

USTEKINUMAB PER IL TRATTAMENTO DELLA PSORIASI: 8 ANNI DI ESPERIENZA

REAL-LIFE

a cura della Dott.ssa Caterina Russo

TAKE HOME MESSAGE

- La psoriasi è una malattia infiammatoria cronica autoimmune diffusa nel 3% della popolazione mondiale;
- Ustekinumab è un anticorpo monoclonale anti-IL-12/23 impiegato nel trattamento della psoriasi a placche moderata-severa;
- Pochi studi di *real-life* hanno valutato l'efficacia e la *drug survival* di ustekinumab a lungo termine;
- Questo studio retrospettivo dimostra l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di ustekinumab in una coorte di pazienti adulti affetti da psoriasi moderata-severa, in particolare nei pazienti recanti l'allele HLA-C*06.

INTRODUZIONE

La psoriasi è una malattia infiammatoria cronica che colpisce la cute, diffusa nel 2-3% della popolazione mondiale [1]. La psoriasi "a placche" costituisce la variante più comune della malattia e si manifesta proprio sotto forma di placche eritematose e spesse incrostazioni caratterizzanti la superficie degli arti, del tronco e il cuoio capelluto. La forma moderata è caratterizzata da un numero limitato di lesioni infiammatorie cutanee che rimangono localizzate mentre la forma severa da placche diffuse su oltre il 10% della superficie corporea [2]. Negli ultimi tempi l'introduzione di terapie biologiche, quali gli inibitori del TNF α , delle interleuchine 12, 23 e 17 ha consentito un migliore controllo della psoriasi. Tuttavia, numerosi pazienti non intraprendono alcuna terapia, non rispondono ai trattamenti o manifestano effetti tossici legati ai farmaci impiegati. Per tale ragione è auspicabile l'impiego di terapie efficaci e sicure, in particolar modo su pazienti affetti da psoriasi a placche moderata-severa, così da garantire un controllo della malattia prolungato nel tempo [3]. Nell'ambito di queste terapie rientra ustekinumab, un anticorpo monoclonale diretto verso la subunità p40, condivisa dalle citochine IL-12 e IL-23 [4]. Sono stati condotti numerosi studi (alcuni qui di seguito descritti) per testare l'efficacia e la sicurezza di tale farmaco, impiegando indicatori quali il "PASI" (*Psoriasis Area Severity Index*) e la "drug survival". Il "PASI score" è un indice di valutazione della patologia psoriasica, che

prende in considerazione i segni clinici della malattia (eritema, ispessimento e desquamazione della pelle), l'estensione e la severità delle manifestazioni cutanee. Esso permette di misurare l'andamento della psoriasi nel tempo, quindi l'efficacia e la sicurezza dei trattamenti. Obiettivo delle terapie, infatti, è raggiungere una riduzione del PASI del 75%. È possibile raggiungere una riduzione del 90%, con l'impiego di farmaci biologici [5]. La *"drug survival"*, invece, definisce l'intervallo di tempo che intercorre tra l'inizio della terapia biologica e l'interruzione, dovuta a diversi fattori quali l'inefficacia, la scarsa tollerabilità, gli eventi avversi [6]. Può essere considerata come indice di efficacia complessiva di una data terapia biologica, rilevabile attraverso studi osservazionali.

TRIAL CLINICI

Precedenti studi clinici, "PHOENIX-1" e "PHOENIX-2" [7, 8], si sono concentrati rispettivamente sull'efficacia e sulla sicurezza di ustekinumab in pazienti trattati per 5 anni. In PHOENIX-1 la massima efficacia è stata osservata a 28 settimane di trattamento alle dosi di 45 e 90 mg. Inoltre, è stato possibile osservare, nella maggior parte dei pazienti arruolati, una risposta clinica stabile fino a 3 anni. I dati ottenuti dal *follow up* di 5 anni hanno riportato un'alta percentuale di pazienti che ha mantenuto una risposta al PASI pari a 75 [7]. Negli studi PHOENIX-1, PHOENIX-2 e anche nello studio ACCEPT [9] l'efficacia massima di ustekinumab è stata raggiunta intorno alla 24 settimana e la risposta al farmaco è stata mantenuta fino a 40 settimane.

