

Certolizumab pegol – nowa opcja w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów

Certolizumab pegol – new option in the treatment of psoriatic arthritis

Maria Majdan, Anna Siwiec, Aleksandra Gryta

Klinika Reumatologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Słowa kluczowe: łuszczycowe zapalenie stawów, certolizumab pegol, leczenie.

Key words: psoriatic arthritis, certolizumab pegol, treatment.

Streszczenie

Udowodniono, że czynnik martwicy nowotworów (*tumor necrosis factor* – TNF) jest zaangażowany w patogenezę zmian występujących w łuszczycowym zapaleniu stawów (ŁZS). Wykazano, że inhibitory TNF zmniejszają nasilenie zmian skórnych i stawowych w przebiegu łuszczycy. Wraz z dostępnością leków biologicznych, będących inhibitorami TNF pojawiły się nowe perspektywy leczenia tej choroby. Do pierwszych inhibitorów TNF zastosowanych w leczeniu ŁZS należały etanercept, adalimumab oraz infliksymab. Z uwagi na pierwotną i wtórną nieskuteczność terapii obserwowaną w dużej grupie chorych na ŁZS ciągle poszukiwane są nowe metody leczenia – skuteczniejsze, bezpieczniejsze i wygodniejsze w praktyce klinicznej. Do takiej opcji terapeutycznej należy inhibitor TNF nowej generacji o strukturze molekularnej różnej od pozostałych inhibitorów TNF – certolizumab pegol. W opracowaniu zostały przeanalizowane aktualne zalecenia dotyczące leczenia ŁZS oraz wyniki badań klinicznych dotyczących zastosowania certolizumabu pegol w leczeniu ŁZS.

Summary

It has been proven that tumor necrosis factor (TNF) plays an important role in the pathophysiology of psoriatic arthritis (PsA). TNF inhibitors have been demonstrated to improve the skin and joint manifestations of psoriasis. New possibilities of treatment of the disease have appeared due to availability of biological drugs which are TNF inhibitors. Among the first TNF inhibitors that have been used to treat PsA were etanercept, adalimumab, infliximab. Due to primary and secondary ineffectiveness of the therapy occurring in large numbers of PsA patients investigations are going on in order to develop new, more effective, safer and more convenient methods to treat PsA. Such a new therapeutic possibility is offered by the new generation TNF inhibitor with a molecular structure different from other TNF inhibitors – certolizumab pegol (CZP). In this article the results of clinical studies concerning the application of CZP in PsA treatment are presented.

Wstęp

Łuszczycza jest zapalną chorobą przewlekłą zajmującą w swoim wieloletnim przebiegu wiele narządów. Należy do grupy chorób autoimmunizacyjnych [1, 2]. Złożone uwarunkowania genetyczne determinują rozwój choroby. Do dobrze zdefiniowanych postaci klinicznych należą postacie choroby z zajęciem skóry i stawów. Ocenia się, że na łuszczycę choruje ok. 1–3% populacji ogólnej [1, 2]. Zajęcie stawów w przebiegu łuszczycy może przebiegać w różnej postaci. Częstość zajęcia układu ruchu w przebiegu choroby, zależnie od badanej populacji oraz stosowanych metod badania, ocenia się na 6–42%. Wy-

daje się, że 20–25% chorych na łuszczycę cierpi na różne formy łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) [1–4].

Dotychczas dostępne metody leczenia ŁZS, często przebiegającego jako aktywna, szybko i trwale uszkażdająca układ ruchu choroba, są niewystarczające. Ponieważ udowodniono, że czynnik martwicy nowotworów (*tumor necrosis factor* – TNF) jest zaangażowany w patogenezę zmian występujących w ŁZS, wraz z dostępnością leków biologicznych, będących inhibitorami TNF, pojawiły się nowe perspektywy leczenia choroby. Do inhibitorów TNF stosowanych w leczeniu ŁZS należą: etanercept, adalimumab, infliksymab i golimumab. Ich skuteczność

Adres do korespondencji

prof. dr hab. med. Maria Majdan, Klinika Reumatologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin, e-mail: maria.majdan@gmail.com

Praca wpłynęła: 22.05.2014 r.

w leczeniu ŁZS potwierdziło wiele badań klinicznych oraz praktyka kliniczna [5–9]. Niemniej jednak z uwagi na pierwotną i wtórną nieskuteczność terapii, u części chorych związaną ze zjawiskiem immunogenności, ciągle poszukiwane są nowe metody leczenia ŁZS – skuteczniejsze, bezpieczniejsze i wygodniejsze w praktyce klinicznej. Do takiej opcji terapeutycznej należy inhibitor TNF nowej generacji – certolizumab pegol (CZP), wprowadzony do reumatologicznej praktyki klinicznej w Europie w 2009 r., początkowo do leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) [4, 10–12]. Certolizumab pegol został zatwierdzony do stosowania w ŁZS przez FDA (*US Food and Drug Administration*) i EMA (*European Medicine Agency*) w drugiej połowie 2013 r.

