

Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego dotyczące stosowania leków biologicznych w łuszczycy zwyczajnej i stawowej (łuszczycowym zapaleniu stawów)

Guidelines of Polish Dermatological Society on the treatment of psoriasis vulgaris and arthropathic psoriasis (psoriatic arthritis) with biological drugs

Jacek Szepietowski^{1,2}, Zygmunt Adamski³, Grażyna Chodorowska⁴, Wiesław Gliński⁵, Andrzej Kaszuba⁶, Waldemar Placek⁷, Lidia Rudnicka⁸, Adam Reich¹

¹Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Eugeniusz Baran

²Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN we Wrocławiu
Dyrektor: prof. dr hab. n. med. Jacek Szepietowski

³Zakład Mikologii Lekarskiej i Dermatologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Zygmunt Adamski

⁴Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Dermatologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Grażyna Chodorowska

⁵Katedra i Klinika Dermatologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Wiesław Gliński

⁶Katedra i Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Andrzej Kaszuba

⁷Katedra i Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunodermatologii Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Waldemar Placek

⁸Klinika Dermatologii Centralnego Szpitala Klinicznego MSWiA w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Lidia Rudnicka

Przegl Dermatol 2010, 97, 1–13

SŁOWA KLUCZOWE:

antagoniści TNF- α , adalimumab, etanercept, infliksymab, ustekinumab, leki biologiczne, leczenie, łuszczycyca.

KEY WORDS:

TNF- α antagonists, adalimumab, etanercept, infliximab, ustekinumab, biologicals, therapy, psoriasis.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

prof. dr hab. n. med.
Jacek Szepietowski
Katedra i Klinika Dermatologii,
Wenerologii i Alergologii
Akademia Medyczna
ul. Chałubińskiego 1
50-368 Wrocław
tel. +48 71 784 22 88
faks +48 71 327 09 42
e-mail:
jszepiet@derm.am.wroc.pl

STRESZCZENIE

Łuszczycyca jest przewlekłą zapalną chorobą skóry dotyczącą około 1–3% populacji rasy kaukaskiej. Wprowadzenie do leczenia tego schorzenia leków biologicznych, które cechują się dobrą skutecznością i wysokim profilem bezpieczeństwa, spowodowało, że obecnie wielu chorych na łuszczycę może prowadzić normalny tryb życia. Z tego powodu niezbędne jest, aby leki biologiczne były dostępne również dla polskiej populacji pacjentów, zwłaszcza tych, u których inne metody terapii okazały się nieskuteczne lub też nie mogą być stosowane. Obecnie wytyczne opracowano w celu ułatwienia polskim dermatologom kwalifikowania pacjentów z łuszczycą do leczenia biologicznego i ich dalsze prowadzenie. Mamy nadzieję, że przedstawione wskazówki będą cenną pomocą dla lekarzy, którzy dopiero rozpoczynają doświadczenia z tą grupą leków.

W polskich realiach ekonomicznych do leczenia biologicznego powinni być kwalifikowani pacjenci z łuszczycą zwyczajną o średnim lub dużym nasileniu, u których nie uzyskano poprawy po leczeniu z zastosowaniem przynajmniej dwóch różnych metod tradycyjnej terapii ogólnej lub którzy mają przeciwwskazania do stosowania innych metod terapii ogólnej. W przypadku łuszczycowego zapalenia stawów terapię lekami biologicznymi można rozważyć u pacjentów z jego aktywną postacią, u których nie uzyskano wystarczającej poprawy po zastosowaniu przynajmniej dwóch przeciwreumatycznych leków

modyfikujących przebieg choroby, podawanych w monoterapii lub politerapii. Autorzy nie rekomendują żadnego leku biologicznego jako pierwszego leku z wyboru. Decyzję tę lekarz podejmuje sam, w zależności od indywidualnego przypadku i na podstawie bieżących danych piśmiennictwa na temat ich skuteczności i bezpieczeństwa.

ABSTRACT

Psoriasis is a chronic inflammatory skin disease affecting about 1-3% of the Caucasian population. Introduction of new biological drugs, that show good efficacy and a favourable safety profile, for the treatment of psoriasis has resulted in significant improvement of psoriatic patients' daily life quality. Therefore, it is of great importance to enable Polish patients with psoriasis, especially those subjects who failed or were intolerant of other therapy modalities, to be treated with biologicals. The current guidelines were worked out to help Polish dermatologists in the selection of patients for this therapy and subsequent monitoring of individuals treated with biological drugs. We do hope that these guidelines will be a valuable support for those physicians who are just beginning their clinical practice with biologicals.

Taking into consideration the Polish economic situation it is suggested to qualify for biological treatment only those patients with moderate to severe psoriasis vulgaris who did not achieve a satisfactory response, were intolerant or have contraindications to at least two different types of classical systemic anti-psoriatic therapy. In addition, biological therapy is indicated in patients with active arthropathic psoriasis who did not achieve a satisfactory response, were intolerant or have contraindications to at least two different disease-modifying anti-rheumatic drugs, used in mono- or polytherapy. The authors do not recommend any of the available biological drugs as a first choice therapy. This decision should be made by physicians based on the specifics of the particular clinical patient's situation and the current literature data on the efficacy and safety of these drugs.

LISTA SKRÓTÓW

ACR – *American College of Rheumatology*
ANA (ang. *antinuclear antibodies*) – przeciwciała przeciwjądrowe
BSA (ang. *body surface area*) – powierzchnia ciała
CRP (ang. *C-reactive protein*) – białko C-reaktywne
DLQI (ang. *Dermatology Life Quality Index*) – wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych
EKG – elektrokardiogram
HACA (ang. *human anti-chimeric antibodies*) – przeciwciała neutralizujące infliksymab
HBV (ang. *hepatitis B virus*) – wirus zapalenia wątroby typu B
HCV (ang. *hepatitis C virus*) – wirus zapalenia wątroby typu C
HIV (ang. *human immunodeficiency virus*) – ludzki wirus niedoboru odporności
IgG – immunoglobulina G
IL – interleukina

NYHA – *New York Heart Association*

OB – odczyn Biernackiego

PASI (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*) – Skala oceny nasilenia łuszczycy

TNF- α (ang. *tumour necrosis factor α*) – czynnik martwicy nowotworu α

WPROWADZENIE

Łuszczycą jest przewlekłą zapalną chorobą skóry dotyczącą około 1-3% populacji rasy kaukaskiej. Etiologia tego schorzenia nie została dotychczas w pełni poznana, chociaż uważa się, że główną rolę w jej patomechanizmie odgrywają czynniki genetyczne i immunologiczne [1]. Do ujawnienia się łuszczycy przyczyniają się również czynniki środowiskowe, takie jak: infekcje, niektóre leki, alkohol, nikotyna czy silny stres.

Ocenia się, że u około 5-30% pacjentów z łuszczycą dochodzi do zajęcia procesem chorobowym

również stawów. Coraz więcej badań podkreśla także związek tej choroby z zespołem metabolicznym. Rozwój zmian stawowych może poprzedzać wystąpienie zmian łuszczycowych na skórze, lecz zazwyczaj pojawienie się zapalenia stawów obserwuje się w czasie trwania choroby lub też zapalenie stawów i zmiany łuszczycowe na skórze pojawiają się jednocześnie.

Łuszczycowe zapalenie stawów zalicza się do grupy tzw. seronegatywnych zapaleń stawów, tzn. nie stwierdza się obecności czynnika reumatoidalnego w klasie IgM. Z uwagi na bardzo różnorodny obraz i przebieg kliniczny łuszczycowego zapalenia stawów oraz brak swoistych markerów tej choroby, rozpoznanie może stanowić istotny problem kliniczny. Z tego względu stworzono wiele kryteriów ułatwiających postawienie właściwej diagnozy. W obecnym opracowaniu autorzy proponują posiłkowanie się kryteriami diagnostycznymi CASPAR (ang. *CLASSification criteria for Psoriatic ARthritis*), opracowanymi w 2006 roku przez międzynarodowy zespół ekspertów (tab. I) [2]. W przypadku potwierdzenia u pacjenta danej cechy otrzymuje on 1 pkt, z wyjątkiem podpunktu 1a, za który pacjent otrzymuje 2 pkt (maksymalna punktacja wynosi więc 6 pkt). Łuszczycowe zapalenie stawów może być rozpoznane, jeśli pacjent uzyska minimum 3 pkt. Czułość kryteriów CASPAR oceniono na 91,4%, natomiast swoistość na 98,7% [2]. Należy zaznaczyć, że kryteria CASPAR zostały opracowane i przetestowane w grupie pacjentów z zaawansowanym łuszczycowym zapaleniem stawów. We wczesnym okresie choroby część pacjentów może nie spełniać wymogu 3 pkt według kryteriów CASPAR.

