

Etanercept v liečbe psoriázy a psoriatickej artritídy – krátkodobá aj dlhodobá účinnosť odporúčaných dávok preukázaná rozsiahlymi klinickými štúdiami a v prostredí klinickej praxe za posledných 15 rokov

Etanercept Treatment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis – Short-term and Long-term Efficacy of Recommended Doses Demonstrated by Extensive Clinical Trials and Real Clinical Practices for the Past 15 Years.

Péč, J.

Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave

korešpondencia: jpec@jfm.uniba.sk

Súhrn

Psoriáza ako jedna z najčastejších dermatóz púta stále pozornosť odbornej aj laickej verejnosti. Vzhľadom k chronickému priebehu a vysokému podielu ťažkých foriem patrí psoriáza k farmakoeconomicky náročnému ochoreniu významne ovplyvňujúcemu kvalitu života pacientov. Vo všeobecnosti sa liečba psoriázy rozdeľuje na lokálnu, fototerapiu, systémovú nebiologickú a biologickú liečbu. Biologická liečba, ako cieľená liečebná stratégia, je indikovaná u pacientov so stredne ťažkou a ťažkou formou ochorenia. Etanercept bol prvý TNF- α inhibítor, ktorý po svojom schválení na liečbu psoriázy a psoriatickej artritídy pred viac ako 15 rokmi účinne redukuje príznaky, symptómy, aktivitu ochorenia, zdravotné postihnutie a zlepšil HR-QOL. Bezpečnostný profil etanerceptu bol počas krátkodobej aj dlhodobej liečby v súlade s údajmi, ktoré sú uvedené v súhrne charakteristických vlastností lieku. Nežiaduce účinky boli predvídateľné a zvláduteľného charakteru.

Kľúčové slová: etanercept, psoriáza dospelých, psoriáza detí, benefit, kvalita života, znášanlivosť, protilátky

Abstract

Psoriasis is one of the most common dermatoses that still raise the attention of both the general public as well as experts. A recent global evaluation of the effect of psoriasis on the quality of life has shown that it ranks behind depression, heart disease, hypertension, and rheumatoid arthritis.

In view of its chronic course and high proportion of severe forms, psoriasis belongs to pharmacoeconomically demanding diseases.

Generally speaking, the psoriasis treatment is divided into the following categories: topical, phototherapeutic, systemic non-biological and biological. The biological treatment, such as the targeted treatment strategy, is recommended for the patients suffering from the moderate form up to the severe form of the disease.

Etanercept was the first TNF- α inhibitor, which after its approval for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis more than 15 years ago, effectively reduced the signs, symptoms, disease activity and disability while simultaneously improving HR-QOL.

The safety profile of etanercept was conducted over both the short-term and long-term treatment timetable and in accordance with the information contained in the summary of the product characteristics. The side effects had predictable and manageable characteristics.

Key words: etanercept, psoriasis of adult age, psoriasis of child age, benefit, quality of life, tolerability, antibody

Psoriáza patrí medzi najčastejšie kožné choroby, postihuje približne 2 – 5 % európskej populácie. Morbidita sa líši podľa geografických a etnických podmienok. Najviac postihuje ľudí bielej, žltej, čiernej rasy a u červenej rasy (Indiáni, Eskymáci) sa prakticky nevyskytuje. Až na výnimky (erythrodermia, generalizovaná pustulózná psoriáza) nepatrí psoriáza k život

ohrozujúcim ochoreniam. Je však psychosomaticky, sociálne i ekonomicky hendikepujúca. Jeden zo štyroch pacientov trpí stredne ťažkou, až ťažkou formou psoriázy. Postihuje rovnako mužskú i ženskú populáciu. U 20 – 30 % pacientov postihuje aj kĺby. Psoriáza sa tiež spája s vysokým výskytom komorbidít. Pacienti so psoriázou majú zvýšené riziko vzniku

