

Odborná príloha Zdravotníckych novín
Kompndium medicíny patrí do portfólia
produktov HN

ŠÉFREDAKTORKA:

MUDr. Alena Mosnárová, CSc.
tel.: 02/48 238 415, mobil: 0903 237 521
e-mail: alena.mosnarova@mafraslovakia.sk

GRAFIKA:

Richard Svoboda

mafraslovakia

VÝKONNÝ RIADITEĽ:

Vladimír Mužík

FINANČNÝ RIADITEĽ:

Martin Mihálik, tel.: 02/48 238 200

OBCHODNÁ RIADITEĽKA:

Katarína Michalechová, tel.: 02/482 38 106

RIADITEĽ DIGITÁLNYCH MÉDIÍ:

Denis Schvarcz, tel.: 02/48 238 442

RIADITEĽ MARKETINGU, PR A EVENTOV:

Ivan Netík, tel.: 02/48 238 203

OBCHODNÁ MANAŽÉRKA

PRE ZDRAVOTNÍCKE TITULY:

Renáta Kajanovičová

tel.: 02/48 238 501, mobil: 0905 363 418

fax: 02/48 238 145-6

e-mail: renata.kajanovicova@mafraslovakia.sk

PREDPLATNÉ:

tel.: 02/48 238 238

e-mail: predplatne@mafraslovakia.sk

online: http://predplatne.hnonline.sk

Vo vydavateľstve MAFRA Slovakia, a. s.,
vychádzajú aj ďalšie tituly: Hospodárske
noviny, Stratégie, Zdravotnícke noviny, Kom-
pendium medicíny, Medical Practice, Fit maga-
zin, RUNGO, Obchod, Horeca magazine,
Diabetik, Evita magazín, TÉMA, Čarovné
Slovensko

ADRESA VYDAVATEĽSTVA:

MAFRA Slovakia, a. s.

Nobelova 34, Bratislava 836 05

tel.: 02/48 238 100, fax: 02/48 238 131

IČO: 31333524

Tlač: DUBRA, s. r. o.

Foto: archív vydavateľstva, dreamstime.com,
autori

ISSN 1336-4871

MK SR EV 3686/09

© Copyright MAFRA Slovakia, a. s. Autorské prá-
va sú vyhradené a vykonáva ich vydavateľ.
Autori článkov zverejnených v tomto vydaní si
v zastúpení vydavateľom vyhradujú právo
udeľovať súhlas na rozmnožovanie a na verejný
prenos článkov, ako aj na verejné rozširovanie
rozmnoženiny týchto článkov v zmysle § 33 ods.
1 písm. a) a d) autorského zákona.
Vydavateľstvo MAFRA Slovakia, a. s., je súčasťou
koncernu AGROFERT.

Aké sú možnosti liečby psoriatickej artritídy?



Pripravili

MUDr. Alena Mosnárová, CSc.

MUDr. Denisa Semková

Naše skúsenosti s liečbou PsA v Španielsku 3 - 6

**Apremilast v štúdiu
z bežnej klinickej praxe**

6 - 11

Aké sú možnosti liečby psoriatickej artritídy?

V poradí už 63. zjazd slovenských a českých reumatológov sa uskutočnil v dňoch 19. až 21. septembra 2019 v priestoroch Grandhotela Bellevue v Hornom Smokovci vo Vysokých Tatrách. Podujatie zorganizovali Slovenská lekárska spoločnosť, Slovenská reumatologická spoločnosť, Česká reumatologická spoločnosť ČLS JEP, Lekárska fakulta UPJŠ v Košiciach a Univerzitná nemocnica L. Pasteura Košice.



doc. Macejová

Predsedníčkou vedeckého aj organizačného výboru zjazdu bola doc. MUDr. Želmíra Macejová, PhD., MPH, mim. prof. Odborné prednášky jednotlivých blokov boli venované týmto témam: postihnutie CNS pri reumatických ochoreniach, zobrazovacie metódy v reumatológii – čo je nové, naliehavé, život ohrozujúce komplikácie systémových ochorení spojiva, tehotenstvo a reumatologické ochorenia, osteoartróza, zápalové myopatie, mimokĺbový reumatizmus, fibromyalgia, hodnotenie ochorenia z pohľadu pacienta – kvalita života pri reumatologických ochoreniach, sekcia zdravotníckych pracovníkov a varia. Súčasťou podujatia boli posterová sekcia a satelitné sympóziá farmaceutických spoločností. Počas satelitného sympózia podporeného spoločnosťou Celgene, ktoré bolo venované možnostiam liečby psoriatickej artritídy (PsA) zazneli za predsedníctva doc. MUDr. Želmíry Macejovej, PhD., MPH, mim. prof. dve prednášky. Prvá bola venovaná skúsenostiam s liečbou PsA v Španielsku a druhá apremilastu v štúdiách z bežnej klinickej praxe.

Naše skúsenosti s liečbou PsA v Španielsku



MUDr.
Mandelíková

MUDr. Stanislava Mandelíková (Servicio de Reumatología, Hospital Clínic de Barcelona, Španielsko) sa podelila o skúsenosti s liečbou PsA v jednej z piatich univerzitných nemocníc v Barcelone, kde pracuje. Vo vnútri tejto nemocnice sa nachádza jedna z troch lekárskech fakúlt v Barcelone. V spádovej oblasti nazývanej L'Eixample so 450 000 obyvateľmi má 400 ľudí diagnostikovanú PsA. Tí sú sledovaní na Oddelení reumatológie v Hospital Clínic de Barcelona, kde sa od konca 90. rokov vykonávajú artroskopie u všetkých pacientov s artritídou (akoukoľvek). Artroskopia je nielen diagnostickou metódou, pri ktorej sa na základe makro- a mikroskopie posudzujú rôzne patognomické vzory (aj keď treba povedať, že doposiaľ neexistuje žiadna charakteristika synoviálnej membrány, ktorá by s určitou potvrdila, že ide o psoriatickú alebo inú artritídu), ale aj metódou terapeutickou (čistenie kĺbovej dutiny, podávanie kortikoidov intraartikulárne).