STUDI DI REAL-LIFE

Uno studio olandese ("BioCAPTURE") [10] ha evidenziato un'efficacia simile tra adalimumab, etanercept e ustekinumab dopo 1 anno di trattamento e un'efficacia maggiore di ustekinumab a 5 anni di trattamento. Peraltro, i dati derivanti dal registro "BADBIR" (N=3,523) [11] hanno dimostrato che i pazienti in trattamento con adalimumab, etanercept o infliximab tendono a interrompere la terapia più frequentemente di quanto non facciano i pazienti con ustekinumab che, al contrario, sembrano continuarla per lungo tempo. Recentemente è stato condotto, presso un ospedale terziario spagnolo, uno studio di *real-world* su 61 pazienti, affetti da psoriasi a placche moderata-severa, di cui 50 precedentemente trattati con altri farmaci biologici. Nel valutare l'efficacia di ustekinumab per un periodo di 8 anni, è stata riportata: una risposta al PASI pari a 90 dopo 96 mesi; una buona tollerabilità da parte di chi ha assunto il farmaco (anche in pazienti *over-65*, in due pazienti affetti da sindrome di Down e in due gemelli di età inferiore a 12 anni, presentanti la mutazione del gene CARD14); un'interruzione del trattamento da parte del 26,2% dei pazienti [12]. Inoltre, due importanti studi di *real-life* hanno valutato la *drug survival* di ustekinumab. In particolare, il primo studio ha esaminato l'efficacia di diversi farmaci biologici tramite il registro PSOLAR (contenente i dati di

12000 pazienti trattati con terapie sistemiche dal 2007 al 2013) e ha dimostrato la superiorità di ustekinumab su alcuni inibitori del TNF α , sia in pazienti naïve che già trattati con altri biologici [13]. Il secondo studio ha confrontato pazienti naïve trattati con ustekinumab e pazienti naïve trattati con secukinumab, avvalendosi del registro danese DERMBIO (contenente i dati di 2161 pazienti danesi in trattamento per almeno un mese con terapie biologiche a partire dal 2007 al 2017). In tale studio sono stati presi in considerazione il DLQI (*Dermatology Life Quality Index*), il PASI e la presenza di coinvolgimento articolare. I risultati relativi a ustekinumab emersi da questo confronto sono stati incoraggianti, infatti il 55% dei pazienti sembra mantenere la terapia per 8 anni [14].

ALTRI STUDI

Una recente metanalisi ha riportato la superiorità di ustekinumab su altri farmaci biologici in termini di *drug survival*, valutata sino a 4 anni [15]. Uno studio osservazionale è giunto alle medesime conclusioni [16]. Più in dettaglio, una revisione sistematica ha indicato infatti che ustekinumab sembra avere una *drug survival* più lunga (calcolata fino a 5 anni) e tassi di interruzione del trattamento più bassi rispetto ad alcuni inibitori del TNF α [17].

OBIETTIVO DELLO STUDIO

Lo scopo del seguente studio è stato quello di valutare l'efficacia e la *drug survival* di ustekinumab, in pazienti affetti da psoriasi a placche moderata-severa per un arco temporale di 8 anni, attraverso un approccio di *real-world*.

