

Screening för hepatit B hos patienter med reumatisk sjukdom inför start av behandling med DMARDs inklusive glukokortikoider

Rekommendation från Svensk Reumatologisk Förening 2024.

Arbetsgrupp: Karin Bengtsson*, Karin Bolin, Francesca Faustini, Meliha C.Kapetanovic, Johanna Sundbaum* *huvudansvariga för denna rekommendation

Introduktion

Syftet med dessa rekommendationer är att vara ett stöd vid screening för hepatit B hos patienter med reumatisk sjukdom inför behandling med immunmodulerande behandling med fokus på biologiskt läkemedel (bDMARD), JAK-hämmare, cyklofosfamid och långvarig kortisonbehandling i måttlig till hög dos. Vid tveksamheter och svårtolkade utredningsresultat rekommenderas samverkan med hepatitspecialist.

Sammanfattande rekommendation

- Inför start av första bDMARD, JAK-hämmare, cyklofosfamid eller prednisolondos > 10-20 mg > 4 veckor rekommenderas regelmässig kontroll av HBsAg och anti-HBc.
- Inför start av första syntetiska DMARD; tillhör patienten en riskgrupp för hepatit B? Är det svårt att fastställa om så är fallet?
 - Om någon av föregående frågor besvaras med ja, ta HBsAg och anti-HBc.
- Är HBsAg och/eller anti-HBc positivt krävs utvidgad provtagning.
- Vid kronisk hepatit B-infektion och vid immunitet efter genomgången hepatit B (även kallad utläkt hepatit B) föreligger risk för reaktivering vid immunmodulerande behandling. Ur reumatologiskt perspektiv bedöms denna risk vara speciellt påtaglig vid behandling med biologiska läkemedel, JAK-hämmare, cyklofosfamid och vid långvarig kortisonbehandling i måttlig till hög dos. Behandling med dessa läkemedel kan ibland ges, men en individuell plan för samtidig antiviral förebyggande behandling och/eller monitorering i samråd med hepatitspecialist rekommenderas.
- Vid akut hepatit B infektion bör antireumatisk behandling undvikas och kontakt tas med infektionsklinik för behandling av hepatiten.

Innehåll

Epidemiologi

Hepatit B-virus sprids via blod eller sexuellt. Globalt är smittämnet mycket spritt. Prevalensen av personer som genomgått hepatit B eller är kroniska bärare skiljer sig kraftigt åt mellan olika områden i världen. I nordvästra och centrala Europa, Nordamerika och Australien har 4-6% haft hepatit, 0,2-0,5% är kroniska bärare. I östra Europa, Medelhavsområdet, Ryssland, sydöstra Asien, Central och Sydamerika, Grönland och arktiska Kanada har 20-55% haft hepatit medan 2-7% är kroniska bärare. I Kina, Sydostasien och Tropiska Afrika har 70-95% haft hepatit och 8-20% är kroniska bärare.

I Sverige har en minskning av antal rapporterade hepatit B-fall setts senaste åren vilket förklaras av ändringar i migrationsflödet och under 2020-2021 en trolig påverkan av covid-19 pandemin. Under 2019 rapporterades 1103 fall, varav 94% med kronisk infektion. Endast 4% (n=49) var känt smittade i Sverige, vilket är det lägsta antalet under den senaste 10-årsperioden. Bland dessa var den vanligaste kända smittvägen via heterosexuell kontakt. Bland de som smittats utomlands var det vanligaste smittlandet som tidigare år Syrien, därefter Somalia och Eritrea. Under 2022 rapporterades 826 nya fall, varav 80% med kronisk infektion och 5% känt smittade i Sverige (1).

