

# Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów u pacjentów ze współwystępującym wirusowym zapaleniem wątroby typu B i C

Rheumatoid arthritis treatment in patients with concomitant viral hepatitis B and C

**Marcin Mycko, Robert Kruszewski, Bartłomiej Kisiel, Witold Tlustochowicz**

Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii CSK MON WIM w Warszawie;  
kierownik: prof. dr hab. n. med. Witold Tlustochowicz

**Streszczenie.** Szacuje się, że na świecie jest około 350 milionów ludzi zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu B oraz około 185 milionów zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C. Ich rozpowszechnienie sprawia, że choroby te są zagadnieniem globalnym i multidyscyplinarnym. W leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów ze współwystępującym wirusowym zapaleniem wątroby problem stanowi brak jednoznacznych wytycznych odnośnie do stosowania odpowiednich terapii. Szczególne znaczenie mają: ryzyko reaktywacji zakażenia wirusowego i hepatotoksyczność stosowanych leków. Artykuł skupia się na reumatoidalnym zapaleniu stawów – jednej z najczęstszych chorób zapalnych stawów, i stanowi przegląd badań oraz wytycznych dotyczących leczenia i ryzyka wystąpienia działań niepożądanych u chorych ze współwystępującym wirusowym zapaleniem wątroby.

**Słowa kluczowe:** reumatoidalne zapalenie stawów, wirusowe zapalenie wątroby typu B, wirusowe zapalenie wątroby typu C

**Abstract.** It is estimated that over 350 million people around the world are infected with hepatitis B and 185 million with hepatitis C virus. Due to their prevalence both conditions are considered a global burden and require a multidisciplinary approach. Lack of clear and consistent guidelines for the treatment of rheumatoid arthritis with co-existing viral hepatitis remains a significant therapeutic problem. Especially in regards to the risk of hepatitis reactivation and potential hepatotoxicity of drugs. This paper focuses on rheumatoid arthritis as one of the most common inflammatory joint disorders. It provides a review of studies and guidelines related to the arthritis treatment and a risk of adverse effects in patients with concomitant viral hepatitis.

**Key words:** rheumatoid arthritis, hepatitis B, hepatitis C

Nadesłano: 3.04.2017. Przyjęto do druku: 13.12.2017  
Nie zgłoszono sprzeczności interesów.  
Lek. Wojsk., 2018; 96 (1): 70–79  
Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny

#### Adres do korespondencji

lek. Marcin Mycko  
Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii WIM CSK MON  
ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa  
e-mail: marcinmycko@gmail.com

## Wstęp

Lekarz w swojej praktyce niejednokrotnie spotyka się z pacjentami, u których choroba współwystępująca w istotny sposób wpływa na przebieg i możliwości leczenia choroby podstawowej. Sytuacja ta dotyczy między innymi chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) i zakażonych wirusami zapalenia wątroby typu B (HBV) lub C (HCV). W takim przypadku istnieje konieczność dostosowania terapii, uwzględniając ryzyko

wynikające z chorób towarzyszących. Stanowi to pewną trudność ze względu na szereg czynników, które każdorazowo należy uwzględnić, takich jak profil bezpieczeństwa nowego leku, jego skuteczność i interakcje lekowe.

Niniejszy artykuł stanowi przegląd i podsumowanie badań oraz wytycznych związanych z postępowaniem terapeutycznym u pacjentów chorujących na RZS i wirusowe zapalenie wątroby typu B (WZW typu B) lub C (WZW typu C).

## Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)

RZS jest zapalną chorobą autoimmunologiczną o nieznannej etiologii, która objawia się postępującym zapaleniem błony maziowej, uszkodzeniem stawów i powikłaniami narządowymi prowadzącymi do niepełnosprawności oraz zwiększonej śmiertelności. Częstość występowania RZS szacuje się 0,5–1% dorosłej populacji na świecie [1].

Podstawą leczenia RZS są leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh) oraz glikokortykosteroidy. LMPCh dzielą się na syntetyczne i biologiczne. Wśród syntetycznych LMPCh wyróżnia się konwencjonalne (np. metotreksat, sulfasalazynę, leflunomid, hydroksychlorochinę) oraz celowane (inhibitory kinaz janusowych – tofacytynib i baricytynib). Biologiczne LMPCh dzielą się na oryginalne (inhibitory TNF- $\alpha$ , inhibitory interleukiny 6, abatacept, rytuksymab) i biopodobne. Obecnie zalecany schemat leczenia RZS według wytycznych European League Against Rheumatism (EULAR) [2] przedstawiono na rycinie 1. Działania niepożądane leków stosowanych w leczeniu RZS zostały dobrze poznane. W kontekście zakażeń HBV i HCV najistotniejszymi są: zwiększone ryzyko reaktywacji infekcji oraz hepatotoksyczność [3].

## Wirusowe zapalenie wątroby typu B (WZW typu B)

WZW typu B jest potencjalnie zagrażającą życiu chorobą infekcyjną wywołaną przez HBV, w przebiegu której następuje uszkodzenie wątroby. Do zakażenia dochodzi najczęściej drogą krwiopochodną, rzadziej płciową i okołoporodową. Szacuje się, że na świecie kontakt z HBV miały 2 miliardy ludzi [4], a 350 milionów jest zakażonych [5]. W Polsce diagnozuje się ponad 1500 zachorowań rocznie, liczbę zakażonych szacuje się na 400–600 tysięcy [6]. Częstość występowania WZW typu B u pacjentów z RZS w porównaniu z populacją ogólną jest podobna [1].

HBV może powodować ostre i przewlekłe zapalenie wątroby. Ostre zakażenie HBV w 70% przypadków ma przebieg bezobjawowy [7] i zwykle ustępuje samoistnie, może jednak prowadzić do poważnych powikłań, takich jak piorunujące zapalenie wątroby. U 3–5% pacjentów zakażonych HBV rozwija się przewlekłe zapalenie wątroby, które jest związane ze zwiększonym ryzykiem marskości, niewydolności wątroby i raka wątrobowokomórkowego.

W kontekście wdrożenia optymalnej terapii niezbędne jest określenie etapu i fazy zakażenia (tab. 1.). Wykorzystuje się do tego celu testy oceniające stężenie DNA wirusa we krwi oraz wykrywające antygeny i przeciwciała: antygen powierzchniowy (HBsAg), przeciwciała przeciw antygenowi powierzchniowemu (anty-HBs), przeciwciała przeciw antygenowi rdzeniowemu (anty-HBc) w klasach IgM i IgG, a także wydzielniczą postać antygeny rdzeniowego oraz przeciwciała przeciwko niemu (HBeAg

