

Interleukin-17 抑制劑類成分藥品之 B 型肝炎病毒再活化風險探討

陳薈卉、黃薇伊、陳文雯

財團法人藥害救濟基金會 全國藥物不良反應通報中心

前言

介白素 (interleukin) 為調節免疫及發炎反應的一種細胞激素，其中 interleukin-17 (IL-17) 由 T helper 17 (Th17) 細胞分泌，具有促進發炎反應及角質細胞增生等作用，因此 IL-17 抑制劑類藥品可用於治療乾癬及免疫相關疾病。目前我國核准之 IL-17 抑制劑類藥品共有 3 個成分，包含 secukinumab 、 ixekizumab 及 brodalumab 。

由於 secukinumab 上市後曾接獲疑似因使用該藥導致 B 型肝炎病毒再活化 (hepatitis B virus reactivation) 之不良反應通報案件，且懷疑其他 IL-17 抑制劑類藥品亦可能具同類效應，全國藥物不良反應通報中心即針對國內該類藥品之不良反應通報資料進行分析，期能了解國內使用此類藥品之風險情形。

國內不良反應通報案件分析

經搜尋全國藥物不良反應中心通報系統資料庫，截至 2022 年 7 月 27 日，接獲 secukinumab 共 147 件、 ixekizumab 共 26 件及 brodalumab 共 14 件之不良反應通報案例。將通報之不良反應症狀依 MedDRA 器官系統分類分析，以 infections and infestations 之通報症狀為最多，其次是 skin and subcutaneous tissue disorders 之症狀。

通報個案之性別以男性較女性為多，通報可疑藥品為 secukinumab 、 ixekizumab 及 brodalumab 案件之個案平均年齡分別為 50 、 48 及 56 歲。三種成分的通報案例皆為嚴重案件，其中 secukinumab 通報案例中共有 9 例之嚴重性為死亡、 2 例為危及生命； brodalumab 通報案例中有 1 例嚴重性為死亡。使用 IL-17 抑制劑類藥品後發生不良反應之通報個案基本資料如表一。

這些案件中，接獲通報症狀疑似與 B 型肝炎病毒再活化相關之案件共 8 例，可疑藥品皆為 secukinumab ，案例嚴重性皆為「其他具重要臨床意義之情況」，未接獲 brodalumab 及 ixekizumab 導致肝臟相關不良反應或病毒性肝炎再活化之案例。 8 案中有 1 例因未提供不良反應發生時序而無法評估；其餘 7 例為來自同一篇文獻之通報¹，該文獻報告了一多中心前瞻性世代研究，分析有 B 及 C 型肝炎感染病史的 63 位乾癬病人使用 secukinumab 之

安全性，研究中共有 7 位病人在用藥 30 天至最長 9 個月後發生病毒性肝炎再活化。另外，所有通報案件中有 2 例為具病毒性肝炎病史的病人，於用藥後發生肝炎及肝功能檢測異常，但未明示是否為病毒性肝炎再活化所致。B 型肝炎病毒再活化與具病毒性肝炎病史個案之案例整理如表二。

表一 使用 IL-17 抑制劑類藥品引起不良反應之通報個案基本資料

Secukinumab	
項目	N(%)
年齡 / 歲 (average, median, range)	50, 52, 16-86
性別	
男	86(58.5%)
女	45(30.6%)
未知	16(10.9%)
不良反應之嚴重性	
死亡	9 (6.1%)
危及生命	2 (1.4%)
導致病人住院或延長病人住院時間	51(34.7%)
其他具重要臨床意義之情況 [*]	85(57.8%)
總計	147
Ixekizumab	
項目	N(%)
年齡 / 歲 (average, median, range)	48, 44, 23-80
性別	
男	21(80.8%)
女	5(19.2%)
不良反應之嚴重性	
導致病人住院或延長病人住院時間	19(73.1%)
其他具重要臨床意義之情況 [*]	7(26.9%)
總計	26

