



Długoterminowa terapia etanerceptem u dzieci chorych na łuszczycę plackowatą

Amy S. Paller, MD,^a Elaine C. Siegfried, MD,^b Lawrence F. Eichenfield, MD,^c David Pariser, MD,^d Richard G. Langley, MD,^e Kara Creamer, MS,^f Greg Kricorian, MD^f

WPROWADZENIE

Food and Drug Administration (FDA) nie zaaprobowwała żadnej formy leczenia systemowego w terapii łuszczycy dzieci i młodzieży.

CEL

Próba oceny długoterminowego bezpieczeństwa oraz skuteczności stosowania etanerceptu u dzieci (w wieku 4-17 lat) chorujących na umiarkowaną do ciężkiej łuszczycę zwyczajną.

METODY

W trwającym 264 tygodnie badaniu otwartym oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo terapii etanerceptem stosowanym raz w tygodniu (0,8 mg/kg) udział wzięli pacjenci ($n=211$), którzy zakończyli leczenie lub osiągnęli znaczącą poprawę w 48-tygodniowym randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo. Za pierwotny punkt końcowy uznano wystąpienie objawów niepożądanych. Za drugorzędowe punkty końcowe uznano: zmniejszenie zmian łuszczycowych wynoszące 50, 75 i 90% w porównaniu z punktem wyjściowym (wskaźnik PASI [Psoriasis Activity and Severity Index] 50, PASI 75, PASI 90); ogólną ocenę lekarską pacjenta w skali sPGA (stotic Physician Global Assessment) oraz stan całkowitego lub prawie całkowitego ustąpienia zmian oceniany przez lekarza. Przedstawiono wyniki pochodzące z 96-tygodniowej, tymczasowej analizy.

WYNIKI

Spośród 182 chorych zakwalifikowanych do badania lek zastosowano u 181, a 140 (76,9%) zakończyło 96 tydzień terapii. Łącznie 145 badanych (80,1%) zgłaszało objawy niepożądane; u 3 z nich stwierdzono 5 poważnych zdarzeń niepożądanych, z których żadne nie było związane z leczeniem. U 89% badanych stwierdzono zmniejszenie zmian skórnych wynoszące 50% (PASI 50), u 61% badanych – 75% (PASI 75), a u 30% badanych – 90% (PASI 90) w porównaniu z punktem wyjściowym w 96 tygodniu, a wyniki te były zbliżone do wskaźnika uzyskiwanego w badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby. Ogólną ocenę lekarską pacjenta w skali sPGA przeprowadzono w 96 tygodniu, kiedy u 47% uczestników stwierdzano całkowite lub prawie całkowite ustąpienie zmian.

OGRANICZENIA

Jest to tymczasowa analiza przeprowadzona na podstawie wyników badania otwartego.

WNIOSKI

Przedłużona terapia z zastosowaniem etanerceptu prowadzona u dzieci z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego jest ogólnie dobrze tolerowana, skuteczność terapii obserwowano przez 96 tygodni. (J Am Acad Dermatol 2010; 63: 762-8.)

SŁOWA KLUCZOWE

skuteczność, etanercept, leczenie długoterminowe, dzieci i młodzież, łuszczycy zwyczajna, bezpieczeństwo

Chicago, Illinois; Saint Louis, Missouri; San Diego and Thousand Oaks, Kalifornia; Norfolk, Virginia; oraz Halifax, Nowa Szkocja, Kanada

^aChildren's Memorial Hospital and Northwestern University Medical School, Chicago;

^bCardinal Glennon Children's Hospital and Saint Louis University; ^cRady Children's Hospital and University of California, San Diego;

^dEastern Virginia Medical School and Virginia Clinical Research;

^eDivision of Dermatology, Dalhousie University, Halifax;

^fAmgen Inc, Thousand Oaks.

E-mail: apaller@northwestern.edu

J Am Acad Dermatol 2010; 63:762-8

Dermatologia po Dyplomie 2011;2(2):5-15

- W otwartym, trwającym 96 tygodni badaniu oceniano stosowanie etanerceptu w leczeniu łuszczycy plackowatej u dzieci. Badanie stanowiło rozszerzenie wcześniejszego 48-tygodniowego badania, przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby.
- Etanercept był dobrze tolerowany przez cały okres badania.
- W okresie badania utrzymywał się dobry efekt leczenia.

Stosowanie etanerceptu zaleca się u dorosłych chorujących na przewlekłą łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego oraz u dzieci powyżej 2 r.ż. z wielostawowym młodzieńczym zapaleniem stawów oraz z powodu innych wskazań.¹ Wcześniej dowiedziano, że jest on ogólnie dobrze tolerowany i skuteczny, ponieważ istotnie zmniejsza nasilenie łuszczycy u dorosłych.²⁻⁵

W poprzednim badaniu autorzy oceniali skuteczność etanerceptu u dzieci i młodzieży chorujących na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (badanie 20030211).⁶ U badanych leczonych etanerceptem stwierdzano istotne statystycznie i klinicznie zmniejszenie ciężkości choroby, rozpoczynające się w 4 tygodniu leczenia i trwające przez cały czas badania. Leczenie było dobrze tolerowane, ale badanie trwało względnie krótko (48 tygodni). Do dalszej oceny profilu bezpieczeństwa w tej grupie chorych, konieczne jest prowadzenie dalszych długoterminowych obserwacji lecze-

nia z zastosowaniem etanerceptu. Obecne badanie zostało zaprojektowane do oceny długoterminowej terapii etanerceptem prowadzonej u dzieci z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą, które uczestniczyły w badaniu 20030211.

Metody

BADANI

Do udziału w badaniu zakwalifikowano osoby w wieku 4-17 lat, chorujące na łuszczycę o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, które zakończyły badanie 20030211 lub osiągnęły znaczącą poprawę w wyniku stosowania etanerceptu w 12 tygodniu lub później, bez wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych (serious adverse event, SAE) lub innych znaczących klinicznie zdarzeń niepożądanych (adverse event, AE). Pojęcie znacznej poprawy było definiowane jako: poprawę zmian łuszczycowych wynoszącą 50% w porównaniu z punktem wyjściowym (PASI 50) badania 20030211.

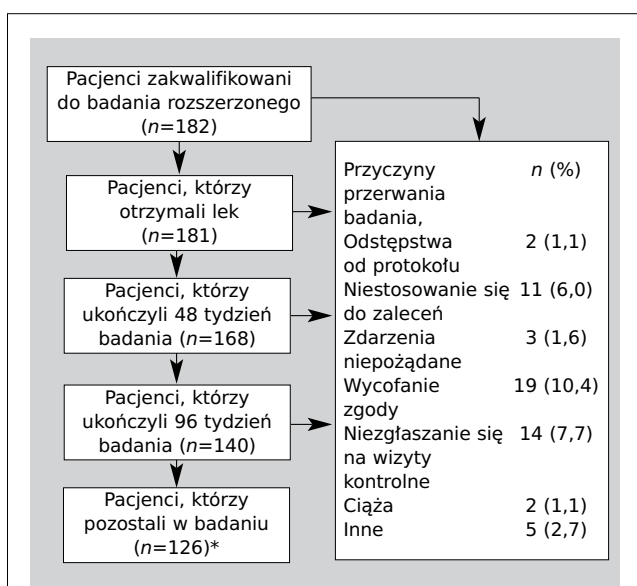
PROJEKT BADANIA

Po zakończeniu badania 20030211 zaplanowano przedłużone wielośrodkowe badanie otwarte o zakładanym czasie trwania 264 tygodni, którego celem była ocena długotrwałej terapii etanerceptem w dawce 0,8 mg/kg mc/tydzień (maksymalnie 50 mg) prowadzonej u dzieci z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą. W trakcie badania dozwolone było stosowanie standardowego leczenia miejscowego, w tym słabych i średnio silnych kortykosteroidów. Badanie przeprowadzono w 37 ośrodkach w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie. W pracy zaprezentowano wyniki pochodzące z 96-tygodniowej tymczasowej analizy (tj. w sumie 144 tygodnie). Poniższe badanie zawiera dane dostępne 18 listopada 2008 r.

