

THE LANCET

www.thelancet.com

Репринт

➤ **Изучение эффективности и безопасности устекинумаба, человеческих моноклональных антител к интерлейкинам-12 и -23, у пациентов с псориазом: результаты 76-недельного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования PHOENIX 1**

Craig L Leonardi, Alexa B Kimball, Kim A Papp, Newman Yeilding, Cynthia Guzzo, Yuhua Wang, Shu Li, Lisa T Dooley, Kenneth B Gordon, для исследователей PHOENIX 1

Lancet 2008; **371**: 1665–74



➤ Статья прошла внешнее рецензирование и ускоренно подготовлена к печати за 4–8 нед.  До выхода печатной версии опубликована онлайн.  За дополнительными материалами обращайтесь на www.thelancet.com

Данный репринт распространяется для специалистов бесплатно, он предоставлен *The Lancet* исключительно для образовательных целей и не представляет собой одобрения продуктов или услуг со стороны *The Lancet*. Copyright 2008 ELSEVIER LIMITED, 32 Jamestown Road, London, NW1 7BY UK.

Издано в России
ООО «Рид Элсивер»



ELSEVIER

Перепечатка материалов
и использование их в любой
форме возможны только
с письменного разрешения
ООО «Рид Элсивер»

За дополнительной
информацией посетите раздел
«Медицина» на сайте:
www.elsevier.ru

Несмотря на то, что содержа-
ние данного репринта было
тщательно проверено,
ни издатели, ни их партнеры,
не несут какой-либо ответ-
ственности или обязательств
за актуальность предоставлен-
ной информации, за любые
ошибки, пропуски или опечат-
ки в оригинальном тексте или
переводе, как и за любые
вызванные этим последствия.
Перед тем как предписывать
препарат, следует
ознакомиться с действующими
инструкциями по применению.

Русское издание и бесплатное
распространение репринта
статьи на территории
Российской Федерации
осуществлено благодаря
спонсорской поддержке
компании ЯНССЕН-СИЛАГ
(фармацевтическое
подразделение
ООО «Джонсон & Джонсон»)

Изучение эффективности и безопасности устекинумаба, человеческих моноклональных антител к интерлейкинам-12 и -23, у пациентов с псориазом: результаты 76-недельного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования PHOENIX 1



Craig L Leonardi, Alexa B Kimball, Kim A Papp, Newman Yeilding, Cynthia Guzzo, Yuhua Wang, Shu Li, Lisa T Dooley, Kenneth B Gordon, для исследователей PHOENIX 1

Реферат

Обоснование. Интерлейкины-12 и -23 играют важную роль в патофизиологии псориаза. Мы изучили использование устекинумаба — человеческого моноклональных антител, направленных против указанных цитокинов, в лечении псориаза.

Методы исследования. В этом параллельном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы участвовало 766 пациентов, страдающих среднетяжелым или тяжелым псориазом. Участникам методом случайного выбора назначали устекинумаб в дозе 45 ($n = 255$) или 90 мг ($n = 256$) в 0-ю и 4-ю недели, а затем через каждые 12 недель либо плацебо ($n = 255$) в 0-ю и 4-ю недели с последующим переходом на 12-й неделе в группу получавших устекинумаб. Пациенты, которые изначально попали в группу получавших устекинумаб и у которых был достигнут долгосрочный эффект (по крайней мере, 75%-е улучшение по индексу распространенности и тяжести псориаза [PASI 75] на 28-й и 40-й неделях), после 40-й недели повторно рандомизировали для продолжения терапии устекинумабом либо прекращения терапии вплоть до исчезновения эффекта. Обе рандомизации выполнены методом минимизации с помощью голосовой интерактивной системы рандомизации. Основным оцениваемым показателем была доля пациентов с PASI 75 (PASI 75 означает 75%-е улучшение значения индекса PASI) на 12-й неделе. Анализ проводили по всем участникам, получившим хотя бы одну дозу препарата (intention to treat). Это исследование зарегистрировано в базе ClinicalTrials.gov, № NCT00267969.

Результаты. В анализ эффективности включили всех рандомизированных пациентов. К 12-й неделе PASI 75 достигнут у 171 (67,1%) пациента, получавшего устекинумаб в дозе 45 мг, у 170 (66,4%) — в дозе 90 мг и у 8 (3,1%) принимавших плацебо (разница в частоте ответа по сравнению с плацебо составила 63,9%, 95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 57,8–70,1%, $p < 0,0001$ для получавших 45 мг препарата и 63,3%, 95% ДИ 57,1–69,4, $p < 0,0001$ — в группе 90 мг). К 40-й неделе стойкий длительный ответ получен у 150 пациентов в группе 45 мг препарата и у 172 — в группе 90 мг. Из них 162 пациента были рандомизированы для продолжения терапии устекинумабом и 160 — для ее прекращения. Ответ по критериям PASI 75 был лучше у тех, кто получал поддерживающую дозу устекинумаба, чем у тех, кто прекратил лечение к 40-й неделе ($p < 0,0001$ по лог-ранговому тесту). Во время плацебо-контролируемой фазы нежелательные явления возникли у 278 (54,5%) из 510 пациентов, получавших устекинумаб, и у 123 (48,2%) из 255 получавших плацебо. Серьезные нежелательные явления отмечены в этой фазе у 6 (1,2%) из 510 получавших устекинумаб и у 2 (0,8%) из 255 — плацебо. Распределение нежелательных явлений в фазах перехода с плацебо и рандомизированной отмены терапии было почти одинаковым в отличие от плацебо-контролируемой фазы.

Выводы. Устекинумаб — эффективное средство для лечения псориаза среднетяжелой и тяжелой степени: при введении препарата через каждые 12 недель у большинства пациентов стойкий эффект сохраняется по крайней мере в течение 1 года.

Спонсор — Centocor Inc.

Введение

Псориаз — хроническое иммунозависимое воспалительное заболевание кожи, существенно нарушающее физические и психические функции, а также общее самочувствие пациентов.¹ Этим заболеванием страдает 2–3% населения во всем мире.² Открытие иммунопатофизиологических механизмов развития псориаза привело к разработке новых лекарственных препаратов, которые селективно подавляют патологический иммунный ответ, имеющий, как предполагается, большое значение в возникновении этого заболевания. К ним относят препараты, которые подавляют функцию лейкоцитов, связанных с антигеном-3, CD11a и фактором некроза опухоли α .³ Однако существующие препараты во многом не удовлетворяют таким требованиям, как удобство в применении, эффективность и хорошая переносимость, особенно при длительном использовании.⁴

Интерлейкины-12 и -23 (ИЛ-12 и ИЛ-23) играют важную роль в патофизиологии псориаза. Генетические предпосылки возникновения псориаза обусловлены полиморфизмов генов, которые кодируют общую субъединицу p40 в этих цитокинах (ИЛ-12 β) и одну из субъединиц рецепторов ИЛ-23.⁵ Кроме того, выявлено, что нетипичный вариант субъединицы рецепторов ИЛ-23, обеспечивающий защиту от болезни Крона,⁶ также может играть важную роль в предупреждении псориаза.⁷ В псориазных биопсиях обнаружена гиперэкспрессия субъединицы p40 ИЛ-12 и ИЛ-23,⁸ а доклинические исследования доказали участие в патогенезе псориаза цитокинов, содержащих p40.⁹ Большинство современных лекарственных средств для лечения псориаза регулирует уровень ИЛ-12 и ИЛ-23, чем, как предполагается, и обусловлена их эффективность.¹⁰ Препараты, мишенью для которых являются указанные цитокины, проходят ранние клинические исследования.^{11,12}

