

Leczenie biologiczne w chorobie Leśniowskiego-Crohna – charakterystyka ustekinumabu

Biologics in Crohn's disease – characteristics of ustekinumab

Katarzyna Pawlak, Rafał Rudzik, Michał Lewiński, Sandra Majcher,
Sylwia Słuczana-Głabowska

Katedra Fizjologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

Streszczenie

Choroba Leśniowskiego-Crohna (CD-*Crohn's disease*), jako jedna z nieswoistych chorób zapalnych jelit, występuje przede wszystkim w krajach wysoko rozwiniętych Europy Zachodniej i Ameryki Północnej. Chorują głównie osoby między 15-25 rokiem życia, z niewielką przewagą płci żeńskiej. Do grupy najczęściej stosowanych leków w tej chorobie zaliczyć można aminosalicylany oraz leki o działaniu immunosupresyjnym takie jak: glikokortykosteroidy, analogi puryn oraz metotreksat. W ciągu ostatniej dekady postęp w leczeniu CD dotyczył przede wszystkim nowej grupy leków tzn. leków biologicznych. W związku z dobrą odpowiedzią na niektóre z nich np. infliksimab i adalimumab, zaczęto poszukiwać kolejnych leków, także w grupie inhibitorów integryny, do których zaliczyć można ustekinumab. Z uwagi na dobrą odpowiedź na leczenie, bezpieczeństwo i poznaną farmakokinetykę ustekinumabu w grupie pacjentów z łuszczycą, prowadzono liczne badania nad jego skutecznością u chorych z CD. Poniższy artykuł jest przeglądem prac dotyczących skuteczności, bezpieczeństwa ustekinumabu oraz działań niepożądanych występujących podczas terapii u pacjentów z CD. (*Farm Współ 2017; 10: 78-83*)

Słowa kluczowe: choroba Leśniowskiego-Crohna, leki biologiczne, ustekinumab

Summary

Crohn's disease (CD-*Crohn's disease*), one of the non-specific inflammatory bowel disease, occurs mainly in highly developed countries of Western Europe and North America. Most of patients are between 15-25 years old, predominantly women. The group of most commonly used drugs include glucocorticosteroids, aminosalicylates and immunosuppressants (purine analogs, and methotrexate). In the last decade, advances in the treatment of CD focused primarily on biological drugs. Encouraged by good response to infliximab and adalimumab, the researchers began to search for new drugs, including the integrin inhibitors, one of which is ustekinumab. Due to its good response to treatment, safety, and the acquired pharmacokinetics in patients with psoriasis, numerous studies on its effectiveness in patients with CD have been conducted. The following article is a review research on the efficacy and safety of ustekinumab and adverse events occurring during therapy in patients with CD. (*Farm Współ 2017; 10: 78-83*)

Keywords: Crohn's disease, biologics, ustekinumab

Wstęp

Choroba Leśniowskiego-Crohna (CD) zaliczana jest do nieswoistych chorób zapalnych jelit (IBD – *inflammatory bowel disease*). Dokładna przyczyna rozwoju choroby nie jest znana. W patomechanizmie

CD istotną rolę odgrywają czynniki genetyczne (mutacje genu NOD2), mikroflora jelitowa danego osobnika oraz odpowiedź immunologiczna ściany przewodu pokarmowego [1]. Choroba Leśniowskiego-Crohna cechuje się okresami zaostrzeń i remisji, a procesem

chorobowym może być objęty każdy odcinek przewodu pokarmowego. W leczeniu stosuje się przede wszystkim aminosalicylany, leki immunosupresyjne takie jak: glikokortykosteroidy, analogi puryn oraz metotrexat. W ciągu ostatnich lat główny postęp w leczeniu CD dotyczył grupy leków biologicznych będących przeciwciałami skierowanymi przeciwko czynnikowi martwicy nowotworów typu α (*TNF- α -tumor necrosis factor- α*). Leki te stanowiły dobrą alternatywę dla średniej i ciężkiej postaci choroby. Jednak u 20% pacjentów obserwowano brak odpowiedzi na leczenie, a u około 30% możliwość jej utraty w trakcie terapii [2].

