

류마티스질환 환자에서 생물학적 제제 사용 시 B형 간염 바이러스의 재활성화: 스크리닝 및 치료

이정일

연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 내과학교실 소화기내과

Reactivation of Hepatitis B Virus in Patients with Rheumatologic Disease Treated with Biologic Disease Modifying Anti-rheumatic Drugs: Screening and Treatment

Jung Il Lee

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Reactivation of hepatitis B virus (HBV) is not infrequently reported in patients with rheumatologic diseases treated with biologic disease modify anti-rheumatic drugs (DMARDs) such as a tumor necrosis factor- α inhibitor or a B cell depleting molecule. HBV reactivation is reported not only in patients with chronic hepatitis B but also in cases with resolved HBV where HBsAg is negative and anti-HBc positive. Studies suggest that with treatment using biologic DMARDs, the risk of HBV reactivation increases when HBsAg is positive independent of HBV DNA replication status, and in those with anti-HBc positive and serum HBV DNA positive. Therefore, testing for HBsAg as well as anti-HBc is important before initiating treatment with a biologic DMARD. In addition, evaluation of serum HBV DNA may be required when either HBsAg or anti-HBc turns out to be positive. Although series of reports suggest that prophylactic antiviral therapy in patients with higher risk of HBV reactivation would diminish morbidity and mortality from hepatic cause, solid guidelines pertaining to when to initiate and terminate HBV antiviral therapy and which agent should be used should be provided in the future. (*J Rheum Dis* 2015;22:282-287)

Key Words. Hepatitis B virus, Anti-rheumatic drugs, Reactivation, Prophylactic antiviral therapy

서 론

류마티스관절염은 전신적인 활막 관절의 염증 반응을 특징으로 하는 일종의 자가면역질환으로, 다양한 염증성 사이토카인들이 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다[1]. 최근 이러한 사이토카인을 표적으로 하는 생물학적 제제가 도입되어 기존의 항류마티스 약물(disease modify anti-rheumatic drug, DMARD)과 병용되어 쓰이면서 류마티스관절염의 새로운 치료전략으로 부각되고 있다. 현재

까지 류마티스관절염 치료에 쓰이는 생물학적 제제로는 항 tumor necrosis factor (TNF)- α 제제(etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab), 항 interleukin (IL)-6 수용체 제제(tocilizumab), B 세포를 표적으로 하는 제제(rituximab), 그리고 T 세포를 표적으로 하는 제제(abatacept)가 있다[2]. 이들 생물학적 DMARD들은 모두 감염과 연관된 합병증 발생의 위험을 가지고 있는 것으로 생각되는데, 특히 비활동기에 있는 감염질환, 예를 들어 비활동성 만성 B형 간염(inactive chronic hepatitis

Received : September 8, 2015, **Accepted :** October 14, 2015

Corresponding to : Jung Il Lee, Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, 211 Eonju-ro, Gangnam-gu, Seoul 06273, Korea. E-mail : mdflorence@yuhs.ac

pISSN: 2093-940X, eISSN: 2233-4718

Copyright © 2015 by The Korean College of Rheumatology. All rights reserved.

This is a Free Access article, which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

B) 혹은 잠복 B형 간염(occult hepatitis B)의 재활성화에 대한 우려가 있어 주의를 요한다. 본 글에서는 만성 B형 간염이 동반되어 있거나 혹은 과거 B형 간염 바이러스(hepatitis B virus, HBV)에 노출된 후 회복된 사람들에서 생물학적 DMARD 사용 시 HBV에 대한 선별검사와 치료에 대해서 논하고자 한다.

본 론

만성 B형 간염의 역학 및 자연경과

만성 B형 간염은 우리나라에서 현재 제2군 법정 전염병으로 분류되어 국가 예방접종 사업의 대상이 되는 질환이다[3]. 우리나라 HBV 감염률은 B형 간염 백신이 상용화되기 이전인 1980년대 초에 남자 8%~9%, 여자 5%~6%로 보고되었고[4], 1983년 국내에서 처음으로 백신이 사용된 이후 1991년 신생아 예방접종, 1995년 국가 예방접종 사업, 2002년 주산기 감염 예방사업이 시작되면서 점차 감소하는 경향을 보이고는 있으나 2012년도에 발표된 보건복지부 조사에 의하면 HBsAg 양성률은 남자 3.4%, 여자 2.6%로 아직도 전체 인구의 3.0% 정도가 감염되어 있다[5]. 아직 국내의 연구조사는 없으나 일반적으로 류마티스질환 환자에서의 HBV 감염률은 일반인구에서와 다르지 않다고 알려져 있다.

