

Jakość życia pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów leczonych etanerceptem

Quality of life of psoriatic arthritis patients treated with etanercept

Łukasz Matusiak, Jacek Szepietowski

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Eugeniusz Baran

Przegl Dermatol 2012, 99, 637–646

STRESZCZENIE

SŁOWA KLUCZOWE:
łuszczycowe zapalenie stawów, jakość życia, etanercept.

KEY WORDS:
psoriatic arthritis, quality of life, etanercept.

Łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS) jest formą zapalnej seronegatywnej spondyloartropatii. Jego przebieg ma zwykle charakter nawrotowy, często bywa zmienny – od łagodnego, nieustrukturalnego do ciężkiej upośledzającej artropatii – i trudny do przewidzenia. Pozostawienie pacjenta bez właściwego leczenia często powoduje rozwinięcie się przetrwałego stanu zapalnego, progresywnego charakteru uszkodzenia stawów, skutkującego poważnymi ograniczeniami fizycznymi, istotnym upośledzeniem funkcjonowania oraz zwiększeniem śmiertelności. Pomijając towarzyszące ŁZS zmiany skórne – choroba ta istotnie upośledza jakość życia dotkniętych nią pacjentów, obejmując wszystkie jego płaszczyzny: psychiczną, emocjonalną oraz funkcjonalną. Leczenie ŁZS powinno mieć na celu nie tylko złagodzenie objawów towarzyszących schorzeniu, zahamowanie uszkodzenia strukturalnego stawów, lecz także zminimalizowanie negatywnego wpływu choroby na jakość życia. Grupą leków, która znajduje w ostatnich latach szerokie zastosowanie w terapii ŁZS, są inhibitory TNF- α , do których należy również etanercept. Niniejsza praca stanowi podsumowanie zagadnienia jakości życia pacjentów z ŁZS leczonych etanerceptem. Wykazano w sposób jednoznaczny, że terapia tym preparatem, obok kontrolowania aktywności choroby, istotnie wpływa także na poprawę jakości życia pacjentów.

ABSTRACT

Psoriatic arthritis (PsA) is an inflammatory seronegative spondyloarthropathy. The course of PsA is variable and unpredictable, ranging from mild and non-destructive to a severe, debilitating, erosive arthropathy. Left untreated, patients with PsA can have persistent inflammation, progressive joint damage, severe physical limitations, disability, and increased mortality. Arthritis entails significant impairment of patients' mental, emotional and functional quality of life (QoL), and additional skin lesions further exacerbate this impairment. If PsA is diagnosed, treatment should be initiated to alleviate signs and symptoms of PsA, inhibit structural damage, and maximize QoL of patients. In recent years, TNF- α inhibitors, including etanercept, have become widely used for the treatment of PsA. This paper summarizes findings on the quality of life in PsA patients treated with etanercept, and shows that such treatment not only controls disease activity but also significantly improves the quality of life.

ADRES DO KORESPONDENCJI:
dr n. med. Łukasz Matusiak
Katedra i Klinika Dermatologii,
Wenerologii i Alergologii
Uniwersytet Medyczny
ul. Chałubińskiego 1
50-386 Wrocław
tel.: +48 71 784 22 86
faks: +48 71 327 09 42
e-mail: luke71@interia.pl

WPROWADZENIE

Łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS) jest formą zapalnej, seronegatywnej spondyloartropatii. Dokładny odsetek pacjentów z łuszczycą, u których występują objawy ŁZS, jest nadal tematem wielu kontrowersji. W zależności od badanej populacji odsetek ten wynosi 6–42%, chociaż ostatnie badania sugerują, że jest on prawdopodobnie bardziej zbliżony do górnej granicy i wynosi około 30% [1–3]. U około 15% pacjentów rozwój zmian stawowych może poprzedzać wystąpienie zmian łuszczycowych na skórze, lecz zazwyczaj pojawienie się zapalenia stawów obserwuje się już w czasie trwania choroby (średnio po około 12 latach) lub też zapalenie stawów i zmiany łuszczycowe na skórze pojawiają się jednocześnie [4].

Łuszczycowe zapalenie stawów dotyczy w równym stopniu kobiet oraz mężczyzn i może rozwinąć się w każdym wieku, także w dzieciństwie, lecz szczyt zachorowań przypada na około 40. rok życia [5, 6]. Choroba charakteryzuje się sztywnością, bólem, obrzękiem oraz tkliwością zajętych stawów, a także otaczających więzadeł i ścięgien (*dactylitis* i *enthesitis*).

U około 95% pacjentów ŁZS objawia się w postaci zajęcia stawów obwodowych, z przewagą choroby wielostawowej (5 stawów i więcej) [7]. Około 5% pacjentów ma wyłącznie zajęcie osiowe, a u 20–50% występują zarówno cechy *spondylitis*, jak i choroby stawów obwodowych.

Przebieg ŁZS ma zwykle charakter nawrotowy, często bywa jednak zmienny i trudny do przewidzenia – od łagodnego, niedestrukcyjnego do ciężkiej upośledzającej pacjenta artropatii, porównywalnej w ciężkości z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS). Formy nadżerkowe i destrukcyjne zapalenia stawów dotyczą około 40–60% pacjentów dotkniętych ŁZS i mogą przybierać progresywny charakter już w pierwszym roku choroby. Pozostawienie pacjenta bez właściwego leczenia często powoduje wystąpienie przetrwałego stanu zapalnego, postępującego uszkodzenia stawów, skutkującego poważnymi ograniczeniami fizycznymi, istotnym upośledzeniem funkcjonowania oraz zwiększeniem śmiertelności.

Pomijając towarzyszące ŁZS zmiany skórne – choroba ta cechuje się istotnym upośledzeniem jakości życia dotkniętych nią pacjentów, obejmuje wszystkie jego płaszczyzny: psychiczną, emocjonalną oraz funkcjonalną. Gdy pod uwagę weźmie się dodatkowo możliwe współistnienie zmian na skórze, to okazuje się, że pacjent chorujący na ŁZS będzie borykał się z problemami, które można podzielić na trzy kategorie. Pierwsza, to oddziaływanie związane z obrazem klinicznym choroby. Zmiany skórne są przyczyną zmartwień pacjentów z powodu ich wyglądu, obecności złuszczenia czy świądu. Ze względu na

dolegliwości stawowe problemem staje się opieka nad domem czy ogrodem, wchodzenie po schodach, noszenie ciężkich przedmiotów itd. Drugą kategorią są problemy związane z leczeniem, postrzegane jako znacząco wpływające na jakość życia. Należą do nich: czas spędzany każdego dnia na leczeniu choroby, nieobecność w pracy, długotrwałość terapii, koszty z nią związane, kłopoty spowodowane dużą liczbą dostępnych leków oraz ich działania niepożądane. Ostatnią kategorią są problemy związane z psychosocjalnymi interakcjami pacjentów. Pacjenci martwią się niezdolnością do kontrolowania choroby, negatywnymi reakcjami innych ludzi (unikanie i odtrącanie), stygmatyzacją przez otoczenie, a także doświadczaniem dużego zażenowania i skrępowania spowodowanego wyglądem. Dodatkowo należy brać pod uwagę, że rezygnacja z codziennych aktywności może być nie tyle wyborem pacjenta, podejmującego świadomą decyzję o unikaniu napiętnowania społecznego, ile przymusem, gdyż choroba stawów może powodować tak duże kalectwo, że pacjent jest po prostu przykuty do łóżka.

