



# REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



## Comunicação breve

# Quando anti-TNF não obtém sucesso, anti-IL-12-23 é opção alternativa na psoríase e na artrite psoriásica

Ricardo Prado Golmia, Ayk Helena Barbosa Martins, Morton Scheinberg\*

Hospital Israelita Albert Einstein e Centro de Pesquisa Clínica, Hospital Abreu Sodré, São Paulo, SP, Brasil

### INFORMAÇÕES

Histórico do artigo:

Recebido em 12 de abril de 2013

Aceito em 16 de outubro de 2013

Palavras-chave:

Psoríase

Artrite psoriásica

Terapia biológica

### RESUMO

Pacientes com psoríase e artrite psoriásica respondem à terapia anti-TNF, mas nem todos os pacientes mantêm uma resposta efetiva e alguns não respondem. Nesse artigo, demonstramos o papel de uma nova via patogênica que, até certo ponto, independe de TNF nesses pacientes. Anti-IL-12-23 é um modo terapêutico novo e alternativo para pacientes com resposta recalcitrante à medicação com anti-TNF.

© 2014 Sociedade Brasileira de Reumatologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

### When anti-TNF fails, anti-IL12-23 is an alternate option in psoriasis and psoriatic arthritis

#### ABSTRACT

Patients with psoriasis and psoriatic arthritis respond to anti-TNF therapy, but not all patients maintain effective response, and some do not respond. In this article, we demonstrate the role of a new pathogenetic pathway to some extent TNF-independent in these patients. Anti-IL12-23 is a new and alternate mode of therapy for patients with recalcitrant response to anti-TNF.

© 2014 Sociedade Brasileira de Reumatologia. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Keywords:

Psoriasis

Psoriatic Arthritis

Biologic Therapy

## Introdução

O fator de necrose tumoral alfa (TNF  $\alpha$ ) é uma citocina proinflamatória envolvida na inflamação da pele e do sinóvio, o que torna essa molécula um alvo lógico para o tratamento da psoríase (Ps) e da artrite psoriásica (Psa). Foi demonstrado que essa citocina desempenha um papel fundamental na patogênese

da Ps e da Psa por meio de vários mecanismos patogênicos, inclusive a expressão de moléculas de aderência na superfície de células endoteliais, queratinócitos e células dendríticas promotoras da migração dos leucócitos.<sup>1</sup> Nas articulações, TNF  $\alpha$  deflagra a produção de uma série de citocinas, o que, por sua vez, aumenta a cascata inflamatória. Na pele, TNF  $\alpha$  também leva a uma diminuição na apoptose dos queratinócitos, contribuindo, assim, para uma epiderme hiperproliferativa.

\* Autor para correspondência.

E-mail: morton@osite.com.br (M. Scheinberg).

0482-5004/\$ - see front matter. © 2014 Sociedade Brasileira de Reumatologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbre.2013.08.003>

Anti-TNF  $\alpha$  tem o potencial de proporcionar alívio sintomático e ajuda a prevenir a progressão da doença em pacientes com Ps e Psa ao diminuir a inflamação articular e cutânea.<sup>2</sup>

As recomendações derivadas de estudos clínicos baseados na evidência e da prática clínica estabeleceram a utilidade clínica de todos os três agentes anti-TNF para o tratamento da Ps e Psa axial e periférica. Esses agentes bloqueiam seletivamente o papel do TNF  $\alpha$  e demonstraram efetividade em estudos clínicos e também na prática clínica.<sup>3</sup> Todos os três agentes – infliximabe, etanercept e adalimumabe – demonstraram melhoras significativas na atividade da doença no PASI-75 da pele e nos índices de atividade da doença ACR20, ACR50 e ACR70, quando comparados com pacientes tratados com placebo. Entretanto, em nossa experiência e de outros, nem todos os pacientes respondem a esses agentes e em alguns a resposta inicial se perde, depois de períodos de tempo variáveis.<sup>4,5</sup> Embora a mudança para outro anti-TNF possa potencializar uma resposta secundária, esta também pode ser variável e, em alguns pacientes, não se observa absolutamente nenhuma resposta. Atualmente, dois novos anti-TNFs estão em processo de avaliação para o tratamento de Psa com uma forma humanizada de infliximabe por via subcutânea, golimumabe, e uma forma peguila de anti-TNF, certolizumabe pegol. Estudos preliminares de fase 2 indicam eficácia similar aos anti-TNFs convencionais.<sup>6,7</sup> Por mais surpreendente que possa parecer, alguns pacientes passam a exibir Ps em seguida ao tratamento com anti-TNFs; por isso, várias explicações estão sendo formuladas para essa observação enigmática. Uma das explicações mais atraentes é a mudança para outra via inflamatória, em seguida a um bloqueio prolongado de TNF.<sup>8-10</sup>

