



# Odpowiedź na ustekinumab u chorych na łuszczycę zwykłą leczonych i nieleczonych wcześniej preparatami anty-TNF

Anders Clemmensen,<sup>1</sup> Martin Spon,<sup>1</sup> Lone Skov,<sup>2,3</sup> Claus Zachariae,<sup>2,3</sup> Robert Gniadecki<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Dermatology, Bispebjerg Hospital, Copenhagen, Denmark, <sup>2</sup>Department of Dermatology, Gentofte Hospital, Copenhagen, Denmark, <sup>3</sup>Faculty of Health Science, University of Copenhagen, Denmark

Autor korespondujący:  
R. Gniadecki,  
e-mail: r.gniadecki@gmail.com

JEADV 2011,  
25, 1037–1040

Dermatologia po  
Dyplomie 2012;3(1):50-57

## WPROWADZENIE

Okolo 20-30% chorych na łuszczycę leczonych inhibitorami czynnika martwicy nowotworu (TNF $\alpha$ ) przerywa leczenie w ciągu 2 lat ze względu na brak skuteczności terapii lub jej działania niepożądane. Po zmianie leku na inny inhibitor TNF $\alpha$  odpowiedź kliniczna jest słabsza niż u wcześniej nieleczonych pacjentów. Ustekinumab wiąże się z podjednostką p40 interleukiny (IL)-12 i IL-23, a jego mechanizm działania jest niezależny od TNF $\alpha$ .

## CEL

Zbadanie skuteczności ustekinumabu w praktyce klinicznej i porównanie odpowiedzi na leczenie ustekinumabem u chorych leczonych wcześniej inhibitorami TNF $\alpha$  oraz pacjentów wcześniej nim nieleczonych.

## METODY

Pacjentów otrzymujący ustekinumab ( $n=71$ ) lub podawane podskórnie inhibitory TNF $\alpha$  – adalimumab lub etanercept ( $n=108$ ) wybrano na podstawie rejestru chorych na łuszczycę, prowadzonego w ośrodkach autorów. Miarą skuteczności leczenia była 75% poprawa wskaźnika PASI (Psoriasis Area Severity Index) – PASI75. Statystyki Kaplana-Meiera oceniały czas pozostawania przy danym leczeniu wyrażony jako wskaźnik „przeżycia” leku (drug survival rate).

## WYNIKI

Wskaźnik PASI75 został osiągnięty u 80% pacjentów leczonych ustekinumabem po średnim czasie leczenia wynoszącym 112 dni. Nie stwierdzono różnic w skuteczności leczenia u pacjentów nieleczonych wcześniej lekami anty-TNF $\alpha$  w porównaniu z pacjentami nieodpowiadającymi na takie leczenie. U chorych leczonych ustekinumabem terapia była dłuższa niż u pacjentów leczonych adalimumabem i etanerceptem.

## OGRANICZENIA

Badanie nie było randomizowane, co może prowadzić do błędów systematycznych. Czas obserwacji był krótki (rok).

## PODSUMOWANIE

W praktyce klinicznej krótkoterminowa skuteczność oraz stosowanie się do zaleceń leczenia ustekinumabem są doskonałe i porównywalne do danych uzyskanych w badaniach klinicznych. Brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie anty-TNF nie wpływa na odpowiedź kliniczną na ustekinumab.

## SŁOWA KLUCZOWE

stosowanie się do zaleceń, skuteczność, łuszczycy, inhibitory TNF, ustekinumab

## Wprowadzenie

Ustekinumab, ludzkie przeciwciało monoklonalne wiążące się z podjednostką p40 wspólną dla interleukiny 12 i 23, został ostatnio zarejestrowany do leczenia umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy zwykłej. W dwóch dużych badaniach klinicznych III fazy ustekinumab okazał się skuteczny u około 75% badanych, którzy osiągnęli 75% poprawę wskaźnika PASI (PASI75).<sup>1,2</sup> Ponadto jego skuteczność u większości chorych utrzymywała się przez co najmniej rok leczenia. Skuteczność ustekinumabu jest porównywalna z odpowiedziami wskaźnika PASI75, obserwowanymi po najsilniejszych lekach anti-TNF $\alpha$  (anti-TNF $\alpha$ ), adalimumabie i infliksymabie.