Badanie zostało przeprowadzone w zgodzie z przepisami i wytycznymi International Conference on Harmonization Good Clinical Practice. Komisje bioetyczne ośrodków uczestniczących w badaniu zaakceptowały protokół oraz poprawki. Zgodnie z ich wymaganiami, od rodziców lub prawnych opiekunów dzieci biorących udział w badaniu, jak również od zakwalifikowanych chorych, uzyskano pisemną zgodę.

PUNKTY KOŃCOWE/OCENA

Za pierwotny punkt końcowy uznano wystąpienie poważnych zdarzeń niepożądanych, w tym zakażeń, innych zdarzeń niepożądanych oraz poważnych epizodów infekcji. Drugorzędowe punkty końcowe oceniające skuteczność to: wskaźnik PASI 50, PASI 75% w porównaniu z punktem wyjścia (PASI 75) oraz PASI 90% w porównaniu z punktem wyjścia (PASI 90); poprawa w zakresie wyników PASI oraz CDLQI (Children's Dermatology Life Quality Index); zmniejszenie dolegliwości bólowych



Rycina 1. Nabór chorych do badania.

*Oceniano 140 pacjentów przez okres 96 tygodni, jednak 14 odpadło, w badaniu pozostało 126 pacjentów.



stawów; ogólna ocena lekarska pacjenta w skali sPGA (static Physician Global Assessment, sPGA) oraz stan całkowitego lub prawie całkowitego ustąpienia zmian oceniany przez lekarza (punktacja 0 lub 1). Użyto dwóch wersji kwestionariusza CDLQI. Badani w wieku 4-7 lat wypełniali z pomocą rodziców/opiekunów wersję rysunkową, dzieci w wieku 8-12 lat wypełniały wersję rysunkową samodzielnie. Badani w wieku 13-17 lat otrzymali wersję tekstową ankiety. Dolegliwości bólowe stawów oceniano z użyciem 10-punktowej skali, w której 0 odpowiada niewystępowaniu dolegliwości bólowych, a 10 oznacza poważne dolegliwości bólowe.

Wśród drugorzędowych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa oceniano reakcję w miejscu podania leku; zależną od ekspozycji częstość występowania objawów niepożądanych, infekcje, reakcje w miejscu iniekcji; badanie fizykalne, w tym pomiar wzrostu i masy ciała, funkcje życiowe; objawy niepożądane oraz laboratoryjną ocenę toksyczności dokonaną na podstawie kryteriów National Cancer Institute Common Toxicity (wersja 2.0). Poważne zdarzenie niepożądane zdefiniowano jako: zgon, zagrożenie życia, konieczność hospitalizacji lub jej przedłużenie, wywołanie trwałej lub znaczącej niesprawności oraz wrodzoną anomalię lub wadę. W badaniu zawarto również dane odnoszące się do powstawania przeciwciał przeciwnuklearnych (antinuclear antibody, ANA). Do czasu zakończenia badania nie będzie dokonywana ocena powstawania przeciwciał przeciwko etanerceptowi.

ANALIZA STATYSTYCZNA

Pod względem wszystkich punktów końcowych bezpieczeństwa i skuteczności zostali ocenieni pacjenci, którzy otrzymali w badaniu przedłużonym jedną lub więcej dawek leku. Punkty końcowe wyrażone w skali dwuwartościowej lub porządkowej zostały podsumowane za pomocą liczb bezwzględnych i odsetka pacjentów. Punkty końcowe wyrażone w skali ciągłej zostały podsumowane za pomocą statystyk opisowych. Punkty końcowe zostały podsumowane na podstawie zaobserwowanych danych (observed case, OC) do 96 tygodnia włącznie. Wyniki uzupełniania brakujących danych metodą przeniesienia ostatniej obserwacji (last observation carried forward, LOCF) oraz wyniki uzupełniania brakujących danych w związku z niepowodzeniem leczenia przedstawiono w formie analizy wrażliwości.

Wyniki

BADANIE PACJENTÓW

Badanie rozpoczęto 11 sierpnia 2005 roku, a ostatni chory zakończył 96 tydzień badania 4 września 2008 roku. Na rycinie 1 przedstawiono wyniki naboru chorych do badania. Spośród 194 osób, które ukończyły bada-

Tabela 1. Cechy demograficzne oraz ocena kliniczna choroby

| Charakterystyka | Wszyscy pacjenci (n=182) |
|---|--------------------------|
| Cechy demograficzne (punkt wyjścia badania podstawowego) | |
| Płeć męska, n (%) | 92 (50,5) |
| Rasa, n (%) | |
| Biała | 138 (75,8) |
| Czarna | 10 (5,5) |
| Hiszpanie | 17 (9,3) |
| Azjaci | 13 (7,1) |
| Inni | 4 (2,2) |
| Wiek, lata | 12,8 (3,5) |
| Grupy wiekowe, n (%) | |
| 4-11 | 63 (34,6) |
| 12-17 | 119 (65,4) |
| Masa ciała, kg | 62,3 (27,3) |
| Wzrost, cm | 155,9 (18,6) |
| Centyl BMI | 75,9 (27,5) |
| Ocena kliniczna choroby (punkt wyjścia badania rozszerzonego) | |
| Zajęta powierzchnia ciała (BSA), % | 7,2 (10,2) |
| Wskaźnik PASI sPGA, n (%) | |
| Nieznane | 2 (1,1) |
| 0 | 16 (8,8) |
| 1 | 65 (35,7) |
| 2 | 69 (37,9) |
| 3 | 27 (14,8) |
| 4 | 3 (1,6) |
| 5 | 0 (0) |
| CDLQI | 2,6 (3,3) |
| Dolegliwości bólowe stawów, wg oceny pacjenta* | 1,8 (2,4) |
| <small>BSI – wskaźnik masy ciała, BSA – zajęta powierzchnia ciała, CDLQI – wskaźnik jakości życia dzieci z chorobami skóry (Children's Dermatology Life Quality Index), PASI – Skala oceny nasilenia łuszczycy; sPGA (static Physician Global Assessment) – ogólna ocena lekarska stanu pacjenta w skali PGA. Przedstawione wartości odpowiadają średniej (SD), chyba że podano inaczej. Dane demograficzne (wiek, płeć, rasa, masa ciała, wzrost oraz wskaźnik BMI) dotyczą momentu włączenia do badania 20030211. Ocena kliniczna choroby (BSA, PASI, sPGA, CDLQI oraz bóle stawów) dotyczy momentu włączenia do badania rozszerzonego. *Tylko pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów oceniali nasilenie dolegliwości bólowych stawów.</small> | |

nie 20030211, 182 zakwalifikowano do badania przedłużonego. Jedną lub więcej dawek etanerceptu otrzymało 181 badanych z tej grupy, a 140 (76,9%) ukończyło 96 tydzień badania. Najczęstszą przyczyną przerwania badania było wycofanie zgody (n=19; 10,4%). Spośród 19 pacjentów, którzy zrezygnowali z badania, u 8 wskaźnik PASI w chwili rezygnacji wynosił 75. Tabela 1 zawiera cechy demograficzne pacjentów, określone wyjściowo w badaniu 20030211. Charakterystyka