Wyniki wielu badań prowadzonych na całym świecie wykazały, że łuszczycyca istotnie obniża jakość życia pacjentów [3–9]. Chorzy na to schorzenie podają ograniczenie sprawności fizycznej i funkcjonowania psychicznego zbliżone do osób cierpiących na zapalne choroby stawów, cukrzycę, nadciśnienie tętnicze, choroby serca, depresję, a nawet nowotwory złośliwe [8]. Pacjenci z łuszczycą często są wycofani społecznie, unikają korzystania z pływalni, wspólnych łaźni i pryszniców, opalania się oraz uprawiania sportu czy nawet rezygnują z wizyty u fryzjera [3]. Łuszczycyca powoduje także negatywny wpływ na życie seksualne; znaczna część chorych podaje ograniczenie aktywności seksualnej w porównaniu z okresem przed zachorowaniem [7]. Wprowadzenie do leczenia łuszczycy leków biologicznych, które cechują się dobrą skutecznością i wysokim profilem bezpieczeństwa, spowodowało, że obecnie wiele osób z tą chorobą może prowadzić normalny tryb życia. Z tego powodu niezbędne jest, aby leki biologiczne były dostępne również dla polskiej populacji pacjentów, zwłaszcza tych, u których

Tabela I. Kryteria diagnostyczne CASPAR (*CLASSification criteria for Psoriatic ARthritis*) łuszczycowego zapalenia stawów według Taylora i wsp. [2]

Table I. *CLASSification criteria for Psoriatic Arthritis (CASPAR) acc. to Taylor et al. [2]*

- 1) Obecność zmian łuszczycowych lub dodatni wywiad osobniczy w kierunku łuszczycy lub dodatni wywiad rodzinny w kierunku łuszczycy:
 - a) obecność zmian łuszczycowych definiuje się jako obecność ognisk łuszczycy na skórze gładkiej lub skórze owłosionej głowy, stwierdzona w trakcie aktualnego badania przez reumatologa lub dermatologa
 - b) dodatni wywiad osobniczy definiuje się jako obecność zmian łuszczycowych na skórze pacjenta w przeszłości, potwierdzona przez pacjenta, lekarza rodzinnego, dermatologa, reumatologa lub innego kompetentnego pracownika służby zdrowia
 - c) dodatni wywiad rodzinny w kierunku łuszczycy definiuje się jako obecność łuszczycy u krewnego pierwszego lub drugiego stopnia na podstawie wywiadu zebranego od pacjenta
- 2) Obecność typowych zmian paznokciowych, w tym onycholizy, naporstkowania płytki paznokciowej, hiperkeratozy podpaznokciowej, stwierdzonych w trakcie aktualnego badania pacjenta
- 3) Ujemny wynik testu na obecność czynnika reumatoidalnego (z wyjątkiem testu lateksowego)
- 4) Obecność zapalenia palca (*dactylitis*) definiowanego jako obrzęk całego palca (tzw. palce kielbaskowate) lub zapalenie palca w przeszłości potwierdzone przez reumatologa
- 5) Radiologicznie udokumentowane formowanie się nowych struktur kostnych dających obraz słabo odgraniczzonego procesu nieprawidłowego kostnienia w pobliżu brzoju stawów (z wykluczeniem tworzenia osteofitów) na zdjęciach radiologicznych dłoni lub stóp

inne metody terapii okazały się nieskuteczne lub też nie mogą być stosowane.

OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA LEKÓW BIOLOGICZNYCH STOSOWANYCH W ŁUSZCZYCY

Leki biologiczne stanowią grupę czynnych biologicznie substancji (najczęściej peptydów lub białek) uzyskanych dzięki zastosowaniu technik molekularnych. Za początek leczenia biologicznego w medycynie uważa się zastosowanie insuliny w terapii cukrzycy przez Besta i Bantinga w 1921 roku [10], natomiast pierwszym prawdziwie syntetycznym lekiem biologicznym był rekombinowany czynnik wzrostu, opracowany w 1985 roku [10]. Obecnie coraz lepsze poznanie patomechanizmu wielu chorób pozwala na konstruowanie leków blokujących swoicie dany patologiczny szlak metaboliczny czy sygnałowy. Leki biologiczne mogą naśladować funkcje prawidłowych białek ludzkich, wpływać na interakcje między różnymi cząsteczkami czy też oddziaływać z receptorami komórkowymi. Wyróż-

nia się następujące grupy leków biologicznych: rekombinowane białka ludzkie (prefiks *rh-* lub *rhu-*), białka fuzyjne (końcówka nazwy leku zakończona na *-cept*) oraz przeciwciała monoklonalne chimeryczne (końcówka nazwy leku zakończona na *-ksymab*), humanizowane (*-zumab*) lub ludzkie (*-umab*).

Obecnie w Unii Europejskiej, w tym w Polsce, do leczenia łuszczycy dopuszczone są cztery leki biologiczne: infliksymab, etanercept, adalimumab oraz ustekinumab (leki podano w kolejności ich pojawiania się na rynku farmaceutycznym). Szczegółową charakterystykę tych leków zamieszczono w tabeli II. Zalicza się je do grupy leków hamujących działanie

cytokin prozapalnych, przy czym trzy z nich (infliksymab, etanercept i adalimumab) blokują działanie TNF- α [10, 11], natomiast ustekinumab wykazuje działanie hamujące w stosunku do IL-12 i IL-23, łącząc się z ich wspólną, mniejszą podjednostką p40 [11]. Leki blokujące TNF- α są dopuszczone do stosowania w terapii łuszczycy zwyczajnej i łuszczycowego zapalenia stawów, natomiast ustekinumab tylko do terapii łuszczycy zwyczajnej. Leki biologiczne bezpośrednio wpływające na limfocyty (efalizumab, alefacept) są obecnie w Polsce niedostępne. Pierwszy z nich, efalizumab, wycofano z uwagi na ryzyko rozwoju postępującej leukoencefalopatii wieloognisko-

Tabela II. Ogólna charakterystyka leków biologicznych do leczenia łuszczycy dostępnych w Polsce

Table II. Characteristics of biological drugs for psoriasis treatment available in Poland

