

## Az interleukin-17 gátlás alkalmazása a psoriasis kezelésében

### Inhibition of interleukin-17 in the treatment of psoriasis

GYULAI ROLLAND DR.

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika,  
Pécs, Magyarország

#### ÖSSZEFOGLALÁS

Az interleukin (IL-)17 családba tartozó citokinek gátlására nemrégiben három új monoklonális antitest típusú gyógyszer került klinikai vizsgálatra, illetve az Európai Gyógyszerügyi Hatóság (European Medicines Agency) a közelmúltban psoriasis kezelésére törzkönyvezte az első IL-17A ellenes antitestet, a szekukinumabot. Az IL-17 citokin család és az úgynevezett T helper (TH)17 sejtek ismerete ezért napjainkra már a klinikai gyakorlat szempontjából is elengedhetetlenné vált. A közlemény röviden összefoglalja az IL-17 citokinek és a TH17 sejtek fiziológiás funkcióit, illetve gyulladásos immunbetegségekben (pl. psoriasis) betöltött kóros szerepét, valamint bemutatja az IL-17 gátlás psoriasisban történő klinikai alkalmazásáról összegyűlt eredményeket.

#### Kulcsszavak:

psoriasis, interleukin-17 - szekukinumab - ixekizumab - brodalumab

#### SUMMARY

Recently, three new monoclonal antibodies targeting the interleukin (IL) 17 pathway entered clinical evaluation programs, and the European Medicines Agency recently approved secukinumab, the first anti-IL-17A antibody, for the treatment of moderate-to-severe psoriasis. Therefore, clinicians should be familiar with the IL-17 cytokine family and the so called T helper (TH)17 cells. This review summarizes the current knowledge on the physiological and pathogenic roles of IL-17 and TH17 cells in certain immune mediated diseases (e.g. psoriasis), and presents the available evidence on the use of IL-17 inhibitors in the treatment of psoriasis.

#### Keywords:

psoriasis, interleukin-17 - secukinumab - ixekizumab - brodalumab

#### AZ IL-17 CITOKIN CSALÁD ÉS A TH17 SEJTEK

Az IL-17A nevű citokint több, mint 20 évvel ezelőtt, 1993-ban fedezték fel. Az IL-17 család azóta további citokinekkel bővült, jelenleg 6 tagot számlál (IL-17A-F). Az IL-17B, IL-17C és IL-17D citokinekről viszonylag kevés ismerettel rendelkezünk, az IL-17E-t átnevezték IL-25-té, míg az IL-17F sok tekintetben hasonlít az IL-17A-ra. Az IL-17 citokin család felfedezése végső soron egy új T-sejt típus, az úgynevezett T helper (TH)17 sejtek azonosításához is vezetett. A TH17 sejtek által termelt citokinek (IL-17 mellett főként IL-21 és IL-22) jelentősen különböznek a TH1 és TH2 sejtek citokin mintázatától. A naív T sejtekből IL-1 $\beta$ /IL-23 stimuláció hatására képződő TH17 sejtek elsődleges funkciója az extracelluláris patogének és gombák elleni védelem biztosítása. Az IL-17 receptor hiányos egerek igen fogékonyak a Gram-negatív baktérium *Klebsiella pneumoniae*

és a sarjadzó gomba *Candida albicans* által okozott fertőzésekre. Az IL-17 nagymennyiségű felszabadulása *Bacteroides fragilis*, *Borrelia burgdorferi*, *Mycobacterium tuberculosis* vagy gombás fertőzések során arra utal, hogy a TH17 választ csak speciális kórokozók váltják ki, és az azokkal szembeni védekezéshez a TH17 sejtek alapvető jelentőségűek. Ugyanakkor a TH17 sejtek jelenléte és a TH17 citokinek túltermelése számos gyulladásos és immun-mediált betegség (psoriasis, spondylitis ankylopoetica) kialakulásában is fontos szerepet tölt be (1). Az IL-17 hiányos egerekben például bizonyos immun-mediált betegség (pl. arthritis, encephalitis) modellek nem vagy csak jelentősen enyhébb tünetekkel válthatók ki. Ehhez hasonlóan IL-17 receptor gátlók vagy IL-17A ellenes monoklonális antitestek alkalmazásával megelőzhető volt egyes autoimmun betegségek kialakulása kísérletes állatmodellekben.