Tabela 2. Częstość występowania oraz odpowiadające jej wskaźniki częstości zdarzeń niepożądanych zależnych od ekspozycji u co najmniej 5% badanych leczonych etanerceptem (n=181)

| Zdarzenie niepożądane | Badani, (%) | Zdarzenia, n | Częstość zdarzeń niepożądanych zależnych od ekspozycji /100 pacjentolat |
|------------------------------------|-------------|--------------|---|
| Zakażenie górnych dróg oddechowych | 45 (24,9) | 68 | 19,1 |
| Zapalenie nosogardła | 31 (17,1) | 49 | 13,8 |
| Paciorkowcowe zapalenie gardła | 23 (12,7) | 26 | 7,3 |
| Bóle głowy | 21 (11,6) | 28 | 7,9 |
| Zapalenie zatok | 19 (10,5) | 23 | 6,5 |
| Brodawczaki skóry | 12 (6,6) | 17 | 4,8 |
| Gorączka | 11 (6,1) | 16 | 4,5 |
| Kaszel | 10 (5,5) | 13 | 3,7 |
| Ból w obrębie gardła i krtani | 10 (5,5) | 17 | 4,8 |
| Trądzik | 9 (5,0) | 9 | 2,5 |
| Zatkanie nosa | 9 (5,0) | 10 | 2,8 |
| Zapalenie gardła | 9 (5,0) | 11 | 3,1 |

choroby (tj.: zajęta powierzchnia ciała, PASI, sPGA, CDLQI oraz dolegliwości bólowe stawów) opisuje punkt początkowy badania rozszerzonego. Wśród badanych było 49,5% dziewcząt i 50,5% chłopców. Średnia wieku + SD wynosiła 12,8 + 3,5 roku (zakres 4-17 lat). Różnice między oceną w punkcie początkowym badania 20030211 oraz badania rozszerzonego obserwowano w zakresie średnich wartości (SD) zajęcia powierzchni ciała (odpowiednio 25,9% [15,6] vs 7,2% [10,2]), wskaźnika PASI (18,7 [6,9] vs 4,8 [4,8]) oraz całkowitego CDLQI (9,4 [6,2] vs 2,6 [3,3]).

BEZPIECZEŃSTWO

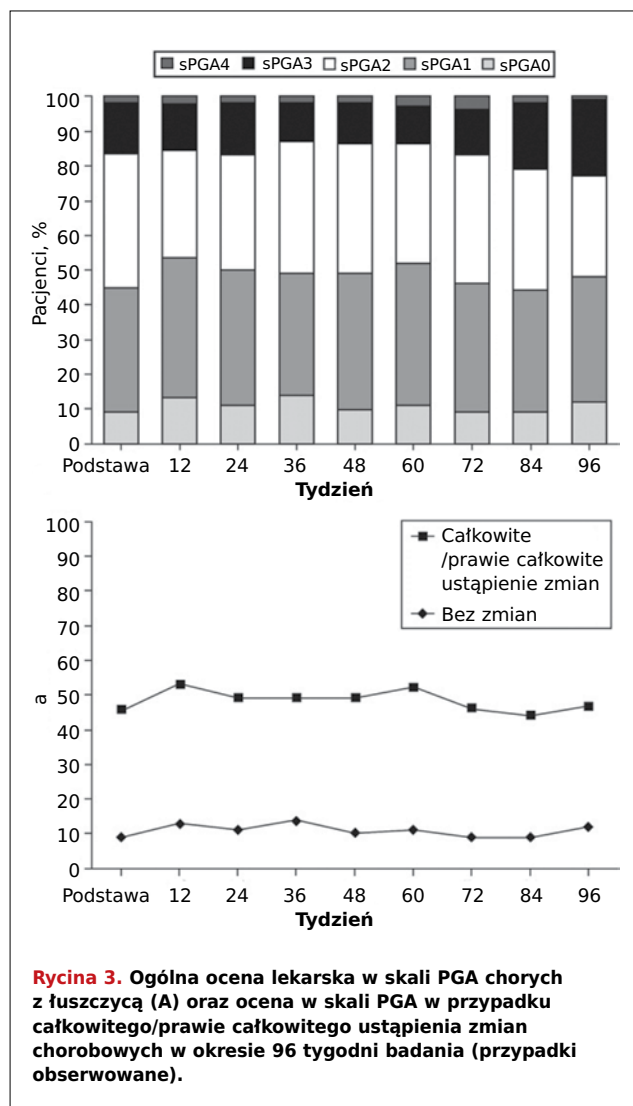
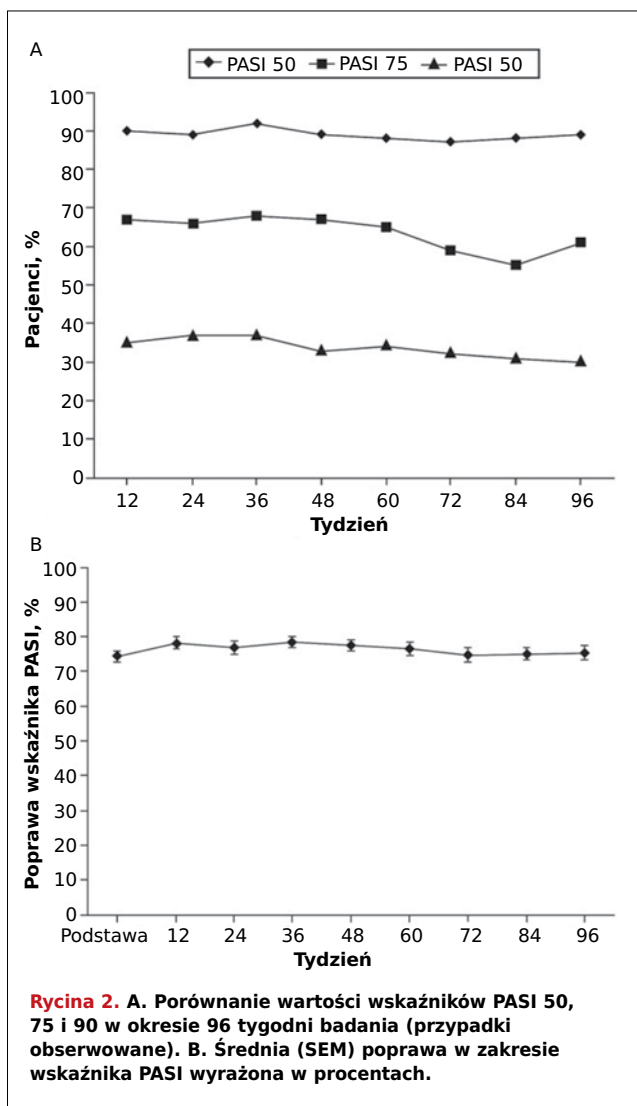
W tabeli 2 podsumowano zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów. W sumie 145 badanych (80,1%) zgłosiło obecność jednego lub więcej zdarzeń niepożądanych, najczęściej stwierdzano zakażenia górnych dróg oddechowych (24,9%), zapalenie nosogardła (17,1%), paciorkowcowe zapalenie gardła (12,7%), dolegliwości bólowe głowy (11,6%) oraz zapalenie zatok (10,5%). W tabeli 2 przedstawiono profil zdarzeń niepożądanych występujących w sposób zależny od ekspozycji o częstości powyżej 10 na 100 pacjentolat. Częstość wy-

stępowania czterech najpowszechniejszych zdarzeń na 100 pacjentolat wynosiła 19,1 dla zakażeń górnych dróg oddechowych, 13,8 dla zapaleń nosogardła, 7,9 dla dolegliwości bólowych głowy oraz 7,3 w przypadku paciorkowcowego zapalenia gardła. Nie obserwowano konwersji pochodnych oczyszczonych białek. Troje badanych (1,7%) zgłosiło wystąpienie wszystkich z pięciu poważnych zdarzeń niepożądanych, z których żadne nie miało związku z badanym lekiem. U jednego badanego występowały łęki; u innego doszło do rozwoju pooperacyjnej niedrożności jelit, a u jednej badanej stwierdzono odwodnienie i dolegliwości bólowe brzucha, co stanowiło przyczynę hospitalizacji, podczas której doszło do poronienia. W trakcie trwającego 96 tygodni badania nie obserwowano występowania zakażeń oportunistycznych, nowotworów złośliwych ani zgonu. Dwóch chorych (1,1%) zrezygnowało z dalszego udziału w badaniu ze względu na wystąpienie objawów niepożądanych lub zakażenia (choroba Leśniowskiego-Crohna i zapalenie zatok), z których żadne nie miało związku z prowadzonym leczeniem. U 10 badanych (5,5%) stwierdzono zmiany w miejscu podania leku. Po 48 tygodniach badania przed rozpoczęciem fazy przedłużonej nie obserwowano nowych przypadków łuszczycowego zapalenia stawów, co oceniano w trakcie kontroli na podstawie danych zawartych w karcie informacji klinicznej (case report form, CRF).