Bakgrundsunderlag för rekommendation

Det finns beskrivet att patienter med kronisk hepatit B försämrats och i vissa fall utvecklat fulminant leversvikt vid behandling med biologiska läkemedel (2-4). Det finns också studier som visar att en tidigare genomgången, så kallad utläkt, hepatit B under vissa omständigheter kan reaktiveras (5, 6). Speciellt bekymmersamt är detta vid kraftig immundämpande behandling. Hepatit B-reakivering finns vid reumatisk sjukdom framför allt rapporterat vid rituximab- och TNF-hämmarbehandling. Reaktivering av hepatit B är även rapporterat vid behandling med abatacept, JAK-hämmare, sekukinumab, tocilizumab och ustekinumab (7-16). Erfarenheten från behandling med dessa liksom övriga biologiska preparat är fortfarande begränsad. I de kliniska studierna har patienterna oftast screenats för hepatit B och vid positiv serologi exkluderats innan studiestart varför kunskapsläget om risk för hepatit B-reakivering är osäkert. Den samlade erfarenheten av immunmodulerande läkemedel vid reumatisk sjukdom och samtidig kronisk eller utläkt hepatit B ökar däremot successivt (17-38). Generellt är risken för reaktivering lägre vid utläkt hepatit B än vid kronisk hepatit B infektion. I produktresumén i FASS rekommenderas specifikt screening av hepatit B inför behandling med rituximab, samtliga TNF- och JAK-hämmare, anakinra och abatacept.

Europeiska (EASL, European Association for the Study of the Liver), amerikanska (AASLD, American Association for the Study of Liver Diseases) och asiatiska (APASL, Asian Pacific Association for the Study of the Liver) riktlinjer för hepatit B beskriver samtliga att hepatit B screening bör göras inför start av all immunmodulerande behandling för att kunna ta ställning till behov av antiviral förebyggande behandling och lämplig monitorering (39-41). Svenska referensgruppen för antiviral terapi (RAV) publicerade 2019 uppdaterade rekommendationer för uppföljning och behandling av hepatit B-virusinfektion inkluderande ett avsnitt riktat till patienter som ska erhålla immunmodulerande behandling, se appendix (42).

I RAV-dokumentet anges rituximab ge högst risk för reaktivering vid både kronisk och utläkt hepatit B, medan TNF-hämmare bedöms kopplade till en hög risk (>10%) för reaktivering vid kronisk hepatit B (förutom etanercept som ger en moderat risk) och en moderat risk (1-10%) för

reaktivering vid utläkt hepatit B (42). I en nyligen publicerad studie av patienter med utläkt hepatit B och bDMARDs reaktiverade 27 av 489 patienter (5.5%) och både behandling med rituximab och abatacept utgjorde riskfaktorer för detta (43). Utifrån den samlade dokumentationen bedöms syntetiska DMARDs (frånsett cyklofosfamid) utgöra en låg risk (< 1%) för hepatit B reaktivering även om detta alltså förekommer (5, 30, 39, 42, 44, 45). Däremot lyfts risken för hepatit B reaktivering vid långvarig (> 4 veckor) kortisonbehandling i måttligt till höga doser (> 10-20 mg prednisolon eller ekvivalenta doser) (30, 39, 42).

Reaktivering av hepatit B finns beskrivet i samband med kortisonbehandling (46-49). Ökad risk för hepatitskov vid kronisk hepatit B har iakttagits redan efter ett par dagars behandling med prednisolon > 40 mg dagligen (50). Högre underhållsdos av kortison efter pulsbehandling med kortison har vidare visats vara en riskfaktor för framtida reaktivering vid kronisk hepatit B (51). Hos dem med utläkt hepatit B var däremot risken för hepatit B reaktivering året efter pulsbehandling med kortison låg och då kopplad till en hög fortsatt underhållsdos (52). En nyligen publicerad studie av patienter med uveit och utläkt hepatit B visade att tidsviktad medeldos av prednisolon var associerad med risk för hepatit B reaktivering, och att det förelåg en hög risk för reaktivering vid en medeldos av prednisolon på ≥ 20 mg. Risken för reaktivering var däremot låg (<1%) vid en medeldos av prednisolon under 10 mg (53). Kortison används ofta i kombination med andra läkemedel, vilket försvårar möjligheten att studera ett ensamt läkemedels isolerade effekt på hepatit B reaktivering. I en studie av 123 patienter med kronisk hepatit B och syntetisk DMARD +/- bDMARDs reaktiverade 30 (24.4%) och kombinationsbehandling med kortison utgjorde en oberoende riskfaktor (26). Liknande resultat där kortisonbehandling kan utgöra riskfaktor för hepatit B reaktivering vid reumatisk sjukdom har visats även i andra studier (5, 23, 54). Hos patienter med SLE och samtidig utläkt eller kronisk hepatit B var kortisoninnehållande behandlingsterapier liksom prednisolonekvivalenta doser ≥ 10 mg oberoende riskfaktorer för reaktiverad hepatit B hos dem med kronisk form (55). Vidare har kortisonfri lymfombehandling (vs kortisoninnehållande lymfombehandling) observerats ge signifikant lägre hepatit B reaktivering hos patienter med kronisk hepatit B (56).

