New Biologic Drugs for Thai Psoriasis Patients.

Silada Kanokrungsee MD,

Natta Rajatanavin MD.

ABSTRACT:

KANOKRUNGSEE S, RAJATANAVIN N. NEW BIOLOGIC DRUGS FOR THAI PSORIASIS PATIENTS. THAI J DERMATOL 2012; 28: 123-136.

DIVISION OF DERMATOLOGY, DEPARTMENT OF MEDICINE, RAMATHIBODI HOSPITAL, MAHIDOL UNIVERSITY, BANGKOK, THAILAND.

Psoriasis is a chronic inflammatory skin disease caused by T cell defect resulting in abnormal local and systemic cytokine production. This knowledge has led to the development of new treatment strategies targeting inflammatory cytokines or biologic drugs. They are given this name because they are derived from human or animal proteins instead of chemicals. Recently, they have been introduced for the treatment of moderate to severe plaque-type psoriasis. It can be categorized according to the mechanism of action into 1.Anti tumor necrosis factor alpha agents; Etanercept (Enbrel®), Adalimumab(Humira®),Infliximab (Remicaide®), 2. Anti T-cells agent ; Alefacept (Amevive®), and 3. Anti cytokine agent; Ustekinumab (Stelara®). In this review article, we selected only the drugs that available in Thailand. However, Biologic drugs are new class of treatment which are very costly, so long term safety and cost effectiveness should be closely monitor.

Key word : biologics, biologic agents, psoriasis

บทคัดย่อ :

ศิลดา กนกรังษี ณัฏฐา รัชตะนาวิน ยาไบโอโลจิคสำหรับผู้ป่วยสะเก็ดเงินในประเทศไทย วารสารโรคผิวหนัง 2555; 28: 123-136.

หน่วยโรคผิวหนัง ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

โรคสะเก็ดเงิน (psoriasis) เป็นโรคผิวหนังเรื้อรังที่เกิดจากระบบภูมิคุ้มกันชนิด T-cell มีความบกพร่อง ซึ่งนำไปสู่ความผิดปกติของ cytokines และ chemokines ต่างๆ ปัจจุบันได้มีการพัฒนายารักษาโรคสะเก็ดเงินซึ่งออกฤทธิ์จำเพาะต่อเซลล์ของระบบภูมิคุ้มกันและ cytokines ที่เกี่ยวข้อง ที่เรียกว่า biologic drugs ซึ่งหมายถึง สารหรือยาที่ได้จากสิ่งมีชีวิต ปัจจุบันได้มีการนำยากลุ่มนี้มาใช้รักษาผู้ป่วยสะเก็ดเงินขั้นปานกลางถึงรุนแรง ชนิด plaque type โดยแบ่งยาตามการออกฤทธิ์เป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ 1. Anti-TNF-alpha agents ได้แก่ Etanercept (Enbrel®), Adalimumab(Humira®),Infliximab (Remicaide®), 2. Anti T-cell agents ได้แก่ Alefacept (Amevive®), 3.Anti cytokine agents ได้แก่ Ustekinumab (Stelara®) แต่เนื่องจากในประเทศไทยมียาที่สามารถใช้ได้เพียง 3 ชนิด บทความนี้จึงขอรวบรวมหลักฐานงานวิจัยที่มีการตีพิมพ์เฉพาะยาเพียง 3 ชนิดนี้

Etanercept หรือ Enbrel® เป็น a fusion protein ของ human Fc molecule ของ IgG1 และ p75 TNF receptors 2 molecules ขนาดยาที่ใช้ในโรคสะเก็ดเงิน คือ 25 mg สัปดาห์ละ 2 ครั้ง โดยฉีดใต้ผิวหนัง (subcutaneous) แต่ใน 12 สัปดาห์แรกของการรักษา อาจเพิ่มขนาดยาได้เป็น 50 mg สัปดาห์ละ 2 ครั้ง ประสิทธิภาพของยาในผู้ป่วยสะเก็ดเงินขั้นปานกลางถึงรุนแรง ชนิด plaque type หลังได้รับยาพบว่าที่สัปดาห์ที่ 12 ผู้ป่วยจะบรรลุ PASI75 30-35% เมื่อใช้ยา 25 mg สัปดาห์ละ 2 ครั้ง แต่จะบรรลุ PASI75 ประมาณ 50% เมื่อใช้ยา 50 mg สัปดาห์ละ 2 ครั้ง ผลข้างเคียงจากยา etanercept ที่พบได้แก่ เกิดการติดเชื้อ และเกิดปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีดยา เนื่องจาก etanercept เป็นยาที่ออกมาเป็นตัวแรก ปัจจุบันจึงมีข้อมูลเกี่ยวกับผลข้างเคียงและความปลอดภัยในระยะยาวมากที่สุดเมื่อเทียบกับยา biologics ตัวอื่น

Infliximab หรือ Remicaide® เป็น chimeric(mouse/human) monoclonal antibody ที่ประกอบด้วยส่วน variable region ที่มาจากหนู และส่วน human Fc molecule ของ IgG1 ขนาดยาที่ใช้ในโรคสะเก็ดเงิน คือ 5 mg/kg โดยให้ทางกระแสเลือดช้าๆ (intraveneous infusion) เป็นเวลาอย่างน้อย 2 ชั่วโมง โดยให้ยาที่สัปดาห์ที่ 0, 2, 6 และหลังจากนั้นอีกทุกๆ 8 สัปดาห์ โดยพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา infliximab 5 mg/kg จะบรรลุ PASI75 ได้ 76-88% หลังการรักษา 10 สัปดาห์ นอกจากนี้ยายังมีประสิทธิภาพในการรักษา psoriatic arthritis ได้ ผลข้างเคียงที่พบบ่อยคล้ายคลึงกับที่พบในผู้ป่วยที่ได้ยา anti-TNF alpha อื่นๆ ได้แก่ upper respiratory tract infection, ปวดศีรษะและยังมีรายงานการเกิด hepatitis B virus reactivation และเพิ่มอุบัติการณ์ของโรควัณโรคในผู้ป่วยที่ได้รับยา

Ustekinumab หรือ Stelara®เป็น human monoclonal antibody ออกฤทธิ์ที่โปรตีนที่ชื่อว่า P40 ซึ่งเป็นโปรตีนที่พบใน IL-12 และ IL-23 ที่มีส่วนสำคัญในพยาธิกำเนิดของโรค ซึ่งเป็นยาตัวใหม่ที่สุดที่มีการนำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วยสะเก็ดเงินขั้นปานกลางถึงรุนแรง ชนิด plaque type โดยได้รับการขึ้นทะเบียนโดย FDA ที่ประเทศสหรัสอเมริกา เมื่อ พศ. 2552 และได้รับการขึ้นทะเบียนกับองค์การอาหารและยาในประเทศไทย เมื่อ พศ. 2554 ขนาดยาที่ใช้คือ 45 mg (ถ้าผู้ป่วยน้ำหนัก < 100 kg) หรือ 90 mg (น้ำหนัก >100 kg) ฉีดเข้าชั้นไขมันใต้ผิวหนัง ที่สัปดาห์ 0, 4 และหลังจากนั้นอีกทุกๆ 12 สัปดาห์ จากการศึกษาพบว่า ณ สัปดาห์ที่ 12 ผู้ป่วยบรรลุ PASI75 เท่ากับ 66-67% และ 67-75% ในกลุ่มที่ได้รับยา ustekinumab ขนาด 45 mg และ 90mg ตามลำดับ ผลข้างเคียงจากยา ustekinumab มักไม่มีอาการรุนแรง และไม่จำเป็นต้องปรับเปลี่ยนการรักษา เพิ่มอุบัติการณ์ของโรควัณโรค แต่ปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลด้านความปลอดภัยในระยะยาวของยา ustekinumab