W niedawnej analizie przeprowadzonej przez autorów stwierdzono, że wśród duńskich chorych przyjmujących leki anti-TNF $\alpha$  główną przyczyną rezygnacji z leczenia był brak skuteczności takiej terapii (Gniadecki i wsp., w opracowaniu). Najważniejszym predyktorem braku skuteczności leku anti-TNF $\alpha$  była uprzednia niewłaściwa odpowiedź na inny preparat anti-TNF $\alpha$  (iloraz zagrożeń >5). Nie wiadomo czy brak skuteczności terapeutycznej inhibitora TNF $\alpha$  wpływa na późniejszą odpowiedź na ustekinumab. Hamuje on odpowiedź przebiegającą z udziałem limfocytów Th17 w większym stopniu niż limfocytów Th1, których funkcje efektorowe zależą od TNF $\alpha$ . Teoretycznie brak skuteczności leków anti-TNF $\alpha$  nie powinien zatem wpływać na działanie ustekinumabu. Z danych Pappa i wsp. wynika jednak, że pacjenci leczeni wcześniej lekami biologicznymi, u których odpowiedź na przynajmniej jeden lek biologiczny była niewystarczająca, wydają się znajdować w grupie zwiększonego ryzyka niedostatecznej odpowiedzi na ustekinumab.<sup>1</sup> W badaniu porównującym skuteczność etanerceptu i ustekinumabu<sup>3</sup> tylko około 50% chorych, którym ze względu na brak odpowiedzi na etanercept, zaczęto podawać ustekinumab uzyskało PASI75 lub więcej w ciągu 12 tygodni w porównaniu z 70% pacjentami w ramieniu badania leczonym ustekinumabem. Brak skuteczności inhibitora TNF $\alpha$  może być więc czynnikiem ryzyka późniejszej nieadekwatnej odpowiedzi na ustekinumab.

Inaczej niż w praktyce klinicznej, pacjenci włączani do badań klinicznych chorują tylko na łuszczycę, a surowe kryteria włączenia i wyłączenia z badania mogą utrudniać bezpośrednią ekstrapolację danych pochodzących z badania na rzeczywistość kliniczną. Do tej pory nie opublikowano danych na temat skuteczności ustekinumabu w praktyce klinicznej. Dane autorów pochodzące z dwóch akademickich klinik dermatologicz-

nych wykazują bardzo dobre stosowanie się chorych do zaleceń przy terapii ustekinumabem, a także równie dobrą jej skuteczność u chorych leczonych wcześniej jednym, dwoma lub trzema inhibitorami TNF $\alpha$  w porównaniu do pacjentów nieleczonych nimi wcześniej.

## Metody

### ŹRÓDŁO DANYCH

Baza danych Dermbio jest duńskim rejestrem leczenia biologicznego, prowadzonym przez duńskich dermatologów od maja 2007 roku. Lekarze zgłaszają informacje prospektywnie podczas każdej wizyty chorego – na początku leczenia oraz podczas wizyt kontrolnych po trzecim i dwunastym miesiącu. Obecne badanie wykorzystuje dane pacjentów pochodzących z dwóch ośrodków szpitalnych, obejmujących dobrze odgraniczony obszar geograficzny kraju: Kopenhagę i wyspę Zelandię.

### KRYTERIA WŁĄCZENIA LECZENIA BIOLOGICZNEGO

Leczenie biologiczne mogło być włączone u chorych spełniających kryteria obowiązujących w Danii wytycznych: a) rozpoznanie łuszczycy zwykłej, b) nieskuteczność dwóch lub więcej konwencjonalnych leków ogólnych lub brak skuteczności bądź nietolerancja metotreksatu oraz wąskozakresowego promieniowania UVB, c) w przypadku chorych nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF $\alpha$  – nasilenie choroby PASI >10 lub wskaźnik dermatologicznej jakości życia (DLQI) >10. W bazie Dermbio określa się, czy chory spełnia te kryteria. Wybór leczenia zależy od lekarza prowadzącego, powód wyboru danego leku nie zostaje ujęty w bazie danych. Odpowiedź PASI75 lub lepsza określana jest jako sukces. Niepowodzenie leczenia jest określone w duńskich wytycznych jako brak odpowiedzi PASI50 po 12-16 tygodniach leczenia lub brak poprawy wskaźnika DLQI o 50% lub poniżej 10. W przypadku poprawy wskaźnika PASI między 50 a 74%, decyzja o kontynuacji leczenia zależy od lekarza.

