

IL-36受体拮抗剂治疗泛发性脓疱型银屑病的机制及研究进展

杨晶, 肖异珠*

重庆医科大学附属儿童医院皮肤科, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 重庆

收稿日期: 2022年4月25日; 录用日期: 2022年5月19日; 发布日期: 2022年5月27日

摘要

泛发性脓疱型银屑病(Generalized Pustular Psoriasis, GPP)是一种感染、遗传及免疫等多因素介导的慢性炎症性皮肤病, 其治疗困难, 病情可迁延不愈, 合并多器官功能损害, 对患者生理健康造成重大影响。近年来国内外发现IL36RN突变是GPP的主要致病基因, IL-36信号通路成为了其发病机制重要的一环, 在此基础上提出并研究了IL-36受体拮抗剂对GPP的靶向药物治疗并取得了突破性进展Spesolimab (司柏索利)的产生。作为一种新的IL-36R单克隆抗体, 通过阻断IL-36R信号通路达到治疗GPP的作用, 进一步了解IL-36受体拮抗剂治疗机制及目前研究进展, 对中国泛发性脓疱型银屑病患者有着重要临床意义。

关键词

泛发性脓疱型银屑病, IL-36受体拮抗剂, Spesolimab, 生物制剂

Mechanism and Progress of Interleukin-36 Receptor Antagonist in the Treatment of Generalized Pustular Psoriasis

Jing Yang, Yizhu Xiao*

Key Laboratory of Child Development and Disorders of Ministry of Education, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Department of Dermatology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Apr. 25th, 2022; accepted: May 19th, 2022; published: May 27th, 2022

*通讯作者。

Abstract

Generalized Pustular Psoriasis is a chronic inflammatory skin disease, mediated by many factors such as infection, heredity and immunity. It is difficult to be treated, has a significant impact on the patient's physical health. In recent years, the mutation of IL36RN has been found to be the major pathogenic gene of GPP, and the IL-36 signal pathway has become an important link in the pathogenesis of GPP. On this basis, we proposed and studied the target drug therapy for GPP by IL-36 receptor antagonist and made a breakthrough progress, Spesolimab. As a new biologics of IL-36R, it can interdict the signal pathway of IL-36R to treat GPP, as to further understand the mechanism of IL-36R antagonist therapy and the current research progress, has important clinical significance for Chinese patients with generalized pustular psoriasis.

Keywords

Generalized Pustular Psoriasis, Interleukin-36 Receptor Antagonist, Spesolimab, Biologics

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

泛发性脓疱型银屑病(Generalized Pustular Psoriasis, GPP)是一种慢性炎症性皮肤病,以红斑基础上出现的广泛而密集的无菌性脓疱为主要表现,属于银屑病的一种。中国的银屑病患者率约为 0.47%,其中 0.69%的患者表现为泛发性脓疱型银屑病[1] [2],但由于人口基数大,患者数量也多。而且泛发性脓疱型银屑病发病急、病情重、易反复,可并发全身不适症状及多器官功能损害等,造成其治疗困难,严重影响了患者健康安全。GPP 的病因尚不完全明确,但白细胞介素(IL)-36 途径在疾病的发病机制中起关键作用。在此基础上,国外学者提出 IL-36R 拮抗剂对 GPP 的治疗作用,并进行了相关生物制剂的临床试验研究如 BI655130 及 ANB019。IL-36R 拮抗剂通过阻断 IL-36R 的作用,可起到治疗 GPP、溃疡性结肠炎等多种炎症性疾病的作用。本文综述了 IL-36 信号通路及 IL-36R 拮抗剂治疗泛发性脓疱型银屑病的机制及目前临床进展。

