Ulusal ROMATOLOJİ Dergisi
Journal of Turkish Society for Rheumatology www.romatolojidergisi.org

Derleme / Review

DOI: 10.4274/raed.galenos.2026.58672
J Turk Soc Rheumatol

İmmün aracılı enflamatuvar romatizmal hastalıklarda viral hepatitler: Tarama, profilaksi ve tedaviye yönelik uzlaşı temelli öneriler

Viral hepatitis in immune-mediated inflammatory rheumatic diseases: Consensus-based recommendations for screening, prophylaxis, and treatment

Emre Bilgin[1], Fatoş Önen[2], Birol Özer[3], Ahmet Çağkan İnkaya[4], Ertuğrul Çağrı Bölek[5], Ediz Dalkılıç[6], Ahmet Omma[7], Melih Pamukcu[8], Ayten Yazıcı[9], Emine Duygu Ersözlü[10], Adem Küçük[11], Mert Öztaş[12], Berivan Bitik[13], Tamer Acat[1], Özlem Karakaş[14], Zülal İstemihan[15], Hayriye Altunay[16], Sabahattin Kaymakoğlu[17], Sedat Kiraz[18]

[1]Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Sakarya, Türkiye
[2]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye
[3]Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye
[4]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
[5]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
[6]Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye
[7]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
[8]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Etlik Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
[9]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye
[10]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye
[11]Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Konya, Türkiye
[12]Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[13]Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
[14]Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye
[15]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[16]Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye
[17]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[18]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

Amaç: İmmün aracılı enflamatuvar romatizmal hastalıklarda kullanılan biyolojik ve hedefe yönelik sentetik ajanlar, altta yatan hepatit B virüsü (HBV), hepatit C virüsü (HCV) ve hepatit D virüsü (HDV) enfeksiyonlarının yönetimini klinik pratiğin önemli bir parçası haline getirmiştir. Bu çalışmada, romatoloji pratiğine özgü tarama, aşılama, profilaksi ve tedavi kararlarına yönelik ulusal bir uzlaşı raporu oluşturulması amaçlanmıştır.

Yöntem: Romatoloji, gastroenteroloji ve enfeksiyon hastalıkları uzmanlarından oluşan bir panel tarafından PubMed ve Scopus veri tabanlarında odaklı

Abstract

Objective: The growing use of biologic and targeted synthetic agents in immune-mediated inflammatory rheumatic diseases has made the management of underlying hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus (HCV), and hepatitis D virus (HDV) infections an integral part of clinical practice. This study aimed to develop a national consensus report addressing screening, vaccination, prophylaxis, and treatment decisions specific to rheumatology practice.

İletişim / Correspondence: Doç. Dr. Emre Bilgin,
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Sakarya, Türkiye
E-posta: dr.emrebilgin@gmail.com, emrebilgin@sakarya.edu.tr **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-2260-4660
Geliş Tarihi / Received: 16.09.2026 **Kabul Tarihi / Accepted:** 05.11.2026 **Epub:** 06.11.2026

Atıf / Cite this article as: Bilgin E, Önen F, Özer B, et al. Viral hepatitis in immune-mediated inflammatory rheumatic diseases: Consensus-based recommendations for screening, prophylaxis, and treatment. J Turk Soc Rheumatol. [Epub Ahead of Print]

Copyright© 2026 Yazar(lar). Türk Romatoloji Derneği adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır.
Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmış, açık erişimli bir makaledir.

Özet

literatür taraması yapılmış; Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği, Amerikan Gastroenteroloji Derneği, Asya-Pasifik Karaciğer Araştırmaları Derneği ve Amerikan Karaciğer Hastalıkları Derneği/Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği kılavuzları ile Türkiye Romatoloji Derneği'nin aşı önerileri gözden geçirilmiştir. Elde edilen kanıtlar uzman görüşüyle birleştirilerek taslak öneriler oluşturulmuş; öneriler elektronik oylamada 0-10 Likert ölçeğinde puanlanmış, katılımcıların en az %75'inin ≥8 puan vermesi uzlaşı eşiği olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: HBV taraması (3 öneri), HBV aşılaması (5 öneri), HBV profilaksi ve tedavisi (6 öneri), HCV taraması ve tedavisi (6 öneri) ile HDV taraması ve tedavisi (2 öneri) olmak üzere toplam 22 öneri için uzlaşıya varılmıştır. Öneriler; hangi hastaların hangi test paneliyle taranacağı, aşı yanıtının zayıf kaldığı gruplarda izlenecek strateji, profilaktik antiviral tedavinin başlangıç ve kesilme zamanlaması ile antiviral tedavi ile antiromatizmal tedavinin koordinasyonunu kapsamaktadır.

Sonuç: Bu uzlaşı raporu, uluslararası kılavuzlarla genel çerçevede örtüşen, romatoloji pratiğine özgü sorulara somut yanıtlar sunan bir kaynak niteliği taşımaktadır. Kanıt tabanının önemli bir bölümünün doğrudan romatolojik popülasyona özgü olmaması nedeniyle, öneriler hastanın bireysel özellikleri göz önünde bulundurularak yorumlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Hepatit B, hepatit C, hepatit D, romatolojik hastalıklar, immünosüpresif tedavi, uzlaşı raporu

Abstract

Methods: A panel of rheumatology, gastroenterology, and infectious disease specialists conducted a focused literature search in PubMed and Scopus, and reviewed the European Association for the Study of the Liver, American Gastroenterological Association, Asian Pacific Association for the Study of the Liver, and American Association for the Study of Liver Diseases/Infectious Diseases Society of America guidelines along with the Turkish Society of Rheumatology's vaccination recommendations. Draft recommendations combining the available evidence with expert opinion were scored electronically on a 0-10 Likert scale; consensus was defined as at least 75% of participants scoring a recommendation ≥8.

Results: Consensus was reached on 22 recommendations, covering HBV screening (3 items), HBV vaccination (5 items), HBV prophylaxis and treatment (6 items), HCV screening and treatment (6 items), and HDV screening and treatment (2 items). The recommendations address which patients require which test panel, the strategy to follow in groups with impaired vaccine response, the timing of initiating and discontinuing prophylactic antiviral therapy, and the coordination of antiviral therapy with antirheumatic treatment.

Conclusion: This consensus report aligns broadly with international guidelines, offering concrete answers to questions specific to rheumatology practice. Because a substantial portion of the evidence base is not derived directly from rheumatic disease populations, the recommendations should be applied with attention to individual patient characteristics.

Keywords: Hepatitis B, hepatitis C, hepatitis D, rheumatic diseases, immunosuppressive therapy, consensus report

Giriş

İmmün aracılı enflamatuvar romatizmal hastalıkların (İARH) tedavisinde biyolojik ve hedefe yönelik sentetik ajanların yaygınlaşması, altta yatan viral hepatit enfeksiyonlarının yönetimini klinik pratiğin ayrılmaz bir parçası haline getirmiştir. Hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu bu açıdan özellikle önem taşır; immünosüpresyon sırasında gelişen reaktivasyon, tedavinin kesintiye uğramasına, akut karaciğer yetmezliğine ve nadiren ölüme yol açabilir. Diyarbakır'da biyolojik tedavi başlanan romatoloji hastalarında yapılan bir çalışmada, geçirilmiş HBV maruziyetini gösteren hepatit B kor antikoru (anti-HBc) pozitifliğinin %31,4 gibi göz ardı edilemeyecek bir oranda saptanmış olması, bu riskin ülkemiz için de somut bir klinik gerçeklik olduğunu göstermektedir.[1] Hepatit C virüsü (HCV) tedavisindeki hızlı gelişmeler ve hepatit D virüsü (HDV) koenfeksiyonunun getirdiği ek karmaşıklık, konuyu daha da genişletmektedir.

Bu uzlaşı raporu, güncel literatür taraması ışığında ve uluslararası kılavuzlardan faydalanılarak, bu bilgilerin ülkemiz pratiğine ve güncel verilerine uygun şekilde uyarlanması amacıyla geliştirilmiştir. Hangi hastaya hangi test panelinin uygulanacağı, aşı yanıtının zayıf kaldığı gruplarda izlenecek strateji ve antiviral ile antiromatizmal tedavilerin zamanlamasının nasıl koordine edileceği gibi sorulara somut yanıt vermek hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntemler

Bu uzlaşı raporu, Türkiye'de İARH olan bireylerde viral hepatit yönetimine ilişkin klinik pratikte belirsizlik yaratan konuları ele almak amacıyla romatoloji, gastroenteroloji ve enfeksiyon hastalıkları uzmanları tarafından hazırlanmıştır. Uzlaşı paneli, 14 romatoloji, 3 gastroenteroloji ve 2 enfeksiyon hastalıkları uzmanı olmak üzere toplam 19 uzmandan oluşturuldu. Hangi hastaların hangi test paneliyle taranması gerektiği, HBV aşılamasında çift doz şemanın ve yeni adjuvanlı aşının (Heplisav-B) hangi hasta grubunda değerlendirileceği, preemptif antiviral tedavinin hangi hastalara verileceği ve HBV veya HCV tedavisi başlandıktan ne kadar süre sonra anti-romatizmal tedaviye geçilebileceği gibi sorular odağa alınarak, PubMed ve Scopus veri tabanlarında ilgili immünosüpresif ve biyolojik/hedefe yönelik sentetik ajanları kapsayan odaklı literatür taramaları yapılmıştır. Klinik kılavuzlar, sistematik derlemeler, meta-analizler ve romatolojik hasta popülasyonlarını içeren özgün çalışmalar önceliklendirildi. Doğrudan romatolojik popülasyona ait kanıt bulunmayan konularda, diğer immünokompromize hasta gruplarından elde edilen veriler değerlendirildi. HBV için Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği'nin (EASL)[2], Amerikan Gastroenteroloji Derneği'nin (AGA)[3] ve seçili konularda Asya-Pasifik Karaciğer Araştırmaları Derneği'nin (APASL)[4] kılavuzları; HCV için Amerikan Karaciğer Hastalıkları Derneği (AASLD) ve Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği'nin (IDSA) 2023 ortak kılavuz güncellemesi ile bunun güncel çevrim içi sürümü[5,6] gözden geçirilmiştir. Bunlara ek olarak Türkiye Romatoloji Derneği'nin 2026 erişkin romatoloji hastalarında aşı önerileri incelenmiştir.[7] Elde edilen kanıtlar uzman görüşüyle birleştirilerek taslak öneriler oluşturulmuştur. Önerilerin oylanmasına toplam 18 panelist katılmış, çalışmanın koordinasyonunu yürüten bir yazar oylamaya katılmamıştır. Oylamaya katılan panel üyelerinin yer

aldığı elektronik oylamada her öneri 0-10 arası Likert ölçeğinde puanlanmıştır. Katılımcıların en az %75'inin ≥8 puan vermesi uzlaşı eşiği olarak kabul edilmiş; bu eşiğe ulaşamayan maddeler revize edilerek ikinci tur oylamaya sunulmuştur. Oylama sonuçları medyan ve çeyrekler arası aralık ile özetlenmiştir.

Öneriler

i. Hepatit B - Tarama

Öneri 1 [medyan 10 (10-10), %100]: HBV enfeksiyonunun taranması, profilaksisi ve olası tedavi süreçlerini, romatoloji uzmanları ile gastroenteroloji ve/veya enfeksiyon hastalıkları uzmanlarının yakın iş birliği içinde multidisipliner değerlendirmeleri önerilir.

Öneri 2 [medyan 10 (10-10), %100]: İARH olan tüm erişkinler, HBV enfeksiyonu açısından en az bir kez taranmalıdır. İmmünosüpresif veya antiromatizmal tedavi planlanan hastalarda ise tedavi öncesinde tarama mutlaka yapılmalıdır. Diyarbakır'da biyolojik tedavi başlanan 582 romatoloji hastasında yapılan bir çalışmada, geçirilmiş HBV maruziyetini gösteren anti-HBc immünoglobulin G pozitifliği %31,4 olarak saptanmış; bu oran Türkiye genel popülasyon verileriyle örtüşmektedir.[1] Bu bulgu, ülkemizde romatoloji hastalarının HBV'ye maruz kalma olasılığının genel popülasyondan farklı olmadığını ve sistematik taramanın gerekçesini desteklemektedir. Almanya'da (düşük HBV endemisitesine sahip bir ülke), yoğun immünosüpresif tedavi öncesi taranan 697 romatoloji hastasının %5,6'sında anti-HBc pozitifliği saptanmış olup taramanın "düşük prevalans" varsayımıyla ihmal edilmemesi gerektiği vurgulanmıştır.[8] Avrupa Romatoloji Cemiyeti (EULAR) 2022 kılavuzu, HBV taramasının yalnızca biyolojik/hedefe yönelik sentetik hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (DMARD) öncesinde değil, konvansiyonel sentetik DMARD, immünosüpresan ve glukokortikoid (doz ve süreye göre) dahil her türlü antiromatizmal tedavi öncesinde yapılmasını açıkça önermektedir.[9]

Öneri 3 [medyan 10 (9-10), %94,4]: HBV taraması, HBV yüzey antijenine (HBsAg), HBV yüzey antikoru (anti-HBs) ve anti-HBc testleri ile yapılmalıdır. HBsAg pozitif saptanan bireylerde, HBV DNA (virüs yükü) düzeyi ile anti-HBe ve HBeAg ölçülmelidir. HBsAg negatif ve anti-HBc pozitifliği saptanan bireylerde ise sadece HBV DNA bakılması önerilir. HBsAg negatif/anti-HBc pozitif romatoid artrit (RA) hastalarında biyolojik veya Janus kinaz (JAK) inhibitörü tedavisi sonrası reaktivasyon riskinin, 26 çalışma ve 2252 hastayı kapsayan bir meta-analizde %2,0 olarak bildirildiği ve bu riskin özellikle rituksimab (%9,0) altında belirgin şekilde arttığı gösterilmiştir.[10] Bu bulgu, HBsAg negatif/anti-HBc pozitif olguların da HBV DNA ile aktif viral replikasyon açısından izlenmesi gerekliliğini desteklemektedir.

ii. HBV - Aşılama

Öneri 4 [medyan 10 (10-10), %100]: Romatolojik hastalığı bulunan bireyler ile genel popülasyonda HBV enfeksiyonunun benzer yaygınlıkta görülmesi nedeniyle, bu hastaların genel popülasyonda belirtildiği gibi HBV'ye karşı aşılanması önerilir.

Öneri 5 [medyan 10 (9-10), %94,4]: Aşı etkinliğini artırmak için hastaların tanı anında, hastalık remisyonu sırasında veya immünosüpresif tedaviye başlamadan önce aşılanması önerilir. Tanı anında HBV serolojisinin (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc) değerlendirilmesi ve aşı gereksiniminin erken saptanması uygundur. Bununla birlikte halihazırda immünosüpresif tedavi alan olgularda aşılama için immünosüpresif tedaviye ara verilmesi önerilmez. Rituksimab tedavisi alanlarda bağışıklamanın bir sonraki rituksimab dozuna göre planlanması, yapılacak aşılama dozu ile en son uygulanan rituksimab dozu arasında en az 5 ay olması ve bir sonraki rituksimab dozu ile aşılama arasında en az 2 hafta ara bırakılması önerilmektedir. Rituksimabın B hücre deplesyonu yoluyla hümoral aşı yanıtını belirgin şekilde baskıladığı gösterilmiştir. RA hastalarını içeren gözlemsel bir çalışmada, B hücre deplesyonunun medyan süresi 9 ay olarak saptanmış; hastaların %93'ünde repopülasyon ilk 12 ay içinde başlamıştır.[11] Biyolojik tedavi alan 187 hastayı kapsayan RIER kohort çalışmasında, rituksimab alan hastalarda serokonversiyon olasılığının belirgin olarak düşük olduğunu saptamıştır; bu bulgu, rituksimab altındaki hastalarda HBV aşı yanıtının diğer biyolojik ajanlara kıyasla belirgin şekilde zayıf kaldığını doğrudan desteklemektedir.[12] Panel, HBV aşı serisinin kendine özgü 0-1-6 aylık şema süresini ve rituksimab tedavisinin klinik gereklilik nedeniyle uzun süre ertelenemeyeceğini göz önünde bulundurarak, 5 aylık eşiği ve 2 haftalık erteleme süresini pratik bir asgari eşik olarak belirlemiştir. Bu zamanlama, B hücrelerinin tam olarak yeniden oluştuğunu gösteren bir eşik olarak değil, tedavi sürekliliği ile aşı etkinliğini dengeleyen pratik bir yaklaşım olarak değerlendirilmelidir.

Öneri 6 [medyan 10 (9-10), %100]: İmmünosüpresif tedavi başlamadan önce üç veya dört dozluk standart aşılama şemasının (0-1-6 ay ya da 0-1-2-6 ay) tamamlanması önerilir. Dört dozluk aşılama veya aşılama şemasındaki her basamağın çift doz aşıyla yapılması serokonversiyon olasılığı düşük olan gruplarda göz önünde bulundurulmalıdır. İleri yaş, obezite, sigara kullanımı ve kronik böbrek yetmezliği gibi faktörler HBV aşısına yanıtsızlıkla ilişkilendirilmiştir.[13] Söz konusu risk faktörlerini taşıyan hastalarda dört dozluk veya çift doz şemanın tercih edilmesi önerilmektedir.