Ogólne zrozumienie patomechanizmów oraz patogenyzy CD, występowanie braku odpowiedzi na leczenie bądź jej utrata skłoniły do poszukiwania innych leków biologicznych, dających więcej możliwości terapeutycznych.

Leki biologiczne będące przeciwciałami skierowanymi przeciwko TNF- α

Przez ostatnie dekady infliximab i adalimumab były głównymi lekami z tej grupy stosowanymi w nieswoistych chorobach zapalnych jelit. W wielu badaniach dowiedziono ich skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania w leczeniu średniego i ciężkiego stopnia zaawansowania choroby Leśniowskiego-Crohna. Przedstawiono także mniejszą częstość zaostrzeń oraz zmniejszoną ilość groźnych powikłań wymagających interwencji chirurgicznych w czasie takich terapii [3,4].

W dwóch wieloośrodkowych badaniach fazy III z randomizacją, podwójnie ślepą próbą wykazano wysoką skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania certolizumabu w średniej i ciężkiej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna, ze wskaźnikiem aktywności choroby CDAI (*Crohn's Disease Activity Index*) od 220 do 450 punktów [5,6]. Pacjenci, którzy ukończyli te badania mogli przejść do kolejnego etapu badań, w którym kontynuowano podaż leku w ciągu kolejnych 7 lat. W tej grupie pacjentów obserwowano także dobrą tolerancję leczenia, a u niektórych obecność trwałej remisji [7].

Sandborn i wsp. w innym badaniu opisywali dobrą skuteczność, bezpieczeństwo, endoskopową remisję oraz lepszą jakość życia podczas stosowania golimumabu u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Wykazano również większą skuteczność tego leku podawanego drogą podskórną w porównaniu z dożylną [8]. Nie opublikowano do tej pory badań na temat stosowania golimumabu w CD.

Inhibitory integryny

Odrębną grupę leków biologicznych stanowią inhibitory integryny, które również coraz szerzej stosowane są w nieswoistych chorobach zapalnych jelit. Zaliczamy do nich m.in. natalizumab, vedolizumab oraz ustekinumab. Powstało wiele badań dowodzących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tych leków w chorobie Leśniowskiego-Crohna [9-11].

Mechanizm działania inhibitorów integryny opiera się na zapobieganiu adhezji i przenikania leukocytów przez śródbłonek naczyniowy do zmienionej zapalnie tkanki śródmiąższowej, ograniczając i wyciszając proces zapalny [12].

Natalizumab to ludzkie rekombinowane przeciwciało przeciwko integrynie $\alpha 4$, które jest selektywnym inhibitorem molekuł adhezyjnych niezbędnych w reakcji przylegania leukocytów do śródbłonka naczyń. Tym samym lek ten hamuje przechodzenie leukocytów poza naczynie krwionośne. Ogranicza proces zapalny w miejscu objętym chorobą oraz hamuje dalszą rekrutację komórek do zmienionej zapalnie tkanki. Prowadzono liczne badania, które dowodziły skuteczności natalizumabu w chorobie Leśniowskiego-Crohna, jednak z uwagi na zwiększone ryzyko wystąpienia leukoencefalopatii wielogniskowej (*PML-progressive multifocal leukoencephalopathy*) znacznie ograniczono jego stosowanie [9,13].

Vedolizumab to kolejny lek z grupy inhibitorów integryny. Jest antagonistą $\alpha 4\beta 7$ integryny i był oceniany pod względem skuteczności, bezpieczeństwa stosowania w badaniach u pacjentów ze średnią i ciężką postacią choroby Leśniowskiego-Crohna. W badaniach tych brali udział pacjenci, którzy mieli nawrót choroby, nie odpowiadali lub nie tolerowali leków będących przeciwciałami skierowanymi przeciwko TNF α , a także u chorych z steroidoopornością bądź steroidozależnością. Obserwowano dobrą skuteczność i korzystny profil bezpieczeństwa podczas leczenia pacjentów vedolizumabem. Z najczęściej występujących działań niepożądanych wymieniono infekcje górnych dróg oddechowych, układu moczowego, dolegliwości bólowe brzucha, nudności, gorączkę oraz bóle głowy. W przeciwieństwie do natalizumabu, nie udokumentowano do tej pory występowania PML u pacjentów stosujących vedolizumab [10,14].