infarktu myokardu, obezity, hypertenzie a diabetes mellitus II. typu. So závažnosťou psoriázy výskyt komorbidít narastá, vrátane hypertenzie, obezity, depresie, úzkosti a zneužívania liekov. Štatisticky sa dožívajú o 4 – 5 rokov menej ako bežná populácia. Základnou patofyziologickou zmenou psoriázy je výrazné urýchlenie delenia buniek pokožky, a to z 28 na 4 dni, pričom objem pokožky sa zväčší 4 – 6 krát. Klinický obraz psoriázy sa môže líšiť medzi jednotlivými pacientmi. Najčastejšou formou je chronická ložisková psoriáza, *psoriasis vulgaris* (v anglosaskej literatúre „*plaque psoriasis*“) a vyskytuje sa u 80 % psoriatikov. Typicky postihuje lakty v 70 %, kolená v 50 % a kapilícium v 35 %. Medzi ďalšie formy patrí: *psoriasis guttata* (*punctata*), *psoriasis pustulosa generalisata* (Zumbusch), *psoriasis pustulosa palmoplantaris* (Barber), psoriatická erythrodermia – 3 %, *psoriasis inversa*, *psoriasis capilitii et unguum*, psoriatická artropatia, psoriáza u detí. Všeobecne býva priebeh chronicky stacionárny alebo akútne exantematický. Typické je striedanie období remisí s obdobím exacerbácie, najmä sezónnej. Liečba psoriázy závisí od rozsahu postihnutia. Lokálnou liečbou možno zvládnuť väčšinu prípadov s ľahkou a lokalizovanou formou ochorenia. U niektorých stredne ťažkých a predovšetkým ťažkých foriem má lokálna liečba doplnkový charakter. Ak je rozsah postihnutia väčší ako 10 % povrchu tela, napriek lokálnej liečbe psoriázy je indikovaná celková liečba. Fototerapia má dôležité postavenie pri liečbe psoriázy, využíva liečivé vlastnosti svetla. Systémové lieky sa v dermatológii využívajú od začiatku 70-tych rokov minulého storočia. Každý prípravok pritom zasahuje do patogenetického procesu odlišným mechanizmom. Systémová liečba je určená na dlhodobú liečbu závažných foriem ochorenia, nereagujúcich na predchádzajúcu liečbu. Vzhľadom na nežiaduce účinky systémových liekov s ohľadom na chronicitu ochorenia je potrebné individuálne zvažovať pomer rizík k benefitom. Navyše schopnosť týchto liekov, označovaných ako lieky modifikujúce aktivitu reumatických chorôb (DMARDs – „*diseases modifying antirheumatic drugs*“), spomaliť, či zastaviť štrukturálnu progresiu zápalového kĺbového procesu je rozdielna, a to aj vrátane metotrexátu. Keď v roku 1984 Köhler a Milstein dostali Nobelovu cenu za vynález biologickej liečby, znamenalo to revolúciu v liečbe mnohých zápalových ako aj autoimunitných ochorení [1, 2]. Biologická liečba alebo modifikátory biologickej odpovede sú vysokomolekulové bielkoviny alebo polypeptidy vyrábané metódou génového inžinierstva. V súčasnosti predstavujú cieľnú liečbu, ktorou sa ovplyvňujú špecifické bielkoviny – cytokíny, zúčastňujúce sa patogenézy vybraných zápalových chorôb. Vysoká selektivita biologík sa okrem terapeutického účinku odráža aj v lepšej tolerancii liečby a umožňuje ich dlhodobé podávanie a kontinuálnu kontrolu prejavov psoriázy. Zvýšené hladiny tumor nekrotizujúceho faktoru (TNF) sa nachádzajú v synovii a v psoriatických ložiskách u pacientov s psoriatickou artritídou. U pacientov s ložiskovou psoriázou

vedie infiltrácia zápalovými bunkami vrátane T-lymfocytov k zvýšeniu hodnôt TNF v psoriatickej lézii v porovnaní s hodnotami v nepostihnutej koži. Pri liečbe psoriázy anti-TNF lieky väzbou na TNF zabraňuje proliferácii keratocytov. Používajú sa na liečbu pacientov so stredne ťažkou až ťažkou psoriázou, ktorá spĺňa objektívne kritériá závažnosti ochorenia. Pacienti musia mať postihnutých minimálne 10 % povrchu kože a PASI skóre (*Psoriasis Area and Severity Index* – odzrkadľuje množstvo šupín, intenzitu zápalu a infiltrácie kože a rozsah jej postihnutého povrchu) vyššie ako 10. Pre liečbu biologikami sú indikovaní aj pacienti, ktorí nereagujú na konvenčnú liečbu, majú kontraindikácie alebo neznášajú ostatnú systémovú terapiu, alebo u nich zlyhala.

Etanercept

Etanercept je ľudský proteín zložený z receptora p75 tumor nekrotizujúceho faktoru a Fc fragmentu, vyrábaný technológiou rekombinantnej DNA v cicavcom translačnom systéme ovárií čínskeho škrečka (CHO). Etanercept je dimér chimérického proteínu pripraveného metódou genetického inžinierstva pripojením extracelulárneho ligandy-viažúceho fragmentu receptora-2 pre ľudský tumor nekrotizujúci faktor (TNFR 2/p 75) ku Fc fragmentu ľudského IgG1. Tento Fc fragment obsahuje väzbovú CH2 a CH3 oblasť, ale nie CH1 oblasť IgG1. Etanercept sa skladá z 934 aminokyselín a má relatívnu molekulovú hmotnosť približne 150 kilodaltonov. Účinnosť je určovaná meraním schopnosti etanerceptu neutralizovať inhibíciu rastu buniek A375 sprostredkovanú TNF α . Špecifická aktivita etanerceptu je 1,7 x 10⁶ jednotiek/mg. Etanercept nevyvoláva aktiváciu komplementu tak, ako monoklonálne protilátky anti-TNF-alfa, t.j. má nižší potenciál k lýze špecifických granulómov (ako je napr. TBC granulóm). Plazmatické hladiny etanerceptu boli stanovené ELISA metódou, ktorá umožňuje detegovať ELISA - reaktívne degradačné produkty rovnako ako aj materskú látku. Etanercept sa pomaly absorbuje z miesta podania subkutánnej injekcie, maximálnu koncentráciu dosahuje približne 48 hodín po podaní jednotlivej dávky. Absolútna biologická dostupnosť je 76 %. Enbrel je indikovaný v liečbe reumatoidnej artritídy, psoriatickej artritídy, ankylozujúcej spondylitídy, chronickej ložiskovej psoriázy dospelých a detí [3].

Účinnosť etanerceptu v liečbe psoriázy

Dlhodobá účinnosť a bezpečnosť etanerceptu v jednotlivých indikáciách bola dokázaná počas 15 rokov vo viac ako 350 klinických štúdiách. Enbrelom bolo počas 15 rokov liečených viac ako 1 milión pacientov po celom svete, bolo publikovaných viac ako 5.700 publikácií [1].