Hepatitscreening inför behandling med immunmodulerande läkemedel

A. Vilka patienter ska screenas?

Alla patienter med reumatisk sjukdom som skall starta sitt första bDMARD, JAK-hämmare, cyklofosfamid eller långvarig kortisonbehandling i måttlig till hög dos (prednisolonekvivalent dos >10-20 mg i > 4 veckor) ska screenas både anamnestic och serologiskt för hepatit B virus. Det finns inte stöd för att patienter med viss reumatologisk sjukdom skall undantas från screening.

Enligt internationella och svenska hepatitriktlinjer bör hepatit B screening inklusive serologiska tester ingå inför all immunmodulerande behandling. Då Sverige är ett lågendemiskt land gällande hepatit B förekomst och det anses föreligga en låg risk (<1%) för reaktivering av hepatit B vid merparten av syntetiska DMARDs föreslår arbetsgruppen utifrån nuvarande kunskapsläge ingen generell (serologisk) screening inför start av syntetiska DMARDs utan en individuell bedömning får göras utifrån anamnestic screening.

B. Hur sker screening?

Screening görs med hjälp av anamnes, för att bedöma om patienten tillhör någon känd riskgrupp för hepatit B, och därefter, om det är motiverat, med serologiska tester. Då det kan vara svårt att identifiera några av de angivna riskgrupperna föreslås att screening med serologiskt test görs regelmässigt inför behandling med biologiskt läkemedel, JAK-hämmare, cyklofosfamid och långvarig kortisonbehandling i måttlig till hög dos.

De serologiska test som i första hand skall användas är **HBsAg och anti-HBc**. Utfaller något av dessa positivt görs utvidgade analyser.

C. Riskgrupper för hepatit B (Folkhälsomyndigheten (1)):

- personer som injicerar droger
- män som har sex med män
- personer med kronisk hepatit C eller HIV
- sexualpartner till person med akut eller kronisk hepatit B
- familjemedlemmar till person med hepatit B
- personer med ursprung från medel- eller högendemiska länder (prevalens kronisk hepatit B $\geq 2\%$) <https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittskydd-beredskap/vaccinationer/vacciner-a-o/hepatit-b/risklander-tuberkulos-och-hepatit-b/>
- personer som kommer genomgå eller genomgår hemodialys
- personer som arbetar inom vård, tandvård, omsorg, kriminalvård, polis eller barnomsorg som kommer i kontakt med personer med hepatit B och som ej är vaccinerade

D. Tolkning av hepatit B-serologi

Tolkning av hepatit B-serologier åskådliggjorda på två sätt, variant a och b.

Variant a.

Infektionsform	HBsAg	Anti-HBs	Anti-HBc IgG	Anti-HBc IgM
Hepatit B i inkubationsfas	+	-	-	-
Akut hepatit B	+	-	+	+
Subakut hepatit B	-	-	+	+
Kronisk hepatit B	+	-	+	-
Utläkt hepatit B (kan reaktiveras)	-	+	+	-
Vaccinerad mot hepatit B	-	+	-	-

(Tabell: Internetmedicin, Professor Ola Weiland, Infektionskliniken/Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge)

Variant b.

HBsAg anti-HBc anti-HBs	negativt negativt negativt	Osmittad, ingen immunitet
HBsAg anti-HBc anti-HBs	negativt positivt positivt	Immunitet efter Hepatit B-infektion(= utläkt hepatit B), kan reaktiveras
HBsAg anti-HBc anti-HBs	negativt negativt positivt	Immunitet efter vaccination
HBsAg anti-HBc IgM anti-HBc anti-HBs	positivt positivt positivt negativt	Akut infektion
HBsAg anti-HBc IgM anti-HBc anti-HBs	positivt positivt negativt negativt	Kronisk infektion
HBsAg anti-HBc anti-HBs	negativt positivt negativt	Olika fall möjliga: 1. Utläkt infektion (vanligast) 2. Falskt positiv anti-HBc; osmittad utan immunitet 3. Kronisk infektion men "låga nivåer" av HBsAg 4. Akut infektion som håller på att läka ut.

