

Súčasný trendy v liečbe psoriázy

The new trends in the treatment of psoriasis

Péč, J.¹, Urbanček, S.²

¹Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

²Dermatovenerologická klinika, Slovenská zdravotnícka univerzita, Fakultná nemocnica s poliklinikou F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

korešpondencia: jpec@uniba.sk

Súhrn

Autori uvádzajú najnovší pohľad na patogenézu a liečbu psoriázy. V patogenéze tohto ochorenia zohráva kľúčovú úlohu tzv. antigén prezentujúca bunka, ktorá produkuje interleukín 23, ktorý sa zdá byť kľúčovým regulátorom pre ostatné cytokíny, a tak aj pre rôzne bunkové populácie. Inhibítory interleukínu 23 ako guselkumab a rizankizumab sa javia ako najúčinnnejšie molekuly v liečbe psoriázy.

Kľúčové slová: biologická liečba psoriázy, sekukinumab, ixekizumab, guselkumab, rizankizumab

Abstract

The authors present the latest insight into the pathogenesis and treatment of psoriasis. In the pathogenesis of psoriasis plays a key role of the so-called an antigen presenting cell that produces interleukin 23, which appears to be the key regulator for other cytokines and thus for various cell populations. Interleukin 23 inhibitors such as guselkumab and rizankizumab appear to be the most effective molecules in the treatment of psoriasis.

Key words: biological treatment of psoriasis, secukinumab, ixekizumab, guselkumab, rizankizumab

Úvod

Psoriáza sprevádza človeka už od nepamäti – najstaršie dôkazy siahajú až do čias starého Egypta. Ako prvý zadefinoval psoriázu ako samostatné ochorenie v starovekom Ríme Galén v roku 150 nášho letopočtu. Ako špecifickú klinickú entitu však psoriázu zadefinoval až okolo roku 1809 Dr. Robert Willan.

Psoriáza je primárne zápalové kožné ochorenie s akútne-exantematickým alebo chronicko-stacionárnym priebehom na základe zdedenej dispozície s multifaktoriálnym alebo polygénym typom dedičnosti, kde veľmi dôležitú úlohu hrajú tzv. rizikové faktory spúšťajúce ochorenie. Kožné prejavy sú charakterizované zápalovo začervenanými, ostro ohraničenými ložiskami najrôznejšej konfigurácie s typickým striebrolesklým olupovaním. Erytemato-skvamózne kožné prejavy sa môžu obmedzovať na niekoľko ložísk, konfluovať do veľkých plôch alebo sa zriedkavo i univerzálne rozširujú. Okrem kože bývajú často postihnuté nechty. Ochorenie môže byť spojené s artropatiou a jeho priebeh je u každého pacienta rozdielny. Psoriáza postihuje od 1 % do 3 % populácie, obe pohlavia a všetky vekové skupiny rovnomerne, s výraznejším výskytom okolo 20. roka života a neskôr medzi 50. a 60. rokom života.

I cez obrovský pokrok v liečbe a zdravotnej starostlivosti nemali dlho pacienti so psoriázou veľké možnosti. Situácia sa zlepšila až s príchodom systémovej liečby, ale naozajstný zlom nastal až po uvedení biologickej liečby s rýchlym nástupom účinku, dobrým bezpečnostným profilom a dlhodobým zlepšením stavu a kvality života pacientov.

Súčasný s výskumom nových liekov pokračuje aj výskum etiopatogenézy psoriázy. V súčasnosti sa stále viac ukazuje významná úloha nešpecifickej imunity – dendritových, antigén prezentujúcich buniek (DC), ktoré sa uplatňujú tak pri vzniku, ako aj pri udržiavaní prejavov psoriázy. Interleukín 23 je pri psoriáze vo zvýšenej miere tvorený práve dendritovými bunkami, ale aj priamo keratinocyty. Cytokín IL-23 sa zdá byť kľúčovým regulátorom pre ostatné cytokíny, a tak aj pre rôzne bunkové populácie [1]. Ukazuje sa, že TNF už nie je v centre patogenézy, má však výraznú úlohu v psoriatickom zápale a navyše prispieva k stimulácii tvorby IL-23, ktorý smeruje T-lymfocyty (spoločne s IL-6 a TGFβ) k vývoju v Th17, čo je relatívne nedávno objavená subpopulácia T-helperov tvoriaca IL-22 a IL-17. Tieto dva cytokíny sú zvýšene prítomné v psoriatických prejavoch a sú priamo zodpovedné za proliferáciu, hyperpláziu epidermis a zápal pri psoriáze [1].