สรุป : Biologics เป็นยาที่มีประสิทธิภาพดีต่อผู้ป่วยสะเก็ดเงินขั้นปานกลางถึงรุนแรง ชนิด plaque type แต่การเลือกใช้ยาแต่ละชนิดควรเลือกให้เหมาะสมแก่ผู้ป่วยแต่ละราย เนื่องจากยาเหล่านี้เป็นยาที่ใหม่ ต้องคำนึงถึงความปลอดภัยในระยะยาว ที่ยังต้องการข้อมูลจากการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคต นอกจากนี้ยาราคาสูงมาก จึงควรพิจารณาด้านความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ร่วมด้วย

คำสำคัญ : ยาชีวเภสัชสาร, โรคสะเก็ดเงิน, ยาไบโอลอจิกส์

โรคสะเก็ดเงิน (psoriasis) เป็นโรคผิวหนังเรื้อรังที่เกิดจากระบบภูมิคุ้มกันชนิด T-cell มีความบกพร่อง ทำให้เซลล์ผิวหนังกำพร้าแบ่งตัวเร็ว เกิดผิวหนาตัวขึ้นและเป็นขุย ส่งผลให้เกิดภาพลักษณ์ที่ไม่น่าดู และส่งผลกระทบทางด้านจิตใจของผู้ป่วย ปัจจุบันเชื่อว่าปัจจัยทางพันธุกรรมมีส่วนทำให้เกิดโรคร่วมกับมีปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมที่มากระตุ้น เช่น การติดเชื้อไวรัส การใช้ยาบางประเภท หรือการบาดเจ็บที่ผิวหนัง

พยาธิกำเนิดของโรคสะเก็ดเงิน เกิดจากความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันที่เกี่ยวข้องกับ T-helper1 (Th1) cell และมี cytokines และ chemokines ที่ผิดปกติ เช่น tumor necrosis factor (TNF)-alpha, IFN-gamma, interleukin-6,12,17,21,22,23 เป็นต้น จึงนำไปสู่การพัฒนายารักษาที่ออกฤทธิ์จำเพาะต่อเซลล์ของระบบภูมิคุ้มกันและ cytokines ที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ anti-TNF alpha agents ,anti cytokine agents และ anti T-cell agents

คำว่า Biological products หรือเรียกสั้นๆว่า biologics (ชีวเภสัชสาร) ถูกบัญญัติขึ้นโดยองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา (US food and drug administration; FDA) ให้หมายถึง สารหรือยาที่ได้จากสิ่งมีชีวิต เช่น ไวรัส, toxin, Blood Products, Gene Therapy, Human Tissues and Cellular Products ปัจจุบันมีการนำยาในกลุ่มนี้มาใช้รักษาผู้ป่วยสะเก็ดเงิน และมีรายงานการรักษาด้วยยาดังกล่าวได้ผลดี โดยแบ่งกลุ่มยาตามการออกฤทธิ์ดังต่อไปนี้ ตารางที่ 1

1. Anti-TNF-alpha agents ได้แก่ Etanercept (Enbrel®), Adalimumab(Humira®), Infliximab (Remicaide®)
2. Anti T-cell agents ได้แก่ Alefacept (Amevive®)
3. Anti cytokine agents ได้แก่ Ustekinumab (Stelara®)

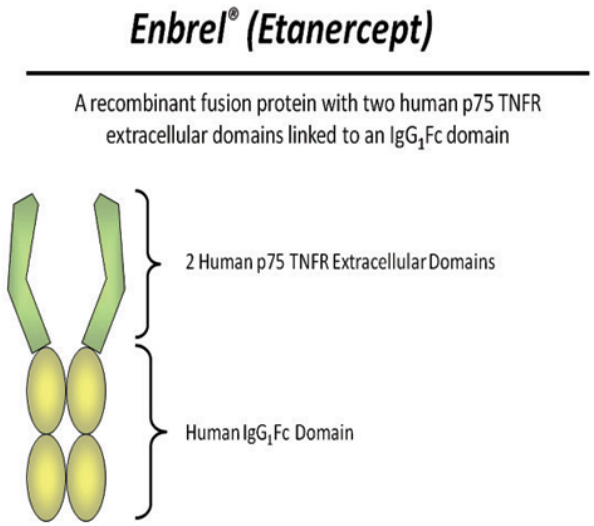
ในปัจจุบัน ยาที่ได้รับการขึ้นทะเบียนจากคณะกรรมการอาหารและยาของประเทศไทยสำหรับผู้ป่วยสะเก็ดเงิน ได้แก่ Etanercept, Infliximab และ ustekinumab ในปี พ.ศ. 2554 บทความนี้จะขอกล่าวถึง biologics ที่มีใช้ในประเทศไทยเท่านั้น

Etanercept (Enbrel®)

Etanercept หรือ Enbrel® (Amegen Corp.,Thousand Oaks,CA, จำหน่ายโดยบริษัท ไฟเซอร์ ประเทศไทย จำกัด, รูปที่ 1) เป็น a fusion protein ของ human Fc molecule ของ IgG1 และ p75 TNF receptors 2 molecules ซึ่งยาจะทำงานโดยการแย่งจับกับ TNF-alpha ที่อยู่ในกระแสเลือด และ lymphotoxin alpha (TNF-beta) ซึ่งเป็น cytokines ที่สำคัญในพยาธิกำเนิดของโรคสะเก็ดเงิน

ตารางที่ 1 ยา biologics ที่ใช้รักษาผู้ป่วยสะเก็ดเงินโดยแบ่งตามการออกฤทธิ์

	Generic name	Trade name	Description	Year of FDA approval for plaque type psoriasis	
				US	Thai
Anti-TNF-alpha agents					
	Etanercept	Enbrel®	Dimeric fusion protein	2004	2006
	Adalimumab	Humira®	Human monoclonal antibody	2008	
	Infliximab	Remicaide®	Chimeric monoclonal antibody	2006	2008
Anti T-cell agents					
	Alefacept	Amevive®	Dimeric fusion protein	2003	
Anti cytokine agents					
	Ustekinumab	Stelara®	Human monoclonal antibody	2009	2011



