

Edyta Tyc-Zdrojewska,
Aleksandra Kaszuba,
Iwonna Michalak,
Andrzej Kaszuba

Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej
i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego
w Łodzi

Preparaty biologiczne w terapii łuszczycy — doświadczenia własne

Biological agents in therapy of psoriasis — own experience

STRESZCZENIE

Łuszczycą jest przewlekłą, zapalną i nawrotową dermatozą o złożonej patogenezie, która może prowadzić do zajęcia stawów i inwalidztwa chorego. Na jej przebieg mają wpływ czynniki genetyczne oraz uwarunkowania środowiskowe. W patogenezie łuszczycy bardzo istotną rolę odgrywają pobudzone limfocyty T, keratynocyty oraz inne komórki naskórka i skóry właściwej produkujące cytokiny prozapalne (IL-2, IL-6, TNF- α) odpowiedzialne za rozwój zmian skórnych i stawowych. Wielu pacjentów, ze względu na ciężki i długotrwały przebieg choroby, wymaga leczenia ogólnego. Dotychczas stosowane leki ogólne ze względu na liczne działania niepożądane, bądź przeciwwskazania, nie mogą być przepisywane wielu chorym. Nową metodą leczenia umiarkowanej i ciężkiej łuszczycy zwykłej oraz stawowej są preparaty biologiczne, które wpływają korzystnie na procesy immunologiczne, blokując działanie wybranych cytokin.

Celem niniejszej pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leków biologicznych: adalimumabu, efalizumabu, etanerceptu oraz infliximabu u pacjentów z łuszczycą zwykłą o umiarkowanym i ciężkim przebiegu oraz z łuszczycą stawową.

Badania dotyczyły 45 chorych leczonych w latach 2007–2009 preparatami biologicznymi w Klinice Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej UM w Łodzi. Czterech chorych było leczonych adalimumabem, 12 efalizumabem, 20 etanerceptem oraz 9 chorych infliximabem. Stopień nasilenia zmian skórnych oceniano za pomocą wskaźników: PASI i BSA przed leczeniem oraz po 3 i 6 miesiącach leczenia.

U większości chorych — 24 (53,3%) po 12 tygodniach terapii zaobserwowano wyraźną poprawę stanu miejscowego, w przypadku łuszczycy stawowej także znaczne zmniejszenie dolegliwości bólowych. Objawy niepożądane w trakcie leczenia występowały rzadko, w 2 przypadkach miały one charakter infekcji bakteryjnych o łagodnym przebiegu. U jednej chorej po zastosowaniu infliximabu wystąpiła pokrzywka. Pozostali chorzy zgłaszali bóle głowy lub bóle mięśniowe o łagodnym nasileniu.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Andrzej Kaszuba
Klinika Dermatologii,
Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej
UM w Łodzi
ul. Kniaziewiczza 1/5, 91–347 Łódź

Wyniki terapii wskazują, że leki biologiczne są dobrą alternatywą dla dotychczas stosowanych metod leczenia umiarkowanych i ciężkich postaci łuszczycy zwykłej oraz łuszczycy stawowej. W przebiegu terapii biologicznych rzadko obserwowano działania niepożądane, a tolerancja leczenia była bardzo dobra.

Forum Medycyny Rodzinnej 2009, tom 3, nr 6, 468–479

słowa kluczowe: leki biologiczne, łuszczycy zwykła, łuszczycy stawowa

ABSTRACT

Psoriasis is a common, recurrent disease with complicated aetiology. Genetic features and environmental agents have influence on course of disease. In pathogenesis of psoriasis very important role have activated T-lymphocytes, keratinocytes and different epidermis and dermis cells, which produce many cytokines (IL-2, IL-6, TNF- α) and which are course of development of skin lesions. Many patients suffer from severe form of psoriasis and require system therapy with cyclosporine, acitretin or methotrexate. These drugs have many adverse effects and therefore can't be treated all patients in this way. A new method of treatment for moderate and severe form of psoriasis are biological agents which regulate immunological reactions.

In this presentation were shown results of treatment with adalimumab, efalizumab, etanercept and infliximab of patients with moderate and severe psoriasis and psoriatic arthritis.

The study includes 45 patients who have been treated for 1,5 years with biological agents in Dermatology, Paediatric and Oncologic Dermatology Clinic of the Medical University in Lodz. In this group: 4 patients have been administered adalimumab, 12 patients — efalizumab, 20 patients — etanercept and 9 patients — infliximab. Intensification of skin lesions is assessed with PASI score and BSA before treatment and then 3 and 6 months after.