HBsAg (surface = ytantigen), förekommer HBsAg är man smittsam.

HBcAg (core = kärnantigen)

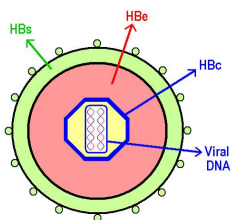
HBeAg (ett kärnantigen som indikerar stark smittsamhet, kontrolleras ej initialt i serologin)

Anti-HBs (antikroppar mot hepatit B surface antigen)

Anti-HBc (antikroppar mot hepatit B core antigen)

IgM anti-HBc indikerar ny smitta (≤ 6 mån)

HBV-DNA (mäts med PCR teknik, en säker markör för virusreplikation och smittsamhet)



- Akut hepatit B-infektion – positiv HBsAg och/eller anti-HBc IgM. HBsAg försvinner normalt inom 3-4 månader.
- Utläkt hepatit B-infektion – positiv anti-HBs, anti-HBc (tecken på immunitet), negativ HBsAg. Trots att infektionen anses vara utläkt finns virus-DNA i hepatocyter och reaktivering kan ske. Den sammantagna immundämpande effekten av givna läkemedel spelar här roll.

- Positiv HBsAg > 6 månader definieras som kroniskt bärarskap. Risken för bärarskap är < 5% hos vuxna friska individer, risken varierar över världen och anses större om man insjuknar under pågående immunmodulerande behandling.

E. Handläggningsrekommendationer

Varje patient med positiv hepatit B-serologi som planeras för immunmodulerande behandling bör ha en individuell plan för uppföljning i samråd med specialist på hepatitbehandling. Vid akut hepatit B-infektion bör antireumatisk behandling undvikas. Vid kronisk eller utläkt hepatit B-infektion får vinsten av behandling med immunmodulerande läkemedel vägas mot risken för hepatitreakivering.

Utifrån typ av hepatit B (kronisk eller utläkt) och om den planerade immunmodulerande behandlingen bedöms ge hög ($\geq 10\%$), moderat (1-10%) eller låg risk ($< 1\%$) för reaktivering ges rekommendation från RAV om a) att ge förebyggande antiviral terapi och monitorera eller b) att enbart monitorera (HBV-DNA och ALAT) för att upptäcka stigande HBV-DNA nivåer innan klinisk reaktivering uppkommit (42). Andra riktlinjer nämner också HBsAg som alternativ till HBV-DNA för monitorering av utläkt hepatit B (40, 41). Även efter avslutad immunmodulerande behandling ska antiviral terapi liksom monitorering fortgå upp till 12-18 månader beroende på vilken immunmodulerande behandling patienten erhållit. De som sedan avslutar antiviral terapi kan behöva monitoreras för reaktivering i ytterligare 12 månader. Antiviral terapi och uppföljning av denna sköts vanligtvis av infektionsläkare/hepatolog, men lokala varianter kan finnas avseende uppföljning och behandling. För detaljer finns länk och utdrag ur dokumentet från RAV bifogat sist i detta dokument (42).

D. Ska upprepad screening göras av patienter med negativ hepatit B-serologi?

Det finns för närvarande inget stöd för fortsatt regelbunden, rutinmässig screening av patienter som behandlas med antireumatisk immunmodulerande behandling. Däremot görs ny utredning om misstanke finns att patienten utsatts för ny hepatitsmitta.

E. Hepatit B vaccination

Överväg hepatit B-vaccination om patienten tillhör en riskgrupp för hepatit B men har negativ serologi. (Se SRF-rekommendationer för vaccination hos patienter med inflammatoriska reumatiska sjukdomar.)

Effektivt vaccin mot hepatit B finns. Den skyddande effekten efter tre doser anges till mer än 90% (FASS). En antikroppstitr (anti-HBs-antikroppstitr) $> 10\text{IE/L}$ efter grundvaccination (tre injektioner) skyddar mot klinisk infektion under lång tid (10-15 år). Folkhälsomyndigheten rekommenderar vaccination till personer i grupper med ökad risk att smittas eller drabbas av allvarlig sjukdom till följd av hepatit B. Dessutom rekommenderas att alla spädbarn erbjuds vaccination mot hepatit B.

År 2016 införde alla regioner program och kostnadsfritt vaccin mot hepatit B till spädbarn.

