

Leczenie łuszczycy – rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część II: łuszczycyca umiarkowana do ciężkiej

Treatment of psoriasis vulgaris: guidelines of experts of the Polish Dermatological Society. Part II: moderate to severe psoriasis

Jacek Szepietowski¹, Zygmunt Adamski², Grażyna Chodorowska³, Andrzej Kaszuba⁴, Waldemar Placek⁵, Lidia Rudnicka⁶, Adam Reich¹

¹Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

²Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

³Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Dermatologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

⁴Katedra i Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

⁵Katedra i Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunologii Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie

⁶Katedra i Klinika Dermatologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Przeł Dermatol 2014, 101, 455–472

DOI: 10.5114/dr.2014.46947

STRESZCZENIE

SŁOWA KLUCZOWE:

leczenie, łuszczycyca, leki ogólne, fototerapia.

KEY WORDS:

therapy, psoriasis, systemic drugs, phototherapy.

Łuszczycyca jest przewlekłą chorobą zapalną skóry dotyczącą około 1–3% ogólnej populacji. Ostatnie lata przyczyniły się do znacznego postępu w leczeniu tej dermatozy, zwłaszcza u pacjentów z łuszczycą o umiarkowanym i dużym nasileniu. Coraz liczniejsze i powszechniej dostępne opcje leczenia ogólnego stawiają nowe wyzwania przed lekarzami sprawującymi na co dzień opiekę nad chorymi na łuszczycę. Pojawiają się pytania dotyczące kontroli przebiegu leczenia i długoterminowego bezpieczeństwa stosowanych terapii. Wychodząc naprzeciw oczekiwaniom środowiska dermatologów w Polsce, przygotowaliśmy drugą część rekomendacji na temat postępowania w łuszczycy zwyczajnej, obejmującą przede wszystkim pacjentów z łuszczycą o dużym nasileniu. Mamy nadzieję, że przedstawione zalecenia będą pomocnymi wskazówkami dla lekarzy w trakcie codziennej pracy klinicznej. Pragniemy jednocześnie zaznaczyć, że każde rekomendacje, w tym nasze, cechują się pewną ogólnikowością i decyzja odnośnie do postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u danego chorego musi być każdorazowo podjęta indywidualnie z uwzględnieniem aktualnego stanu klinicznego, a także na podstawie bieżących doniesień naukowych.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

dr hab. med. Adam Reich,
prof. nadzw.
Katedra i Klinika Dermatologii,
Wenerologii i Alergologii
Uniwersytet Medyczny
we Wrocławiu
ul. Chałubińskiego 1
50-368 Wrocław
tel.: +48 71 784 22 92
faks: +48 71 327 09 99
e-mail: adam.reich@umed.wroc.pl

ABSTRACT

Psoriasis is a chronic inflammatory skin disease affecting about 1–3% of the general population. Recent years have seen great development in the treatment of this dermatosis, especially regarding moderate to severe psoriasis. More numerous and more widely available systemic therapies raise new challenges for all physicians treating patients with psoriasis. New questions arise about patients' follow-up and long-term safety of such therapies. To meet the expectations of Polish dermatologists, we have prepared a second part of guidelines on the treatment of psoriasis, particularly concentrated on the therapy of severe forms of this disease. We hope that our suggestions will be valuable for phy-

sicians in their daily clinical practice. However, we would like to underline that every guideline is characterized by some vagueness, and the final decision about diagnosis and therapy should always be made individually for every patient based on the patient's current clinical status and the most up-to-date scientific literature data.