### POZYSKIWANIE DANYCH I PLAN BADANIA

Ustekinumab (Stelara®, Beersse, Belgia) jest dostępny do zastosowania klinicznego w Danii od 1 marca 2009 roku, od tego czasu rozpoczęto leczenie preparatem. Wszyscy pacjenci byli leczeni w standardowy zaakceptowany sposób, tj. 45 mg leku (90 mg, jeśli ciężar ciała przekraczał 100 kg) w tygodniu 0, 4, a następnie co 12 tygodni. Dla porównania autorzy zebrali dane o pacjentach leczonych standardowymi dawkami pod-

**Tabela. Wyjściowa charakterystyka chorych**

	Chorzy ogółem (n=71)	Ustekinumab		Grupa kontrolna
		Chorzy nieleczeni preparatami anty-TNF $\alpha$ (n=24)	Chorzy leczeni preparatami anty-TNF $\alpha$ (n=47)	Chorzy leczeni preparatami anty-TNF $\alpha$ (n=108)†
Mężczyźni, n (%)	36 (50,7)	10 (41,7)	26 (55,3)	58 (53,7)
Wiek (lata)	43,1±13,0	41,8±13,3	43,7±12,9	43,7±14,5
PASI	10,9±9,0	13,7±10,5	9,6±8,0	10,4±6,8
Czas obserwacji (dni)	142,6±85,5	132,8±78,8	147,5±89,2	173,1±110,7
Wcześniejsze leczenie preparatami anty-TNF $\alpha$ , n(%)				
0 leków (nieleczeni anty-TNF $\alpha$ )	24 (33,8)	24 (100,0)	NA	77 (71,3)
1 lek	18 (25,3)	NA	18 (38,3)‡	26 (24,1)
2 leki	21 (29,6)	NA	21 (44,7)§	5 (4,6)
3 leki	8 (11,3)	NA	8 (17,0)	NA

Dane są wartościami średnimi +/- odchylenie standardowe, chyba, że napisano inaczej.

†adalimumab, n=82; etanercept, n=26.  
‡infliksymab, n=2; adalimumab, n=16.  
§etanercept i infliksymab, n=3; etanercept i adalimumab, n=11; infliksymab i adalimumab, n=7.

PASI – psoriasis area severity index; ND – nie dotyczy, TNF $\alpha$  – czynnik martwicy nowotworu  $\alpha$ .

skórnie podawanych inhibitorów TNF $\alpha$ , adalimumabem i etanerceptem. Do badania włączono tylko tych chorych, których leczenie rozpoczęło się po 1 stycznia 2009 roku. Nie włączono pacjentów leczonych infliksymabem, ponieważ jest on często zarezerwowany dla chorych o szczególnych potrzebach, jest dawkowany na kilogram masy ciała, przerwa w leczeniu jest dopasowywana indywidualnie, a leczenie jest często skojarzone z metotreksatem. Maksymalny czas obserwacji pacjentów leczonych ustekinumabem wynosił 321 dni, a dane o grupach stosujących leki anty-TNF $\alpha$  były zbierane w tym samym czasie, aby uzyskać porównywalne informacje. Wynikami końcowymi badania były: czas do uzyskania PASI75 i czas trwania cyklu leczenia (pozostawanie przy leczeniu). Ostatnim parametrem była przerwa czasowa między początkiem leczenia a ostatnią obserwacją lub datą zakończenia leczenia (obserwacja cenzurowana). Chorzy leczeni ustekinumabem lub podskórnie podawanym lekiem anty-TNF $\alpha$  (etanerceptem lub adalimumabem) byli następnie przydzieleni do grupy, która nie była wcześniej leczona inhibitorami TNF $\alpha$ , i grupy z wywiadem braku skuteczności jednego lub więcej leków anty-TNF $\alpha$  (infliksymabu, adalimumabu, etanerceptu).

