

# Ustekinumab – nowy lek biologiczny w leczeniu łuszczycy

## Ustekinumab – a new biological agent in the treatment of psoriasis

Joanna Salomon<sup>1</sup>, Jacek Szepietowski<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Eugeniusz Baran

<sup>2</sup>Institut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN we Wrocławiu

Dyrektor: prof. dr hab. n. med. Jacek Szepietowski

Przeł Dermatol 2010, 97, 61–67

### SŁOWA KLUCZOWE:

ustekinumab, łuszczycy, leki biologiczne.

### KEY WORDS:

ustekinumab, psoriasis, biological agents.

### ADRES DO KORESPONDENCJI:

dr n. med. Joanna Salomon  
Katedra i Klinika Dermatologii,  
Wenerologii i Alergologii  
Akademia Medyczna  
ul. Chałubińskiego 1  
50-368 Wrocław  
e-mail: jsalomon@op.pl

### STRESZCZENIE

Łuszczycy jest przewlekłą chorobą zapalną skóry, której występowanie szacuje się na około 2–3% w populacji ogólnej. Problem związany z łuszczycą to przede wszystkim przewlekłość i brak możliwości jej całkowitego wyleczenia. Ponadto łuszczycowe zapalenie stawów może w znaczący sposób ograniczać funkcjonowanie pacjenta. Ostatnio duże zainteresowanie budzą leki biologiczne, uważane za przełom w leczeniu łuszczycy. Ustekinumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z podjednostką p40 ludzkich cytokin IL-12 i IL-23 i blokującym w ten sposób ich interakcję z receptorem IL-12Rβ1. W niniejszej pracy zebrano wyniki dotychczasowych prób klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii ustekinumabem. Lek ten, stosowany w leczeniu łuszczycy, w tym łuszczycy stawowej, wydaje się bardzo obiecującą opcją terapeutyczną. Wyniki dotychczasowych prób klinicznych jednoznacznie wskazują na dużą skuteczność i jednocześnie wysoki profil bezpieczeństwa tego preparatu. Ustekinumab stosuje się w iniekcjach podskórnych w dawce 45 mg/90 mg w 0 i 4. tygodniu, a następnie co 12 tygodni. Zaletą terapii jest jej wygoda – lek dostępny jest w ampułkostrzykawkach, podaje się go podskórnie, praktycznie tylko 4 razy w ciągu roku. Taki schemat leczenia powinien być szczególnie doceniany przez osoby młode, aktywne zawodowo i społecznie, a terapia umożliwi prowadzenie normalnego życia, bez nadmiernego zaangażowania czasu chorego w proces terapeutyczny.

### ABSTRACT

Psoriasis is a chronic inflammatory disease, affecting about 2-3% of the general population. It is an important clinical problem due to high frequency and chronic course of the disease and the impossibility of complete recovery. Moreover, psoriatic arthritis may significantly influence the patients' well-being. Recently, biological treatment has aroused great interest, being considered as opening a new era in psoriasis therapy. Ustekinumab is a human monoclonal antibody against the p40 unit of cytokines IL-12/IL-23. It prevents binding of these substances to IL-12Rβ1 receptor and stops the inflammatory process. This paper presents the results of clinical trials on efficacy and safety of ustekinumab therapy. Ustekinumab, the newest biological agent, with a unique mechanism of action, seems to be very promising in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. The results of studies performed so far indicate its high efficacy and excellent safety profile. Ustekinumab is

administered subcutaneously in the dose of 45 mg/90 mg at week 0 and 4, then it is given every 12 weeks. The advantage of such therapy is its convenience, as it is administered only four times a year. This may be especially convenient for young people leading active social and professional lives. This therapy enables normal life without great involvement in a therapeutic process.

## WPROWADZENIE

Łuszczyca jest przewlekłą chorobą zapalną skóry, której występowanie szacuje się na około 2–3% w populacji ogólnej. Schorzenie to stanowi istotny problem kliniczny, ze względu na duże rozpowszechnienie, przewlekłość i brak możliwości jego całkowitego wyleczenia. Problemem jest także łuszczycowe zapalenie stawów, które może w znaczący sposób ograniczać funkcjonowanie pacjenta. W patogenezie łuszczycy podkreśla się rolę, jaką odgrywają komórki zapalne, przede wszystkim pobudzone limfocyty T, zwłaszcza linii Th1 i Th17. Z tego względu leki wpływające hamująco na aktywność limfocytów T, takie jak cyklosporyna A, cechują się znaczną skutecznością w leczeniu zaostrzeń łuszczycy. Wiele cytokin prozapalnych biorących czynny udział w łuszczycy jest jednak wydzielanych w zwiększonych ilościach również przez inne komórki układu immunologicznego, w tym pobudzone keratynocyty [1, 2].