W opracowaniu podjęto próbę przeanalizowania dotychczasowych możliwości leczenia ŁZS oraz wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania nowej opcji inhibitora TNF- α – CZP, w leczeniu ŁZS, szczególnie w aspekcie skuteczności i bezpieczeństwa terapii.

Łuszczycyca – postacie kliniczne

Łuszczycyca – przewlekła choroba skóry – należy do najczęściej występujących u ludzi chorób autoimmunizacyjnych. W złożonej patogenezie choroby istotną rolę odgrywają czynniki genetyczne, środowiskowe i zaburzenia immunologiczne [1–3]. Znanych jest kilka rodzajów klasyfikacji łuszczycy: zależnie od wieku, w którym choroba się rozpoczyna, rozległości i typu zmian skórnych oraz obszarów ciała, których dotyczy. Najprostszy jest podział zależny od wieku wystąpienia choroby – typ I łuszczycy, który rozpoczyna się przed 40. rokiem życia i w znacznym stopniu jest zdeterminowany genetycznie (HLA Cw6, DR7), oraz typ II łuszczycy rozpoczynającej się po 40. roku życia (szczyt zachorowań to 5. i 6. dekada życia), w tej postaci nie ma rodzinnego obciążenia [1, 2].

Łuszczycowe zapalenie stawów – postacie kliniczne

Łuszczycowe zapalenie stawów to „choroba w chorobie”, jest ono zaliczane do grupy spondyloartropatii zapalnych [2, 3, 13–15]. Podatność genetyczna na łuszczycę i ŁZS może być różna. Podatność na zachorowanie na ŁZS wydaje się większa w zdeterminowanej genetycznie łuszczycy typu I [1, 2].

Moll i Wright określili 5 podtypów klinicznych ŁZS [2, 3, 13, 14]:

- zapalenie asymetryczne kilku stawów (< 5 bolesnych i obrzękniętych stawów) – postać nielicznostawowa; często występuje w niej zapalenie palców – palce kłobaskowate (*dactylitis*) oraz zapalenie przyczepów ścięgniastych (*enthesitis*) (16–70%),

- zajęcie stawów przypominające RZS bez obecnego czynnika reumatoidalnego; często prowadzi do destrukcji w obrębie drobnych stawów (25–50%),
- zajęcie dystalnych stawów międzypaliczkowych (DIP); jest często powiązane z zajęciem paznokci (5–10%),
- zajęcie stawów kręgosłupa – dominuje zajęcie kręgosłupa (20–40%),
- postać okaleczająca – często występuje w niej zajęcie stawów międzypaliczkowych dalszych i bliższych, agresywna postać z szybko postępującą destrukcją stawową (5%).

Poszczególne postaci mogą się na siebie nakładać.

W przebiegu ŁZS często występują objawy pozastawowe. Najczęściej są to zmiany skórne i zmiany na paznokciach; zapalenie struktur oka: spojówek, błony naczyniowej oka, twardówki. Mogą również wystąpić zmiany w układzie krążenia, takie jak zapalenie aorty, wady zastawkowe oraz zaburzenia przewodnictwa [1–3].

Aktualne wytyczne postępowania w łuszczycowym zapaleniu stawów z uwzględnieniem inhibitorów TNF

Aktualne wytyczne postępowania w ŁZS zostały zaproponowane przez EULAR (*European League Against Rheumatism*) w 2012 r. [14]. Ostatnio zostały również opublikowane wytyczne międzynarodowej grupy roboczej przedstawiające zasady leczenia ukierunkowanego na cel w spondyloartropatiach zapalnych, w tym w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ZZSK) i ŁZS [15].

Zalecenia EULAR utworzone na podstawie systematycznego przeglądu piśmiennictwa dotyczą leczenia ŁZS różnymi lekami – od niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), glikokortykosteroidów (GKS) przez syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh) po biologiczne LMPCh. Utworzono 10 zaleceń postępowania w ŁZS ze stosowaniem leków – od NLPZ po syntetyczne i biologiczne LMPCh – do leczenia stawowych i pozastawowych objawów choroby (tabela I).

Jako biologiczne LMPCh w aktualnych zaleceniach leczenia ŁZS wymieniane są tylko inhibitory TNF. W razie nieskuteczności jednego inhibitora TNF w zaleceniach bierze się pod uwagę zmianę na drugi lek z tej grupy leków biologicznych [14]. Leczenie inhibitorami TNF jest zalecane w aktywnych, niereagujących na syntetyczne LMPCh postaciach choroby. Bez wcześniejszego leczenia syntetycznymi LMPCh (metotreksat, sulfasalazyna, leflunomid, w wybranych przypadkach cyklosporyna A) zaleca się możliwość stosowania inhibitorów TNF w postaci osiowej ŁZS oraz w postaciach z aktywnym zapaleniem palców (*dactylitis*) i przyczepów ścięgniastych (*enthesitis*) [14].