만성 B형 간염의 자연 경과는 HBV 감염 후 만성 B형 간염 면역 관용기(chronic hepatitis B, immune tolerant phase), 만성 B형 간염 활동기(chronic hepatitis B, immune active phase), 만성 B형 간염 비활동기(chronic hepatitis B, inactive phase), HBeAg 음성 만성 간염(HBeAg negative chronic hepatitis B) 및 HBsAg 소실기(HBsAg clearance phase) 등의 5개 임상 단계로 나누어 볼 수 있다[6,7].

대부분의 면역 관용기는 수직감염과 관련이 있으며 HBeAg 양성, 높은 HBV DNA 수치를 보이지만 바이러스에 대한 면역반응이 거의 없고, alanine aminotransferase (ALT) 수치가 정상이며 간조직의 염증이 없거나 경미한 시기이다[8-11]. HBV DNA 수치가 높음에도 불구하고 조직학적으로는 간손상이 미미한데, 이것은 바이러스에 대한 면역 관용 때문으로 생각된다[12]. 따라서 일반적으로는 이 시기에 항바이러스 치료는 권장되지 않는다.

면역 관용기 HBV 보유자들은 나이가 들면서 바이러스에 대한 면역 반응이 시작되어 HBeAg 양성, 혈청 HBV DNA 수치의 저하, ALT의 간헐적 혹은 지속적 상승을 나타내는 임상 단계인 만성 B형 간염 활동기에 들어간다[13,14]. 이 시기 조직검사 소견은 중등도 이상의 염증 소견을 보이고 다양한 섬유화가 존재한다[15]. 이러한 변화는 HBeAg 혹은 HBeAg에 대한 세포 독성 T 림프구의 활성이 증가하여 감염된 간세포가 파괴되어 나타나는 것으로[16] 일부에서는 지속적으로 HBV DNA 증식이 억제되면서 HBeAg의

혈청 전환이 이루어지고 만성 B형 간염 비활동기에 들어가기도 한다. HBeAg 혈청 전환과 HBV DNA 억제가 이루어지지 않는 경우에는 항바이러스 치료를 시작하여 추가적인 간손상이 없도록 해야 한다.

만성 B형 간염 비활동기의 대부분 환자들은 HBeAg 음성, anti-HBe의 전환, 지속적인 정상 ALT 수치를 보이고 HBV DNA 수치가 측정치 이하로 검출되거나 매우 낮은 단계로 지속된다[17-19]. 비활동기는 대부분 환자에서 장기간 지속되어 양호한 예후를 보이지만 약 20%의 환자에서는 HBeAg 음성 간염 혹은 HBeAg 양성 활동기로 재활성화 및 비활성화를 반복하면서 간경변증으로 진행하게 된다[20,21].

HBeAg 음성 만성 B형 간염은 자연 관해율이 낮고 지속적으로 간세포에 염증을 일으켜 대부분 환자에서 섬유화 및 간경변증으로 진행하게 되는데[22-24], 이 시기에 항바이러스 제제를 이용한 치료로 병의 진행을 막을 수 있다.

HBsAg이 소실된 환자에서는 대부분 혈청 HBV DNA가 검출되지 않으며, anti-HBc가 anti-HBs 검출과 관계없이 혈청에서 검출된다.

Hepatitis B virus 재활성화

만성 B형 간염의 경과는 바이러스와 숙주 면역능 사이의 상호작용에 의해 결정되므로 면역억제치료 혹은 항암화학요법 등에 의해 면역능이 저해될 경우 재활성화(reactivation)의 위험이 증가한다[25]. B형 간염의 재활성화는 크게 두 가지로 나눌 수 있는데, 만성 B형 간염의 악화(exacerbation of chronic HBV infection)와 과거 감염 후 회복된 상태(resolved hepatitis)에서의 재발(relapse)이 있다[26,27]. 만성 B형 간염의 악화는 HBsAg 양성되면서 HBV DNA가 기저치에 비해 100배 이상 증가하는 경우이거나 HBV DNA가 음성이었다가 100 IU/mL 이상 증가하는 경우로 정의하고, 과거 B형 간염의 재활성화는 HBsAg 음성에서 양성으로 나타나거나 HBsAg 음성되면서 HBV DNA가 음성에서 양성으로 나타나는 경우로 정의한다[28]. 전형적인 재활성화는 면역억제 치료나 항암화학요법 중 HBV DNA 검출에 이어 면역억제 중단 후 ALT 상승이 나타난다. B형 간염의 재활성화를 예측할 수 있는 임상적 인자로는 바이러스 인자로서 치료 전 HBV DNA 농도, HBeAg 양성 여부, 간세포내 cccDNA, precore/core promotor 변이, 숙주 인자로서 악성종양의 종류, 남성, 젊은 연령, 높은 수치의 ALT, 그리고 치료적 인자로서 면역억제제 혹은 항암화학요법제의 종류 및 강도, 조혈모세포 이식 및 장기 이식 등이 있다[1]. 항암치료와 연관된 HBV 재활성화에 대한 보고가 가장 많지만 이외에도 스테로이드 제제는 면역억제제뿐 아니라 직접적으로 HBV의 증식을 촉진하여 재활성화 위험을 높이는 것으로 알려져 있으며, 류마티스질환 치료제 중 생물학적 제제에 의한 재활성화도 보고되어 있다[29-31].