表一 使用 IL-17 抑制劑類藥品引起不良反應之通報個案基本資料（續）

Brodalumab	
項目	N(%)
年齡 / 歲 (average, median, range)	56, 57, 40-76
性別	
男	7(50.0%)
女	5(35.7%)
未知	2(14.3%)
不良反應之嚴重性	
死亡	1 (7.1%)
導致病人住院或延長病人住院時間	7(50.0%)
其他具重要臨床意義之情況 *	6(42.9%)
總計	14

* 即 114 年 1 月 1 日起實施之藥品嚴重不良反應通報辦法第二條第一項第六款所稱之「其他可能導致永久性傷害之併發症」。

表二 國內疑似使用 secukinumab 引起 B 型肝炎病毒再活化與病毒性肝炎病史個案之不良反應案例整理

案例 性別 / 年齡	嚴重性	通報症狀	案件簡述 (從用藥日起算)	發病日距 (從用藥日起算)
1 未知 / 未知	其他具重要臨床意義之情況*	Hepatitis B reactivation、Hepatitis C	未知年齡性別、病史之個案在未知日期使用 secukinumab (未知適應症)。在未知日病人發生 B 型肝炎病毒再活化、C 型肝炎再活化。	未知
2 男 / 62 歲	其他具重要臨床意義之情況	Hepatitis B reactivation	30 日	270 日
3 男 / 38 歲	其他具重要臨床意義之情況	Hepatitis B reactivation	89 日	178 日
4 男 / 38 歲	其他具重要臨床意義之情況	Hepatitis B reactivation	30 天至最長 9 個月後發生病毒性肝炎再活化。	未知
5 男 / 44 歲	其他具重要臨床意義之情況	Hepatitis B reactivation	89 日	30 日
6 男 / 59 歲	其他具重要臨床意義之情況	Hepatitis B reactivation	個案為 67 歲女性，為 B 型肝炎病毒帶原者。病人使用 secukinumab 治療乾癬性關節炎，在未知日期病人發生肝炎。（通報描述未敘明肝炎是否為 B 型肝炎病毒性再活化導致）	未知
7 男 / 36 歲	其他具重要臨床意義之情況	Hepatitis B reactivation	個案為 56 歲女性，具有病毒性肝炎病史，病人從 2019/5/14 開始使用 secukinumab 治療乾癬性關節炎。病人在 2021/7/13 發生肝臟功能檢查異常。（通報描述未敘明是否為病毒性肝炎再活化導致）	792 日
8 男 / 55 歲	其他具重要臨床意義之情況	Hepatitis		
9 女 / 67 歲	其他具重要臨床意義之情況	Liver function test abnormal		
10 女 / 56 歲	其他具重要臨床意義之情況			

註：第 2-8 例為來自同一篇文獻 (Chiu, H. Y. et al.) 之通報。

* 即 114 年 1 月 1 日起實施之藥品嚴重不良反應通報辦法第二條第一項第六款所稱之「其他可能導致永久性傷害之併發症」。

文獻回顧

B 型肝炎引起的肝臟發炎主要是由於 B 型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 在被感染的肝細胞內進行複製時表現病毒抗原，從而驅動宿主免疫反應。參與免疫反應者主要為後天免疫系統的 CD8+T 淋巴球，會辨識被感染肝細胞表面的 HBV 抗原²，此外 CD4+T 細胞會協助細胞毒殺作用，驅使 B 細胞產生抗體 (anti-HBc、anti-HBe、anti-HBs)，並產生具有抗病毒作用的細胞激素如 interferon 或腫瘤壞死因子 - α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)³。藥物造成 B 型肝炎病毒再活化有兩種可能的機轉，其一是透過促進 HBV 複製，在 *in vitro* 研究中曾發現部分藥物 (如 corticosteroid) 具有直接刺激 HBV 基因表現、促進轉錄作用而發生 B 型肝炎病毒再活化^{4,5}；其二則是透過抑制宿主的免疫作用，間接促進 HBV 複製。B 型肝炎病毒再活化為某些免疫抑制劑的已知風險，如細胞毒殺型 T 淋巴球產生的 TNF- α 會降低 HBV 在肝臟細胞內的複製，故 TNF- α 抑制劑的使用可能導致 B 型肝炎病毒再活化，而用藥前預防性給予抗病毒藥品則可以降低 B 型肝炎病毒再活化的發生⁶。