Lancet 2008; 371: 1665–74

Saint Louis University Medical School, St Louis, MO, USA (Prof C L Leonardi MD); Harvard Medical School, Boston, MA, USA (A B Kimball MD); Probit Medical Research, Waterloo and University of Western Ontario, London, ON, Canada (K A Papp MD); Centocor Inc, Malvern, PA, USA (N Yeilding MD, C Guzzo MD, Y Wang PhD, S Li MS, L T Dooley DrPH); and Northwestern University Feinberg School of Medicine and Evanston Northwestern Healthcare, Chicago, IL, USA (K B Gordon MD)

Correspondence to: Dr Kenneth B Gordon, Division of Dermatology, Evanston Northwestern Healthcare, 9977 Woods Drive, Skokie, IL 60077, USAvaldezmr@uol.com.br kfgordon@enh.org

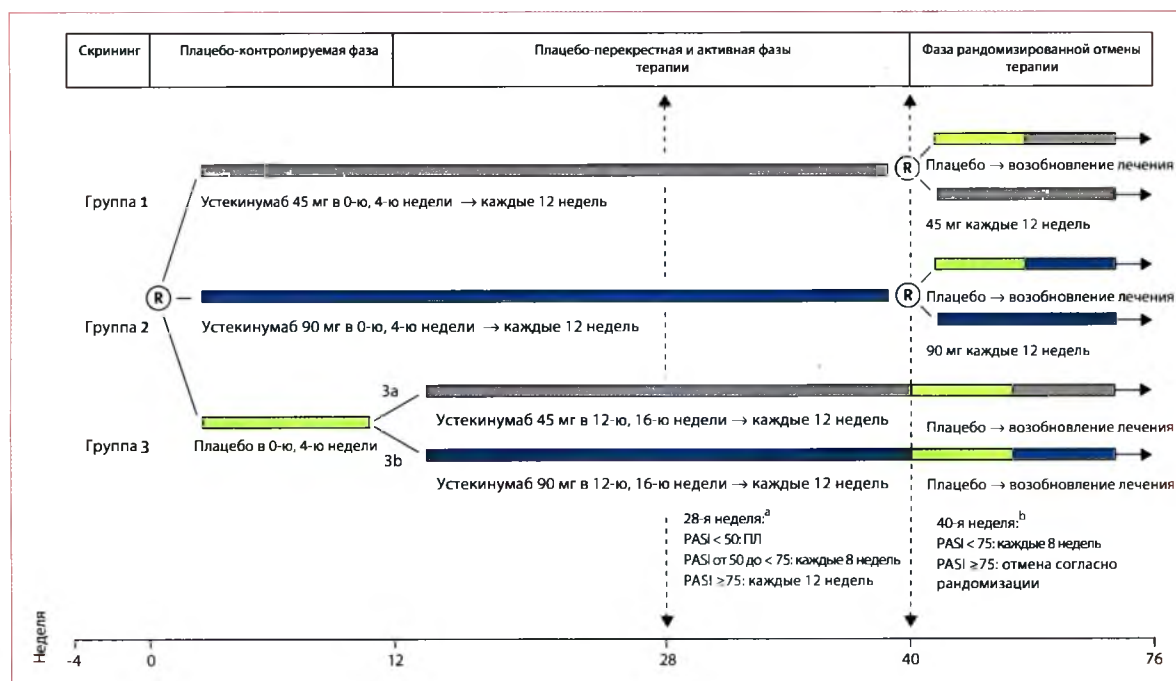


Рис. 1. Схема исследования с начала и до 76-й недели, включая плацебо-контролируемую (0–12-я неделя), плацебо-перекрестную (12–40-я неделя) и фазу рандомизированной отмены терапии (40–76-я неделя)

ПЛ — прекращение лечения; R — рандомизация. ^a После 28-й недели во всех группах не ответившим на лечение (PASI < 50) прекращено введение препарата; пациентам с частичным ответом (PASI от 50 до < 75) начали вводить устекинумаб каждые 8 недель; ответившим на лечение (PASI ≥ 75) продолжали вводить препарат через каждые 12 недель. ^b После 40-й недели пациенты, ответившие на лечение и получавшие устекинумаб каждые 12 недель, в группе 1 или группе 2 рандомизированы либо на получение плацебо, либо на продолжение введения устекинумаба каждые 12 недель в прежней дозе. В группе 3 продолжали получать плацебо. При снижении (утрате) терапевтического эффекта у пациентов, получавших плацебо, возобновляли введение исследуемого препарата в дозе, в которой он применялся до прекращения лечения и выбывания из лечебной группы. Во всех группах у не ответивших или частично ответивших на лечение интервал между введениями препарата уменьшали до 8 недель. Пациенты, уже получавшие устекинумаб каждые 8 недель, продолжали лечение по установленной схеме.

Устекинумаб (CNTO 1275, Centocor Inc., Малверн, шт. Пенсильвания, США) — человеческие моноклональные антитела, которые обладают высокими аффинностью и специфичностью к общей для ИЛ-12 и ИЛ-23 субъединице p40 (неопубликованные данные); связываясь с этой субъединицей, препарат блокирует взаимодействие указанных интерлейкинов с рецепторами IL12Rβ1 на клеточной поверхности. Результаты исследования II фазы показали регрессирование симптомов псориаза на фоне лечения устекинумабом, которое зависело от дозы и экспозиции препарата; препарат вводили однократно или еженедельно в течение 4 недель; клинический эффект сохранялся на протяжении многих недель.¹¹ В исследовании III фазы PHOENIX 1, так же как и в PHOENIX 2, изучалась безопасность и эффективность устекинумаба по сравнению с плацебо в течение 12 недель у пациентов с бляшечным среднетяжелым или тяжелым псориазом. Затем пациенты были случайным образом разделены на группу получающих поддерживающую терапию устекинумабом и группу плацебо для оценки безопасности и эффективности лечения; все участники наблюдались вплоть до 76-й недели.

Методы исследования

Пациенты

Настоящее двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование III фазы проводилось с декабря 2005 г. по сентябрь 2007 г. в 48 центрах США, Канады и Бельгии. В исследование включали пациентов, достигших 18 лет, бляшечный псориаз у которых был диагностирован не менее 6 месяцев назад. Они должны были быть канди-

датами на фототерапию или системную терапию, иметь PASI ≥ 12 баллов и площадь поражения не менее 10% поверхности тела. У этих пациентов в анамнезе или на момент включения в исследование не должно было быть активного туберкулеза; однако в исследование могли войти лица с латентной формой туберкулеза (положительная проба Манту без рентгенологических признаков туберкулеза) при условии, что лечение, соответствовавшее местным руководствам для пациентов с иммунодефицитом, начато до или одновременно с первым введением изучаемого препарата.