In most cases — 24 (53,3%) after 12 weeks of treatment we noticed evident improvement of skin condition and in case psoriatic arthritis we observed decrease in arthralgia. The adverse effects occurred very rarely during the treatment and in 2 cases mild bacterial like infections. One woman developed urticaria after using the infliximab.

Our results indicate that biological agents are an efficient method for moderate to severe psoriasis and psoriatic arthritis. We observe adverse effects during the therapy very rarely and patients usually tolerate the treatment very well.

Forum Medycyny Rodzinnej 2009, vol. 3, no 6, 468–479

key words: biological agents, psoriasis vulgaris, psoriatic arthritis

WSTĘP

Łuszczycy jest zapalną chorobą skóry o przewlekłym nawrotowym przebiegu. Jej średnia częstość występowania w populacji jest oceniana na 1,5–2,8%. Choroba występuje z równą częstością u kobiet i mężczyzn, niezależnie od wieku [1]. Nasilenie zmian skór-

nych i przebieg łuszczycy mogą być bardzo różne i zależą w dużym stopniu od wpływu czynników środowiskowych. U około 25% chorych na łuszczycę występuje zajęcie stawów. Łuszczycowe zapalenie stawów dotyczy w równym stopniu kobiet i mężczyzn z wyjątkiem postaci osiowej dotyczącej sta-



**Stwierdzono istotnie
częstsze występowanie
zespołu metabolicznego
u pacjentów po 40. roku
życia chorych na
łuszczycę**

wów kręgosłupa, na którą kobiety chorują 3-krotnie częściej.

Przebieg łuszczycowego zapalenia stawów może być różny, od łagodnych zmian skórnych i stawowych, po rozległe zmiany skórne z towarzyszącym zajęciem stawów, istotnie upośledzające i pogarszające jakość życia i potencjalnie przyspieszające zgon [2]. W przebiegu łuszczycowego zapalenia stawów u 80% chorych pojawiają się zmiany łuszczycowe w obrębie paznokci, czyli zdecydowanie częściej niż u pacjentów wyłącznie ze zmianami skórnymi [3].

Wyniki licznych badań eksperymentalnych oraz obserwacje kliniczne wskazują, że jest to choroba o podłożu immunologicznym. W immunopatogenezie łuszczycy bierze udział wiele populacji komórek. Najważniejszymi z nich są limfocyty Th1, które powstają pod wpływem interleukiny 12 (IL-12) z limfocytów Th0 CD4+. W procesie tym bierze udział również interferon gamma (INF- γ). Limfocyty Th1 wydzielają wiele cytokin prozapalnych, do których należą: INF- γ , czynnik martwicy nowotworów alfa (TNF- α), TNF- β , IL-2, IL-3, IL-22, IL-26, a także czynnik wzrostu GM-CSF. Prowadzi to do aktywacji innych komórek immunologicznych, takich jak monocyty/makrofagi, komórki dendrytyczne, granulocyty wielojądrowe oraz komórki NK, ich migracji do skóry oraz produkcji wielu kolejnych cytokin działających prozapalnie, takich jak: IL-1, IL-6, IL-12, TNF- α . Ponadto na skutek działania INF- γ i IL-22 produkowanych przez limfocyty o profilu Th1 dochodzi do przyspieszonej proliferacji keratynocytów oraz nieprawidłowego ich dojrzewania [4–7].

Liczne cytokiny prozapalne wydzielane w przebiegu łuszczycy oddziałują nie tylko na skórę, ale również na inne tkanki i narządy. Łuszczycyca może współistnieć z wieloma schorzeniami układowymi, w tym z zespołem metabolicznym. Jest on definiowany jako współistnienie otyłości typu brzuszego, dyslipidemii, nadciśnienia i nietolerancji gluko-

zy (cukrzycy). Zespół metaboliczny jest czynnikiem ryzyka rozwoju choroby niedokrwiennej serca, udaru oraz nowotworów jelita grubego. Stwierdzono istotnie częstsze występowanie zespołu metabolicznego u pacjentów po 40. roku życia chorych na łuszczycę. Częstość ta koreluje z czasem trwania łuszczycy [8–10]. Stąd coraz częściej łuszczycę uważa się za chorobę ogólnoustrojową i poszukuje się nowych metod jej leczenia. Nową grupą leków opartą na immunologicznych podstawach patogenezy łuszczycy są preparaty biologiczne. Z uwagi na wysoką skuteczność i dość duży profil bezpieczeństwa leki te są coraz szerzej stosowane w terapii ciężkich postaci łuszczycy.