2. 基因突变与泛发性脓疱型银屑病

研究学者们早在银屑病患者中发现了 IL36 细胞因子的表达异常,如寻常型银屑病及脓疱型银屑病中存在 IL-36 信号的过表达[3],也发现 GPP 患者存在 IL36RN 基因突变[4],目前 IL-36 通路和银屑病的发病机制密切相关,IL36RN 已成为银屑病发生的主要致病基因。涉及 GPP 患者的基因突变除了 IL36RN,还有 AP1S3、CARD14 等[5],但其它基因是否是泛发性脓疱型银屑病的易感基因存在一些争议。虽然有研究表明编码角质形成细胞接头蛋白的 CARD14、编码接头蛋白 1 复合体亚基的 AP1S3 的基因突变也与泛发性脓疱型银屑病有关,但特异性不高,缺乏足够数据及理论支持。Li L 等[6]在 2019 年报道泛发性脓疱型银屑病和寻常性银屑病中 CARD14 基因突变无统计学差异;AP1S3 突变在脓疱性银屑病中有一定报道,该基因变异患者中 95%以上为女性,提示性别特异性因素可能改变 AP1S3 变异的外显率[7];Mossner、李璐璐等人[8] [9]在 2017、2018 年报道泛发性脓疱型银屑病患者与健康人群中 AP1S3 基因突变比例未见

明显差异, AP1S3 基因突变与 GPP 的发生没有明显统计相关性; 而且在寻常型银屑病患者中并未发现同样的 IL36RN 突变位点, 日本的研究也表明, 不伴有寻常型银屑病的 GPP 患者中的 IL36RN 突变明显高于伴有寻常型银屑病的 GPP 患者[10] [11], 因此目前发现与泛发性脓疱型银屑病有明显相关性的基因主要为 IL36RN。

3. IL36RN 与泛发性脓疱型银屑病

Marrakchi Slaheddine 等人[12]首先于 2011 年报道家族性泛发性脓疱型银屑病患者中存在 L36RN 基因纯合错义突变, 该突变发现一个脯氨酸取代了 L27P 位的亮氨酸, 使得 IL-36Ra (IL-36 受体拮抗蛋白) 的稳定性及与 IL-36R 的结合受到影响, 且 L27P 突变的泛发性脓疱型银屑病患者中 IL-36 α 、IL-36 β 、IL-36 γ 过量表达, 其下游调控因子 IL-8 明显升高, 反映了 IL-36 与银屑病的发病相关, 提出将 IL36RN 基因突变导致 IL-36Ra 活性减弱的疾病叫做 IL-36Ra 缺乏症(DITRA)。同年 Alexandros Onoufriadis [10]也在散发性 GPP 患者中发现 IL36RN 的突变, 其后人们对 IL-36RN 基因及 IL-36 等进行深入分析研究, 不断证明 IL36RN 突变与 GPP 的相关性, 目前 IL-36RN 已成为 GPP 的易感基因[13]。IL36RN 突变在 GPP 患者中存在地区差异, 中国汉族尤其明显, 欧洲为 34.7%, 马来西亚为 28.8%, 汉族中为 46.8%~60.5%, 故 IL36RN 突变可能是汉族人群 GPP 最常见的致病基因[14]。

IL36RN 基因突变主要导致 IL-36Ra 功能减弱或丧失, IL-36R 与 IL-36 激动剂结合的拮抗作用减弱或失控, 促炎症因子 IL-1、IL-6、IL-8 等分泌增加, 介导中性粒细胞迁移, 并激活树突状细胞促进 Th17 表达, Th17 细胞产生的 IL-17 也可能增加 IL-36 的表达, 驱动炎症和疾病导致 GPP 的发生[15] [16]。IL36RN 基因突变方式有几种, 目前发现有氨基酸替换、移码突变及终止子过早出现, 这些均可以引起 IL-1Rrp2 蛋白的错误折叠, IL-36Ra 的稳定性下降、表达降低, 使得 IL-36 蛋白激活的信号通路的抑制作用减弱或者解除, 导致 GPP 的发生。

