

Ustekinumab – nová možnost terapie psoriázy

MUDr. Veronika Slonková

I. dermatovenerologická klinika LF a FN u sv. Anny v Brně

Psoriáza je chronické zánětlivé onemocnění, v jehož léčbě se v posledních letech používají biologika. Ustekinumab představuje zcela novou skupinu biologik označovanou jako blokátory p40. Ustekinumab je plně humánní monoklonální protilátka, která se váže na proteinovou podjednotku p40 interleukinu 12 (IL-12) a interleukinu 23 (IL-23). Tím je blokována aktivace T-lymfocytů a jejich diferenciace v podtypy Th1 a Th17, s následnou bloádou sekrece prozánětlivých mediátorů (TNF-alfa, IFN-gama, IL-17, IL-22). Ustekinumab se aplikuje subkutánně v dávce 45 mg (u pacientů s hmotností více než 100 kg v dávce 90 mg) v 0. a 4. týdnu a poté každých 12 týdnů.

Klíčová slova: ustekinumab, blokátory p40, psoriáza, biologická léčba.

Ustekinumab – a new option of psoriasis therapy

Psoriasis is a chronic inflammatory disease that can be treated with biologics. Ustekinumab is a new group of biologics called p40 blockers. Ustekinumab is a fully human monoclonal antibody that binds to the protein subunit p40 of the interleukins IL-12 and IL-23. This results in the blockade of the activation of T-lymphocytes that prevents their differentiation to Th1 and Th17 cells, with subsequent blocking of secretion of proinflammatory mediators (TNF-alfa, IFN-gamma, IL-17, IL-22). Ustekinumab is administered in subcutaneous injections, 45 mg for dose (or 90 mg for dose in patients heavier than 100 kg), at weeks 0 and 4 and then once every 12 weeks.

Key words: ustekinumab, p40 blockers, psoriasis, biologic treatment.

Prakt. lékař. 2011; 7(2): 55–57

Úvod

Psoriáza je chronické zánětlivé onemocnění, které postihuje asi 2 % populace. Ústřední roli v patogenezi psoriázy hraje porucha regulace T-lymfocytů. Mezi moderní terapii psoriázy patří **biologika**, což jsou biotechnologicky vyráběná systémově podávaná léčiva, která cíleně modifikují biologickou odpověď na molekulární úrovni. Biologika, která se používají v dermatologii pro léčbu psoriázy, lze rozdělit do **tří skupin** (1). První z nich jsou **inhibitory aktivace a migrace T-lymfocytů**, kam se řadí alefacept (není registrován v EU) a efalizumab (jeho distribuce byla pro vznik progresivní fokální leukoencefalopatie pozastavena). Druhou skupinu biologik tvoří **antagonisté TNF-alfa** (tumor nekrotizující faktor alfa) – patří sem adalimumab (rekombinantní plně humánní monoklonální protilátka proti TNF-alfa), etanercept (humánní fúzní protein Fc fragmentu IgG1 a TNF – alfa receptoru) a infliximab (chimérická monoklonální protilátka proti TNF alfa). Třetí, zcela novou skupinu biologik představují **blokátory p40**. Do této skupiny se řadí ustekinumab, o němž bude blíže pojednávat následující článek.

Mechanismus účinku

Ustekinumab je plně humánní monoklonální protilátka, která se váže s vysokou afinitou a specificitou na proteinovou podjednotku p40 interleukinu 12 (IL-12) a interleukinu 23 (IL-23). Podjednotka p40 kDa je společná podjednotka

IL-12 a IL-23 (obrázek 1). Ustekinumab vazbou na p40 podjednotku IL-12 a IL-23 brání navázání těchto interleukinů na povrchové buněčné receptory T-lymfocytů, čímž je blokována aktivace T-lymfocytů a následně jejich diferenciace v podtypy Th1 a Th17 (obrázek 2) (2).

IL-12 je produkován makrofágy a dendritickými buňkami a vede k diferenciaci Th-lymfocytů v **Th1 lymfocyty**, které následně uvolňují prozánětlivé faktory, zejména interferon gama (IFN-gama) a tumor nekrotizující faktor alfa (TNF-alfa) (3). IL-12 rovněž aktivuje přirozené zabijáče – NK-buňky (natural killer cells).

