

Rituximab 用於風濕免疫疾病的 B 型肝炎病毒再活化風險

洪儷瑜¹、梁薰尹²、黃薇伊²、陳文雯²

¹ 台北醫學大學藥學系、² 財團法人藥害救濟基金會 全國藥物不良反應通報中心

一、前言

Rituximab 為人鼠嫁接單株抗體，藉由與 B 淋巴細胞表面 CD20 橫跨膜抗原結合，啟動補體依賴的細胞毒殺作用及抗體依賴的細胞毒殺作用，利用人體免疫反應促使 B 淋巴細胞溶解。我國目前上市之 rituximab 成分藥品，其適應症包含非何杰金氏淋巴瘤、慢性淋巴球性白血病、類風濕性關節炎、肉芽腫性血管炎及顯微多發性血管炎¹。

美國 FDA 於 2013 年針對免疫抑制與抗癌作用藥物 ofatumumab (Arzerra®)、rituximab (Rituxan®) 之 B 型肝炎病毒再活化 (Hepatitis B virus, HBV reactivation) 風險發布安全警訊²。我國含 rituximab 成分藥品仿單亦依循美國 FDA 建議新增相關資訊以提醒醫療人員，於仿單加註 HBV 再活化之加框警語及新增相關安全資訊，如：開始以 rituximab 治療前，所有病人皆應檢測 HBsAg 及 anti-HBc；整個治療期間及治療結束後數個月應監測 HBV 再活化的徵象；當病人發生 HBV 再活化，應立即停用 rituximab 並開始適當的治療。

為減少 HBV 再活化風險，我國健保署於 2009 年起對於接受癌症化學療法之慢性 B 型肝炎帶原者予以健保給付預防性抗病毒藥物 lamivudine (如 Zeffix®)、entecavir (如 Baraclude®)、telbivudine (如 Sebivo®)、tenofovir (如 Viread®)。

雖 rituximab 最常使用於腫瘤科及風濕免疫科，然而目前抗病毒藥物僅給付予腫瘤科適應症。有鑑於使用 rituximab 於風濕免疫疾病亦可能有 HBV 再活化風險，本研究以國內不良反應通報案件進行分析，以了解 rituximab 用於風濕免疫疾病之 B 型肝炎病毒再活化風險。

二、方法

本研究利用全國藥物不良反應通報系統資料庫，收集至 2019 年 3 月 12 日止疑似 rituximab 引起 HBV 再活化之國內通報個案。納入條件包括通報案件之評估表中藥物學名為 rituximab (ATC code 為 L01XC02)，且其不良反應症狀為以 Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) 譯碼後，常用字彙 (Preferred term, PT) 為「HBV reactivation」或「hepatitis B reactivation」者。為盡可能篩選出所有 rituximab 引起 B 型肝炎病毒再活化之通報案件，降低通報者主觀判斷影響，另搜尋 PT 為「hepatitis」或「hepatitis B」之案件，並瀏覽其通報表中不良反應敘述內容，倘符合 HBV 再活化表現如：「血清之 HBV DNA 濃度急遽上升」或「於先前病毒感染檢測為 HBsAg (-)/anti-HBc (+) 者體內檢測出 HBsAg (+)」之案件亦納入分析。

本研究採用描述性統計分析不良反應通報案件之分布情形，以中位數及其範圍表示年齡、用藥至發病時長等連續變項，以個數及百分比表示適應症、性別、不良反應後果等類別變項。

三、國內不良反應通報案件分析

搜尋全國藥物不良反應通報系統資料庫，截至 2019 年 3 月 12 日止，共接獲 73 件疑似 rituximab 引起 HBV 再活化之通報案件。分析適應症，風濕免疫科共有 32 件 (43.8%)，其中，類風濕性關節炎即佔 27 件；36 件為腫瘤科 (49.3%)，5 件未知適應症 (6.8%)，詳見表一。

依適應症檢視通報案件基本特性如表二，兩科別皆以女性案例為多 (風濕免疫科：N=22, 68.8%；腫瘤科：N=19, 52.8%)；風濕免疫科個案之年齡中位數為 57.4 歲 (範圍：8-78)，較腫瘤科個案之 60.0 歲 (範圍：40-81) 稍年輕。另依不良反應後果分析，19 件死亡案件中腫瘤科佔 14 件，風濕免疫科佔 3 件 (適應症皆為類風濕性關節炎，死亡案件詳述見表三)。圖一顯示風濕免疫科通報案件數於近年有大幅增加之趨勢，尤其類風濕性關節炎之案件由 105 年度接獲 1 件上升至 106 年度之 5 件，107 年度則達 11 件。