รูปที่ 1 แสดงโครงสร้างของยา etanercept

ขนาดยาที่ใช้ในโรคสะเก็ดเงิน คือ 25 mg สัปดาห์ละ 2 ครั้ง โดยฉีดใต้ผิวหนัง (subcutaneous) แต่ใน 12 สัปดาห์แรกของการรักษา อาจเพิ่มขนาดยาได้เป็น 50 mg สัปดาห์ละ 2 ครั้ง ครึ่งชีวิตของยาเท่ากับประมาณ 70 ชั่วโมง

จากงานวิจัยขนาดใหญ่ที่เป็น randomized, double-blind placebo controlled trial เพื่อดูประสิทธิภาพของยา etanercept ในการรักษาผู้ป่วย plaque type psoriasis (ตารางที่ 2) โดย Gottlieb AB และ คณะ[1] พบว่าในผู้ป่วยสะเก็ดเงิน 112 คน ที่ได้รับยา etanercept (25 mg สัปดาห์ละ 2 ครั้ง) สามารถให้ clinical response ดีขึ้น ตั้งแต่ 75 เปอร์เซ็นต์ ขึ้นไป (หรือเรียกว่าบรรลุ PASI75) 30% และ 56% เมื่อรักษาไปแล้ว 12 และ 24 สัปดาห์ ตามลำดับ เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก ซึ่งบรรลุ PASI75น้อยกว่า 5%

Craig L Leonardi และ คณะ[2] ได้ทำการศึกษาผล etanercept ในผู้ป่วย plaque psoriasis 672 ราย ระยะเวลา 24 สัปดาห์ โดยฉีดใต้ผิวหนัง (subcutaneous) เทียบกับยาหลอก ภายหลัง 12 สัปดาห์แรกพบว่า etanercept ทั้ง 3 ขนาด คือ ขนาดต่ำ (25 mg สัปดาห์ละ 1 ครั้ง) , กลาง (25 mg สัปดาห์ละ 2 ครั้ง) และ สูง (50 mg สัปดาห์ละ 2 ครั้ง) ทำให้มีจำนวนผู้ป่วยบรรลุ PASI 75 ได้ 14% , 34% และ 49% ตามลำดับ เมื่อเทียบกับยาหลอก (4%, P<0.001) ภายหลังสัปดาห์ที่ 12 ผู้ป่วยกลุ่มยาหลอกจะได้รับยา etanercept ซึ่งการตอบสนองต่อยาไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยา etanercept ตั้งแต่เริ่มต้นการศึกษา ซึ่งผลการศึกษาใกล้เคียงกับการศึกษาของ Papp KA และคณะ[3] ในผู้ป่วย 583 ราย ที่พบว่าที่ 12 สัปดาห์ ผู้ป่วยที่ได้รับยา etanercept จะบรรลุ PASI75 เท่ากับ 34% (ในกลุ่มที่ได้ยา 25 mg สัปดาห์ละ 2 ครั้ง) และ 49% (50 mg สัปดาห์ละ 2 ครั้ง) เมื่อเทียบกับ 3% ในกลุ่มที่ได้ยาหลอก และหลังจากสัปดาห์ที่ 12 ผู้ป่วยทุกคนจะได้รับยา etanercept ขนาด25 mg สัปดาห์ละ 2 ครั้ง รวมทั้งผู้ป่วยที่ได้ยาหลอกมาก่อน เมื่อสิ้นสุดการศึกษาที่สัปดาห์ที่ 24 พบว่า จำนวนผู้ป่วยที่บรรลุ PASI75 เท่ากับ 45% ในกลุ่มที่ได้ยา 25 mg สัปดาห์ละ 2 ครั้งตลอดการศึกษา, 54% ในกลุ่มที่มีการลดขนาดยาลง จาก 50 mg เป็น 25 mg สัปดาห์ละ 2 ครั้ง ซึ่งไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของกลุ่มที่ได้ etanercept ทั้ง 2 กลุ่ม (p=0.09) และ 28% ในกลุ่มที่เคยได้รับยาหลอกในช่วง 12 สัปดาห์แรก (p>0.05)

ตารางที่ 2 แสดงผลการศึกษาประสิทธิภาพของยา etanercept, infliximab และ ustekinumab ในแต่ละการศึกษา

การศึกษา	ยาและขนาดยา	จำนวนผู้ป่วย	PASI 75(%)	สัปดาห์ที่ประเมินผล
Gottlieb et al. (2003)[1]	Etanercept 25 mg twice weekly	57	30	12
Lonardi et al. (2003)[2]	Etanercept 25 mg weekly	160	14	12
	Etanercept 25 mg twice weekly	162	34	
	Etanercept 50 mg twice weekly	164	49	
Papp et al.(2005; CONSORT)[3]	Etanercept 25 mg twice weekly	196	34	12
	Etanercept 50 mg twice weekly	194	49	
Tyring et al. (2006)[13]	Etanercept 50 mg twice weekly	311	47	12
Gottlieb et al. (2004;SPIRIT)[14]	Infliximab 3 mg/kg	99	72	10
	Infliximab 5 mg/kg	99	88	
Reich et al. (2005; EXPRESS I)[15]	Infliximab 5 mg/kg	301	80	10
Chaudhari et al. (2001)[16]	Infliximab 5 mg/kg	11	82	10
	Infliximab 10 mg/kg	11	73	
Menter et al. (2007;EXPRESS II)[17]	Infliximab 3 mg/kg	313	70	10
	Infliximab 5 mg/kg	314	76	
Leonardi et al. (2008;PHOENIX1)[18]	Ustekinumab 45 mg	255	67.1	12
	Ustekinumab 90 mg	256	66.4	
Papp et al. (2008;PHOENIX2)[19]	Ustekinumab 45 mg	409	66.7	12
	Ustekinumab 90 mg	411	75.7	

เมื่อเปรียบเทียบการให้ยาแบบต่อเนื่อง กับการให้ยาแบบชั่วคราว (ให้ยา 3 เดือนแล้วหยุด)[4] พบว่าการให้ยาแบบต่อเนื่องจะทำให้ผู้ป่วยสามารถรักษาผลการรักษาที่ดีได้ยาวนาน แต่ในกลุ่มที่ได้รับยาแบบชั่วคราวจะมีการ relapse ของโรค (physical global assessment,PGA score>2 หรือPGA scoreไม่ดีขึ้นจาก baseline) โดย mean(median) time to relapse เท่ากับ 39.6(33) วันหลังหยุดการรักษา และเมื่อให้การรักษาด้วยยา etanercept ในผู้ป่วยที่ relapse พบว่าผู้ป่วยยังสามารถการตอบสนองต่อยา etanercept โดย mean(median) time to regain responder status (PGA score $\leq$ 2หรือPGA score ดีขึ้นจาก baseline) เท่ากับ 35(29) วัน