Charakterystyka	Infliksymab (Remicade®)	Etanercept (Enbrel®)	Adalimumab (Humira®)	Ustekinumab (Stelara®)
typ leku	chimeryczne (mysio-ludzkie) przeciwciała monoklonalne anti-TNF- α	białko fuzyjne (p75 ludzki receptor TNF- α połączony z Fc IgG1)	ludzkie przeciwciała monoklonalne anti-TNF- α	ludzkie przeciwciała monoklonalne anti-IL-12/IL-23
mechanizm działania	neutralizuje rozpuszczalną i związaną formę TNF- α ; indukuje apoptozę komórek wykazujących ekspresję TNF- α	neutralizuje rozpuszczalną pulę TNF- α ; neutralizuje limfotoksynę α (TNF- β)	neutralizuje rozpuszczalną i związaną formę TNF- α ; indukuje apoptozę komórek wykazujących ekspresję TNF- α	blokowanie podjednostki p40 dla IL-12/IL-23 (blokowanie połączenia IL-12 i IL-23 z receptorem na nieodróżnicowanych komórkach T)
wskazania	<ul style="list-style-type: none"> • łuszczycy zwyczajnej • łuszczycowego zapalenia stawów 	<ul style="list-style-type: none"> • łuszczycy zwyczajnej • łuszczycy zwyczajnej u dzieci (od 8. roku życia) • łuszczycowego zapalenia stawów 	<ul style="list-style-type: none"> • łuszczycy zwyczajnej • łuszczycowego zapalenia stawów 	<ul style="list-style-type: none"> • łuszczycy zwyczajnej
dawkowanie	5 mg/kg m.c. w tygodniu 0, 2, i 6., a następnie co 8 tygodni	2 \times 50 mg/tydzień (tylko przez pierwsze 3 miesiące terapii) lub 2 \times 25 mg/tydzień lub 1 \times 50 mg/tydzień	80 mg w pierwszym tygodniu, 40 mg w drugim tygodniu, a następnie 40 mg co 2 tygodnie	45 mg (dla pacjentów < 100 kg) lub 90 mg (dla pacjentów > 100 kg) w tygodniu 0 i 4., a następnie co 12 tygodni
droga podania	dożylnie	podskórnice	podskórnice	podskórnice
czas potrzebny do oceny skuteczności	14 tygodni	12 tygodni	12 tygodni (łuszczycowe zapalenie stawów) lub 16 tygodni (łuszczycy zwyczajnej)	16 tygodni
sposób leczenia	ciągły	przerywany (do 24 tygodni) lub ciągły (łuszczycy zwyczajnej); ciągły (łuszczycowego zapalenia stawów)	ciągły	ciągły
skuteczność w kolejnym cyklu	mniejsza	jak początkowo	jak początkowo	jak początkowo
dostępne postaci i dawki leku	proszek do sporządzania roztworu do infuzji po 100 mg	ampulkostrzykawki po 25 i 50 mg, wstrzykiwacz półautomatyczny napelniony MyClic 50 mg	ampulkostrzykawka po 40 mg	ampulka po 45 mg
sposób podawania	monoterapia (łuszczycy zwyczajnej) lub łącznie z metotreksatem (łuszczycowego zapalenia stawów)	monoterapia	monoterapia	monoterapia
sposób dawkowania	zależny od masy ciała	niezależny od masy ciała	niezależny od masy ciała	zależny od masy ciała

wej u pacjentów długotrwale otrzymujących ten lek, natomiast alefaceptu nigdy nie zarejestrowano w Unii Europejskiej do leczenia łuszczycy ze względu na niewielką skuteczność (w zależności od dawki odsetek pacjentów uzyskujących PASI-75 nie przekracza 25%) oraz ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych [11]. Alefacept w Europie jest dostępny jedynie w Szwajcarii. Wszystkie leki biologiczne, z wyjątkiem infliksymabu (patrz niżej), zaleca się do stosowania w monoterapii.

Infliksymab

Infliksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym, stosowanym we wlewach dożylnych. W przypadku łuszczycy zwyczajnej infliksymab zaleca się w monoterapii. Lek ten cechuje się wysoką skutecznością – obniżenie PASI o 75% (PASI-75) uzyskuje około 80% pacjentów leczonych dawką 5 mg/kg m.c. [12–15]. Dużą zaletą leku jest ponadto szybki początek działania [12–15]. Należy jednak zwrócić uwagę, że infliksymab jest białkiem chimerycznym (przeciwciało mysio-ludzkie) i u części pacjentów leczonych tym preparatem może dojść do powstania przeciwciał neutralizujących – HACA (ang. *human anti-chimeric antibodies*) stwierdza, które zmniejszają jego skuteczność przy długotrwałej terapii. W przypadku cech nawrotu choroby w czasie leczenia infliksymabem możliwe są dwa scenariusze. Z jednej strony, pojawianie się nowych zmian łuszczycowych stwierdza się tuż przed planowanym kolejnym podaniem leku. Wydaje się, że obserwowane zjawisko wiąże się z szybszym metabolizmem leku u niektórych pacjentów i w takim przypadku wskazane jest skrócenie okresu między kolejnymi infuzjami z 8 do 6–7 tygodni (możliwa jest także sytuacja odwrotna, w której lek wykazuje działanie przez około 10 tygodni). Z drugiej strony, u części pacjentów notuje się zmniejszenie efektywności leczenia, niezależnie od terminu kolejnej infuzji. Zaobserwowano ponadto, że skuteczność leku podczas ponownego rozpoczęcia leczenia wydaje się mniejsza niż w przypadku pierwszorazowego kursu leczniczego [16]. Tego typu sytuacje należy traktować jako potencjalnie związane z pojawianiem się HACA i w przypadku ich zaistnienia do terapii można dołączyć metotreksat w dawce 7,5–15 mg *p.o.* tygodniowo [16]. W razie złej tolerancji przy podaniu doustnym, metotreksat może być stosowany także w postaci iniekcji domięśniowej. Postępowanie takie pozwala na ponowne uzyskanie skuteczności leczenia u znacznego odsetka pacjentów. Jeżeli uzyska się powrót skuteczności terapii, metotreksat można stopniowo odstawić. Przy braku poprawy, leczenie infliksymabem należy zamienić na inne. Należy zaznaczyć, że obecnie nie zaleca się badania stężenia

HACA w surowicy, z uwagi na brak możliwości laboratoryjnego odróżnienia przeciwciał neutralizujących od przeciwciał, które są skierowane przeciwko infliksymabowi, ale nie mają działania neutralizującego. Decyzje terapeutyczne podejmuje się na podstawie przesłanek klinicznych.

W przypadku łuszczycowego zapalenia stawów infliksymab powinien być stosowany łącznie z metotreksatem od początku terapii, z wyjątkiem sytuacji, gdy pacjent ma przeciwwskazania do leczenia metotreksatem lub nie toleruje tego leku.

Z uwagi na obecność fragmentów obcego człowiekowi białka w strukturze infliksymabu, u niektórych pacjentów może ponadto dojść do reakcji niepożądanych związanych z infuzją leku. Większość reakcji nadwrażliwości pojawia się w ciągu 2 godzin od podania wlewu. Najczęściej obserwuje się rumień twarzy, świąd skóry, dreszcze, bóle głowy czy pokrzywkę. Z tego powodu lek powinien być podawany jedynie w warunkach szpitalnych, a u pacjentów może być wskazana także premedykacja z wykorzystaniem paracetamolu lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych (acetaminofenu), hydrokortyzonu i doustnych leków przeciwhistaminowych. Premedykację warto rozważyć szczególnie u osób, u których infliksymab podaje się ponownie po przerwie. W trakcie podawania wlewu infliksymabu powinien być ponadto dostępny zestaw leków przeciwwstrząsowych.

Etanercept

Etanercept jest białkiem fuzyjnym, powstałym z połączenia rozpuszczalnego receptora dla TNF- α oraz fragmentu Fc IgG1. Lek ten inaktywuje rozpuszczony w surowicy, krążący TNF- α , natomiast – w przeciwieństwie do infliksymabu i adalimumabu – nie wpływa na TNF- α związany na komórkach. Wskazaniem do stosowania etanerceptu jest łuszczycyca zwyczajna i łuszczycowe zapalenie stawów [17]. Etanercept jest jedynym lekiem biologicznym dopuszczonym do stosowania w terapii łuszczycy zwyczajnej w populacji dzieci między 8. a 18. rokiem życia [17, 18]. Lek podaje się podskórnie, w dawce 2 razy po 25 mg/tydzień lub raz po 50 mg/tydzień (tab. II). Skuteczność leczenia (PASI-75) ocenia się na około 40% po 12-tygodniowej terapii [19–21]. Skuteczność leczenia może być zwiększona poprzez zastosowanie dawki dwukrotnie większej (tzn. 2 razy po 50 mg/tydzień) w pierwszych 3 miesiącach leczenia [16]. Zgodnie ze specyfikacją leku, w łuszczycy zwyczajnej etanercept powinien być stosowany w terapii przerywanej (nie dłużej niż przez 24 tygodnie) lub w sposób ciągły [17]. Przy braku efektu klinicznego po 12 tygodniach leczenia należy je przerwać lub zamienić na inne. Warto

zaznaczyć, że dostępne są wyniki badań pokazujące, że nawet trzyletnie leczenie etanerceptem jest bezpieczne i dobrze tolerowane przez pacjentów z łuszczycą [22, 23]. W przypadku łuszczycowego zapalenia stawów lek zaleca się w terapii ciągłej. Przy stosowaniu etanerceptu nie obserwuje się powstawania przeciwciał neutralizujących.

