

Účinnost secukinumabu u různých domén u psoriatické artritidy

Multidomain efficacy of secukinumab in psoriatic arthritis

Prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc.

Revmatologický ústav a Klinika revmatologie 1. LF UK, Praha

SOUHRN

Psoriatická artritida (PsA) se manifestuje řadou skeletálních a mimoskeletálních projevů, přičemž mezi druhou skupinu patří postižení kůže, nehtů, dále pak akutní přední uveitida a idiopatické střevní záněty. Jde o heterogenní onemocnění s rozlišnou závažností projevů. Autor hodnotí účinnost secukinumabu u jednotlivých domén PsA, a to konkrétně u artritidy, rentgenové progresy, vlivu na entezitidy, daktylitidy, axiální postižení a na nehtovou psoriázu. U každé z těchto domén uvádí data z randomizovaných kontrolovaných studií a doplňuje je výsledky z národního registru biologické léčby ATTRA. Na našem pracovišti jsme sledovali dlouhodobou účinnost celkem u 426 pacientů s PsA. Přežívání na léčbě bylo po třech letech 64,6 %. Po dvou letech léčby došlo k signifikantnímu poklesu skóre aktivity choroby u 28 kloubů vypočteného podle hladiny C-reaktivního proteinu (Disease Activity Score in 28 joint for rheumatoid arthritis using C-reactive protein, DAS28-CRP-FW), přičemž 54 % pacientů splňovalo kritéria remise (DAS28-CRP-FW < 2,6) a 74,8 % pak kritérium stavu nízké aktivity DAS28-CRP-FW < 3,2). V registru ATTRA byly dostupné údaje o přítomnosti entezitidy paty u 417 pacientů. Entezitida paty se na začátku léčby vyskytovala u 12,2 % pacientů po 24 měsících léčby, pak u 1,5 % pacientů. Daktylitida se vyskytovala v registru ATTRA na začátku léčby u 22 % pacientů a po dvou letech léčby se snížila na 4,7 %. Střední a závažné postižení nehtů se v registru ATTRA se vyskytovalo u 33,2 % pacientů na začátku léčby a u 33,2 % pacientů a po dvou letech léčby u 3,8 % pacientů.

Klíčová slova: psoriatická artritida, terapie, secukinumab

Pavelka K. Účinnost secukinumabu u různých domén u PsA. Farmakoter Revue 2023;8(3):182-188.

SUMMARY

Psoriatic arthritis (PsA) is characterized by a number of skeletal and extra-skeletal manifestations, which include skin and nail involvement, acute anterior uveitis, and idiopathic intestinal inflammation. These are heterogeneous diseases that vary in the severity of their manifestations. The author assesses the efficacy of secukinumab across different domains of PsA, such as arthritis, radiographic progression, the effect on enthesitis, dactylitis, axial involvement, and nail psoriasis. The article presents data from randomized controlled trials and complements them with results from the ATTRA National Registry of Biologic Therapies. At our institution, we have monitored the long-term efficacy in a total of 426 patients with PsA. Survival on treatment at three years was 64.6%. After two years of treatment, there was a significant decrease in the Disease Activity Score in 28 joints calculated using C-reactive protein (DAS28-CRP-FW) for rheumatoid arthritis, with 54% of patients meeting remission criteria (DAS28-CRP-FW < 2.6) and 74.8% meeting criteria for low disease activity status (DAS28-CRP-FW < 3.2). Data on the presence of heel enthesitis in 417 patients were available in the ATTRA registry. Heel enthesitis was present in 12.2% of patients at the start of treatment and then in 1.5% of patients after 24 months of treatment. Dactylitis occurred in

22% of patients in the ATTRA registry at the start of treatment and decreased to 4.7% after two years of treatment. Moderate and severe nail involvement was reported in 33.2% of patients in the ATTRA registry at the start of treatment, and this decreased to 3.8% of patients after two years of treatment.

Key words: psoriatic arthritis, therapy, secukinumab

Pavelka K. Multidomain efficacy of secukinumab in psoriatic arthritis. *Farmakoter Revue* 2023;8(3):182–188.

