



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



ORIGINAL

Riesgo de reactivación de hepatitis B pasada en pacientes con psoriasis tratados con biológicos. Análisis retrospectivo de 20 casos. Registro de BIOBADADERM



J. Sanz-Bueno^{a,*}, F. Vanaclocha^a, I. García-Doval^{b,c}, R. Torrado^d, G. Carretero^d, E. Daudén^e, D. Patricia Ruiz-Genao^f, M.M. Alsina-Gibert^g, B. Pérez-Zafrilla^{c,h}, G. Pérez-Rialⁱ, R. Rivera^a y miembros del grupo BIOBADADERM

^a Servicio de Dermatología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^b Servicio de Dermatología, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo y Unidad de Investigación, Vigo, España

^c Fundación de la Academia Española de Dermatología, Madrid, España

^d Servicio de Dermatología, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, España

^e Servicio de Dermatología, Hospital Universitario La Princesa, Madrid, España

^f Servicio de Dermatología, Hospital Fundación de Alcorcón, Alcorcón, Madrid, España

^g Servicio de Dermatología, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

^h Unidad de Investigación, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete, España

ⁱ Servicio de Medicina del Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

Recibido el 12 de noviembre de 2014; aceptado el 23 de enero de 2015

Disponible en Internet el 13 de marzo de 2015

PALABRAS CLAVE

Hepatitis B;
Psoriasis;
Terapia biológica

Resumen

Introducción y objetivos: Se ha reportado un riesgo de reactivación de hepatitis B pasada de hasta el 5% en pacientes tratados con fármacos dirigidos contra el factor de necrosis tumoral para enfermedades distintas a la psoriasis. Nuestro objetivo es investigar el riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B en pacientes con hepatitis B pasada y psoriasis tratada con biológicos.

Material y métodos: Estudio multicéntrico en el que se incluyeron 20 pacientes con serología sugestiva de hepatitis B pasada (antiHBe+, antígeno HBs-) y diagnóstico de psoriasis tratada con al menos un biológico. Se recogieron variables clínicas, serológicas y de función hepática antes, durante y al final del seguimiento. Se obtuvo una carga viral al final del seguimiento en todos los pacientes.

Resultados: Ningún paciente mostró criterios de reactivación de hepatitis B al final del estudio, con una mediana de seguimiento de 40 meses. Sumando los datos de otras series publicadas de pacientes con psoriasis y hepatitis B pasada tratados con biológicos, el riesgo máximo sería de 2,7 reactivaciones por 100 pacientes tratados con un seguimiento medio de unos 30 meses.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jsanzbueno@gmail.com (J. Sanz-Bueno).

KEYWORDS

Hepatitis B;
Psoriasis;
Biologic therapy

Conclusiones: En nuestro estudio el tratamiento con biológicos no provocó ninguna reactivación de hepatitis B. Sin embargo, debido a las graves complicaciones asociadas a la misma, se aconseja descartar portadores ocultos en pacientes con hepatitis B pasada antes de iniciar tratamiento biológico (solicitando una carga viral al inicio del mismo), así como un seguimiento conjunto con un hepatólogo.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. y AEDV. Todos los derechos reservados.

Risk of Reactivation of Hepatitis B Virus Infection in Psoriasis Patients Treated With Biologics: A Retrospective Analysis of 20 Cases From the BIOBADADERM Database

Abstract

Introduction and objectives: A 5% risk of reactivation of hepatitis B virus (HBV) infection has been reported in patients with diseases other than psoriasis treated with tumor necrosis factor inhibitors. The aim of this study was to investigate the risk of HBV reactivation in patients with a past history of HBV infection who were receiving biologic therapy for psoriasis.

Material and methods: This was a multicenter study of 20 patients with psoriasis who were treated with at least 1 biologic agent. All the patients had serologic evidence of past HBV infection (positive total hepatitis B core antibody and negative hepatitis B surface antibody). We analyzed the clinical, serological, and liver function variables recorded before, during, and at the end of follow-up. The viral load at the end of follow-up was also analyzed for all patients. **Results:** None of the patients fulfilled the criteria for HBV reactivation at the end of a median follow-up period of 40 months. Combining our data with data from other studies of psoriasis patients with a past history of HBV infection who were treated with a biologic, we calculated a maximum estimated risk of HBV reactivation for a mean follow-up period of 30 months of 2.7 reactivations per 100 patients.