Ze względu na budowę wyróżniamy: przeciwciała monoklonalne, białka fuzyjne i rekombinowane białka ludzkie. Mechanizm działania tych preparatów opiera się na naśladowaniu funkcji naturalnych białek występujących w organizmie [11] i z tego względu preparaty biologiczne dzieli się na:

- leki działające docelowo na cytokiny:
 - inhibitory TNF- α — adalimumab, etanercept, infliksimab,
 - inhibitor IL-12, IL-23 — ustekinumab;
- leki hamujące proliferację limfocytów T — alefacept;
- leki zmniejszające aktywację i migrację limfocytów T — sefalizumab.

Wskazania do zastosowania leków biologicznych stanowią [12]:

- ciężkie postaci łuszczycy (PASI, BSA, DLQI powyżej 10), trwające powyżej 6 miesięcy;
- postaci choroby odporne na dotychczas stosowane leki (metotreksat, cyklosporyna, PUVA, retinoidy), z krótkimi i niepełnymi remisjami;
- nietolerancja dotychczas stosowanych leków (metotreksat, cyklosporyna, PUVA, retinoidy) lub rozwój klinicznie istotnych działań niepożądanych;
- współistniejące choroby, będące przeciwwskazaniem do leczenia systemowe-

Tabela 1

Charakterystyka preparatów biologicznych

Nazwa leku	Adalimumab	Efalizumab	Etanercept	Infliximab	Ustekinumab
Struktura leku	Rekombinowane ludzkie przeciwciało monoklonalne klasy IgG1	Rekombinowane, humanizowane przeciwciało monoklonalne IgG1	Białko fuzyjne dimeryczne, połączenie TNFR2/p75 z Fc IgG1	Chimeryczne ludzko-mysie przeciwciało monoklonalne IgG1	Ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG1
Mechanizm działania	Inhibitor TNF- α poprzez interakcję z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórek	Wiąże się z CD11a (podjed. LFA1) na powierzchni limfocytów, hamuje wiązanie LFA1 do ICAM1	Kompetycyjnie hamuje wiązanie TNF- α, β z receptorami komórkowymi	Wiąże rozpuszczalną i transbłonową formę TNF- α	Hamuje aktywność IL-12, IL-23 przez wiązanie się z ich podjednostką p-40
Sposób podania	Podskórnie	Podskórnie	Podskórnie	Dożylnie	Podskórnie
Dawkowanie	Łuszczycza zwykła: 80 mg po tygodniu 40 mg, nast. 40 mg co 2 tygodnie Łuszczycowe zapalenie stawów: 40 mg co 2 tygodnie	Pierwsza dawka 0,7 mg/kg mc., po tygodniu 1,0 mg./kg. m.c. co tydzień	25 mg — 2 x w tygodniu 50 mg — 2 x w tygodniu 50 mg — 2 x w tyg. → → 25 mg 2 x w tygodniu 50 mg — 1 x w tygodniu	3–5 mg/kg mc. w tygodniach 0–2–6, następnie co 8 tygodni	45 mg w tygodniach 0–4, następnie co 12 tygodni
Wskazania dermatologiczne	Łuszczycza zwykła Łuszczycowe zapalenie stawów	Łuszczycza zwykła	Łuszczycza zwykła Łuszczycowe zapalenie stawów	Łuszczycza zwykła Łuszczycowe zapalenie stawów	Łuszczycza zwykła

go (metotreksat, cyklosporyna, PUVA, retinoidy).

Szczegółową charakterystykę stosowanych leków biologicznych przedstawiono w tabeli 1.

CEL PRACY

Celem pracy było przedstawienie doświadczeń własnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa preparatów biologicznych (etanercept, infliximab, adalimumab oraz efalizumab) u chorych na łuszczycę zwykłą o umiarkowanym i ciężkim przebiegu oraz na łuszczycę stawową.

MATERIAŁ I METODY

Leczeniem objęto 45 pacjentów hospitalizowanych w Klinice Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej z powodu umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy zwykłej oraz łuszczycy stawowej. Do leczenia kwalifikowano chorych, którzy:

- nie reagowali na dotychczas stosowaną terapię ogólną (metotreksat, cyklosporyna, retinoidy, PUVA);

- wykazywali objawy nietolerancji lub występowały u nich działania niepożądane po dotychczasowym leczeniu ogólnym (metotreksat, cyklosporyna, retinoidy, PUVA);

- mieli przeciwwskazania do terapii ogólnej (metotreksat, cyklosporyna, retinoidy, PUVA).