นอกจากโรคสะเก็ดเงินแล้ว ยา etanercept ให้ผลการรักษาที่ดีในผู้ป่วยโรค psoriatic arthritis ซึ่งสามารถลดอาการเจ็บปวดที่ข้อ[5] และยังสามารถหยุดยั้งการทำลายของข้อจากภาพถ่าย X-ray ภายหลังการรักษา และฤทธิ์ของยาจะยังคงอยู่นานถึง 2 ปี[6] นอกจากนี้ยังสามารถรักษาผู้ป่วยโรค rheumatoid arthritis, ankylosing spondilitis และ juvenile idiopathic arthritis ได้ผลดีเช่นกัน

ปัจจุบันมีข้อมูลการรักษาด้วยยา etanercept ในผู้ป่วยเด็กที่เป็นสะเก็ดเงิน โดยให้ยา 0.8 mg/kg สัปดาห์ละ 1 ครั้ง (ไม่เกิน 50 mg) ฉีดใต้ผิวหนัง (subcutaneous) ทำในผู้ป่วยเด็ก 211 ราย เป็นระยะเวลา 48 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่าภายหลัง 12 สัปดาห์ ผู้ป่วยที่ได้รับยา etanercept จะบรรลุ PASI75 ได้ 57%[7] และเมื่อให้ยาต่อเนื่อง อีก 96 สัปดาห์ ผู้ป่วยยังคงตอบสนองต่อการรักษา และไม่เกิดผลข้างเคียงที่รุนแรง[8] แต่อย่างไรก็ตาม ยา etanercept ก็ยังไม่ได้รับการขึ้นทะเบียนยาเพื่อรักษาผู้ป่วยสะเก็ดเงินในเด็ก

ยา etanercept ให้ผลดีต่อผู้ป่วยแม้จะใช้เป็นยาตัวเดียวในการรักษา หรือใช้ร่วมกับยาอื่นๆ ได้แก่ methotrexate[9], acitretin[10] และ narrowband UVB[11, 12] โดยการรักษาด้วยยาหลายชนิดร่วมกันสามารถช่วยลดขนาดยาที่ต้องใช้ (etanercept, methotrexate, acitretin) แต่ยังคงได้ประสิทธิภาพที่ดีเท่ากับการให้ยาในขนาดที่สูง[9, 10]

ผลข้างเคียงจากยา etanercept ที่พบได้แก่ เกิดการติดเชื้อ และเกิดปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีดยา โดย Tyring และคณะ[20] ได้ศึกษาการให้ยา etanercept 50 mg 2 ครั้งต่อสัปดาห์ เป็นระยะเวลา 96 สัปดาห์ ผลพบว่า อัตราการเกิดผลข้างเคียง (Exposure-adjusted event rates; EARs) ในกลุ่มที่ได้ยา etanercept ไม่แตกต่างจากยาหลอก ยกเว้น การเกิดปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีดยาที่พบได้ 12.21 events ต่อ 100 paitent-years เมื่อเทียบกับยาหลอก 6.1 events ต่อ 100 paitent-years โดย EARs ของผลข้างเคียงที่ไม่ใช่โรคติดเชื้อในกลุ่มที่ได้ยา เท่ากับ158 events ต่อ 100 paitent-years และในกลุ่มยาหลอก เท่ากับ 418.8 events ต่อ 100 paitent-years ซึ่งส่วนใหญ่ผลข้างเคียงที่ไม่ใช่โรคติดเชื้อคือ ปวดศีรษะ มีเลือดออกบริเวณที่ฉีดยา ปวดข้อ และปวดหลัง ส่วนผลข้างเคียงรุนแรงที่ไม่ใช่โรคติดเชื้อ พบ EARs เท่ากับ 7.7 และ 6.1 events ต่อ 100 paitent-years ในกลุ่มที่ได้ยา etanercept และยาหลอกตามลำดับ โดยผลข้างเคียงรุนแรงที่ไม่ใช่โรคติดเชื้อที่พบบ่อยได้แก่ myocardial infarction, basal cell carcinoma และ depression สำหรับผลข้างเคียงที่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อ (EARs : 130.5 vs 103.9 events ต่อ 100 paitent-years) และการติดเชื้อรุนแรง(EARs : 1.5 vs 1.2 events ต่อ 100 paitent-years) ซึ่งไม่แตกต่างกันในกลุ่มที่ได้ยา etanercept และยาหลอก โดยการติดเชื้อที่พบบ่อยที่สุดคือ upper respiratory tract infection การติดเชื้อรุนแรง

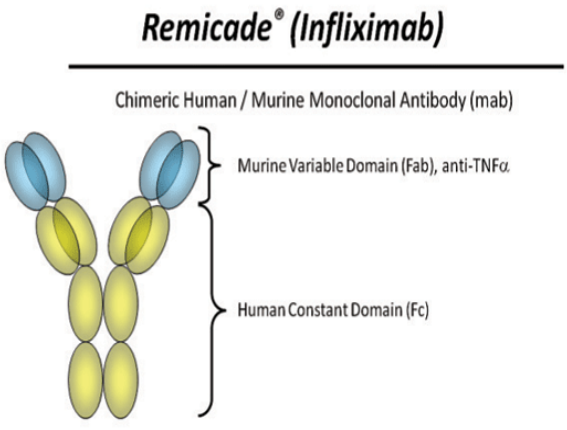
ได้แก่ cellulitis, meningitis, diverticulitis และ gastroenteritis

มีผู้ป่วยเสียชีวิต 2 ราย จาก cardiac arrest 1 ราย และ myocardial infarction1 ราย พบการเกิดมะเร็งที่ไม่ใช่ non melanoma skin cancerหรือ in situ carcinoma 9ราย เป็น breast cancer 2 ราย, tonsil cancer, B-cell chronic lymphocytic leukemia/small celllymphocytic lymphoma, colon cancer, adenocarcinoma(colon polyp), Hodgkin's lymphoma, pancreatic carcinoma, metastatic lung adenocarcinoma อย่างละ1 ราย แต่อัตราการเกิดของมะเร็งทั้งหมดไม่แตกต่างจากประชากรทั่วไป และพบ 14 non melanoma skin cancer ในผู้ป่วย 10 ราย โดย 6 ราย เป็น Basal cell carcinoma(BCC) , 3 รายเป็น Squamous cell carcinoma(SCC) และ 1 รายเป็น BCC และ SCC เมื่อเทียบกับอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งเหล่านี้ในประชากรทั่วไปพบว่า อุบัติการณ์การเกิด SCC ในผู้ป่วยที่ได้ยา etanercept สูงกว่าประชากรทั่วไปอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่การศึกษาที่ใช้ยา etanercept 5 ปีในผู้ป่วย rheumatoid arthritis ไม่พบว่าอุบัติการณ์การเกิด SCC แตกต่างจากประชากรทั่วไป[21]

เนื่องจาก etanercept เป็นยาที่ออกมาเป็นตัวแรก ปัจจุบันจึงมีข้อมูลเกี่ยวกับผลข้างเคียงและความปลอดภัยในระยะยาวมากที่สุดเมื่อเทียบกับยา biologics ตัวอื่นๆ โดยผู้ป่วยสะเก็ดเงินสามารถใช้ยาได้ต่อเนื่องถึง 3 ปี[22] โดยมีผลข้างเคียงเล็กน้อย และมีความปลอดภัยสูง