分析 32 件風濕免疫科案件之不良反應發生型態，先前病毒感染檢測之結果為 HBsAg (-)/anti-Hbc (+) 共 6 件，HBsAg (-)/anti-HBs (+) 者共 5 件，HBsAg (+) 者共 6 件；18 件有併用至少一種之免疫抑制劑或生物製劑；無任何案件有記錄投與預防性抗病毒藥；從投與第一劑 rituximab 至發生 HBV 再活化的時間中位數為 27 個月，詳見表四。

比較不同適應症之案件，整體而言，風濕免疫科案件使用 rituximab 劑量較腫瘤科案件低；相較於腫瘤科之案件有 8 筆通報曾投與預防性抗病毒藥，風濕免疫科案件並無任何接受預防性抗病毒藥之記錄。另風濕免疫科之案件發生 HBV 再活化的用藥至發病時間較腫瘤科案件長 (中位數 27 個月 vs 5 個月)，詳見表五。

表一 Rituximab 引起 HBV 再活化通報案件之適應症分類

適應症	N (%)
風濕免疫科	32 (43.8%)
類風濕性關節炎 (rheumatoid arthritis)	27
ANCA 相關血管炎 (ANCA-associated vasculitis)	2
特發性血小板缺乏紫斑症 (idiopathic thrombocytopenic purpura)	1
僵直性脊椎炎 (ankylosing spondylitis)	1
全身性紅斑狼瘡 (systemic lupus erythematosus)	1
腫瘤科	36 (49.3%)
瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma)	19
淋巴瘤 (lymphoma)	6
濾泡性淋巴瘤 (follicular lymphoma)	5
非何杰金氏淋巴瘤 (non-Hodgkin's lymphoma)	4
小淋巴球性淋巴瘤 (small lymphocytic lymphoma)	1
華氏巨球蛋白血症 Waldenstrom's macroglobulinaemia	1
未知適應症	5 (6.8%)
總計	73

ANCA: Antineutrophil cytoplasmic antibodies

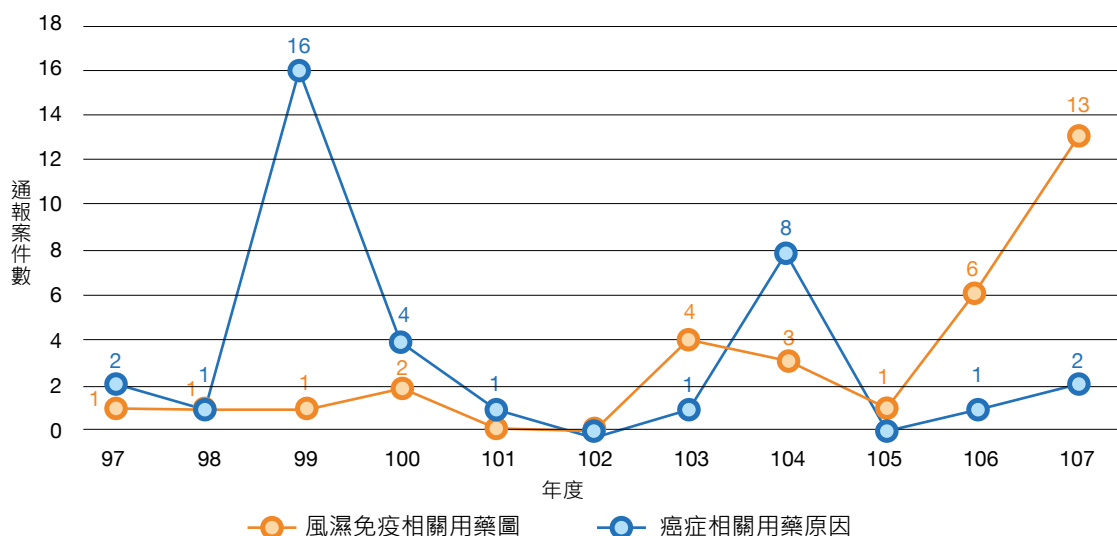
表二 Rituximab 引起 HBV 再活化通報案件之基本特性 (N=73)

