

ISSN: 0216-9347

JURNAL KEDOKTERAN BRAWIJAYA

(Medical Journal of Brawijaya)

JKB
Volume XXIV
Nomor 3
Halaman 97 - 150
Malang
Desember 2008
ISSN: 0216-9347

BIOLOGIC THERAPY FOR PSORIASIS PATIENTS

TERAPI BIOLOGIK PADA PASIEN PSORIASIS

M. Athuf Thaha

Sub Bagian Alergi/Imunologi Departemen Ilmu Kesehatan Kulit & Kelamin
FK UNSRI/RS dr. M. Hoesin Palembang

ABSTRACT

Treatment limitations of current immunosuppressive therapies, and growing understanding of psoriasis pathogenesis on a molecular level have stimulated much interest in the field of immunomodulatory therapy for management of psoriasis. Genetic engineering has allowed the development of proteins that are targeted to specific cell surface receptors. A well over 40 targeted biologic agents are in preclinical and clinical testing for T-cell mediated inflammatory diseases, including psoriasis. It is important that, as a doctor become well educated in biologics, since several of these agents are available for the management of psoriasis.

Keywords: immunosuppressive therapy, immunomodulatory therapy, genetic engineering, surface receptors, targeted biologic agents, biologics.

PENDAHULUAN

Dalam kurun waktu 10-20 tahun belakangan ini patogenesis psoriasis telah berubah drastis, hiperproliferasi dan diferensiasi abnormal epidermis merupakan proses sekunder akibat aktivasi sistem imun dalam lesi kulit yang diperantarai oleh sel Th1 dan Tc1 (CD4+CD45RO+ dan CD8+CD45RO+). Dengan demikian psoriasis merupakan "T-cell mediated inflammatory disease" (1). Bukti nyata dari peran sentral sel Th1 dan Tc1 dalam patogenesis psoriasis ditunjukkan dari hasil penelitian DAB389 IL-2 (bersifat toksis terhadap sel-sel yang mengekspresikan IL-2R, dalam hal ini sel-sel yang paling utama mengekspresikan IL-2R ialah sel Th1 dan Tc1).

Obat-obat metotreksat, siklosporin, kalsitriol, UVB dan PUVA menunjukkan efektivitas pada psoriasis; tetapi karena sifat immunosupresi global nya sehingga menyebabkan efek toksis tidak hanya terhadap sel-sel sistem imun tetapi juga terhadap sel-sel di luar sistem imun.

Karena kendala tersebut, di samping pemahaman patogenesis baru serta bantuan teknik rekayasa genetik, dikembangkan strategi pengobatan dengan target spesifik, menggunakan protein (hasil rekayasa genetik) yang dikenal dengan *Biologic therapy* atau *Biologics*. Diharapkan bahan tersebut lebih efektif, memberikan remisi panjang, selektif dan tidak toksis secara sistemis sehingga aman digunakan untuk pengobatan jangka panjang ("Selective Immuno Modulating Agents" (SIMA) (2). Artikel ini bertujuan menjelaskan mengenai

berbagai agen terapi biologis sebagai terapi baru pada pasien psoriasis. Karena penggunaan *biologics* sangat erat kaitannya dengan proses respons imun, agar pemahamannya dapat lebih mudah, akan dibahas terlebih dahulu secara singkat mengenai rangkaian aktivasi seluler sehingga terjadi reaksi imun melalui perantaraan sel T.

