

*Debreceni Egyetem OEC, Bőrgyógyászati Klinika  
(igazgató: Prof. Dr. Remenyik Éva egyetemi tanár)*

## Ustekinumabbal szerzett tapasztalatok a debreceni Bőrgyógyászati Klinikán\*

### Our experiences with Ustekinumab at the Department of Dermatology in the University of Debrecen

SZEGEDI ANDREA DR., BODNÁR EDINA DR., REMENYIK ÉVA DR.

#### ÖSSZEFOGLALÁS

*A psoriasis vulgaris középsúlyos és súlyos formáinak kezelésében ma már rendelkezésünkre áll a biológiai terápiák egy újabb csoportja, az interleukin 12/23 gátló ustekinumab (Stelara). A psoriasis patomechanizmusának kutatása során feltárt új információk megismerését nagyon gyorsan követte a készítmény kifejlesztése és klinikai alkalmazása, így kiváló példát adott a valódi klinikai problémaorientált kutatás és a gyakorlati hasznosítás összekapcsolódására. A szerzők közleményükben bemutatják a psoriasis patomechanizmusában megismert új szereplőket, az ustekinumab hatásmechanizmusát, hatékonyságát és összefoglalják saját beteganyagukon szerzett tapasztalataikat.*

**Kulcsszavak:**  
psoriasis - ustekinumab

#### SUMMARY

*In the treatment of moderate and severe psoriasis vulgaris, a new therapeutical modality is available nowadays, namely the interleukin 12/23 blocking ustekinumab (Stelara). The development and clinical application of this drug was a rapid consequence of the enormous amount of excellent scientific work on the field of psoriasis. Here we can be witnesses of the efficacy of well organized clinical problem oriented researches. The authors give a short overview on the pathomechanism of psoriasis, describe the therapeutical potential and mechanism of ustekinumab and also summarize their own experiences on treating psoriatic patients with ustekinumab.*

**Key words:**  
psoriasis - ustekinumab

A psoriasis kezelésében hazánkban jelenleg alkalmazható biológiai terápiáknak két csoportját lehet elkülöníteni. Az első csoport a már régebb óta alkalmazott TNF-alfa gátláson alapuló készítmények csoportja, ahová három biológiai terápiás szer tartozik (1). A második csoport, a citokin gátlók csoportja közel egy éve érhető el Magyarországon és jelenleg egy készítmény sorolható ide, az ustekinumab (Stelara). Hatékonysága az interleukin-12 (IL-2) és IL-23 gátlásán alapul.

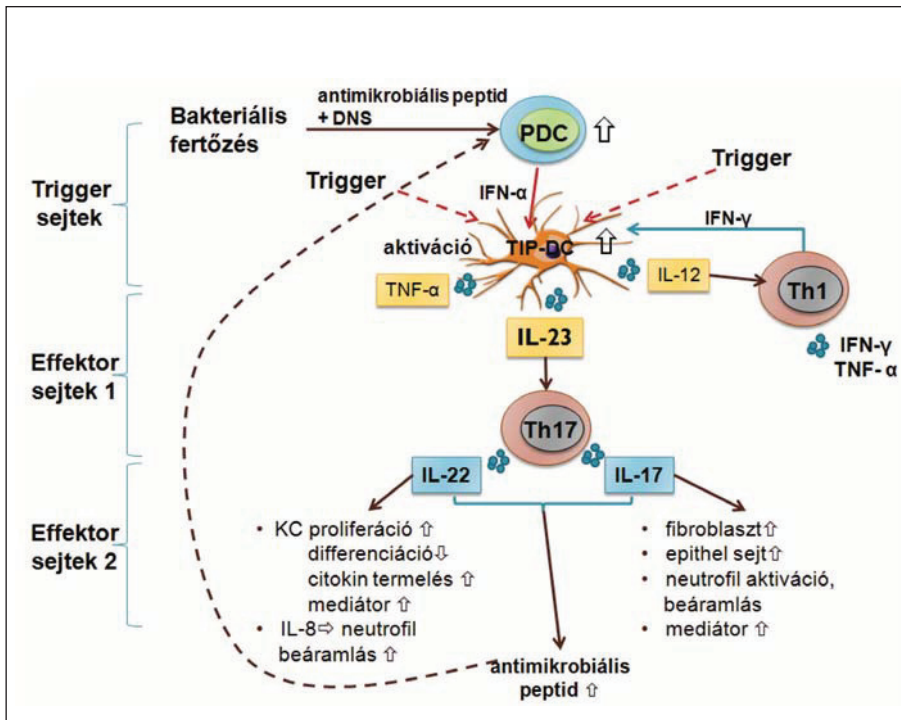
#### Új szereplők a psoriasis patomechanizmusában