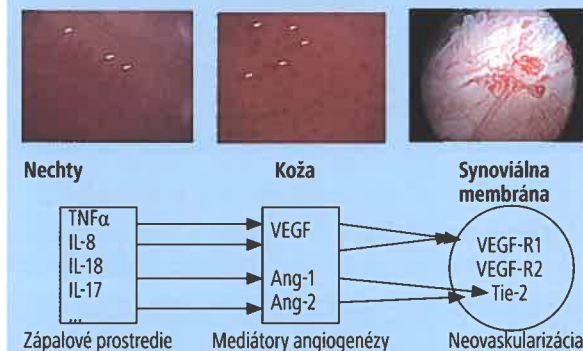


Miesto konania podujatia - Grandhotel Bellevue

Čo sa týka patofyziológie synoviálnej membrány, na základe makroskopického hodnotenia je synoviálna membrána pri PsA hypertrofovaná a má zvýšenú vaskularizáciu, ktorá je veľmi typická, ale nie patognomická pre PsA. Histopatologickým vyšetrením sa v jej hornej časti („lining“) zisťuje zmnoženie makrofágov a fibroblastov, ktoré sa nazývajú synoviocyty. Stróma je tvorená zápalovým infiltrátom, kde dominujú

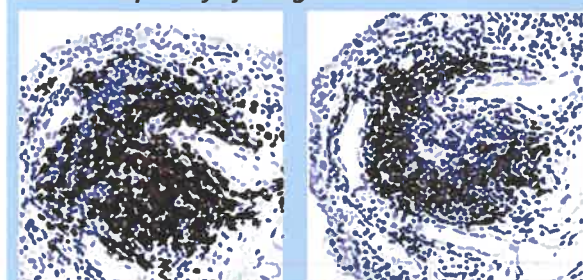


Stánok spoločnosti Celgene

Obr. 1: Angiogenéza je dominantná črta PsA a psoriázy


R. J. Reece, Arthritis Rheum 1999; 42 (7): 1481 – 1484, U. Fearon, J Rheumatol 2003; 30 (2): 260 – 268, A. Fraser, Arthritis Rheum 2001 44 (9): 2024 – 2028, J. D. Canete, Semin Arthritis Rheum 2003; 32 (6): 378 – 387, J. D. Canete, Arthritis Rheum 2004; 50 (5): 1636 – 1641

Obrázky z Oddelenia artritidy Hospital Clinic Barcelona (HCB)

Obr. 2: Ektopická lymfogeneza PSA


J. D. Canete a kol. Ann Rheum Dis 2007; 66: 720 – 726 (obrázky z vlastného archívu)

Ob. 3: Ultrasonografia entezitídy Achillovej šľachy pri PsA

Obrázky z oddelenia Artritidy Hospital Clinic Barcelona (HCB)



prvých symptómov. Prof. McGonagle publikoval v roku 2010 teóriu **komplexu entéza – synoviálna membrána**, podľa ktorej je pôvod spondylartritíd na úrovni tohto komplexu. Zápalový proces vzniká na úrovni entézy a prenáša sa per continuitatem na synoviálnu membránu (u pacientov s RA sa zápal primárne nachádza v synoviálnej membráne). Ak sa objaví zmena na úrovni synoviálnej membrány alebo kĺbu pri ultrasonografickom (USG) vyšetrení, väčšinou ide o neskoré štádium, poškodenie kosti je nezvratné. V každodennej praxi je preto dôležité používať relatívne moderné diagnostické postupy. Na pracovisku autorky sa u všetkých pacientov pri vstupnom vyšetrení realizuje **USG vyšetrenie** všetkých drobných kĺbov rúk, nôh, zápästí, členkov a ostatných postihnutých kĺbov spolu s vyšetrením všetkých entéz (**obr. 3**). Samotné USG vyšetrenie nie je dôležité pre diagnostiku a monitorovanie ochorenia, pomáha posúdiť nejasné stavy a rozsah ochorenia.

V rámci liečby je potrebné zvážiť mnohé dimenzie ochorenia. Ako uviedla MUDr. Mandelíková, „okrem ovplyvnenia príznakov, ktoré sú typické pre PsA a psoriázu (artritída, entezitída, daktylitída, spondylitída, postihnutie kože a nechtov), máme dobre vypracovaný systém na diagnostikovanie a aktívne vyhladávanie metabolického syndrómu a kardiovaskulárnych prognostických faktorov. Spolupracujeme s centrami primárnej zdravotníckej starostlivosti, na úrovni psychosociálnych problémov spolupracujeme s tímom psychológov a psychiatrov. Máme programy, ktoré pomáhajú zbaviť pacientov škodlivých návykov, ako sú tabakizmus, alkoholizmus, a naučiť ich správne dietetické návyky.“ **Cieľom liečby je minimálna aktivita ochorenia (MDA – Minimal Disease Activity)**. Ak pacient splní 5 zo 7 nasledujúcich kritérií, hovoríme o MDA: ● počet citlivých kĺbov (TJC – Tender Joint Count) ≤ 1; ● počet opuchnutých kĺbov (SJC – Swollen Joint Count) ≤ 1; ● PASI (Psoriasis Area and Severity Index) ≤ 1 alebo BSA (Body Surface Area) ≤ 3; ● vizuálna analógová škála (VAS) bolesti hodnotená pacientom ≤ 15; ● VAS celkovej aktivity ochorenia hodnotená pacientom ≤ 20; ● HAQ (Health Assessment Questionnaire) ≤ 0,5; ● počet entezitíd ≤ 1. Ak pacient splní všetkých 7 kritérií, hovoríme o **remisii (VLDA – Very Low Disease Activity)**. Nástroje na hodnotenie aktivity PsA sú viaceré. Jedným z nich je skóre aktivity PsA – **DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis)**. Ide o kombinovaný index, ktorý zahŕňa hodnotenie PsA, TJC, SJC, VAS bolesti, VAS celkovej aktivity ochorenia a CRP. Existuje aj variant,

ktorý nezahŕňa CRP. Nevýhodou DAPSA je, že nehodnotí entezitídu. Na hodnotenie entezitídy je možné využiť USG vyšetrenie alebo index, ktorý hodnotí 6 hlavných entéz – mediálne epikondyly, tibiálne kondyly femorov, Achillove šľachy. Na hodnotenie kože používajú reumatológovia skôr BSA než PASI, ktorí využívajú dermatológovia.

Farmakologická liečba PsA zahŕňa: ● symptomatickú liečbu – NSA, nízka dávka kortikoidov, lokálne infiltrácie; ● liečbu konvenčnými syntetickými chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi (DMARD – disease-modifying antirheumatic drugs) – sulfasalazín, cyklosporín, metotrexát, leflunomid; ● liečbu syntetickými DMARD so špecifickým cieľom – inhibítory PD-4 (apremilast), inhibítory JAK (tofacitinib); ● biologickú liečbu – inhibítory TNFα (infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab, etanercept), inhibítory subjednotky p40 – anti-IL-12/IL-23 (ustekinumab), inhibítory IL-17A (sekukinumab, ixekizumab), anti-bunka T (abatacept). V Španielsku sa liečba PsA riadi predovšetkým odporúčaniami Európskej ligy proti reumatizmu EULAR (European League Against Rheumatism). Odporúčania Skupiny pre výskum a hodnotenie psoriázy a PsA (GRAPPA – Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis) nie sú vhodné, keďže v Španielsku existuje veľmi potencionálny systém verejného zdravotníctva a biologická liečba je finančne náročná. **Hlavné rozdiely medzi EULAR a GRAPPA odporúčaniami sú nasledovné:** Podľa EULAR odporúčania je metotrexát (MTX) prednostným csDMARD (konvenčný syntetický DMARD), podľa GRAPPA odporúčaní MTX nemá konkrétnu preferenciu. Podľa EULAR odporúčaní sa anti-TNFα používajú po zlyhaní DMARD a sú jasne preferované ako prvá línia biologickej liečby. Podľa GRAPPA odporúčaní sa anti-TNFα môžu použiť ako prvá voľba pri závažnom ochorení. Anti-TNFα a ostatná biologická liečba sú bez preferencie. Sekukinumab a ustekinumab sa podľa EULAR odporúčaní používajú po zlyhaní MTX, ale anti-TNFα sú jasne preferované ako biologická liečba prvej línie. Podľa GRAPPA odporúčaní sú sekukinumab a ustekinumab odporúčané rovnako ako anti-TNFα. EULAR odporúča apremilast po zlyhaní MTX, ak je biologická liečba kontraindikovaná. GRAPPA odporúča apremilast po zlyhaní alebo pri kontraindikácii DMARD, v niektorých prípadoch pred DMARD.