Jednym z kluczowych elementów odporności nabytej jest różnicowanie naiwnych limfocytów T CD4+ do różnych populacji limfocytów pomocniczych Th1, Th2, Th17 oraz limfocytów regulatorowych.

W związku z tym, że zaburzenia jakościowe i ilościowe wyżej wymienionych komórek mogą doprowadzić do rozwoju przewlekłego procesu zapalnego oraz auto-agresji, a następnie do rozwoju chorób autoimmunologicznych takich jak CD, łuszczyca czy łuszczycowe zapalenie stawów [15], stworzono lek należący do grupy inhibitorów integryn, który wiąże się swoiście z podjednostką p40 interleukiny 12 i 23 (IL-12, IL-23). W ten sposób zapobiega interakcji wymienionych interleukin z powierzchniowymi receptorami limfocytów T oraz NK (IL-12Rβ1), uniemożliwiając sygnalizację, aktywację oraz produkcję cytokin prozapalnych takich jak: INFγ, IL-17A, IL-17F i IL-22. Lek ten nazwano – ustekinumab [16,17].

Charakterystyka ustekinumabu

Ustekinumab jest ludzkim przeciwciałem klasy IgG1. Pierwsze dane na temat właściwości farmakokinetycznych ustekinumabu przedstawiono w badaniach prowadzonych w grupie pacjentów z łuszczycą plackowatą. Wykazano w nich, że efekt działania tego leku i ustępowanie objawów klinicznych choroby jest wprost proporcjonalne do zastosowanej dawki oraz, że czas półtrwania wynosi średnio 3 tygodnie [18]. W innych badaniach u pacjentów z łuszczycą oceniano klirens ustekinumabu, a także czynniki mogące mieć na niego wpływ. Wykazano, że wielkość masy ciała, współistniejąca cukrzyca, a także ewentualne pojawienie się przeciwciał przeciwko ustekinumabowi mają wpływ na wielkość klirensu tego leku [19]. Zbadano również, że wiele z powszechnie stosowanych leków, wśród których znalazły się m.in. omeprazol i amoksylicyna, nie ma znaczącego wpływu na klirens ustekinumabu [20]. Droga metabolizmu ustekinumabu nie została jeszcze dokładnie poznana. Nie ma także danych na temat stosowania ustekinumabu w grupach pacjentów z dysfunkcją wątroby czy nerek.

Ustekinumab został zakwalifikowany do leków grupy B dopuszczanych w ciąży, jednak głównie w oparciu o badania prowadzone wśród zwierząt. Nie obserwowano wrodzonych wad rozwojowych, zaś częstotliwość spontanicznych poronień była porównywalna do populacji ogólnej. Jednak z uwagi na zbyt małą liczbę danych nie zaleca się stosowania ustekinumabu w ciąży, zaś kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie i przez minimum 15 tygodni po zakończeniu jego stosowania. W związku z możliwością wystąpienia działań niepożądanych nie zaleca się również

przyjmowania tego leku podczas karmienia. Należy indywidualnie rozważyć przewagę korzyści ze stosowania leku u matki nad korzyściami wynikającymi z karmienia piersią [21].

Skuteczność ustekinumabu w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna

Na świecie prowadzono liczne badania nad skutecznością tego leku. Większość z nich dotyczyła pacjentów ze średnią i ciężką postacią CD, o różnym wcześniejszym profilu leczenia. Głównym wskaźnikiem, do którego odnoszono się przy ocenie stopnia zaawansowania choroby był CDAI, na podstawie którego, kwalifikowano głównie pacjentów z 220-450 punktami. Spośród dużej grupy badań przedstawiono poniżej kilka najbardziej istotnych.

