

Ustekinumab w leczeniu łuszczycy *Ustekinumab in psoriasis treatment*

Katarzyna Pawlak, Anna Ziegler, Rafał Rudzik, Sylwia Śluczanska-Głąbowska

Katedra Fizjologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

Streszczenie

Łuszczyca jest jedną z najczęściej występujących, przewlekłych chorób skórnych, o podłożu genetycznym i dziedziczeniu wielogenowym. Dotyczy ona 1-3% populacji. W leczeniu łuszczycy stosuje się przede wszystkim leki zewnętrzne, jednak w cięższych oraz opornych na leczenie zewnętrzne przypadkach, stosowane jest również leczenie systemowe, ogólnoustrojowe. Najnowszymi lekami stosowanymi ogólnoustrojowo są leki biologiczne, a wśród nich między innymi ustekinumab, którego mechanizm działania związany jest z blokowaniem podjednostki p40 interleukiny 12 oraz interleukiny 23. Prowadzi to do modulacji procesów immunologicznych, które odgrywają istotną rolę w powstawaniu zmian łuszczycowych. Ustekinumab obecnie jest rekomendowany w leczeniu łuszczycy plackowatej oraz w łuszczycowym zapaleniu stawów w przypadku braku pozytywnej odpowiedzi na inne leczenie. Obserwuje się również korzystne efekty jego stosowania u pacjentów z łuszczyką paznokci. Skuteczność ustekinumabu została potwierdzona licznymi badaniami klinicznymi i wieloletnimi obserwacjami. (*Farm Współ 2018; 11: 159-163*)

Słowa kluczowe: łuszczyca, ustekinumab, leki biologiczne, cytokiny, limfocyty Th

Abstract

Psoriasis is one of the most common chronic skin diseases with a genetic basis and multigenetic inheritance. Psoriasis concerns 1-3% of the population. Main therapy in psoriasis is topical treatment, however, in more severe cases, the method of choice is systemic therapy. The newest systemic drugs include biological treatment, such as ustekinumab, whose mechanism of action is related to blocking the p40 subunit of interleukin 12 and interleukin 23. It leads to the modulation of immunological processes that play an important role in the development of psoriatic lesions. Ustekinumab is currently recommended in the treatment of plaque psoriasis and psoriatic arthritis in the absence of a positive response to other treatments. Its use was also beneficial in patients with nail psoriasis. The effectiveness of ustekinumab has been confirmed by numerous clinical studies and long-term observations. (*Farm Współ 2018; 11: 159-163*)

Keywords: psoriasis, ustekinumab, biological drugs, cytokines, Th lymphocytes

Wstęp

Łuszczyca jest jedną z najczęściej rozpoznawanych, przewlekłych chorób dermatologicznych i dotyczy 1-3% populacji [1]. Kluczową rolę w jej rozwoju odgrywają czynniki genetyczne oraz dziedziczenie wielogenowe [2]. Pierwsze objawy choroby najczęściej pojawiają się u osób predysponowanych genetycznie po zadziałaniu czynników wyzwalających. Wśród nich można wyróżnić: infekcje, urazy fizyczne, stres, leki czy używki [3,4].

Łuszczyca jest przewlekłą zapalną chorobą skóry, w której istotą powstawania zmian jest niekontrolowany proces proliferacji naskórka z towarzyszącą

parakeratozą oraz wzrostem ekspresji czynnika wzrostowego alfa (ang. *transforming growth factor- α* , TGF- α) oraz liganda dla receptora naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor*, EGF) [5,6]. Do tej pory nie udało się wyodrębnić jednego czynnika, który zapoczątkowuje ten proces. Mówi się o współdziałaniu superantygenów, autoantygenów warstwy rogowej, pobudzonych i autoreaktywnych limfocytach T [5]. Sugeruje się również udział niektórych wirusów, a także czynników stresogennych przyczyniających się do nadmiernej produkcji substancji P przez włókna czuciowe [7,8]. W rozwoju zmian łuszczycowych obserwuje się także szereg zmian naczyniowych [5].