ÚVOD

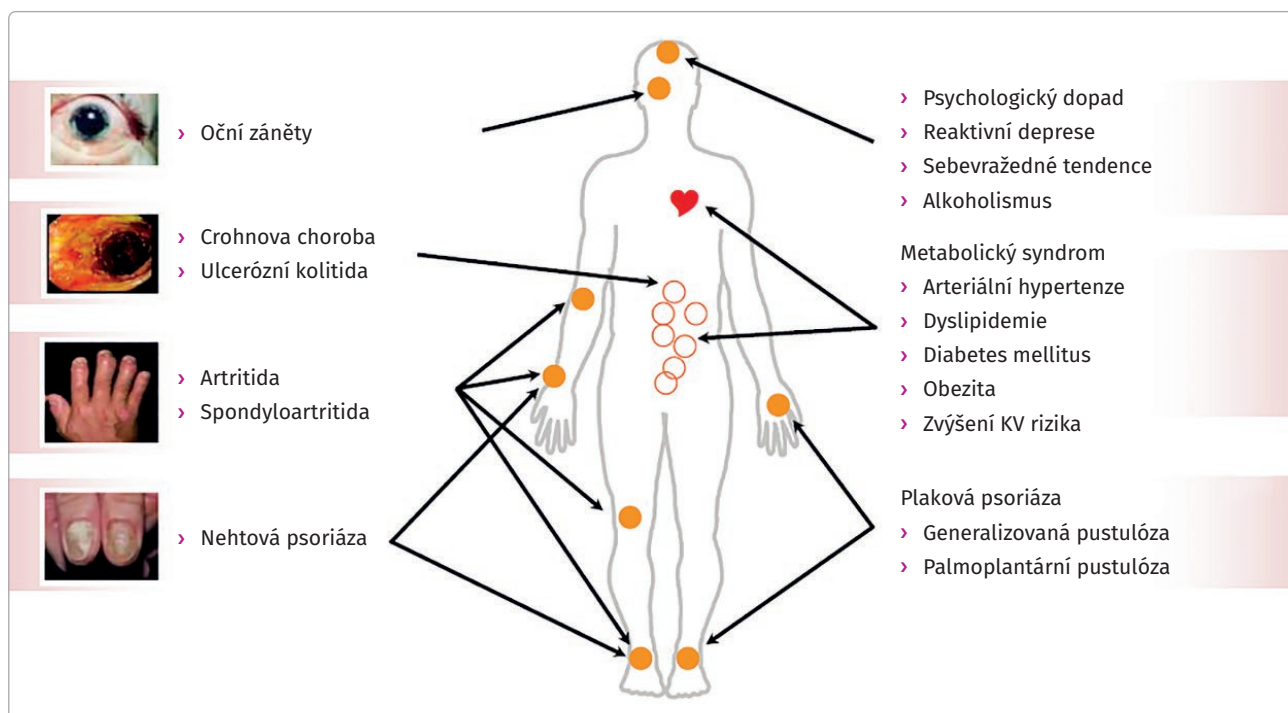
Psoriatická artritida (PsA) je chronické progresivní autoimunitní revmatické onemocnění, které při suboptimální léčbě vede k destrukcím kloubů, zhoršení jejich funkce, zhoršení kvality života a zkrácení délky života.¹ Postihuje asi 40 % pacientů s psoriázou. Psoriatická artritida se manifestuje řadou skeletálních a mimoskeletálních projevů, přičemž mezi druhou skupinu patří postižení kůže, nehtů, dále pak akutní přední uveitida a idiopatické střevní záněty (inflammatory bowel disease, IBD). Aktivní PsA může být dále asociována s řadou tzv. komorbidit, kam řadíme projevy kardiovaskulární, metabolické a psychologické (obr. 1).² Celkově lze PsA hodnotit jednak jako onemocnění velmi heterogenní, jednak jako systémové. V poslední době se také hovoří o PsA jako o psoriatické nemoci. Závažnost průběhu také velmi kolísá, a to od průběhů lehkých až po těžké formy s tendencí k destrukcím kloubů.

Terapie PsA by měla být vedena týmově, kdy logickými členy týmu jsou revmatolog a dermatolog, ale při postižení dalších orgánů i další speci-

alisté. Terapie skeletálních projevů PsA by měla být nefarmakologická i farmakologická. Při lehčích formách PsA se doporučují nesteroidní antirevmatika (NSA) a lokálně aplikované glukokortikoidy. Systémově podávané glukokortikoidy mají být u PsA používány s velkou opatrností, a to v nejnižší účinné dávce po co nejkratší dobu.³ Základem léčby PsA jsou choroby modifikující antirevmatické léky (disease modifying anti-rheumatic drug, DMARD). Jejich paleta se u PsA velmi rozšířila (tab. 1). Dnes dělíme DMARD na skupinu syntetických DMARD a skupinu biologických chorob modifikujících antirevmatických léků (biologic disease modifying anti-rheumatic drug, bDMARD). Skupina syntetických DMARD se pak dělí na konvenční DMARD (conventional synthetic disease modifying anti-rheumatic drug, csDMARD) a cílené syntetické DMARD (targeted synthetic disease modifying anti-rheumatic drug, tsDMARD), kam patří apremilast a inhibitory Janusových kináz. Biologické DMARD se podle mechanismu účinku dělí na inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru (TNF- α), interleukinu (IL) 17, 12/23 a 23.

Systémová léčba PsA je indikována u pacientů se selháním iniciační léčby (NSA + lokální glukokortikoidy) při výskytu polyartritidy nebo oligoartritidy s nepříznivými prognostickými faktory, jako jsou strukturální progresse, vysoké reaktanty akutní fáze nebo přítomnost nehtové psoriázy.³ Preferovaným csDMARD je methotrexát, a to přestože jeho účinnost u PsA je na jedné straně diskutabilní a na druhé straně je nezanedbatelná i jeho toxicita (především hepatální), která může být u PsA větší než u revmatoidní artritidy.⁴ Mezi další doporučované csDMARD u PsA patří leflunomid a sulfasalazin.⁵ Všeobecně je však možné konstatovat, že účinnost csDMARD u PsA je limitovaná. Žádoucího cíle léčby, tzn. remise či stavu minimální aktivity, je dosaženo jen u malého počtu pacientů. Není prokázána účinnost na některé projevy PsA (např. entezitidy) a zpomalení rentgenové progresse je jen minimální.

Revoluci do léčby PsA přinesly bDMARD uvedené do klinické praxe léčby PsA kolem roku 2002. Prvními bDMARD v léčbě PsA byly blokátory TNF- α .⁶ Prokázaly rychlou a robustní účinnost, ovlivnění skeletální i kožní



Obr. 1 Psoriáza je systémové onemocnění

Zdroj: archiv autora

složky PsA a též vliv na snížení frekvence a závažnosti uveitidy a IBD zánětů (s výjimkou etanerceptu). Blokátory TNF- α také prokazatelně zpomalují, až zastavují rentgenovou progresi PsA. Problémy jejich používání představují nedostatečný účinek (primární či sekundární selhání) u části pacientů, imunogenita a výskyt nežádoucích účinků. Příznivým faktorem je ale syntéza tzv. biosimilárních léků, které léčbu anti-TNF- α výrazně zlevnily.