W latach 2004-2006 trwało badanie fazy IIa z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, w którym łącznie brało udział 131 pacjentów ze średnią i ciężką postacią CD. Chorych podzielono na grupy, które równocześnie otrzymywały ustekinumab lub *placebo* w różnych dawkach (90mg/dobę bądź 4,5mg/kg masy ciała/dobę), podskórnie lub dożylnie, jednorazowo w wyznaczonych tygodniach. Celem oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowanego leku pacjentów obserwowano przez 28 tygodni po zakończeniu podawania ustekinumabu. W trakcie całego badania nie obserwowano istotnych działań niepożądanych. Zaobserwowano, że lek był dobrze tolerowany we wszystkich grupach badanych. W długoterminowej obserwacji działania niepożądane nie różniły się od tych, które pojawiały się w czasie podawania leku. Ustekinumab powodował kliniczną poprawę u pacjentów z CD, szczególnie w grupie po wcześniejszym leczeniu infliksimabem [22].

W kolejnym randomizowanym badaniu fazy IIb z grupą kontrolną, w której pacjenci otrzymywali *placebo*, badano ustekinumab wśród 526 pacjentów, u których leczenie przeciwciałami skierowanymi przeciwko TNFα nie powodowało poprawy klinicznej. W trakcie fazy indukcji badania, trwającej 8 tygodni, ustekinumab lub *placebo* podawano w dawkach od 1, poprzez 3 do 6 mg/kg masy ciała/dobę, dożylnie, jednorazowo w określonym tygodniu, w zależności od tego, do której grupy pacjent został przydzielony. W fazie podtrzymującej leczenie, która trwała 28 tygodni, chorym podawano ustekinumab lub *placebo* w jednorazowej dawce 90mg/dobę, podskórnie w wyznaczonych tygodniach. Z poważniejszych działań niepożądanych

obserwowano jeden przypadek wystąpienia raka podstawnkomórkowego skóry u pacjenta otrzymującego ustekinumab w dawce 1mg/kg masy ciała dożylnie. Obserwowano znacząco poprawę kliniczną ocenianą na podstawie indeksu aktywności choroby CDAI u pacjentów, którzy wcześniej nie odpowiedzieli na leczenie przeciwciałami anti-TNF α w porównaniu do tych, którzy otrzymywali *placebo* [11].

W związku z obiecującymi wynikami badań fazy II kontynuowano prace w trzech badaniach klinicznych fazy III o nazwach UNITI-1, UNITI-2 oraz IM-UNITI. W badaniach UNITI-1 brało udział 741 pacjentów, u których stosowanie antagonistów TNF- α nie wywoływało poprawy klinicznej, bądź występowała u nich nietolerancja przynajmniej jednego leku z tej grupy. Zarówno *placebo* jak i ustekinumab podawano w formie dożylniej, jednorazowo, dostosowując dawkę ustekinumabu do masy ciała oraz w tzn. „sztywnej” dawce 130 mg/dobę. Odpowiedź kliniczną oceniano w 6 i 8 tygodniu leczenia, po czym ewentualnie kwalifikowano pacjentów do kolejnego badania IM-UNITI. U chorych, którzy nie zakwalifikowali się do dalszego leczenia prowadzono 20-tygodniową obserwację po odstawieniu leku. Wykazano, że skuteczność ustekinumabu podawanego w dwóch dawkach (130 mg/dobę oraz 6 mg/kg masy ciała na dobę) u pacjentów nietolerujących lub nieodpowiadających na leczenie przeciwciałami skierowanymi przeciwko TNF- α , była zbliżona i powodowała znaczną poprawę kliniczną w porównaniu do grupy pacjentów otrzymujących *placebo* [23].

UNITI-2 było kolejnym badaniem fazy III z grupą 628 pacjentów, którzy wcześniej nie odpowiedzieli na leczenie glikokortykosteroidami lub immunomodulatorami, a także nie byli leczeni przeciwciałami skierowanymi przeciwko TNF α . Dawki zarówno *placebo*, jak i ustekinumabu były takie same jak te, które zastosowano w badaniu UNITI-1 i ocena przebiegała w takich samych odstępach czasu. W tym badaniu, poprawa kliniczna u pacjentów otrzymujących ustekinumab była znaczna w porównaniu do tych, którzy otrzymywali *placebo* [24].

