

Ustekinumab v terapii psoriatické artritidy

MUDr. Hana Ciferská, Ph.D., MUDr. Jiří Štolfa

Revmatologický Ústav, Praha a Revmatologická klinika 1. LF UK Praha

Ustekinumab je monoklonální plně humanizovaná protilátka IgG1 κ , která inhibuje funkci interleukinů 12 a 23 prostřednictvím vazby na jejich společnou podjednotku p40. Ustekinumab má schválené indikace středně závažná a závažná psoriáza u dospělých a adolescentů od 12 let a psoriatická artritida u dospělých. Řadou klinických studií byl prokázán jeho efekt na mimokožní manifestace, obzvláště pak na muskuloskeletální systém. Klinické studie PSUMMIT-1 a -2 u pacientů s psoriatickou artritidou prokázaly dobré vlastnosti ustekinumabu k navození rychlé terapeutické odpovědi při dobrém bezpečnostním profilu a umožnily registraci i v této indikaci.

Klíčová slova: ustekinumab, biologická terapie, psoriáza, psoriatická artritida.

Ustekinumab in treating psoriatic arthritis

Ustekinumab is a fully human IgG1 κ monoclonal antibody that inhibits interleukin 12 and 23 functions by binding to their p40 subunit. Ustekinumab is used in treating moderate and severe form of dermal psoriasis; however, a number of clinical studies have shown its effect on extradermal manifestations, particularly on the musculoskeletal system. PSUMMIT-1 and -2 clinical studies in patients with psoriatic arthritis have demonstrated good properties of ustekinumab for inducing a rapid therapeutic response with a good safety profile, and allowed registration for this indication as well.

Key words: ustekinumab, biological therapy, psoriasis, psoriatic arthritis.

Úvod

Psoriatická artritida (PsA) je chronické zánětlivé onemocnění postihující pohybový aparát (klouby, páteř), časté jsou i mimokloubní projevy (daktilitidy, entezitidy, oční postižení – iridocyklitidy a další). Kožní postižení doprovázející PsA je velmi různorodé od těžkých forem až po diskrétní léze, nicméně nemusí být vůbec přítomno a část nemocných má pouze pozitivní rodinnou anamnézu. Typicky se jedná o seronegativní artritidu, tj. bez laboratorního průkazu revmatoidního faktoru (RF), ale asi u 10% pacientů s nekomplikovanou kožní psoriázou je RF přítomen, stejně tak asi u 15% zdravé populace bez kloubních obtíží (1).

Kloubní postižení u PsA nejsou limitována pouze na periferní klouby, ale může být přítomno postižení axiálního skeletu nebo kombinace obojího (tabulka 1). Aktivní a neléčená PsA vede k nezvratnému poškození kloubního aparátu spojenému s postupnou ztrátou

soběstačnosti a zvýšením morbiditu a mortality. Mezi prediktory závažného průběhu PsA patří aktivní polyartrida spojená s elevací reaktantů akutní fáze, přítomnost rentgenových změn, ztráta funkčnosti kloubů a opakované relapsy spojené se selháním léčby (1, 2, 3).