\* Szponzorált közlemény

Levelező szerző: Dr. Gyulai Rolland

e-mail: gyulai.rolland@pte.hu

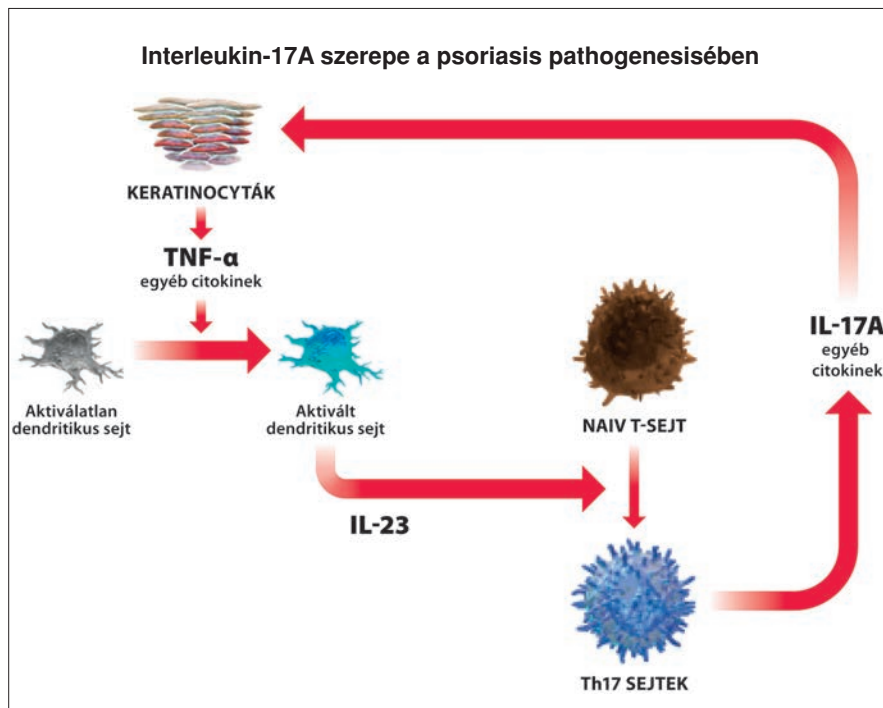
Az IL-17 citokin család tagjai homo- (pl. IL-17A/A) vagy heterodimér (pl. IL-17A/F) formában aktívak. A citokinhez hasonlóan a hatást közvetítő IL-17 receptor-komplex (IL-17R) is dimér szerkezetű. A receptort felépítő alegységek az alábbiak lehetnek: IL-17RA, IL-17RB, IL-17RC, IL-17RD és IL-17RE, azonban a komplex egyik alegysége legtöbbször IL-17RA. A dimerizáció, illetve a receptorok ligand specificitása klinikai jelentőséggel is bír: az IL-17A ellenes antitestek például mind az IL-17A/A homodimérek, mind az IL-17A/F heterodimérek gátolni képesek, de az IL-17F/F homodimérek nem. Az IL-17RA inhibitorok ugyanakkor gyakorlatilag valamennyi IL-17 citokin receptorhoz kötődését gátolják, mivel az IL-17RA a receptorkomplexek szinte állandó alkotórésze.

### AZ IL-17 SZEREPE A PSORIASIS PATOGENEZISÉBEN

A pikkelysömör kialakulásának okait és mechanizmusát az utóbbi évek során számos részletében sikerült feltárni, ami hozzájárult a betegség kezelési lehetőségeinek ugrászerű fejlődéséhez. A psoriasis kialakulásában korábban a TH1 sejtek elsődleges szerepét feltételezték (2), napjainkra azonban egyértelművé vált, hogy psoriasisban mind a veleszületett, mind a szerzett immunrendszer kórosan működik, a TH1 sejtek mellett pedig a TH17 sejtek is alapvető fontosságúak (3).