Mimo że łuszczyca rzadko zagraża życiu pacjenta, znacząco wpływa na wiele aspektów życia codziennego. Zaobserwowano, że upośledzenie jakości życia związane z tą chorobą jest porównywalne z jakością życia w przypadku wielu schorzeń internistycznych o dużo gorszym rokowaniu co do długości życia [3–5]. Łuszczyca jest przyczyną problemów psychologicznych i psychosocjologicznych, a także poczucia stygmatyzacji pacjentów [6, 7]. Łuszczyca stawowa może być chorobą prowadzącą do różnego stopnia kalectwa. Z tego względu wciąż istnieje konieczność poszukiwania nowych, skutecznych i bezpiecznych opcji terapeutycznych dla pacjentów chorujących na łuszczycę.

Leczenie miejscowe tego schorzenia cechuje się dużą efektywnością, jednak przez większość pacjentów określane jest jako czasochłonne i kłopotliwe, zwłaszcza gdy zmiany chorobowe obejmują dużą powierzchnię ciała. Leczenie ogólne metotreksatem, cyklosporyną A czy retinoidami nie zawsze jest możliwe i niejednokrotnie wiąże się z występowaniem poważnych działań niepożądanych [8].

Ostatnio wiele zainteresowania wzbudziły leki biologiczne, stanowiące przełom w leczeniu łuszczycy. Leki te działają wybiórczo na określone cytokiny

bądź receptory znajdujące się na powierzchni limfocytów T i w ten sposób hamują procesy zapalne. Substancją czynną są przeciwciała monoklonalne lub białka fuzyjne, uzyskiwane metodami inżynierii genetycznej [9]. Dotychczas do leczenia łuszczycy zaaprobowano kilka leków biologicznych. Są to antagoniści czynnika martwicy nowotworów (ang. *tumour necrosis factor  $\alpha$*  – TNF- $\alpha$ ; infliksymab, etanercept, adalimumab), efalizumab (przeciwciało monoklonalne przeciwko CD 11a, obecnie wycofane ze stosowania) oraz alefacept (działający wybiórczo na cząsteczki adhezyjne komórek pamięci T). Najnowszym lekiem biologicznym jest ustekinumab, będący przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko cytokinom IL-12 i IL-23.

## ROLA CYTOKIN IL-12 I IL-23 W PATOGENEZIE ŁUSZCZYCY

Na podstawie wielu doniesień sugeruje się znaczącą rolę tych cytokin w patogenezie łuszczycy i rozwoju odpowiedzi immunologicznej komórek Th1 [10, 11]. Pojawiły się również prace na temat polimorfizmu genów kodujących białka strukturalne interleukin 12 (IL-12) i 23 (IL-23) oraz jego związku z występowaniem i przebiegiem łuszczycy [12–14]. Cytokiny IL-12 i IL-23 należą do jednej rodziny rozpuszczalnych cytokin. Produkowane są przez komórki prezentujące antygen, np. makrofagi lub komórki dendrytyczne. Omawiane cytokiny są zbudowane z dwóch podjednostek, przy czym jedna z nich – p40 – jest wspólna dla obu substancji. Podjednostka p40 wiąże się z przezbłonowym receptorem IL-12R $\beta$ 1, który znajduje się na powierzchni komórek immunologicznych. Obie cytokiny mają powinowactwo do tego samego receptora. Receptor jest obecny przede wszystkim na powierzchni limfocytów Th1 i komórek NK. Oprócz tego cytokina IL-12 zawiera podjednostkę p35, a cytokina IL-23 – podjednostkę p19. Za pośrednictwem tych podjednostek cytokiny mogą wiązać się z innymi, swoistymi dla siebie receptorami (odpowiednio IL-12R $\beta$ 2 i IL-23R) oraz wywoływać specyficzne dla siebie efekty.

Interleukina 12 pobudza różnicowanie limfocytów T w kierunku linii Th1 oraz wpływa promująco na osiedlanie się tych komórek w skórze poprzez wzmaganie ekspresji cząsteczki CLA (ang. *cutaneous lymphocyte antigen*) [15]. Cząsteczka ta jest niezbędnym czynnikiem powodującym gromadzenie się limfocytów w skórze. Cytokina IL-12 pobudza ponadto aktywność już zróżnicowanych komórek Th1 i powoduje zwiększone wydzielanie cytokin prozapalnych charakterystycznych dla tej linii limfocytów, przede wszystkim interferonu  $\gamma$  i czynnika martwicy nowotworów [16]. Odnotowano także zwiększone stężenie osocznego stężenia IL-12 oraz jej stężenia w płynie stawowym u osób chorujących na reumatoidalne zapalenie stawów, co może sugerować rolę tej cytokiny w chorobach zapalnych stawów [17].