U wszystkich chorych zakwalifikowanych do leczenia biologicznego przeprowadzono dokładny wywiad, ogólne badanie przedmiotowe i dermatologiczne oraz zgodnie z wytycznymi dotyczącymi monitorowania terapii biologicznych następujące badania dodatkowe: morfologię krwi (liczba płytek), badania biochemiczne krwi (Alat, Aspat, GGTP, bilirubina, mocznik, kreatynina), badanie ogólne moczu, OB, CRP, przeciwciała przeciwjądrowe (ANA), RTG klatki piersiowej. Aby wykluczyć czynne ogniska zakaźne wykonywano badanie przeciwciał anty-HBs, anty-HCV, próbę tuberkulinową oraz badanie w kierunku HIV. Stan kliniczny skóry oceniano przed, w trakcie i po za-

kończeniu terapii przy użyciu następujących wskaźników:

- PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*)
 - aktywność i rozległość zmian chorobowych;
- BSA (*body surface area*) — powierzchnia skór zmienionej chorobowo.

Łuszczycę stawową rozpoznawano na podstawie klasyfikacji *CLASsification criteria for Psoriatic ARthritis* (CASPAR) [13].

Podstawowym kryterium według tej skali jest obecność zapalnej choroby układu stawowo-mięśniowego (stawy, kręgosłup, przyczepy ścięgna) i co najmniej 3 z wymienionych objawów:

- łuszczyca skóry lub skóry owłosionej głowy w dniu badania stwierdzona przez specjalistę (2 pkt):
 - łuszczyca w wywiadzie lub dokumentacji specjalistycznej (1 pkt),
 - łuszczyca u krewnego pierwszego lub drugiego stopnia w wywiadzie rodzinnym (1 pkt);
- zmiany na paznokciach — typowa dystrofia łuszczycowa paznokci, obejmująca oddzielanie się paznokcia od łożyska (*onycholysis*), tworzenie dołków i nadmierne rogowacenie stwierdzone w badaniu przedmiotowym (1 pkt),
- ujemny wynik na obecność czynnika reumatoidalnego zgodnie z zakresem referencyjnym miejscowego laboratorium

(każdą metodą z wyjątkiem testu lateksowego; metodami z wyboru są ELISA lub nefelometria) (1 pkt);

- zapalenie palców (*dactylitis*):
 - obrzęk całego palca stwierdzony w badaniu przedmiotowym,
 - zapalenie palców w wywiadzie odnotowane w dokumentacji specjalistycznej (1 pkt);
- radiologiczne potwierdzone kościotwórczenie okołostawowe:
 - kostnienie w okolicy krawędzi stawowych (ale z wykluczeniem tworzenia osteofitów) na przeglądowych zdjęciach RTG rąk lub stóp (1 pkt).

Pacjenci zakwalifikowani do terapii biologicznej pierwszą dawkę leku każdorazowo otrzymywali w szpitalu. Wówczas też byli informowani o sposobie podawania i przechowywania leku, co pozwalało na kontynuowanie leczenia warunkach domowych.

Etanercept był stosowany w dawce 50 mg 1 × w tygodniu podskórnie.

Infliximab stosowano we wlewach dożylnych trwających około 2–3 godzin w dawce 3–5 mg/kg mc. w 0., 2., 6. tygodniu, a następnie co 8 tygodni. Przed rozpoczęciem podawania leku u każdego chorego przeprowadzono badanie przedmiotowe oraz pomiar ciśnienia tętniczego. Aby zmniejszyć ryzyko działań niepożądanych związanych z zasto-

Tabela 2

Charakterystyka chorych leczonych preparatami biologicznymi

Rodzaj leku	Płeć	n	Wiek (lata) (x ± SD)	Rozpoznanie (liczba chorych)	Czas trwania choroby (lata) (x ± SD)
Etanercept	K	12	50,65 ± 13,19	Łuszczyca stawowa	6
	M	8		Łuszczyca zwykła	14
Infliximab	K	5	56,11 ± 9,79	Łuszczyca stawowa	6
	M	4		Łuszczyca zwykła	3
Adalimumab	K	0	27,25 ± 5,56	Łuszczyca stawowa	2
	M	4		Łuszczyca zwykła	2
Efalizumab	K	5	48,83 ± 11,04	Łuszczyca stawowa	—
	M	7		Łuszczyca zwykła	12

sowaniem infliximabu, przed rozpoczęciem wlewu stosowano następujące leki:

- Clemastinum 1 amp. *i.m.*,
- Paracetamolium 1000 mg *p.o.*,
- Hydrocortisonum 200 mg *i.v.*

Adalimumab stosowano w postaci iniekcji podskórnych. U chorych na łuszczycę zwykłą pierwsza dawka wynosiła 80 mg. Po tygodniu podawano 40 mg i tę dawkę powtarzano co 2 tygodnie. U pacjentów leczonych z powodu łuszczycy stawowej podawano 40 mg co 2 tygodnie.

