

Ustekinumab v liečbe psoriázy a psoriatickej artritídy

Ustekinumab in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis

Baranová, Z.

Klinika dermatovenerológie, Lekárska fakulta Univerzity P.J. Šafárika v Košiciach
a Univerzitná nemocnica L. Pasteura v Košiciach

korešpondencia: zuzana.baranova@upjs.sk

Súhrn

Psoriáza je jedným z najrozšírenejších chronických zápalových ochorení s vysokým ekonomickým dopadom. Choroba pretrváva po celý život. Pacient má zvýšené riziko kardiovaskulárnych ochorení. Klinický obraz psoriázy je vysoko variabilný z pohľadu na charakteristiky lézií a závažnosť ochorenia. Psoriatická artritída je zápalová artritída, vyskytujúca sa až u 30% pacientov so psoriázou. Psoriáza je multifaktoriálne ochorenie, pretože jeho vývoj závisí od komplexnej súhry genetických a environmentálnych faktorov. Prítomnosť neznámeho antigénu spôsobuje tvorbu efektorových T-buniek, ktoré infiltrujú psoriatické kožné lézie. Veľký počet štúdií napovedá, že Th17 bunky a IL-23 sú dôležitým faktorom patogenézy psoriázy. Imunologické javy v patogenéze psoriázy viedli k výskumu a vývoju nových biologických liečebných možností vrátane monoklonálnych protilátok a fúzných proteínov. Tieto lieky sa zameriavajú na aktivitu T-lymfocytov a cytokínov, zodpovedných za zápalový charakter tohto ochorenia.

Ustekinumab je monoklonálna protilátka namierená proti P40 podjednotke IL-12 a IL-23, a tým blokuje interakciu medzi týmito cytokínmi a ich receptormi. Liečbou ustekinumabom sa dosiahol rýchly pokles exprese rôznych prozápalových cytokínov v psoriatických léziách, vrátane p19, p40, a IL-17A. Ustekinumab predstavuje významný pokrok v liečbe pacientov so stredne ťažkou až ťažkou formou psoriázy, ktorý je založený na základe klinických štúdií zameraných na krátkodobú a dlhodobú účinnosť, počiatočný bezpečný profil a dávkovanie. Výzvou v oblasti liečby psoriázy je používať efektívnu terapiu vo včasnom období ochorenia na dosiahnutie zlepšenia a bezpečnej a dobre tolerovanej remisie jej kožných a kĺbových prejavov.

Kľúčové slová: psoriáza, psoriatická artritída, patogenéza psoriázy ustekinumab, IL-12, IL-23

Abstract

Psoriasis is one of the most prevalent chronic inflammatory diseases with a high economic impact. The disease persists for life. The patient has an increased risk of cardiovascular diseases. The clinical picture of psoriasis is highly variable with regard to lesion characteristics and the severity of the disease. Psoriatic arthritis is an inflammatory arthritis occurring in up to 30% of patients with psoriasis. Psoriasis is a multifactorial disease since its development depends on a complex interplay of genetic and environmental factors. The presence of an unknown antigen causes the generation of effector T-cells that infiltrate the psoriatic skin lesions. Large numbers of recent reports suggest that Th17 cells and IL-23 are critically involved in psoriasis pathogenesis. The implication of immunologic phenomena in the pathogenesis of psoriasis has led to the research and the development of novel biologic therapies including monoclonal antibodies and fusion proteins for psoriasis and psoriatic arthritis. These drugs targeting at the activity of T lymphocytes and cytokines are responsible for the inflammatory nature of this disease.

Ustekinumab is a monoclonal antibody directed against the p40 subunit of IL-12 and IL-23, thus blocking the interaction between those cytokines and their respective receptors. Ustekinumab therapy rapidly decreased the expression of a variety of proinflammatory cytokine genes in lesional psoriatic skin, including p19, p40, and IL-17A. Ustekinumab represents major advance in the treatment of patients with moderate-to-severe psoriasis based upon both short-term and long-term efficacy in clinical trials, initial safety profiles, and convenient dosing schedules. A challenge in psoriasis management is to use an effective therapy early in the disease course in order to achieve a safe and well tolerated maintenance of remission with an improvement of both skin and joint manifestations.

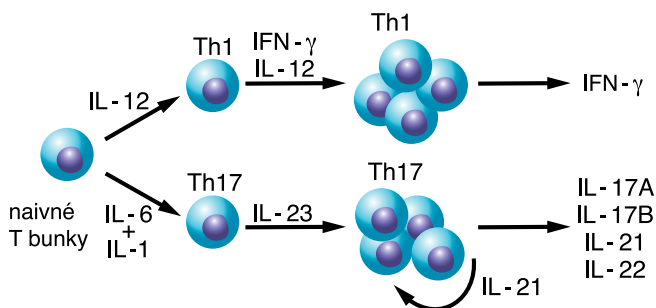
Key words: psoriasis, psoriatic arthritis, pathogenesis of psoriasis, ustekinumab, IL-12, IL-23

V súčasnej dobe sa na psoriázu už nehľadí ako na tradičnú samostatnú kožnú chorobu, prejavujúcu sa zápalovými šupinatými ložiskami, ale na základe nových poznatkov sa definuje ako genetické, imunologické, systémové ochorenie. Na vzniku a priebehu psoriázy majú významný podiel tak genetické predispozície,

ako aj vplyvy environmentálne, vedúce k hyperproliferácii epidermy, poruche diferenciácie keratinocytov, zvýšenej angiogenéze a zníženej apoptóze keratinocytov. Okrem klinicky definovaných zmien treba k ťažkostiam prirátat' aj zmenu kvality života každého psoriatika.