Infliximab (Remicaide®)

Infliximab หรือ Remicaide® (Centocor, Inc., Horsham, PA, จำหน่ายโดย บริษัทเชอริ่ง-พลาว จำกัด / MSD Thailand Ltd, รูปที่ 2) เป็น chimeric(mouse/human) monoclonal antibody ที่ประกอบด้วยส่วน variable region ที่มาจากหนู และส่วน human Fc molecule ของ IgG1 ซึ่งยาจะทำงานโดยการแย่งจับกับ TNF-alpha ที่อยู่บนผิวของ cell และที่อยู่ในกระแสเลือด แต่ไม่จับกับ lymphotoxin alpha (TNF-beta) ซึ่งต่างจาก etanercept



รูปที่ 2 แสดงโครงสร้างของยา infliximab

ขนาดยาที่ใช้ในโรคสะเก็ดเงิน คือ 5 mg/kg โดยให้ทางกระแสเลือดช้าๆ (intraveneous infusion) เป็นเวลาอย่างน้อย 2 ชั่วโมง โดยให้ยาที่สัปดาห์ที่ 0, 2, 6 และหลังจากนั้นอีกทุกๆ 8 สัปดาห์ ครึ่งชีวิตของยาเท่ากับประมาณ 8.5-9 วัน

ประสิทธิภาพของยา infliximab ในการรักษาผู้ป่วยสะเก็ดเงิน (plaque type) พบว่าได้ผลดี (ตารางที่ 2) โดย Gottlieb AB และคณะ[14] ได้ทำการศึกษาผู้ป่วย 249 ราย เปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา infliximab ขนาด 3 และ 5mg/kg ที่สัปดาห์ที่ 0, 2 และ 6 ณ สัปดาห์ที่ 10 พบว่ามีจำนวนผู้ป่วยที่บรรลุ PASI75 เท่ากับ 72%, 88% และ 6% ในกลุ่มที่ได้รับยา 3mg/kg, 5mg/kg และยาหลอกตามลำดับ ($p<0.05$) และทั้ง 2 กลุ่มที่ได้ยา infliximab จะเริ่มเห็นผลการรักษาที่ดีได้รวดเร็วใน 2 สัปดาห์แรก แต่หลังจาก 6 สัปดาห์เมื่อไม่มีการรักษาต่อเนื่อง ผู้ป่วยจะมีอาการแย่ลงช้าๆตามลำดับ

Reich K และคณะ (EXPRESS I)[15] ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วย 378 ราย เปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา infliximab ขนาด 5mg/kg ที่สัปดาห์ที่ 0, 2, 6 และหลังจากนั้นอีกทุกๆ 8 สัปดาห์ เทียบกับยาหลอกโดยพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา infliximab จะบรรลุ PASI75 ได้ 80% เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก 3% หลังการรักษา 10 สัปดาห์ และหลังจากรักษาต่อเนื่องพบว่าที่สัปดาห์ที่ 24 และ 50 ผู้ป่วยที่ได้รับยาจะสามารถคงสภาพการตอบสนองต่อยาได้ดี นอกจากนี้ Menter A และคณะ[17]ยังพบว่า การให้ยาแบบต่อเนื่องหลังจาก 6 สัปดาห์แรก ทำให้ผู้ป่วยรักษา PASI75 ได้ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับยาแบบไม่ต่อเนื่อง (คือได้ยาเมื่อผู้ป่วยมีอาการแย่ลงหรือเสีย PASI75)

สำหรับยา infliximab ในการรักษาผู้ป่วย psoriatic arthritis จากการศึกษาของ Antoni C และคณะ[23] รายงานผลการศึกษาในผู้ป่วย 200 ราย โดยสุ่มผู้ป่วยเพื่อได้รับยา infliximab 5mg/kg ที่สัปดาห์ที่ 0,2,6,14 และ 22 หรือยาหลอก หลังการรักษา 14 สัปดาห์พบว่าผู้ป่วยมีเปอร์เซ็นต์ที่ดีขึ้นของ American College of Rheumatology [ACR] core set measures มากกว่า 20% หรือ ACR20 เท่ากับ 58% และ 11% ในกลุ่มที่ได้รับยา infliximab และยาหลอกตามลำดับ ($p<0.05$) และในการศึกษาต่อเนื่องเป็นเวลา 2 ปี พบว่าที่สัปดาห์ที่ 96 ผู้ป่วย 62% ยังคงสามารถรักษา ACR20 ได้[24]

นอกจาก psoriasis และ psoriatic arthritis แล้ว ยา infliximabยังสามารถรักษาผู้ป่วยในโรคอื่นๆได้ผลดีเช่นกัน โดยยา infliximab ได้ขึ้นทะเบียนยาสำหรับโรคอื่นๆดังนี้ rheumatoid arthritis, crohn's disease, ankylosing spondilitis และulcerative colitis ปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลเพียงพอ เกี่ยวกับประสิทธิภาพและความปลอดภัยในผู้ป่วยเด็กที่เป็นสะเก็ดเงิน เนื่องจากไม่มีการศึกษาการใช้ยา infliximab ที่เป็น randomized control trial ขนาดใหญ่ มีเพียง case report เท่านั้น

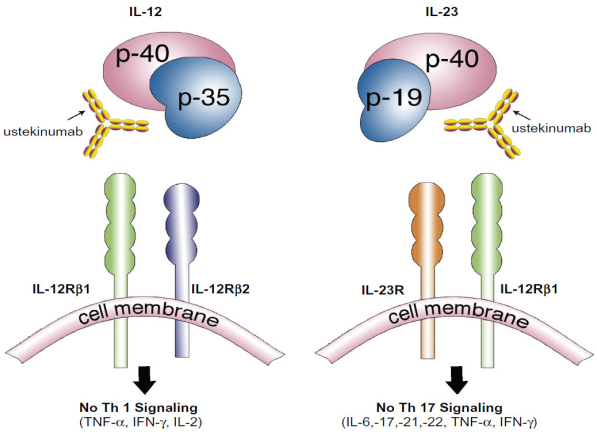
ผลข้างเคียงที่พบบ่อยคล้ายคลึงกับที่พบในผู้ป่วยที่ได้ยา anti-TNF alpha อื่นๆ ได้แก่ upper respiratory tract infection, ปวดศีรษะ, มีการเพิ่มขึ้นของ hepatic enzymes และการติดเชื้อ ผลข้างเคียงที่รุนแรงได้แก่ มะเร็ง, การติดเชื้อรุนแรง, แพ้ยา และ lupus like syndrome และยังมีรายงานการเกิด hepatitis B virus reactivation, acute liver failure, pancytopenia, optic neuritis, seizures, new onset or exacerbation ของ CNS demyelinating disorders[25]