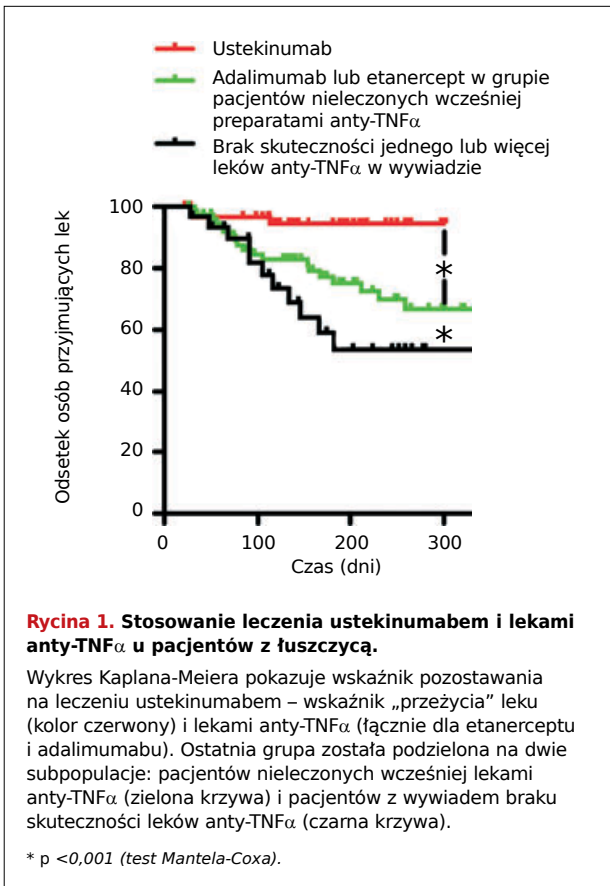
## ANALIZA DANYCH

Dane eksportowano z bazy danych do programu Microsoft Excel. Do analizy skuteczności włączono tylko badanych, którzy odbyli co najmniej dwie wizyty (czas trwania cyklu leczenia >0). Dane były analizowane z użyciem następującego oprogramowania: Microsoft Excel i GRAPHPAD PISM version 5.00 for Mac (GraphPad Software version 5, San Diego, CA, USA) (podstawowa analiza statystyczna) oraz programu SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) do analizy regresji Coxa. Wartość  $p < 0,05$  oznaczała znaczącość statystyczną.

## Wyniki

### STOSOWANIE SIĘ ZALECEŃ DOTYCZĄCYCH LECZENIA USTEKINUMABEM (WSKAŹNIK PRZERWANIA LECZENIA) W PRAKTYCE KLINICZNEJ

Stosowanie leku było analizowane w grupie przyjmującej ustekinumab ( $n=71$ ) i porównywane z grupą chorych równie długo leczonych adalimumabem lub etanerceptem ( $n=108$ ). Wyjściowa charakterystyka tych dwóch grup była porównywalna (tabela). Wcześniej



przeprowadzone przez autorów badanie dotyczące stosowania się zaleceń dotyczących terapii lekami anti-TNF $\alpha$  nie wykazało wpływu wyjściowego wieku, wskaźnika PASI lub DLQI, chorób współistniejących, lub obecności zapalenia stawów na wskaźnik „przeżycia” leku (Gniadecki i wsp., w opracowaniu). W czasie obserwacji (maksimum 321 dni), całkowity czas przyjmowania leku w przypadku ustekinumabu był doskonały – zaledwie 3 pacjentów (4,2%) przerwało leczenie. Przyczynami odstawienia leku były pogorszenie łuszczycowego zapalenia stawów ( $n=1$ , uważane za związane z ustekinumabem), zaburzenia połykania, które rozwinęły się po pierwszej dawce ustekinumabu ( $n=1$ , uważane za prawdopodobnie niezwiązane z ustekinumabem) oraz brak obserwacji ( $n=1$ ). W porównywalnym czasie 21 (19,4%) badanych leczonych adalimumabem lub etanerceptem przerwało leczenie ze względu na brak skuteczności, 5 (4,6%) ze względu na działania niepożądane i 3 (2,7%) z innych przyczyn. Brak skuteczności wcześniej stosowanych leków anti-

TNF $\alpha$  był ujemnym czynnikiem predykcijnym czasu stosowania leku w grupie badanych leczonych adalimumabem/etanerceptem (współczynnik ryzyka 1,25, 95% przedział ufności (PU) 1,02-1,81). Ustekinumab był stosowany istotnie dłużej niż leki anti-TNF $\alpha$  ( $p < 0,001$ , współczynnik ryzyka 0,32, 95% PU 0,15-0,67) (ryc. 1).