Účinnosť etanerceptu v liečbe dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou psoriázou bola dokázaná v multicentrických štúdiách (Tabuľka č. 1).

Tabuľka č. 1 • Účinnosť etanerceptu u dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou formou chronickej ložiskovej psoriázy

Štúdia	Liečba (mg)	Trvanie štúdie (počet pacientov)	Klinická odpoveď (% pacientov)			Zlepšenie PASI skóre (%)	Pacient (%) s PGA skóre < 2 alebo ≤ 2
			PASI 50	PASI 75	PASI 90		
Griffiths a kol. (ACCEPT) ^[4]	ETA 50 biw	12 (347)		57 ^b	23		49
	UST 45 SC ^c	12 (209)		68**	36***		65***
	UST 90 SC ^c	12 (347)		74***	45***		71***
Gottlieb a kol. ^[5]	ETA 50 ^d +	12 (239)	92**	70**	34*		66**
	MTX 7.5 – 15	24 (239)	92**	77*** ^b	54**		72**
	qw PO	12 (239)	84	54	23		47
	ETA 50 ^d	24 (239)	85	60	34		54
Leonardi a kol. ^[6]	ETA 25 qw	12 (160)	41 ⁱ	14 ^{lb}	3	41 ⁱ	23 ⁱ
		24 (160)	58	25	6	50	26
	ETA 25 biw	12 (162)	58 ⁱ	34 ^{lb}	12	53 ⁱ	34 ⁱ
		24 (162)	70	44	20	62	39
	ETA 50 biw	12 (164)	74 ⁱ	49 ^{lb}	22	64	49
		24 (164)	77	59	30	71	55
	PL ^e	12 (166)	14	4	1	14	5
	PL/ETA 25 biw ^e	24 (166)		33			47
Lebwohl a kol. ^[7]	ETA 50 biw	12 (297)	79	48	19	68	55
	ETA 50 biw/ 50 qw ^f	24 (297)	83 ^g	64	34	75	
	ETA 50 biw+CP pena ^h	12 (295)	89***	65*** ^b	30**	77***	63***
Papp a kol. ^[8]	ETA 25 biw ⁱ	12 (196)	64 ^h	34 ^{hb}	11 ^h		39 ^h
	ETA 25 biw/25 biw ⁱ	24 (196)		45			
	ETA 50 biw ⁱ	12 (194)	77 ^h	49 ^{hb}	21 ^h		57 ^h
	ETA 50 biw/25 biw ⁱ	24 (194)		54			
	PL ⁱ	12 (193)	9	3	1		
	PL/ETA 25 biw ⁱ	24 (193)		28			4
Strohal a kol. (PRESTINE) ^[9]	ETA 50 qw+PL ⁱ	12 (137)	68	37	11	13	33
	ETA 50 qw/50 qw ⁱ	24 (137)	81	60 ^b	33	15	50
	ETA 50 biw ⁱ	12 (133)	88***	62***	29***	16***	55***
	ETA 50 biw/50 qw ⁱ	24 (133)	93*	78* ^b	50*	17*	70*
Tyring a kol. ^[10]	ETA 50 biw	12 (311)	74 ⁱ	47 ^{lb}	21 ⁱ		74 ⁱ
	PL	12 (307)	14	5	1		21

ACCEPT Active Comparator (CNTO 1275/Enbrel). Psoriáza - klinické skúšanie.

Biw: dvakrát týždenne; **CP:** clobetasol propionate; **ETA:** etanercept; **ITT:** intent-to-treat; **MITT:** modifikované ITT

PASI 50, 75 a 90 ≥ 50, ≥ 75 a ≥ 95 % zlepšenie; **PL:** placebo; **PO:** ústne; **pts:** pacienti; **PGA:** Physician's Global Assessment (celkové vyšetrenie lekárom); **qw:** jedenkrát týždenne; **SC:** subkutánne; **UST:** ustekinumab

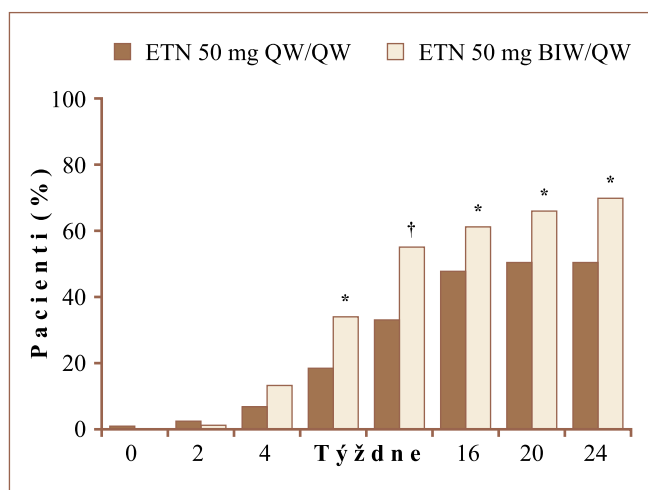
* p < 0,05; ** p ≤ 0,01; *** p ≤ 0,001; **** p ≤ 0,0001 vs. ETA v danom časovom bode; **f:** p < 0,001; **h:** p ≤ 0,0001 vs. PL v danom časovom bode