Biologická liečba psoriázy

Z biologických liekov sú na terapiu pacientov so stredne ťažkou až ťažkou psoriázou v súčasnej dobe EMA schválené lieky zo skupiny anti-TNF-α (infliximab, etanercept, adalimumab a certolizumab), anti-IL-12/23 (ustekinumab), anti-IL-17 (sekukinumab, ixekizumab, brodalumab a bimekizumab) a anti-IL-23 (guselkumab, tildrakizumab, rizankizumab). Tieto skupiny sa medzi sebou líšia predovšetkým mechanizmom účinku a spôsobom používania, ale aj rýchlosťou nástupu účinku a účinnosťou, a do istej miery aj profilom nežiaducich účinkov [2].

Prešlo niekoľko desaťročí od registrácie prvej anti-psoriatickej biologickej liečby a aj na Slovensku došlo k významnej zmene pravidiel preskripcie: všetky „biologiká“ dostupné na slovenskom trhu sa začali „decentralizovať“ a sú uvoľnené do dermatologických ambulancií mimo centier biologickej liečby. Pre pacientov to znamená zlepšenie dostupnosti, pre dermatológov možnosť pracovať s liekmi, ktorú im limitujúce indikačné obmedzenie doteraz neumožňovalo. Na Slovensku sú hrazené biologické lieky: adalimumab, etanercept, infliximab, ustekinumab, guselkumab v 1. línii biologickej liečby a certolizumab len pre ženy vo fertilnom veku. Sekukinumab, ixekizumab, brodalumab a rizankizumab sú hrazené v 2. línii biologickej liečby [3].

Biologická liečba prešla počas 16 rokov vývojom smerom k stále vyššej a vyššej účinnosti a bezpečnosti. Skúsenosti, veľké počty pacientov, posunutie účinnosti a bezpečnosti liečby do inej galaxie však naznačujú potrebu ďalších zmien.

Biologická liečba je indikovaná na liečbu stredne ťažkej až ťažkej psoriázy. Definícia stredne ťažkého, resp. ťažkého postihnutia je v závislosti od nástrojov hodnotenia rozličná. V nedávnej minulosti sa za stredne ťažkú psoriázu považovalo vo všeobecnosti pravidlo desiatky: PASI > 10, plocha postihnutia BSA > 10 % a index kvality života DLQI nad 10 [4, 5]. Dnes európske smernice EuroGuiDerm 2020 systémovej liečby stredne ťažkej až ťažkej psoriázy prevzali stanovisko International Psoriasis Council pre kategorizáciu závažnosti psoriázy a za kandidátov na systémovú liečbu psoriázy považujú pacientov, ktorí spĺňajú aspoň jeden z nasledujúcich parametrov: BSA > 10 % alebo postihnutie vizibilných/speciálnych oblastí tela alebo neúčinnosť lokálnej liečby [6, 7].

Hodnotenie jednotlivých položiek, ako sú erytém, infiltrácia, deskvamácia a postihnutá plocha odráža iba časť morfolologickej symptomatológie psoriázy. Fyzické, psychické, sociálne a ekonomické vplyvy psoriázy vyúsťujú do kumulatívnej stigmatizácie pacienta [8]. Multidimenzionálny charakter psoriázy však značne presahuje izolované postihnutie kože. Koncept stredne ťažkej a ťažkej psoriázy v talianskych odporúčaniach publikovaných v roku 2017 kalkuluje aj so silnými faktormi závažnosti psoriázy, ako lokalizácia ochorenia v problematických lokalitách (tvár, nechty, genitál), kožné symptómy ako bolesť a pruritus, vplyv na kvalitu života, vysoká aktivita ochorenia (novotvorba prejavov, či frekvencia relapsov) a výskyt komorbidít [9]. Index kvality života DLQI na Slovensku je súčasťou protokolu na non-biologickú liečbu, ale v žiadosti na biologickú terapiu zatiaľ absentuje.