		風濕免疫科 N(%)	腫瘤科 N(%)	未知適應症 N(%)
性別	男	10 (31.3)	16 (44.4)	2 (40.0)
	女	22 (68.8)	19 (52.8)	3 (60.0)
	不知	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)
年齡	中位數 (範圍)	57.4 (8-78)	60 (40-81)	66.2 (45-69.8)
不良反應後果	死亡	3 (9.4)	14 (38.9)	2 (40.0)
	危及生命	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)
	導致病人住院或延長病人住院時間	9 (28.1)	2 (5.6)	0 (0.0)
	其他嚴重不良反應	18 (56.3)	5 (13.9)	2 (40.0)
	非嚴重不良事件	2 (6.3)	14 (38.9)	1 (20.0)
總計		32	36	5

表三 因風濕免疫科適應症使用 rituximab 引起 HBV 再活化後通報死亡之案例彙整 (N=3)

編號	年齡、性別	適應症	用藥至發病時長	病史 / 合併用藥	先前病毒檢驗型態	案件描述
1	74 歲女性	類風濕性關節炎	3 個月	HBV、HBsAg (+) / hydroxychloroquine、leflunomide、methotrexate、sulfasalazine、minocycline	HBsAg(+)	病人於未知日期開始使用 rituximab (劑量 / 頻次未知) · 3 個月後發生 HBV 再活化。後於某未知日期 · 實驗室檢查結果顯示病人肝功能指數上升 (ALT 526U/L、Total bilirubin 7.9mg/dL) · 且 HBV 病毒量 25,400IU/mL · 並開始接受 entecavir 治療 · 病人於某未知日期死於未知原因。
2	62 歲男性	類風濕性關節炎	6 個月	HBV / 中草藥、methotrexate、DMARDs	未通報	病人於 2008/01/07 始接受 rituximab (1000mg 每 2 週投與) · 後於 2008/06/06 出現黃疸症狀 · 實驗室檢查結果顯示肝功能指數上升 (確切檢查項目未知) · 病人被診斷有 HBV reactivation 並入院治療。接受治療後 · HBV 再活化緩解 · 然病人於 2008 年 6 月底因敗血症死亡。
3	69 歲女性	類風濕性關節炎	12 個月	HBV / methotrexate、prednisolone	HBsAg(-)	病人於 2009 年 8 月開始用 rituximab (1000mg 每 2 週投與) · 2010 年 4 月接受最後一劑投與後 · 2010 年 8 月發生 HBV 再活化 (HBV 病毒量高但 ALT、AST 正常 · HBsAg 由陰性轉為陽性) · 病人於 2010/12/02 因 B 型肝炎引起之猛爆性肝炎伴隨肝衰竭入院 · 並因肝性腦病變及肝昏迷轉至加護病房 · 病人最終於 2010/12/16 死於肝衰竭。

圖一 使用 rituximab 後發生 HBV 再活化之歷年通報案件數



表四 因風濕免疫科適應症使用 rituximab 後發生 HBV 再活化通報案件之不良反應發生型態 (N=32)

	類風濕性關節炎 (N=27)	ANCA 相關血管炎 (N=2)	特發性血小板缺乏紫斑症 † (N=1)	僵直性脊椎炎 † (N=1)	全身性紅斑狼瘡 † (N=1)
用藥劑量、頻次	1,000mg Q2W-QM	ANCA 陽性血管炎： 700mg Q6M、顯微性多 血管炎：800mg QW	500mg Q2W	500mg Q2W	-
未通報/ 通報不齊全 (人)	未通報：5、 通報不齊全：9	0	0	0	未通報：1
病毒感染檢測型態 (人)					
HBsAg (-)	1	-	-	0	1
HBsAg (-)/ anti-HBc (+)	6	-	-	0	0
HBsAg (-)/ anti-HBc (+)/ anti-HBs (+)	1	-	-	0	0
HBsAg (-)/ anti-HBs (+)	5	-	-	0	0
HBsAg (+)	5	-	-	1	0
HBsAg (+)/ anti-HBc (+)	2	1	-	0	0
未通報 (人)	7	1	1	0	0

表四 因風濕免疫科適應症使用 rituximab 後發生 HBV 再活化通報案件之不良反應發生型態 (N=32)(續)