a: Skóre < 2 [6, 8, 4, 6] alebo ≤ 2 [9, 10]; **b:** Primárny ukazovateľ; **c:** Jedna dávka v 0. a 4. týždni; **d:** Pts dostávali ETA 50 mg biw počas 12 týždňov (12-týždňové dáta), následne ETA 50 mg qw počas 12 týždňov; **e:** PL počas prvých 12 týždňov (i.e. 12- PL skupina), nasledovaná ETA 25 mg biw počas 12 týždňov; **f:** ETA 50 mg biw počas prvých 12 týždňov, nasledovne ETA 50 mg qw počas 12 týždňov; **g:** Odhadovaná hodnota z grafu; **h:** Až dva dvojtyždenné kurzy topickej CP peny v týždni 11 - 12 a 23 - 24, aplikované dvakrát denne ak je treba počas špecifických období; **i:** Dvojito-zaslepená štúdia počas prvých 12 týždňov, následne všetci pacienti boli zaradení do otvoreného ETA ramena

Vo veľkých multicentrických štúdiách na dospelých pacientov so stredne ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou až ťažkou formou chronickej ložiskovej psoriázy bola monoterapia etanerceptom v dávke 25 alebo 50 mg dvakrát týždenne signifikantne účinnejšia ako liečba placebom s ohľadom na počet pacientov, ktorí dosiahli ≥ 75 % zlepšenie v PASI 75 skóre (primárny cieľ) a dosiahli sekundárne ciele po 12-tich týždňoch liečby. Odpoveď na liečbu bola udržateľná u pacientov počas liečby v 12-tich týždňoch ako aj počas predĺženej doby 24 týždňov a bolo pozorované výrazné zlepšenie u pacientov, ktorí prešli z liečby placebom po 12-tich týždňoch na liečbu etanerceptom (Tabuľka č.1) [6, 10].

Štúdia PRISTINE (PsoRiasis study to Access efficacy and Safety IN subject taking Etanercept 50 mg once weekly and twice weekly with adjunct therapy), multicentrická klinická štúdia, do ktorej bolo zahrnutých 273 pacientov starších ako 18 rokov s aktívnou, klinicky stabilizovanou stredne závažnou ložiskovou psoriázou, sledovaných v 32 centrách v Európe, Latinskej Amerike a Ázii. Do štúdie boli zaradení dospelí pacienti so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou. Pacienti boli randomizovaní počas 12 týždňov v dvojito zaslepenej štúdii do 2 ramien. Pacienti dostávali etanercept 50 mg jedenkrát týždenne (QW), alebo 50 mg dvakrát týždenne (BIW), následne boli zaradení do otvorenej 24-týždňovej štúdie, v ktorej boli liečení etanerceptom 50 mg jedenkrát týždenne. Analýza klinických údajov ukázala, že viac ako 75 % pacientov s režimom BIW alebo QW dosiahlo odpoveď PASI 75 (to znamená najmenej 75 %-né zlepšenie Psoriatickej plochy a Indexu závažnosti oproti východiskovému stavu) po 24 týždňoch liečby a viac ako dve tretiny pacientov hlásili kožnú odpoveď na úrovni „čistá“ alebo „takmer čistá“.

Graf 1 • Percento pacientov, ktorí dosiahli kožnú odpoveď na úrovni „čistá“ alebo „takmer čistá“. * $p < 0,05$. † $p < 0,001$.



Signifikantne viac pacientov liečených etanerceptom 50 mg dvakrát týždenne počas 12 týždňov a následne v otvorenom ramene dostávalo etanercept 50 mg jedenkrát týždenne dosiahlo PASI 75 po 24 týždňoch ako v skupine

pacientov dostávajúcich etanercept 50 mg jedenkrát týždenne (primárny koncový ukazovateľ) (Tabuľka č. 1). Benefit vyššieho počiatočného dávkovacieho režimu etanerceptu bol zjavný po 12-tich týždňoch a udržateľný aj po 24 týždňoch, v zmysle klinickej odpovede pacientov, percenta pacientov so zlepšených PASI skóre a u pacientov, ktorí dosiahli PGA skóre B2 (Tabuľka č. 1).

Psoriáza, podobne ako kardiovaskulárne ochorenia, chronická obštrukčná choroba pľúc, artritída a apoplexia mozgu je spojená s psychickou a psychologickou invaliditou ako aj so zníženou kvalitou života (QoL – „Quality of Life“). Zníženie QoL, ako následok psoriázy sociálne stigmatizuje pacientov, vedie k strate zamestnania a finančnému strádaniu a zníženému spoločenskému uplatneniu. Štúdia PRESTINE sledovala účinnosť a bezpečnosť liečby pacientov dvomi dávkovacími schémami liekom etanercept. Pacienti boli randomizovaní do dvoch skupín; buď dostávali 50 mg jedenkrát týždenne, alebo 50 mg dvakrát týždenne počas dvojito zaslepeného sledovania počas 12 týždňov. Následne boli pacienti liečení dávkou 50 mg jedenkrát týždenne v otvorenej štúdii počas 24 týždňov. Obidve skupiny pacientov dosiahli signifikantne ($p < 0,001$ vs. východisková hodnota) zlepšenie v DLQI skóre (zlepšenie > 5 bodov) po 12 a aj 24 týždňoch. V ramene pacientov liečených dávkou 50 mg etanerceptu dvakrát týždenne bolo v 12-tom týždni zlepšenie DLQI skóre výraznejšie (10,2 vs. 8,1 bodov, $p \leq 0,001$). Tento rozdiel po 24 týždňoch nebol významný (10,5 vs. 9,2 bodov) [9]. Pacienti v oboch skupinách zaznamenali výrazné zlepšenie MOS-Sleep otázkové skóre po 12 ($p < 0,05$) a aj po 24 týždňoch ($p < 0,001$) [11]. Štúdia PRISTINE sledovala aj ďalšie preddefinované ukazovatele, akými bolo hodnotenie prítomnosti závažných kardiálnych či metabolických biomarkerov v randomizovanej populácii. Porovnanie s východiskovými hodnotami potvrdilo, že pacienti so stredne ťažkou formou chronickej ložiskovej psoriázy až ťažkou formou chronickej ložiskovej psoriázy majú zvýšené riziko kardiálnych a metabolických ochorení vrátane obezity, metabolického syndrómu, chronickej obličkovej insuficiencie, hypertenzie a zvýšenú náchylnosť na zápalové ochorenia všeobecne [9].