Pokračovalo však hledání nových bDMARD s jiným mechanismem účinku. Prvními úspěšnými přípravky se pak staly inhibitory IL-17A, a to konkrétně secukinumab⁷ a ixekizumab⁸. Mají srovnatelný účinek při inhibici zánětu a příznaků skeletálních jako anti-TNF- α . Velmi silně potlačují psoriázu s vysokým podílem pacientů s hodnotami PASI 75, 90 i 100.⁸ Simultánní dosažení 70%

zlepšení skóre podle American College Rheumatology (ACR70) a 100% odezva podle Psoriasis Area and Severity Index (PASI100) bylo dosaženo při aplikaci IL-17 častěji než při léčbě inhibitory TNF.⁹ Inhibitory IL-17 však neovlivňují přítomný idiopatický střevní zánět a rovněž vliv na uveitidy nebyl prokázán.

Posledními bDMARD, které byly na základě úspěšných studií registrovány u PsA, jsou inhibitory IL-23 guselkumab a risankizumab.^{10,11} Velmi dobře účinkují na psoriázu, ale i na skeletální projevy. Zatím není plně potvrzeno ovlivnění axiálních projevů. V Česku jsou registrovány, úhrada se očekává v roce 2023.

Dalším biologickým lékem pro léčbu PsA je inhibitor IL-12/IL-23 ustekinumab, který však v Česku v indikaci PsA není hrazen.¹²

Do skupiny tsDMARD patří apremilast, což je inhibitor fosfodiesterázy 4. Jeho

účinnost u PsA je považována za slabší než bDMARD, s výjimkou entezitidy, kde byly zjištěny dobré účinky.¹³ Nově byly zaregistrovány v léčbě PsA inhibitory JAK tofacitinib a upadacitinib.^{27,28}

SECUKINUMAB V LÉČBĚ PSORIATICKÉ ARTRITIDY

Secukinumab je plně humánní monoklonální protilátka imunoglobulin G třídy 1 (IgG1), která selektivně váže prozánětlivý cytokin IL-17A a neutralizuje ho. Ve výsledku secukinumab inhibuje uvolňování prozánětlivých cytokinů, chemokinů a mediátorů tkáňového poškození a snižuje IL-17A zprostředkovaný příspěvek k autoimunitním a zánětlivým chorobám.

Secukinumab je registrován k léčbě psoriázy, psoriatické artritidy a axiální spondyloartritidy.¹⁴ Jak je zmíněno výše, PsA je heterogenní onemocnění, a proto

Tab. 1 Biologické léky pro léčbu psoriatické artritidy

	Složení	Dávkování
Přípravky anti-TNF		
Adalimumab	Humánní monoklonální protilátka proti TNF- α	40 mg s.c. každé 2 týdny
Etanercept	Solubilní konstrukt receptoru TNF	50 mg s.c. každý týden
Infliximab	Chimérická monoklonální protilátka proti TNF- α	5 mg/kg i.v. každých 6 týdnů
Golimumab	Humánní monoklonální protilátka proti TNF- α	50 mg s.c. každý měsíc
Certolizumab	Humánní monoklonální protilátka bez Fc fragmentu proti TNF- α	400 mg s.c. v týdnech 0, 2, 4 a pak 200 mg s.c. každé 2 týdny
Biosimilární léky		
Infliximab	Chimérická monoklonální protilátka proti TNF- α	5 mg/kg i.v. každých 6 týdnů
Etanercept	Solubilní konstrukt receptoru TNF	50 mg s.c. každý týden
Adalimumab	Humánní monoklonální protilátka proti TNF- α	40 mg s.c. každé 2 týdny
Inhibitory IL-17A		
Secukinumab	Plně humánní monoklonální protilátka, která blokuje membránově vázaný i volný cytokin IL-17A	150 mg s.c. v týdnech 0, 2, 4 a pak každý měsíc
Ixekizumab	Monoklonální humánní protilátka IgG4, která blokuje IL-17A s vysokou vazebnou kapacitou	160 mg s.c. a pak 80 mg po 4 týdnech
Inhibitory IL-12/IL-23		
Ustekinumab	Humánní monoklonální protilátka proti společné podjednotce p40	45 mg s.c. po 12 týdnech, 45 mg v týdnech 0 a 4; 90 mg ve stejném schématu
Inhibitory p19 IL-23		
Guselkumab	Humánní protilátka, která se váže na podjednotku p19 IL-23	100 mg s.c. v týdně 0 a 4 a dále pak každých 8 týdnů
Risankizumab	Humanizovaná IgG1 monoklonální protilátka, která specificky inhibuje IL-23 tím, že se váže na podjednotku p19	150 mg s.c. v týdnech 0, 4, 16 a dále po 12 týdnech

Fc – krystalický fragment, fragment crystallizable; IgG4 – imunoglobulin G podtřída 4; IL – interleukin; TNF – tumor nekrotizující faktor

Zdroj: SPC přípravků [online]. Dostupné na www.sukl.cz

důležitou vlastností každého léku u PsA je ovlivnění maximálního počtu domén onemocnění. A jak z tohoto úhlu pohledu působí secukinumab?