1) 항 tumor necrosis factor- α 항체

항 TNF- α 항체(infliximab, etanercept, adalimumab 등)의 경우 HBV 재활성화는 HBsAg 양성 환자에서 뿐만 아니라 HBsAg 음성, anti-HBc 양성인 잠복 B형 간염(occult hepatitis B)에서도 보고되어 있다. HBsAg 양성인 경우 재활성화 빈도는 보고자에 따라 차이가 있는데, 12.3%에서 39%까지 보고되어 있으며, anti-HBc만 양성인 경우는 1.7%에서 5%까지의 발생률이 보고되었다[31-33]. 이때 예방적 항바이러스 치료를 한 경우 재활성화율을 유의하게 낮출 수 있었다[32]. 한편 면역억제조건하에서는 anti-HBc만 양성인 환자들에 anti-HBc와 anti-HBs 모두 양성인 환자들보다 B형 간염 재활성화 위험도가 높으며 이런 환자들에서 항바이러스제의 예방적 치료는 간염의 재활성화를 막는 데 효과적일 수 있다[34].

2) Rituximab

CD20에 작용하여 B 세포 고갈을 유발하는 rituximab 사용 후 HBV 재활성화에 대한 보고는 혈액암에서 많은데, 특히 림프종의 치료에서 rituximab은 재활성화의 위험을 한층 높이는 것으로 알려져 있다[35,36]. Rituximab 치료를 받은 림프종 환자들에 대한 후향적 관찰연구에서 B형 간염 재활성화는 HBsAg 양성 환자에서 27.8% (45/162)였으며 예방적 항바이러스제 치료를 받은 군에서 더 낮았고(22.9%, 32/140 vs. 59.1%, 13/22; $p < 0.001$), 예방적 항바이러스 치료에도 불구하고 20% 이상 재활성화되었다고 보고하고 있다. 항바이러스제는 라미부딘이 가장 많이 사용되었고, 엔테카비어 사용군에서 라미부딘 사용군보다 의미있게 B형 간염 재활성화율이 낮았다(6.3% vs. 39.3%, $p < 0.05$). 또 다른 후향적 연구에서 HBsAg 음성/anti-HBc 양성인 환자에서는 HBV 재활성화는 2.4%로 낮았으나 역시 보고가 있었다[37]. 한편 HBsAg 음성/anti-HBc 양성이면서 rituximab-cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednison 항암치료를 받은 림프종 환자들에 대한 전향적 관찰 연구에서 B형 간염 재활성화와 그에 따른 간염 악화가 흔히 발생한다(10.4 및 6.4 per 100 person-year). HBsAg 및 HBV DNA의 모니터링과 B형 간염 재활성화 시 즉각적인 항바이러스제 치료로 대부분 대처 가능하였으나, 간염이 악화된 경우가 있었으며, 특히 표면항원(HBsAg)이 재출현하는 경우가 B형 간염 관련 간손상의 가장 중요한 지표였다(100% vs. 28%)[38]. Rituximab 치료는 HBsAg 음성/anti-HBc immunoglobulin (Ig)G 양성이거나 HBsAg 양성인 비호지킨스 림프종환자에서 B형 간염의 재활성화의 위험성을 높이며(relative risk [RR] 2.14, 95% confidence interval 1.42~3.22, $p = 0.0003$) 특히 isolated anti-HBc 양성 환자에서 rituximab을 사용하는 경우, 사용하지 않는 경우에 비해 재활성화의 상대적 위험도가 높았다(RR 5.52)[39]. Rituximab 치료 시에 예방적 항바이러스제 치료를 하였던 군과 하지 않았던 군에서

B형 간염의 재활성화는 의미있는 차이가 있었다(13.3% vs. 60%)[40].