Etanercept v kombinácii s metotrexátom má dobrú toleranciu a zvýšenú účinnosť pri liečbe pacientov so stredne ťažkou až ťažkou formou psoriázy v porovnaní s monoterapiou. V analýze pacientov randomizovaných do dvoch ramien boli pacienti liečení etanerceptom a buď dostávali methotrexat (7,5 – 15 mg týždenne) alebo placebo v pomere 1:1. Pacienti boli liečení etanerceptom 50 mg dvakrát týždenne počas 12 týždňov, následne 50 mg jedenkrát týždenne 12 týždňov [5]. Z celkového počtu 239 pacientov zaradených do každého ramena PASI 75 bol signifikantne vyšší po 24 týždňoch v ramene s kombinovanou liečbou v porovnaní so skupinou pacientov s monoterapiou (77,3 % vs. 60,3 %; $P < 0,0001$). Podobné zlepšenie bolo evidentné aj po 12 týždňoch (PASI 75 70,2 % vs. 54,3 %; $P = 0,01$; PASI 50 92,4 % vs. 83,8 %; $P = 0,01$; a PASI 90 34,0 %

vs. 23,1 %; $P = 0,03$). V 24 týždni bolo PASI 50 91,6 % vs. 84,6 %; $P = 0,01$ a PASI 90 53,8 % vs. 34,2 %; $P = 0,01$. Viac pacientov v ramene s kombinovanou liečbou dosiahlo po 12-tich týždňoch kožnú odpoveď na úrovni „čistá“ alebo „takmer čistá“ (65,5 % vs. 47,0 %; $P = 0,01$) a po 24 týždňoch (71,8 % vs. 54,3 %; $P = 0,01$) [5].

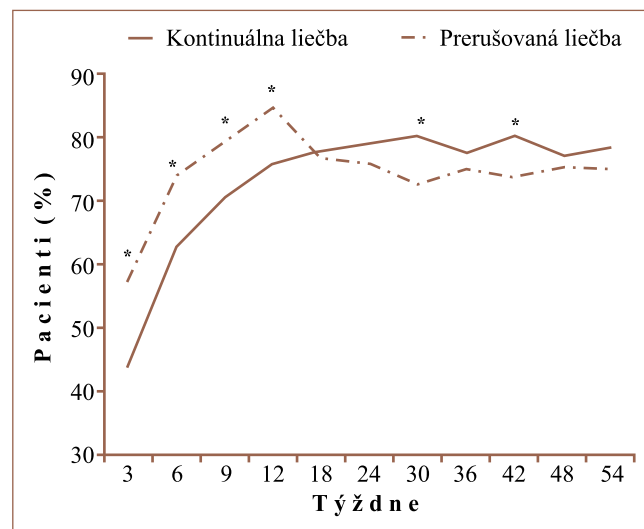
Pri liečbe pacientov so stredne ťažkou až ťažkou formou chronickej ložiskovej psoriázy dochádza často počas prvých 12-tich týždňov liečby k modifikácii dávkovacích režimov, ako to ukazuje aj veľká retrospektívna štúdia ($n = 2.775$ pacientov so psoriázou) [12]. V tejto štúdii pacientov liečených etanerceptom ($n = 1.609$) počas ≥ 12 týždňov 46 % bolo non-respondentov, 49 % prerušilo liečbu, 24 % opätovne začalo liečbu a 15 % zmenilo svoju pôvodnú liečbu. V porovnaní u pacientov liečených liekom adalimumab ($n = 1.166$) ich bolo 57, 56, 22 a 11 % jednotlivito [12]. Rozsiahle štúdie EASY (*Etanercept Assessment of Safety and Effectiveness*) – 24-týždňová štúdia účinnosti a bezpečnosti liečby etanerceptom ($n = 2.546$) a 54-týždňová CRYSTEL štúdia ($n = 711$) poukazujú, že u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou psoriázou, ktorí boli liečení etanerceptom v neprerušovanom režime, bola odpoveď na liečbu signifikantne lepšia ako u pacientov, ktorí prerušili liečbu [13, 14, 15].

U pacientov, ktorí odpovedajú na liečbu, štúdie ako aj registre poukazujú na fakt, že liečba etanerceptom môže byť prerušená a opätovne inicializovaná s podobnou klinickou odpoveďou pacientov, ako počas iniciálnej liečby.