นอกจากนี้มีรายงานว่าอุบัติการณ์ของโรควัณโรคสูงขึ้นในผู้ป่วย rheumatoid arthritis, spondylarthritides,

inflammatory colitis, psoriasis, Behçet's disease ที่ได้รับ infliximab (n = 36), adalimumab (n = 28), and etanercept (n = 5) โดย standardized incidence ratio (SIR) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ยา infliximab และ adalimumab สูงกว่าในผู้ป่วยที่ได้รับ etanercept (SIR 18.6 [95% CI 13.4-25.8] ,SIR 29.3 [95% CI 20.3-42.4] และSIR 1.8 [95% CI 0.7-4.3] ตามลำดับ)[26]

Ustekinumab (Stelara®)

Ustekinumab หรือ Stelara® เป็น human monoclonal antibody ออกฤทธิ์ที่โปรตีนที่ชื่อว่า P40 (รูปที่ 3) ซึ่งเป็นโปรตีนที่พบใน IL-12 และ IL-23 โดยที่ IL-12 และ IL-23 นั้นมีความสำคัญในการกระตุ้น inflammatory cytokine ที่มีส่วนสำคัญต่อขบวนการเกิดโรคสะเก็ดเงิน ปัจจุบันยา ustekinumab มีรายงานว่ามีประสิทธิผลต่อผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินระดับปานกลางถึงรุนแรง และได้รับการขึ้นทะเบียนโดย FDA ที่ประเทศสหรัฐอเมริกา เมื่อเดือนตุลาคม พ.ศ. 2552 และที่ยุโรปเมื่อเดือนมกราคม พ.ศ. 2552 สำหรับผู้ป่วยสะเก็ดเงินระดับปานกลางถึงรุนแรงชนิด plaque type และได้รับการขึ้นทะเบียนกับองค์การอาหารและยาในประเทศไทย เมื่อ กุมภาพันธ์ พศ. 2554



รูปที่ 3 แสดงตำแหน่งที่ออกฤทธิ์ของยา ustekinumab [27]

ขนาดยาที่ใช้คือ 45 mg (ถ้าผู้ป่วยน้ำหนัก < 100 kg) หรือ 90 mg (น้ำหนัก >100 kg) ฉีดเข้าชั้นไขมันใต้ผิวหนัง ที่สัปดาห์ 0, 4 และหลังจากนั้นอีกทุกๆ 12 สัปดาห์

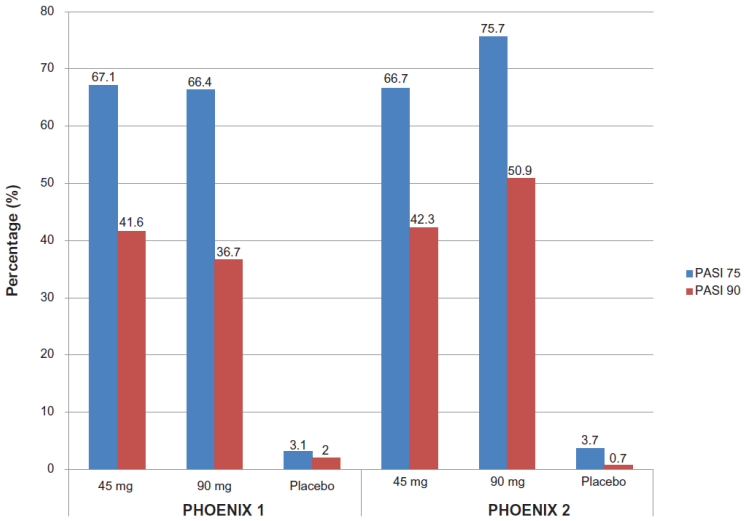
ประสิทธิภาพของยา ustekinumab ใน PHOENIX 1[18] (ตารางที่2) ซึ่งทำการศึกษาทั้งหมด 72 สัปดาห์ รวมผู้ป่วยทั้งหมด 766 คน พบว่าผลการวิจัยในระยะแรกที่สัปดาห์ที่ 12 ผู้ป่วยบรรลุ PASI75 เท่ากับ 67.1%, 66.4% และ3.1% ในกลุ่มที่ได้รับยา ustekinumab ขนาด 45 mg, 90mg และยาหลอก ($p<0.05$)(ดังรูปที่ 4) โดยเริ่มเห็นผลการรักษาเร็วที่สัปดาห์ที่ 2 (กลุ่มที่ได้ยาบรรลุPASI50 มากกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ) และสัปดาห์ที่ 4 (กลุ่มที่ได้ยาบรรลุ PASI75 มากกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ) โดยประสิทธิผลของยาจะเพิ่มมากขึ้นเรื่อยๆ และได้ประสิทธิภาพสูงสุดที่สัปดาห์ที่ 24 (ได้ PASI75 เท่ากับ 76.1% ในกลุ่มได้ยา 45

mg และ85%ในกลุ่มได้ยา 90mg) และยังคงประสิทธิภาพได้จนถึงสัปดาห์ที่ 40

ณ สัปดาห์ที่ 40 ผู้ป่วยในกลุ่มที่เริ่มการศึกษาด้วยยา ustekinumab และตอบสนองต่อยาดี(บรรลุ PASI75)ที่สัปดาห์ที่ 28 และ 40 จะถูกสุ่มให้ได้รับยาขนาดเดิมต่อเนื่อง หรือได้รับยาหลอก(ถอนการรักษา) ผลพบว่าในกลุ่มที่ได้รับยาต่อเนื่อง สามารถรักษา PASI75 ได้มากกว่ากลุ่มที่ถอนการรักษา (ตาราง 3) โดยในกลุ่มที่ถอนการรักษา PASI เริ่มลดลงที่สัปดาห์ที่ 44 และลดลงเร็วที่สัปดาห์ที่ 52 และลดลงเรื่อยๆจนถึงสัปดาห์ที่ 64 (ณ สัปดาห์ที่ 40 PASI ดีขึ้น 96% และลดลงเหลือ 40% ณ สัปดาห์ที่ 64) หลังจากนั้นไม่สามารถประเมินผลได้แม่นยำเนื่องจาก มีการให้การรักษาเข้าไปอีกครั้งในผู้ป่วยประมาณครึ่งหนึ่ง ระยะเวลาเฉลี่ยที่ผู้ป่วยสามารถรักษา PASI75 ได้หลังจากถอนการรักษา คือ 15 สัปดาห์ นอกจากนี้มีผู้ป่วย 195 คนได้รับการรักษาด้วย ustekinumab อีกครั้ง หลังการรักษา 12 สัปดาห์ 167 (85.6%) คน PASI ดีขึ้นมากกว่า 75%

อีกการศึกษาคือการศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาใน PHOENIX 2[19] ซึ่งทำการศึกษาทั้งหมด 52 สัปดาห์ มีผู้ป่วยสะเก็ดเงินชนิด plaque type ที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 1230 ราย ซึ่งผลการวิจัยสอดคล้องกับที่พบในการศึกษา PHOENIX 1 คือ ณ สัปดาห์ที่ 12 ผู้ป่วยบรรลุ PASI75 เท่ากับ 66.7%, 75.7% และ3.7% ในกลุ่มที่ได้รับยา ustekinumab ขนาด 45 mg, 90mg และยาหลอก ($p<0.05$)(ดังรูปที่ 4)

