

Nghiên cứu thay đổi nồng độ IL-17A và hs-CRP huyết thanh của bệnh nhân vẩy nến thông thường điều trị bằng secukinumab

The study on changes of serum IL-17A and hs-CRP concentration of psoriasis vulgaris patients treated by secukinumab

Trần Nguyên Ánh Tú*, Nguyễn Trọng Hà*,
Đặng Văn Em**

*Bệnh viện Da Liễu TP. Hồ Chí Minh,
**Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Khảo sát sự thay đổi nồng độ IL-17A và hs-CRP trên bệnh nhân vẩy nến thông thường mức độ vừa và nặng điều trị bằng secukinumab. **Đối tượng và phương pháp:** 50 bệnh nhân vẩy nến thông thường (VNTT) mức độ vừa và nặng điều trị bằng secukinumab 300mg. Mức độ nặng của bệnh dựa vào chỉ số PASI (vừa-nặng: PASI ≥ 10). Định lượng hs-CRP và IL-17A theo phương pháp Elisa với bộ kit được cung cấp bởi hãng Abcam của Hoa Kỳ tại tuần 0, 12 và 24. **Kết quả:** Nồng độ IL-17A giảm dần theo thời gian điều trị với secukinumab có ý nghĩa thống kê, sau 12 tuần từ 29,89 giảm còn 23,82 ($p < 0,01$), sau 24 tuần là 6,05 ($p < 0,001$) và hs-CRP cũng giảm dần theo thời gian có ý nghĩa thống kê, sau 12 tuần từ 8,14 còn 4,27 ($p < 0,001$) và sau 24 tuần là 2,13 ($p < 0,001$). **Kết luận:** Secukinumab không chỉ giúp cải thiện nhanh các thương tổn vẩy nến trên lâm sàng mà còn có vai trò giúp làm giảm nồng độ IL-17A và hs-CRP sau điều trị, từ đó có thể giúp giảm nguy cơ tim mạch và tử vong trên bệnh nhân vẩy nến.

Từ khóa: Vẩy nến thông thường, secukinumab, IL-17A, hs-CRP.

Summary

Objective: To evaluate changes of serum IL-17A and hs-CRP levels in secukinumab-treated patients with moderate to severe psoriasis vulgaris. **Subject and method:** A clinical study with 50 moderate to severe psoriasis vulgaris patients treated with secukinumab 300mg. Serum IL-17A and hs-CRP levels were measured with ELISA method with a kit supported by Abcam, USA was performed at 0, 12th and 24th week. **Result:** The concentration of IL-17 decreases statistically significant, after 12 weeks from 29.89 to 23.82 ($p < 0.01$), after 24 weeks was 6.05 ($p < 0.001$), and hs-CRP also decreased with time with statistical significance, after 12 weeks from 8.14 to 4.27 ($p < 0.001$) and after 24 weeks was 2.13 ($p < 0.001$). **Conclusion:** Secukinumab not only rapidly eliminated psoriatic lesions but also displayed its competences in decreasing serum IL-17A and hs-CRP levels after treatment, which subsequently mitigates risks of cardiovascular diseases and deaths on psoriatic patients.

Keywords: Psoriasis vulgaris, secukinumab, IL-17A, hs-CRP1.