Hodnotenia závažnosti psoriázy indexom PASI je štandardnou súčasťou každého protokolu klinickej štúdie, avšak podľa súčasných názorov, hodnotiace indexy závažnosti používané v bežnej praxi (PASI) často podceňujú závažnosť psoriázy, čo vedie k nedostatočnej liečbe, preto kritériom na začatie systémovej liečby má byť parameter, ktorý zohľadňuje požadovanú kvalitu života zo strany pacienta [7].

Účinnosť prvých „biologiká“ bola významne nižšia v porovnaní so súčasnými. Dolná hranica terapeutického cieľa bola PASI 50 a všeobecne bolo akceptované

dosiahnutie PASI 75. S týmto výsledkom sa v súčasnosti uspokojíme len v prípade komplikovaných, polymorbídnych pacientov. Niekoľko ostatných rokov je odporúčané väčšinou globálnych smerníc dosiahnutie terapeutického cieľa PASI ≤ 2 (PASI ≤ 3); DLQI < 2; PGA 0/1. Rozhodovacia schéma kalkuluje aj s pacientovou perspektívou – kvalitou života [10, 11, 12, 13].

PASI a kvalita života sú spojenými nádobami, ktoré sú u väčšiny psoriatikov navzájom previazané priamou úmerou. Práca Edson-Heredia et al. porovnávala kvalitu života pacientov podľa dosiahnutého PASI. Bol zistený štatisticky významný rozdiel v hodnote indexu DLQI 0-1 medzi pacientmi s dosiahnutým PASI 50-90 a v skupine pacientov s dosiahnutým PASI 90 a 100 (Tab. 1) [14].

Tab. 1 • Hodnota indexu DLQI v závislosti od dosiahnutého indexu PASI. PASI = Psoriasis Area and Severity Index, DLQI = Dermatology Life Quality Index

Skupina	PASI	DLQI 0 – 1 (%)
Skupina 1 (N=65)	PASI ≤ 75	12,7
Skupina 2 (N=16)	PASI 75 – 90	33,3
Skupina 3 (N=29)	PASI 90 – 100	79,3
Skupina 4 (N=32)	PASI 100	84,4

Inovatívne molekuly, ktoré sa na farmaceutickom trhu nedávno objavili, resp. objavajú v blízkej budúcnosti, pritom ponúkajú naozaj vysokú dlhodobú účinnosť pri veľmi dobrom bezpečnostnom profile (Tab. 2). Ide o inhibítory interleukínu 17 a inhibítory interleukínu 23.

Inhibícia IL-17. Cytokín, ktorý sa významne uplatňuje v patogenéze psoriázy, je interleukín 17. Interleukíny 17 (IL-17A až F) predstavujú skupinu výrazne prozápalovo pôsobiacich cytokínov (najsilnejší prozápalový účinok vykazuje IL-17A), ktoré sú vo zvýšených koncentráciách nachádzané v psoriatických léziách aj pri celom rade ďalších zápalových ochorení. Uvoľňované sú predovšetkým Th17 lymfocytmi, ale aj mastocytmi, neutrofilmi, dendritovými bunkami či keratinocytmi, a ich fyziologickou funkciou je aktivácia imunitnej odpovede proti bakteriálnym či mykotickým patogénom. Blokáda IL-17A preto môže viesť k vyššej vnímavosti k recidivujúcim stafylokokovým či kvasinkovým infekciám [2].