Pacjenci, którzy wykazywali znaczną poprawę kliniczną na leczenie w badaniach UNITI-1 oraz UNITI-2 zostali włączeni do badania IM-UNITI z tzw. oceną długoterminową. Zrandomizowano 397 chorych do trzech grup o różnym profilu leczenia ustekinumabem lub *placebo* w formie podskórnej. W badaniu oceniano kliniczną odpowiedź na zastosowane leczenie oraz

obecność remisji, uwzględniając pacjentów nietolerujących/opornych na leczenie przeciwciałami anti-TNF α oraz tych, u których nie zaobserwowano poprawy po wcześniejszym leczeniu glikokortykosteroidami. Ostatecznie wykazano znacznie większą efektywność leczenia w grupie pacjentów otrzymujących ustekinumab, niezależnie od dawki, w porównaniu do tych, którzy otrzymywali *placebo*. Warto zaznaczyć, iż obserwacje pacjentów po zakończeniu leczenia zaplanowano na 4 lata [25].

Ustekinumab a przetoki

Battat i wsp. prowadzili badanie w grupie 62 pacjentów z dodatnim wywiadem w kierunku aktualnie lub w przeszłości występujących przetok. Po 6 miesiącach od włączenia leczenia, u 66% pacjentów zaobserwowano zmniejszenie liczby drożnych przetok o połowę, natomiast u 33% obserwowano zamknięcie się przetok. Należy podkreślić, że była to grupa chorych, u których stwierdzono oporność na leki z grupy anti-TNF. Jednak nadal w chwili obecnej jest jeszcze zbyt mała liczba danych na temat skuteczności ustekinumabu w gojeniu się przetok i prace związane z tym problemem wciąż trwają [26].

Działania niepożądane w przebiegu leczenia ustekinumabem

Jak wynika z badań prowadzonych podczas terapii ustekinumabem, obserwowano pojedyncze działania niepożądane takie jak bóle głowy, stawów czy infekcje nosogardła. Poważne infekcje dotyczące układu moczowego, przewodu pokarmowego czy powikłania ropne wystąpiły w niewielu przypadkach. W badaniu podtrzymującym zgłoszono jeden przypadek raka podstawnkomórkowego skóry. Z kolei nie zgłaszano działań niepożądanych pod postacią zdarzeń naczyniowo-sercowych, gruźlicy czy ciężkich infekcji oportunistycznych. Nie odnotowano również przypadków zgonu [11,27].

Wnioski

Leki biologiczne hamujące działanie IL-12/IL-23 takie jak ustekinumab mogą stać się jedną z głównych terapii w przypadkach oporności na inne leczenie w chorobie Leśniowskiego-Crohna. Badania fazy II dowiodły dużej skuteczności ustekinumabu w porównaniu z *placebo*, także u pacjentów mających wcześniejsze doświadczenia z terapią przeciwciałami skierowanymi przeciwko TNF α . W badaniach fazy III

obserwowano znaczną poprawę kliniczną u pacjentów z CD przyjmujących ustekinumab w porównaniu do tych, którzy otrzymywali *placebo*. Badania trwają do chwili obecnej. Na podstawie wielu prac można wnioskować, iż ustekinumab jest lekiem o dobrym profilu bezpieczeństwa i skuteczności, a korzyści z jego stosowania być może będą odnosić się także do pacjentów z problematycznymi w leczeniu przetokami.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Katarzyna Pawlak
Katedra Fizjologii Pomorskiego
Uniwersytet Medyczny w Szczecinie
ul. Powstańców Wielkopolskich 72; 70-111 Szczecin
☎ (+48 91) 466 16 01
✉ pawand@poczta.onet.pl