WPROWADZENIE

Łuszczyca jest przewlekłą chorobą zapalną skóry, która występuje u około 1–3% populacji ogólnej. Etiologia tego schorzenia nadal nie została w pełni wyjaśniona, chociaż niewątpliwie w ostatnich latach obserwuje się znaczący postęp zarówno w zrozumieniu patogenezy, jak i w metodach terapii tej niezwykle trudnej w leczeniu jednostki chorobowej. Uwzględniając rozwój, jaki dokonał się w leczeniu łuszczycy, oraz fakt coraz szerszego dostępu, także w Polsce, do nowoczesnego leczenia biologicznego tej choroby, eksperci Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego (PTD) opracowali drugą część wytycznych poświęconych leczeniu bardziej nasilonych postaci łuszczycy. W niniejszej części rekomendacji przedstawiono zasady fototerapii, klasycznego leczenia ogólnego oraz leczenia biologicznego. Obecne zalecenia stanowią uzupełnienie pierwszej części wytycznych, obejmujących przede wszystkim leczenie miejscowe łuszczycy [1], oraz wytycznych PTD poświęconych leczeniu biologicznemu w łuszczycy [2]. Autorzy niniejszego opracowania mają nadzieję, że przedstawione zalecenia pomogą praktykującym lekarzom w podejmowaniu decyzji terapeutycznych w trakcie opieki nad chorymi na łuszczycę. Jednocześnie pragniemy podkreślić, że przedstawione zalecenia mają charakter ogólny i z tego powodu nie obejmują wszystkich możliwych sytuacji klinicznych. Ostateczna decyzja dotycząca wdrożenia określonej procedury diagnostycznej lub leczniczej pozostaje w gestii lekarza bezpośrednio badającego chorego, który po zapoznaniu się z całokształtem obrazu chorobowego i po uwzględnieniu schorzeń współistniejących oraz przyjmowanych przez pacjenta leków jest w stanie zaproponować choremu leczenie najbardziej dla niego odpowiednie.

DEFINICJA ŁUSZCZYCY UMIARKOWANEJ DO CIĘŻKIEJ

Najczęstszą postacią łuszczycy jest łuszczyca zwyczajna, coraz częściej określana także mianem łuszczycy plackowatej. Wynika to z faktu, że większość nowych leków zarejestrowanych do leczenia łuszczycy w swoim wskazaniu rejestracyjnym ma

właśnie łuszczycę plackowatą. Jednak nie wszystkie postaci łuszczycy zwyczajnej można jednoznacznie określić mianem łuszczycy plackowatej (np. łuszczyca odwrócona, łuszczyca zwyczajna ograniczona do dłoni i podeszew, łuszczyca zwyczajna ograniczona do skóry owłosionej głowy), co może powodować pewne wątpliwości co do zasadności kwalifikowania chorych do refundowanego leczenia tych odmian choroby. Biorąc pod uwagę dobro pacjentów, eksperci PTD pragną podkreślić, że według nich wszystkie leki zarejestrowane do leczenia łuszczycy plackowatej powinny być dostępne także dla chorych na łuszczycę zwyczajną, która nie może być jednoznacznie określona mianem łuszczycy plackowatej pod warunkiem, że chory spełnia kryteria ciężkości schorzenia kwalifikujące go do otrzymania określonej terapii.

Do oceny ciężkości łuszczycy plackowatej wskazane jest stosowanie przynajmniej trzech wskaźników: PASI (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*), BSA (ang. *Body Surface Area*) i DLQI (ang. *Dermatology Life Quality Index*). Zgodnie z konsensusem europejskim i wytycznymi PTD za łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym lub dużym uznaje się wszystkie przypadki choroby, dla których PASI wynosi > 10 pkt i/lub BSA > 10% (obiektywne nasilenie choroby) [1, 3]. Łuszczyca o ciężkim przebiegu obejmuje także wszystkie przypadki łuszczycy krostkowej uogólnionej (niezależnie od rozległości choroby) oraz łuszczycę erythrodermiczną (erythrodermię łuszczycową).

Terapia łuszczycy umiarkowanej do ciężkiej nie może opierać się tylko na leczeniu miejscowym. Leczenie miejscowe u takich chorych powinno być skojarzone przynajmniej z fototerapią lub też pacjenci ci powinni otrzymać leczenie ogólne.

Z reguły łuszczyca oceniona wg PASI na > 10 pkt i/lub wg BSA na > 10% powoduje duże obniżenie jakości życia – jakość życia tych chorych oceniona wg DLQI będzie się wyrażała uzyskiwaniem wysokiej punktacji (> 10 pkt). Zdarza się jednak, że nawet przy niższym wskaźniku PASI czy BSA niektórzy pacjenci mogą wykazywać niską jakość życia uwarunkowaną dolegliwościami skórными (wg skali DLQI > 10 pkt). Jeśli znaczące obniżenie jakości życia (wyrażone wynikiem > 10 pkt wg DLQI) utrzymuje się przez dłuższy czas (> 3 miesiące), to nawet

przy wskaźnikach PASI i BSA oceniających obiektywnie nasilenie choroby < 10 pkt można uznać, że taki pacjent choruje na łuszczycę umiarkowaną, która zgodnie z niniejszymi rekomendacjami powinna być leczona przynajmniej fototerapią lub ogólnie.