Conclusions: Biologic therapy did not cause HBV reactivation in our series of patients. Nonetheless, because of the potentially serious complications associated with HBV reactivation, it is important to measure viral load in patients with a history of HBV infection prior to initiation of biologic therapy to rule out occult carriage. These patients should also be monitored regularly in conjunction with a hepatologist.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. and AEDV. All rights reserved.

Introducción

La infección por el virus de la hepatitis B (VHB) constituye un problema de salud pública mundial, con una prevalencia estimada de más de 350 millones de portadores, aunque con marcadas diferencias geográficas¹. España se encuentra dentro de los países de endemidad intermedia. Tras la instauración de los programas de vacunación universal contra el VHB, la prevalencia en el año 2007 de portadores del antígeno HBs (AgHBs) y de hepatitis B pasada disminuyó a un 0,7% y un 8,7%, respectivamente, aunque estos porcentajes son más elevados en grupos de edad avanzada y en población inmigrante². La infección crónica por VHB es un proceso dinámico en el cual la hepatitis B pasada corresponde a la «fase AgHBs negativo» en la que puede persistir una baja replicación viral³.

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria de la piel cuya prevalencia varía considerablemente según las poblaciones estudiadas⁴. En España, el estudio más reciente sitúa la cifra en 2,3% de afectados⁵. Los fármacos biológicos dirigidos a bloquear el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) o la interleucina 12/23 han revolucionado el tratamiento de la psoriasis grave. Dado su carácter inmunosupresor, estos agentes pueden favorecer la reactivación

de infecciones virales, con casos a veces fulminantes⁶. La reactivación puede aparecer en cualquier momento del tratamiento, aunque es más frecuente al inicio del mismo o después de finalizarlo debido al fenómeno de reconstitución inmunológica³. El objetivo de este estudio es investigar la evidencia de reactivación de hepatitis B en pacientes con psoriasis y serología sugestiva de hepatitis B pasada tratados con fármacos biológicos.

Material y métodos

De todos los pacientes incluidos entre septiembre de 2008 y octubre de 2013 en BIOBADADERM, registro español de acontecimientos adversos de tratamientos sistémicos en psoriasis, en el que se introducen los pacientes de forma prospectiva y cuyo método ya ha sido descrito previamente⁷, se seleccionaron aquellos que cumplían los siguientes criterios:

- Tratamiento con anti-TNF α o ustekinumab.
- Evidencia serológica de hepatitis B pasada previo al tratamiento (presencia en suero del anticuerpo dirigido al core del virus de la hepatitis B [antiHBc] con negatividad para

AgHBs y con presencia o ausencia de anticuerpo frente al HBs [antiHBs]³.

- Al menos una determinación de ADN viral del VHB durante la terapia biológica.

Se definió la reactivación de la hepatitis B como la detección de ADN de VHB en sangre \pm el cambio hacia un AgHBs³.

Se definió hepatitis como la elevación de la alanina transferasa (ALT) 5 veces o más del límite alto de la normalidad⁸.

Se recogieron de forma retrospectiva de las historias clínicas las variables demográficas sexo, antecedentes personales, tipo de psoriasis, tratamientos hepatotóxicos y/o inmunosupresores concomitantes, tipo y duración del tratamiento biológico recibido: adalimumab (ADA), etanercept (ETA), efalizumab (EFA), infliximab (IFX) y ustekinumab (UST), así como los datos de laboratorio (alanina transferasa, antiHbc, antiHBs, AgHBs, carga viral del VHB) para determinar el estatus serológico al inicio del tratamiento, durante el tratamiento con una periodicidad variable y al final del mismo.

Para calcular los intervalos de confianza de la incidencia de reactivaciones, en ausencia de eventos, se empleó «la regla del 3», según el método descrito por Hanley et al.⁹.