Tabela I. Rekomendacje EULAR leczenia łuszczycowego zapalenia stawów [wg 14]**Table I.** EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis [acc. 14]

1.	U chorych na ŁZS NLPZ mogą być użyte do złagodzenia dolegliwości mięśniowo-stawowych
2.	U chorych z aktywnym ŁZS (szczególnie u tych z licznymi stawami obrzękniętymi, zmianami strukturalnymi, z wysokimi parametrami zapalnymi; wysokim OB/CRP; i/lub istotnymi zmianami pozastawowymi) we wczesnym okresie choroby należy rozważyć zastosowanie syntetycznych LMPCh (metotreksat, sulfasalazyna, leflunomid)
3.	U chorych z aktywnym ŁZS i istotnymi zmianami skórными powinny być preferowane syntetyczne LMPCh, takie jak metotreksat, które leczą jednocześnie zmiany skórne w łuszczycy
4.	W ŁZS mogą być miejscowo stosowane glikokortykosteroidy; podanie ich ogólnie w najmniejszej skutecznej dawce powinno być stosowane ostrożnie
5.	U chorych z aktywnym zapaleniem stawów i nieadekwatną odpowiedzią na co najmniej jeden LMPCh (np. metotreksat) należy rozpocząć leczenie inhibitorami TNF
6.	U chorych z aktywnym <i>enthesitis</i> i/lub <i>dactylitis</i> po niewystarczającej odpowiedzi na NLPZ i/lub lokalnie podane glikokortykosteroidy można rozważyć leczenie inhibitorami TNF
7.	U chorych z aktywną postacią osiową nieodpowiadających wystarczająco na NLPZ należy rozważyć leczenie inhibitorami TNF
8.	Leczenie inhibitorami TNF może być rozważone w szczególnych przypadkach u bardzo aktywnych chorych dotychczas nieleczonych LMPCh (szczególnie z licznymi stawami obrzękniętymi, ze zmianami strukturalnymi przy obecności dużego stanu zapalnego i/lub klinicznie istotnymi objawami pozastawowymi – przy znacznym zajęciu skóry)
9.	U chorych, którzy nie odpowiedzieli adekwatnie na jeden inhibitor TNF, należy rozważyć zamianę na inny inhibitor TNF
10.	Przy dostosowywaniu leczenia poza aktywnością choroby należy uwzględnić obecność chorób współistniejących oraz bezpieczeństwo terapii

ŁZS – łuszczycowe zapalenie stawów; NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne; LMPCh – leki modyfikujące przebieg choroby

Zalecenia międzynarodowej grupy roboczej w ZZSK i ŁZS definiują jako cel leczenia zapalnych spondyloartrypatii – zarówno osiowych, jak i obwodowych – osiągnięcie remisji choroby lub jej niskiej aktywności [15]. Osiągnięcie remisji lub niskiej aktywności w tych schorzeniach często wymaga zastosowania leczenia inhibitorami TNF [15].

Patogenetyczne i kliniczne uzasadnienie do stosowania inhibitorów TNF w łuszczycowym zapaleniu stawów

Mimo potwierdzonej w wielu badaniach klinicznych skuteczności inhibitorów TNF w leczeniu aktywnego ŁZS [5–9, 16] mechanizm działania tej grupy leków w łuszczycy nie jest jeszcze w pełni zrozumiały. Niemniej jednak wiele mechanizmów, przez które TNF wpływa na rozwój i podtrzymywanie aktywnej choroby, zostało już poznanych [4, 17, 18]. Wiadomo, że TNF jest regulatorem procesów patogenetycznych w łuszczycy. Nadmierna ekspresja TNF odgrywa kluczową rolę w mechanizmach patogenetycznych wiążących łuszczycę z zapaleniem stawów. TNF jest włączony w zapoczątkowanie procesu zapalnego w wielu chorobach zapalnych, w tym w ŁZS, przez indukcję produkcji innych cytokin prozapalnych, takich jak IL-1 i IL-6, chemokin, takich jak IL-8, i enzymów degradujących z grupy metaloproteinaz. To uruchamia wiele procesów biologicznych doprowadzających do procesu uszkodzenia stawów, który charakteryzuje się

stymulacją resorpcji kości oraz zahamowaniem kościotworzenia i syntezy proteoglikanów. Czynniki martwicy nowotworów może również brać udział w proliferacji naczyń, która odgrywa kluczową rolę we wczesnych zmianach w łuszczycy i ŁZS. Jedno z pierwszych badań określających skuteczność inhibitorów TNF w modyfikacji zmian w błonie maziowej w ŁZS wykazało zmniejszenie unaczynienia i supresję komórek aktywnych immunologicznie po leczeniu infliksymabem [4, 17]. Istnieje więc wiele przesłanek patogenetycznych przemawiających za tym, że skuteczne zahamowanie nadmiernej aktywności TNF w strukturach stawowych i w skórze u chorych na łuszczycę i ŁZS powinno pozwolić na opóźnienie aktywności choroby.