IL-23 je také produkován makrofágy a dendritickými buňkami a vede k diferenciaci Th-lymfocytů v **Th-17 lymfocyty** (4). Th-17 lymfocyty hrají u psoriázy zcela zásadní roli. Produkuji IL-17, který aktivuje další prozánětlivé mediátory (cytokiny, matrix metaloproteinázy) a IL-22, který aktivuje inátní imunitu. Výsledkem je aktivace monocytů, neutrofilů, angiogeneze, vazodilatace a aktivace a proliferace keratinocytů s následnou tvorbou dalších prozánětlivých faktorů.

Indikace

Ustekinumab je indikován k léčbě středně těžké až těžké ložiskové psoriázy u dospělých pacientů, u nichž se nedostavila klinická odpověď na jinou systémovou léčbu, včetně cyklosporinu, methotrexátu a PUVA, případně je u nich tato léčba kontraindikována nebo netolerována (2).

Dávkování

Ustekinumab se aplikuje v úvodní dávce 45 mg subkutánně v 0. týdnu, další dávka 45 mg s.c. je aplikována ve 4. týdnu, poté se lék podává v dávce 45 mg s.c. každých 12 týdnů. U pacientů s tělesnou hmotností více než 100 kg se aplikuje dvojnásobná dávka, tj. podává se 90 mg s.c. v 0. týdnu, dále pak 90 mg s.c. ve 4. týdnu a pak 90 mg s.c. každých 12 týdnů. Bylo zjištěno, že u pacientů s hmotností více než 100 kg je účinná i dávka 45 mg, ale dvojnásobná dávka 90 mg je účinnější (2).

Maximální plazmatická koncentrace je dosažena průměrně za 8,5 dne. Biologická dostupnost po jednorázové dávce je 57 %, poločas vylučování se udává průměrně 21 dnů (s rozmezím 15–32 dnů).

Ustekinumab je v EU registrován od ledna 2009 pod názvem Stelara (Janssen). Představuje první biologikum, které je schváleno jen pro indikaci psoriázy, a ne pro žádné jiné zánětlivé onemocnění.

Klinická účinnost

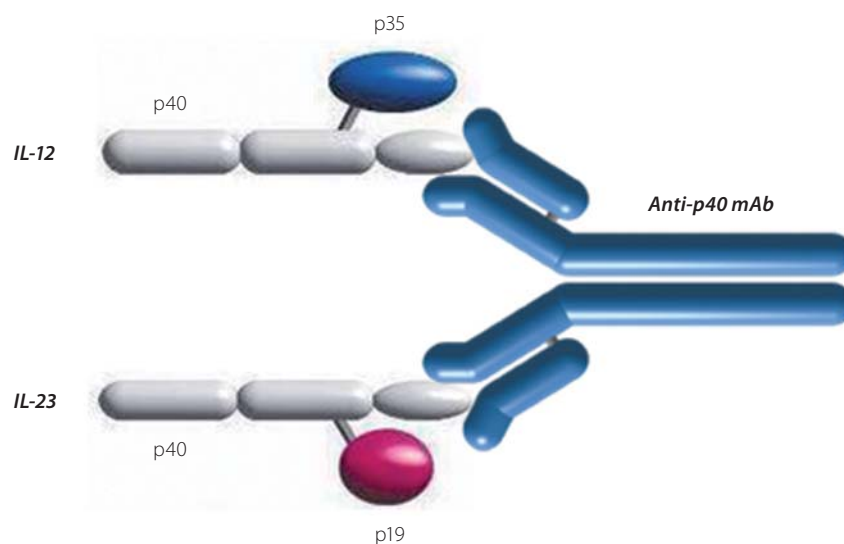
Účinnost, bezpečnost a snášenlivost ustekinumabu v léčbě středně těžké až těžké psoriázy byla hodnocena ve dvou multicentrických studiích – PHOENIX 1 a PHOENIX 2. V obou případech se jednalo o randomizované placebo kontrolované dvojité zaslepené studie ve fázi III a bylo do nich zařazeno celkem 1 996 pacientů.