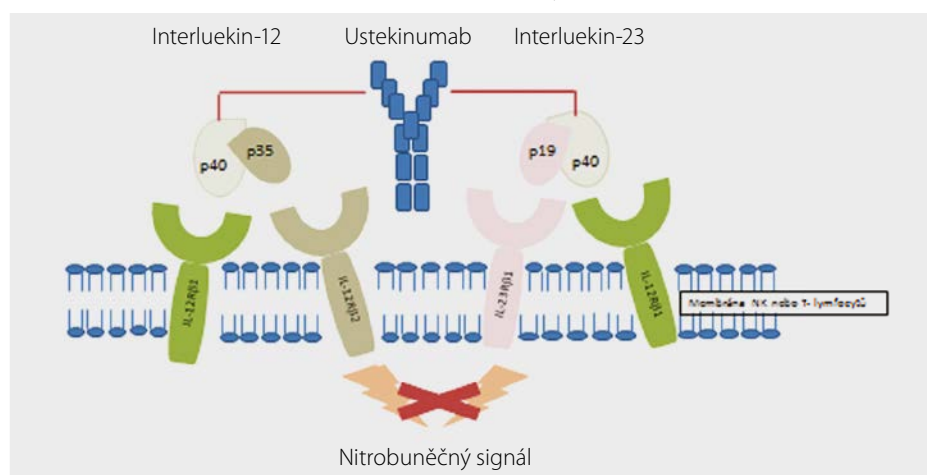
Přesný patogenetický mechanismus vzniku PsA není dosud zcela znám, ale je zřejmé, že se na rozvoji tohoto onemocnění podílí jak genetická výbava nemocného, tak imunologické abnormality a vlivy zevního prostředí. U pacientů s PsA byla dokumentována aktivace CD8⁺ T lymfocytů s následnou infiltrací kůže a složek kloubního aparátu. Dochází k poruše regulace zánětlivých cytokinů (tumor nekrotizujícího faktoru- α , celé řady) vedoucí k orgánovému poškození.

Terapie PsA zahrnuje jak léčbu kloubních, tak kožních příznaků a je zaměřena na kontrolu zánětlivé aktivity se zmírněním příznaků a zabránění strukturálnímu poškození. V terapii PsA

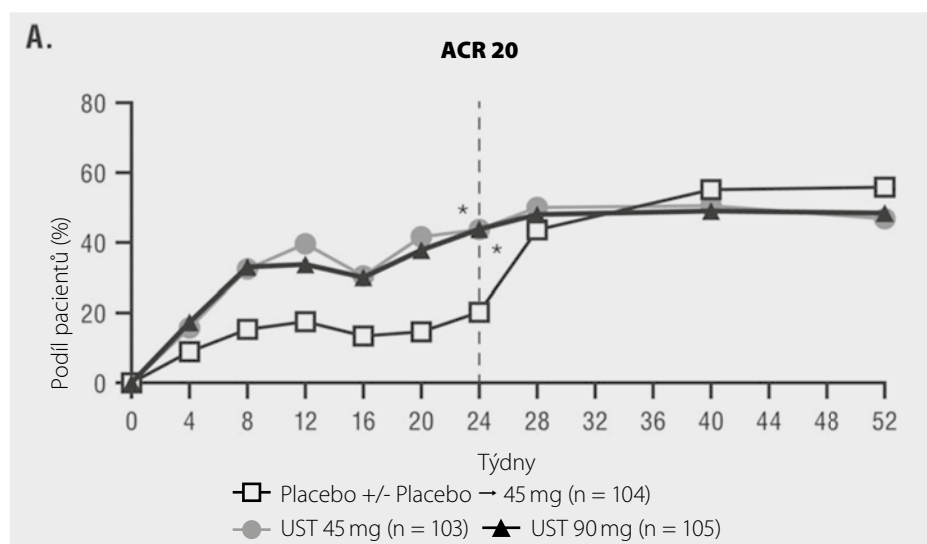
je nezbytný multidisciplinární přístup s těsnou spoluprací revmatologa a dermatologa k zajištění rychlé remise kloubních i kožních projevů onemocnění. Úvodem léčby a u mírných a časných forem PsA jsou využívána nesteroidní antiflogistika (NSA), pokud dojde k jejich selhání, lze zahájit podávání choroby modifikujících léků (DMARDs), mezi které patří sulfasalazin, methotrexát (MTX), leflunomid a u obzvláště závažných forem doprovázených těžkým kožním postižením pak cyklosporin (1, 2).

