

# Łuszczycowe zapalenie stawów

Renata Sokolik

## 5.1. Wprowadzenie

W Stanach Zjednoczonych zachorowalność na łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS) szacuje się na 6–25 przypadków na 10 000 osób [1]. Choroba dotyczy głównie rasy białej, rzadko jest diagnozowana u osób rasy czarnej i azjatyckiej. Choć ŁZS należy do spondyloartropatii seronegatywnych, często jest rozpoznawane wg kryteriów CASPAR (*Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*), gdyż w obrazie klinicznym dominuje zajęcie stawów obwodowych, zapalenie przyczepów ścięgniastych i obecność palców kielbaskowatych.

Choroba może się rozpocząć w dzieciństwie. Wówczas wyróżnia się dwa jej typy:

- 1) postać skąpostawową, charakteryzującą się zajęciem 4 lub mniej stawów, z początkiem w 1. i 2. roku życia, predyspozycją występowania częściej u dziewczyn niż u chłopców, obecnością przeciwciał przeciwjądrowych i przewlekłym zapaleniem błony naczyniowej oka oraz często współwystępującym objawem palców kielbaskowatych,
- 2) postać cechującą się zajęciem więcej niż 4 stawów, z początkiem między 6. a 12. rokiem życia, bez predyspozycji co do płci, z obecnym antygenem HLA-B27 i nieobecnościami przeciwciałami przeciwjądrowymi; w tej postaci często obserwuje się objaw zapalenia przyczepów ścięgniastych (ścięgna, więzadła lub torebki stawowej), palce kielbaskowate, zajęcie paznokci i stawów kręgosłupa; u dzieci postać osiowa ŁZS występuje częściej niż postać obwodowa.

U dzieci z zapaleniem stawów, które nie mają łuszczycy, ale wykazują dwie lub więcej cech ŁZS, takich jak zapalenie przyczepów ścięgniastych, zmiany paznokci (paznokcie naporstkowe, plamy olejowe) lub wywiad rodzinny w kierunku łuszczycy (w 1. stopniu pokrewieństwa), można rozpoznać ŁZS, gdyż spełniają kryteria choroby wg CASPAR.

U osób dorosłych zmiany stawowe pojawiają się najczęściej ok. 10 lat później niż zmiany skórne i mogą dotyczyć stawów obwodowych lub stawów kręgosłupa, którym często towarzyszy zapalenie przyczepów ścięgniastych, palce kielbaskowate oraz współwystępowanie antygenu HLA-B27 (40–50%) [1]. Zapalenie przyczepu ścięgna jest trudne do oceny ze względu na nakładanie się mikrourazów mechanicznych, zmian zwyrodnieniowych i zmian zapalnych w miejscu przyczepu ścięgna,

więzadła, powięzi lub torebki stawowej do kości; coraz częściej te miejsca przyczepu uważane są za główne miejsca zapalenia w spondyloartropatiach zapalnych, w tym w ŁZS.

Wykonując badania ultrasonograficzne (USG) ścięgien u pacjentów z łuszczycą, mimo braku klinicznych objawów artropatii, obserwuje się niekiedy cechy zapalenia ich przyczepu do kości. Wykorzystanie rezonansu magnetycznego w diagnostyce obrazowej umożliwiło stwierdzenie, że zapalenie przyczepów ścięgniastych występuje we wczesnym stadium spondyloartropatii i jest obserwowane w miejscach niedostępnych klinicznie, takich jak trzony kręgowe. Obecność tych zmian może ułatwić ustalenie rozpoznania ŁZS. Entezopatie z klinicznego punktu widzenia postrzegane są jako zmiany ogniskowe, tymczasem badania obrazowe wykazują, że są to zmiany obecne już we wczesnym stadium choroby.

W przypadku zapalenia tworzy się kompleks maziówkowo-ścięgniasty, w którym błona maziowa wnika w sąsiadujące tkanki miękkie i powięzi. Zapalenie przyczepu ścięgniasty i zapalenie torebki opisywano w ŁZS jako zjawisko częste w małych stawach rąk i stóp, co nie jest typowe dla reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS). Zapalenie błony maziowej w ŁZS jest wtórne do zapalenia przyczepu ścięgniasty, jednak przewlekłe zapalenie błony maziowej w tym otoczeniu może prowadzić do podobnego obrazu jak w RZS, czyli wytworzenia nadżerki. Rezonans magnetyczny ma pewne ograniczenia pod względem obrazowania zapalenia przyczepów ścięgniastych w obrzękniętych stawach, gdyż przerośnięta błona maziowa może wnikać do przyczepów ścięgniastych, powodując w nich zapalenie, trudno zatem odróżnić pierwotne zapalenie przyczepów ścięgniastych od wtórnych w zmienionych zapalnie stawach [2]. Należy pamiętać, że czynnikami ryzyka rozwoju zapalenia przyczepów w ŁZS są takie czynniki, jak większa aktywność choroby, nasilone zapalenie błony maziowej, duży wskaźnik masy ciała (*body mass index* – BMI) i młodszy wiek w momencie rozpoznania [3].

