAg ve anti-HBs'leri taradıklarını göstermiştir (Tablo 2). Ulusal sağlık sigortalarının koşulları da ziyaret başına kan testlerini sınırlayarak bu yaklaşımın benimsenmesinde etkili olabilir. Bu çalışmada, bDMARD grubunda, csDMARD grubuna göre daha yüksek aşılama oranları olması ve ayrıntılı testlerle tarama oranlarının yüksek olması, hekimlerin bDMARD grubunun HBV için daha riskli olduğunu düşünerek daha temkinli davrandıklarını göstermiştir (Tablo 2). Benzer şekilde bDMARD grubunda HCV tarama oranları daha yüksek bulundu.

Bu çalışmada dikkat çeken bir diğer bulgu ise hastaların HBV aşılama oranlarının düşük olmasıdır. Hastaların 129'u (%28,6) immünosupresif tedaviler öncesi hiç enfeksiyon kapmamış ve aşısız olarak değerlendirildi; ayrıca yaklaşık yarısı takipleri sırasında HBV'ye karşı halen bağışık değildi. Bu veriler, romatologların, immünosupresif tedaviler alan romatolojik hastalıkları olan hastalarda yetersiz HBV imünizasyon oranlarına sahip olduğunu göstermiştir. Hekimlerin bağışıklığı olmayan hastalara HBV aşısını önerme sıklığı düşük olabilir, immünosupresif tedaviler altında yapılan aşıların etkinliği zayıf olabilir veya kılavuzlarda önerildiği gibi bu hasta grubunda aşılar çift doz uygulanmayabilir. Bu bulgular, nedeni ne olursa olsun, takipte hastaların HBV'ye karşı bağışıklanmasına yeterince dikkat edilmediğini göstermiştir. Literatürde immünosupresif hasta grubunun takibinde aşılama oranlarına ilişkin verileri bildiren ilk çalışmadır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışmanın güçlü yönlerinden birisi gerçek hayat verilerine dayanan bir kohort çalışması olmasıdır. Literatürde hekimlerin HBV tarama ve tedavisine yaklaşımlarını araştıran çalışmaların çoğunun görüşmeye dayalı çalışmalar olduğu görülmüştür. Ancak katılan romatolog ve klinik merkezlerin sayısı daha fazla tutularak daha detaylı sonuçlar alınabilir. Çalışmada takip süresinin kısa olması ve çalışmanın dizaynının retrospektif olması kısıtlılıklardır.

SONUÇ

Sonuç olarak, bu çalışma, immünosupresif tedavi alan hastalarda viral hepatit serolojisinin tarama oranlarının tatmin edici olarak saptandığını ileri sürmüştür. Kohort, TNFi kullanan ve profilaksi almayan gizli HBV olgularını içermesine rağmen, grubun tamamında HBV reaktivasyonu gözlenmedi. Ayrıca,

bu çalışma, immün olmayan hastalarda takipte HBV'ye karşı aşılamada önemli bir eksiklik olduğunu göstermiştir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Bursa Şehir Hastanesi Etik Kurulu'ndan 14.07.2021 tarihinde ve 2021-13/8 onay numarası ile onay alınmıştır.

Hasta Onayı: Retrospektif çalışmadır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: G.K., M.N.T., Konsept: G.K., Dizayn: G.K., Veri Toplama veya İşleme: G.K., M.N.T., Analiz veya Yorumlama: G.K., M.N.T., Literatür Arama: G.K., M.N.T., Yazan: G.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

- Pérez-Alvarez R, Díaz-Lagares C, García-Hernández F, Lopez-Roses L, Brito-Zerón P, Pérez-de-Lis M, et al. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in patients receiving tumor necrosis factor (TNF)-targeted therapy: analysis of 257 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2011;90:359-71.
- Evens AM, Jovanovic BD, Su YC, Raisch DW, Ganger D, Belknap SM, et al. Rituximab-associated hepatitis B virus (HBV) reactivation in lymphoproliferative diseases: meta-analysis and examination of FDA safety reports. *Ann Oncol*. 2011;22:1170-80.
- Cheng AL, Hsiung CA, Su IJ, Chen PJ, Chang MC, Tsao CJ, et al. Steroid-free chemotherapy decreases risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in HBV-carriers with lymphoma. *Hepatology*. 2003;37:1320-8.
- Tamori A, Koike T, Goto H, Wakitani S, Tada M, Morikawa H, et al. 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;46:556-64.
- Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2018;12:33-4.
- Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, Lim JK, Falck-Ytter YT; American Gastroenterological Association Institute. American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology*. 2015;148:215-9; quiz e16-7.
- Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH; American Association for the Study of Liver Diseases. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2016;63:261-83.
- European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017;67:370-98.
- 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;31:118-21.
- 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 (Hoboken)*. 2010;62:704-11.
- Toka B, Eminler AT, Gönüllü E, Tozlu M, Uslan MI, Parlak E, et al. Rheumatologists' awareness of hepatitis B reactivation before immunosuppressive therapy. *Rheumatol Int*. 2019;39:2077-85.
- Fidan S, Capkın E, Arıca DA, Durak S, Okatan IE. Risk of hepatitis B reactivation in patients receiving anti-tumor necrosis factor- α therapy. *Int J Rheum Dis*. 2021;24:254-9.
- Kiltz U, Celik A, Tsiami S, Buehring B, Baraliakos X, Andreica I, et al. Are patients with rheumatic diseases on immunosuppressive therapies protected against preventable infections? A cross-sectional cohort study. *RMD Open*. 2021;7:e001499.
- Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HL, Chen CJ, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int*. 2016;10:1-98.
- Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68:1-25.
- Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St Clair EW, Arayssi T, Carandang K, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021;73:924-39.
- Karadağ Ö, Kaşıfoğlu T, Özer B, Kaymakoğlu S, Kuş Y, İnanç M, et al. Romatolojik hastalarda biyolojik ilaç kullanımı öncesi (viral) hepatit tarama kılavuzu. *RAED Journal*. 2015;7:28-32.
- Hsu C, Tsou HH, Lin SJ, Wang MC, Yao M, Hwang WL, et al. Chemotherapy-induced hepatitis B reactivation in lymphoma patients with resolved HBV infection: a prospective study. *Hepatology*. 2014;59:2092-100.
- Seto WK, Chan TS, Hwang YY, Wong DK, Fung J, Liu KS, et al. Hepatitis B reactivation in patients with previous hepatitis B virus exposure undergoing rituximab-containing chemotherapy for lymphoma: a prospective study. *J Clin Oncol*. 2014;32:3736-43.
- Seto WK. Hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive therapy: Appropriate risk stratification. *World J Hepatol*. 2015;7:825-30.
- Shen LP, Zhang Y, Wang F, Zhang S, Yang JY, Fang KX, et al. Epidemiological changes in hepatitis B prevalence in an entire population after 20 years of the universal HBV vaccination programme. *Epidemiol Infect*. 2011;139:1159-65.