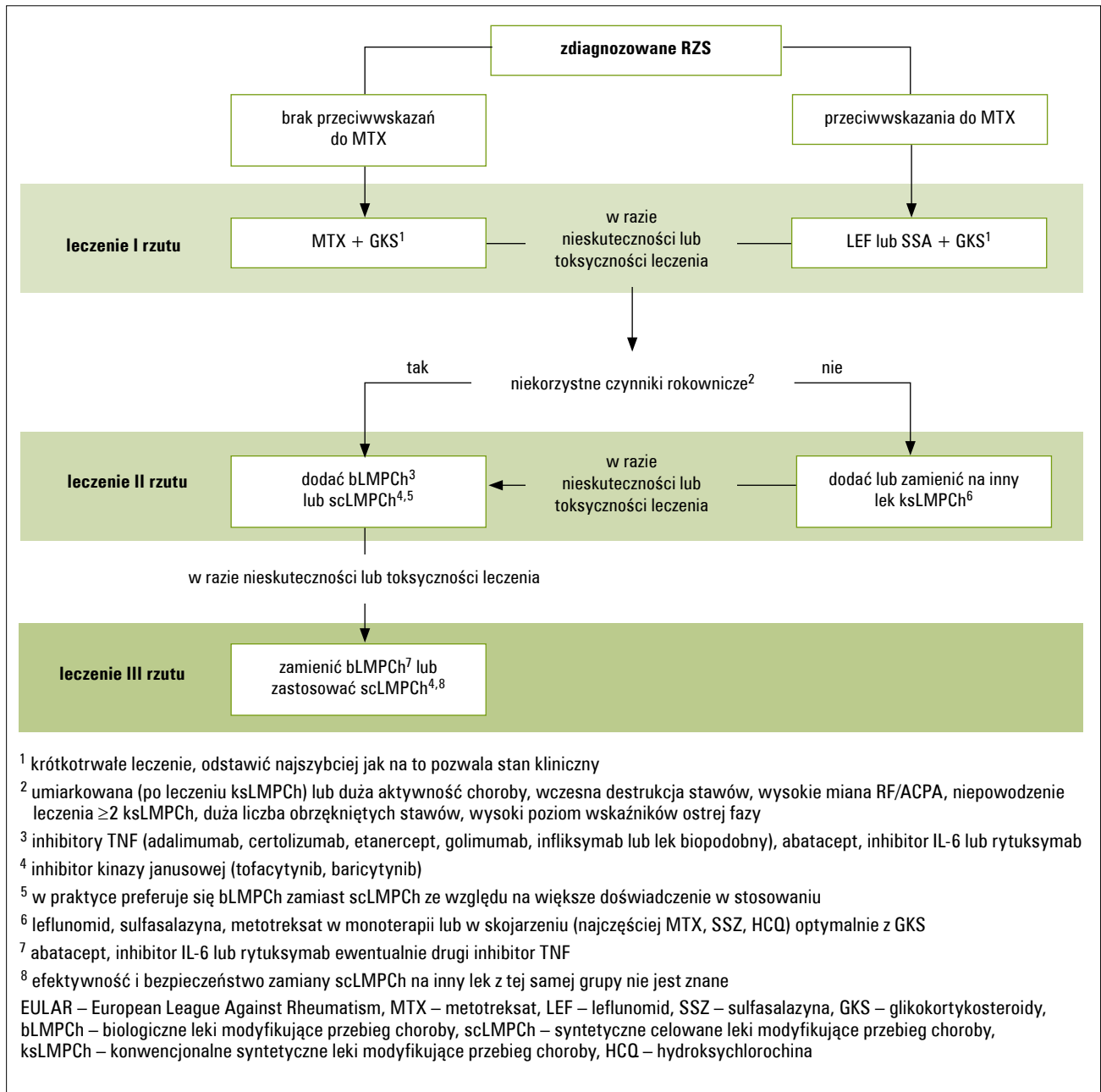
i anty-HBe). W przypadku zakażenia HBV możemy mieć do czynienia z następującymi sytuacjami klinicznymi:

- ostre WZW typu B – stwierdza się obecność HBsAg, anty-HBc w klasie IgM oraz dużą aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT),
- przewlekłe WZW typu B – HBsAg utrzymuje się ponad 6 miesięcy, DNA HBV w surowicy osiąga wartości  $>10^5$  kopii/ml, występuje stałe lub okresowe zwiększenie aktywności ALT i AST, a biopsja wątroby ujawnia przewlekłe zmiany martwiczo-zapalne; wyróżnia się postać HBeAg-dodatnią i HBeAg-ujemną z przeciwciałami anty-HBe,
- przewlekłe nosicielstwo HBsAg (zakażenie nieaktywne) – HBsAg jest obecne we krwi ponad 6 miesięcy, HBeAg jest niewykrywalny, obecne są przeciwciała anty-HBe, liczba kopii DNA wirusa w surowicy nie przekracza  $10^4$ /ml, ALT pozostaje w granicach normy, w biopsji wątroby mogą wystąpić niewielkie cechy przewlekłego zapalenia,
- przebyte WZW typu B – w tym przypadku u pacjenta z potwierdzonym ostrym lub przewlekłym WZW typu B lub obecnymi anty-HBc z anty-HBs lub bez niego nie stwierdza się HBsAg, DNA HBV w surowicy jest niewykrywalne, a aktywności ALT i AST są prawidłowe [8].

Fazy i przebieg naturalny przewlekłego WZW typu B scharakteryzowano w tabeli 1. Głównymi problemami w leczeniu RZS ze współistniejącym zakażeniem HBV są hepatotoksyczność leków i ryzyko reaktywacji. Pojęcie reaktywacji obejmuje:

- zaostrzenie przewlekłego WZW typu B,
- ponowne wystąpienie WZW typu B u osoby, która przeżyła je w przeszłości.

Podstawowym kryterium reaktywacji jest zwiększenie replikacji HBV (zwiększenie stężenia HBV DNA o 2 rzędy wielkości w porównaniu z poziomem wyjściowym lub stwierdzenie poziomu  $\geq 100$  IU/ml w przypadku, gdy wcześniej go nie stwierdzano) u pacjenta ze stabilnym poziomem lub nieobecny wirusowym DNA we krwi [9]. Stan reaktywacji po przebytych WZW typu B (*de-novo HBV-related hepatitis* [10]) obejmuje również osoby, u których ponownie stwierdzono we krwi HBsAg (niezależnie od poziomu HBV-DNA) lub doszło do zwiększenia stężenia HBV-DNA do  $>10^5$  kopii/ml po leczeniu immunosupresyjnym [10]. Zidentyfikowano szereg czynników zwiększających ryzyko wystąpienia reaktywacji, m.in. leczenie rytuksymabem, steroidoterapię, niektóre schematy chemioterapii, przerwanie profilaktyki przeciwwirusowej, obecność HBsAg, obecność HBeAg, duże stężenia HBV DNA i nieobecność anty-HBs [11-14]. Należy jednak podkreślić, iż do reaktywacji może dojść także u pacjentów bez uchwytnych czynników ryzyka, również wtedy, gdy we krwi występują przeciwciała anty-HBc, a antygen HBs i DNA wirusa w surowicy są



Ryc. Wytyczne leczenia RZS na podstawie EULAR 2016

Fig. Recommendations for RA treatment according to EULAR 2016

niewykrywalne [15], a nawet gdy obecne są przeciwciała anty-HBs [16].

Reaktywacja zakażenia HBV może mieć rozmaity przebieg – od bezobjawowego i łagodnego, aż do ciężkiego, prowadzącego do uszkodzenia komórek wątroby i jej niewydolności. Efektem leczenia reaktywacji może być jej opanowanie i powrót do stanu wyjściowego lub wyleczenie (zanik HBsAg). W przypadku utrzymującej się

obecności HBsAg lub zwiększonego stężenia HBV DNA mówi się natomiast o zjawisku oporności [9].

### Wirusowe zapalenie wątroby typu C (WZW typu C)

WZW typu C jest chorobą zakaźną wywoływaną przez HCV, która powoduje uszkodzenie wątroby. Do zakażenia

może dojść przez kontakt z krwią, drogą płciową lub perinatalnie. Według WHO HCV zakażonych jest około 185 milionów osób [17]. W Polsce w 2013 roku zgłoszono 2705 przypadków zachorowań na WZW typu C; łączna liczba chorych z aktywnym HCV (wykrywalne HCV-RNA) szacowana jest na 230 tysięcy, około 320 tysięcy ma przeciwciała anti-HCV [18]. Częstość występowania zapalenia wątroby typu C w badanych populacjach oraz u pacjentów ze współistniejącym RZS jest porównywalna [19,20]. Podobnie jak HBV, także HCV może powodować ostrą lub przewlekłą formę zapalenia wątroby. Zwykle ostra infekcja jest bezobjawowa, ale u 75–85% pacjentów przekształca się w przewlekłe zapalenie wątroby [21]. U chorych przewlekłe zakażonych występuje zwiększone ryzyko marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego. W diagnostyce zapalenia wątroby typu C wykorzystuje się oznaczanie przeciwciał anti-HCV i HCV-RNA (w razie niedostępności badania HCV RNA badaniem alternatywnym jest oznaczenie antygeny rdzeniowego HCV – marker zastępczy replikacji HCV). Określany jest również genotyp wirusa. Podobnie jak w przypadku zapalenia wątroby typu B, głównymi problemami w prowadzeniu chorych na RZS są: reaktywacja zakażenia, hepatotoksyczny wpływ wykorzystywanych leków i interakcje między lekami stosowanymi w RZS i WZW typu C.