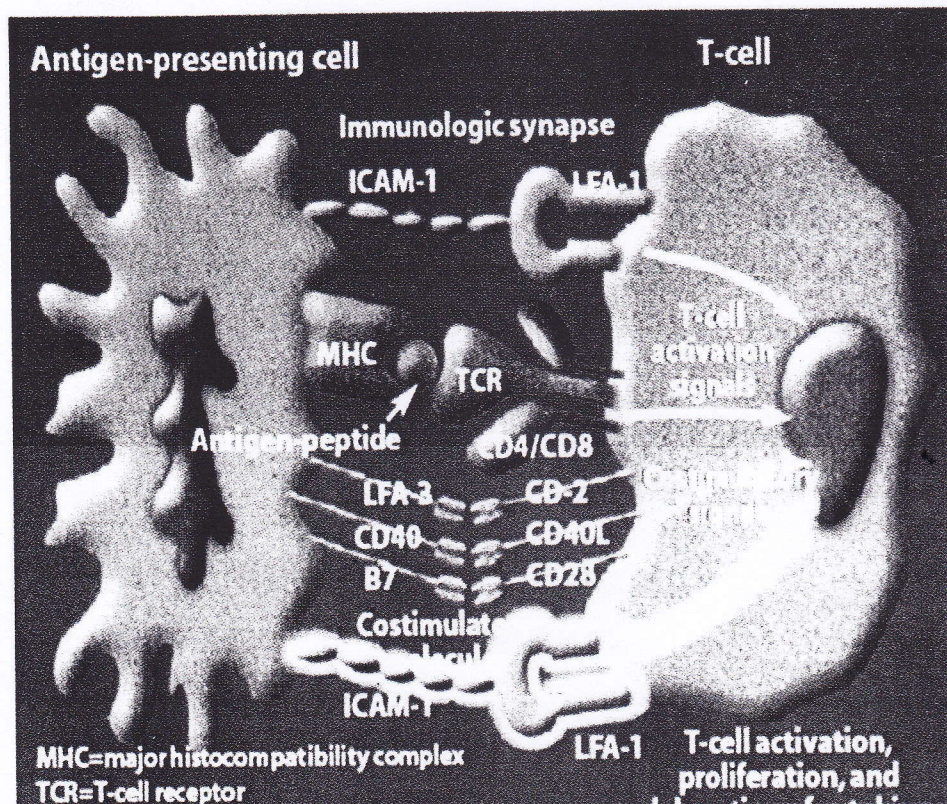
RESPONS IMUN

Pada keadaan normal (tidak ada stimulasi antigenik), sel penyaji antigen (*antigen presenting cells/APC*) berada dalam keadaan imatur dan sel sel limfosit T masih dalam bentuk *naive* (*naive T cell*/ sel T CD4+CD45+RA+). Apabila ada stimulasi antigenik, sel penyaji akan menangkap/ menelan dan memproses antigen menjadi peptida antigenik serta mempresentasikannya ke permukaan sel bersama *Major Histocompatibility Complex/MHC I/ II*. Sel penyaji antigen sekarang mengalami pematangan (*mature*), ditandai dengan berbagai ekspresi molekul permukaan (ICAM-1, LFA-3, CD80, CD86, CD40) dan bermigrasi menuju kelenjar getah bening regional melalui aliran getah bening aferen, dan siap untuk mengaktifkan sel T *naive*. Pertemuan dan interaksi antara sel APC matur dengan sel T *naive* di dalam kelenjar, diawali dengan penggandengan molekul ICAM-1 dengan bagian ekstraselular molekul LFA-1 (CD11a). Kejadian berikut adalah interaksi antara molekul pengenalan antigen sel T (TCR/CD3) dengan peptida antigenik, dan antara molekul CD4/CD8 pada sel T dengan MHC I/ II. Pada saat tersebut, bila ada kecocokan antara pasangan molekul tersebut, sel T *naive* mengalami aktivasi tetapi belum optimal. Agar aktivasi sel T optimal, diperlukan interaksi molekul tambahan (*accessory/ costimulatory signals*) yaitu LFA-3, CD80/CD86, CD40 pada sel penyaji yang masing-masing akan berinteraksi dengan CD2, CD28/CTLA-4,

Jurnal Kedokteran Brawijaya, Vol. XXIV, No. 3, Agustus 2008
Korespondensi: M. Athuf Thaha, Sub Bagian Alergi/Imunologi Departemen Ilmu Kesehatan Kulit & Kelamin FK UNSRI/RS dr. M. Hoesin Palembang.
Telepon:0771316671

dan CD40L pada permukaan sel T *naive*. Sekarang sel T *naive* menjadi aktif (sel Th1 CD4+CD45+RO+) dan menyekresikan IL-2 serta mengekspresikan IL-2R (CD25) pada permukaannya, dan sel APC menyekresikan IL-12. Selain itu dengan adanya interaksi antara CD40 dengan CD40L, memungkinkan sel APC menstimulasi diferensiasi sel Tc1 (sel Tc1 CD8+CD45+RO+). Interaksi antara IL-2 dengan IL-2R dan IL-12 dengan reseptornya (IL-12R) menyebabkan sel berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi sel T CD4+CD45+RO+ efektor dan *memory*, dan mensekresikan IFN- γ , GM-CSF serta meng *upgrade* molekul CLA (*cutaneous leucocyte antigen/ skin homing antigen*), VLA-4 (*very late antigen-4*), dan lebih banyak LFA-1 pada permukaannya (sel Th dan sel Tc). Molekul-molekul tersebut diperlukan sel T aktif untuk bermigrasi ke lokasi

peradangan melalui endotel pembuluh darah. Di dalam lokasi peradangan, sel Th1 dan sel Tc1 akan mengalami reaktivasi (akibat interaksi dengan antigen), dan melepaskan IFN- α , TNF- α , GM-CSF di dalam lokasi radang. IFN- α akan memicu sel keratinosit melepaskan IL-8 dan sel makrofag menyekresikan lebih banyak TNF- α . Oleh pengaruh kemokin IL-8, sel radang PMN dikerahkan ke dalam lokasi peradangan. Kesemuanya, khusus pada kasus psoriasis akan menghasilkan kelainan klinik sebagai akibat dari terjadinya hiperproliferasi keratinosit dan angiogenesis. Dari uraian di atas, dapat disimpulkan bahwa yang berperan sentral dalam terjadinya penyakit adalah sel Th1 dan Tc1 patogenik (CD4+CD45+RO+ dan CD8+CD45+RO+), dan sel tersebut merupakan target spesifik bagi terapi biologik (1,3).