Resultados

De entre los 1.030 pacientes con psoriasis tratados con fármacos biológicos incluidos en BIOBADADERM, hasta octubre de 2013, cumplían los criterios de selección antes mencionados un total de 20 pacientes (5 mujeres y 15 hombres). Se detectaron otros 24 pacientes con psoriasis tratados con algún biológico con serología sugestiva de hepatitis B pasada que no fueron incluidos en este estudio por no disponer de una carga viral (no pudiendo descartar una reactivación del virus), aunque ninguno presentaba datos de hepatitis clínica.

Todos los pacientes presentaban antiHbc+, y ningún paciente era portador de HBsAg al inicio del tratamiento. La mediana de seguimiento fue de 40 meses (9-84 meses). Los pacientes recibieron una media de 2 tratamientos biológicos. Se contabilizaron 13 tratamientos con ADA, 14 tratamientos con ETA, 7 tratamientos con IFX, 6 tratamientos con UST y un tratamiento con EFA. La mediana de duración de tratamiento fue de 13 meses para ADA, 16 meses para ETA, 22 meses para IFX, 3 meses para EFA y 18 meses para UST. Al final del seguimiento ningún paciente había desarrollado AgHBs+. De los 13 pacientes que presentaban antiHBs+ al inicio del tratamiento, 2 lo perdieron al final del seguimiento. Tres pacientes antiHBs- al inicio presentaron títulos positivos en la serología final. Los niveles de transaminasas permanecieron en el rango de la normalidad al inicio y al final del tratamiento en todos los pacientes. La mediana de determinaciones serológicas durante el seguimiento fue de 5. Todos los pacientes disponían de una carga viral al final del tratamiento, que fue indetectable en el 100% de los casos. La carga viral inicial se había realizado solo en 7 pacientes, siendo indetectable en todos ellos (tabla 1). Ningún paciente realizó profilaxis para la hepatitis B durante el tratamiento. No se detectó reactivación de hepatitis B, según la definición previa, en ningún caso. Para un nivel de confianza del 95% en nuestro estudio el riesgo de

Tabla 1 Características serológicas de los pacientes (n = 20)

	Basal	Final
AntiHbc+	20 (100%)	20 (100%)
HBsAg+	0 (0%)	0 (0%)
ADN VHB+	0 (0%) ^a	0 (0%)
AntiHBs+	13 (65%)	14 (70%)
ALT > 5 \times límite superior	0 (0%)	0 (0%)

^a Carga viral basal realizada en 7 de los 20 pacientes.

reactivación del virus de la hepatitis B fue del 0%, con un intervalo de confianza del 0% al 14%.

Discusión

Las guías actuales de manejo de la psoriasis determinan que la infección por hepatitis B es una contraindicación relativa para el uso de anti-TNF α ¹⁰. Recomiendan que los pacientes seropositivos para AgHBs sean tratados con terapia antiviral antes de iniciar el tratamiento. Además, se aconseja monitorizar estrechamente la función hepática y la carga viral en todos los pacientes con serología sugestiva de infección por VHB, puesto que el aumento de la carga viral suele ser lo primero que acontece en caso de reactivación, antes que el aumento de transaminasas y la seroconversión^{3,11}.

Los fármacos anti-TNF α suponen un factor de riesgo de reactivación de la hepatitis B, ya que el TNF α parece inhibir la replicación viral y estimular la respuesta citotóxica de los linfocitos T¹². La mayoría de descripciones de reactivación del VHB con anti-TNF α , se han realizado en pacientes afectados de enfermedades diferentes a la psoriasis (enfermedad inflamatoria intestinal o enfermedades reumatológicas). En la revisión publicada por Pérez-Álvarez et al.¹³ en 2011 (168 pacientes con hepatitis B pasada en tratamiento con anti-TNF α) se reporta un riesgo de reactivación del 5%, con una mortalidad en estos casos del 11%. Lee et al. publicaron un metaanálisis en el que recogían 468 pacientes antiHbc+ y AgHBs+ procedentes de 9 estudios diferentes, encontrando 8 casos de reactivación de VHB (8/468 = 1,7%), en 7 de los cuales se detectó ADN del VHB¹⁴.