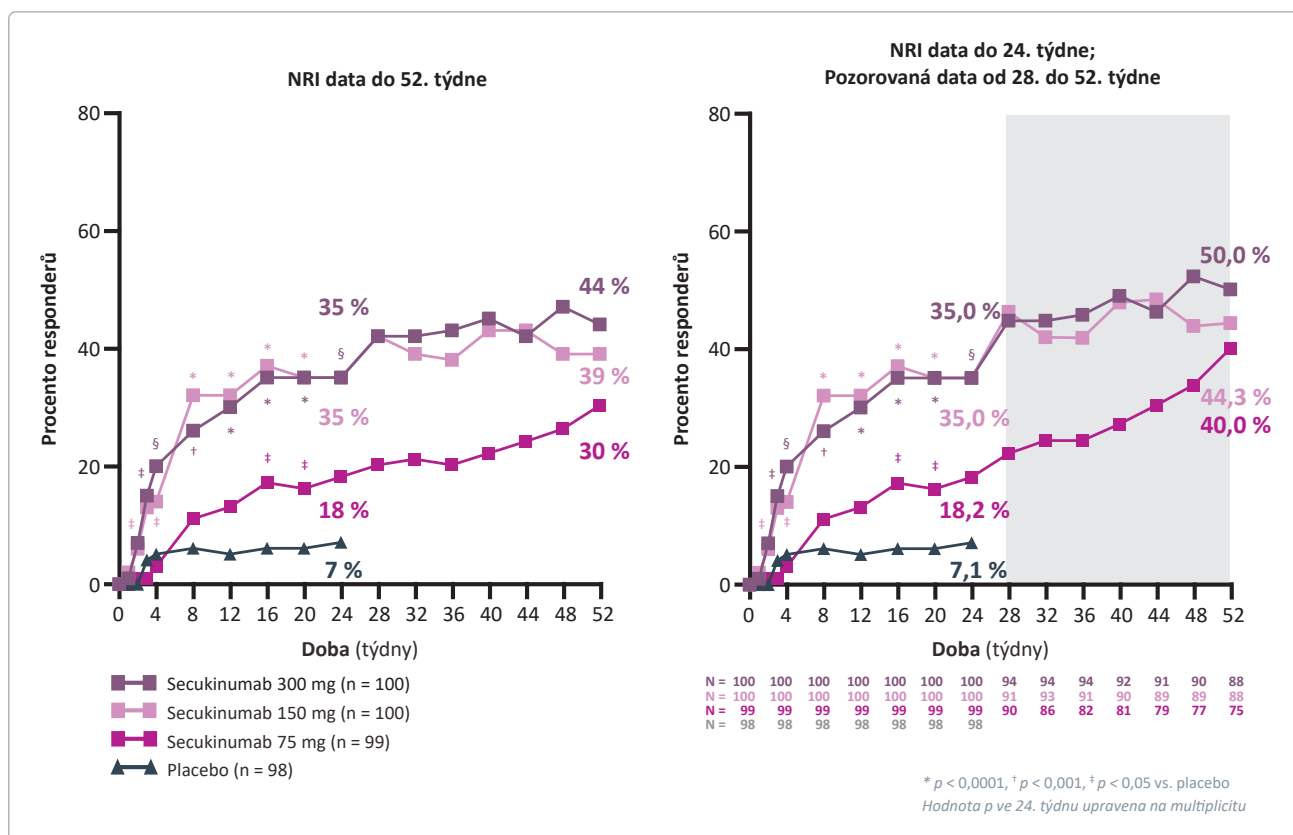
Vliv na periferní artritidu

Vliv na periferní artritidu byl hodnocen v tzv. pivotních studiích fáze III klinického zkoušení FUTURE 1 a FUTURE 2.^{8,15} Hlavní rozdíl mezi studii byl v tzv. nasycovací fázi v průběhu prvního měsíce, která byla u FUTURE 1 prováděna intravenózně a u FUTURE 2 subkutánně v týdenních intervalech, od druhého měsíce pak již v obou studiích byl secukinumab podáván v dávce 300 mg, 150 mg, 75 mg nebo bylo podáváno placebo. Primárním cílem bylo dosažení ACR20 v týdnu 24, kterého bylo dosaženo, přičemž obě dávky secukinumabu byly účinnější než placebo (54 % vs. 51 % vs. 15 %; $p < 0,0001$). Tento účinek přetrvával do týdne 52 (graf 1).¹⁶ Signifikantní rozdíl byl i ve všech sekundárních ukazatelích včetně přísnějších kritérií odpovědi (ACR50, ACR70, skóre aktivity nemoci podle hodnocení 28 kloubů a koncentrace C-reaktivního proteinu [Disease Activity Score based on C-reactive protein, DAS28-CRP]), ovlivnění kůže (PASI75, PASI90) a kri-

terií hodnotící funkci a kvalitu života. Nebyly rozdíly mezi pacienty bDMARD naivními a pacienty, u nichž selhala léčba inhibitory TNF; po skončení roční studie FUTURE 1 byla většina pacientů převedena do dlouhodobé otevřené extenze v délce trvání pět let.¹⁷ Setrvalé zlepšení (ACR20, ACR50) přetrvávalo téměř u 80 % pacientů. U části pacientů byl pozorován profit při zvýšení dávky secukinumabu ze 150 mg na 300 mg. Bezpečnost léčby byla dobrá, nevyskytly se žádné nové závažné nežádoucí účinky, které by nebyly známé z randomizovaných fází studií a odpovídaly profilu jiných bDMARD. Výsledky randomizovaných studií a jejich otevřených extenzí doplňují výsledky z registrů, které odrážejí běžnou klinickou praxi. Ve španělském registru BIOBADASER byla retence na secukinumabu po třech letech léčby 54 %. Pokud však byl secukinumab podáván v první linii, tak byla retence po třech letech 67 %. Přetrvával účinek hodnocený pomocí skórovacích algoritmů DAS28-CRP, indexem aktivity PsA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis, DAPSA), indexem aktivity nemoci (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI), počtem oteklých a citlivých kloubů.¹⁸

