

# 乌司奴单抗治疗斑块型银屑病专家指导建议



扫一扫下载指南原文

晋红中, 郝飞

作者单位: 100730 北京, 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院皮肤科 (晋红中);  
400038 重庆, 第三军医大学附属西南医院皮肤性病科 (郝飞)

通信作者: 晋红中, E-mail: jinhongzhong@263.net

DOI: 10.3969/j.issn.1673-8705.2019.03.001

银屑病是一种慢性、复发性、炎症性疾病, 主要累及皮肤和关节系统, 目前尚无法治愈, 需长期甚至终身治疗<sup>[1-2]</sup>。根据 2008 年流行病学调查, 银屑病在中国的患病率为 0.47%<sup>[3]</sup>, 并呈逐渐升高的趋势<sup>[4]</sup>, 估计目前中国银屑病患者在 600 万以上。近年来生物靶向药物研发的快速发展, 给银屑病的治疗策略带来很大的变化。乌司奴单抗 (ustekinumab) 是一种全人源化的靶向抑制白细胞介素 (interleukin, IL) -12/23 的单克隆抗体, 通过特异性结合 IL-12 和 IL-23 的共有亚基 p40 阻断银屑病发病的免疫进程<sup>[5-7]</sup>。乌司奴单抗于 2008 年首次在国外获批用于银屑病治疗, 临床应用已超过 10 年, 因其良好的有效性和安全性受到国内外专家广泛认可。为更科学、合理及规范地使用乌司奴单抗治疗银屑病, 国内部分专家总结国内外乌司奴单抗治疗银屑病的临床数据, 参照国内外银屑病相关诊疗指南与共识, 结合我国的国情, 就乌司奴单抗治疗银屑病的有关问题进行了充分而认真的讨论, 并形成如下指导性建议。

## 1 乌司奴单抗作用机制和药理特性

银屑病是由免疫系统紊乱介导的炎症性疾病, IL-12 和 IL-23 在银屑病的发病中起了重要的作用。IL-12 和 IL-23 分别促进 T 辅助细胞 (T helper, Th) 1 和 Th17 的增殖分化, 后者又进一步分泌肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)  $\alpha$ 、IL-17、IL-22 等炎症因子, 促使角质形成细胞增殖和银屑病斑块的形成<sup>[8-9]</sup>。乌司奴单抗可以特异性结合 IL-12 和 IL-23 的共有亚基 p40, 拮抗 IL-12 及 IL-23 的信号传导, 从而阻断后续的级联生物效应而发挥治疗作用<sup>[5, 10]</sup>。

乌司奴单抗在银屑病患者体内的半衰期 ( $t_{1/2}$ ) 约为 3 周, 范围为 15~32 d。乌司奴单抗在银屑病患者中抗药抗体产生率为 2.3%~5.4%<sup>[11]</sup>。

## 2 乌司奴单抗适应证、禁忌证及使用方法

### 2.1 适应证

适合需要使用系统治疗的成年中重度斑块型银屑病患者。

### 2.2 禁忌证

(1) 对活性成份或任何辅料存在超敏反应者禁用;

(2) 有临床上重要的活动性感染者禁用 (如活动性结核病)。

### 2.3 使用方法

皮下注射给药, 推荐每次剂量为 45 mg, 0 周、4 周后及之后每 12 周注射 1 次。对于体重 >100 kg 的患者, 推荐每次剂量为 90 mg, 0 周、4 周后及之后每 12 周注射 1 次。

## 3 乌司奴单抗治疗斑块型银屑病的疗效

### 3.1 乌司奴单抗的短期疗效

一项评估乌司奴单抗治疗中重度斑块型银屑病患者有效性及安全性的 III 期多中心随机双盲安慰剂对照试验研究旨在探究乌司奴单抗治疗中重度斑块型银屑病的有效性及其安全性<sup>[12-13]</sup>。PHOENIX 结果显示, 乌司奴单抗治疗第 2 周, 银屑病皮损面积和严重指数改善至少 50% 的患者比例 (PASI50) 即显著高于安慰剂组 ( $P < 0.001$ ), 第 4 周起治疗组达到 PASI75 的患者比例显著高于安慰剂组 ( $P < 0.0001$ )<sup>[12]</sup>。12 周时, 45 与 90 mg 治疗组的 PASI75 反应率分别为 67% 及 66%, 并在第 24 周时达到峰值 (76% 及 85%) 并维持至试验结