ณ สัปดาห์ที่ 28 ผู้ป่วยในกลุ่มที่เริ่มรักษาด้วยยา ustekinumab และตอบสนองต่อยาระดับปานกลาง(บรรลุ PASI50 แต่ไม่บรรลุ PASI75) จะถูกสุ่มให้ได้รับยาขนาดเดิมต่อเนื่องทุก 12 สัปดาห์ หรือปรับยาเป็นทุก 8 สัปดาห์ ผลพบว่าการตอบสนองต่อยาไม่แตกต่างกันในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 45 mg แต่ในผู้ป่วยที่ได้รับยา 90 mg พบว่าการเพิ่มความถี่ในการให้ยา เป็นทุก 8 สัปดาห์ ทำให้ร้อยละของผู้ป่วยที่บรรลุ PASI75 มากกว่ากลุ่มที่ได้ยาทุก 12 สัปดาห์ (68.8% และ 33.3% ตามลำดับ ณ สัปดาห์ที่ 52) นอกจากนี้การเพิ่มความถี่ในการให้ยา ทำให้ระดับยาในเลือด (trough level) ของผู้ป่วยกลุ่มที่ตอบสนองต่อยาระดับปานกลางสูงขึ้น (ค่าเฉลี่ยเท่ากับ 0.14 ug/ml กับ 0.70 ug/ml กลุ่มที่ได้ยา 45 mg และ 0.34 ug/ml กับ 1.45 ug/ml ในกลุ่มที่ได้ยา 90mg ณ สัปดาห์ที่ 28 และ 52 ตามลำดับ) ซึ่งอาจกล่าวได้ว่าระดับของยาในเลือดน่าจะมีความสัมพันธ์ต่อการตอบสนองของผู้ป่วย แต่อาจมีปัจจัยอื่นที่มีส่วนเกี่ยวข้อง เนื่องจากผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม 45 mg หลังจากเพิ่มความถี่ในการให้ยาเป็นทุก 8 สัปดาห์ ระดับยาในเลือดสูงขึ้นแต่การตอบสนองต่อยาไม่มีความแตกต่างกับผู้ป่วยที่ได้ยาทุก 12 สัปดาห์



รูปที่ 4 แสดงประสิทธิภาพของยา ustekinumab เมื่อเทียบกับยาหลอกในการศึกษา PHOENIX 1และ PHOENIX2 ที่สัปดาห์ที่ 12[27]

ตารางที่ 3 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่บรรลุ PASI75 ในกลุ่มที่ได้รับยาต่อเนื่องหรือถอนการรักษา ที่สัปดาห์ที่ 40-76

PASI 75	ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาต่อเนื่อง	ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาหลอก(ถอนการรักษา)
บรรลุ PASI 75 ณ สัปดาห์ที่ 52	89%	63%
บรรลุ PASI 75 ณ สัปดาห์ที่ 76	84%	19%

ปัจจุบันการศึกษาประสิทธิภาพของยา ustekinumab กับข้ออักเสบสะเก็ดเงิน ยังอยู่ใน phase 2[28] โดยการศึกษานี้มีผู้ป่วยข้ออักเสบสะเก็ดเงินทั้งหมด 146 คน 76 คน ได้รับยา ustekinumab 90 หรือ 63 mg เข้าชั้นไขมันใต้ผิวหนัง 1 ครั้งต่อสัปดาห์ เป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก ผลพบว่า ณ สัปดาห์ที่ 12 ผู้ป่วยบรรลุ ACR20 เท่ากับ 42% ในกลุ่มที่ได้ยาและ 14%ในกลุ่มที่ได้ยาหลอก ($p<0.0002$) โดยสรุป ยา ustekinumab ช่วยลดอาการและอาการแสดงของข้ออักเสบสะเก็ดเงินและยังช่วยลดผื่นผิวหนังเมื่อเทียบกับยาหลอก แต่การศึกษานี้มีข้อจำกัดอยู่หลายประการ และต้องการหลักฐานสนับสนุนจากการศึกษาที่มีผู้ป่วยมากกว่านี้ และระยะเวลาทำการศึกษาที่ยาวนานขึ้น

ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา ustekinumab ในผู้ป่วยเด็กที่เป็นสะเก็ดเงิน รวมถึงโรคจากระบบภูมิคุ้มกันอื่นๆด้วย

ผลข้างเคียงจากยา ustekinumab มักไม่มีอาการรุนแรง และไม่จำเป็นต้องปรับเปลี่ยนการรักษา ผลข้างเคียงที่พบบ่อย คือ การติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบน จมูกและคอหอยอักเสบ ปวดศีรษะและปวดข้อ โดยอัตราการติดเชื้อและผลข้างเคียงที่ทำให้ต้องหยุดการรักษาไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้ยาและกลุ่มที่ได้ยาหลอก ผลข้างเคียง

รุนแรงที่พบคือ ติดเชื้อรุนแรง (cellulitisที่ขา 2 ข้าง, herpes zoster) โรคเส้นเลือดหัวใจตีบ, มะเร็งลำไส้ใหญ่, มะเร็งต่อมลูกหมาก, มะเร็งต่อมไทรอยด์, non melanoma skin cancer แต่เนื่องจากยา ustekinumab เป็นยาใหม่จึงมีการศึกษาด้านความปลอดภัยนานเพียง 14 เดือน ปัจจุบันจึงยังไม่มีข้อมูลด้านความปลอดภัยในระยะยาวของยา ustekinumab

ตารางที่ 4 การเปรียบเทียบยา 3 ชนิด

	Etanercept	**Infliximab**	**Ustekinumab**
การออกฤทธิ์	Soluble TNF receptor fusion protein แย่งจับกับ TNF-alpha	anti TNF- alpha monoclonal antibody	Monoclonal antibody ต่อ IL-12 และ IL-23
ส่วนผสมในยา	100% มาจากคน	75% มาจากคน 25% มาจากหนู	100% มาจากคน
Year of US. FDA approval Plaque psoriasis Psoriasis Arthritis	 2004 2002	 2006 2004	 2009 No
ขนาดยา	25-100 mg สัปดาห์ละ 2 ครั้ง โดยฉีดใต้ผิวหนัง (subcutaneous)	คือ 5 mg/kg โดยให้ทางกระแสเลือดช้าๆ (intraveneous infusion) > 2 ชั่วโมง โดยให้ยาที่สัปดาห์ที่ 0, 2, 6 และหลังจากนั้นอีกทุกๆ 8 สัปดาห์	45 mg (ถ้าผู้ป่วยน้ำหนัก < 100 kg) หรือ 90 mg (น้ำหนัก >100 kg) ฉีดเข้าชั้นไขมันใต้ผิวหนัง ที่สัปดาห์ 0, 4 และหลังจากนั้นอีกทุกๆ 12 สัปดาห์
Pediatric used	FDA approved in juvenile RA,1999	FDA approved in pediatric Crohn's disease,2006	No data
Efficacy in plaque type psoriasis	good	good	good
Efficacy in psoriatic arthritis	good (short term data)	good (short term data)	Limited data
Cost [A]	25 mg = 5,423 บาท 50 mg = 10,784 บาท	100 mg =30,363 บาท	45 mg [B] = 109,568 บาท
ข้อดี	Long term safety data มาก ส่วนประกอบมาจากคนทั้งหมด	ประสิทธิภาพสูง ออกฤทธิ์เร็ว การให้ยาสะดวก ให้ทุกๆ 8 สัปดาห์	ประสิทธิภาพสูงส่วนประกอบมาจากคนทั้งหมด
ข้อเสีย	ผู้ป่วยต้องฉีดยาบ่อย	ต้องให้ยา infusion intraveneous มากกว่า 60 นาที มีส่วนผสมจากสัตว์ทำให้เกิด neutrilized antibody	เป็นยาใหม่ มีข้อมูลด้านความปลอดภัยระยะยาวน้อย