### Leczenie RZS u pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu B

Zalecenia American College of Rheumatology (ACR) z 2008 roku (wraz z aktualizacją z 2012 r.) dotyczące leczenia RZS u chorych z WZW typu B zawierają wytyczne dotyczące szczepień, screeningu przed wdrożeniem terapii oraz wyboru leku w zależności od stopnia zaawansowania choroby wątroby według skali Childa i Pugh [22,23]. Skala ta obejmuje 3 klasy (A, B i C) i opiera się na następujących parametrach: stężenie bilirubiny całkowitej i albumin, czas protrombinowy, występowanie encefalopatii wątrobowej oraz wodobrzusza.

Zgodnie z rekomendacjami ACR z 2008 roku pacjenci z czynnikami ryzyka WZW typu B, którzy nie byli wcześniej szczepieni, powinni otrzymać szczepienie przeciw HBV przed włączeniem LMPCh [23]. Aktualizacja rekomendacji ACR z 2012 roku zaleca szczepienia także u pacjentów już leczonych LMPCh, o ile szczepienia nie wykonano przed wdrożeniem leczenia [22]. European Association for the Study of the Liver (EASL) zaleca szczepienia pacjentów HBV-seronegatywnych wymagających leczenia immunosupresyjnego, przy czym zwrócono uwagę, że w przypadku pacjentów otrzymujących leki immunosupresyjne uzyskanie odporności może wymagać podania szczepionek w dawkach większych niż standardowe [24].

**Tabela 1. Przebieg naturalny przewlekłego WZW typu B**  
**Table 1. Natural history of chronic hepatitis B**

faza	cechy charakterystyczne
faza I: HBeAg-dodatnie przewlekłe zakażenie HBV (wcześniej nazywana fazą immunotolerancji)	aktywne namnażanie wirusa, DNA HBV >10 <sup>6</sup> kopii/ml, HBsAg +, HBeAg +, brak/niewielkie zapalenie martwicze i włóknienie wątroby, aktywność aminotransferaz prawidłowa lub nieznacznie zwiększona
faza II: HBeAg-dodatnie przewlekłe WZW typu B (wcześniej nazywana fazą immunoreaktywności)	HBeAg +, DNA HBV + (duże poziomy), zwiększona aktywność ALT, umiarkowane/ciężkie zmiany martwiczo-zapalne oraz szybka progresja włóknienia wątroby
faza III: HBeAg-ujemne przewlekłe zakażenie HBV (wcześniej nazywana fazą nieaktywnego nosicielstwa HBV)	anty-HBe +, HBsAg + (może dojść do zaniku i pojawienia się przeciwciał anti-HBs), DNA HBV <2000 IU/ml, ALT w normie, niezbędne jest monitorowanie pod kątem rozwoju marskości wątroby, raka wątrobowokomórkowego i reaktywacji wirusa
faza IV: HBeAg-ujemne przewlekłe WZW typu B	HBeAg –, anty-HBe +, wahania poziomów DNA HBV i ALT, okresy zaostrzeń i remisji, zmiany martwiczo-zapalne oraz włóknienie wątroby, zwiększone ryzyko marskości wątroby, zwłaszcza u osób starszych
faza V: HBsAg-ujemne (utajone zakażenie HBV)	HBsAg –, anty-HBc +, anty-HBs +/-, DNA HBV zazwyczaj niewykrywalne w surowicy (może być obecny w biopsji wątroby), ALT w normie, może dojść do reaktywacji wirusa

(+) – obecny, (–) – brak, HBsAg – antygen powierzchniowy,

anty-HBs – przeciwciała przeciw antygenowi powierzchniowemu,

anty-HBc – przeciwciała przeciw antygenowi rdzeniowemu,

HBeAg – wydzielnicza postać antygeny rdzeniowego, anty-HBe –

przeciwciała przeciw wydzielniczej postaci antygeny rdzeniowego,

DNA HBV – DNA wirusa zapalenia wątroby typu B, ALT –

aminotransferaza alaninowa

Zgodnie z wytycznymi American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) z 2009 roku oraz rekomendacjami EASL z 2017 roku zaleca się wykonanie badań przesiewowych w kierunku zakażenia HBV przed wdrożeniem leczenia immunosupresyjnego. W tym celu oznacza się HBsAg, anty-HBs, anty-HBc oraz HBV DNA u pacjentów z obecnymi anty-HBc i brakiem HBsAg [24]. ACR zaleca natomiast wykonanie badań skriningowych u chorych z grup zwiększonego ryzyka przed włączeniem leflunomidu i metotreksatu [22].

Warto zwrócić uwagę, iż wytyczne ACR, w przeciwieństwie do EASL i AASLD, nie rozróżniają postaci serologicznych zakażenia HBV i nie zawierają zaleceń dotyczących stosowania profilaktyki przeciwwirusowej.

W rekomendacjach EASL i AASLD z kolei zalecenia dotyczą ogólnie leczenia immunosupresyjnego. Wytyczne ACR z 2015 roku oraz wcześniejsze wytyczne (z 2008 i 2012 r.) podsumowano w tabeli 2.

Według wytycznych EASL z 2017 roku pacjenci z przewlekłym WZW typu B przyjmujący leki immunosupresyjne powinni być leczeni telbivudyną, entekawirem lub tenofowirem, podobnie jak chorzy immunokompetentni. Kontrola i zakończenie leczenia są takie same jak u pacjentów immunokompetentnych.

Wytyczne AASLD z 2009 roku oraz EASL z 2017 roku dotyczące profilaktycznego leczenia przeciwwirusowego u chorych z przewlekłym zakażeniem HBV (utrzymująca się obecność HBsAg >6 mies.) zalecają użycie telbivudyny, entekawiru lub tenofowiru (wg AASLD również lamiwudyny, natomiast EASL dopuszcza ją u pacjentów bez HBsAg z obecnym anty-HBc z dużym ryzykiem reaktywacji) [24,25] u chorych wymagających leczenia immunosupresyjnego [25]. Pegylowany interferon alfa, zgodnie z wytycznymi AASLD z 2015 roku i wytycznymi EASL, jest natomiast przeciwwskazany u osób ze współistniejącymi chorobami autoimmunologicznymi ze względu na zwiększone ryzyko ich zaostrzenia [26]. Lamiwudyna zmniejsza częstość reaktywacji HBV, ciężkość zaostrzeń oraz śmiertelność i podobnie jak telbivudyna jest zalecana w przypadku, gdy przewidywany czas leczenia immunosupresyjnego nie przekracza 12 miesięcy, a HBV DNA nie jest wykrywane w surowicy [25]. Entekawir i tenofowir wykazują mniejsze ryzyko lekooporności niż lamiwudyna i w związku z tym ich stosowanie wydaje się korzystne w przypadku pacjentów z dużym ryzykiem reaktywacji zakażenia oraz gdy przewidywany czas leczenia immunosupresyjnego przekracza rok [24,25]. W wytycznych AASLD i EASL istnieją pewne rozbieżności co do czasu trwania profilaktyki przeciwwirusowej. AASLD zaleca utrzymanie leczenia profilaktycznego przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia immunosupresyjnego u pacjentów z wyjściowym poziomem HBV DNA <2000 IU/ml lub do osiągnięcia punktów końcowych terapii WZW typu B u pacjentów z poziomem HBV DNA >2000 IU/ml [25]. EASL z 2017 roku zaleca z kolei utrzymanie leczenia profilaktycznego (niezależnie od poziomu HBV DNA) przez 12 miesięcy od zakończenia terapii immunosupresyjnej (18 miesięcy, jeśli jest prowadzona terapia rytuksymabem). Warunkiem zakończenia leczenia profilaktycznego jest okres remisji choroby podstawowej [24]. W trakcie terapii profilaktycznej należy oznaczać poziom enzymów wątrobowych i HBV-DNA co 3–6 miesięcy i co najmniej przez kolejne 12 miesięcy po zakończeniu profilaktyki [24].