Adalimumab

Adalimumab cechuje się bardzo zbliżonym mechanizmem działania do infliksymabu. Neutralizuje wolny i związany TNF- α . Adalimumab jest pierwszym w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, skierowanym przeciwko TNF- α . Zazwyczaj nie obserwuje się powstawania przeciwciał neutralizujących ten lek czy zmniejszenia skuteczności w czasie trwania terapii. Skuteczność adalimumabu w pierwszych 16 tygodniach leczenia oceniana wskaźnikiem PASI-75 wynosi 53–80% i jest zbliżona do skuteczności infliksymabu [24–26]. Adalimumab jest podawany podskórnie, w dowolnie wybrane miejsce na brzuchu lub udzie. Dawka początkowa to 80 mg, następnie po tygodniu 40 mg, a dalej 40 mg co 2 tygodnie w terapii podtrzymującej [27]. Leczenie adalimumabem pozwala osiągnąć i utrzymać odpowiedź PASI-75 na poziomie przekraczającym 60% pacjentów leczonych do 60 tygodni [28]. Lek może być stosowany zarówno w terapii łuszczycy zwyczajnej, jak i łuszczycowego zapalenia stawów (tab. II) [27].

Ustekinumab

Ustekinumab jest pierwszym zarejestrowanym lekiem blokującym IL-12 i IL-23. Obie interleukiny są heterodimerami zbudowanymi ze wspólnej podjednostki, określanej mianem p40, oraz podjednostki p35 w przypadku IL-12 i podjednostki p19 w przypadku IL-23 [29]. Ustekinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem IgG1 hamującym działanie IL-12 i IL-23 poprzez swoiste wiązanie się z podjednostką p40, zapobiegającym tym samym połączeniu się IL-12 i IL-23 z receptorem błonowym komórek układu

immunologicznego. Wyniki wielu badań eksperymentalnych oraz leczenia ustekinumabem potwierdzają znaczenie IL-12 i IL-23 w patogenezie łuszczycy [29–34]. Należy spodziewać się, że w niedalekiej przyszłości pojawią się inne leki oddziałujące z tymi cytokinami. Obecnie w trakcie zaawansowanych prób klinicznych znajduje się inny lek hamujący IL-12/IL-23 oznaczony kodem ABT-874.

Ustekinumab zarejestrowano w 2009 roku do leczenia łuszczycy zwyczajnej osób dorosłych [31]. Lek stosuje się w postaci iniekcji podskórnych w tygodniach 0 i 4., a następnie co 12 tygodni. Dawka leku zależy od masy ciała pacjenta: w przypadku osób z masą ciała poniżej 100 kg podaje się 45 mg ustekinumabu, natomiast w przypadku pacjentów z masą ciała 100 kg lub więcej zaleca się podanie 90 mg tego leku (tab. II) [35]. Skuteczność ustekinumabu w okresie indukcji wydaje się porównywalna z lekami blokującymi TNF- α (PASI-75) u 65–75% pacjentów [31–33]. Leczenie ustekinumabem umożliwia uzyskanie długotrwałej remisji. Odstawienie leku nie powoduje reakcji z odbicia (ang. *rebound phenomenon*), a ponownie rozpoczęte leczenie cechuje się podobną skutecznością co terapia zastosowana po raz pierwszy [31–33]. Wykazano także, że w przypadku pacjentów, u których uzyskana poprawa kliniczna nie była satysfakcjonująca, zwiększenie skuteczności leczenia można było uzyskać poprzez intensyfikację stosowania ustekinumabu w dawce 90 mg, podając lek co 8, a nie co 12 tygodni, choć podobnej zależności nie zaobserwowano dla dawki wynoszącej 45 mg [33].

Mimo że ustekinumabu nie zarejestrowano do leczenia łuszczycowego zapalenia stawów, wyniki ostatnich badań wykazują, że również w tym wskazaniu lek ten może działać korzystnie, choć być może nie tak wyraźnie jak leki anty-TNF- α [34].

WSKAZANIA DO LECZENIA BIOLOGICZNEGO

W polskich realiach ekonomicznych do leczenia biologicznego powinni być kwalifikowani pacjenci z łuszczycą zwyczajną o średnim lub dużym nasileniu, u których nie uzyskano poprawy po leczeniu z zastosowaniem przynajmniej dwóch różnych metod tradycyjnej terapii ogólnej lub którzy mają przeciwwskazania do stosowania innych metod terapii ogólnej (tab. III) [36, 37]. Brak poprawy po klasycznym leczeniu ogólnym może być stwierdzony dopiero w przypadku zastosowania u pacjenta maksymalnych dopuszczalnych dawek danego leku przez odpowiednio długi czas (z reguły przez 3 miesiące). Przeciwwskazanie do danej terapii ogólnej musi być oparte na zaleceniach producenta danego leku odnośnie do jego stosowania lub aktualnej wiedzy medycznej.

Tabela III. Wskazania do leczenia biologicznego łuszczycy zwyczajnej (pacjent powinien spełniać wszystkie wymienione kryteria)

Table III. Indications for biological treatment in psoriasis vulgaris (a patient should fulfil all mentioned criteria)
średnia i ciężka łuszczycza zwyczajna (PASI > 10 pkt i BSA > 10%)
łuszczycza znacząco upośledzająca jakość życia pacjenta i ograniczająca jego funkcjonowanie psychospołeczne (DLQI > 10 pkt)
brak poprawy po zastosowaniu przynajmniej dwóch różnych metod „klasycznej” terapii systemowej (leczenie PUVA lub metotreksatem, lub cyklosporyną, lub retinoidami) lub przeciwwskazania do stosowania przynajmniej dwóch z nich

Ocena PASI – patrz załącznik 1, ocena ASA – patrz załącznik 2, ocena DLQI – patrz załącznik 3

W przypadku łuszczycowego zapalenia stawów terapię lekami biologicznymi można rozważyć u pacjentów z jego aktywną postacią (tzn. u pacjentów obserwuje się zapalenie stawów obwodowych z obecnością trzech lub więcej bolesnych i trzech lub więcej obrzękniętych stawów), u których nie uzyskano wystarczającej poprawy po zastosowaniu przynajmniej dwóch przeciwreumatycznych leków modyfikujących przebieg choroby podawanych w monoterapii lub politerapii [38, 39].

Autorzy nie rekomendują żadnego leku biologicznego jako pierwszego leku z wyboru. Decyzję tę lekarz podejmuje sam, w zależności od indywidualnego przypadku i uwzględniając dane z piśmiennictwa na temat skuteczności i bezpieczeństwa. Należy podkreślić, że nieskuteczność jednego leku biologicznego nie stanowi przeciwwskazania do zastosowania innego leku z tej samej grupy.

