

Nowe możliwości lecznicze w dermatologii

STRESZCZENIE

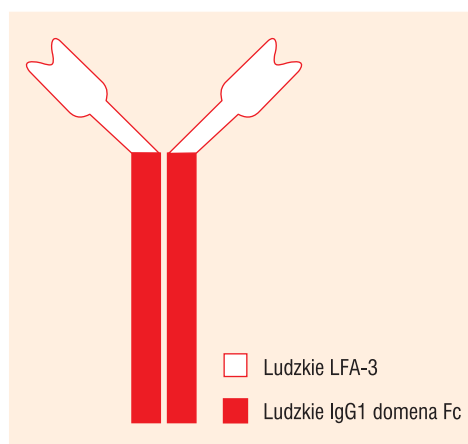
Immunologia odgrywa dość istotną rolę w wielu przewlekłych chorobach dermatologicznych. Stosując leki miejscowe oraz podawane ogólnie często nie można wyleczyć pacjentów. Dodatkowo obarczone są one wieloma działaniami niepożądanymi. Dlatego też, dzięki ciągłemu rozwojowi inżynierii genetycznej i biologii molekularnej wprowadzono leki nowej generacji, które mogą się okazać skuteczne i bezpieczne w różnych chorobach skóry.

Forum Medycyny Rodzinnej 2008, tom 2, nr 2, 139–145

słowa kluczowe: alefacept, efalizumab, infliksimab, etanercept, choroby dermatologiczne

WSTĘP

Leki biologiczne są białkami pochodzącymi z rekombinacji DNA, hybrydomami komórek krwi i innych komórek organizmu [1–3]. W terapii chorób zapalnych stosuje się 3 główne typy leków immunomodulujących: rekombinowane białka ludzkie, przeciwciała monoklonalne i białka fuzyjne. Białka fuzyjne stanowią połączenie białek bądź ich fragmentów, stanowiących odwzorowanie ludzkich protein zawierających aktywną domenę wiążącą, z inną ludzką cząsteczką, najczęściej immunoglobuliną. Należą do nich alefacept i etanercept. Alefacept jest proteiną zbudowaną z cząsteczki LFA-3 i ludzkiej IgG1 (ryc. 1) [4]. Mechanizm działania alefaceptu polega na blokowaniu połączenia cząsteczki LFA-3 występującej na komórce APC z cząsteczką CD2 na limfocytach T.



Rycina 1. Budowa alefaceptu

Drugim białkiem fuzyjnym jest etanercept, który jest ludzkim rozpuszczalnym receptorem TNF utworzonym z fuzji dwóch naturalnych rozpuszczalnych receptorów TNF

Marta Woźniak-Wakuluk,
Roman Nowicki

Katedra i Klinika Dermatologii,
Wenerologii i Alergologii
Akademii Medycznej



Do białek fuzyjnych
należą:

- alefacept
- etanercept

Adres do korespondencji:
lek. Marta Woźniak-Wakuluk
Katedra i Klinika Dermatologii,
Wenerologii i Alergologii AM
ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk
tel.: (058) 349 25 90
e-mail: marta.wozniak@amg.gda.pl

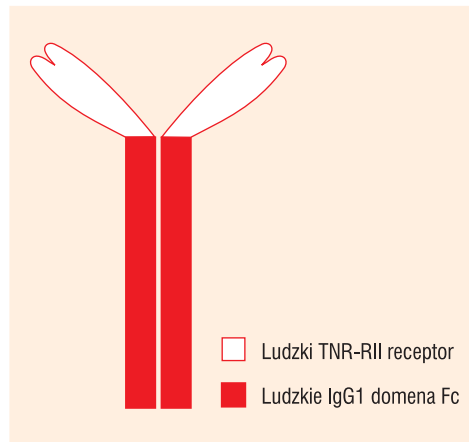
Copyright © 2008 Via Medica
ISSN 1897–3590