Certolizumab pegol – budowa cząsteczki, mechanizm działania, zarejestrowane wskazania do zastosowania

Certolizumab pegol należy do grupy farmakoterapeutycznej inhibitorów TNF- α . W sposób wybiórczy neutralizuje TNF- α , ale nie neutralizuje limfotoksyny α (TNF- β). Neutralizuje zarówno błonową, jak i rozpuszczalną formę ludzkiego TNF- α w sposób zależny od dawki [4, 10–12]. Ma unikalną budowę molekularną, różną od pozostałych inhibitorów TNF. Certolizumab pegol to humanizowany fragment Fab' przeciwciała monoklonalnego skierowanego przeciwko TNF- α połączony z glikolem polietylenowym – poddany pegylacji;

CZP jest więc jedynym pegylovanym inhibitorem TNF. Pegylacja polega na dołączeniu cząsteczki glikolu polietylenowego (*polyethylene glykol* – PEG) do cząsteczki białkowej w celu zmniejszenia przede wszystkim jej immunogenności oraz wydłużenia okresu półtrwania [4, 10]. Dołączenie PEG, nietoksycznego, nieimmunogennego związku, jest sposobem modyfikacji, którą stosuje się w przemyśle farmaceutycznym w celu zmiany takich właściwości fizycznych i chemicznych cząsteczek, jak wiązania elektrostatyczne, konformacja, hydrofobowość. Pegylacja leku zmniejsza jego cytotoxycywność, immunogenność, wydłuża okres półtrwania, poprawia penetrację leku do tkanek [4, 10, 12].

Certolizumab pegol został dopuszczony do obrotu przez Komisję Europejską w październiku 2009 r. Jest zarejestrowany do leczenia w skojarzeniu z metotrexatem (MTX) aktywnego RZS o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu u dorosłych pacjentów, w przypadku gdy odpowiedź na leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (LMPCh), w tym na MTX, jest niewystarczająca. Lek można stosować w monoterapii, jeśli MTX jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie MTX nie jest wskazane [11, 19].

Certolizumab pegol jest również zarejestrowany u dorosłych pacjentów w leczeniu osiowej spondyloartropatii o ciężkim nasileniu, która obejmuje: ZZSK o ciężkim nasileniu u chorych, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na NLPZ lub ich nie tolerują, oraz w ciężkiej postaci osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych charakterystycznych dla ZZSK, ale z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia objawiającymi się zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego (*C-reactive protein* – CRP) lub wykazanymi zmianami badaniem metodą rezonansu magnetycznego, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na NLPZ lub ich nie tolerują [11].

W 2013 r. CZP w skojarzeniu z MTX został zarejestrowany u dorosłych pacjentów do leczenia aktywnego ŁZS, jeśli odpowiedź na wcześniej stosowane leczenie LMPCh nie jest wystarczająca. Certolizumab pegol można stosować w ŁZS w monoterapii wówczas, gdy MTX jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie MTX nie jest wskazane [11].

Badania kliniczne: zastosowanie certolizumabu w leczeniu łuszczycy plackowatej o umiarkowanym i ciężkim przebiegu

Reich i wsp. przeprowadzili podwójnie zaślepienie i kontrolowane placebo badanie II fazy z randomizacją, w którym oceniali skuteczność i bezpieczeństwo terapii certolizumabem chorych z łuszczycą o nasileniu umiar-

kowanym lub ciężkim, tj. taką, która dotyka co najmniej 10% powierzchni ciała, a wartość PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) wynosi ≥ 12 [20].

Przebadano grupę 215 chorych i 176 zakwalifikowano do badania. Badanie podzielono na dwa etapy: pierwszy obejmował 12-tygodniowe leczenie, a drugi – następujący po nim czas bez leczenia (okres obserwacyjny), trwający 12 tygodni dla chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie, i chorych, którzy zareagowali na leczenie, lecz mieli nawrót choroby od 12. do 24. tygodnia okresu obserwacyjnego.

Pacjentów losowo przydzielono do trzech grup otrzymujących jeden ze schematów leczenia: początkową dawkę 400 mg certolizumabu w tygodniu 0, a następnie 200 mg lub 400 mg CZP co 2 tygodnie, aż do tygodnia 10., lub placebo co 2 tygodnie również przez 10 tygodni. Do 12-tygodniowej fazy rozszerzonej badania zakwalifikowano chorych, którzy odpowiedzieli na certolizumab, a następnie mieli nawrót choroby podczas obserwacji. Pacjenci ci otrzymywali takie same leczenie, jak w czasie pierwszej próby.

