

Etanercept – biologická liečba preverená časom

Etanercept – biological time-tested treatment

Péč, J.

Dermatovenrologická klinika Jesseniova lekárska fakulta v Martine,
Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: juraj.pec@uniba.sk

Súhrn

Biologická liečba etanerceptom – molekulou anti-TNF-alfa – sa stále javí ako vysoko účinná napriek tomu, že etanercept je v EÚ k dispozícii už od roku 1998. Aj po registrácii nových účinnejších biologík v liečbe psoriázy zostáva liečba etanerceptom, najmä po príchode biosimilárov, stále používanou alternatívnou liečbou. V kontrolovaných štúdiách u pacientov s reumatoidnou artritídou, psoriatickou artritídou, spondylizujúcou artritídou bola najčastejšou nežiaducou reakciou reakcia v mieste vpichu etanerceptu. Preto sa v súčasnosti v problematike aplikácie etanerceptu a pre lepší komfort pacienta začína presadzovať špeciálna tenšia a ostrejšia ihla. Dostupnosť, účinnosť, dlhodobá bezpečnosť, dlhodobé zotrvanie pacienta na liečbe etanerceptom a nízke náklady na liečbu sú faktormi, ktoré v mnohých ohľadoch favorizujú etanercept aj v ére modernizujúcej sa biologickej liečby. Dôležitými faktormi sú tiež minimálna imunogenicita etanerceptu, bezpečnosť jeho aplikácie, predovšetkým v prvom trimestri gravidity.

Kľúčové slová: etanercept, mechanizmus účinku, biosimilars, gravidita, bezpečnosť, imunogenicita, aplikačné formy

Abstract

Biological treatment with etanercept – an anti-TNF-alpha molecule still appears to be highly effective, despite the fact that etanercept has been available in the EU since 1998. Even after the registration of new more effective biologics in the treatment of psoriasis, treatment with etanercept, especially after the arrival of biosimilars, is still used as an alternative treatment. In controlled studies in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, spondylitis arthritis, the most common adverse reaction was etanercept injection site reaction. Therefore, in the current issue of etanercept application, a special thinner and sharper needle is being promoted for better patient comfort. Availability, efficacy, long-term safety, long-term patient retention on etanercept treatment and low cost of treatment are factors that in many ways favour etanercept even in the era of modernizing biological treatment. Important factors are also the minimal immunogenicity of etanercept, the safety of its application, especially in the first trimester of pregnancy.

Key words: etanercept, mechanism of action, biosimilars, pregnancy, safety, immunogenicity, application forms

Úvod

Aj po registrácii nových účinnejších biologík v liečbe psoriázy zostáva liečba etanerceptom a ďalšími TNF inhibítormi najmä po príchode biosimilárov stále používanou alternatívou liečby u značného počtu pacientov v EÚ [1]. Éra biosimilárov priblížila a približuje biologickú liečbu mnohým ďalším pacientom a zásadným krokom bolo stanovisko európskej liekovej agentúry EMA k zameniteľnosti biosimilárov v septembri 2022 [2]. Podľa dostupných dát z európskych registrov etanercept s overenou účinnosťou a bezpečnosťou zohráva v biologickej liečbe pacientov s psoriázou svoju úlohu a stále zostáva súčasťou schém biologickej liečby nielen u psoriázy a to aj napriek tomu, že etanercept patril k jednému z prvých biologík a je k dispozícii už od roku 1998. Na Slovensku sú aktuálne dostupné 3 lieky s obsahom účinnej látky etanercept – referenčný liek Enbrel (ETA) a biosimilárne lieky Benepali (SB4) a Erelzi (GP2015).

Aj keď nové biologiká prinášajú do liečby psoriázy nový rozmer, nemôžeme ale zabúdať na náklady liečby a možnosť začať biologickú liečbu v ktorejkoľvek ambulancii bez administratívneho schvaľovania zdravotnými poisťovňami. Nemali by sme zabúdať ani na problém psoriatickej artritídy a pre možný preventívny efekt etanerceptu aj do redukcie rizika rozvoja PSA, ktorá je stále do značnej miery poddiagnostikovaná.