V štúdii CRYSTEL (*Clinical Randomized Yearlong Study Assessing the Safety and Efficacy of Enbrel in Psoriasis*) pacienti navyše udávali celkové zlepšenie spokojnosti s liečbou, zmenšenie problémov v sexuálnom živote, ako aj redukciu výskytu depresie a úzkosti. Výrazne sa zlepšila ich kvalita života hodnotená pomocou DLQI (*Dermatology Life Quality Index*). V tejto multicentrickej, otvorenej štúdii sa porovnávala účinnosť etanerceptu v skupine pacientov ($n = 352$) liečených kontinuálne dávkou 25 mg podkožne dvakrát týždenne počas 54 týždňov a pacientov ($n = 359$) liečených prerušovane, s počiatočnou dávkou 50 mg sc. dvakrát týždenne a to maximálne 12 týždňov, resp. do dosiahnutia PGA (*Physician Global Assessment of Psoriasis*) ≤ 2 (mierny alebo lepší). Následne bola liečba prerušená, až kým sa nevrátili príznaky psoriázy, PGA > 2 (stredne alebo horšie). Liečba po prerušení bola následne 25 mg etanerceptu dvakrát týždenne. V oboch randomizovaných skupinách mali pacienti na začiatku liečby zhoršenie DLQI (12,8 v skupine s kontinuálnou dávkou vs. 13,8 s prerušovanou dávkou), priemerné EQ-5D skóre bolo 0,65 a 0,66 v kontinuálnom a prerušenom režime liečby. 30 % pacientov v ramene s neprerušovanou liečbou a 37 % v skupine s prerušovanou liečbou malo minimálne mierne príznaky depresie 40,2 % a 48,6 % malo v počiatočnom období príznaky úzkosti.

Po 54 týždňoch liečby v oboch skupinách došlo k významnému zlepšeniu ukazovateľov kvality života [15, 16].

Graf 2 • Významné zlepšenie DLQI skóre. Percento pacientov v kontinuálnej a prerušovanej liečbe poukazujú na zlepšenie skóre ≥ 5 bodov počas liečby etanerceptom.



Protilátky proti lieku v psoriáze

Protilátky proti lieku (ADAs – *antidrug antibodies*) môžu predstavovať klinicky významný faktor, ktorý potenciálne naruša terapeutickú účinnosť biologík. Existujú práce, ktorých cieľom bolo zistiť prevalenciu ADAs proti rôznym biologickým liečivám, vrátane etanerceptu. Identifikovaných bolo 25 štúdií so 7.969 pacientmi so psoriázou, liečených dostupnými biologikami, ktorí mali vykonané laboratórne testy určujúce stav ADAs a 950 pacientov s pozitivitou na ADAs.

Anti-Etanercept protilátky (AEAs): protilátky proti etanerceptu sa našli v plazme niektorých osôb liečených etanerceptom. Tieto protilátky boli všetky nie neutralizujúce a celkovo sú dočasné. Neprejavila sa korelácia medzi tvorbou protilátky a klinickou odpoveďou alebo nežiaducimi udalosťami. U osôb liečených schválenými dávkami etanerceptu v klinických štúdiách trvajúcich až po dobu 12 mesiacov bol kumulatívny výskyt anti-etanerceptových protilátok približne 6 % u pacientov s reumatoidnou artritídou, 7,5 % u osôb so psoriatickou artritídou, 2,0 % u osôb s ankylozujúcou spondylitídou, 7 % u osôb so psoriázou, 9,7 % u osôb s pediatrickou psoriázou a 3 % u osôb s juvenilnou idiopatickou artritídou. Podľa očakávania percento osôb, u ktorých sa vytvorili protilátky na etanercept v dlhodobých štúdiách (až do 3,5 roka), časom vzrastalo. Avšak kvôli ich dočasnému charakteru bola incidencia protilátok pozorovaná v každom okamihu hodnotenia zväčša menšia ako 7 % u osôb s reumatoidnou artritídou a u osôb so psoriázou. V dlhodobej psoriatickej štúdii, v ktorej pacienti dostávali 50 mg dvakrát týždenne po dobu 96 týždňov, bola incidencia protilátok pozorovaná v každom okamihu hodnotenia až po približne 9 % [3, 19].

V štyroch RCTs (*Randomised Clinical Trials* – randomizované klinické štúdie) a v dvoch prospektívnych kohortových štúdiách sa prevalencia AEAs pohybovala od 0 % do 18 – 3 % [19]. Päť štúdií zisťovalo stav AEA

testom ELISA a jedna štúdia zdokumentovala zbierané séra a zároveň zbierané liekové séra. Podľa Leonardi a kol. percento AEA negatívnych pacientov s odpoveďou PASI 75 v 48. a v 72. týždni bolo 52 % a 49 % [21]. Pacienti, ktorí mali AEA pozitivitu, mali porovnateľnú mieru odpovede na etanercept s tými, ktorí boli negatívni. Konkrétne 52 % a 49 % pacientov, ktorí vykazovali AEA negativitu, dosiahlo odpoveď PASI 75 v 48. a 72. týždni; 54 % a 57 % pacientov AEA pozitívnych tri alebo viackrát dosiahlo odpoveď PASI

75 v 48. a 72. týždni [6]. Podľa Tyring a kol. 64 % pacientov (AEA negatívni) a 60 % pacientov (AEA pozitívni) dosiahlo odpoveď PASI 75 v 12. týždni [10]. V troch štúdiách neboli nájdené žiadne veľké rozdiely v bezpečnosti alebo účinnosti medzi AEA negatívnymi a AEA pozitívnymi pacientmi [6, 8, 20]. Všetky AEAs boli hlásené ako nie neutralizujúce a v týchto 6 štúdiách nebola použitá konkomitantá liečba s MTX (Tabuľka č. 2).