束。除皮损的清除外，乌司奴单抗也显著改善患者生活质量。PHOENIX2 与 PHOENIX1 结果类似，不同点是其疗效峰值在第 20 周达到<sup>[13]</sup>。在 PHOENIX1/2 中，针对乌司奴单抗 45 及 90 mg 2 种剂量组之间疗效的差异，进行亚组分析发现，两组疗效的差异并不与剂量呈正相关，而受患者体重的影响，两组的 PASI75 反应率只在体重 >100 kg 的患者群中有显著性差异 ( $P < 0.0001$ )<sup>[14]</sup>。

LOTUS 试验为针对中国患者的 III 期双盲安慰剂对照试验 ( $n = 322$ )，患者随机接受乌司奴单抗 45 mg 或安慰剂，在 12 周时使用安慰剂患者转换为乌司奴单抗 45 mg，并随访至 28 周。结果显示乌司奴单抗 45 mg 治疗 12 周时，达 PASI75 改善的患者比例为 82.5%，其后在 24 周时达到峰值 (PASI75: 91.6%; PASI90: 79.9%; PGA0/1: x85.1%) 并一直维持至 28 周 (PASI75: 91.5%; PASI90: 80.4%; PGA0/1: 85.8%) 研究结束<sup>[15]</sup>。

建议：乌司奴单抗推荐用于中重度银屑病的治疗，尤其是难治性患者，治疗后 2 周起效，4 周疗效显著，20~24 周达到高峰，建议至少使用至 28 周进行应答是否充分的有效性评估。

### 3.2 乌司奴单抗的长期疗效

乌司奴单抗两项全球临床研究 PHOENIX1/2 表明，接受乌司奴单抗治疗的约 2000 例患者中 70% 完成了 5 年的治疗及随访，其中近 80% 的患者可以维持 PASI75 改善。其他疗效评估指标如 PGA0/1 及患者生活质量的改善等也在 5 年中维持稳定<sup>[16-17]</sup>。此外，真实世界研究证实乌司奴单抗的药物留存率 (drug survival rate) 高于 TNF 抑制剂<sup>[18-19]</sup> 及 IL-17 抑制剂<sup>[19-20]</sup>。有研究表明生物制剂初治的患者药物留存率高于使用过生物制剂的患者。降低药物留存率的主要原因包括失去疗效及发生不良反应，因此药物留存率高可以反映乌司奴单抗具有良好的长期有效性及安全性。

建议：对有条件的患者使用乌司奴单抗维持治疗。

## 4 乌司奴单抗的剂量调整

### 4.1 乌司奴单抗应答不充分的剂量调整

PHOENIX2 研究增量调增阶段结果显示对于初始 45 mg 的患者，单纯缩短给药间隔对于疗效增加效果不明显，增加剂量至 90 mg 后可以显著提高疗效；对于初始 90 mg 剂量组的患者，缩短给药间隔

可以明确提高疗效<sup>[13]</sup>。

建议：对于使用乌司奴单抗常规剂量至 28 周应答不充分的患者，建议可以调整剂量至 90 mg，如果仍然应答不充分，可以将治疗间隔调整到每 8 周给药 1 次。

### 4.2 维持期减停药策略及停药后再次使用

PHOENIX1 研究停药及再治疗阶段结果显示，维持组患者疗效显著高于撤药组，患者在撤药后维持 PASI75 的中位时间为 15 周，对于停药后复发的患者再次使用乌司奴单抗治疗 (第 0、4 周之后每 12 周一次)，超过 85% 的患者可以在 12 周内重新达到 PASI75<sup>[12]</sup>。

建议：使用乌司奴单抗治疗后疗效稳定的患者，可考虑降低用药频率甚至逐渐停药，不建议突然停药，停药后复发的患者可再次使用乌司奴单抗。

### 4.3 合并用药及转换治疗

乌司奴单抗一般推荐单药治疗，但如有临床需要，也可以合并外用药物<sup>[21]</sup> (糖皮质激素或维生素 D 衍生物) 或系统治疗药物 (MTX<sup>[22-23]</sup> 或维 A 酸类<sup>[24-25]</sup>)。有充足的证据证明乌司奴单抗联合甲氨蝶呤在银屑病患者中的安全性，联合使用后疗效一般会进一步提高，尤其对于并发银屑病关节炎的患者<sup>[22-23]</sup>。

建议：乌司奴单抗建议单药治疗银屑病。使用乌司奴单抗治疗经过剂量调整仍应答不充分的患者，可以考虑转换其他机制药物治疗。同时其他生物制剂治疗无效的患者也可以转换成乌司奴单抗治疗。