V Českém národním registru ATTRA jsme sledovali dlouhodobou účinnost celkem u 426 pacientů s PsA. Přežívání na léčbě bylo po třech letech 64,6 %. Po dvou letech léčby došlo k signifikantnímu poklesu DAS28-ESR přičemž 54 % pacientů splňovalo kritéria remise (DAS28-ESR < 2,6) a 74,8% pak kritérium stavu nízké aktivity (DAS28-ESR < 3,2) (graf 2).¹⁹

U psoriatické artritidy bylo podobně jako u revmatoidní artritidy prokázáno, že rentgenová progresse je asociována se zhoršováním funkce. Proto je účinek zpomalující nebo zcela zastavující rentgenovou progresi zcela zásadní a očekávanou vlastností všech novějších DMARD. Rentgenová progresse byla hodnocena ve studii se secukinumabem FUTURE 1 pomocí modifikovaného Sharpova skóre (modified Total Sharp Score, mTSS) v týdnu 24.⁷ Obě dávky secukinumabu (150 mg i 75 mg s.c.) signifikantně oproti placebo zpomalovaly celkové skóre mTSS, ale i obě jeho komponenty, tzn. skóre erozí a skóre zúžení kloubních štěrbin. Při hodnocení rentgenové progresse po týdnu 104 více než 80 % pacientů na léčbě secukinumabem v dávce 150 mg nevykazovalo žádnou rentgenovou progresi.²⁰



Graf 1 Setrvalé zlepšení podle odpovědi ACR50 do 52. týdne (celková populace) podle FUTURE 2

ACR50 – 50% zlepšení skóre podle American College Rheumatology; NRI – imputace nereagujících pacientů (metoda, ve které jsou pacienti s chybějícími informacemi pro hodnocení cílového ukazatele považováni za pacienty, u nichž léčba selhala), non-responder imputation

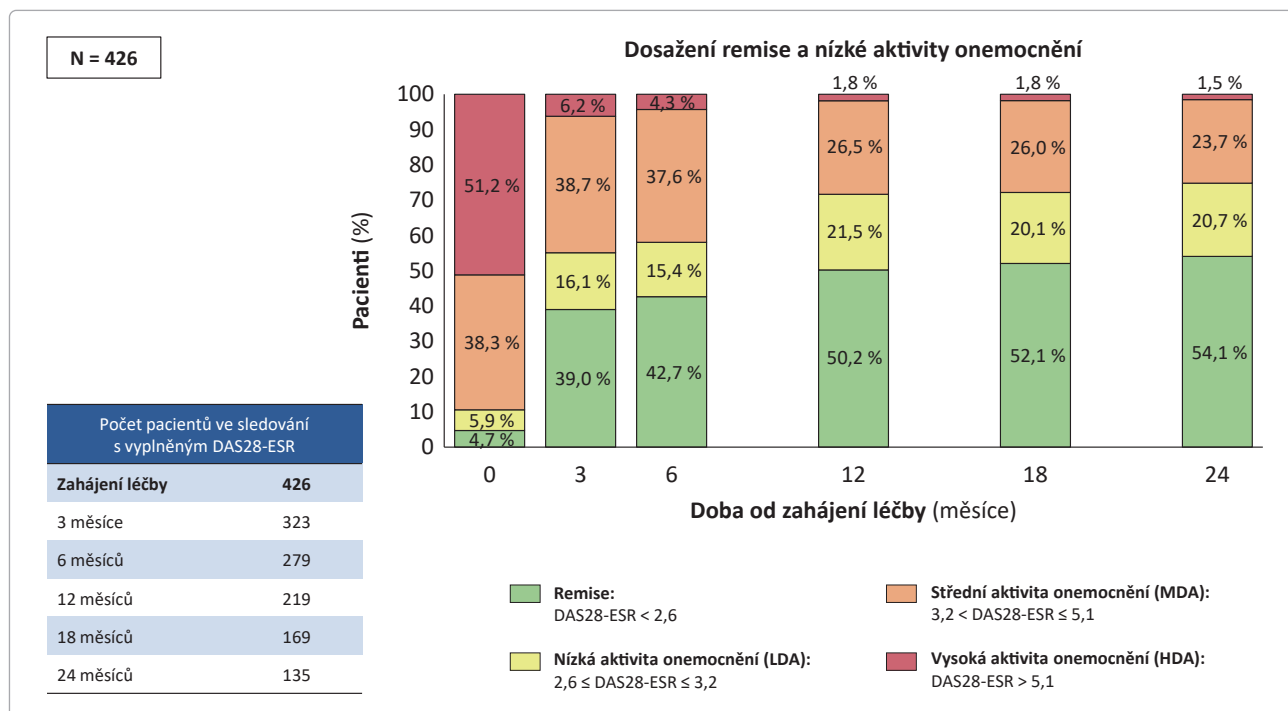
Zdroj: upraveno podle citace 16

Vliv na entezipidy

Entezipidy jsou relativně častou manifestací PsA, ale obecně celé skupiny spondyloartritid. Pro léčbu entezipid je určeno v dokumentu European League Against Rheumatism (EULAR) Doporučení č. 9. Je zde určitá změna formulace, kdy ve starší verzi je uveden termín aktivní entezipida, který je nahrazen v novější verzi termínem jednoznačná (unequivocal) entezipida a touto změnou se má zdůraznit, že by se mělo opravdu jednat

o zánětlivou entezipidu prokazatelnou klinickým vyšetřením nebo i vyšetřením ultrazvukem nebo magnetickou rezonancí, aby se předešlo nadbytečné léčbě při pouhém výskytu trigger pointů. Odborná společnost EULAR doporučuje v první linii lokální NSA nebo lokálně podané glukokortikoidy. Protože žádné csDMARD nejsou na entezipidu prokazatelně účinné, v druhé linii jsou doporučeny bDMARD (anti-TNF, anti-IL-17, anti-IL-12/IL-23 nebo apremilast).