MUDr. Mandelíková pre zaujímavosť uviedla, že v Španielsku okrem Španielskej reumatologickej spoločnosti existuje aj Katalánska reumatologická spoločnosť, obe sa však riadia rovnakými odporúčaniami. **Národné odporúčania Španielskej reumatologickej spoločnosti pre liečbu PsA** publikované v odbornom časopise Reumatología Clínica v roku 2017 uvádzajú v odporúčaní č. 10, že apremilast sa používa pri zlyhaní alebo intolerancii csDMARD, alebo ak klinik rozhodne, že pre komorbiditu, závažné infekcie, neoplázie je biologická liečba kontraindikovaná. Podľa odporúčaní pre liečbu periférnej artritídy, ak sa do 6 týždňov nedosiahne pomocou liečby csDMARD cieľ, odporúča sa zmena na biologickú liečbu, pričom anti-TNFα, sekukinumab a ustekinumab sú na rovnakej úrovni, alebo apremilast, ktorý je na rovnakej úrovni ako biologická liečba. Pri entezitíde sú na prvom mieste odporúčané NSA a/alebo fyzikálna liečba a/alebo lokálna infiltrácia. Ak sa do 6 týždňov nedosiahne cieľ, odporúča sa biologická liečba (anti-TNFα, sekukinumab, ustekinumab)

EULAR odporúča apremilast po zlyhaní MTX, ak je biologická liečba kontraindikovaná



Pohľad na účastníkov podujatia

alebo apremilast. Pri liečbe daktylitídy sa odporúčajú NSA a/alebo lokálna infiltrácia a ak sa do 6 týždňov nedosiahne cieľ, odporúčané sú okrem biologickej liečby, apremilastu aj csDMARD (sú na rovnakej úrovni). Na pracovisku autorky aktuálne prebieha klinická štúdia, do ktorej je zahrnutých 8 pacientov a ktorej cieľom je USG zhodnotenie pred liečbou apremilastom a počas liečby apremilastom. Okrem nich je v centre ďalších 40 pacientov liečených apremilastom, ktorí nesplnili vstupné kritériá do štúdie.

Prvá kazuistika, ktorú autorka predstavila, je 46-ročná žena, fajčiarka, od roku 2015 s diagnózou polyartikulárnej formy PsA (členok, koleno, MTP kĺby, tendosynovitída, daktylitída). Doteraz podávaná liečba bola neúčinná – lokálne kortikoidy; MTX nepodávaný pre fóbiu z nežiaducich účinkov; pri liečbe leflunomidom GIT intolerancia, toxikodermatóza, kandidóza. Tak ako u každého pacienta, aj u tejto pacientky bola vykonaná artroskopia. V marci 2018 bola začatá liečba apremilastom, vstupné TJC 3, SJC 4, užívala NSA podľa potreby. Pri kontrole o 1 mesiac došlo k významnému zlepšeniu zdravotného stavu, TJC 0, SJC 0, LEI (Leeds Enthesitis Index) 0, PASI 0, bez onychopatie, bez nežiaducich účinkov liečby. **Druhá kazuistika** bola 50-ročná žena s diagnózou oligoartikulárnej formy PsA (kolená, zápästia). Liečba, ktorá bola použitá, ale nebola vhodná, boli lokálne infiltrácie. Leflunomid bol neúčinný a navyše došlo k poškodeniu funkcie pečene. MTX bol účinný len na úrovni kože a jeho sprievodným nežiaducim účinkom bola únava. V októbri 2018 bola začatá liečba apremilastom v kombinácii s metylprednizolónom 4 mg/deň. Vstupné TJC 4, SJC 1, LEI 1 a PASI 1. Po 6 mesiacoch liečby bola dosiahnutá remisia ochorenia (TJC 0, SJC 0, LEI 0, PASI 0). **Tretia kazuistika** bola 55-ročná pacientka s polyartikulárnou formou PsA a metabolickým syndrómom. Liečba MTX, leflunomidom a kortikoidmi bola neúčinná. Po 2 mesiacoch užívania certolizumabu prekonala infekčnú meningitídu s úpravou ad integrum. Následne mala pacientka averziu na biologickú liečbu. V apríli 2019 bola začatá liečba apremilastom. Pacientka mala aktívne ochorenie, TJC 11, SJC 9, zápal v oblasti posteriórnej tibiálnej entézy. O 3 mesiace udávala celkové zlepšenie zdravotného stavu, bez nežiaducich účinkov liečby, TJC 4, SJC 2, ale so signifikantným zlepšením pri USG vyšetrení, PASI 0. **Štvrtá kazuistika** sa týkala 60-ročnej pacientky s osobnou anamnézou karcinóm pľúc (oat-cell, štádium IIIA) v roku 2012, podstúpila chemoterapia a rádioterapiu, prekonala trombózu aortálnej steny, užívala anti-koagulačnú liečbu. V čase diagnózy oligoartikulárnej formy

PsA (kolená, zápästia) bolo onkologické ochorenie v remisii. MTX nebol onkológom odporúčaný, sulfasalzín bol neúčinný, preto bola v marci 2018 začatá liečba apremilastom. Vstupné TJC 6, SJC 3, BSA 4 %, onychopatia. Po 4 mesiacoch liečby bol stav zlepšený - TJC 3, SJC 1, BSA 0 %, onychopatia 1, bez nežiaducich účinkov liečby. Po 6 mesiacoch liečby - TJC 2, SJC 0, BSA 0 %, USG vyšetrenie bez prítomnej aktivity. Na záver MUDr. Mandelíková zhrnula, že apremilast sa v ich centre používa vzhľadom na jeho dobrý bezpečnostný profil u pacientov, ktorí majú nežiaduce účinky csDMARD, alebo ich netolerujú, alebo liečba zlyhala a ktorí majú v osobnej anamnéze závažné infekcie, príp. neoplázie.