Badanie radiologiczne obrazuje stare zmiany charakterystyczne dla entezopatii w postaci entezofitów (nowotworzenie kości) i/lub nadżerek. Analizując radiogramy, nie można ocenić aktywności zapalenia i to jest zdecydowanie słabszą stroną tej techniki w porównaniu z badaniem USG czy rezonansu magnetycznego. Europejska Liga Przeciw Reumatyzmowi (*European League Against Rheumatism* – EULAR) zaleca stosowanie w diagnostyce i leczeniu spondyloartropatii seronegatywnych, w tym ŁZS, takich metod obrazowania, jak USG narządu ruchu i rezonans magnetyczny, przy czym badanie rezonansu magnetycznego służy do oceny zmian osiowych, a USG – zmian obwodowych.

Gutierrez i wsp. opisali zmiany charakterystyczne dla ŁZS w postaci zgrubienia ścięgniasty oraz obrzęku tkanki otaczającej ścięgno z obecnym i nieobecnym sygnałem *power Doppler* (PD) na poziomie przyczepów ścięgien bezpochewkowych. Wykazano zapalenie przyczepów ścięgien na poziomie stawów śródrečno-paliczkowych (*metacarpophalangeal* – MCP), z towarzyszącym obrzękiem otaczających tkanek miękkich i sygnałem PD. Zapalenie ścięgien prostowników stwierdzono w 65,8%

**Tabela 5.1.** Zasady i rekomendacje EULAR dotyczące leczenia łuszczycowego zapalenia stawów

Zasady	
1	Leczenie powinno być decyzją lekarza i pacjenta.
2	Terapia powinna być ukierunkowana na cel, dobrana indywidualnie na podstawie pomiaru aktywności choroby.
3	Spondyloartopatie, w tym łuszczycowe zapalenie stawów, są chorobami ogólnoustrojowymi, wieloaspektowymi, dlatego opanowanie objawów z zakresu układu mięśniowo-szkieletowego i objawów pozastawowych powinno być w razie potrzeby uzgodnione między reumatologiem a innymi specjalistami (np. dermatologiem, gastroenterologiem, okulistą).
4	Optymalnym celem leczenia pacjenta ze spondyloartropatią lub łuszczycowym zapaleniem stawów jest długoterminowa poprawa jakości życia i uczestnictwo w życiu społecznym poprzez kontrolowanie objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby, zapobieganie zmianom strukturalnym, normalizację funkcjonalności i życia socjalnego, kontrolę objawów chorób współistniejących.
5	Dla osiągnięcia tych celów ważne jest łagodzenie stanu zapalnego.
Rekomendacje	
1	Celem terapii powinno być osiągnięcie remisji choroby – brak aktywności choroby w zakresie stawów obwodowych, kręgosłupa, palców, przyczepów ścięgniętych, stawów kręgosłupa i objawów pozastawowych.
2	Cel leczenia powinien być zindywidualizowany na podstawie klinicznych objawów choroby. Przy określaniu czasu potrzebnego do osiągnięcia celu powinno się rozważyć sposób leczenia.
3	Remisję kliniczną (chorobę nieaktywną) określa się jako brak klinicznych i laboratoryjnych dowodów znaczącej aktywności choroby.
4	Alternatywnym celem leczenia może być minimalna aktywność choroby.
5	Aktywność choroby powinna być mierzona na podstawie objawów klinicznych i symptomów oraz odczynników ostrej fazy.
6	W praktyce klinicznej należy stosować walidowane pomiary aktywności chorób układu mięśniowo-szkieletowego i oceny zmian skórnych, i/lub innych istotnych objawów pozastawowych w celu monitorowania objawów choroby, aby określić cel i podjąć właściwe decyzje terapeutyczne. Częstość pomiarów zależy od poziomu aktywności choroby.
7	W osiowej spondyloartropatii preferowanym wskaźnikiem oceny aktywności jest ASDAS ( <i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score</i> ), w łuszczycowym zapaleniu stawów – DAPSA ( <i>Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis</i> ) lub MDA ( <i>Minimal Disease Activity</i> ).
8	Wybór celu leczenia oraz pomiaru aktywności choroby powinien uwzględniać choroby współistniejące oraz ryzyko związane ze stosowaniem leków.

Tabela 5.1. Cd.