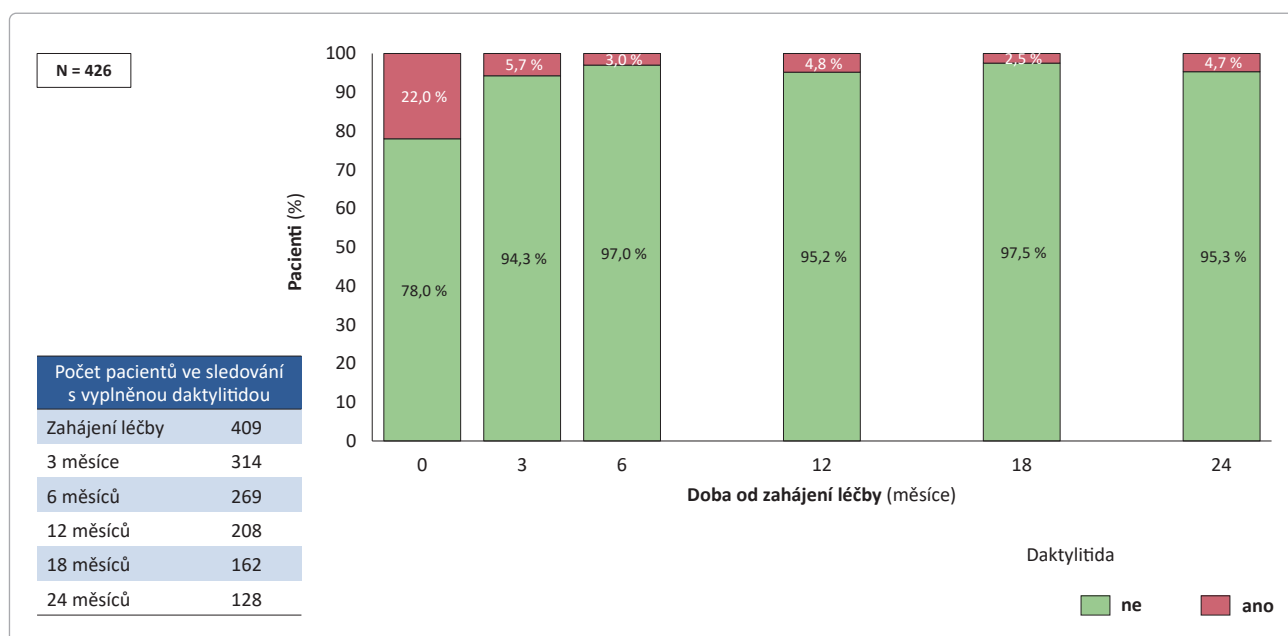
Příznivý vliv secukinumabu na entezipidu byl hodnocen ve studii FUTURE 5 v týdnu 24 (secukinumab 300 mg vs. placebo 61,4 % vs. 34,4 %).²¹ Dále pak ve studii FUTURE 5 bylo prokázáno, že u pacientů s nehtovou psoriázou větší podíl pacientů léčených secukinumabem dosáhl vymizení entezipidy oproti placebo. Významné a setrvalé vymezení entezipid při léčbě secukinumabem v dávce 150 mg a 300 mg za použití entezipických indexů pak bylo prokázáno v týdnu 104



Graf 2 Účinnost léčby secukinumabem – dosažení remise a nízké aktivity onemocnění

DAS28-ESR – skóre aktivity nemoci podle hodnocení 28 kloubů s použitím hodnoty sedimentace erytrocytů, Disease Activity Score in 28 joint for rheumatoid arthritis using erythrocyte sedimentation rate

Zdroj: upraveno podle citace 19



Graf 3 Účinnost léčby secukinumabem – daktylitida

Zdroj: upraveno podle citace 19

ve studii FUTURE 2.¹⁵ V registru ATTRA byly dostupné údaje o přítomnosti ente- zitidy paty u 417 pacientů. Entezitida paty se na začátku léčby vyskytovala u 12,2 % pacientů, po 24 měsících léčby pak u 1,5 % pacientů.

Vliv na daktylitidu

Daktylitida neboli také párkovitý prst (sausage finger) je zvláštní forma PsA, při níž je prst postižen zánětem obou kloubů a zároveň šlachy. Daktylitida není příliš častá (epidemiologické údaje kolísají), a proto i důkazů o účinnosti secukinumabu je méně. Nicméně ve studiích FUTURE 2 a FUTURE 5 bylo vymizení daktylitid při léčbě secukinumabem 150 mg a 300 mg prokázáno.^{15,21}

Daktylitida se vyskytovala v registru ATTRA na začátku léčby u 22 % pacientů a po dvou letech léčby se snížila na 4,7 % (graf 3).

Vliv na axiální postižení

Zatímco artritida se vyskytuje u psoriázy až ve 40 %, axiální projevy jsou popisovány u 20–25 % pacientů. Klinicky se projevují jako axiální spondyloartritidy, tzn. dominantním příznakem je zánětlivá bolest v zádech, ranní ztuhlost se zhoršeným rozvíjením páteře. Při hodnocení aktivity nemoci je proto možné použít validovaný ukazatel aktivity ankylozující spondylitidy (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, ASDAS). Terapeutický přístup se proto podobá doporučením pro axiální spondyloartritidu. Při lehčích formách nemoci se v první linii léčby doporučují NSA a fyzioterapie. Při nedostatečném účinku léčby je již doporučeno aplikovat biologickou léčbu. Důkazy o účinnosti mají inhibitory TNF- α a IL-17.³ Žádná účinnost na axiální příznaky naopak nebyla nalezena u inhibitoru IL-12/IL-23. Na výsledky studií s IL-23 se ještě čeká. Při volbě mezi léčbou anti-TNF a anti-IL-17 se při větším kožním postižení doporučuje inhibitor IL-17, při přítomnosti IBD pak inhibitor TNF.