Apremilast v štúdií z bežnej klinickej praxe

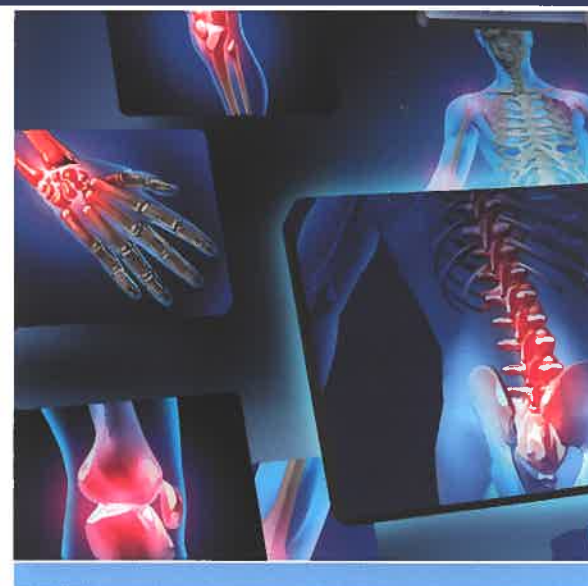


doc. Killinger

Doc. MUDr. Zdenko Killinger, PhD. (V. interná klinika LFUK a UNB) prezentoval dôkazy získané v reálnej klinickej praxi (RWE - Real World Evidence) a 5-ročné výsledky štúdie PALACE. Prečo sú RWE dôležité? Populácia pacientov v randomizovaných kontrolovaných štúdiách (RCT) je pomerne úzka. Ide o pacientov spĺňajúcich inklúzne kritériá a vzácne alebo málopočetné komplikácie sa v tejto populácii neobjavujú. V reálnej praxi však liečime pacientov, ktorí sú polymorbídni

a majú inú klinickú aktivitu ochorenia ako v štúdiách. V porovnaní s pacientmi v RCT majú pacienti v štúdiách v reálnej klinickej praxi (RWS - Real World Study) dlhšie trvanie PsA (cca 3x), nižší počet citlivých (TJC) a opuchnutých kĺbov (SJC) a viac biologík v predchádzajúcej liečbe.

Dáta z RWS (Abignano a kol., 2018) poukázali na to, že pacienti, ktorí odpovedali na liečbu apremilastom, mali nižšiu predchádzajúcu expozíciu biologickým a konvenčným DMARD a významne kratšie trvanie ochorenia (graf. 1). Na liečbu apremilastom však odpovedali aj pacienti s predchádzajúcou expozíciou DMARD a dlhším trvaním ochorenia. Ďalšia RWS (LAPIS-PsA) ukázala zlepšenie celkového hodnotenia lekárom (PGA). Skóre PGA 0 alebo 1 dosiahlo 40 % pacientov po 1 mesiaci a 65 % pacientov po 4 mesiacoch liečby apremilastom (graf. 2). Zlepšenie PGA

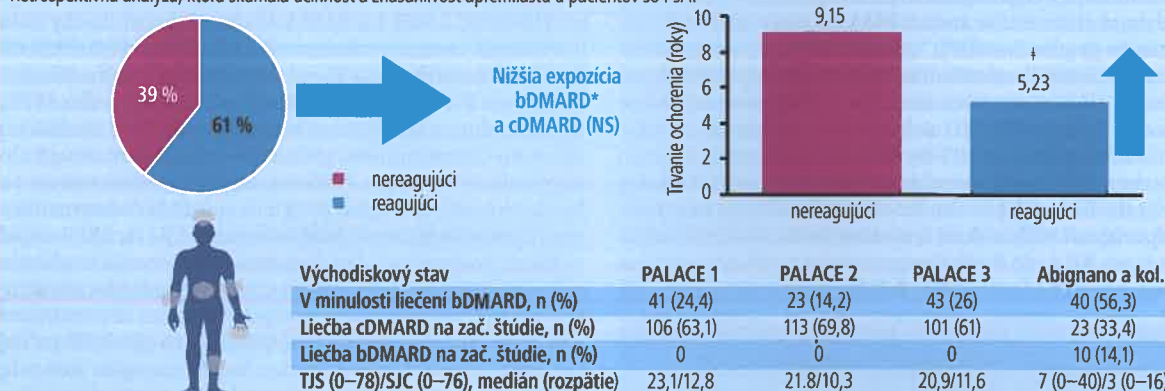


v RWS bolo porovnateľné so zlepšením PGA v RCT, aj napriek tomu, že pacienti v RWS mali dlhšie trvanie ochorenia a nižšiu aktivitu ochorenia. RWS LAPIS-PsA ukázala tiež zníženie počtu citlivých a opuchnutých kĺbov (graf. 3). Zníženie TJC a SJC v RWS bolo porovnateľné so znížením TJC a SJC v RCT. RWS ukázali zlepšenie daktylitidy a entezitidy. V RWS LAPIS-PsA dosiahlo úplný ústup daktylitidy 38 % pacientov po 1 mesiaci a 64 % pacientov po 4 mesiacoch liečby apremilastom. Úplný ústup entezitidy dosiahlo 45 % pacientov po 1 mesiaci liečby apremilastom (graf. 4). Zhrnutím údajov z RWS LAPIS-PsA sa dá povedať, že pacienti v klinickej praxi majú zvyčajne stredne ťažké ochorenie a zľú kvalitu života. RWS podporujú a dopĺňajú zistenia RCT. V RWS boli zistené podobné zmeny skóre PGA, TJC a SJC a zaznamenané zlepšenie entezitidy a daktylitidy.

Čo nám RWS hovoria o spokojnosti pacientov pri liečbe PsA apremilastom? Výsledky referované pacientom (PRO - Patient Reported Outcomes) pomáhajú hodnotiť parametre kvality života, ktoré sú pre pacienta relevantné (entezitída, daktylitída, postihnutie kože, nechťov, axiálne postihnutie, periférna artritída) a tiež účinnosť z hľadiska fyzickej funkčnosti a bolesti, spolu s porozumením ako vplyv liečby vnímajú pacienti. EULAR v súčasnosti pre-

Graf 1: Trvanie ochorenia a predchádzajúca expozícia biologikám môžu ovplyvniť schopnosť odpovede na apremilast

RWS: Abignano a kol. Retrospektívna analýza, ktorá skúmala účinnosť a znášanlivosť apremilastu u pacientov so PsA.

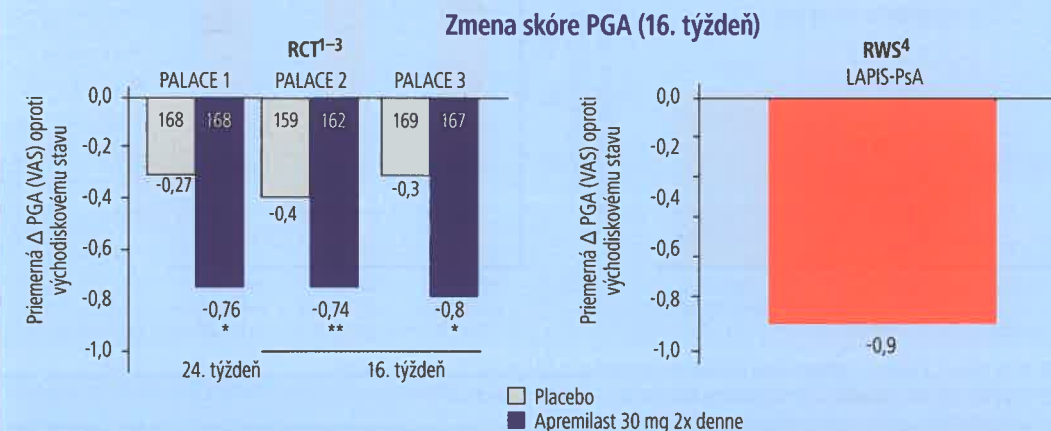


*p = 0,0055; ¹p = 0,016; ²p = 0,004; ³p = 0,003. ^aU pacientov so zisteným počtom postihnutých kĺbov na začiatku štúdie a pri sledovaní (n = 22); bDMARD = biologické DMARD, cDMARD = konvenčné DMARD, DMARD = antireumatická ovplyvňujúca ochorenie, NS = nesignifikantné, SJC = počet opuchnutých kĺbov, TJC = počet citlivých kĺbov G. Abignano a kol., Rheumatol 2017 [Epub].