1. Đặt vấn đề

Ngày nhận bài: 28/5/2020, ngày chấp nhận đăng: 3/6/2020

Người phản hồi: Đặng Văn Em; Email: dr.dangvanem@yahoo.com.vn - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Vẩy nến là một bệnh da viêm mạn tính qua trung gian miễn dịch chiếm khoảng 2 - 3% dân số chung, ước tính hiện có khoảng 125 triệu người mắc bệnh trên toàn thế giới [7]. Cơ chế bệnh sinh vẩy nến hiện vẫn đang được tiếp tục làm sáng tỏ. Nhiều bằng chứng cho thấy có sự kết hợp giữa các yếu tố di truyền, môi trường và miễn dịch. Các dữ liệu gần đây cho thấy tế bào sừng là mục tiêu chính của IL-17A [8]. Thụ thể IL-17A hiện diện chủ yếu ở bề mặt tế bào sừng khắp thượng bì, và trên các tế bào lớp bì như tế bào tua gai, nguyên bào sợi, tế bào biểu mô, kích thích sự trình diện nhiều chemokine có thể hấp dẫn tế bào CCR6⁺ đi vào da, gồm cả Th17 và tế bào tua gai, tạo nên một vòng xoắn duy trì tế bào viêm trong thương tổn. Đồng thời, các dữ liệu gần đây còn cho thấy vẩy nến và mảng xơ vữa động mạch có chung cơ chế miễn dịch thông qua IL-17A [3]. Secukinumab là một kháng thể đơn dòng IgG1 hoàn toàn từ người có khả năng gắn chọn lọc và trung hoà IL-17A đã được đưa vào điều trị. Các dữ liệu cho thấy hiệu quả của secukinumab về lâm sàng rất tốt, việc theo dõi sự biến đổi của nồng độ IL-17A theo quá trình điều trị cũng là một hướng nghiên cứu hấp dẫn.

Bên cạnh đó, hiện nay bệnh vẩy nến được biết như là một bệnh viêm có tính hệ thống dẫn đến các bệnh lý toàn thân mà đáng chú ý nhất là bệnh tim mạch [4]. Nhiều tác giả cũng chú ý nghiên cứu hiện tượng “lên cấp” vẩy nến từ mức độ chỉ biểu hiện da đến tổn thương hệ thống và thấy rằng khi các chỉ số viêm trong huyết thanh tăng cao, người bệnh có nguy cơ mắc các bệnh toàn thân kèm theo [5]. Trong tất cả các chỉ số viêm, hs-CRP được chú ý đặc biệt vì có độ nhạy cao, không chỉ là một dấu ấn sinh học của tình trạng viêm mà còn là yếu tố tham gia trực tiếp vào quá trình xơ vữa động mạch. Tại Hoa Kỳ, Trung tâm Kiểm soát và Phòng ngừa dịch bệnh (CDC) và Hội Tim mạch (AHA) khuyến nghị sử dụng hs-CRP để đánh giá nguy cơ mắc bệnh tim mạch (CVD) [6]. Nhiều nghiên cứu gần đây cũng cho thấy chỉ số hs-CRP tăng cao hơn ở các bệnh nhân vẩy nến và có tương quan với độ nặng của bệnh. Do đó, việc theo dõi sự biến đổi của hs-CRP theo quá trình điều trị secukinumab rất hữu ích trong việc kiểm soát thương tổn da cũng như tình trạng viêm hệ thống và nguy cơ tim mạch trên bệnh nhân vẩy nến. Tại

Việt Nam, chưa nghiên cứu nào khảo sát sự thay đổi nồng độ IL-17A và hs-CRP trên bệnh nhân vẩy nến thông thường điều trị bằng secukinumab. Chính vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm đóng góp dữ liệu vào việc điều trị bệnh nhân vẩy nến một cách toàn diện hơn.

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Đối tượng gồm 50 bệnh nhân VNTT mức độ vừa và nặng điều trị tại Bệnh viện Da liễu Thành phố Hồ Chí Minh.

Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân: Bệnh nhân VNTT mức độ vừa và nặng (PASI ≥ 10), tuổi ≥ 18 , không có chống chỉ định điều trị bằng secukinumab và đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh có chống chỉ định điều trị bằng secukinumab (Có thai hoặc đang cho con bú, tăng huyết áp, bệnh tim thiếu máu cục bộ, đái tháo đường, các rối loạn viêm như viêm đa khớp dạng thấp, nhiễm trùng cấp tính, các rối loạn hormon khác, có điều trị toàn thân trước đó hoặc đang uống các thuốc ảnh hưởng carbohydrate và chuyển hóa lipid (ức chế β , thiazides, corticosteroids and thuốc hạ lipid máu) ít nhất 1 tháng, các bệnh nhân đã điều trị các thuốc sinh học khác, dị ứng với secukinumab hoặc không đồng ý nghiên cứu

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Thử nghiệm lâm sàng tự so sánh trước sau, mô tả cắt ngang.