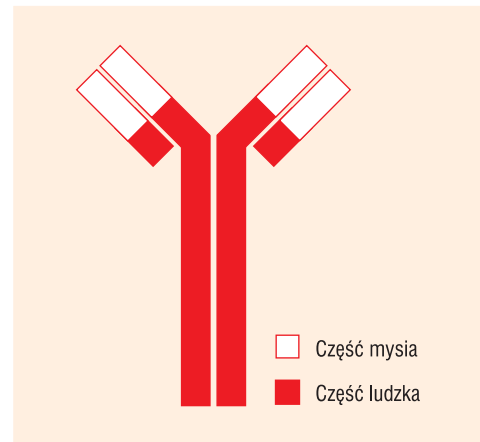
**Do przeciwciał
monoklonalnych należą
efalizumab i infliksimab**



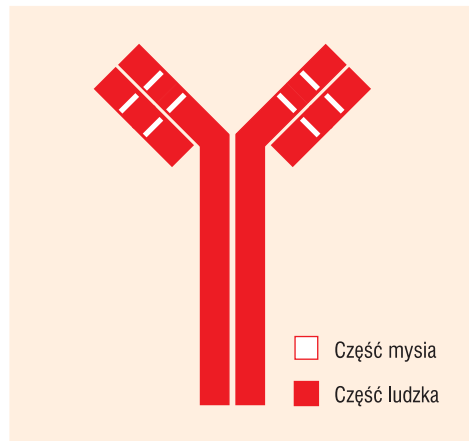
**Efalizumab poleca się
w terapii przewlekłej
łuszczycy, u osób
opornych
na dotychczasowe
metody leczenia**



Rycina 2. Budowa etanerceptu



Rycina 4. Budowa infliksimabu



Rycina 3. Budowa efalizumabu

z fragmentem ludzkiej IgG1 (ryc. 2) [5]. Działanie leku polega na kompetycyjnym hamowaniu łączenia się TNF- α z jego powierzchniowymi receptorami komórkowymi, co powoduje, że TNF staje się biologicznie nieaktywny. Przeciwciała monoklonalne są to immunoglobuliny skierowane przeciw rozpuszczalnemu lub związanym z błonami mediatorom biorącym udział w odpowiedzi immunologicznej [6]. Do przeciwciał monoklonalnych należą efalizumab i infliksimab. Efalizumab jest ludzkim przeciwciałem, które wykazuje powinowactwo do molekuly CD11a (czyli podjednostki α cząsteczki adhezyjnej LFA-1) (ryc. 3) [7]. Mechanizm działania leku polega na blokowaniu łączenia LFA-1 z ICAM-1. Infliksimab z kolei jest

chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem wiążącym się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego czynnika TNF- α (ryc. 4) [8]. Lek wiąże się z cząsteczkami TNF w osoczu i chorych tkankach, co jest równoznaczne z utratą aktywności biologicznej.

ZASTOSOWANIE LEKÓW BIOLOGICZNYCH

Łuszczyca jest przewlekłą chorobą zapalną skóry, u podłoża której leżą liczne procesy immunologiczne [9]. Poznanie tych procesów umożliwiło skuteczne wykorzystanie leków biologicznych: efalizumabu, alefaceptu, etanerceptu i infliksimabu.

Efalizumab poleca się w terapii przewlekłej łuszczycy, u osób opornych na dotychczasowe metody leczenia [10]. Do tej pory przeprowadzono wiele badań wskazujących na skuteczność i bezpieczeństwo tego leku w terapii łuszczycy. W fazie I i II badań przeprowadzonych u pacjentów z przewlekłą łuszczycą wykazano, że efalizumab podawany dożylnie oprócz dużej skuteczności charakteryzuje się dobrą tolerancją i bezpieczeństwem [11]. W badaniu opisanym przez Gottlieba i wsp. sprawdzano skuteczność efalizumabu podawanego podskórnie w pojedynczych i wielokrotnych dawkach [12]. W badaniu tym okazało się, że lek podawany podskórnie jest skuteczniejszy i bezpiec-