Rekomendacje	
9	Oprócz pomiarów klinicznych i laboratoryjnych w postępowaniu klinicznym powinny być uwzględnione wyniki badań obrazowych.
10	Należy tak leczyć, aby podtrzymać remisję choroby.
11	Pacjent powinien być odpowiednio poinformowany i zaangażowany w dyskusję na temat celu leczenia, a także ryzyka i korzyści strategii zaplanowanej do osiągnięcia tego celu.

klinicznie zmienionych MCP w grupie chorych na ŁZS. Dane te sugerują istotną potencjalną rolę USG w diagnostyce różnicowej między RZS a ŁZS na poziomie stawów MCP [4].

Miejsce przyczepu ścięgien do kości to bardzo ważny punkt podparcia dla ruchu zgięcia i rozciągania ścięgna. Istotną rolę buforową w tym miejscu odgrywa obecność chrząstki włóknistej, która wraz ze ścięgnem składa się na przyczep ścięgna do kości. Ostatnie badania pokazują, że to miejsce u pacjentów z ŁZS zostaje uszkodzone w wyniku zapalenia, również w stawach obwodowych. Zmiany takie można zaobserwować nie tylko w stawach MCP, lecz także w stawach międzypaliczkowych bliższych. Definiuje się je jako hipoechogeniczną insercję w skali szarości w porównaniu z proksymalną częścią ścięgna.

Drugim charakterystycznym objawem, oprócz zapalenia przyczepów ścięgniastych, jest objaw palców kielbaskowatych, czyli *dactylitis*. Ultrasonograficznie jest to zapalenie tkanki miękkiej wokół ścięgna zginacza z silnym sygnałem PD, niekiedy określane jako *pseudotenosynovitis*. Według niektórych autorów jest to objaw specyficzny dla wczesnego ŁZS w porównaniu z wczesnym RZS [5].

W 2017 r. opublikowano doniesienia naukowe, które przedstawiały zależność pomiędzy oceną USG entezopatii w zakresie stóp u chorych z ŁZS ( $n = 65$ ) a wskaźnikiem aktywności choroby PASDAS (*Psoriatic Arthritis Disease Activity Score*). W celu wyliczenia PASDAS wzięto pod uwagę ocenę aktywności choroby dokonaną przez pacjenta (*Patient Global Assessment – PtGA*) i badającego (*Physician Global Assessment – PgGA*) na 10-centymetrowej wizualnej skali analogowej (*Visual Analogue Scale – VAS*), liczbę bolesnych ( $n = 66$ ) i obrzękniętych stawów ( $n = 68$ ), obecność palców kielbaskowatych i zapalenia przyczepów ścięgniastych, wynik w skali jakości życia (*quality of life – QoL*) (SF 36-PCS) oraz wartość stężenia białka C-reaktywnego (*C-reactive protein – CRP*). W badaniu wzięło udział 35 pacjentów z aktywnym ŁZS i 30 z nieaktywnym ŁZS. U chorych wykonano badanie USG i RTG stóp, a następnie obliczono PASDAS. Najczęściej stwierdzaną entezopatią była tkiwość rozciągna podszwowego (18,5%) oraz ścięgna Achillesa (37,8%). Wskaźnik PASDAS był znacząco skorelowany z grubością rozciągna podszwowego ( $r = 0,823, p < 0,001$ ) i ścięgna Achillesa ( $r = 0,796, p < 0,001$ ), a także skorelowany ze wskaźnikiem LEI (*Leeds Enthesitis*

*Index*) w grupie chorych z aktywnym ŁZS. Wskaźnik LEI uwzględnia tkliwość w miejscu przyczepu ścięgna Achillesa, w okolicy przyśrodkowego kłykcia kości udowej, w okolicy nadkłykcia bocznego kości ramiennej. Dodatkowo oceniano obrzęk tkanki podskórnej w miejscu przyczepu ścięgien [6].

## 5.2. Ocena aktywności choroby

W 2017 r. uaktualniono rekomendacje EULAR dotyczące leczenia ŁZS. Oprócz wytycznych dotyczących stosowania konkretnych leków, zwrócono uwagę na ocenę aktywności choroby. Do wskaźników oceniających aktywność choroby należą wskaźniki:

- CPDAI (*Composite Psoriatic Disease Activity Index*),
- DAPSA (*Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis*),
- GRACE (*GRAPPA Composite Exercise Index*),
- MDA (*Minimal Disease Activity*),
- PASDAS.

Niektóre wskaźniki biorą pod uwagę zmiany stawowe, inne zawierają też domeny pozastawowe, takie jak zapalenie przyczepów ścięgniastych i zajęcie kręgosłupa, zajęcie skóry, funkcjonowanie fizyczne czy jakość życia.