Główne wspólne punkty końcowe skuteczności certolizumabu określono jako odsetek chorych w obu badanych grupach, którzy odpowiedzieli na leczenie (osiągnęli PASI 75) i PGA (*Physician's Global Assessment*) oceniane jako brak znamion choroby lub ich obecność w niewielkim stopniu (*clear – almost clear*) w tygodniu 12. Pozostałe punkty stanowiły: poprawa wyjściowego indeksu PASI o ponad 50% i 90% (PASI 50 i PASI 90), czas do odpowiedzi PASI 75, czas do nawrotu oraz zmiana procentowej powierzchni ciała zajętej przez chorobę w stosunku do poziomu wyjściowego. W badaniu rozszerzonym głównym punktem skuteczności była mediana PASI pomiędzy 12. tygodniem pierwszego okresu i 12. tygodniem fazy rozszerzonej badania. Analiza bezpieczeństwa dotyczyła wszystkich chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę badanego leku.

Wykazano, że 84% badanych ukończyło 12-tygodniowy pierwszy okres terapeutyczny. Stwierdzono, że 73 chorych, którzy uzyskali PASI 75, a następnie mieli nawrót choroby w okresie obserwacyjnym, miało prawo ubiegać się o udział w badaniu rozszerzonym. Certolizumab otrzymało 71 chorych. Większość chorych z obu grup CZP (94%) zakończyło ten etap.

Znacznie więcej chorych w obu grupach leczonych certolizumabem osiągnęło główne punkty, czyli PASI 75 i PGA – brak znamion choroby (*clear*) lub ich obecność w niewielkim stopniu (*almost clear*), w porównaniu z grupą placebo (80%, 84% i 4% w grupach otrzymujących odpowiednio 200 mg CZP, 400 mg CZP i placebo). Mediana czasu do uzyskania PASI 75 wynosiła 43 dni w grupie CZP 200 mg i 56 dni dla grupy CZP 400 mg; mediana czasu do nawrotu to odpowiednio 22 i 20 tygo-

dni. Poza tym znacznie więcej chorych z grup leczonych certolizumabem osiągnęło PASI 90 i PASI 50 w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, uzyskało zmniejszenie procentowej powierzchni ciała zmienionej chorobowo oraz poprawę indeksu dermatologicznej jakości życia (DQLI), w porównaniu z wartościami wyjściowymi. Nie obserwowano znaczącej różnicy skuteczności certolizumabu u pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni innymi inhibitorami TNF, i u chorych, którzy takiego leczenia nie otrzymali. W grupie zakwalifikowanej do rozszerzonego badania zaobserwowano podobną medianę wyniku PASI jak w pierwszym etapie badania [20].

Nie obserwowano znaczących przypadków działań niepożądanych spowodowanych leczeniem. Większość z nich miała niewielkie lub umiarkowane nasilenie. Najczęściej występowały: zapalenie jamy nosowo-gardłowej, bóle głowy i świąd. Poważne działania niepożądane wystąpiły u dwóch chorych z grupy CZP 200 mg (uraz spowodowany wypadkiem komunikacyjnym, infekcja dróg moczowych i zapalenie żołądka), u trzech pacjentów CZP 400 mg (rozszkana gruźlica, niepokój i zapalenie żołądka oraz tłuszczycy). Dodatkowo u dwóch chorych stwierdzono 3 ciąży (jedna z nich dwukrotnie zachodziła w ciążę) w pierwszym etapie badania. W badaniu rozszerzonym, poterapeutycznym nie odnotowano poważniejszych działań niepożądanych. Siedmiu pacjentów z powodu wystąpienia działań niepożądanych ostatecznie przerwało przyjmowanie leku w pierwszym etapie badania. Jedna pacjentka przerwała badanie w grupie CZP 400 mg z powodu zajścia w ciążę. W badaniu rozszerzonym odnotowano jeden przypadek chorego, który zmarł z powodu udaru krwotocznego 18 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki leku. Jest mało prawdopodobne, by to zdarzenie miało związek z badaniem lekiem.

Nie obserwowano znaczących różnic w wynikach badań laboratoryjnych u chorych w obu grupach terapeutycznych. Liczba chorych z obecnymi przeciwciałami przeciw certolizumabowi podczas pierwszych 12 tygodni była mała: trzech (5%) i dwóch chorych (4%) odpowiednio w grupach CZP 200 mg i CZP 400 mg. Podczas ostatniej wizyty kontrolnej pierwszego badania u 10 (18%) i 13 (25%) pacjentów grup CZP 200 mg i CZP 400 mg stwierdzono obecność tych przeciwciał. Podczas obu etapów badania u większości badanych nie odnotowano zmian poziomu przeciwciał: ANA, anty-dsDNA, aCL klasy IgG i IgM w stosunku do poziomu wyjściowego.

Podsumowując – badanie wykazało, że leczenie CZP istotnie poprawia zmiany łuszczycowe w czasie 12 tygodni. Podobna skuteczność leczenia jest obserwowana w 12. tygodniu u chorych otrzymujących leczenie ponownie z powodu utraty odpowiedzi w okresie po przerwaniu podawania leku.