류마티스질환에서의 rituximab 치료와 HBV 재활성화에 대한 보고는 혈액암의 경우에 비해 상대적으로 많지 않지만 HBsAg 양성 환자에서는 물론 HBsAg 음성, anti-HBc 양성인 잠복감염에서도 보고가 있었다[41-44]. 최근에 시행된 한 전향적 연구에서는 HBsAg 양성인 만성 B형 간염 환자는 rituximab 치료와 HBV 항바이러스 제제를 같이 사용하였고($n=2$) anti-HBc 양성인 경우에는 HBV DNA 검사 확인 후 추적 관찰하였을 때($n=12$) HBV 재활성화가 발생하지 않았다고 보고하였다[45].

3) Abatacept

CD80/86에 작용하여 T 세포를 억제하는 것으로 알려진 abatacept의 사용과 관련해서도 만성 B형 간염의 재활성화 및 잠복감염의 재발에 대한 보고가 있었다[2,46,47]. 특히 8명의 HBsAg 양성 환자를 보고한 연구에 따르면 abatacept 치료 시작 당시 혈청 HBV DNA가 검출되지 않았더라도 abatacept와 함께 HBV에 대한 항바이러스 제제를 투여하지 않은 경우에는 HBV 재활성화를 경험했다고 보고를 했으며, 항바이러스 제제를 같이 쓴 경우에는 재활성화가 없었다[47].

4) Tocilizumab

만성 B형 간염이 동반된 류마티스질환 환자에서의 IL-6 수용체 항체인 tocilizumab 사용 경험은 매우 제한적이다. 항바이러스제 제제인 entecavir로 HBV가 완전하게 조절된 환자에서 tocilizumab의 사용은 HBV 재활성화가 동반되지 않았다는 증례보고가 있었으며[48], HBsAg는 음성이지만 HBV에 노출되었던 경력이 있었던 환자 57명 환자 중 3명에서 HBV DNA가 검출되었으나 항바이러스제제 사용없이 바이러스가 조절되었다는 보고가 있었다[33]. 다른 한 보고에서는 18명의 HBsAg 음성이지만 anti-HBc 양성인 잠복감염 류마티스질환 환자에서 항바이러스제제 사용없이 tocilizumab을 사용하였을 때 2명의 환자에서 HBV 재발이 발생하였다고 하여 적지 않은 HBV 재활성화율을 보고하기도 하였다[33].

류마티스질환 환자에서의 hepatitis B virus 진료 가이드라인

HBV는 일단 재활성화가 발생할 경우 간부전 및 사망의 위험까지도 있으므로 예방이 무엇보다 중요하고, 이를 위해 면역억제 혹은 항암화학요법 전 HBsAg 및 anti-HBc IgG의 선별조사가 필요하다. 과거 HBV 감염의 증거가 없는 경우(HBsAg 음성, anti-HBc IgG 음성)는 HBV 백신 접종을 고려할 수 있다.