niejszy niż efalizumab podawany dożylnie. W fazie III badań również potwierdzono efektywność leku [13]. W innym badaniu sprawdzano efekty długoterminowego stosowania efalizumabu u pacjentów z przewlekłą łuszczycą, które oceniano po 27 miesiącach terapii [14]. W 3. miesiącu leczenia 41% pacjentów osiągnęło PASI 75, natomiast w 18. miesiącu odsetek pacjentów wzrósł do 47% i utrzymywał się na stałym poziomie do 27. miesiąca badania. W 3. miesiącu PASI 90 osiągnęło 13% pacjentów odsetek ten wzrósł w 18. miesiącu do 29% i utrzymywał się na stałym poziomie do 27. miesiąca. Długotrwałe stosowanie efalizumabu okazało się o wiele skuteczniejsze i umożliwiło utrzymanie u pacjentów dłuższego okresu remisji. Papp i wsp. w swoim badaniu udowodnili, że doleczenie efalizumabem pacjentów, którzy przerwali wcześniejszą terapię lekiem, cechuje się bardzo dużą skutecznością i jednocześnie jest bezpieczne [15]. W trakcie przeprowadzanych badań najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: bóle głowy, nudności, dreszcze, gorączka i infekcje [16]. Zbliżone działania niepożądane obserwowano w badaniu bezpieczeństwa i tolerancji leku [17]. W trakcie badania wystąpiło kilka ciężkich działań niepożądanych: 1 przypadek anemii hemolitycznej, zaś u 8 pacjentów wystąpiła trombocytopenia.

Alefacept badano u ponad 2300 pacjentów [18]. W fazie II badań alefaceptu u pacjentów z łuszczycą potwierdzono skuteczność leku w porównaniu z placebo oraz wykazano, że najskuteczniejszą dawką leku jest 0,075 mg/kg/tydzień podawane dożylnie przez 12 tygodni [19]. Krueger i wsp. w swoim badaniu oceniali skuteczność i tolerancję leku podawanego dożylnie [20]. Skuteczność leczenia oceniano na podstawie PASI. Podczas pierwszej tury w 14. tygodniu PASI 75 uzyskało 14% pacjentów w grupie I i II otrzymującej alefacept, a tylko 4% pacjentów otrzymujących placebo. Z grupy I i II

PASI 50 osiągnęło 38% badanych i z grupy III 10% pacjentów. Podczas drugiej tury PASI 75 osiągnęło 23% pacjentów z grupy I i II, a w grupie placebo tylko 7% badanych. Z grupy I i II PASI 50 osiągnęło 48% badanych i z grupy III 24%. Oprócz skuteczności alefacept charakteryzuje się najdłuższym okresem remisji spośród leków biologicznych stosowanych w leczeniu łuszczycy [21]. Pacjenci, którzy osiągnęli PASI 75 po 12-tygodniowym leczeniu alefaceptem w dawce 15 mg/tydzień, utrzymali PASI 50 przez okres około 7 miesięcy. Terapia alefaceptem była dobrze tolerowana [22]. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: zapalenie gardła, grypa, infekcje górnych dróg oddechowych, bóle stawów i bóle głowy. W 7 przypadkach wystąpiły nowotwory skóry.

Etanercept jest lekiem podawanym podskórnie dwa razy w tygodniu [23]. Szybka poprawa stanu klinicznego dotyczy przede wszystkim dolegliwości stawowych, natomiast poprawę stanu skóry obserwuje się nieco wolniej. W badaniu opisanym przez Gottlieba i wsp. przedstawiono efekty monoterapii etanerceptem stosowanym w leczeniu łuszczycy [24]. Po 12 tygodniach 30% pacjentów otrzymujących lek i 2% badanych otrzymujących placebo osiągnęło PASI 75. Po 24 tygodniach wskaźnik PASI 75 uzyskało 56% pacjentów otrzymujących lek i 5% badanych z grupy placebo. Leonardi i wsp. w swoim badaniu przedstawili efekty leku podawanego w różnych dawkach w stosunku do grupy otrzymującej placebo [25]. Największy odsetek pacjentów, którzy osiągnęli PASI 75, obserwowano w grupie otrzymującej największe dawki etanerceptu. W 24. tygodniu badania PASI 75 osiągnęło 25% pacjentów otrzymujących 25 mg/tydzień leku, 44% badanych z grupy przyjmującej 25 mg 2 razy w tygodniu i 59% pacjentów otrzymujących największe dawki leku — 50 mg 2 razy w tygodniu. W innym badaniu sprawdzano skuteczność etanerceptu po redukcji dawki leku [26]. Czterdzieści dziewięć procent pa-



