

Marcin Milchert, Marek Brzosko

Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów biologicznymi lekami modyfikującymi

Psoriatic arthritis treatment with biological agents

STRESZCZENIE

Skuteczność tradycyjnych leków modyfikujących przebieg choroby w hamowaniu uszkodzenia strukturalnego stawów w ŁZS jest ograniczona, a ich hepatotoksyczność częstsza niż w innych chorobach

reumatycznych. Wymusza to poszukiwanie nowych opcji terapeutycznych, ze szczególnym uwzględnieniem leków biologicznych.

Forum Reumatol. 2015, tom 1, nr 1, 25–29

Słowa kluczowe: łuszczycowe zapalenie stawów, leki biologiczne; leczenie; golimumab

WSTĘP

Wprowadzenie do praktyki klinicznej biologicznych leków modyfikujących istotnie zwiększyło możliwości terapeutyczne w reumatologii. Nowe opcje terapeutyczne mają szczególne znaczenie w łuszczycowym zapaleniu stawów. W tej chorobie często nie uzyskuje się pełnej remisji, często dochodzi do manifestacji pozastawowych (łuszczyca skóry, zapalenie jelit, zapalenie błony naczyniowej oka), a także zaburzeń metabolicznych wpływających na zwiększoną śmiertelność długoterminową. Tradycyjne leki modyfikujące przebieg choroby (DMARDs, disease-modifying antirheumatic drugs) w monoterapii lub w skojarzeniach powinny być stosowane z rozważaniem, z uwagi na hepatotoksyczność częstszą niż w innych chorobach reumatycznych. Również skuteczność tradycyjnych DMARDs w hamowaniu uszkodzenia strukturalnego stawów w łuszczycowym zapaleniu stawów jest ograniczona, co wymusza poszukiwanie nowych opcji terapeutycznych.

Pośród biologicznych leków modyfikujących szczególne znaczenie w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów mają inhibitory czyn-

nika martwicy nowotworu α (TNF- α , tumor necrosis factor α). Ich bezpieczeństwo i skuteczność potwierdzono w wielu randomizowanych badaniach klinicznych. Niektóre spośród inhibitorów TNF- α mają udowodnione działanie nie tylko obniżające aktywność choroby, ale także leczące manifestacje pozastawowe. Mnogość leków w tej grupie zapewnia pewne możliwości wyboru spośród nich, również w kontekście wtórnej oporności.

Do inhibitorów TNF- α dostępnych w Polsce należą: infliksimab, etanercept, adalimumab, certolizumab oraz od niedawna refundowany w ramach programów lekowych golimumab. Golimumab (Simponi) jest całkowicie ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, stosowanym podskórnie (możliwe jest również podawanie dożylnie) raz w miesiącu. W leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów może być stosowany w monoterapii, jednak zalecane jest połączenie z metotreksatem (MTX).

BEZPIECZEŃSTWO GOLIMUMABU

Bezpieczeństwo golimumabu w łuszczycowym zapaleniu stawów w okresie aż 5-letniej obserwacji było przedmiotem randomizowa-

Adres do korespondencji:
dr n. med. Marcin Milchert,
Klinika Reumatologii i Chorób
Wewnętrznych Pomorskiego,
Uniwersytet Medyczny w Szczecinie,
e-mail: marcmilc@hotmail.com

nego badania klinicznego GO-REVEAL [1]. W badaniu tym 69% zrandomizowanych chorych kontynuowało leczenie przez 5 lat, 12% chorych przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych, 5% doświadczyło wystąpienia nowotworu, a 4% chorych doświadczyło ciężkich infekcji [1]. Bezpieczeństwo terapii golimumabem jest porównywalne z innymi lekami biologicznymi z grupy inhibitorów TNF- α . Do jego typowych działań niepożądanych oprócz infekcji należą skórne reakcje miejscowe na podanie leku, obecność cech uszkodzenia komórki wątrobowej (wzrost aktywności aminotransferaz i stężenia bilirubiny) [2, 3]. Z uwagi na stosowanie golimumabu jeden raz w miesiącu łagodne skórne reakcje miejscowe mogą być lepiej akceptowane przez chorego niż w przypadku innych, częściej podawanych leków. Badania kliniczne potwierdziły skuteczność stosowania golimumabu w łuszczycowym zapaleniu stawów [4].