Az IL-17 és a TH17 sejtek szerepére psoriasisban számos adat utal (4). Már egy, a kilencvenes évek végén megjelent közlemény beszámolt az IL-17 mRNS emelkedett szintjéről psoriasisos tünetes bőrben (5). IL-17 termelő sejteket mind a psoriasisos epidermisből, mind a dermisből ki lehetett mutatni (5, 6). Érdekes módon a legtöbb immun-mediált betegséggel (reumatoid arthritis, Crohn betegség) ellentétben az IL-17 szintje a szérumban psoriasisban nem emelkedett (7). Ez arra utal, hogy psoriasisban az IL-17A termelés elsődleges szereplője a bőrben lévő TH17 sejtek. A TH17 sejtek képződését/aktiválódását a dendritikus sejtekből felszabaduló IL-23 indítja el (1. ábra). Az aktivált TH17 sejtek a rájuk jellemző IL-17, IL-21 és IL-22 termelésével a keratinociták és az endotél sejtek aktivációját idézik elő. A psoriasisos hámsejtek fokozott proliferációval és kóros differenciálódással reagálnak a felszabaduló citokinekre, és maguk is jelentős citokin forrássá válnak. Az aktivált T-sejtek és keratinociták által termelt citokinek (pl. IL-1, IL-6 és tumor nekrozis faktor [TNF]- $\alpha$ ) és kemokinek (pl. CCL20) további sejtek, neutrofil granulociták, myeloid dendritikus sejtek és újabb TH17 sejtek bőrbé vándorlását okozzák. Az IL-17A továbbá a hám barrier funkciójának károsodását is előidézheti a fillagrin kifejeződésének csökkentése révén. A folyamatban feltehetően szerepet játszik az úgynevezett szabályozó T sejtek kóros működése is: a gátló T sejtek nem megfelelő működése teret enged a gyulladásos folyamatok kontrollálatlan lefolyásához (8).

Mindezek végső soron egy önfenntartó gyulladásos folyamat kialakulását eredményezik a bőrben, melynek klinikai megjelenési formája a pikkelysömörös plakk lesz.



1. ábra

Környezeti és genetikai faktorok hatására a keratinocyták stimulált állapotba kerülnek, így megindul a TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , és IL-6 termelése (2). A felszabaduló citokinek elősegítik a dendritikus sejt differenciálódását aktivált dendritikus sejté (2). Az aktivált dendritikus sejtek IL-23-at termelnek, amelyek a naiv T-sejtek differenciációját segítik elő Th17 sejtekké. Ezen sejtek többek között IL-7A-t termelnek, amely receptora a keratinocytákon helyezkedik el, s így közvetlenül serkentik azokat, így bezáródik a gyulladásos hurok.