Interleukina 23 ma działanie zbliżone do IL-12, jednak cechuje się również specyficznymi dla siebie właściwościami [18]. Niektórzy autorzy sugerują nawet, że jej rola w patogenezie łuszczycy jest istotniejsza niż rola IL-12 [19, 20]. Interleukina 23 wywiera wpływ na naiwne limfocyty T, pobudzając ich różnicowanie w kierunku komórek Th17, wydzielających interleukinę 17 (IL-17) i interleukinę 22 (IL-22). Uważa się, że IL-23 jest bardzo silnym bodźcem pobudzającym produkcję IL-17. Interleukina 17 indukuje uwalnianie z komórek epitelialnych i fibroblastów wielu mediatorów prozapalnych, w tym chemokin, cytokin i metaloproteinaz. Sugeruje się ponadto, że IL-17 może odgrywać rolę w procesach zapalnych stawów, w tym w łuszczycowym zapaleniu stawów. Cytokina ta prawdopodobnie wpływa na proces osteoklastogenezy i może przyczyniać się do pobudzenia degeneracji kości [21, 22]. Istnieje wiele doniesień sugerujących istotną rolę IL-17 w różnych procesach zapalnych stawów, w tym w reumatoidalnym zapaleniu stawów [23–25]. Z kolei IL-22 hamuje różnicowanie się komórek epidermalnych oraz łącznie z IL-17 wzmagają ekspresję peptydów antybakteryjnych. Poznanie dokładnych mechanizmów działania IL-23 wymaga jeszcze dalszych badań.

Wyniki badań ekspresji cytokin w skórze zmienionej chorobowo u pacjentów z łuszczycą wykazały zwiększone stężenia IL-12, IL-23, IFN- $\gamma$  oraz zwiększoną ekspresję mRNA kodującego te białka [19, 26]. Stwierdzono także wzmożoną ekspresję tych cytokin w niezmiętej skórze pacjentów z łuszczycą w porównaniu ze skórą osób niechorujących na łuszczycę [19]. Wykazano ponadto zwiększone stężenie podjednostki p40 w osoczu chorych na łuszczycowe zapalenie stawów w porównaniu z grupą osób zdrowych [27]. Wszystkie te przesłanki pozwalają przypuszczać, że lek hamujący działanie IL-12 i IL-23 będzie skuteczną w leczeniu zaostrzeń objawów skórnych i stawowych łuszczycy.

## USTEKINUMAB W LECZENIU ŁUSZCZYCY

Ustekinumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko podjednostce p40, wspólnej dla ludzkich cytokin IL-12 i IL-23. Substancja ta wiąże się z p40 i uniemożliwia interakcję interleukin z receptorem IL-12R $\beta$ 1. W wyniku tego procesu nie dochodzi do przekazania sygnałów wewnątrzkomórkowych, inicjujących procesy zapalne i immunologiczne w skórze. Ustekinumab cechuje się wysoką swoistością i czułością względem podjednostki p40. Trwają badania kliniczne dotyczące zastosowania tego leku nie tylko w terapii łuszczycy, ale także w chorobie Leśniowskiego-Crohna czy stwardnieniu rozsianym [28, 29].

W badaniach *in vitro* z użyciem ludzkich komórek mononuklearnych krwi obwodowej pochodzących od zdrowych dawców wykazano wyraźny wpływ ustekinumabu na profil wydzielanych cytokin [30]. Ustekinumab powodował znaczące zmniejszenie ekspresji IL-12R, CLA, IL-2R oraz antygenu CD40L na powierzchni komórek. Hamował również produkcję IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-10 i IL-17, których synteza była prowokowana przez inkubację limfocytów w obecności IL-12 i IL-23.

