

Biologická liečba chronickej ložiskovej psoriázy – prehľad inovatívnej liečby

The biologic treatment of chronic plaque psoriasis – a review of innovative drugs

Hurtová, T.^{1,2}, Krošláková, B.^{1,3}, Kalabová, Z.¹, Holečková, B.¹, Vorčáková, K.¹

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

²Klinika infektológie a cestovnej medicíny, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

³Klinika detí a dorastu, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: tpecova@gmail.com

Súhrn

Autori prinášajú prehľad etiopatogenézy a dostupnej inovatívnej liečby v dermatológii v indikácii chronická ložisková psoriáza. Etiopatogenetický význam cytokínov pri psoriatickom zápale sa odráža v terapii pri cielej blokade daných cytokínov a potlačení symptómov ochorenia.

Kľúčové slová: psoriáza, biologická liečba

Abstract

The authors present a review of etiopathogenesis and available innovative drugs in dermatology for the treatment of chronic plaque psoriasis. Etiopathogenetic importance of the cytokines in psoriatic inflammation is reflected in therapeutic blocking of cytokines and suppression of the signs and symptoms of the disease.

Key words: psoriasis, biologic treatment

Úvod

Psoriáza je definovaná ako primárne zápalové ochorenie kože s akútne-exantematickým alebo chronicko-stacionárnym priebehom na základe zdedenej dispozície [1]. Kožné prejavy sú charakterizované zápalovo začervenanými, ostro ohraničenými ložiskami najrôznejšej konfigurácie s typickým striebrostolesklým olupovaním. Erytematoskvamózne kožné prejavy sa môžu obmedzovať na niekoľko ložísk, konfluovať do veľkých plôch alebo sa zriedkavo i univerzálne rozširujú [1]. Manifestácia ochorenia a stupeň postihnutia sú závislé od mnohých faktorov alebo ich kombinácií, asi 60 % prípadov prebieha asymptomaticky, z toho 20 % subklinicky a 40 % manifestčne. Priebeh býva zvyčajne chronicko-stacionárny so stabilizovaným klinickým obrazom, alebo akútne-exantematický [2].

Etiopatogenéza a liečba psoriázy

Podľa aktuálnych poznatkov postupne došlo k modifikácii definície ochorenia. V súčasnosti sa na psoriázu nazerá ako na geneticky naprogramovanú

patologickú interakciu medzi bunkami kože, bunkami imunitného systému a biologickými signálnymi molekulami, vyvolanú environmentálnymi stimulmi. Počas imunitnej odpovede bunkového typu sú T lymfocyty typu 1 (Th1) a typu 17 (Th17) aktivované interleukínom 12 (IL12) a interleukínom 23 (IL23), ktoré sú produkované antigén-prezentujúcimi bunkami (APC) v koži. Prostredníctvom cytokínov dochádza pri psoriáze k chronickej inflamácii a zmenenej epidermálnej hyperproliferácii, diferenciácii, apoptóze a neoangiogenéze a charakteristickému klinickému obrazu lézií [3].

Pri patofyziológii psoriázy sa podieľa v súčinnosti vrodenej aj získanej imunita. Oba systémy sú prepojené, môžu iniciovať, podporovať aj ukončiť imunitné mechanizmy zodpovedné za zápalovú odpoveď. Typ zápalovej odpovede dokážu meniť podielom pomocných T lymfocytov (T helperov) typu 1 (Th1), typu 2 (Th2) a typu 17 (Th17). **Th1** odpoveď je zodpovedná za bunkovú imunitnú odpoveď a ochranu pred intracelulárnymi baktériami a vírusmi. **Th2** odpoveď podporuje humorálnu odpoveď, tvorbu IgE, eozinofíliu, maturáciu mastocytov a ochranu pred extracelulárnymi parazitmi a helmintami.

Th17 odpoveď zohráva úlohu pri bunkami sprostredkovanej imunitnej odpovedi a autoimunitnej odpovedi. Ako spoločné efektorové molekuly pre vrodenú aj získanú imunitu fungujú chemokíny a cytokíny [3, 4].