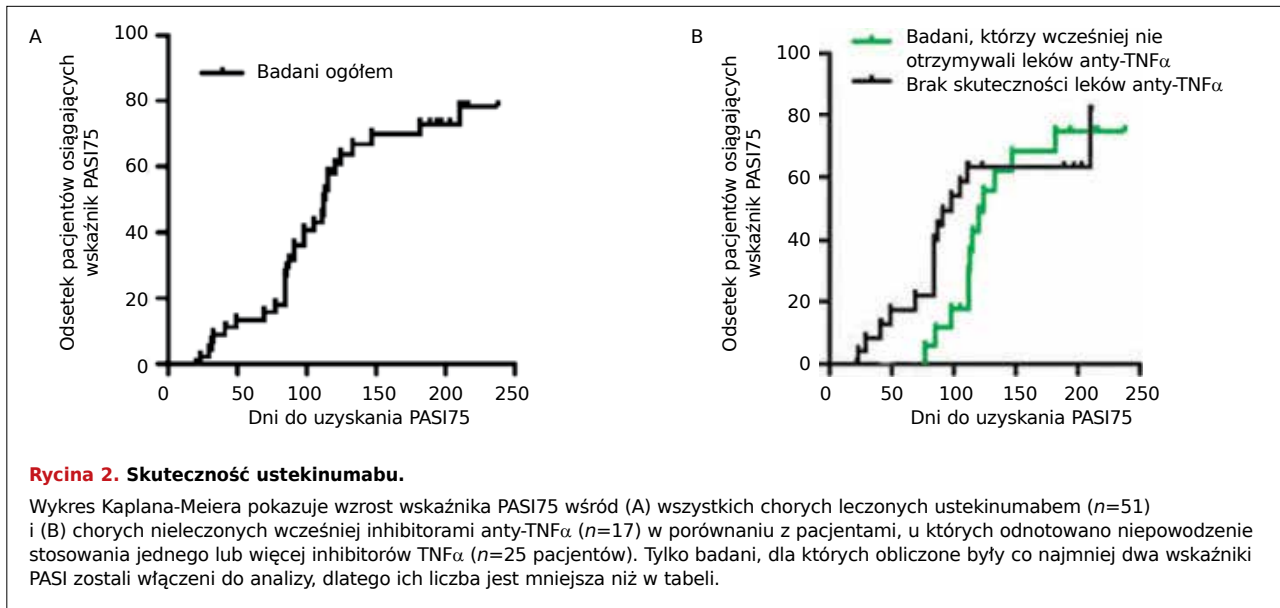
### SKUTECZNOŚĆ USTEKINUMABU

Do analizy skuteczności włączono dane 51 z 71 chorych leczonych ustekinumabem, u których co najmniej dwa razy oceniono wskaźnik PASI. Jak przedstawiono na ryc. 2A, 80% pacjentów uzyskało odpowiedź PASI75 w ciągu mediany czasu wynoszącej 112 dni. Aby zbadać, czy odpowiedź na leczenie anti-TNF $\alpha$  wpływało na odpowiedź na ustekinumab, podzielono badanych na tych, którzy wcześniej nie byli leczeni preparatami anti-TNF $\alpha$  ( $n=24$ ), i tych, którzy wcześniej je otrzymywali ( $n=47$ ). Czterdziestu siedmiu pacjentów wcześniej leczonych anti-TNF otrzymanym jeden lek anti-TNF (infliksymab,  $n=2$ ; adalimumab,  $n=16$ ), dwa leki anti-TNF (etanercept i infliksymab,  $n=3$ ; etanercept z adalimumabem,  $n=11$ ; infliksymab i adalimumab,  $n=7$ ) lub trzy leki anti-TNF $\alpha$  ( $n=8$ ). Charakterystyka wyjściowa obydwu grup została przedstawiona w tabeli 1. Nie stwierdzono różnic w odpowiedzi wskaźnika PASI75 między badanymi leczonymi jednym, dwoma lub trzema lekami anti-TNF $\alpha$  (nie pokazano na rycinie) i dlatego zebrane od nich dane analizowano łącznie. Badani nieleczeni wcześniej preparatami anti-TNF $\alpha$  cechowali się tendencją do osiągnięcia PASI75 około 20 dni później niż osoby, u których leczenie anti-TNF $\alpha$  nie było skuteczne (ryc. 2B), ale różnica nie była istotna statystycznie. Podsumowując, powyższe wyniki sugerują, że brak odpowiedzi na leczenie anti-TNF $\alpha$  nie wpływa na wskaźnik odpowiedzi PASI75 na ustekinumab.

### Omówienie

W badaniu obserwacyjnym autorzy stwierdzili odpowiedź PASI75 u 80% badanych po medianie czasu wynoszącej 112 dni, co jest porównywalne z danymi pochodzącymi z badań klinicznych.<sup>1,2</sup> Zgodnie z stanem wiedzy autorów, jest to pierwsze badanie kohortowe wykazujące rzeczywistą skuteczność ustekinumabu w warunkach szpitalnych.

W przeciwieństwie do tego, co sugerowano w badaniach klinicznych,<sup>1-3</sup> wcześniejsze niepowodzenie leczenia jednym lub kilkoma inhibitorami anti-TNF $\alpha$  nie wpływa na odpowiedź na leczenie mierzoną czasem do osiągnięcia PASI75 lub odsetkiem pacjentów, którzy



osiągnęli wskaźnik PASI75. Wraz z obserwowanym wysokim wskaźnikiem pozostawania przy leczeniu ustekinumabem, ogólna skuteczność kliniczna leku była doskonała, niezależnie od wywiadu wcześniejszej odpowiedzi na leczenie anti-TNF $\alpha$ , co jest spójne z wcześniejszymi pojedynczymi doniesieniami dotyczącymi erytrodermii łuszczycowej.<sup>4</sup>