Introduction

Even after the registration of new more effective biologics in the treatment of psoriasis, treatment with etanercept and other TNF inhibitors, especially after the arrival of biosimilars, remains a still used treatment alternative for a significant number of patients in the EU [1]. The era of biosimilars brought and brings biological treatment closer to many more patients,

and a fundamental step was the opinion of the European Medicines Agency EMA on the interchangeability of biosimilars in September 2022 [2]. According to available data from European registries, etanercept with proven efficacy and safety plays its role in the biological treatment of patients with psoriasis and still remains part of biological treatment schemes not only for psoriasis, despite the fact that etanercept was one of the first biologicals and is already available since 1998. In Slovakia, 3 medicines containing the active substance etanercept are currently available - the reference medicine Enbrel (ETA) and the biosimilar medicines Benepali (SB4) and Erelzi (GP2015).

Although new biologicals bring a new dimension to the treatment of psoriasis, we cannot forget the costs of treatment and the possibility of starting biological treatment in any clinic without administrative approval by health insurance companies. We should also not forget the problem of psoriatic arthritis and, due to the possible preventive effect of etanercept, also the reduction of the risk of developing PSA, which is still largely underdiagnosed.

Etanercept a jeho mechanizmus účinku

Etanercept je ľudský proteín zložený z receptoru p75 tumor nekrotizujúceho faktoru a Fc fragmentu, vyrábaný technológiou rekombinantnej DNA v cicavcom translačnom systéme ovárií čínskeho škrečka (CHO). Predpokladaný mechanizmus účinku etanerceptu spočíva v kompetitívnej inhibícii väzby TNF na TNFR na povrchu bunky, a tým jeho biologická inaktivácia zabráni TNF sprostredkovanej bunkovej odpovedi. Etanercept môže tiež modulovať biologickú odpoveď kontrolovanú ďalšími molekulami zápalovej kaskády (napr. cytokínmi, adhezívnymi molekulami alebo proteínázami), ktoré sú indukované alebo regulované prostredníctvom TNF. 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). Etanercept sa pomaly absorbuje z miesta podania subkutánnej injekcie, maximálnu koncentráciu dosahuje približne 48 hodín po podaní jednotlivej dávky, stredný eliminačný polčas etanerceptu je približne 70 hodín. Absolútna biologická dostupnosť je 76 %. Etanercept je indikovaný v liečbe reumatoidnej artritídy, juvenilnej idiopatickej artritídy psoriatickej artritídy, ankylozujúcej spondylitídy, axiálnej spondyloartritídy, chronickej ložiskovej psoriázy detí aj dospelých vo vyššom veku [3, 4].

Biologicky podobné lieky

V novom miléniu začali hrať významnú úlohu v mnohých terapeutických oblastiach viaceré molekuly pôsobiace na rôznych úrovniach chorobného procesu. Lieky sa všeobecne nazývajú „biologikami“, pretože sú získané zo živých organizmov alebo ako

produkty ich metabolizmu. Výrobný proces pri ktorom sa biologiká získavajú je výrazne komplexnejší ako pri produkcii konvenčných liekov a výrazný je aj rozdiel v celkových nákladoch. Daňou za očakávanú vyššiu účinnosť a bezpečnosť bolo podstatné zvýšenie nárokov na finančné zdroje pre zdravotné systémy jednotlivých krajín, čo sa však zmenilo príchodom biologicky podobných liekov – biosimilárov.

Európska lieková agentúra (EMA) definuje biologický podobný liek ako biologický medicínsky produkt, ktorý obsahuje verziu aktívnej substancie už registrovaného originálneho biologického medicínskeho produktu a je na základe komplexného porovnania preukázateľne podobný referenčnému medicínskemu produktu z hľadiska kvalitatívnych charakteristík, biologickej aktivity, bezpečnosti a účinnosti.

Účinnosť biosimilárneho etanerceptu

Ďalším dôležitým míľnikom v akceptácii biosimilárov boli štúdie zamerané na zmenu liečby zahŕňajúcu zmenu z originálneho lieku na biosimilárny či následne na ďalší biosimilárny liek. V rámci medicíny založenej na dôkazoch (EBM) je čoraz väčšia váha pripisovaná dátam z bežnej praxe RWE/RWD. V súčasnosti pribúda dôkazov o účinnosti prechodu z referenčného etanerceptu na biosimilárny etanercept.

Využitie biosimilárov etanerceptu v klinickej praxi podporila metaanalýza 6 štúdií, celkovo u 2 332 pacientov s reumatoidnou artritídou (1 242 liečených 6 biosimilárnymi etanerceptami) potvrdila porovnateľnú klinickú účinnosť, bezpečnosť, a nízku imunogenicitu [9].