Критерии исключения: форма псориаза, отличающаяся от бляшечной; недавняя серьезная системная или местная инфекция; злокачественные новообразования (кроме базального или плоскоклеточного рака кожи, лечение которого проводилось минимум 5 лет назад); предшествующее лечение любым из препаратов, мишенью которых служит ИЛ-12 или ИЛ-23; лечение биологическими или экспериментальными препаратами в течение предшествующих 3 месяцев; стандартная системная антипсориазная или фототерапия в течение предшествующих 4 недель либо местное лечение псориаза в предшествующие 2 недели.

Все пациенты подписывали письменное информированное согласие. Во всех медицинских центрах протокол утверждался наблюдательными советами или этическим комитетом.

Ход исследования

Безопасность и эффективность устекинумаба оценивались на протяжении всех трех фаз: плацебо-контролируемая (0–12-я неделя), фаза перехода с плацебо на активный препарат

Роль спонсоров

В планировании настоящей работы участвовали сотрудники Спонсора исследования вместе с членами руководящего комитета при определенном вкладе исследователей. Руководящий комитет рецензировал процесс испытания. Исследователи собрали информацию, которая вносилась и хранилась в базе данных Спонсора. Статистики и программисты, привлеченные Спонсором, анализировали данные. Независимый наблюдательный комитет по безопасности во время проведения исследования рецензировал все сведения по безопасности. Все авторы имели полный доступ к полученным данным, а руководящий комитет выдал окончательное разрешение на выпуск публикации.

Результаты

Ход проведения исследования показан на рис. 2. В обеих лечебных группах (табл. 1) и у пациентов, повторно рандомизированных на 40-й неделе (данные не приводятся), исходные демографические и клинические характеристики были почти одинаковыми. Около $\frac{2}{3}$ пациентов в обеих группах были мужчины. В среднем псориаз наблюдался около 20 лет, поражая примерно 25% поверхности тела. До начала исследования более 90% пациентов использовали препараты для местного применения и как минимум 50% участников получали стандартную системную или биологическую терапию. Незадолго до скрининга или в момент его проведения у 25 пациентов диагностирована латентная форма туберку-

леза, в связи с чем во время исследования они получали изониазид (см. табл. 1).

Статистически значимо больше пациентов, получавших 45 или 90 мг устекинумаба, достигли основного показателя исследования — PASI 75 к 12-й неделе, чем те, которым вводили плацебо: разница в частоте ответа 63,9%, 95% ДИ 57,8–70,1%, $p < 0,0001$ в группе получавших 45 мг препарата vs плацебо и 63,3%, 95% ДИ 57,1–69,4%, $p < 0,0001$ — в группе 90 мг vs плацебо (табл. 2, рис. 3). Эффект проявлялся быстро, причем бо́льшую долю составили пациенты, лечившиеся устекинумабом, которые ко 2-й неделе достигли как минимум 50%-го улучшения по сравнению с исходным PASI (PASI 50) ($p = 0,0008$ в группе 45 мг vs плацебо; $p = 0,0005$ в группе 90 мг vs плацебо) и к 4-й неделе — PASI 75 ($p < 0,0001$ для каждой сравниваемой группы vs плацебо; см. рис. 3). К 12-й неделе у получавших устекинумаб отмечено более выраженное улучшение и по PASI, и по пороговому значению общей оценки врача, чем у принимавших плацебо (см. рис. 3). У пациентов, получавших устекинумаб, общая оценка врача, равная 0 или 1 баллу, наблюдалась чаще, чем в группе плацебо: разница в частоте ответа составила 56,5%, 95% ДИ 50,0–62,9%, $p < 0,0001$ в группе получавших 45 мг препарата vs плацебо и 57,8%, 95% ДИ 51,4–64,2%, $p < 0,0001$ — в группе 90 мг vs плацебо) (см. табл. 2).

После начала плацебо-контролируемой фазы исследования эффективность продолжала увеличиваться (см. рис. 3). Максимум эффективности наблюдали в обеих группах, по-

	12-я неделя		28-я неделя				
	Устекинумаб 45 мг (n = 255)	Устекинумаб 90 мг (n = 256)	Плацебо (n = 255)	Устекинумаб 45 мг (n = 250)	Устекинумаб 90 мг (n = 243)	Плацебо с переходом на устекинумаб 45 мг (n = 123)	Плацебо с переходом на устекинумаб 90 мг (n = 119)
По мнению врача							
Улучшение PASI							
Как минимум 50% (PASI 50)	213 (83,5%)*	220 (85,9%)*	26 (10,2%)	228 (91,2%)	234 (96,3%)	118 (95,9%)	117 (98,3%)
Как минимум 75% (PASI 75)	171 (67,1%)*	170 (66,4%)*	8 (3,1%)	178 (71,2%)	191 (78,6%)	81 (65,9%)	101 (84,9%)
Как минимум 90% (PASI 90)	106 (41,6%)*	94 (36,7%)*	5 (2,0%)	123 (49,2%)	135 (55,6%)	55 (44,7%)	74 (62,2%)
100% (PASI 100)	32 (12,5%)*	28 (10,9%)*	0 (0,0%)	52 (20,8%)	71 (29,2%)	24 (19,5%)	40 (33,6%)
Доля пациентов с улучшением PASI							
n	255	251	253	250	243	123	119
Среднее	75,6 (27,04)	77,2 (23,67)	7,0 (30,77)	80,3 (23,65)	85,2 (19,40)	80,4 (20,60)	88,2 (15,73)
Медиана	85,98 (65,8–94,7)*	85,55 (66,2–93,8)*	2,82 (–7,5 ... +21,7)	89,38 (69,7–97,9)	91,43 (77,8–100,0)	86,43 (67,8–97,6)	93,48 (81,8–100,0)
Общая оценка врача							
Проявлений псориаза нет	47 (18,4%)*	45 (17,6%)*	1 (0,4%)	66 (26,4%)	86 (35,4%)	28 (22,8%)	48 (40,3%)
Проявления отсутствуют или минимальны	154 (60,4%)*	158 (61,7%)*	10 (3,9%)	147 (58,8%)	161 (66,3%)	75 (61,0%)	87 (73,1%)
Проявления значительные или тяжелые	5 (2,0%)*	14 (5,5%)*	105 (41,2%)	15 (6,0%)	5 (2,1%)	1 (0,8%)	2 (1,7%)
По мнению пациента							
Изменения дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ)							
n	254	249	252	249	241	123	118
Среднее	–8,0 (6,87)	–8,7 (6,47)	–0,6 (5,97)	–8,1 (7,23)	–9,6 (7,17)	–8,7 (7,56)	–9,6 (6,75)
Медиана	–6,0 (–12,0 ... –3,0)*	–7,0 (–12,0 ... –4,0)*	0,0 (–3,0 ... +3,0)	–7,0 (–12,0 ... –3,0)	–8,0 (–13,0 ... –4,0)	–8,0 (–13,0 ... –4,0)	–8,0 (–14,0 ... –4,0)
Оценка ДИКЖ 0 либо 1	135 (53,1%)*	131 (52,4%)*	15 (6,0%)	146 (58,6%)	167 (69,0%)	74 (60,2%)	90 (76,3%)
Данные приведены в виде среднего (SD), медианы (межквартильный размах) либо n (%), за исключением заранее оговоренных иначе. * $p < 0,0001$ vs плацебо.							