Další skupinu tvoří biologická terapie, tyto většinou monoklonální protilátky jsou cílené na inhibici vybraných cytokinů (nekrotizující faktor α (TNF α), dalšími byly interleukiny -12, -23, -17 a -22 (II)). IL-12 a -23 jsou produkovány antigen prezentujícími buňkami (dendritické buňky a makrofágy) a podílejí se na aktivaci a diferenciaci dalších buněk imunitního systému. IL-12 stimuluje aktivaci Natural Killer (NK) buněk

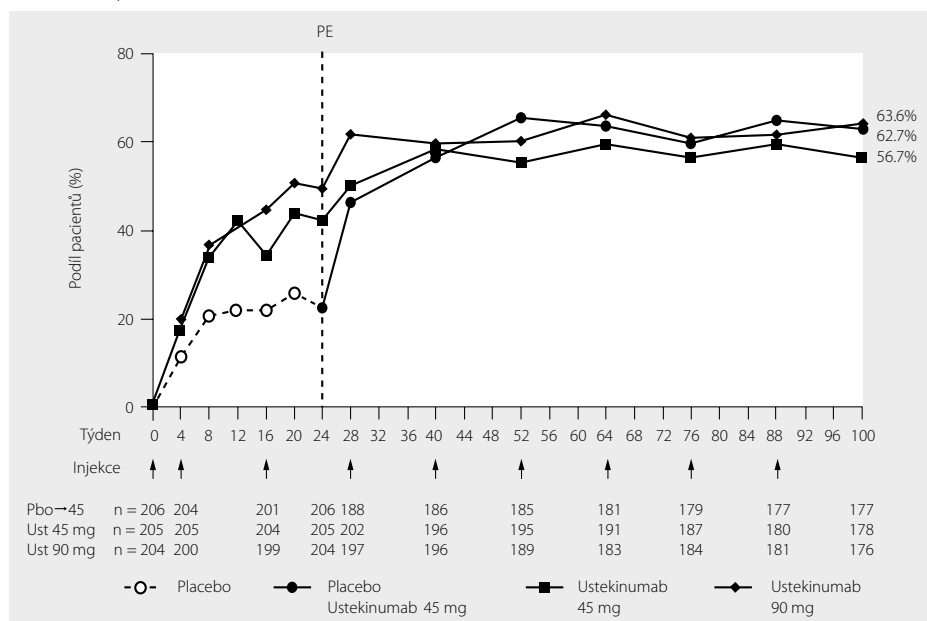
Obr. 1. Ustekinumab – mechanismus účinku. Ustekinumab se váže na proteinovou podjednotku p40 interleukinu-12 a -23 a tím zabraňuje její vazbě na receptory na povrchu buněčné membrány NK a T-lymfocytů a dochází k inhibici přenosu buněčného signálu a k inhibici cytokinové produkce



Graf. 1. PSUMMIT 2 – Pacienti (%) dosahující terapeutické odpovědi ACR 20 v průběhu 52týdenního sledování (upraveno dle 13)



Graf. 2. PSUMMIT 1 – Pacienti (%) dosahující terapeutické odpovědi ACR 20 v průběhu 100týdenního sledování (upraveno dle 17)



a diferenciaci a aktivaci CD4+ T lymfocytů. IL-23 mimo jiné umožňuje přeměnu CD4+ lymfocytů na T helper 17 (Th17) lymfocyty (1, 4, 5).

Ustekinumab je monoklonální protilátka IgG1k se schopností vazby na protein p40, podjednotku IL-12 a -23, čímž výrazně zabraňuje podílu IL-12 a -23 na aktivaci a diferenciaci buněk imunitního systému a tím dochází přerušení řady cytokinů zprostředkovaných signálů, které se podílejí na patogenezi psoriázy. Ustekinumab se s úspěchem etabloval v léčbě kožní formy psoriázy a nyní je nově schválen i k léčbě PsA (6, 7).

Ustekinumab – farmakodynamické a farmakokinetické vlastnosti

Ustekinumab je plně humanizovaná monoklonální protilátka, která se váže na protein p40, který tvoří společnou podjednotku IL-12 a -23 a blokuje vazbu těchto interleukinů na jejich receptory IL-12Rβ1. Ustekinumab ovlivňuje jen volné IL-12 a -23, pokud již došlo ke spojení s IL-12Rβ1, není schopen vazby na p40. IL-12 a -23 jsou vytvářeny antigen prezentujícími buňkami (makrofágy, dendritické buňky) a hrají roli v aktivaci a diferenciaci dalších buněk imunitního systému. Dosud nebyl potvrzen podíl ustekinumabu na cytotoxicitě buněk zprostředkované receptory pro IL-12 a -23 (obrázek 1).