PRZECIWCIAŁA PRZECIWKO CZĄSTECZCE GOLIMUMABU

W badaniu GO-REVEAL [1] przeciwciała przeciwko cząsteczce golimumabu zostały wykryte u 6,4% chorych na łuszczycowe zapalenie stawów, z których u 70% miały charakter neutralizujący. U wielu pacjentów przeciwciała pojawiały się przygodnie, mimo potwierdzonej jednorazowo obecności nie występowały w kolejnych badaniach. Nie zaobserwowano związku pomiędzy brakiem odpowiedzi ASAS20 a występowaniem przeciwciał przeciwko cząsteczce golimumabu, jednak liczba chorych z przeciwciałami neutralizującymi była na tyle niewielka (14 osób), że wnioski powinny być ostrożne. U chorych stosujących golimumab bez jednoczesnej terapii MTX przeciwciała neutralizujące przeciwko lekowi biologicznemu stwierdzono u 10%, co stanowiło wartość istotnie większą w porównaniu z obecnością tych przeciwciał u 1,8% chorych stosujących golimumab z MTX.

SKUTECZNOŚĆ GOLIMUMABU W ŁUSZCZYCOWYM ZAPALENIU STAWÓW

Skuteczność golimumabu w łuszczycowym zapaleniu stawów w okresie 5-letniej obserwacji była również przedmiotem randomizowanego badania klinicznego GO-REVEAL. Jest to badanie przełomowe, jeżeli chodzi o efekty stosowania golimumabu w tym wskazaniu, uwzględniające różne manifestacje cho-

roby w wyjątkowo długim okresie obserwacji. Przed opublikowaniem jego wyników nie było dostępnych dobrej jakości badań nad skutecznością leków z grupy anty-TNF- α u chorych na łuszczycowe zapalenie stawów w tak długim okresie. Kryteriami włączenia do badania była aktywna postać łuszczycowego zapalenia stawów definiowana jako obecność co najmniej 3 bolesnych i 3 obrzękniętych stawów oraz typowych zmian skórnych o średnicy minimum 2 cm, a także nieskuteczność syntetycznych leków modyfikujących przebieg choroby lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Po 24. tygodniu wszyscy pacjenci z grupy przyjmującej placebo otrzymali golimumab. Stosowanie MTX nie było wymagane w protokole badania. Analiza danych z badania wykazała, że około połowa pacjentów stosowała MTX. Wyniki leczenia po 24 tygodniu [5], oraz po 5 latach [1] potwierdziły skuteczność golimumabu w łuszczycowym zapaleniu stawów.

Istotna poprawa u leczonych golimumabem w dawkach 50 lub 100 mg podskórnie, raz w miesiącu dotyczyła objawów stawowych (ACR20, DAS28-CRP) oraz skórnych (PASI75). Skuteczność leczenia w 52. tygodniu mierzona odsetkiem pacjentów osiągających odpowiedź ACR20, ACR50 i ACR70 w grupie leczonej golimumabem w dawkach 50 mg raz w miesiącu wynosiła odpowiednio 67%, 49% i 36% w porównaniu z 66%, 39% i 20% w grupie otrzymującej placebo (obejmującej chorych, którzy zmienili grupę z placebo na 50 mg golimumabu po 24 tygodniach). Skuteczność leczenia po 5 latach mierzona odsetkiem pacjentów osiągających odpowiedź ACR20, ACR50 i ACR70 w grupie leczonej golimumabem w dawkach 50 mg raz w miesiącu wynosiła odpowiednio 66%, 48% i 31% w porównaniu z 63%, 43% i 33% w grupie przyjmującej początkowo placebo (obejmującej chorych, którzy zmienili grupę z placebo na 50 mg golimumabu po 24 tygodniach) [6]. Nie wykazano znaczących różnic w skuteczności dawek 50 i 100 mg golimumabu. W odróżnieniu od wpływu na postęp zmian strukturalnych, leczenie MTX nie miało istotnego wpływu na odpowiedź mierzoną za pomocą wskaźników ACR i PASI75. Opóźnienie włączenia golimumabu o 24 tygodnie nie wydawało się wpłynąć na jego długoterminową skuteczność, ponieważ odsetek pacjentów, którzy uzyskali poprawę według ACR20, 50 i 70 po 5 latach po rozpoczęciu leczenia golimumabem po 24 tygodniu, wynosił odpowiednio 62,8%, 43,4% i 32,7%, i nie róż-