Öneri 7 [medyan 9,5 (9-10), %88,9]: İmmünosüpresif tedavi altındaki hastalarda 0, 1, 2 ve 6. aylarda çift doz aşılama yapılması önerilir. Bu hastalarda aşı serisinin tamamlanmasının ardından anti-HBs serokonversiyonunun değerlendirilmesi önerilir. İmmün yanıtın azalabileceği hastalarda serolojik yanıt değerlendirilmeli; anti-HBs yanıtı 10 mIU/mL'nin altında kalan kişilerde yeniden aşılama düşünülmelidir. Bu hasta grubunda standart doz HBV aşılamasının yanıt oranının yetersiz kaldığını gösteren tutarlı veriler mevcuttur. Biyolojik DMARD kullanan enflamatuvar artrit hastalarında yanıt oranı, sağlıklı kontrollerdeki %94,7'ye karşılık

biyolojik DMARD kullanan hastalarda %32,3 olarak bildirilmiştir.[14] Farklı bir popülasyonda yapılan açık etiketli bir diğer çalışmada, DMARD altındaki RA hastalarında aşı yanıtı sağlıklı gruba göre belirgin daha düşük saptanmış (%64'e karşı %100), bu düşüş eş zamanlı konvansiyonel ve biyolojik DMARD kullanan grupta daha belirgin olarak raporlanmıştır (%50'ye karşı %100).[15] Biyolojik DMARD'ler içinde ise en düşük aşı yanıtı rituksimab kullanan hastalarda bildirilmiştir.[15]

Romatolojik hasta popülasyonunda çift doz stratejisinin etkinliğini doğrudan sınayan büyük ölçekli gözlemsel veya randomize kanıt sınırlıdır. Ancak bu popülasyona benzer sayılabilecek immünosüpresif/immünkompromize hasta gruplarında tutarlı bir örüntü bildirilmiştir. Enflamatuvar barsak hastalığı olan bir grupta yapılan randomize bir çalışmada, immünosüpresif tedavi alan hastalarda 3 dozluk çift doz uygulama, yeterli immün yanıt oranını standart doza kıyasla belirgin şekilde artırmış (%87,5'e karşı %45,2), bu fark immünosüpresif tedavi almayanlarda anlamlı bulunmamıştır.[16] İnsan immün yetmezlik virüsü ile yaşayan bireylerde yapılan bir meta-analizde de çift doz, standart doza kıyasla anlamlı derecede daha yüksek yanıt oranıyla ilişkilendirilmiştir (%75,2'ye karşı %65,5), ayrıca 4 dozluk aşılama uygulaması, 3 dozluk aşılamaya göre daha yüksek aşı yanıtıyla ilişkili bulunmuştur.[17] Bu bulgular, immünosüpresyon altındaki farklı hasta gruplarında çift doz stratejisinin faydasının tutarlı şekilde ortaya çıktığını düşündürmekte ve romatolojik hastalarda da benzer bir yaklaşımı desteklemektedir.

Öneri 8 [medyan 10 (9-10), %100]: Standart HBV aşılamasından sonra serokonversiyon sağlanamayan kişilerde Heplisav-B (adjuvanlı HBV aşısı, 0 ve 1. aylarda olmak üzere 2 doz) düşünülebilir. İmmünosüpresif tedavi alan bir hasta popülasyonuna örnek olarak, enflamatuvar barsak hastalığı olan 106 bireyi kapsayan bir çalışmada Heplisav-B ile genel etkinlik %78,3 olarak bildirilmiş; bu oran aynı popülasyonda standart üç dozluk aşıyla literatürdeki diğer çalışmalarda bildirilen etkinlik oranlarından daha yüksek bulunmuştur.[18] Romatolojik hasta popülasyonuna özgü veri bulunmamakla birlikte, bu bulgular Heplisav-B'nin standart şemaya yanıtsız kalan immünosüpresif hastalarda alternatif bir strateji olarak değerlendirilmesini desteklemektedir.

iii. Hepatit B - Profilaksi ve Tedavi

Öneri 9 [medyan 10 (10-10), %100]: HBsAg ve/veya anti-HBc testi pozitif olup immünosüpresif tedavi alacak bireylerden yüksek ve orta risk grubunda yer alanlara profilaksi önerilmeli, düşük risk grubunda olanlar profilaksi verilmeden yakından izlenmelidir. İzlem, HBV DNA ve alanin aminotransferaz (ALT) ölçümünü içermeli ve 3 ayda bir tekrarlanmalıdır. Profilaktik tedavisiz izlem immünosüpresif tedavi bitiminden 12 ay, anti-CD20 tedavi bitiminden 24 ay sonraya kadar devam eder. İzlem periyodunda HBV DNA ≥1 $\log_{10}$ artar veya negatifken pozitifleşirse, preemptif oral antiviral tedavi başlanır. Yalnızca ALT izlemi yetersizdir; HBV DNA yükselişi ALT yükselişinden birkaç hafta önce gerçekleşebilir. İzlemin güvenilir şekilde sürdürülemeyeceği düşünülen hastalarda profilaksi tercih edilmelidir.

AGA 2025[3] kılavuzuna göre, HBsAg pozitif hastalarda yüksek risk grubunda rituksimab, anti-tümör nekroz faktör (anti-TNF) ajanlar, tosilizumab, JAK inhibitörleri, ustekinumab ve sekukinumab yer almaktadır; abatasept orta risk taşımaktadır; metotreksat ve azatiyoprin düşük risk kategorisindedir. Kortikosteroid kullanımında risk doz ve süreye bağlıdır: ≥4 hafta süren orta veya yüksek doz kullanımı yüksek risk taşırken, ≥4 hafta süreyle <10 mg/gün prednizon eşdeğeri kullanımı orta riskli, kullanım süresi ≤1 hafta olduğunda ise dozdan bağımsız olarak düşük risk kabul edilmektedir. HBsAg negatif/anti-HBc pozitif hastalarda ise yalnızca rituksimab yüksek risk kategorisinde kalmakta; anti-TNF ajanlar düşük risk kategorisine düşmekte; tosilizumab, JAK inhibitörleri, ustekinumab, sekukinumab ve abatasept orta risk taşımakta, metotreksat ve azatiyoprin ise düşük risk kategorisinde yer almaktadır. Dört hafta ve daha uzun süreli orta veya yüksek doz kortikosteroid kullanımı orta risk kategorisinde yer alırken süreden bağımsız düşük doz ve dozdan bağımsız 1 hafta ve daha kısa süreli kortikosteroid kullanımı düşük risk kategorisinde yer almaktadır. Siklofosfamid ve mikofenolat mofetil için AGA kılavuzunda veri bulunmamaktadır. AGA 2025 kılavuzu, tosilizumab, JAK inhibitörleri, metotreksat, azatiyoprin ve kortikosteroid için verdiği risk tahminlerinin kanıt kesinliğini ilaç bazında düşük olarak nitelendirmektedir.

EASL 2025[2] kılavuzuna göre, HBsAg pozitif veya HBsAg negatif/anti-HBc pozitif ve HBV DNA pozitifliği olan hastalarda yüksek risk grubunda rituksimab, anti-TNF ajanlar, tosilizumab, JAK inhibitörleri, sekukinumab/iksekizumab, siklofosfamid ve ≥4 hafta süren >20 mg/gün kortikosteroid kullanımı yer almaktadır; ustekinumab ve abatasept orta risk taşımaktadır; metotreksat, azatiyoprin, mikofenolat mofetil ve <10 mg/gün kortikosteroid kullanımı düşük risk kategorisindedir. HBsAg negatif/anti-HBc pozitif ve HBV DNA negatif hastalarda ise rituksimab yüksek risk kategorisinde kalmakta; anti-TNF ajanlar, JAK inhibitörleri, ustekinumab, sekukinumab/iksekizumab, abatasept, siklofosfamid ve >40 mg/gün kortikosteroid kullanımı orta risk taşımakta; <40 mg/gün kortikosteroidin ≤1 hafta sürmesi ise düşük risk kategorisinde yer almaktadır. Bununla birlikte, EASL kılavuzunda HBsAg negatif/anti-HBc pozitif hastalardaki orta ve yüksek risk sınıflandırmalarının bazı durumlarda düşük kesinlikli kanıta dayandığını, bu durumlarda fayda-zarar gözetilerek karar verilmesi gerektiği ayrı bir notla belirtilmektedir. Tosilizumab için bu alt grupta EASL kılavuzunda veri bulunmamaktadır. Leflunomid için her iki kılavuzda da veri yoktur.

Düşük riskte izlem ve yüksek riskte profilaksi öneren bu risk-bazlı yaklaşım, güncel kılavuzların ortak çerçevesidir.[2,3]

Orta riskli hastalarda kılavuzların yaklaşımı farklılaşmaktadır. AGA profilaksiyi koşullu olarak önerirken, EASL HBsAg negatif/anti-HBc pozitif ve HBV DNA negatif hastalarda güvenilir yakın izlemi önermektedir.[2,3] Bu uzlaşı raporunda orta riskli hastalarda profilaksi tercih edilmiştir. Düşük riskli hastalarda önerilen izlem sıklığı da 1-3 ayda birdir, bu raporda önerilen 3 aylık aralık bu pencerenin üst sınırındadır.[19] Bazı ajanlarda AGA ve EASL kılavuzlarında farklı kategoriler önerilmektedir; bu durumlarda klinik karar, hastanın bireysel risk faktörleri ve izlem güvenilirliği göz önünde bulundurularak verilmelidir. Preemptif tedavi eşiği olan ≥1 $\log_{10}$ (10 kat) artış, AGA kılavuzunun kendi reaktivasyon tanımıyla birebir örtüşmektedir.[3] İzlem süresinin anti-CD20 ajanlarında genel immünosüpresif tedavilere kıyasla daha uzun tutulması, gerçek olgu verileriyle desteklenmektedir: rituksimab içeren tedavi kesildikten 19 ay sonra reaktivasyon gelişen bir olgu bildirilmiş[20]; başka bir olguda ise rituksimab tedavisi sonlandırıldıktan 12 aydan uzun süre sonra reaktivasyon tanımlanmıştır.[21] Bu bulgular, anti-CD20 ajanlarının yol açtığı uzamış B hücre deplesyonunun standart 12 aylık izlem penceresinde bu ajan grubunda yetersiz kalabileceğini ve daha uzun bir izlem süresinin (24 ay) gerekçesini oluşturmaktadır.