Psoriáza zdieľa imunologické a genetické rysy s inými T-bunkami sprostredkovanými autoimunitnými zápalovými ochoreniami, akými sú napr. Crohnova choroba, reumatoidná artritída a roztrúsená skleróza. Na psoriázu možno hľadiť ako na chronické zápalové ochorenie, ktoré je výsledkom trvalej stimulácie T-buniek v dôsledku interakcie medzi antigén-prezentujúcimi bunkami, T-lymfocyty a neznámymi antigénmi [1, 2]. Významný podiel na etiopatogenéze nesú aj B-lymfocyty, mastocyty, makrofágy a neutrofilové. Po aktivácii antigén-prezentujúcich buniek (APC) sa z nich uvoľnia cytokíny, ktoré stimulujú ešte naivné nediferencované T-bunky na špecifické subtypy, v prípade psoriázy hlavne Th1 a Th17, tzv. CD4⁺ T pomocné bunky (Graf 1).

Existuje mnoho štúdií potvrdzujúcich rozhodujúcu účasť Th17 buniek v patogenéze psoriázy [3, 4, 5]. Vzájomná interakcia APC a T-buniek vedie k tvorbe cytokínov, hlavne TNF α , IFN γ , IL-1 β (tzv. katabolín), IL-6, IL-21 a IL-23, ktoré stimulujú diferenciáciu a proliferáciu Th17 buniek v derme. Makrofágy a dendritické bunky sú hlavnými výrobcami IL-12 v reakcii napr. na mikrobiálnu stimuláciu. IL-12 má rozhodujúcu úlohu pre bunkovú diferenciáciu Th1 a CD4-naivných buniek a aktivuje prirodzené zabíjačské bunky (natural killer cells) [6]. Následne tieto bunky produkujú ďalšie cytokíny – TNF α , a IFN γ . IL-23 je kľúčovým cytokínom, podieľajúcim sa na prežití a proliferácii Th17 buniek v derme, ktoré stimulujú hlavne tvorbu IL-17, IL-21 a IL-22 (Graf 1).



Graf 1 • Vplyv cytokínov na diferenciáciu subpopulácií T-lymfocytov v patogenéze psoriázy

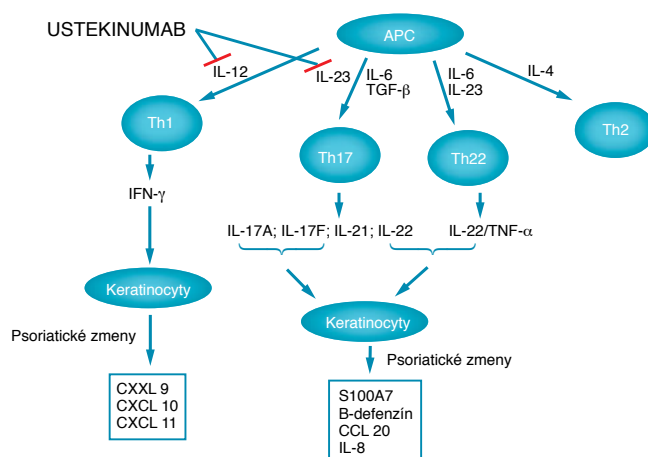
Hoci IL-17 nestimuluje proliferáciu keratinocytov, hrá však dôležitú úlohu v patogenéze psoriázy tak, že vplýva na angiogézu a subkorneálnu akumuláciu neutrofilov, čo sú ďalšie histopatologické charakteristiky psoriázy. Jeho hladina býva zvýšená v psoriatickej lézii v porovnaní s nelezionálnou kožou. Hladina IL-22 rovnako koreluje so závažnosťou ochorenia. Tento cytokín ovplyvňuje proliferáciu keratinocytov niekoľkými spôsobmi. IL-22 pomáha tvoriť biologickú bariéru kože tým, že produkuje antimikrobiálne proteíny (AMPs). To môže byť jedným z dôvodov, prečo sa u psoriázy menej objavujú kožné infekcie. IL-22 interferuje s fyziologickým procesom olupovania kože tým, že inhibuje konečnú diferenciáciu keratinocytov. IL-22 indukuje produkciu IL-20 a IL-10, ktoré majú podobné účinky ako IL-22, čo vedie k zosilneniu jeho účinku [7, 8, 9, 10, 11].

IL-23 je heterodimerný proteín, ktorý sa skladá z podjednotky P19, ktorá je spárovaná s druhou podjednotkou P40. IL-12 je príbuzný heterodimér, skladajúci sa z podjednotky P40 a podjednotky P35.

Hladina IL-23 je zjavne zvýšená v psoriatických léziách v porovnaní s nepsoriatickou kožou, na základe zistení zvýšených hladín ich podjednotiek (P19 a P40), zatiaľ čo hladiny podjednotky P35 (IL-12) neboli zvýšené. To znamená, že IL-23 hrá dominantnejšiu úlohu v patogenéze psoriázy. Svedčí o tom jeho pokles v korelácii s klinickým zlepšením psoriázy po účinnej liečbe. Existuje teda priama korelácia medzi nadprodukciou IL-23 a aktivitou psoriázy [9, 12].

V posledných rokoch pokroky v molekulárnej biológii umožnili rozvoj nových, cielených liekov, ktoré zásadným spôsobom zasahujú selektívnym spôsobom do imunopatogenézy autoimunitných chorôb. Nové formy liečby sa vyvinuli z integrácie vedomostí o interakciách medzi bunkami imunitného systému a ich cytokínov, ktoré iniciujú patologické procesy a v konečnom dôsledku vedú k vzniku klinických prejavov psoriázy. Ide o vývoj špecifických bielkovín, ktoré ovplyvňujú imunologické reakcie psoriázy selektívnym spôsobom.

Jedným z nich je ustekinumab (UST), monoklonálna protilátka namierená proti P40, podjednotke, ktorá je spoločná pre IL-12 a IL-23. Tým inhibuje pôsobenie oboch interleukínov. Inhibícia IL-23 indukuje smrť Th17 buniek a blokovanie IL-12 spôsobuje stratu Th1 buniek (Graf 2).