Důkazy o účinnosti secukinumabu na axiální postižení byly získány především ve studii MAXIMASE.²² Do studie byli zařazováni pacienti s axiálními příznaky a hodnotami funkčního indexu ankylozující spondylitidy (bath ankylosing spondylitis functional index BASDAI) > 40 mm. Pacienti byli randomizováni do ramen se secukinumabem 150 mg, secukinumabem 300 mg

a s placebem. Primárním cílem bylo 20% zlepšení podle skóre ASAS (ASAS20) v týdnu 12, kterého bylo signifikantně oproti placebo dosaženo u obou dávek. Signifikantní rozdíl byl také ve všech sekundárních ukazatelích, včetně BASDAI50 a ASDAS, které hodnotí axiální příznaky. Signifikantní rozdíly byly patrné také v celkových ukazatelích hodnotících funkci a kvalitu života. (Health Assessment Questionnaire [HAQ], Functional Assessment of Chronic Illness Therapy [FACIT], [ASAS Health Index]). Důležitým ukazatelem intenzity zánětu u axiální spondyloartritidy je nález aktivní sakroiliitidy, který se hodnotí pomocí skóre společnosti Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC). Byl zjištěn trend pro větší potlačení intenzity zánětu na MR u obou dávek secukinumabu oproti placebo.

Vliv na nehtovou psoriázu

Postižení nehtů je u nemocných s psoriázou velmi časté; některé zdroje uvádějí i 90 %. Přítomnost postižení nehtů při psoriáze je také rizikovým faktorem vzniku PsA. Přítomnost nehtové psoriázy je spojena s výraznou bolestí, zhoršením manuální funkce a přesností práce rukou. K hodnocení závažnosti nehtové psoriázy bylo navrženo a validováno skóre Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI).

Secukinumab byl zkoušen u nehtové psoriázy ve studii TRANSFIGURE.²³ Jednalo se o dvojité zaslepenou randomizovanou placeboem kontrolovanou studii v paralelních skupinách, která hodnotila dávky secukinumabu 150 mg a 300 mg a placebo. Primární cílem byla změna NAPSI v týdnu 16. Po týdnu 16 byli všichni pacienti užívající placebo randomizováni do skupin se secukinumabem 150 mg a 300 mg. Primární cíl byl dosažen v týdnu 16, účinek přetrvával do 2,5 roku, kdy redukce skóre NAPSI byla po dávce 300 mg secukinumabu 73,3 % a po dávce 150 mg pak 63,6 %. Zlepšena byla také kvalita života pacientů.

Střední a závažné postižení nehtů se v registru ATTRA vyskytovalo na začátku léčby u 33,2 % pacientů a po dvou letech léčby u 3,8 % pacientů.

Vliv na psoriázu

Secukinumab prokázal významné a setrvalé zlepšení psoriázy při použití skóre PASI75 a PASI90 v týdnu 24 (63 % vs. 16 % placebo) a tento účinek přetrvával do týdne 104, kdy bylo dosaženo

skóre PASI75 téměř u 80 % pacientů.¹⁵ V poslední době se však u léků pro psoriázu užívají ještě přísnější kritéria, jako je PASI90 nebo PASI100, která znamenají zcela čistou kůži. Skóre PASI90 bylo ve studii FUTURE 2 dosaženo v týdnu 104 u 70 % pacientů. Vysoká míra účinnosti byla potvrzena ve studii SCULPTURE, kde byl prokázán trvalý účinek na psoriázu v průběhu pěti let.²³ Při nepřímém srovnání účinku na psoriázu mezi studiemi FUTURE 1 a CLEAR byl secukinumab v kritériích PASI90 a PASI100 účinnější než ustekinumab a etanercept.²⁵

V systematickém přehledu se síťovou metaanalýzou (network meta-analysis, NMA) účinnosti dostupných bDMARD a tsDMARD hodnotil Tores a spol. účinnost u jednotlivých domén PsA.²⁶ Analyzoval celkem 54 randomizovaných klinických studií. Metaanalýza nebyla možná pro daktylitidu, ente- zitidu a postižení nehtů, protože byly používány různé ukazatele. Vyhodnotit bylo možné simultánní dosažení kloubního skóre ACR70 a kožního skóre PASI100. Největší pravděpodobnost paralelního dosažení obou těchto nejprísnejších kritérií byla při aplikaci inhibitorů IL-17, tzn. secukinumabu a ixekizumabu.

Psoriáza byla hodnocena v registru ATTRA 0–5. Čistá kůže a minimální postižení 0–1, mírné až střední postižení 2–3 a těžké a velmi těžké postižení 4–5. Na začátku léčby mělo stupeň 3 36,5 % a stupeň 4–5 18,3 %. Po dvou letech léčby pak mělo 53,5 % pacientů čistou kůži, 31,5 % stupeň 1 a 15,3 % stupeň 4–5 psoriázy.

ZÁVĚR

Existují robustní důkazy o tom, že secukinumab je u PsA komplexní lék, který příznivě ovlivňuje všech šest základních klinických manifestací PsA: artritidu, ente- zitidu, daktylitidu, axiální postižení, postižení kůže a postižení nehtů. Kromě toho také zlepšuje kvalitu života v mnoha různých aspektech. V rámci klinických studií dosahuje až v 50 % stavu minimální klinické aktivity. Zpomaluje také rentgenovou progresi PsA. Výsledky randomizovaných dvojité zaslepených studií podporují výsledky z registrů biologické léčby, které nesignalizují žádná nová bezpečnostní rizika.