Mức độ nặng của bệnh dựa vào chỉ số PASI (vừa-nặng: PASI ≥ 10).

Định lượng hs-CRP và IL-17A theo phương pháp Elisa với bộ kit được cung cấp bởi hãng Abcam của Hoa Kỳ vào tuần 0, 12 và 24.

Xử lý và phân tích số liệu: Thống kê theo chương trình Stata 14.

2.3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được sự chấp thuận của Bệnh viện và đồng ý tham gia nghiên cứu của bệnh nhân, các thông tin của bệnh nhân được mã hóa và giữ bí mật.

3. Kết quả

3.1. Một số đặc điểm nhóm nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu (n = 50)

Đặc điểm đối tượng	n	Tỷ lệ %
Giới tính:		
Nam	31	62
Nữ	19	38
Tuổi trung bình	45,08 ± 14,45	
PASI trung bình	22,35 ± 8,92	

Nhận xét: Nam nhiều hơn nữ, tuổi trung bình cao 45,08 và PASI trung bình là 22,35 ± 8,92.

Bảng 2. Cải thiện chỉ số PASI theo thời gian điều trị bằng secukinumab (n = 50)

Thời gian	Tuần 0	Tuần 4	Tuần 8	Tuần 12	Tuần 16	Tuần 20	Tuần 24	p
PASI	22,35 ± 8,92	3,76 ± 2,71	0,71 ± 1,13	0,13 ± 0,30	0,08 ± 0,29	0,02 ± 0,10	0,02 ± 0,08	0,001

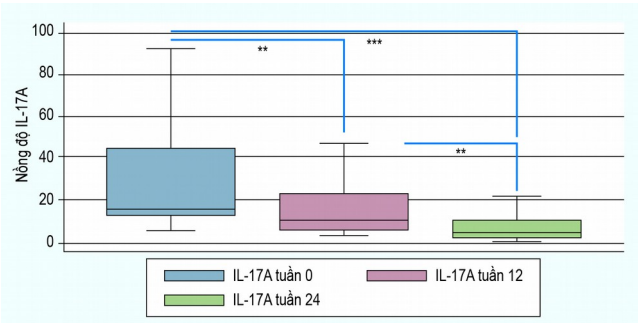
Nhận xét: Chỉ số PASI trung bình trước điều trị là 22,35 ± 8,92. Chỉ số PASI trung bình cải thiện dần theo thời gian điều trị, có ý nghĩa thống kê, đều với p<0,001

3.2. Sự thay đổi nồng độ hs-CRP và IL-17A trước và sau điều trị

Bảng 3. Sự thay đổi nồng độ hsCRP và IL-17A sau 12 và 24 tuần điều trị (n = 50)

Thời gian	Trước điều trị (1)	Sau 12 tuần (2)	Sau 24 tuần (3)	p
Hs-CRP	8,14 ± 13,32	4,27 ± 4,89	2,13 ± 3,40	p ₁ p ₂ <0,001 p ₂ p ₃ <0,001 p ₃ p ₁ <0,001
IL-17	29,89 ± 75,34	23,82 ± 55,18	6,05 ± 6,44	p ₁ p ₂ <0,01 p ₂ p ₃ <0,001 p ₃ p ₁ <0,001