Piśmiennictwo

- Schirbel A, Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: established and evolving considerations on its etiopathogenesis and therapy. *J Dig Dis.* 2010;11:266-76.
- Ben-Horin S. Loss of response to anti-tumor necrosis factors: what is the next step? *Dig Dis.* 2014;32:384-8.
- Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541-9.
- Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology.* 2007;132:52-65.
- Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2007;357:228-38.
- Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2007;357:239-50.
- Sandborn WJ, Lee SD, Randall C, et al. Long-term safety and efficacy of certolizumab pegol in the treatment of Crohn's disease: 7-year results from the PRECISE 3 study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40:903-16.
- Rutgeerts P, Feagan BG, Marano CW, et al. Randomised clinical trial: a *placebo*-controlled study of intravenous golimumab induction therapy for ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42:504-14.
- Sandborn WJ, Colombel JF, Enns R, et al. Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2005;353:1912-25.
- Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2013;369:711-21.
- Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2012;367:1519-28.
- Akiho H, Yokoyama A, Abe S, et al. Promising biological therapies for ulcerative colitis: A review of the literature. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2015;6:219-27.
- Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med.* 2012;366:1870-80.
- Cherry LN, Yunker NS, Lambert ER, et al. Vedolizumab: an $\alpha 4\beta 7$ integrin antagonist for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Therap Adv in Chron Dis.* 2015;6:224-33.
- Geremia A, Arancibia-Carcamo CV, Fleming MP, et al. IL-23-responsive innate lymphoid cells are increased in inflammatory bowel disease. *J Exp Med.* 2011;208:1127-33.
- Benson JM, Sachs CW, Treacy G, et al. Therapeutic targeting of the IL-12/23 pathways: generation and characterization of ustekinumab. *Nat Biotech.* 2011;29:615-24.
- Parham C, Chirica M, Timans J, et al. A receptor for the heterodimeric cytokine IL-23 is composed of IL-12 Rbeta1 and a novel cytokine receptor subunit, IL-23. *R J Immunol.* 2002;168:5699-708.
- Croxtall JD. Ustekinumab: a review of its use in the management of moderate to severe plaque psoriasis. *Drugs.* 2011;71:1733-53.
- Zhu Y, Hu C, Lu M, et al. Population pharmacokinetic modeling of ustekinumab, a human monoclonal antibody targeting IL-12/23p40, in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Clin Pharmacol.* 2009;49:162-75.
- Zhou H, Davis HM. Risk-based strategy for the assessment of pharmacokinetic drug-drug interactions for therapeutic monoclonal antibodies. *Drug Discov Today.* 2009;14:891-8.
- Fotiadiou C, Lazaridou E, Sotiriou E, et al. Spontaneous abortion during ustekinumab therapy. *J Dermatol Case Rep.* 2012;6:105-7.

22. Sandborn WJ, Feagan BG, Fedorak RN, et al. A randomized trial of Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2008;135:1130-41.
23. Sandborn WJ, Gasink C, Blank M, et al. O-001 a multicenter, double-blind, *placebo*-controlled phase3 study of ustekinumab, a human IL-12/23P40 mAB, in moderate-severity Crohn's disease refractory to anti-TFN alpha: UNITI-1. *Inflamm Bow Dis*. 2016;22.
24. Feagan B, Gasink C, Lang Y, et al. OP054-LB4 A multicenter, double-blind, *placebo*-controlled Ph3 study of ustekinumab, a human monoclonal antibody to IL-12/23p40, in patients with moderately-severely active Crohn's disease who are naïve or not refractory to anti-TNFa: UNITI-2. *United European Gastroenterol J*. 2015;3:2.
25. Sandborn W, Feagan BG, Gasink C, et al. 768 A phase 3 randomized, multicenter, double-blind, *placebo*-controlled study of ustekinumab maintenance therapy in moderate-severe Crohn's disease patients: results from IM-UNITI. *Gastroenterology*. 2016;150:S157-S158.
26. Battat R, Bessissow T, Strohl M, et al. Ustekinumab for the treatment of perianal fistulas in patients with Crohn's disease. 2017 *Ecco*.
27. 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. *Br J Dermatol*. 2013;168:844-54.