Maximální koncentrace ustekinumabu po jednorázovém subkutánním podání dávky 90 mg u zdravých dobrovolníků a pacientů s psoriázou bylo dosaženo v průměru za 8,5 dne. Distribuční objem během terminální fáze po intravenózním podání byl mezi 57 až 83 ml/kg s následnou clearancí s mediánem 1,99–2,34 ml/den/kg u pacientů s psoriázou. Clearance ustekinumabu u pacientů s těžkou alterací renálních či hepatálních funkcí, u dětí a seniorů nebyla dosud stanovena.

Přesná biotransformace ustekinumabu není zatím známa. Farmakokinetické vlastnosti nejsou ovlivněny doprovázejícím podáváním NSA, glukokortikoidů či DMARDs (4, 5, 6, 7).

Ustekinumab – indikace a dávkování

Ustekinumab je dosud schválen a má úhradu pro léčbu plakové psoriázy se středně až těžkými projevy, u které jsou vyčerpány možnosti lokální i systémové léčby (MTX, cyklosporin, psoralen a ultrafialové záření A (PUVA)), nebo tam, kde je konvenční terapie kontraindikována, či nebyla pacientem snášena. Další indikací ustekinumabu

bu je aktivní PsA u dospělých pacientů s nedostatečnou odpovědí na syntetické DMARDs. Ustekinumab lze podávat v kombinaci s MTX, ale také v monoterapii při intoleranci MTX.

Úvodní dávka subkutánního ustekinumabu u pacientů s PsA je 45 mg v týdnu 0. a 4. následně navazuje podávání 45 mg každých 12 týdnů. U pacientů s hmotností nad 100 kg je doporučeno zvýšení dávky na 90 mg. Ustekinumab by se měl podávat mimo psoriatická ložiska. Není-li dosaženo terapeutického efektu do 28. týdne, je vhodné zvážit změnu terapie.

Ustekinumab je kontraindikován při známé přecitlivělosti na účinnou či pomocnou složku přípravku, dále u pacientů s tuberkulózou, s jinou závažnou infekcí a nádorovým onemocněním. Výrobce není doporučena vakcinace živými vakcínami v průběhu podávání biologické terapie, nicméně inaktivované, nebo neživé vakcíny podávat lze (6, 7).

Ustekinumab – vybrané klinické studie v indikaci – PsA

Ustekinumab prokázal svou účinnost v léčbě psoriázy v klinických studiích fáze I., II a III.

PHOENIX 1 byla randomizovaná dvojité slepá placebem kontrolovaná studie hodnotící účinnost ustekinumabu u pacientů se středně těžkou až těžkou formou psoriázy, která prokázala dobrou toleranci a účinnost léčby spojené s dosažením PASI 75 (Psoriasis Area and Severity Index, který dosáhl 75 % zlepšení) u 66 % pacientů s ustekinumabem proti 3 % v placebové skupině v 12. týdnu. Studie **PHOENIX 2** byla randomizovaná dvojité slepá placebem kontrolovaná studie se zaměřila na skupinu nemocných s parciální klinickou odpovědí, která dosáhla pouze PASI 50, nikoliv 75 ve 12. týdnu u studie PHOENIX 1. Byl zkrácen interval podávání studijní medikace z 12 na 8 týdnů. U nemocných s dávkou 45 mg nevedlo zkrácení intervalu ke klinické odpovědi, ale u pacientů s dávkou 90 mg dosáhlo PASI 75 celkem 69 % pacientů proti 33 % u intervalu po 12 týdnech. Nedostatečná odpověď na terapii byla vysvětlována vyšší hmotností pacientů ve skupině s chorobou nereagující na léčbu standardními DMARD. Studie trvala celkem 52 týdnů, nicméně má pokračovací 5letou fázi zaměřenou k zhodnocení bezpečnosti léčby a ovlivnění psoriatické artritidy.