## 5 乌司奴单抗使用注意事项

乌司奴单抗 2008 年在全球首次获批用于治疗银屑病，并陆续获批治疗银屑病关节炎、青少年银屑病及克罗恩病。目前乌司奴单抗已在美国、欧洲约 90 个国家和地区上市，全球累积暴露量超过 130 万患者年。全球临床研究汇总 3 117 例患者，5 年随访结果显示，乌司奴单抗最常见的不良反应为鼻咽炎和头痛，发生率约为 5%~10%，其中大多数为轻度，不需终止治疗<sup>[26]</sup>。使用前筛查及使用中监测项目见表 1。

### 5.1 结核感染

临床试验结果显示，共 3 177 例银屑病患者中有 167 例并发潜伏性结核，对其进行异烟肼预防性

表 1 应用乌司奴单抗需要监测的感染指标

Table 1 Infectious indexes to be monitored using ustekinumab

检测时间点	病种	注意事项
使用前筛查	结核	活动性结核患者禁忌使用；潜伏性结核患者建议预防性抗结核治疗，在有结核病史且不确定是否治疗痊愈的患者也建议先进行预防性抗结核治疗
	乙肝	急性感染，肝功能异常的慢性乙型肝炎患者不推荐使用乌司奴单抗。对于肝功能正常的慢性乙型肝炎患者建议请感染科专家会诊，根据患者病毒复制水平、风险及获益综合考虑，必要时联合应用抗病毒治疗
	其他感染	并发严重感染患者禁止使用乌司奴单抗。具有慢性感染或复发性感染史的患者应慎用，如需使用应处理感染或咨询感染科医生的建议
使用中监测	感染	结核及乙肝的激活及其他任何感染征兆

抗结核治疗（抗结核治疗开始时间不晚于乌司奴单抗）后使用乌司奴单抗，5 年时间内未出现任何结核激活<sup>[26]</sup>。

建议：虽然乌司奴单抗治疗期间结核复发的可能性较低，但用药前仍建议进行潜伏结核的筛查。活动性结核患者禁忌使用；潜伏性结核患者建议预防性抗结核治疗，在有结核病史且不确定是否治疗痊愈的患者也建议先进行预防性抗结核治疗；对于结核感染的高危患者建议请感染科医生会诊。

## 5.2 肝炎病毒感染

回顾性病例分析显示，22 例并发乙型肝炎的患者（非急性活动期）使用乌司奴单抗，3 例发生激活，激活患者均未进行预防性抗病毒治疗<sup>[27]</sup>。因为乙型及丙型肝炎病毒急性感染期的患者均未纳入临床研究，故乌司奴单抗在活动期乙型肝炎及丙型肝炎患者中的安全性尚未知。

建议：建议应用之前进行乙型肝炎抗原抗体检测，对于急性感染，肝功能异常的慢性乙型肝炎患者不推荐使用乌司奴单抗。对于肝功能正常的慢性乙型肝炎患者建议请感染科专家会诊，根据患者病毒复制水平、风险及获益综合考虑，必要时联合应用抗病毒治疗。同时严密随访。丙型肝炎患者合并使用乌司奴单抗的安全性尚未知，建议请感染科医生会诊。

## 5.3 其他感染

临床试验表明乌司奴单抗治疗组与安慰剂组的感染率（1.39/患者年；1.21/患者年）和严重感

染率（1.23/100 患者年；1.7/100 患者年）相似，且 5 年治疗期间保持稳定。其中 39% 的感染需要治疗，因感染需停用乌司奴单抗的患者比例为 0.7%<sup>[28]</sup>。真实世界证据显示使用乌司奴单抗的感染发生率数值低于非生物制剂（包括 MTX、光疗及外用药物）及 TNF 抑制剂<sup>[18]</sup>。

建议：并发严重感染患者禁止使用乌司奴单抗；具有慢性感染或复发性感染史的患者应慎用，如需使用应处理感染或咨询感染科医生的建议。

## 5.4 恶性肿瘤

临床研究显示，乌司奴单抗治疗组的非黑素瘤皮肤癌（NMSC）及其他恶性肿瘤的发生率均与安慰剂组相似，且无明显变化。PSOLAR 全球登记研究（N>120 000）表明使用乌司奴单抗的恶性肿瘤发生率低于非生物制剂（包括 MTX、光疗及外用药物）及 TNF 抑制剂，且长期使用乌司奴单抗不增加恶性肿瘤风险<sup>[18]</sup>。