Таблица 2. Клинические ответы на 12-й и 28-й неделях, по мнению врачей и пациентов

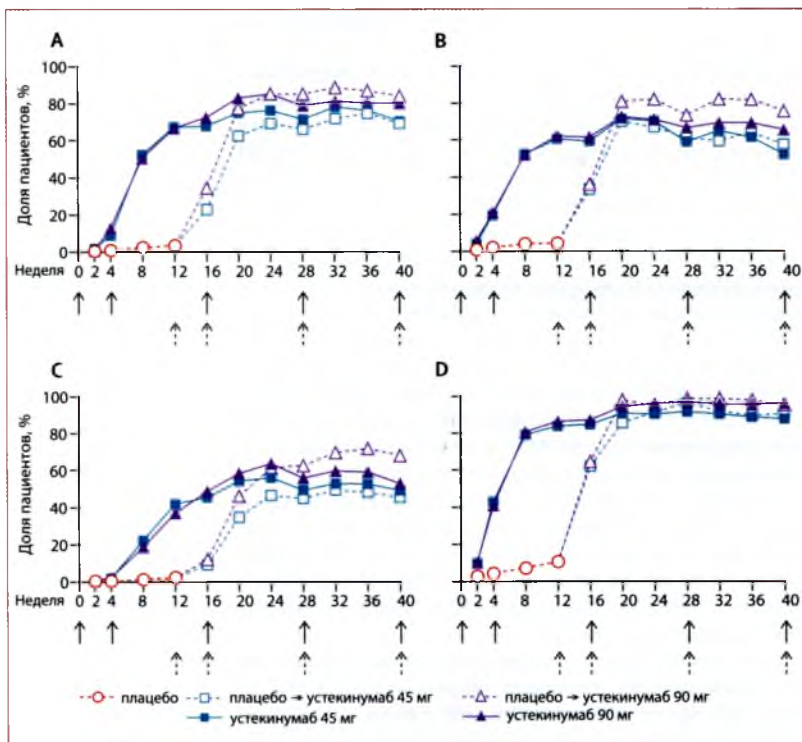


Рис. 3. Соотношение пациентов, достигших клинического ответа между началом исследования и 40-й неделей

исследования и 40-й неделей
PASI 75 (A); общая оценка врача: проявлений нет или они минимальны (0 или 1; B); PASI 90 (C); PASI 50 (D); все пациенты исходно рандомизированы. При анализе данных пациентов, которые не отреагировали на лечение к 28-й неделе (PASI 50), использовался метод переноса последнего значения вперед, т. е. отсутствующие показатели для 32, 36 и 40-й недель были замещены данными, полученными на 28-й неделе. Сплошными стрелками показаны визиты, во время которых устекинумаб вводили пациентам, исходно рандомизированным на его получение; пунктирными стрелками показаны визиты, во время которых устекинумаб вводили исходно рандомизированным в группу плацебо, но затем (на 12-й неделе) перешедшим на получение изучаемого препарата.

лучавших устекинумаб (45 и 90 мг), около 24-й недели (ответ по критериям PASI 75 отмечен у 191 [76,1 %] из 251 пациента в группе 45 мг препарата и у 209 [85 %] из 246 — в группе 90 мг) (см. рис. 3). К 28-й неделе более 90% получавших устекинумаб в обеих группах достигли PASI 50 и около 50% — как минимум 90%-го улучшения PASI по сравнению с исходным (PASI 90) (см. табл. 2). Эти показатели ответа сохранялись на протяжении всех 40 недель (см. рис. 3), после чего больных с длительным ответом подвергли рандомизированной отмене терапии. Пациенты, исходно рандомизированные на получение плацебо, достигли сходных результатов на 12-й неделе после перехода на лечение активным препаратом (см. рис. 3).

У пациентов, прошедших повторную рандомизацию на 40-й неделе, на протяжении как минимум 1 год ответ по критериям PASI 75 (т. е. время до начала снижения PASI < 75) лучше сохранялся у продолжавших получать поддерживающую терапию устекинумабом, чем у выбывших из группы активного лечения ($p < 0,0001$). В группе поддерживающей терапии средняя доля пациентов, у которых произошло улучшение по PASI, оставалась стабильной по крайней мере до 76-й недели (рис. 4). К этому сроку у них также в основном сохранились показатели PASI 50, PASI 75, PASI 90 и результаты общей оценки врача (данные не приводятся). Напротив, в группе, где лечение с 44-й недели было отменено, медиана числа пациентов с улучшением показателя PASI постепенно начала уменьшаться. После 52-й недели снижение индек-

са ускорилося. PASI, на 40-й неделе составлявший в обеих группах отмены терапии более 96%, к 64-й неделе снизился до приблизительно 40% (оценить медиану последующего изменения индекса в этих группах невозможно из-за того, что примерно у 50% пациентов отсутствующие значения PASI были замещены данными, полученными во время последнего визита для повторного лечения [метод переноса последнего значения вперед]). Медиана времени до начала падения PASI < 75 у больных с отменой терапии составила примерно 15 недель; рецидива симптомов псориаза у них не отмечено.¹⁸ Из 195 пациентов, которым устекинумаб начали вводить заново, 167 (85,6%) в течение 12 недель достигли PASI 75, причём частота ответа была сходной во всех лечебных группах.

Результаты лечения пациентов, отражением которых служил дерматологический индекс качества жизни, улучшались параллельно с ослаблением проявлений псориаза (см. табл. 2), причём в группе устекинумаба они стали проявляться со 2-й недели (данные не приводятся). Более чем у 50% пациентов в группе устекинумаба к 12-й неделе достигнут дерматологический индекс качества жизни, равный 0 или 1 баллу ($p < 0,0001$ vs плацебо в обеих группах; см. табл. 2). К 12-й неделе медиана изменений дерматологического индекса качества жизни была выше у получавших устекинумаб, чем у принимавших плацебо (медиана разницы по сравнению с плацебо для группы получавших 45 мг препарата составила $-7,0$; 95% ДИ $-7,0 \dots -5,0$; $p < 0,0001$, а для группы 90 мг — $-7,0$; 95% ДИ $-8,0 \dots -6,0$; $p < 0,0001$). У пациентов, получавших поддерживающую дозу устекинумаба, дерматологический индекс качества жизни, зафиксированный на 12-й неделе, сохранялся до конца исследования, а у участников с отменой терапии этот индекс ухудшался (см. рис. 4).