W etiopatogenezie łuszczycy, istotną rolę w powstawaniu zmian skórnych, odgrywają zjawiska immunologiczne, autoimmunologiczne oraz cytokiny, produkowane zarówno przez keratynocyty jak i limfocyty [9]. Wśród nich interleukiny 12 i 23 (IL-12 i IL-23), odpowiedzialne są za różnicowanie naiwnych limfocytów T pomocniczych (ang. *T helper*, Th) w kierunku komórek Th1 i Th17, które z kolei wpływają na uwalnianie licznych cytokin prozapalnych, takich jak: IL-2, IL-6, IL-17, IL-21, IL-22, interferon gamma (ang. *interferon* γ , IFN- γ) czy czynnik martwicy nowotworów- α (ang. *tumor necrosis factor* α , TNF- α) [10,11]. Efekty działania tych cytokin, do których można zaliczyć m.in.: nasilenie proliferacji keratynocytów w naskórku, indukcję akantozy oraz wpływ na mechanizmy immunologiczne, stanowią podłoże rozwoju choroby [11-15].

W leczeniu łuszczycy stosuje się przede wszystkim preparaty zewnętrzne, zaś w cięższych przypadkach terapię systemową [4]. Najmłodszą grupę leków stosowanych ogólnoustrojowo stanowią leki biologiczne. Zaliczamy do nich: inhibitory TNF- α (infliksymab, adalimumab, etanercept, certolizumab, golimumab), przeciwciała skierowane przeciwko IL-17A (secukinumab), inhibitory kinaz janusowych (tofacytynib/tasocytynib), blokery receptora dla IL-6 (tocilizumab), leki hamujące aktywację komórek T-anty-LFA-1 i 3 (alefacept) oraz leki blokujące podjednostkę p40 IL-12/IL-23 (ustekinumab, briakinumab) [9]. W powszechnej ocenie stopnia zaawansowania zmian łuszczycowych stosuje się wskaźnik PASI (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*) o skali punktowej od 0 do 72, gdzie wyższe wartości świadczą o większym stopniu zaawansowania choroby [16]. Przy jego obliczaniu bierze się pod uwagę: okolicę występowania zmian łuszczycowych, ich wygląd (rumień, grubość łuski i naciek) oraz rozległość (% zajętej powierzchni) [4, 16]. Jest to skala, na podstawie której, można ocenić odpowiedź na zastosowane leczenie [17].

Charakterystyka ustekinumabu

Ustekinumab to ludzkie, G1 kappa monoklonalne przeciwciało skierowane przeciwko wspólnej podjednostce p40 interleukiny 23 oraz interleukiny 12. Zostało ono pozyskane od transgenicznych myszy, przy zastosowaniu zaawansowanych technik inżynierskich [9,18,19]. Wiążąc się z podjednostkami IL-23 i IL-12, ogranicza różnicowanie się limfocytów Th i tym samym procesy immunologiczne biorące udział

w rozwoju łuszczycy. Właściwości farmakokinetyczne, farmakodynamiczne oraz efekty działania leku, które obserwowano i badano w dużych grupach pacjentów, w badaniach klinicznych faz I-III, pozwoliły na zarejestrowanie leku do leczenia pacjentów z łuszczycą plackowatą, łuszczycowym zapaleniem stawów, a także chorobą Leśniowskiego-Crohna. W leczeniu tych schorzeń ustekinumab dostępny jest w dwóch dawkach 45 mg i 90 mg, podawanych podskórnie [9].

Ustekinumab w badaniach klinicznych

Pierwsze korzystne efekty terapeutyczne oraz dobrą tolerancję ustekinumabu obserwowano w badaniach klinicznych fazy I, w których lek podawany w formie podskórnej i dożylniej, był stosowany u pacjentów ze średnim i ciężkim stopniem zaawansowania łuszczycy plackowatej [20,21]. Obserwowano dobrą tolerancję leku, a poprawa kliniczna była widoczna już po 2 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Objawiała się zmniejszeniem objawów skórnych oraz odpowiednio zmniejszeniem wskaźnika PASI. Pozytywne wyniki początkowych badań zachęciły do prowadzenia dalszych obserwacji.