Zgodnie z wytycznymi AAD (ang. *American Academy of Dermatology*) ŁZS powinno być leczone po to, aby złagodzić objawy towarzyszące chorobie, zahamować uszkodzenia strukturalne stawów oraz zminimalizować negatywny wpływ choroby na jakość życia [6].

W praktyce klinicznej w leczeniu ŁZS stosowane są niesteroidowe leki przeciwzapalne oraz tradycyjne leki modyfikujące przebieg choroby (ang. *disease-modifying antirheumatic drugs* – DMARD), takie jak metotreksat, sulfasalazyna czy leflunomid. Pod koniec ubiegłego wieku wśród leków stosowanych w leczeniu ŁZS bardzo ważną rolę zaczęły odgrywać tzw. leki biologiczne – inhibitory TNF- α . Obecnie spośród nich do leczenia ŁZS zarejestrowano infliksymab, golimumab, adalimumab oraz etanercept [8]. Od przeszło dekady etanercept, cechujący się dobrą tolerancją i profilem bezpieczeństwa, stosuje się z powodzeniem w leczeniu RZS, zeszczywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, łuszczycy zwykłej u dzieci i dorosłych oraz ŁZS (tab. I).

JAKOŚĆ ŻYCIA W ŁUSZCZYCOWYM ZAPALENIU SKÓRY

Ocena jakości życia (ang. *quality of life* – QoL) może być dokonywana na trzech poziomach. Pierwszym z nich jest zastosowanie tzw. skal generycznych. Skale generyczne służą do badania globalnej QoL w różnych chorobach, niekoniecznie związanych ze skórą. Umożliwiają one dokonywanie porównań z różnymi stanami chorobowymi.

Kolejnym poziomem szczegółowości w ocenie QoL są narzędzia specyficzne dla danej grupy, populacji

Tabela 1. Przegląd badań klinicznych przeprowadzonych u pacjentów z ŁZS leczonych etanerceptem
Table 1. Clinical trials conducted among psoriatic arthritis patients treated with etanercept – an overview

Autorzy	Liczba pacjentów z ŁZS	Dawkowanie ETN	Średni czas trwania ŁZS [lata]	Średnia liczba bolesnych stawów (0–78)	Średnia liczba obrzękniętych stawów (0–76)	DAS-28 [pkt]	PASI [pkt]	BSA [%]	Jednoczesne stosowanie MTX [% pacjentów]
Mease P.J. i inni [12] Strand V. i inni [13] Mease P.J. i inni [16]	205: placebo – 104, ETN – 101	2 x 25 mg/tydzień	9,1	21,3 ± 14,3	15,6 ± 10,6	b.d.	10,4 ± 10,7	15,6 ± 10,6 (tylko pacjenci z BSA > 3%)	41,5%
Heiberg M.S. i inni [18]	526: MTX – 380, ETN 83	2 x 25 mg/tydzień	7,4 ± 8,2	7,5 ± 7,0 (na 28 stawów)	4,9 ± 4,8 (na 28 stawów)	4,8 ± 1,4	b.d.	b.d.	60%
Prinz J.C. i inni [21] Gniadecki R. i inni [22] Sterry W. i inni [24]	ETN – 754	2 x 50 mg vs 1 x 50 mg/tydzień po 12 tygodniach (open-label) 50 mg/tydzień	7,1 ± 7,1	19,2 ± 17,7	12,5 ± 15,0	b.d.	19,4 ± 10,3	30,8 ± 22,2	25%
Saad A.A. i inni [14]	596: ETN – 333, IFX – 171, ADA – 92	2 x 25 mg/tydzień lub 50 mg/tydzień	12,4 ± 8,7	b.d.	b.d.	6,4 ± 5,6	b.d.	b.d.	b.d.
Picchianti-Diamanti A. i inni [15]	20	2 x 25 mg/tydzień	1,7 ± 0,4	b.d.	11,1 ± 7,8	b.d.	2,9 ± 1,4	b.d.	100% (10 mg/tydzień)
De Felice C. i inni [27]	71	2 x 50 mg po 12 tygodniach, 2 x 25 mg/tydzień	8,9	b.d.	b.d.	b.d.	8,8	b.d.	brak
Mease P.J. i inni [23]	60: placebo – 30, ETN – 30	2 x 25 mg/tydzień	9,0	22,5	14,0	b.d.	10,1	b.d.	47%

ŁZS – łuszczycowe zapalenie stawów, ETN – etanercept, IFX – inflixymab, ADA – adalimumab, MTX – metotreksat, DAS-28 – Disease Activity Score, PASI – Psoriasis Area and Severity Index, BSA – powierzchnia skóry zajęta przez zmiany chorobowe, b.d. – brak danych

(ang. *population-specific*). Tego typu instrumenty obejmują pewną grupę chorób, np. schorzenia dotyczące stawów. Umożliwiają porównania pomiędzy chorobami w obrębie określonej dziedziny. Stanowią one jednocześnie grupę najlepszych narzędzi do zbierania danych pozwalających na oszacowanie QoL ocenianej w codziennej praktyce. Ich największą zaletą jest „odpowiedniość” i możliwość zastosowania dla wszystkich chorób obejmujących artropatie. Ten poziom szczegółowości oferuje większą dbałość o detale w porównaniu ze skalami generycznymi, lecz może mu nadal brakować wystarczającej czułości w ocenie konkretnych cech i parametrów poszczególnych schorzeń z danej klasy chorób.

Ostatnim, trzecim poziomem szczegółowości narzędzi służących do oceny QoL są skale specyficzne dla poszczególnych chorób (ang. *disease-specific*). W tych instrumentach poziom szczegółowości jest najwyższy, a analiza typowa dla danej jednostki chorobowej, stąd są one skalami najbardziej czułymi na jakiegokolwiek zmiany w zakresie QoL. Ocena na tym poziomie szczegółowości może dawać bardzo precyzyjne informacje na temat wpływu choroby na chorego, lecz niewątpliwym minusem jest brak możliwości dokonywania porównań uzyskiwanych wyników w obrębie danej grupy chorób bądź między grupami.

Instrumentami służącymi do oceny QoL pacjentów z ŁZS są odpowiednio SF-36, EQ-5D (skale generyczne), HAQ (skala typu *population-specific*) oraz PsAQoL (skala typu *disease-specific*). W przypadku tej ostatniej niestety nie ma dostępnych publikacji dotyczących pacjentów z ŁZS leczonych etanerceptem. Wszystkie wyżej wymienione narzędzia zostały odpowiednio zwalidowane i cechują się odpowiednim poziomem wiarygodności oraz właściwościami typu *responsive to change*. Dzięki temu znajdują one powszechne zastosowanie w ocenie QoL w badaniach prowadzonych z pacjentami dotkniętymi ŁZS. Przy ocenie QoL w zależności od stanu zdrowia należy jednak pamiętać, że wpływ łuszczycy i ŁZS na QoL powinien być oceniany niezależnie [9]. Wiąże się to niewątpliwie z obserwacją, że zmiany skórne nie zawsze korelują z nasileniem dolegliwości stawowych. Pacjenci z minimalną manifestacją skórną mogą być dotknięci ciężką destrukcyjną artropatią, jak również nierzadko zdarza się sytuacja odwrotna.