nił się istotnie od odsetka w grupie leczonej golimumabem od początku badania (65,8%, 47,9% i 30,8%).

Golimumab zahamował progresję strukturalnego uszkodzenia stawów mierzonoego średnim wzrostem wskaźnika Sharpa zmodyfikowanego przez van der Heijde, którego przyrost wynosił jedynie 0,1–0,3. Efekt leczenia w 52. tygodniu mierzony zmianą punktacji w wyżej wymienionej skali w grupie otrzymującej placebo (obejmującej chorych, którzy zmienili grupę z placebo na 50 mg golimumabu po 24 tygodniach) wykazał progresję o 0,22 w porównaniu z regresją w grupie leczonej golimumabem w dawkach 50 mg raz w miesiącu wynoszącą –0,22. Wyniki badań radiologicznych w 104. tygodniu potwierdziły przyrost wskaźnika Sharpa w grupie przyjmującej placebo o 0,08, w porównaniu z regresją w grupie leczonej golimumabem w dawkach 50 mg raz w miesiącu wynoszącej –0,39. Wyniki badań radiologicznych po 5 latach badania potwierdziły przyrost wskaźnika Sharpa w grupie leczonej golimumabem w dawkach 50 mg raz w miesiącu o 0,3, z podobnym przyrostem w grupie początkowo otrzymującej placebo (obejmującej chorych, którzy zmienili grupę z placebo na 50 mg golimumabu po 24 tygodniach) [6]. U pacjentów leczonych wyjściowo MTX progresja zmian radiologicznych była istotnie mniejsza w porównaniu z chorymi nieleczonymi MTX. Chorzy na łuszczycowe zapalenie stawów, którzy osiągnęli minimalną aktywność choroby po leczeniu golimumabem wykazywali istotnie mniejszą progresję zmian radiologicznych [7].

ZAPALENIE PRZCZEPÓW ŚCIĘGNISTYCH (ENTHESITIS)

Ocena skuteczności golimumabu w zapaleniu przyczepów ścięgniastych była dodatkowym celem badania GO-REVEAL. Było ono oceniane klinicznie w 15 miejscach za pomocą zmodyfikowanej dla łuszczycowego zapalenia stawów skali MASES (*PsA-modified Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score*). Na początku badania 77% chorych miało objawy zapalenia przyczepów ścięgniastych. Po 24 tygodniach badania stwierdzono istotne różnice w zmodyfikowanej skali MASES między chorymi leczonymi golimumabem 50 mg i/lub 100 mg w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (odsetek średniej poprawy wynosił odpowiednio 46% ($p < 0,001$) i 52% ($p < 0,001$) w porównaniu z 13% pogorszeniem w grupie