4. IL-36Ra 及其治疗机制

IL-36Ra 属于 IL-36 家族中的一员, IL-36 家族则属于 IL-1 家族的一部分。IL-36 家族由三种激动剂(IL-36 α 、IL-36 β 、IL-36 γ)、一种拮抗剂(IL-36 受体拮抗蛋白, IL-36Ra, 由 IL-36RN 基因编码)、一种同源受体 IL-36R (IL-1 受体相关蛋白 2r, IL-1Rrp2)和一种受体辅助蛋白(IL-1RAcP)组成。IL-36 信号通路主要通过激活 NF- κ B 和 MAPK (丝裂原激活蛋白激酶)信号通路产生趋化因子、细胞因子、酶等炎症介质, 参与 TH 细胞、树突细胞、角质细胞等免疫调节及炎症反应[15]。IL-36 家族成员分别在皮肤、气管、结肠、脾胃、骨骼肌、骨髓等多种组织中表达, 在正常情况下呈低水平, 在受到刺激时诱导表达并作用于多种细胞, 在其它细胞器官中的生理和病理作用目前不如在皮肤疾病中明确。

IL-36R 是一个 575 个氨基酸长、多结构域、单通道跨膜蛋白, IL-1RAcP 辅助蛋白在除了 IL-18 以外的所有白介素家族中共享, IL-36 激动剂(IL-36 α 、IL-36 β 、IL-36 γ)均能通过 IL-1RAcP 的帮助与 IL-36R 相结合, 激活 NF- κ B 和 MAPK 通路导致炎症反应, 而拮抗剂 IL-36Ra 则与 IL-36R 胞外结构域结合、阻止 IL-1RAcP 的招募来抑制信号转导, 起到阻碍其通路激活的作用, 通常两者可在人体的炎症反应中互相调节导致炎症反应不会失去控制[4] [17]。研究表明拮抗剂 IL-36Ra 与 IL-36R 的结合比激动剂具有更高的亲和力, 这表明 IL-36 负调控的有效机制更多在于拮抗剂的功能[15]。IL-36 轴失去调节时, 会刺激角质形成细胞和免疫细胞, 增强 Th17/Th23 轴, 诱发银屑病样皮肤疾病。除了 GPP, IL-36 细胞因子 mRNA 和蛋白表达也在其他皮肤炎症疾病中被报道, 如掌跖脓疱性银屑病(PPPP) [18]、类风湿及银屑病关节炎[19]、哮喘及慢性阻塞性肺疾病[20]、炎症性肠病[21]等, 可见 IL-36 信号通路在炎症调节中的重要意义。

目前涉及到银屑病的发生机制及通路学说很多, 如 TNF- α 、IL-23、IL-17、IL-22 通路等是银屑病的常见发病途径, 这些通路密切相关、相互交叉, 其中 TNF- α 、IL-23、IL-17、IL-22 轴被证实更有效地驱

动斑块性银屑病, 而 IL-36R 的激活优先则参与脓疱性银屑病的发病过程, IL-36R 被激动剂激活的功能失调及其拮抗剂 IL-36Ra 的功能丧失突变被认为是致病的关键部分[3] [22]。

在国外的动物模型研究中, 将银屑病患者的皮损移植到有免疫缺陷的小鼠皮肤中, 小鼠皮损的修复能力主要取决于 IL-36R 的水平; IL36 α 在基底角质细胞中的过量表达会导致小鼠皮肤角化过度 and 棘皮症, IL36Ra 缺乏的转基因小鼠出现红斑、脓疱皮肤损伤程度更严重, 类似于人类泛发性脓疱型银屑病患者的皮损表现, 也反应了 IL36Ra 对炎症性皮肤病的抑制作用[23]。

5. IL-36R 拮抗剂治疗 GPP 的进展

银屑病治疗的生物制剂目前主要包括 TNF- α 抑制剂、IL-12 抑制剂、IL-23 抑制剂、IL-17 抑制剂等[24], 根据 2022 年中国银屑病治疗指南, 脓疱性银屑病在我国目前以光疗、阿维 A、环孢素、甲氨蝶呤等系统治疗为主, 尚未获得明确生物制剂治疗 GPP 的适应症[25]。IL-36R 拮抗剂作为 GPP 新的免疫靶向治疗药物受到人们大量关注。