Oprócz skuteczności alefacept charakteryzuje się najdłuższym okresem remisji spośród leków biologicznych stosowanych w leczeniu łuszczycy



**Infliksimab stanowi
obiecującą alternatywę
dla pacjentów
chorujących na
łuszczycę, szczególnie
z zajęciem stawów**

pacjentów, którzy przez pierwsze 12 tygodni otrzymywali lek w dawce 50 mg 2 razy w tygodniu, osiągnęło PASI 75, po redukcji dawki do 25 mg 2 razy w tygodniu odsetek pacjentów z PASI 75 wzrósł do 54%. W grupie badanych otrzymujących przez 24 tygodnie 25 mg leku 2 razy w tygodniu PASI 75 po pierwszych 12 tygodniach uzyskało 34% badanych, a po następnych 12 tygodniach odsetek zwiększył się do 45%. Natomiast w grupie otrzymującej placebo odsetek pacjentów, którzy uzyskali PASI 75, wzrósł z 3% do 28% po włączeniu 25 mg etanerceptu 2 razy w tygodniu. W trakcie przeprowadzonych badań lek był dobrze tolerowany [27]. Obserwowano jedynie pojedyncze przypadki objawów niepożądanych: zmiany w miejscu wstrzyknięcia (krwawienie, zasinienie, rumień, świąd, ból, obrzęk), infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza oraz infekcje skórne. Długotrwała terapia lekiem okazała się również bezpieczna jak 12-tygodniowa [28].

Infliksimab jest lekiem, który do tej pory miał szerokie zastosowanie w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna i reumatoidalnym zapaleniu stawów [29]. Lek stanowi jednak obiecującą alternatywę dla pacjentów chorujących na łuszczycę, szczególnie z zajęciem stawów. W badaniu opisanym przez Gottlieba i wsp., 33 pacjentów podzielono na 3 grupy, w których podawano odpowiednio 5 mg/kg, 10 mg/kg leku lub placebo [30]. Po 10 tygodniach oceniano skuteczność leku. W grupie otrzymującej 5 mg/kg infliksimabu 81,8% badanych osiągnęło PASI 75. W grupie, w której podawano 10 mg/kg leku, PASI 75 osiągnęło 72,7% pacjentów, a w grupie placebo tylko 18,2% badanych osiągnęło ten wskaźnik. W innym badaniu również potwierdzono skuteczność infliksimabu w leczeniu łuszczycy [31]. W 10. tygodniu terapii PASI 75 uzyskało 72% pacjentów z grupy otrzymującej 3 mg/kg leku i 88% badanych z grupy otrzymującej 5 mg/kg infliksimabu. W grupie placebo tylko 6% badanych

uzyskało wskaźnik PASI 75. W fazie III badań nad infliksimabem również oceniano skuteczność leku [32]. Pacjentów podzielono na 2 grupy. Pierwsza grupa otrzymywała 5 mg/kg leku, a druga grupa — placebo. W 10. tygodniu PASI 75 uzyskało 80% pacjentów z grupy I i tylko 3% z grupy placebo. Z I grupy PASI 90 uzyskało 57% badanych i w grupie placebo 1% pacjentów. W trakcie badań lek był dobrze tolerowany [33]. Wystąpiło kilka działań niepożądanych, takich jak: ból głowy, infekcje górnych dróg oddechowych, gorączka, bóle mięśni i świąd.