Efalizumab stosowano podskórnie, w pierwszej dawce podawano 0,7 mg/kg mc., a następnie 1,0 mg/kg mc. co 7 dni.

WYNIKI

U większości leczonych uzyskano znaczną poprawę stanu klinicznego skóry, a u części chorych wystąpiła również wyraźna poprawa stanu płytek paznokciowych. U chorych na łuszczycę stawową zaobserwowano znaczne zmniejszenie się dolegliwości bólowych.

■ Etanercept

W grupie pacjentów leczonych etanerceptem po 12 tygodniach terapii uzyskano poprawę kliniczną u 10 chorych (PASI 30 —

5 chorych, PASI 50 — 1 chory, PASI 75 — 3 chorych, PASI 90 — 1 chory). Wśród pozostałych pacjentów: u 4 chorych zaobserwowano brak poprawy — leczenie kontynuowano, u jednego chorego terapię przerwano ze względu na wystąpienie działań niepożądanych. U pozostałych 5 chorych okres obserwacji był krótszy niż 12 tygodni.

Po 24 tygodniach leczenia etanerceptem u 7 chorych zaobserwowano poprawę stanu skóry (PASI 50 — 4 chorych, PASI 75 — 2 chorych, PASI 90 — 1 chory). U 1 chorej wystąpiło okresowe nasilenie zmian skórnych związane z koniecznością odstawienia leku z powodu planowanego zabiegu usunięcia pęcherzyka żółciowego. U 1 chorego zakończono terapię (po 20 tygodniach) ze względu na utrzymującą się kilkutydniową remisję. U 10 chorych okres leczenia jest krótszy niż 24 tygodnie. U 1 chorego, mimo znaczącej poprawy klinicznej (redukcja PASI o 50%), leczenie zakończono ze względu na pojawienie się działań niepożądanych, to jest zapalenia nerwu wzrokowego.

Obserwowane w trakcie leczenia etanerceptem działania niepożądane miały u większości chorych charakter łagodny. Wśród najczęściej występujących należy wymienić:

Tabela 3

Wyniki leczenia łuszczycy preparatami biologicznymi

Rodzaj leku	Długość leczenia	PASI 30 n/(%)	PASI 50 n/(%)	PASI 75 n/(%)	PASI 90 n/(%)	BSA 0–30%	BSA 31–60%	BSA 61–90%
Etanercept	12 tygodni	5 (25%)	1 (5%)	3 (15%)	1 (5%)	8 (40%)	6 (30%)	0
	24 tygodnie	0	4 (20%)	2 (10%)	1 (5%)	6 (30%)	2 (10%)	0
Infliximab	12 tygodni	1 (11,1%)	1 (11,1%)	1 (11,1%)	4 (44,4%)	7 (77,8%)	0	0
	24 tygodnie	1 (11,1%)	0	1 (11,1%)	3 (33,3%)	5 (55,6%)	1 (11,1%)	0
Adalimumab	8 tygodni	0	2 (50%)	1 (25%)	0	2 (50%)	2 (50%)	0
Efalizumab	12 tygodni	4 (33,3%)	2 (16,7%)	1 (8,33%)	0	4 (33,3%)	2 (16,7%)	1 (8,33%)
	24 tygodnie	0	0	1 (8,33%)	0	1 (8,33%)	0	0



Rycina 1. Etanercept — przed leczeniem (A, B) i po leczeniu (C, D)

odczyny w miejscu iniekcji — rumień, obrzęk (2 chorych), objawy grypopodobne (1 chory), bóle głowy (1 chory), opryszczka i infekcja dróg moczowych (1 chora). Ponadto u 2 chorych zaobserwowano poważniejsze działania niepożądane w postaci zapalenia nerwu wzrokowego (1 chory) — leczenie zostało natychmiast przerwane oraz u 1 chorego małopłytkowość ($26\ 000/\text{mm}^3$) — leczenie przerwano, a po konsultacji hematologicznej powtórnie włączono.

■ **Infliximab**

W grupie chorych leczonych infliximabem istotną poprawę stanu skóry uzyskano

u 7 chorych po 12 tygodniach terapii (PASI 30 — 1 chory, PASI 50 — 1 chory, PASI 75 — 1 chory, PASI 90 — 4 chorych). U 1 chorej zakończono leczenie z powodu wystąpienia działań niepożądanych, czyli pokrzywki oraz nasilonych bólów stawowych. U 1 chorego okres leczenia jest krótszy niż 12 tygodni.