W chwili rozpoczęcia badania u 10 chorych (5,5%) stwierdzono przeciwciała przeciwjądrowe ANA, a u 9 chorych były one obecne również w trakcie badania 20030211. W 96 tygodniu badania u trzech chorych stwierdzono przeciwciała przeciwjądrowe ANA, u żadnego z nich nie stwierdzono ich obecności podczas badania 20030211. Większość odchyleń laboratoryjnych była łagodna lub umiarkowana (I lub II stopień nasilenia wg kryteriów Common Toxicity Criteria). Sześć nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych III stopnia stwierdzono w zakresie: wzrostu stężenia hemoglobiny, kreatyniny, białych krwinek oraz wzrostu aktywności aminotransferazy alaninowej, jak również spadku stężenia hemoglobiny i płytek krwi, każdy u jednego pacjenta. Wszystkie opisane odchylenia powróciły do normy (podwyższone stężenie hemoglobiny utrzymywało się w 96 tygodniu badania; z tego powodu nie ma jeszcze dostępnych danych pochodzących z badania kontrolnego tego chorego), żadne z odchyleń III stopnia nie było związane z którymkolwiek z ciężkich objawów niepożądanych.

SKUTECZNOŚĆ

Jak przedstawiono na rycinie 2 A, wskaźniki PASI 50, 75 i 90 utrzymywały się w czasie 96-tygodniowego badania. W tygodniu 96 wynosiły one odpowiednio: 89, 61 oraz 30%. W analizie wrażliwości wskaźniki PASI 50, 75 i 90 wynosiły w 96 tygodniu odpowiednio 85%, 58% oraz 29% przy wykorzystaniu LOCF



do uzupełnienia brakujących danych oraz 68, 46 i 23% przy uzupełnieniu brakujących danych w związku z niepowodzeniem leczenia. Wyrażona w procentach średnia poprawa w zakresie wskaźników PASI z początku badania 20030211 pozostała stabilna przez 96 tygodni, i wynosiła 75,4% (ryc. 2 B).

Wyniki oceny w skali sPGA utrzymywały się przez 96 tygodni (ryc. 3 A). Odsetek badanych, u których doszło do całkowitego/prawie całkowitego ustąpienia zmian, utrzymywał się przez 96 tygodni, w tym okresie wskaźnik odpowiedzi wynosił 47% (ryc. 3 B). W analizie wrażliwości wykazano, że u 48% pacjentów stwierdzono całkowite ustąpienie zmian a u 36% częściowe ustąpienie zmian ocenianych w skali sPGA w 96 tygodniu badania.

W trakcie badania 20030211 przeprowadzono 12-tygodniowy okres (tygodnie 37-48) przerwania leczenia, przeprowadzony metodą podwójnie ślepej próby, w trak-

cie którego u 69 badanych zamiast etanerceptu zastosowano placebo.⁶ Większość z nich ($n=66$), w tym 27 osób z 29, które nie odpowiedziały na placebo i były ponownie leczone etanerceptem, zdecydowała się na udział w badaniu rozszerzonym. Po ponownym włączeniu etanerceptu 18 z 27 chorych (67%) osiągnęło w 12 tygodniu badania rozszerzonego wskaźnik PASI 75, ze średnią poprawą w zakresie tego parametru wynoszącą 77,3%. Była to odpowiedź podobna do okresu poprawy (85,3%) obserwowanego u tych badanych zanim przerwano leczenie.

Średni odsetek poprawy w zakresie CDLQI, w porównaniu z początkiem badania 20030211, zarówno w zakresie oceny jakości życia, jak i poszczególnych skal oceny przedstawiono w tabeli 3. Przez 96 tygodni utrzymywała się stała poprawa całkowitego CDLQI i pozostałych parametrów. Średni odsetek poprawy jakości życia na początku leczenia oraz w tygodniach 24, 48,

**Tabela 3.** Średnia (SE) wyrażona w procentach poprawa w zakresie całej oceny oraz podskal wskaźnika Children's Dermatology Life Quality Index (przypadki obserwowane)

| Okres obserwacji | Odsetek poprawy w zakresie jakości życia z użyciem CDLQI (%) | Odsetek poprawy w zakresie podskal CDLQI | | | | | |
|-------------------------------------|--|--|------------|--------------------|-----------------------|------------|------------------------|
| | | Objawy i samopoczucie | Czas wolny | Szkoła lub wakacje | Relacje międzyludzkie | Sen | Satysfakcja z leczenia |
| Punkt wyjścia badania rozszerzonego | 59,5 (5,7) | 54,9 (4,4) | 51,1 (4,1) | 31,6 (4,5) | 45,5 (5,0) | 36,6 (4,5) | 23,1 (5,1) |
| Tydzień 24 | 55,0 (5,6) | 55,4 (5,1) | 50,5 (4,7) | 32,6 (4,2) | 49,8 (4,8) | 36,1 (4,9) | 13,3 (6,1) |
| Tydzień 48 | 59,2 (5,4) | 53,8 (5,4) | 51,8 (5,0) | 36,1 (4,3) | 50,9 (4,9) | 31,6 (4,7) | 18,6 (5,6) |
| Tydzień 72 | 57,5 (6,8) | 51,0 (5,8) | 50,8 (6,1) | 29,8 (4,6) | 54,7 (4,7) | 34,6 (5,0) | 23,4 (6,3) |
| Tydzień 96 | 61,1 (5,9) | 55,9 (5,1) | 48,3 (6,1) | 28,9 (4,9) | 48,7 (5,3) | 33,2 (4,9) | 18,1 (6,5) |

72 oraz 96 wynosił przy wykorzystaniu LOCF do uzupełnienia brakujących danych odpowiednio: 59,5, 55,0, 57,3, 51,7 oraz 54%, a przy uzupełnieniu brakujących danych w związku z niepowodzeniem leczenia: 59,5, 49,3, 50,7, 45,2 i 44,5%.

Na początku badania rozszerzonego u 36 chorych (20%) oceniono dolegliwości bólowe stawów. Analiza pacjentów (OC) wykazała, że średnia poprawa (w skali 10-punktowej) wartości wyjściowych z badania 20030211 w zakresie dolegliwości bólowych stawów wynosiła 2,3 punktu w 12 tygodniu i 2,4 punktu w 24 tygodniu badania. Odpowiednio poprawa przy wykorzystaniu LOCF do uzupełnienia brakujących danych wynosiła 2,3 i 2,0 oraz 1,7 i 1,3 przy uzupełnieniu brakujących danych w związku z niepowodzeniem leczenia. Liczba badanych zgłaszających bóle stawów była mała, a ponadto część z nich zgłosiła choroby niespełniający warunków, dlatego wyniki tych analiz nie pozwalały na wyciągnięcie wniosków.