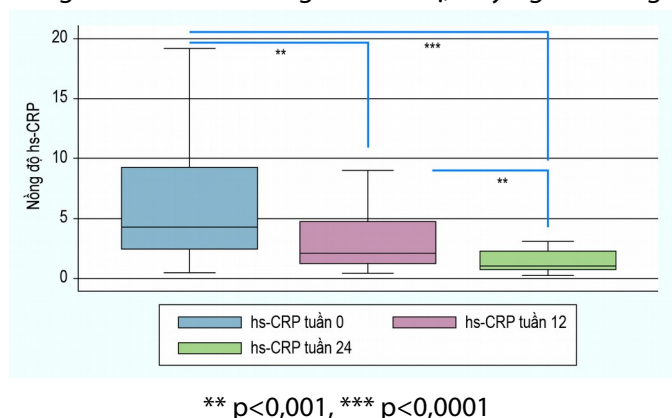
Nhận xét: Nồng độ hs-CRP giảm dần theo thời gian điều trị (sau 12 tuần và sau 24 tuần) có ý nghĩa thống kê, đều với p<0,001. Nồng độ IL-17A sau 12 tuần điều trị đã giảm có ý nghĩa thống kê với p<0,01 và sau 24 điều trị giảm có ý nghĩa thống kê, với p<0,001.



** p<0,001, *** p<0,0001

Biểu đồ 1. Sự thay đổi nồng độ IL-17A theo thời gian điều trị

Nhận xét: Nồng độ IL-17A giảm dần theo thời gian điều trị, có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,001$.



Biểu đồ 2. Sự thay đổi nồng độ hs-CRP theo thời gian điều trị

Nhận xét: Nồng độ hs-CRP giảm dần theo thời gian điều trị, có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,001$.

Bảng 4. Mối liên quan giữa sự thay đổi nồng độ IL-17A và hs-CRP với sự cải thiện điểm số PASI sau tuần thứ 12 và 24 (n = 50)

Thời gian	Sau 12 tuần	Sau 24 tuần
Thay đổi nồng độ hs-CRP theo PASI	$r = -0,07$ $p = 0,64$	$r = -0,11$ $p = 0,43$
Thay đổi nồng độ IL-17 theo PASI	$r = -0,064$ $p = 0,66$	$r = 0,11$ $p = 0,44$

Nhận xét: Không có mối liên quan giữa sự thay đổi nồng độ IL-17A và hs-CRP với sự cải thiện điểm số PASI sau tuần thứ 12 và 24, đều với $p > 0,05$.

4. Bàn luận

4.1. Một số đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Tuổi trung bình của bệnh nhân là $45,08 \pm 14,45$ năm, trong đó nam chiếm tỷ lệ cao hơn nữ (Bảng 1). Kết quả này cao hơn so với Nguyễn Trọng Hào [1] và Trương Lê Anh Tuấn [2]. Tuy nhiên, nhìn chung tuổi trung bình của bệnh nhân vẩy nến ở hầu hết các nghiên cứu nằm trong khoảng 40 - 50, nhóm tuổi lao động chính của mỗi gia đình. Về giới, tỷ lệ bệnh nhân nữ (62%) cao hơn so với tỷ lệ bệnh nhân nam (38%), tương tự với nghiên cứu của Trương Lê Anh Tuấn [2]. Theo hầu hết các tác giả trên y văn, tỷ lệ nam và nữ mắc bệnh vẩy nến ngang nhau [7], có thể do cỡ mẫu của chúng tôi trong nghiên cứu này chỉ có

50 bệnh nhân điều trị bằng secukinumab, chưa đại diện cho tỷ lệ giới tính trong bệnh vẩy nến nói chung.

4.2. Sự thay đổi nồng độ IL-17A và hs-CRP trước và sau điều trị

Sự thay đổi nồng độ IL-17 huyết thanh trước sau điều trị: Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ IL-17A giảm dần theo thời gian điều trị, có ý nghĩa thống kê tại Bảng 3 và Biểu đồ 1. Tuy nhiên, không có mối liên quan giữa sự thay đổi nồng độ IL-17A với sự cải thiện điểm số PASI sau tuần thứ 12 và 24, đều với $p > 0,05$ (Bảng 4). Hiện nay, IL-17A đã được chứng minh có vai trò quan trọng trong sinh bệnh học vẩy nến [2]. Thụ thể IL-17A hiện diện chủ yếu ở bề mặt tế bào sừng khắp thượng bì, và trên các tế bào lớp bì như tế bào tua gai, nguyên bào sợi, tế bào biểu mô, kích thích sự trình diện nhiều chemokine có thể hấp dẫn tế bào CCR6⁺ đi vào da, gồm cả Th17 và tế bào tua gai, tạo nên một vòng xoắn duy trì tế bào viêm trong thương tổn [8]. Do đó, khi điều trị với secukinumab là một kháng