免疫抑制類生物製劑在臨床試驗之收納對象通常會排除 B 型肝炎或 C 型肝炎病毒活性感染者，故對於這類藥品使用在病毒性肝炎感染病人的安全性資料並不多。過去曾有研究顯示，interleukin-12 (IL-12) 在直接移除體內病原的免疫作用中扮演重要的角色，藉由促進 Th1 淋巴球作用及刺激 interferon- γ 進而抑制 HBV 複製，亦可促進慢性 B 肝帶原者的 HBV-specific CD8+T 淋巴球和 Th 細胞作用。過去研究曾觀察到使用 ustekinumab (為抑制 IL-12/IL-23 的免疫抑制劑) 治療患有乾癬之 B 型肝炎感染者或曾感染者時，在沒有預防性給予抗 B 型肝炎病毒藥品的情況下，病人血中 HBV 病毒量上升，但未發生嚴重肝炎^{7,8}。

IL-17 是一種在慢性發炎疾病、自體免疫疾病中會增加分泌的細胞激素，naïve T 細胞經 interleukin-1 (IL-1)、interleukin-23 (IL-23) 等激素促進分化成 Th17 細胞，由 Th17 細胞製造 IL-17，後續促進發炎反應 (proinflammatory effect)，如作用於角質細胞可能使其分化⁹。一篇文獻中探討 IL-17 在 B 型肝炎感染及其他發炎性肝臟疾病所扮演的角色¹⁰，研究收納了慢性 B 型肝炎、肝硬化、肝細胞癌、慢性肝衰竭病人以及正常對照組，檢測 4 組肝臟疾病者之平均血中 IL-17 濃度，皆明顯高於對照組；而 4 組的 IL17A mRNA (會轉譯為 IL-17A) 在周邊血液單核細胞 (peripheral blood mononuclear cell) 的濃度也較對照組高。另一篇文獻也證實在活動性慢性 B 型肝炎病人之周邊血液有較高的 Th17 細胞濃度¹¹，顯示 IL-17 對 B 型肝炎病毒之清除及肝臟發炎具有一定的影響。

以下分別整理 IL-17 抑制劑藥品成分有關 B 型肝炎病毒再活化風險的文獻，目前僅 secukinumab 和 ixekizumab 曾有相關文獻報告，尚無與使用 brodalumab 相關之文獻報告。