Gambar 1. Stimulasi sel T *naive* oleh sel sel APC matur dalam kelenjar getah bening regional (dikutip dari Pariser (4)).

TERAPI BIOLOGIK/BIOLOGICS

Terapi biologik / *Biologics* ialah protein yang memiliki aktivitas farmakologik, yang berasal dari material hidup, baik dari manusia, hewan, atau mikroorganism, dan dapat disintesis dalam jumlah besar dengan bantuan teknik rekayasa genetik (*recombinant DNA techniques*).

Tiga tipe bahan biologik (1,4):

1. Antibodi monoklonal: mengikat protein pada permukaan sel dan mengubah aktivitas protein target tersebut.
 - a. *Humanized*: terbanyak digunakan, sejumlah asam amino bagian Fc imunoglobulin manusia diganti dengan sekuens pengikat spesifik yang berasal dari antibodi monoklonal *murine*. Karena

kesamaan dengan protein manusia normal/ karena rancangannya paling fleksibel, risiko timbul respon imun terhadap bagian *murine* nya kecil. Nama bahan golongan ini di beri kode dengan akhiran: **zumab**.

- b. *Primatized*: sekuens monyet dalam *human backbone*.
 - c. *Fully human*: dikode dengan akhiran: **umab**.
 - d. *Chimeric*: penggabungan segmen manusia dengan *mouse*, dikode dengan akhiran: **ximab**.
2. Sitokin atau faktor pertumbuhan (*growth factors*) manusia hasil rekayasa (*recombinant human cytokines*):

molekul merupakan replika atau fragmen dari protein manusia normal. Bahan menghasilkan efek dengan cara berinteraksi dengan reseptor seluler normal.

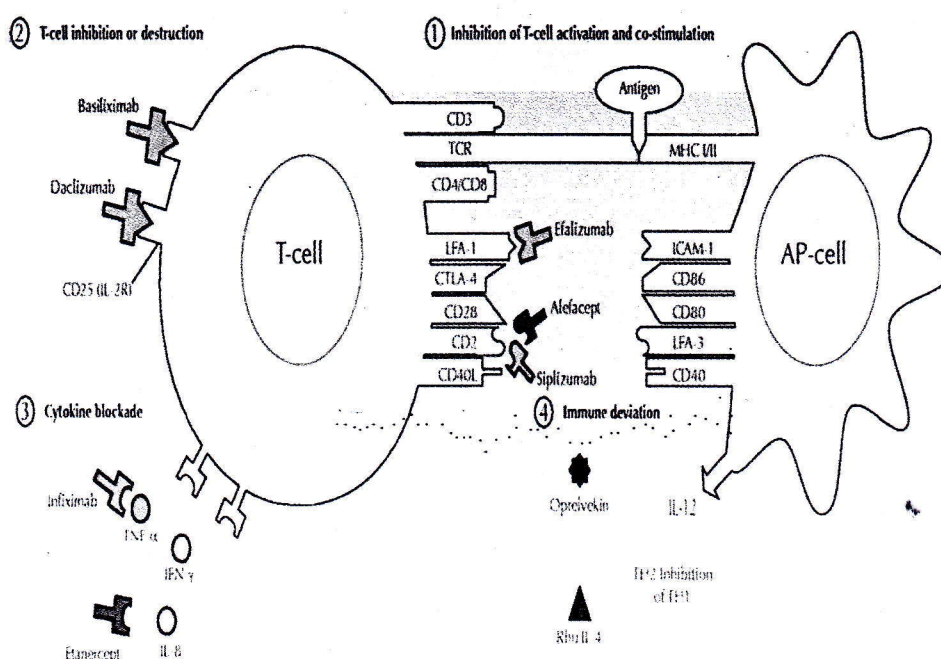
3. Protein gabungan (*fusion proteins*): menggabungkan peptida atau bagian dari protein manusia dengan toksin; atau berupa konstruksi *fully human* antara bagian konstan (Fc) molekul immunoglobulin dengan *binding site* suatu reseptor. Bahan jenis ini dikode dengan akhiran: *cept*.

Terapi biologik adalah protein yang dirancang untuk mengikat target-target ekstraseluler (*extracellular adhesion protein*, reseptor, sitokin, dan kemokin), dengan tujuan memblokir aktivasi molekuler yang terjadi, sehingga dapat

mencegah timbulnya reaksi imun yang diperantarai sel T dan/ sel B. Secara garis besar, tujuan penggunaan terapi biologik adalah (1):

1. Menarget sel T patogenik,
2. Memblok aktivasi dan/migrasi sel T,
3. Menginduksi deviasi imun (*induce immune deviation*),
4. Memblok kerja sitokin.

Sampai saat ini, *Food and Drug Administration* (FDA) telah menyetujui penggunaan alefacept, efalizumab, dan etanercept untuk pengobatan psoriasis *moderate-to-severe*, sedang infliximab dan adalimumab masih dalam tahap penelitian (4).