ZASADY FOTOTERAPII W ŁUSZCZYCY

Ze względu na wysoką skuteczność, niewielką liczbę poważnych działań niepożądanych oraz stosunkowo niewielki koszt leczenia pojedynczego pacjenta fototerapia stanowi obecnie jedną z podstawowych metod terapii bardziej nasilonych przypadków łuszczycy plackowatej. Jeżeli nie stwierdza się przeciwwskazań do jej zastosowania, fototerapia powinna być wdrożona u wszystkich pacjentów z łuszczycą plackowatą, u których nie uzyskano kontroli przebiegu choroby za pomocą leczenia miejscowego, jeszcze zanim rozpoczęta zostanie u nich terapia lekami ogólnymi. Spośród dostępnych metod fototerapii w leczeniu zmian łuszczycowych można stosować fotochemoterapię z wykorzystaniem doustnych lub miejscowych psoralenów (ang. *psoralen (P) and long-wave ultraviolet radiation (UVA)* – PUVA) lub fototerapię wąskim spektrum UVB 311 nm. Alternatywnie dopuszczalne jest stosowanie szerokopasmowego UVB. Ocenia się, że fototerapia umożliwia

uzyskanie redukcji wskaźnika PASI o 75% (PASI-75) u około 75% (w przypadku naświetlań UVB) do nawet 90% (po zastosowaniu PUVA) wszystkich chorych na łuszczycę plackowatą po około 4–6 tygodniach leczenia [4–7].

Z reguły rozległość zmian łuszczycowych powoduje konieczność stosowania naświetlań całej skóry, choć w przypadku zmian zlokalizowanych można stosować fototerapię miejscową, naświetlając np. tylko ręce czy stopy. Zasady naświetlań przedstawiono w tabeli 1. Dawkowanie promieniowania powinno być uzależnione od minimalnej dawki rumieniowej (ang. *minimal erythema dose* – MED) dla UVB lub minimalnej dawki fototoksycznej (ang. *minimal phototoxic dose* – MPD) dla PUVA, określonej przed rozpoczęciem leczenia. Dopuszczalny jest także dobór dawki na podstawie fototypu skóry pacjenta (tab. 2.), ale w takich przypadkach zaleca się ściślejsze monitorowanie chorego w początkowym okresie terapii. Zazwyczaj w trakcie fototerapii kontrola dermatologiczna powinna być dokonywana nie rzadziej niż co 8–10 naświetlań. W przypadku PUVA najczęściej stosuje się doustną aplikację psoralenów, jednak możliwa jest również aplikacja miejscowa fotouczulaczy – czy to w formie kąpieli (tzw. *bath-PUVA*, stosowane stężenie psoralenów: 0,5–5,0 mg/l), czy też w formie roztworu lub kremu (stosowane stężenia 0,005–1%). Miej-

Tabela 1. Zasady stosowania światłolecznictwa w łuszczycy plackowatej*

Table 1. Recommendation for phototherapy in plaque-type psoriasis

Rodzaj fototerapii	Dawka początkowa	Kontynuacja leczenia	Uwagi
wąskozakresowe UVB 311 nm	70% MED lub 200 mJ/cm ² (I–II fototyp) 300 mJ/cm ² (III–IV fototyp)	zwiększana o 100 mJ/cm ² (lub o 20–30%) co 1–2 zabiegi (przy pojawieniu się niebolesnego rumienia dawki nie należy zwiększać, bolesny rumień powoduje konieczność przerwania terapii do czasu ustąpienia dolegliwości, ponowne leczenie należy rozpocząć od maks. 50% ostatniej dawki)	zalecana częstość naświetlań 3 razy na tydzień (dopuszczalne: 2–4 razy na tydzień)
fotchemoterapia (PUVA)	75% MPD lub 0,5–1,5 J/cm ² (typ I–II skóry) 1,0–3,0 J/cm ² (typ III–IV skóry) (dla <i>bath-PUVA</i> dawki powinny być przynajmniej o połowę mniejsze)	zwiększana o 0,25–1,0 J/cm ² (lub o 20–30%) co 2–5 zabiegów	dawkowanie psoralenów: – 8-MOP: 0,6–0,8 mg/kg m.c. (ok. 1 godziny przed UVA) – 5-MOP: 1,0–1,5 mg/kg m.c. (ok. 2 godzin przed UVA) zalecana częstość naświetlań 3 razy na tydzień (dopuszczalne: 2–4 razy na tydzień)
szerokozakresowe UVB	70% MED lub 20 mJ/cm ² (I fototyp) 30 mJ/cm ² (II fototyp) 40–50 mJ/cm ² (III–IV fototyp)	zwiększana o 20–40% co 1–3 zabiegi (pozostałe zasady jak dla wąskozakresowego UVB 311 nm)	zalecana częstość naświetlań 3 razy na tydzień (dopuszczalne: 2–4 razy na tydzień)