Sekukinumab je plne ľudská monoklonálna protilátka IgG1/κ, ktorá sa selektívne viaže na prozápalový cytokín interleukín 17A (IL-17A) a neutralizuje ho. Sekukinumab sa zameriava na IL-17A a inhibuje jeho interakciu s receptorom IL-17, ktorý je exprimovaný na rôznych typoch buniek vrátane keratinocytov. Dôsledkom je, že sekukinumab inhibuje uvoľňovanie zápalových cytokínov, chemokínov a mediátorov poškodenia tkanív a znižuje vplyv sprostredkovaný IL-17A na autoimunitné a zápalové ochorenia. Bezpečnosť a účinnosť sekukinumabu sa hodnotila v štyroch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných klinických skúšaniach fázy 3 u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou ložiskovou

psoriázou, ktorí boli kandidátmi na fototerapiu alebo systémovú liečbu (ERASURE, FIXTURE, FEATURE, JUNCTURE). Sekukinumab je indikovaný na liečbu stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy u detí a dospievajúcich vo veku od 6 rokov života, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu. Krátkodobá účinnosť (12. týždeň): *PASI 75: 76 – 87 %, PASI 90: 55 – 60 %, *DLQI 0/1: 56 %. Dlhodobá účinnosť (104. týždeň): *PASI 75: 88 %, PASI 90: 58 % [2].

Ixezumab je monoklonálna protilátka IgG4, ktorá sa s vysokou afinitou (< 3 pM) a špecificitou viaže na interleukín 17A (ako IL-17A aj IL-17A/F). Ixezumab je určený na liečbu stredne ťažkej až ťažkej ložiskovej psoriázy u dospelých pacientov, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu. Takisto je určený na liečbu stredne ťažkej až ťažkej ložiskovej psoriázy u detí vo veku od 6 rokov života a s hmotnosťou najmenej 25 kg a u dospievajúcich, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu. Krátkodobá účinnosť (16. týždeň): *PASI 75: 81 – 88 %, PASI 90: 65 – 72 %, *DLQI 0/1: 60 %. Dlhodobá účinnosť (60. týždeň): *PASI 75: 74 %, PASI 90: 57 %.

Inhibítory IL-23 [2]

Guselkumab je humánna monoklonálna protilátka (mAb) IgG1 λ , ktorá sa selektívne viaže na proteín interleukín 23 (IL-23) s vysokou špecifickosťou a afinitou. IL-23, regulačný cytokín, ovplyvňuje diferenciáciu, expanziu a prežívanie subpopulácií T buniek (napr. buniek Th17 a buniek Tc17) a podsúborov vrodenných imunitných buniek, ktoré predstavujú zdroje efektorových cytokínov, vrátane IL-17A, IL-17F a IL-22, riadiacich zápalové ochorenie. Preukázalo sa, že selektívne blokovanie IL-23 u ľudí tvorbu týchto cytokínov normalizuje [2].

Guselkumab je indikovaný na liečbu stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy dospelých, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu. Krátkodobá účinnosť (16. týždeň): *PASI 75: 86 – 91 %, PASI 90: 70 – 73 %, *IGA 0/1: 84 – 85 %, *DLQI: pokles o 11 bodov. Dlhodobá účinnosť (48. týždeň/156. týždeň): *PASI 75: 88 %/96 %, PASI 90: 76%/83 % *IGA 0/1: 80 %/82 % [2].