Pęcherzyca jest przewlekłą chorobą pęcherzową skóry, która cechuje się akantolizą i obecnością przeciwciał skierowanych przeciw strukturom desmosomalnym i antygenom powierzchniowych keratynocytów [34]. Jak dotąd opisano kilka pojedynczych przypadków stosowania leków biologicznych w tej jednostce chorobowej. U 26-letniej pacjentki z pęcherzycą włączono do leczenia etanercept [35]. Przez 2 lata pacjentkę leczono różnymi lekami, przyjmowała: prednizon, azatioprynę, cyklofosfamid, metotreksat i dapsone, jednak w trakcie terapii tymi lekami nie osiągnięto poprawy. Włączono etanercept podawany podskórnie 2 razy w tygodniu w dawce 25 mg. W trakcie terapii miano obniżyło się z 1:640 do 1:20, również zmiany skórne ustąpiły całkowicie. Terapia lekiem była dobrze tolerowana. W kolejnym przypadku pęcherzycy stosowano infliksimab [36]. U 62-letniego pacjenta z pęcherzycą zwykłą zajmującą 45% powierzchni jego skóry i zmianami na błonie śluzowej jamy ustnej dotychczas stosowane leki nie przyniosły żadnych efektów. Pacjent przez wiele lat przyjmował: prednizon, metyloprednizon, cyklosporynę A, azatioprynę, cyklofosfamid, metotreksat i talidomid. Chorego poddano również kilku zabiegom plazmaferezy. Włączono do leczenia infliksimab w dawce 5 mg/kg. Po 22 tygodniach zmiany skórne ustąpiły całkowicie, natomiast w 38. i 78. tygodniu miano przeciwciał z 1:640 zmniejszyło się do

1:160. W trakcie terapii infliksimabem nie wystąpiły żadne działania niepożądane.

Łupież czerwony mieszkowy jest nieznaną, idiopatyczną, grudkowo-łuskową chorobą skóry, która często rozwija się do erythrodermii i powoduje upośledzone rogowacenie skóry [37]. Jak dotąd opisano jeden przypadek skutecznej terapii tej jednostki chorobowej z wykorzystaniem leków biologicznych [38]. U 77-letniego mężczyzny pojawiła się wysypka zlokalizowana na owłosionej skórze głowy, twarzy, klatce piersiowej, szyi i kończynach. Pacjenta leczono retinoidami i cyklosporyną A, które nie przyniosły poprawy. Następnie do leczenia włączono infliksimab w dawce 5 mg/kg (cyklosporynę odstawiono), natomiast dawkę retinoidów zwiększono. Po 2 tygodniach od pierwszej dawki infliksimabu zmiany skórne poprawiły się, zmniejszył się świąd oraz rumień. Po rocznej terapii infliksimabem zmiany skórne ustąpiły całkowicie. Podobne efekty uzyskano u 53-letniego pacjenta z łupieżem czerwonym mieszkowym. W trakcie terapii u obu badanych lek był dobrze tolerowany i nie powodował żadnych działań niepożądanych.

Atopowe zapalenie skóry jest przewlekłą chorobą zapalną skóry charakteryzującą się dużym świądem [39]. Choroba występuje u około 10–20% dzieci i 1–3% dorosłych. Charakterystycznymi zmianami występującymi w atopowym zapaleniu skóry są rumieniowate grudki lub zmiany pęcherzykowe występujące w ostrej fazie choroby i lichenifikacja występująca w fazie przewlekłej [40]. Nie poznano w pełni etiologii choroby — uważa się, że u jej podłoża leżą zaburzenia odpowiedzi humoralnej. Zasadnicze znaczenie odgrywają komórki Langerhansa, obecność limfocytów Th2 oraz nadmierne wytwarzanie IgE [41]. Wysokie stężenie immunoglobulin IgE koreluje ze stopniem nasilenia atopii. Wytwarzanie przeciwciał IgE zachodzi pod wpływem ekspozycji na alergen. U pacjentów z atopią występuje względ-

na przewaga limfocytów Th2. Wydaje się, że IL-4 ma największe znaczenie w patogenezie atopii ze względu na jej właściwości autoregulacyjne i hamowanie proliferacji limfocytów Th1. W jednym z badań przedstawiono skuteczność efalizumabu u 10 pacjentów z atopowym zapaleniem skóry [42]. Oprócz regresji zmian skórnych u pacjentów doszło również do obniżenia stężenia IgE. W 12. tygodniu badania oceniano skuteczność leku na podstawie skali EASI. Spośród 10 pacjentów 6 osiągnęło EASI 50, a 2 pacjentów uzyskało EASI 75. W 12. tygodniu zaobserwowano również obniżenie stężenia IgE. Lekiem biologicznym, który również okazał się skuteczny w terapii atopowego zapalenia skóry, jest infliksimab. To przeciwciało monoklonalne podawano 9 pacjentom w dawce 5 mg/kg *i.v.* [43]. W obu badaniach leki były dobrze tolerowane. U 1 pacjenta wystąpiła trombocytopenia. U 5 chorych wystąpiły powierzchowne infekcje wywołane przez *S. aureus*.