A = ราคายาอ้างอิงจากราคาขาย ที่โรงพยาบาลรามาธิบดี ณ วันที่ 2 กรกฎาคม 2555

B = เนื่องจากยายังไม่เข้าโรงพยาบาลรามาธิบดี จึงอ้างอิงราคาขายจากบริษัทให้โรงพยาบาล

สรุป

Biologics เป็นยาที่มีประสิทธิภาพดีต่อผู้ป่วยสะเก็ดเงินขั้นปานกลางถึงรุนแรง ชนิด plaque type เนื่องจากออกฤทธิ์ที่พยาธิกำเนิดของโรคสะเก็ดเงิน การบริหารยาทำได้ง่าย ผู้ป่วยสามารถใช้ยาได้ต่อเนื่อง แต่การเลือกใช้ยาแต่ละตัวควรเลือกให้เหมาะสมแก่ผู้ป่วยโดยพิจารณาเป็นรายๆไป ร่วมกับผลดีและผลเสียที่อาจจะเกิดขึ้น แม้ว่าผลข้างเคียงที่พบมักไม่รุนแรง แต่เนื่องจาก biologiccs ลดความสามารถของภูมิต้านทานต่อเชื้อโรค จึงมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ และยังมีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็ง แต่อย่างไรก็ตามเนื่องจากยาเหล่านี้เป็นยาที่ใหม่ อาจต้องคำนึงถึงความปลอดภัยและผลข้างเคียงของยาในระยะยาว ที่ยังต้องการข้อมูลจากการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคต นอกจากนี้ราคายาค่อนข้างสูง จึงควรพิจารณาด้านความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ร่วมด้วย

References

1. Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe N, et al. A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. Arch Dermatol 2003;139:1627-32; discussion 32.
2. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. N Engl J Med 2003;349:2014-22.
3. Papp KA, Tyring S, Lahfa M, et al. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. Br J Dermatol 2005;152:1304-12.
4. Moore A, Gordon KB, Kang S, et al. A randomized, open-label trial of continuous versus interrupted etanercept therapy in the treatment of psoriasis. J Am Acad Dermatol 2007;56:598-603.
5. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. Arthritis Rheum 2004;50:2264-72.
6. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, et al. Continued inhibition of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis following 2 years of treatment with etanercept. J Rheumatol 2006;33:712-21.
7. Paller AS, Siegfried EC, Langley RG, et al. Etanercept treatment for children and adolescents with plaque psoriasis. N Engl J Med 2008;358:241-51.
8. Paller AS, Siegfried EC, Eichenfield LF, et al. Long-term etanercept in pediatric patients with plaque psoriasis. J Am Acad Dermatol 2010;63:762-8.
9. Zachariae C, Mork NJ, Reunala T, et al. The combination of etanercept and methotrexate increases the effectiveness of treatment in active psoriasis despite inadequate effect of methotrexate therapy. Acta Derm Venereol 2008;88:495-501.
10. Gisondi P, Del Giglio M, Cotena C, Girolomoni G. Combining etanercept and acitretin in the therapy of chronic plaque psoriasis: a 24-week, randomized, controlled, investigator-blinded pilot trial. Br J Dermatol 2008;158:1345-9.
11. Kircik L, Bagel J, Korman N, et al. Utilization of narrow-band ultraviolet light B therapy and etanercept for the treatment of psoriasis (UNITE): efficacy, safety, and patient-reported outcomes. J Drugs Dermatol 2008;7:245-53.
12. Wolf P, Hofer A, Legat FJ, et al. Treatment with 311-nm ultraviolet B accelerates and improves the clearance of psoriatic lesions in patients treated with etanercept. Br J Dermatol 2009;160:186-9.
13. Tyring S, Gottlieb A, Papp K, et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. Lancet 2006;367:29-35.
14. Gottlieb AB, Evans R, Li S, et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Am Acad Dermatol 2004;51:534-42.
15. Reich K, Nestle FO, Papp K, et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. Lancet 2005;366:1367-74.
16. Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD, Dooley LT, Baker DG, Gottlieb AB. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. Lancet 2001;357:1842-7.
17. Menter A, Feldman SR, Weinstein GD, et al. A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. J Am Acad Dermatol 2007;56:31 e1-15.
18. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). Lancet 2008;371:1665-74.
19. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). Lancet 2008;371:1675-84.
20. Tyring S, Gordon KB, Poulin Y, et al. Long-term safety and efficacy of 50 mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis. Arch Dermatol 2007;143:719-26.
21. Lebwohl M, Blum R, Berkowitz E, et al. No evidence for increased risk of cutaneous squamous cell carcinoma in patients with rheumatoid arthritis receiving etanercept for up to 5 years. Arch Dermatol 2005;141:861-4.
22. Driessen RJ, Boezeman JB, van de Kerkhof PC, de Jong EM. Three-year registry data on biological treatment for psoriasis: the influence of patient characteristics on treatment outcome. Br J Dermatol 2009;160:670-5.
23. Antoni C, Krueger GG, de Vlam K, et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. Ann Rheum Dis 2005;64:1150-7.

24. Antoni CE, Kavanaugh A, van der Heijde D, et al. Two-year efficacy and safety of infliximab treatment in patients with active psoriatic arthritis: findings of the Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT). J Rheumatol 2008;35:869-76.
25. Brimhall AK, King LN, Licciardone JC, Jacobe H, Menter A. Safety and efficacy of alefacept, efalizumab, etanercept and infliximab in treating moderate to severe plaque psoriasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Br J Dermatol 2008;159:274-85.
26. Tubach F, Salmon D, Ravaud P, et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. Arthritis Rheum 2009;60:1884-94.
27. Koutruba N, Emer J, Lebwohl M. Review of ustekinumab, an interleukin-12 and interleukin-23 inhibitor used for the treatment of plaque psoriasis. Ther Clin Risk Manag 2010;6:123-41.
28. Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A, et al. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. Lancet 2009;373:633-40.