Rizankizumab je humanizovaná monoklonálna imunoglobulínová protilátka (IgG1), ktorá sa selektívne viaže s vysokou afinitou na podjednotku p19 ľudského cytokínu označovaného ako interleukín 23 (IL-23) bez väzby na IL-12 a inhibuje jeho interakciu s receptorovým komplexom IL-23. Rizankizumab je indikovaný na liečbu stredne ťažkej až ťažkej ložiskovej psoriázy u dospelých, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu. Krátkodobá účinnosť (16. týždeň): *PASI 75: 87 – 89 %, *PASI 90: 75 %, *sPGA 0/1: 84 – 88 %, *DLQI 0/1: 66 – 67 %. Dlhodobá účinnosť (52. týždeň): *PASI 75: 92 %, *PASI 90: 81 – 82 %, *sPGA 0/1: 53 – 86 %, *DLQI 0/1: 71 – 75 % [2]. Liek je indikovaný aj na liečbu dospelých so psoriatickou artritídou, ochorením. V prípade tejto indikácie sa podáva samostatne alebo s metotrexátom, ak liečba jedným alebo viacerými DMARDs liekmi nebola dostatočne účinná alebo spôsobuje neprijateľné vedľajšie účinky. Rizankizumab je dostupný vo forme naplnených injekčných striekačiek. Podáva sa injekčne pod kožu do oblasti, ktorá nie je postihnutá psoriázou, zvyčajne do stehna alebo brucha. Odporúčaná dávka je 150 mg. Prvé dve dávky 150 mg sa podávajú v odstupe štyroch týždňov a ďalšie dávky sa podávajú každých 12 týždňov. Rizankizumab je vysoko účinný selektívny IL-23 inhibítor s najlepšou účinnosťou a bezpečnosťou v triede [15], ktorý predstavuje zásadný pokrok v liečbe psoriázy. Obsiahly program klinických skúšaní fázy 3 pozostávajúci z priamych porovnávacích skúšaní voči placebo, adalimumabu, ustekinumabu a sekukinumabu preukázal účinnosť rizankizumabu ako liečby prinášajúcej prvotriednu klinickú odpoveď, rýchly nástup účinku, dlhšie trvanie odpovede na liečbu a celkovo zlepšené výsledky u pacientov. Bezpečnostný profil rizankizumabu bol porovnateľný s placebom a ustekinumabom, čo sa týka charakteristiky pacientov aj ochorenia v rozsiahlych programoch klinického vývoja psoriázy zahŕňajúcom > 2200 pacientov. Počas klinických skúšaní nebolo počas liečby rizankizumabom pozorované zvýšené riziko rozvoja depresí, závažných infekcií (vrátane TBC), MACE, závažných reakcií v mieste vpichu ani bolestivosti [16, 17].

Pri uvedených dobre dostupných možnostiach liečby sú PASI 90 a 100 reálne dosiahnuteľnými cieľmi.

Tab. 2 • Účinnosť novších biologík (PASI = Psoriasis Area and Severity Index, IGA = Investigator Global Assessment) [18, 19, 20, 21]

Liek	Skupina	PASI 90	PASI 100	IGA 0/1	Dĺžka sledovania	Zdroj
Sekukinumab	Anti-IL17	66,4 %	41 %	65,5 %	60 mesiacov	Bisonette
Ixezumab	Anti-IL17	73,2 %	55,3 %	72,8 %	14 mesiacov	Gordon
Guselkumab	Anti-IL23	82,1 %	49 %	82,4 %	48 mesiacov	Griffiths
Rizankizumab	Anti-IL23	81 %	60 %		12 mesiacov	Gordon

Koncept biologickej liečby ako prvolíniovej systémovej terapie nie je v najbližšom období v aktuálnych podmienkach na Slovensku reálny. EMA a FDA pritom zaradila 6 biologických liekov do prvej línie. EuroGuiDerm 2020 smernice zaradili do prvej línie biologickej liečby všetky

biologiká, ktoré majú schválenú EMA prvú líniu a do druhej línie zaradila biologiká, ktoré majú EMA schválenie až po využití konvenčnej liečby (infliximab, etanercept, ustekinumab). Zároveň tieto smernice odporúčajú, v prípade závažnej psoriázy iniciovať liečbu hneď biologickou

liečbou [6]. S prihliadnutím na celkovú záťaž ochorenia a medicínske argumenty tento koncept jednoznačne favorizujú: absencia orgánovej toxicity, vyššia účinnosť, priaznivý vplyv na komorbiditu ako psoriatická artritída, kardiovaskulárne riziká či psychické dôsledky dlhotrvajúcej nedostatočne kompenzovanej psoriázy [7, 22, 23]. Včasne indikovaná biologická liečba predstavuje teda prevenciu fyzického ireverzibilného poškodenia, či chronickej psychickej stigmatizácie [24]. Uvidíme, v akom časovom horizonte sa podarí uvedený koncept implementovať do našej reálnej klinickej praxe.