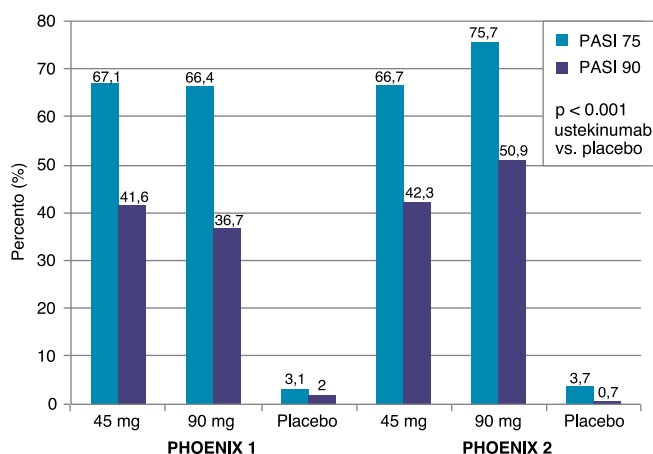
Graf 2 • Ústredná úloha IL-12 a IL-23 v etiopatogenéze psoriázy – miesto inhibičného účinku ustekinumabu (podľa Fallena et al., 2012)

Ustekinumab je indikovaný na liečbu stredne ťažkej a ťažkej formy psoriázy u dospelých pacientov. Ustekinumab získal v r. 2013 indikáciu psoriatická artritída. Počiatočné úspechy sa zaznamenávajú aj v liečbe psoriatickej artritídy. Už jednorazové podanie anti-IL-12p40 preukázalo významné zmeny psoriatických kožných lézií už po 2 týždňoch, vrátane redukcie chemokínov a cytokínov (IL-8, IFN γ), zníženie TNF α a infiltrujúcich T buniek [13].

Prvá z väčších prác zameraná na účinnosť UST u psoriázy bola multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrovaná štúdia, zahrnujúca 320 pacientov.

PASI 75 (čiže zníženie skóre závažnosti psoriázy o 75%) po 12 týždňoch bolo dosiahnutých u 52% pacientov, ktorí dostávali 45 mg UST, 59% pacientov užívajúcich 90 mg UST, 67% tých, ktorí dostali 4-týždennú dávku 45 mg UST, 81% tých, ktorí dostali tiež 4-týždennú dávku, ale 90 mg UST a 2% liečených placebom [14].

Cieľom ďalšej fáze štúdia (PHOENIX-1 a PHOENIX-2) bolo vyhodnotiť účinnosť a bezpečnosť UST u stredne ťažkej a ťažkej formy psoriázy v porovnaní s placebom po dobu 5 rokov. Do štúdie PHOENIX-1 bolo zaradených 766 pacientov, ktorí dostávali 45 mg alebo 90 mg UST v 0. a 4. týždni a potom každých 12 týždňov, resp. placebo. V 12. týždni PASI 75 dosiahlo 67,1% pacientov liečených 45 mg UST, 66,4% pacientov liečených 90 mg UST a 3,1% pacientov, ktorí dostávali placebo. V 12. týždni pacienti užívajúci placebo boli presunutí do skupiny UST. V 28. týždni liečby PASI 75 dosiahlo 71,2% pacientov liečených 45 mg UST a 78,6% pacientov s dávkou 90 mg UST (Graf 3).



Graf 3 • Výsledky štúdií PHOENIX-1 a PHOENIX-2

Pacienti liečení UST od začiatku štúdie, ktorí dosiahli dlhodobú odpoveď na liečbu, boli v 40. týždni znova náhodne rozdelení. Jedna skupina v liečbe pokračovala a v druhej bola liečba prerušená až do doby ďalšej recidívy. Aj na konci štúdie, v 76. týždni pretrvával pôvodný efekt pri kontinuálnej liečbe. V skupine liečenej placebom sa od 40. týždňa psoriatický nález postupne zhoršoval. Pri opakovanom zahájení terapie 85% pacientov dosiahlo PASI 75 v 12. týždni. Klinické zlepšenie psoriázy sa pozitívne odzrkadlilo aj na kvalite života [15].

Do štúdie PHOENIX-2 bolo zaradených 1230 pacientov, ktorí dosiahli len čiastočnú klinickú odpoveď – PASI 50 po 12 týždňoch liečby UST. Pacienti boli v 28. týždni rozdelení do dvoch skupín: jedna dostávala rovnakú dávku UST v 12-týždenných intervaloch a druhá v 8-týždenných intervaloch. U psoriatickov liečených 45 mg UST nevedlo skrátenie intervalu na 8 týždňov ku zlepšeniu klinickej odpovedi. PASI 75 v 12. týždni dosiahlo 66,7% pacientov v skupine 45 mg UST, 75,7% pacientov v skupine s 90 mg UST a 3,7% pacientov v skupine s placebom (Graf 3).

U pacientov, ktorí dosiahli nižšie PASI (50 až < 75) sa podával UST každých 8 týždňov. Lepšie výsledky sa dosiahli s dávkou 90 mg UST ako s dávkou 45 mg v 8-týždňových intervaloch [16].

Dlhodobú účinnosť a bezpečnosť preukázali 5-ročné kontinuálne štúdie, ktoré nadviazali na predchádzajúce štúdie PHOENIX-1 [17] a PHOENIX-2, čo umožnilo väčšiu flexibilitu dávkovania [18]. Výsledky oboch štúdií, v ktorých bolo zahrnutých vyše 2000 psoriatickov, ukázali, že prevažná väčšina pacientov dosiahla a udržala si priaznivú klinickú odpoveď aj v 244. týždni terapie (Tabuľka č. 1 a Tabuľka č. 2), či už bola dávka UST konštantná, alebo korigovaná podľa telesnej hmotnosti, alebo bol menený interval liečby z 12 týždňov na 8 podľa závažnosti klinického obrazu.