Zgodnie z wytycznymi EASL z 2017 roku profilaktyczne leczenie przeciwwirusowe jest również zalecane u chorych bez HBsAg z obecnymi przeciwciałami anty-HBc. Kiedy ryzyko reaktywacji wirusa jest duże (>10%), profilaktykę należy prowadzić przez 18 miesięcy

po zakończeniu leczenia immunosupresyjnego i kontynuować monitorowanie przez kolejne 12 miesięcy po jej zakończeniu. W przypadku umiarkowanego (<10%) bądź małego (<1%) ryzyka reaktywacji wytyczne zalecają monitorowanie HBsAg i/lub HBV DNA co 1–3 miesiące w trakcie immunosupresji i po jej zakończeniu. Gdy dojdzie do serokonwersji HbsAg lub wykrycia HBV DNA, należy włączyć leczenie telbivudyną, entekawirem lub tenofowirem. Dla określonych uwarunkowań klinicznych, takich jak długotrwałe leczenie immunosupresyjne, ograniczona możliwość monitorowania, nieznanne ryzyko reaktywacji po zastosowaniu nowych leków, powinno się wprowadzić leczenie profilaktyczne. Pacjenci bez HBsAg z obecnymi przeciwciałami anty-HBc, u których obecne jest HBV-DNA, powinni być leczeni jak osoby z HBsAg [24]. Wytyczne AASLD z 2009 roku zwracają uwagę, iż u pacjentów bez HBsAg z obecnymi anty-HBc może dojść do reaktywacji zakażenia w przebiegu leczenia immunosupresyjnego, ale nie jest to zjawisko częste, a danych klinicznych jest zbyt mało, by zalecać rutynową profilaktykę przeciwwirusową u tych chorych; w związku z tym autorzy rekomendacji sugerują regularne monitorowanie chorych i rozpoczęcie leczenia przeciwwirusowego w sytuacji, gdy HBV DNA stanie się wykrywalne. Rekomendacje AASLD z 2015 roku ze względu na niedostateczną liczbę badań nie zawierają nowych zaleceń dotyczących postępowania z pacjentami zakażonymi HBV przyjmującymi leki immunosupresyjne i odsyłają do poprzednich rekomendacji [26,27].

### Glikokortykosteroidy (GKS)

Glikokortykosteroidy (GKS) są lekami o działaniu przeciwzapalnym, które w reumatologii są stosowane w celu szybkiego opanowania objawów chorobowych. Ze względu jednak na liczne działania niepożądane, których ryzyko zwiększa się z czasem ich stosowania, powinny być podawane możliwie jak najkrócej [2]. Dane dotyczące ryzyka reaktywacji zakażenia HBV u chorych na RZS leczonych GKS są niespójne. Mo i wsp. nie stwierdzili związku między stosowaniem małych dawek GKS a zwiększonym ryzykiem reaktywacji zakażenia HBV u pacjentów leczonych LMPCh, przy czym, co należy podkreślić, badane grupy (a zwłaszcza grupa pacjentów nieprzyjmujących GKS) były w tym badaniu niewielkie (łącznie 36 chorych) [13]. Z kolei w badaniu Tana i wsp. stwierdzono, iż małe dawki GKS są czynnikiem ryzyka reaktywacji u chorych nieotrzymujących profilaktyki przeciwwirusowej [14]. Vassilopoulos i Calabrese zwracają uwagę, iż w przypadku chorych z HBsAg ryzyko reaktywacji zakażenia jest znaczne w przypadku stosowania dużych dawek GKS, natomiast w przypadku małych dawek wydaje się niewielkie [12]. Autorzy wskazują też, iż u chorych z przebyłym zakażeniem HBV (obecne HBsAg i anty-HBc) nie ma istotnego ryzyka reaktywacji zakażenia [12], choć opisywano pojedyncze

**Tabela 2. Porównanie zaleceń ACR 2008, 2012 i 2015 dotyczących stosowania LMPCh w wirusowym zapaleniu wątroby [22,23,46]. Brak przeciwwskazań nie stanowi jednoznacznego zalecenia do stosowania leku w konkretnej sytuacji klinicznej.**  
**Table 2. Comparison of ACR 2008, 2012 and 2015 recommendations for DMARDs use in patients with viral hepatitis [22,23,46]. The lack of contraindications does not indicate an affirmative recommendation for the use of the drug in a particular clinical circumstance.**

rozpoznanie	leki	wytyczne ACR 2008 i 2012							wytyczne ACR 2015
		MTX	LEF	SSZ	HCQ	TNFi	ABA	RTX	
zakażenie HBV	ostre WZW B	-	-	-	+	-	-	-	brak wytycznych
	przewlekłe WZW B z terapią antywirusową	-	-	A, B	+	A	A	A	pacjenci z aktywnym WZW B, którzy otrzymują/otrzymali efektywne leczenie przeciwwirusowe – leczenie RZS jak u chorych bez WZW B
	przewlekłe WZW B bez terapii antywirusowej	-	-	-	A, B	A	A	A	pacjenci z przebyłym WZW B** – leczenie RZS jak u chorych bez ekspozycji na WZW B, pod warunkiem regularnego monitorowania wiremii (co 6–12 mies.) w przypadku chorych na przewlekłe WZW B nieotrzymujących leczenia antywirusowego zaleca się jego włączenie przed wdrożeniem leków immunosupresyjnych
zakażenie HCV	ostre WZW C	-	-	-	+	-	-	-	brak wytycznych
	przewlekłe WZW C z terapią antywirusową	-	-	A	+	A*	A	A	chorzy na WZW C, którzy otrzymują/otrzymali efektywne leczenie antywirusowe – leczenie RZS jak u chorych bez WZW C (leczenie prowadzone we współpracy z hepatologiem/gastrologiem) – rekomendacja warunkowa***
	przewlekłe WZW C bez terapii antywirusowej	-	-	A	A, B	A*	A	A	chorzy na WZW C, którzy nie otrzymują/nie wymagają efektywnego leczenia antywirusowego – leczenie RZS dobierane indywidualnie we współpracy z gastrologami/hepatologami; spośród LMPCh preferowane leki syntetyczne, przy czym sugerowane jest stosowanie leków syntetycznych innych niż LEF i MTX (np. SSZ, HQA) – rekomendacja warunkowa***

WZW B – wirusowe zapalenie wątroby typu B, WZW C – wirusowe zapalenie wątroby typu C, ACR – American College of Rheumatology, MTX – metotreksat, LEF – leflunomid, SSZ – sulfasalazyna, HCQ – hydrochlochlorochina, TNF- $\alpha$  – inhibitorzy czynnika martwicy nowotworu  $\alpha$ , ABA – abatacept, RTX – rytuksymab, (-) – przeciwwskazany, (+) – stosowanie leku dopuszczalne we wszystkich klasach wg Childa i Pugh, (A) – stosowanie leku dopuszczalne w klasie A wg Childa i Pugh, (B) – stosowanie leku dopuszczalne w klasie B wg Childa i Pugh

\* Według aktualizacji wytycznych ACR z 2012 roku w RZS ze współistniejącym WZW C spośród leków anti-TNF preferowany powinien być etanercept.