thể đơn dòng IgG1 hoàn toàn từ người có khả năng gắn chọn lọc và trung hoà IL-17A, kết quả không chỉ cải thiện tốt về lâm sàng mà còn làm thay đổi nồng độ IL-17A trong máu. Bên cạnh đó, các dữ liệu nghiên cứu gần đây còn cho thấy vảy nến và mảng xơ vữa động mạch có chung cơ chế miễn dịch thông qua IL-17A [3]. Trong vảy nến tế bào tua gai tiết interleukin (IL) 12 và I-23, làm biệt hóa tế bào T thành tế bào T giúp đỡ 1 (Th1) và T giúp đỡ 17 (Th17). Th1 ở thương tổn vảy nến tiết ra yếu tố hoại tử u alpha (TNF- α) và interferon gamma (IFN- γ), hoạt hóa tế bào thượng bì và biểu lộ các phân tử kết dính, bao gồm phân tử kết dính gian bào và tăng sinh tế bào thượng bì. Th17 tiết IL-17 và IL-22 kích hoạt tăng sinh tế bào thượng bì và tân sinh mạch máu trong thương tổn. Giảm nồng độ tế bào T điều hòa làm thay đổi nồng độ yếu tố chuyển dạng tăng trưởng β (TGF- β), sau đó kích thích hoạt hóa Th1 và Th17. Trong xơ vữa động mạch, sự hoạt hóa nội mô tại vị trí mảng xơ vữa mới hình thành làm thoát mạch tế bào đơn nhân và tế bào lympho và sau đó là đại thực bào và tế bào tua gai tạo ra IL-12 và IL-23. Tế bào Th1 đã được biệt hóa kích thích mảng xơ vữa hình thành và phát triển, trong khi tế bào Th17 kích thích tân sinh mạch máu và gây xuất huyết trong mảng xơ vữa. Tăng nồng độ IL-17 trong mảng xơ vữa làm yếu thêm lớp vỏ, và làm vỡ mảng xơ vữa và gây nhồi máu cơ tim. Như vậy, giữa vảy nến và xơ vữa động mạch có chung cơ chế miễn dịch [3]. Do đó, các thuốc có khả năng làm giảm nồng độ IL-17A có thể giúp giảm nguy cơ hình thành mảng xơ vữa. Tuy nhiên, nghiên cứu của Akimichi Morita (2020) trên 34 bệnh nhân vảy nến thông thường điều trị với secukinumab cho kết quả khác với chúng tôi [9]. Nồng độ IL-17A được ghi nhận tăng lên ở tuần 2 và tuần 16, trong khi hiệu quả về lâm sàng vẫn được cải thiện. Giải thích cho sự gia tăng nồng độ IL-17A trong huyết thanh này là do hiện tượng secukinumab có khả năng gắn chọn lọc với các IL-17A có trong thương tổn da và sau đó đi vào hệ tuần hoàn. Các xét nghiệm hiện có không thể phân biệt được IL-17A tự do và phức hợp IL-17A-secukinumab. Sự khác biệt với kết quả nghiên cứu của chúng tôi có thể do khác nhau về đối tượng nghiên cứu, chỉ số PASI trung bình trước điều trị của Akimichi Morita nhỏ hơn trong nghiên cứu của chúng tôi (15,05 so

với $22,35 \pm 8,92$) (Bảng 1). Bệnh càng nặng thì nồng độ IL-17A ở thương tổn da cần trung hòa càng nhiều, do đó phức hợp IL-17A-secukinumab đi vào tuần hoàn chưa đủ lớn để tạo sự tăng trên kết quả xét nghiệm. Bên cạnh đó, thời điểm thực hiện xét nghiệm khác nhau cũng có thể ảnh hưởng đến sự khác biệt về kết quả. Vì vậy, cần thêm các nghiên cứu có số lượng mẫu lớn hơn trong tương lai để làm rõ thêm vấn đề này.