Badania kliniczne: certolizumab pegol w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów

Mease i wsp. jako pierwsi opublikowali wyniki wielo-środkowego badania III fazy (RAPID-PsA) z randomizacją, prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanego placebo; dotyczącego skuteczności działania oraz bezpieczeństwa stosowania CZP u chorych na ŁZS [21]. W badaniu uczestniczyło 409 chorych, u których rozpoznano ŁZS po 18. roku życia na podstawie obowiązujących kryteriów klasyfikacyjnych CASPAR (*Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*). W czasie kwalifikacji chorego do badania wymagano:

- obecności aktywnego zapalenia stawów (z co najmniej 3 stawami bolesnymi, 3 stawami obrzękniętymi),
- OB (odczyn Biernackiego) ≥ 28 mm/h lub CRP $> 7,9$ mg/l,
- potwierdzenia nieskuteczności leczenia ≥ 1 lekiem modyfikującym przebieg choroby,
- obecności łuszczycowych zmian skórnych lub udokumentowania tłuszczycy skóry w wywiadzie.

Około 40% chorych mogło otrzymywać w przeszłości inhibitory TNF, jednak na co najmniej trzy miesiące przed rozpoczęciem badania terapia biologiczna powinna zostać zakończona. W leczeniu towarzyszącym chorzy mogli stosować MTX w dawce do 25 mg/tydzień, sulfasalazynę do 3 g/dobę, leflunomid do 20 mg/dobę, glikokortykosteroidy w dawce ≤ 10 mg/dobę. Zrandomizowani chorzy otrzymywali placebo (136 osób) lub CZP w dawce 400 mg w tygodniu 0, 2. oraz 4., a następnie w dawce 200 mg co dwa tygodnie podskórnie (138 osób) lub 400 mg co cztery tygodnie podskórnie (135 osób). Do 24. tygodnia badanie było prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, do 48. tygodnia zaślepiono dawkę badanego leku, a otwartą fazę badania zaplanowano na 216 tygodni. Około 90% wszystkich chorych ukończyło 24. tydzień badania. Chorzy, którzy otrzymywali placebo i nie uzyskali minimalnej odpowiedzi na leczenie w tygodniu 14. i 16., byli kwalifikowani w 16. tygodniu do grupy otrzymującej certolizumab.

U ponad połowy chorych w chwili rozpoczęcia badania obserwowano *enthesitis*, a u ponad jednej czwartej chorych rozpoznano *dactylitis*. Ponadto u większości chorych stwierdzono łuszczycowe zmiany skórne z zajęciem co najmniej 3% powierzchni ciała (3% BSA – *body surface area*) oraz upośledzenie sprawności fizycznej według HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire Disability Index*). W 12. tygodniu badania statystycznie istotnie więcej chorych otrzymujących CZP osiągnęło odpowiedź na leczenie według ACR20 (20-procentowa poprawa w czasie leczenia zgodnie z kryteriami *American College of Rheumatology*) w porównaniu z chorymi przyjmującymi placebo. W grupie chorych stosujących

CZP pomiędzy 2. a 24. tygodniem stwierdzono istotną statystycznie poprawę sprawności fizycznej na podstawie opracowania HAQ-DI. Obserwowano również pozytywny efekt działania CZP na zmiany skórne występujące w przebiegu łuszczycy, *enthesitis* oraz *dactylitis*. Jedna trzecia pacjentów przyjmujących CZP uzyskała minimalną aktywność choroby. Stosowanie LMPCh (1 lub ≥ 1) nie wpłynęło na odpowiedź na zastosowanie CZP w odniesieniu do ACR20 czy PsARC (*Psoriatic Arthritis Response Criteria*). Chorzy przyjmujący CZP w dawce 200 mg co 2 tygodnie podskórnie oraz chorzy przyjmujący CZP w dawce 400 mg co 4 tygodnie podskórnie uzyskali podobne efekty leczenia. Stopień odpowiedzi na CZP był podobny w grupie chorych stosujących wcześniej inne inhibitory TNF i w grupie osób bez terapii inhibitorami TNF w wywiadzie.

Van der Heijde i wsp. odnieśli się do oceny radiologicznej progresji ŁZS w badaniu RAPID-PsA [22]. Do oceny rozległości zmian destrukcyjnych w stawach, nadżerek, zwężenia przestrzeni stawowych w stawach międzypalczkowych bliższych i dalszych, śródrečno-palczkowych, śródstopno-palczkowych i nadgarstkowych użyto zmodyfikowanego wskaźnika *Total Sharp Score* (mTSS). Chorym wykonano zdjęcia rentgenowskie stawów rąk i stóp w tygodniu 0, 12., 24., używając wystandardyzowanych metod obrazowania. Badania oceniali niezależni doświadczeni eksperci. U większość pacjentów nie wykazano zmian w mTSS do 24. tygodnia. U 27 pacjentów stwierdzono podczas wizyty baseline mTSS 0 i nie wykazano progresji zmian do 24. tygodnia. U 16 pacjentów, u których dostępne były tylko wartości wyjściowe mTSS, stwierdzono progresję zmian radiologicznych określonych metodą imputacji. Na podstawie wskaźnika mTSS wykazano, że progresja w obrazie radiologicznym była częściej obserwowana w grupie osób z grupy placebo (zwłaszcza gdy CRP > 15 mg/l i mTSS > 6) niż w grupie chorych z grupy CZP [22].