Graf 2: RWS ukazujú zlepšenie celkového hodnotenia lekárom (PGA)

RWS: LAPIS-PsA

40 % (1 mesiac liečby apremilastom) a 65 % (4 mesiace liečby apremilastom) pacientov dosiahlo skóre PGA 0 alebo 1



Východiskový stav

	PALACE 1	PALACE 2	PALACE 3	LAPIS-PsA
Trvanie PsA, priemer (SD), roky	8,1 (8,1)	6,8 (7,6)	7,5 (7,6)	18 (18,4)
Entezitída, %	67,9	62,3	67	44,5
Daktylitída, %	40,5	45,1	48	29,9
TJC, priemer (SD), [medián (rozpätie)]	23,1 (14,5)	21,8 (16,8)	20,9 (14,4)	9,9 (8)
SJC, priemer (SD), [medián (rozpätie)]	12,8 (7,8)	10,3 (8,1)	11,6 (8,7)	6,2 (3,85)
Skóre PGA, VAS	2,23	-	2,24	2,5

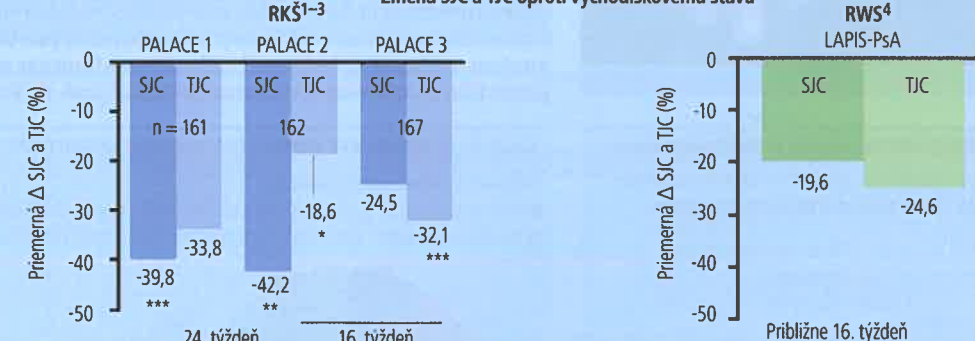
*p ≤ 0,0001, **p < 0,005 vs. placebo. Všetky údaje PGA VAS boli podľa potreby prevedené do stupnice s rozsahom 0 - 4 body. PGA = celkové hodnotenie lekárom, SD = štandardná odchýlka, SJC = počet opuchnutých kĺbov, TJC = počet citlivých kĺbov, VAS = vizuálna analógová stupnica.

1. A. Kavanaugh a kol., Ann Rheum Dis 2014; 73: 1020 - 1026; 2. M. Cutolo a kol., J Rheumatol 2016; 43: 1724 - 1734; 3. C. J. Edwards a kol., Ann Rheum Dis 2016; 75: 1065 - 1073

Graf 3: RWS ukazujú zníženie počtu opuchnutých a citlivých kĺbov

RWS: LAPIS-PsA

Zmena SJC a TJC oproti východiskovému stavu



Východiskový stav

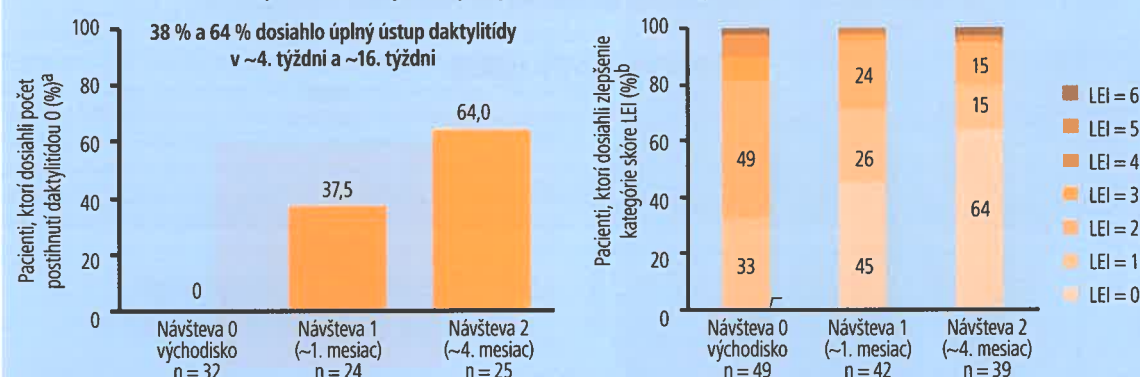
	PALACE 1	PALACE 2	PALACE 3	LAPIS-PsA
Trvanie PsA, priemer (SD), roky	8,1 (8,1)	6,8 (7,6)	7,5 (7,6)	18 (18,4)
Entezitída, %	58,3	62,3	67	44,5
Daktylitída, %	40,5	45,1	48	29,9
TJC, priemer (SD), [medián (rozpätie)]	23,1 (14,5)	21,8 (16,8)	20,9 (14,4)	9,9 (8)
SJC, priemer (SD), [medián (rozpätie)]	12,8 (7,8)	10,3 (8,1)	11,6 (8,7)	6,2 (3,85)

*p < 0,05; **p < 0,005; ***p < 0,0001. Hodnoty p v porovnaní s odpoveďami na placebo (údaje pre placebo nie sú uvedené). PGA = celkové hodnotenie lekárom, SD = štandardná odchýlka, SJC = počet opuchnutých kĺbov, TJC = počet citlivých kĺbov

1. A. Kavanaugh a kol., Ann Rheum Dis 2014; 73: 1020 - 1026; 2. M. Cutolo a kol., J Rheumatol 2016; 43: 1724 - 1734; 3. C. J. Edwards a kol., Ann Rheum Dis 2016; 75: 1065 - 1107

Graf 4: RWS ukazujú zlepšenie pri hodnotení iných výsledkovRWS: LAPIs-PsA¹

Zlepšenie entezytídy a daktylitídy zaznamenané 1 mesiac po začiatku liečby apremilastom.