Kritériem k vyhodnocení účinnosti ustekinumabu bylo především PASI a PGA. Skóre **PASI (Psoriasis Area and Severity Index)** představuje index plochy postižení a závažnosti psoriázy a pohybuje se v rozmezí od 0 (pacient bez projevů psoriázy) do 72 (nejtěžší psoriatické postižení). Počítá se tak, že se určuje průměrná hodnota erytému, indurace a desquamace psoriatických ložisek (na škále 0–4) v jednotlivých částech těla. V klinických studiích se dále určuje **PASI 75**, což je procento pacientů, kteří dosáhli nejméně 75% zlepšení PASI skóre oproti výchozímu stavu. **PASI 90** znamená minimálně 90% zlepšení PASI skóre proti výchozímu stavu. **PGA (Physician Global Assessment)** je kritérium závažnosti psoriázy hodnocené lékařem. Lékař určuje stupeň indurace, erytému a desquamace na škále 0–5. Čím je PGA nižší, tím je stav kůže lepší (0 – bez kožních projevů, 1 – minimální postižení, 2 – mírné postižení, 3 – středně těžké postižení, 4 – výrazné postižení, 5 – těžké postižení).

Ve **studii PHOENIX 1** byla hodnocena účinnost a bezpečnost ustekinumabu 45 mg a 90 mg v porovnání s placebem u 766 pacientů (5). Pacienti byli randomizováni do 3 skupin, v nichž dostávali v 0. a 4. týdnu placebo, ustekinumab 45 mg nebo ustekinumab 90 mg. Ve 12. týdnu pacienti pokračovali v léčbě ustekinumabem s dávkováním každých 12 týdnů, přičemž pacienti s úvodní aplikací placeba byli převedeni na léčbu ustekinumabem s úvodními dávkami 45 mg nebo 90 mg ve 12. a 16. týdnu, s následným podáváním každých 12 týdnů. Pacienti, kteří ve 28. a 40. týdnu dosáhli odpovědi PASI 75 a v úvodu dostávali aktivní léčbu, byli ve 40. týdnu znovu randomizováni buď k dalšímu pokračování udržovací terapie ustekinumabem každých 12 týdnů, nebo k léčbě placebem. Všichni pacienti byli sledováni 76 týdnů od prvního podání ustekinumabu.

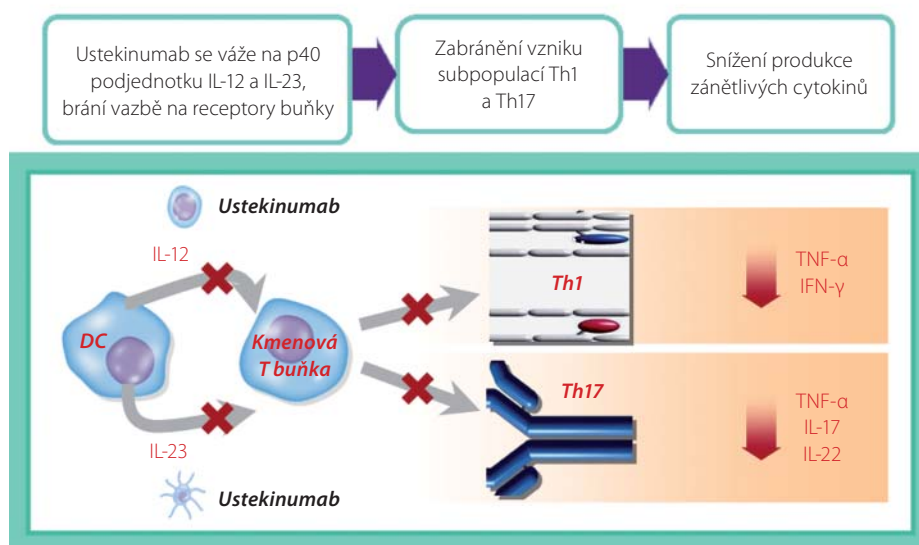
Ve **studii PHOENIX 2** byla hodnocena účinnost a bezpečnost ustekinumabu 45 mg a 90 mg v porovnání s placebem u 1 230 pacientů (6). Pacienti byli randomizováni k podávání placeba, ustekinumabu 45 mg nebo ustekinumabu 90 mg v 0. a 4. týdnu. Ve 12. týdnu pacienti s úvodní aplikací ustekinumabu pokračovali v léčbě s dávkováním každých 12 týdnů. Pacienti, kterým bylo podáváno placebo, byli znovu randomizováni k léčbě ustekinumabem 45 mg nebo 90 mg ve 12. a 16. týdnu s následnou aplikací každých 12 týdnů. Pacienti s parciální odpovědí, tj. s PASI 50–PASI 75, kteří byli původně léčeni ustekinumabem, byli ve 28. týdnu znovu randomizováni buď k pokračovací udržovací