Öneri 10 [medyan 10 (10-10), %100]: HBV reaktivasyon riski taşıyan bireylerde profilaktik antiviral tedavi olarak yüksek direnç bariyerine sahip ajanlar kullanılmalıdır. Bu amaçla entekavir, tenofovir disoproksil fumarat veya tenofovir alafenamid önerilir.

Profilaktik antiviral tedavinin süresi, hastalığın seyrine ve immünosüpresif tedavinin sürdürülme gerekliliğine bağlı olarak öngörülemeyen şekilde uzayabilir. Düşük direnç bariyerli ajanlar uzun kullanımda direnç geliştirme riski taşır ve bu durum profilaksinin asıl amacı olan viral kontrolü tehlikeye atabilir. Düşük ve orta gelirli ülkelerden çalışmaların değerlendirildiği bir meta-analizde, lamivudinle ilişkili direnç mutasyonlarının önemli bir sorun olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, popülasyonlar ve önceki tedavi öyküleri arasındaki heterojenlik nedeniyle bildirilen oranlar doğrudan karşılaştırmalı klinik direnç riski olarak yorumlanmamalıdır.[22] Farklı immünosüpresif hasta popülasyonlarındaki profilaksi çalışmalarında da farklılıklar gösterilmiştir; allojenik kök hücre nakli hastalarında entekavir ile reaktivasyon oranı %1,9 iken lamivudin ile %11,5 olarak bulunmuştur.[23]

Öneri 11 [medyan 10 (10-10), %100]: Profilaktik antiviral tedaviye, mümkünse immünosüpresif/antiromatizmal tedaviden 1-4 hafta önce başlanmalıdır. Ancak romatolojik hastalığın acil tedavi gerektirdiği durumlarda, antiviral tedavi ile immünosüpresif tedaviye eş zamanlı olarak da başlanabilir.

İmmünosüpresif tedavi başlanmadan önce viral yükün bir ölçüde baskı altına alınması reaktivasyon riskini azaltabilir. HBsAg pozitif lenfoma hastalarını kapsayan randomize bir çalışmada, kemoterapiden bir hafta önce lamivudin başlanan grupta hiçbir hastada viral reaktivasyon saptanmazken, tedavinin reaktivasyon gelişene kadar ertelendiği grupta hastaların %53'ünde reaktivasyon geliştiği bildirilmiştir (p=0,002).[24] Çok merkezli bir kohort çalışmasında, bazal HBV DNA düzeyi yüksek diffüz büyük B hücreli lenfoma hastalarında, ağırlıklı olarak entekavirle yürütülen antiviral profilaksinin immünokemoterapiyle eş zamanlı başlatılması güvenli ve etkili bulunmuş; üç yıllık kümülatif reaktivasyon oranı yüksek ve düşük viral yük gruplarında birbirine yakın saptanmıştır (sırasıyla %4,5 ve %4,1).[25] Bu bulgular, yüksek direnç bariyerli ajanların hızlı viral baskılama kapasitesi sayesinde, romatolojik hastalığın ivedi tedavi gerektirdiği durumlarda eş zamanlı başlangıcın tercih edilebileceğini desteklemektedir.

Öneri 12 [medyan 10 (9-10), %100]: Profilaktik antiviral ilaçlar, hastanın immünosüpresif/antiromatizmal tedavi aldığı sürece kullanılmalı; immünosüpresif/antiromatizmal tedavinin kesilmesini izleyerek en az 6-12 ay daha sürdürülmelidir.

Öneri 13 [medyan 10 (10-10), %100]: Özellikle anti-CD20 ajanları (rituksimab vb.) gibi B hücre deplesyonu yapan tedaviler sonrası HBV reaktivasyonu daha geç dönemde görülebileceğinden, bu tür hastalarda antiviral tedavi süresi, ilaç kesilmesinden en az 12-24 ay sonraya kadar planlanmalıdır.

Antiviral profilaksinin ne zaman kesilebileceği, hastanın serolojik durumuna ve aldığı immünosüpresif ajanın tipine göre değişen, tek bir sabit kurala indirgenmesi güç bir karardır.

HBsAg negatif/anti-HBc pozitif hastalarda profilaksinin amacı, immünosüpresif tedavi kesildikten sonra bağışıklık sisteminin yeniden yapılanması (immün rekonstitüsyon) sürecinde ortaya çıkabilecek geçici reaktivasyon riskini karşılamaktır. Biyolojik ve konvansiyonel sentetik DMARD tedavisi alan romatolojik hastaları kapsayan bir çalışmada, reaktivasyon olgularının tamamının geçmiş enfeksiyon belirteçlerine sahip hastalarda görüldüğü ve immünosüpresif tedavinin ani kesilmesi durumunda immün rekonstitüsyona bağlı hepatit riski nedeniyle antiviral tedavinin göz önünde bulundurulması gerektiği bildirilmiştir.[26]

HBsAg pozitif hastalarda ise durum farklıdır. Bu hastalarda profilaksi sonlandırılmadan önce, immünosüpresyondan bağımsız kronik HBV tedavi endikasyonu bulunup bulunmadığı değerlendirilmelidir. Kovalent olarak kapalı dairesel DNA (cccDNA) rezervuarının varlığı nedeniyle virolojik nüks riski süre uzatılsa da belirgin şekilde azalmaz. Kemoterapi alan HBsAg pozitif hastalarda yürütülen randomize bir çalışmada, profilaksinin 6 aydan 12 aya uzatılması virolojik nüks oranını değiştirmemiş, nüksü öngören asıl etkenlerin tedavi öncesi yüksek HBV DNA düzeyi ve tedavi sonu yüksek HBsAg titresi olduğu gösterilmiştir.[27] Bu nedenle HBsAg pozitif hastalarda profilaksinin 6-12 aylık pencerede kesilmesi, immünosüpresyona bağlı riskin sona erdiğini değil, yalnızca asgari süre şartının karşılandığını göstermektedir; kesme kararı öncesinde hastanın virolojik yanıtı ayrıca değerlendirilmeli, gerekli görüldüğünde kronik HBV'nin standart tedavi kesme kriterleri uygulanmalıdır.

Anti-CD20 ajanları (rituksimab vb.), yukarıda tanımlanan genel çerçevenin bir istisnasını oluşturur. Bu ajanların yol açtığı B hücre deplesyonu uzun sürelidir; RA hastalarında rituksimab sonrası B hücre repopülasyonunun medyan süresinin 9 ay olduğu ve hastaların %93'ünde ilk 12 ay içinde başladığı bildirilmiştir.[11] Bu uzamış bağışıklık açığı, standart 6-12 aylık pencerenin bu ajan grubunda yetersiz kalabileceğini düşündürmektedir. Nitekim rituksimab alan ve HBsAg pozitif bulunan romatolojik hastaları kapsayan bir çalışmada, antiviral profilaksi altındaki hastalarda hepatit alevlenmesi görülmezken, profilaksinin rituksimab aldıktan sonraki bir yıl içinde kesilmesi, sonraki bir rituksimab uygulaması olmasa dahi %38 oranında hepatit alevlenmesiyle sonuçlanmış; antiviral tedavi kesilip ardından yeniden rituksimab uygulanan hastalarda bu oran %75'e, karaciğer dekompansasyonu oranı %63'e yükselmiştir.[28] Bu bulgular, anti-CD20 tedavisi alan hastalarda profilaksinin genel öneriden daha uzun, en az 12-24 ay sürdürülmesi gerektiğini desteklemektedir.

Öneri 14 [medyan 10 (9-10), %100]: Anti-HBc pozitif veya HBsAg pozitif olup ileri fibrozisi (F3-F4) bulunan hastalarda, orta ve yüksek riskli immünosüpresif tedaviler sırasında antiviral profilaksi önerilir. HBsAg pozitif ve ileri fibrozisi bulunan hastalarda düşük riskli immünosüpresif tedaviler altında dahi antiviral profilaksi tercih edilir. HBsAg negatif/anti-HBc pozitif ve ileri fibrozisi bulunan hastalarda ise düşük riskli immünosüpresif tedaviler sırasında temel yaklaşım yakın izlem olmakla birlikte, izlemin güvenilir şekilde sürdürülemeyeceği veya ek risk faktörlerinin bulunduğu durumlarda antiviral profilaksi uygulanır.