В табл. 3 показано число нежелательных явлений, произошедших на протяжении всех трех фаз исследования. В целом нежелательные явления были легкими или незначительными и не требовали коррекции лечения. Наиболее частыми были инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, головная боль и артралгия. Число инфекций и нежелательных явлений, которые привели к прекращению лечения, во всех группах было почти одинаковым (см. табл. 3). Серьезные нежелательные явления наблюдались у 2 из 255 пациентов, получавших плацебо (у одного развилась пневмония, у другого — психотическое расстройство), у 2 из 255 получавших 45 мг устекинумаба (у одного возник инсульт, у другого — артериальная гипертензия) и у 4 из 255 получавших дозу 90 мг (у двоих возникли серьезные инфекционные осложнения; у одного выявлено заболевание коронарных артерий, по поводу чего ему выполнили аортокоронарное шунтирование; 1 пациент с псориазом, у которого ухудшение началось в период скрининга, в связи с чем его лечили только местными смягчающими средствами, продолжил получать устекинумаб и в последующем ответил на лечение) (см. табл. 3). В группе получавших устекинумаб зарегистрировано два случая серьезных инфекционных осложнений (у 1 пациента наблюдалась флегмона обеих ног, у другого — опоясывающий лишай в области дерматома Th₈ с 19 кожными пузырьками, диссеминировавшими за пределы первичного дерматома), которые разрешились только после соответствующего лечения. Злокачественных опухолей во время проведения плацебо-контролируемой фазы не отмечено (см. табл. 3), а частота отклонений лабораторных показателей от нормы была в лечебных группах практически одинаковой (данные не приводятся).

В целом частые нежелательные явления, наблюдавшиеся во время фаз перехода с плацебо и рандомизированной отмены терапии, были по сути такими же, как и в плацебо-

контролируемой фазе, хотя абсолютная частота событий различалась между фазами, что согласовывалось с длительностью наблюдения (см. табл. 3). Частота нежелательных явлений, серьезных нежелательных явлений или нежелательных явлений, приводящих к отмене исследуемого препарата, не была связана с дозой препарата. У пациентов, получавших поддерживающую терапию устекинумабом, частота нежелательных явлений была не выше, чем в группе с перерывом в лечении в фазу рандомизированной отмены терапии (см. табл. 3). Наиболее частые серьезные нежелательные явления, наблюдавшиеся в фазу переключения с плацебо и рандомизированной отмены терапии, были следующие: инфекции (в фазу перехода с плацебо — вирусный синдром у пациента из группы 45 мг препарата; язва и остеомиелит стопы у пациента из группы получавших 90 мг препарата, который страдал сахарным диабетом; в фазу рандомизированной отмены терапии — гастроэнтерит у пациента из группы прерывания лечения), злокачественные опухоли (в фазу перехода с плацебо — по одному случаю рака предстательной и щитовидной желез в группе 45 мг устекинумаба; в фазу рандомизированной отмены терапии — один случай рака толстой кишки в группе прерывания лечения), сердечно-сосудистые нарушения (у 2 пациентов произошел инфаркт миокарда [у 1 — из группы 45 мг препарата и у 1 получавшего плацебо, а затем перешедшего на 90 мг устекинумаба]; еще у одного, перешедшего с плацебо на 45 мг препарата, возник инсульт; все случаи произошли в фазе переключения). Распределение и частота нежелательных явлений среди пациентов, перешедших с плацебо на устекинумаб (которых не подвергли рандомизированному прерыванию терапии), сравнимы. Они оставались сходными до и после коррекции дозы (учащение введений устекинумаба до 1 каждые 8 недель) у больных, которые к 28-й или 40-й неделе не достигли PASI 75 (данные не приводятся). У этих пациентов зарегистрированы один случай серьезной инфекции (аппендицит) и по одному случаю злокачественного лентиго, рака молочной железы и переходноклеточного рака (у пациента с периперитивным инфарктом миокарда после нефрэктомии). Не отмечено ни одного случая микобактериальной или сальмонеллезной инфекции.

Доля пациентов с патологическими отклонениями в гематологических и биохимических показателях, включая показатели функции печени и почек, была низкой и в целом вполне сравнимой между группами плацебо и устекинумаба как через 12 недель, так и во время рандомизированного прерывания лечения (данные не приводятся). Устекинумаб не оказывал влияния на уровень глюкозы и гемоглобина A_{1c}, число нейтрофилов¹⁹ или уровень D-димера (данные не приводятся). У получающих устекинумаб средний уровень С-реактивного белка во время плацебо-контролируемой фазы снижался больше, чем в группе плацебо. Среди пациентов с исходно аномальным уровнем С-реактивного белка (около 30% всех участников) у большинства получавших устекинумаб к 12-й неделе С-реактивный белок нормализовался в отличие от таковых из группы плацебо (у 28 [36,4%] из 77 пациентов в группе 45 мг препарата, у 31 [40,8%] из 76 — в группе 90 мг и у 17 [22,1%] из 77 — в группе плацебо). Антитела к устекинумабу появились у 38 (5,1%) из 746 пациентов, данные о которых доступны к 76-й неделе; они имели преимущественно низкий титр (< 1/320) и не были связаны с реакцией в месте инъекции. Частота такой реакции была низкой (32 случая из 4559 инъекций устекинумаба и 37 из

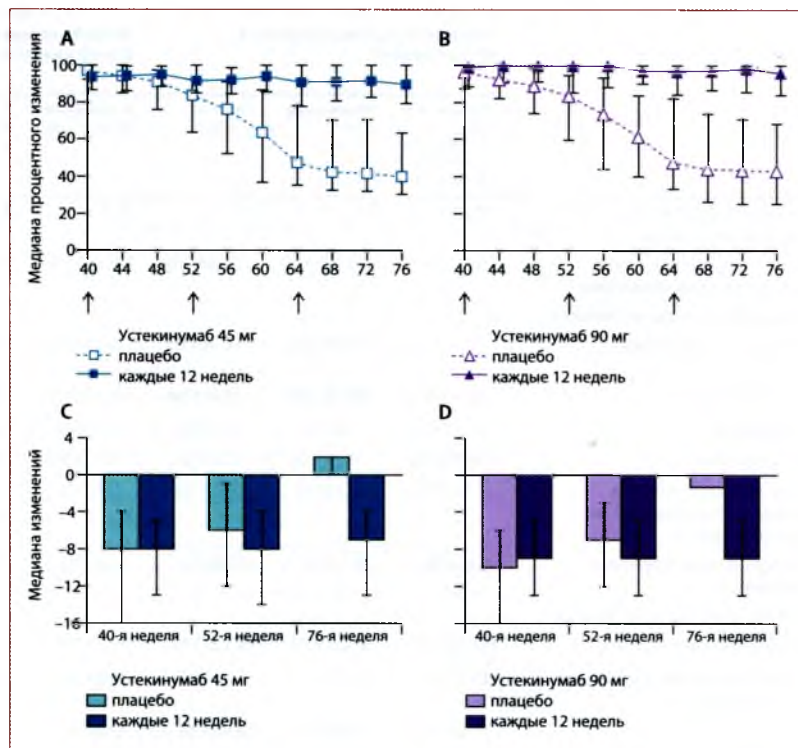


Рис. 4. Медиана процентного улучшения показателей с 40-й по 76-ю неделю

Медиана улучшения показателя PASI у пациентов, получавших устекинумаб в дозе 45 (A) или 90 мг (B) с 40-й по 76-ю неделю; всех участников рандомизировали на 40-й неделе. Для пациентов с отменой терапии (переход на плацебо) данные, полученные во время визита на фоне повторного назначения устекинумаба, переносились на последующие визиты. Медиана изменения дерматологического индекса качества жизни по сравнению с исходным у пациентов, получавших устекинумаб в дозе 45 (C) или 90 мг (D) с 40-й по 76-ю неделю; всех участников рандомизировали на 40-й неделе. Стрелками показаны визиты, во время которых пациентам, рандомизированным на 40-й неделе для получения устекинумаба каждые 12 недель, вводили активный препарат. Прямые, обозначающие значение погрешности результата, представляют собой межквартильный размах.