\*\* Obecne przeciwciała anti-HBc i anti-HBs, brak antygenu HBs, prawidłowa aktywność aminotransferaz.

\*\*\* Rekomendacja warunkowa ze względu na bardzo niską jakość dowodów.

przypadki reaktywacji u pacjentów z niewykrywalnym HBsAg (tzw. *de-novo HBV-related hepatitis* [10]) leczonych GKS w połączeniu z LMPCh [28,29]. Podsumowując, bezpieczeństwo stosowania GKS zależy od ich dawki, jednoczesnego stosowania LMPCh oraz postaci serologicznej zakażenia HBV. W części przypadków uzasadnione jest regularne monitorowanie pacjentów pod kątem reaktywacji zakażenia, a nawet rozważenie profilaktyki antywirusowej.

### Syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh)

U chorych na przewlekłe WZW typu B LMPCh rzadko stanowią przyczynę reaktywacji [12]. W badaniu

Laohapanda i wsp. metotreksat stosowany nawet przez długi czas (także bez terapii antywirusowej) nie skutkował reaktywacją wirusa [30]. Z drugiej strony opisywano również przypadki, w których reaktywacja zakażenia wystąpiła po odstawieniu metotreksatu [31-33]. Badanie przeprowadzone z leflunomidem wykazało zwiększoną częstość reaktywacji u chorych z przewlekłą infekcją HBV (obecne HBsAg i prawidłowy poziom HBV-DNA), nie obserwowano natomiast zwiększonego ryzyka reaktywacji u pacjentów z przebyłym zakażeniem HBV (HBsAg i HBV DNA niewykrywalne, obecne anti-HBe i/lub anti-HBc) oraz u pacjentów bez zakażenia (obecne przeciwciała anti-HBs i brak pozostałych wykładników HBV) [34]. Ryzyko reaktywacji istnieje również w przypadku SSZ, co

potwierdziło badanie Petrova przeprowadzone na grupie chorych z przetrwałym HBsAg [35].

Należy zwrócić uwagę, iż do reaktywacji zakażenia może dojść także u pacjentów po przebytych zakażeniu (brak HBsAg, obecne anty-HBc) leczonych LMPCh. Jest to jednak zjawisko rzadkie (5,3% [29]) i wydaje się związane głównie ze stosowaniem MTX [28,36]. Generalnie, w tej grupie chorych LMPCh uważane są za względnie bezpieczne [12,14].

Stosowanie profilaktyki przeciwwirusowej zmniejsza ryzyko reaktywacji zakażenia [12], ale nie eliminuje go całkowicie, głównie ze względu na mutację wirusa, która powoduje oporność na lamiwudynę [25,37].

Warto też zwrócić uwagę, iż LMPCh wykazują właściwości hepatotoksyczne i mogą wywoływać polekowe uszkodzenia wątroby [34,38]. Ryzyko hepatotoksyczności jest istotnie większe u chorych na RZS ze współistniejącym przewlekłym WZW. W badaniu Mok i wsp. działanie hepatotoksyczne LMPCh stwierdzono u 55,2% chorych na RZS ze współistniejącym przewlekłym WZW w porównaniu z 21% chorych na RZS bez WZW [38].

### Inhibitory czynnika martwicy nowotworu $\alpha$ (anty-TNF)

Ryzyko reaktywacji zakażenia HBV po zastosowaniu leczenia anty-TNF u chorych na przewlekłe WZW typu B jest duże i w niektórych badaniach sięga nawet 62,5% [10]. Do reaktywacji dochodzi natomiast znacznie rzadziej u nieaktywnych nosicieli HBV (0–16,7%) [37], a sporadycznie u pacjentów po przebytych WZW typu B (5,3%) [29].

Leczenie profilaktyczne zmniejsza ryzyko reaktywacji zakażenia u chorych leczonych infliksimabem, adalimumabem i etanerceptem [39–43], a obserwowane przypadki reaktywacji są związane głównie z mutacją wirusa powodującą oporność na lamiwudynę, której częstość szacuje się na 15–30% rocznie [37]. W takim przypadku należy wdrożyć tenofovir, a unikać entekawiru ze względu na możliwą oporność krzyżową z lamiwudyną [11].

Należy podkreślić, iż większość danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leków anty-TNF u chorych na WZW typu B dotyczy infliksimabu, adalimumabu i etanerceptu; dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania golimabu i certolizumabu są natomiast skąpe.

### Tocilizumab (TCZ) i rytuksymab (RTX)

Dane dotyczące stosowania TCZ u chorych z przewlekłym WZW typu B są bardzo skąpe i nie pozwalają na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków dotyczących bezpieczeństwa leczenia TCZ tej grupy chorych. Nagashima i Minota opisali przypadek pacjentki z przewlekłym zakażeniem HBV, u której przez 7 lat stosowano TCZ bez jednoczesnej profilaktyki przeciwwirusowej i nie obserwowano reaktywacji zakażenia [44,45].

Niewiele jest również danych na temat bezpieczeństwa RTX u chorych na RZS zakażonych HBV. Dane z rejestrów hematologicznych wskazują na dużą częstość reaktywacji, sięgającą 27–80%. Zastosowanie leczenia profilaktycznego (najczęściej lamiwudyną) zmniejsza ten odsetek do 0–13% [12].

### Leczenie RZS u pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C

Wytyczne ACR z 2008 i 2012 roku zalecały badania przesiewowe w kierunku HCV przed zastosowaniem MTX oraz LEF. Rekomendacje zawierały również zalecenia dotyczące stosowania poszczególnych LMPCh w zależności od stopnia uszkodzenia wątroby w klasyfikacji Childa i Pugh (tab. 2.) [22,23]. Zalecenia ACR z 2015 roku wskazują, że pacjenci z RZS i współistniejącym WZW typu C, którzy otrzymują lub otrzymali skuteczne leczenie przeciwwirusowe, powinni być leczeni zgodnie z zaleceniami ogólnymi dla RZS. U pacjentów nieotrzymujących leczenia przeciwwirusowego powinna być dobierana indywidualnie, we współpracy z gastrologami/hepatologami; preferowane są leki syntetyczne, a spośród nich SSZ i HCQ (tab. 2.). Należy jednak zwrócić uwagę, iż rekomendacje ACR z 2015 roku dotyczące postępowania u chorych na WZW typu C mają charakter warunkowy (bardzo słaba jakość dowodów). Rekomendacje z 2015 roku nie zawierają natomiast zaleceń dotyczących wykonywania badań przesiewowych w kierunku HCV u chorych na RZS przed włączeniem LMPCh [46].

Leczenie zapalenia wątroby typu C do niedawna opierało się na stosowaniu pegylowanego interferonu alfa oraz rybawiryny. Terapia ta nie jest całkowicie skuteczna (efektywność eradykacji 44–71% [12]), wiąże się z występowaniem ciężkich działań niepożądanych (2,6–10,9%) [47], ponadto opisywano przypadki, w których dochodziło do wyindukowania RZS [50–52].