FASI DELLO STUDIO

Questo studio retrospettivo longitudinale ha preso in esame i dati provenienti da 378 pazienti che hanno ricevuto l'ultima dose di ustekinumab presso l'Unità di Dermatologia dell'Università Tor Vergata di Roma, nel periodo tra gennaio 2010-giugno 2018. Dallo studio sono stati esclusi pazienti affetti da altre patologie infiammatorie autoimmuni (quali morbo di Crohn, colite ulcerosa, artrite reumatoide e spondilite anchilosante) e da altre forme di psoriasi (guttata, eritrodermica e pustolosa); pazienti trattati con un farmaco biologico per un periodo minore di 4 settimane; pazienti che hanno intrapreso uno dei due trattamenti convenzionali (ossia la terapia sistemica a base di ciclosporina, metotrexato o acitretina o la fototerapia comprendente l'impiego di raggi UVB o di psoraleni in associazione ai raggi UVA) in combinazione con un agente biologico entro 4 settimane dalla prima visita medica.

Dunque, sono stati presi in considerazione pazienti con psoriasi moderata-severa, diagnosticata clinicamente (PASI >10), che non hanno risposto alle terapie sistemiche convenzionali o hanno presentato controindicazioni, effetti collaterali o non hanno risposto ai farmaci biologici anti-TNF α e anti-IL-17. Quindi, ustekinumab è stato somministrato alla dose di 45 mg in pazienti con peso corporeo \leq 100 kg e alla dose di 90 mg in pazienti con peso superiore a 100 kg a 0, 4 settimane e successivamente ogni 12 settimane. In questo studio è stata calcolata la *drug survival* (intesa come l'intervallo di tempo che intercorre dall'inizio all'interruzione di ustekinumab) tramite il metodo di "Kaplan-Meier". Al fine di valutare l'efficacia clinica di ustekinumab è stata presa in considerazione la risposta al PASI (la riduzione dell'indice PASI del 75, 90 e 100%) in tempi differenti (1, 3, 7, 12, 19, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96 mesi). Per risalire alle variabili condizionanti la risposta al PASI sono stati impiegati modelli di regressione logistica. Questi parametri (risposta al PASI e *drug survival*), se riferiti alla totalità dei pazienti (378), sono stati calcolati per un periodo di 8 anni mentre all'interno dei singoli sottogruppi (genere maschile vs genere femminile; pazienti naïve al trattamento vs pazienti precedentemente in terapia biologica; pazienti con HLA-C*06:02-POS vs HLA-C*06:02-NEG; pazienti con BMI <30 Kg/M² vs BMI \geq 30 Kg/M²; pazienti con età <65 anni vs età \geq 65 anni) l'analisi è stata condotta fino a 5 anni. Come accade negli studi di *real-life* molti pazienti hanno iniziato il trattamento in tempi differenti. Pertanto, dei 378 pazienti esaminati, un basso numero è giunto a ricoprire gli 8 anni di trattamento.

| CARATTERISTICHE CLINICHE DI BASE | N=378 PAZIENTI |
|--|------------------|
| Generali | |
| Genere maschile, n (%) | 231 (61.1) |
| Età (anni) | 52.4 \pm 14.2 |
| Indice di massa corporea, BMI (Kg/M ²) | 27.4 \pm 5.3 |
| Caratteristiche della malattia | |
| Età di insorgenza della malattia | 28.9 \pm 16.3 |
| Durata della malattia | 23.5 \pm 12.37 |
| Valore basale del PASI | 16.5 \pm 9.06 |
| HLA-C*06:02-POS, n (%) | 125/258 (48.4) |
| Terapia biologica, n (%) | |
| Naïve al trattamento | 197 (52.1) |
| Comorbidità più frequenti, n (%) | |
| Ipertensione | 103 (27.2) |
| Obesità (BMI >30 Kg/M ²) | 89 (23.5) |
| Dislipidemia | 52 (13.8) |
| Altre patologie, n (%) | |

| | |
|--|---------|
| Precedente infezione da virus dell'epatite B (HBV) ⁽¹⁾ | 15 (4) |
| Infezione cronica da virus dell'epatite B (fase attiva) ⁽²⁾ | 2 (0.5) |
| Precedente infezione da virus dell'epatite C (HCV) ⁽³⁾ | 3 (0.8) |
| Precedente tubercolosi | 2 (0.5) |
| Sindrome di Down | 2 (0.5) |