Cytokíny sú nízkomolekulárne glykoproteíny fungujúce ako signály vedúce k vzniku zápalu, rozvoju obranných mechanizmov, oprave a remodelácii tkanív, fibróze, angiogenéze a obmedzeniu nádorového rastu. Cytokíny sú tvorené bunkami imunitného systému (lymfocyty, makrofágy), ako aj inými typmi buniek, napríklad endoteliálnymi bunkami a keratinocytmi. Podľa účinku ich rozdeľujeme na prozápalové cytokíny (IL-1, IL-2, IL-17, IFN- γ , TNF- α) a protizápalové cytokíny (IL-4, IL-10). Relatívna prevaha Th1 prozápalových cytokínov alebo nedostatok Th2 protizápalových cytokínov vedie k lokálnemu zápalu a vstupu ďalších buniek imunitného systému, ktoré produkujú ďalšie cytokíny. Bludný kruh zápalu potom vedie k vzniku klinického prejavu – psoriatického plaku. Psoriatické lézie sú charakterizované prevahou Th1 typu cytokínov (IL-2, IFN- γ , TNF- α , TNF- β) nad cytokínmi typu Th2 (IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13) a zvýšením hladín Th17 cytokínov. NK bunky stimulované keratinocytmi nadmerne exprimujúcimi CD1d zvyšujú tvorbu prozápalového IFN- γ bez vplyvu na protizápalový IL-4. V psoriatických plakoch sú navyše okrem T bunkovej produkcie cytokínov zdrojom aj APC, ktoré tvoria IL-18, IL-23 a TNF- α . IL-18 a IL-23 stimulujú Th1 bunky k tvorbe IFN- γ a IL-23 stimulujú Th17 bunky. Z uvedeného vyplýva, že v psoriatickej koži prevláda Th1 a Th17 typ zápalovej odpovede [3, 5].

Tumor nekrotizujúci faktor α (TNF- α) je považovaný za hlavný prozápalový cytokín vrodenej imunitnej odpovede vzhľadom na jeho početné zdroje a cieľové štruktúry. Funkčnou úlohou TNF- α pri psoriáze je expresia adhézných molekúl (intercelulárna adhézna molekula 1 (ICAM-1) a E-selektín), angiogenéza prostredníctvom vaskulárnych endoteliálnych rastových faktorov, syntéza prozápalových molekúl (IL-1, IL-6, IL-8 a jadrový faktor kappa beta) a hyperproliferácia keratinocytov vďaka vazoaktívnemu intestinálnemu peptidu. Imunomediátory blokujúce TNF- α – infliximab, etanercept a adalimumab – majú výrazný terapeutický efekt pri liečbe psoriázy [3, 6].

V procese psoriatického zápalu bola identifikovaná nová skupina pomocných T buniek – Th17 bunky, produkujúce cytokín **IL-17**. Tvoria sa za pomoci **IL-23** produkovaného dendritickými bunkami, ich povrchový marker je CD161 [16]. IL-23 je cytokín zdieľajúci podjednotku p40 s IL-12 a u ľudí aj v murínnych modeloch bol spájaný s autoimunitnými ochoreniami. Je potrebný na správny vývoj Th17 buniek z CD4⁺ T bunkovej populácie, po predchádzajúcej expozícii transformačnému rastovému faktoru beta 1 v spojení s ďalšími prozápalovými cytokínmi. IL-23 mRNA sa tvorí vo vyššom množstve v psoriatických ložiskách oproti zdravej koži. Terapeutická imunomodulácia IL-23 je spojená s vysokou účinnosťou na prejavy psoriázy [3, 4, 7, 8].