Sin embargo, existe mucha menos experiencia en el caso de la psoriasis, donde se han comunicado casos esporádicos o series cortas, la mayoría de ellos en portadores crónicos del VHB (AgHBs+)¹⁵⁻²². Estos pacientes constituyen el grupo de mayor riesgo de reactivación (20-50%), siendo en estos pacientes obligatoria la profilaxis frente al VHB²³. En la infección pasada (antiHbc+ con AgHBs-) la reactivación es rara, aunque el riesgo puede aumentar hasta un 10% cuando, con el paso del tiempo, se pierde el antiHBs²³. En nuestro estudio 2 pacientes perdieron el antiHBs, pero no hubo reactivación de VHB. Solo hemos encontrado 4 estudios de pacientes con psoriasis tratada con anti-TNF α y hepatitis B pasada^{17,19,24,25} (tabla 2). Al igual que en nuestra serie de casos, no se produjo ningún caso de reactivación de hepatitis con el uso de anti-TNF α .

La relación entre el VHB y el ustekinumab es menos conocida. Se ha sugerido que la IL12 sería necesaria para mantener el control sobre la replicación del virus, promoviendo la respuesta Th-1 y estimulando la producción

Tabla 2 Reactivación de la hepatitis B en pacientes con hepatitis B pasada (AgHBs-) y psoriasis en tratamiento con anti-TNF

	Año	N.º de casos	Profilaxis	Mediana de seguimiento (meses)	Resultado
Nosotti et al. ¹⁷	2010	6	No	32	No reactivación
Cassano et al. ¹⁹	2011	62	No	48	No reactivación
Prignano et al. ²⁴	2011	11	No	7,8	No reactivación
Navarro et al. ²⁵	2014	13	No	28,6	No reactivación
Serie actual	2014	20	No	40	No reactivación

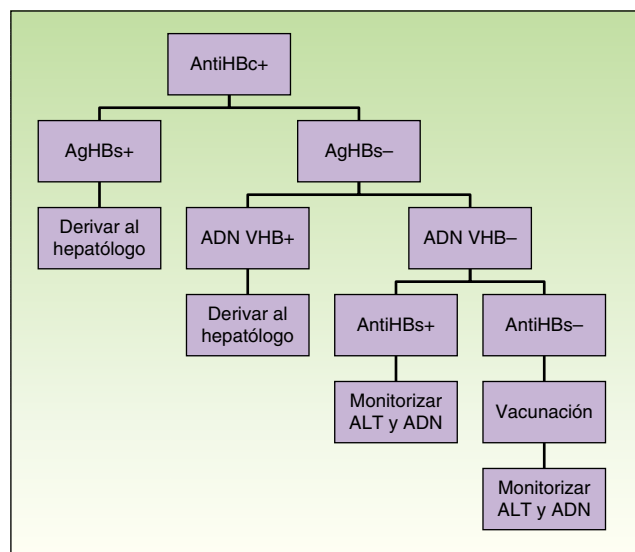
de interferón gamma²⁶. Recientemente se ha publicado un caso aislado de reactivación de hepatitis B en un paciente antiHBc+ y AgHBs- en tratamiento con ustekinumab para su psoriasis²⁷. Solamente hemos encontrado 2 estudios en pacientes con hepatitis B y psoriasis tratada con ustekinumab. Navarro et al. describieron 5 pacientes portadores crónicos de AgHBs en los que no hubo reactivación del VHB con tratamiento antiviral asociado²². Chiu et al. publicaron 14 pacientes tratados con ustekinumab, de los cuales 3 presentaban hepatitis B pasada. Ninguno de ellos recibió profilaxis antiviral y no hubo reactivaciones. Los 11 pacientes restantes eran portadores crónicos del virus, 7 de los cuales no habían recibido profilaxis antiviral, y 2 de estos sufrieron reactivación de la hepatitis B²⁸.