Appendix

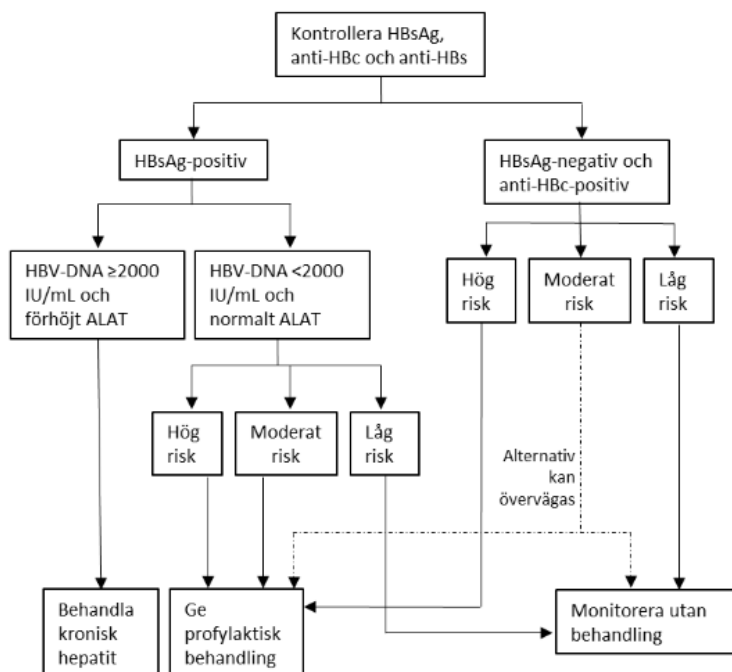
Länk till Referensgruppen för Antiviral Terapi (RAV): Behandling av hepatit B-virusinfektion hos vuxna och barn – Rekommendation 2019 (referens 38), avsnittet om hepatit B-virusinfektion hos patienter som planeras för immunsuppressiv behandling återfinns under sidor 17-20.

https://www.sls.se/globalassets/rav/rekommendationer/hbv_rekommendation_190513.pdf

Kommenterad [ES1]: Ev lägga till en appendix med förklaringar på alla förkortningar.??

En figur hämtad från referens 38, aktuellt avsnitt, återfinns nedan.

Figur 1. Rekommendation: Profylaktisk behandling vid immunsuppressiv terapi, modifierad efter (11)