Tabuľka č. 1 • Percentuálne hodnoty PASI 75 u pacientov liečených ustekinumabom počas 5 rokov v predĺženej štúdii PHOENIX-1

PASI 75	28. týždeň	76. týždeň	244. týždeň
Ustekinumab 45 mg	71,2 %	61,2 %	63,4 %
Ustekinumab 90 mg	78,6 %	72,4 %	72,0 %

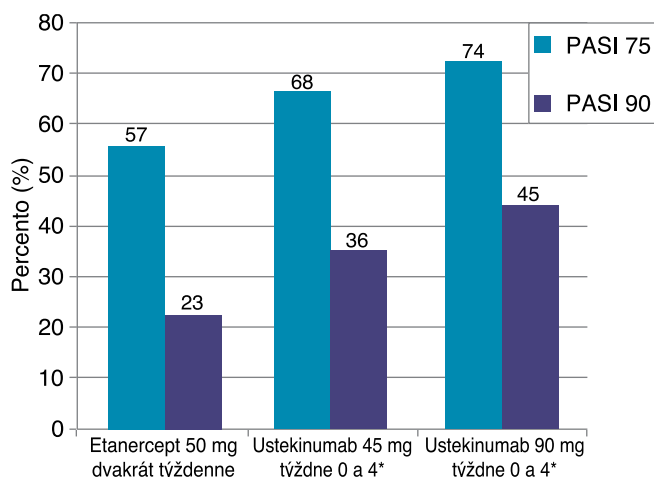
Tabuľka č. 2 • Percentuálne hodnoty PASI 75 a 90 u pacientov liečených ustekinumabom počas 5 rokov v predĺženej štúdii PHOENIX-2

PASI skóre	UST dávka	52. týždeň	244. týždeň
PASI 75	45 mg	71,4 %	76,5 %
	90 mg	78,9 %	78,6 %
PASI 90	45 mg	45,9 %	55,1 %
	90 mg	50,0 %	55,5 %

III. fáza klinickej randomizovanej štúdie (ACCEPT) bola zameraná na priame porovnanie ustekinumabu a etanerceptu. Celkom 903 pacientov so psoriázou bolo náhodne rozdelených do skupín užívajúcich UST 45 mg alebo 90 mg v 0. a 4. týždni alebo etanercept 50 mg dvakrát týždenne po dobu 12 týždňov. V 12. týždni PASI 75 dosiahlo 74% z pacientov v skupine 90 mg UST, 68% pacientov užívajúcich 45 mg UST a 57% pacientov liečených etanerceptom (Graf 4). Pacienti, ktorí nedosiahli odpoveď po etanercepte, boli liečení ustekinumabom v dávke 90 mg. V 16. týždni po zmene terapie 53%, pacientov dosiahli PASI 75 a 22% PASI 90. Neboli zistené žiadne významné bezpečnostné rozdiely medzi ustekinumabom a etanerceptom. Oba lieky boli vo všeobecnosti dobre tolerované [19].

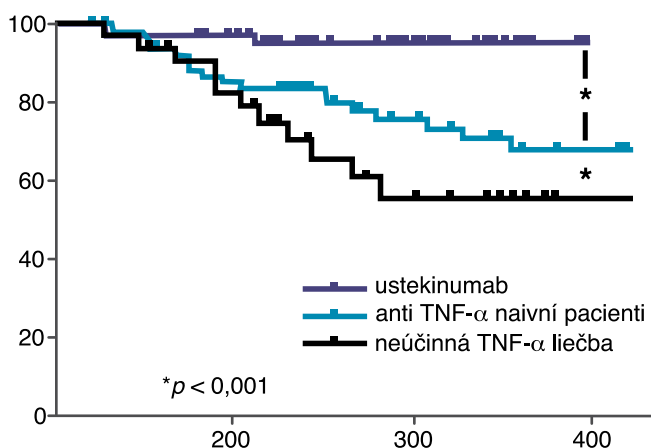
Vzhľadom k tomu, že ustekinumab sa dostal do klinického použitia neskôr ako anti-TNF- α preparáty, mohol sa využiť a porovnať jeho účinok aj v prípadoch, kedy došlo k zlyhaniu anti-TNF- α liečby.

Nedávna štúdia Clemmensena a kol. [20] sledovala najčastejšie príčiny ukončenia anti-TNF- α liečby. V prvom rade išlo o nedostatočnú účinnosť. Doposiaľ nebolo jasné, či zlyhanie predchádzajúcej liečby inhibítorom TNF- α nejakým spôsobom ovplyvní účinok UST, ktorý blokuje odpoveď sprostredkovanú Th17 bunkami viac ako Th1.



Graf 4 • Výsledky štúdie ACCEPT

Účinnosť ustekinumabu (71 pacientov) bol porovnávaný so skupinou liečenou adalimumabom alebo etanerceptom (108 pacientov) počas 321 dní. Traja pacienti (4,2%) liečení UST prerušili terapiu (jeden pre zhoršenie psoriázy, jeden pre ťažkosti s prehĺtaním a jeden pacient sa zo sledovania stratil). V rovnakom čase 21 pacientov (19,4 %) liečených adalimumabom alebo etanerceptom ukončilo liečbu kvôli nedostatočnej účinnosti, päť (4,6%) pre nežiaduce účinky a traja (2,7%) z iných príčin. Suboptimálna odpoveď na predchádzajúcu liečbu anti-TNF- α sa ukázala ako negatívny prediktívny faktor pre úspešnú terapiu adalimumabom alebo etanerceptom (HR 1,25, 95% CI 1,02–1,81). Adherencia k ustekinumabu bola signifikantne vyššia ako k anti-TNF- α preparátom, a to tak v porovnaní so skupinou anti-TNF- α naivných pacientov, ako po terapii druhým a ďalším anti-TNF- α liekom ($p < 0,001$, HR 0,32, 95% CI 0,15–0,67) (Graf 5).



Kaplanova-Meierova krivka ukazuje dĺžku užívania UST (červená krivka) a anti-TNF- α preparáty (etanercept a adalimumab). Skupina bola rozdelená do dvoch podskupín: pacienti, ktorí predtým neužívali anti-TNF- α (modrá krivka) a pacienti, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na predchádzajúcu anti-TNF- α liečbu.

Graf 5 • Adherencia k ustekinumabu v porovnaní so skupinou anti-TNF- α naivných a anti-TNF- α liečených pacientov (podľa Clemmensena et al, 2011).