Sự thay đổi nồng độ hs-CRP trước và sau điều trị: Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tại Bảng 3 và Biểu đồ 2 cho thấy nồng độ hs-CRP giảm dần theo thời gian điều trị, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Vào tuần thứ 12, nồng độ hs-CRP trung bình đã giảm từ $8,14 \pm 13,32$ còn $4,27 \pm 4,89$ sau 12 tuần và còn $2,13 \pm 3,4$ sau 24 tuần. Kết quả nghiên cứu này có nhiều tương đồng với A. Gottlieb (2014) [10], S. Gerdes (2019) [11]. Tuy nhiên, không có mối liên quan giữa sự thay đổi nồng độ hs-CRP với sự cải thiện điểm số PASI sau tuần thứ 12 và 24, đều với $p > 0,05$ (Bảng 4). Như chúng ta đã biết, trước đây vảy nến chỉ được xem như là một tình trạng viêm da nhưng hiện nay được chú ý như một bệnh viêm có tính hệ thống, dẫn đến các bệnh lý toàn thân mà đáng chú ý nhất là bệnh tim mạch làm tăng nguy cơ tử vong trên bệnh nhân vảy nến. Boehncke đã đưa ra khái niệm “chặng đường vảy nến” (“psoriatic march”) để giải thích mối liên hệ nhân quả giữa vảy nến là một tình trạng viêm hệ thống với bệnh tim mạch kèm theo. Theo giả thuyết này, hiện tượng viêm mạnh gây nên tình trạng đề kháng insulin, dẫn đến rối loạn tế bào nội mô và xơ vữa động mạch, dẫn đến nhồi máu cơ tim hay đột quỵ [5]. Hiện nay, nhiều tác giả cũng chú ý nghiên cứu hiện tượng “lên cấp” vảy nến từ mức độ chỉ biểu hiện da đến tổn thương hệ thống và thấy rằng khi các chỉ số viêm trong huyết thanh tăng cao, người bệnh có nguy cơ mắc các bệnh toàn thân kèm theo [4]. Trong tất cả các chỉ số viêm, hs-CRP được chú ý đặc biệt vì hs-CRP không chỉ là một dấu ấn sinh học của tình trạng viêm mà còn là yếu tố tham gia trực tiếp vào quá trình xơ vữa động mạch [1]. Tại Hoa Kỳ, Trung tâm kiểm soát và phòng ngừa dịch bệnh (CDC) và Hội Tim mạch (AHA) khuyến nghị sử dụng hs-CRP để đánh giá nguy cơ mắc bệnh tim mạch (CVD) [6]. Do đó, hiện nay có rất nhiều nghiên cứu ủng hộ hs-CRP