V Dánsku bola v roku 2016 pre pacientov s reumatoidnou artritídou (RA), psoriatickou artritídou (PsA) a axiálnou spondylartritídou (AxSpA) celoštátna nariadená zmena liečby z originálneho etanerceptu na biosimilárny (SB4) etanercept. Výsledky liečby sa študovali u pacientov liečených SB4 (nariadená zmena) alebo ostali liečení referenčným etanerceptom. Miera zotrvania na liečbe bola porovnaná s historickou kohortou pacientov liečených referenčným etanerceptom [7]. Táto nariadená zmena liečby na biosimilárny etanercept SB4 u 1 621 z 2 061 pacientov so zápalovou artritídou nemala žiadny negatívny vplyv na aktivitu ochorenia a neboli pozorované žiadne závažné bezpečnostné udalosti. Zotrvanie na liečbe 83 % bolo nižšie v porovnaní s inými štúdiami 88 – 92 % ale vyššie ako v skupine bez zmeny 77 %. Tieto údaje z reálnej praxe naznačujú, že výsledky zmeny v rutínnej starostlivosti sú ovplyvnené nešpecifickými účinkami liekov a faktormi súvisiacimi s pacientom [7].

U pacientov s reumatoidnou artritídou bola účinnosť a bezpečnosť biosimilárneho etanerceptu GP2015 potvrdená štúdiou Equira. Všetky parametre účinnosti vrátane zmeny DAS28-CRP oproti východiskovej hodnote, miera dobrej/strednej odpovede EULAR na základe DAS28-ESR, miera odpovede ACR 20/50/70 a všetky ostatné parametre účinnosti, hodnotené do 48 týždňov, boli medzi týmito dvoma liečebnými

skupinami porovnateľné. Prechod z referenčného etanerceptu na biosimilárny etanercept GP2015 nemal vplyv na účinnosť, bezpečnosť a imunogenicitu u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou reumatoidnou artritídou. Etanercept GP2015 bol dobre tolerovaný a nezistili sa žiadne nové alebo neočakávané bezpečnostné signály [8].

Prvou štúdiou s biosimilárnym etanerceptom zameranou na porovnateľnú účinnosť, bezpečnosť a imunogenicitu u pacientov s psoriázou bola štúdia EGALITY. 531 pacientov bolo randomizovaných do 2 ramien, po 12. týždni boli pacienti rerandomizovaní: 1 pacient pokračoval v liečbe referenčným etanerceptom, 2 – 3 pacienti absolvovali 3-krát zmenu liečby a 4 pacienti pokračovali v liečbe biosimilárnym etanerceptom GP2015. Nezistili sa žiadne klinicky významné rozdiely v účinnosti, bezpečnosti alebo imunogenicitu medzi GP2015 a referenčným etanerceptom počas 52 týždňov liečby a zmena liečby nemala vplyv na účinnosť, bezpečnosť alebo imunogenicitu.

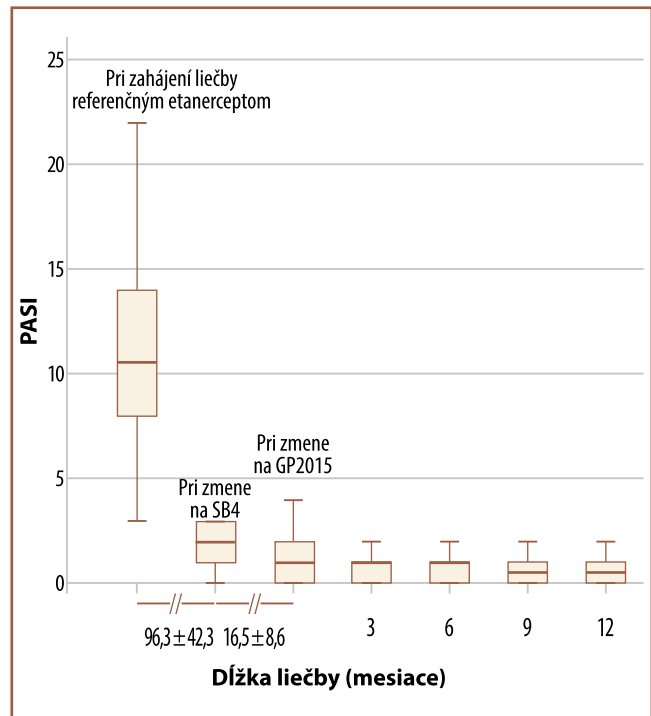
Dvojnásobná zmena liečby v bežnej klinickej praxi

S postupne sa zvyšujúcim počtom pacientov liečených etanerceptom pribúdajú aj publikácie o dvojnásobnej zmene liečby potvrdzujúce zameniteľnosť - interchangeabilitu. U pacientov s psoriázou bola potvrdená pretrvávajúca účinnosť aj po dvojnásobnej zmene liečby referenčný etanercept → SB4 → GP2015 v bežnej praxi u dlhodobo liečených pacientov s PsO [9] (viď graf 1).