Gambar 2. Agen biologik dan target yang dituju (1). Berbagai efek agen biologik terhadap target spesifik pada permukaan sel APC dan sel T, dan target yang beredar dalam sirkulasi

Alefacept (Amevive)

LFA-3Ig fusion protein; LFA-3 tip : karena hanya mengandung domain eksternal LFA-3. Pabrik pembuat : Biogen, Inc, Cambridge, Mass. Bagian LFA-3 (tip dari alefacept) mengikat CD2 pada permukaan sel T aktif, dan bagian Fc IgG1 (tail dari alefacept) diikat oleh sel NK melalui FcγRIII (CD16). Akibatnya CD2 sel T tidak dapat berinteraksi dengan LFA-3 sel APC, sehingga aktivasi sel T terhambat, dan sel NK yang mengikat bagian tail dari alefacept, menggunakan ikatan tersebut sebagai jembatan untuk menyebabkan apoptosis sel T melalui mekanisme pelepasan granzyme. Ini berarti alefacept tidak hanya menyebabkan terganggunya aktivasi sel T, tetapi juga menyebabkan kematian sel T memory patogenik (sel Th1 dan sel Tc1 aktif) (5).

Alefacept telah disetujui penggunaannya oleh FDA pada pasien dewasa dengan *moderate-to-severe* psoriasis pada Januari 2003.

Kontra indikasi alefacept.

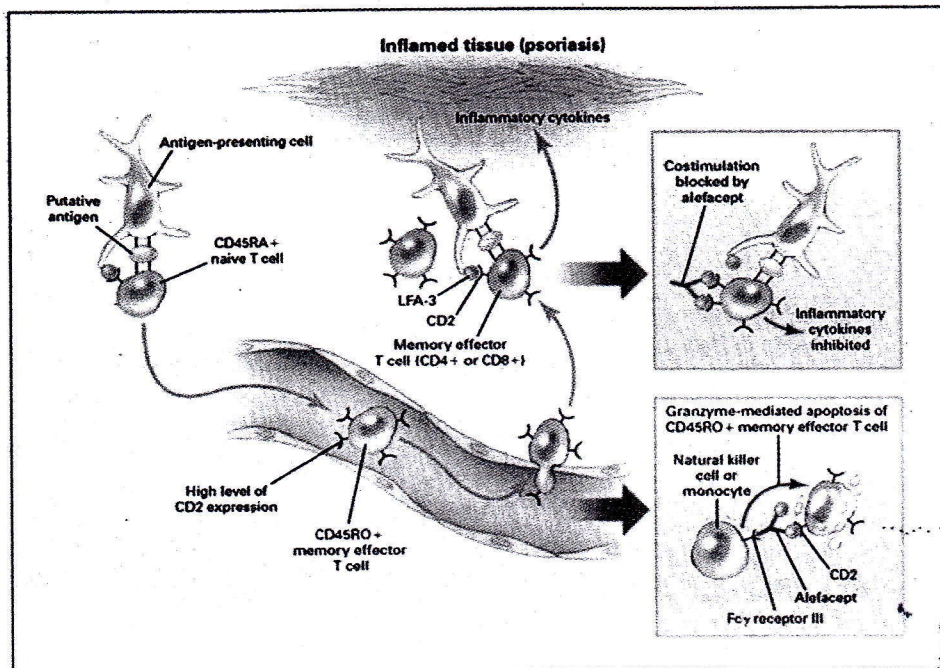
1. Sedang mendapat terapi immunosupresif lain atau *phototherapy*,
2. Status HIV positif,
3. Sel limfosit T CD4+ : < 250 sel/ iL,
4. Riwayat infeksi berulang, sedang menderita infeksi kronis, atau tes tuberkulin +,
5. Riwayat keganasan sistemis dalam 5 tahun terakhir,
6. Ibu hamil atau menyusui.

Setelah 12 minggu 15 mg/minggu, *intramuscular* (i.m.) persentase pasien yang mencapai PASI 75 pada minggu 14

adalah 21% (pasebo 5%). Terjadi penurunan sel CD4⁺ and CD8⁺, dan perbaikan klinis berkorelasi dengan penurunan sel dalam kulit (bukan dengan sel dalam sirkulasi). Terapi dapat dilanjutkan 12 minggu berikut, asalkan jumlah sel CD4⁺ dan CD8⁺ dalam batas normal (keberhasilan setelah 24 minggu: 44%). Remisi tanpa pengobatan adalah 209 hari. Insiden efek samping alefacept 2%, lebih tinggi dibandingkan placebo, berupa faringitis, *dizziness*, *increased cough*, mual, pruritus, mialgia, *chills*, *injection-site pain*, *injection-site*

inflammation, dan *accidental injury*. Sediaan intravenous (i.v.) tidak tersedia untuk penggunaan klinis.