PRZECIWWSKAZANIA DO LECZENIA BIOLOGICZNEGO

W tabeli IV zamieszczono główne przeciwwskazania do stosowania leczenia biologicznego u pacjentów z łuszczycą lub łuszczycowym zapaleniem stawów, natomiast w tabeli V przedstawiono listę badań dodatkowych, które powinny być wykonane przed rozpoczęciem takiej terapii. Biorąc pod uwagę przeciwwskazania do leczenia biologicznego, preparatów tych nie można stosować w przypadku nadwrażliwości na dany lek lub pozostałe składniki preparatu. Leki biologiczne nie powinny być także stosowane u kobiet w ciąży i karmiących piersią, z uwagi na brak badań potwierdzających ich bezpie-

Tabela IV. Przeciwwskazania do leczenia biologicznego łuszczycy
Table IV. Contraindications for biological treatment in psoriasis

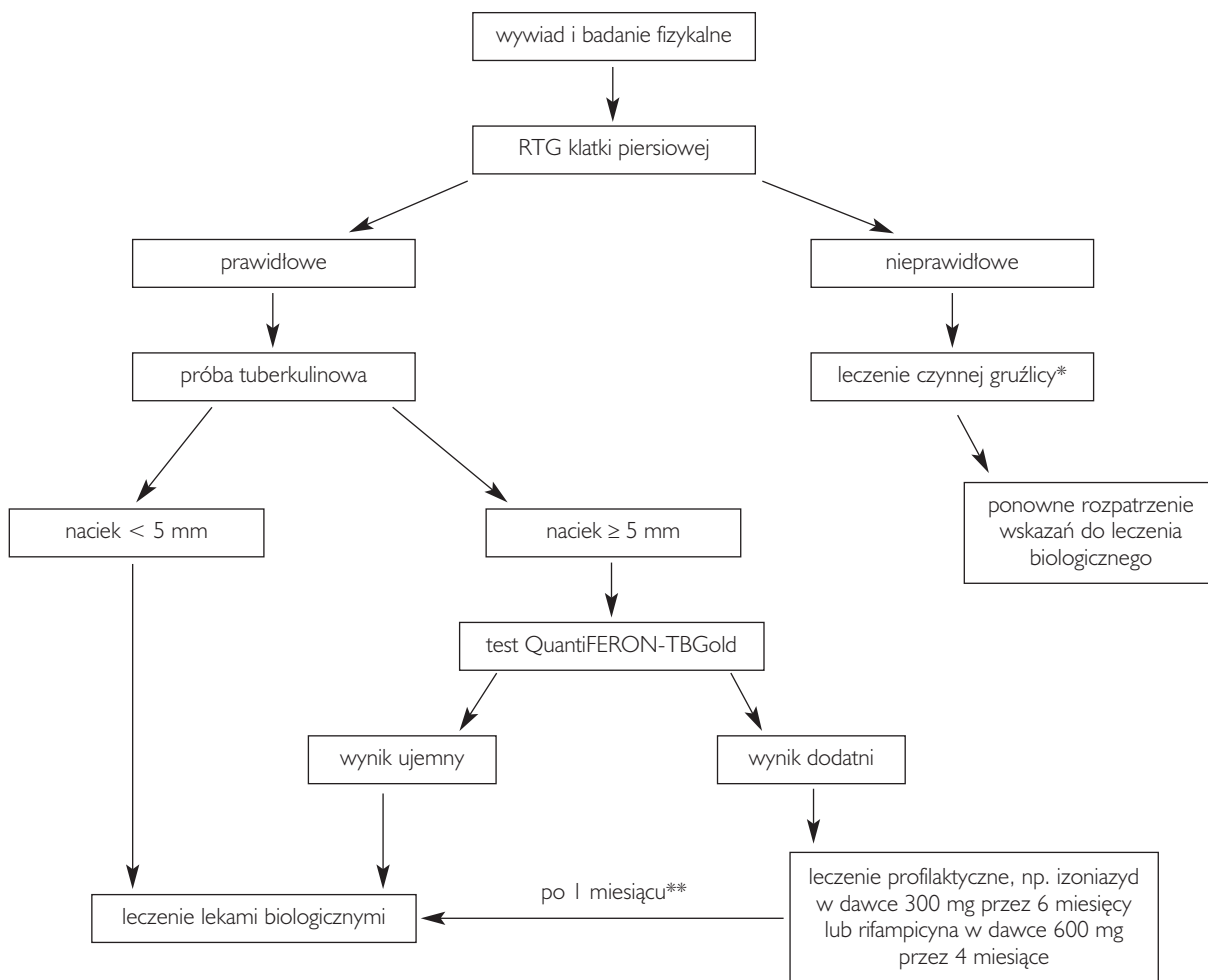
nadwrażliwość na lek lub składniki preparatu
cięża i okres karmienia piersią
czynne lub utajone infekcje wirusowe, bakteryjne, grzybicze i pierwotniakowe, zwłaszcza zakażenie HIV, HBV i HCV oraz <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
toczeń rumieniowaty układowy
choroby demielinizacyjne
ciężka niewydolność układu krążenia (NYHA III i NYHA IV)
czynna choroba nowotworowa lub choroba nowotworowa, której leczenie zakończono w ostatnich 5 latach (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego skóry)
jednoczesne stosowanie innego leczenia immunosupresyjnego (z wyjątkiem skojarzonego stosowania metotreksatu z infliksymabem)

czeństwo w tej populacji chorych. Z tego względu pacjentki w okresie rozrodczym muszą zostać poinformowane, że w trakcie leczenia biologicznego powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji. Leki biologiczne hamujące cytokiny prozapalne mogą ponadto przyczyniać się do zwiększenia częstości infekcji. Dotyczy to zwłaszcza patogenów wewnątrzkomórkowych, dlatego tak istotnym elementem w procesie kwalifikowania pacjenta do leczenia biologicznego jest wykluczenie gruźlicy (ryc. 1.) [40–42]. Reaktywacja gruźlicy z reguły ma miejsce w pierwszych kilku miesiącach od rozpoczęcia leczenia biologicznego. W diagnostyce gruźlicy nadal podstawowym badaniem jest próba tuberkulinowa, choć warto zaznaczyć, że testu tuberkulinowego nie zaleca się pacjentom w trakcie immunosupresji. W tym przypadku konieczne jest wykonanie innego testu, np. badania QuantiFERON-TB Gold. Jeśli u danego pacjenta stwierdzi się utajone zakażenie prątkami gruźlicy, miesiąc przed włączeniem leczenia biologicznego konieczne jest profilaktyczne przeleczenie go tuberkulostatykami (ryc. 1.). W celu potwierdzenia eradykacji *Mycobacterium tuberculosis* po zakończonym leczeniu profilaktycznym wskazane jest wykonanie badania QuantiFERON-TB Gold; próby tuberkulinowej nie zaleca się do monitorowania. Warto także pamiętać, że również inne drobnoustroje bytujące wewnątrzkomórkowo mogą powodować ciężkie infekcje u osób otrzymujących leki biologiczne. W trakcie leczenia inhibitorami TNF- α donoszono o zakażeniach *Pneumocystis carinii*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia* sp., *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* i *Aspergillus* sp. [43–45].

U wszystkich pacjentów kwalifikowanych do leczenia biologicznego należy także wykonać panel badań w kierunku zakażenia HBV i HCV. Uważa

Tabela V. Badania diagnostyczne zalecane przed rozpoczęciem leczenia biologicznego
Table V. Laboratory examinations recommended before initiation of biological therapy

podstawowe badania laboratoryjne (morfologia krwi z rozmazem, OB, CRP, parametry wydolności nerek i wątroby, badanie ogólne moczu)
zdjęcie przeglądowe klatki piersiowej
badanie w kierunku zakażenia <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (próba tuberkulinowa i QuantiFERON-TBGold – patrz ryc. 1.)
badanie w kierunku zakażenia HIV, HBV i HCV
EKG
przesiewowe badanie w kierunku ANA (rekomenduje się badanie na komórkach Hep2)
w razie potrzeby badania specjalistyczne w celu wykluczenia przewlekłych ognisk infekcji (konsultacja stomatologiczna, laryngologiczna, ginekologiczna)
test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym)



*nieprawidłowy obraz RTG płuc przy zgodnym obrazie klinicznym lub potwierdzeniu bakteriologicznym (preparat bezpośredni na obecność prątków kwasoopornych lub dodatni wynik hodowli prątka) jest podstawą do leczenia gruźlicy

**z zastrzeżeniem, że nie podejrzewa się lekooporności prątka

Rycina 1. Proponowany algorytm profilaktycznego postępowania przeciwgruźliczego u pacjentów kwalifikowanych do leczenia biologicznego łuszczycy (konsultacja: prof. dr hab. n. med. Władysław Pierzchała, prezes Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc)

Figure 1. Proposed algorithm of tuberculosis prophylaxis in patients qualified for biological treatment of psoriasis (Consultation: prof. dr. Władysław Pierzchała, President of Polish Society of Pulmonary Diseases)

się, że leki blokujące TNF- α mogą przyczyniać się do reaktywacji HBV. Rola tych leków w przypadku infekcji HCV pozostaje natomiast nieznana, choć wydaje się, że TNF- α nie odgrywa znaczącej roli w kontroli replikacji tego typu wirusa, a nawet donoszono o korzystnym wpływie antagonistów TNF- α na przebieg zakażenia [46]. Niemniej jednak zalecana jest ostrożność i z tego względu pacjenci z aktywnym wirusowym zapaleniem wątroby typu C również nie powinni być kwalifikowani do leczenia biologicznego łuszczycy [47]. Leków biologicznych nie zaleca się także osobom zainfekowanym HIV [48].