De lo anteriormente expuesto cabe destacar 2 conclusiones: la primera es que el riesgo de reactivación depende del estatus serológico, ya que este refleja el control inmunológico sobre la infección, y por tanto el riesgo de reactivación. En portadores crónicos de VHB (AgHBs+) se recomienda profilaxis con antivirales por el riesgo elevado de reactivación. En cambio, en pacientes con hepatitis B pasada (AgHBs- con antiHBc+) ese riesgo es inferior, lo que se traduce en la práctica clínica en que el facultativo no solicite de rutina carga viral en el seguimiento (en nuestro estudio se había solicitado en el 45% de los pacientes). Sin embargo, sería aconsejable en estos pacientes con serología VHB+ tener una determinación de carga viral antes de iniciar la terapia biológica para descartar portadores ocultos, hecho excepcional pero posible. En un trabajo de pacientes con artritis reumatoide tratados con anti-TNF encontraron en 12 pacientes con serología compatible con hepatitis B pasada (antiHBc+, antiHBs- y AgHBs-) 4 pacientes con ADN viral positivo, produciéndose entre ellos una reactivación del VHB²⁹. La segunda conclusión es que el riesgo de reactivación depende de la enfermedad para la que se indique el tratamiento biológico. La explicación podría hallarse en el tratamiento concomitante asociado al fármaco biológico. Es más frecuente la asociación de tratamientos inmunosupresores, como metotrexato, azatioprina o corticoides orales en enfermedades reumatológicas o enfermedad inflamatoria intestinal que en la psoriasis. De hecho, Loras et al. encontraron como único factor de riesgo para la reactivación de la hepatitis B en un análisis multivariante la asociación de 2 o más fármacos inmunosupresores³⁰. Cabe señalar, sin embargo, un estudio prospectivo publicado recientemente con 42 pacientes con artritis reumatoide y hepatitis B pasada, que a pesar de recibir terapia con anti-TNF α y fármacos modificadores de enfermedad no sufren ninguna reactivación del virus³¹.

En nuestra serie (n=20), donde no se produjo ninguna reactivación, el riesgo máximo de reactivación de la

hepatitis B sería de 14%, según la «regla del 3». Según los autores que describieron este método, y con los que coincidimos plenamente, la ausencia de eventos en un estudio no implica que sea imposible que el evento suceda, y proponen un cambio de mentalidad en la interpretación de este tipo de resultados, animando a considerar en lugar de la ausencia del evento, el riesgo máximo de que este ocurra en función del tamaño muestral del estudio. El riesgo máximo de nuestro estudio (14%) está probablemente sobrestimado porque el número de pacientes de nuestra cohorte es pequeño. Además, por el carácter observacional del estudio se excluyeron los pacientes a los que no se ha hecho ninguna determinación de carga viral, siendo estos probablemente los de menor riesgo de reactivación. Si sumamos nuestros casos a los publicados (tabla 2), en los que tampoco hubo ninguna reactivación, el tamaño muestral total alcanzado es de 112. Con este número el riesgo máximo estimado de reactivación de la hepatitis B es de 2,7 casos por cada 100 pacientes con psoriasis y hepatitis B pasada que reciben tratamiento con biológicos, sin profilaxis antiviral, con un seguimiento medio aproximado de unos 30 meses.

Atención especial merecen los pacientes con serología compatible con hepatitis B pasada con antiHBs-, en los que sería aconsejable descartar portadores ocultos (con un mayor riesgo de reactivación y en los que se recomienda tratamiento profiláctico antiviral, como en los portadores crónicos), solicitando ADN viral antes de iniciar el tratamiento biológico^{14,28,29} (fig. 1).

**Figura 1** Algoritmo de actuación para pacientes con serología VHB+ que vayan a someterse a terapia biológica.

La importancia de la reactivación del VHB subyace en que es un evento prevenible, y por tanto se puede evitar el riesgo de desarrollar una hepatitis aguda, que en ocasiones puede ser grave e incluso mortal. Por ello, es recomendable un seguimiento estrecho en los pacientes con serología VHB+, y la valoración por parte de un hepatólogo del riesgo de reactivación viral en estos pacientes antes de iniciar el tratamiento biológico.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Financiación

BIOBADADERM recibe financiación de la Academia Española de Dermatología y Venereología, de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y de la industria farmacéutica (Abbott, Merck-Schering Plough, Pfizer-Wyeth). Los laboratorios colaboradores aportan cantidades similares y no participan en el análisis ni en la interpretación de los resultados.