SF-36

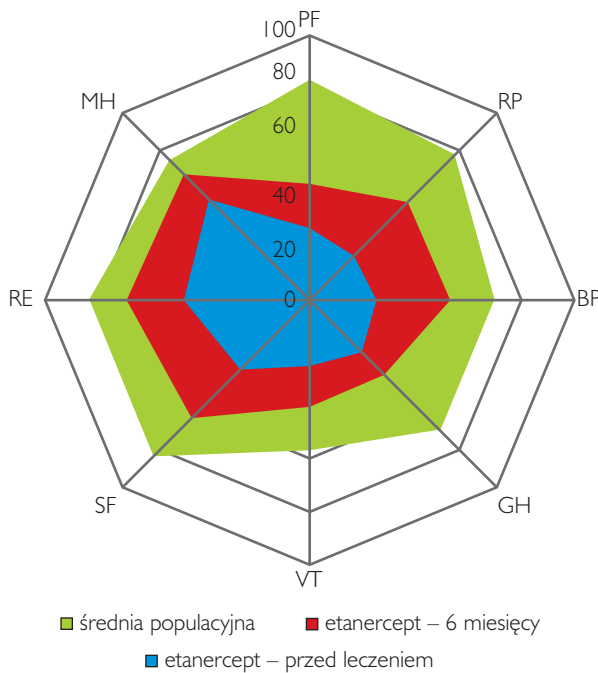
Kwestionariusz oceny QoL SF-36 (ang. *36-Item Short Form Health Survey*) stał się najbardziej powszechnie używanym instrumentem służącym do badania globalnej QoL. Cechuje się on znakomitą powtarzalnością oraz spójnością. Został stworzony, aby umożliwić dokonywanie porównań pomiędzy różnymi chorobami, grupami wiekowymi czy grupami

terapeutycznymi. Składa się z 36 elementów oceniających 8 obszarów, takich jak funkcjonowanie fizyczne (ang. *physical function* – PF), ograniczenia w pełnieniu ról społecznych spowodowane stanem zdrowia fizycznego (ang. *role physical* – RP), odczuwanie bólu (ang. *bodily pain* – BP), ogólne poczucie zdrowia (ang. *general health perceptions* – GH), witalność (ang. *vitality* – VT), funkcjonowanie społeczne (ang. *social functioning* – SF), funkcjonowanie emocjonalne (ang. *role emotional* – RE) oraz zdrowie psychiczne (ang. *mental health index* – MH). Skala wyników wynosi 0–100 pkt w każdej kategorii, przy czym wyższy wynik oznacza mniejszy wpływ choroby na funkcjonowanie pacjenta i tym samym lepszą QoL [10]. Obok punktów uzyskiwanych za poszczególne obszary kwestionariusz umożliwia uzyskanie dwóch dodatkowych wyników sumarycznych: jednego dla fizycznego (ang. *physical component summary* – PCS), a drugiego dla mentalnego wymiaru QoL (ang. *mental component summary* – MCS). Składowe MSC stanowią odpowiednio VT, SF, RE, MH, natomiast komponentę – PCS tworzą podskale PF, RP, BP, GH.

W przypadku PCS dodatkowo koreluje pięć domen PF, RP, BP, GH oraz VT, a w przypadku MCS dodatnia korelacja dotyczy tylko domen, które ją tworzą, tj. VT, SF, RE oraz MH. Populacyjne wartości normatywne dla sumarycznego wyniku MCS, a także PCS wynoszą po 50 ±10 pkt [11].

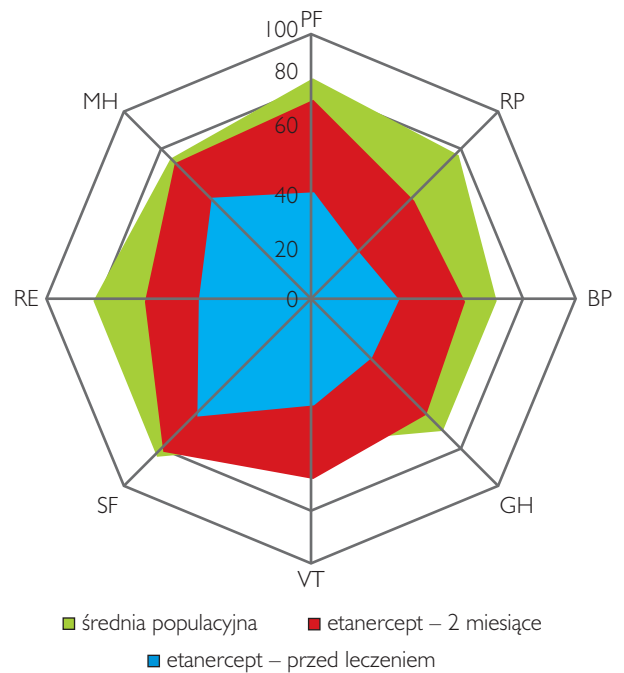
We wszystkich dostępnych badaniach dotyczących stosowania etanerceptu w ŁZS lek ten istotnie poprawiał QoL we wszystkich 8 obszarach funkcjonowania zawartych w kwestionariuszu SF-36. Najbardziej spektakularna poprawa dotyczyła składowych tworzących komponentę fizyczną (ryc. 1.–4.) [12–16]. Zmiany w zakresie fizycznego wymiaru QoL wynosiły średnio 9,3–12 pkt [13–16]. W przypadku niektórych badań, w których MCS już wyjściowo, tj. przed rozpoczęciem terapii, był zbliżony do normatywnych wartości populacyjnych [12, 13, 16, 17], stosowana terapia nie zmieniała znacząco wartości wskaźnika (wyniki na granicy istotności statystycznej). W pozostałych badaniach obserwowano istotny wzrost mentalnego wymiaru QoL [14, 15], który wynosił średnio 6,9–14,6 pkt.