Ustequinumabe é uma imunoglobulina, um anticorpo monoclonal humano que se liga com grande afinidade à subunidade p40 compartilhada das interleucinas humanas 12 e 23.<sup>11,12</sup> Pode-se observar o aumento da produção de IL-23 mRNA (mas não de IL-12 mRNA) na pele de pacientes com Ps. IL-23 é fundamental para a sobrevivência e proliferação de células Th17. Dados já publicados demonstraram células CD4 e CD8 em lesões de Ps, e essa pode ser considerada uma doença de Th1. No entanto, foi demonstrado que as células CD4 secretam quantidades excessivas de IL-17; portanto, são células Th17, e um cenário consiste em considerar Ps como uma doença Th1/Th17 mista.<sup>13</sup>

Dois estudos clínicos conhecidos como PHOENIX 1 e 2 avaliaram pacientes com Ps moderada a grave. PHOENIX 1 estudou 66 pacientes randomizados para receber 45 mg ou 90 mg nas semanas zero, quatro e a cada 12 semanas. No PHOENIX 2, um estudo similar foi realizado, mas agora com doses ajustáveis para o caso de respostas parciais, fechando para 70% dos pacientes nos dois estudos versus 3% no grupo tratado com placebo. Após 52 semanas, além de um bom índice de resposta, não houve eventos adversos graves, exceto por sintomas pouco importantes do trato respiratório superior (aparentemente comuns com o uso de qualquer dos agentes imunobiológicos), nem anafilaxia ou presença de tuberculose, estando ainda associados a uma forma muito conveniente de administração por via subcutânea a cada dois ou três meses. Quando comparado com etanercept, foi demonstrado que a resposta observada com uestequinumabe era superior em termos de eficácia e efeitos colaterais.<sup>14-17</sup> (figs. 1, 2 e 3). Estão em andamento estudos com uestequinumabe em pacientes

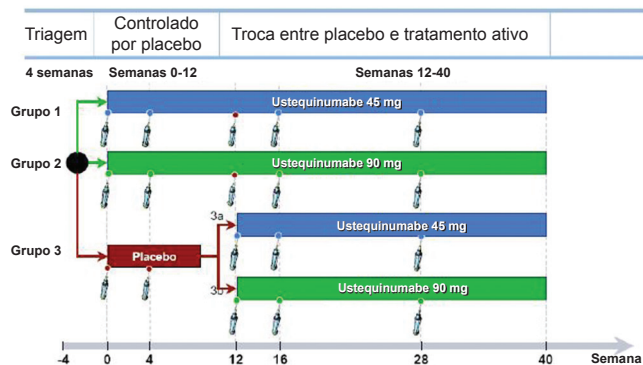


Figura 1 – Phoenix 1 e 2: modelo do estudo

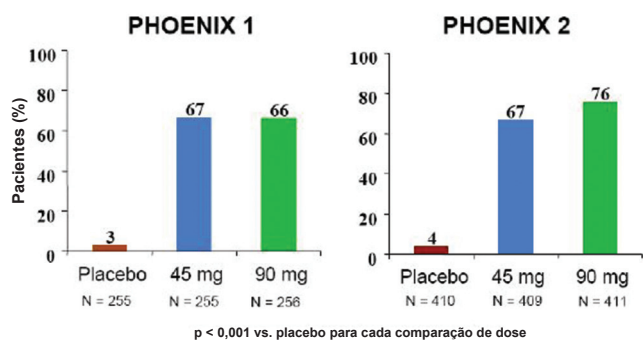


Figura 2 – Respostas de uestequinumabe a pasi 75 na 12ª semana (depois de doses nas semanas 0 e 4)

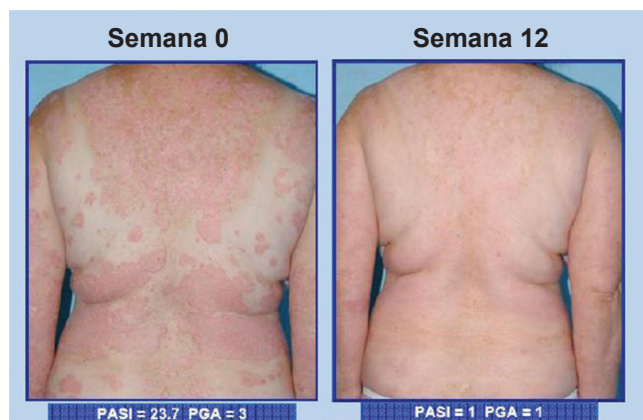


Figura 3 – Eficácia significativa depois de duas injeções

com Ps. A superioridade desse agente ficou demonstrada versus placebo em estudos controlados, com redução dos sinais e sintomas nas articulações e também na pele. Ainda estão por ser publicados resultados de fase 3.<sup>18,19</sup> Briaquinumabe (ABT-974) é outro anticorpo monoclonal integralmente humano contra a subunidade p40 de IL-12-23, atualmente sob avaliação para Ps.<sup>20</sup> Os resultados preliminares são similares àqueles observados com uestequinumabe. Finalmente, considerando que a ativação de IL-23 depende de Th17, os futuros agentes biológicos para Ps e Psa poderiam ser direcionados para Th17 e seu produto secretado IL-17, uma via ainda não assumida na psoríase.<sup>21</sup> Em conclusão, a atual situação do tra-

tamento de Ps e Psa deve, agora, incluir novas medicações, apesar, em seguida ao insucesso com TNF, de ainda não termos com recomendações apropriadas.<sup>22,23</sup>