Obrázek 1. Vazba ustekinumabu na p40 – společnou podjednotku IL-12 a IL-23



Převzato a upraveno: Gately MK, et al. Annu Rev Immunol 1998; 16: 495–521.
Wilson NJ, et al. Nat Immunol 2007; 8(9): 950–957.
Nickoloff BJ, Nestle FO. J Clin Invest 2004; 113(12): 1664–1675.
Nestle FO, et al. J Invest Dermatol 2004; 123: xiv–xxv.

Obrázek 2. Mechanismus účinku ustekinumabu



léčbě každých 12 týdnů, nebo k zintenzivnění podávání každých 8 týdnů.

Výsledky účinnosti v obou studiích byly až do 28. týdne srovnatelné. Hlavním sledovaným cílem obou studií bylo procento pacientů, kteří ve 12. týdnu dosáhli odpovědi PASI 75. Ve studii PHOENIX 2 dosáhlo **ve 12. týdnu PASI 75** celkem **66,7%** pacientů, kteří byli léčeni dávkou 45 mg, **a 75,7%** pacientů, kterým byla podána dávka 90 mg, v porovnání s 3,7% pacientů, kterým bylo podáno placebo. Navíc 68% pacientů užívajících ustekinumab 45 mg a 73,5% pacientů s dávkou 90 mg dosáhlo PGA (Physician Global Assessment) skóre „zhojený“ nebo „téměř zhojený“ ve 12. týdnu v porovnání s placebem, u kterého dosáhlo toto PGA jen

4,9% pacientů. Ve 12. týdnu dosáhlo PASI 90 42,3% pacientů léčených dávkou 45 mg a 50% pacientů léčených dávkou 90 mg, oproti 0,7% pacientů, kterým bylo podáváno placebo. PASI 0 (tzn. kůže zcela bez psoriatických projevů) mělo ve 12. týdnu 18% pacientů léčených ustekinumabem. Ve 28. týdnu léčby zlepšení pokračovalo, tři čtvrtiny pacientů při terapii ustekinumabem dosáhly odpovědi PASI 75 a více než 50% pacientů dosáhlo odpovědi PASI 90. Léčebná odpověď ve 40. týdnu přetrvávala i v 76. týdnu. U pacientů s částečnou klinickou odpovědí, tj. PASI 50–PASI 75, kteří byli po 28. týdnu léčeni ustekinumabem 90 mg ve zkráceném intervalu 8 týdnů, došlo k výraznému zlepšení klinické odpovědi – po dalších 12 týdnech léčby PASI 75

dosáhlo 68,8 % ve srovnání s 33,3 % u pacientů s aplikací po 12 týdnech. U pacientů léčených dávkou 45 mg ustekinumabu nedošlo po zkrácení intervalu ke zlepšení klinické odpovědi.

Dále byla provedena srovnávací multicentrická randomizovaná **studie ACCEPT**, která hodnotila **účinnost ustekinumabu ve srovnání s etanerceptem** ve 12. týdnu (7). Ustekinumab byl podáván v dávce 45 mg nebo 90 mg v 0. a 4. týdnu, etanercept byl aplikován 2× týdně 50 mg. Účinnost ustekinumabu byla vyšší než účinnost etanerceptu, ve 12. týdnu PASI 75 dosáhlo 68 % pacientů na dávce 45 mg ustekinumabu, 74 % pacientů na dávce 90 mg ustekinumabu ve srovnání s 57 % pacientů léčených etanerceptem.