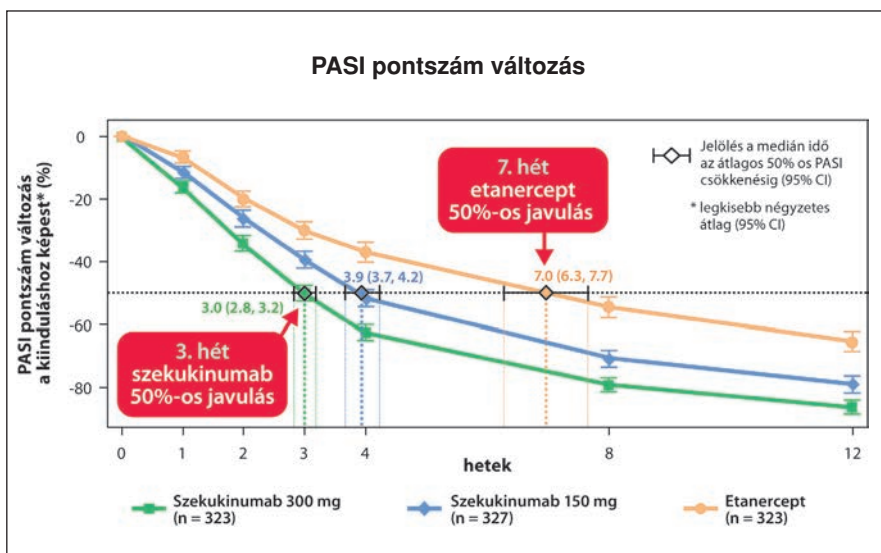
### IL-17 GÁTLÓ TERÁPIA A PIKKELYSÖMÖR KEZELÉSÉBEN – KLINIKAI VIZSGÁLATOK

Az IL-17 citokin útvonal gátlására 3 monoklonális antitest típusú molekula fejlesztését kezdték meg. A brodalumab egy anti-IL-17-receptor (anti-IL-17RA) monoklonális antitest, mely magas affinitással kötődik a humán IL-17RA-hoz. Az IL-17RA blokkolása gátolja az IL-17A, az IL-17F, az IL-17A/F heterodimér és az IL-17E (IL-25) biológiai hatásait. Az ixekizumab humanizált immunglobulin G4 (IgG4), a szekukinumab teljes mértékben humán IgG1 típusú monoklonális antitestek. Az ixekizumab és a szekukinumab szelektíven kötődik az IL-17A-hoz és semlegesíti annak biológiai hatá-

sait. Mindhárom szert subcutan alkalmazásra fejlesztették ki. Míg az ixekizumabbal jelenleg 3. fázisú klinikai vizsgálatok folynak közép- és súlyos psoriasis indikációban, a brodalumab fejlesztését felfüggesztették. A szekukinumabra ugyanakkor az Európai Bizottság már kiadta az Európai Unió egész területére érvényes forgalomba hozatali engedélyt.