W 2004 roku przeprowadzono pierwsze badanie I fazy dotyczące bezpieczeństwa, farmakokinetyki i efektów klinicznych pojedynczej dawki ludzkiego przeciwciała monoklonalnego przeciwko p40 IL-12/IL-23 podanej pacjentom z łuszczycą plackowatą o średnim i dużym nasileniu [31]. Badanie to było otwarte, bez randomizacji i stanowiło pierwszą próbę kliniczną przeprowadzoną z udziałem ludzi. Do badania włączono 18 pacjentów, których podzielono na cztery jednorodnie grupy w zależności od podanej dawki leku. Preparat podawano w pojedynczym wlewie dożylnym, w dawkach: 0,1, 0,3, 1,0 i 5,0 mg/kg m.c. Wszyscy pacjenci ukończyli badanie. Lek był dobrze tolerowany i nie zaobserwowano żadnych ciężkich działań niepożądanych, które miałyby związek z podawanym preparatem. Większość objawów niepożądanych miała łagodny charakter, a najczęstszymi były: przejściowe zmniejszenie liczby limfocytów CD4, bóle głowy oraz przeziębienie. W badaniu obserwowano znaczącą i zależną od dawki poprawę stanu klinicznego u większości pacjentów po podaniu pojedynczej dawki leku. Poprawa była zauważalna już w drugim tygodniu po podaniu preparatu, osiągała swoje maksimum około 12. tygodnia i utrzymywała się u większości pacjentów do 16. tygodnia. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli poprawę stanu klinicznego ocenianego za pomocą wskaźnika PASI o 50 i 75% w ciągu 16 tygodni monitorowania, wynosił odpowiednio 83 i 67%.

Kolejnym badaniem I fazy było podwójnie ślepe badanie kontrolowane placebo z randomizacją,

w którym podawano podskórnie jednorazową dawkę monoklonalnego przeciwciała przeciwko podjednostce p40 IL-12/IL-23 [32]. Jego celem była ocena bezpieczeństwa, farmakokinetyki i farmakodynamiki leku oraz odpowiedzi klinicznej na leczenie. W badaniu wzięło udział 21 pacjentów z łuszczycą o średnim bądź dużym nasileniu. Chorzy otrzymali lek w różnych dawkach: 0,27, 0,675, 1,35 i 2,7 mg/kg m.c., bądź placebo. Pacjentów monitorowano przez 24 tygodnie. Leczenie było dobrze tolerowane. Nie zaobserwowano żadnych poważnych objawów niepożądanych, większość skutków ubocznych miała łagodny charakter. Z 17 pacjentów, którzy otrzymali lek, aż u 13 zaobserwowano 75-procentową poprawę wskaźnika PASI (PASI 75). W badaniu oznaczano również ekspresję mRNA dla IL-8, IL-18 i IFN- $\gamma$  w blaszkach łuszczycowych, która istotnie obniżyła się po podaniu leku.

W badaniach I fazy, których wyniki były obiecujące, uczestniczyła mała liczba pacjentów. Do pierwszego badania II fazy włączono grupę 320 chorych. Badanie było wieloośrodkowe, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją, kontrolowane placebo [33]. Kryteria włączenia określono podobnie jak w poprzednio opisanej próbie klinicznej. Ustekinumab podawano podskórnie w następujących schematach: 45 mg jednorazowo, 90 mg jednorazowo, 45 mg raz w tygodniu przez 4 tygodnie i 90 mg raz w tygodniu przez 4 tygodnie. W 16. tygodniu badania pacjenci z częściową remisją otrzymywali dodatkową iniekcję według ustalonej wcześniej dawki. Pacjentom z grupy placebo podawano jednorazowo 90 mg leku w 20. tygodniu badania. Obserwację pacjentów prowadzono przez 32 tygodnie. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli w 12. tygodniu badania punkt końcowy PASI 75, wynosił 52–81% w badanych grupach, przy czym odsetek ten ściśle zależał od dawki leku. W grupie placebo jedynie 2% pacjentów osiągnęło taki wynik końcowy. We wszystkich grupach pacjentów znaczącą statystycznie poprawę kliniczną obserwowano już po 2 tygodniach leczenia. Jedynie 37% pacjentów otrzymało dodatkową dawkę leku w 16. tygodniu badania. Stan poprawy klinicznej u większości pacjentów pozostawał stabilny do 24. tygodnia badania. Poprawa w zakresie zmian skórnych miała odzwierciedlenie w poprawie jakości życia pacjentów, którą mierzono za pomocą wskaźnika DLQI (ang. *Dermatology Life Quality Index*). Nie zaobserwowano znaczącej różnicy w liczbie występujących powikłań, w tym infekcji, między grupami otrzymującymi lek i grupą przyjmującą placebo. Nie stwierdzono także zależności między większą dawką leku a zwiększoną częstością występowania objawów ubocznych i infekcji. W grupie pacjentów otrzymujących lek zauważono nieistotną statystycznie zwiększoną częstość wystę-

powania zwiększonego stężenia glukozy we krwi. U 2 pacjentów przyjmujących lek w trakcie badania wystąpił zawał mięśnia sercowego, u 3 rozpoznano nowotwór złośliwy (rak podstawnocomórkowy skóry, kolczystocomórkowy skóry i prostaty). W grupie otrzymującej placebo u 1 pacjenta stwierdzono raka podstawnocomórkowego skóry. Liczba miejscowych działań niepożądanych związanych z miejscem iniekcji była porównywalna w grupach otrzymujących aktywne leczenie oraz w grupie przyjmującej placebo. U 4% pacjentów wykryto przeciwciała przeciwko podawanej substancji leczniczej.