Nadal niejasna jest rola leków biologicznych w indukowaniu chorób demielinizacyjnych oraz toczenia rumieniowatego układu. Chociaż liczba przypadków chorób demielinizacyjnych u osób

leczonych antagonistami TNF- α nie była istotnie zwiększona, to z uwagi na pojedyncze opisy przypadków, sugerujące związek między blokadą TNF- α a rozwojem chorób demielinizacyjnych, stosowanie antagonistów TNF- α powinno się przerwać, jeżeli u pacjenta rozwinie się choroba demielinizacyjna, natomiast nie powinno się rozpoczynać tego typu leczenia u osób z już istniejącymi chorobami demielinizacyjnymi [46]. U około 10% chorych obserwowano tworzenie ANA pod wpływem inhibitorów TNF- α . Mimo tak częstego ich występowania, objawy indukowanego w wyniku tego leczenia toczenia układowego dotyczyły jedynie 0,2–0,4% spośród ANA-pozytywnych osób i ustępowały samoistnie po zaprzestaniu terapii [46, 49, 50]. Antagoniści TNF- α mogą także indukować powstanie przeciw-

ciał antykardiolipinowych, a ich obecność korelowała z gorszą odpowiedzią na leczenie i zwiększoną częstością poważnych reakcji na wlew infliksymabu [12, 51]. Biorąc pod uwagę powyższe obserwacje związane ze stosowaniem leków biologicznych u osób, u których wyjściowo stwierdza się klinicznie istotne miana ANA, należy zachować ostrożność.

Leki biologiczne są także przeciwwskazane u osób z ciężką niewydolnością krążenia (NYHA III i NYHA IV). Wiąże się to z wynikami badań wskazującymi, że stosowanie leków hamujących TNF- α zwiększa ryzyko wystąpienia zgonów u pacjentów z ciężką niewydolnością krążenia [52–55]. Leki biologiczne mogą być stosowane u pacjentów z niewydolnością krążenia klasy NYHA II, ale przed rozpoczęciem terapii należy dokładnie rozpatrzyć ewentualne korzyści i ryzyko związane z takim leczeniem, a w trakcie jego trwania pacjenci powinni być ściśle kontrolowani.

OCENA SKUTECZNOŚCI LECZENIA BIOLOGICZNEGO

Skuteczność leczenia biologicznego w łuszczycy zwyczajnej należy oceniać między 12. a 16. tygodniem terapii, w zależności od stosowanego leku (szczegóły – tab. II). Leczenie należy przerwać, jeśli nie uzyskano zadowalającej poprawy stanu pacjenta. Za zadowalającą poprawę kliniczną uznaje się zmniejszenie wartości PASI o 75% (PASI-75) w porównaniu z wartością przed rozpoczęciem terapii biologicznej lub też w sytuacji, gdy poprawa wskaźnika PASI mieści się w przedziale 50–75%, jeżeli równocześnie obserwuje się poprawę jakości życia ocenioną za pomocą skali DLQI o minimum 5 pkt [56, 57].

Skuteczność leczenia biologicznego w łuszczycowym zapaleniu stawów należy oceniać między 12. a 16. tygodniem terapii w zależności od rodzaju stosowanego leczenia (szczegóły – tab. II). Do oceny skuteczności terapii proponuje się stosowanie kryteriów opracowanych pierwotnie dla reumatoidalnego zapalenia stawów przez ACR [58], a następnie zaadaptowanych do stosowania w pozostałych artropatiach zapalnych. Leczenie należy przerwać, jeśli nie uzyskano zadowalającej poprawy dolegliwości stawowych. Za zadowalającą poprawę kliniczną uznaje się uzyskanie przez pacjenta minimum ACR20 (tab. VI) w porównaniu z wartościami przed rozpoczęciem terapii biologicznej [57].

KONTROLA PACJENTÓW W TRAKCIE LECZENIA BIOLOGICZNEGO

Dotychczas nie ustalono powszechnie przyjętych zasad kontroli przebiegu leczenia biologicznego.

Tabela VI. Kryteria ACR poprawy w łuszczycowym zapaleniu stawów

Table VI. American College of Rheumatology criteria of psoriatic arthritis improvement

ACR20

- 1) Zmniejszenie o 20% liczby obrzękniętych lub bolesnych stawów oraz
- 2) Poprawa o 20% w przynajmniej 3 z 5 poniższych kategorii:
 - ogólna ocena nasilenia zapalenia stawów przez pacjenta
 - ogólna ocena nasilenia zapalenia stawów przez lekarza
 - nasilenie bólu
 - ocena sprawności funkcjonalnej
 - wynik pomiaru wykładników stanu zapalnego (OB, CRP)

Uważa się, że w pierwszym roku terapii pacjent powinien być kontrolowany raz w miesiącu, później kontrole mogą odbywać się z mniejszą częstotliwością, ale nie rzadziej niż raz na 3 miesiące. W czasie każdej kontroli u pacjenta należy ocenić nasilenie procesu łuszczycowego według skali PASI oraz nasilenie zmian stawowych, a raz na 3 miesiące ocenić poziom jakości życia. Podczas każdej wizyty powinno się dokładnie zbadać pacjenta pod kątem obecności ewentualnej infekcji. W pierwszych 6 miesiącach terapii zaleca się wykonywanie podstawowych badań laboratoryjnych (CRP, morfologia, ocena funkcji wątroby, stężenie kreatyniny oraz badanie ogólne moczu) raz w miesiącu, później badania te powinny być przeprowadzane raz na 3 miesiące. Raz do roku u pacjenta należy wykonać zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej oraz badanie Quantiferon-TB Gold. W indywidualnych przypadkach należy rozważyć wykonanie także innych, koniecznych badań dodatkowych. Pacjenci, którzy mają inne schorzenia ogólnoustrojowe (np. niewydolność krążenia, nadciśnienie tętnicze, cukrzycę), powinni również pozostawać pod stałą opieką specjalistów w zakresie chorób wewnętrznych lub kardiologii.

PODSUMOWANIE

Obecne wytyczne opracowano w celu ułatwienia polskim dermatologom kwalifikowania pacjentów z łuszczycą do leczenia biologicznego i ich dalszego prowadzenia. Autorzy mają nadzieję, że przedstawione wskazówki będą cenną pomocą dla lekarzy, którzy dopiero rozpoczynają swoje doświadczenia z tą grupą leków. Pragną jednak zaznaczyć, że w każdym przypadku lekarz prowadzący leczenie musi dostosować decyzje terapeutyczne indywidualnie do każdego pacjenta, uwzględniając bieżące dane piśmiennictwa na temat skuteczności i bezpieczeństwa leczenia.

PODZIĘKOWANIA

Autorzy dziękują prof. dr. hab. n. med. Władysławowi Pierzchale, prezesowi Zarządu Głównego Pol-

skiego Towarzystwa Chorób Płuc, za konsultację algorytmu profilaktycznego postępowania przeciwgruźliczego u pacjentów kwalifikowanych do leczenia biologicznego łuszczycy.