HBsAg 양성인 경우 HBV DNA 수치에 관계없이 예방적 항바이러스제를 투여하는 것이 추천된다[49]. 라미부딘은

홍콩과 대만 등지에서 림프종 환자를 대상으로 시행된 무작위 대조연구를 포함하여 가장 널리 연구된 약제로서 재활성화, 간부전, 사망 등을 유의하게 줄일 수 있음이 잘 알려져 있다[50-53]. 류마티스질환을 생물학적 제제로 치료한 환자에서 예방적 항바이러스제 투여 효과에 대한 연구는 부족하다. HBsAg 양성인 18명의 환자에서 항 TNF- α 항체 투여 전에 예방적으로 라미부딘을 투여한 10명의 환자에서는 HBV 재활성화가 일어나지 않았으나 예방적 치료를 받지 않은 8명의 환자 중 5명(62.5%)에서 HBV 재활성화가 있었다는 보고가 있다[54]. HBsAg 양성인 경우 예방적 항바이러스제는 HBV DNA가 상승하기를 기다려 투여하는 것이 아니라 면역억제 혹은 항암치료의 시작과 함께 투여를 시작하는 것이 특정상황에서는 더 효과적임이 보고가 되었고[52,55], 치료 종료 후에도 일정 기간 지속할 것이 권고된다. 예방적 항바이러스제는 이론적으로는 면역체계가 충분히 회복 될 시점까지 투여를 지속하는 것이 바람직하겠으나, 현재까지 종료 시점을 명확히 제시할 근거는 불충분하다. 특히 류마티스질환의 치료의 경우 치료 종료 시점이 확실하지 않다는 어려움이 있는데, 항암치료에서의 경우 종료 후 약 3개월 뒤 예방적 라미부딘 투여를 중단한 경우 바이러스 재증식의 위험이 높고 특히 치료 전 HBV DNA가 높은 경우($\geq 2,000$ IU/mL) 그 위험이 증대됨이 보고된 바 있었다[56]. 그러므로 바이러스 상태가 활동성일 때는 예방적 항바이러스제 투여 기간을 만성 B형 간염의 치료 종료 지침에 따르는 것이 약제 중단 이후 바이러스 재증식을 막는 방법일 수 있다. 현재 대한간학회에서 권장하고 있는 치료 종료 시점은 HBeAg 양성 만성 B형 간염의 경우 HBeAg 혈청 전환이 이루어진 후 적어도 12개월 이상 치료를 지속하는 것을 권장하고 있으며, HBeAg 음성 만성 B형 간염의 경우 HBsAg 소실을 치료 종료 시점으로 보고있다.

예방적 항바이러스 치료 시 치료 약제의 경우 라미부딘을 이용한 치료에 대한 보고가 가장 많지만 현재까지의 치료 결과를 고려할 때 이후에 승인된 약제들인 아데포비어, 테노포비어, 엔테카비어, 텔비부딘, 클레부딘 등도 예방적으로도 사용이 가능하리라 생각된다. 특히 엔테카비어는 라미부딘에 비해 더 좋은 B형 간염 재활성화 억제효과가 있는 것으로 보고되고 있다. 즉 라미부딘은 예방적 치료 시에도 내성이 보고되고 있어 투여 기간이 길 것으로 예상되는 경우 내성률을 감안하여 치료 약제를 선택할 필요가 있다[53]. 최근 림프종 환자를 대상으로 한 후향적 연구에서 엔테카비어 치료군이 라미부딘 치료군에 비해 HBV 재활성화로 인한 간염과 항암치료 중단(chemotherapy disruption) 등의 빈도가 유의하게 낮았으나[57], 현재까지 어떤 약제가 재활성화 예방에 더 우월한지 혹은 비용효과 면에서 어떠한 약제를 우선적으로 권고할 지 등에 관한 근거는 부족하다. 아울러 대부분의 예방적 치료에 관한 연구는 림프종 환자를 대상으로 시행되었으므로 류마티스질환

치료제 사용 중 적절한 예방적 항바이러스 치료 약제에 및 치료 기간 등에 관한 전향적 연구가 필요하다. 다만 비용적 문제를 배제하면 효능(potency), 일차치료 실패율, 내성률 등을 감안할 때 엔테카비어나 테노포비어 등이 상대적으로 안전한 선택일 것으로 예측된다. 인터페론 알파를 B형 간염 재활성화의 예방 치료로는 추천하지 않는 것은 골수억제 및 간염악화 등의 우려가 있기 때문이다. 한편 HBsAg 음성이라면 anti-HBc IgG 양성인 경우는 anti-HBs 여부에 관계없이 재활성화의 우려가 있으나 면역억제제/항암제의 종류에 따라 그 위험도가 명확히 밝혀지지 않아 일률적으로 권고안을 제시하기에는 근거가 부족하다. 단 HBsAg 음성이라면 HBc IgG 양성인 경우 중 혈청 HBV DNA가 양성이라면 예방적 치료를 하고, HBV DNA가 음성이라면 HBV DNA를 주기적으로(예컨대 1~2개월 간격) 추적하면서 예방적 항바이러스 치료 시작여부를 결정할 수 있을 것이다.