## Conclusões

É concebível que ainda não estejamos prontos para substituir anti-TNF por outra alternativa para o tratamento de Ps, mas trata-se de uma possibilidade; no caso de Psa, até que contemos com os estudos de fase 3 em curso, tal alternativa também poderá ser uma possibilidade para a redução dos sinais e sintomas articulares. Assim, qual é a alternativa no caso de insucesso com anti-TNF em pacientes padecendo de Ps e Psa? Nosso entendimento: até que estudos comparativos tenham sido publicados, deve-se levar em consideração a inibição de novas vias patogênicas, e sua inibição a nível individual; além disso, o bloqueio de IL-12-23 é uma via alternativa, inicialmente indicada para a pele, mas que aparentemente também ajuda no alívio dos sintomas de artrite.<sup>24,25</sup>

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## REFERÊNCIAS

- Bradley JR. TNF-mediated inflammatory disease. *J Pathol.* 2008;214:149-60.
- Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther.* 2008;117:244-79.
- Sfikakis PP. The first decade of biologic TNF antagonists in clinical practice: lessons learned unresolved issues and future directions. *Curr Dir Autoimmun.* 2010;11:180-210.
- Papagoras C, Voulgari PV, Drosos AA. Strategies after the failure of the first anti-tumor necrosis factor alpha agent in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2010;9:574-82.
- Scheinberg M, Goldenberg J, Feldman DP, Nóbrega JL. Retrospective study evaluating dose standards for infliximab in patients with rheumatoid arthritis at Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, Brazil. *Clin Rheumatol.* 2008;27:1049-52.
- Voulgari PV. Golimumab: a new anti-TNF-alpha agent for rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2010;6:721-33.
- Patel AM, Moreland LW. Certolizumab pegol: a new biologic targeting rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2010;6:855-66.
- Grinblat B, Scheinberg M. Unexpected onset of psoriasis during infliximab treatment: comment on the article by Beuthien et al. *Arthritis Rheum.* 2005;52:1333-4.
- Grinblat B, Scheinberg M. The enigmatic development of psoriasis and psoriasiform lesions during anti-TNF therapy: a review. *Semin Arthritis Rheum.* 2008;37:251-5.
- Laurindo IM, Scheinberg M. Why do some biologic agents induce psoriasis or psoriasiform lesions? *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2008;4:168-9.
- Gandhi M, Alwawi E, Gordon KB. Anti-p40 antibodies ustekinumab and briakinumab: blockade of interleukin-12 and interleukin-23 in the treatment of psoriasis. *Semin Cutan Med Surg.* 2010;29:48-52.
- Elliott M, Benson J, Blank M, Brodmerkel C, Baker D, Sharples KR, Szapary P.
- Ann N Y. Ustekinumab: lessons learned from targeting interleukin-12/23p40 in immune-mediated diseases. *Acad Sci.* 2009;1182:97-110.
- Fitch E, Harper E, Skorcheva I, Kurtz SE, Blauvelt A. Pathophysiology of psoriasis: recent advances on IL-23 and Th17 cytokines. *Curr Rheumatol Rep.* 2007;9:461-7.
- Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, Yeildin N, Guzzo C, Wang Y, Li S, Dooley LT, Gordon KB, 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 randomized, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet.* 2008;37:1665-74.
- Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary P, Yeilding N, Guzzo C, Hsu MC, Wang Y, Li S, Dooley LT, Reich K; 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;371:1675-84.
- Young MS, Horn EJ, Cather JC. The ACCEPT study: ustekinumab versus etanercept in moderate-to-severe psoriasis patients. *Expert Rev Clin Immunol.* 2011;7:9-13.
- Farhi D. Ustekinumab for the treatment of psoriasis: review of three multicenter clinical trials. *Drugs Today (Barc).* 2010;46:259-64.
- Kavanaugh A, Menter A, Mendelsohn A, Shen YK, Lee S, Gottlieb AB. Effect of ustekinumab on physical function and health-related quality of life in patients with psoriatic arthritis: a randomized, placebo-controlled, phase II trial. *Curr Med Res Opin.* 2010;26:2385-92.
- Cuchacovich R, Espinoza LR. Ustekinumab for Psa. *The Lancet.* 2009;373:605-606.
- Lima XT, Abuabara K, Limball AB, Lima HC. Briakinumab. *Expert Opin Biol Ther.* 2009;9:1107-13.
- Weinberg JM. The path not taken. *Cutis.* 2010;86:115-116.
- Weger W. Current status and new developments in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis with biological agents. *Br J Pharmacol.* 2010;160:810-20.
- Deighton C. Therapy: what should we do after the failure of a first anti-TNF? *Nat Rev Rheumatol.* 2009;5:596-7.
- Mease P. Update on treatment of psoriatic arthritis. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2012;70:167-71.
- Wallis DE, Waldron NM, Korendowych E. Ustekinumab for resistant psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2013 Feb;40:207. doi: 10.3899/jrheum.121152.