Bachelez H. [26]等在 2019 年报道 BI 655130 (spesolimab, 司柏索利单抗)作为 IL-36R 单克隆抗体治疗 GPP 的 I 期临床试验中取得了较好的治疗效果。该研究共涉及到 7 例全身泛发性脓疱型银屑病患者, 其中 3 例患者有 IL36RN 纯合子突变, 1 例患者有 CARD14 杂合子突变, 4 例患者无基因突变。所有患者单次静脉注射随访观察 20 周, 所有患者均使用全身性脓疱型银屑病医师整体评估(GPPGA, 0~4 分)和脓疱性银屑病面积和严重程度指数(GPPASI, 0~72 分)评分进行评估。病程中 GPPASI 评分较基线的平均百分比明显下降, 第 1 周下降 59.0%, 第 2 周下降 73.2%, 第 4 周下降 79.8%, 而 GPPGA 评分在第 1 周有 5 名患者达到 0 或 1, 在第 4 周所有患者均达到 0 或 1, 随访共 20 周病情改善显著, 病程中无严重不良事件发生。该研究表明无论 GPP 患者是否有 IL36RN 基因突变, 在不同的遗传通路下 IL-36 受体拮抗剂对 GPP 患者确实存在良好治疗效果, 也侧面反应了 IL-36R 通路在泛发性脓疱型银屑病中的致病作用。而在 II 期 spesolimab 治疗泛发性脓疱型银屑病患者临床研究中[27], 其中 54% 患者治疗 1 周皮肤脓疱消失, 43% 的患者治疗 1 周皮肤症状接近清除, 治疗过程中患者的不良反应均为轻度至中度, 常见的不良反应主要是发热、轻至中度感染, 未出现严重不良事件的报告。作为一种新的生物制剂, IL-36 对 GPP 的治疗效果显著, 2021 年 6 月 spesolimab 获得 CDE (国家药品监督管理局药品审评中心)突破性治疗药物认定, 2022 年 3 月 CDE 已将其纳入优先评审名单, 相信不久的未来 IL-36 受体拮抗剂将被正式用于泛发性脓疱型银屑病患者的治疗。

IL-36 受体拮抗剂不止对泛发性脓疱型银屑病患者存在治疗效果, 国外的研究表明其在掌跖脓疱病 (PPP) 等中均存在效果。Patrick Baum 等[28]通过对患者的皮肤活检、分子病理、蛋白谱等进行对比检查, 发现泛发性脓疱型银屑病、掌跖脓疱病两种患者经过 spesolimab 单抗治疗后皮肤、血液中的细胞因子、蛋白等转录物明显改变, 考虑 spesolimab 降低了 IL-36 通路相关信号、Th1/Th17、中性粒细胞介质、角质形成细胞驱动的炎症通路, 包括 CD3T⁺、CD11c⁺、IL-36 γ ⁺ 等均有抑制作用, 证实了 spesolimab 可快速调节泛发性脓疱型银屑病和掌跖脓疱病中常见的失调分子通路。Pinter Andreas 等[29]人进行了一项掌跖脓疱病的多中心双盲随机对照试验中表明, spesolimab 单抗能够减轻患者的疼痛程度, 而在 IIa 期安慰剂对照试验中[30], 随着时间的推移, spesolimab 治疗组病情严重程度下降速度快于安慰剂对照组, 反映了 IL-36 受体拮抗剂对掌跖脓疱病存在一定的治疗效果, 研究因为样本量较小、整体疾病严重程度低于基线预期存在一定局限性, 在一些病人中, 主要疗效终点可能与自然疾病消退相吻合, 还需要进一步临床试验研究明确 IL-36 受体拮抗剂的作用效果。国外目前未报道 IL-36 受体拮抗剂与其它银屑病系统治疗方式的疗效对比, 且临床使用时间短、病人使用其治疗的临床试验样本量少, 未有中国人群临床使用研究, 还需进一步探讨其治疗效果, 观察有无炎症不良反应。当然, IL-36 细胞因子在多种炎症性疾病中均有表达, 以后可能会发现 IL-36 受体拮抗剂治疗其它疾病的效果。