Biologická liečba

Biologická liečba je indikovaná na liečbu stredne ťažkej až ťažkej chronickej ložiskovej psoriázy u pacientov s nedostatočnou odpoveďou na konvenčnú systémovú liečbu. Kandidát na biologickú liečbu dosahuje skóre PASI (Psoriasis Area Severity Index) > 10, BSA (Body Surface Area) > 10 % a DLQI (Dermatology Life Quality Index) > 10. Podľa aktuálnych EuroGuiDerm smerníc z roku 2020 sa hodnotenie závažnosti mení a uprednostňuje sa rozpoznávanie pacientov, ktorí sú **kandidáti na lokálnu a systémovú liečbu**, pričom kandidát na systémovú liečbu dosahuje BSA > 10, má postihnuté špecifické oblasti alebo nedosiahol terapeutickú odpoveď na lokálnej liečbe [9]. Ako terapeutická odpoveď systémovej liečby bolo dlhodobou akceptované zlepšenie PASI o 75 %, v súčasnosti sa s príchodom nových terapeutických modalít za efektívnu liečbu považuje dosiahnutie PASI 90 alebo PASI 100, postupne sa prechádza od dosiahnutia percentuálneho zlepšenia ku konkrétnym cieľom (PASI $\leq$ 2, DLQI < 2, dosiahnutie takmer čistej až čistej kože) [9].

Prehľad dostupnej biologickej liečby

Infliximab

Infliximab je chimerická IgG1 monoklonálna protilátka proti cytokínu TNF- α . Neutralizuje solubilný TNF- α a blokuje TNF- α viazaný na membrány. Dokáže fixovať komplement a indukuje komplementom mediovanú cytotoxicitu in vitro v geneticky modifikovaných bunkách s expresiou vysokého množstva TNF na povrchu. Podľa SPC lieku sa podáva 5 mg/kg intravenóznou infúziou nasledované ďalšími infúziami v dávke 5 mg/kg a to 2 týždne a 6 týždňov po prvej infúzii a potom každých 8 týždňov [10, 11].

Medzi možné nežiaduce účinky sa zaraďujú infúzne reakcie ako najčastejší dôvod ukončenia liečby. V klinických skúšaniach sa objavili u 18 % pacientov liečených infliximabom oproti 5 % pacientov liečených placebo. Väčšina infúzných reakcií bola mierna až stredne závažná a zahŕňala symptómy ako začervenanie, pruritus, zimnicu, triašku, bolesť hlavy a urtikáriu. Závažné infúzne reakcie ako anafylaktická reakcia, záškľby a hypersenzitívne reakcie podobné sérovej chorobe sa objavili u menej než 1 % pacientov. Pri ľahkých až stredne závažných reakciách je možná premedikácia s perorálnymi antihistaminikami, paracetamolom a/alebo glukokortikosteroidmi [10, 11].

Etanercept

Etanercept je dimerický, plne humánný fúzny proteín produkovaný ovariálnymi bunkami čínskeho škrečka, ktorý pozostáva z dvoch ligand viažucich domén p75 TNFR fúzovaného s Fc fragmentom ľudského IgG1. Etanercept sa viaže na solubilný aj na membrány naviazaný TNF- α a zabraňuje tak väzbe cytokínu na

receptor. Dokáže viazať až dve TNF molekuly naraz, a má asi 100-krát vyššiu afinitu pre TNF- α ako TNF-receptor. Podľa SPC lieku je odporúčaná dávka 25 mg dvakrát týždenne alebo 50 mg jedenkrát týždenne, alternatívne sa môže podávať dávka 50 mg dvakrát týždenne až po dobu 12 týždňov a následne v prípade potreby 25 mg dvakrát týždenne alebo 50 mg jedenkrát týždenne [11, 12].

Adalimumab

Adalimumab je plne humánna monoklonálna protilátka triedy IgG1. Bráni priamej interakcii TNF- α s TNF receptormi. Podobne ako infliximab dokáže lyzovať bunky, ktoré exprimujú na povrchu TNF- α . Podľa SPC lieku je odporúčaná úvodná dávka 80 mg podaných subkutánne, po uplynutí jedného týždňa sa podáva 40 mg subkutánne každé dva týždne. Po 16-tich týždňoch môžu mať pacienti s nedostatočnou odpoveďou na dávku 40 mg každé dva týždne prínos zo zvýšenia dávkovania na 40 mg každý týždeň alebo 80 mg každý druhý týždeň [11, 13].