建议：尚未对有恶性肿瘤病史或在接受乌司奴单抗治疗期间出现恶性肿瘤的患者进行研究，应慎重考虑在此类患者中使用。

## 5.5 心血管事件

临床研究显示，使用乌司奴单抗 5 年随访间严重心血管事件（包括卒中、心梗及心血管死亡）风险不增加，其中使用乌司奴单抗严重心血管事件发生率为 0.44/100 患者年，与 TNF 抑制剂（0.36~0.84/100 患者年）<sup>[29-30]</sup> 相似，均低于银屑病人严重心血管事件的总体发生率（1.64/100 患者年）<sup>[31]</sup>。心力衰竭不是乌司奴单抗的禁忌证，乌司奴单抗不增加中重度银屑病患者严重心血管事件的发生风险<sup>[32]</sup>。

建议：目前没有证据显示乌司奴单抗会增加银屑病患者严重心血管事件的风险，并发心血管疾病的银屑病患者可以正常使用乌司奴单抗，如心血管疾病严重，建议请心内科医生协助会诊。

## 6 特殊人群用药

### 6.1 妊娠及哺乳

动物试验未发现乌司奴单抗对生育力有影响；未发现乌司奴单抗对妊娠、胚胎/胎儿发育、分娩或出生后发育有直接或间接的损害作用。全球 87 例乌司奴单抗暴露妊娠的结局分析结果显示，其中活产、自然流产、人工流产及先天畸形发生率与正常人群差异无统计学意义。动物试验结果显示乳汁

中会有低水平乌司奴单抗分泌。尚不清楚乌司奴单抗是否会在人乳汁中分泌并在婴儿进食后全身性吸收。

建议: 现有证据未显示乌司奴单抗会对生育力、妊娠及胎儿产生影响。在治疗期间及治疗后 15 周内建议避孕, 在妊娠期及哺乳期间最好避免使用乌司奴单抗。如需使用, 应与患者充分沟通并谨慎评估风险获益比。

## 6.2 未成年人

研究显示乌司奴单抗对 12~17 岁中重度斑块型银屑病患者有明确疗效及良好的安全性<sup>[33]</sup>, 并在欧美获批。

建议: 乌司奴单抗在国外获批用于治疗 12 岁及以上的青少年银屑病患者用法为: 对于体质量 <60 kg 的患者, 推荐剂量为 0.75 mg/kg; 对于 60 kg ≤ 体重 ≤ 100 kg 的患者, 推荐剂量为 45 mg; 对于体重 >100 kg 的患者, 推荐剂量为 90 mg。按推荐剂量在 0 周、4 周后及之后每 12 周皮下注射 1 次。

## 6.3 老年人

与较年轻的患者相比, 65 岁及以上的患者接受本品治疗时, 在疗效和安全性方面未观察到总体性差异<sup>[12-13]</sup>。

建议: 老年患者无需调整剂量。但由于老年人群感染发生率总体较高, 因此治疗老年患者时应当慎重。

## 6.4 并发银屑病关节炎或克罗恩病

临床研究证实乌司奴单抗对银屑病关节炎及克罗恩病有良好的疗效和安全性<sup>[34-36]</sup>。乌司奴单抗已在欧美获批用于治疗银屑病关节炎及克罗恩病。

建议: 国外研究显示乌司奴单抗对于银屑病关节炎和克罗恩病有很好的治疗效果, 可以用于银屑病并发银屑病关节炎或克罗恩病的患者。

## 7 乌司奴单抗治疗与疫苗接种

研究证实长期使用乌司奴单抗治疗不抑制对肺炎球菌多糖或破伤风疫苗的体液免疫应答<sup>[37]</sup>。目前尚未针对近期接种过活病毒或活菌疫苗的患者进行特定研究。

建议: 接受乌司奴单抗治疗的患者可以同时接种非活性或者灭活疫苗。不建议使用乌司奴单抗时同时接受活病毒或者活菌疫苗接种。使用乌司奴单抗至少停药 15 周, 方可接种活病毒或活菌疫苗;

接种疫苗至少 2 周后, 才可重新开始乌司奴单抗治疗。

## 8 总结

乌司奴单抗是一种全新人源化抗 IL-12/23 单克隆抗体, 具有疗效持久、安全耐受、使用便捷及依从性高等特点, 为银屑病提供了全新的治疗方案。随着乌司奴单抗在中国临床的应用增多, 还需要对其疗效与安全性作长期观察。本建议将随着临床证据的增加, 不断完善与补充。