16 063 инъекций плацебо). Все реакции в месте введения устекинумаба были умеренными. Связанных с исследуемым препаратом анафилактического шока или проявлений, подобных сывороточной болезни, не отмечено.

Обсуждение

Наши данные вместе с результатами исследования RHOENIX 2¹³ свидетельствуют, что устекинумаб, назначаемый в дозе 45 или 90 мг через каждые 12 недель, является эффективным средством для лечения псориаза среднетяжелой и тяжелой степени. Наши результаты также в очередной раз подтвердили тот факт, что ИЛ-12 и ИЛ-23 играют важную роль в иммунопатофизиологии псориаза.^{14,12} Эти цитокины участвуют в иммунном ответе, активируя дифференцировку естественных киллерных клеток и CD4+ Т-лимфоцитов. ИЛ-12 индуцирует их дифференцировку в Т-хелперы 1-го типа (Th1) и экспрессию цитокинов типа 1, таких как интерферон-γ и фактор некроза опухоли α, которые очень важны в патофизиологии псориаза.^{20,21} ИЛ-23 индуцирует дифференцировку в Т-хелперы 17-го типа (Th17),²² экспрессию ИЛ-17 и увеличивает экспрессию кератиноцитами индуцибельной синтазы оксида азота, которая также влияет на патофизиологию псориаза.^{23,24} Цитокины, выделенные Th17-лимфоцитами, в т. ч. ИЛ-20 и ИЛ-22, участвуют в гиперпролиферативном ответе кератиноцитов при псориазе.^{25,26} Несмотря на то что механизмы, с помощью которых ИЛ-12 и

	Плацебо-контролируемая фаза (0–12-я неделя)			Плацебо-перекрестная фаза (12–40-я неделя)				Фаза рандомизированной отмены терапии (40–76-я неделя) ^a	
	Устекинумаб 45 мг (n = 255)	Устекинумаб 90 мг (n = 255)	Плацебо (n = 255)	Устекинумаб 45 мг (n = 255)	Устекинумаб 90 мг (n = 251)	Плацебо с переходом на устекинумаб 45 мг (n = 123)	Плацебо с переходом на устекинумаб 90 мг (n = 120)	Продолженное лечение (n = 161)	Прекращенное лечение (n = 160)
Средняя продолжительность наблюдения, недели	12,2	12,1	12,1	27,2	27,5	28,0	28,2	36,0	35,6
Пациенты с одним и более нежелательными явлениями	147 (57,6 %)	131 (51,4 %)	123 (48,2 %)	146 (57,3 %)	161 (64,1 %)	79 (64,2 %)	69 (57,5 %)	108 (67,1 %)	121 (75,6 %)
Частые нежелательные явления ^b									
Инфекция верхних дыхательных путей	18 (7,1 %)	16 (6,3 %)	16 (6,3 %)	19 (7,5 %)	28 (11,2 %)	9 (7,3 %)	9 (7,5 %)	22 (13,7 %)	21 (13,1 %)
Назофарингит	26 (10,2 %)	21 (8,2 %)	22 (8,6 %)	25 (9,8 %)	22 (8,8 %)	18 (14,6 %)	13 (10,8 %)	16 (9,9 %)	17 (10,6 %)
Артралгия	7 (2,7 %)	6 (2,4 %)	7 (2,7 %)	11 (4,3 %)	8 (3,2 %)	5 (4,1 %)	4 (3,3 %)	3 (1,9 %)	12 (7,5 %)
Головная боль	14 (5,5 %)	13 (5,1 %)	6 (2,4 %)	10 (3,9 %)	8 (3,2 %)	6 (4,9 %)	1 (0,8 %)	6 (3,7 %)	4 (2,5 %)
Нежелательные явления, приведшие к выбыванию из лечебной группы	1 (0,4 %)	4 (1,6 %)	6 (2,4 %)	7 (2,7 %)	5 (2,0 %)	2 (1,6 %)	1 (0,8 %)	3 (1,9 %)	3 (1,9 %)
Серьезные нежелательные явления ^c	2 (0,8 %)	4 (1,6 %)	2 (0,8 %)	8 (3,1 %)	4 (1,6 %)	2 (1,6 %)	2 (1,7 %)	1 (0,6 %)	7 (4,4 %)
Особые нежелательные явления									
Инфекционные заболевания	80 (31,4 %)	66 (25,9 %)	68 (26,7 %)	79 (31,0 %)	106 (42,2 %)	46 (37,4 %)	44 (36,7 %)	71 (44,1 %)	76 (47,5 %)
Серьезные инфекционные заболевания	0 (0,0 %)	2 (0,8 %)	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	2 (1,3 %)
Рак кожи ^d	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (0,4 %)	0 (0,0 %)	1 (0,8 %)	0 (0,0 %)	2 (1,2 %)	0 (0,0 %)
Рак других органов ^e	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	2 (0,8 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (0,6 %)
Сердечно-сосудистые нарушения ^f	1 (0,4 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (0,4 %)	0 (0,0 %)	1 (0,8 %)	1 (0,8 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)

^a Включены только те пациенты, кто рандомизирован на 40-й неделе и затем получил лечение.
^b Проявились примерно у 5 % пациентов в любой лечебной группе.
^c Нежелательные явления, которые привели к любому из следующих исходов: смерть; состояние, угрожающее жизни; госпитализация в стационар или продление текущей госпитализации; стойкая либо значительная временная инвалидизация, или нетрудоспособность, или врожденная аномалия, или интранатальная патология, независимо от их связи с применением изучаемого препарата.
^d Только базальноклеточный рак.
^e В т. ч. рак предстательной железы, толстой кишки и щитовидной железы.
^f Любые серьезные нежелательные явления наподобие внезапной кардиальной смерти, инфаркта миокарда или ишемического инсульта.

Таблица 3. Нежелательные явления в течение всех трех фаз исследования

ИЛ-23 участвуют в патофизиологии псориаза, не полностью изучены, возможно, что общая субъединица p40 играет ключевую роль в этом воспалительном процессе.²⁷

Введение двух доз, 45 и 90 мг устекинумаба, в 0-ю и 4-ю недели с последующим получением препарата через каждые 12 недель привело к ответу PASI 75 у более чем 75 % пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом в исследованиях PHOENIX 1 и PHOENIX 2.¹³ Более чем у 90 % участников улучшение было клинически значимым,²⁸ а в исследовании PHOENIX 2 определен фактор устойчивости к лечению, а также потенциальный терапевтический подход для лечения субпопуляции пациентов, устойчивых к лечению.¹³ Клиническое улучшение нарастало вместе с улучшением по оценке качества жизни возвращалась к исходным показателям. Это говорит о том, что временная блокада ИЛ-12 и ИЛ-23 не влияет на глубинные механизмы псориаза. Суммарные наблюдения позволяют сделать вывод, что для сохранения ответа и поддержания качества жизни требуется непрерыв-

ная поддерживающая терапия устекинумабом. У пациентов с отменой устекинумаба ответ, как правило, восстанавливался в течение 12 недель после возобновления терапии.