Walau terjadi penurunan sel T CD4⁺ dan CD8⁺, tetapi tidak memengaruhi fungsi imun (sel NK dan sel B yang juga mengekspresikan CD2 tidak terganggu, demikian pula sel T *naive*). Risiko infeksi sedikit meningkat, dan rerata infeksi serius yang memerlukan perawatan rumah sakit sebesar: 0.9% (placebo: 0.2%). Insiden infeksi tampaknya tidak berkaitan dengan penurunan sel T CD4⁺. Tidak ditemui peningkatan risiko tuberkulosis (TB), gangguan saraf pusat (CNS), atau gagal jantung.



Gambar 3. Mekanisme kerja alefacept (5)

Efalizumab (Raptiva)

Humanized monoclonal antibody anti CD11a. Sebelumnya dikenal sebagai Hu1124. Pembuat: Genentech, Inc, South San Fransisco, Calif, dan Xoma, Inc, Berkeley, Calif. LFA-1 adalah integrin (pada permukaan sel T), merupakan molekul heterodimer yang tersusun dari rantai- α (CD11a) dan rantai- β (CD18). Efalizumab memblok secara reversibel bagian eksternal CD11a sehingga LFA-1 tidak dapat berinteraksi dengan ICAM-1 pada sel APC, endotel, dan sel keratinosit. Akibatnya, aktivasi awal, adesi, migrasi melalui endotel, dan interaksi dengan sel keratinosit dalam lesi terhambat. Indikasi pemberian: pencegahan penolakan organ alograf, dan psoriasis. Efalizumab tidak menyebabkan kematian sel T (*disease suppressive SIMA*).

Dosis: 1 mg/kg/minggu, *subcutaneous* (s.c.) selama 3 bulan, dapat dilanjutkan 3 bulan berikutnya sebagai terapi pemeliharaan dengan dosis sama. Perbaikan setelah 3 bulan 27%, dan setelah 6 bulan 44%.

Efek samping terbanyak berupa gejala *mild-to-moderate flu-like* (*headache*, *chills*, *fever*, *nausea*) timbul pada dosis pertama atau kedua. Insiden keganasan rendah

dan sama dengan placebo. Dapat terjadi trombositopenia reversibel (0.3%), dapat pulih dengan pemberian steroid sistemis. Beberapa kasus psoriasis merupakan *non-responders*, sehingga diperlukan terapi alternatif. Masa remisi pasca terapi: 64-70 hari (6).

Efalizumab telah disetujui oleh FDA pada psoriasis plak tipe moderat to severe pada Oktober 2003, tetapi terhitung Juni 2009 dilarang pemakaiannya di Amerika Serikat oleh FDA karena adanya 3 laporan kematian pasien yang mengalami *progressive multifocal leukoencephalopathy* (PML) akibat infeksi virus John Cunningham pada syaraf pusat (7).

Infliximab (Remicade, Centocor, Inc, Malvern, Pa)

Chimeric (30% *murine*, 70% *human*) *monoclonal antibody* yang mengikat TNF- α bebas dan *transmembrane-bound*. Infliximab memblok interaksi TNF bebas pada reseptornya dan dapat mengaktifkan komplemen, dan menyebabkan lisis sel bila mengikat TNF yang terdapat pada permukaan sel. Infliximab telah disetujui penggunaannya

pada *rheumatoid arthritis* dan *Crohn's disease*, tetapi belum disetujui pada psoriasis dan *psoriatic arthritis*. Terapi dilakukan di klinik, secara i.v. selama 2-4 jam, pada minggu 0, 2, dan 6. Dosis : 5 mg/kg.

Setelah injeksi ke tiga, remisi yang terjadi cukup panjang. Pada pengobatan *rheumatoid arthritis* atau *Crohn's disease*, dianjurkan pengobatan lanjutan setiap 8 minggu. Pada beberapa pasien non-psoriasis, dapat terbentuk *neutralizing antibodies* terhadap infliximab, sehingga dosis dan frekuensi obat perlu ditingkatkan untuk mempertahankan efektivitas. Untuk menghindari terbentuknya antibodi tersebut, pemberian infliximab dikombinasi dengan methotrexate (MTX).

Efek samping tersering *headache*, pruritus, *fatigue*, dan *mialgia* (insiden sama seperti *placebo*). Reaksi infus terjadi pada/ sesudah 3 injeksi pertama (15.7% dan 2% *placebo*). Reaksi infus dapat diatasi dengan melambatkan atau menghentikan infus, pemberian infus larutan salin dan obat sesuai kebutuhan. Untuk terapi penderita dengan riwayat reaksi infus, diberikan difenhidramin dan asetaminofen sebelum infus infliximab. Reaksi infus berkorelasi dengan terbentuknya *neutralizing antibodies* (8).

Etanercept (Enbrel)

Fusion protein (TNF-R-Ig fusion protein, Immunex, Inc, Seattle, Wash), mengikat TNF dan memblokir interaksinya dengan TNF-R. Etanercept telah disetujui penggunaannya pada psoriasis (Mei 2004), *ankylosing spondylitis*, *rheumatoid arthritis* dan *juvenile rheumatoid arthritis*, *inflammatory bowel disease*, dan *psoriatic arthritis*.