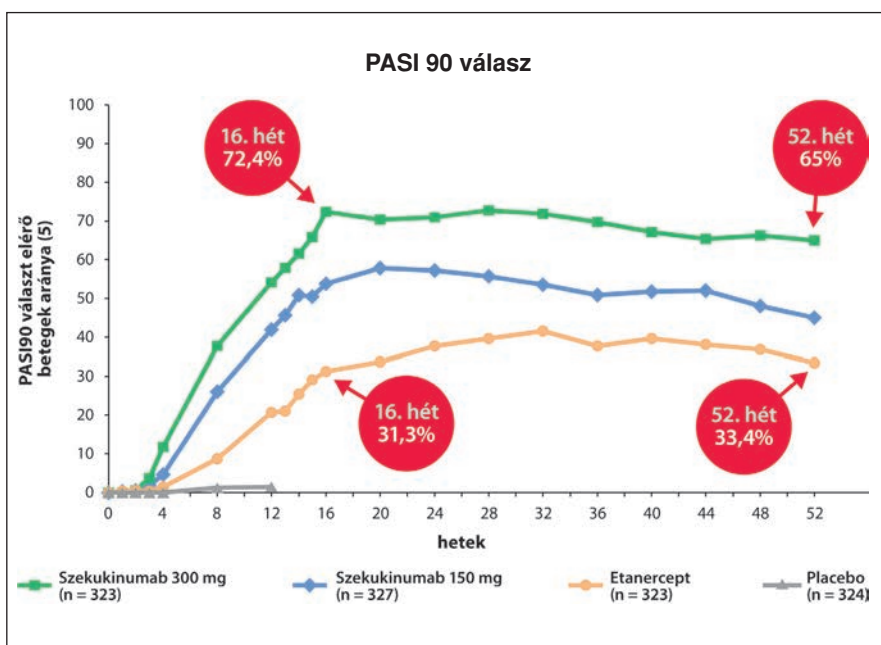
### Szekukinumab

A dóziskereső 2. fázisú vizsgálat során 125 beteg részesült placebo, 25 mg, 75 mg vagy 150 mg szekukinumab kezelésben a 0., 4. és 8. héten. A PASI75 javulást elérő betegek aránya a 150 mg-os csoportban 82% volt, míg a PASI90 értéket ebben a csoportban a betegek 52%-a érte el (9). A szekukinumab további értékelését négy 3. fázisú vizsgálatban végezték el, melyekbe több, mint 3000 beteget vontak be. Az ERASURE vizsgálatban a betegek 300 mg vagy 150 mg szekukinumabot vagy placebo-t kaptak (5 hétig hetente, majd 4 hetente). A FIXTURE vizsgálatban hasonló szekukinumab és placebo karok mellett az egyik karon a betegek etanercept kezelésben részesültek. A 12. hétre a PASI75 javulást elérő betegek aránya a két vizsgálatban a 300 mg szekukinumab karon 81,6% és 77,1%, a 150 mg szekukinumab karon 71,6% és 67,0% volt (placebo esetén 4,5% és 4,9%, etanercept esetén 44,0%) (10) (2A. és 2B. ábra). A FEATURE vizsgálatban a betegek a subcutan szekukinumabot előretöltött fecskendővel saját maguknak adták 300 mg vagy 150 mg dózisban (5 hétig hetente, majd 8. héten). A PASI75 aránya a 300 mg-os karon 75,9%, a 150 mg-os csoportban 69,5% volt, míg placebo esetén 0% (11). A SCULPTURE vizsgálatban a betegek a korábbi vizsgálatokhoz hasonlóan 300 mg vagy 150 mg szekukinumab kezelésben részesültek, a 12. héttől azonban a PASI75 javulást elérő betegek vagy továbbra is rögzített intervallumokban, vagy szükség szerint kapták a kezelést (12). A vizsgálat alapján a rögzített intervallumú kezelés magasabb hatékonysággal párosul. Egy további, CLEAR elnevezésű



2A. ábra

Fixture vizsgálat eredményei (10). Az ábra adaptációja a Langley és mtsai. közleménye alapján készült (10). Az 50%-os átlagos PASI pont csökkenésig eltelt medián időtartam 300 mg szekukinumab kezelés esetén 3 hét, amely szignifikánsan rövidebb ( $p < 0,001$ ) az etanercepthez képest (7 hét).



2B. ábra

Fixture vizsgálat eredményei (1B). Az ábra adaptációja a Langley és mtsai. közleménye alapján készült (10). A kezelés során a kiindulási PASI értékhez képest 90%-os javulást elérő betegek arányát mutatja mindegyik szekukinumab 300 és 150 mg kezelés mellett, etanercept, valamint placebo mellett. Középsúlyos és súlyos plakkos psoriasisos betegek 300 mg dózisú szekukinumab kezelése a betegek többségében teljesen vagy majdnem teljesen helyreállította a bőr eredeti épségét a 16. hétre, amely hatás 52 héten át tartóan fennmaradt.

vizsgálat a 300 mg szekukinumab (5 hétig hetente, majd 4 hetente) kezelést az usztekinumab (alkalmazási előírat szerinti) kezeléssel hasonlított össze (13). A szekukinumab karon a betegek 79%-a ért el a 90%-os PASI érték javulást (PASI90), szemben az usztekinumab karon elért

57,6%-kal. A hatás kialakulása szekukinumab esetén szignifikánsan gyorsabb volt: a 4. hét végére a PASI75 értéket elért betegek aránya a szekukinumab karon 50,0% volt, míg usztekinumab esetén 20,6%.

#### *Brodalumab*

A 2. fázisú dóziskereső brodalumab klinikai vizsgálatba 198 beteget vontak be. A betegek 70 mg, 140 mg vagy 210 mg subcutan brodalumabot kaptak a 0., 1., 2., 4., 6., 8., és 10. héten, vagy 280 mg-ot a 0., 4. és 8. héten. A 12. héten mért PASI75 érték 33%, 77%, 82% és 67% volt a 4 terápiás csoportban (14). Az AMAGINE-1 nevű 3. fázisú klinikai vizsgálatban 2 hetente alkalmazott 140 mg vagy 210 mg subcutan brodalumab kezelésben részesültek a betegek (placeboval összehasonlítva) (15). A 12. héten a két aktív karon a PASI75 érték 60,3% és 83,3% volt, a PASI90 érték 42,5% és 70,3% (az eredményeket az AAD 2015 márciusi kongresszusán előadás formájában közölték). Az AMAGINE-2 és AMAGINE-3 jelű vizsgálatokban a 2 hetente alkalmazott 140 mg vagy 210 mg subcutan brodalumab kezelést usztekinumab (előírat szerinti) kezeléssel hasonlították össze (az eredményeket a szponzor közölte, de még nem publikálták).