A psoriasis egy olyan immunmediált gyulladáson alapuló kórkép, melyben a veleszületett és az adaptív immunválasz egyaránt károsodott, működésük kórosan fokozott. Mai ismereteink szerint a psoriasisos plakk kialakulásának kulcsfontosságú első lépése a DNS-LL-37 komplexek képződése. Az LL-37 egy antimikrobiális peptid, mely fokozott expressziót mutat a psoriasisos betegek bőrében fertőzések során vagy sérüléseket követően. Ez az anti-

mikrobiális peptid komplexet képez az elhalt sejtekből kiszabadult saját-DNS-sel és saját-RNS-sel, amely aktiválja a bőrben lévő plasmocitoid dendritikus (pDC) sejteket. Ezen dendritikus sejtek INF- $\alpha$  termelésük révén aktiválják a myeloid dendritikus sejteket (TIP-DC), amelyek ezt követően bevándorolnak a környéki nyirokcsomókba, ahol a keringő, naiv T sejtek effektor-memória T sejtekké való átalakulását serkentik. A már aktivált T limfociták visszaáramolva a bőrbe különböző citokinek termelése útján kapcsolódnak be a gyulladáson alapuló folyamatba.

A bőr dermisében és epidermisében immunhisztológiai vizsgálatokkal a CD3<sup>+</sup> T sejtek és a CD11c<sup>+</sup> dendritikus sejtek felszaporodását mutatták ki. A citotoxikus (Tc) és a helper (Th) T sejtek citokin mintázatának elemzése során kapott eredmények azt mutatják, hogy psoriasisos bőrben elsősorban a Th1, Tc1 és Th17 típusú sejtek jelenlétével kell számolnunk, melyek érése és aktiválásának kialakításában a TIP-DC által termelt IL-12 és IL-23 vesz részt. Ezen sejtek által termelt citokinek, az IL-17A, IL-17F, IL-22, TNF- $\alpha$  és INF- $\gamma$  szerepet játszanak a keratinociták aktiválásában. Az aktivált keratinociták újabb proinf-

\* Szponzorált közlemény



1. ábra

A psoriasis patomechanizmusa vázlatosan

lammatorikus citokinek, kemokinek és egyéb mediátorok (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , iNOS) termelése révén hatnak a dendritikus sejtekre, T sejtekre, valamint az innate immunválasz számos szereplőjére, s ezek eredményeként a keratinociták hiperproliferációja, differenciálódási zavara lép fel parakeratosiszt eredményezve és további gyulladásos sejtek (neutrofil granulociták) infiltrálják a bőrt (2, 3, 4) (1. ábra).

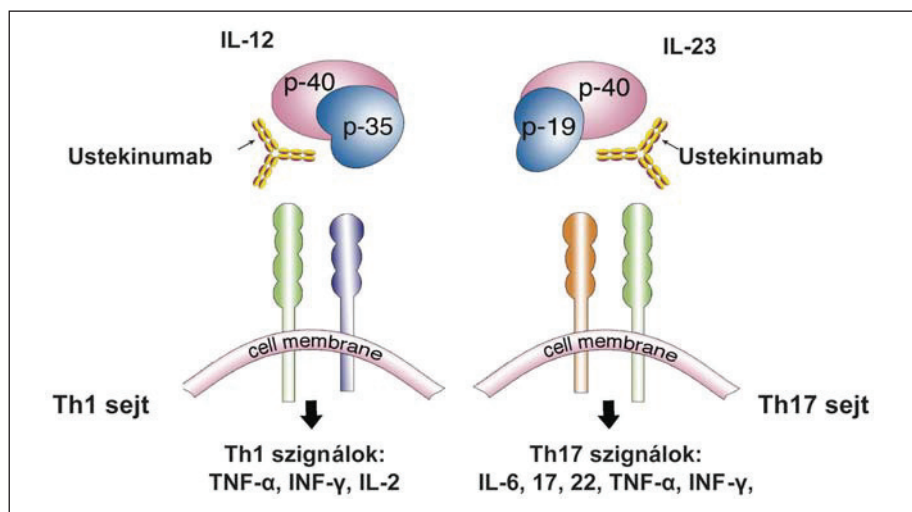
### A kutatások és a terápiás eredmények összekapcsolódása psoriasisban