Jeśli odnieść skuteczność leku do placebo w aspektach oceny efektywności leczenia mierzonej poprawą QoL ocenianą za pomocą SF-36, to widać jednoznacznie, że terapia etanerceptem wiąże się z istotną poprawą QoL [12, 13]. W badaniu klinicznym z randomizacją, w którym wzięło udział 205 pacjentów, przy średnich wartościach początkowych PCS/MCS wynoszących 33,6/51,5 pkt oraz 33,4/49,3 pkt (odpowiednio dla etanerceptu i placebo), po 6 miesiącach terapii w przypadku leczenia etanerceptem obserwowano istotny statystycznie wzrost wartości PCS/MCS do 43,4/54,1 pkt



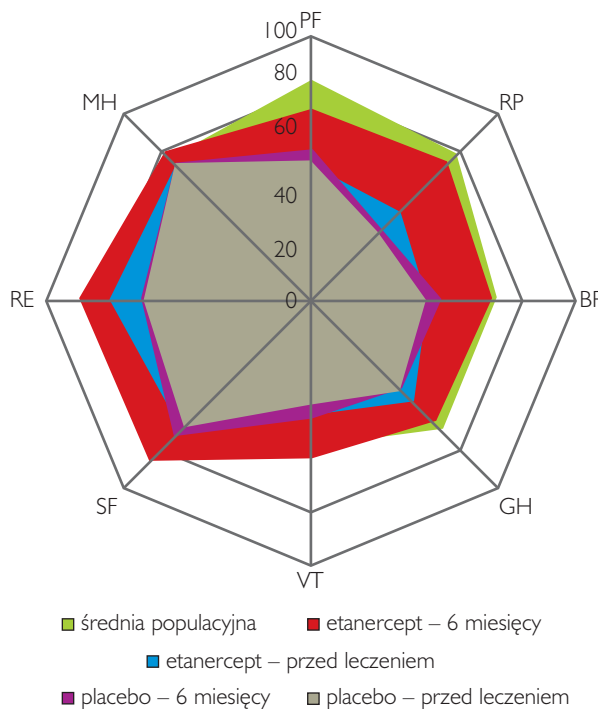
Rycina 1. SF-36 u pacjentów z ŁZS leczonych etanerceptem (6 miesięcy) według [13]

Figure 1. SF-36 in psoriatic arthritis patients treated with etanercept (6 months) according to [13]



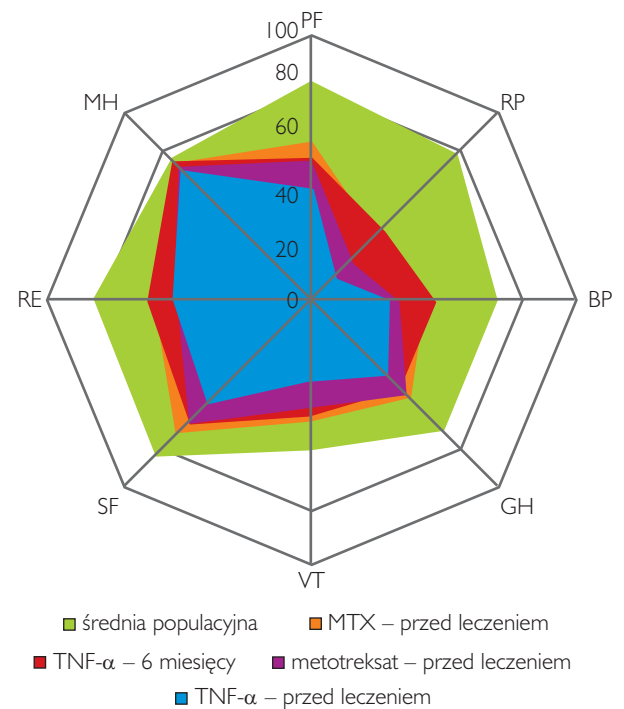
Rycina 2. SF-36 u pacjentów z ŁZS leczonych etanerceptem (2 lata) według [18]

Figure 2. SF-36 in psoriatic arthritis patients treated with etanercept (2 years) according to [18]



Rycina 3. SF-36 u pacjentów z ŁZS leczonych etanerceptem względem placebo według [13]

Figure 3. SF-36 in psoriatic arthritis patients treated with etanercept vs. placebo according to [13]



Rycina 4. SF-36 u pacjentów z ŁZS leczonych inhibitorami TNF-α względem metotreksatu według [18]

Figure 4. SF-36 in psoriatic arthritis patients treated with TNF-α inhibitors vs. methotrexate according to [18]

PF (physical function) – funkcjonowanie fizyczne, RP (role physical) – ograniczenia w pełnieniu ról społecznych spowodowane stanem zdrowia fizycznego, BP (bodily pain) – odczuwanie bólu, GH (general health perceptions) – ogólne poczucie zdrowia, VT (vitality) – vitalność, SF (social functioning) – funkcjonowanie społeczne, RE (role emotional) – funkcjonowanie emocjonalne, MH (mental health index) – zdrowie psychiczne

($p = 0,001/p = 0,04$). W przypadku placebo obserwowano minimalny wzrost (PCS/MCS – 34,7/50,3 pkt) i nie osiągnięto poziomu istotności statystycznej (ryc. 3.) [13]. W badaniach z randomizacją Mease i wsp. [16, 17] wykazano również, że gdy chorzy pierwotnie otrzymujący placebo zostali włączeni do grupy stosującej etanercept (ang. *cross-over*), także obserwowano istotną odpowiedź kliniczną na poziomie bardzo zbliżonym do wyżej wymienionego.

Bardzo ciekawe wyniki uzyskano w wielośrodowym badaniu przeprowadzonym u 526 pacjentów z ŁZS, w którym oceniano efektywność leczenia inhibitorami TNF- α ($n = 146$) oraz metotreksatem ($n = 380$), który jak wiadomo jest traktowany jako złoty standard w klasycznej terapii chorych na ŁZS [18]. Spośród pacjentów otrzymujących inhibitory TNF- α etanercept stosowało 57%, przy czym 60% z nich jednocześnie przyjmowało także metotreksat (w średniej dawce wynoszącej 12,5 mg na tydzień). U pacjentów stosujących terapię inhibitorami TNF- α występowała wyjściowo istotnie bardziej ciężka i aktywna postać choroby, a tym samym niższa QoL, co wykazano w niemal wszystkich domenach SF-36 (bez MH i RE). W przypadku stosowania inhibitorów TNF- α (większość stanowił etanercept) odnotowano istotnie większą poprawę we wszystkich domenach będących składowymi PCS, niż miało to miejsce w przypadku stosowania metotreksatu (ryc. 4.). W domenach SF, RE, MH, będących podstawowymi składowymi MCS, obserwowany wzrost wartości nie różnił się istotnie pomiędzy grupami.

EQ-5D

Kolejną skalą generyczną służącą do oceny QoL, o której należałoby wspomnieć w aspekcie poprawy QoL u osób leczonych etanerceptem, jest niewątpliwie EQ-5D – skala coraz powszechniej używana, która powstała blisko dekadę po SF-36. EQ-5D jest również standaryzowanym narzędziem składającym się z dwóch części. Pierwsza z nich to pięciowymiarowy, trójpoziomowy system opisujący 243 możliwe stany zdrowia. Zawiera 5 kolejnych pytań oceniających aktualny stan zdrowia przez pryzmat zdolności poruszania się, samodzielności, codziennej aktywności (np. pracy, nauki, zajęć domowych itp.), bólu lub dyskomfortu oraz niepokoju lub przygnębienia. Na podstawie zestawu norm dokonuje się wymiernej oceny stanu zdrowia, oznaczając tzw. wskaźnik zdrowia (ang. *health index*), mieszczący się w zakresie od -0,594 (dla najgorszego możliwego stanu zdrowia; 0,0 to zgon) do 1,0 (dla najlepszego lub idealnego stanu zdrowia) [19, 20].