Dosis yang direkomendasikan pada psoriasis: 50 mg s.c., 2 x/minggu, selama 12 minggu, dilanjutkan dengan dosis pemeliharaan 50 mg/minggu untuk 12 minggu. Remisi setelah 24 minggu, dapat bertahan selama 85 hari. Pada kasus yang kambuh, pengobatan dapat diulang kembali dengan dosis semula.

Insiden efek samping terbanyak adalah *injection-site reactions*, *headache*, *upper respiratory infections*, dan *injection-site ecchymosis* (sama dengan *placebo*, kecuali untuk *injection-site reactions*) (9).

Adalimumab (Humira)

Fully human, high-affinity monoclonal antibody terhadap TNF- α bebas/ *soluble* dan yang terikat pada membran. Adalimumab menyebabkan lisis sel yang mengekspresikan TNF pada permukaannya dengan bantuan komplemen (*in vitro*). Adalimumab telah disetujui penggunaannya pada artritis reumatoid dan pada psoriasis. Pada psoriasis, dosis : 80 mg s.c. pada minggu 1 dan 2, dilanjutkan dengan 40 mg s.c. pada minggu 3 sampai 12.

Indikasi adalimumab (dan alefacept)

1. Pada psoriasis plak kronis *moderate to severe*, usia e" 18 tahun yang memenuhi kriteria berikut:
 - Penyakit tidak dapat dikontrol dengan terapi topikal

- Kegagalan *phototherapy* atau terapi sistemis lainnya mencapai respons klinik adekuat; atau terdapat kontraindikasi penggunaan *phototherapy* atau terapi sistemis lain (misal MTX)
 - Memenuhi kriteria psoriasis plak kronik moderate to severe (lesi plak > 10% *body surface area* (BSA), atau lesi plak d" 10% BSA tetapi mengenai area sensitif atau area yang secara signifikan memengaruhi fungsi harian (telapak tangan, telapak kaki, kepala/leher, atau genitalia).
2. Pada artritis psoriatik *moderate to severe*, usia e" 18 tahun yang memenuhi kriteria berikut:
 - Artritis aktif, minimal dengan pembengkakan 3 persendian dan nyeri 3 persendian
 - Terdapat lesi plak dengan diameter e" 2 cm
 - Artritis dengan distribusi:
 - a. mengenai persendian *distal interphalangeal*
 - b. artritis poliartikuler tanpa nodul rematoid
 - c. artritis mutilans
 - d. artritis asimetrik
 - e. artritis *ankylosing spondylitis-like*
 - Kegagalan terapi *disease-modifying anti-rheumatic drug* (DMARD) mencapai respon klinik adekuat, atau terdapat kontraindikasi terapi DMARD (MTX atau sulfasalazin).

Kontraindikasi Adalimumab

1. Sedang mendapat terapi imunosupresif, TNF blocking agents, atau anakinra (Kineret®, Amgen Inc, Thousand Oaks, CA),
2. Tuberkulosis atau infeksi aktif lainnya,
3. Individu yang belum mendapat tes tuberkulin untuk mendeteksi tuberkulosis laten,
4. Alergi latex karena semprit adalimumab mengandung latex,
5. Sklerosis multipel atau penyakit neurologik *demyelinating* lainnya,
6. Gagal jantung koroner moderate to severe,
7. Ibu hamil atau menyusui.

Efek samping penggunaan pada psoriasis sama dengan *placebo*. Efektivitas dan keamanan jangka panjang pada psoriasis masih dalam penelitian, tetapi risiko infeksi, aktivasi TB, *lupus-like*, dan sindrom *multiple sclerosis-like* tetap harus diwaspadai, seperti halnya pada penggunaan infliximab dan etanercept (10).

Abatacept (CTLA-4 Ig fusion protein)

Merupakan gabungan antara domain eksternal CTLA-4 dengan sekuens rantai berat IgG. CTLA-4 merupakan molekul yang diekspresikan pada permukaan sel T aktif bersamaan dengan ekspresi CD28. Interaksi CD28 dengan B7-1-2 merupakan stimulator kuat bagi aktivasi, proliferasi, produksi sitokin (IL-2, IFN- α , TNF- α , dan GM-CSF), dan kelangsungan hidup sel T. Sebaliknya, interaksi antara CTLA-4 dengan B7-1-2, akan menghasilkan sinyal supresi bagi sel

T. Bahan biologis ini berfungsi mengikat B7-1-2 (CD80 dan CD86), sehingga aktivasi, proliferasi, produksi sitokin sel T terhambat. Selain itu, ekspresi molekul CD40, CD54, MHC II sel keratinosit, dan CD40, CD80, CD86, dan MHC II sel APC dihambat. Semua pengaruh tersebut mengakibatkan aktivitas penyakit berkurang.

Kerja CTLA-4 Ig fusion protein akan lebih baik apabila diberikan bersama dengan antibodi monoklonal anti CD40L. Selain digunakan untuk kasus psoriasis, bahan ini digunakan untuk memperpanjang survival transplantasi organ alogenik (11).