Wytyczne WHO rekomendują stosowanie terapii opartej na lekach o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (*direct acting antivirals* – DAA) zamiast dotychczasowego leczenia interferonem alfa i rybawiryną [47]. Wynika to z większej skuteczności DAA w eradykacji wirusa (94–98%) oraz mniejszego ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych (1–2%) [47]. Do leków DAA należą: inhibitory NS3/4A (asunaprewir, paritaprewir, simeprewir), inhibitory NS5A (daklataswir, ledipaswir, ombitaswir) oraz inhibitory NS5B (sofosbuvir, dasabuwir) [47]. Leki te stosowane są w politerapii ze względu na szybko tworzącą się na nie oporność wirusa. Wytyczne AASLD/IDSA z 2017 roku i EASL z 2015 roku dotyczące postępowania w WZW typu C nie odnoszą się bezpośrednio do tematu leczenia RZS ani leków w nim stosowanych. Zwracają natomiast uwagę na liczne interakcje lekowe DAA, wynikające z ich metabolizmu

w wątrobie, co może powodować zmiany stężeń przyjmowanych leków we krwi [48,49]. Według wytycznych EASL z 2016 roku, jeśli nie jest możliwe zawieszenie terapii lekiem wchodzącymi w interakcje z DAA na czas leczenia HCV (zazwyczaj na 8–12 tyg.), należy zmienić ten lek na alternatywny, mający mniejsze prawdopodobieństwo interakcji [49]. W celu sprawdzenia, czy dany lek wchodzi w interakcję z określonym DAA, proponuje się korzystać z aktualizowanych baz zawierających informacje o interakcjach międzylekowych, takich jak: [www.hep-druginteractions.org/](http://www.hep-druginteractions.org/) [48,49].

### Glikokortykosteroidy (GKS)

Małe dawki GKS (<5 mg/d prednizonu) są uważane za skuteczne i względnie bezpieczne w zapaleniu stawów związanym z zakażeniem HCV [53]. Z drugiej strony wiadomo, iż GKS mogą stymulować replikację HCV i nasilać uszkodzenie wątroby [54]. W związku z tym podczas stosowania GKS u chorych z przewlekłym zakażeniem HCV należy zachować szczególną ostrożność.

### Syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh)

Powszechnie uważa się, iż leki immunosupresyjne (i GKS) mogą nasilać replikację HCV i hepatotoksyczność [54]. Należy jednak podkreślić, iż wyniki dotychczasowych badań nie są w tym względzie spójne. W badaniu Moka i wsp. stwierdzono na przykład, iż przewlekłe WZW zwiększa ryzyko hepatotoksyczności LMPCh u chorych na RZS [38]. Należy jednak zwrócić uwagę, iż większość chorych w cytowanym badaniu miała przewlekłe WZW typu B (n=23), a tylko 6 chorych przewlekłe WZW typu C. Z drugiej strony w długoterminowym badaniu prospektywnym Iannone i wsp. wykazali, iż stosowanie MTX (i etanerceptu) u pacjentów z aktywnym łagodnym WZW typu C nie nasila replikacji HCV i nie zwiększa hepatotoksyczności [55]. Również w badaniu Nissena i wsp. nie stwierdzono, aby MTX wykazywał niekorzystny wpływ na czynność wątroby i przebieg zakażenia HCV [56].

Zgodnie z zaleceniami ACR z 2015 roku (jak podkreślano wcześniej, rekomendacje ACR dotyczące postępowania w WZW typu C, ze względu na słaby poziom dowodów, mają charakter warunkowy) pacjenci z RZS i współistniejącym WZW typu C, którzy otrzymują lub otrzymali skuteczne leczenie przeciwwirusowe, powinni być leczeni zgodnie z zaleceniami ogólnymi dla RZS; zaleca się jednocześnie, by leczenie prowadzić we współpracy z gastrologiem/hepatologiem. Sytuacja jest bardziej skomplikowana u chorych, którzy nie otrzymali, z różnych względów, leczenia przeciwwirusowego. Zgodnie z zaleceniami ACR z 2015 roku taka sytuacja nie dyskwalifikuje pacjenta z leczenia LMPCh, jednak w tym przypadku decyzje podejmowane są

indywidualnie, we współpracy z hepatologami/gastrologami, a przy ich podejmowaniu należy uwzględnić nie tylko aktywność i powikłania WZW typu C, ale także choroby współistniejące, przeciwwskazania do poszczególnych leków oraz ryzyko pogorszenia przebiegu choroby wątroby w przypadku zastosowania określonego LMPCh (generalnie w tej grupie chorych preferuje się konwencjonalne leki syntetyczne, zwłaszcza SSZ i HCQ) (tab. 2.) [46]. SSZ również może wykazywać hepatotoksyczność [54,57], jednak przyjmuje się, iż ryzyko uszkodzenia wątroby jest mniejsze niż w przypadku MTX [58].

Według części autorów ciekawą opcją terapeutyczną w leczeniu chorych na RZS ze współistniejącym WZW typu C mogłaby być cyklosporyna A (CsA). W kilku badaniach długoterminowych wykazano jej bezpieczeństwo i skuteczność u chorych na RZS ze współwystępującym przewlekłym WZW typu C [59-61]. Niektóre badania wskazują nawet, iż CsA wykazuje działanie przeciwwirusowe w stosunku do HCV [57]. Niektórzy autorzy sugerują, iż korzystną opcją terapeutyczną może być leczenie skojarzone CsA i anty-TNF [54,61]. Niemniej jednak zgodnie z aktualnymi rekomendacjami CsA nie jest lekiem zalecanym w terapii RZS.

### Inhibitory czynnika martwicy nowotworu (anty-TNF)

Skuteczność anty-TNF w leczeniu RZS u chorych zakażonych i niezakażonych HCV jest podobna [62]. Obawy budzi natomiast ewentualne ryzyko pogorszenia przebiegu zakażenia HCV i nasilenia hepatotoksyczności. Niektóre badania wskazywały, iż blokowanie TNF- $\alpha$  może potencjalnie hamować apoptozę komórek zakażonych HCV, a w efekcie nasilać replikację wirusa i pogorszyć przebieg przewlekłego zapalenia wątroby [63]. Hipoteza ta nie znajduje jednak potwierdzenia w obserwacjach klinicznych. Liczne badania leków anty-TNF (adalimumab, infliksimab, etanercept, golimumab) wskazują, iż ich stosowanie jest bezpieczne u pacjentów ze współistniejącym WZW typu C [44,55,60,61,64,65]. W jednym z badań wykazano również korzystny wpływ etanerceptu na efekty leczenia zakażenia HCV. Zastosowanie tego leku jako dodatku do standardowej terapii rybawiryną i IFN pozwoliło na zwiększenie skuteczności i poprawę tolerancji leczenia przeciwwirusowego [66].

Zalecenia ACR z 2015 roku nie wykluczają możliwości zastosowania anty-TNF nawet u chorych bez leczenia przeciwwirusowego, jednak w tej grupie preferowane są syntetyczne LMPCh, zwłaszcza SSZ i HCQ [46].

### Leki biologiczne inne niż anty-TNF

Niewiele jest doniesień dotyczących stosowania tocilizumabu i abataceptu u chorych z WZW typu C. U 2 chorych na RZS ze współistniejącym WZW typu C leczonych TCZ nie obserwowano zwiększenia wiremii ani pogorszenia



funkcji wątroby [67,68]. Mahajan i wsp. opisali z kolei korzystne efekty leczenia abataceptem 2 chorych na RZS zakażonych HCV – lek był dobrze tolerowany, choć aktywności enzymów wątrobowych i wirerii podczas obserwacji ulegały zmianom [69].