placebo. Istotna poprawa w zakresie zapalenia przyczepów ścięgniastych utrzymywała się w 52. tygodniu badania wśród pacjentów zrandomizowanych pierwotnie do otrzymywania golimumabu [8]. Poprawa odnotowana w 52. tygodniu badania wśród pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do otrzymywania placebo (łącznie z tymi, którzy otrzymali golimumab z opóźnieniem, czyli po 16 lub 24 tygodniach) była mniejsza niż w przypadku chorych, którzy otrzymali lek od początku badania (średnia poprawa 39% vs. 56%, autorzy nie podali istotności statystycznej). Średnia poprawa w skali MASES po 5 latach badania w grupie leczonej golimumabem 50 mg raz w miesiącu wyniosła 74% [6]. Golimumab okazał się więc skuteczny w leczeniu zapalenia przyczepów ścięgniastych w łuszczycowym zapaleniu stawów. Jest to istotne, ponieważ jest ono trudniejsze w leczeniu niż zapalenie stawów oraz zmiany skórne.

ZAPALENIE PALCÓW (DACTYLITIS)

Dodatkowym celem badania GO-REVEAL była również cena skuteczności golimumabu w zapaleniu palców. Było ono oceniane klinicznie w 20 palcach. Na początku badania 34% chorych miało objawy zapalenia palców. Po 24 tygodniach badania stwierdzono istotne różnice w zapaleniu palców między chorymi leczonymi golimumabem 100 mg w porównaniu z grupą przyjmującą placebo (odsetek średniej poprawy wynosił 82% ($p < 0,001$) w porównaniu z 28% w grupie placebo). Istotnej poprawy nie stwierdzono jednak po 24 tygodniach u chorych leczonych golimumabem w dawce 50 mg, czyli w standardowo stosowanej dawce. Istotna poprawa w zakresie zapalenia palców utrzymywała się w 52. tygodniu badania wśród pacjentów zrandomizowanych pierwotnie do otrzymywania golimumabu. Poprawa odnotowana w 52. tygodniu badania wśród pacjentów pierwotnie zrandomizowanych do otrzymywania placebo (łącznie z tymi, którzy otrzymali golimumab z opóźnieniem, czyli po 16 lub 24 tygodniach) była mniejsza niż w przypadku chorych, którzy otrzymali lek od początku badania (średnia poprawa $57\% \pm 81$ vs. $70\% \pm 60$, autorzy nie podali istotności statystycznej) [6]. Golimumab w dawce 100 mg na miesiąc okazał się więc skuteczny w leczeniu zapalenia palców w łuszczycowym zapaleniu stawów. Jest to istotne, ponieważ jest ono trudniejsze w leczeniu niż zapalenie stawów oraz zmiany skórne.

ŁUSZCZYCA SKÓRY I PAZNOKCI

Na początku badania średni obszar zmian skórnych u chorych wyniósł 17%. Po 24 tygodniach badania stwierdzono istotną poprawę w zakresie skórnych zmian łuszczycowych między chorymi leczonymi golimumabem 50 mg i/lub 100 mg w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (odsetek poprawy wynosił odpowiednio 56% ($p < 0,001$) i 66% ($p < 0,001$) w porównaniu z 1% poprawy w grupie placebo. Po 24 tygodniach badania stwierdzono istotną poprawę w zakresie zmian łuszczycowych w obrębie paznokci między chorymi leczonymi golimumabem 50 mg i/lub 100 mg w porównaniu z grupą przyjmującą placebo (odsetek poprawy wynosił odpowiednio 33% ($p < 0,001$) i 54% ($p < 0,001$) w porównaniu z brakiem poprawy (0%) w grupie placebo. Skuteczność leczenia w 52. tygodniu mierzona odsetkiem pacjentów osiągających odpowiedź PASI75 w grupie leczonej golimumabem w dawkach 50 raz w miesiącu wynosiła 62% w porównaniu z 48% w grupie placebo (obejmującej chorych, którzy zmienili grupę z placebo na 50 mg golimumabu po 24 tygodniach). Skuteczność leczenia w 52. tygodniu mierzona odsetkiem pacjentów osiągających odpowiedź PASI75, w grupie leczonej golimumabem w dawkach 50 raz w mie-

siącu wynosiła 62%, w porównaniu z 61% w grupie przyjmującej początkowo placebo (obejmującej chorych, którzy zmienili grupę z placebo na 50 mg golimumabu po 24 tygodniach) [6]. Golimumab okazał się więc skutecznym w leczeniu łuszczycy skóry i paznokci chorych na łuszczycowe zapalenie stawów.