Badanie fazy II obejmowało chorych, których rozdzielono do pięciu grup. W pierwszej i w drugiej grupie pacjenci otrzymali odpowiednio 45 i 90 mg ustekinumabu jednorazowo, zaś w trzeciej i czwartej przyjmowali odpowiednio 45 mg i 90 mg co tydzień przez okres 4 tygodni. W piątej grupie stosowano *placebo*. We wszystkich grupach forma podania preparatów była podskórna. W efekcie końcowym, w grupach leczonych ustekinumabem, obserwowano znaczącą poprawę kliniczną w porównaniu do grupy otrzymującej *placebo* ocenioną na podstawie wskaźnika PASI (spadek wartości wskaźnika PASI nawet do 81% vs 2%). Nie obserwowano przy tym żadnych poważnych działań niepożądanych [22].

Skuteczność i profil bezpieczeństwa stosowania ustekinumabu zostały ocenione w badaniach klinicznych fazy III: PHOENIX 1 i PHOENIX 2 [23-25]. Leczeniem objęto grupy pacjentów ze średnim i ciężkim stopniem zaawansowania łuszczycy. Czas obserwacji po zakończeniu leczenia wyniósł 5 lat i był to jak dotychczas najdłuższy okres kontroli pacjentów otrzymujących leki biologiczne w próbie klinicznej, co pozwoliło na dokładną ocenę leku.

Badania zostały przeprowadzone w celu oceny klinicznej skuteczności ustekinumabu podawanego podskórnie u chorych z umiarkowaną oraz ciężką postacią

łuszczycy. Lek był podawany w dwóch dawkach: 45 mg oraz 90 mg [23]. Były to badania wielośrodkowe. Pacjenci włączani do badania nie odpowiadali na inne terapie ogólnoustrojowe, mieli do nich przeciwwskazania, bądź nie tolerowali leków. W badaniu PHOENIX 1 skuteczność leczenia oceniano w 12 tygodniu, w którym wykazano zmniejszenie wartości wskaźnika PASI o 75%, w porównaniu do jego wartości z początku badania. Procent pacjentów, którzy osiągnęli taki spadek wartości wskaźnika PASI, stosując ustekinumab w dawkach 45 i 90 mg, wynosił odpowiednio 67,1% oraz 66,4% vs 3,1% w grupie stosującej *placebo*. W badaniu PHOENIX 2 były obserwowane podobne wyniki – zmniejszenie aktywności i rozległości zmian chorobowych. 66,7% pacjentów otrzymujących 45 mg ustekinumabu podskórnie oraz 75,7% otrzymujących 90 mg badanego leku również podskórnie, osiągnęło zmniejszenie wartości wskaźnika PASI o 75% w porównaniu ze zmniejszenie tej wartości o 3,7% w grupie otrzymującej *placebo* [23-26].

Z kolei w innym badaniu fazy III (ang. *the Active Comparator [CNT01275/Enbrel] Psoriasis Trial, ACCEPT*), u pacjentów z łuszczycą przedstawiono wyższą skuteczność ustekinumabu stosowanego w dawkach standardowych, w porównaniu do etanerceptu. Efekt terapeutyczny oceniany był również na podstawie wskaźnika PASI [27].

Działania niepożądane związane z terapią ustekinumabem

Do najczęstszych działań niepożądanych związanych z terapią ustekinumabem należą: infekcje, szczególnie układu oddechowego, zawroty głowy, bóle mięśniowe, reakcje w miejscu wkłucia, biegunki, nudności [18,26,28]. Jednak w badaniach PHOENIX 1 oraz PHOENIX 2 nie odnotowano żadnych powyższych działań ubocznych podczas stosowania tego leku [23-25].

Lek oceniono również pod względem wpływu na zaburzenia metaboliczne w grupie 93 chorych leczonych z powodu łuszczycy. W 24 tygodniu leczenia obserwowano: istotnie podwyższony BMI (ang. *body mass index*), wyższe wartości glikemii na czczo i wyższe stężenia trójglicerydów, przy niezmiennych wartościach cholesterolu całkowitego, LDL i HDL. Wskaźnik aterogenności, stosunek LDL/HDL i stosunek cholesterolu/HDL pozostawały niezmiennione.