Certolizumab pegol

Certolizumab pegol je Fab' fragment rekombinantnej, humanizovanej protilátky proti tumor nekrotizujúcemu faktoru alfa (TNF- α) získaný z *Escherichia coli* a konjugovaný s polyetylén glykolom (PEG). Certolizumab pegol je unikátny medzi biologikami vďaka neprítomnosti Fc fragmentu, čomu vďaka za farmakokinetické výhody, predovšetkým minimálny transfer cez placentu a nízku relatívnu dávku pre dieťa počas dojčenia spolu s nízkou orálnou biodostupnosťou. Podľa SPC lieku je odporúčaná začiatková dávka 400 mg subkutánne v 0., 2. a 4. týždni s udržiavacou dávkou 200 mg každé 2 týždne, dávka 400 mg každé 2 týždne sa môže zväziť u pacientov s nedostatočnou odpoveďou [14].

Sekukinumab

Sekukinumab je rekombinantná, plne humánna monoklonálna protilátka, selektívna proti interleukínu 17A, kľúčovému cytokínu v etiopatogenéze psoriázy. Podľa SPC lieku je odporúčaná dávka 300 mg podávaných subkutánnou injekciou so začiatkovými dávkami v 0., 1., 2., 3., a 4. týždni, po ktorých nasledujú mesačné udržiavacie dávky – 300 mg podaných ako dve 150 mg subkutánne injekcie [15]. Pre možný rozvoj alebo exacerbáciu Crohnovej choroby sa u pacientov so psoriázou a Crohnovou chorobou odporúča zväziť iné biologikum, než je sekukinumab [9].

Ixekizumab

Ixekizumab je rekombinantná humanizovaná monoklonálna protilátka proti interleukínu 17 s rýchlym nástupom účinku. Podľa SPC lieku je odporúčaná dávka 160 mg v subkutánnej injekcii v 0. týždni, po ktorom nasleduje 80 mg subkutánne v 2., 4., 6., 8., 10. a 12. týždni, a následne sa podávajú udržiavacie dávky 80 mg každé štyri týždne [16]. Pre možný rozvoj

a exacerbáciu Crohnovej choroby sa odporúča opatrnosť pri preskripcii u pacientov so zápalovými črevnými ochoreniami [9].

Brodalumab

Brodalumab je humánna monoklonálna protilátka blokujúca IL-17 receptor A, tým aj IL-17A, IL-17F, IL-17A/F a IL-25. Podľa SPC lieku je odporúčaná dávka 210 mg podaných subkutánne v 0., 1. a 2. týždni, po čom nasleduje udržiavacia dávka 210 mg subkutánne každé 2 týždne [17]. Pre možný rozvoj a exacerbáciu Crohnovej choroby sa odporúča opatrnosť pri preskripcii u pacientov so zápalovými črevnými ochoreniami [9].

Bimekizumab

Bimekizumab je humanizovaná monoklonálna IgG1 protilátka neutralizujúca IL-17A a IL-17F. Obe izoformy zdieľajú rovnaký receptorový komplex (IL17RA a ILRC), prostredníctvom ktorého indukujú analogickú prozápalovú génovú expresiu v keratinocytoch. Bimekizumab bol schválený na liečbu stredne ťažkej až ťažkej ložiskovej psoriázy u dospelých, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu, v plánovanej dávke 320 mg (2 subkutánne injekcie po 160 mg) v 0., 4., 8., 12., 16. týždni a každých 8. týždňov [18].

Ustekinumab

Ustekinumab je plne humánna monoklonálna IgG1 protilátka s vysokou afinitou a špecificitou voči spoločnej p40 podjednotke pre IL-12 a IL-23, čím bráni interakciám s IL-12R β 1 a inhibuje aktivitu oboch cytokínov. Podľa SPC lieku je odporúčaná dávka 45 mg podaných subkutánne s ďalším podaním 45 mg o 4 týždne a následne pokračuje udržiavacia dávka 45 mg každých 12 týždňov. U pacientov s hmotnosťou nad 100 kg sa podáva úvodná dávka 90 mg subkutánne, po čom nasleduje dávka 90 mg o 4 týždne neskôr a následne pokračuje udržiavacia liečba v dávke 90 mg subkutánne každých 12 týždňov [19].