*Uwaga – w przypadku niektórych promienników dawki terapeutyczne mogą odbiegać od podanych w niniejszej tabeli. Przed rozpoczęciem fototerapii zawsze najpierw należy zapoznać się ze wskazówkami dołączonymi przez producenta i odpowiednio dostosować dawkowanie. MED – minimalna dawka rumieniowa, MOP – metoksypsoralen, MPD – minimalna dawka fototoksyczna

Tabela 2. Fototypy skóry wg Fitzpatricka [9]**Table 2.** Skin phototypes according to Fitzpatrick [9]

Fototyp	Opis
I	zawsze oparzenia słoneczne, nigdy opalenizna
II	często oparzenia słoneczne, czasami opalenizna
III	czasami oparzenia słoneczne, często opalenizna
IV	rzadko oparzenia słoneczne, zawsze opalenizna
V	stała umiarkowana pigmentacja (kolor brązowy)
VI	stała silna pigmentacja (kolor czarny)

scowa aplikacja psoralenów umożliwia zmniejszenie częstości występowania dolegliwości żołądkowo-jelitowych związanych z doustnym przyjmowaniem psoralenów, jednak wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia miejscowych działań niepożądanych, głównie odczynów rumieniowych (patrz niżej). Naświetlania powinny być wykonywane z częstością trzy razy w tygodniu – pozwala to na uzyskanie wysokiej skuteczności terapii przy zminimalizowaniu całkowitej dawki UV, jaką pacjent otrzymuje w czasie jednego cyklu leczenia. Połączenie fototerapii lub fotochemoterapii z retinoidami (acytretyną) umożliwia poprawę skuteczności i zminimalizowanie dawki UV otrzymanej przez pacjenta [8]. Nie stwierdzono, aby stosowanie fototerapii w okresie remisji przyczyniało się do wydłużenia okresu jej trwania. Z tego powodu po uzyskaniu remisji klinicznej fototerapia powinna zostać zakończona.

Metoda PUVA może być stosowana od 18., natomiast fototerapia UVB od 12. roku życia, jednak jeśli wymaga tego dobro pacjenta, kryterium wiekowe w odniesieniu do fototerapii może zostać obniżone.

W czasie naświetlań pacjent powinien stosować właściwą fotoprotekcję (ochrona oczu, ochrona okolicy anogenitalnej). W przypadku PUVA chorzy muszą być poinformowani, że przez kilka godzin od zażycia psoralenów (około 8 godzin) mają zwiększoną wrażliwość na UV i nie mogą się dodatkowo ekspozować na słońce oraz powinni chronić narząd wzroku poprzez noszenie ciemnych okularów.

Do najczęstszych działań niepożądanych fototerapii należy rumień i pieczenie skóry, może pojawić się także świąd jako wynik nadmiernej suchości skóry (tab. 3.). W przypadku PUVA pacjenci często skarżą się na uczucie nudności po spożyciu psoralenów, którym czasami mogą towarzyszyć wymioty. Pozostałe powikłania wczesne, jeśli pacjenci zostają właściwie zakwalifikowani do leczenia, zdarzają się rzadko. Spośród najistotniejszych odległych działań niepożądanych należy wymienić zwiększone ryzyko rozwoju nowotworów skóry w przyszłości, zwłaszcza w przypadku stosowania PUVA-terapii;