Wobec powyższych wyników zasugerowano, że u wszystkich pacjentów leczonych ustekinumabem,

szczególnie w grupie zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego, jest wskazane regularne badanie przesiewowe profilu lipidowego oraz kontrola ciała. Zaleca się również zakaz palenia papierosów [29].

Ponadto wykazano, iż masa ciała, współistniejąca cukrzyca, a także ewentualne pojawienie się przeciwciał przeciwko ustekinumabowi, mają wpływ na wielkość jego klirensu. Zbadano również, że wiele powszechnie stosowanych leków, wśród których znalazły się m.in. omeprazol i amoksycylina, nie mają znaczącego wpływu na metabolizm i klirens ustekinumabu [28]. Stwierdzono, że ze względu na wywoływane zaburzenia immunologiczne pojawiające się przy stosowaniu ustekinumabu, nie jest zalecane podawanie w czasie leczenia żywych szczepionek bakteryjnych lub wirusowych [9]. Ustekinumab zakwalifikowano do leków grupy B, jednak z uwagi na brak dostępnych badań przeprowadzonych na grupie ciężarnych, kwalifikację oparto jedynie na wynikach analiz przeprowadzanych na zwierzętach doświadczalnych [30].

Ustekinumab w leczeniu łuszczycy

W Polsce ustekinumab jest zarejestrowany do leczenia u pacjentów z łuszczycą plackowatą oraz łuszczycowym zapaleniem stawów, a także chorobą Leśniowskiego-Crohna. Zaleca się go u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie zewnętrzne, inne ogólnoustrojowe terapie albo zareagowali pogorszeniem stanu zdrowia po podaniu inhibitorów TNF-alfa. Ustekinumab jest podawany podskórnie, w dawce 45 mg u pacjentów o masie ciała poniżej 100 kg oraz 90 mg w przypadku masy ciała powyżej 100 kg. Poszczególne podania leku powinny przypadać na 0, 4 i 12 tydzień, z kolejnymi dawkami podtrzymującymi co 12 tygodni [9]. Zakwalifikowanie pacjenta do leczenia biologicznego ustekinumabem wiąże się z podjęciem decyzji odnośnie utrzymania lub zakończenia terapii współistniejących. Pomocne mogą okazać się dane z rejestru europejskiego PSONET (ang. *European registry of psoriasis*), który pokazuje, iż spośród wszystkich zarejestrowanych cykli leczenia ustekinumabem, u 9,9% pacjentów stosowano leczenie dodatkowe. Najczęstszymi lekami współtwarzającymi były: metotreksat, acytretyna, cyklosporyna oraz kwas fumarowy. Podczas leczenia ustekinumabem leczono również terapią UVB i PUVA [31]. W związku z dużym zróżnicowaniem pod względem łączenia leczenia biologicznego z lekami standardowymi na świecie, rejestr PSONET może wskazywać czy leczenie skojarzone jest lepsze od monoterapii biologicznej [31].

Przedstawiono również efekty leczenia chorych z łuszczycą, u których wcześniej stosowano metotreksat. Wyniki pokazały, iż terapia ustekinumabem odnosiła znacznie większe efekty kliniczne [32].

Ustekinumab w leczeniu łuszczycy paznokci

Z uwagi na wysoką skuteczność leczenia ustekinumabem zmian skórnych, zaczęto prowadzić obserwacje nad jego efektem działania w grupie pacjentów z łuszczycą paznokci. W badaniu PHOENIX 1 aż 71% chorych miało zmiany łuszczycowe w obrębie płytki paznokciowej. W ocenie stopnia zaawansowania choroby zastosowano wskaźnik NAPSI (ang. *Nail Psoriasis Severity Index*) oraz Nail PGA (ang. *Physician's Global Assessment*). Wstępne wyniki potwierdziły dobry efekt terapeutyczny ustekinumabu w leczeniu zmian łuszczycowych paznokci, zarówno w dawce 45 mg, jak i 90 mg na dobę [33-35]. Wykazano, że współistnienie łuszczycy paznokci może przyczyniać się do wolniejszego osiągnięcia poprawy, co wskazuje na konieczność wydłużenia czasu leczenia [36].