Wskaźnik CPDAI ocenia nasilenie zapalenia stawów. Na ocenę składają się następujące parametry: liczba bolesnych stawów z 68 i obrzękniętych stawów z 66 + wartość kwestionariusza oceny zdrowia (*Health Assessment Questionnaire* – HAQ), ocena zmian skórnych dokonywana za pomocą wskaźnika nasilenia łuszczycy (*Psoriasis Area and Severity Index* – PASI) i wskaźnika jakości życia zależnej od dolegliwości skórnych (*Dermatology Life Quality Index* – DLQI), liczba zapalnie zmienionych przyczepów ścięgniastych (*Leeds Enthesitis Index*), liczba zmienionych zapalnie palców, postać osiowa (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* – BASDAI + *Ankylosing Spondylitis Quality of Life* – ASQoL). Każda domena oceniana jest od 0 do 3.

We wskaźniku GRACE oceniane są następujące domeny: liczba bolesnych i obrzękniętych stawów, HAQ, PtGA oceniana na skali VAS (1–10 cm), ocena skóry na skali VAS (1–10 cm), ocena stawów na skali VAS (1–10 cm), PASI (0–72), PsAQoL (*Psoriatic Arthritis Quality of Life*) (0–20) (jedna średnia arytmetyczna z ośmiu zmiennych x 10). Możliwa do uzyskania liczba punktów wynosi 10, przy czym 0 oznacza najlepszy wynik, a 10 najgorszy.

Wskaźnik DAPSA ocenia: liczbę bolesnych stawów z 68 i obrzękniętych stawów z 66, PtGA z użyciem skali VAS (1–10 cm), ból z uwzględnieniem skali VAS oraz stężenia CRP (mg/dl). Nie obejmuje wszystkich domen wyznaczonych przez grupę GRAPPA/OMERACT (*Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis/Outcome Measures in Rheumatology*), ponieważ nie uwzględnia łuszczycy, funkcji ani jakości życia.

Tabela 5.2. Skuteczność i działania niepożądane leków w leczeniu łuszczykowego zapalenia stawów

Lek (sposób podawania)	Dawka		Objawy		Modyfikacja strukturalna stawów	Częste działania niepożądane
	Stawy	Skóra	Stawy	Skóra		
NLPZ					brak oceny	
naproksen (doustnie)	750–1000 mg/dobę	nie działa	+	–		objawy żołądkowo-jelitowe
diklofenak (doustnie)	100–150 mg/dobę	nie działa	+	–		układ krążenia
indometacyna (doustnie)	100–150 mg/dobę	nie działa	+	–		nerki
LMPCh						
metotreksat (doustnie lub podskórnie)	15–25 mg/tydzień	15–25 mg/tydzień	++	++	brak oceny	nudności, wpływ na wątrobę, utrata włosów, teratogenność
leflunomid (doustnie)	20 mg/tydzień	nie działa	+	+	brak oceny	nudności, nerki, utrata włosów
sulfasalazyna (doustnie)	2–3 g/dobę	nie działa	–	–	brak oceny	neutropenia, biegunka, uczulenia
Inhibitory anty-TNF- $\alpha$						
adalimumab (podskórnie)	40 mg co 2 tygodnie	80 mg dawka nasycająca, 40 mg 1 tydzień później, wtedy 40 mg co 2 tygodnie	+++	++	umiarkowana odpowiedź	reakcje w miejscach wstrzyknięcia, infekcje
certolizumab (podskórnie)	200 mg co 2 tygodnie lub 400 mg co 4 tygodnie	nie działa	+++	++	umiarkowana odpowiedź	reakcje w miejscach wstrzyknięcia, infekcje

Tabela 5.2. Cd.

Lek (sposób podawania)	Dawka		Objawy		Modyfikacja strukturalna stawów	Częste działania niepożądane
	Stawy	Skóra	Stawy	Skóra		
etanercept (podskórnie)	50 mg raz w tygodniu	50 mg 2 razy w tygodniu	+++	+	umiarkowana odpowiedź	reakcje w miejscach wstrzyknięcia, infekcje
golimumab (podskórnie, wlew)	50 mg/miesiąc	50 mg/miesiąc	+++	++	umiarkowana odpowiedź	reakcje w miejscach wstrzyknięcia, infekcje
infliksimab (wlew)	5 mg/kg m.c. w 0., 2., 6. tygodniu, wtedy co 8 tygodni	5–10 mg/kg m.c. w 0., 2., 6. tygodniu, wtedy co 8 tygodni	+++	+++	umiarkowana odpowiedź	reakcje w związku z wlewem, infekcje
Inhibitory interleukiny 17						
iksekizumab (podskórnie)	80 mg co 2 tygodnie	80 mg/co 2 tygodnie	+++	+++	łagodna odpowiedź	infekcje <i>Candida</i>
secukinumab (podskórnie)	150 mg/tydzień od 0–4. tygodnia, wtedy co 1 miesiąc	300 mg/tydzień od 0–4. tygodnia, wtedy co 1 miesiąc	+++	+++	łagodna odpowiedź	infekcje <i>Candida</i>
Inhibitor interleukiny 12 i interleukiny 23: ustekinumab (podskórnie)	45 mg/kg (dla m.c. < 100 kg) lub 90 mg/kg (dla m.c. ≥ 100 kg) w 0., 4., 12. tygodniu, wtedy co 12 tygodni	45 mg/kg (dla m.c. < 100 kg) lub 90 mg/kg (dla m.c. ≥ 100 kg) w 0., 4., 12. tygodniu, wtedy co 12 tygodni	+++	+++	łagodna odpowiedź	reakcje w miejscach wstrzyknięcia, infekcje
Inhibitor fosfodiesterazy 4: apremilast (doustnie)	30 mg 2 razy na dobę	30 mg 2 razy na dobę	++	+	brak oceny	utrata wagi, biegunki