Klinické studie na populaci pacientů s psoriázou byly podrobeny řadě subanalýz, mimo jiné

Tab. 1. Subtypy PsA dle Molla a Wrighta (1973) a jejich výskyt

Subtypy PsA dle Molla a Wrighta (1973) a jejich výskyt	
Oligoartritida	70 %
Symetrická polyartikulární (RA like)	15 %
Predominantní postižení DIP	5 %
Mutilující artritida	5 %
Axiální postižení	5 %

Tab. 2. Studie 2. fáze – multicentrická dvojité slepá, randomizovaná, placebem kontrolovaná studie hodnotící efektivitu a bezpečnost ustekinumabu u pacientů s psoriatickou artritidou (n = 146) – primární a sekundární cíle (10)

	Skupina 1 (n = 76)	Skupina 2 (n = 70)	p
Primární cíle			
ACR20	32 (42 %)	10 (14 %)	0,0002
Hlavní sekundární cíle			
ACR50	19 (25 %)	5 (7 %)	0,0038
ACR70	8 (11 %)	0 (0 %)	0,0055
Pacienti s psoriázou ≥ 3 % BSA	64	60	
PASI 75	33/63 (52 %)	3/55 (5 %)	< 0,0001
ACR20/50/70 = 20/50/70 % zlepšení podle American College of Rheumatology kritérií proti počátku. BSA = povrch těla, PASI 75 = nejméně 75 % zlepšení v PASI (psoriasis area and severity index) proti počátku.			

Tab. 3. Studie fáze 3 – PSUMMIT-1 – multicentrická dvojité slepá, randomizovaná, placebem kontrolovaná studie hodnotící efektivitu a bezpečnost ustekinumabu u pacientů s psoriatickou artritidou v 24. týdnu (n = 615) (12)

	Placebo (n = 206)	Ustekinumab 45 mg (n = 205)	Ustekinumab 90 mg (n = 204)
ACR 20 (%)	22,8	42,4	49,5
ACR 50 (%)	8,7	24,9	27,9
ACR 70 (%)	2,4	12,2	14,2
DAS28-CRP odpověď (%)	34,5	65,9	67,6
ACR20/50/70 = 20/50/70 % zlepšení podle American College of Rheumatology kritérií proti počátku, DAS-28-CRP – Skóre hodnotící aktivitu onemocnění (Disease Activity Score) ve 28 kloubech využívající hodnotu C reaktivního proteinu (CRP)			

byl hodnocen vliv ustekinumabu na pohybový aparát, kde rovněž prokázal svůj dobrý efekt (8, 9).

Studie fáze II. – multicentrická dvojité slepá, randomizovaná placebem kontrolovaná studie, jejímž cílem bylo zhodnotit účinnost a bezpečnost ustekinumabu u pacientů s aktivní PsA s přítomností 3 nebo více bolestivých a oteklých kloubů, ranní ztuhlosti více než 45 min. doprovázenou kožním postižením definovaným dokumentovaným plakem velikosti alespoň 2 centimetry či více. Studie se zúčastnilo 146 pacientů s PsA, kteří byli rozděleni do skupin dle podávané studijní medikace (ustekinumab 63 mg a 90 mg), podávané každý týden po 4 týdny (týden 0. až 3.), následované placebem v týdnu 12. a 16. (skupina 1, n = 76), skupina 2 (n = 70) dostávala placebo v týdnech 0. až 3., následované ustekinumabem (63 mg) v týdnu 12. a 16. placebem s následným follow up v 36. týdnu. Primárním cílem studie bylo dosažení terapeutické odpovědi ACR20 v týdnu 12 (zlepšení podle American College of Rheumatology), další cíle jsou uvedeny v souhrnné tabulce (ta-

bulka 2). Ve skupině dostávající ustekinumab od začátku dosahovalo v 12. týdnu ACR 20 42,1 % pacientů proti placebové skupině (14,3 %), rovněž došlo k signifikantnímu zlepšení kožních lézí. Z nežádoucích účinků byla pozorována synkopa, respirační infekce, cévní mozková příhoda, srdeční selhání a vředová choroba celkem u 6 pacientů léčených ustekinumabem v průběhu 36 týdnů sledování (10).