W trakcie badania RAPID-PsA [21, 22] szczególną uwagę zwrócono na bezpieczeństwo stosowania CZP u chorych na ŁZS. Odsetek infekcyjnych działań niepożądanych zgłaszanych w badaniu RAPID-PsA był zbliżony do wyników badań nad zastosowaniem CZP w reumatoidalnym zapaleniu stawów. Wśród objawów niepożądanych choroby najczęściej zgłaszali: infekcje górnych dróg oddechowych, biegunkę oraz ból głowy. Częstość objawów niepożądanych była podobna we wszystkich badanych grupach, jednak wzrost aktywności aminotransferaz częściej występował w grupach chorych przyjmujących jednocześnie CZP i LMPCh (MTX). Do 24. tygodnia badania odnotowano dwa zgony bez związku z zastosowaniem badanego leku w opinii badaczy oraz jeden przypadek nieinwazyjnego raka szyjki macicy w trakcie przyjmowania CZP.

W badaniu RAPID-PsA udowodniono skuteczność CZP w leczeniu ŁZS w czasie 24 tygodni; stwierdzono istotną statystycznie poprawę stanu klinicznego – zgodnie z ACR20, w 12. tygodniu i utrzymywanie się jej do 24. tygodnia. Istotna statystycznie odpowiedź ACR20 była już obserwowana w pierwszym tygodniu od podania leku. Zwraca uwagę szybki początek działania leku oraz krótki okres do uzyskania pierwszych efektów leczenia. Reasumując – skuteczność terapii CZP dotyczy poprawy w zakresie:

- sprawności fizycznej,
- zapalenia stawów,
- *dactylitis*,
- *enthesitis*,
- zmian skórnych mierzonych w skali PASI,
- zmian w obrębie paznokci.

Konieczne jest dalsze prowadzenie badania i ocena wyników po dłuższym okresie obserwacji [21, 22].

W czasie badania RAPID-PsA była prowadzona również ocena, dokonana przez samych chorych na ŁZS, wpływu terapii CZP na wiele aspektów choroby związanych z jakością życia (*Patient-Reported Outcome* – PRO) [23]. Ocena PRO obejmowała wskaźnik jakości życia i niepełnosprawności – HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire-Disability Index*); stan zdrowia oceniany kwestionariuszem SF-36; ocenę jakości życia chorego na ŁZS – PsAQoL (*PsA Quality of Life*); ocenę nasilenia zmęczenia towarzyszącego chorobie – FAS (*Fatigue Assessment Scale*) i ocenę jakości życia z punktu widzenia dermatologicznego – DLQI (*Dermatology Life Quality Index*). Przy obydwu schematach dawkowania CZP odnotowano szybką poprawę wskaźników zawartych w PRO, co wskazuje na pozytywny wpływ terapii na wiele aspektów życia chorych na ŁZS [23].

Podsumowanie

W listopadzie 2013 r. jako piąty inhibitor TNF certolizumab pegol (inhibitor TNF o strukturze molekularnej różnej od pozostałych inhibitorów TNF) w skojarzeniu z MTX został zarejestrowany w Europie u dorosłych pacjentów w leczeniu aktywnego ŁZS, jeśli odpowiedź na wcześniej stosowane leczenie LMPCh jest niewystarczająca. Certolizumab pegol można stosować w ŁZS w monoterapii wówczas, gdy MTX jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie MTX nie jest wskazane. Lek został zarejestrowany na podstawie wyników badania klinicznego kontrolowanego placebo o akronimie RAPID-PsA prowadzonego u 409 pacjentów, którzy otrzymywali również inne leki z powodu ŁZS. Głównym kryterium oceny skuteczności była liczba chorych, u których doszło do co najmniej 20-procentowego zmniejszenia objawów chorobowych po 12 tygodniach oraz zmniejszenia szybkości postępu zmian strukturalnych w stawach po 24 tygodniach.

Najczęściej występujące działania niepożądane to: zakażenia bakteryjne, zakażenia wirusowe, eozynofilia, leukopenie, bóle głowy. Profil bezpieczeństwa certolizumabu u chorych na ŁZS był zgodny z profilem bezpieczeństwa leku stosowanego u chorych na RZS. Europejski Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi uznał, że korzyści wynikające ze stosowania certolizumabu pegol przewyższają ryzyko związane z jego podaniem.