Rovnako bola potvrdená pretrvávajúca účinnosť aj po dvojnásobnej zmene liečby v bežnej praxi dlhodobo liečených pacientov s psoriatickou artritídou, reumatoidnou artritídou a axiálnou spondyloartritídou [10].

Dlhodobé zotrvanie na liečbe

V mnohých terapeutických oblastiach je diskutovanou témou a odpovede nachádzame najmä v analýzach registrov ako DANBIO, BIKER, BADBIR... Zotrvanie na liečbe bolo aj témou monocentrickej analýzy súboru novonastavených pacientov liečených anti-TNF a zotrvanie na liečbe 201 pacientov s reumatoidnou artritídou liečených etanerceptom. V kohorte pacientov s priemerným vekom 56,9 rokov a priemernou dĺžkou trvania ochorenia 10 rokov bolo zotrvanie na liečbe po prvom roku 83,4 % porovnateľné s adalimumabom 83,1 %, po 5-tich rokoch to bolo 47,3 %, po 10-tich a 15-tich rokoch zhodne 28 % (56 pacientov) [11]. V metaanalýze štúdií pacientov s psoriázou bolo zotrvanie na liečbe porovnateľné: 80,5 % po prvom roku, 45 % po 5-tich rokoch a 31 % po 10-tich rokoch, čo je zaujímavé nielen z medicínskeho ale aj ekonomického hľadiska [12].



Graf 1 • Stredné hodnoty skóre Psoriasis Area and Severity Index (PASI) u pacientov so psoriázou na začiatku liečby referenčným etanerceptom, v čase zmeny liečby na SB4, v čase krížovej zmeny liečby na GP2015 a po 3, 6, 9 a 12 mesiacoch po tejto zmene. Obdĺžniky zahŕňajú horný a dolný kvartil PASI; predĺžené čiary predstavujú najvyššie a najnižšie pozorované hodnoty. Čas je vyjadrený v mesiacoch (priemer ± štandardná odchýlka)

Bezpečnosť a znášanlivosť liečby etanerceptom

Najčastejšími nežiaducimi reakciami v liečbe pacientov etanerceptom boli reakcie v mieste vpichu (6 – 18 %), infekcie horných dýchacích ciest (5 – 11 %), nešpecifické infekcie (29 – 30 %), a bolesti hlavy (3 – 12 %). 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 [11]. V štúdií Equira s biosimilárnym etanerceptom GP2015 boli reakcie v mieste vpichu nižšie v porovnaní s originálnym etanerceptom 7 % vs. 18 % čo potvrdila aj štúdia Equality u pacientov s psoriázou 4,9 % vs. 14,2 % do 12. týždňa. Je dôležité poznamenať, že incidencia TEAE bola porovnateľná a neboli zistené žiadne nové bezpečnostné zistenia ani obavy. Celkovo bol GP2015 dobre tolerovaný s podobným bezpečnostným profilom ako referenčný etanercept (ETA) v oboch štúdiách [12].

Protilátky proti etanerceptu u pacientov s psoriázou

Protilátky proti lieku (ADAs – „antidrug antibodies“) môžu predstavovať klinicky významný faktor, ktorý potenciálne narúša terapeutickú účinnosť biologík. Anti-etanercept protilátky (AEAs): protilátky proti etanerceptu sa našli v plazme niektorých osôb liečených etanerceptom. Tieto protilátky boli všetky neneutralizujúce a celkovo sú dočasné. Neprejavila sa korelácia medzi tvorbou protilátky a klinickou odpoveďou alebo nežiaducimi udalosťami.

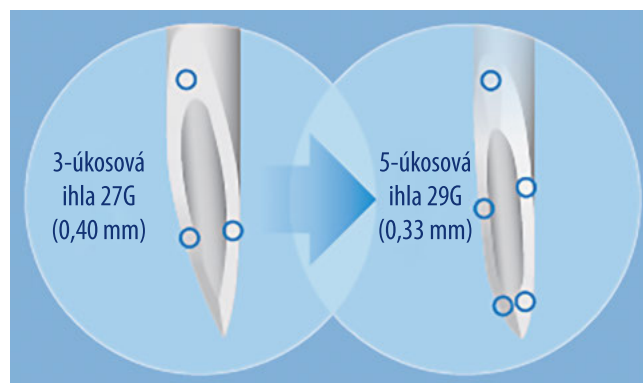
Etanercept má teda najnižšiu imunogenicitu medzi anti-TNF-alfa molekulami. Protilátky proti etanerceptu boli neneutralizujúce a nespájali sa s ovplyvnením klinickej odpovede, čo je dôležitým aspektom pri výbere liečby [13].