Tabuľka č. 2 • Protilátky proti etanerceptu (*Anti-tanercept antibodies* (AEAs)) pri liečbe psoriázy [19]

Štúdia	Vzhľad štúdie	Prevalencia protilátok	Trvanie štúdie • Vyšetrovací metóda	Vzťah ku klinickej účinnosti	Kombi- nácia s metho- trexatom	Hodnotenie kvality (Jadad škála)	Hodnotenie kvality (observačné štúdie)
Leonardi 2003 [6]	RCT	8 pacientov pozitívnych, negatívni pacienti neboli špecifikovaní	24 • ELISA	Bez vzťahu	Nie	4	-
Papp 2005 [8]	RCT	2 - 7 % (15/549)	12/24 týždňov, alebo skôr ukončená • ELISA	Bez vzťahu	Nie	5	-
Gordon 2006 [20]	RCT	4 - 7 % (14/297)	60 týždňov • ELISA	Bez vzťahu	Nie	5	-
Tyring 2007 [10]	RCT	18 - 3 % (111/606)c	96 týždňov • ELISA	Bez zmeny PASI	Nie	5	-
Leonardi 2010 [21]	Prospektívna kohortná	15 - 2 % (130/857)	72 týždňov	PASI 75 v 48. týždni (52 %) a v 72. týždni (49 %) u AEA-negat. pacientov vs. 52 % a 48 % pacientov 1 - 2 krát AEA-pozit. a 54 % a 57 % ≥ 3 krát AEA-pozit.	Nie	-	4
Mahil 2013 [22]	Prospektívna kohortná	0 % (0/25)	Nešpecifikované • ELISA	Bez vzťahu	Nie	-	5

RCT - randomizovaná kontrolovaná štúdia; **a,b** - štúdia so skóre 0 - 3 hodnotená ako menej kvalitná, so skóre 4 - 6 ako kvalitnejšia

Bezpečnosť a znášanlivosť

Liečba etanerceptom u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou zaradených do randomizovaných štúdií (n = 1.347) a u pacientov so psoriatickou artritídou (n = 265) bola veľmi dobre tolerovaná a v súlade s informáciami uvedenými v súhrnej

charakteristike lieku [16, 17, 18]. V klinických štúdiách ako aj postmarketingových registroch povaha ako aj incidencia nežiaducich účinkov ako aj prerušenia liečby bola porovnateľná v skupine pacientov v porovnávacom ramene ako aj v skupine pacientov liečených placebom [16]. Vo veľkých multicentrických, randomizovaných štúdiách

bolo množstvo a druh nežiaducich účinkov (najmä mierne a stredne závažných) porovnateľné u pacientov liečených etanerceptom 25 mg jedenkrát týždenne, dvakrát týždenne, ako aj u pacientov liečených etanerceptom 50 mg dvakrát týždenne [16, 17]. Najčastejšími nežiaducimi reakciami v ramene pacientov, ktorí dostávali etanercept, ako aj v ramene s placebom boli reakcie v mieste vpichu (6 – 18 %), infekcie horných dýchacích ciest (5 – 11 %), nešpecifické infekcie (29 – 30 %), a bolesti hlavy (3 – 12 %). Aj v extenzných štúdiách u pacientov, ktorí boli v úvodnej 12-týždňovej štúdii liečení placebom a následne boli prevedení na liečbu etanerceptom 25 mg dvakrát týždenne ďalších 12 týždňov, boli nežiaduce účinky ako aj prerušenie liečby porovnateľné s placebom. V kontrolovaných štúdiách u pacientov s reumatoidným ochorením (reumatoidná artritída, psoriatická artritída, spondylizujúca artritída) bola reakcia v mieste vpichu najčastejšou nežiaducou reakciou v 37 % a u pacientov s chronickou ložiskovou psoriázou v 14 %. Priemerné trvanie tejto reakcie (začervenanie, svrbenie, bolesť, opuch) bolo 3 – 5 dní a zväčša sa reakcie v mieste vpichu vyskytli v prvých 4. týždňoch liečby a neboli príčinou prerušenia liečby [16].

Liečba TNF inhibítormi, vrátane etanerceptu, je spojovaná so zvýšeným rizikom závažných infekcií, ako sú tuberkulóza (TBC), bakteriálna sepsa, mykotická infekcia, infekcia vyvolaná oportunnými mikroorganizmami. Tieto závažné infekcie môžu viesť k hospitalizácii pacienta, prípadne až k jeho smrti. Väčšina pacientov, u ktorých sa vyvinula počas liečby etanerceptom takto závažná infekcia, bola liečená konkomitantnou liečbou, a to imunosupresívami

ako methotrexát a kortikosteroidy. Reaktivácia hepatitídy B počas liečby etanerceptom sa vyskytla zriedkavo (< 0,1 %) a bola zaznamenaná u pacientov, ktorí už pred liečbou boli nakazení vírusom HBV [16]. Ucelené analýzy bezpečnosti v krátkodobých (≤ 12 týždňov) ako aj dlhodobých (≤ 144 týždňov) extenzívnych štúdiách ukázali, že pri liečbe etanerceptom nie je od dávky závislá toxicita. Zo záverov dlhodobých extenzných štúdií vyplýva, že množstvo infekčných a neinfekčných nežiaducich reakcií sa nezvyšuje v priebehu času.