Zostáva veriť, že presvedčivé klinické dáta a dlhoročné skúsenosti s biologickou liečbou budú dostatočnými argumentami na úpravu indikačných a preskripčných obmedzení. Konečným cieľom je naplnenie lekárovej aj pacientovej perspektívy. Je jasné, že problém má okrem medicínskej stránky aj iné, najmä ekonomické aspekty. Rozhodnutie zostane nakoniec v rukách kompetentných.

Tretia línia biologickej liečby psoriázy v podmienkach Slovenskej republiky

Príchod biologických liekov výrazne zlepšil liečbu psoriázy a psoriatickej artritídy. V súčasnosti je k dispozícii niekoľko biologických liekov na liečbu psoriázy a ďalšie sa pripravujú.

Biologická liečba 1. a 2. línie pre liečbu stredne závažnej až závažnej psoriázy je na Slovensku upravená na základe indikačných obmedzení Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky. Dostupné dôkazy o tretích líniah liečby sú v súčasnosti veľmi skromné a pochádzajú z niekoľkých čiastkových analýz a pozorovacích štúdií.

Pri každom zlyhaní liečby je nevyhnutné prehodnotiť ciele liečby, ktoré sa čoraz viac individualizujú. Z týchto skutočností vyplýva potreba preskúmať a vyhodnotiť aktuálne zastúpenie najčastejšej biologickej liečby vo vybraných líniah liečby stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy v podmienkach bežnej terapeuticko-praxe. To je dôvod, prečo bol realizovaný celoslovenský prieskum metódou takzvaného Delphi panelu.

Metóda Delphi je štruktúrovaná komunikačná technika alebo metóda, pôvodne vyvinutá ako systematická, interaktívna metóda prognózovania, ktorá sa opiera o panel expertov. Neskôr sa začala využívať aj pri rozhodovaní a riešení rôznych problémov.

Expertnú analýzu s pomocou tejto predikčnej metódy sme realizovali vo všetkých slovenských centrách, ktoré sa špecializujú na biologickú liečbu psoriázy. Delphi panel pozostával celkovo zo 7 odborníkov v oblasti dermatovenerológie, pričom z každého centra to bol jeden lekár s najvyšším počtom pacientov so stredne závažným a závažným stupňom psoriázy. Celkový počet zúčastnených dospelých pacientov s psoriázou bol spolu 2.620. Respondenti na prieskume participovali dobrovoľne a ich vzájomná anonymita bola striktno dodržaná, a to aj po skončení prieskumnej štúdie.

Odborníci zo slovenských centier biologickej liečby psoriázy vyplnili dotazníky v dvoch kolách. Po každom kole osoba zodpovedná za priebeh procesu poskytla všetkým zúčastneným anonymný súhrn prognóz a názorov expertov z predchádzajúceho kola. Počas tohto procesu sa rozsah odpovedí zúžil a skupina sa ocitla na ceste ku konsenzu.

Zber, validácia a kompletizácia údajov prebiehala v mesiacoch január 2022, následne sa výsledky štatisticky spracovali a analyzovali. Výsledky dvojkoľového Delphi panelu expertov zo slovenských centier biologickej liečby psoriázy potvrdili, že najčastejšími liečebnými alternatívami v tretej línii biologickej liečby stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy v podmienkach bežnej terapeuticko-praxe u dospelých pacientov sú:

3. línia

1. rizankizumab 150 mg
2. brodalumab 210 mg
3. ixekizumab 80 mg

Záver

Biologická liečba významným spôsobom ovplyvňuje aj tie najťažšie formy psoriázy s významným zlepšením kvality života. Široké spektrum biologík umožňuje optimalizovať liečbu psoriázy so zreteľom na psoriázu ďalších asociovaných ochorení.