pacjenci powinni być o tym poinformowani [10, 11]. Poważniejsze powikłania oczne zdarzają się rzadko [12]. Celem zminimalizowania ryzyka wystąpienia ewentualnych działań niepożądanych do leczenia promieniowaniem UV z dużą ostrożnością powinny być kwalifikowane osoby niepełnoletnie, osoby z zespołem znamion atypowych, z dodatnim wywiadem dotyczącym występowania nowotworów skóry w przeszłości oraz pacjenci leczeni cyklosporyną A. Należy także zwrócić uwagę na dawkę skumulowaną fototerapii, jaką pacjent dotychczas otrzymał. W trakcie kwalifikowania do fototerapii konieczne jest także uwzględnienie, jakie leki obecnie przyjmuje chory, ze względu na możliwość wystąpienia odczynów fototoksycznych lub fotoalergicznym. Do najważniejszych leków fotouczulających lub fototoksycznych należą tetracykliny, chinolony, pochodne fenotiazyny, pochodne tiazydowe, diuretyki pętlowe, amiodaron oraz gryzeofulwina.

KLASYCZNE LEKI OGÓLNE STOSOWANE W TERAPII ŁUSZCZYCY

Cyklosporyna A

Cyklosporyna A (CyA) to mały cykliczny polipeptyd pierwotnie wyizolowany z grzyba *Tolypocladium inflatum* Gams. Cząsteczka CyA składa się z 10 aminokwasów alifatycznych oraz 4-butenylo-4-metylotreoniny ułożonych w cykliczną strukturę o masie 1200 kDa. Ze względu na dużą masę cząsteczkową lek nie przenika przez skórę i z tego powodu nie powinien być stosowany miejscowo (z wyjątkiem miejscowo aplikowanej CyA do worka spojówkowego). Cząsteczka CyA nie ma ładunku i nie jest rozpuszczalna w wodzie, ale w rozpuszczalnikach organicznych i tłuszczach. Pokarm wpływa na wchłanianie się leku z przewodu pokarmowego – produkty bogate w tłuszcze przyczyniają się do jego lepszego przyswajania.

Cyklosporyna A jest zarejestrowana do leczenia ciężkiej łuszczyicy u pacjentów, u których konwencjonalne metody terapii są nieskuteczne lub niewskazane. Dawka terapeutyczna leku mieści się w granicach 2,5–5 mg/kg masy ciała (m.c.)/dobę. Należy jednak zwrócić uwagę, że chociaż CyA rozpuszcza się w tłuszczach, to paradoksalnie w organizmie nie ulega dystrybucji w tkance tłuszczowej. Z tego powodu dawkę leku u pacjentów otyłych należy ustalać w odniesieniu do tzw. masy należnej (czyli pomniejszonej o masę tkanki tłuszczowej), a nie do rzeczywistej masy ciała (masę należną można wyliczyć np. na podstawie wzoru Broca). Wzór Broca dla kobiet jest następujący: masa należna (kg) = [wzrost (cm) – 100] × 0,85, a dla mężczyzn: masa należna (kg) = [wzrost (cm) – 100] × 0,9.

Tabela 3. Działania niepożądane i przeciwwskazania do fototerapii**Table 3.** Side effects and contraindications for phototherapy