REFERENSER

1. Folkhälsomyndigheten Available from: www.folkhalsomyndigheten.se.
2. Calabrese LH, Zein NN, Vassilopoulos D. Hepatitis B virus (HBV) reactivation with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: assessment and preventive strategies. *Annals of the rheumatic diseases* 2006;65(8):983-9. Epub 2006/04/22.
3. Carroll MB, Forcione MA. Use of tumor necrosis factor alpha inhibitors in hepatitis B surface antigen-positive patients: a literature review and potential mechanisms of action. *Clinical rheumatology* 2010;29(9):1021-9. Epub 2010/06/18.
4. Roux CH, Brocq O, Breuil V, Albert C, Euller-Ziegler L. Safety of anti-TNF-alpha therapy in rheumatoid arthritis and spondylarthropathies with concurrent B or C chronic hepatitis. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45(10):1294-7. Epub 2006/04/11.
5. Tan J, Zhou J, Zhao P, Wei J. Prospective study of HBV reactivation risk in rheumatoid arthritis patients who received conventional disease-modifying antirheumatic drugs. *Clinical rheumatology* 2012;31(8):1169-75. Epub 2012/05/01.
6. 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. *Annals of the rheumatic diseases* 2011;70(10):1719-25. Epub 2011/07/02.
7. Kuo MH, Tseng CW, Lu MC, Tung CH, Tseng KC, Huang KY, et al. Risk of Hepatitis B Virus Reactivation in Rheumatoid Arthritis Patients Undergoing Tocilizumab-Containing Treatment. *Digestive diseases and sciences* 2021;66(11):4026-34. Epub 2021/01/03.
8. Wang ST, Tseng CW, Hsu CW, Tung CH, Huang KY, Lu MC, et al. Reactivation of hepatitis B virus infection in patients with rheumatoid arthritis receiving tofacitinib. *International journal of rheumatic diseases* 2021. Epub 2021/09/11.
9. Kim PS, Ho GY, Prete PE, Furst DE. Safety and efficacy of abatacept in eight rheumatoid arthritis patients with chronic hepatitis B. *Arthritis care & research* 2012;64(8):1265-8. Epub 2012/03/07.
10. Chiu HY, Hui RC, Huang YH, Huang RY, Chen KL, Tsai YC, et al. Safety Profile of Secukinumab in Treatment of Patients with Psoriasis and Concurrent Hepatitis B or C: A Multicentric Prospective Cohort Study. *Acta dermato-venereologica* 2018;98(9):829-34. Epub 2018/07/05.
11. Chiu HY, Chen CH, Wu MS, Cheng YP, Tsai TF. The safety profile of ustekinumab in the treatment of patients with psoriasis and concurrent hepatitis B or C. *The British journal of dermatology* 2013;169(6):1295-303. Epub 2013/06/12.
12. Harigai M, Winthrop K, Takeuchi T, Hsieh TY, Chen YM, Smolen JS, et al. Evaluation of hepatitis B virus in clinical trials of baricitinib in rheumatoid arthritis. *RMD Open* 2020;6(1). Epub 2020/02/27.
13. Chen YM, Huang WN, Wu YD, Lin CT, Chen YH, Chen DY, et al. Reactivation of hepatitis B virus infection in patients with rheumatoid arthritis receiving tofacitinib: a real-world study. *Annals of the rheumatic diseases* 2018;77(5):780-2. Epub 2017/07/01.
14. El Jamaly H, Eslick GD, Weltman M. Meta-analysis: hepatitis B reactivation in patients receiving biological therapy. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2022;56(7):1104-18. Epub 2022/08/18.
15. Wang J, Geng X, Zhang X, Xiao Y, Wang W. Hepatitis B Virus Reactivation and Mycobacterial Infections Associated With Ustekinumab: A Retrospective Study of an International Pharmacovigilance Database. *Front Pharmacol* 2022;13:921084. Epub 2022/07/22.
16. Wang J, Zhang X, Geng X, Shi J, Jia X, Dang S, et al. Risk of hepatitis B virus reactivation following treatment with abatacept: A retrospective study of international pharmacovigilance databases. *EClinicalMedicine* 2022;48:101425. Epub 2022/06/17.