Bezpečnost ustekinumabu

Databáze klinické bezpečnosti ustekinumabu u psoriázy je rozsáhlá, pacienti byli léčeni až po dobu 3 let. Ustekinumab byl v klinických studiích dobře tolerován a profil nežádoucích účinků byl podobný jako u placeba. Mezi **nejčastější nežádoucí účinky** patřily infekce horních cest dýchacích a nazofaryngitidy (četnost více než 10 %). Většinou měly mírný průběh, který nevyžadoval léčbu. Dále to byly bolesti hlavy, bolesti svalů, bolesti zad, únava, závratě, deprese, průjem, svědění a zarudnutí v místě podání (četnost 1–10 %). Méně časté (četnost 0,1–1 %) byly reakce v místě aplikace (bolest, otok, svědění). Nebyly pozorovány žádné kardiovaskulární komplikace (2).

Četnost výskytu **závažných nežádoucích účinků** byla nízká – během prvních 12 týdnů byly hlášeny ve studii PHOENIX 1 u 0,8 % pacientů

léčených 45 mg a u 1,6 % pacientů léčených 90 mg ustekinumabu, ve srovnání s 0,8 % při použití placeba (5). Ve studii PHOENIX 2 byly tyto hodnoty 2 % pacientů při 45 mg a 1,2 % pacientů při 90 mg ustekinumabu ve srovnání s 2 % pacientů při použití placeba (6).

Mezi důležité sledované nežádoucí účinky patří především výskyt závažných infekcí a malignit, tak jako u všech biologik. Ve všech kontrolovaných studiích byl **výskyt závažných infekcí** podobný u pacientů léčených ustekinumabem a placebem – ve skupině pacientů léčených ustekinumabem byl počet infekcí 1,39 na pacienta a rok sledování a u pacientů dostávajících placebo to bylo 1,21 na pacienta a rok. Jednalo se o celulitidu, divertikulitidu, osteomyelitidu, gastroenteritidu, pneumonii a infekce močových cest. Nebyl hlášen žádný případ TBC (2).

Rovněž **výskyt malignit** byl u pacientů léčených ustekinumabem nízký a srovnatelný s placebem a četností výskytu v běžné populaci. Také výskyt nemelanomových kožních nádorů je srovnatelný s výskytem očekávaným v normální populaci (2).

Protilátky proti ustekinumabu byly zjištěny přibližně u 5 % pacientů. Nebyla zjištěna zjevná souvislost mezi tvorbou protilátek a reakcemi v místě vpichu. U pacientů s pozitivními protilátkami proti ustekinumabu měla účinnost klesající tendenci, pozitivita protilátek však nevylučuje klinickou odpověď.

Závěr

Ustekinumab představuje zcela novou, třetí generaci biologické léčby. Tím, že blokuje IL-12 a IL-23, brání produkci TNF-alfa a přerušuje tak

psoriatický zánětlivý proces v ještě časnější fázi než antagonisté TNF-alfa. Jeho výhodou je velmi rychlý nástup účinku, vysoká účinnost a dobrý krátkodobý bezpečnostní profil. Pro pacienty je velmi výhodné dávkovací schéma s aplikací jednou za 12 týdnů, což přispívá k lepší compliance pacientů. Z dlouhodobého hlediska je nezbytné sledování pacientů v registrech.

Literatura

1. Kozub P, Šimaljoková M. Ustekinumab – nové biologikum v léčbě psoriázy. *Derma* 2009; 2: 30–32.
2. Stelara (ustekinumab), Souhrn údajů o přípravku, leden 2009.
3. Benáková N. Ustekinumab v celkové léčbě psoriázy. *Farmakoterapie* 2009; 5(3): 249–356.
4. Ettler K. Novější poznatky o etiopatogenezi psoriázy, blokáce proteinu p40. Referátový výběr z dermatovenerologie 2010; 4: 18–23.
5. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, 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(9625): 1665–1674.
6. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, 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(9625): 1675–1684.
7. Griffiths CEM, Strober BE, van de Kerkhof P, et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate to severe psoriasis. *N Engl J Med* 2010; 362: 118–128.

MUDr. Veronika Slonková

I. dermatovenerologická klinika

LF a FN u sv. Anny v Brně

Pekařská 53, 656 91 Brno

veronika.slonkova@fnusa.cz