Metoda	Działania niepożądane i przeciwwskazania	
PUVA	powikłania wczesne	<ul style="list-style-type: none"> • rumień i pieczenie (często) • piekący ból • świąd spowodowany nadmierną suchością skóry • odczyny pęcherzowe • przemijająca osutka plamisto-grudkowa • prowokacja fotodermatoz • infekcje skórne (HSV) • nudności i wymioty (związane z przyjmowanymi psoralenami) • hepatotoksyczność (rzadko – związana z przyjmowanymi psoralenami)
	powikłania późne	<ul style="list-style-type: none"> • rogowacenie indukowane PUVA (tzw. PUVA-keratoses) • indukowanie kancerogenezy skórnej • przyspieszone fotostarzenie się skóry • tzw. PUVA-lentiginos • uszkodzenie narządu wzroku
	przeciwwskazania bezwzględne	<ul style="list-style-type: none"> • fotodermatozy lub fotonadwrażliwość • nowotwory złośliwe skóry • terapia cyklosporyną • ciąża i laktacja
	przeciwwskazania względne	<ul style="list-style-type: none"> • wiek < 18 lat • stosowanie leków fotouczulających lub fototoksycznych • zespół znamion atypowych • nowotwory złośliwe skóry w przeszłości • czynne infekcje skórne • klaustrofobia (w przypadku korzystania z kabiny) • niewydolność krążenia NYHA III–IV • padaczka • znaczne uszkodzenie wątroby • choroby narządu wzroku (m.in. zaćma, zapalenie rogówki, zwyrodnienie plamki) • otrzymanie dawki kumulacyjnej PUVA > 1000 J/cm²
UVB	powikłania wczesne	<ul style="list-style-type: none"> • rumień i pieczenie (często) • piekący ból • świąd spowodowany nadmierną suchością skóry • odczyny pęcherzowe • prowokacja fotodermatoz • infekcje skórne (HSV)
	powikłania późne	<ul style="list-style-type: none"> • indukowanie kancerogenezy skórnej • przyspieszone fotostarzenie się skóry • uszkodzenie narządu wzroku
	przeciwwskazania bezwzględne	<ul style="list-style-type: none"> • fotodermatozy lub fotonadwrażliwość • nowotwory złośliwe skóry
	przeciwwskazania względne	<ul style="list-style-type: none"> • wiek < 12 lat • ciąża i laktacja • stosowanie leków fotouczulających lub fototoksycznych • terapia cyklosporyną • zespół znamion atypowych • nowotwory złośliwe skóry w przeszłości • czynne infekcje skórne • klaustrofobia (w przypadku korzystania z kabiny) • niewydolność krążenia NYHA III–IV • padaczka • choroby narządu wzroku (m.in. zaćma, zapalenie rogówki, zwyrodnienie plamki) • otrzymanie dawki kumulacyjnej UVB (ok. 400 naświetlań)

HSV – wirus opryszczki zwykłej

Biodostępność CyA po podaniu doustnym wynosi 30–45%, przy czym należy pamiętać, że u danego pacjenta mogą istnieć stosunkowo znaczne różnice pomiędzy wchłanianiem CyA z poszczególnych

preparatów dostępnych na rynku. Dlatego po ustaleniu dawki terapeutycznej nie zaleca się zamiany wybranego preparatu na inny, gdyż może to rodzić potrzebę ponownego ustalenia dawkowania. Gdy

konieczne jest podanie leku w formie infuzji dożylniej, dawka powinna zostać zmniejszona w stosunku 1 : 3 w porównaniu z należną dawką doustną. Cyklosporyna A nie przechodzi przez barierę krew-mózg, słabo także przenika przez barierę łożyskową (u płodu stężenie CyA nie przekracza zazwyczaj 5% stężeń leku u matki). Z tego powodu CyA jest lekiem z wyboru w przypadku konieczności ogólnego leczenia ciężkich przypadków łuszczycy u kobiet w ciąży (w przypadku kobiet w ciąży należy zawsze dokładnie rozważyć, czy korzyść z zastosowania CyA przeważa nad ewentualnymi działaniami niepożądanymi terapii). Ze względu na rozpuszczanie się CyA w tłuszczach lek ten przenika do mleka matek karmiących, dlatego CyA nie powinna być stosowana w okresie karmienia piersią, a jeżeli matka w okresie laktacji przyjmuje CyA, to należy zalecić karmienie sztuczne dziecka.

Obecnie w leczeniu łuszczycy CyA zaleca się terapię przerywaną w formie 3–6-miesięcznych cykli leczniczych (pojedynczego lub powtarzanych w celu wyindukowania poprawy klinicznej). Stosunkowo krótki rekomendowany czas terapii wynika z obaw przed działaniami niepożądanymi leku. W razie konieczności terapia CyA może być kontynuowana

u pacjentów z dobrą odpowiedzią kliniczną do 2 lat. Dłuższe stosowanie CyA (> 2 lat) należy rozważać z dużą ostrożnością ze względu na znaczące ryzyko uszkodzenia nerek, wystąpienia nadciśnienia tętniczego oraz raków skóry, zwłaszcza u pacjentów leczonych w przeszłości PUVA (tab. 4.) [13].

Istotną poprawę kliniczną, wyrażoną redukcją wskaźnika PASI o 50%, obserwuje się po około 4–6 tygodniach terapii CyA, natomiast maksymalną skuteczność uzyskuje się po około 5–12 tygodniach leczenia. Zastosowanie większych dawek CyA (5 mg/kg m.c./dobę) umożliwia uzyskanie szybszej poprawy klinicznej, z reguły już po 3–4 tygodniach. Około 1/3 pacjentów uzyskuje poprawę PASI-90 [14–18].