Największymi dotąd badaniami dotyczącymi skuteczności i bezpieczeństwa terapii ustekinumabem były wieloośrodkowe, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, badania III fazy z randomizacją, kontrolowane placebo – PHOENIX 1 i PHOENIX 2, opublikowane w 2008 roku [34, 35]. W badaniach wzięła udział bardzo liczna grupa pacjentów z łuszczycą o średnim bądź dużym nasileniu. Próbą kliniczną objęto łącznie prawie 2000 pacjentów. Głównymi kryteriami włączającymi do badania było zajęcie minimum 10% powierzchni ciała, wskaźnik PASI wynoszący co najmniej 12 i przynajmniej sześciomiesięczny przebieg choroby. Obserwację pacjentów prowadzono przez 52–76 tygodni. Chorzy byli randomizowani do dwóch grup otrzymujących ustekinumab w postaci iniekcji podskórnej w tygodniach 0, 4. i następnie co 12 tygodni w dawce 45 lub 90 mg oraz do grupy przyjmującej placebo. W 12. tygodniu badania pacjenci z grupy otrzymującej placebo byli randomizowani do jednej z grup przyjmujących lek aktywny. Za punkt końcowy badania uznano osiągnięcie poprawy klinicznej w postaci obniżenia wskaźnika PASI o co najmniej 75% w 12. tygodniu badania.

Odsetek pacjentów otrzymujących ustekinumab, którzy osiągnęli punkt końcowy, mieścił się w przedziale od 66 do 76% i był znacząco większy niż w grupie przyjmującej placebo (3–4%). Dobry efekt kliniczny leczenia utrzymywał się przez dalsze 3 miesiące obserwacji. Ustekinumab charakteryzował się szybkim początkiem działania – znaczącą poprawę odnotowywano już w 2. tygodniu leczenia, a efekt maksymalny obserwowano około 24. tygodnia. Pacjenci w grupie otrzymującej aktywne leczenie znacząco zyskali na jakości życia mierzonej przy użyciu wskaźnika DLQI. Większość działań niepożądanych obserwowanych w trakcie badania nie była uznana za poważne. Najczęściej stwierdzano infekcje górnych dróg oddechowych, bóle głowy i stawów. Odsetek i rodzaj powikłań był porównywalny w obu grupach otrzymujących lek oraz w grupie przyjmującej placebo. Liczba poważnych infekcji oraz nowotworów złośliwych była bardzo mała we wszystkich grupach i nie zaobserwowano związku

między występowaniem tych powikłań a podawaniem aktywnego leczenia. Nie stwierdzono także związku między leczeniem a występowaniem zaburzeń ze strony układu sercowo-naczyniowego czy stężeniem glukozy we krwi, co ewentualnie mogłyby sugerować poprzednie badania [33]. Przez cały okres badania tolerancja leczenia była bardzo dobra. Przeciwciała przeciwko substancji aktywnej wykryto u 5,1% pacjentów, zazwyczaj w niskich mianach.

W badaniu PHOENIX 2 wyodrębniono grupę pacjentów (w obu grupach otrzymujących lek), wykazującą częściową odpowiedź na leczenie. Byli to chorzy, którzy w 28. tygodniu leczenia uzyskali poprawę kliniczną w postaci obniżenia wskaźnika PASI o 50–75%. W tej grupie pacjentów zdecydowano o zwiększeniu dawkowania ustekinumabu z 90 mg co 12 tygodni na 90 mg co 8 tygodni, co spowodowało znaczącą poprawę kliniczną. Podobne zwiększenie częstości podawania leku w grupie otrzymującej ustekinumab w dawce 45 mg nie doprowadziło do zwiększenia efektów leczenia. Próba kliniczna pozwoliła na ustalenie niezależnych czynników ryzyka uzyskania tylko częściowej odpowiedzi na leczenie. Należą do nich: większa masa ciała, brak odpowiedzi na inne leczenie biologiczne w wywiadzie, długi przebieg choroby oraz łuszczyca stawowa.