	類風濕性關節炎 (N=27)	ANCA 相關血管炎 (N=2)	特發性血小板缺乏紫斑症 † (N=1)	僵直性脊椎炎 † (N=1)	全身性紅斑狼瘡 †(N=1)
併用 ≥ 1 種免疫抑制劑或生物製劑 (人)	14/15*	2/2*	-	1	1
常見之併用免疫抑制劑或生物製劑	Methotrexate、prednisolone、leflunomide	Azathioprine、methylprednisolone、cyclosporine	-	Adalimumab	Prednisolone
未通報 (人)	12	0	1	0	0
預防性抗病毒藥 (人)	0/5*	0/1*	-	-	-
未通報 (人)	22	1	1	1	1
用藥至發病時長 (月)	中位數：27 (範圍：3-84)	ANCA 陽性血管炎：36、顯微性多血管炎：1.5	1	11	26
未通報 (人)	3	0	0	0	0

「未通報」乃通報者未於通報表提供該項目之相關資訊，「通報不齊全」乃通報之資訊不足，如僅提供頻次者

* 分母為有通報資料可參考之人數

† 適應症外用藥

表五 不同適應症使用 rituximab 後發生 HBV 再活化通報案件之不良反應發生型態比較

	風濕免疫科 (N=32)	腫瘤科 (N=36)
用藥劑量、頻次	<ul style="list-style-type: none"> ● 類風濕性關節炎：1,000mg Q2W-QM ● 其他風濕免疫疾病：700mg Q6M、800mg QW、500mg Q2W 	375 mg/m ² · QM-Q3M
未通報 (人)	6	16
預防性抗病毒藥 (人)	0/6*	8/13*
未通報 (人)	26	23
用藥至發病時長 (月)	中位數：27 (範圍：3-84)	中位數：5 (範圍：2-23)
未通報 (人)	3	15

「未通報」乃通報者未於通報表提供該項目之相關資訊

* 分母為有通報資料可參考之人數

四、討論

B 淋巴細胞於人體內藉產生中和抗體 (neutralizing antibodies) 阻止 HBV 散播以達到清除病毒之目的，然而 rituximab 作用機轉為抑制 B 淋巴細胞增殖，導致病人用藥後有較高的機率發生 HBV 再活化。許多文獻已證實 rituximab 顯著增加 HBV 再活化的風險³⁻⁵，但多數研究皆針對腫瘤科適應症進行，較少以風濕免疫科病人作為研究目標對象。

為探討 rituximab 用於風濕免疫疾病引起 HBV 再活化之不良反應發生型態，本研究分析國內疑似因使用 rituximab 引起 HBV 再活化之通報案件，於風濕免疫科案件中，女性所佔比例為男性的兩倍之多，此結果應與風濕免疫疾病之發生率本以女性居多有關，其發生率約為男性之二至三倍⁶；而風濕免疫科案件之年齡中位數為 54.7 歲，與國內外文獻中觀察到 rituximab 用於風濕免疫疾病引起 HBV 再活化普遍發生於 50 歲以上者一致^{7,8}。此外，風濕免疫科個案用藥前之病毒檢驗型態，帶有 HBV 者（包含 HBsAg (+)、HBsAg (+)/anti-HBc (+)）佔最多，共有 9 例，感染過 HBV 正處於回復空窗期者（HBsAg (-)/anti-HBc (+)）有 6 例。在一篇於希臘進行之前瞻性藥物監視研究，收錄 234 名於 2006 年至 2011 年接受 rituximab 標準劑量治療之類風濕性關節炎病人，五年研究期間共有 3 名病人發生 HBV 再活化，平均於使用 rituximab 的第 1 至 2 個週期發病，其中有 2 位之病毒感

染檢測為 HBsAg (+)、1 位為 HBsAg (-)/anti-HBc (+) 之病人，經抗病毒藥治療後皆康復⁸。顯示 rituximab 引起之 HBV 再活化不僅會發生於 B 型肝炎病毒帶原者，亦會發生於過去曾感染 B 型肝炎病毒但表面抗原呈陰性者。國內目前亦有二篇研究探討不同病毒檢驗型態之類風濕性關節炎病人使用 rituximab 之 HBV 再活化風險：陳等人於 2006 至 2012 年在台北榮民總醫院進行回溯性世代研究，納入 123 位 HBsAg (+)、使用風濕免疫藥物（含 glucocorticoid、synthetic DMARDs、biological DMARDs）且未接受預防性抗病毒藥之病人，發生 HBV 再活化之人數有 30 人 (24.4%)⁹。田等人則於 2000 年至 2015 年在彰化基督教醫院進行回溯性世代研究，在 44 位 HBsAg (-)/anti-HBc (+) 病人之中有 4 位發生 HBV 再活化 (9.1%)⁷。根據 2018 年 American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) Hepatitis B Guidance 記載，風濕免疫疾病治療藥物所引起的 HBV 再活化，病毒感染檢測為 HBsAg (+)/anti-HBc (+) 者之感染率較檢測結果為 HBsAg (-)/anti-HBc (+) 之病人高 (12.3% vs 1.7%)¹⁰。本研究中雖檢驗型態為 HBsAg (-)/anti-HBc (+) 之人數反而較 HBsAg (+)/anti-HBc (+) 多 (N=6 vs N=3)，但通報系統之案件需被動仰賴通報者通報，須考量其提供之案件資訊可能有缺漏，以及未通報之案件無法被納入觀察之限制。