PODSUMOWANIE

Jak wynika z przedstawionych badań, nowe leki biologiczne wykazują dużą skuteczność w terapii dermatoz. Leki te hamują rozwój zmian skórnych i doprowadzając do ich całkowitej remisji, poprawiają znacznie jakość życia pacjentów. Oprócz skuteczności ważnym aspektem nowych leków jest ich bezpieczeństwo. Objawy niepożądane związane ze stosowaniem nowych leków biologicznych występują rzadko i ograniczają się do zmian w miejscu podania lub objawów grypopodobnych. Niewątpliwą zaletą nowych leków jest również fakt, że nie trzeba stosować ich codziennie. Nowe leki biologiczne stanowią wielką szansę dla przewlekle chorych pacjentów z ciężkimi postaciami dermatoz, u podłoża których leżą liczne procesy immunologiczne. Jedynym i bardzo istotnym ograniczeniem w możliwości ich szerszego stosowania pozostaje bardzo wysoka cena tych nowoczesnych preparatów.



Nowe leki biologiczne stanowią wielką szansę dla przewlekle chorych pacjentów z ciężkimi postaciami dermatoz, u podłoża których leżą liczne procesy immunologiczne

PIŚMIENNICTWO

- Sauder D.N. Mechanism of action and emerging role of immune response modifier therapy in dermatologic conditions. *J. Cutan. Med. Surg.* 2005; 8: 3–12.
- Sobell J.M. Overview of biologic agents in medicine and dermatology. *Semin. Cutan. Med. Surg.* 2005; 24: 2–9.
- Singri P., West D., Gordon K. Biologic therapy for psoriasis. The new therapeutic frontier. *Arch. Dermatol.* 2002; 138: 657–663.
- Krueger G.G., Callis K.P. Development and use of alefacept to treat psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2003; 49: 87–97.
- Jacob S.E., Sergay A., Kerdel F.A. Etanercept and psoriasis from clinical studies to real life. *Inter. J. Dermatol.* 2005; 44: 688–691.
- Nickoloff B.J., Stevens S.R. What we have learned in dermatology from the biologic therapies? *J. Am. Acad. Dermatol.* 2006; 54: 143–151.
- Vugmeyster Y., Kikuchi T., Lowes M.A. i wsp. Efalizumab (anti-CD11a)-induced increase in peripheral blood leukocytes in psoriasis patients is preferentially mediated by altered trafficking of memory CD8+ T cells into lesional skin. *Clin. Immunol.* 2004; 113: 38–46.
- Laura S.W., Menter A. Infliximab. *Dermatologic Therapy* 2004; 17: 409–426.
- Mehlis S.L., Gordon K.B. The immunology of psoriasis and biologic immunotherapy. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2003; 49: 44–50.
- Jullien D., Prinz J.C., Langley R.G.B. i wsp. T-cell modulation for the treatment of chronic plaque psoriasis with efalizumab: mechanism of action. *Dermatology* 2004; 208: 297–306.
- Papp K., Bissonnette R., Krueger J.G. i wsp. The treatment of moderate to severe psoriasis with a new anti-CD11a monoclonal antibody. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2001; 45: 665–674.
- Gottlieb A.B., Miller B., Lowe N. i wsp. Subcutaneously administered efalizumab improves signs and symptoms of moderate to severe plaque psoriasis. *J. Cutan. Med. Surg.* 2003; 7: 198–207.
- Gordon K.B., Papp K.A., Hamilton T.K. i wsp. Efalizumab for patients with moderate to severe plaque psoriasis. *JAMA* 2003; 290: 3073–3080.
- Gottlieb A.B., Hamilton T., Caro I. i wsp. Long-term continuous efalizumab therapy in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: updated results from an ongoing trial. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2006; 54: 154–163.
- Papp K.A., Miller B., Gordon K.B. i wsp. Efalizumab retreatment in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2006; 54: 164–170.
- Leonardi C.L. Efalizumab: an overview. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2003; 49: 98–104.
- Menter A., Kenneth G., Wayne C. i wsp. Efficacy and safety observed during 24 weeks of efalizumab therapy in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Arch. Dermatol.* 2005; 141: 31–38.
- Hodak E., David M. Alefacept: a review of the literature and practical guidelines for management. *Dermatol. Therapy* 2004; 17: 383–392.
- Ellis C.N., Krueger G.G. Treatment of chronic plaque psoriasis by selective targeting of memory effector T lymphocytes. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 248–255.
- Krueger G.G., Papp K.A., Stough D.B. i wsp. A randomized double-blind, placebo-controlled phase III study evaluating efficacy and tolerability of 2 courses of alefacept in patients with chronic plaque psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2002; 47: 821–833.
- Lebwohl M., Christophers E., Langley R. i wsp. An intramuscular randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial of intramuscular alefacept in patients with chronic plaque psoriasis. *Arch. Dermatol.* 2003; 139: 719–727.
- Gottlieb A.B. Alefacept is well tolerated in patients with chronic plaque psoriasis. *J. Cutan. Med. Surg.* 2004; 8: 14–19.
- Mease P.J., Kivitz A.J., Burch F.X. i wsp. Etanercept treatment of psoriatic arthritis. Safety, efficacy and effect on disease progression. *Arth. Rheum.* 2004; 50: 2264–2272.
- Gottlieb A.B., Matheson R.T., Lowe N. i wsp. A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. *Arch. Dermatol.* 2003; 139: 1627–1632.
- Leonardi C.L., Powers J.L., Matheson R.T. i wsp. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 2014–2022.
- Papp K.A., Tying S., Lahfa M. i wsp. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy and effect of dose reduction. *Br. J. Dermatol.* 2005; 152: 1304–1312.
- Goffe B., Cather J.C. Etanercept: an overview. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2003; 49: 105–111.
- Gottlieb A.B. Etanercept for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Dermatologic Therapy* 2004; 17: 401–408.
- Gottlieb A.B. Infliximab for psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2003; 49: 112–117.
- Gottlieb A.B., Chaudhari U., Mulcahy L.D. i wsp. Infliximab monotherapy provides rapid and sustained benefit for plaque-type psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2003; 48: 829–835.
- Gottlieb A.B., Evans R., Li S. i wsp. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2004; 51: 534–542.
- Reich K., Nestle F.O., Papp K. i wsp. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate to severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet* 2005; 366: 1367–1374.