Bu önerinin gerekçesi, önceki önerilerde tanımlanan risk kategorilerinin reaktivasyonun olasılığını belirlemesine karşın, hastanın altta yatan karaciğer rezervinin reaktivasyonun klinik sonucunu belirlediği gözlemidir. İleri fibrozis veya sirozu olan hastalarda, sağlıklı bir karaciğerde önemsiz seyredebilecek bir reaktivasyon atağı dahi dekompanse karaciğer yetmezliğine ilerleyebilir. Çok merkezli, prospektif bir kohort çalışmasında, önceden antiviral tedavi öyküsü bulunan kronik HBV hastaları arasında, reaktivasyon gelişen sirotik hastalarda karaciğer yetmezliği gelişme oranı reaktivasyon gelişmeyenlere kıyasla belirgin şekilde daha yüksek bulunmuş (%45,0'a karşı %20,3), kronik-üzerine-akut karaciğer yetmezliği (%31,4'e karşı %21,8) ve 90 günlük mortalite (%23,3'e karşı %12,4) oranları da anlamlı olarak artmıştır; reaktivasyon, sirotik hastalarda 90 günlük mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmıştır.[29] Bu bulgular, ileri fibrozisi olan hastalarda düşük olasılıklı bir reaktivasyonun dahi ciddi sonuçlar doğurabileceğini göstermekte ve bu popülasyonda profilaksi eşiğinin, reaktivasyon olasılığından bağımsız olarak düşürülmesini desteklemektedir.

iv. Hepatit C - Tarama ve Tedavi

Öneri 15 [medyan 10 (10-10), %94,4]: Sıklığı ve seyri göz önüne alındığında, HCV enfeksiyonu için 18 yaş üzeri her bireye bir kez HCV taraması yapılmalıdır. Tarama için anti-HCV varlığı kullanılmalıdır. Anti-HCV pozitif bulunan bireylerde HCV RNA değerlendirilmelidir.

Öneri 16 [medyan 10 (9-10), %100]: Eğer HCV RNA negatif ve son 6 ay içinde riskli bir durum (erkekle ilişkiye giren erkek, damar içi madde kullanan kişi vb.) var ise test üç ay sonra tekrarlanmalıdır. Diğer durumlarda HCV RNA tekrarlanmaksızın HCV enfeksiyonunun bulunmadığı kabul edilir.

Öneri 17 [medyan 10 (9-10), %88,9]: Tedavi olmuş ve serolojik olarak anti-HCV pozitif, HCV RNA negatif olan hastalar ileri evre fibrozis açısından risklidir. Bu hastalarda ileri yaş, eşlik eden risk faktörleri vb. de var ise hepatotoksik tedavi öncesi siroz varlığı değerlendirilmeli ve gastroenterolojiye yönlendirilmelidir.

Öneri 18 [medyan 10 (10-10), %100]: Anti-HCV ve HCV RNA testleri pozitif olan hastalarda tedavi planlaması ve takip için gastroenteroloji veya enfeksiyon hastalıkları konsültasyonu istenmelidir.

Taramanın evrensel olması, risk faktörüne dayalı taramanın enfekte bireylerin büyük bölümünü gözden kaçırma riskine dayanır. Dört merkezli, 209.076 hastalık bir kohortta, yalnızca risk faktörü temelli test stratejisi izlendiğinde anti-HCV pozitif hastaların %81,5'inin tanı almadan kalabileceği hesaplanmıştır.[30] Devam eden riskli davranışı olan bireylerde tek seferlik negatif sonuç, sonraki maruziyetlerle enfeksiyon kazanılmayacağı anlamına gelmez; bu nedenle üç aylık tekrar test önerilmektedir.

Anti-HCV pozitif/HCV RNA negatif olan hastalar, ki bu hastalar tedaviyle veya spontan klirensle enfeksiyonu geçirmiş olsalar dahi tamamen risksiz kabul edilemez. Kronik enfeksiyon döneminde biriken karaciğer hasarı, virüs elimine edildikten sonra da tam olarak gerilemeyebilir. Sirotik HCV hastalarında viral kür sonrası portal hipertansiyon bulgularının 96. haftada dahi hastaların önemli bir kısmında sürdüğü prospektif bir çalışmada gösterilmiştir.[31] Bu bulgu, geçirilmiş enfeksiyon öyküsü olan ve ek risk faktörü taşıyan hastalarda, hepatotoksik bir tedaviye başlamadan önce siroz açısından değerlendirme yapılmasını desteklemektedir.

Aktif enfeksiyonu (anti-HCV ve HCV RNA pozitif) olan hastalarda ise tedavi kararı ve takibin ilgili uzmanlık alanlarınca yürütülmesi, hem tedavi rejiminin ilaç etkileşimleri açısından karmaşıklığı hem de altta yatan karaciğer hastalığının değerlendirilmesi gerekliliği nedeniyle önem taşımaktadır.

Öneri 19 [medyan 10 (10-10), %100]: HCV tedavisi kısa süreli, güvenli ve başarı şansı yüksek olduğundan immünosüpresif tedavi başlanmadan önce ya da eş zamanlı verilebilir. İmmünosüpresif tedavi öncesi eksik değerlendirme yapılmış

hastalarda HCV enfeksiyonu saptandığında tedavi başlanabilir. İlaç etkileşimleri açısından detaylı değerlendirme yapılmalıdır.

Doğrudan etkili antiviral rejimleri kısa tedavi süresi, yüksek etkinlik ve düşük yan etki profiliyle, HCV tedavisini diğer sistemik tedavilerin başlamasını geciktirecek bir engel olmaktan çıkarmıştır.[32] Doğrudan romatizmal hastalıklarda bir veri bulunmamakla birlikte, onkoloji hastalarından elde edilen verilerde, sistemik tedavilerle eş zamanlı başlanan HCV tedavisinin etkili ve güvenli olduğuna dair veriler mevcuttur.[33] Glekaprevir/pibrentasvir ve sofosbuvir/velpatasvir gibi rejimler P-glikoprotein ve OATP1B1/3 taşıyıcı yolakları üzerinden çeşitli ilaçlarla etkileşime girebildiğinden, eş zamanlı kullanılan immünosüpresif veya antiromatizmal ajanlarla olası etkileşim tedavi öncesi mutlaka gözden geçirilmelidir.

Öneri 20 [medyan 10 (10-10), %100]: İmmünosüpresif tedavi altında HCV reaktivasyonu (HCV RNA ≥1 log ve ALT de ≥3X ÜNS artış) son derece nadirdir. HCV eradike olan hastalarda reaktivasyon beklenmez, ancak bu hastalarda HCV RNA pozitifleşirse reenfeksiyon açısından değerlendirme yapılmalıdır.

HCV, HBV'nin aksine hepatosit çekirdeğinde kalıcı bir cccDNA rezervuarı oluşturmaz. Bu nedenle immünosüpresyonla tetiklenen reaktivasyon riski biyolojik olarak düşüktür. Anti-TNF tedavisi alan 153 kronik HCV hastasını kapsayan bir sistematik derlemede, hastaların büyük çoğunluğunda transaminaz düzeyleri ve viral yük stabil seyretmiş; en sık kullanılan ajanla (etanersept) tedavi edilen 110 hastadan birinde kesin, beşinde şüpheli hepatit alevlenmesi görülmüştür.[34]

HCV eradike edilmiş hastalarda sonradan saptanan HCV RNA pozitifliğinde reenfeksiyon araştırılmalı; nadir geç relaps olasılığı da değerlendirilmelidir.[6] Damar içi madde kullanan bireylerde kalıcı virolojik yanıt (SVR) sonrası uzun süreli izlemin yapıldığı bir çalışmada, reenfeksiyon riski SVR sonrası ilk 6 ayda en yüksek düzeyde seyredip zamanla azalmış, son 3 ay içinde damar içi madde kullanımı bildiren bireylerde ise belirgin şekilde artmıştır.[35] Bu nedenle SVR sonrası HCV RNA pozitifleşen hastalarda, damar içi madde kullanımı veya cinsel yolla bulaş gibi güncel risk faktörlerinin sorgulanması, reenfeksiyonu doğru şekilde tanımlayabilmek açısından önemlidir.

v. Hepatit D - Tarama ve Tedavi

Öneri 21 [medyan 10 (10-10), %100]: İmmünosüpresif ve/veya biyolojik tedavi alan hastalarda rutin HDV taraması standart bir uygulama olarak yer almamaktadır. Ancak HBsAg pozitifliği saptanan hastalarda en az bir kez anti-HDV testi ile tarama yapılmalıdır. Persistan risk faktörlü hastalarda (riskli cinsel ilişki, damar içi madde bağımlılığı vb.) test yıllık tekrarlanır. Anti-HDV pozitif bulunanlarda HDV RNA istenir.

HDV, enfeksiyöz virüs parçacıklarının oluşumu için HBsAg bağımlı olan eksik (defektif) bir virüstür. Bu nedenle tarama HBsAg negatif bireylerde anlam taşımaz, yalnızca HBsAg pozitif olanlara yöneliktir. Viyana'da 560 HBsAg pozitif hastayı kapsayan güncel bir çalışmada, taranan hastaların %6,7'sinde anti-HDV pozitifliği saptanmış; anti-HDV pozitif hastaların %10,7'sinde ise klasik risk faktörü (riskli cinsel ilişki, damar içi madde kullanımı vb.) tanımlanamamıştır.[36] Bu bulgu, yalnızca risk faktörüne dayalı taramanın koenfeksiyonların bir kısmını gözden kaçırabileceğini göstermekte ve HBsAg pozitifliği saptanan her hastada en az bir kez anti-HDV taramasının yapılmasını desteklemektedir. Persistan risk faktörü taşıyan bireylerde yıllık tekrar taramanın tanısal getirisini doğrudan sınayan güncel bir çalışma bulunmamaktadır. Bu konuda literatürde belirgin bir boşluk mevcuttur. Ancak devam eden maruziyetin tek seferlik negatif bir sonuçla güvence altına alınamayacağı ilkesinden hareketle, panel bu hasta grubunda yıllık tekrar taramayı önermektedir.