Conflicto de intereses

Francisco Vanaclocha ha participado en ponencias para Abbott, Pfizer, MSD y Janssen.

Ignacio García-Doval ha recibido bolsas de viaje para congresos de Merck/Schering-Plough, Pfizer y Janssen.

Gregorio Carretero ha participado como consultor e investigador para Abbott, Janssen-Cilag, MSD y Pfizer, ha recibido honorarios de Abbott, Janssen y Pfizer y equipamiento de MSD y Pfizer.

Esteban Daudén ha realizado las siguientes actividades: miembro de Advisory Board, consultor, recepción de becas, apoyo a la investigación, participación en ensayos clínicos, honorarios por impartir ponencias con las siguientes compañías farmacéuticas: Abbvie/Abbott, Amgen, Janssen-Cilag, Leo Pharma, Novartis, Pfizer, MSD-Schering-Plough, Celgene, Lilly.

Diana Patricia Ruiz-Genao ha participado como ponente para Abbott, Pfizer, MSD y Janssen. M. Mercè Alsina-Gibert ha participado como consultora para Pfizer, Abbvie, Janssen y MSD.

Beatriz Pérez-Zafrilla ha participado como ponente para Pfizer y Wyeth.

Raquel Rivera ha participado como consultora e investigadora para Abbvie, Janssen, MSD, Pfizer-Wyeth, Celgene, Leo Pharma y Novartis.

El resto de los autores declara no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

- Alter MJ. Epidemiology of hepatitis B in Europe and worldwide. *J Hepatol.* 2003;39:S64-9.
- Salleras L, Domínguez A, Bruguera M, Plans P, Costa J, Cardenaosa N, et al. Declining prevalence of hepatitis B virus infection in Catalonia (Spain) 12 years after the introduction of universal vaccination. *Vaccine.* 2007;25:8726-31.
- European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2012;57:167-85.
- Langley RG, Krueger GG, Griffiths CE. Psoriasis: Epidemiology, clinical features, and quality of life. *Ann Rheum Dis.* 2005;64 Suppl 2:ii18-23.
- Ferrándiz C, Carrascosa JM, Toro M. Prevalencia de la psoriasis en España en la era de los agentes biológicos. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105:504-9.
- Dom S, Cinatl J, Mrowietz U. The impact of treatment with tumour necrosis factor-alpha antagonists on the course of chronic viral infections: A review of the literature. *Br J Dermatol.* 2008;159:1217-28.
- Rivera R, García-Doval I, Carretero G, Daudén E, Sánchez-Carazo J, Ferrándiz C, et al. BIOBADADERM, the Spanish registry of adverse events associated with biologic drugs in dermatology: First report. *Actas Dermosifiliogr.* 2011;102:132-41.
- Lok AS, Lai CL, Wu PC, Leung EK, Lam TS. Spontaneous hepatitis B e antigen to antibody seroconversion and reversion in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology.* 1987;92:1839-43.
- Hanley JA, Lippman-Hand A. If nothing goes wrong, is everything all right? Interpreting zero numerators. *JAMA.* 1983;249:1743-5.
- Pathirana D, Nast A, Ormerod AD, Reyntan N, Saiag P, Smith CH, et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad DermatolVenereol.* 2009;23:1-70.
- Hsu S, Papp KA, Lebwohl MG, Bagel J, Blauvelt A, Duffin KC, et al. Consensus guidelines for the management of plaque psoriasis. *Arch Dermatol.* 2012;148:95-102.
- Carroll MB, Bond MI. Use of tumor necrosis factor-alpha inhibitors in patients with chronic hepatitis B infection. *Semin Arthritis Rheum.* 2008;38:208-17.
- Pérez-Alvarez R, Díaz-Lagares C, García-Hernández F, Lopez-Roses L, Brito-Zerón P, Pérez-de-Lis M, et al. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in patients receiving tumor necrosis factor (TNF)-targeted therapy: Analysis of 257 patients. *Medicine (Baltimore).* 2011;90:359-71.
- 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. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31:118-21.
- Núñez-Rodríguez MH, Santamaría-Martínez A, Mata-Román L, Caro-Patón A. Reactivation of hepatitis B treated with adefovir after infliximab administration. *Med Clin (Barc).* 2006;126:558-9.
- Conde-Taboada A, Muñoz JP, Muñoz LC, López-Bran E. Infliximab treatment for severe psoriasis in a patient with active hepatitis B virus infection. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60:1077-80.
- Nosotti L, Francesconi F, Izzi S, Berardesca E, Morrone A, Bonifati C. Safety of antitumor necrosis factor- α therapy in psoriatic patients with hepatitis B virus infection. *Br J Dermatol.* 2010;162:1408-10.
- Cho YT, Chen CH, Chiu HY, Tsai TF. Use of anti-tumor necrosis factor- α therapy in hepatitis B virus carriers with psoriasis