#### *Ixekizumab*

A 2. fázisú vizsgálatban részt vevő 142 középsúlyos-súlyos psoriasisos beteg subcutan 10 mg, 25 mg, 75 mg vagy 150 mg ixekizumabot, vagy placebo kapott a 0., 2., 4., 8., 12., és 16. héten. A 12. héten mért PASI75 értékek [29% (10 mg), 77% (25 mg), 83% (75 mg) és 82% (150 mg)] valamennyi terápiás karon szignifikánsan magasabbak voltak, mint a placebo csoportban. A PASI90 értékek az 50 mg, 75 mg és 150 mg karon 50%, 59% és 71% voltak (16). A 12 hetes aktív kezelési időszakot követően a betegek egy összesen 52 hetes nyílt vizsgálatba léphettek át, ahol 4 hetente 120 mg ixekizumabot kaptak subcutan. A nyílt vizsgálatba bevont 120 betegből 103 fejezte be a vizsgálatot az 52. héten – a PASI75 érték az 52. héten 77% volt (17). Az UNCOVER-1-3 elnevezésű 3. fázisú ixekizumab vizsgálatokba összesen csaknem 4000 beteget vontak be. A vizsgálatokban a betegek subcutan 160 mg indukciós kezelést követően 2 vagy 4 hetente 80 mg ixekizumabot kaptak placebo (UNCOVER-1) vagy etanercept (UNCOVER-2-3) kontrollós formában. Bár az UNCOVER-1 vizsgálat eredményeit a szponzor közzétette, azok tudományos közlésére nem került sor. Az UNCOVER-2/UNCOVER-3 vizsgálatokban a 12. hétre a PASI75 javulást elérő betegek aránya a 2 hetes kezelési karokon 89,7%/87,3% volt, míg a 4 hetes kezelési karokon 77,5%/84,2% (placebo 2,4%/7,3%, etanercept 41,6%/53,4%). A PASI90 érték a 2 hetes kezelési karokon 70,7%/68,1% volt, míg a 4 hetes kezelési karokon 59,7%/65,3% (placebo 0,6%/3,1%, etanercept 18,7%/25,7%) (18).

#### *Biztonságosság*

A 2. és 3. fázisú vizsgálatok során mindhárom IL-17 gátló szer esetén hasonló nemkívánatos eseményeket jelentet-

tek. A leggyakoribb mellékhatás a nasopharyngitis, felső légúti fertőzés és fejfájás voltak. Szekukinumab és ixekizumab esetén a fertőzések (ezen belül a nem invazív Candida fertőzések) aránya magasabb volt, mint a placebo karon, de hasonló volt az etanercept karhoz. Helyi reakció az injekció beadás területén brodalumab és ixekizumab esetén észleltek, szekukinumab esetén nem. Az ixekizumab vizsgálatokban 2 esetben észleltek Crohn betegséget (egy esetben már meglévő Crohn betegség fellángolását, egy esetben új Crohn betegség jelentkezését). Mindhárom szer magasabb dózisa esetén előfordult neutropenia, de ez többnyire enyhe volt, és nem tette szükségessé a kezelés leállítását. 2015. májusban a brodalumab fejlesztését végző Amgen bejelentette, hogy leállítja az együttműködését a fejlesztés másik résztvevőjével, az Astra Zeneca-val, mert a brodalumab klinikai vizsgálatok során szuicid készítmények és viselkedés gyakoriságának emelkedését észlelték.