Öneri 22 [medyan 10 (8-10), %94,4]: HBV-HDV koenfeksiyonu bulunan hastalarda biyolojik tedavi kullanımı ile ilgili kanıtlar sınırlıdır. Bu nedenle, biyolojik tedavi kararı; gastroenteroloji, enfeksiyon hastalıkları ve romatoloji uzmanlarının birlikte değerlendirmesiyle, hastanın klinik durumu ve olası riskler göz önünde bulundurularak bireysel olarak verilmelidir.

Tartışma

Bu uzlaşı raporu, Türkiye'de İARH hastalarında viral hepatit yönetimine ilişkin 22 öneriyi, romatoloji, gastroenteroloji ve enfeksiyon hastalıkları uzmanlarının ortak değerlendirmesiyle ortaya koymaktadır. Öneriler genel çerçevede EASL, AGA, APASL ve AASLD/IDSA kılavuzlarıyla örtüşmekle birlikte, tarama panelinin kapsamı, çift doz aşılama şeması, Heplisav-B'nin konumlandırılması ve antiviral tedavi ile antiromatizmal tedavinin zamanlamasının koordinasyonu gibi klinik pratikte sıklıkla belirsizlik yaratan konularda somut ve uygulanabilir bir çerçeve sunmaktadır. Bu yönüyle metin, mevcut uluslararası kılavuzların yerini almaktan ziyade, onların romatoloji pratiğine uyarlanmasını kolaylaştıran tamamlayıcı bir kaynak niteliği taşımaktadır.

Bu çalışmada yapılandırılmış bir kanıt kesinliği derecelendirme sistemi kullanılmamıştır. Çalışma, her önerinin kanıt düzeyini resmi kategorilerle sınıflandıran bir klinik uygulama kılavuzu olarak değil, doğrudan kanıtın sınırlı olduğu alanlarda uzman görüşünü de karar sürecine dahil eden bir uzlaşı raporu olarak tasarlanmıştır. Bu nedenle öneriler, dayandıkları kanıtların niteliği ve ilgili klinik bağlamla birlikte yorumlanmalıdır.

Önerilerden ikisi, antiviral tedavi ile immünosüpresif/antiromatizmal tedavinin belirli koşullarda eş zamanlı başlatılabileceğine işaret etmektedir (Öneri 11 ve 19). Öneri 11'deki yaklaşım kavramsal olarak yeni değildir; AASLD'nin 2018 kılavuzu da HBV profilaksisinin en geç immünosüpresif tedaviyle eş zamanlı başlatılabileceğini belirtmektedir.[37] Öneri 19 ise

HCV tedavisinin antiromatizmal tedaviyle koordinasyonuna ilişkin ayrı bir klinik durumu ele almaktadır. Panelin katkısı, dolayısıyla, bu ilkeyi ilk kez ortaya koymak değil, onu romatoloji pratiğine özgü somut klinik senaryolarla (romatolojik hastalığın ivedi tedavi gerektirdiği durumlar gibi) ve güncel kanıtlarla desteklemek olarak değerlendirilmelidir.

Sürecin en belirgin kısıtlılığı, önerilerin önemli bir bölümünde kanıt tabanının doğrudan romatolojik hasta popülasyonundan değil, onkoloji, hepatoloji veya diğer immünokompromize hasta gruplarından ekstrapolasyon yoluyla oluşturulmuş olmasıdır. Bu husus, ilgili önerilerin kanıt tartışması içinde ayrıca belirtilmiştir. Panel, bu kısıtlılığın bilincinde olarak, doğrudan romatolojik veri bulunmayan alanlarda kararını en yakın analog popülasyondan elde edilen kanıta ve uzman görüşüne dayandırmıştır. Bu yaklaşımın kendisi de alanın ileriye dönük araştırma gündeminde romatolojik popülasyona özgü çalışmalara duyulan ihtiyacı bir kez daha ortaya koymaktadır. Çalışmanın güçlü yönleri, üç uzmanlık alanının birlikte temsil edilmesi, HBV, HCV ve HDV yönetiminin aynı klinik çerçevede ele alınması ve önerilerin romatoloji pratiğinde karşılaşılan somut karar noktalarına odaklanmasıdır (Tablo 1).

Tablo 1. Romatoloji pratiğinde HBV, HCV ve HDV yönetimine ilişkin uzlaşı önerileri

No	Öneri Cümleleri	Medyan (ÇAA)	8 ve üzeri puan veren katılımcı yüzdesi
	Hepatit B - Tarama		
1	HBV enfeksiyonunun taranması, profilaksisi ve olası tedavi süreçlerini, romatoloji uzmanları ile gastroenteroloji ve/veya enfeksiyon hastalıkları uzmanlarının yakın iş birliği içinde multidisipliner değerlendirmeleri önerilir.	10 (10-10)	100
2	İmmün aracılı enflamatuvar romatizmal hastalığı olan tüm erişkinler, HBV enfeksiyonu açısından en az bir kez taranmalıdır. İmmünosüpresif veya antiromatizmal tedavi planlanan hastalarda ise tedavi öncesinde tarama mutlaka yapılmalıdır.	10 (10-10)	100
3	HBV taraması, HBsAg, anti-HBs ve anti-HBc testleri ile yapılmalıdır. HBsAg pozitif saptanan bireylerde, HBV DNA (virüs yükü) düzeyi ile anti-HBe ve HBeAg ölçülmelidir. HBsAg negatif ve anti-HBc pozitifliği saptanan bireylerde ise sadece HBV DNA bakılması önerilir.	10 (9-10)	94,4
	Hepatit B - Aşılama		
4	Romatolojik hastalığı bulunan bireyler ile genel popülasyonda hepatit B enfeksiyonunun benzer yaygınlıkta görülmesi nedeniyle, bu hastaların genel popülasyonda belirtildiği gibi HBV'ye karşı aşılanması önerilir.	10 (10-10)	100
5	Aşı etkinliğini artırmak için hastaların tanı anında, hastalık remisyonu sırasında veya immünosüpresif tedaviye başlamadan önce aşılanması önerilir. Tanı anında HBV serolojisinin (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc) değerlendirilmesi ve aşı gereksiniminin erken saptanması uygundur. Bununla birlikte halihazırda immünosüpresif tedavi alan olgularda aşılama için immünosüpresif tedaviye ara verilmesi önerilmez. Rituksimab tedavisi alanlarda bağışıklamanın bir sonraki rituksimab dozuna göre planlanması, yapılacak aşılama dozu ile en son uygulanan rituksimab dozu arasında en az 5 ay olması ve bir sonraki rituksimab dozu ile aşılama arasında en az 2 hafta ara bırakılması önerilmektedir.	10 (9-10)	94,4
6	İmmünosüpresif tedavi başlamadan önce üç veya dört dozluk standart aşılama şemasının (0-1-6 ay ya da 0-1-2-6 ay) tamamlanması önerilir. Dört dozluk aşılama veya aşılama şemasındaki her basamağın çift doz aşıyla yapılması serokonversiyon olasılığı düşük olan gruplarda göz önünde bulundurulmalıdır.	10 (9-10)	100
7	İmmünosüpresif tedavi altındaki hastalarda 0, 1, 2 ve 6. aylarda çift doz aşılama yapılması önerilir. Bu hastalarda aşı serisinin tamamlanmasının ardından anti-HBs serokonversiyonunun değerlendirilmesi önerilir. İmmün yanıtın azalabileceği hastalarda serolojik yanıt değerlendirilmeli; anti-HBs yanıtı 10 mIU/mL'nin altında kalan kişilerde yeniden aşılama düşünülmelidir.	9,5 (9-10)	88,9
8	Standart HBV aşılamasından sonra serokonversiyon sağlanmayan kişilerde Heplisav-B (adjuvanlı HBV aşısı, 0 ve 1. aylarda olmak üzere 2 doz) düşünülebilir.	10 (9-10)	100
	Hepatit B - Profilaksi ve Tedavi		
9	HBsAg ve/veya anti-HBc testi pozitif olup immünosüpresif tedavi alacak bireylerden yüksek ve orta risk grubunda yer alanlara profilaksi önerilmeli, düşük risk grubunda olanlar profilaksi verilmeden yakından izlenmelidir. İzlem, HBV DNA ve ALT ölçümünü içermeli ve 3 ayda bir tekrarlanmalıdır. Profilaktik tedavisiz izlem immünosüpresif tedavi bitiminden 12 ay, anti-CD20 tedavi bitiminden 24 ay sonraya kadar devam eder. İzlem periyodunda HBV DNA ≥ 1 $\log_{10}$ artar veya negatifken pozitifleşirse, preemptif oral antiviral tedavi başlanır. Yalnızca ALT izlemi yetersizdir; HBV DNA yükselişi ALT yükselişinden birkaç hafta önce gerçekleşebilir. İzlemin güvenilir şekilde sürdürülemeyeceği düşünülen hastalarda profilaksi tercih edilmelidir.	10 (10-10)	100