như là xét nghiệm để đánh giá độ nặng và yếu tố nguy cơ tim mạch trên bệnh nhân vẩy nến. Cũng theo Trung tâm kiểm soát và phòng ngừa dịch bệnh Hoa Kỳ (CDC) và Hội Tim mạch Hoa Kỳ (AHA) phân chia các mức độ nguy cơ mắc bệnh tim mạch theo nồng độ hs-CRP như sau: hs-CRP < 1mg/L nguy cơ thấp; 1 - 3mg/L nguy cơ trung bình; > 3mg/L nguy cơ cao. Mục tiêu điều trị là duy trì nồng độ hs-CRP về khoảng 1,0 - 2,0mg/L [6]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy secukinumab giúp giảm chỉ số hs-CRP từ trước điều trị là $8,14 \pm 13,32$ còn $4,27 \pm 4,89$ sau 12 tuần và còn $2,13 \pm 3,4$ sau 24 tuần (Bảng 3). Kết quả nghiên cứu của A. Gottlieb (2014), S. Gerdes (2019) cho kết quả tương tự, đồng thời còn cho thấy hiệu quả duy trì hs-CRP đạt mục tiêu điều trị xuống mức nguy cơ thấp có thể kéo dài đến tuần thứ 52 [10], [11]. Do đó, có thể thấy secukinumab không chỉ giúp cải thiện nhanh các thương tổn vẩy nến trên lâm sàng mà còn có vai trò giúp làm giảm nồng độ hs-CRP sau điều trị, từ đó giúp giảm nguy cơ tim mạch và tử vong trên bệnh nhân vẩy nến.

5. Kết luận

Bệnh VNTT vừa và nặng điều trị bằng secukinumab đã làm giảm nồng độ IL-17A huyết thanh rõ rệt (từ 29,89 sau 12 tuần còn 23,82, sau 24 tuần là 6,05) và hs-CRP cũng giảm dần theo thời gian điều trị (từ 8,14 sau 12 tuần còn 4,27 và sau 24 tuần còn 2,13).

Không có mối liên quan giữa giảm nồng độ IL-17 và hs-CRP với giảm PASI theo thời gian điều trị.

Tài liệu tham khảo

1. Nguyễn Trọng Hào (2016) *Nghiên cứu rối loạn lipid máu ở bệnh nhân vẩy nến và hiệu quả điều trị hỗ trợ của simvastatin trên bệnh vẩy nến thông thường*. Luận án Tiến sĩ y học chuyên ngành da liễu. Trường Đại học Y Hà Nội.
2. Trương Lê Anh Tuấn, Lê Ngọc Diệp (2012) *Mối liên quan giữa bệnh vẩy nến và hội chứng chuyển hóa*. Y học TP. Hồ Chí Minh; tập 16, phụ bản số 1, tr. 268-274.
3. Benjamin L, Yevgeniy B et al (2018) *Interleukin-17, inflammation, and cardiovascular risk in patients with psoriasis*. In J Am Acad Dermatol 79(2): 345-352.
4. Ryan C, Kirby B (2015) *Psoriasis is a systemic disease with multiple cardiovascular and metabolic comorbidities*. Dermatol Clin 33: 41-55.
5. Boehncke WH, Boehncke S, Tobin AM, Kirby B (2011) *The 'psoriatic march': A concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity*. Exp Dermatol 20: 303-307.
6. Myers GL, Rifai N et al (2004) *CDC/AHA Workshop on markers of inflammation and cardiovascular disease: Application to clinical and public health practice: Report from the laboratory science discussion group*. In Circulation 110(25): 545-549.
7. Van de Kerkhof PCM, Nestlé FO (2018) *Psoriasis*. In Dermatology, 4th edition, Elsevier Saunders: 138-160.
8. Charles W, Lynde, Ronald Vender et al (2014) *Interleukin 17A: Toward a new understanding of psoriasis pathogenesis*. In J Am Acad Dermatol: 1-10.
9. Akimichi M, Yumiko T et al (2020) *Assessment of serum biomarkers in patients with plaque psoriasis on secukinumab*. In Journal of Dermatology 47: 452-457
10. Gottlieb B, Sigurgeirsson et al (2014) *Secukinumab Reduces Hs-CRP levels in subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis and concomitant psoriatic arthritis: A sub-analysis from the Phase 3 erasure study*. In Annals of the Rheumatic Diseases 73: 1047-1048.
11. Gerdes S, Pinter A, Papavassilis C, Reinhardt M (2020) *Effects of secukinumab on metabolic and liver parameters in plaque psoriasis patients*. In J Eur Acad Dermatol Venereol 34(3): 533-541.