Belatacept (LEA29Y)

Merupakan varian abatacept, yang dikembangkan karena CTLA4Ig (abatacept) sering memberikan efek yang *unpredictable*. Untuk itu, dilakukan substitusi 2 asam amino ke dalam domain CTLA4-fusion protein. Belatacept, memiliki *binding avidity* 10 x lebih besar terhadap CD80 dan CD86 dibandingkan CTLA4Ig. Belatacept efektif sebagai profilaksis terhadap rejeksi transplantasi pada model *nonhuman*. Belatacept, sebagai *investigational selective costimulation blocker*, tidak lebih inferior daripada siklosporin dalam pencegahan rejeksi akut transplantasi ginjal. Selain itu, Belatacept mempertahankan *glomerular filtration rate* dan mengurangi kemungkinan terjadi *chronic allograft nephropathy* (12).

Daclizumab

Humanized monoclonal antibody anti-CD25. Contoh: Zenapax dari Hoffman-La Roche, Inc, Nutley, NJ. Dengan mengikat CD25 pada permukaan sel T aktif, maka interaksi IL-2 dengan CD25 terhambat, sehingga proliferasi dan diferensiasi sel T menjadi sel Th1 efektor dan *memory* terganggu (13).

Basiliximab

Simulect, Novartis Pharmaceuticals Corporation, Basel, Switzerland. Kerjanya serupa dengan Daclizumab. Efek penghambatan proliferasi dan diferensiasi kedua bahan tersebut akan lebih baik apabila dikombinasi dengan *humanized monoclonal antibody anti-IL-12* (13).

ABX-IL-8

Fully human anti-IL-8 monoclonal antibody. Contoh: Abgenix, Inc, Fremont, Calif. Berfungsi menetralkan IL-8, sehingga menghambat kemotaksis sel PMN ke dalam lesi peradangan.

Kerja ABX-IL-8 tidak optimal, karena:

1. penetrasi ABX-IL-8 ke dalam jaringan radang kecil
2. produksi IL-8 oleh sel keratinosit didalam jaringan radang terus berlanjut.
3. Infiltrasi sel PMN dipengaruhi tidak hanya oleh kemokin IL-8, tetapi juga oleh Gro- α yang banyak diekspresikan dalam lesi (14).

Recombinant IL-10

Penggunaan pada kasus psoriasis dimaksudkan sebagai *Immune deviation*, atau *Cytokine switching*, yaitu menekan sekresi sitokin Th1 sehingga terjadi semacam pergeseran atau keseimbangan sitokin Th1/Th2.

Efek *Immune deviation* akan lebih baik lagi apabila pemberiannya dikombinasi dengan *humanized monoclonal antibody anti-IL-12*. (15)

Ustekinumab (CNTO 1275)

Ustekinumab ialah agen biologis baru hasil pengembangan Centocor, Inc. untuk pengobatan psoriasis plak *moderate to severe*. Target ustekinumab ialah IL-12 dan IL-23, protein alami yang penting dalam regulasi sistem imun dan berperan pula dalam *immune-mediated inflammatory disorders*. Interleukin-23 menstimulasi subset sel Th *memory* yaitu sel Th17 untuk melepaskan IL-17, yang merupakan penghubung antara aktivasi dan inflamasi sel T (menginduksi pelepasan IL-1, IL-6, IL-8 dan TNF- α pada lesi psoriasis).

Agen biologis tersebut telah diterima oleh FDA untuk di *reviewed* sebagai agen terapi pasien psoriasis (16). Sebuah *randomized trial* fase 2 menunjukkan ustekinumab sangat efektif dalam pengobatan psoriasis plak *moderate to severe*, dan 2 *trial* fase 3 telah mengonfirmasi hasil fase 2. Hasil yang diperoleh pada 766 pasien (fase 2) dan 1230 pasien (fase 3) dengan psoriasis plak *moderate to severe* mendapatkan pasien yang diobati dengan ustekinumab 45 mg atau 90 mg mencapai minimal 75% perbaikan pada minggu ke 12, dibandingkan plasebo (67% dan 66% versus 3%). Ustekinumab diberikan 1 x/bulan s.c. untuk 2 dosis pertama, dan selanjutnya tiap 12 minggu. *Responders* yang mengikuti seluruh terapi, dapat mempertahankan perbaikan klinis, minimal 76 minggu. Efek samping yang terjadi tidak berbeda dengan plasebo (17).

ABT-874

ABT-874, antibodi monoklonal lain dengan target terhadap IL-12/23 tampak sangat efektif pada pasien psoriasis plak *moderate to severe* (*randomized trial* fase 2) (18).

KESIMPULAN

Pasien psoriasis *moderate to severe*, secara tradisional diobati dengan terapi sistemis atau terapi foto, di antaranya siklosporin, MTX, retinoids, ultraviolet A dan psoralen (PUVA), dan ultraviolet B (UVB). Pengobatan tersebut sering tidak memenuhi harapan pasien dan dokter karena adanya efek samping signifikan (toksisitas organ, kanker kulit, kurangnya efikasi yang berlangsung lama, dan skedul pemberian obat yang tidak mudah).