⁽¹⁾ Questi pazienti hanno associato alla terapia a base di ustekinumab un attento monitoraggio dei livelli di HBsAg e HBV DNA negativo ogni 3 mesi; ⁽²⁾ pazienti sottoposti a terapia antiretrovirale prima di iniziare il trattamento con ustekinumab; ⁽³⁾ pazienti che hanno iniziato il trattamento con ustekinumab insieme a un attento monitoraggio di HCV-RNA.

EFFICACIA

I dati ottenuti sull'efficacia di ustekinumab sono intesi come riduzione del "PASI score" e come raggiungimento di una risposta ottimale al PASI di 75, 90 o 100. Tali dati sono valutati in un arco temporale di 8 anni. È stato dimostrato che il PASI score diminuisce, passando da un valore di partenza di 16.5 a un valore di 2.9, in circa l'80% dei pazienti sopradescritti, già ad un anno di trattamento con ustekinumab. È stato osservato anche un progressivo miglioramento della risposta al PASI. Ad un anno di trattamento una risposta al PASI di 75/90/100 viene raggiunta rispettivamente dal 79.7%, 67.3% e 47.8% dei pazienti, mentre a 8 anni di trattamento un PASI 75/90/100 è stato osservato nel 76.2%, 61.9% e nel 57.1% dei pazienti. Le stesse valutazioni sono state effettuate all'interno di ogni singolo sottogruppo. È stato infatti considerato il ruolo del genere, dell'allele HLA-C*06:02, dell'obesità, delle terapie biologiche intraprese in precedenza e dell'età avanzata (>65 anni) sulla risposta al PASI di 75/90/100 in un arco temporale di 5 anni. Una migliore risposta al PASI è emersa maggiormente nei primi 2 anni di trattamento. A 1 anno di trattamento i predittori di risposta al PASI di 75, 90 e 100 sono risultati il genere femminile, la presenza dell'allele HLA-C*06:02, di una condizione naïve alla terapia biologica, l'assenza di comorbidità e di obesità. Dopo due-tre anni di terapia, le variabili condizionanti emerse sono state il genere femminile, l'assenza di obesità e la presenza dell'allele HLA-C*06:02. Nel raggiungimento di un PASI di 90 e 100 un ruolo significativo è stato rappresentato dal genere femminile, da un basso valore di partenza del PASI e dalla giovane età. La presenza dell'allele HLA-C*06:02 ha costituito invece l'elemento predittivo più forte di risposta al PASI, oltre i 3 anni di trattamento. Una misura dell'efficacia di ustekinumab è stata ottenuta anche attraverso il calcolo della *drug survival*. Nell'intera coorte la *drug survival* del farmaco è rimasta intorno al 59% dopo 8 anni di trattamento. Il tempo calcolato è stato in media di 5.4 anni. L'analisi condotta sui sottogruppi di pazienti e riferita a 5 anni di trattamento è risultata in linea con quanto osservato per la risposta al PASI. La presenza dell'allele HLA-C*06:02 e il genere femminile sono stati gli elementi per una migliore *drug survival* (3.7 anni in media) rispetto al tempo calcolato nei pazienti che non presentavano tale allele (2.5 anni) o di genere maschile (3.3 anni). Non è stata registrata alcuna differenza significativa negli altri gruppi di pazienti, derivata da fattori come l'obesità, l'età o la condizione naïve.

I dati di *drug survival* ottenuti sono risultati leggermente più bassi di quelli derivanti dal registro PSOLAR [13], tuttavia comparabili a quelli del registro DERMBIO [14]. In linea di massima, i risultati di efficacia a breve e lungo termine derivati da questo studio *real-life* sono apparsi più incoraggianti di quelli provenienti dagli studi registrativi [7, 8].