Natomiast po 24 tygodniach leczenia poprawa nastąpiła u 5 pacjentów (PASI 30 — 1 chory, PASI 75 — 1 chory, PASI 90 — 3 chorych), u 1 chorej zmiany skórne nasiliły się (chora nieregularnie zgłaszała się na iniekcje). Dwie pacjentki są leczone krócej niż 24 tygodnie.



Rycina 2. Infliximab — przed leczeniem (A, B) i po leczeniu (C–F)

Terapia infliximabem była przez większość chorych dobrze tolerowana, a zaobserwowane działania niepożądane miały cha-

rakter przejściowy i były to: angina (1 chory), zapalenie gardła (1 chory), zapalenie oskrzeli (1 chory). Wystąpienie tych działań



Rycina 3. Adalimumab — przed leczeniem (A, B) i po leczeniu (C, D)

niepożądanych nie spowodowało przerwania kuracji. U 1 chorej po 7 dniach od pierwszej dawki leku wystąpiła pokrzywka, która ustąpiła po zastosowaniu glikokortykosteroidów pozajelitowo, ale po kolejnych 7 dniach pojawiły się nasilone bóle stawowe. Z tego względu leczenie zostało zakończone.

■ Adalimumab

Czas obserwacji chorych jest zdecydowanie krótszy w porównaniu z pozostałymi lekami, gdyż adalimumab został wprowadzony w klinice autorów niniejszej pracy do leczenia listopadzie 2008 roku.

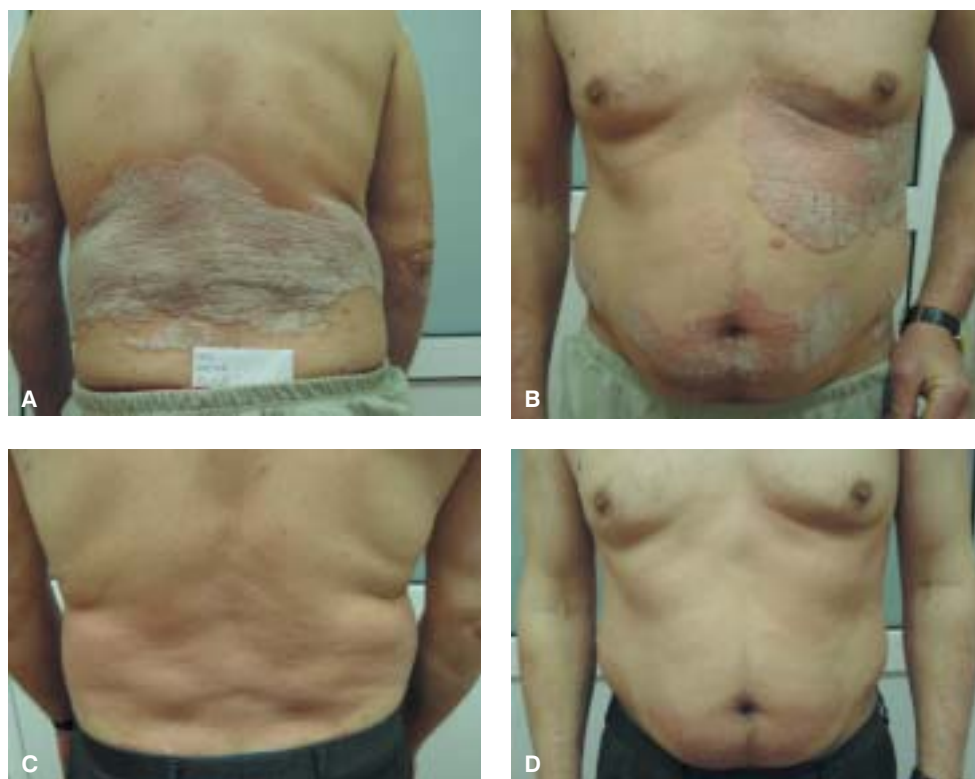
U 3 chorych już po 8 tygodniach obserwowano znaczną poprawę zmian skórnych (PASI 50 — 2 chorych, PASI 75 — 1 chory). U 1 pacjenta nie zaobserwowano istotnej poprawy stanu skóry. W tym krótkim okresie terapii nie obserwowano działań niepożądanych związanych z podawaniem adalimumabu.

■ Efalizumab

Po 12 tygodniach kuracji u 7 chorych wystąpiła istotna klinicznie poprawa (PASI 30 — 4 chorych, PASI 50 — 2 chorych, PASI 75 — 1 chory). U 1 chorego zakończono terapię ze względu na pojawienie się działań niepożądanych, 4 chorych jest leczonych krócej niż 12 tygodni.

Tylko u 1 chorego okres obserwacji wynosi 24 tygodnie, po tym czasie wartość wskaźnika PASI zmniejszyła się o 75%.