На протяжении плацебо-контролируемой фазы и фазы рандомизированной отмены терапии частота и типы нежелательных явлений, серьезные нежелательные явления, нежелательные явления, приводящие к отмене препарата, и отклонения лабораторных показателей от нормы в целом были сравнимы между группами плацебо, 45 и 90 мг устекинумаба. Не отмечено зависимости явлений, определяющих безопасность препарата, от дозы. Более высокая частота гипергликемии среди пациентов, получавших устекинумаб, по результатам предыдущего исследования,¹¹ в настоящем, более крупном исследовании не подтверждена. Число серьезных инфекций и злокачественных опухолей во время плацебо-контролируемой фазы было низким во всех лечебных группах, а сравнительная их частота не указывала на связь с введением устекинумаба. Аналогично серьезные сердечно-сосудистые нарушения, наблюдавшиеся в предыдущем исследовании¹¹ и представлявшие собой популяционный риск у пациентов с псориазом,^{29,30} в течение плацебо-контролируемой фазы встречались редко. При использовании поддерживающей дозы со временем не произошло и увеличения частоты нежелательных явлений или

серьезных нежелательных явлений, таких как серьезные инфекции, злокачественные опухоли или сердечно-сосудистые нарушения. В ходе нашего исследования не отмечено ни микобактериальных, ни сальмонеллезных инфекций, характерных, по данным некоторых публикаций, для лиц с врожденным дефицитом белка p40 ИЛ-12 или рецептора $\beta 1$ ИЛ-12,^{31,32} а также ни одного случая лимфомы или демиелинизирующих заболеваний. Полученные результаты не внушают серьезных опасений, касающихся безопасности блокирования ИЛ-12 и ИЛ-23 на такой долгий срок, как 1,5 года. Тем не менее использованный размер выборки и длительность исследования не позволяют исключить влияния устекинумаба на развитие редких явлений или событий, которые могли бы проявиться при более длительной экспозиции или при исследовании большей выборки пациентов; дополнительные данные будут получены после увеличения срока настоящего исследования на 5 лет. Вместе с оценкой безопасности в исследовании PHOENIX²¹³ настоящие результаты показали, что устекинумаб хорошо переносится в течение по крайней мере 1 года.

Наши данные свидетельствуют, что устекинумаб может оказаться важным препаратом для лечения псориаза. Хотя сравнение результатов разных исследований имеет ряд ограничений, нельзя не отметить, что уровень эффективности в настоящем испытании превосходит этот показатель для всех доступных в настоящее время внутримышечных или подкожных форм биологических лекарственных средств.³³ Высокая эффективность сохранялась при введении препарата каждые 12 недель, что может служить новой ступенью удобства терапии для пациентов и врачей и быть особенно важным для соблюдения режима лечения. Последнее представляет для пациентов с псориазом большую проблему, что, по меньшей мере, частично обусловлено недостаточными эффективностью или удобством существующих методов лечения.^{34,35}

Вклад авторов

Руководящий комитет, состоявший из CLL, АВК, КАР и КВГ, NY, YW и КВГ, написал проект статьи. Все авторы участвовали в разработке и проведении исследования, анализе или интерпретации данных и написании или редактировании статьи. Все авторы согласились выпустить статью в печать и подтвердили окончательную версию.

Участники исследования PHOENIX 1

D Nieves (Psoriasis Treatment Center of New Jersey, East Windsor, NJ, USA), D Baker (Allergy, Asthma and Dermatology Research, Lake Oswego, OR, USA), F Behringer Jr (Renstar Medical Research, Ocala, FL, USA), C Birbara (Clinical Pharmacology Study Group, Worcester, MA, USA), D Fiorentino (Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, USA), S Fretzin (Dawes Fretzin Clinical Research Group, Indianapolis, IN, USA), V Goffe (Dermatology Associates, Seattle, WA, USA), T Hamilton (Atlanta Dermatology, Vein and Research Center, Alpharetta, GA, USA), D Johnson (Honolulu, HI, USA), S Kempers (Minnesota Clinical Study Center, Fridley, MN, USA), W Ko (Radiant Research, Phoenix, AZ, USA), C Leonardi (Central Dermatology, St Louis, MO, USA), J Zeichner (Mt Sinai School of Medicine, New York, NY, USA), M Ling (MedaPhase Inc, Newman, GA, USA), K Loven (Rivergate Dermatology, Goodlettsville, TN, USA), J Maloney (Cherry Creek Research Inc, Denver, CO, USA), R Matheson (Oregon Medical Research Center, Portland, OR, USA), A Menter (Baylor Research Institute, Dallas TX, USA), S Mings (Covance CRU Inc, Boise, ID, USA), E Monroe (Advanced Healthcare, Milwaukee, WI, USA), A Nayak (Sneeze, Wheeze and Itch Associates, Normal, IL, USA), J Powers (Radiant Research, Scottsdale, AZ, USA), P Rich (Oregon Dermatology and Research Center, Portland, OR, USA), M Saruk (Atlantic Skin and Cosmetic Surgery Group, Malvern PA, USA), J Schlessinger (Skin Specialists, Omaha, NE, USA), S Smith (Dermatology and Advanced Aesthetics, Lake Charles, LA, USA), H Sofen (Los Angeles, CA, USA), E Tschien (Academic Dermatology Associates, Albuquerque, NM, USA), P Yamauchi (Clinical Research

Specialists Inc, Santa Monica, CA, USA), R Bissonnette (Innovaderm Research Inc, Quebec, Canada), M Bourcier (Dermatology Clinic, New Brunswick, Canada), W Carey (Siena Medical Research, Quebec, Canada), D Gratton (International Dermatology Research Inc, Quebec, Canada), L Guenther (Guenther Dermatology Research Centre, Ontario, Canada), Z Tomi (New Lab Clinical Research Inc, NL, Canada), R Langley (Eastern Canada Cutaneous Research Associates, Nova Scotia, Canada), B Lasko (Manna Research, Ontario, Canada), K Papp (K Papp Clinical Research, Ontario, Canada), Y Poulin (Centre Dermatologique du Quebec Metropolitain, Quebec, Canada), C Maari (Innovaderm Research Laval Inc, Quebec, Canada), L Rosoph (North Bay Dermatology Centre, Ontario, Canada), J Tan (Windsor Clinical Research, Ontario, Canada), J-S Gauthier (replaced M Tolszczuk, Q&T Research Inc, Quebec, Canada), D Toth (XLR8 Research, Ontario, Canada), N Wasel (Stratica Medical, Alberta, Canada), M Heenen (Erasmus University Hospital, Brussels, Belgium), J Lambert (Universitair Ziekenhuis Antwerpen, Edegem, Belgium), P Ghislain (Catholic University of Louvain, Brussels, Belgium).