SICUREZZA

Per tutta la durata dello studio, il trattamento con ustekinumab ha manifestato un buon profilo di sicurezza e tollerabilità a breve e a lungo termine, senza alcuna evidenza di tossicità cumulativa e d'organo. Gli effetti avversi come faringite e astenia hanno interessato meno del 10% dei pazienti e si sono manifestati dopo la prima somministrazione. Non è stato necessario intervenire farmacologicamente, né interrompere la somministrazione del farmaco o aggiustarne la dose poiché tali eventi sono cessati spontaneamente dopo circa 2 giorni. I test clinici di laboratorio e il controllo delle funzionalità vitali non hanno mostrato alcuna alterazione significativa. Sebbene sia stato recentemente riportato il ruolo protettivo dell'IL-12 anche nei confronti delle manifestazioni psoriasiche [18], l'impiego di ustekinumab non ha evidenziato alcun segno di peggioramento della psoriasi. Precedentemente è stato dimostrato [19] che l'esposizione al farmaco nel primo trimestre di gravidanza non genera eventi avversi nella madre e nel feto. Inoltre, in pazienti con comorbidità non si è verificato un peggioramento delle patologie, né una riattivazione dell'epatite B, C e della tubercolosi. Il 29.1% dei pazienti ha abbandonato lo studio, le ragioni sono riportate nella seguente tabella.

| Motivazione interruzione terapia | 110 PAZIENTI, n (%) |
|---|---------------------|
| Perdita di efficacia | 39 (10.3) |
| Inefficacia primaria | 20 (5.3) |
| Scarsa aderenza alla terapia | 17 (4.5) |
| Inefficacia verso l'artrite psoriasica | 10 (2.6) |
| Interruzione durante il follow up | 8 (2.1) |
| Remissione | 4 (1.1) |
| Maternità | 4 (1.1) |
| Morte dovuta a disordini cardiovascolari/respiratori in pazienti con storia di scompenso cardiorespiratorio | 3 (0.8) |
| Malattia renale | 2 (0.53) |
| Ricaduta | 1 (0.26) |
| Disturbo neuronale motorio (periferico) | 1 (0.26) |
| Arresto cardiaco | 1 (0.26) |

L'efficacia e la sicurezza di ustekinumab sono stati dimostrati nel trattamento *off-label* di altre forme di psoriasi: psoriasi eritrodermica, psoriasi severa delle unghie, pitiriasi *rubra pilaris* [20-22].

CONCLUSIONI

Nel presente studio retrospettivo sono state dimostrate l'efficacia e la sicurezza di ustekinumab nel trattamento della psoriasi cronica a placche moderata-severa. L'efficacia osservata sembra superiore rispetto agli studi registrativi precedenti [7, 8], mentre la *drug survival* è confrontabile con quello osservato dai registri PSOLAR e DERMBIO di pazienti psoriasici [13, 14]. La migliore risposta al farmaco è stata ottenuta nei pazienti con BMI ≤ 30 Kg/M² e un rapido raggiungimento e mantenimento di risposta al PASI di 90 e 100 è stata constatata nei pazienti di genere femminile, nei pazienti giovani e nei pazienti con indice di malattia più lieve (basso PASI). Confermando precedenti studi [23, 24], un importante predittore di risposta al farmaco a breve e a lungo termine è stata la presenza dell'allele HLA-C*06:02. Questo ha suggerito che attraverso l'HLA-C*06 è possibile identificare un sottotipo di psoriasi, altamente dipendente dalle vie di segnale che coinvolgono l'IL-12/23 e particolarmente sensibile ai farmaci come ustekinumab in grado di bloccare questo *pathway*.