W 2009 roku opublikowano wyniki pierwszego badania II fazy dotyczącego skuteczności leczenia łuszczyca stawowej ustekinumabem [36]. Badanie przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo wykonano w wielu ośrodkach na terenie Europy i Ameryki Północnej. Do badania kwalifikowano chorych z aktywną łuszczycą stawową, którzy mieli obrzęk co najmniej trzech stawów, bolesność co najmniej trzech stawów oraz jedno z dwóch, czyli albo stężenie białka C-reaktywnego (ang. *C-reactive protein* – CRP) powyżej 15 mg/l, albo sztywność poranną trwającą minimum 45 minut. Dodatkowo, chorzy mieli zmiany skórne w postaci łuszczyca plackowatej. Rozpoznanie łuszczykowego zapalenia stawów musiało być ustalone co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do badania. W czasie jego trwania akceptowano stabilne (stosowane długoterminowo bez istotnych zmian) leczenie metotreksatem (do dawki 25 mg/tydzień), kortykosteroidami (do dawki 10 mg/dobę prednizolonu lub odpowiedniej dawki innego steroidu) i niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi.

W badaniu wzięło udział 146 pacjentów, których podzielono w losowy sposób na dwie równoważne grupy. W pierwszej grupie chorzy otrzymywali ustekinumab w dawce 90 mg/tydzień przez 4 pierwsze tygodnie badania, a następnie placebo w 12. i 16. tygodniu. W drugiej grupie pacjenci przyjmowali placebo przez 4 pierwsze tygodnie, a później

ustekinumab w dawce 90 mg w 12. i 16. tygodniu badania. Nasilenie objawów zapalenia stawów oceniano wskaźnikiem ACR (wg *American College of Rheumatology*). Osiągnięcie 20-procentowej poprawy (ACR 20) w 12. tygodniu badania było głównym punktem końcowym badania. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli ACR 20 w grupie 1. i 2., wynosił odpowiednio 42 i 14%. Również odsetek osób, które osiągnęły ACR 50 i ACR 70 w 12. tygodniu badania, był istotnie większy w grupie 1. niż w grupie 2. W grupie 1. największą poprawę odnotowano między 16. a 20. tygodniem badania. Porównywalną odpowiedź w grupie 2. osiągnięto w 24.–36. tygodniu.

Oceniano także inne parametry, takie jak liczba bolesnych stawów, subiektywna ocena pacjenta dotycząca bolesności stawów, ocena pacjenta i lekarza ogólnej aktywności choroby, wskaźnik HAQ (ang. *Health Assessment Questionnaire*) i liczba entezopatii. W 12. tygodniu badania obserwowano istotnie większą poprawę kliniczną w grupie 1. niż w grupie 2. dotyczącą każdego z wyżej wymienionych parametrów. Odnotowano również poprawę w zakresie zmian skórnych – w 12. tygodniu badania w grupie 1. istotnie większy odsetek pacjentów osiągnął PASI 75 i PASI 90, oraz istotnie większą poprawę jakości życia (ocenianą według wskaźnika DLQI).

W przebiegu badania nie stwierdzono żadnych poważnych objawów niepożądanych związanych z podawaniem substancji aktywnej. Liczba działań niepożądanych w obu grupach pacjentów była porównywalna – najczęściej były to infekcje górnych dróg oddechowych. Nie odnotowano żadnych nieprawidłowości w badaniach biochemicznych. Podobny odsetek pacjentów w obu grupach miał zwiększone stężenie glukozy na czczo. Wykryto przeciwciała przeciwko substancji aktywnej u 11% pacjentów, zazwyczaj w niskich mianach.

## PODSUMOWANIE

Zaprezentowane powyżej wyniki badań klinicznych wskazują, że leczenie ustekinumabem jest wysoce skuteczną i dobrze tolerowaną terapią o wysokim profilu bezpieczeństwa. Ustekinumab stanowi istotne rozszerzenie panelu preparatów biologicznych stosowanych w łuszczyca, również w łuszczyca stawowej, będąc pierwszym przedstawicielem leków o zupełnie odrębnym mechanizmie działania. Jego skuteczność w terapii łuszczyca jest wyższa bądź porównywalna z dotychczas stosowanymi lekami biologicznymi. W badaniach II i III fazy punktem końcowym jest zazwyczaj poprawa wskaźnika PASI o co najmniej 75% w 10.–12. tygodniu leczenia. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli taki