Załącznik I. PASI – Psoriasis Area and Severity Index [59]

Punktacja	0	1	2	3	4	5	6
Rumień, naciek, łuska	brak	lekki	średni	nasilony	bardzo nasilony		
Powierzchnia	0	< 10%	≥ 10 < 30%	≥ 30 < 50%	≥ 50 < 70%	≥ 70 < 90%	≥ 90%

	głowa (G)	tułów (T)	kończyny górne (KG)	kończyny dolne (KD)
rumień (E)	_____	_____	_____	_____
naciek (I)	_____	_____	_____	_____
łuska (D)	_____	_____	_____	_____
suma = E + I + D	_____	_____	_____	_____
powierzchnia (A)	_____	_____	_____	_____
suma × A	_____	_____	_____	_____
	× 0,1 =	× 0,3 =	× 0,2 =	× 0,4 =
	_____	_____	_____	_____
	_____	_____	_____	_____
	_____	_____	_____	_____
	_____	_____	_____	_____
+	_____	_____	_____	_____
PASI =	_____	_____	_____	_____

Załącznik 2. Ocena powierzchni ciała zajętej przez zmiany łuszczycowe (BSA)

Okolica ciała	Maksymalna powierzchnia [%]	BSA
głowa i szyja	9	_____ %
prawa kończyna górna	9	_____ %
lewa kończyna górna	9	_____ %
klatka piersiowa	9	_____ %
brzuch	9	_____ %
górną część pleców	9	_____ %
dolną część pleców	9	_____ %
prawe udo	9	_____ %
lewe udo	9	_____ %
prawe podudzie	9	_____ %
lewe podudzie	9	_____ %
zewnątrzne narządy płciowe	1	_____ %
razem	100	BSA całkowite _____ %

Uwaga: pełna powierzchnia dłoni ręki pacjenta odpowiada w przybliżeniu 1% powierzchni ciała

Załącznik 3. Polska wersja *Dermatology Life Quality Index* – wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych [60, 61]

Celem tego kwestionariusza jest zbadanie, w jakim stopniu dolegliwości skórne wpływały na Pana/Pani życie W OSTATNIM TYGODNIU. Przy każdym pytaniu proszę zaznaczyć jedną kratkę.

1. W jakim stopniu odczuwał(a) Pan(i) w ostatnim tygodniu swędzenie, bolesność, pieczenie lub mrowienie skóry?	bardzo mocno bardzo trochę wcale	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
2. W jakim stopniu w ostatnim tygodniu był(a) Pan(i) zakłopotany/zakłopotana lub zażenowany/zażenowana stanem swojej skóry?	bardzo mocno bardzo trochę wcale	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
3. W jakim stopniu w ostatnim tygodniu dolegliwości skórne przeszkadzały Panu/Pani w robieniu zakupów, wykonywaniu prac domowych lub ogrodniczych ?	bardzo mocno bardzo trochę wcale	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> nie dotyczy <input type="checkbox"/>
4. W jakim stopniu w ostatnim tygodniu dolegliwości skórne wpływały na Pana/Pani ubiór ?	bardzo mocno bardzo trochę wcale	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> nie dotyczy <input type="checkbox"/>
5. W jakim stopniu w ostatnim tygodniu dolegliwości skórne wpływały na Pana/Pani życie towarzyskie lub spędzanie wolnego czasu ?	bardzo mocno bardzo trochę wcale	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> nie dotyczy <input type="checkbox"/>
6. W jakim stopniu w ostatnim tygodniu dolegliwości skórne przeszkadzały Panu/Pani w uprawianiu sportu ?	bardzo mocno bardzo trochę wcale	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> nie dotyczy <input type="checkbox"/>
7. Czy w ostatnim tygodniu dolegliwości skórne uniemożliwiały Panu/Pani pracę lub naukę ?	tak nie	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> nie dotyczy <input type="checkbox"/>
Jeśli odpowiedział Pan(i) „nie”, to w jakim stopniu w ostatnim tygodniu dolegliwości skórne Pana/Pani utrudniały Panu/Pani pracę zawodową lub naukę ?	bardzo trochę wcale	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
8. W jakim stopniu w ostatnim tygodniu dolegliwości skórne stanowiły problem w kontakcie z partnerem lub partnerką, przyjaciółmi lub rodziną ?	bardzo mocno bardzo trochę wcale	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> nie dotyczy <input type="checkbox"/>
9. W jakim stopniu w ostatnim tygodniu stan Pana/Pani skóry utrudniał współżycie seksualne ?	bardzo mocno bardzo trochę wcale	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> nie dotyczy <input type="checkbox"/>
10. W jakim stopniu w ostatnim tygodniu leczenie dolegliwości skórnych stanowiło dla Pana/Pani problem, taki jak np. utrudnienie utrzymania porządku czy nadmierne zaabsorbowanie czasu?	bardzo mocno bardzo trochę wcale	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> nie dotyczy <input type="checkbox"/>

Piśmiennictwo

1. Reich A., Szepietowski J.: Aspekty genetyczne i immunologiczne w patogenezie łuszczycy. *Wiad Lek* 2007, 60, 270-276.
2. Taylor W., Gladman D., Helliwell P., Marchesoni A., Mease P., Mielants H.; CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006, 54, 2665-2673.
3. Ramsay B., O’Raegan M.: A survey of the social and psychological effects of psoriasis. *Br J Dermatol* 1988, 118, 195-201.
4. Dooley G., Finlay A.Y.: Personal construct system of psoriatic patients. *Clin Exp Dermatol* 1990, 15, 401-405.
5. Gupta M.A., Gupta A.K.: Age and gender differences in the impact of psoriasis on quality of life. *Int J Dermatol* 1995, 34, 700-703.
6. Koo J.: Population-based epidemiologic study of psoriasis with emphasis on quality of life assessment. *Dermatol Clin* 1996, 14, 485-496.
7. Gupta M.A., Gupta A.K.: Psoriasis and sex: a study of moderately to severely affected patients. *Int J Dermatol* 1997, 36, 259-262.
8. Rapp S.R., Feldman S.R., Exum M.L., Fleischer A.B. Jr, Reboussin D.M.: Psoriasis causes as much disability as