LMPCh – leki modyfikujące przebieg choroby, NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne

W MDA definiujemy minimalną aktywność, gdy jest spełnionych 5 z 7 kryteriów: liczba bolesnych stawów  $\leq 1/68$ , liczba obrzękniętych stawów  $\leq 1/66$ , PASI  $\leq 1$  lub BSA  $\leq 3$ , zapalenie przyczepów ścięgnistych  $\leq 1$ , PtGA (VAS 1–10 cm)  $\leq 2$ , VAS bólu (1–10 cm)  $\leq 1,5$  cm, HAQ  $\leq 0,5$ .

Ocena aktywności łuszczycowego zapalenia stawów (PASDAS) została opracowana w ramach międzynarodowej grupy badań i oceny łuszczycy oraz łuszczycowego zapalenia stawów (GRAPPA). Ocena ta obejmuje pomiary przedstawione przez lekarzy i wyniki zgłoszone przez pacjentów połączone w złożony indeks. Wskaźnik PASDAS wymaga od pacjenta wypełnienia skali VAS i krótkiej formy kwestionariusza 36 (SF36). Ten ostatni składa się z 36 pytań dotyczących dziedzin zdrowia fizycznego i psychicznego.

### 5.3. Nowe kierunki leczenia ŁZS

W konwencjonalnej terapii ŁZS stosuje się niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), syntetyczne i biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh), takie jak metotreksat (MTX), leflunomid (LEF), sulfasalazyna (SSZ), a w niektórych przypadkach cyklosporyna. Leki biologiczne w formie inhibitorów TNF- $\alpha$  (infliksimab, etanercept, adalimumab, certolizumab pegol, golimumab) są lekami dostępnymi w Polsce w ramach programu lekowego. Do leków nowszej generacji należą inhibitory IL-17 (secukinumab), inhibitory IL-12, IL-23 (ustekinumab) oraz takie syntetyczne leki, jak inhibitory fosfodiesterazy 4 (apremilast). Są one zarejestrowane w leczeniu ŁZS, ale nie są jeszcze dostępne w Polsce w ramach programów lekowych (stan z 15 lutego 2018 r.).

W 2017 r. pojawiły się obiecujące wyniki leczenia ŁZS tofacitinibem, należącym do inhibitorów kinazy Janusa. Tofacitinib jest molekułą o wadze 504,5 Da, która działa wewnątrzkomórkowo poprzez preferencyjne hamowanie przekazywania sygnału przez JAK3 i JAK1. Zmniejsza on ekspresję fosforylowanego przekaźnika sygnału transkrypcji 3 (pSTAT3), pSTAT1 i czynnika jądrowego NF- $\kappa$ Bp65. Hamowanie sygnału ścieżki JAK-STAT zmniejsza zapalenie poprzez osłabienie oddziaływania na komórkę szeregu cytokin, takich jak IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-15 oraz IL-21. Lek jest podawany w formie doustnej. Szczyt stężenia w surowicy osiąga po 0,5–1 godzinie. Okres półtrwania wynosi ok. 3 godzin, klirens wątrobowy – 70%, klirens nerkowy – 30%. Badania z tym lekiem były prowadzone początkowo u chorych na RZS i łuszczycę. Wyniki terapii łuszczycy zwykłej, umiarkowanej i ciężkiej postaci, okazały się obiecujące – wskaźnik odpowiedzi PASI 75 w 12. tygodniu stosowania leku był znacząco wyższy w grupie leczonych tofacitinibem w formie doustnej oraz w formie podskórnej. W przypadku łuszczycy zaobserwowano również korzystny efekt terapii w przypadku innego inhibitora JAK1 i JAK2 – baricitinibu [8].