### **IL-17 GÁTLÓ TERÁPIA A PIKKELYSÖMÖR KEZELÉSÉBEN – JELEN ÉS JÖVŐ**

A klinikai vizsgálatok hatékonysági és biztonságossági adatai alapján 2015. január 15-én az Európai Bizottság a szekukinumabra (Cosentyx) vonatkozóan kiadta az Európai Unió egész területére érvényes forgalomba hozatali engedélyt (19). Az alkalmazási előírás szerint a szekukinumab a közepesen súlyos vagy súlyos plakkos psoriasis kezelésére javallott olyan felnőttek számára, akiknek szisztémás kezelése szükséges. A javasolt adag 300 mg szekukinumab subcutan injekcióban, bevezető adagolásként a 0., 1., 2. és 3. héten, amit a 4. héten kezdett havonkénti fenntartó adagolás követ. A forgalomba hozatali engedély és az alkalmazási előírás szerint tehát a szekukinumab kezeléshez nem szükséges a beteg klasszikus antipszoriátikus szerrel/szerekkel vagy fototerápiával történő előkezelése, ami fontos eltérés a korábbi biológiai szerek alkalmazási előírásával szemben. A közlemény véglegesítésekor a szekukinumab Magyarországon még nem volt kereskedelmi forgalomban.

A klinikai vizsgálatok során a hatékonysági eredmények valamennyi IL-17 gátló szer esetén kimagaslóak voltak: a jelenleg hatékonysági standardnak tekintett 12 hetes PASI75 értéket valamennyi IL-17 gátló szer magasabb dózisa esetén a betegek több, mint 80%-a elérte. Az IL-17 gátló szerek továbbá összehasonlító, fej-fej melletti vizsgálatokban hatékonyabbnak bizonyultak a jelenleg alkalmazott biológiai szereknél: a szekukinumab mind az etanerceptnél, mind az usztekinumabnál, a brodalumab az usztekinumabnál, az ixekizumab pedig az etanerceptnél. A vizsgálatokban ráadásul a betegek jelentős része (magasabb dózisoknál ez meghaladta a 70%-os arányt) a csaknem teljes tünetmentességet jelentő PASI90 javulást is elérte. Ez felveti, hogy pikkelysömörben a jelenlegi 75%-os javulási cél helyett a jövőben a tünetek 90%-os csökkenése is elfogadottá válhat terápiás célként. A vizsgálatok alapján a hatékonyság az idővel jórészt megmarad, azonban a jelenlegi biológiai terápiás szerekhez hasonló több éves utánkövetési adatok még nem állnak rendelkezésre az IL-17 gátlókról.

Természetesen felmerül a kérdés, hogy a kimagasló hatékonyság hogyan befolyásolja a mellékhatás profilt. Bro-

dalumab esetén, publikált adatok hiányában, a biztonságosság egyelőre nem ítélt meg egyértelműen. Az ixekizumab esetén a közelmúltban publikált adatok a szer engedélyezéséhez vezethetnek, hiszen jelentős biztonságossági kérdések nem merültek fel. A klinikai vizsgálatok a szekukinumab esetén nem tártak fel olyan nemkívánatos hatást, ami a gyógyszer klinikai gyakorlatba való bevezetését ellenjavallta volna. A két szer rövidtávú haszon-kockázat profilja egyértelműen pozitívnak tűnik, azonban a hosszú távú biztonságos alkalmazás megítéléséhez elengedhetetlen a valós klinikai gyakorlatból származó nemkívánatos események szisztematikus feldolgozása és értékelése.

*A szakmai cikk megjelenését a Novartis Hungária Kft. támogatta. A szakmai cikk tartalma az előadó eredményeit és önálló szakmai álláspontját tükrözi és nem tekinthető a Novartis Hungária Kft. részéről közzétett szakmai vagy egyéb tájékoztatásnak vagy állásfoglalásnak. A cikkben megemlített termékek használatakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.*