Do analýzy hodnotiacej účinnosť UST bolo zahrnutých 51 pacientov. PASI 75 dosiahlo 80% po 112 dňoch liečby. Aby bolo možné zistiť, či odpoveď na anti-TNF- α ovplyvňuje odpoveď pacientov na UST, boli pacienti rozdelení na dve skupiny: na skupinu anti-TNF- α naivných pacientov ($n=24$) a skupinu pacientov, ktorí už predtým užívali anti-TNF- α preparát ($n=47$). Anti-TNF- α naivní pacienti dosahovali PASI 75 v priemere o 20 dní neskôr ako tí, ktorí už boli liečení s anti-TNF- α . Tento rozdiel však nebol signifikantný. Zdá sa, že predchádzajúca skúsenosť s neúspešnou anti-TNF- α terapiou neovplyvňuje PASI 75 odpoveď pacientov na UST. Možno predpokladať, že UST je vynikajúcim liekom voľby pre pacientov, u ktorých zlyhala anti-TNF- α liečba, rovnako ako aj pre pacientov, u ktorých je to liek prvej voľby [20].

Psoriatická artritída (PSA) má podobnú patogenézu ako psoriáza. Prevalencia PsA u pacientov so psoriázou sa pohybuje od 6% na 42%. Vo väčšine prípadov (75%) sa PsA začína manifestovať približne 7 až 10 rokov po vzniku psoriázy. Asi v 10% sa vyskytuje bez kožných príznakov psoriázy. PsA je mnohotvárne zápalové ochorenie charakterizované zápalom periférnych kĺbov, šľachových úponov, axiálneho skeletu a daktylitídami. PsA sa radí ku séronegativným spondylartritídami. Pre jeho diagnostiku neexistujú žiadne sérologické markery. Priame prepojenie medzi psoriázou a PsA je prítomnosť chronického zápalu a najmä zvýšená hladina multifunkčných cytokínov, hlavne TNF- α . Synoviálne tkanivo u PsA je charakteristické prítomnosťou prozápalových cytokínov TNF- α , INF- γ , IL-1, IL-6, IL-12, IL-15, IL-17 a IL-18 [21, 22].

Tradičná liečba (nesteroidné antiflogistiká, DMARDs – chorobu modifikujúce antireumatické lieky a glukokortikoidy) nie je vždy schopná potlačiť aktivitu PsA. Výrazným prínosom v liečbe PsA, ktorá odoláva tradičným terapeutickým možnostiam sú imunomodulačne pôsobiace monoklonálne protilátky, fúzne proteíny s imunoglobulínmi alebo rekombinantné proteíny (cytokíny). Nie každý pacient s PsA však reaguje na liečbu inhibítormi TNF- α faktora, alebo po určitej dobe používania prestane reagovať na tieto látky. To zdôrazňuje potrebu použitia ďalších liečebných modalít s inými mechanizmami účinku. Ustekinumab bol nedávno schválený aj na liečbu PsA. Toto schválenie sa opiera, okrem iného o dve multicentrické, dvojito zaslepené, placebo kontrolované štúdie PSUMMIT 1 a PSUMMIT 2, ktoré hodnotili účinnosť a bezpečnosť UST u aktívnej PsA. Prvá z nich zahŕňovala 615 pacientov s aktívnou PsA [23]. Boli rozdelení do troch skupín, ktorí užívali 45 mg UST, 90 mg UST alebo placebo v 0. a 4. týždni a potom každých 12 týždňov. V 24. týždni štúdie došlo najmenej k 20% zlepšeniu (ACR 20) v skupine liečenej 45 mg UST u 42,4% pacientov, v skupine s 90 mg UST u 49,5% pacientov a 22,8% pacientov užívajúcich placebo. Najvyššia miera odpovede ACR 20 bola zaznamenaná v 28. týždni s dávkou 90 mg a v 40. týždni s dávkou 45 mg. Hodnoty tejto odpovede sa udržali až do 52. týždňa sledovania (Graf 6). Súčasne sa sledovala bezpečnosť dlhodobej liečby. Do 52. týždňa liečby sa nevyskytol žiaden prípad tuberkulózy, oportúnnej infekcie, kardiovaskulárne zlyhanie, ani malignita. U troch pacientov vznikli kardiovaskulárne príhody (infarkt myokardu, mŕtvica).

$$\begin{array}{r} 365 \\ -4 \\ \hline \end{array}$$

Zostáva 361 dní na iné dôležité veci v živote¹

Naviazaním na zdieľanú podjednotku
p40 IL-12 a IL-23 môže ustekinumab
uplatniť svoj klinický účinok na psoriázu
aj psoriatickú artritídu¹

 **Stelara**[®]
(ustekinumab)

Skrátená informácia o lieku STELARA:

Názov lieku a lieková forma: STELARA 45 alebo 90 mg, injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke.

Účinná látka: Ustekinumab 45 mg v 0,5 ml alebo ustekinumab 90 mg v 1,0 ml.

Indikácie*: Liečba stredne závažnej až závažnej ložiskovej formy psoriázy u dospelých pacientov, u ktorých sa nedostavila klinická odpoveď na iné systémové terapie, vrátane cyklosporínu, MTX alebo PUVA, prípadne sú im takéto terapie kontraindikované alebo ich netolerujú. Liečba psoriatickej artritídy u dospelých pacientov v monoterapii alebo v kombinácii s MTX ak nebola odpoveď na predchádzajúcu liečbu DMARD dostatočná.

Kontraindikácie: Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok, klinicky závažná aktívna infekcia.

Zvláštne upozornenie*: Ustekinumab môže mať potenciál zvyšovať riziko vzniku infekcií a reaktivovať latentné infekcie. Pred začatím terapie liekom STELARA je potrebné pacienta vyšetriť na prítomnosť infekcie tuberkulózy. STELARA sa nesmie podávať chorým s aktívnou tuberkulózou. Ustekinumab môže mať potenciál zvyšovať riziko vzniku malignity. Neodporúča sa podávať živé vírusové alebo živé bakteriálne vakcíny (ako BCG) súčasne s liekom STELARA. Pred očkovaním živými vírusovými alebo živými bakteriálnymi vakcínami sa terapia nemá podávať najmenej 15 týždňov od poslednej dávky a k terapii sa možno vrátiť najskôr 2 týždne po očkovaní, zriedkavo sa môže vyskytnúť anafylaxia a angioedém. U pacientov so psoriázou bola po liečbe ustekinumabom hlásená exfoliatívna dermatitída. Ďalšie v SmPC.