Drugą część kwestionariusza stanowi wizualna skala analogowa (ang. *visual analogue scale* – VAS) poddająca subiektywnej ocenie pacjenta jego aktualny stan zdrowia, gdzie 0 odpowiada najgorszemu

wyobrażalnemu stanowi zdrowia (na dole skali), a 100 – najlepszemu (na górze skali).

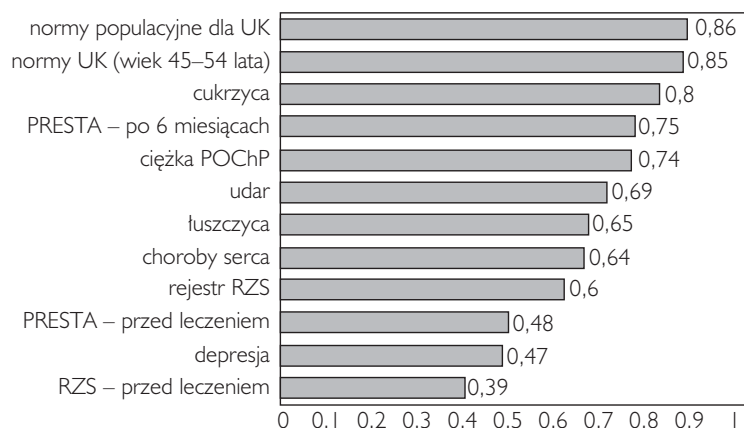
Dane dotyczące stosowania etanerceptu u pacjentów z ŁZS, których jakość życia została poddana ewaluacji za pomocą kwestionariusza EQ-5D, można w zasadzie oprzeć wyłącznie na publikacjach z ostatnich 2 lat [16, 21, 22]. Wszystkie wyniki pochodzą generalnie z dwóch badań klinicznych: pierwszego porównującego skuteczność etanerceptu z placebo [12, 23] oraz drugiego porównującego efektywność dwóch różnych dawek leku (badanie PRESTA) [24].

Do pierwszego badania, przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby i trwającego 24 tygodnie, zakwalifikowano 205 pacjentów z aktywnym ŁZS (≥ 3 bolesne i ≥ 3 obrzęknięte stawy) nieodpowiadających na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi [12]. Ponad 80% pacjentów miało wielostawową postać ŁZS. W grupie stosującej etanercept obserwowano istotną poprawę QoL pacjentów uwarunkowanej stanem zdrowia. Wskaźnik jakości życia EQ-5D-VAS zwiększył się o 14,3 pkt w porównaniu z 2,1 pkt dla placebo ($p < 0,001$), a jego wartość końcowa po 24 tygodniach terapii wynosiła 64,2 pkt w grupie stosującej placebo i 79,0 pkt w grupie otrzymującej etanercept. Po 48 tygodniach leczenia (podczas fazy otwartej) EQ-5D-VAS osiągnął średnią wartość 83,6 pkt (norma dla populacji referencyjnej wynosi ≥ 82 pkt) [16].

W najnowszym badaniu PRESTA (ang. *Psoriasis Randomized Etanercept Study in Subject with Psoriatic Arthritis*) oceniano skuteczność dwóch dawek etanerceptu (2×50 mg/tydzień *vs* 1×50 mg/tydzień) u pacjentów z ŁZS (≥ 2 obrzęknięte i ≥ 2 bolesne stawy), którzy mieli również istotnie wyrażone łuszczycowe zmiany skórne ($BSA \geq 10\%$, $PGA \geq 3$) [21, 24]. Wszyscy pacjenci musieli spełniać kryteria zarówno skórne, jak i stawowe. W badaniu wzięły udział 752 osoby, faza zaślepienia trwała 12 tygodni, a przez kolejne 3 miesiące wszyscy pacjenci byli leczeni w próbie otwartej etanerceptem w dawce 50 mg/tydzień [24].

Wartości wyjściowe, przed rozpoczęciem terapii, dla EQ-5D wskazywały, że pacjenci dotknięci ŁZS manifestują „wyniszczenie” chorobą w stopniu wyższym niż w przypadku innych chorób przewlekłych. W EQ-5D, podobnie zresztą jak w przypadku SF-36, wykazano w wyniku metaanaliz, że u pacjentów z ŁZS parametry oceniające jakość zdrowia są gorsze niż wartości, które dotyczą znacznie cięższych chorób, takich jak: nowotwory (ECOG = 2), astma oskrzelowa oraz przewlekła obturacyjna choroba płuc (GOLD = 3), udary mózgowe czy niewydolność krążenia kwalifikująca do transplantacji serca oraz zawały serca (ryc. 5.).

Zmianę w zakresie *health index* wynoszącą 0,05 i więcej, uważaną za klinicznie istotną, uzyskało 71%



Rycina 5. EQ-5D (wskaźnik zdrowia) – ŁZS na tle innych chorób przewlekłych [22]

Figure 5. EQ-5D (health index) – psoriatic arthritis vs. other diseases [22]

pacjentów już po 3 miesiącach terapii (75% po 6 miesiącach). Nie obserwowano istotnych różnic między grupami, a średnie wartości wskaźnika zdrowia, który wyjściowo był równy 0,48, wynosiły 0,68, 0,73 i 0,74 odpowiednio po 3, 12 i 24 tygodniach leczenia. W przypadku EQ-5D-VAS także obserwowano istotny wzrost: do 64,9, 73,2 oraz 75,3, odpowiednio po 3, 12 i 24 tygodniach (średnia wyjściowa: 55,3). Po 6 miesiącach leczenia odsetek pacjentów, którzy osiągnęli wartość EQ-5D-VAS \geq 82 (średnia referencyjna wartość populacyjna), wynosił niemal 50% (przy braku istotnych różnic pomiędzy grupami $p = 0,232$). W analizie *post-hoc* pierwszorzędnym punktem końcowym było uzyskanie złożonej poprawy klinicznej, która została zdefiniowana jako PASI 75 + ACR 50 + EQ-5D-VAS \geq 82. Po 6 miesiącach taką poprawę w obu grupach uzyskało odpowiednio 31% i 26% pacjentów [21].