W czasie terapii po pierwszej dawce leku u połowy chorych obserwowano objawy grypopodobne oraz bóle głowy o niewielkim lub średnim nasileniu. Dolegliwości nie pojawiały się po kolejnych iniekcjach. U 2 chorych po 12 tygodniach leczenia pojawiły się nasilone bóle stawowe, a u 1 z nich zmiany skórne uległy znacznemu zaostrzeniu — u obu chorych leczenie przerwano.



Rycina 4. Efalizumab — przed leczeniem (A, B) i po leczeniu (C, D)

PODSUMOWANIE WYNIKÓW I DISKUSJA

W podsumowaniu wyników dotychczasowej obserwacji klinicznej można stwierdzić, że u większości chorych po zastosowaniu preparatów biologicznych uzyskano dobry i bardzo dobry efekt terapeutyczny.

Wśród ogółu leczonych chorych po 12 tygodniach terapii redukcję wskaźnika PASI: o 30% uzyskało 10 chorych (22,2%), o 50% — 4 chorych (8,9%), 75% — 5 chorych (11,1%). U 5 chorych (11,1%) uzyskano redukcję PASI o 90%, czyli niemal zupełne ustąpienie zmian skórnych.

Po 24 tygodniach leczenia wartości wskaźnika PASI zmniejszyły się o 30% u 1 chorego, o 50% u 4, o 75% u 4 chorych i o 90% u 4 chorych.

W grupie pacjentów stosujących adalimumab po 8 tygodniach leczenia wartość wskaźnika PASI obniżyła się o 50% u 2 chorych i o 75% u 1 chorego.

Większość chorych dobrze tolerowała zastosowane leki. Zaobserwowane działania

niepożądane miały charakter zwykle przejściowy, były łagodne i nie spowodowały przerwania terapii. Spośród 45 obserwowanych pacjentów terapię przerwano definitywnie u 4 chorych (8,9%). U 1 chorego z powodu zapalenia nerwu wzrokowego, u 1 chorej z powodu pokrzywki i bólów stawowych oraz u 2 chorych z powodu nasilonych bólów stawowych i pogorszenia się zmian skórnych.

W najnowszych badaniach podkreśla się reprezentowany przez autorów niniejszej pracy od wielu lat pogląd, że łuszczyca jest chorobą dotyczącą nie tylko skóry, ale całego ustroju. Świadczą o tym wyniki licznych badań potwierdzające związek przewlekłe utrzymujących się zmian łuszczycowych w obrębie skóry i stawów z wcześniejszym rozwojem cukrzycy, zmian miażdżycowych, nadciśnienia czy otyłości, a więc elementów składowych zespołu metabolicznego prowadzącego do znacznego upośledzenia jakości życia, a nawet jego skrócenia. Uważa się obecnie, że właśnie z tych względów zdecy-

dowane leczenie łuszczycy działające hamująco na czynniki prozapalne w etiopatogenezie powinno być podejmowane tak wcześnie, jak to jest możliwe.

Sposób leczenia powinien być dobierany indywidualnie, a wybór właściwej metody terapii zależy nie tylko od stopnia nasilenia i lokalizacji zmian skórnych, ale także od wieku, w którym pojawiła się choroba, trybu życia, chorób współistniejących oraz wpływu na jakość życia chorego.

Do chwili obecnej w ciężkich oraz średnio nasilonych, opornych na leczenie miejscowe postaciach łuszczycy możliwe jest stosowanie leczenia ogólnego: metotreksatu, cyklosporyny, retinoidów oraz PUVA. Są to metody skuteczne, ale dość często wiążą się z rozwojem wielu działań niepożądanych, które powodują niejednokrotnie przerwanie terapii i nawrót zmian łuszczycowych [11].

Badania ostatnich lat poszerzyły naszą wiedzę na temat immunologii łuszczycy i doprowadziły do lepszego zrozumienia jej patogenezы. Doprowadziło to do powstania nowej grupy leków biologicznych skierowa-

nych w sposób celowany na poszczególne elementy procesu zapalnego.

Otworzyły one zupełnie nowe perspektywy terapeutyczne dla lekarzy dermatologów, a przede wszystkim dla chorych na ciężkie i oporne na dotychczasowe leczenie postaci łuszczycy zwykłej i stawowej.

Wyniki badań prowadzonych w wielu ośrodkach na całym świecie wskazują na ich dużą skuteczność [14–16]. Preparaty biologiczne niewątpliwie mają również pozytywny wpływ na jakość życia leczonych pacjentów, co przedstawiono w wielu publikacjach [17–22]. Potwierdzają to także dotychczasowe doświadczenia kliniczne autorów niniejszego artykułu.