결론

생물학적 DMARD 사용 시 HBV의 재활성화를 막기 위해서 다음이 권고된다. 먼저 HBV 감염 여부가 확인되지 않은 경우 생물학적 DMARD 시작 전 HBsAg 및 anti-HBc IgG를 검사하고 둘 중 하나 이상 양성인 경우 HBV DNA 검사를 한다. 만약 HBsAg 음성이고 anti-HBc IgG 음성으로 HBV 감염의 증거가 없는 경우 HBV 백신 접종을 고려한다. 검사 결과 HBsAg 양성이거나 혹은 HBV DNA 양성인 경우 생물학적 DMARD 시작 전에 HBV에 대한 항바이러스 치료제를 시행한다. 이때 항바이러스제는 혈청 HBV DNA 수준, 면역억제 요법의 강도 및 기간, 경제적 측면 등을 종합적으로 고려하여 선택하되, 초기 혈청 HBV DNA가 높거나 장기간의 치료가 예상될 경우 내성장벽이 높은 약제의 사용을 우선적으로 고려한다. HBsAg 음성 및 HBV DNA 음성이고 anti-HBc IgG가 양성인 경우 잠복 감염의 위험이 있으므로 생물학적 DMARD 치료 중에 HBV DNA를 정기적으로 모니터링하며, HBV 재활성화가 발생할 경우 항바이러스 치료를 시행한다.

CONFLICT OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

REFERENCES

1. Jang JW. Hepatitis B virus reactivation in patients with hepatocellular carcinoma undergoing anti-cancer therapy. *World J Gastroenterol* 2014;20:7675-85.
2. Nard FD, Todoerti M, Grosso V, Monti S, Breda S, Rossi S,

- 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;7:344-61.
3. Ahn YO. A review study on descriptive epidemiology of HBs antigen positivity in Korea. *Korean J Epidemiol* 1982;4: 35-45.
4. Sim JG, Seo JK, Suh SJ. Prevalence and its changes of hepatitis b viral markers from 1988 to 1993 in Korean children. *J Korean Pediatr Soc* 1995;38:1535-9.
5. Ministry of Health & Welfare. Korea health statistics 2011: Korea national health and nutrition examination survey (KNHANES-V-2). Seoul, Ministry of Health & Welfare, 2012.
6. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507-39.
7. Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, Lok AS. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2007;45:1056-75.
8. Tran TT. Immune tolerant hepatitis B: a clinical dilemma. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2011;7:511-6.
9. Lok AS, Lai CL. A longitudinal follow-up of asymptomatic hepatitis B surface antigen-positive Chinese children. *Hepatology* 1988;8:1130-3.
10. Chang MH, Hsu HY, Hsu HC, Ni YH, Chen JS, Chen DS. The significance of spontaneous hepatitis B e antigen seroconversion in childhood: with special emphasis on the clearance of hepatitis B e antigen before 3 years of age. *Hepatology* 1995;22:1387-92.
11. Hui CK, Leung N, Yuen ST, Zhang HY, Leung KW, Lu L, et al; Hong Kong Liver Fibrosis Study Group. Natural history and disease progression in Chinese chronic hepatitis B patients in immune-tolerant phase. *Hepatology* 2007;46:395-401.
12. Vierling JM. The immunology of hepatitis B. *Clin Liver Dis* 2007;11:727-59.
13. Lee PI, Chang MH, Lee CY, Hsu HY, Chen JS, Chen PJ, et al. Changes of serum hepatitis B virus DNA and aminotransferase levels during the course of chronic hepatitis B virus infection in children. *Hepatology* 1990;12:657-60.
14. Lok AS, Lai CL. Acute exacerbations in Chinese patients with chronic hepatitis B virus (HBV) infection. Incidence, predisposing factors and etiology. *J Hepatol* 1990;10:29-34.
15. McMahon BJ, Holck P, Bulkow L, Snowball M. Serologic and clinical outcomes of 1536 Alaska Natives chronically infected with hepatitis B virus. *Ann Intern Med* 2001;135: 759-68.
16. Tsai SL, Chen PJ, Lai MY, Yang PM, Sung JL, Huang JH, et al. Acute exacerbations of chronic type B hepatitis are accompanied by increased T cell responses to hepatitis B core and e antigens. Implications for hepatitis B e antigen seroconversion. *J Clin Invest* 1992;89:87-96.
17. Martinot-Peignoux M, Boyer N, Colombat M, Akremi R, Pham BN, Ollivier S, et al. Serum hepatitis B virus DNA levels and liver histology in inactive HBsAg carriers. *J Hepatol* 2002;36:543-6.