Конфликты интересов

CLL был консультантом в компаниях Abbott, Amgen, Centocor и Genentech, исследователем для Abbott, Allergan, Altana, Alza, Amgen, Astellas, Celgene, Centocor, Genentech, Bristol Myers, Eli Lilly, Fujisawa, Galderma, CombinatoRx, 3M Pharmaceuticals, Perrigo Isreal Pharmaceutical, ScheringPlough, Serono, RTL, Novartis, Vitae и Wyeth, представителем компаний Abbott, Amgen, Centocor, Genentech и Warner Chilcott. АВК был исследователем и консультантом в компаниях Abbott, Amgen и Centocor, а также членом руководящего комитета исследования, представителем и стипендиатом фонда Centocor. КАР была консультантом и членом консультативного совета в компаниях Abbott, Alza, Amgen, Celgene, Centocor, Johnson & Johnson, Isotekhnika, Janssen Ortho Biotech, Medimmune, MerckSerono и Wyeth. КВГ был консультантом в компаниях Abbott, Amgen, Astellas, Centocor и Genentech, а также получал гранты от компаний Abbott, Astellas и Centocor. NY, CG, YW, SL и LTD — сотрудники Centocor и дочерней компании Johnson & Johnson.

Благодарности

Это исследование выполнено при поддержке компании Centocor Inc. Авторы благодарят Y. You за ее помощь в создании компьютерных программ и обработке данных, J. Benson за ее критический подход к прочтению материала и C. Arnold за ее помощь в написании статьи; все они являются сотрудниками компании Centocor.

Литература

- 1 Krueger G, Koo J, Lebwohl M, Menter A, Stern RS, Rolstad T. The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation Patient-Membership Survey. *Arch Dermatol* 2001; **137**: 280–84.
- 2 Schon MP, Boehncke W-H. Psoriasis. *N Engl J Med* 2005; **352**: 1899–912.
- 3 Nickoloff BJ, Stevens SR. What have we learned in dermatology from the biologic therapies? *J Am Acad Dermatol* 2006; **54** (3 suppl 2): S143–51.
- 4 Sterry W, Barker J, Boehncke W-H, et al. Biological therapies in the systemic management of psoriasis. *Br J Dermatol* 2004; **151**: 3–17.
- 5 Cargill M, Schrodi SJ, Chang M, et al. A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes. *Am J Hum Genet* 2007; **80**: 273–90.
- 6 Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science* 2006; **314**: 1461–63.
- 7 Capon F, Di Meglio P, Szaub J, et al. Sequence variants in the genes for the interleukin-23 receptor (IL23R) and its ligand (IL12B) confer protection against psoriasis. *Hum Genet* 2007; **122**: 201–06.
- 8 Piskin G, Sylva-Steenland RMR, Bos JD, Teunissen MBM. In vitro and in situ expression of IL-23 by keratinocytes in healthy skin and psoriasis lesions: enhanced expression in psoriatic skin. *J Immunol* 2006; **176**: 1908–15.
- 9 Hong K, Chu A, Ludviksson BR, Berg EI, Ehrhardt RO. IL-12, independently of IFN- γ , plays a crucial role in the pathogenesis of a murine psoriasis-like skin disorder. *J Immunol* 1999; **162**: 7480–91.
- 10 Torti DC, Feldman SR. Interleukin-12, interleukin-23, and psoriasis: current prospects. *J Am Acad Dermatol* 2007; **57**: 1059–68.
- 11 Krueger GG, Langley RG, Leonardi C, et al. A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. *N Engl J Med* 2007; **356**: 580–92.
- 12 Kimball A, Gordon KB, Langley RG, et al. Safety and efficacy of ABT-874, a fully human interleukin 12/23 monoclonal antibody, in the treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis: results of a randomized, placebo-controlled, phase 2 trial. *Arch Dermatol* 2008; **144**: 200–07.

- 14 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**: 1675–84.
- 15 Pocock S, Simon R. Sequential treatment assignment with balancing for prognostic factors in the controlled clinical trial. *Biometrics* 1975; **31**: 103–15.
- 16 Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis—oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica* 1978; **157**: 238–44.
- 17 Finlay AY, Khan GK. Dermatology life quality index (DLQI)—a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* 1994; **19**: 210–16.
- 18 Geng D, Shankar G, Schantz A, Rajadhyaksha M, Davis H, Wagner C. Validation of immunoassays used to assess immunogenicity to therapeutic monoclonal antibodies. *J Pharm Biomed Anal* 2005; **39**: 364–75.
- 19 Gordon KB, Feldman SR, Koo JY, Menter A, Rolstad T, Krueger G. Definitions of measures of effect duration for psoriasis treatments. *Arch Dermatol* 2005; **141**: 82–84.
- 20 Smith E, Zarbock A, Stark MA, et al. IL-23 is required for neutrophil homeostasis in normal and neutrophilic mice. *J Immunol* 2007; **179**: 8274–79.
- 21 Trinchieri G. Interleukin-12 and the regulation of innate resistance and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol* 2003; **3**: 133–46.
- 22 Krueger JG. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. *J Am Acad Dermatol* 2002; **46**: 1–23.
- 23 Wilson NJ, Boniface K, Chan JR, et al. Development, cytokine profile and function of human interleukin 17-producing helper T cells. *Nat Immunol* 2007; **8**: 950–57.
- 24 Bruch-Gerharz D, Fehsel K, Suschek C, Michel G, Ruzicka T, Kolb-Bachofen V. A proinflammatory activity of interleukin 8 in human skin: expression of the inducible nitric oxide synthase in psoriatic lesions and cultured keratinocytes. *J Exp Med* 1996; **184**: 2007–12.
- 25 Nickoloff BJ. Cracking the cytokine code in psoriasis. *Nat Med* 2007; **13**: 242–44.
- 26 Vanden Eijnden S, Goriely S, De Wit D, Willems F, Goldman M. IL-23 upregulates IL-10 and induces IL-17 synthesis by polyclonally activated naive T cells in human. *Eur J Immunol* 2005; **35**: 469–75.
- 27 Zheng Y, Danilenko DM, Valdez P, et al. Interleukin-22, a TH17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis. *Nature* 2007; **445**: 648–51.
- 28 Nestle FO, Conrad C. The IL-12 family member p40 chain as a master switch and novel therapeutic target in psoriasis. *J Invest Dermatol* 2004; **123**: XIV–XV.
- 29 Carlin CS, Feldman SR, Krueger JG, Menter A, Krueger GG. A 50% reduction in the psoriasis area and severity index (PASI 50) is a clinically significant endpoint in the assessment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2004; **50**: 859–66.
- 30 Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA* 2006; **296**: 1735–41.
- 31 Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB, Gelfand JM. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006; **55**: 829–35.
- 32 Fieschi C, Casanova JL. The role of interleukin-12 in human infectious diseases: only a faint signature. *Eur J Immunol* 2003; **33**: 1461–64.
- 33 de Jong R, Altare F, Haagen IA, et al. Severe mycobacterial and salmonella infections in interleukin-12 receptor-deficient patients. *Science* 1998; **280**: 1435–38.
- 34 Philipp S, Wolk K, Kreutzer S, et al. The evaluation of psoriasis therapy with biologics leads to a revision of the current view of the pathogenesis of this disorder. *Expert Opin Ther Targets* 2006; **10**: 817–31.
- 35 Stern RS, Nijsten T, Feldman SR, Margolis DJ, Rolstad T. Psoriasis is common, carries a substantial burden even when not extensive, and is associated with widespread treatment dissatisfaction. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2004; **9**: 136–39.
- 36 Richards HL, Fortune DG, Griffiths CE. Adherence to treatment in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; **20**: 370–79.