BIBLIOGRAFIA

1. Parisi, R.; Symmons, D. P.; Griffiths, C. E.; Ashcroft, D. M.; Identification; Management of, P.; Associated Comorbidity project, t., Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *The Journal of investigative dermatology* **2013**, 133, (2), 377-85.
2. Hawkes, J. E.; Chan, T. C.; Krueger, J. G., Psoriasis pathogenesis and the development of novel targeted immune therapies. *The Journal of allergy and clinical immunology* **2017**, 140, (3), 645-653.
3. Gisondi, P.; Del Giglio, M.; Girolomoni, G., Treatment Approaches to Moderate to Severe Psoriasis. *International journal of molecular sciences* **2017**, 18, (11).
4. Savage, L. J.; Wittmann, M.; McGonagle, D.; Helliwell, P. S., Ustekinumab in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Rheumatology and therapy* **2015**, 2, (1), 1-16.
5. Abrouk, M.; Nakamura, M.; Zhu, T. H.; Farahnik, B.; Koo, J.; Bhutani, T., The impact of PASI 75 and PASI 90 on quality of life in moderate to severe psoriasis patients. *The Journal of dermatological treatment* **2017**, 28, (6), 488-491.
6. Van Den Reek, J. M.; Kievit, W.; Gniadecki, R.; Goeman, J. J.; Zweegers, J.; Van De Kerkhof, P. C.; Seyger, M. M.; De Jong, E. M., Drug survival studies in dermatology: principles, purposes, and pitfalls. *The Journal of investigative dermatology* **2015**, 135, (7), e34.
7. Kimball, A. B.; Papp, K. A.; Wasfi, Y.; Chan, D.; Bissonnette, R.; Sofen, H.; Yeilding, N.; Li, S.; Szapary, P.; Gordon, K. B.; Investigators, P., Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis treated for up to 5 years in the PHOENIX 1 study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* **2013**, 27, (12), 1535-45.
8. Papp, K. A.; Langley, R. G.; Lebwohl, M.; Krueger, G. G.; Szapary, P.; Yeilding, N.; Guzzo, C.; Hsu, M. C.; Wang, Y.; Li, S.; Dooley, L. T.; Reich, K.; investigators, P. s., 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.
9. Young, M. S.; Horn, E. J.; Cather, J. C., The ACCEPT study: ustekinumab versus etanercept in moderate-to-severe psoriasis patients. *Expert review of clinical immunology* **2011**, 7, (1), 9-13.
10. Zweegers, J.; Groenewoud, J. M. M.; van den Reek, J.; Otero, M. E.; van de Kerkhof, P. C. M.; Driessen, R. J. B.; van Lumig, P. P. M.; Njoo, M. D.; Ossenkoppele, P. M.; Mommers, J. M.; Koetsier, M. I. A.; Arnold, W. P.; Andriessen, M. P. M.; Kuijpers, A. L. A.; Berends, M. A. M.; Kievit, W.; de Jong, E., Comparison of the 1- and 5-year effectiveness of adalimumab, etanercept and ustekinumab in patients with psoriasis in daily clinical practice: results from the prospective BioCAPTURE registry. *The British journal of dermatology* **2017**, 176, (4), 1001-1009.
11. Warren, R. B.; Smith, C. H.; Yiu, Z. Z. N.; Ashcroft, D. M.; Barker, J.; Burden, A. D.; Lunt, M.; McElhone, K.; Ormerod, A. D.; Owen, C. M.; Reynolds, N. J.; Griffiths, C. E. M., Differential Drug Survival of Biologic Therapies for the Treatment of Psoriasis: A Prospective Observational Cohort Study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *The Journal of investigative dermatology* **2015**, 135, (11), 2632-2640.
12. Elberdín, L.; Fernández-Torres, R.; Paradela, S.; Blanco, E.; Outeda, M.; Martín, I.; Fonseca, E., Ustekinumab treatment for moderate to severe psoriasis. Eight-year real-world follow-up of 61 cases in a tertiary level hospital. *Journal of Dermatological Treatment* **2019**, (just-accepted), 1-20.