HAQ

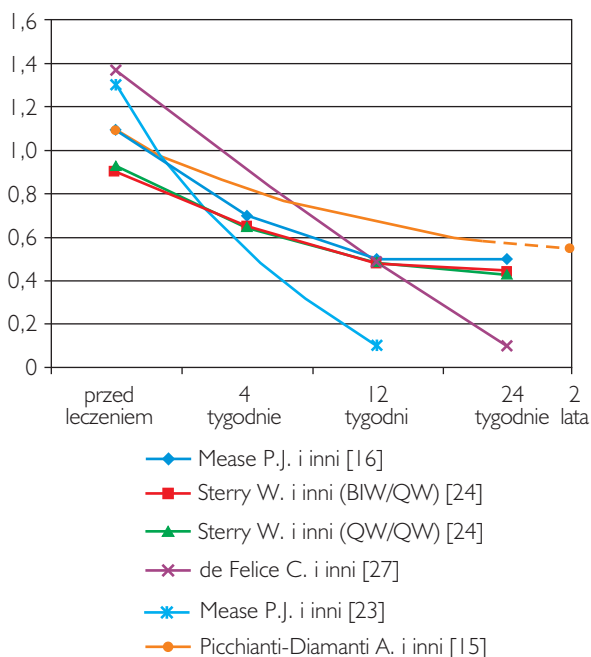
HAQ (wersja krótka), stanowiąca przykład kwestionariusza typu *population-specific*, jest skalą składającą się z dwóch stron. Ze swojego pierwowzoru zachowała HAQ-DI (ang. *HAQ disability index*) oraz skalę VAS, oceniające nasilenie bólu i ogólny stan zdrowia. Skalę opracowano jako narzędzie służące do oceny funkcjonowania pacjentów z RZS i jest ona kwestionariuszem powszechnie stosowanym w reumatologii. Ocenie podlega 8 grup codziennych czynności, takich jak ubieranie, wstawanie, jedzenie, chodzenie, zabiegi higieniczne, sięganie po przedmioty, chwytanie oraz inne (np. wsiadanie lub wysiadanie z samochodu). Poszczególne grupy oceniane są w skali 0–3 pkt, gdzie 0 oznacza brak trudności w wykonywaniu czynności, 1 i 2 określają stopień utrudnienia, a 3 – brak możliwości wykonania danej czynności. Końcowa, sumaryczna wartość HAQ mieści się także w zakresie 0–3 pkt, przy czym im

jest ona wyższa, tym sprawność chorego jest mniejsza, a jakość życia zależna od dolegliwości stawowych niższa [25, 26].

Podobnie jak w przypadku wyżej wymienionych kwestionariuszy, również w przypadku HAQ dane dotyczące zmian QoL u pacjentów z ŁZS leczonych etanerceptem są bardzo ograniczone. W zasadzie można się oprzeć tylko na kilku publikacjach pochodzących z ostatnich lat [15, 16, 22, 24, 27].

Pierwszą grupę publikacji stanowią powyżej opisane trzy badania kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby [16, 22–24], a drugą – dwa badania typu *open-label*. We wszystkich badaniach jednoznacznie wykazano skuteczność etanerceptu w aspekcie poprawy QoL spowodowanej dolegliwościami stawowymi. Średnie wyjściowe wartości HAQ przed rozpoczęciem terapii wynosiły 0,9–1,37 pkt. Po upływie 12 tygodni leczenia uzyskane wyniki były istotnie niższe we wszystkich próbach i mieściły się w zakresie 0,1–0,5 pkt (ryc. 6.).

W stosunku do placebo poprawa w zakresie średnich wartości HAQ (redukcja z poziomu wyjściowego) była istotnie wyższa w przypadku etanerceptu we wszystkich okresach, w których dokonywano oceny, tj. w 4., 12. i 24. tygodniu terapii ($p < 0,001$). Redukcja wyniku HAQ po 24 tygodniach leczenia wyniosła odpowiednio 54% dla leku i 6% dla placebo ($p < 0,001$). Ponadto odsetek pacjentów, którzy osiągnęli wynik HAQ-DI równy 0 pkt, wskazujący na brak jakiegokolwiek upośledzenia ruchowego, był znamienne większy w grupie stosującej lek w porównaniu z placebo (38% *vs* 7% po 24 tygodniach) [12, 16]. Podobne wyniki obserwowano także w innym, mniejszym badaniu z randomizacją, w którym już po 12 tygodniach terapii etanerceptem osiągnięto jeszcze większą redukcję w zakresie HAQ (o 83% *vs* 3%), a odsetek pacjentów z wynikiem równym 0 pkt wynosił 34% i 3%, odpowiednio dla leku i placebo ($p < 0,001$) [23].



Rycina 6. HAQ u pacjentów z ŁZS leczonych etanerceptem
Figure 6. HAQ in psoriatic arthritis patients treated with etanercept

W badaniu PRESTA [21] również wykazano znaczącą redukcję wyjściowych wartości HAQ oscylujących na początku badania na poziomie 0,9 pkt do wartości 0,5 pkt po 12 tygodniach i 0,4 pkt po 24 tygodniach terapii, przy jednoczesnym braku istotnych różnic pomiędzy badanymi grupami (2 × 50 mg/tydzień vs 1 × 50 mg/tydzień).

Korzystny wpływ etanerceptu na jakość funkcjonowania uzyskany w ewaluacji dokonywanej kwestionariuszem HAQ potwierdzono również w badaniu długookresowym [15], w którym pozytywny wpływ leku utrzymywał się przez 2 lata. W badaniu de Felice i wsp. [27] dobroczynny wpływ leku na QoL zależną od dolegliwości stawowych wykazano

u pacjentów, którzy jednocześnie nie otrzymywali metotreksatu. W tym przypadku można mówić o wyłącznym, istotnym wpływie etanerceptu na redukcję dolegliwości związanych z ŁZS.

PODSUMOWANIE

Mimo że ŁZS nie jest chorobą rzadką, to doniesienia dotyczące wpływu leczenia tego schorzenia na poprawę jakości życia są nieliczne i w zasadzie ograniczone do publikacji z ostatniej dekady, związanych ze stosowaniem leków biologicznych.

U pacjentów z ŁZS leczonych etanerceptem najbardziej zauważalna poprawa w zakresie QoL dotyczyła aspektów fizykalnych, co wyraźnie zaznaczało się w kwestionariuszach HAQ oraz SF-36 PCS. Pacjenci zgłaszali największy wpływ na poprawę funkcjonowania fizycznego (PF), ograniczeń w pełnieniu ról społecznych spowodowanych stanem zdrowia fizycznego (RP), odczuwania bólu (BP) oraz witalności (VT), co jest podstawą SF-36 PCS. Mniejszą poprawę obserwowano w zakresie funkcjonowania psychicznego – SF-36 MCS. Najprawdopodobniej wiązało się to z tym, że wyjściowe wartości dla MCS były często zbliżone do populacyjnych. Dzieje się tak, gdyż dolegliwości stawowe wcale nie muszą iść w parze z nasileniem zmian skórnych, które w znacznej mierze powodują zubożenie życia społecznego oraz są przyczyną stygmatyzowania chorych w społeczeństwie (RE, SF). Trzeba jednocześnie zauważyć, że istotna poprawa osiągnięta już po 3–6 miesiącach utrzymywała się na podobnym poziomie przez kolejne miesiące. Nie obserwowano zmniejszenia efektywności działania stosowanej terapii [12–17].

W przeciwieństwie do RZS, dla ŁZS nie opracowano specyficznych zakresów zmian w punktacji dla kwestionariuszy SF-36, EQ-5D oraz HAQ, które odpowiadałyby minimalnej klinicznie istotnej różnicy (ang. *minimal clinically significant difference* – MCID).