Secukinumab

2018 年台灣發表一篇多中心前瞻性世代研究¹ (即表二案 2-8 之來源文獻) 收納 2015 年 6 月至 2018 年 1 月期間，曾使用 secukinumab 治療乾癬至少 3 個月之 49 位 B 型肝炎病毒感染及 14 位 C 型肝炎病毒感染病人。Secukinumab 分別在第 1、2、3 週皮下注射給藥，於第 4 週施打後每 4 週施打一次。所有病人在開始療程前皆進行 HBV 相關臨床指標檢測，並將 B 型肝炎病人歸類為 (1) 慢性 B 型肝炎感染 (HBsAg(+))、(2) 曾感染 B 型肝炎者 (HBsAg(-)、HBsAb(+)、HBcAb(+))、(3) 潛伏 B 型肝炎感染 (occult HBV infection；HBsAg(-)、HBsAb(-)、HBcAb(+))。病人於治療期間第 1、3、6 個月及往後每 3 個月監測肝功能。本篇之 B 型肝炎病毒再活化被定義為 HBV DNA 相較基準值上升 10 倍以上、無法偵測到 HBV DNA 至可偵測，及 / 或 HBeAg 從陰性 (-) 轉換成陽性 (+)。結果顯示 25 位慢性 B 型肝炎感染病人中，共 3 位有預防性投予抗病毒藥品的慢性 B 型肝炎感染病人均未發生 B 型肝炎病毒再活化，其餘未預防性投予抗病毒治療的病人有 6 人發生 B 型肝炎病毒再活化；11 位曾感染 B 型肝炎者皆未使用預防性抗病毒治療，有 1 位發生 B 型肝炎病毒再活化；13 位潛伏 B 型肝炎感染者皆未使用預防性抗病毒治療，皆未發生 B 型肝炎病毒再活化。7 位發生 B 型肝炎病毒再活化的病人中有 3 位使用先發制性 (preemptive) 抗病毒藥品治療，其餘 4 位僅採密切監測並未使用藥物治療。發生 B 型肝炎病毒再活化的時間點約在用藥後平均 3.4 ± 2.8 個月 (範圍：1-9 週)，且 HBsAg(+) 的病人相較於 HBsAg(-) 且 HBsAb(+) 者有較高的發生率 (24.0 % vs. 4.17 %, $p=0.047$)。作者認為使用免疫抑制類生物製劑有較高機率發生 B 型肝炎病毒再活化，但仍受到該生物製劑的使用療程和強度，以及是否併用其他免疫抑制劑影響。作者建議 HBsAg(+) 的病人可以考慮使用預防性抗病毒藥品，此外所有 B 型肝炎感染者應於治療期間定期監測 HBV DNA。

2020 年發表的一篇病例系列報告中¹²，提及 4 位具 HBV 感染病史且使用 secukinumab 治療乾癬超過 3 個月的病人，其中有 2 位病人具 HBV 感染過去病史 (HBsAg(-))，另外 2 位為慢性 B 型肝炎，當中 3 位病人合併使用 secukinumab 及抗病毒藥品治療。4 位病人的平均追蹤期間為 20 個月 (範圍：6-30 個月)，4 位病人皆沒有發生 B 型肝炎病毒再活化或肝炎。作者認為感染或曾感染 HBV 者並非使用 secukinumab 之禁忌，但須確實定期監測病毒量及其他血清學檢測。

2017 年的一篇回溯性世代研究¹³，目的為評估 HBV 或 HCV 血清學陽性的乾癬病人使用生物製劑之安全性，研究收納 30 位病人，使用藥物包含 adalimumab、ustekinumab、infliximab、secukinumab(n=3)、golimumab 及 alefacept。病人中有 17 位曾感染 HBV、8 位為僅具 HBcAb(+) 者、1 位為慢性 HBV 感染。B 型肝炎病人歸類為 (1) 曾感染 B 型肝炎者 (HBsAg(-)、HBsAb(+)、HBcAb(+))、(2) 慢性 B 型肝炎感染 (HBsAg(+))、(3) 僅具 HBcAb(+) 者。本篇 B 型肝炎病毒再活化被定義為無法偵測到 HBV DNA 至可偵測，

或 HBV DNA 上升超過至少一單位 \log_{10} copies/mL。每位病人監測的時間不同，大致為 2-3 個月追蹤一次肝酵素值及 HBV 病毒標記，生物製劑治療及後續追蹤平均為 5.31 年（範圍：1-11 年），結果顯示 26 位病人皆沒有發生 B 型肝炎病毒再活化。

另外有 4 篇病例報告，部分案例曾有給予預防性抗病毒藥品治療，於追蹤一段時間後皆未發生 B 型肝炎病毒再活化。作者認為，雖然不需要因為病人的 B 型肝炎病史而放棄使用 secukinumab 治療，但在療程中應密切監測病人 HBV 病毒量，或必要時給予預防性抗病毒藥品。前述病例報告之個案相關資訊整理如表三¹⁵⁻¹⁷。