Mimo wielu doniesień mówiących o dużym profilu bezpieczeństwa tej grupy leków nie są dotychczas znane odległe efekty działania i leki te wymagają dalszych badań oraz obserwacji klinicznych z udziałem dużych grup chorych [23].

Praca finansowana przez Uniwersytet Medyczny w Łodzi w ramach działalności statutowej nr 503–5064–1.

PIŚMIENNICTWO

- Zasady postępowania w łuszczycy. Consensus PTD. *Przegl. Dermatol.* 2000; 87: 465–447.
- Pazdur-Zięcina K. Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów. *Med. Dypl.* 2008; 17: 129–136.
- Szechiński J. Łuszczycowe zapalenie stawów. *Medipress medical update* 2006; 1: 3–8.
- Sabat R., Philipp S., Höflich C. i wsp. Immunopathogenesis of psoriasis. *Exp. Dermatol.* 2007; 16: 779–798.
- Niedoszytko B. Znaczenie subpopulacji limfocytów T w patogenezы łuszczycy. *Post. Derm. Alergol.* 2008; XXV: 20–32.
- Lee M.R., Cooper A.J. Immunopathogenesis of psoriasis. *Australas. J. Dermatol.* 2006; 47: 151–159.
- Christophers E. Łuszczycyca: 1–23. W: Wolska H., Langner A. (red.). *Wyd. Czelej, Lublin* 2006.
- Gottlieb A.B., Chao C., Dann F. Psoriasis comorbidities. *J. Dermatol. Treat.* 2008; 19: 5–21.
- Cohen A.D., Gilutz H., Henkin Y. i wsp. Psoriasis and the metabolic syndrome. *Acta Derm. Venerol.* 2007; 87: 506–509.
- Gisondi P., Tessari G., Conti A. i wsp. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Br. J. Dermatol.* 2007; 157: 68–73.
- Shear N.H. Fulfilling an unmet need in psoriasis. Do biological hold the key to improved tolerability. *Drug Saf.* 2006; 29: 49–66.
- Dogra A., Sachdeva S. Biologic therapy in psoriasis. *Indian J. Dermatol. Venerol. Leprol.* 2006; 72: 256–264.
- Taylor W., Gladman D., Helliwell P. i wsp. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* 2006; 54: 2665–2673.
- Gottlieb A.B., Evans R., Li S. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis. *J. Dermatol. Treat.* 2008; 19: 5–21.

- riasis: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2004; 51: 534–542.
15. Gordon K., Korman N., Frankel E. Efficacy of etanercept in an integrated multistudy data base of patients with psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2006; 54: 101–111.
 16. Ortonne J. P., Shear N., Shumack S. Impact of efalizumab on patient-reported outcomes in high-need psoriasis patients: results of the international, randomized, placebo controlled Phase III Clinical Experience Acquired with Raptiva (CLEAR) trial. *BMC Dermatol.* 2005; 16: 5–13.
 17. Shikhar R., Heffernan M., Langley R.G. i wsp. Adalimumab treatment is associated with improvement in health-related quality of life in psoriasis: patient-reported outcomes from a Phase II randomized controlled trial. *J. Dermatol. Treat.* 2007; 18: 25–31.
 18. Revicki D., Willian M.K., Saurat J.-H. i wsp. Impact of adalimumab treatment on health-related quality of life and other patient-reported outcomes: results from a 16-week randomized controlled trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 2008; 158: 549–557.
 19. Schmitt J., Zhang Z., Wozel G. i wsp. Efficacy and tolerability of biologic and nonbiologic systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br. J. Dermatol.* 2008; 159: 513–526.
 20. Reich K., Sinclair R., Roberts G. Comperative effects of biological therapies on the severity of skin symptoms and health-related quality of life in patients with plaque-type psoriasis: meta analysis. *Curr. Med. Res. Opin.* 2008; 24: 1237–1254.
 21. Reich K., Christopher E., Griffiths M. The relationship between quality of life and skin clearance in moderate-to-severe psoriasis: lessons learnt from clinical trials with infliximab. *Arch. Dermatol. Res.* 2008; 300: 537–544.
 22. Feldman S.R., Gottlieb A.B., Bala M. i wsp. Infliximab improves health-related quality of life in the presence of comorbidities. *Br. J. Dermatol.* 2008; 159: 704–710.
 23. Gottlieb A.B., Leonardi C.L., Bernard S. i wsp. Etanercept monotherapy in patients with psoriasis: a summary of safety, based on an integrated multistudy database. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2006; 54: 92–100.