Výsledky z DREAM registra, prospektívne sledovanie pacientov s reumatoidnou artritídou, ktorí začali byť liečení TNF inhibítormi (sledovanie < 5 rokov, priemerné sledovanie 16 – 9 mesiacov) poukazujú na významne nižšie riziko závažných nežiaducich účinkov počas liečby etanerceptom ($n = 959$; 1,866.83 pacient/rokov) v porovnaní s liečbou infliximabom ($n = 621$; 1,319 pacient/rokov) alebo adalimumabom ($n = 776$; 1,648.4 pacient/rokov), pričom závažné nežiaduce účinky sa vyskytli u pacientov v priebehu prvých 2 – 3 rokov liečby [16].

V 5-ročnom prospektívnom registri RADIUS, do ktorého boli zaradení pacienti s reumatoidnou artritídou, ktorí potrebovali zmenu v terapii (buď ďalšiu biologickú alebo nebiologickú DMARD liečbu, alebo zmenu v liečbe v RADIUS 1 ($n = 4,968$ s 16,167 pacient/rokov), alebo pacienti iniciálne liečení etanerceptom (RADIUS 2; $n = 5,103$ s 17,040 pacient/rokov), bol výskyt závažných nežiaducich reakcií, ako aj závažných infekcií porovnateľný s výsledkami z krátkodobých ako aj dlhodobých extenzných štúdií [18].

Literatúra

1. Lesley J. Scott. Etanercept: A Review of Its Use in Autoimmune Inflammatory Diseases. *Drugs* 2014;74:1379–1410.
2. Kivelevitch D, Mansouri B, Alan Menter. Long Term Efficacy and Safety of Etanercept in the Treatment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *www.dovepress.com.*, 17 April 2014 Volume 2014:8;169–182.
3. SPC
4. Griffiths CEM, Strober BE, van de Kerkhof P, et al. Comparison of Ustekinumab and Etanercept for Moderate-to-severe Psoriasis. *N Engl J Med*, 2010;362(2):118–128.
5. Gottlieb AB, Langley RG, Strober BE, et al. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Addition of Methotrexate to Etanercept in Patients with Moderate-to-severe Plaque Psoriasis. *Br J Dermatol*, 2012;167(3):649–657.
6. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, et al. Etanercept as Monotherapy in Patients with Psoriasis. *New Engl J Med*, 2003;349(21):2014–2022.
7. Lebwohl MG, Kircik L, Callis Duffin K, et al. A Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Adding Topical Therapy to Etanercept in Patients with Moderate- to-severe Plaque Psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 2013;69(3):385–392.
8. Papp KA, Tying S, Lahfa M, et al. A Global Phase III Randomized Controlled Trial of Etanercept in Psoriasis: Safety, Efficacy and Effect of Dose Reduction. *Br J Dermatol*, 2005;152(6):1304–1312.
9. Strohal R, Puig L, Chouela E, et al. The Efficacy and Safety of Etanercept when Used with as Needed Adjunctive Topical Therapy in a Randomised, Double-blind Study in Subjects with Moderate-to-severe Psoriasis (the PRISTINE trial). *J Dermatolog Treat*, 2013;24(3):169–178.
10. Tying S, Gordon KB, Poulin Y, et al. Long-term Safety and Efficacy of 50 mg of Etanercept Twice Weekly in Patients with Psoriasis. *Arch Dermatol*, 2007;143(6):719–726.

11. Thaci D, Galimberti R, Amaya-Guerra M, et al. Improvements in aspects of sleep with etanercept and optional adjunctive topical therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PRISTINE trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013. doi:10.1111/jdv.12207.
12. Bonafede M, Johnson BH, Fox KM, et al. Treatment Patterns with Etanercept and Adalimumab for Psoriatic Diseases in a real World Setting. *J Dermatolog Treat*, 2013;24(5):369–373.
13. Moore A, Gordon KB, Kang S, et al. A Randomized, Open-label Trial of Continuous versus Interrupted Etanercept Therapy in the Treatment of Psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 2007;56(4):598–603.
14. Ortonne JP, Taieb A, Ormerod AD, et al. Patients with Moderate-to-severe Psoriasis Recapture Clinical Response During Retreatment with Etanercept. *Br J Dermatol*, 2009;161(5):1190–1195.
15. Ortonne JP, Griffiths CEM. The Efficacy and Safety of Continuous versus Paused Etanercept Treatment in Patients with Moderate-to-severe Psoriasis over 54 Weeks: the CRYSTEL Study. *Exp Review Dermatol*, 2008;3:657–665.
16. McCormack PL, Wellington K. Etanercept: in Ankylosing spondylitis. *BioDrugs*, 2004;18(3):199–205.
17. Goldsmith DR, Wagstaff AJ. Etanercept: a Review of its Use in the Management of Plaque psoriasis and Psoriatic arthritis. *Am J Clin Dermatol*, 2005;6(2):121–136.
18. Hoy SM, Scott LJ. Etanercept: a Review of its Use in the Management of Ankylosing spondylitis and Psoriatic arthritis. *Drugs*, 2007;67(17):2609–2633.