本研究也發現，rituximab 用於風濕免疫疾病引起 HBV 再活化之通報量於近兩年增加，探討其原因可能為近年醫療人員對於 rituximab 造成 HBV 再活化之認知增加，進而影響通報量；亦可能為我國民眾使用 rituximab 造成 HBV 再活化之發生案件數有實際增加的趨勢，惟此次分析存在先天之限制：自主性通報系統資料庫僅能統計通報件數，且未有使用人口母群體的資料，無法推論實際國內此風險之發生率，後續尚需由健保資料庫或其他具國家人口代表性之資料庫分析方可確知國內發生率。

曾有文獻比較 rituximab 用於風濕免疫科及腫瘤科適應症後引起 HBV 再活化之差異，rituximab 於腫瘤科適應症治療引起 HBV 再活化之發生率較風濕免疫科高 (23.8-41.5% vs 9.1%)、用藥至發病時間亦較快 (10.4±9.2 個月 vs 24 個月)，且死亡率達 50%⁷。依適應症分析本研究通報案件，腫瘤科案件數較風濕免疫科稍高，不良反應後果亦以腫瘤科案件較為嚴重，其死亡案例數較多。於所有案件之藥物劑量與使用頻次皆符合仿單規範前提之下，風濕免疫科案件從用藥至發生 HBV 再活化的時間較腫瘤科案件晚 (中位數：27 個月，平均為 4 個用藥週期後發病)，與現有文獻相似⁷。再者，文獻顯示 rituximab 用於腫瘤科適應症之常用劑量較風濕免疫科適應症高，且其常併用高劑量類固醇及其他抗癌藥物 (如 anthracycline 類衍生物)，與通報案件之分析結果一致；雖文獻中提及 rituximab 用於風濕免疫科適應症所併用之類固醇劑量較低，然而已有

其他研究證實類固醇為類風濕性關節炎病人使用 rituximab 導致 HBV 再活化的風險因子 (adjusted HR, 26.37; 95%CI, 3.16-220.25)⁹。本研究超過半數之風濕免疫科案件皆曾併用類固醇或其他免疫抑制劑，顯示臨床上因併用 rituximab 及相關治療藥品造成病人免疫活性降低而增加 HBV 再活化風險仍為治療上之一大隱憂。醫療人員使用 rituximab 於此類 HBV 再活化高風險病人之前，應更謹慎評估併用藥品所造成之 HBV 再活化風險。

本次分析僅於腫瘤科案件中觀察到少數接受預防性抗病毒藥物之案例，並無觀察到風濕免疫科案件之病人有接受預防性抗病毒藥物。探究其原因，其一可能為國內健保並未給付預防性抗病毒藥予使用 rituximab 於風濕免疫科適應症之病人；此外，通報案件中僅少數通報表內容有清楚描述有無預防性投藥，於統計結果上可能有低估實際接受預防性抗病毒藥之疑慮。檢視國際上相關學會如 AASLD 或 European Association For The Study Of The Liver (EASL) 發表之臨床指引皆建議病毒感染檢測為 HBsAg (+) 之病人使用免疫抑制或細胞毒殺藥物前應投與預防性抗病毒藥以減少 HBV 再活化之風險^{10,11}。對於 HBsAg (-)/anti-HBc (+) 族群，Varisco 等人於義大利針對 33 名使用 rituximab 之 HBsAg (-)/anti-HBc (+) 病人進行回溯性研究，於 5 年之研究期間無任何 HBV 再活化案例發生，作者認為該族群用藥導致 HBV 再活化之風險相當低，抗病毒藥物之投與並非必要¹²。然而目前已有國內研究顯示