33. Chaudhari U., Romano P., Mulcahy L.D. i wsp. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1842–1847.
34. Nguyen V.T., Arredondo J., Chernyavsky A.I. i wsp. Pemphigus vulgaris acantholysis ameliorated by cholinergic agonists. *Arch. Dermatol.* 2004; 140: 327–334.
35. Ming-Hsien L., Chao-Kai H., Yu-Yun L. Successful treatment of recalcitrant pemphigus vulgaris and pemphigus vegetans with etanercept and carbon dioxide laser. *Arch. Dermatol.* 2005; 141: 680–682.
36. Pardo J., Mercader P., Mahiques L. i wsp. Infliximab in the management of severe pemphigus vulgaris. *Br. J. Dermatol.* 2005; 153: 222–223.
37. Dicken C.H. Treatment of classic pityriasis rubra pilaris. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1994; 31: 997–999.
38. Liao W.C., Mustasim D.F. Infliximab for the treatment of adult-onset pityriasis rubra pilaris. *Arch. Dermatol.* 2005; 141: 423–425.
39. Pua V.S.C., Barneston R. Recent developments in the treatment of adult atopic dermatitis. *Aus. J. Dermatol.* 2006; 47: 84–89.
40. Faergemann J. Atopic dermatitis and fungi. *Clin. Micr. Rev.* 2002; 15: 545–563.
41. Mohrenschlager M., Darsow U., Schnopp C. i wsp. Atopic eczema: what's new? *JEADV* 2006; 20: 503–513.
42. Takiguchi R., Tofte S., Simpson B. i wsp. Efalizumab for severe atopic dermatitis: a pilot study in adults. *J. Am. Acad. Dermatol.* 10.1016/j.jaad.2006.08.031
43. Jacobi A., Antoni C., Manger B. i wsp. Infliximab in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2005; 52: 522–526.