泛发性脓疱型银屑病作为银屑病中一种少见的类型, 常常病情较严重, 可伴发有多系统损害, 严重时可危及患者的生命, 普通治疗难以控制病情, IL-36 受体拮抗剂作为一种新的靶向生物治疗方式越来越得到重视, spesolimab 单抗通过阻断白介素-36 受体的激活在治疗泛发性脓疱型银屑病及其它炎症性疾病中存在重大意义, 给泛发性脓疱型银屑病患者的预后带来希望, 在中国尚未获得临床使用的相关研究, 后续临床研究及治疗效果有待进一步明确。

参考文献

- [1] Masaaki, Y., Yasutomo, I., *et al.* (2013) Serum Cytokines Correlated with the Disease Severity of Generalized Pustular Psoriasis. *Disease Markers*, **34**, 153-161. <https://doi.org/10.1155/2013/702763>
- [2] 丁晓岚, 王婷琳, 等. 中国六省市银屑病流行病学调查[J]. 中国皮肤性病学期刊, 2010, 24(7): 598-601.
- [3] Furue, K., Yamamura, K., *et al.* (2018) Highlighting Interleukin-36 Signalling in Plaque Psoriasis and Pustular Psoriasis. *Acta Dermato-Venereologica*, **13**, 16-18. <https://doi.org/10.2340/00015555-2808>
- [4] Johnston, A., Xing, X., *et al.* (2016) IL-1 and IL-36 Are Dominant Cytokines in Generalized Pustular Psoriasis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **140**, 109-120. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.08.056>
- [5] Ly, K., Beck, K.M., *et al.* (2019) Diagnosis and Screening of Patients with Generalized Pustular Psoriasis. *Psoriasis: Targets and Therapy*, **9**, 37-42. <https://doi.org/10.2147/PTT.S181808>
- [6] Li, L., *et al.* (2019) Variants of CARD14 Are Predisposing Factors for Generalized Pustular Psoriasis (GPP) with Psoriasis Vulgaris but Not for GPP Alone in a Chinese Population. *The British Journal of Dermatology*, **180**, 425-426. <https://doi.org/10.1111/bjd.17392>
- [7] Sophie, T., Alshimaa, M., *et al.* (2018) Clinical and Genetic Differences between Pustular Psoriasis Subtypes. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **143**, 1021-1026.
- [8] Mössner, R., *et al.* (2018) The Genetic Basis for Most Patients with Pustular Skin Disease Remains Elusive. *The British Journal of Dermatology*, **178**, 101-111. <https://doi.org/10.1111/bjd.15867>
- [9] 李璐璐. 中国汉族人群泛发性脓疱型银屑病与 IL36RN、CARD14、AP1S3 基因相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 济南: 济南大学, 2018.
- [10] Onoufriadis, A., Simpson, M.A., *et al.* (2011) Mutations in IL36RN/IL1F5 Are Associated with the Severe Episodic Inflammatory Skin Disease Known as Generalized Pustular Psoriasis. *The American Journal of Human Genetics*, **89**, 432-437. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2011.07.022>
- [11] Sugiura, K., *et al.* (2013) The Majority of Generalized Pustular Psoriasis without Psoriasis Vulgaris Is Caused by Deficiency of Interleukin-36 Receptor Antagonist. *Journal of Investigative Dermatology*, **133**, 2514-2521. <https://doi.org/10.1038/jid.2013.230>
- [12] Slaheddine, M., Philippe, G., *et al.* (2011) Interleukin-36-Receptor Antagonist Deficiency and Generalized Pustular Psoriasis. *The New England Journal of Medicine*, **365**, 620-628. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1013068>
- [13] Iznardo, H. and Puig, L. (2021) Exploring the Role of IL-36 Cytokines as a New Target in Psoriatic Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, 43-44. <https://doi.org/10.3390/ijms22094344>
- [14] Li, Z.T., *et al.* (2018) Genetic Polymorphism of IL36RN in Han Patients with Generalized Pustular Psoriasis Alone in Sichuan Region. *Journal of Sichuan University Medical Science Edition*, **49**, 582-586.
- [15] Zhou, L. and Todorovic, V. (2020) Interleukin-36: Structure, Signaling and Function. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, **21**, 191-210.
- [16] Taube, M., *et al.* (2016) IL36RN Mutations Affect Protein Expression and Function: A Basis for Genotype-Phenotype Correlation in Pustular Diseases. *The Journal of Investigative Dermatology*, **136**, 1811-1819. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.04.038>
- [17] Gemma, L., *et al.* (2020) Keratinocyte Interleukin-36 Receptor Expression Orchestrates Psoriasiform Inflammation in Mice. *Life Science Alliance*, **3**, e201900586. <https://doi.org/10.26508/lsa.201900586>
- [18] Bissonnette, R., Suárez-Fariñas, M., *et al.* (2016) Based on Molecular Profiling of Gene Expression, Palmoplantar Pustulosis and Palmoplantar Pustular Psoriasis Are Highly Related Diseases That Appear to Be Distinct from Psoriasis Vulgaris. *PLoS ONE*, **11**, e0158190. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158190>
- [19] Silke, F., *et al.* (2013) The Novel Cytokine Interleukin-36 α Is Expressed in Psoriatic and Rheumatoid Arthritis Synovium. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **72**, 1569-1574. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202264>
- [20] Chen, H., Wang, Y., *et al.* (2012) Alterations of Plasma Inflammatory Biomarkers in the Healthy and Chronic Obstruc-