Guselkumab

Guselkumab je plne humánna monoklonálna protilátka triedy IgG1 λ , ktorá viaže interleukín 23 a blokuje tak väzbu a signalizáciu IL-23 cez jeho receptor. Selektívna blokáda IL-23 v rámci osi IL-23/Th17 je kľúčová v rámci etiopatogenézy psoriázy. Podľa SPC lieku je odporúčaná úvodná dávka 100 mg subkutánne v 0. a 4. týždni, a následne pokračuje udržiavacia dávka 100 mg subkutánne každých 8 týždňov [20].

Risankizumab

Risankizumab je humanizovaná monoklonálna IgG1 protilátka viažuca sa na p19 podjednotku interleukínu 23, kľúčového cytokínu v etiopatogenéze psoriázy. Podľa SPC lieku je odporúčaná dávka 150 mg podávaná subkutánnou injekciou v 0. týždni, 4. týždni a následne sa podáva udržiavacia dávka 150 mg subkutánne každých 12 týždňov [21].

Tildrakizumab

Tildrakizumab je humanizovaná monoklonálna protilátka (mAb), ktorá selektívne cieľi na podjednotku p19 interleukínu IL-23, čím inhibuje os IL-23/IL-17. Odporúčaná dávka je 100 mg podaná subkutánnou injekciou v 0. a 4. týždni a následne každých 12 týždňov. U pacientov so zvýšenou záťažou ochoreniami alebo u pacientov s telesnou hmotnosťou nad 90 kg môže 200 mg dávka na základe uváženia lekára poskytnúť vyššiu účinnosť [22].

Apremilast

Apremilast je perorálne podávaná malá molekula selektívne inhibujúca fosfodiesterázu 4 (PDE4). Apremilast cez inhibíciu PDE4 inhibuje konverziu

cyklického adenosínmonofosfátu (cAMP) na AMP a tým vedie k downregulácii zápalovej odpovede pri zníženej expresii prozápalových cytokínov a zvýšenej expresii protizápalových cytokínov. Podľa SPC lieku je odporúčaná dávka 30 mg dvakrát denne, podaná perorálne ráno a večer s približne 12-hodinovým odstupom nezávisle od príjmu potravy. Vyžaduje sa začiatková titrácia, po začiatkovej titrácii sa už nevyžaduje retitracia [23]. Súčasné podávanie silných induktorov enzýmu CYP3A4 (rifampicín, fenobarbital, karbamazepín, fenytoín) s apremilastom sa neodporúča pre možný pokles účinnosti apremilastu [9].

Tabuľka 1 • Prehľad dostupných biologík

Názov	Trieda	Cieľ	Molekulová štruktúra	IGTyp
Etanercept	TNF- α inhibítor	TNF- α	Dimér chimérického proteínu pripraveného fúziou receptora a Fc fragmentu	–
Infliximab	TNF- α inhibítor	TNF- α	Chimérická monoklonálna protilátka	IgG ₁
Adalimumab	TNF- α inhibítor	TNF- α	Humánna monoklonálna protilátka	IgG ₁
Certolizumab pegol	TNF- α inhibítor	TNF- α	Fab' fragment rekombinantnej, humanizovanej monoklonálnej protilátky	–
Ustekinumab	IL-12/23 inhibítor	p40 podjednotka	Humánna monoklonálna protilátka	IgG ₁
Sekukinumab	IL-17A inhibítor	IL-17A	Humánna monoklonálna protilátka	IgG ₁
Ixekizumab	IL-17A inhibítor	IL-17A	Humanizovaná monoklonálna protilátka	IgG ₄
Brodalumab	IL-17 inhibítor	IL-17 receptor	Humánna monoklonálna protilátka	IgG ₂
Bimekizumab	IL-17 inhibítor	IL-17A, IL-17F	Humanizovaná monoklonálna protilátka	IgG ₁
Guselkumab	IL-23 inhibítor	IL-23	Humánna monoklonálna protilátka	IgG ₁ λ
Risankizumab	IL-23 inhibítor	IL-23	Humanizovaná monoklonálna protilátka	IgG ₁
Tildrakizumab	IL-23 inhibítor	IL-23	Humanizovaná monoklonálna protilátka	IgG ₁ κ