- other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol* 1999, 41, 401-407.
9. **Hrehorów E., Reich A., Szepietowski J.:** Jakość życia chorych na łuszczycę: zależność od świada, stresu i objawów depresyjnych. *Dermatol Klin* 2007, 9, 19-23.
 10. **Sobell J.M.:** Overview of biologic agents in medicine and dermatology. *Semin Cutan Med Surg* 2005, 24, 2-9.
 11. **Menter A.:** The status of biologic therapies in the treatment of moderate to severe psoriasis. *Cutis* 2009, 84 Suppl. 4, 14-24.
 12. **Remicade® (infliksymab):** charakterystyka produktu leczniczego. Wersja z 11.03.2009. Dostępne na: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Remicade/emea-combined-h240pl.pdf>.
 13. **Chaudhari U., Romano P., Mulcahy L.D., Dooley L.T., Baker D.G., Gottlieb A.B.:** Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2001, 357, 1842-1847.
 14. **Gottlieb A.B., Evans R., Li S., Dooley L.T., Guzzo C.A., Baker D. i inni:** 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.
 15. **Reich K., Nestle F.O., Papp K., Ortonne J.P., Evans R., Guzzo C. i inni:** Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet* 2005, 366, 1367-1374.
 16. **Pathirana D., Ormerod A.D., Saiag P., Smith C., Spuls P.I., Nast A. i inni:** European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2009, 23 Suppl. 2, 1-70.
 17. **Enbrel® (etanercept):** charakterystyka produktu leczniczego. Wersja z dnia 11.09.2009. Dostępna na: http://www.wyeth.pl/Portals/0/downloads/pol_ulotka/POL_Enbrel_ChPL_Ulotka_07_2009.pdf.
 18. **Paller A.S., Siegfried E.C., Langley R.G., Gottlieb A.B., Pariser D., Landells I. i inni:** Etanercept treatment for children and adolescents with plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2008, 358, 241-251.
 19. **Leonardi C.L., Powers J.L., Matheson R.T., Goffe B.S., Zitnik R., Wang A. i inni:** Etanercept Psoriasis Study Group: Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med* 2003, 349, 2014-2022.
 20. **Gottlieb A.B., Matheson R.T., Lowe N., Krueger G.G., Kang S., Goffe B.S. i inni:** A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. *Arch Dermatol* 2003, 139, 1627-1632.
 21. **Papp K.A., Tying S., Lahfa M., Prinz J., Griffiths C.E., Nakanishi A.M. i inni:** 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.
 22. **Mazzotta A., Esposito M., Schipani C., Chimenti S.:** Long-term experience with etanercept in psoriatic arthritis patients: a 3-year observational study. *J Dermatolog Treat* 2009, 20, 354-358.
 23. **Tying S., Gordon K.B., Poulin Y., Langley R.G., Gottlieb A.B., Dunn M. i inni:** Long-term safety and efficacy of 50 mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis. *Arch Dermatol* 2007, 143, 719-726.
 24. **Gordon K.B., Langley R.G., Leonardi C., Toth D., Menter M.A., Kang S. i inni:** Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *J Am Acad Dermatol* 2006, 55, 598-606.
 25. **Menter A., Tying S.K., Gordon K., Kimball A.B., Leonardi C.L., Langley R.G. i inni:** Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: a randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol* 2008, 58, 106-115.
 26. **Saurat J.H., Stingl G., Dubertret L., Papp K., Langley R.G., Ortonne J.P. i inni:** CHAMPION Study Investigators. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol* 2008, 158, 558-566.
 27. **Humira® (adalimumab):** charakterystyka produktu leczniczego. Wersja z 11.08.2009. Dostępne na: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/humira/emea-combined-h481pl.pdf>.
 28. **Gladman D.D., Mease P.J., Ritchlin C.T., Choy E.H.S., Sharp J.T., Ory P.A. i inni:** Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: forty-eight week data from the adalimumab effectiveness in psoriatic arthritis trial. *Arthritis Rheum* 2007, 56, 476-488.
 29. **Di Cesare A., Di Meglio P., Nestle F.O.:** The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol* 2009, 129, 1339-1350.
 30. **Salomon J., Szepietowski J.:** Ustekinumab w leczeniu łuszczycy. *Dermatol Klin* 2009, 11, 49-52.
 31. **Reich K., Yasothan U., Kirkpatrick P.:** Ustekinumab. *Nat Rev Drug Discov* 2009, 8, 355-356.
 32. **Papp K.A., Langley R.G., Lebwohl M., Krueger G.G., Szapary P., Yeilding N. i inni:** PHOENIX 2 study investigators. 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, 1675-1684.
 33. **Leonardi C.L., Kimball A.B., Papp K.A., Yeilding N., Guzzo C., Wang Y. i inni:** 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, 1665-1674.
 34. **Gottlieb A., Menter A., Mendelsohn A., Shen Y.K., Li S., Guzzo C. i inni:** Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet* 2009, 373, 633-640.
 35. **Stelara® (ustekinumab):** charakterystyka produktu leczniczego. Wersja z 09.02.2009. Dostępne na: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/stelara/H-958-PI-pl.pdf>.
 36. **Smith C.H., Anstey A.V., Barker J.N., Burden A.D., Chalmers R.J., Chandler D. i inni:** British Association of Dermatologists guidelines for use of biological interventions in psoriasis 2005. *Br J Dermatol* 2005, 153, 486-497.
 37. **Finlay A.Y.:** Current severe psoriasis and the rule of tens. *Br J Dermatol* 2005, 152, 861-867.
 38. **Etanercept and infliximab for the treatment of adults with psoriatic arthritis. NICE technology appraisal guidance 104.** Dostępne na: <http://www.nice.org.uk/TA104>.
 39. **Adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis. NICE technology appraisal guidance 125.** Dostępne na: <http://www.nice.org.uk/TA125>.
 40. **Keane J., Gershon S., Wise R.P., Mirabile-Levens E., Kasznica J., Schwieterman W.D. i inni:** Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001, 345, 1098-1104.
 41. **Gardam M.A., Keystone E.C., Menzies R., Manners S., Skamene E., Long R. i inni:** Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis* 2003, 3, 148-155.
 42. **British Thoracic Society Standards of Care Committee:** BTS recommendations for assessing risk and for managing Mycobacterium tuberculosis infection and disease in patients due to start anti-TNF-alpha treatment. *Thorax* 2005, 60, 800-805.

43. Lee J.H., Slifman N.R., Gershon S.K., Edwards E.T., Schwieterman W.D., Siegel J.N. i inni: Life-threatening histoplasmosis complicating immunotherapy with tumor necrosis factor alpha antagonists infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum* 2002, 46, 2565-2670.
44. Slifman N.R., Gershon S.K., Lee J.H., Edwards E.T., Braun M.M.: *Listeria monocytogenes* infection as a complication of treatment with tumor necrosis factor alpha-neutralizing agents. *Arthritis Rheum* 2003, 48, 319-324.
45. Wallis R.S., Broder M.S., Wong J.Y., Hanson M.E., Beenhouwer D.O.: Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis* 2004, 38, 1261-1265.
46. Khanna D., McMahon M., Furst D.E.: Safety of tumour necrosis factor-alpha antagonists. *Drug Saf* 2004, 27, 307-324.
47. Nathan D.M., Angus P.W., Gibson P.R.: Hepatitis B and C virus infections and anti-tumor necrosis factor-alpha therapy: guidelines for clinical approach. *J Gastroenterol Hepatol* 2006, 21, 1366-1371.
48. Calabrese L.H., Zein N., Vassilopoulos D.: Safety of anti-tumour necrosis factor (anti-TNF) therapy in patients with chronic viral infections: hepatitis C, hepatitis B, and HIV infection. *Ann Rheum Dis* 2004, 630 Suppl. 2, ii18-ii24.
49. Ziolkowska M., Maslinski W.: Laboratory changes on anti-tumour necrosis factor treatment in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2003, 15, 267-273.
50. Charles P.J., Smeenk R.J., De Jong J., Feldmann M., Maini R.N.: Assessment of antibodies to double-stranded DNA induced in rheumatoid arthritis patients following treatment with infliximab, a monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha: findings in open-label and randomized placebo-controlled trials. *Arthritis Rheum* 2000, 43, 2383-2390.
51. Jonsdottir T., Forslid J., van Vollenhoven A., Harju A., Brannemark S., Klareskog L. i inni: Treatment with tumour necrosis factor alpha antagonists in patients with rheumatoid arthritis induces anticardiolipin antibodies. *Ann Rheum Dis* 2004, 63, 1075-1078.
52. Deswal A., Bozkurt B., Seta Y., Pariliti-Eiswirth S., Hayes F.A., Blosch C. i inni: Safety and efficacy of a soluble P75 tumor necrosis factor receptor (Enbrel, etanercept) in patients with advanced heart failure. *Circulation* 1999, 99, 3224-3226.
53. Coletta A.P., Clark A.L., Banarjee P., Cleland J.G.: Clinical trials update: RENEWAL (RENAISSANCE and RECOVER) and ATTACH. *Eur J Heart Fail* 2002, 4, 559-561.
54. Chung E.S., Packer M., Lo K.H., Fasanmade A.A., Willerson J.T.: Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation* 2003, 107, 3133-3140.
55. Kwon H.J., Coté T.R., Cuffe M.S., Kramer J.M., Braun M.M.: Case reports of heart failure after therapy with a tumor necrosis factor antagonist. *Ann Intern Med* 2003, 138, 807-811.
56. Reich K., Griffiths C., Barker J., Chimenti S., Daudén E., Giannetti A. i inni: Recommendations for the long-term treatment of psoriasis with infliximab: a dermatology expert group consensus. *Dermatology* 2008, 217, 268-275.
57. Etanercept and efalizumab for the treatment of adults with psoriasis. NICE technology appraisal guidance 103. Dostępne na: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA103guidance.pdf>.
58. Felson D.T., Anderson J.J., Boers M., Bombardier C., Furst D., Goldsmith C. i inni: American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995, 38, 727-735.
59. Fredriksson T., Pettersson U.: Severe psoriasis - oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica* 1978, 157, 238-244.
60. Finlay A.Y., Khan G.K.: Dermatology Life Quality Index (DLQI): a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* 1994, 19, 210-216.
61. Szepietowski J., Salomon J., Finlay A.Y., Klepacki A., Chodyncka B., Marionneau N. i inni: Dermatology Life Quality Index (DLQI): Polish version. *Dermatol Klin* 2004, 6, 63-70.

Otrzymano: 29 XII 2009 r.
Zaakceptowano: 5 I 2010 r.