表三 B 型肝炎病史病人使用 secukinumab 之 B 型肝炎病毒再活化風險病例報告整理

文獻	個案年齡 性別	B 型肝炎病史 型態	其他生物製 劑用藥史	預防性抗病毒 藥品治療	使用 secukinumab 後追蹤時間	是否發生 B 型肝 炎病毒再活化
Yanagihara <i>et al</i> ¹⁴ , 2017	66 歲 / 男	HBV carrier (chronic HBV)	無	entecavir	9 個月	未發生
Feaster <i>et al</i> ¹⁵ , 2018	48 歲 / 男	Congenital HBV infection	etanercept	未使用	2 年	未發生
Peccerillo <i>et al</i> ¹⁶ , 2018	42 歲 / 男	Resolved HBV	infliximab, etanercept, dalimumab, stekinumab	lamivudine	14 個月	未發生
Bevans <i>et al</i> ¹⁷ , 2018	47 歲 / 女	Seropositive hepatitis B	未知	未使用	14 個月	未發生

Ixekizumab

Yuta Koike 等人於 2019 發表一篇病例報告¹⁸，個案為 48 歲男性 B 型肝炎帶原者，因高血壓腎病變導致末期腎臟病已進行 4 年的血液透析。病人因診斷有乾癬及乾癬性關節炎而開始使用 ixekizumab，在治療前，其 HBV 病毒標記基礎值檢測為 HBsAg(+) 和 HBV DNA 為 $2.8 \log$ IU/mL。經諮詢肝臟專科醫師後，病人在 ixekizumab 治療期間同時併用 entecavir。經過 1 個月的治療後，病人的皮膚病灶及關節疼痛好轉，且血液中未偵測到 HBV DNA 亦無肝損傷發生。因症狀好轉，病人於用藥 1 個月後自行停止治療，但 4 個月後乾癬皮膚症狀再發，在確認其 HBV DNA 為 negative 的狀況下，重新啟用 ixekizumab 及 entecavir 治療，18 個月後乾癬症狀好轉，也沒有發生 B 型肝炎病毒再活化。作者認為當使用免疫抑制類生物製劑治療乾癬時，如病人有 HBV 感染病史，可考慮預防性給予抗病毒藥品以避免 B 型肝炎病毒再活化發生。

另一篇病例報告為 54 歲男性¹⁹，曾因 C 型肝炎病毒感染導致肝硬化接受肝臟移植，

捐贈者為潛伏 B 型肝炎感染者，因此移植後感染 HBV。病人於 35 歲時診斷乾癬，PASI 基礎值為 15，使用之藥物包含 tacrolimus、mycophenolate mofetil、ursodeoxycholic acid、lamivudine、acenocoumarol、esomeprazole 和 candesartan（未使用 methotrexate、cyclosporine 等具肝毒性風險的藥品）。後因乾癬症狀惡化，開始使用 ixekizumab 治療，治療前之 HBV 病毒標記基礎值為 HBsAg(-)、HBsAb(+)、HBcAb(+)、HBV DNA(-)。病人開始 ixekizumab 治療後前 3 個月每月進行一次實驗室數值檢查，之後每季進行，經 3 個月治療後，其乾癬病灶已完全治癒，且追蹤一年病人狀況穩定，沒有發生 B 型肝炎病毒再活化。

他國仿單刊載情形

美國食品藥物管理局 (FDA) 核准之 secukinumab 仿單刊載「因為上市後有 B 型肝炎病毒再活化之案例被通報，若發生 B 型肝炎病毒再活化應諮詢相關專家，並且不建議 secukinumab 使用於活動性病毒性肝炎之病人」；而 ixekizumab 及 brodalumab 之藥品仿單，則未明示 B 型肝炎病毒再活化風險，僅說明使用該藥品可能會增加感染風險，若病人有慢性感染或感染復發病史，應考慮用藥之風險效益，另提醒病人若使用期間有感染症的病徵發生，應該尋求醫療協助。