**Obr. 1 •** Pacient pred biologickou liečbou**Obr. 2 •** Pacient na biologickej liečbe (po 2 mesiacoch liečby)

Literatúra

1. BRAUN-FALCO O, PLEWIG G, WOLFF HH., et al. Dermatológia a venerológia. Osveta, Martin. ISBN 80-8063-080-1.
2. VAŠKŮ V. Psoriáza, 2. vydanie. Praha: Maxdorf, 2020. ISBN 978-80-7345-638-2.
3. HUGH JM, WEINBERG JM. Update on the pathophysiology of psoriasis. *Cutis*. 2018, 102(suppl 5), 6-12.
4. DI CESARE A, DI MEGLIO P, NESTLE F. The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2009, 129, 1339-1350.
5. TREFZER U, HOFMANN M, STERRY W, et al. Cytokine and anticytokine therapy in dermatology. *Expert Opin Biol Ther*. 2003, 3, 733-743.
6. OH C, DASK K, GOTTLIEB A. Treatment with anti-tumour necrosis factor alpha (TNF-alpha) monoclonal antibody dramatically decreases the clinical activity of psoriasis lesions. *J Am Acad Dermatol*. 2000, 42, 829-830.
7. MANEL N, UNUMATZ D, LITTMAN DR. The differentiation of human T(H)-17 cells requires transforming growth factor-beta and induction of the nuclear receptor RORgammat. *Nat Immunol*. 2008, 9, 641-649.
8. CHAN JR, BLUMENSCHN W, MURPHY E., et al. IL-23 stimulates epidermal hyperplasia via TNF and IL-20 R2-dependent mechanisms with implications for psoriasis pathogenesis. *J Exp Med*. 2006, 203, 2557-2587.
9. NAST A, SMITH C, SPULS PI, et al. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – Part 1: treatment and monitoring recommendations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020, 34, 2461-2498.
10. GOTTLIEB AB, EVANS R, Li S, et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2004, 51(4), 534-542.
11. WOLVERTON SE. 2013. Comprehensive dermatologic drug therapy. Third Edition. Elsevier Saunders. ISBN 978-1-4377-2003-7.
12. LEONARDI C, POWERS J, MATHESON R, et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med*. 2003, 349, 2014-2022.
13. SAURAT JH, STINGL G, DUBERTRET L., et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol*. 2008, 158(3), 558-566.
14. LEE A, SCOTT LJ. Certolizumab pegol: a review in moderate to severe plaque psoriasis. *BioDrugs*. 2020, 34(2), 235-244.
15. BODEMER C, KASZUBA A, KINGO K, et al. Secukinumab demonstrates high efficacy and a favourable safety profile in paediatric patients with severe chronic plaque psoriasis: 52-week results from a Phase 3 double-blind randomized, controlled trial. *J Eur Acad Dermatovenereol*. 2021, 35, 938-947.
16. CRAIG S, WARREN RB. Ixekizumab for the treatment of psoriasis: up-to-date. *Expert Opin Biol Ther*. 2020, 20(6), 549-557.
17. GALLUZZO M, D'ADAMIO S, BIANCHI L, et al. Brodalumab for the treatment of psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016, 12(12), 1255-1271.
18. RUGGIERO A, POTESIO L, CAMELA E, et al. Bimekizumab for the treatment of psoriasis: a review of the current knowledge. *Psoriasis: Targets and Therapy*. 2022, 12, 127-137.
19. LEONARDI C, KIMBALL AB, PAPP KA, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX-1). *Lancet*. 2008, 371(9625), 1665-1674.
20. REICH K, ARMSTRONG AW, FOLEY P, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the Phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2017, 76(3), 418-431.
21. GORDON KB, STROBER B, LEBOWHL M, et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2018, 392(10148), 650-661.
22. FRAMPTON JE. Tildrakizumab: a review in moderate-to-severe plaque psoriasis. *Am J Clin Dermatol*. 2019, 20(2), 295-306.
23. KEATING GM. Apremilast: a review in psoriasis and psoriatic arthritis. *Drugs*. 2017, 77(4), 459-472.