Korábbi kutatások a fentebb említett mediátorok közül elsősorban a TNF- $\alpha$  szerepét emelték ki psoriasisban. Magas szintjét kimutatták mind a bőrben, mind az ízületi folyadékban valamint a keringésben is. Jelenlétében fokozódik az adhéziós molekulák expressziója (ICAM-1, VCAM), és emellett számos citokin képződését indukálja (IL-1, IL-2, IL-4, IL-8, IL-12). A TNF- $\alpha$  centrális kóros szerepet bír a psoriasisos arthritis (PsA) kialakulásában is azáltal, hogy emeli a keringő oszteoklaszt prekursorok, illetve az ízületbe jutott aktív oszteoklasztok mennyiségét (5). A TNF- $\alpha$  központi jelentőségét bizonyítják psoriasisban a TNF- $\alpha$  támadáspontú biológiai terápiás készítmények eredményei. A pikkelysömör mellett TNF- $\alpha$  gátlókat

egyéb gyulladásos kórképekben, például rheumatoid arthritisben (RA) és Crohn-betegségben is sikeresen alkalmaznak.

Az utóbbi években a psoriasis patomechanizmusát vizsgáló kutatások ismételtelen az adaptív immunválasz felé fordultak és a Th17 sejtek, valamint az érésükben, differenciálódásukban kiemelkedően fontos TIP-DC által termelt IL-23 szerepét emelik ki. A psoriasisos bőrben a korábban már ismert aktív Th1 sejtek mellett kimutatták a Th17 sejteket és az általuk termelt IL-17A citokint is nagy mennyiségben detektálták (6). Míg a Th1 sejtek differenciálásában elsősorban az IL-12, addig a Th17 sejtek differenciálásában az IL-23 játszik szerepet. Ez utóbbi proinflammatorikus citokin 2000 óta ismert és számos kutatás bizonyította kiemelt szerepét külön-

böző autoimmun betegségek és a psoriasis kialakulásában. Az IL-23 nagy mennyiségben mutatható ki psoriasisos bőrben, terápia hatására csökken szintje és egérmódelben psoriasisos bőrtünetek alakíthatók ki szubkután adásával. Az IL-23 heterodimer citokin két alegységből áll, p19 és p40 néven ismertek, melyek közül a p40 alegység alkotója az IL-12 citokinnek is. Az IL-23 és Th17 útvonal fontosságát jelzi az is, hogy az IL-23 receptorát vagy a p40 alegységet kódoló génszakaszokban bekövetkező mutációk és a pikkelysömör kialakulása között szoros összefüggést mutattak ki nagy beteganyagon végzett genetikai vizsgálatok (7).



2. ábra

Az ustekinumab hatása. A p40 alegységhez kötődve gátolja mind a Th1, mind a Th17 sejtek érését és citokineik termelését

## Ustekinumab

Az ustekinumab egy teljesen humán, monoklonális antitest, mely nagy affinitással kötődik az IL12/23 közös p40-es alegységéhez. Ezáltal megakadályozza mind az IL-12, mind az IL-23 kötődését sejtfelszíni receptoraikhoz és blokkolja az általuk kifejtett hatásokat (8) (2. ábra). Elsősorban a naív T sejtek Th1 és Th17 irányú differenciálódását csökkenti. Kanadában törzskönyvezték először psoriasisban szenvedő betegek kezelésére 2008. decemberében, 2009 óta Európában is elérhető, hazánkban pedig 2010. júniusa óta tudjuk alkalmazni a biológiai terápiák ezen formáját. A készítmény szubkután injekció formájában kerül forgalomba, a betegek az első injekció után négy hét múlva, majd ezt követően 12 hetente kapnak egy injekciót. 100 kg testsúly alatt 45 mg, felette 90 mg dózisban kell alkalmazni.