17. Haider M, Flocco G, Lopez R, Carey W. Retrospective observational study of temporal trends and outcomes of hepatitis B screening in patients receiving rituximab. *BMJ open* 2020;10(12):e043672. Epub 2020/12/17.
18. Barone M, Venerito V, Paolillo R, Emmi G, Fornaro M, Cacciapaglia F, et al. Long-term safety of rituximab in rheumatic patients with previously resolved hepatitis B virus infection. *Internal and emergency medicine* 2021. Epub 2021/09/04.
19. Fidan S, Capkın E, Arıca DA, Durak S, Okatan IE. Risk of hepatitis B reactivation in patients receiving anti-tumor necrosis factor- α therapy. *International journal of rheumatic diseases* 2021;24(2):254-9. Epub 2020/11/28.
20. Tokmak S, Gümürdülü Y, D AT, İ OK, A BG. What Is the Risk of Reactivation in Patients with Resolved and Past HBV Infection During Immunosuppressive Therapy If HBV-DNA Negative before Treatment? *Turk J Gastroenterol* 2021;32(3):294-301. Epub 2021/06/24.
21. 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. *International journal of rheumatic diseases* 2013;16(5):527-31. Epub 2013/10/30.
22. Lee YH, Bae SC, Song GG. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in rheumatic patients with hepatitis core antigen (HBV occult carriers) undergoing anti-tumor necrosis factor therapy. *Clinical and experimental rheumatology* 2013;31(1):118-21. Epub 2012/11/01.
23. Fukuda W, Hanyu T, Katayama M, Mizuki S, Okada A, Miyata M, et al. Incidence of hepatitis B virus reactivation in patients with resolved infection on immunosuppressive therapy for rheumatic disease: a multicentre, prospective, observational study in Japan. *Annals of the rheumatic diseases* 2017;76(6):1051-6. Epub 2016/12/10.
24. Schwaneck EC, Krone M, Kreissl-Kemmer S, Weißbrich B, Weiss J, Tony HP, et al. Management of anti-HBc-positive patients with rheumatic diseases treated with disease-modifying antirheumatic drugs-a single-center analysis of 2054 patients. *Clinical rheumatology* 2018;37(11):2963-70. Epub 2018/09/22.
25. Padovan M, Filippini M, Tincani A, Lanciano E, Bruschi E, Epis O, et al. Safety of Abatacept in Rheumatoid Arthritis With Serologic Evidence of Past or Present Hepatitis B Virus Infection. *Arthritis care & research* 2016;68(6):738-43. Epub 2015/11/12.
26. Chen MH, Chen MH, Liu CY, Tsai CY, Huang DF, Lin HY, et al. Hepatitis B Virus Reactivation in Rheumatoid Arthritis Patients Undergoing Biologics Treatment. *J Infect Dis* 2017;215(4):566-73. Epub 2016/12/25.
27. Watanabe T, Fukae J, Fukaya S, Sawamukai N, Isobe M, Matsuhashi M, et al. Incidence and risk factors for reactivation from resolved hepatitis B virus in rheumatoid arthritis patients treated with biological disease-modifying antirheumatic drugs. *International journal of rheumatic diseases* 2019;22(4):574-82. Epub 2018/10/20.
28. Varisco V, Viganò M, Batticciotto A, Lampertico P, Marchesoni A, Gibertini P, et al. Low Risk of Hepatitis B Virus Reactivation in HBsAg-negative/Anti-HBc-positive Carriers Receiving Rituximab for Rheumatoid Arthritis: A Retrospective Multicenter Italian Study. *The Journal of rheumatology* 2016;43(5):869-74. Epub 2016/02/18.
29. Sayar S, Kürbüz K, Kahraman R, Öztürk O, Çalışkan Z, Doğanay HL, et al. Risk of hepatitis B reactivation during anti-TNF therapy; evaluation of patients with past hepatitis B infection. *Turk J Gastroenterol* 2020;31(7):522-8. Epub 2020/09/09.
30. Koutsianas C, Thomas K, Vassilopoulos D. Reactivation of hepatitis B virus infection in rheumatic diseases: risk and management considerations. *Therapeutic advances in musculoskeletal disease* 2020;12:1759720x20912646. Epub 2020/03/25.
31. Lin TC, Yoshida K, Tedeschi SK, de Abreu MM, Hashemi N, Solomon DH. Risk of Hepatitis B Virus Reactivation in Patients With Inflammatory Arthritis Receiving Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis care & research* 2018;70(5):724-31. Epub 2017/08/24.