Studie fáze III. – PSUMMIT-1 a -2 byly velké randomizované, dvojité slepé placebem kontrolované studie hodnotící v první řadě účinnost a bezpečnost ustekinumabu v terapii PsA.

PSUMMIT-1 Celkem 615 pacientů s aktivní PsA a přítomností 5 a více citlivých kloubů s korespondující elevací C-reaktivního proteinu (CRP) nad 0,3 mg/dl bylo rozděleno do tří skupin podle podávané studijní medikace (placebo n = 206, ustekinumab 45 mg n = 205 a 90 mg n = 204). Studijní medikace byla podávána v týdnu 0., 4. a následně každých 12 týdnů. V 16. týdnu byli pacienti, kteří ne-

dosáhli zlepšení víc jak 5 % v počtu oteklých a bolestivých kloubů, rerandomizování podle podávané medikace (pacienti s placebem byli zařazeni do skupiny dostávající ustekinumab 45 mg, pacienti ve skupině s ustekinumabem v dávce 45 mg byli dáni do skupiny dostávající ustekinumab v dávce 90 mg). Konkomitanti terapie MTX a prednisonu pod 10 mg/den ve stabilní dávce byly povoleny.

Primárním cílem studie bylo dosažení terapeutické odpovědi ACR 20 v 24. týdnu. Mezi sekundární cíle patřilo dosažení odpovědi ACR 50/70, zlepšení v DAS28-CRP (Skóre hodnotící aktivitu onemocnění (Disease Activity Score) ve 28 kloubech využívající hodnotu CRP) a odpověď v PASI 75 u nemocných s kožním postižením více jak 3 % tělesného povrchu. Byl rovněž sledován výskyt daktilitid a entezitid u floridní PsA.

V týdnu 24. dosáhlo terapeutické odpovědi hodnocené ACR20 ve skupině léčené ustekinumabem 45 mg (87 z 205 pacientů, 42,4 %) ve skupině 90mg (101 pacientů z 204, 49,5 %) a v placebové skupině pak jen 47 pacientů z 206, tj. 22,8 %. Rozdíly v odpovědi na léčbu ustekinumabem proti placebo byly statisticky signifikantní ($p < 0,0001$ pro obě skupiny). Terapeutické odpovědi splňující ACR 50 v týdnu 24. dosáhlo 108 z 409 (26,4 %) pacientů léčených ustekinumabem proti 18 z 206 (8,7 %) pacientů placebové skupiny. Statisticky signifikantní rozdíly byly zaznamenány mezi skupinami léčených ustekinumabem proti placebo v odpovědi hodnocené DAS28-CRP ve 24. týdnu. Pacienti dostávající ustekinumab vykazovali statisticky signifikantní redukci výskytu daktylitid ($p = 0,0003$) i entezitid ($p = 0,0019$) proti placebové skupině od začátku léčby.

V nedávno publikovaných dvouletých výsledcích studie PSUMMIT 1 ACR 20 v týdnu 100 dosáhlo terapeutické odpovědi 62,7 % pacientů v placebo cross over skupině, 56,7 % pacientů ve skupině s 45 mg ustekinumabu a 63,6 % pacientů ve skupině s 90 mg ustekinumabu, medián zlepšení daktylitidy a entezitidy dosáhl 100 % (17).

Nežádoucí příhody se nelišily mezi skupinami léčenými ustekinumabem (171 z 409 pacientů, 41,8 %) a placebem (86 z 205 pacientů, 42,0 %). Nejčastějšími nežádoucími příhodami byly re-

spirační infekty a bolesti hlavy. V sledovaném souboru nedošlo k úmrtí či výskytu tuberkulózy (tabulka 3) (11).