Keterbatasan terapi tradisional dan pemahaman yang meningkat mengenai dasar imunologis psoriasis telah menghasilkan penemuan dan penggunaan agen biologis. Agen baru tersebut memberikan keuntungan klinis bagi pasien

yang tidak dapat menoleransi atau obat tradisional tersebut kontraindikasi. Hasil *clinical trials* awal menunjukkan agen biologik memberikan *high response rates* dan mengurangi *collateral organ toxicity* dan efek samping yang sering timbul pada terapi immunosupresif sebelumnya. Walaupun agen biologis menunjukkan kelebihan dibandingkan obat immunosupresif terdahulu, pemberian agen biologis memerlukan beberapa pertimbangan, di antaranya.

1. Harga agen biologis,
2. Biaya pemeriksaan laboratorium untuk memonitor efek samping,
3. Potensi aktivasi infeksi laten, terutama agen biologis dengan target TNF- α (etanercept, infliximab,

adalimumab), dan agen biologis yang mengakibatkan sitotoksis sel T memory (alefacept),

4. Potensi efek yang tidak diinginkan seperti demyelinating diseases,
5. Keamanan pemakaian jangka panjang (efalizumab yang telah disetujui FDA kemudian ditarik dari peredaran karena efek samping fatal),

Terapi biologis merupakan langkah maju dalam terapi psoriasis plakat *moderate to severe*, namun kemajuan tersebut bukanlah pencapaian akhir karena belum mencapai terapi kausal psoriasis.

DAFTAR KEPUSTAKAAN

1. Kruger JG. *The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents*. Continuing Medical Education. J Am Acad Dermatol 2002;46:1-23.
2. Gordon KB, West DT. *Biologic therapy in psoriasis*. In: S. Wolverton, ed. Comprehensive Dermatologic Drug Therapy. Philadelphia, PA: WB Saunders Co;2001:928-942
3. Pariser DM. *Treating Psoriasis Patients with biologic agents*. Improved outcomes with new biologic agents are prompting physicians to intergrate them into therapy for psoriasis patients. MANAGE CARE, 2003.
4. Winhoven SM. and Griffiths CEM. *Biologics for Psoriasis*. The Dermatology Centre, The University of Manchester, Hope Hospital, Manchester, UK, 2005.
5. Vaishnav AK, Ticho B. *Alefacept is efficacious in a broadspectrum of patients with psoriasis, including those with severe disease*. Presented at the 61st Annual Meeting of the American Academy of Dermatology; March 21-26, 2003; San Fransisco.
6. Cather JC, Cather JC, and Menter A. *Modulating T cell responses for the treatment of psoriasis: a focus on efalizumab*. Expert Opin Biol Ther 2003;3(2): 361-370
7. Hitt E. *Efalizumab withdrawn from US market*. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/590862?src=mp&spon=33&uac=91557DY>. (Cited 2009 April 15).
8. Gottlieb AB, Li S, Evans R, et al. *Infliximab in the treatment of psoriasis: Results from the first 10 weeks of the phase II trial*. Presented at the 61st Annual Meeting of the American Academy of Dermatology; March 21-26, 2003; San Fransisco.
9. Leonardi C, Gottlieb AB, Zitnik R, et al. *Efficacy and safety of ENBREL., (etanercept) in patients with psoriasis: Results of phase III study*. Presented at International Investigative Dermatology 2003; April 30-May 4, 2003; Miami Beach.
10. Gordon KB, Blum RR, Papp KA, et al. *Efficacy and Safety of Adalimumab Treatment in Patients with moderate to severe Psoriasis: A Double-Blind, Randomized Clinical Trial*. Psoriasis Forum, Summer 2007;13(1):4-11
11. Emery P, Davis Jr JC, Klareskog L, Westhovens R. *Selective Costimulatory Modulators: Addressing Unmet Needs in Rheumatoid Arthritis management*. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/496108> 13. (Cited 2008 December 14)
12. Vincenti F. *Costimulation blockade-what will the future bring?*. Nephrol Dial Transpl 2007;22(5):1293-1296.
13. Walsh SRA, Shear NH. *Psoriasis and the new biologic agents: interrupting a T-AP dance*. CMAJ • June 22, 2004; 170 (13):1933-1941
14. Feldman SR. *What's New in Psoriasis Treatment ?*. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/412777>. (Cited 2008 January 18).
15. Sterry KAW, Volk HD. *Interleukin-10 Therapy-Review of a New Approach*. Pharmacol Rev 2003;55:241-269
16. Papp KA, 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)*. The Lancet 2008;371(9625):1675-1684.
17. Schmidt, C. *Ustekinumab poised to enter the psoriasis market*. Nat Biotechnol 2008; 26:1317
18. Kimball, AB, 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.