Nežiaduce účinky a predávkovanie: Najčastejšie: nazofaryngitída, bolesť hlavy a infekcia horných dýchacích ciest. Najzávažnejšia: závažná reakcia z precitlivenosti vrátane anafylaxie. Jednotlivé dávky v množstve do 6 mg/kg bez dávkového obmedzenia vzhľadom na toxicitu. Ďalšie v SmPC.

Interakcie: Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie u ľudí. U súčasne podávaných liekov (paracetamol, ibuprofén, kyselina acetylsalicylová, metformín, atorvastatín, levotyroxín) sa nezistili žiadne náznaky interakcie.

Veľkosť balenia: 1 naplnená striekačka

Dávkovanie a spôsob podávania: Ložisková psoriáza a psoriatická artritída: úvodná dávka 45 mg podaná subkutánne v 0. týždni, po čom nasleduje dávka 45 mg v 4. týždni, potom sa liek podáva každých 12 týždňov. U pacientov, u ktorých sa nedostavila klinická odpoveď ani po 28 týždňoch liečby, treba uvažovať o prerušení terapie.

Pacienti s hmotnosťou > 100 kg: 90 mg subkutánne v 0. týždni, po čom nasleduje dávka 90 mg v 4. týždni, potom sa liek podáva každých 12 týždňov.

Starší pacienti (vo veku ≥ 65 rokov): nie je potrebné upravovať dávkovanie.

Spôsob podávania: subkutánna injekcia, miestami aplikácie nemajú byť plochy kože postihnuté psoriázou.

Poruchy pečenej a obličkových funkcií: podanie sa neskúmalo.

Tarchavosť a dojčenie: Neodporúča sa užívať liek STELARA počas gravidity, ženy vo fertilnom veku majú používať počas liečby a ešte 15 týždňov po liečbe účinný spôsob antikoncepcie. Je potrebné rozhodnúť, či prerušiť laktáciu počas liečby a ešte 15 týždňov po liečbe alebo či prerušiť terapiu liekom STELARA so zreteľom na prínos laktácie pre dieťa a prínos terapie pre pacientku.

Ovplyvnenie schopnosti viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje: STELARA nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Možná lieková závislosť: Nevyvoláva závislosť.

Registračné čísla: EU/1/08/494/003; EU/1/08/494/004

Upozornenia na uchovávanie: Uchovávať v chladničke, chrániť pred mrazom a svetlom. Čas použiteľnosti 2 roky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii: Janssen-Cilag International NV, Beerse, Belgicko

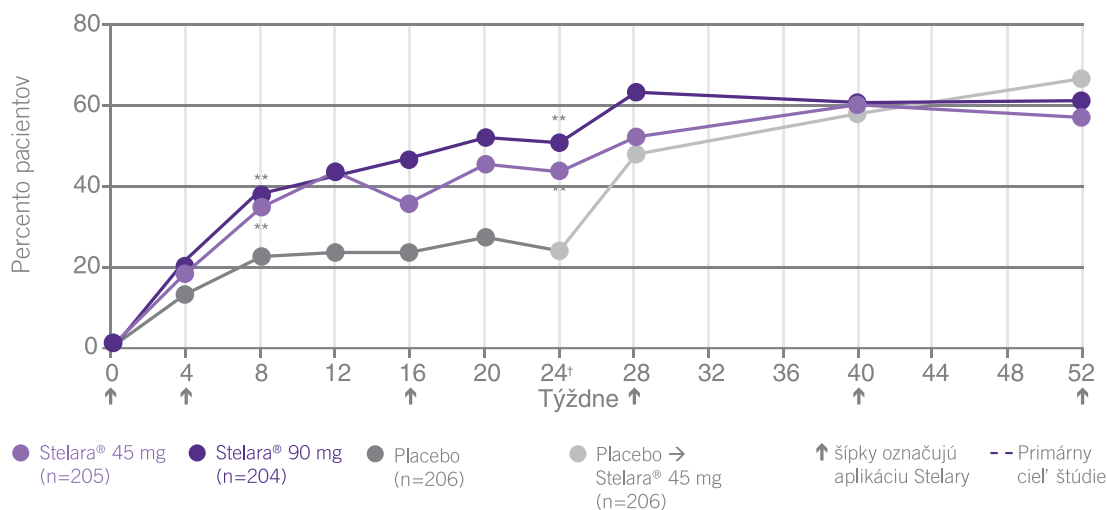
Dátum poslednej revízie textu*: 11/2014

Spôsob výdaja lieku: Liek je viazaný na lekársky predpis a je plne hrazený zo zdravotného poistenia.

Skôr, ako liek predpíšete, oboznámte sa s úplnou informáciou o lieku (SmPC), ktorá je dostupná na vyžiadanie. Úplná informácia o lieku je k dispozícii v Súhrne charakteristických vlastností lieku (SmPC) alebo na adrese: Janssen, Johnson & Johnson, spol. s r. o., Karadžičova 12, 821 08 Bratislava, tel: +421 (0)2/3240 8400, fax: +421 (0)2/3240 8490

*aktuálne zmeny v SmPC

PSUMMIT 1: Pacienti, ktorí dosiahli odpovede ACR 20 do týždňa 52* [23]



Adaptované podľa McInnes I et al. 2013.

DETAILY ŠTÚDIE

615 pacientov s aktívnou PsA bolo randomizovaných do troch skupín podľa podávanej terapie. V 16. týždni boli pacienti, ktorí nedosiahli zlepšenie viac ako 5% v počte opuchnutých a bolestivých kĺbov, prerozdelení podľa podávanej medicíny (pacienti s placebom boli zaradení do skupiny dostávajúcej ustekinumab 45 mg, pacienti v skupine s ustekinumabom v dávke 45 mg boli prevedení do skupiny dostávajúcej ustekinumab v dávke 90 mg).

*Primárnym cieľom bolo dosiahnutie terapeutickej odpovede ACR 20 v týždni 24.