Tablo 1. Devamı

No	Öneri Cümleleri	Medyan (ÇAA)	8 ve üzeri puan veren katılımcı yüzdesi
10	HBV reaktivasyon riski taşıyan bireylerde profilaktik antiviral tedavi olarak yüksek direnç bariyerine sahip ajanlar kullanılmalıdır. Bu amaçla entekavir, TDF veya TAF önerilir.	10 (10-10)	100
11	Profilaktik antiviral tedaviye, mümkünse immünosüpresif/antiromatizmal tedaviden 1-4 hafta önce başlanmalıdır. Ancak romatolojik hastalığın acil tedavi gerektirdiği durumlarda, antiviral tedavi ile immünosüpresif tedaviye eş zamanlı olarak da başlanabilir.	10 (10-10)	100
12	Profilaktik antiviral ilaçlar, hastanın immünosüpresif/antiromatizmal tedavi aldığı sürece kullanılmalı; immünosüpresif/antiromatizmal tedavinin kesilmesini izleyerek en az 6-12 ay daha sürdürülmelidir.	10 (9-10)	100
13	Özellikle anti-CD20 ajanları (rituksimab vb.) gibi B hücre deplesyonu yapan tedaviler sonrası HBV reaktivasyonu daha geç dönemde görülebileceğinden, bu tür hastalarda antiviral tedavi süresi, ilaç kesilmesinden en az 12-24 ay sonraya kadar planlanmalıdır.	10 (10-10)	100
14	Anti-HBc pozitif veya HBsAg pozitif olup ileri fibrozisi (F3-F4) bulunan hastalarda, orta ve yüksek riskli immünosüpresif tedaviler sırasında antiviral profilaksi önerilir. HBsAg pozitif ve ileri fibrozisi bulunan hastalarda düşük riskli immünosüpresif tedaviler altında dahi antiviral profilaksi tercih edilir. HBsAg negatif/anti-HBc pozitif ve ileri fibrozisi bulunan hastalarda ise düşük riskli immünosüpresif tedaviler sırasında temel yaklaşım yakın izlem olmakla birlikte, izlemin güvenilir şekilde sürdürülemeyeceği veya ek risk faktörlerinin bulunduğu durumlarda antiviral profilaksi uygulanır.	10 (9-10)	100
	Hepatit C - Tarama ve Tedavi		
15	Sıklığı ve seyri göz önüne alındığında, HCV enfeksiyonu için 18 yaş üzeri her bireye bir kez HCV taraması yapılmalıdır. Tarama için anti-HCV varlığı kullanılmalıdır. Anti-HCV pozitif bulunan bireylerde HCV RNA değerlendirilmelidir.	10 (10-10)	94,4
16	Eğer HCV RNA negatif ve son 6 ay içinde riskli bir durum (erkekle ilişkiye giren erkek, damar içi madde kullanan kişi vb.) var ise test üç ay sonra tekrarlanmalıdır. Diğer durumlarda HCV RNA tekrarlanmaksızın HCV enfeksiyonunun bulunmadığı kabul edilir.	10 (9-10)	100
17	Tedavi olmuş ve serolojik olarak anti-HCV pozitif, HCV RNA negatif olan hastalar ileri evre fibrozis açısından risklidir. Bu hastalarda ileri yaş, eşlik eden risk faktörleri vb. de var ise hepatotoksik tedavi öncesi siroz varlığı değerlendirilmeli ve gastroenterolojiye yönlendirilmelidir.	10 (9-10)	88,9
18	Anti-HCV ve HCV RNA testleri pozitif olan hastalarda tedavi planlaması ve takip için gastroenteroloji veya enfeksiyon hastalıkları konsültasyonu istenmelidir.	10 (10-10)	100
19	HCV tedavisi kısa süreli, güvenli ve başarı şansı yüksek olduğundan immünosüpresif tedavi başlanmadan önce ya da eş zamanlı verilebilir. İmmünosüpresif tedavi öncesi eksik değerlendirme yapılmış hastalarda HCV enfeksiyonu saptandığında tedavi başlanabilir. İlaç etkileşimleri açısından detaylı değerlendirme yapılmalıdır.	10 (10-10)	100
20	İmmünosüpresif tedavi altında HCV reaktivasyonu (HCV RNA ≥ 1 log ve ALT de ≥ 3X ÜNS artış) son derece nadirdir. HCV eradike olan hastalarda reaktivasyon beklenmez, ancak bu hastalarda HCV RNA pozitifleşirse reenfeksiyon açısından değerlendirme yapılmalıdır.	10 (10-10)	100
	Hepatit D - Tarama ve Tedavi		
21	İmmünosüpresif ve/veya biyolojik tedavi alan hastalarda rutin HDV taraması standart bir uygulama olarak yer almamaktadır. Ancak HBsAg pozitifliği saptanan hastalarda en az bir kez anti-HDV testi ile tarama yapılmalıdır. Persistan risk faktörlü hastalarda (riskli cinsel ilişki, damar içi madde bağımlılığı vb.) test yıllık tekrarlanır. Anti-HDV pozitif bulunanlarda HDV RNA istenir.	10 (10-10)	100
22	HBV-HDV koenfeksiyonu bulunan hastalarda biyolojik tedavi kullanımı ile ilgili kanıtlar sınırlıdır. Bu nedenle, biyolojik tedavi kararı; gastroenteroloji, enfeksiyon hastalıkları ve romatoloji uzmanlarının birlikte değerlendirmesiyle, hastanın klinik durumu ve olası riskler göz önünde bulundurularak bireysel olarak verilmelidir.	10 (8-10)	94,4

Uzlaşı, katılımcıların ≥%75'inin öneriye 8 ve üzeri puan vermesi olarak tanımlanmıştır
ALT: Alanin aminotransferaz, Anti-HBc: Hepatit B kor antikoru, Anti-HBe: Hepatit B e antikoru, Anti-HBs: Hepatit B yüzey antikoru, Anti-HDV: Hepatit D virüsü antikoru, ÇAA: Çeyrekler arası aralık, F3-F4: İleri evre fibrozis/siroz, HBeAg: Hepatit B e antijeni, HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni, HBV: Hepatit B virüsü, HCV: Hepatit C virüsü, HDV: Hepatit D virüsü, İARH: İmmün aracılı enflamatuvar romatizmal hastalık, TAF: Tenofovir alafenamid, TDF: Tenofovir disoproksil fumarat, ÜNS: Üst normal sınır

Sonuç

Bu uzlaşı raporu, İARH hastalarında HBV, HCV ve HDV enfeksiyonlarının taranması, HBV aşılaması, antiviral profilaksi ve antiviral tedavinin antiromatizmal tedavilerle koordinasyonu için 22 öneri sunmaktadır. Öneriler, romatoloji, gastroenteroloji ve enfeksiyon hastalıkları arasındaki ortak karar sürecini desteklemeyi amaçlamaktadır. Kanıtların bir bölümünün diğer immünkompromize popülasyonlardan ekstrapole edilmiş olması nedeniyle kararlar hastanın serolojik durumu, karaciğer hastalığının evresi, uygulanacak immünosüpresyonun riski ve izlem olanakları dikkate alınarak bireyselleştirilmelidir.

Dipnotlar

Yazarlık Katkıları

Konsept: E.B., F.Ö., B.Ö., A.Ç.İ., E.Ç.B., E.D., A.O., M.P., A.Y., E.D.E., T.A., Ö.K., H.A., A.K., M.Ö., B.B., Z.İ., S.K., Se.K., Dizayn: E.B., F.Ö., B.Ö., A.Ç.İ., E.Ç.B., E.D., A.O., M.P., A.Y., E.D.E., T.A., Ö.K., H.A., A.K., M.Ö., B.B., Z.İ., S.K., Se.K., Veri Toplama veya İşleme: E.B., F.Ö., B.Ö., A.Ç.İ., E.Ç.B., E.D., A.O., M.P., A.Y., E.D.E., T.A., Ö.K., H.A., A.K., M.Ö., B.B., Z.İ., S.K., Se.K., Analiz veya Yorumlama: E.B., F.Ö., B.Ö., A.Ç.İ., E.Ç.B., E.D., A.O., M.P., A.Y., E.D.E., T.A., Ö.K., H.A., A.K., M.Ö., B.B., Z.İ., S.K., Se.K., Literatür Arama: E.B., F.Ö., B.Ö., A.Ç.İ., E.Ç.B., E.D., A.O., M.P., A.Y., E.D.E., T.A., Ö.K., H.A., A.K., M.Ö., B.B., Z.İ., S.K., Se.K., Yazan: E.B., F.Ö., B.Ö., A.Ç.İ., E.Ç.B., E.D., A.O., M.P., A.Y., E.D.E., T.A., Ö.K., H.A., A.K., M.Ö., B.B., Z.İ., S.K., Se.K.