13. Strober, B. E.; Bissonnette, R.; Fiorentino, D.; Kimball, A. B.; Naldi, L.; Shear, N. H.; Goyal, K.; Fakharzadeh, S.; Calabro, S.; Langholff, W.; You, Y.; Galindo, C.; Lee, S.; Lebwohl, M. G., Comparative effectiveness of biologic agents for the treatment of psoriasis in a real-world setting: Results from a large, prospective, observational study (Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry [PSOLAR]). *Journal of the American Academy of Dermatology* **2016**, 74, (5), 851-61 e4.
14. Egeberg, A.; Iversen, L.; Gniadecki, R.; Hvid, L.; Dam, T. N.; Bryld, L. E.; Skov, L., Characteristics of patients receiving ustekinumab compared with secukinumab for treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis - nationwide results from the DERMBIO registry. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* **2017**, 31, (7), 1183-1187.
15. Lin, P. T.; Wang, S. H.; Chi, C. C., Drug survival of biologics in treating psoriasis: a meta-analysis of real-world evidence. *Scientific reports* **2018**, 8, (1), 16068.
16. Cerveró, A. D.; Cardona, G.; Morales, A.; Carrascosa, M.; Ferrandiz, C.; Guomundsdottir, F.; Alvarez, M.; Bonafont, X., 4CPS-041 Drug survival of biologic therapies for the treatment of psoriasis. British Medical Journal Publishing Group: 2018.
17. No, D. J.; Inkeles, M. S.; Amin, M.; Wu, J. J., Drug survival of biologic treatments in psoriasis: a systematic review. *The Journal of dermatological treatment* **2018**, 29, (5), 460-466.
18. Kulig, P.; Musiol, S.; Freiburger, S. N.; Schreiner, B.; Gyulveszi, G.; Russo, G.; Pantelyushin, S.; Kishihara, K.; Alessandrini, F.; Kundig, T.; Sallusto, F.; Hofbauer, G. F.; Haak, S.; Becher, B., IL-12 protects from psoriasiform skin inflammation. *Nature communications* **2016**, 7, 13466.
19. Galluzzo, M.; D'Adamio, S.; Bianchi, L.; Talamonti, M., Psoriasis in pregnancy: case series and literature review of data concerning exposure during pregnancy to ustekinumab. *Journal of Dermatological Treatment* **2019**, 30, (1), 40-44.
20. Saraceno, R.; Talamonti, M.; Galluzzo, M.; Chiricozzi, A.; Costanzo, A.; Chimenti, S., Ustekinumab treatment of erythrodermic psoriasis occurring after physical stress: a report of two cases. *Case reports in dermatology* **2013**, 5, (3), 254-9.
21. Galluzzo, M.; D'Adamio, S.; Chimenti, M. S.; Teoli, M.; Bianchi, L.; Talamonti, M., Successful treatment of psoriatic crumbling nails with ustekinumab. *Dermatologic therapy* **2019**, 32, (3), e12914.
22. Di Stefani, A.; Galluzzo, M.; Talamonti, M.; Chiricozzi, A.; Costanzo, A.; Chimenti, S., Long-term ustekinumab treatment for refractory type I pityriasis rubra pilaris. *Journal of dermatological case reports* **2013**, 7, (1), 5.
23. Talamonti, M.; Galluzzo, M.; Chimenti, S.; Costanzo, A., HLA-C*06 and response to ustekinumab in Caucasian patients with psoriasis: Outcome and long-term follow-up. *Journal of the American Academy of Dermatology* **2016**, 74, (2), 374-5.
24. Talamonti, M.; Galluzzo, M.; van den Reek, J. M.; de Jong, E. M.; Lambert, J. L. W.; Malagoli, P.; Bianchi, L.; Costanzo, A., Role of the HLA-C*06 allele in clinical response to ustekinumab: evidence from real life in a large cohort of European patients. *The British journal of dermatology* **2017**, 177, (2), 489-496.