**Rozdiely v odpovedi na liečbu ustekinumabom oproti placebu boli štatisticky významné ($p < 0,0001$ pre obidve skupiny).

Graf 6 • Výsledky štúdie PSUMMIT 1 (podľa McInnesa et al. 2013)

Do štúdie PSUMMIT 2 boli zahrnutí pacienti so PsA, ktorí predtým užívali inhibítory TNF- α [24]. Dizajn štúdie bol rovnaký ako PSUMMIT 1. Pacienti boli sledovaní 60 týždňov. V 52. týždni zlepšenie ACR 20 (všetky $p > 0,001$) dosiahlo 43,7% pacientov s dávkou 45 mg, 43,8% pacientov s 90 mg a 20,2% v skupine s placebom. Účinnosť bola výraznejšia u anti-TNF- α naivných pacientov (ACR 20 u 59 – 73%) ako v skupine predtým užívajúcich inhibítory TNF- α (37 – 41%).

Nie všetci pacienti so psoriázou dobre reagujú na UST. Príčinou môžu byť klinické alebo imunologické vlastnosti zahrňujúce vyššiu telesnú hmotnosť, užívanie predchádzajúcej biologickej liečby, dlhšie trvanie psoriázy, súbežná psoriatická artritída a prítomnosť neutralizačných protilátok proti ustekinumabu [25].

Všeobecne je UST dobre tolerovaný. Boli zaznamenané spravidla mierne nežiaduce účinky, akými sú infekcie horných dýchacích ciest, zápal nosohltanu, bolesti hlavy, bolesti kĺbov, bolesti chrbta a reakcie v mieste vpichu, ktoré si však nevyžadovali prerušenie liečby [15, 16].

Existujú však obavy pre riziko vzniku infekcií a nádorov pri potlačení imunitného dohľadu. Je známe, že pacienti s vrodeným deficitom IL-12p40 alebo IL-12R β 1 majú zvýšenú náchylnosť k intracelulárnym patogénom vrátane tuberkulózy a salmonelózy [26, 27]. Pacienti, ktorí sú

v kontakte s tuberkulózou alebo majú jej latentnú formu môžu užívať UST po predchádzajúcej antituberkulóznej liečbe [25].

Tabuľka č. 3 uvádza výskyt závažných nežiaducich účinkov v štúdiách PHOENIX-1 a PHOENIX-2.

Nebol hlásený žiaden výskyt demyelinizačnej poruchy. Výskyt zhubných nádorov u pacientov liečených UST je porovnateľný s výskytom v bežnej populácii [15, 16].

Doposiaľ sa nepotvrdilo, že dlhodobá 5-ročná liečba UST je spojená s výskytom vyšších bezpečnostných rizík v zmysle ťažkých infekcií, malignít a závažných kardiovaskulárnych príhod [17, 18].

Je známe, že pacienti so psoriázou majú zvýšené riziko kardiovaskulárnych príhod. V štúdií Kruegera a kol. (2007) u dvoch z 320 pacientov došlo ku kardiovaskulárnym komplikáciám, jeden pacient dostal infarkt myokardu a jeden mŕtvicu. Nasledujúce väčšie štúdie fázy III (PHOENIX 1 a 2) neodhalili žiadne zjavné zvýšené riziko kardiovaskulárnych vedľajších účinkov. Hoci bezpečnostný profil v priebehu niekoľkých rokov vyzerá veľmi uspokojivo, budú potrebné ďalšie štúdie pre posúdenie dlhodobej bezpečnosti anti-P40 monoklonálnej protilátky podávanej psoriatickým pacientom dlhšiu dobu [17, 18].

Je dôležité podotknúť, že monoklonálna protilátka namierená proti danému cytokínu nemusí vyvolať vedľajšie

Tabuľka č. 3 • Výskyt závažných nežiaducich účinkov v štúdiách PHOENIX-1 a PHOENIX-2 [17, 18]

NEŽIADUCE ÚČINKY	PHOENIX 1 (766 pacientov)	PHOENIX 2 (1230 pacientov)
Ťažké infekcie	5	4
Kardiovaskulárne poruchy	2	5 (1 úmrtie)
Malígne ochorenia	6 (1x lentigo maligna)	8 (6 kožných tumorov)

účinky, ktoré sú podobné ochoreniu u jedincov s dedičnými nedostatkami tohto konkrétneho cytokínu alebo cytokínového receptora. Zámerom terapeutického zacielenia prozápalových cytokínov je ich zníženie a nie ich úplne odstránenie. Vplyv IL-12 a IL-23 na rozvoj rakoviny je veľmi sporný. IL-23/Th17 majú proonkogénnu aktivitu, zatiaľ čo IL-12/Th1 všeobecne blokuje tvorbu nádorov. Preto je ťažké predpovedať, či a ktorý typ rakoviny sa môže vyvinúť blokovaním IL-12 a IL-23 počas liečby anti-P40 monoklonálnou protilátkou [28].

V dvoch štúdiách liečby UST bolo zaznamenaných dovedna 14 nádorov (Tabuľka č. 3). Z mimokožných nádorov išlo o karcinómy prostaty, hrubého čreva, prsníka, štítnej žľazy. Z kožných nádorov sa vyskytol 1 prípad lentigo maligna a dovedna šesť bazocelulárnych a skvamocelulárnych karcinómov, ale žiaden prípad lymfómu [17, 18].

Dávkovanie ustekinumabu je pre pacientov veľmi pohodlné. Podáva sa subkutánne v dávke 45 mg a u pacientov vážiacich viac ako 100 kg hmotnosti 90 mg v 0. a 4. týždni a potom každých 12 týždňov ako udržiavacia dávka [25].

Záver

Terapeutické zacielenie na konkrétnu príčinu či konkrétny patologický mechanizmus je dnes už realitou aj u tak závažných ochorení, ako sú autoimunitné poruchy. Monoklonálna protilátka, ktorá blokuje funkciu IL-23 a IL-12, sa preukázala ako účinná, s vynikajúcim bezpečnostným profilom. Ustekinumab predstavuje pokrok v liečbe pacientov so stredne ťažkou až závažnou formou psoriázy a sľubné výsledky sa dosahujú aj v liečbe psoriatickej artritídy.