Çıkar Çatışması: Doç. Dr. Emre Bilgin, Ulusal Romatoloji Dergisi'nde yapım editörü, Prof. Dr. Fatoş Önen, Prof. Dr. Ediz Dalkılıç ve Prof. Dr. Sedat Kiraz Ulusal Romatoloji Dergisi'nde Bilimsel Danışma Kurulu üyesi olarak görev almaktadır. Bu makalenin editöryal sürecinde ve hakem değerlendirmesinde herhangi bir rolleri olmamıştır, hakem değerlendirmesiyle ilgili bilgilere erişimleri yoktur. Diğer yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmiştir.

Yapay Zeka (YZ) Kullanımına İlişkin Beyan: Bu makalenin metninin geliştirilmesi ve organizasyonu sırasında Anthropic'in Claude ve OpenAI'ın ChatGPT araçlarından yararlanılmıştır. Yapay zeka desteğiyle hazırlanan içerik yazarlar tarafından gözden geçirilmiş ve düzenlenmiş olup, makalenin nihai içeriğinin tüm sorumluluğu yazarlara aittir.

Kaynaklar

1. Balcı MA, Ekin N. Biyolojik ilaç kullanan romatoloji hastalarında HBV ve HCV seroprevalansı. Dicle Med J. 2020;47:947-53.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2025;83:502-83.
3. Ali FS, Nguyen MH, Hernaez R, et al. AGA clinical practice guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation in at-risk individuals. Gastroenterology. 2025;168:267-84.
4. Lau G, Yu ML, Wong G, et al. APASL clinical practice guideline on hepatitis B reactivation related to the use of immunosuppressive therapy. Hepatol Int. 2021;15:1031-48. Erratum in: Hepatol Int. 2022;16:486-7.
5. Bhattacharya D, Aronsohn A, Price J, Lo Re V; AASLD-IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C guidance 2023 update: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C virus infection. Clin Infect Dis. 2023:ciad319.
6. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), Infectious Diseases Society of America (IDSA). HCV Guidance: Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C [Internet]. Available from: https://www.hcvguidelines.org/
7. İlbay A, Uslu E, Sezer S, et al. Turkish Society for Rheumatology 2026 vaccine recommendations for adult rheumatology patients. J Turk Soc Rheumatol. 2026;18:150-66.
8. Feuchtenberger M, Kovacs MS, Nigg A, Schäfer A. Detection of substantial numbers of latent tuberculosis and positive hepatitis B serology results in rheumatology patients preparing to receive intensified immunosuppressive therapy in a low-prevalence country: why screening still matters. Clin Rheumatol. 2025;44:1851-9.
9. Fragoulis GE, Nikiphorou E, Dey M, et al. 2022 EULAR recommendations for screening and prophylaxis of chronic and opportunistic infections in adults with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. Ann Rheum Dis. 2023;82:742-53.
10. Hong X, Xiao Y, Xu L, Liu L, Mo H, Mo H. Risk of hepatitis B reactivation in HBsAg-/HBcAb+ patients after biologic or JAK inhibitor therapy for rheumatoid arthritis: a meta-analysis. Immun Inflamm Dis. 2023;11:e780.
11. Thiel J, Rizzi M, Engesser M, et al. B cell repopulation kinetics after rituximab treatment in ANCA-associated vasculitides compared to rheumatoid arthritis, and connective tissue diseases: a longitudinal observational study on 120 patients. Arthritis Res Ther. 2017;19:101.
12. Richi P, Alonso O, Martín MD, et al. Evaluation of the immune response to hepatitis B vaccine in patients on biological therapy: results of the RIER cohort study. Clin Rheumatol. 2020;39:2751-6.
13. Tahir A, Shinkafi SH, Alshrari AS, et al. A comprehensive review of hepatitis B vaccine nonresponse and associated risk factors. Vaccines (Basel). 2024;12:710.
14. Romão VC, Ávila-Ribeiro P, Gonçalves MJ, et al. Hepatitis B vaccination associated with low response in patients with rheumatic diseases treated with biologics. RMD Open. 2023;9:e003597. Erratum in: RMD Open. 2024;10:e003597corr1.
15. Intongkam S, Samakarnthai P, Pakchotanon R, Narongroeknawin P, Assavatanabodee P, Chaiamnuay S. Efficacy and safety of hepatitis B vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving disease-modifying antirheumatic drugs and/or biologics therapy. J Clin Rheumatol. 2019;25:329-34.
16. Singh AK, Soni RK, Jearth V, et al. Clinical trial: immunogenicity of double-dose versus standard-dose of hepatitis B virus vaccine in inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2026;63:483-93.
17. Tian Y, Hua W, Wu Y, et al. Immune response to hepatitis B virus vaccine among people living with HIV: a meta-analysis. Front Immunol. 2021;12:745541.

18. Kwon JY, Daoud ND, Hashash JG, Picco MF, Farraye FA. Efficacy of hepatitis B vaccination with a novel immunostimulatory sequence adjuvant (Heplisav-B) in patients with inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2023;29:254-9.

19. Etienne S, Vosbeck J, Bernsmeier C, Osthoff M. Prevention of hepatitis B reactivation in patients receiving immunosuppressive therapy: a Case Series and Appraisal of Society Guidelines. J Gen Intern Med. 2023;38:490-501.

20. Guo X, Ji T, Xin S, Xu J, Yu Y. A case report of hepatitis B virus reactivation 19 months after cessation of chemotherapy with rituximab. Front Immunol. 2022;13:1083862.

21. Pereira SL, Duro R, Sarmento A. Late hepatitis B reactivation after treatment with rituximab. IDCases. 2022;27:e01393.

22. Asamoah EME, Asantewaa AA, Yartey SN, Nii-Trebi NI, Donkor ES. A systematic review and meta-analysis of hepatitis B virus drug resistance and escape mutations in low- and middle-income countries. Ther Adv Infect Dis. 2026;13:20499361261431606.

23. Siyahian A, Malik SU, Mushtaq A, et al. Prophylaxis for hepatitis B virus reactivation after allogeneic stem cell transplantation in the era of drug resistance and newer antivirals: a systematic review and meta-analysis. Biol Blood Marrow Transplant. 2018;24:1483-9.

24. Lau GK, Yiu HH, Fong DY, et al. Early is superior to deferred preemptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy. Gastroenterology. 2003;125:1742-9.

25. Zhao Y, Guo J, Wang X, et al. Concurrent antiviral-immunochemotherapy strategy safely overcomes high hepatitis B viral load barrier in diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre cohort study. Br J Haematol. 2026;209:503-13.

26. Ditto MC, Parisi S, Varisco V, et al. Prevalence of hepatitis B virus infection and risk of reactivation in rheumatic population undergoing biological therapy. Clin Exp Rheumatol. 2021;39:546-54.

27. Yang SY, Hu TH, Chou YP, et al. Long-term comparisons of the durability of 6 months versus 12 months antiviral therapy for hepatitis B after chemotherapy cessation. J Infect Public Health. 2023;16:1852-9.

28. Lan TY, Chang TW, Tseng TC, et al. Risk of rituximab-induced hepatitis B flare after antiviral discontinuation in rheumatic patients with chronic hepatitis B virus. Clin Exp Rheumatol. 2024;42:1830-7.

29. Zhu Y, Li H, Wang X, et al. Hepatitis B virus reactivation increased the risk of developing hepatic failure and mortality in cirrhosis with acute exacerbation. Front Microbiol. 2022;13:910549.

30. Smith BD, Yartel AK, Krauskopf K, et al. Hepatitis C virus antibody positivity and predictors among previously undiagnosed adult primary care outpatients: cross-sectional analysis of a multisite retrospective cohort study. Clin Infect Dis. 2015;60:1145-52.

31. Lens S, Baiges A, Alvarado-Tapias E, et al. Clinical outcome and hemodynamic changes following HCV eradication with oral antiviral therapy in patients with clinically significant portal hypertension. J Hepatol. 2020;73:1415-24.

32. Wang SJ, Huang CF, Chang TS, et al. Real-world efficacy and safety of universal 8-week glecaprevir/pibrentasvir in patients with chronic hepatitis C with early chronic kidney disease or pre-end-stage renal disease: insights from a nationwide hepatisis C virus registry in Taiwan. Kaohsiung J Med Sci. 2025;41:e12929.

33. Stella L, Cabibbo G, Celsa C, et al. Hepatitis C eradication improves oncologic and clinical outcomes in patients treated with atezolizumab plus bevacizumab. Liver Int. 2025;45:e70362.

34. Brunasso AM, Puntoni M, Gulia A, Massone C. Safety of anti-tumour necrosis factor agents in patients with chronic hepatitis C infection: a systematic review. Rheumatology (Oxford). 2011;50:1700-11.

35. Litwin AH, Tsui JI, Heo M, et al.; HERO Study Group. Hepatitis C virus reinfection among people who inject drugs: long-term follow-up of the HERO study. JAMA Netw Open. 2024;7:e2430024.

36. Bernhard J, Schwarz M, Balcar L, et al. Reflex testing for anti-HDV in HBsAg-positive patients offers high diagnostic yield in a large Central European tertiary care center. Sci Rep. 2024;14:25921.

37. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. Hepatology. 2018;67:1560-99.