Omówienie

Badanie rozszerzone zostało pierwotnie zaprojektowane, aby ocenić bezpieczeństwo stosowania etanerceptu u dzieci. W badanej grupie pacjentów etanercept był dobrze tolerowany przez okres 96 tygodni badania – w tym okresie nie doszło do zgonu lub do poważnych zakażeń. Żadne ze stwierdzonych pięciu poważnych zdarzeń niepożądanych obserwowanych u trzech pacjentów nie było związane ze stosowanym leczeniem, nie obserwowano występowania zakażeń oportunistycznych lub nowotworów złośliwych. Liczba poważnych zdarzeń niepożądanych była zbliżona do liczby z 48-tygodniowego badania 20030211, w którym u trzech chorych zgłoszono cztery takie incydenty.⁶ Ten wynik pozostaje spójny

z uzyskanymi we wcześniejszym, 4-letnim badaniu prowadzonym w grupie dzieci i młodzieży z młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których nie obserwowano wzrostu wskaźnika poważnych zdarzeń niepożądanych (SEA) podczas długotrwałej terapii etanerceptem.⁷ Należy zwrócić uwagę, że ten lek nie jest zaaprobowany przez Food and Drug Administration do stosowania u dzieci chorych na łuszczycę.

Rodzaj zdarzeń niepożądanych i zakażeń występujących u dzieci chorych na łuszczycę biorących udział w badaniu rozszerzonym był podobny do obserwowanych u dorosłych z łuszczycą umiarkowaną do ciężkiej, biorących udział w badaniu 20030211.²⁻⁶ W przypadku długotrwałej terapii etanerceptem (średni czas podawania 2,3 roku) stosowanej u chorych z młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem stawów częstość występowania zakażeń górnych dróg oddechowych (131/100 pacjentolat) oraz zakażeń gardła (21/100 pacjentolat) była większa niż w omawianym badaniu.⁸ W otwartym badaniu, w którym stosowano etanercept w wybranych przypadkach młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, częstość występowania istotnych zapaleń płuc oraz zapaleń gardła (wymagających dożylnego podawania antybiotyków lub hospitalizacji) wynosiła w obu przypadkach 0,16 na 100 pacjentolat u chorych leczonych etanerceptem i metotreksatem; w przypadku monoterapii nie stwierdzono zakażeń ważnych z medycznego punktu widzenia.⁹ Zależna od ekspozycji częstość zdarzeń niepożądanych (AE), poważnych zdarzeń niepożądanych (SAE) i ważnych z medycznego punktu widzenia zakażeń była taka sama we wszystkich leczonych grupach (metotreksat, etanercept i etanercept w połączeniu z metotreksatem). Porównywalne wyniki dotyczące bezpieczeństwa stwierdzano w 96 tygodniu podobnego rozszerzonego badania, prowadzonego w grupie dorosłych



z łuszczycą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego ($n=618$).¹⁰

Wyniki dotyczące skuteczności terapii wykazane w badaniu 20030211 utrzymały się do końca 96 tygodnia badania rozszerzonego. Wskaźniki PASI 50, 75 i 90 wykazane w badaniu 20030211 utrzymały się do końca 96 tygodnia badania rozszerzonego; w 96 tygodniu badania wskaźnik PASI 75 (61%) był zbliżony do stwierdzanego w 12 tygodniu terapii pacjentów, którzy początkowo zostali wybrani losowo do badania 20030211 (57%).⁶ W szczególności wskaźniki PASI 50, 75 i 90 w 96 tygodniu badania były zbliżone w zakresie wyników analizy OC i LOCF i porównywalne z wartościami z tygodni 36 i 12 badania 20030211.⁶ Utrzymanie skuteczności terapii etanerceptem obserwowali również przez Tyring i wsp.¹⁰, w grupie dorosłych z łuszczycą plackowatą. Wskaźniki PASI 50, 75 i 90 osiągnięte w 24 tygodniu terapii etanerceptem, pozostały takie same do końca 96 tygodnia kuracji, kiedy to odpowiadały wartościom 83%, 51% i 23%. Całkowite lub prawie całkowite ustąpienie zmian skórnych obserwowano przez okres 96 tygodni u 47% badanych – wynik ten był zbliżony do rezultatu wyrażonego w procentach (56%), a osiągniętego w trakcie 36 tygodniowego badania 20030211.⁶ Ponownie, wyniki uzyskane na podstawie analizy OC i LOCF były zbliżone, sugerując że możliwa tendencyjność w zakresie uczestników niezbyt istotnie wpłynęła na uzyskane wyniki. Chorzy, którzy brali udział w części badania prowadzonego metodą podwójnie lepiej próby polegającej na przerwaniu, a następnie ponownym włączeniu leczenia, ponownie uzyskali takie same wartości wskaźnika PASI i sPGA po włączeniu leku. Odnotowano poprawę w zakresie dolegliwości bólowych stawów, ale uważa się że te wyniki są niewiarygodne ze względu na zbyt małą grupę badanych. Wreszcie, poprawa w zakresie jakości życia pacjentów leczonych etanerceptem podczas badania pozostała na tym samym poziomie przez okres 96 tygodni.

Wyniki tej tymczasowej analizy długotrwałej obserwacji leczenia inhibitorem czynnika martwicy nowotworu dzieci z łuszczycą wskazują, że przedłużone leczenie etanerceptem w dawce 0,8 mg/kg masy ciała, podawanym raz w tygodniu (do maksymalnej zamierzonej dawki 50 mg) było ogólnie dobrze tolerowane w badanej grupie pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą. Wyniki oceny skuteczności leczenia uzyskane w badaniu 20030211 pozostały takie same przez okres 96 tygodni analizy, a u pacjentów, którzy przegrali leczenie, po jego ponownym włączeniu w większości obserwowano dobrą odpowiedź na etanercept. Dalsze obserwacje badania zaplanowanego na 264 tygodnie zapewnią dostarczą kolejnych informacji dotyczących długotrwałej terapii etanerceptem u dzieci chorych na łuszczycę.

Autorzy chcieliby podziękować Rickowi Davisowi, MS, RPh z Complete Healthcare Communications Inc, Chaddowi Fordowi, PA, którego praca była finansowana przez firmę Amgen, za wsparcie w trakcie powstawania niniejszego manuskryptu.

Badanie było finansowane przez Immunex Corp, będącą w całości właścicielem Amgen Inc oraz Wyeth, który w październiku 2009 został kupiony przez Pfizer Inc.

Konflikt interesów: dr Paller była badaczem firmy Amgen, za co nie otrzymała wynagrodzenia, jednak otrzymała honoraria za konsultacje od firm Abbott i Centocor. Dr Siegfried była badaczem współpracującym z firmą Amgen, za co nie otrzymała wynagrodzenia, jednak otrzymała honoraria za konsultacje od firm Abbott i Amgen. Dr Eichenfield był badaczem współpracującym z firmą Amgen, za co nie otrzymał wynagrodzenia, jednak otrzymał honoraria za konsultacje od firm Abbott i Centocor/Johnson & Johnson. Dr Pariser otrzymywał granty naukowe od firm Amgen, Abbott, Centocor, Novartis oraz Pfizer, jak również wynagrodzenie za pełnienie funkcji członka komisji naukowej doradców firm Amgen and Centocor oraz jako wykładowca firmy Wyeth. Dr Langley otrzymał granty naukowe od firm Abbott, Amgen, Biogen Idec, Centocor, LEO Pharma, Celgene, Ortho Biotec, Pfizer oraz Wyeth, jak również wynagrodzenie za pełnienie funkcji członka komisji naukowej doradców firm Abbott, Amgen, Centocor, Ortho Biotec oraz Wyeth, jak również wynagrodzenie jako wykładowca firm Abbott, Amgen, Centocor, Ortho Biotec i Wyeth.

Pan Creamer i dr Kricorian są pracownikami firmy Amgen i posiadają akcje firmy oraz opcje na akcje.

Poniższe badanie zostało zarejestrowane w bazie ClinicalTrials.gov pod numerem NCT00078819.

Prośby o kopie kierować do: Amy S. Paller, MD, Department of Dermatology, Northwestern University Medical School, 676 N Saint Clair St, Suite 1600, Chicago, IL 60611-2997.