Jak oczekiwano, brak skuteczności jednego lub więcej leków anti-TNF $\alpha$  ujemnie wpływał na stosowanie się do zaleceń przyjmowania innego leku anti-TNF $\alpha$ . Wstępna analiza przeprowadzona przez autorów w grupie pochodzących z Danii chorych na łuszczycę potwierdziła, że to zjawisko jest obserwowane w przypadku wszystkich leków anti-TNF $\alpha$  (Gniadecki i wsp., w opracowaniu) i opisane zostało również u pacjentów cierpiących na choroby reumatologiczne.<sup>5</sup> Ponadto opisywano również gorsze odpowiedzi na adalimumab u pacjentów leczonych wcześniej preparatami anti-TNF w porównaniu z pacjentami nieotrzymującymi wcześniej takiego leczenia.<sup>6</sup>

Analizy danych z rejestrów nieodłącznie obciążone są pewnymi wadami. Chociaż dane z bazy Dermbio były pozyskiwane w sposób prospektywny, nie stosowano randomizacji do grup stosujących różne metody leczenia, co może prowadzić do błędów. Z drugiej strony wyjściowa charakterystyka pacjentów nie różniła się między grupami. Liczebność populacji le-

czony ustekinumabem oraz czas obserwacji są ograniczone, a dane wymagają potwierdzenia w dużych populacjach. W końcu ocena pacjentów ma charakter obserwacyjny, badania w warunkach rzeczywistych z większym prawdopodobieństwem wykazują dużą międzyosobniczą zmienność między osobami oceniającymi. Z drugiej strony, leczenie biologiczne w Danii jest zcentralizowane i lekarze mają długoletnie doświadczenie w ocenie łuszczycy w kontrolowanych badaniach klinicznych.

Biorąc to wszystko pod uwagę, wydaje się że odpowiedź kliniczna na ustekinumab może być doskonała nie tylko u chorych nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi, ale również u pacjentów, u których leki anti-TNF nie były skuteczne. Dane autorów sugerują, że ustekinumab powinien być rozważany w przypadku niepowodzenia stosowania leku anti-TNF $\alpha$  u chorych na łuszczycę plackowatą bez łuszczycowego zapalenia stawów. Dłuższa obserwacja jest potrzebna, aby potwierdzić, czy działanie ustekinumabu utrzymuje się po roku.

Konflikt interesów: Anders Clemmensen i Martin Spon nie zgłaszają żadnych konfliktów interesów. Robert Gniadecki otrzymał granty naukowe od laboratoriów Abbott oraz wynagrodzenie za prowadzenie wykładów od firmy Wyeth, Abbott, Janssen-Cilag i Schering-Plough. Lone Skov i Claus Zachariae otrzymali wynagrodzenie za prowadzenie wykładów od firm Wyeth, Abbott i Schering-Plough.

©Copyright 2010 The Authors. Journal Compilation © 2010 European Academy of Dermatology and Venerology. This translation of the article Responses to ustekinumab in the anti-TNF agent-naïve vs. anti-TNF agent-exposed patients with psoriasis vulgaris by A. Clemmensen, M. Spon, L. Skov, C. Zachariae, R. Gniadecki from Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology 2011, 25, 1037-1040 is reproduced with permission of John Wiley & Sons, Inc.

## Piśmiennictwo

1. 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; 371:1675-1684.
2. 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;371:1665-1674.
3. Griffiths CE, Strober BE, van der Kerkhof P et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med* 2010;362:118-128.
4. Santos-Juanes J, Coto-Segura P, Mas-Vidal A, Osuna CG Ustekinumab induces rapid clearing of erythrodermic psoriasis after failure of antitumor necrosis factor therapies. *Br J Dermatol* 2010;162: 1144-1146.
5. Karlsson JA, Kristensen LE, Kapetanovic MC, Gulfe A, Saxne T, Geborek P. Treatment response to a second or third TNF-inhibitor in RA: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group Register. *Rheumatology* 2008;47:507-513.
6. Orthonne J-P, Thaci D, Goldblum O, Chimenti S. Responses to adalimumab in psoriasis patients previously treated with anti-tumor necrosis factor agents: subanalysis of BELIEVE. *J Am Acad Dermatol* 2010;62(Suppl. 1):AB130 (P3327).

## KOMENTARZ



**Prof. dr hab. n. med.**

**Zygmunt Adamski**

Zakład Mikologii Lekarskiej  
i Dermatologii UM, Poznań

W najnowszych badaniach wykazano znaczącą rolę mechanizmów immunologicznych w etiopatogenezie łuszczycy. Istotną rolę w procesie chorobowym odgrywają cytokiny prozapalne produkowane przez różne komórki układu immunologicznego. Kliniczna skuteczność leków biologicznych jest dowodem potwierdzającym kluczową rolę aktywacji limfocytów T i zwiększonej produkcji cytokin zapalnych w etiopatogenezie łuszczycy.

Ustekinumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1κ o masie cząsteczkowej 150 kDa, skierowanym przeciw podjednostce p40 IL-12/IL-23. Zsyntetyzowano go przy wykorzystaniu technik rekombinacji DNA z linii komórkowej mysiego szpiczaka. Ustekinumab hamuje aktywność interleukiny (IL) 12 i IL-23 przez wiązanie się z ich podjednostką p40, co zapobiega przyłączeniu cytokin do receptora białkowego IL-12Rβ1 znajdującego się na powierzchni komórek układu odpornościowego (głównie na limfocytach Th1 i komórkach NK „natural killer”). Ustekinumab uniemożliwia tym samym interleuki-

nom 12 i 23 aktywowanie komórek układu immunologicznego i przerywa kaskadę sygnalizacyjną oraz kaskadę cytokin, co zapobiega rozwojowi stanu zapalnego i zmian immunologicznych charakterystycznych dla łuszczycy.

Wskazaniem do stosowania ustekinumabu jest łuszczycza plackowata (w postaci umiarkowanej i ciężkiej) u dorosłych, u których wcześniejsze standardowe metody terapii były nieskuteczne lub u których przeciwskazane jest stosowanie tradycyjnych metod leczenia, takich jak cyklosporyna, metotreksat i PUVA.

Jak dotąd, przeprowadzono dwa wieloośrodkowe badania III fazy z randomizacją i podwójnie ślełą próbą, w których potwierdzono skuteczność i bezpieczeństwo terapii ustekinumabem. Wykazano w nich, że około 75% chorych na łuszczycę uzyskało odpowiedź PASI75 (75% poprawę wskaźnika nasilenia i rozległości zmian łuszczycowych) podczas terapii ustekinumabem.

Clemmensen i wsp. w celu przeprowadzenia badania obserwacyjnego wykorzystali dane pochodzące z duńskiego rejestru (Dermbio) chorych na łuszczycę leczonych biologicznie. Oceniano chorych leczonych ustekinumabem według przyjętego schematu dawkowania (45 mg lub 90 mg podskórnie w 0, 4, a następnie co 12 tygodni).

Do porównania wybrano pacjentów, którzy otrzymywali również podskórnie leki blokujące TNFα (adalimumab, etanercept). Wykluczono chorych otrzymujących infliksymab ze względu na dawkowa-



nie leku zależne od masy ciała, schemat podawania, równoległe leczenie metotreksatem, a także dlatego, że lek był zalecany tylko w razie konieczności (tylko bardzo potrzebującym chorym).

Maksymalny okres obserwacji leczonych ustekinumabem wyniósł 321 dni. Głównym celem badania był czas, w którym chorzy uzyskali PASI75, oraz długość leczenia.

Pacjentów, którzy byli leczeni ustekinumabem i inhibitorami TNF $\alpha$  (adalimumab, etanercept), podzielono następnie do dwóch grup. Byli to chorzy, którzy nigdy wcześniej nie stosowali antagonistów TNF, i chorzy, u których w wywiadzie wykazano brak skuteczności terapii jednym lub większą liczbą tych preparatów (infliksymab, adalimumab, etanercept). Podczas całej obserwacji tylko u trzech chorych zaprzestano podawania ustekinumabu z powodu zaostżenia objawów łuszczycowego zapalenia stawów czy zaburzeń połykania, które wystąpiły po pierwszej dawce leku. W porównywalnym czasie obserwacji 21 chorych leczonych adalimumabem lub etanerceptem zakończyły terapię z powodu braku skuteczności, pięciu z powodu wystąpienia działań niepożądanych i trzech chorych z innych przyczyn.

Z przeprowadzonego badania obserwacyjnego wynika, że brak skuteczności wcześniej stosowanych leków blokujących cząsteczkę TNF $\alpha$  miał ujemną wartość predykcyjną dotyczącą dalszego stosowania inhibitorów tej prozapalnej cytokiny. Ustekinumab stosowano istotnie statystycznie dłużej w porównaniu z inhibitorami TNF $\alpha$ .

Na podstawie wyników badania autorzy stwierdzili, że brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie inhibitorami TNF $\alpha$  nie wpływa na uzyskaną odpowiedź PASI75 w przypadku terapii ustekinumabem. Lek ten działa inaczej niż inhibitory TNF, gdyż blokuje odpowiedź, w której pośredniczą głównie limfocyty linii Th17, a nie Th1. Z kolei leki blokujące TNF $\alpha$  również cechują się udowodnioną skutecznością w terapii łuszczycy. Ta cytokina prozapalna odgrywa kluczową rolę w rozwoju i podtrzymywaniu zmian łuszczycowych.