PSUMMIT-2 Do studie PSUMMIT-2 byla zařazena více než polovina pacientů s předchozí expozicí ≥ 1 TNFi (většina pacientů užívala ≥ 2 TNFi a $> 70\%$ ukončilo léčbu TNFi v důsledku nedostatečné účinnosti / intolerance) a dále byli stratifikováni dle současného užívání MTX při zahájení studie ($n = 312$). Pacienti byli rozděleni do tří skupin dle podávané studijní medikace (placebo $n = 104$, ustekinumab 45 mg, $n = 103$ a 90 mg $n = 105$).

Ustekinumab byl podáván subkutánně v týdnu 0., 4., a následně každých 12 týdnů. V týdnu 16. pacienti, kteří nedosáhli zlepšení nad 5 % v počtu oteklých a bolestivých kloubů, byli zařazeni – placebová skupina do skupiny ustekinumab 45 mg, pacienti dostávající ustekinumab 45 mg do skupiny s dávkou 90 mg a pacienti s dávkou 90 mg byli na této dávce ponecháni. Pacienti dostávající placebo, kteří pokračovali dále ve studii, dostali v týdnu 24., 28. a 40. ustekinumab v dávce 45 mg. Primárním cílem bylo dosažení terapeutické odpovědi ACR 20, tu vykazovalo 43,7 % pacientů léčených ustekinumabem v dávce 45 mg, 43,8 % pacientů s ustekinumabem v dávce 90 mg a pouze 20,2 % u pacientů v placebové skupině. Rozdíly mezi skupinami léčených ustekinumabem a placebem byly statisticky signifikantní ($p < 0,01$). V podskupině pacientů s anamnézou selhání TNF- α inhibitorů před zařazením do studie ustekinumabem dosáhlo ACR 20, ve skupině s 45 mg 36,7 % pacientů ($p = 0,006$ vs. placebo) a ve skupině 90 mg pak 34,5 % ($p = 0,011$ vs. placebo), skupina dostávající placebo vykazovala odpověď 14,5 % (12).

Rentgenové vyšetření rukou a nohou bylo součástí protokolu PSUMMIT-1 a -2 v týdnech 0., 24. a 52. Rentgenologická progresse byla hodnocena pomocí modifikovaného van der Heide-Sharpova skóre (vdH-S). Pacienti dostávající ustekinumab vykazovali menší radiografickou progresi v týdnu 24. a 52. proti pacientům v placebové skupině (týdny 0–24 průměrné změny vdH-S byl 0,4 u pacientů dostávajících

ustekinumab, u placebo pak 1,0; $p < 0,02$) (11, 12, 13).

Závěr

Ustekinumab se s úspěchem využívá v terapii psoriázy a nyní se jeho indikace rozšířila i na PsA. Byla prokázána jeho dobrá účinnost vedoucí k rychlému a dlouhodobému navození remise u aktivní PsA jak kloubní, tak kožní symptomatologie.

Pro dosažení dobré terapeutické odpovědi je nutné modifikovat dávku dle hmotnosti pacienta, což se může odrazit ve vyšších nákladech na léčbu nemocných nad 100 kilogramů. Nejsou dosud k dispozici výsledky přímého srovnání účinnosti s anti-TNF- α preparátů s ustekinumabem u pacientů s PsA, ale data z klinických studií u pacientů dostávajících ustekinumab z kožní indikace (studie ACCEPT ustekinumab vs etanercept), prokázaly, že ustekinumab má lepší účinnost na kožní léze i další projevy psoriázy než etanercept (14, 15).

Stran bezpečnosti a výskytu nežádoucích účinků je ustekinumab srovnatelný s ostatními biologickými preparáty.

Cca 40–60 % pacientů na léčbě prvním preparátem TNFi ukončí léčbu pro nežádoucí účinky, respektive pro druhotnou neúčinnost po třech letech léčby. Další postup po selhání TNFi závisí na okolnostech ztráty účinnosti, na převažující klinické manifestaci a na preferencích pacienta. V úvahu připadá kombinace s csDMARD, změna na jiný TNFi, nebo přechod na biologický lék s alternativním mechanismem účinku. Z nich ustekinumab je již v ČR schválen pro použití u psoriázy (PsO) i psoriatické artritidy (18).