Bezpečnosť liečby etanerceptom v gravidite

Podľa FDA („U.S. Food and Drug Administration“) biologiká skupiny anti-TNF-alfa patria do kategórie B, čo znamená, že počas ich podávania v priebehu gravidity neboli jednoznačne dokázané nežiaduce účinky na plod [14]. Podľa niektorých autorov je táto liečba počas gravidity dokonca považovaná za bezpečnú. Poznatky o nežiaducich účinkoch anti-TNF-alfa liečby v gravidite vychádzajú predovšetkým z údajov získaných z národných registrov biologickej liečby v reumatológii, gastroenterológii, dermatológii, z jednotlivých kauzistických informácií a z údajov OTIS („Organisation of Teratology Information Specialists“), sledujúce ich prípady teratogenity jednotlivých liekov. V prípade psoriázy, rovnako ako aj reumatoidnej artritídy, sa ochorenie počas gravidity zlepšuje. U psoriázy je možné významné zlepšenie ochorenia pozorovať v 55 % prípadov a zhoršenie ochorenia iba v 23 % prípadov [15]. Kvôli týmto okolnostiam je možné v niektorých prípadoch psoriázy v gravidite prechodne upustiť od systémovej liečby, napriek tomu, že v období pred graviditou pacientka takúto liečbu dlhodobo dostávala. Nakoľko je etanercept sekretovaný do materského mlieka matiek, laktácia by mala byť v prípade liečby týmto biologikom ukončená [16].

Inovovaná aplikačná forma

Ako sme už uviedli, jedným z najčastejších nežiaducich účinkov liečby etanerceptom bola reakcia v mieste vpichu, ktorú niektorí senzitivnejší pacienti netolerovali. Potvrdilo to aj viacero štúdií, ktoré upozornili na súvislosť medzi aplikačnou formou a adherenciou etanerceptu k liečbe pacienta. Preto sa v súčasnosti v problematike aplikácie biologika začína pre lepšie pohodlie pacienta presadzovať



Obr. 1 • Tvar a hrúbka 3-úkosovej ihly 27G vs. 5-úkosovej ihly 29G

tenšia a ostrejšia ihla. V tomto kontexte má inovácia v podobe pera s novou 5-úkosovou tenkou ihlou kalibru 29G (0,33 mm) zásadný vplyv na znižovanie rizika prerušenia liečby a nízku bolestivosť pri podávaní (Obr. 1). Viaceré štúdie potvrdili, že bolestivosť pri aplikácii použitím tenšej ihly 29G je možné znížiť až o 25 %. Jemne tvarovaná 5-úkosová ihla je tenšia a ostrejšia v porovnaní s predchádzajúcou 3-úkosovou ihlou 27G (0,4 mm) [17, 18]. Pri inovácií sa myslelo aj na minimalizáciu alergických reakcií. Kryt ihly 29G a piest nového Senso Ready Pen pre aplikáciu Erelzi sú vyrobené bez použitia kaučukového latexu alebo jeho derivátu [19].

Záver

Dostupnosť, účinnosť, bezpečnosť, dlhodobé zotrvanie pacienta na liečbe a nízke náklady na liečbu etanerceptom sú faktormi, ktoré aj v ére modernizujúcej sa biologickej liečby v mnohých ohľadoch etanercept stále favorizujú. Veľmi dôležitými faktormi sú aj minimálna imunogenita etanerceptu, jednoduchosť a bezpečnosť jeho aplikácie.

Úvahy o vzájomnej zameniteľnosti referenčného a biosimilárneho etanerceptu boli ukončené 19. 9. 2022, kedy EMA vydala prehlásenie o vzájomnej zameniteľnosti biosimilárnych monoklonálnych protilátok s originálnymi produktami. V tomto kontexte sú všetky tri scenáre zmeny liečby: referenčný etanercept → biosimilárny etanercept, biosimilárny etanercept → biosimilárny etanercept, biosimilárny etanercept → referenčný etanercept za adekvátne a rovnocenné [2]. Širšie použitie biosimilárnych alternatív k referenčnému etanerceptu zvýši dostupnosť liečby pre širšie spektrum pacientov a zároveň môže pomôcť lepšie realizovať potenciál úspory nákladov na biologickú liečbu.