Lezárás dátuma: 2015. 08. 13.  
HU1508366804

## IRODALOM

1. *Bystrom, J., Taher, T. E., Muhyaddin, M. S. és mtsai.:* Harnessing the Therapeutic Potential of Th17 Cells. *Mediators Inflamm.* (2015) *2015*, 205156.
2. *Gyulai, R. és Kemény, L.:* The immunology of psoriasis: from basic research to the bedside. *Orv. Hetil.* (2006) *147*, 2213-2220.
3. *Kim, J. és Krueger, J. G.:* The immunopathogenesis of psoriasis. *Dermatol. Clin.* (2015) *33*, 13-23.
4. *Di Cesare, A., Di Meglio, P. és Nestle, F. O.:* The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J. Invest. Dermatol.* (2009) *129*, 1339-1350.
5. *Teunissen, M. B., Koomen, C. W., de Waal Malefyt, R. és mtsai.:* Interleukin-17 and interferon-gamma synergize in the enhancement of proinflammatory cytokine production by human keratinocytes. *J. Invest. Dermatol.* (1998) *111*, 645-649.
6. *Lowes, M. A., Kikuchi, T., Fuentes-Duculan, J. és mtsai.:* Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. *J. Invest. Dermatol.* (2008) *128*, 1207-1211.
7. *Arican, O., Aral, M., Sasmaz, S. és mtsai.:* Serum levels of TNF-alpha, IFN-gamma, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity. *Mediators Inflamm.* (2005) *2005*, 273-279.
8. *Sugiyama, H., Gyulai, R., Toichi, E. és mtsai.:* Dysfunctional blood and target tissue CD4 CD25high regulatory T cells in psoriasis: mechanism underlying unrestrained pathogenic effector T cell proliferation. *J. Immunol.* (2005) *174*, 164-173.
9. *Papp, K. A., Langley, R. G., Sigurgeirsson, B. és mtsai.:* Efficacy and safety of secukinumab in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase II dose-ranging study. *Br. J. Dermatol.* (2013) *168*, 412-421.
10. *Langley, R. G., Elewski, B. E., Lebwohl, M. és mtsai.:* Secukinumab in plaque psoriasis—results of two phase 3 trials. *N. Engl. J. Med.* (2014) *371*, 326-338.
11. *Blauvelt, A., Prinz, J. C., Gottlieb, A. B. és mtsai.:* Secukinumab administration by pre-filled syringe: efficacy, safety and usability results from a randomized controlled trial in psoriasis (FEATURE). *Br. J. Dermatol.* (2015) *172*, 484-493.
12. *Mrowietz, U., Leonardi, C. L., Girolomoni, G. és mtsai.:* Secukinumab retreatment-as-needed versus fixed-interval maintenance regimen for moderate to severe plaque psoriasis: A randomized, double-blind, noninferiority trial (SCULPTURE). *J. Am. Acad. Dermatol.* (2015) *73*, 27-36.e1.
13. *Thaci, D., Blauvelt, A., Reich, K. és mtsai.:* Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J. Am. Acad. Dermatol.* (2015) (Published online June 16, 2015).
14. *Papp, K. A., Leonardi, C., Menter, A. és mtsai.:* Brodalumab, an anti-interleukin-17-receptor antibody for psoriasis. *N. Engl. J. Med.* (2012) *366*, 1181-1189.
15. *Papp, K. A., Reich, K., Leonardi, C. és mtsai.:* Efficacy and safety of brodalumab in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results of AMAGINE-1, a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study through week 12. *J. Am. Acad. Dermatol.* (2015) *72*, AB233.
16. *Leonardi, C., Matheson, R., Zachariae, C. és mtsai.:* Anti-interleukin-17 monoclonal antibody ixekizumab in chronic plaque psoriasis. *N. Engl. J. Med.* (2012) *366*, 1190-1199.
17. *Gordon, K. B., Leonardi, C. L., Lebwohl, M. és mtsai.:* A 52-week, open-label study of the efficacy and safety of ixekizumab, an anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with chronic plaque psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* (2014) *71*, 1176-1182.
18. *Griffiths, C. E., Reich, K., Lebwohl, M. és mtsai.:* Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. *Lancet* (2015) (Published online June 10, 2015).
19. Cosentyx alkalmazási előírás, EU/1/14/980/002-007, 2015. 04.17