### 5.3.1. Tofacitinib

Trzecia faza badania OPAL BROADEN dotyczyła oceny i skuteczności stosowania tofacitinibu w aktywnym ŁZS po nieskutecznej terapii LMPCh u osób nie stosujących wcześniej inhibitora TNF- $\alpha$ . Do badania zakwalifikowano pacjentów chorujących na ŁZS od 5–7 lat, z zajęciem stawów obwodowych ( $\geq 5$  stawów bolesnych i  $\geq 5$  stawów obrzękniętych), zwłaszcza z zajęciem stawów dystalnych. Spośród nich 80% miało zapalenie przyczepów ścięgniastych, 60% palce kielbaskowate. Około 95% chorych było otyłych (BMI  $> 30$ ). Wśród pacjentów 90% stosowało wcześniej MTX, ok. 25% SSZ.

Pierwotnym punktem końcowym badania była ocena ACR 20 po 3 miesiącach oraz pomiar jakości życia w tym czasie z użyciem HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire Disability Index*). Jako drugi punkt końcowy ustalono ocenę powierzchni i ciężkości łuszczyca (PASI 50) oraz zmianę wskaźnika LEI oceniającego zapalenie przyczepów ścięgniastych (ścięgien Achillesa, przyczepów ścięgien kłykcia przyśrodkowego i bocznego kości udowej). Tkliwość przyczepów ścięgniastych była oceniana w skali od 0 do 3 dla każdej kończyny z osobna. Dodatkowo badani wypełniali kwestionariusz jakości zdrowia (SF-36) i kwestionariusz FACIT-F (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue*), pozwalający na ocenę przewlekłego zmęczenia. Czas trwania badania wynosił 12 miesięcy. Było to podwójnie ślepe badanie porównujące skuteczność stosowania tofacitinibu w dawce  $2 \times 5$  mg/dobę (107 pacjentów), 10 mg 2 razy/dobę (104 pacjentów) vs adalimumab 40 mg podskórnym co 2 tygodnie (106 pacjentów) vs placebo. W grupie placebo po 3 miesiącach zmieniano dawkę na 5 mg tofacitinibu 2 razy/dobę (52 pacjentów) lub 10 mg tofacitinibu 2 razy/dobę (53 pacjentów). Grupę placebo dołączono do analizy do 3. miesiąca.

Odpowiedź ACR 20 w 3. miesiącu wynosiła 50% w grupie otrzymującej tofacitinib w dawce  $2 \times 5$  mg i 61% w grupie otrzymującej tofacitinib w dawce  $2 \times 10$  mg w porównaniu z 33% w grupie placebo ( $p = 0,01$  dla porównania dawki 5 mg placebo,  $p < 0,001$  dla porównania dawki 10 mg z placebo). W przypadku grupy leczonych adalimumabem wskaźnik ten wynosił 52%. Średnia zmiana wyniku HAQ-DI wynosiła  $-0,35$  w grupie leczonych 5 mg tofacitinibu i  $-0,4$  w grupie otrzymującej tofacitinib w dawce 10 mg z placebo, w porównaniu z  $-0,18$  w grupie placebo ( $p = 0,006$  dla porównania dawki  $2 \times 5$  mg z placebo;  $p < 0,001$  dla porównania dawki  $2 \times 10$  mg z placebo); zmiana wyniku wynosiła  $-0,38$  w grupie lezonej adalimumabem.

Badanie OPAL BROADEN pokazuje, że obie dawki – 5 mg i 10 mg – stosowane 2 razy/dobę są skuteczne w porównaniu z placebo i pozwalają na osiągnięcie ACR 20 w 3. miesiącu. Obserwowano znaczącą zmianę w kwestionariuszu HAQ-DI po 3 miesiącach terapii. Dawka 10 mg podawana 2 razy/dobę była bardziej skuteczna niż 5 mg podawana 2 razy/dobę w przypadku zapalenia przyczepów ścięgniastych (wskaźnik LEI) oraz palców kielbaskowatych w 3. miesiącu, bez istotnych różnic w 12. miesiącu [9].