Podsumowanie

Ustekinumab jest nowym lekiem biologicznym, którego dobry profil bezpieczeństwa i wysoką skuteczność w leczeniu chorych z ciężką postacią łuszczycy oraz łuszczycowym zapaleniem stawów, potwierdzono w wielośrodkowych badaniach. Poza nieskutecznością dotychczasowej terapii lub jej nietolerancją, innym wskazaniem do stosowania ustekinumabu są przeciwwskazania do innych metod leczenia systemowego. Z uwagi na powyższe, stanowi on dobrą alternatywę dla grupy chorych, pozostawionych do tej pory bez szans na inne możliwości skutecznego leczenia łuszczycy.

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Sylwia Słucznanowska-Głąbowska
Katedra i Zakład Fizjologii Pomorskiego
Uniwersytet Medyczny w Szczecinie
ul. Powstańców Wielkopolskich 72; 70-111 Szczecin
☎ (+48 91) 466 16 11
✉ sylwia@pum.edu.pl

Piśmiennictwo

1. Jankowiak B, Sekmistrz S, Kowalewska B, et al. Satisfaction with life in a group of psoriasis patients. *Postepy Dermatol Alergol.* 2013;30(2):85-90.
2. Stawczyk-Macieja M, Rębała K, Szczerkowska-Dobosz A, et al. Evaluation of Psoriasis Genetic Risk Based on Five Susceptibility Markers in a Population from Northern Poland. *SPLo One.* 2016;11(9):e0163185.
3. Gupta R, Debbanhen MG, Liao W, et al. Genetic Epidemiology of Psoriasis. *Curr Dermatol Rep.* 2014;3(1):61-78.
4. Di Meglio P, Villanova F, Nestle FO. Psoriasis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2014;4(8). doi: 10.1101/cshperspect.a015354.
5. Woo YR, Cho DH, Park HJ. Molecular Mechanisms and Management of a Cutaneous Inflammatory Disorder: Psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2017;18(12):2684.
6. Ayala-Fontánez N, Soler DC, McCormick TS. Current knowledge on psoriasis and autoimmune diseases. *Psoriasis(Auckl).* 2016;6:7-32.
7. Theoharides TC, Zhang B, Kempuraj D, et al. IL-33 augments substance P-induced VEGF secretion from human mast cells and is increased in psoriatic skin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(9):4448-53.
8. Horton DB, Scott FI, Haynes K. Antibiotic Exposure, Infection, and the Development of Pediatric Psoriasis. *JAMA Dermatol.* 2016;152(2):191-9.
9. Kaszuba A, Uczniak S, Kaszuba A. Łuszczycyca. W: Kaszuba A, Szepietowski J, Adamski Z (red.). *Dermatologia geriatryczna.* Lublin: Wydawnictwo Czelej; 2016. ss. 172-202.
10. Lowes MA, Suárez-Fariñas M, Krueger JG. Immunology of Psoriasis. *Annu Rev Immunol.* 2014;32:227-55.
11. Asarch A, Barak O, Loo DS, et al. Th17 cells: a new therapeutic target in inflammatory dermatoses. *J Dermatolog Treat.* 2008;19(6):318-26.
12. Wolk K, Witte E, Wallace E, et al. IL-22 regulates the expression of genes responsible for antimicrobial defense, cellular differentiation, and mobility in keratinocytes: a potential role in psoriasis. *Eur J Immunol.* 2006;36(5):1309-23.
13. Zheng Y, Danilenko DM, Valdez P, et al. Interleukin-22, a T(H)17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis. *Nature.* 2007;445(7128):648-51.
14. Chan JR, Blumenschein W, Murphy E, et al. IL-23 stimulates epidermal hyperplasia via TNF and IL-20R2-dependent mechanisms with implications for psoriasis pathogenesis. *J Exp Med.* 2006;203(12):2577-87.