Literatúra

1. Leone GM, Mangano K, Petralia MC, Nicoletti F, Fagone P. Past, Present and (Foreseeable) Future of Biological Anti-TNF Alpha Therapy. *J. Clin. Med.* 2023, 12, 1630. <https://doi.org/10.3390/jcm12041630>

2. EMA Statement on the scientific rationale supporting interchangeability of biosimilar medicines in the EU September 2022 EMA/627319/2022.
3. SmPC Erelzi, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erelzi-epar-product-information_sk.pdf
4. Lesley J Scott. Etanercept: A Review of Its Use in Autoimmune Inflammatory Diseases. *Drugs* 2014; 74:1379-1410.
5. Egeberg A, Ottosen MB, Gniadecki R, et al. Safety, efficacy and drug survival of biologics and biosimilars for moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2018; 178(2):509-519.
6. Gisondi P, Bianchi L, Calzavara-Pinton P, et al. Etanercept biosimilar SB4 in the treatment of chronic plaque psoriasis: data from the Psobiosimilars registry. *Br J Dermatol.* 2019; 180(2):409-410.
7. Glintborg B, Loft AG, Omerovic E, et al. To switch or not to switch: results of a nationwide guideline of mandatory switching from originator to biosimilar etanercept. One-year treatment outcomes in 2061 patients with inflammatory arthritis from the DANBIO registry. *Ann Rheum Dis.* 2019; 78(2):192-200.
8. Jaworski J, Matucci-Cerinic M, et al. Switch from reference etanercept to SDZ ETN, an etanercept biosimilar, does not impact efficacy, safety, and immunogenicity of etanercept in patients with moderate-to severe rheumatoid arthritis: 48-week results from the phase III, randomized, doubleblind EQUIRA study *Arthritis Research & Therapy* (2019) 21:130 <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1907-x>
9. Piaserico S, et al. Cross-switch from etanercept originator to biosimilar SB4 and to GP2015 in patients with chronic plaque psoriasis. *BioDrugs.* 2021; 35:469-471.
10. Kiltz U, Tsiami S, Baraliakos X, et al. Effects of successive switches of two different biosimilars of etanercept on outcomes in inflammatory rheumatic diseases in daily practice. *Ann Rheum Dis.* 2020; 79:1876LP
11. Soubrier M. Retention rates of adalimumab, etanercept and infliximab as first-line bioterapy agent for rheumatoid arthritis patients in daily practice - Auvergne experience *International Journal of Rheumatic Diseases* 2018; 21:1924-1932.
12. Pei-Tzu Lin. Drug survival of biologics in treating psoriasis: a meta-analysis of realworld evidence *SCIENTIFIC RePorTs* | (2018) 8:16068
13. McCormack PL, Wellington K. Etanercept: in Ankylosing spondylitis. *BioDrugs,* 2004; 18(3):199-205.
14. Griffiths CEM, Thači D, Gerdes S, Arenberger P, Pulka G, Kingo K, Weglowska J. EGALITY study group; Hattebuhr N, Poetzl J, Woehling H, Wuerth G, Afonso M. The EGALITY study: a confirmatory, randomized, double-blind study comparing the efficacy, safety and immunogenicity of GP2015, a proposed etanercept biosimilar, vs. the originator product in patients with moderate-to-severe chronic plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol.* 2017 Apr; 176(4):928-938. doi: 10.1111/bjd.15152. Epub 2017 Mar 1. PMID: 27787890.
15. Moots RJ, Xavier RM, Mok CC, Rahman MU, Tsai W-C, Al-Maini MH, et al. (2017) The impact of anti-drug antibodies on drug concentrations and clinical outcomes in rheumatoid arthritis patients treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: Results from a multinational, real-world clinical practice, non-interventional study. *PLoS ONE* 12(4): e0175207 2. Tyring 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; 143:719–726.
16. Osting VC, Carter JD. A safety assessment of tumor necrosis factor antagonists during pregnancy. *Expert Opin Drug Saf.* 2010; 9(3):421-429.
17. Jaber A, et al. *BMC Neurol.* 2008; 8:38.
18. Vedrine L, et al. *Med Device Technol.* 2003; 14(4):32-35.
19. Accetta D, Kelly KJ. *Aesthet Surg J.* 2011; 31(5):560-565.