W badaniu OPAL BEYOND oceniono skuteczność tofacitinibu u pacjentów z aktywnym ŁZS, u których wcześniej występowała niewystarczająca odpowiedź na leczenie inhibitorem czynnika martwicy nowotworu TNF- $\alpha$ . W podwójnie ślepej próbie z randomizacją III fazy wzięło udział 395 pacjentów losowo przydzielonych w stosunku 2 : 2 : 1 : 1 do 4 grup: stosującej 5 mg tofacitinibu podawanego doustnie 2 razy/dobę (132 pacjentów), 10 mg leku 2 razy/dobę (132 pacjentów); placebo z przejściem na 5 mg tofacitinibu 2 razy/dobę po 3 miesiącach (66 pacjentów) lub placebo z przejściem na 10 mg tofacitinibu 2 razy/dobę po 3 miesiącach (65 pacjentów). Dane od pacjentów, którzy otrzymali placebo podczas pierwszych 3 miesięcy badania, zostały połączone. Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek pacjentów, u których uzyskano poprawę ACR 20 oraz zmianę w stosunku do wartości wyjściowej w kwestionariuszu niepełnosprawności (HAQ-DI); zakres od 0 do 3 (z wyższymi punktami wskazującymi na większą niepełnosprawność) w 3. miesiącu. Po 3 miesiącach częstość odpowiedzi ACR 20 wynosiła 50% dla dawki 2  $\times$  5 mg tofacitinibu i 47% dla dawki 2  $\times$  10 mg, w porównaniu z 24% dla placebo ( $p < 0,001$ ). Średnie zmiany od wartości wyjściowej w skali HAQ-DI wynosiły -0,39 i -0,35 w porównaniu z -0,14 ( $p < 0,001$ ). Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 4% pacjentów, którzy otrzymywali 2  $\times$  5 mg tofacitinibu w sposób ciągły, i u 6%, którzy otrzymywali dawkę 2  $\times$  10 mg w sposób ciągły. Obserwowano 4 infekcje, 3 infekcje płępaśca, 1 zawał mięśnia sercowego, 1 jeden udar niedokrwienny. Badanie OPAL BEYOND wykazało, że w grupie chorych z nieskuteczną odpowiedzią na leczenie inhibitorami TNF- $\alpha$  istotną odpowiedź ACR 20 i poprawę HAQ-DI w 3. miesiącu osiągnęła grupa chorych leczonych tofacitinibem w porównaniu z placebo [10].

### 5.3.2. Nowa generacja leków

Biorąc pod uwagę komórkowy oraz molekularny mechanizm choroby, wśród nowej generacji leków na uwagę zasługują leki hamujące oś IL-23/IL-17, m.in. ustekinumab, guselkumab, secukinumab i iksekizumab.

**Ustekinumab** to w pełni ludzkie przeciwciało IgG1k skierowane przeciwko wspólnej podjednostce p40 IL-12 i IL-23. Hamuje ich aktywność, zapobiegając wiązaniu tych cytokin z ich receptorem białkowymi IL-12 R $\beta$ 1 znajdującym się na powierzchni komórek układu immunologicznego. Hamuje szlak cytokin odpowiedzi Th1 i Th17, które odgrywają kluczową rolę w patogenezie łuszczycy i ŁZS. W Polsce lek ten jest zarejestrowany do leczenia łuszczycy plackowatej u dorosłych oraz dzieci powyżej 12. roku życia w przypadku nieskuteczności leczenia cyklosporyną, MTX i metodą PUVA (*psoralen ultra-violet A*). W przypadku ŁZS omawiany lek jest zalecany w monoterapii lub terapii skojarzonej z MTX w przypadku nieskuteczności terapii LMPCh.

**Guselkumab** to przeciwciało monoklonalne swoiste dla anty-IL-23 skierowane przeciwko podjednostce p19. Przeprowadzono badanie z lekiem vs pla-

cebo u pacjentów z łuszczycą, uzyskując poprawę w zakresie zmian skórnych. W 12. tygodniu badania parametr PASI 75 uzyskało 50% chorych otrzymujących 10 mg leku, 60% chorych otrzymujących 30 mg leku, 30% chorych otrzymujących 100 mg leku i 100% otrzymujących 300 mg leku. W przypadku leczenia w ŁZS cząsteczka jest w trakcie badań klinicznych [11].

**Secukinumab** to monoklonalne przeciwciało neutralizujące IL-17, w pełni ludzkie przeciwciało IgG1k skierowane przeciwko IL-17A. Lek jest zarejestrowany do leczenia łuszczycy plackowatej o umiarkowanym i ciężkim stopniu oraz aktywnego ŁZS w dawce 300 mg *s.c.* w 0, 1., 2., 3. tygodniu, a od tygodnia 4. co 4 tygodnie. Podaje się wtedy jednocześnie 2 iniekcje po 150 mg leku. Podstawą do zarejestrowania leku były badania FUTURE 1 i FUTURE 2. W 2017 r. zostały przedstawione wyniki badań obejmujących 104 tygodnie obserwacji. Na podstawie prób z dużą grupą pacjentów – 606 w badaniu FUTURE 1 i 397 w badaniu FUTURE 2 – wykazano, że secukinumab wykazał długotrwałą skuteczność w wielu badanych domenach ŁZS w ciągu 104 tygodni obserwacji. Monitorowano objawy przedmiotowe i podmiotowe, aktywność choroby, jakość życia, funkcje fizyczne, objawy skórne, zapalenie palców i zapalenie przyczepów ścięgnistych. W 104. tygodniu 84,3% pacjentów w grupie otrzymującej secukinumab w dawce 150 mg i 83,8% w grupie otrzymującej secukinumab w dawce 75 mg nie wykazało progresji choroby radiologicznej. W ciągu 2 lat leczenia nie zgłoszono nowych ani nieoczekiwanych działań niepożądanych. Immunogenność wobec leku była niska. Secukinumab był dobrze tolerowany i jest lekiem bezpiecznym.