### Irodalmi adatok az ustekinumab hatékonyságáról

Az ustekinumab psoriasis vulgaris plakkos formájában kifejtett hatékonyságának vizsgálatára két III-as fázisú, multicentrikus, randomizált, placebo kontrollos vizsgálatot folytattak le, a PHOENIX 1 és 2 vizsgálatokat (9,10). A PHOENIX 1 esetében 766 beteget választottak be, akik a 0. 4. és 12 héten 45 mg (A csoport) vagy 90 mg (B csoport) ustekinumabot, illetve placebót kaptak, majd ezután az aktív kezelés folytatódott 40, illetve 76 héten át. A 12. héten az A csoportban a betegek 67,1%-a, a B csoportban pedig 66,4%-a érte el a kezdeti tünetek 75%-os javulását (PASI 75). Mindkét kezelési csoportban a maximális hatást a 24. hétre érték el a betegek, ekkor a PASI 75 76,1% (A csoport) és 85% (B csoport) volt. A PASI értékek javulásával párhuzamosan javultak az életminőségi paraméterek. A 12 héten DLQI 0 vagy 1-es értéket ért el a betegek 53,1 (A csoport) és 52,4%-a (B csoport).

A PHOENIX 2-es vizsgálatban 1230 beteg vett részt és 52 hétig tartott. Az ustekinumab hatékonyságát ez is alátámasztotta, mivel a 12. héten a betegek 66,7 illetve 75,7%-a a 20. héten pedig 74,9 és 83,5%-a ért el PASI 75 javulást, attól függően, hogy 45 vagy 90 mg-os dózisban kapták a készítményt.

### Saját adataink ustekinumab alkalmazása során

2009. november és 2011. március között 13 betegnél alkalmaztunk ustekinumab kezelést a DEOEC Bőrgyógyászati Klinikán. A betegek kezdetben gyógyszerkipróbálás keretében kapták a gyógyszert, később OEP engedéllyel folytattuk kezelésüket, illetve 2010. június óta az új betegek szintén támogatott formában részesülnek a kezelésben.

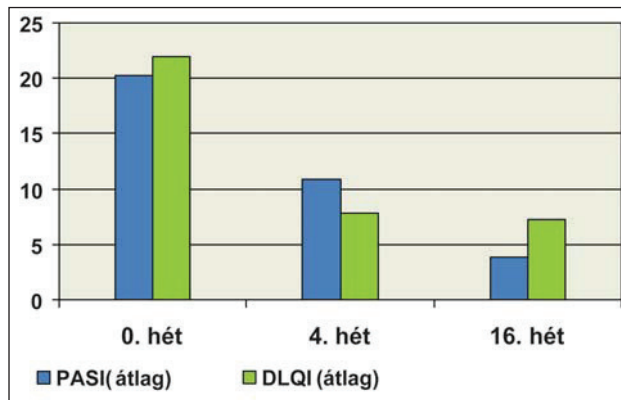
#### A betegek jellemzői:

A 13 beteg közül 8 férfi és 5 nő volt. A kezelt betegek közül a legfiatalabb 33, a legidősebb 77 éves volt, átlag életkoruk 51 év. A betegek közül 6-nak, tehát 46%-nak családjában fordult elő psoriasis. Az ustekinumabbal kezelt betegeknél átlagban a kezelés megkezdése előtt 25 évvel kezdődött bőrbetegségük, a legkevesebb 16 éve, a legtöbb 39 éve állt fenn. A 13 beteg közül 8-nak, tehát a

Kor (év)	51
Nem (férfi)	8 (61,5%)
Átlag súly (kg)	100
< 100 kg	9 (69%)
> 100 kg	4 (31%)
Pozitív családi anamnézis	6 (46%)
Psoriasis fennállása átlagosan (év)	25
Arthritis psoriatica	8 (61,5%)
Megelőző lokális kezelés	13 (100%)
Megelőző fénykezelés	12 (92%)
Megelőző szisztémás kezelés	
Methotrexat	13 (100%)
Acitretin	10 (77%)
Cyclosporin A	11 (85%)
Megelőző biológiai kezelés	9 (69%)