punkt końcowy w różnych badaniach klinicznych, wynosił dla infliksymabu 72–88%, etanerceptu 34–57%, efalizumabu 27–39%, alefaceptu 21–33% i adalimumabu 53–80% [37, 38]. Oczekuje się, że szersze zastosowanie ustekinumabu w codziennej praktyce dermatologicznej pozwoli na potwierdzenie danych płynących z badań klinicznych. Lek stosuje się w iniekcjach podskórnych w dawce 45 mg/90 mg w tygodniu 0 i 4., a następnie co 12 tygodni. Zaletą terapii ustekinumabem jest jej wygoda – lek dostępny jest w ampułkostrzykawkach, podaje się go podskórnie, praktycznie tylko 4 razy w ciągu roku. Taki schemat leczenia powinien być szczególnie doceniany przez osoby młode, aktywne zawodowo i społecznie, a terapia umożliwi prowadzenie normalnego życia bez nadmiernego zaangażowania czasu chorego w proces terapeutyczny.

### Piśmiennictwo

- Barker J.N., Karabin G.D., Stoof T.J., Sarma V.J., Dixit V.M., Nickoloff B.J.: Detection of interferon-gamma mRNA in psoriatic epidermis by polymerase chain reaction. *J Dermatol Sci* 1991, 2, 106-111.
- Boyman O., Hefti H.P., Conrad C., Nickoloff B.J., Suter M., Nestle F.O.: Spontaneous development of psoriasis in a new animal model shows an essential role for resident T cells and tumor necrosis factor-alpha. *J Exp Med* 2004, 199, 731-736.
- Rapp S.R., Feldman S.R., Exum M.L., Fleischer A.B. Jr, Reboussin D.M.: Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol* 1999, 41, 401-407.
- Finlay A.Y., Coles E.C.: The effect of severe psoriasis on the quality of life of 369 patients. *Br J Dermatol* 1995, 132, 236-244.
- Hrehorów E., Reich A., Szepletowski J.: Jakość życia chorych na łuszczycę: zależność od świadomości, stresu i objawów depresyjnych. *Dermatol Klin* 2007, 9, 57-60.
- Kimball A.B., Jacobson C., Weiss S., Vreeland M.G., Wu Y.: The psychosocial burden of psoriasis. *Am J Clin Dermatol* 2005, 6, 383-392.
- Hrehorów E.: Stygmatyzacja u chorych na łuszczycę. Praca doktorska. Wrocław, 2006.
- Greaves M.W., Weinstein G.D.: Treatment of psoriasis. *N Engl J Med* 1995, 332, 581-588.
- Sauder D.N., Mamelak A.J.: Understanding the new clinical landscape for psoriasis: a comparative review of biologics. *J Cutan Med Surg* 2004, 8, 205-212.
- Hong K., Chu A., Ludviksson B.R., Berg E.L., Ehrhardt R.O.: IL-12 independently of INF-gamma, plays a crucial role in the pathogenesis of a murine psoriasis-like skin disorder. *J Immunol* 1999, 162, 7480-7491.
- Torti D.C., Feldman S.R.: Interleukin-12, interleukin-23, and psoriasis: current prospects. *J Am Acad Dermatol* 2007, 57, 1059-1068.
- Cargill M., Schrodi S.J., Chang M., Garcia V.E., Brandon R., Callis K.P. i inni: A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes. *Am J Hum Genet* 2007, 80, 273-290.
- Capon F., Di Meglio P., Szaub J., Prescott N.J., Dunster C., Baumber L. i inni: Sequence variants in the genes for the interleukin-23 receptor (IL23R) and its ligand (IL12B) confer protection against psoriasis. *Hum Genet* 2007, 122, 201-206.
- Smith R.L., Warren R.B., Eyre S., Ho P., Ke X., Young H.S. i inni: Polymorphisms in the IL-12beta and IL-23R genes are associated with psoriasis of early onset in a UK cohort. *J Invest Dermatol* 2008, 128, 1325-1327.
- Rosmarin D., Strober B.E.: The potential of interleukin 12 inhibition in the treatment of psoriasis. *J Drugs Dermatol* 2005, 4, 318-325.
- Trinchieri G.: Interleukin-12 and the regulation of innate resistance and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol* 2003, 3, 133-146.
- Kim W., Min S., Cho M., Youn J., Min J., Lee S.: The role of IL-12 in inflammatory activity of patients with rheumatoid arthritis (RA). *Clin Exp Immunol* 2000, 119, 175-181.
- Oppmann B., Lesley R., Blom B., Timans J.C., Xu Y., Hunte B. i inni: Novel p19 protein engages IL-12p40 to form a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12. *Immunity* 2000, 45, 665-674.
- Chen X., Tan Z., Yue Q., Liu H., Liu Z., Li J.: The expression of interleukin-23 (p19/p40) and interleukin-12 (p35/p40) in psoriasis skin. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci* 2006, 26, 750-752.
- Chan J.R., Blumenschein W., Murphy E., Diveu C., Wiekowski M., Abbondanzo S. i inni: IL-23 stimulates epidermal hyperplasia via TNF and IL-20R2-dependent mechanisms with implications for psoriasis pathogenesis. *J Exp Med* 2006, 203, 2577-2587.
- Sato K., Suematsu A., Okamoto K., Yamaguchi A., Morishita Y., Kadono Y. i inni: Th17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction. *J Exp Med* 2006, 203, 2673-2682.
- Yago T., Nanke Y., Kawamoto M., Furuya T., Kobashigawa T., Kamatani N. i inni: IL-23 induces human osteoclastogenesis via IL-17 in vitro, and anti IL-23 antibody attenuates collagen-induced arthritis in rats. *Arthritis Res Ther* 2007, 9, R96.
- Nakae S., Nambu A., Sudo K., Iwakura Y.: Suppression of immune induction of collagen-induced arthritis in IL-17-deficient mice. *J Immunol* 2003, 171, 6173-6177.
- Chabaud M., Durand J.M., Buchs N., Fossiez F., Page G., Frappard L. i inni: Human interleukin-17: a T cell-derived proinflammatory cytokine produced by the rheumatoid synovium. *Arthritis Rheum* 1999, 42, 963-970.
- Lubberts E., Joosten L.A., van de Loo F.A., Schwarzenberger P., Kolls J., van den Berg W.B.: Overexpression of IL-17 in the knee joint of collagen type II immunized mice promotes collagen arthritis and aggravates joint destruction. *Inflamm Res* 2002, 51, 102-104.
- Yawalkar N., Karlen S., Hunger R., Brand C.U., Braathen L.R.: Expression of interleukin-12 is increased in psoriatic skin. *J Invest Dermatol* 1998, 111, 1053-1057.
- Szodoray P., Alex P., Chappell-Woodward C.M., Madland T.M., Knowlton N., Dozmorov I. i inni: Circulating cytokines in Norwegian patients with psoriatic arthritis determined by a multiplex cytokine array system. *Rheumatology* 2007, 46, 417-425.
- Sandborn W.J., Feagan B.G., Fedorak R.N., Scherl E., Fleisher M.R., Katz S. i inni: A randomized trial of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Gastroenterology* 2008, 135, 1130-1141.
- Segal B.M., Constantinescu C.S., Raychaudhuri A., Kim L., Fidelus-Gort R., Kasper L.H.; Ustekinumab MS Investigators. Repeated subcutaneous injections of IL 12/23 p40 neutralising antibody, ustekinumab, in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase II, double-blind, placebo-controlled, randomized, dose-ranging study. *Lancet Neurol* 2008, 7, 796-804.