rituximab 相較於 TNF-alpha inhibitors 顯著增加 HBV 再活化風險 (adjusted HR, 16.51; 95%CI, 1.82-149.67)⁹。我國文獻及不良反應通報系統資料亦觀察到 rituximab 即使是使用於過去曾感染過 HBV 但現在已非帶原者的患者，甚至成功免疫者，都可能造成嚴重的 HBV 再活化以及猛爆性肝炎。我國為 HBV 高盛行地區¹³，HBsAg 帶原者比例為 15-20%¹⁴。現行 rituximab 藥品仿單中建議，對於病毒檢驗型態為 HBsAg (+) 或 HBsAg (-)/anti-HBc (+) 之病人，應於使用 rituximab 期間定期監測肝炎或 HBV 再活化的臨床及實驗室徵象，並視情況考量抗病毒藥物治療方有助於控制 HBV 再活化的風險。醫療人員在給予藥物前亦應依據病人之疾病及併用風濕免疫治療藥品引起 HBV 再活化之風險高低，評估是否需投與預防性抗病毒藥物。

雖通報系統資料有些許先天上之限制，仍是偵測藥品安全訊號之重要資料來源，經搜尋全國藥物不良反應通報系統資料庫，近年仍有觀察到 rituximab 用於風濕免疫疾病引起 HBV 再活化之通報案件，其中不乏不良反應後果為死亡之案例。與腫瘤科案件相比，風濕免疫科案件接受 rituximab 治療之劑量較低，用藥至發生不良反應時長較久，且案例中無人接受預防性抗病毒藥物投與。建議醫療人員應注意風濕免疫疾病病人使用 rituximab 引起之 B 型肝炎再活化風險，民眾若先前感染過 B 型肝炎，建議於治療前諮詢專業醫師有關 B 型肝炎病毒再活化之監測及預防治療之考量。

五、結論

參考資料

1. 莫須瘤注射劑 (Rituximab) [仿單]. 羅氏大藥廠股份有限公司. 2016.
2. FDA Drug Safety Communication. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm366406.htm> 3/.
3. PaulS, DicksteinA, SaxenaA, et al. Role of surface antibody in hepatitis B reactivation in patients with resolved infection and hematologic malignancy: A meta-analysis. *Hepatology*. 2017;66(2):379-388. doi:10.1002/hep.29082
4. YeoW, ChanTC, LeungNWY, 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(4):605-611. doi:10.1200/JCO.2008.18.0182
5. HsiaoL-T, ChiouT-J, GauJ-P, et al. Risk of Reverse Seroconversion of Hepatitis B Virus Surface Antigen in Rituximab-Treated Non-Hodgkin Lymphoma Patients: A Large Cohort Retrospective Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(32):e1321. doi:10.1097/MD.0000000000001321
6. YuK-H, SeeL-C, KuoC-F, Choul-J, ChouM-J. Prevalence and incidence in patients with autoimmune rheumatic diseases: a nationwide population-based study in Taiwan. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(2):244-250. doi:10.1002/acr.21820
7. TienY-C, YenH-H, ChiuY-M. Incidence and clinical characteristics of hepatitis B virus reactivation in HBsAg-negative/HBcAb-positive patients receiving rituximab for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(5):831-836.
8. VassilopoulosD, DelichaEM, SettasL, et al. Safety profile of repeated rituximab cycles in unselected rheumatoid arthritis patients: a long-term, prospective real-life study. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(5):893-900.

9. ChenM-H, ChenM-H, LiuC-Y, et al. Hepatitis B Virus Reactivation in Rheumatoid Arthritis Patients Undergoing Biologics Treatment. *J Infect Dis.* 2017;215(4):566-573. doi:10.1093/infdis/jiw606
10. TerraultNA, LokASF, McMahonBJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology.* 2018;67(4):1560-1599. doi:10.1002/hep.29800
11. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017;67(2):370-398. doi:10.1016/j.jhep.2017.03.021
12. VariscoV, ViganoM, BatticciottoA, 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. *J Rheumatol.* 2016;43(5):869-874. doi:10.3899/jrheum.151105
13. HsuC, TsouH-H, LinS-J, et al. Chemotherapy-induced hepatitis B reactivation in lymphoma patients with resolved HBV infection: a prospective study. *Hepatology.* 2014;59(6):2092-2100. doi:10.1002/hep.26718
14. ChenY-M, ChenH-H, HuangW-N, et al. Reactivation of hepatitis B virus infection following rituximab treatment in HBsAg-negative, HBcAb-positive rheumatoid arthritis patients: A long-term, real-world observation. *Int J Rheum Dis.* 2019;22(6):1145-1151. doi:10.1111/1756-185X.13582