18. Zacharakis GH, Koskinas J, Kotsiou S, Papoutselis M, Tzara F, Vafeiadis N, et al. Natural history of chronic HBV infection: a cohort study with up to 12 years follow-up in North Greece (part of the Interreg I-II/EC-project). *J Med Virol* 2005;77:173-9.
19. de Franchis R, Meucci G, Vecchi M, Tatarella M, Colombo M, Del Ninno E, et al. The natural history of asymptomatic hepatitis B surface antigen carriers. *Ann Intern Med* 1993; 118:191-4.
20. Chen YC, Sheen IS, Chu CM, Liaw YF. Prognosis following spontaneous HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B patients with or without concurrent infection. *Gastroenterology* 2002;123:1084-9.
21. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009;50:661-2.
22. Okamoto H, Tsuda F, Akahane Y, Sugai Y, Yoshida M, Moriyama K, et al. Hepatitis B virus with mutations in the core promoter for an e antigen-negative phenotype in carriers with antibody to e antigen. *J Virol* 1994;68:8102-10.
23. Croagh CM, Bell SJ, Slavin J, Kong YX, Chen RY, Locarnini S, et al. Increasing hepatitis B viral load is associated with risk of significant liver fibrosis in HBeAg-negative but not HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Liver Int* 2010;30: 1115-22.
24. Yoo BC, Park JW, Kim HJ, Lee DH, Cha YJ, Park SM. Precore and core promoter mutations of hepatitis B virus and hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B in Korea. *J Hepatol* 2003;38:98-103.
25. Gupta S, Govindarajan S, Fong TL, Redeker AG. Spontaneous reactivation in chronic hepatitis B: patterns and natural history. *J Clin Gastroenterol* 1990;12:562-8.
26. Yeo W, Johnson PJ. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. *Hepatology* 2006;43:209-20.
27. Yeo W, Zee B, Zhong S, Chan PK, Wong WL, Ho WM, et al. Comprehensive analysis of risk factors associating with Hepatitis B virus (HBV) reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Br J Cancer* 2004;90: 1306-11.
28. Hwang JP, Lok AS. Management of patients with hepatitis B who require immunosuppressive therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11:209-19.
29. Chung SJ, Kim JK, Park MC, Park YB, Lee SK. Reactivation of hepatitis B viral infection in inactive HBsAg carriers following anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *J Rheumatol* 2009;36:2416-20.
30. Kim YJ, Bae SC, Sung YK, Kim TH, Jun JB, Yoo DH, et al. Possible reactivation of potential hepatitis B virus occult infection by tumor necrosis factor-alpha blocker in the treatment of rheumatic diseases. *J Rheumatol* 2010;37:346-50.
31. Lee YH, Bae SC, Song GG. Hepatitis B virus reactivation in HBsAg-positive patients with rheumatic diseases undergoing anti-tumor necrosis factor therapy or DMARDs. *Int J Rheum Dis* 2013;16:527-31.
32. Pérez-Alvarez R, Díaz-Lagares C, García-Hernández F, Lopez-Roses L, Brito-Zerón P, Pérez-de-Lis M, et al; BIO-GEAS Study Group. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in patients receiving tumor necrosis factor (TNF)-targeted therapy: analysis of 257 cases. *Medicine (Baltimore)* 2011; 90:359-71.
33. Nakamura J, Nagashima T, Nagatani K, Yoshio T, Iwamoto M, Minota S. Reactivation of hepatitis B virus in rheumatoid arthritis patients treated with biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Int J Rheum Dis* 2014 Apr 4 [Epub]. DOI: 10.1111/1756-185X.12359.
34. Liu HL, Zhao Z, Yang H, Liu FF, Liu Q, Luo Q, et al. The ef-