30. **Reddy M., Davis C., Wong J., Marsters P., Pendley C., Prabhakar U.:** Modulation of CLA, IL-12R, CD40L, and IL-2R $\alpha$  expression and inhibition of IL-12- and IL-23-induced cytokine secretion by CNTO 1275. *Cell Immunol* 2007, 247, 1-11.
31. **Kauffman C.L., Aria N., Toichi E., McCormick T.S., Cooper K.D., Gottlieb A.B. i inni:** 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, 1037-1044.
32. **Gottlieb A.B., Cooper K.D., McCormick T.S., Toichi E., Everitt D.E., Frederick B. i inni:** 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, 1081-1092.
33. **Krueger G.G., Langley R.G., Leonardi C., Yeilding N., Guzzo C., Wang Y. i inni:** A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. *N Engl J Med* 2007, 356, 580-592.
34. **Leonardi C.L., Kimball A.B., Papp K.A., Yeilding N., Guzzo C., Wang Y. i inni:** Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet* 2008, 371, 1665-1674.
35. **Papp K.A., Langley R.G., Lebwohl M., Krueger G.G., Szapary P., Yeilding N. i inni:** Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet* 2008, 371, 1675-1684.
36. **Gottlieb A., Menter A., Mendelsohn A., Shen Y.K., Li S., Guzzo C. i inni:** Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet* 2009, 373, 633-640.
37. **Tzu J., Kerdel F.:** From conventional to cutting edge: the new era of biologics in treatment of psoriasis. *Dermatol Ther* 2008, 21, 131-141.
38. **Weinberg J.M.:** An overview of infliximab, etanercept, efalizumab, and alefacept as biologic therapy for psoriasis. *Clin Ther* 2003, 25, 2487-2505.

**Otrzymano:** 26 X 2009 r.

**Zaakceptowano:** 6 XI 2009 r.