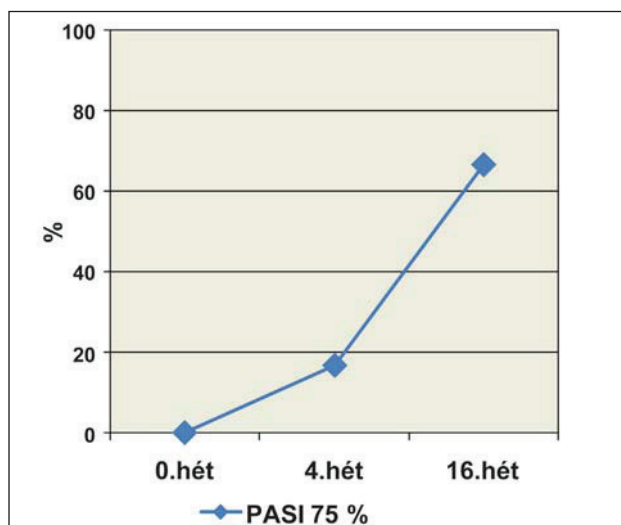
3. ábra

A DEOEC Bőrgyógyászati Klinikán kezelt 13 beteg jellemzői



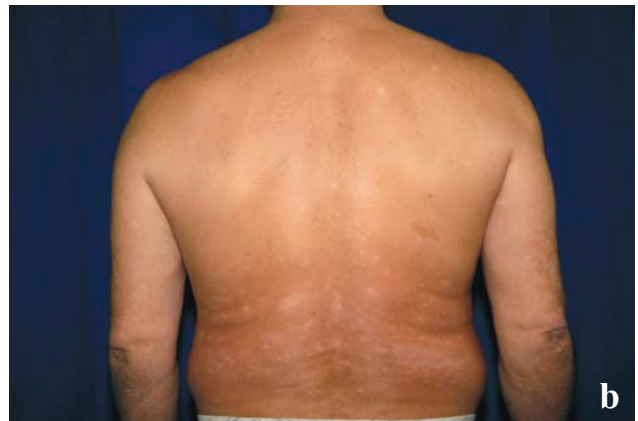
4. ábra

A PASI és DLQI átlagok alakulása ustekinumab kezelés mellett betegeinknél



5. ábra

A PASI 75 arányt elért betegek százaléka ustekinumab kezelés alatt betegeinknél



6. ábra

Ustekimumab kezelés előtt (a) és kezelés alatti (b) klinikai tünet



7. ábra

Ustekimumab kezelés előtt (a) és kezelés alatti (b) klinikai tünet

beteg 61,5%-ának volt korábban diagnosztizált arthritis psoriaticája, de az ustekinumab kezelés indításakor egy betegnél sem állt fenn aktív ízületi gyulladás. A betegek közül 9-en (69%) voltak 100 kg-nál kisebb súlyúak, míg 4-en (31%) 100 kg felettek (3. ábra).

*A psoriasis megelőző kezelése:*

A betegek közül a lokális kezelések mellett egy fényérzékeny beteg kivételével mindenki részesült fénykezelésben biológiai terápia indítását megelőzően. Az ustekinumab kezelés előtt az összes beteg részesült methotrexat

kezelésben, 11 beteg (85%) esett át cyclosporin A, 10 beteg (77%) acitretin kezelésén. Biológiai terápiaik közül 8 beteg (61,5%) kapott infliximab, 3-3 adalimumab és etanercept (23-23%) és 1 beteg (7,7%) efalizumab kezelést, 2 beteg (15%) mindhárom TNF- $\alpha$  gátló kezelésén átesett az ustekinumab kezelés indítása előtt. A 13 beteg közül 4 (31%) biológiai terápia szempontjából naivnak számított.

*Ustekinumab kezelés eredményei:*

Az ustekinumab kezelés megkezdésekor, a 0. héten az

átlag PASI érték 20,2 és az átlag DLQI 21,9 volt. A 4. hétre a PASI átlagban 10,9-re, a DLQI átlagban 7,8-ra változott. A 16. héten az átlag PASI 3,8, míg az átlag DLQI 7,2 volt (4. ábra). A betegek közül 12 esett át a 4. heti viziten, melyek közül 2 beteg (16,7%) ért el PASI 75-ös javulást. A kezelt betegek közül 9-nél történt már meg a 16. heti vizit, melyek közül 6 beteg ért el PASI 75-ös javulást, mely 66,7%-nak adódott (4., 5. ábra).