W praktyce klinicznej są sytuacje, kiedy nie uzyskuje się spodziewanych efektów terapeutycznych podczas stosowania inhibitorów TNF $\alpha$ . Brak adekwatnej odpowiedzi tłumaczy się m.in. uwarunko-

waniami genetycznymi czy powstaniem przeciwciał neutralizujących daną cząsteczkę. Dostępne są wyniki badań chorych na reumatoidalne zapalenie stawów leczonych biologicznie, w których stwierdzono, że grupa pacjentów nieodpowiadających na ten rodzaj terapii charakteryzowała się częstszym występowaniem allelu A dla genu *TNF-308*. Natomiast nosiciele genu G lepiej odpowiadali na terapię. Dane na temat polimorfizmu genu *TNF $\alpha$ -308 G/A* dotyczą populacji azjatyckiej, natomiast badania osób rasy kaukaskiej chorujących na reumatoidalne zapalenie stawów nie potwierdzają tych doniesień. W niektórych przypadkach leczenia biologicznego dochodzi do sytuacji, kiedy chorzy, którzy uprzednio odpowiadali na terapię, w pewnym momencie przestają reagować na leczenie z zastosowaniem antagonistów TNF $\alpha$ .

Zanik skuteczności leczenia może być niekiedy spowodowany powstaniem przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko danemu lekowi. Przeciwciała te powstają najczęściej podczas terapii infliksymabem. W badaniu EXPRESS odnotowano obecność przeciwciał przeciw infliksymabowi (ATI) w 27% przypadków do 66 tygodnia obserwacji.

Częstość powstawania przeciwciał neutralizujących w przypadku pozostałych inhibitorów cząsteczki TNF wynosi: dla etanerceptu 9%, natomiast dla adalimumabu 8%. Co ciekawe, tylko u pewnego odsetka chorych można było zaobserwować wpływ tych przeciwciał na brak skuteczności leczenia.

Więcej obserwacji na temat stosowania leków biologicznych dotyczy chorych na łuszczycowe zapalenie stawów niż chorych na łuszczycę zwykłą. Na podstawie badań nad łuszczycowym zapaleniem stawów przeprowadzonych w Kanadzie stwierdzono dodatnią korelację między liczbą bolesnych obrzękniętych stawów a szansą na uzyskanie dobrej odpowiedzi na leczenie biologiczne. Ponadto pacjenci, u których w przeszłości stosowano terapię biologiczną z zastosowaniem inhibitorów TNF $\alpha$ , mniej efektywnie reagowali na ponowną terapię anty-TNF.

W sytuacji, gdy u chorego na łuszczycę stosowano już kilka leków z grupy antagonistów TNF $\alpha$  bez uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie, należy rozważyć inną opcję terapeutyczną. Rozwiązaniem może być preparat o innym mechanizmie działania, jakim jest ustekinumab.



Badanie obserwacyjne duńskich autorów potwierdza, że ustekinumab wykazuje dużą skuteczność nie tylko u chorych, u których nigdy wcześniej nie stosowano terapii biologicznej, ale również w grupie pacjentów, u których zanotowano brak skuteczności leczenia antagonistami TNF $\alpha$ . Ustekinumab blokuje bowiem inną cząsteczkę, podjednostkę p40 IL-12/23.

Doświadczenia własne na Oddziale Chorób Skóry Szpitala Wojewódzkiego w Poznaniu również potwierdzają te obserwacje. Kilku chorych, którzy przestali reagować na leczenie anty-TNF, leczono ustekinumabem z dobrą odpowiedzią kliniczną (zmniejszenie zmian skórnych, uzyskanie odpowiedzi PASI75).

Mimo to, według innych doniesień z piśmiennictwa, u chorych wcześniej otrzymujących terapię biologiczną, która okazała się niewystarczająca,

prawdopodobne wydaje się niepowodzenie leczenia ustekinumabem.

Analiza danych uzyskanych z bazy Dermbio pozostawia nadal pewne wątpliwości. Chorzy nie zostali przydzieleni na zasadzie randomizacji do grup badanych, a populacja leczona ustekinumabem i czas późniejszej obserwacji są w pewnym stopniu ograniczone. Z pewnością wyniki te będą w przyszłości wymagały potwierdzenia w populacji o większej liczebności.

W związku z pojawieniem się wielu wątpliwości dotyczących prowadzenia terapii biologicznej u chorych, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie anty-TNF, a następnie stosowali ustekinumab, nadal potrzebne jest prowadzenie dalszych badań klinicznych oraz obserwacyjnych w celu stwierdzenia, jak długo utrzymuje się działanie nowego leku i czy nie występują działania niepożądane.