Tabela II. Kryteria odpowiedzi na leczenie znajdujące zastosowanie w ocenie terapii ŁZS

Table II. An overview of response criteria in psoriatic arthritis treatment

PsARC	Odpowiedź na leczenie definiowana jest jako poprawa przynajmniej 2 z 4 parametrów i brak pogorszenia w pozostałych, przy czym jednym z nich musi być obrzęk lub bolesność stawów. Do parametrów tych zalicza się: PtGA dotycząca choroby stawów (1–5) oraz PhGA dotycząca choroby stawów (1–5) (zmiana o co najmniej 1 pkt), a także wynik dotyczący bolesności stawów i wynik dotyczący ich obrzęku (zmiana o co najmniej 30%)
Kryteria ACR	Odpowiedź na leczenie definiowana jest jako przynajmniej 20-procentowa poprawa w TJC oraz w SJC, a także przynajmniej 20-procentowa poprawa w zakresie 3 z 5 parametrów, tj. OB, CRP, PhGA, PtGA, lub ocenie przez pacjenta nasilenia bólu powodującego ograniczenie funkcjonowania
Kryteria EULAR	Dobra odpowiedź na leczenie definiowana jest jako osiągnięcie DAS ≤ 2,4 lub DAS-28 ≤ 3,2 (niska aktywność choroby) w połączeniu z poprawą o więcej niż 1,2 pkt (podwójny błąd pomiarowy) w DAS lub DAS-28. Brak odpowiedzi definiuje się jako poprawę ≤ 0,6 pkt oraz jako poprawę ≤ 1,2 pkt, gdy DAS > 3,7 lub DAS-28 > 5,1 (wysoka aktywność choroby). Pozostałe przypadki definiuje się jako odpowiedź umiarkowanego stopnia

PsARC – Psoriatic Arthritis Response Criteria, ACR – American College of Rheumatology, EULAR – The European League Against Rheumatism, DAS – Disease Activity Score, PhGA – ocena stanu zdrowia dokonywana przez lekarza, PtGA – ocena stanu zdrowia dokonywana przez pacjenta, TJC – liczba bolesnych stawów, SJC – liczba obrzękniętych stawów

Jakkolwiek, jeśli po leczeniu etanerceptem weźmie się pod uwagę zmiany w punktacji HAQ (wynoszące średnio 0,42–1,2 pkt już po 12 tygodniach terapii) [16, 22–24, 27] i porówna je z MCID dla RZS (wynoszącej dla HAQ 0,22–0,4 pkt), to można zauważyć efektywność tej formy leczenia [28]. Podobnie, MCID dla EQ-5D oraz SF-36 MCS/PCS w RZS określono odpowiednio na poziomie 0,03–0,05 pkt oraz 2,5–5 pkt [28–30]. Ocena wyników leczenia etanerceptem za pomocą kwestionariusza EQ-5D dała średni wzrost o 0,20 już po 3 tygodniach terapii oraz o 0,25 i 0,26 odpowiednio po 12 i 24 tygodniach [24]. W przypadku SF-36 PCS średnie wzrosty wynosiły 9,3–12 pkt [13–16], a w przypadku SF-36 MCS 2,6–14,6 pkt [13–15].

Porównując skuteczność etanerceptu z innymi lekami z grupy inhibitorów TNF- α , należy pamiętać, że najskuteczniejszy w leczeniu łuszczycowych zmian skórnych jest infliksymab, który ma przewagę nad innymi lekami z tej grupy [31]. Okazuje się jednak, że w przypadku terapii dolegliwości stawowych różnice między lekami zacierają się na korzyść etanerceptu, co wykazano na podstawie dużego wielośrodkowego badania klinicznego z randomizacją. Po 24 tygodniach terapii odpowiedź według kryteriów ACR (ang. *American College of Rheumatology*) 20, 50, 70 i PsARC (ang. *Psoriatic Arthritis Response Criteria*) stwierdzono odpowiednio u około 70%, 52%, 35% i 80% leczonych etanerceptem (badanie PRESTA) [24], 54%, 41%, 27%, 70% leczonych infliksymabem (badanie IMPACT 2) [32], 57%, 39%, 23%, 60% leczonych adalimumabem (badanie ADEPT) [33] oraz 65%, 43%, 27% i 75% także leczonych adalimumabem (badanie M02-570) [34] (tab. II).

Obserwowane różnice pomiędzy skutecznością poszczególnych inhibitorów TNF- α są nieznaczne, dlatego przekłada się to także na brak istotnych statystycznie różnic między tymi lekami w ocenie ich skuteczności mierzonej poprawą QoL [14]. Na uzyskane wyniki nie miały również wpływu płeć, wiek oraz wartości ocenianych wskaźników przed rozpoczęciem terapii [14].

Niewątpliwie miernikiem skuteczności terapii, braku uciążliwości i jej dobrej tolerancji, z czym oczywiście wiąże się poprawa QoL, jest odsetek pacjentów stosujących stale to samo leczenie. W badaniu opartym na BSRB (ang. *British Society for Rheumatology Biologics Register*), w którym wzięło udział 566 chorych na ŁZS etanercept, w porównaniu z innymi lekami anty-TNF- α , cechował się najniższym odsetkiem przerwania leczenia spowodowanego brakiem jego skuteczności – po 2 latach wynosił on 0,08%, a po 3 latach 0,14%. Dla infliksymabu i adalimumabu odsetki te wynosiły odpowiednio po 2 latach 0,22% i 0,20%, a po 3 latach 0,21% i 0,25%. Także odsetek działań niepożądanych,

który spowodował przerwanie leczenia, był najniższy wśród pacjentów stosujących etanercept – 12,3% (infliksymab i adalimumab odpowiednio 23,5% i 14,8%) [35].

Podsumowując, można stwierdzić, że w niniejszym opracowaniu stanowiącym przegląd danych dotyczących QoL u pacjentów z ŁZS w sposób jednoznaczny wykazano, że terapia etanerceptem obok kontrolowania aktywności choroby mierzonej kryteriami EULAR, ACR i PsARC istotnie wpływa także na poprawę jakości życia chorych.