*Ustekinumab kezelés során észlelt mellékhatások:*

Betegeink átlagosan 27 hete részesülnek ustekinumab kezelésben, mely során 4 esetben figyeltünk meg vírusinfekciót, 1 betegnél alakult ki foggranuloma, míg egy idős betegnél, akinek az anamnézisében már szerepelt basalioma eltávolítás, röviddel a kezelés megkezdése után az arcon basaliomát észleltünk.

Összefoglalva elmondhatjuk, hogy klinikánkon is megfigyeltük az ustekinumab hatékonyságát (6., 7. ábra). Saját betegeinken, akiknél a psoriasis súlyos formában, régen állt fenn és számos korábban alkalmazott terápiára nem mutattak jó válaszkészséget, 66,7%-ban PASI 75 javulást tudtunk kimutatni a 16. hétre, mely megfelel a PHOENIX 1-es és 2-es vizsgálatban megfigyelt eredményeknek. Ugyancsak kedvezőnek találtuk az ustekinumab kezelés mellékhatás profilját.

## IRODALOM

1. Gyulai R.: A psoriasis biológiai terápiája - amit a háziorvosnak tudnia kell. Családorvosi Fórum (2010) 10, 8-11.
2. Nestle FO et al.: Psoriasis. N Engl J Med (2009) 361 (5), 496-509.
3. Zaba L. C., Krueger J. G., Lowes M. A.: Resident and „inflammatory” dendritic cells in human skin. J Invest Dermatol (2009) 129, 302-308.
4. Nickoloff B. J., Qin J. Z., Nestle F. O.: Immunopathogenesis of psoriasis. Clin Rev Allergy Immunol (2007) 33, 45-56.
5. Szegedi A.: Psoriasis napjainkban. LAM (2008) 18 (2), 103-110.
6. Haider et al.: Identification of cellular pathways of “type 1,” Th17 T cells, and TNF- and inducible nitric oxide synthase-producing dendritic cells in autoimmune inflammation through pharmacogenomic study of cyclosporine A in psoriasis. J Immunol (2008) 180 (3), 1913-20.
7. Barker J., Krueger J. G.: Translational research into the therapeutic role of targeting IL-12/IL-23: from bench to bedside. Dermatology News (2010) 11 (1), 1-8.
8. Krulig E., Gordon K. B.: Ustekinumab: an evidence-based review of its effectiveness in the treatment of psoriasis. Core Evidence (2010) 5, 11-22.
9. Leonardi C., Kimball A. B., Papp K. 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 (PHOENIX1). Lancet (2008) 371, 1165-1174.
10. Papp K. 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 (PHOENIX2). Lancet (2008) 371, 1675-1684.

## Atópiás Bőrbetegekért Egyesület közhasznúsági jelentése 2010

Az Egyesület alakulásának időpontja: 2005. 05. 06.

Az Egyesület működésének kezdete: 2005. 05.06.

Bírósági bejegyzés száma: 12. Pk.60.280/2005/3

A nyilvántartást vezető bíróság: Fővárosi Bíróság Egyesület nyilvántartási száma: 11504

Az Egyesület székhelye: Budapest 1085 Mária u. 41.

Az Egyesület közhasznú szervezet.

Az Egyesület célja az atópiás dermatitissel kapcsolatos egészségmegőrző, betegség megelőző, gyógyító-, egészségügyi rehabilitációs tevékenység, a betegséggel kapcsolatos tudományos tevékenység, kutatás, nevelés és oktatás, képességfejlesztés és ismeretterjesztés.

*2010 évi eredmény*

Állományi létszám és bérköltés, személyi jellegű kifizetés: nem volt

Anyagköltés: 399 Eft, melyből 383 Eft a tevékenységgel kapcsolatos anyagbeszerzés, 16 Eft nyomtatvány és irodaszer beszerzése

Igénybevett szolgáltatások:

Könyvelési szolgáltatás: 211 Eft Kongresszusi részvétel 57 Eft

– Egyéb: 5 Eft

– Bankköltés: 52 Eft

A Társaság bevételeinek összetétele:

– egyéb támogatás: 1000 Eft (Astellas Pharma Kft)

– tagdíjból: 18 Eft

– bank kamat: 1 Eft

Saját tőke:

2009 évi közhasznú eredmény: -287 Eft

2010 évi közhasznú eredmény: 226 Eft

Az Egyesület saját tőkéje: 820 Eft

Az Egyesületnek köztartozása nincs.

*Az Alapítvány Kuratóriuma*