Literatúra

1. Gooderham MJ, et al. Shifting the focus - the primary role of IL-23 in psoriasis and other inflammatory disorders, *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 Jul;32(7):1111-1119.
2. Cetkovská P, et al. Současný stav moderní léčby psoriázy – aktualizovaná doporučení ČDS JEP k cílené léčbě závažné chronické psoriázy, *Čes-slov Derm*, 94, 2019, No. 4, 133-188.
3. Zoznam kategorizovaných liekov, MZ SR, <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202202>
4. Robinson A, Kardos M, Kimball AB. Physician Global Assessment (PGA) and Psoriasis Area and Severity Index (PASI): why do both? A systematic analysis of randomized controlled trials of biologic agents for moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66, 369-375.
5. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CE, Nast A, Franke J, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res*. 2011, 303, 1-10.
6. Nast A, et al. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris - Part 1: treatment and monitoring recommendations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Nov;34 (11):2461-2498.

7. Strober B, et al. Recategorization of psoriasis severity: Delphi consensus from the International Psoriasis Council, *J Am Acad Dermatol*, January 2020.
8. Augustin M. Cumulative life course impairment: identifying patients at risk, *Curr Probl Dermatol*. 2013;44:74-81.
9. Gisondi P, Altomare G, Ayala F, Bardazzi L, Bianchiet A, et al. Italian guidelines on the systemic treatments of moderate-to-severe plaque psoriasis *JEADV* 2017, 31, 774-790.
10. Puig L. PASI-90 response: the new standard in therapeutic efficacy for psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29: 645-648.
11. Strober B, Papp KA, Lebwohl M, et al. Clinical meaningfulness of complete skin clearance in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2016; 75: 77-82.
12. Smith C, et al. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2017, *Br J Dermatol* 2017;177: 628-636.
13. Menter A, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics *J Am Acad Dermatol* 2019;80:1029-1072.
14. Edson-Heredia E, Sterling KL, Alatorre CI, Cuyun Carter G, Paczkowski R, Zarotsky V, Maeda-Chubachi T.: Heterogeneity of response to biologic treatment: perspective for psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2014, 134:18-23.
15. Armstrong AW. Long-Term Benefit–Risk Profiles of Treatments for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Network Meta-Analysis, *J Am Acad Dermatol*. 2019 Apr;80(4):1029-1072.
16. Lebwohl MG, et al. Impact of Risankizumab on PASI-90 and DLQI 0/1 Duration in Moderate-to-Severe Psoriasis: A Post Hoc Analysis of Four Phase 3 Clinical Trials, *Dermatol Ther (Heidelb)*, August 30, 2021.
17. SPC lieku Skyrizi, https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=1347D; <https://www.ema.europa.eu/eng>
18. Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA, Langley RG, Luger T, et al. Phase 3 Trials of Ixekizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *N Engl J Med* 2016, 375, 345-356.
19. Bissonnette R, Luger T, Thaçi D, Toth D, Lacombe A, Xia S, Mazur R, Patekar M, Charef P, Milutinovic M, Leonardi C, Mrowietz U: Secukinumab demonstrates high sustained efficacy and a favourable safety profile in patients with moderate-to-severe psoriasis through 5 years of treatment (SCULPTURE Extension Study). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018, 32, 1507-1514.
20. Griffiths CEM, Papp KA, Kimball AB, Randazzo B, Song M, Li S, Shen YK, Blauvelt A. Long-Term Efficacy of Guselkumab for the T. Treatment of Moderate-to-Severe Psoriasis: Results from the Phase 3 VOYAGE 1 Trial Through Two Years. *J Drugs Dermatol*. 2018, 17, 826-832.
21. Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, Augustin M, Blauvelt A, et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. *Lancet* 2018, 392, 650-661.
22. Elnabawi YA, Dey AK, Goyal A, Groenendyk JW, Chung JH, Belur AD, Rodante J. Coronary artery plaque characteristics and treatment with biologic therapy in severe psoriasis: results from a prospective observational study. *Cardiovasc Res*. 2019, 115, 721-728.
23. D'Angelo S, Tramontano G, Gilio M, Leccese P, Olivieri I. Review of the treatment of psoriatic arthritis with biological agents: choice of drug for initial therapy and switch therapy for non-responders *Open Access Rheumatol*. 2017; 9: 21-28.
24. Frieder J, Kivelevitch D, Fiore CT, Saad S, Menter A. The impact of biologic agents on health-related quality of life outcomes in patients with psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018, 14, 1-19.