E-mail: apaller@northwestern.edu.

Reprinted from J Am Acad Dermatol 2010;63(5):762-68 Amy S. Paller, MD, Elaine C. Siegfried, MD, Lawrence F. Eichenfield, MD, David Pariser, MD, Richard G. Langley, MD, Kara Creamer, MS, and Greg Kricorian, MD, Long-term etanercept in pediatric patients with plaque psoriasis with permission from Elsevier. ©2010 by the American Academy of Dermatology, Inc.

Piśmiennictwo

1. Enbrel (etanercept) [full prescribing information]. Thousand Oaks, CA: Immunex Corp, marketed by Amgen and Wyeth Pharmaceuticals; 2009.
2. Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe N, Krueger GG, Kang S, Goffe BS, et al. A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. Arch Dermatol 2003;139:1627-32.
3. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, Goffe BS, Zitnik R, Wang A, et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. N Engl J Med 2003;349:2014-22.
4. Papp KA, Tyring S, Lahfa M, Prinz J, Griffiths CE, Nakanishi AM, et al. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. Br J Dermatol 2005;152:1304-12.
5. Tyring S, Gottlieb A, Papp K, Gordon K, Leonardi C, Wang A, et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomized phase III trial. Lancet 2006;367:29-35.
6. Paller AS, Siegfried EC, Langley RG, Gottlieb AB, Pariser D, Landells I, et al. Etanercept treatment for children and adolescents with plaque psoriasis. N Engl J Med 2008;358:241-51.
7. Lovell DJ, Reiff A, Jones OY, Schneider R, Nocton J, Stein LD, et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2006;54:1987-94.
8. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Jones OY, Schneider R, Olson JC, et al. Long-term efficacy and safety of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: interim results from an ongoing multicenter, open-label, extended-treatment trial. Arthritis Rheum 2003;48:218-26.
9. Giannini EH, Ilowite NT, Lovell DJ, Wallace CA, Rabinovich CE, Reiff A, et al. Long-term safety and effectiveness of etanercept in children with selected categories of juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum 2009;60:2794-804.
10. Tyring S, Gordon KB, Poulin Y, Langley RG, Gottlieb AB, Dunn M, et al. Long-term safety and efficacy of 50 mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis. Arch Dermatol 2007;143:719-26.

K O M E N T A R Z



**Prof. dr hab. n. med.
Zygmunt Adamski**
Zakład Mikologii Lekarskiej
i Dermatologii Uniwersytetu
Medycznego w Poznaniu

Prezentowany artykuł, którego autorami są badacze amerykańscy i kanadyjscy mający duże doświadczenie w prowadzeniu terapii biologicznych u chorych na łuszczycę, dotyczy oceny bezpieczeństwa i skuteczności długoterminowego leczenia łuszczycy plackowatej średnio i mocno nasilonej u dzieci w wieku 4-17 lat. Obserwacje zawarte w komentowanej pracy dotyczą 181 leczonych etanerceptem dzieci. Uczestnicy otrzymywali etanercept w dawce 0,8 mg/kg raz w tygodniu. Autorzy oceniali skuteczność terapii i działania niepożądane w badaniach z podwójnie ślepą próbą i placebo. Oceniano obiektywny wskaźnik PASI 50; PASI 75; PASI 90 oraz PGA. Przeanalizowano wyniki leczenia, kończąc obserwacje w 96 tygodniu. PASI 50 uzyskało 89% leczonych, PASI 75-61%, a PASI 90 u 30% leczonych dzieci etanerceptem. Zanotowano pięć poważnych działań niepożądanych u trzech pacjentów. Ocena z wykorzystaniem PGA dowiodła skuteczności leczenia u 47% dzieci, u których zastosowano etanercept do leczenia łuszczycy plackowatej. Autorzy stwierdzają, że etanercept cechuje się dużą skutecznością i dobrą tolerancją w terapii łuszczycy plackowatej u dzieci w wieku 4-17 lat.

Artykuł jest bardzo ważny, gdyż etanercept jest przeważnie stosowany u dorosłych chorych na łuszczycę. Obserwacje działania etanerceptu u dzieci pokazują, że można go z powodzeniem stosować w tej grupie pacjentów, u których leczenie łuszczycy jest szczególnie trudne i może mieć określony wpływ na przebieg łuszczycy w dorosłym życiu tych chorych.

Etanercept jest białkiem fuzyjnym receptora p75 Fc ludzkiego czynnika martwicy nowotworu. Istotą jego działania jest inaktywacja rozpuszczonego w surowicy czynnika martwicy nowotworu (TNF α). Siłą działania etanerceptu określa jego zdolność do neutralizacji zależnego od TNF α hamowania wzrostu komórek A375. Etanercept, ulegając powolnemu wchłanianiu z miejsca podskórnego wstrzyknięcia, osiąga maksymalne stężenie w surowicy po około 48 godzinach. Bezwzględna biodostępność leku wynosi około 70%.^{1,2}

Etanercept jest zarejestrowany w Polsce w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, zeszytniającego

zapalenia stawów kręgosłupa, wielostawowego idiopatycznego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów oraz łuszczycy zwykłej.

Etanercept jest jedynym lekiem dopuszczonym w Polsce do leczenia łuszczycy u dzieci między 8 a 18 r.ż.³ Opisano również skuteczność etanerceptu w pojedynczych przypadkach rumienia obrączkowego, zespołu Sweeta oraz niektórych postaciach pęcherzyc.^{4,5} Próbuje się go też stosować w leczeniu skórnych postaci sarkoidozy, ropni mnogich pach i pyoderma gangrenosum.⁶

W Polsce etanercept jest dostępny w formie ampuł-kostrzykawkki do podawania podskórnego. Istnieje kilka schematów podawania leku. Może on być stosowany w terapii przerywanej lub ciągłej. Zalecaną dawką jest 25 mg leku dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu. Alternatywnie można stosować 50 mg leku dwa razy w tygodniu przez okres do 12 tygodni, a następnie, jeżeli istnieje taka potrzeba, kontynuować leczenie dawką 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu. Po uzyskaniu remisji leczenie etanerceptem należy kontynuować przez 24 tygodnie. W niektórych przypadkach należy rozważyć terapię ciągłą, trwającą powyżej 24 tygodni. U chorych, którzy nie odpowiadają na indukcję remisji, dalsze leczenie należy przerwać po 12 tygodniach. W przypadku odpowiedzi wskazana jest kontynuacja leczenia dawką 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu.^{1,7,8}

Etanercept stosuje się w leczeniu dorosłych i dzieci cierpiących na łuszczycę plackowatą o przebiegu umiarkowanym i ciężkim. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie lub wystąpienia objawów nietolerancji leku należy rozważyć alternatywne sposoby terapii, takie jak cyklosporyna, metotreksat lub PUVA. W większości przypadków po zastosowaniu etanerceptu obserwuje się szybką poprawę kliniczną zauważalną już w drugim lub trzecim tygodniu leczenia.^{9,10}

Etanercept znajduje również zastosowanie w terapii czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych i dzieci w przypadkach, gdy wcześniej stosowane leczenie nie przynosiło spodziewanej poprawy. Wykazano, że lek poprawia sprawność fizyczną u chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów oraz spowolnia postęp uszkodzenia stawów obwodowych. Potwierdzają to badania rentgenowskie chorych z wielostawowym symetrycznym podtypem choroby.^{1,11}

Etanercept jest na ogół dobrze tolerowany. Działania niepożądane są zwykle przemijające. Najczęściej chory skarżą się na bóle głowy, objawy rzekomogrypowe lub nieznaczne odczyny skórne w miejscu podania



leku. Częstość występowania tych objawów (z wyjątkiem odczynów skórnych) w grupie leczonej nie różniła się istotnie od grupy placebo.¹²