32. Giannitti C, Lopalco G, Vitale A, Rigante D, Anelli MG, Fabbri M, et al. Long-term safety of anti-TNF agents on the liver of patients with spondyloarthritis and potential occult hepatitis B viral infection: an observational multicentre study. *Clinical and experimental rheumatology* 2017;35(1):93-7. Epub 2016/12/16.
33. Jansen TL, Mulder CJ. Rheumatology meets hepatology in 2012: a clinician's guideline for TNF inhibitors in hepatitis B/C virus carriers. *Expert Opin Biol Ther* 2012;12(4):391-3. Epub 2012/03/15.
34. Ryu HH, Lee EY, Shin K, Choi IA, Lee YJ, Yoo B, et al. Hepatitis B virus reactivation in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis patients treated with anti-TNF α agents: a retrospective analysis of 49 cases. *Clinical rheumatology* 2012;31(6):931-6. Epub 2012/02/22.
35. Carroll MB. The impact of biologic response modifiers on hepatitis B virus infection. *Expert Opin Biol Ther* 2011;11(4):533-44. Epub 2011/01/29.
36. 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. *Annals of the rheumatic diseases* 2013;72(2):308-10. Epub 2012/08/30.
37. Ye H, Zhang XW, Mu R, Fang LK, Gu JR, Lin J, et al. Anti-TNF therapy in patients with HBV infection--analysis of 87 patients with inflammatory arthritis. *Clinical rheumatology* 2014;33(1):119-23. Epub 2013/10/01.
38. 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 journal of hepatology* 2015;7(3):344-61. Epub 2015/04/08.
39. Lau G, Yu ML, Wong G, Thompson A, Ghazianian H, Hou JL, et al. APASL clinical practice guideline on hepatitis B reactivation related to the use of immunosuppressive therapy. *Hepatology international* 2021;15(5):1031-48. Epub 2021/08/25.
40. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of hepatology* 2017;67(2):370-98. Epub 2017/04/22.
41. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology (Baltimore, Md)* 2018;67(4):1560-99. Epub 2018/02/07.
42. Referensgruppen för Antiviral Terapi (RAV): Behandling av hepatit B-virusinfektion hos vuxna och barn – Rekommendation 2019 2019; Available from: https://www.sls.se/globalassets/rav/rekommendationer/hbv_rekommendation_190513.pdf.
43. Chen MH, Lee IC, Chen MH, Hou MC, Tsai CY, Huang YH. Abatacept is second to rituximab at risk of HBsAg reverse seroconversion in patients with rheumatic disease. *Annals of the rheumatic diseases* 2021;80(11):1393-9. Epub 2021/07/01.
44. Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology* 2015;148(1):221-44.e3. Epub 2014/12/03.
45. Laohapand C, Arromdee E, Tanwandee T. Long-term use of methotrexate does not result in hepatitis B reactivation in rheumatologic patients. *Hepatology international* 2015;9(2):202-8. Epub 2015/03/20.
46. Xuan D, Yu Y, Shao L, Wang J, Zhang W, Zou H. Hepatitis reactivation in patients with rheumatic diseases after immunosuppressive therapy--a report of long-term follow-up of serial cases and literature review. *Clinical rheumatology* 2014;33(4):577-86. Epub 2013/12/18.
47. Yang CH, Wu TS, Chiu CT. Chronic hepatitis B reactivation: a word of caution regarding the use of systemic glucocorticosteroid therapy. *The British journal of dermatology* 2007;157(3):587-90. Epub 2007/06/29.
48. Kim TW, Kim MN, Kwon JW, Kim KM, Kim SH, Kim W, et al. Risk of hepatitis B virus reactivation in patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease treated with corticosteroids. *Respirology (Carlton, Vic)* 2010;15(7):1092-7. Epub 2010/07/16.

49. Cheng J, Li JB, Sun QL, Li X. Reactivation of hepatitis B virus after steroid treatment in rheumatic diseases. *The Journal of rheumatology* 2011;38(1):181-2. Epub 2011/01/05.
50. Wong GL, Yuen BW, Chan HL, Tse YK, Yip TC, Lam KL, et al. Impact of dose and duration of corticosteroid on the risk of hepatitis flare in patients with chronic hepatitis B. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2019;39(2):271-9. Epub 2018/09/05.
51. Lin YC, Lee SW, Yeh HZ, Chang CS, Yang SS. The prevalence and risk factors of hepatitis B flares in chronic hepatitis B patients receiving glucocorticoid pulse therapy. *International journal of clinical pharmacy* 2018;40(1):169-74. Epub 2018/01/13.
52. Lin YC, Chen YJ, Lee SW, Lee TY, Chen YH, Huang WN, et al. Long-Term Safety in HBsAg-Negative, HBcAb-Positive Patients with Rheumatic Diseases Receiving Maintained Steroid Therapy after Pulse Therapy. *J Clin Med* 2021;10(15). Epub 2021/08/08.
53. Zhong Z, Liao W, Dai L, Feng X, Su G, Gao Y, et al. Average corticosteroid dose and risk for HBV reactivation and hepatitis flare in patients with resolved hepatitis B infection. *Annals of the rheumatic diseases* 2022;81(4):584-91. Epub 2021/12/23.
54. Fujita M, Sugiyama M, Sato Y, Nagashima K, Takahashi S, Mizokami M, et al. Hepatitis B virus reactivation in patients with rheumatoid arthritis: Analysis of the National Database of Japan. *Journal of viral hepatitis* 2018;25(11):1312-20. Epub 2018/05/18.
55. Chen MH, Wu CS, Chen MH, Tsai CY, Lee FY, Huang YH. High Risk of Viral Reactivation in Hepatitis B Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Int J Mol Sci* 2021;22(17). Epub 2021/09/11.
56. Cheng AL, Hsiung CA, Su IJ, Chen PJ, Chang MC, Tsao CJ, et al. Steroid-free chemotherapy decreases risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in HBV-carriers with lymphoma. *Hepatology (Baltimore, Md)* 2003;37(6):1320-8. Epub 2003/05/30.