歐洲醫藥品管理局 (EMA) 核准之 secukinumab 亦於仿單中建議在使用藥品前檢測病人是否有 HBV 感染；若病人具有 HBV 血清學證據，在用藥時也應監控病人的臨床徵兆及實驗室數據；若用藥期間發生 B 型肝炎病毒再活化應停藥並治療。而 ixekizumab 及 brodalumab 藥品仿單皆未刊載 B 型肝炎病毒再活化風險，惟提及該等藥品可能會增加感染風險，要謹慎使用在具有慢性感染或曾有感染復發病史的病人，並應告知病人若使用期間發生感染症病徵，應該尋求醫療協助。

討論與結論

現今有許多抑制免疫相關細胞激素或阻斷發炎路徑的藥品被開發，為自體免疫相關疾病的治療提供更多的用藥選擇。IL-17 為啟動身體免疫機制重要的細胞激素，但過度表現可能引發自體免疫，因此 IL-17 抑制劑類藥品可用於治療乾癬或僵直性脊椎炎等疾病。研究發現 IL-17 對 B 型肝炎病毒之清除及肝臟發炎具有一定的影響，因此以生理病理學角度考量，使用 IL-17 抑制劑可能潛在 B 型肝炎病毒再活化風險。

我國藥物不良反應通報系統資料庫曾接獲 8 例使用 secukinumab 治療乾癬後發生 B 型肝炎病毒再活化的案例，其中 7 例來自國內一多中心世代研究，個案皆為沒有使用預防性抗病毒藥品的慢性 B 型肝炎或曾感染過 B 型肝炎病毒者。另外回顧國際上使用 secukinumab 治療乾癬之具 B 型肝炎病史者之病例報告文獻，部分有併用預防性抗病毒藥品，皆未發生 B

型肝炎病毒再活化。回顧國外仿單，美國 FDA 及歐盟 EMA 除 secukinumab 藥品仿單有刊載 B 型肝炎病毒再活化之外，ixekizumab 及 brodalumab 仿單均未明示此風險，但提及藥品可能增加感染發生機率並且應謹慎用於有慢性感染或感染復發病史的病人。

IL-17 抑制劑具有導致 B 型肝炎病毒再活化之學理根據，且國內曾接獲使用 secukinumab 後發生 B 型肝炎病毒再活化之案例，考量我國為 B 型肝炎高盛行之地區，台灣食品藥物管理署於 112 年 3 月 30 日，公告國內所有 IL-17 抑制劑類藥品之中文仿單皆應刊載 B 型肝炎病毒再活化相關風險警示，包含：提醒醫療人員應在病人使用藥品前篩檢 B 型肝炎；若有 B 型肝炎病毒感染血清學證據的病人應檢測 HBV DNA・HBsAg(+)、HBsAg(+) 且 anti-HBc 陽性的病人建議治療前先會診治療 B 型肝炎專長之肝臟專科醫師，以評估是否使用 B 型肝炎抗病毒治療；而具有 B 型肝炎感染病史的病人，都應在治療期間密切監測是否出現 B 型肝炎病毒再活化相關的症狀。期能透過上述之風險管控措施，增加醫療人員對於藥品風險之警覺性，以保障病人的用藥安全。

醫療人員與廠商一旦發現有嚴重藥物不良反應發生，應依通報辦法規定，在法定時限內通報至全國藥物不良反應通報中心。食品藥物管理署與全國藥物不良反應通報中心將持續監測所有藥品不良反應之通報及相關藥品安全訊息，以維護國人用藥安全。