- fects of nucleoside analogue prophylactic treatment on HBV activation in HBCAb+ patients undergoing immunosuppressive therapy. *J Viral Hepat* 2013;20:645-9.
35. Cheng AL, Hsiung CA, Su IJ, Chen PJ, Chang MC, Tsao CJ, et al; Lymphoma Committee of Taiwan Cooperative Oncology Group. Steroid-free chemotherapy decreases risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in HBV-carriers with lymphoma. *Hepatology* 2003;37:1320-8.
 36. Yeo W, Chan TC, Leung NW, Lam WY, Mo FK, Chu MT, et al. Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. *J Clin Oncol* 2009;27:605-11.
 37. Kim SJ, Hsu C, Song YQ, Tay K, Hong XN, Cao J, et al. Hepatitis B virus reactivation in B-cell lymphoma patients treated with rituximab: analysis from the Asia Lymphoma Study Group. *Eur J Cancer* 2013;49:3486-96.
 38. Hsu C, Tsou HH, Lin SJ, Wang MC, Yao M, Hwang WL, et al; Taiwan Cooperative Oncology Group. Chemotherapy-induced hepatitis B reactivation in lymphoma patients with resolved HBV infection: a prospective study. *Hepatology* 2014;59:2092-100.
 39. Dong HJ, Ni LN, Sheng GF, Song HL, Xu JZ, Ling Y. Risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in non-Hodgkin lymphoma patients receiving rituximab-chemotherapy: a meta-analysis. *J Clin Virol* 2013;57:209-14.
 40. Chen XQ, Peng JW, Lin GN, Li M, Xia ZJ. The effect of prophylactic lamivudine on hepatitis B virus reactivation in HBsAg-positive patients with diffuse large B-cell lymphoma undergoing prolonged rituximab therapy. *Med Oncol* 2012;29:1237-41.
 41. Pyrasopoulou A, Douma S, Vassiliadis T, Chatzimichailidou S, Triantafyllou A, Aslanidis S. Reactivation of chronic hepatitis B virus infection following rituximab administration for rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2011;31:403-4.
 42. Ghrénassia E, Mékinian A, Rouaghe S, Ganne N, Fain O. Reactivation of resolved hepatitis B during rituximab therapy for rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2012;79:100-1.
 43. Gigi E, Georgiou T, Mougiou D, Boura P, Raptopoulou-Gigi M. Hepatitis B reactivation in a patient with rheumatoid arthritis with antibodies to hepatitis B surface antigen treated with rituximab. *Hippokratia* 2013;17:91-3.
 44. Droz N, Gilardin L, Cacoub P, Berenbaum F, Wendling D, Godeau B, et al. Kinetic profiles and management of hepatitis B virus reactivation in patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65:1504-14.
 45. Mitroulis I, Hatzara C, Kandili A, Hadziyannis E, Vassilopoulos D. Long-term safety of rituximab in patients with rheumatic diseases and chronic or resolved hepatitis B virus infection. *Ann Rheum Dis* 2013;72:308-10.
 46. Germanidis G, Hytioglou P, Zakalka M, Settas L. Reactivation of occult hepatitis B virus infection, following treatment of refractory rheumatoid arthritis with abatacept. *J Hepatol* 2012;56:1420-1.
 47. Kim PS, Ho GY, Prete PE, Furst DE. Safety and efficacy of abatacept in eight rheumatoid arthritis patients with chronic hepatitis B. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:1265-8.
 48. Kishida D, Okuda Y, Onishi M, Takebayashi M, Matoba K, Jouyama K, et al. Successful tocilizumab treatment in a patient with adult-onset Still's disease complicated by chronic active hepatitis B and amyloid A amyloidosis. *Mod Rheumatol* 2011;21:215-8.
 49. Yeo W, Chan PK, Ho WM, Zee B, Lam KC, Lei KI, et al. Lamivudine for the prevention of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B s-antigen seropositive cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22:927-34.
 50. Rossi G, Pelizzari A, Motta M, Puoti M. Primary prophylaxis with lamivudine of hepatitis B virus reactivation in chronic HbsAg carriers with lymphoid malignancies treated with chemotherapy. *Br J Haematol* 2001;115:58-62.
 51. Lau GK, He ML, Fong DY, Bartholomeusz A, Au WY, Lie AK, et al. Preemptive use of lamivudine reduces hepatitis B exacerbation after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Hepatology* 2002;36:702-9.
 52. Lau GK, Yiu HH, Fong DY, Cheng HC, Au WY, Lai LS, et al. Early is superior to deferred preemptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy. *Gastroenterology* 2003;125:1742-9.
 53. Hsu C, Hsiung CA, Su IJ, Hwang WS, Wang MC, Lin SF, et al. A revisit of prophylactic lamivudine for chemotherapy-associated hepatitis B reactivation in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized trial. *Hepatology* 2008;47:844-53.
 54. Lan JL, Chen YM, Hsieh TY, Chen YH, Hsieh CW, Chen DY, 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;70:1719-25.
 55. Saab S, Dong MH, Joseph TA, Tong MJ. Hepatitis B prophylaxis in patients undergoing chemotherapy for lymphoma: a decision analysis model. *Hepatology* 2007;46:1049-56.
 56. Hui CK, Cheung WW, Au WY, Lie AK, Zhang HY, Yueng YH, et al. Hepatitis B reactivation after withdrawal of pre-emptive lamivudine in patients with haematological malignancy on completion of cytotoxic chemotherapy. *Gut* 2005;54:1597-603.
 57. Li HR, Huang JJ, Guo HQ, Zhang X, Xie Y, Zhu HL, et al. Comparison of entecavir and lamivudine in preventing hepatitis B reactivation in lymphoma patients during chemotherapy. *J Viral Hepat* 2011;18:877-83.