Lek jest stosowany we wstrzyknięciu podskórnym – zazwyczaj w udo lub brzuch. Leczenie rozpoczyna się od dawki 400 mg podawanej w dwóch wstrzyknięciach, a kolejne dawki 400 mg podaje się 2 i 4 tygodnie później. Następnie chorzy na ŁZS powinni otrzymać dawkę podtrzymującą, wynoszącą 200 mg, podawaną w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnie co 2 tygodnie. Po wystąpieniu odpowiedzi na tę dawkę u chorych można alternatywnie podawać dawkę 400 mg podskórnie co 4 tygodnie.

W leczeniu ŁZS CZP może być stosowany jako pierwszy lub kolejny lek biologiczny w przypadku nieskuteczności poprzedniego inhibitora TNF. Lek ten stanowi nową obiecującą opcję terapeutyczną dla chorych na ŁZS i należy mieć nadzieję, że dalsze obserwacje w praktyce klinicznej wykażą, że skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tego leku zapewnią mu trwałe miejsce w przewlekłym leczeniu choroby.

Podziękowania

Autorki dziękują firmie UCB za udostępnienie danych niezbędnych do przygotowania pracy.

Autorki deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Raychaudhuri SK, Mavarakis E, Raychaudhuri SP. Diagnosis and classification of psoriasis. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 490-495.
2. Przepiera-Będzak H, Brzosko I. Łuszczycowe zapalenie stawów. W: Wielka Interna, red. M. Puszczewicz. Med po Dypł 2011: 259-265.
3. Gladman DD, Brockbank J. Psoriatic arthritis. *Expert Opin Investig Drugs* 2000; 9: 1511-1522.
4. Chimenti MS, Saraceno R, Chiricozzi A, et al. Profile of certolizumab and its potential in the treatment of psoriatic arthritis. *Drug Design Dev Therapy* 2013; 7: 339-348.
5. Mease PJ, Ory P, Sharp JT, et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2 year data from the Adalimumab effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial (ADEPT). *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 702-709.
6. Sterry W, Ortonne JP, Kirkham B, et al. Comparison of two etanercept regimens for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: PRESTA randomized double blind multicentre trial. *BMJ* 2010; 340: c147.
7. Kavanaugh A, Mease P, Krueger GG, et al. on behalf of the GO-REVEAL Study Group. Golimumab, a new human, TNF- α antibody, administered subcutaneously every four weeks in psoriatic arthritis patients: 104-week efficacy and safety results of the randomized, placebo – controlled GO-REVEAL Study. *Ann Rheum Dis* 2009; 68 (suppl 3): 136.
8. Antoni C, Kavanaugh A, Kirham B, et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1227-1236.
9. Kavanaugh A, Krueger GG, Beutler A, et al. For the IMPACT 2 study group. Infliximab sustains a higher degree of clinical response through one year of treatment: results from the IMPACT II trial. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 498-505.
10. Wiland P, Świerkot J, Maśliński W. Certolizumab pegol w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów. *Reumatologia* 2011; 49: 253-263.
11. Certolizumab pegol (Cimzia) – charakterystyka produktu leczniczego.
12. Nesbitt A, Fossati G, Bergin M, et al. Mechanism of action of certolizumab pegol (CDP870): in vitro comparison with other anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 1323-1332.
13. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2665-2673.
14. Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C, et al. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 4-12.
15. Smolen JS, Braun J, Dougados M, et al. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 6-16.
16. Wiland P, Szechiński J, Filipowicz-Sosnowska A i wsp. Rekomendacje stosowania blokerów TNF- α u chorych na łuszczycowe zapalenie stawów. *Reumatologia* 2004; 42: 403-411.
17. Punzi L, Podswiadek M, Sfriso P, et al. Pathogenetic and clinical rationale for TNF-blocking therapy in psoriatic arthritis. *Autoimmun Rev* 2007; 6: 524-528.
18. Gisondi P, Girolomoni G. Biologic therapies in psoriasis: A new therapeutic approach. *Autoimmun Rev* 2007; 6: 515-519.
19. Weinblatt M, Fleischmann R, Huizinga TW, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol in a broad population of patients with active rheumatoid arthritis: results from the phase IIIb REALISTIC study. *Rheumatology* 2012; 51: 2204-2214.
20. Reich K, Ortonne JP, Gottlieb AB, et al. Successful treatment of moderate to severe plaque psoriasis with the PEGylated Fab' certolizumab pegol: results of a phase II randomized, placebo-controlled trial with a re-treatment extension. *British Assoc Dermatol* 2012; 167: 180-190.
21. Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA, et al. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 48-55.

22. Heijde D, Fleischmann R, Wollenhaupt J, et al. Effect of different imputation approaches on the evaluation of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis: results of the RAPID-PsA 24-week phase III double-blind randomised placebo-controlled study of certolizumab pegol. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 233-237.
23. Gladman D, Fleischmann R, Coteur RG, et al. Effect of Certolizumab Pegol on Multiple Facets of Psoriatic Arthritis as Reported by Patients: 24-Week Patient-Reported Outcome Results of the RAPID-PsA Study. *Arthritis Care Res* 2014, 2013 Dec 10. doi: 10.1002/acr.22256. [Epub ahead of print].