**Iksekizumab** to monoklonalne przeciwciało, które hamuje wybiórczo IL-17A. Wykazano, że lek ten zmniejsza aktywność choroby i hamuje progresję zmian strukturalnych u pacjentów z aktywnym ŁZS nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi. Iksekizumab oceniono w badaniu SPIRIT-PI, w którym analizowano jego skuteczność, efektywność i bezpieczeństwo stosowania w porównaniu z placebo w grupie leczonej tym lekiem w monoterapii lub w skojarzeniu z LMPCh. Pacjenci z ŁZS stosowali iksekizumab 80 mg co 4 tygodnie lub 80 mg co 2 tygodnie, po dawce inicjującej 160 mg oraz adalimumab 40 mg co 2 tygodnie lub placebo. Pacjenci zakwalifikowani do badania spełniali kryteria CASPAR, mieli więcej niż 3 bolesne i obrzęknięte stawy, CRP > 6 mg/l, nadżerki w stawach rąk lub stóp. Na początku badania 83,8–85,5% było leczonych MTX.

Pacjenci stosujący iksekizumab zarówno co 4 tygodnie, jak i co 2 tygodnie mieli znacząco wyższą odpowiedź ACR 20, ACR 50, ACR 70 w porównaniu z grupą placebo w 24. tygodniu badania. Pacjenci leczeni iksekizumabem z MTX mieli znacząco wyższą odpowiedź ACR 20, ale nie znacząco ACR 50 i ACR 70. W badaniu po 52. tygodniach wykazano znaczną poprawę objawów choroby, jakości życia i zahamowanie progresji radiologicznej choroby. Iksekizumab wykazał profil bezpieczeństwa, który był zgodny z profilem obserwowanym u pacjentów z łuszczycą [14, 15].

## Piśmiennictwo

1. Ritchlin T. Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med* 2017; 376: 957-970.
2. Wated A, Eshed I, McGonagle D. Lessons Learned from Imaging on Enthesitis in Psoriatic Arthritis. *Isr Med Assoc J* 2017; 19: 708-711.
3. Aydin SZ, Tan AL, Hodsgon R i wsp. Comparison of ultrasonography and magnetic resonance imaging for the assessment of clinically defined knee enthesitis in spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31: 933-936.
4. Gutierrez M, Filippucci E, De Angelis R i wsp. A sonographic spectrum of psoriatic arthritis: "the five targets". *Clin Rheumatol* 2010; 29: 133-142.
5. Zabotti A. Enthesitis of the hands in psoriatic arthritis: an ultrasonographic perspective. *Med Ultrason* 2017; 19: 438-443.
6. Ahmed M, Elolemy G, Alfeeli A. Ultrasonographic Enthesopathy and Disease Activity in Psoriatic Arthritis. *J Med Sci* 2017; 5: 651-656.
7. Smolen J, Schöls M, Braun J. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 3-17.
8. Wang TS, Tsai TF. Tofacitinib in psoriatic arthritis. *Immunotherapy* 2017; 9: 1153-1163.
9. Mease P, Hall S, Fitzgerald O. Tofacitinib or adalimumab versus placebo for Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med* 2017; 377: 1537-1550.
10. Gladman D, Rigby W, Azevedo VF. Tofacitinib for Psoriatic Arthritis in Patients with an Inadequate Response to TNF Inhibitors. *N Engl J Med* 2017; 377: 1525-1536.
11. Braun J. New targets in psoriatic arthritis. *Rheumatology* 2016; 55 Suppl 2: ii30-ii37.
12. McInnes I, Mease Ph, Ritchlin C. Secukinumab sustains improvement in signs and symptoms of psoriatic arthritis: 2 year results from the phase 3 FUTURE 2 study. *Rheumatology (Oxford)* 2017; 56: 1993-2003.
13. Kavanaugh A, Mease Ph, Reimold A. Secukinumab for Long-Term Treatment of Psoriatic Arthritis: A Two-Year Followup From a Phase III, Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Arthritis Care Res* 2017; 69: 347-355.
14. Coates LC, Kishimoto M, Gottlieb A. Ixekizumab efficacy and safety with and without concomitant conventional disease-modifying antirheumatic drugs (cDMARDs) in biologic DMARD (bDMARD)-naïve patients with active psoriatic arthritis (PsA): results from SPIRIT-P1. *RMD Open* 2017; 3: e000567.
15. van der Heijde D, Gladman DD, Kishimoto M. Efficacy and Safety of Ixekizumab in Patients with Active Psoriatic Arthritis: 52-week Results from a Phase III Study (SPIRIT-P1). *J Rheumatol* 2017; doi: 10.3899/jrheum.170429.