Stratégia liečby sa má začínať edukačným procesom, ktorý informuje pacienta o povahe psoriázy, potenciálnych komorbiditách a liečebných možnostiach. Terapeutické prístupy psoriázy dnes zahŕňajú lokálne liečivá, fototerapeutické metódy liečby, systémové lieky a biologické látky.

S vedomím, že psoriáza je celoživotné ochorenie, je potrebné nachádzať nové a účinné prostriedky na liečbu závažnejších foriem tohto ochorenia so zníženým rizikom systémovej toxicity. Aj keď súčasne dostupná biologická imunoterapia tieto podmienky spĺňa, je nádej, že ďalšie objavy budú neustále vyvíjať novšie cielenejšie terapeutické možnosti v prospech pacientov nielen so psoriázou.

Literatúra

1. Bos, J.D., de Rie, M.A.: The pathogenesis of psoriasis: immunological facts and speculations. *Immunol Today* 1999; 20: s. 40 – 46.
2. Krueger, J.G., Bowcock, A.: Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 (Suppl II): s. ii30–ii36.
3. Merle Elloso, M., Gomez-Angelats, M., Fourie, A.M.: Targeting the Th17 pathway in psoriasis. *J. Leukoc. Biol.* 2012; 92: s. 1187 – 1197.
4. Michalak-Stoma, A., Pietrzak, A., Szepietowski, J.C., Zalewska-Janowska, A., Paszkowski, T., Chodorowska, G.: Cytokine network in psoriasis revisited. *Eur Cytokine Netw.* 2011; 22: (4), s. 160 – 168.
5. Di Cesare, A., Di Meglio, P., Nestle, F.O.: The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol* 2009; 129: s. 1339 – 1350.
6. Okamura, H1, Tsutsi H, Komatsu T, et al.: Cloning of a new cytokine that induces IFN-gamma production by T cells. *Nature*. 1995; Nov 2; 378: s.88 – 91.
7. Nestle, F.O., Kaplan, D.H., Barker, J.: Psoriasis. *N Engl J Med* 2009; 361: s. 496 – 509.
8. Fieschi, C., Casanova, J.: The role of interleukin-12 in human infectious diseases: only a faint signature. *Eur J Immunol* 2003; 33: s. 1461 – 1464.
9. Lowes, M.A., Bowcock, A.M., Krueger, J.G.: Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature* 2007; 445: s. 866 – 873.
10. Nickoloff, B.: The cytokine network in psoriasis. *Arch Dermatol* 1991; 127: s.871 – 884.
11. Fallen, R.S., Mitra, A., Lima, H.C.: Insights into the Pathogenesis and Treatment of Psoriasis. In: O'Daly, J.: *Psoriasis – A Systemic Disease*. 1st ed. Croatia, InTech, 2012, s. 133 – 158.
12. Di Meglio, P., Nestle, F.O.: The role of IL-23 in the immunopathogenesis of psoriasis. *F1000 Biology Reports* 2010, 2:40 <http://f1000.com/reports/b/2/40/pdf>

13. Toichi, E., Torres, G., McCormick, et al.: An anti-IL-12p40 antibody downregulates type 1 cytokines, chemokines, and IL-12/IL-23 in psoriasis. *J. Immunol.* 2006; 177: s. 4917 – 4926.
14. Krueger, G.G., Langley, R.G., Leonardi, C. et al: A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. *N Engl Med* 2007; 356: s.580 – 592.
15. Leonardi, C.L., Kimball, A.B., Papp, K.A. 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: s. 1665 – 1674.
16. Papp, K.A., Lebwohl, M., Krueger, G.G. 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: s. 1675 – 1684.
17. Kimball, A.B., Papp, K.A., 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. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013; 27, (12): s.1535 – 1545.
18. Langley, R.G., Lebwohl, M., Krueger, G.G. et al.: Long-term efficacy and safety of ustekinumab, with and without dosing adjustment, in patients with moderate-to-severe psoriasis: Results from the PHOENIX 2 study through 5 years of follow-up *Bri J Dermatol.* <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjd.13469/pdf>
19. Griffiths, C., Strober, B., van de Kerkhof, P.C. et al.: Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med.* 2010; Jan 14; 362 (2): s. 118 – 128.
20. Clemmensen, A., Spon, M., Skov, L. et al.: Responses to ustekinumab in the anti-TNF agent-naïve vs. anti-TNF agent-exposed patients with psoriasis vulgaris. *JEADV* 2011, 25, s. 1037 – 1040.
21. Gladman, D.D., Atoni, C., Mease, P., Clegg, D.O., Nash, P.: Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 (suppl II): s. ii14 – ii17.
22. Ritchlin, C., Haas-Smith, S.A., Hicks, D. et al.: Patterns of cytokine production in psoriatic synovium. *J Rheumatol* 1998; 25: s. 1544–1552.
23. McInnes, I.B., Kavanaugh, A., Gottlieb, A.B. et al: Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *The Lancet* 2013; 382, s.780 – 789.
24. Ritchlin, Ch., Rahman, P., Kavanaugh, A. et al: Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2014; 0: s. 1–10.
25. Wofford, J., Menter, A.: Ustekinumab for the treatment of psoriatic arthritis Drug Profile 2014; 10: s. 189 – 120.
26. Chan, J.R., Blumenschein, W., Murphy, E.: IL-23 stimulates epidermal hyperplasia via TNF and IL-20R2-dependent mechanisms with implications for psoriasis pathogenesis *JEM* 2006; 203:s. 2577 – 2587.
27. Picard, C., Fieschi, C., Altare, F.: Inherited Interleukin-12 Deficiency: IL12B Genotype and Clinical Phenotype of 13 Patients from Six Kindreds *Am. J. Hum. Genet.* 2002; 70: s. 336 – 348.
28. Weiss, J.M., Subleski, J.J., Wigginton, J.M. et al.: Immunotherapy of cancer by IL-12-based cytokine combinations. *Expert Opin Biol Ther* 2007; 7: s. 1705 – 1721.

Článok bol podporený spoločnosťou Janssen.