指导建议专家组成员: (以姓氏汉语拼音为序)

- |     |                                    |
|-----|------------------------------------|
| 关欣  | 北京大学第三医院皮肤科, 100191 北京             |
| 郝飞  | 第三军医大学附属西南医院皮肤性病科, 400038 重庆       |
| 晋红中 | 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院皮肤科, 100730 北京 |
| 李峰  | 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院皮肤科, 100730 北京 |
| 栗玉珍 | 哈尔滨医科大学附属第二医院皮肤性病科, 150001 哈尔滨     |
| 林志森 | 北京大学第一医院皮肤性病科, 100034 北京           |
| 刘伦飞 | 浙江大学医学院附属第二医院皮肤性病科, 310009 杭州      |
| 吕成志 | 大连皮肤病医院银屑病专科, 116000 大连            |
| 孙青  | 山东大学齐鲁医院皮肤科, 250012 济南             |
| 陶娟  | 华中科技大学同济医学院武汉协和医院皮肤性病科, 430022 武汉  |
| 王文慧 | 北京大学第三医院皮肤科, 100191 北京             |
| 朱武  | 中南大学湘雅医院皮肤科, 410008 长沙             |

## 参 考 文 献

- [1] Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis [J]. N Engl J Med, 2009, 361: 496-509.
- [2] 全国银屑病流行病学调查组, 邵长庚, 张国威, 包寅德, 等. 全国 1984 年银屑病流行病学调查报告 [J]. 皮肤病与性病, 1989, 1: 60-72.
- [3] Ding X, Wang T, Shen Y, et al. Prevalence of psoriasis in China: a population-based study in six cities [J]. Eur J Dermatol, 2012, 22: 663-667.
- [4] 张建中. 银屑病的流行病学与危险因素 [J]. 实用医院临床杂志, 2013, 10: 4-6.
- [5] Gooderham MJ, Papp KA, Lynde CW. Shifting the focus—the pri-