Mimo iż RTX wydaje się mieć dobry profil bezpieczeństwa w krioglobulinemii związanej z zakażeniem HCV [64], to u pacjentów chorujących na RZS ze współistniejącym WZW typu C odnotowywano przypadki zwiększenia wirerii i reaktywacji zakażenia [64,70]. Dlatego w przypadku stosowania RTX u chorych, którzy nie otrzymali leczenia przeciwwirusowego, należy rozważyć monitorowanie poziomu wirerii i aktywności enzymów wątrobowych [64].

## Podsumowanie

Wirusowe zapalenia wątroby typu B i C pozostają globalnym i złożonym problemem. Pacjenci, u których występują one z chorobami reumatycznymi, jak np. RZS, stanowią grupę wymagającą ścisłego monitorowania i zastosowania szczególnych strategii terapeutycznych. Stosowanie GKS oraz LMPCh wiąże się bowiem z ryzykiem pogorszenia przebiegu WZW, reaktywacji zakażenia i uszkodzenia wątroby. Ogólnie przyjmuje się, iż chorzy, którzy otrzymali/otrzymują skuteczne leczenie przeciwwirusowe, mogą być leczeni zgodnie z ogólnymi zaleceniami, przy czym leczenie powinno być prowadzone we współpracy z gastrologiem/hepatologiem. Istotne ograniczenia dotyczą natomiast chorych, którzy nie otrzymali leczenia antywirusowego. W przypadku przewlekłego WZW typu B generalnie zaleca się, by takie leczenie wdrożyć przed włączeniem leków immunosupresyjnych. W przypadku przewlekłego WZW typu C, według zaleceń ACR, można w określonych sytuacjach rozważyć zastosowanie LMPCh u chorych, którzy nie otrzymali leczenia przeciwwirusowego – wówczas decyzje terapeutyczne podejmowane są jednak indywidualnie, we współpracy z gastrologiem/hepatologiem i z uwzględnieniem aktywności i zaawansowania choroby wątroby, chorób współistniejących, przeciwwskazań do poszczególnych leków oraz ryzyka związanego z zastosowaniem LMPCh.

## Piśmiennictwo

- Zou CJ, Zhu LJ, Li YH, et al. The association between hepatitis B virus infection and disease activity, synovitis, or joint destruction in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*, 2013; 32 (6): 787–795
- Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*, 2017; 76 (6): 960–977
- Scott DL. Biologics-based therapy for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacol Ther*, 2012; 91 (1): 30–43
- WHO. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. Geneva 2015: 3
- Custer B, Sullivan SD, Hazlet TK, et al. Global epidemiology of Hepatitis b virus. *J Clin Gastroenterol*, 2004; 38 (10): 158–168
- Świdarska M, Pawłowska M, Mazur W, et al. Distribution of HBV genotypes in Poland. *Clin Exp Hepatol*, 2015; 1 (1): 1–4
- Jindal A, Kumar M, Sarin SK. Management of acute hepatitis B and reactivation of hepatitis B. *Liver Int*, 2013; 33 (Suppl 1): 164–175
- Juszczak J. Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B. In: Gajewski P, ed. *Interna Szczeklika 2016. Medycyna Praktyczna, Kraków 2016: 1129–1132*
- Hwang JP, Lok AS. Management of patients with hepatitis B who require immunosuppressive therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2014; 11 (4): 209–219
- Lan JL, Chen YM, Hsieh TY, et al. Kinetics of viral loads and risk of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B core antibody – positive rheumatoid arthritis patients undergoing anti-tumour necrosis factor alpha therapy. *Ann Rheum Dis*, 2011; 70 (10): 1719–1725
- Nard FD, Todoerti M, Grosso V, et al. Risk of hepatitis B virus reactivation in rheumatoid arthritis patients undergoing biologic treatment: Extending perspective from old to newer drugs. *World J Hepatol*, 2015; 7 (3): 344–361
- Vassilopoulos D, Calabrese LH. Viral hepatitis: review of arthritic complications and therapy for arthritis in the presence of active HBV/HCV. *Curr Rheumatol Rep*, 2013; 15 (4): 319
- Mo YQ, Liang AQ, Ma JD, et al. Discontinuation of antiviral prophylaxis correlates with high prevalence of hepatitis B virus (HBV) reactivation in rheumatoid arthritis patients with HBV carrier state: a real-world clinical practice. *BMC Musculoskelet Disord*, 2014; 15: 449
- Tan J, Zhou J, Zhao P, et al. Prospective study of HBV reactivation risk in rheumatoid arthritis patients who received conventional disease-modifying antirheumatic drugs. *Clin Rheumatol*, 2012; 31 (8): 1169–1175
- Conway R, Doran MF, O'Shea FD, et al. The impact of hepatitis screening on diagnosis and treatment in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*, 2014; 33 (12): 1823–1827
- Winthrop KL, Calabrese LH. Let the fog be lifted: screening for hepatitis B virus before biological therapy. *Ann Rheum Dis*, 2011; 70: 1701–1703
- WHO. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. Geneva 2014: 4
- Parda N, Rosińska M, Stępień M. Hepatitis C in Poland in 2013. *Przegl Epidemiol*, 2015; 69 (2): 257–261, 375–378
- Maillefert JF, Muller G, Falgarone G, et al. Prevalence of hepatitis C virus infection in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2002; 61 (7): 635–637
- Alishiri GH, Ghorbani GA, Ahmad S. Prevalence of hepatitis B infection in rheumatoid arthritis patients. *Pak J Biol Sci*, 2013; 16 (15): 747–750
- Rustgi VK. The epidemiology of hepatitis C infection in the United States. *J Gastroenterol*, 2007; 42 (7): 513–521
- Singh JA, Furst DE, Bharat A, et al. Update of the 2008 American College of Rheumatology Recommendations for the Use of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs and Biologic Agents in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012; 64 (5): 625–639
- Saag KG, Teng GG, Patkar NM, et al. American College of Rheumatology. American College of Rheumatology 2008 Recommendations for the Use of Nonbiologic and Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum*, 2008; 59 (6): 762–784
- 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 (2): 370–398
- Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology*, 2009; 50 (3): 661–662
- Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, et al. AASLD Guidelines for Treatment of Chronic Hepatitis B. *Hepatology*, 2016; 63 (1): 261–283
- Lok AS, McMahon BJ, Brown Jr. RS, et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology*, 2016; 63 (1): 284–306
- Watanabe K, Takase K, Ohno S, et al. Reactivation of hepatitis B virus in a hepatitis B surface antigen-negative patient with rheumatoid arthritis treated with methotrexate. *Mod Rheumatol*, 2012; 22 (3): 470–473