Możliwość uczynnienia latentnego ogniska gruźlicy należy do najważniejszych działań niepożądanych w terapii inhibitorami TNF α . Wydaje się, że przy stosowaniu etanerceptu częstość występowania ciężkich powikłań zakażeń *Mycobacterium tuberculosis* jest mniejsza niż przy stosowaniu pozostałych inhibitorów TNF α .^{11,13} Dlatego przed rozpoczęciem terapii etanerceptem, zgodnie z rekomendacjami europejskiej grupy ekspertów, należy zbadać wszystkich pacjentów pod kątem zarówno czynnej, jak i nieczynnej („utajonej”) gruźlicy. Badanie to powinno obejmować szczegółowy wywiad medyczny w kierunku gruźlicy lub wcześniejszego bądź aktualnego leczenia immunosupresyjnego. U wszystkich pacjentów należy wykonać badania przesiewowe takie jak tuberkulinowa próba skórna i prześwietlenie klatki piersiowej. Należy również pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnego wyniku tuberkulinowej próby skórnej, zwłaszcza u osób ciężko chorych lub ze zmniejszoną odpornością ogólną. Nigdy nie należy rozpoczynać leczenia w przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy. W przypadku rozpoznania gruźlicy utajonej powinno się rozpocząć jej leczenie zgodnie z ustalonymi schematami (izoniazyd) i miesiąc po rozpoczęciu tej kuracji włączyć etanercept w celu leczenia choroby podstawowej.^{1,14,15}

Złotym standardem dla testów przesiewowych może się stać Quantiferon-TB Gold. Test został w 2005 roku zaaprobowany przez FDA do diagnozowania gruźlicy latentnej i przewlekłej, a jego działanie polega na wykrywaniu IFN γ uwalnianego przez krwinki białe uwrażliwione przez antygen gruźlicy. Jego czułość wynosi 89%, a swoistość 98,1%.⁸

Podczas stosowania etanerceptu obserwowano w rzadkich przypadkach ciężkie i śmiertelne zakażenia spowodowane bakteriami, prątkami (w tym gruźlicy), wirusami, a także grzybami. Niektóre z tych zakażeń wystąpiły w ciągu kilku tygodni od rozpoczęcia leczenia i dotyczyły chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów i współistniejącymi innymi przewlekłymi chorobami jak cukrzyca i zastoinowa niewydolność serca. U części z tych chorych stwierdzono czynne lub przewlekłe zakażenia w wywiadzie. Etanercept może także zwiększać śmiertelność w przypadkach rozpoznanej posocznicy.

Opisano również przypadki wystąpienia zakażeń oportunistycznych związanych ze stosowaniem etanerceptu. Zakażenia te obejmowały inwazje grzybicze, pierwotniakowe, bakteryjne (w tym *Listeria* i *Legionella*)

oraz atypowe mykobakteryjne. Z danych z badań klinicznych wynika, że zakażenia oportunistyczne wystąpiły jedynie u 0,09% chorych leczonych etanerceptem.¹

Zgodnie ze stanowiskiem europejskiej grupy ekspertów dotyczącym stosowania etanerceptu, w celu zmniejszenia liczby powikłań lek ten nie powinien być stosowany w przypadku obecności poważnej czynnej infekcji, zakażenia HIV lub wirusami hepatotropowymi, chorób demielinizacyjnych oraz stwierdzenia złośliwego nowotworu w ostatnich 5 latach poprzedzających rozpoczęcie terapii etanerceptem.¹⁵

W zaleceniach grupy ekspertów uważa się, że podczas stosowania leczenia biologicznego należy unikać podawania żywych szczepionek. Aktualnie nie ma żadnych danych dotyczących wtórnego przenoszenia zakażeń przez żywe szczepionki podawane chorym leczonym etanerceptem.¹ W dotychczasowych badaniach nie stwierdzono również, aby podczas leczenia powstawały przeciwciała neutralizujące.

Stosowanie etanerceptu w łuszczycy

Łuszczycą jest przewlekłą zapalną chorobą skóry wymagającą wieloletniego leczenia. Niezwykle istotny jest dobór odpowiedniej terapii długoterminowej, z uwzględnieniem stanu ogólnego pacjenta i ciężkości choroby podstawowej, która pozwoli chorym na normalne życie społeczne, rodzinne i zawodowe.¹⁶

W wielu badaniach randomizowanych potwierdzono skuteczność etanerceptu w leczeniu łuszczycy.^{2,17-19} Mease i wsp. stwierdzili poprawę stanu skóry u prawie 90% chorych leczonych przez 12 tygodni.¹¹ W badaniu Gottlieba po takim samym czasie trwania terapii zaobserwowano znaczne ustąpienie zmian łuszczycowych i poprawę jakości życia. Siedemdziesięciopięcioprocentową poprawę wskaźnika PASI stwierdzono u 30% chorych, a jedynie u 2% osób z grupy otrzymującej placebo.¹²

W badaniach klinicznych wykazano, że skuteczność terapii można zwiększyć, stosując dwukrotnie większą dawkę leku (2 x 50 mg/tydzień) w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia.⁸

W populacji dzieci i młodzieży skuteczność etanerceptu analizowali Paller i wsp. Do badania włączyli 211 chorych w wieku 8-17 lat z umiarkowaną i ciężką łuszczycą.³ Po 12 tygodniach leczenia dawką 0,8 mg/kg mc./tydzień 57% badanych osiągnęło PASI 75, natomiast w grupie placebo wartość tę odnotowano tylko u 11%. Istotnie większy odsetek badanych leczonych etanerceptem w porównaniu z grupą placebo osiągnął PASI-50 (75 vs 23%) oraz PASI 90 (25 vs 7%).³



W ostatnich latach coraz większą uwagę przykładają się do problemu łuszczycy paznokci. Zmiany w obrębie płytek paznokciowych są bardzo częste i czasem stanowią jej jedyny objaw, co może mieć wpływ na rozpoznawanie łuszczycy stawowej.¹⁶ Zażycie płytek paznokciowych stwierdza się u 10-50% chorych na łuszczycę. Rallis i wsp. opisali przypadek 35-letniego mężczyzny z oporną na leczenie łuszczycą plackowatą z towarzyszącymi nasilonymi zmianami paznokciowymi. Zastosowanie etanerceptu w dawce 50 mg/tydz. już po 3 tygodniach spowodowało znaczącą poprawę stanu płytek paznokciowych, a po 6 miesiącach ustąpienie wszystkich zmian. Obserwowano również istotną poprawę w zakresie zmian skórnych.²⁰ Luger i wsp. przebadali 711 chorych na łuszczycę, z których 79% miało wyjściowo zajęte paznokcie. Tacy chorzy oraz osoby z dolegliwościami stawowymi charakteryzowali się znacznie zmniejszoną jakością życia uwarunkowaną stanem zdrowia (HRQoL) w porównaniu z osobami chorymi na łuszczycę bez objawów bólowych i zajęcia paznokci. Na początku badania średnie NAPSİ wynosiło 4,64. Po 12 tygodniach terapii etanerceptem średnie NAPSİ poprawiło się o 29% i spadło do wartości 3,3. Po leczeniu poprawiła się w tej grupie również jakość życia mierzona za pomocą DLQI i EQ-5D VAS.²¹

Badania kliniczne wykazują istotną poprawę jakości życia pacjentów z łuszczycą określaną w skali DLQI. Wśród pacjentów, którzy otrzymywali etanercept 2 razy w tygodniu w dawce 25 mg, w 4 tygodniu terapii zaobserwowano poprawę jakości życia średnio o 41%, w 8 tygodniu o 50% a w tygodniu 12 o 53%.²² W badaniu Elewskiego punktacja w skali DLQI zmniejszyła się o 7,6 punktu po 12 tygodniach leczenia.²³ Natomiast przerwanie terapii powodowało pogorszenie jakości życia, a jego powtórne włączenie powodowało ponowną poprawę.²⁴