● RCT PALACE 1: 24. týždeň, 31/65 (47,7 %) pacientov dosiahlo počet postihnutí daktylitiadou 0 (NS vs placebo).²

● RCT PALACE 1: 36/107 (33,6 %) dosiahlo v 24. týždni skóre MASES^c 0 (p = 0,0013 vs placebo).²

^aPacienti, ktorí mali vo východiskovom stave počet postihnutí daktylitiadou ≥ 1 ; ^bPacienti so skóre LEI ≥ 1 vo východiskovom stave. ^cSkúšania PALACE používali skóre MASES na hodnotenie entezytídy u pacientov s PsA. BSA = plocha povrchu tela, LEI = Leeds Enthesitis Index, MASES = Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score, NS = nesignifikantné, PGA = celkové hodnotenie lekárom, PsAID = Psoriatic Arthritis Impact of Disease

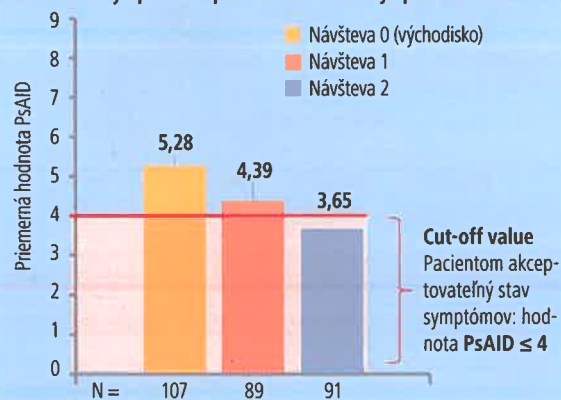
1. J. Wollenhaupt a kol., Real-World Insights on Apremilast Treatment in Psoriatic Arthritis Patients: Interim Analysis of the Multicentre LAPIs-PsA Study. Prezentované na 45. kongrese Nemeckej reumatologickej spoločnosti (DGRh), 6. – 9. septembra 2017, Stuttgart, Nemecko.; 2. A. Kavanaugh a kol., Ann Rheum Dis 2014; 73: 1020 – 1026



sadzuje iniciatívu s cieľom sústrediť výskum na potreby pacientov. Bol vypracovaný a validovaný dotazník PsAID (Psoriatic Arthritis Impact of Disease) na hodnotenie vplyvu PsA na život pacientov. **PsAID je jediný validovaný patientsky dotazník pre PsA.** Hodnotí vplyv PsA z pohľadu pacienta – hodnotí bolesť, únavu, kožné problémy, prácu a/alebo voľnočasové aktivity, funkčnú kapacitu, nepohodlie, rušivý vplyv na spánok, zvládanie, úzkosť, rozpaky a/alebo pocit hanby, spoločenské zapojenie, depresiu. V RWS LAPIs-PsA priemerné skóre v dotazníku PsAID po 4 mesiacoch liečby apremilastom kleslo do pásma „pre pacienta prijateľný stav príznakov“, čiže ≤ 4 (graf. 5). V dotazníku o preferenciách pacientov pacienti hodnotili to, do akej miery súhlasia s tvrdením „Uprednostňujem svoju súčasnú liečbu“ v porovnaní s predchádzajúcimi systémovými liečbami. **Vyššie 90 % pacientov dávalo prednosť liečbe apremilastom pred predchádzajúcou systémovou liečbou** (graf. 6). Prečo

Graf 5: LAPIs-PsA interim analýza: PsAID zlepšenie

Priemerné PsAID skóre spadalo do „pacientom akceptovateľného stavu symptómov“ po 4 mesiacoch liečby apremilastom



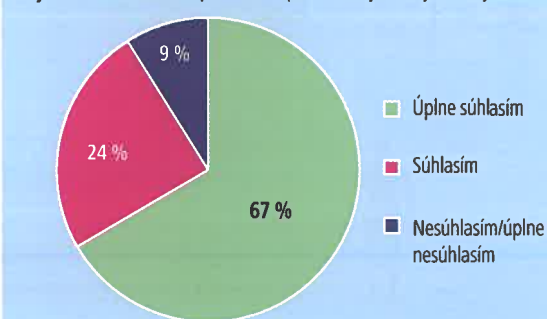
PsAID = Psoriatic Arthritis Impact of Disease

L. Gossec a kol., Ann Rheum Dis 2014; 73: 1012-1019.

Graf 6: Preferencie pacientov a vplyv ochorenia

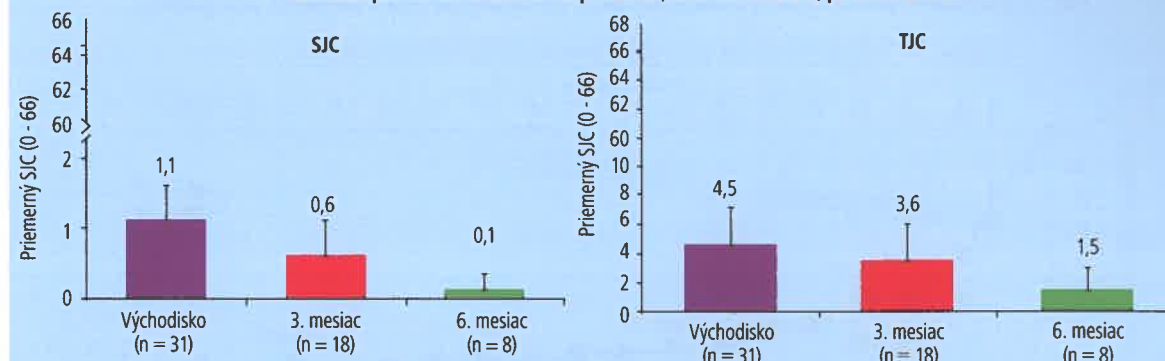
Dotazník o preferenciách pacientov

● Pacienti hodnotili to, do akej miery súhlasia s tvrdením „Uprednostňujem svoju súčasnú liečbu“, v porovnaní s predchádzajúcimi systémovými liečbami.



PASS = patient-acceptable symptom state; PsAID = PsA impact of disease.

1. J. Wollenhaupt a kol., Presented at: the 45th Congress of the German Society of Rheumatology (DGRh), 6. – 9. September 2017, Stuttgart, Nemecko

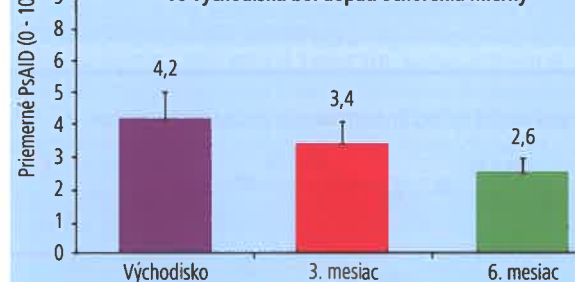
Graf 7: Priemerný SJC a TJC u pacientov so SJC ≤ 4 vo východiskuRedukcia priemerného SJC a TJC u pacientov, ktorí mali SJC ≤ 4 , po 6 mesiacoch

SJC = počet opuchnutých kĺbov, TJC = počet citlivých kĺbov.