Péče o pacienty s PsA vyžaduje multidisciplinární přístup s důslednou edukací nemocných. Je třeba předcházet rozvoji kloubních destrukcí včasnou diagnózou spojenou s nasazením účinné terapie. U zvláště závažných stavů je role biologické terapie nezastupitelná ať už z indikace dermatologa či revmatologa k zvládnutí obtíží a navození jak kožní, tak kloubní remise (16).

„Podpořeno projektem (Ministerstva zdravotnictví) koncepčního rozvoje výzkumné organizace 00023728 (Revmatologický ústav)“

Převzato z Dermatol. praxi 2015; 9(3): 99–103

LITERATURA

- Gladman D. Current concepts in psoriatic arthritis. Curr Opin Rheumatol. 2002; 14: 361–366.
- Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. Semin Arthritis Rheum 1973; 3: 55–78.

- McHugh NJ, Balachrishnan C, Jones SM. Progression of peripheral joint disease in psoriatic arthritis: a 5-yr prospective study. Rheumatology (Oxford) 2003; 42: 778.
- Mease PJ. Inhibition of interleukin-17, interleukin-23 and

the TH17 cell pathway in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis. Curr Opin Rheumatol. 2015; 27(2): 127–133.

- Tausend W, Downing C, Tying S. Systematic review of interleukin-12, interleukin-17, and interleukin-23 pathway in-

hibitors for the treatment of moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: ustekinumab, briakinumab, tildrakizumab, guselkumab, secukinumab, ixekizumab, and brodalumab. *J Cutan Med Surg.* 2014; 18(3): 156–169.

6. Benson JM, Peritt D, Scallon BJ, et al. Discovery and mechanism of ustekinumab: a human monoclonal antibody targeting interleukin-12 and interleukin-23 for treatment of immune-mediated disorders. *MAbs.* 2011; 3(6): 535–545.

7. Stelara SPC, EMA dostupné online http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000958/WC500058513.pdf.

8. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, et al. PHOENIX 1 study investigators. 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; 17; 371(9625): 1665–1674.

9. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, et al. PHOENIX 2 study investigators. 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; 17;

371(9625): 1675–1684.

10. Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A, Shen YK, Li S, Guzzo C, Fretzin S, Kunyetz R, Kavanaugh A. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet.* 2009; 21; 373(9664): 633–640.

11. McInnes I, Kavanaugh A, Gottlieb A, Puig L, Rahman P, Ritchlin C, 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. *Lancet.* 2013; 382(9894): 780–789.

12. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh, et al. PSUMMIT 2 Study Group. 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; 73(6): 990–999.

13. Kavanaugh A, Ritchlin C, Rahman P, et al. PSUMMIT-1 and 2 Study Groups. Ustekinumab, an anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, inhibits radiographic progression in patients

with active psoriatic arthritis: results of an integrated analysis of radiographic data from the phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT-1 and PSUMMIT-2 trials. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73(6): 1000–1006.

14. Griffiths CE, Strober BE, van de Kerkhof P et al ACCEPT Study Group. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med.* 2010; 362 (2): 118–128.

15. Gottlieb A, Narang K. Ustekinumab in the treatment of psoriatic arthritis: latest findings and clinical potential. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2013; 5(5): 277–285.

16. Štolfa J, Vencovský J, Pavelka K. Doporučené postupy České revmatologické společnosti pro léčbu psoriatické artritidy. *Čes. Revmatol.*, 20, 2012; No. 1, p. 13–18.

17. Kavanaugh A, et al. Maintenance of clinical efficacy and radiographic benefit through 2 years of ustekinumab therapy in patients with active psoriatic arthritis: Results from the PSUMMIT 1 trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 19. 6. 2015, doi: 10.1002/acr.22645.

18. Štolfa J. Co můžeme udělat pro pacienta s psoriatickou artritidou, když selžou inhibitory TNFa?, *Acta Medicae* 2015; 6: 70–75.