JAKOŚĆ ŻYCIA

U chorych obserwowano istotną klinicznie poprawę jakości życia i sprawności fizycznej mierzonej spadkiem współczynnika HAQ (z początkowych wartości 1,0–1,1 do 0,6–0,7 w 5. roku terapii) oraz jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia mierzonej współczynnikiem SF-36. Golimumab powodował więc istotną poprawę jakości życia w łuszczycowym zapaleniu stawów [9].

Wprowadzenie do leczenia leków biologicznych blokujących TNF- α , w tym golimumabu, zdecydowanie poprawiło wyniki leczenia różnych objawów, takich jak zapalenie stawów, zapalenie palców, zapalenie ścięgien oraz łuszczycy. Przedstawione wyniki 5-letnich badań z golimumabem wykazały, że u chorych, u których leczenie było utrzymane uzyskany efekt leczenia się utrzymuje w 5-letnim okresie, a nawet nieznacznie się w tym czasie poprawia.

Abstract

Efficacy of traditional disease-modifying antirheumatic drugs in psoriatic arthritis is limited, and their hepatotoxicity is more common compared with other

rheumatic diseases. It necessitates searching for new therapeutic possibilities, especially biological agents.

Forum Reumatol. 2015, Vol. 1, No 1, 25–29

Key words: psoriatic arthritis; biological agents, treatment; golimumab

Piśmiennictwo

1. Kavanaugh A., McInnes I.B., Mease P. i wsp. Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 5 years of subcutaneous golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: results from a long-term extension of a randomised, placebo-controlled trial (the GO-REVEAL study). *Ann. Rheum. Dis.* 2014; 73: 1689–1694.
2. Smolen J.S., Kay J., Landewé R.B. i wsp. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis who have previous experience with tumour necrosis factor inhibitors: results of a long-term extension of the randomised, double-blind, placebo-controlled GO-AFTER study through week 160. *Ann. Rheum. Dis.* 2012; 71: 1671–1679.
3. Smolen J.S., Kay J., Doyle M. i wsp. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumor necrosis factor α inhibitors: findings with up to five years of treatment in the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 GO-AFTER study. *Arthritis Res. Ther.* 2015; 17: 14.
4. Yang H., Kavanaugh A. Adverse effects of golimumab in the treatment of rheumatologic diseases. *Expert Opin. Drug Saf.* 2014; 13: 103–112.
5. Kavanaugh A., McInnes I., Mease P. i wsp. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2009; 60: 976–986.
6. Kavanaugh et al. [Abstract] EULAR 2013 SAT0270.
7. Kavanaugh A., van der Heijde D., Beutler A. i wsp. Patients with psoriatic arthritis who achieve minimal disease activity in response to golimumab therapy demonstrate less radiographic progression: Results through 5 years of the ran-

- domized, placebo-controlled, GO-REVEAL study. *Arthritis Care Res. (Hoboken)* 2015; (w druku).
8. Kavanaugh A., Mease P. Treatment of psoriatic arthritis with tumor necrosis factor inhibitors: longer-term outcomes including enthesitis and dactylitis with golimumab treatment in the Longterm Extension of a Randomized, Placebo-controlled Study (GO-REVEAL). *J. Rheumatol. Suppl.* 2012; 89: 90–93.
 9. Kavanaugh A., McInnes I.B., Krueger G.G. i wsp. Patient-reported outcomes and the association with clinical response in patients with active psoriatic arthritis treated with golimumab: findings through 2 years of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Care Res. (Hoboken)* 2013; 65: 1666–1673.