- or psoriatic arthritis: A case series in Taiwan. *J Dermatol*. 2012;39:269–73.
19. Cassano N, Mastrandrea V, Principi M, Loconsole F, de Tullio N, di Leo A, et al. Anti-tumor necrosis factor treatment in occult hepatitis B virus infection: a retrospective analysis of 62 patients with psoriatic disease. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2011;25:285–9.
 20. Fotiadou C, Lazaridou E, Ioannides D. Safety of anti-tumour necrosis factor-alpha agents in psoriasis patients who were chronic hepatitis B carriers: A retrospective report of seven patients and brief review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25:471–4.
 21. Kouba M, Rudolph SE, Hrdlicka P, Zuber MA. Hepatitis-B reactivation during treatment with tumor necrosis factor- α blocker adalimumab in a patient with psoriasis arthritis. *Dtsch Med Wochenschr*. 2012;137:23–6.
 22. Navarro R, Vilarrasa E, Herranz P, Puig L, Bordas X, Carrascosa JM, et al. Safety and effectiveness of ustekinumab and anti-tumour necrosis factor therapy in patients with psoriasis and chronic viral hepatitis B or C: A retrospective, multicentre study in a clinical setting. *Br J Dermatol*. 2013;168:609–16.
 23. Abramson A, Menter A, Perrillo R. Psoriasis, hepatitis B, and the tumor necrosis factor-alpha inhibitory agents: A review and recommendations for management. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67:1349–61.
 24. Prignano F, Ricceri F, Pescitelli L, Zanieri F, Lotti T. Tumour necrosis factor- α antagonists in patients with concurrent psoriasis and hepatitis B or hepatitis C: A retrospective analysis of 17 patients. *Br J Dermatol*. 2011;164:645–7.
 25. Navarro R, Concha-Garzón MJ, Castaño C, Casal C, Guiu A, Daudén E. Outcome of patients with serology suggestive of past hepatitis B virus infection during antitumor necrosis factor therapy for psoriasis. *Int J Dermatol*. 2014;53:909–11.
 26. He D, Yan G, Wang Y. Serum levels of interleukin-12 in various clinical states with hepatitis B virus infection. *Cell Immunol*. 2012;272:162–5.
 27. Koskinas J, Tampaki M, Doumba PP, Rallis E. Hepatitis B virus reactivation during therapy with ustekinumab for psoriasis in a hepatitis B surface-antigen-negative anti-HBs-positive patient. *Br J Dermatol*. 2013;168:679–80.
 28. 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. *Br J Dermatol*. 2013;169:1295–303.
 29. Lan JL1, 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.
 30. Loras C, Gisbert JP, Mínguez M, Merino O, Bujanda L, Saro C, et al. Liver dysfunction related to hepatitis B and C in patients with inflammatory bowel disease treated with immunosuppressive therapy. *Gut*. 2010;59:1340–6.
 31. Tamori A, Koike T, Goto H, Wakitani S, Tada M, Morikawa H, et al. Prospective study of reactivation of hepatitis B virus in patients with rheumatoid arthritis who received immunosuppressive therapy: Evaluation of both HBsAg-positive and HBsAg-negative cohorts. *J Gastroenterol*. 2011;46:556–64.