T. L. Jansen a kol., EULAR 2019 (abstrakt FR10443)

Graf 8: Priemerné PsAID skóre u pacientov so SJC ≤ 4

U pacientov s limitovaným počtom aktívnych kĺbov vo východisku bol dopad ochorenia mierny



PsAID = Psoriatic Arthritis Impact of Disease, SJC = počet opuchnutých kĺbov

T. L. Jansen a kol., EULAR 2019 (abstrakt FR10443)

Apremilast má v klinickej praxi potenciál výrazne zlepšiť kvalitu života

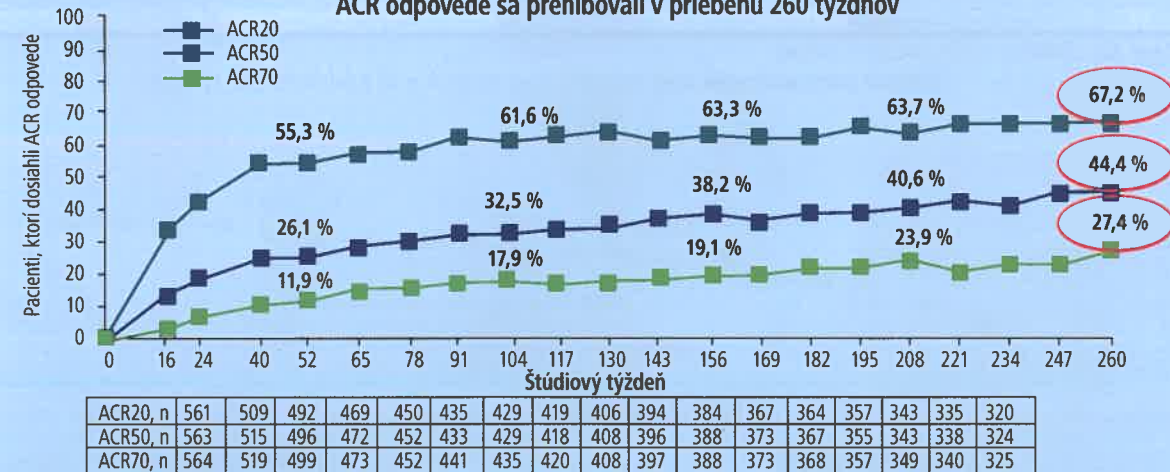
niektorí pacienti prestanú apremilast používať? Hlavným dôvodom ukončenia liečby apremilastom v RWS bola mierna až stredne ťažká gastrointestinálna znášanosť. Výsledky týkajúce sa bezpečnosti a znášanosť boli konzistentné s výsledkami v RCT. Získané údaje z RWS potvrdzujú, že apremilast má aj v reálnej klinickej praxi potenciál výrazne zlepšiť kvalitu života pacientov so PsA.

Najnovšia RWS REWARD (REal World ApRemilast Data collection in psoriatic arthritis) holandských autorov publikovaná v roku 2019 hodnotila vplyv apremilastu na hlavné zložky PsA u pacientov s limitovaným počtom aktívnych kĺbov ≤ 4 . Po 6 mesiacoch liečby apremilastom došlo k signifikantnému poklesu priemerného SJC a TJC v porovnaní s východiskovou hodnotou (graf 7) a k poklesu priemerného PsAID skóre takmer o polovicu (zo 4,2 vo východisku na 2,6 v 6. mesiaci) – graf 8. Väčší vplyv bol pozorovaný v oblastiach týkajúcich sa bolesti, únavy, práce/voľnočasových aktivít, funkčnej kapacity a nepohodlia. U pacientov s limitovaným počtom aktívnych kĺbov došlo k postupnému zlepšeniu PsAID vo všetkých jeho doménach.

V súčasnosti už máme k dispozícii dáta z 5-ročného sledovania účinnosti a bezpečnosti liečby apremilastom

Graf 9: ACR odpovede počas 5 rokov

ACR odpovede sa prehlbovali v priebehu 260 týždňov

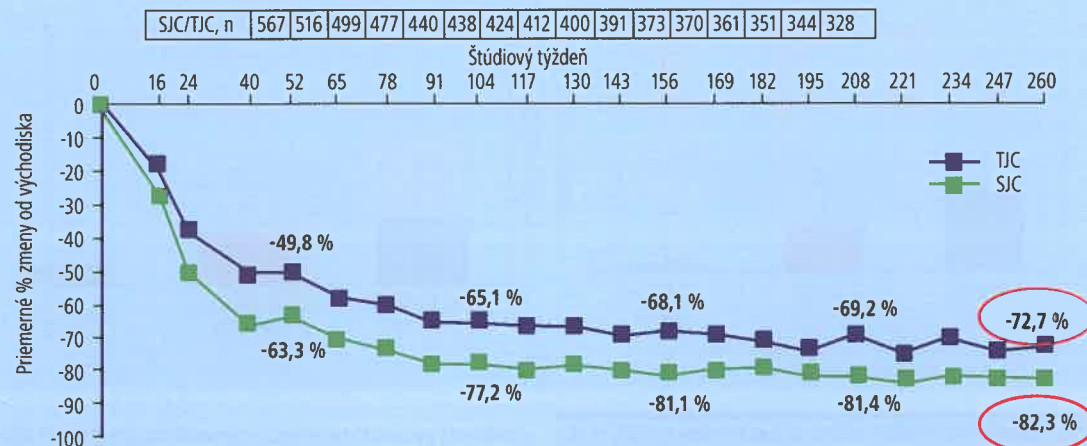


Pozorované údaje. Analýzy zahŕňajú údaje všetkých pacientov vrátane placebo kontrolovaného obdobia, bez ohľadu kedy začali pacienti užívať apremilast (východisko, 16. týždeň alebo 24. týždeň). „N“ predstavuje počet pacientov s hodnotiteľnými údajmi v konkrétnom čase; môžu sa mierne líšiť pri každom čase.