Piśmiennictwo

1. Scarpa R., Oriente P., Pucino A., Torella M., Vignone L., Riccio A. i inni: Psoriatic arthritis in psoriatic patients. *Br J Rheumatol* 1984, 23, 246-250.
2. Zachariae H.: Prevalence of joint disease in patients with psoriasis: implications for therapy. *Am J Clin Dermatol* 2003, 4, 441-447.
3. Alenius G.M., Stenberg B., Stenlund H., Lundblad M., Dahlqvist S.R.: Inflammatory joint manifestations are prevalent in psoriasis: prevalence study of joint and axial involvement in psoriatic patients, and evaluation of a psoriatic and arthritic questionnaire. *J Rheumatol* 2002, 29, 2577-2582.
4. Gottlieb A.B., Kircik L., Eisen D., Jackson J.M., Boh E.E., Strober B.E. i inni: Use of etanercept for psoriatic arthritis in the dermatology clinic: the Experience Diagnosing, Understanding Care, and Treatment with Etanercept (EDUCATE) study. *J Dermatol Treat* 2006, 17, 343-352.
5. Gladman D.D., Shuckett R., Russell M.L., Thorne J.C., Schachter R.K.: Psoriatic arthritis (PSA) – an analysis of 220 patients. *Q J Med* 1987, 62, 127-141.
6. Gottlieb A., Korman N.J., Gordon K.B., Feldman S.R., Lebwohl M., Koo J.Y. i inni: Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 2. Psoriatic arthritis: overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. *J Am Acad Dermatol* 2008, 58, 851-864.
7. Helliwell P.S., Porter G., Taylor W.J.; CASPAR Study Group. Polyarticular psoriatic arthritis is more like oligoarticular psoriatic arthritis, than rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007, 66, 113-117.
8. Weger W.: Current status and new developments in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis with biological agents. *Br J Pharmacol* 2010, 160, 810-820.
9. Mease P.J., Menter M.A.: Quality-of-life issues in psoriasis and psoriatic arthritis: outcome measures and therapies from a dermatological perspective. *J Am Acad Dermatol* 2006, 54, 685-704.
10. Ware J.E. Jr, Kosinski M., Dewey J.E.: How to score version 2 of the SF-36 Health Survey. Lincoln, RI: QualityMetric Inc, 2000.
11. Strand V., Singh J.A.: Newer biological agents in rheumatoid arthritis: impact on health-related quality of life and productivity. *Drugs* 2010, 70, 121-145.
12. Mease P.J., Kivitz A.J., Burch F.X., Siegel E.L., Cohen S.B., Ory P. i inni: Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum* 2004, 50, 2264-2272.
13. Strand V., Sharp V., Koenig A.S., Park G., Shi Y., Wang B. i inni: Comparison of health-related quality of life in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and psoriasis and effects of etanercept treatment. *Ann Rheum Dis* 2012 w druku.

14. Saad A.A., Ashcroft D.M., Watson K.D., Symmons D.P., Noyce P.R., Hyrich K.L.; British Society for Rheumatology Biologics Register. Improvements in quality of life and functional status in patients with psoriatic arthritis receiving anti-tumor necrosis factor therapies. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010, 62, 345-353.
15. Picchianti-Diamanti A., Germano V., Ferlito C., Migliore A., D'Amelio R., Laganà B.: Health-related quality of life and disability in patients with rheumatoid, early rheumatoid and early psoriatic arthritis treated with etanercept. *Qual Life Res* 2010, 19, 821-826.
16. Mease P.J., Woolley J.M., Singh A., Tsuji W., Dunn M., Chiou C.F.: Patient-reported outcomes in a randomized trial of etanercept in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2010, 37, 1221-1227.
17. Mease P., Gottlieb A., Johnson R.W., Woolley J.M., Dunn M.: Sustained improvements in patient-reported outcomes in psoriatic arthritis patients treated with etanercept. Abstract nr P5. *J Am Acad Dermatol* 2005, 52 Suppl. 3, 2.
18. Heiberg M.S., Kaufmann C., Rødevand E., Mikkelsen K., Koldingsnes W., Mowinckel P. i inni: The comparative effectiveness of anti-TNF therapy and methotrexate in patients with psoriatic arthritis: 6 month results from a longitudinal, observational, multicentre study. *Ann Rheum Dis* 2007, 66, 1038-1042.
19. The EuroQol Group: EuroQol – a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 1990, 16, 199-208.
20. Dolan P., Roberts J.: Modelling valuations for Eq-5d health states: an alternative model using differences in valuations. *Med Care* 2002, 40, 442-446.
21. Prinz J.C., Fitzgerald O., Boggs R.I., Foehl J., Robertson D., Pedersen R. i inni: Combination of skin, joint and quality of life outcomes with etanercept in psoriasis and psoriatic arthritis in the PRESTA trial. *JEADV* 2011, 25, 559-564.
22. Gniadecki R., Robertson D., Molta C.T., Freundlich B., Pedersen R., Li W. i inni: Self-reported health outcomes in patients with psoriasis and psoriatic arthritis randomized to two etanercept regimens. *JEADV* 2011 w druku.
23. Mease P.J., Goffe B.S., Metz J., VanderStoep A., Finck B., Burge D.J.: Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2000, 356, 385-390.
24. Sterry W., Ortonne J.P., Kirkham B., Brocq O., Robertson D., Pedersen R.D. i inni: Comparison of two etanercept regimens for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: PRESTA randomised double blind multicentre trial. *BMJ* 2010, 340, c147.
25. Bruce B., Fries J.F.: The Stanford Health Assessment Questionnaire: dimensions and practical applications. *Health Qual Life Outcomes* 2003, 1, 20.
26. Bruce B., Fries J.F.: The Health Assessment Questionnaire (HAQ). *Clin Exp Rheumatol* 2005, 23, S14-S18.
27. De Felice C., Mazzotta A., Esposito M., Bianchi L., Chimenti S.: High-dose initiation of etanercept in psoriatic arthritis and plaque psoriasis: efficacy, safety and impact on patients' quality of life. *J Dermatolog Treat* 2006, 17, 355-358.
28. Lubeck D.P.: Patient-reported outcomes and their role in the assessment of rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics* 2004, 22, 27-38.
29. Marra C.A., Rashidi A.A., Guh D., Kopec J.A., Abrahamowicz M., Esdaile J.M. i inni: Are indirect utility measures reliable and responsive in rheumatoid arthritis patients? *Qual Life Res* 2005, 14, 1333-1344.
30. Marra C.A., Woolcott J.C., Kopec J.A., Shojania K., Offer R., Brazier J.E. i inni: A comparison of generic, indirect utility measures (the HUI2, HUI3, SF-6D, and the EQ-5D) and disease-specific instruments (the RAQoL and the HAQ) in rheumatoid arthritis. *Soc Sci Med* 2005, 60, 1571-1582.
31. Szepietowski J., Adamski Z., Chodorowska G., Głiński W., Kaszuba A., Placek W. i inni: Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego dotyczące stosowania leków biologicznych w łuszczycy zwyczajnej i stawowej (łuszczycowym zapaleniu stawów). *Przegl Dermatol* 2010, 97, 1-13.
32. Kavanaugh A., Krueger G.G., Beutler A., Guzzo C., Zhou B., Dooley L.T. i inni; IMPACT 2 Study Group: Infliximab maintains a high degree of clinical response in patients with active psoriatic arthritis through 1 year of treatment: results from the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2007, 66, 498-505.
33. Mease P.J., Gladman D.D., Ritchlin C.T., Ruderman E.M., Steinfeld S.D., Choy E.H. i inni; Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial Study Group: Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005, 52, 3279-3289.
34. Genovese M.C., Mease P.J., Thomson G.T., Kivitz A.J., Perdok R.J., Weinberg M.A. i inni; M02-570 Study Group: Safety and efficacy of adalimumab in treatment of patients with psoriatic arthritis who had failed disease modifying antirheumatic drug therapy. *J Rheumatol* 2007, 34, 1040-1050.
35. Saad A.A., Ashcroft D.M., Watson K.D., Hyrich K.L., Noyce P.R., Symmons D.P.: Persistence with anti-TNF therapies in patients with psoriatic arthritis: observational study from the BSR Biologics Register. *Arthritis Res Ther* 2009, 11, R52.

Otrzymano: 13 IV 2012 r.

Zaakceptowano: 21 V 2012 r.