◎ 參考資料：

1. Chiu, H. Y. et al. Safety Profile of Secukinumab in Treatment of Patients with Psoriasis and Concurrent Hepatitis B or C: A Multicentric Prospective Cohort Study. *Acta Derm. Venereol.* **98**, 829–834 (2018).
2. Chisari, F.V. &Ferrari, C. Hepatitis B Virus Immunopathogenesis. <https://doi.org/10.1146/annurev.vi.13.040195.000333> **13**, 29–60 (2003).
3. Calabrese, L. H., Zein, N. N. &Vassilopoulos, D. Hepatitis B virus (HBV) reactivation with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: assessment and preventive strategies. *Ann Rheum Dis* **65**, 983–989 (2006).
4. Tur-Kaspa, R., Burk, R. D., Shaul, Y. &Shafritz, D. A. Hepatitis B virus DNA contains a glucocorticoid-responsive element. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **83**, 1627 (1986).
5. Cheng, A. L. et al. Steroid-free chemotherapy decreases risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in HBV-carriers with lymphoma. *Hepatology* **37**, 1320–1328 (2003).
6. Calabrese, L. H., Zein, N. &Vassilopoulos, D. Safety of antitumour necrosis factor (anti-TNF) therapy in patients with chronic viral infections: hepatitis C, hepatitis B, and HIV infection. *Ann. Rheum. Dis.* **63**, ii18 (2004).
7. Chiu, H. Y., Chen, C. H., Wu, M. S., Cheng, Y. P. &Tsai, T. F. The safety profile of ustekinumab in the treatment of patients with psoriasis and concurrent hepatitis B or C. *Br. J. Dermatol.* **169**, 1295–1303 (2013).
8. Ting, S. W., Chen, Y. C. &Huang, Y. H. Risk of Hepatitis B Reactivation in Patients with Psoriasis on Ustekinumab. *Clin. Drug Investig.* **2018** *389* **38**, 873–880 (2018).
9. Chiu, H. Y., Cheng, Y. P. &Tsai, T. F. T helper type 17 in psoriasis: From basic immunology to clinical practice. *Dermatologica Sin.* **30**, 136–141 (2012).

10. Du, W. J. et al. Expression of Interleukin-17 associated with disease progression and liver fibrosis with hepatitis B virus infection: IL-17 in HBV infection. *Diagn. Pathol.* **8**, 40 (2013).
11. Ge, J. et al. Implication of Th17 and Th1 Cells in Patients with Chronic Active Hepatitis B. *J. Clin. Immunol.* **2009** *301* **30**, 60–67 (2009).
12. Moneva-Leniz, L. M., Sahuquillo-Torralba, A., Vila-Payeras, A. & Mateu-Puchades, A. Riesgo de reactivación de infección por virus hepatitis B en pacientes con psoriasis en tratamiento con secukinumab: una serie de 4 casos. *Actas Dermosifiliogr.* **111**, 613–614 (2020).
13. Snast, I., Atzmony, L., Braun, M., Hodak, E. & Pavlovsky, L. Risk for hepatitis B and C virus reactivation in patients with psoriasis on biologic therapies: A retrospective cohort study and systematic review of the literature. *J. Am. Acad. Dermatol.* **77**, 88–97.e5 (2017).
14. Yanagihara, S., Sugita, K., Yoshida, Y., Tsuruta, D. & Yamamoto, O. Psoriasis vulgaris in a hepatitis B virus carrier successfully treated with secukinumab and entecavir combination therapy. *Eur. J. Dermatology* **27**, 185–186 (2017).
15. Feaster, A. et al. Secukinumab for psoriasis in a patient with hepatitis B. *Dermatol. Online J.* **24**, (2018).
16. Peccerillo, F., Odorici, G., Pellacani, G. & Conti, A. Secukinumab: A positive outcome in a patient with severe psoriasis and HBV-HCV co-infection. *Dermatol. Ther.* **31**, e12601 (2018).
17. Bevans, S. L., Mayo, T. T. & Elewski, B. E. Safety of secukinumab in hepatitis B virus. *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* **32**, e120–e121 (2018).
18. Koike, Y. et al. An interleukin-17 inhibitor successfully treated a complicated psoriasis and psoriatic arthritis patient with hepatitis B virus infection and end-stage kidney disease on hemodialysis. *JAAD Case Reports* **5**, 150 (2019).
19. Lora, V., Graceffa, D., DeFelice, C., Morrone, A. & Bonifati, C. Treatment of severe psoriasis with ixekizumab in a liver transplant recipient with concomitant hepatitis B virus infection. *Dermatol. Ther.* **32**, e12909 (2019).