Podpořeno projektem koncepčního rozvoje výzkumné organizace MZ ČR 023728.

LITERATURA

- Gladman DD, Antoni C, Mease P, et al. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis* 2005;64(Suppl 2):ii14–ii7.
- Ferguson LD, Siebert S, McInnes IB, et al. Cardiometabolic comorbidities in RA and PsA: lessons learned and future directions. *Nat Rev Rheumatol* 2019;15:461–474.
- Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020;79:700–712.
- Kingley GH, Kowalczyk A, Taylor H, et al. A randomized, placebo-controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis. *Rheumatology* 2012;51:1368–1377.
- Ramiro S. Pharmacological treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature review for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016;75:490–498.
- Behrens F, Cañete JD, Olivieri I, et al. Tumour necrosis factor inhibitor monotherapy vs combination with MTX in the treatment of PsA: a systematic review of the literature. *Rheumatology* 2015;54:915–926.
- Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, et al. 953. Secukinumab, a human anti-interleukin-17 A monoclonal antibody improves active psoriatic arthritis and inhibits radiographic progression: efficacy and safety data from phase 3, randomised, multicenter, double blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheumatol* 2014;66(Suppl 10):S423–S424.
- Nash P, Kirkham B, Okada M, et al. Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from a 24-week randomised, double blind, placebo controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial. *Lancet* 2017;389:2317–2327.
- Mease PJ, Smolen JS, Behrens F, et al. A head-to-head comparison of the efficacy and safety of ixekizumab and adalimumab in biological-naïve patients with active psoriatic arthritis. 24-week results of a randomised, open label, blinded-assessor trial. *Ann Rheum Dis* 2020;79:123–131.
- Mease PJ. Guselkumab in biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis (DISCOVER 2): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2020;395:1126–1136.
- Mease PJ, Kellner H, Morita A, et al. OP0307. Efficacy and safety of risankizumab, a selective IL-23 p19 inhibitor in patients with active psoriatic arthritis over 24 weeks: results from phase 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2018;77(Suppl 2):200–201.
- McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet* 2013;382:780–789.
- Wells AT, et al. Apremilast monotherapy in DMARD-naïve psoriatic arthritis patients: results of the randomized, placebo-controlled PALACE 4 trial. *Rheumatology* 2018;57:1253–1263.
- Pavelka K, Kivitz A, Dokoupilova E, et al. Efficacy and safety and tolerability of secukinumab in patients with active ankylosing spondylitis. A randomized, double-blind phase 3 study, MEASURE 3. *Arthritis Res Ther* 2017;19:285.
- McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015;386:1137–1146.
- Mease PJ, McInnes IB. Secukinumab: a new treatment option for psoriatic arthritis. *Rheumatol Ther* 2016;3:5–29.
- Mease PJ, Kavanaugh A, Reimold A, et al. Secukinumab provides sustained improvements in the signs and symptoms in psoriatic arthritis: final 5-year efficacy and safety results from a phase 3 trial. ACR/ARHP Annual Meeting 2018, Chicago, United States, Oct 19–24, 2018: Abstr. 2568.
- Moreno-Ramos MJ, Sanchez-Piedra C, Martínez-González O, et al. Real-world effectiveness and treatment retention of secukinumab in patients with psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis: a descriptive observational analysis of the Spanish BIOBADASER Registry. *Rheumatol Ther* 2022;9:1031–1047.
- Pavelka K, Mann H, Klementová L. Dlouhodobá účinnost secukinumabu v Českém národním registru ATTRA. *Čes Revmatol* 2023;30, v tisku.
- Kavanaugh P, Mease PJ, Reimold AM, et al. Secukinumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: a two-year follow up from a phase III, randomized, double-blind placebo-controlled study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017;3:347–355.
- Mease PJ, van der Heijde D, Landewé R, et al. Secukinumab improves active psoriatic arthritis symptoms and inhibits radiographic progression: primary results from the randomised, double-blind, phase III FUTURE 5 study. *Ann Rheum Dis* 2018;77:890–897.
- Baraliakos X, Gossec L, Pournara E, et al. Secukinumab in patients with psoriatic arthritis and axial manifestations: results from the double-blind, randomised, phase 3 MAXIMASE trial. *Ann Rheum Dis* 2021;80:582–590.
- Reich K, Sullivan J, Arenberger P, et al. Effect of secukinumab on the clinical activity and disease burden of nail psoriasis: a 32-week results from the randomized placebo controlled TRANSFIGURE trial. *Br J Dermatol* 2019;181:954–966.
- Bissonnette R, Luger T, Thaçi D, et al. Secukinumab demonstrates high sustained efficacy and favourable safety profile through 5 years of treatment in moderate-to-severe psoriasis through 5 years of treatment (SCULPTURE Extension Study). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32:1507–1514.
- Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, et al. Secukinumab in plaque psoriasis – results of two phase 3 trials. *N Engl J Med* 2014;371:326–338.
- Torres T, Barcelos A, Filipe P, et al. A systematic review with network meta-analysis of the available biologic therapies for psoriatic disease domains. *Front Med (Lausanne)* 2021;7:618163.
- Gladman D, Rigby W, Azevedo VE, et al. Tofacitinib for psoriatic arthritis in patients with an inadequate response to TNF inhibitors. *N Engl J Med* 2017;377:1525–1536.
- Mease PJ, Lertratanakul A, Andersin JK, et al. Upadacitinib for psoriatic arthritis refractory to biologics: SELECT-PsA 2. *Ann Rheum Dis* 2021;80:312–320.