- tive Pulmonary Disease Patients with or without Acute Exacerbation. *Journal of Proteomics*, **75**, 2835-2843. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2012.01.027>
- [21] Hovhannisyan, Z., Liu, N., *et al.* (2020) Enhanced IL-36R Signaling Promotes Barrier Impairment and Inflammation in Skin and Intestine. *Science Immunology*, **5**, eaax1686. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aax1686>
- [22] Catapano, M., Ciccarelli, F., *et al.* (2017) 329 An Investigation of the Molecular Pathogenesis of Generalized Pustular Psoriasis and Its Overlap with Psoriasis Vulgaris. *Journal of Investigative Dermatology*, **137**, 524. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.07.524>
- [23] Hal, B., Huyen, D., *et al.* (2007) Opposing Activities of Two Novel Members of the IL-1 Ligand Family Regulate Skin Inflammation. *The Journal of Experimental Medicine*, **204**, 2603-2614. <https://doi.org/10.1084/jem.20070157>
- [24] 赵丽诗, 龙福泉. 生物制剂治疗泛发性脓疱型银屑病的进展[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2020, 34(3): 333-337.
- [25] 《脓疱型银屑病诊疗中国专家共识》编写委员会专家组. 脓疱型银屑病诊疗中国专家共识(2022版) [J]. 中华皮肤科杂志, 2022, 55(3): 187-195.
- [26] Bachelez, H., Choon, S.E., *et al.* (2019) Inhibition of the Interleukin-36 Pathway for the Treatment of Generalized Pustular Psoriasis. *New England Journal of Medicine*, **380**, 981-983. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1811317>
- [27] Bachelez, H., *et al.* (2021) Trial of Spesolimab for Generalized Pustular Psoriasis. *The New England Journal of Medicine*, **385**, 2431-2440. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2111563>
- [28] Baum, P., *et al.* (2021) Pustular Psoriasis: Molecular Pathways and Effects of Spesolimab in Generalized Pustular Psoriasis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **149**, 1402-1412. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.09.035>
- [29] Andreas, P., Christian, B.-H., *et al.* (2021) 26589 Spesolimab, an IL-36R Inhibitor, May Reduce Symptoms of Pain in Patients with Palmoplantar Pustulosis—Results from a Small Pilot Study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **85**, AB108. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.06.452>
- [30] Mrowietz, U., *et al.* (2021) Spesolimab, an Anti-Interleukin-36 Receptor Antibody, in Patients with Palmoplantar Pustulosis: Results of a Phase IIa, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Pilot Study. *Dermatology and Therapy*, **11**, 571-585. <https://doi.org/10.1007/s13555-021-00504-0>