Leczenie etanerceptem powoduje również istotne zmniejszenie objawów depresji, na którą cierpi około 20% pacjentów z łuszczycą. Istotna różnica w porównaniu z placebo była zauważalna już w 2 tygodniu terapii. Obserwowano także istotne zmniejszenie poczucia winy, poprawę snu, zwiększenie aktywności i poprawę relacji międzyludzkich.²⁴

Zastosowanie etanerceptu w łuszczycowym zapaleniu stawów

Łuszczycowe zapalenie stawów jest przewlekłą chorobą zapalną przebiegającą z zajęciem stawów i przyczyną ścięgien u pacjentów z łuszczycą. Objawy klinicz-

ne i ich nasilenie mogą być bardzo różne. U 75% pacjentów choroba skóry poprzedza rozwój zapalenia stawów, często o 10 lat lub więcej. Najpowszechniejszym wariantem, przynajmniej w początkowym okresie, jest asymetryczne zapalenie skąpostawowe. Czasami dochodzi do zajęcia stawów kręgosłupa.^{25,26}

Skuteczność i bezpieczeństwo etanerceptu stosowanego w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów oceniono w badaniach Mease i wsp.¹¹ Poddano analizie 60 dorosłych pacjentów, którzy chorowali na łuszczycę stawową od co najmniej 10 lat. Aktywność choroby oceniano, posługując się skalami PsARC i PASI. Etanercept stosowany w dawce 25 mg 2 razy tygodniu przez 12 kolejnych tygodni wykazał istotne ustąpienie dolegliwości stawowych określanych za pomocą PsARC w porównaniu z placebo (87 vs 9%). Po 12 tygodniach w ocenie radiograficznej progresja zmian chorobowych została zatrzymana w grupie otrzymującej etanercept w porównaniu z pogorszeniem stanu choroby w grupie otrzymującej placebo.

Skuteczność działania leku można również oceniać, analizując zmiany histopatologiczne i immunohistochemiczne błony maziowej pobranej ze stawów objętych procesem chorobowym. Badania Kruihofa i wsp. wykazały wyraźne zmniejszenie zapalnych zmian naciekowych oraz infiltracji limfocytów T.²⁷

Leczenie łuszczycy jest zadaniem trudnym zarówno dla lekarza, jak i dla pacjenta. Wybór terapii powinien uwzględniać rodzaj łuszczycy, rozległość zmian, stan ogólny chorego oraz ewentualne przeciwwskazania.¹⁷ Jest bardzo prawdopodobne, że nowoczesne leki biologiczne mogą być odpowiedzią na potrzeby wielu pacjentów. Należy jednak pamiętać, iż mimo wielu badań porównujących skuteczność i bezpieczeństwo leków biologicznych trudno jest jednoznacznie odpowiedzieć na pytanie, które z nich są najwłaściwszą alternatywą dla dotychczasowych sposobów terapii.²⁸ W Polsce doświadczenia z etanerceptem nie są tak bogate, ale mamy nadzieję, że z czasem ulegnie to wyraźnej zmianie.

Piśmiennictwo

1. Enbrel, Charakterystyka Produktu Leczniczego, Wersja z dnia 11.09.2009. Wyeth.
2. Łącki K. Etanercept – budowa, farmakologia, farmakokinetyka, interakcje. W: Enbrel, Zastosowanie kliniczne, Szechciński J. (red.), Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław 2008.
3. Paller A, Siegfried E, Langley R, et al. Etanercept Treatment for Children and Adolescents with Plaque Psoriasis, *Nengl J Med* 2008;358:241-251.
4. Lebwohl MG. Use of etanercept in the dermatology setting. *Am J Clin Dermatol* 2005;6:49-59.
5. Lebrecque P, Null M. Cicatricial pemphigoid and therapy with TNF inhibitor etanercept. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:P48.



6. Tutrone WD, Saini R, Weinberg JM. Biological therapy for psoriasis: an overview of infliximab, etanercept, efalizulab and alefacept. *Drugs* 2004;7:45-49.
7. Goffe B, Cather J. Etanercept: An overview. *J Am Acad Dermatol* 2003;49(2 suppl):105-111.
8. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2009; 23 Suppl. 2:1-70.
9. Gottlieb A, Korman NJ, Gordon K. B, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 2. *J Am Acad Dermatol* 2008;58(5):851-864.
10. Kucharz E. Zastosowanie kliniczne etanerceptu w łuszczycy. W: Enbrel, zastosowanie kliniczne. Szechciński J (red.). Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław 2008.
11. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, et al. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2000;356:385-390.
12. Gottlieb AB, Matherson RT, Lowe N, et al. A randomised trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. *Arch Derm* 2003;139:1627-1632.
13. Sanchez Carazo JL, Mahiques Santos L, Martinez V. Safety of etanercept in psoriasis: a critical review. *Drug Saf* 2006;29:675-685.
14. Tubach F, Salmon D, Ravaud P, et al. Risk of Tuberculosis Is Higher With Anti-Tumor Necrosis Factor Monoclonal Antibody Therapy Than With Soluble Tumor Necrosis Factor Receptor Therapy. The Three-Year Prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies Registry for the Research Axed on Tolerance of Biotherapies Group. *Arthritis & Rheumatism* 2009;60(7):1884-1894.
15. Boehncke WH, Brasie RA, Barker J, et al. Recommendations for the use of etanercept in psoriasis: A European dermatology expert group consensus. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2006;20:288-298.
16. Wolska H, Langner A. Łuszczycyca. Wydawnictwo Czelej, Lublin, 2006.
17. Tying S, Gordon KB, Poulin Y, et al. Long-term safety and efficacy of 50 mg etanercept twice weekly in patients with psoriasis. *Arch Dermatol* 2007;143:719-726.
18. van der Kerkhof PCM, Segaert S, Lahfa M, et al. Once weekly administration of etanercept 50 mg is efficacious and well tolerated in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial with open-label extension. *Br J Dermatol* 2008;159:1177-1185.
19. Papp KA, Tying S, Lahfa M, et al. Etanercept Psoriasis Study Group. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol* 2005;152:1304-1312.
20. Rallis E, Stavropoulou E, Rigopoulos D, et al. Rapid response of nail psoriasis to etanercept. *J Rheumatol* 2008;35:544-545.
21. Luger TA, Barker J, Lambert J, et al. Sustained improvement in joint pain and nail symptoms with etanercept therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis. *J EADV* 2009;23:896-904.
22. Feldman SR, Kimball AB, Krueger GG, et al. Etanercept improves the health-related quality of life of patients with psoriasis: Results of a phase III randomized trial. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:887-889.
23. Elewski B, Leonardi C, Gottlieb AB, et al. A comparison of clinical and pharmacokinetic profiles of etanercept 25 mg twice weekly and 50 mg once weekly in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2007;156:138-142.
24. Reich A, Szepietowski J. Etanercept istotnie poprawia jakość życia pacjentów z łuszczycą: przegląd aktualnego piśmiennictwa. *Dermatologia Kliniczna* 2007;9:189-191.
25. Mease P. Łuszczycowe zapalenie stawów. W: Łuszczycyca, Menter A (red.), Via Medica, Gdańsk 2006.
26. Adamski Z, Linke K, Samborski W. Leczenie biologiczne w dermatologii, gastroenterologii i reumatologii. Termedia, Poznań, 2010.
27. Kruihof E, De Rycke L, Roth J, et al. Immunomodulatory effects of etanercept on peripheral joints synovitis in the spondylarthropathies. *Arthritis Rheum* 2005;52:3898-3909.
28. Schmitt J, Zhang Z, Wozel G, et al. Efficacy and tolerability of biologic and nonbiologic systemic treatment for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2008; 159:513-526.