15. Nograles KE, Zaba LC, Guttman-Yassky E, et al. Th17 cytokines interleukin (IL)-17 and IL-22 modulate distinct inflammatory and keratinocyte-response pathways. *Br J Dermatol.* 2008;159(5):1092-102.
16. Shikhar R, Bresnahan BW, Stone SP, et al. Validity and reliability of patient reported outcomes used in Psoriasis: results from two randomized clinical trials. *Health Qual Life Outcomes.* 2003;1:53.
17. Poulin Y, Sheth P, Gu Y, et al. Health-Related Quality of Life Worsens Disproportionately to Objective Signs of Psoriasis After Withdrawal of Adalimumab Therapy. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2014;4(1):33-42.
18. Garcia-Valladares I, Cuchacovich R, Espinoza LR. Comparative assessment of biologics in treatment of psoriasis: drug design and clinical effectiveness of ustekinumab. *Drug Des Devel Ther.* 2011;5:41-9.
19. Ustekinumab (Stelara) [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2017 Apr. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK476185>.
20. Gottlieb AB, Cooper KD, McCormic TS, et al. A phase I, double-blind, placebo-controlled study evaluating single subcutaneous administrations of a human interleukin-12/23 monoclonal antibody in subjects with plaque psoriasis. *Curr Med Res Opin.* 2007;23(5):1081-92.
21. Kauffman CL, Aria N, Toichi E, et al. A phase I study evaluating the safety, pharmacokinetics, and clinical response of a human IL-12 p40 antibody in subjects with plaque psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2004;123(6):1037-44.
22. Kruger GG, Langley RG, Leonardi C, et al. A Human Interleukin-12/23 Monoclonal Antibody for the Treatment of Psoriasis. *N Engl J Med.* 2007;365(6):580-92.
23. Leonardi CL, 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):1665-74.
24. Kimball AB, Papp KA, Wasfi Y, et al. Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis treated for up to 5 years in the PHOENIX 1 study. *JEADV* 2013;27(12):1535-45.
25. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet.* 2008;371(9625):1675-84.
26. Toussirost E, Michel F, Béreau M, et al. Ustekinumab in chronic immune-mediated diseases: a review of long term safety and patient improvement. *Patient Prefer Adherence.* 2013;7:369-77.
27. Griffiths CE, Strober BE, van de Kerkhof P, et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate to severe psoriasis. *N Engl J Med.* 2010; 362(2):118-28.
28. Pawlak K, Rudzik R, Lewiński M, et al. Leczenie biologiczne w chorobie Leśniowskiego-Crohna – charakterystyka ustekinumabu. *Farm Współ.* 2017;10:78-83.
29. Ng CY, Tzeng IS, Liu SH, et al. Metabolic parameters in psoriatic patients treated with interleukin-12/23 blockade (ustekinumab). *J Dermatol.* 2018;45(3):309-13.
30. Fotiadou C, Lazaridou E, Sotiriou E, et al. Spontaneous abortion during ustekinumab therapy. *J Dermatol Case Rep.* 2012;6(4):105-7.
31. Busard CI, Cohen AD, Wolf P, et al. Biologics combined with conventional systemic agents or phototherapy for the treatment of psoriasis: real-life data from PSONET registries. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(2):245-53.
32. Paul C, Puig L, Kragballe K, et al. Transition to ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis and inadequate response to methotrexate: a randomized clinical trial (TRANSIT). *Br J Dermatol.* 2014;170(2):425-34.
33. Rich P, Bourcier M, Sofen H, et al. Ustekinumab improves nail disease in patient with moderate-to-severe psoriasis: results from PHOENIX 1. *Br J Dermatol.* 2014;170(2):398-407.
34. Igarashi A, Kato T, Kato M, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in Japanese patients with moderate-to-severe plaque-type psoriasis: long-term results from a phase 2/3 clinical trial. *J Dermatol.* 2012;39(3):242-52.
35. Rigopoulos D, Gregoriou S, Makris M, et al. Efficacy of ustekinumab in nail psoriasis and improvement in nail-associated quality of life in a population treated with ustekinumab for cutaneous psoriasis: an open prospective unblinded study. *Dermatology.* 2011;223(4):325-9.
36. Bardazzi F, Lambertini M, Chessa M, et al. Nail involvement as a negative prognostic factor in biological therapy for psoriasis: a retrospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(5):843-6.