29. Nakamura J, Nagashima T, Nagatani K, et al. Reactivation of hepatitis B virus in rheumatoid arthritis patients treated with biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Int J Rheum Dis*, 2016; 19 (5): 470–475
30. Laohapand C, Arromdee E, Tanwandee T. Long-term use of methotrexate does not result in hepatitis B reactivation in rheumatologic patients. *Hepatal Int*, 2015; 9 (2): 202–208
31. Flowers MA, Heathcote J, Wanless IR, et al. Fulminant hepatitis as a consequence of reactivation of hepatitis B virus infection after discontinuation of low-dose methotrexate therapy. *Ann Intern Med*, 1990; 112: 381–382
32. Ito S, Nakazono K, Murasawa A, et al. Development of fulminant hepatitis B (precore variant mutant type) after the discontinuation of low-dose methotrexate therapy in a rheumatoid arthritis patient. *Arthritis Rheum*, 2001; 44 (2): 339–342
33. Hagiwara H, Kubota T, Komano Y, et al. Fulminant hepatitis in an asymptomatic chronic carrier of hepatitis B virus mutant after withdrawal of low-dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*, 2004; 22: 375–366
34. Ming-Xu H, Chen M, Cai Y, et al. Clinical outcomes of low-dose leflunomide for rheumatoid arthritis complicated with Hepatitis B virus carriage and safety observation. *Pak J Med Sci*, 2015; 31 (2): 320–324
35. Petrov AV. Assessment of sulfasalazine and hydroxychloroquine hepatotoxicity in patients with rheumatic arthritis and isolated HBS-antigen positivity. *Lik Sprava*, 2004; 1: 60–65
36. Gwak GY, Koh KC, Kim HY. Fatal hepatic failure associated with hepatitis B virus reactivation in a hepatitis B surface antigen-negative patient with rheumatoid arthritis receiving low dose methotrexate. *Clin Exp Rheumatol*, 2007; 25 (6): 888–889
37. Ryu HH, Lee EY, Shin K, et al. Hepatitis B virus reactivation in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis patients treated with anti-TNF $\alpha$  agents: a retrospective analysis of 49 cases. *Clin Rheumatol*, 2012; 31 (6): 931–936
38. Mok MY, Ng WL, Yuen MF, et al. Safety of disease modifying anti-rheumatic agents in rheumatoid arthritis patients with chronic viral hepatitis. *Clin Exp Rheumatol*, 2000; 18 (3): 363–368
39. Matsumoto T, Marusawa H, Dogaki M, et al. Adalimumab-induced lethal hepatitis B virus reactivation in an HBsAg-negative patient with clinically resolved hepatitis B virus infection. *Liver Int*, 2010; 30 (8): 1241–1242
40. Verhelst X, Orlent H, Colle I, et al. Subfulminant hepatitis B during treatment with adalimumab in a patient with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis B. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2010; 22 (4): 494–499
41. Kuroda T, Wada Y, Kobayashi D, et al. Effect of etanercept and entecavir in a patient with rheumatoid arthritis who is a hepatitis B carrier: a review of the literature. *Rheumatol Int*, 2012; 32 (4): 1059–1063
42. Benucci M, Manfredi M, Mecocci L. Effect of etanercept plus lamivudine in a patient with rheumatoid arthritis and viral hepatitis B. *J Clin Rheumatol*, 2008; 14 (4): 245–246
43. Doubrava E, Ricca RA, Malucelli TO, et al. Use of infliximab in a patient with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis B. *Rev Bras Reumatol*, 2012; 52 (4): 653–655
44. Nagashima T, Minota S. Tocilizumab for rheumatoid arthritis with chronic hepatitis B virus infection without antiviral therapy. *J Rheumatol*, 2010; 37 (5): 1066
45. Nagashima T, Minota S. Long-term tocilizumab therapy in a patient with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis B. *Rheumatology (Oxford)*, 2008; 47 (12): 1838–1840
46. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, et al. 2015 American College Of Rheumatology Guideline For The Treatment Of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care & Research*, 2016; 68 (1): 1–25
47. WHO. Guidelines for the Screening Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis C Infection. Geneva 2016: 4
48. AASLD-IDSA. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. [www.hcvguidelines.org/](http://www.hcvguidelines.org/) 2017: 9
49. European Association For The Study Of The Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol*, 2017; 66 (1): 153–194
50. Cacopardo B, Benanti F, Pinzone MR, et al. Rheumatoid arthritis following PEG-interferon- $\alpha$ -2a plus ribavirin treatment for chronic hepatitis C: a case report and review of the literature. *BMC Res Notes*, 2013; 6: 437
51. Izumi Y, Komori A, Yasunaga Y, et al. Rheumatoid arthritis following a treatment with IFN- $\alpha$ /ribavirin against HCV infection. *Intern Med*, 2011; 50 (9): 1065–1068
52. Borman M, Swain MG. Hepatitis C Virus Treatment Complicated by Rheumatoid Arthritis. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*, 2011; 7 (11): 774–776
53. Palazzi C, D'Amico E, D'Angelo S, et al. An update on the management of hepatitis C virus-related arthritis. *Expert Opin Pharmacother*, 2014; 15 (14): 2039–2045
54. Giannitti C, Bellisai F, Ferri C, et al. Treatment strategies for a patient with rheumatoid arthritis and hepatitis C. *Expert Opin Pharmacother*, 2009; 10 (4): 579–587
55. Iannone F, La Montagna G, Bagnato G, et al. Safety of etanercept and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis and hepatitis C virus infection: a multicenter randomized clinical trial. *J Rheumatol*, 2014; 41 (2): 286–292
56. Nissen MJ, Fontanges E, Allam Y, et al. Rheumatological manifestations of hepatitis C: incidence in a rheumatology and non-rheumatology setting and the effect of methotrexate and interferon. *Rheumatology (Oxford)*, 2005; 44 (8): 1016–1020
57. Joseph AM. Treatment of rheumatoid arthritis in patients with concomitant chronic hepatitis C infection. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2012; 4 (1): 35–40
58. Patel R, Mikuls TR, Richards JS, et al. Disease characteristics and treatment patterns in veterans with rheumatoid arthritis and concomitant hepatitis C infection. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2015; 67 (4): 467–474
59. Antonelli A, Ferri C, Galeazzi M, et al. HCV infection: pathogenesis, clinical manifestations and therapy. *Clin Exp Rheumatol*, 2008; 26 (1 Suppl 48): S39–47
60. Manna R, Verrecchia E, Fonnesu C, et al. Cyclosporine A: good response for patients affected by autoimmune disorders and HCV infection? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2009; 13 (Suppl 1): 63–69
61. Bellisai F, Giannitti C, Donvito A, et al. Combination therapy with cyclosporine A and anti-TNF- $\alpha$  agents in the treatment of rheumatoid arthritis and concomitant hepatitis C virus infection. *Clin Rheumatol*, 2007; 26 (7): 1127–1129
62. Lin KM, Cheng TT, Lin JC, et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  antagonist therapy for concomitant rheumatoid arthritis and hepatitis C virus infection: a case series study. *Clin Rheumatol*, 2015; 34 (6): 1039–1046
63. Pompili M, Biolato M, Miele L, et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors and chronic hepatitis C: A comprehensive literature review. *World J Gastroenterol*, 2013; 19 (44): 7867–7873
64. Chen YM, Chen HH, Chen YH, et al. A comparison of safety profiles of tumour necrosis factor  $\alpha$  inhibitors and rituximab therapy in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C. *Ann Rheum Dis*, 2015; 74 (3): 626–627
65. Ballanti E, Conigliaro P, Chimentini MS, et al. Use of anti-tumor necrosis factor alpha therapy in patients with concurrent rheumatoid arthritis and hepatitis B or hepatitis C: a retrospective analysis of 32 patients. *Drug Dev Res*, 2014; 75 (Suppl 1): S42–45
66. Zein NN. Etanercept Study Group. Etanercept as an adjuvant to interferon and ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus infection: a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Hepatol*, 2005; 42 (3): 315–322
67. Nagashima T, Maruyama A, Kamata Y, et al. Unchanged serum viral load and liver function during tocilizumab treatment in a patient with rheumatoid arthritis and hepatitis C virus infection. *Rheumatol Int*, 2012; 32 (7): 2231–2232
68. Dragonas C, Ehrenstein B, Fleck M. Tocilizumab treatment in a patient suffering from rheumatoid arthritis and concomitant chronic hepatitis C infection. *Rheumatology (Oxford)*, 2012; 51 (8): 1520–1521
69. Mahajan TD, Hooker R, Maher L, et al. Abatacept therapy for rheumatoid arthritis in the setting of hepatitis C infection. *J Clin Rheumatol*, 2010; 16 (7): 332–334
70. Lin KM, Lin JC, Tseng WY, et al. Rituximab-induced hepatitis C virus reactivation in rheumatoid arthritis. *J Microbiol Immunol Infect*, 2013; 46 (1): 65–67