A. Kavanaugh a kol., ACR 2018 (abstrakt 686)

Graf 10: Priemerná zmena SJC a TJC po 5 rokoch

Pokles priemernej percentuálnej zmeny pre SJC a TJC sa prehľboval v priebehu 260 týždňov



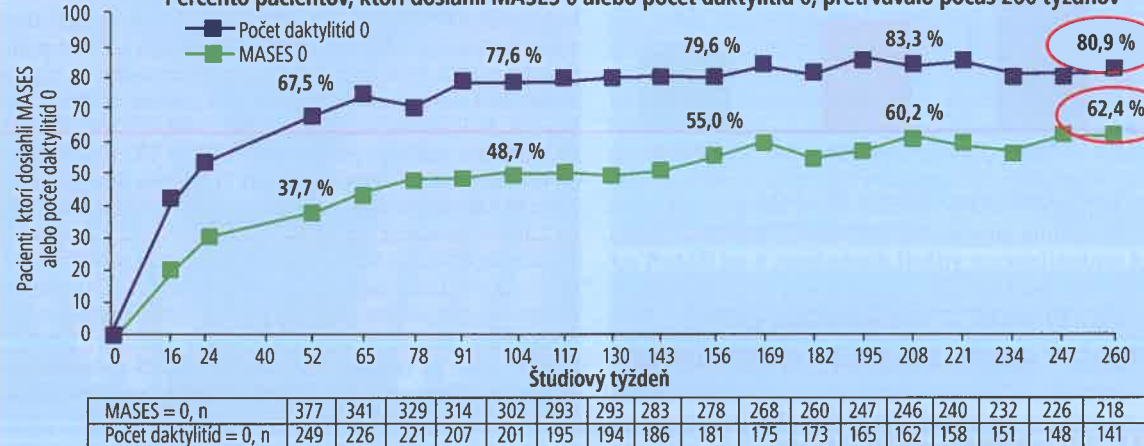
SJC = počet opuchnutých kĺbov, TJC=počet citlivých kĺbov

Pozorované údaje. Analýzy zahŕňajú všetky pacientske údaje vrátane placebo kontrolovaného obdobia, bez ohľadu na to, kedy začali pacienti užívať apremilast (východisko, 16. týždeň alebo 24. týždeň). „N“ predstavuje počet pacientov s hodnotiteľnými údajmi v konkrétnom čase

A. Kavanaugh a kol., ACR 2018 (abstrakt 686)

Graf 11: MASES 0 a počet daktylitíd po 5 rokoch

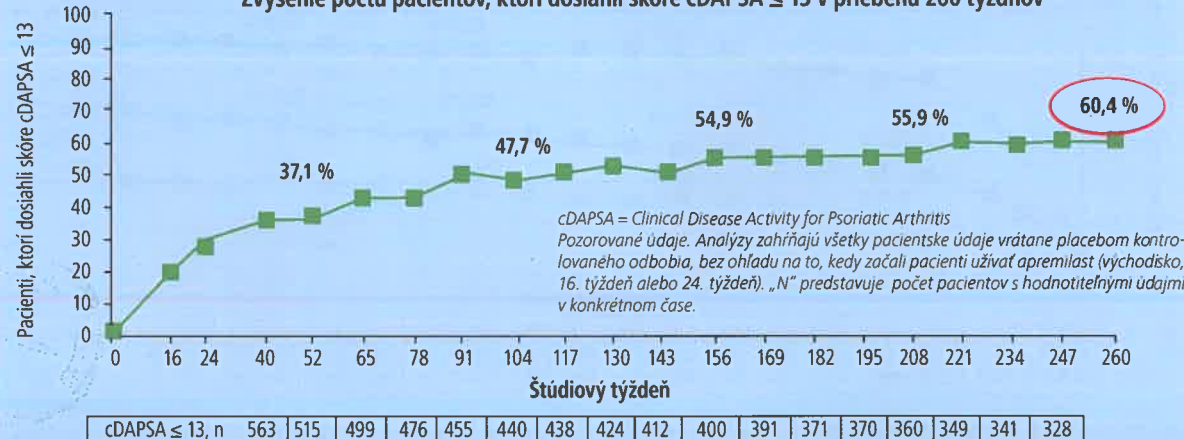
Percento pacientov, ktorí dosiahli MASES 0 alebo počet daktylitíd 0, pretrvávalo počas 260 týždňov



A. Kavanaugh a kol., ACR 2018 (abstrakt 686)

Graf 12: cDAPSA ≤ 13 počas 5 rokov

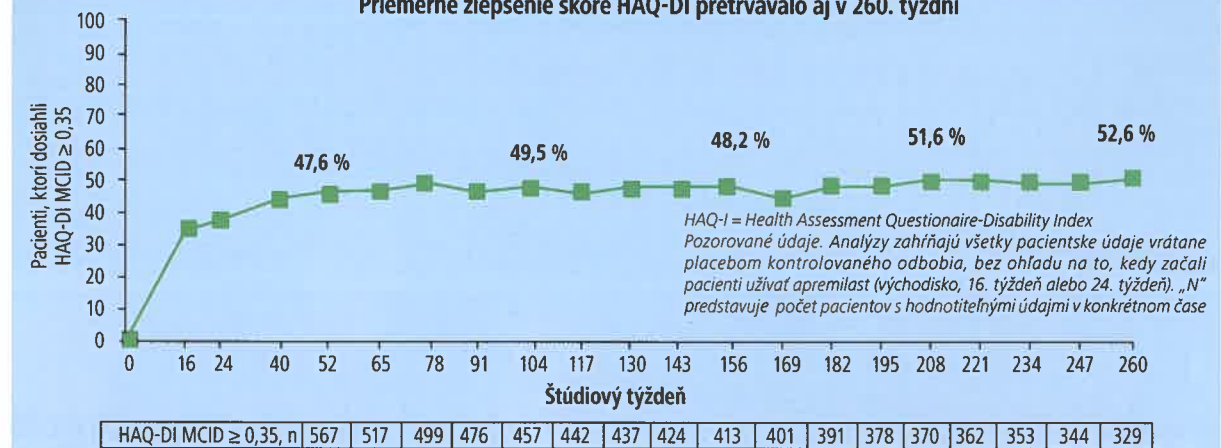
Zvýšenie počtu pacientov, ktorí dosiahli skóre cDAPSA ≤ 13 v priebehu 260 týždňov



A. Kavanaugh a kol., ACR 2018 (abstrakt 686)

Graf 13: Zlepšenie v HAD-Q po 5 rokoch

Priemerné zlepšenie skóre HAQ-DI pretrvávalo aj v 260. týždni



A. Kavanaugh a kol., ACR 2018 (abstrakt 686)

u pacientov so PsA. V priebehu 5 rokov odpoveď ACR20 dosiahlo 67,2 % pacientov, odpoveď ACR50 44,4 % a odpoveď ACR70 27,4 % pacientov (graf 9). Priemerná zmena TJC bola -72,7 % a SJC -82,3 % (graf 10). Počet daktylitíd = 0 dosiahlo 80,9 % pacientov a skóre MASES = 0 (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score) 62,4 % pacientov (graf 11). 60,4 % pacientov dosiahlo skóre cDAPSA ≤ 13

Apemilast preukázal pretrvávajúce zlepšenie symptómov PsA a funkčného stavu

(clinical Disease Activity in Psoriatic Arthritis) - graf 12. 52,6 % pacientov dosiahlo HAQ-DI ≥ 0,35 (Health Assessment Questionnaire Disability Index) - graf 13. Doc. Killinger zhrnul, že apemilast preukázal pretrvávajúce, klinicky významné zlepšenie symptómov PsA a funkčného stavu u pacientov liečených po dobu 5 rokov. Apemilast bol všeobecne dobre tolerovaný a preukázal dobrý bezpečnostný profil po dobu 5 rokov. Nezistili sa žiadne nové bezpečnostné signály ako tie, ktoré sú známe z RCT.

MUDr. Denisa Semková
Foto autorka + archív LL