- mary role of IL-23 in psoriasis and other inflammatory disorders [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018, 2: 1111-1119.
- [6] Chan TC, Hawkes JE, Krueger JG. Interleukin 23 in the skin: role in psoriasis pathogenesis and selective interleukin 23 blockade as treatment [J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2018, 9: 111-119.
- [7] Yiu ZZ, Warren RB. Ustekinumab for the treatment of psoriasis: an evidence update [J]. *Semin Cutan Med Surg*, 2018, 37: 143-147.
- [8] Blauvelt A, Chiricozzi A. The immunologic role of IL-17 in psoriasis and psoriatic arthritis pathogenesis [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2018, 55: 379-390.
- [9] Conrad C, Gilliet M. Psoriasis: from pathogenesis to targeted therapies [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2018, 54: 102-113.
- [10] Koutruba N, Emer J, Lebwohl M. Review of ustekinumab, an interleukin-12 and interleukin-23 inhibitor used for the treatment of plaque psoriasis [J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2010, 6: 123-141.
- [11] Lebwohl M, Leonardi C, Griffiths CE, et al. Long-term safety experience of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis ( Part I of II ): results from analyses of general safety parameters from pooled Phase 2 and 3 clinical trials [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2012, 66: 731-741.
- [12] Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial ( PHOENIX 1 ) [J]. *Lancet*, 2008, 371: 1665-1674.
- [13] 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 ) [J]. *Lancet*, 2008, 371: 1675-1684.
- [14] Lebwohl M, Yeilding N, Szapary P, et al. Impact of weight on the efficacy and safety of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis: rationale for dosing recommendations [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2010, 63: 571-579.
- [15] Zhu X, Zheng M, Song M, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in Chinese patients with moderate to severe plaque-type psoriasis: results from a phase 3 clinical trial ( LOTUS ). [J] *J Drugs Dermatol*, 2013, 12: 166-174.
- [16] Kimball AB, Papp KA, Wasfi Y, et al. Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis treated for up to 5 years in the PHOENIX 1 study [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013, 27: 1535-1545.
- [17] Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, et al. Long-term efficacy and safety of ustekinumab, with and without dosing adjustment, in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 2 study through 5 years of follow-up [J]. *Br J Dermatol*, 2015, 172: 1371-1383.
- [18] Papp K, Gottlieb AB, Naldi L, et al. Safety surveillance for ustekinumab and other psoriasis treatments from the psoriasis longitudinal assessment and registry ( PSOLAR ) [J]. *J Drugs Dermatol*, 2015, 14: 706-714.
- [19] Egeberg A, Ottosen MB, Gniadecki R, et al. Safety, efficacy and drug survival of biologics and biosimilars for moderate-to-severe plaque psoriasis [J]. *Br J Dermatol*, 2018, 178: 509-519.
- [20] Lunder T, Zorko MS, Kolar NK, et al. Drug survival of biological therapy is showing class effect: updated results from Slovenian National Registry of psoriasis [J]. *Int J Dermatol*, 2019, 58: 631-641.
- [21] Strober BE, Bissonnette R, Fiorentino D, et al. Comparative effectiveness of biologic agents for the treatment of psoriasis in a real-world setting: Results from a large, prospective, observational study ( Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry [PSOLAR] ) [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2016, 74: 851-861. e4.
- [22] Heinecke GM, Lubber AJ, Levitt JO, et al. Combination use of ustekinumab with other systemic therapies: a retrospective study in a tertiary referral center [J]. *J Drugs Dermatol*, 2013, 12: 1098-1102.
- [23] Reich K, Puig L, Paul C, et al. One-year safety and efficacy of ustekinumab and results of dose adjustment after switching from inadequate methotrexate treatment: the TRANSIT randomized trial in moderate-to-severe plaque psoriasis [J]. *Br J Dermatol*, 2014, 170: 435-444.
- [24] Armstrong AW, Bagel J, Van Voorhees AS, et al. Combining biologic therapies with other systemic treatments in psoriasis: evidence-based, best-practice recommendations from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation [J]. *JAMA Dermatol*, 2015, 151: 432-438.
- [25] Smith EC, Riddle C, Menter MA, et al. Combining systemic retinoids with biologic agents for moderate to severe psoriasis [J]. *Int J Dermatol*, 2008, 47: 514-528.
- [26] Papp KA, Griffiths CE, Gordon K, et al. Long-term safety of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: final results from 5 years of follow-up [J]. *Br J Dermatol*, 2013, 168 ( 4 ): 844-854.
- [27] Bonifati C, Lora V, Graceffa D, et al. Management of psoriasis patients with hepatitis B or hepatitis C virus infection [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22: 6444-6455.
- [28] Gordon KB, Papp KA, Langley RG, et al. Long-term safety experience of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis ( Part II of II ): results from analyses of infections and malignancy from pooled phase II and III clinical trials [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2012, 66: 742-751.
- [29] Leonardi C, Papp K, Strober B, et al. The long-term safety of adalimumab treatment in moderate to severe psoriasis: a comprehensive analysis of all adalimumab exposure in all clinical trials [J]. *Am J Clin Dermatol*, 2011, 12: 321-337.
- [30] Papp KA, Poulin Y, Bissonnette R, et al. Assessment of the long-term safety and effectiveness of etanercept for the treatment

- of psoriasis in an adult population [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2012, 66: e33-e45.
- [31] Mehta NN, Yu Y, Pinnelas R, et al. Attributable risk estimate of severe psoriasis on major cardiovascular events [J]. *Am J Med*, 2011, 124: e1-e6.
- [32] Bissonnette R, Kerdel F, Naldi L, et al. Evaluation of risk of major adverse cardiovascular events with biologic therapy in patients with psoriasis [J]. *J Drugs Dermatol*, 2017, 16: 1002-1013.
- [33] Landells I, Marano C, Hsu MC, et al. Ustekinumab in adolescent patients age 12 to 17 years with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of the randomized phase 3 CADMUS study [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2015, 73: 594-603.
- [34] Kavanaugh A, Puig L, Gottlieb AB, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in psoriatic arthritis patients with peripheral arthritis and physician-reported spondylitis: post-hoc analyses from two phase III, multicentre, double-blind, placebo-controlled studies (PSUMMIT-1/PSUMMIT-2) [J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75: 1984-1988.
- [35] Leung Y, Panaccione R. Update on ustekinumab for the treatment of Crohn's disease [J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2014, 43: 619-630.
- [36] Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375: 1946-1960.
- [37] Brodmerkel C, Wadman E, Langley RG, et al. Immune response to pneumococcus and tetanus toxoid in patients with moderate-to-severe psoriasis following long-term ustekinumab use [J]. *J Drugs Dermatol*, 2013, 12: 1122-1129.

(投稿日期: 2019-01-23)