Wszyscy pacjenci w trakcie terapii CyA powinni być ściśle kontrolowani zgodnie z aktualnymi zaleceniami (tab. 4.). Zaleca się comiesięczne oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy oraz pomiar ciśnienia tętniczego. Wskazane jest także, aby pacjent samodzielnie dokonywał codziennie pomiaru ciśnienia tętniczego w domu. Raz do roku należy także wykonać oznaczenie przesączania kłębuszkowego (ang. *glomerular filtration rate* – GFR) oraz poddać pacjenta ocenie pod kątem ewentualnego rozwoju nowotworów skóry. Przybliżony GFR można wyliczyć

Tabela 4. Zasady stosowania cyklosporyny A w leczeniu łuszczycy

Table 4. Treatment recommendations for cyclosporine A in psoriasis

Rekomendowana dawka początkowa	2,5–5,0 mg/kg m.c./dobę	
Kontynuacja leczenia	2–3 mg/kg m.c./dobę	
Rekomendowany okres terapii	3–6 miesięcy (maks. 2 lata)	
Zalecane badania laboratoryjne	przed leczeniem	<ul style="list-style-type: none"> • stężenie kreatyniny (przynajmniej dwukrotnie) • przesączanie kłębuszkowe – wyliczone na podstawie stężenia kreatyniny • pomiar ciśnienia tętniczego • morfologia krwi z rozmazem • badanie ogólne moczu • lipidogram (cholesterol i trójglicerydy) • aktywność enzymów wątrobowych (AspAT, AlAT, GGTP) • elektrolity (sód, potas, magnez) • CRP • stężenie glukozy w razie potrzeby (badania opcjonalne): • badania wirusologiczne wątroby • RTG płuc • próba ciążowa
	raz w miesiącu	<ul style="list-style-type: none"> • stężenie kreatyniny • pomiar ciśnienia tętniczego
	raz na 3 miesiące	<ul style="list-style-type: none"> • morfologia krwi z rozmazem • aktywność enzymów wątrobowych (AspAT, AlAT, GGTP) • elektrolity (sód, potas, magnez)
	raz na 6–12 miesięcy	<ul style="list-style-type: none"> • przesączanie kłębuszkowe • lipidogram (cholesterol i trójglicerydy) • stężenie glukozy w razie potrzeby (badania opcjonalne): • RTG płuc

AlAT – aminotransferaza alaninowa, AspAT – aminotransferaza asparaginianowa, CRP – białko C-reaktywne, GGTP – γ -glutamylotransferaza, RTG – badanie rentgenowskie

na podstawie wzoru Cockcrofta-Gaulta [19]: $GFR = X \times [(140 - \text{wiek (lata)}) \times \text{masa ciała (kg)}] / (72 \times \text{stężenie kreatyniny w surowicy (mg/dl)})$, gdzie X dla mężczyzn wynosi 1,0, a dla kobiet 0,85.

W warunkach ambulatoryjnych nie zaleca się rutynowego oznaczania stężenia CyA w surowicy. Do monitorowania ewentualnej nefrotoksyczności leku lepiej posługiwać się wymienionymi powyżej parametrami (stężeniem kreatyniny w surowicy, GFR), natomiast stężenie leku w surowicy niekoniecznie koreluje z objawami toksyczności CyA. Oznaczenie stężenia leku jest wskazane jedynie w przypadkach braku zadowalającej odpowiedzi na leczenie. W takich sytuacjach zaleca się oznaczenie stężenia leku 2 godziny po jego zażyciu (tzw. stężenie C2).

Do najważniejszych powikłań CyA należą uszkodzenie nerek, nadciśnienie tętnicze, infekcje i nowotwory złośliwe (tab. 5.). Cyklosporyna A jest lekiem immunosupresyjnym, dlatego wzrost ryzyka rozwoju zakażeń wynika bezpośrednio z jej mechanizmu działania. Przy stężeniach terapeutycznych leku aktywność kalcyneuryny blokowana jest jednak jedynie w 50%, co umożliwia silnym sygnałom wywołanie ekspresji cytokin i skuteczną odpowiedź immunologiczną. Dlatego pacjenci leczeni skutecznie immunosupresyjnie CyA w większości przypadków utrzymują zdolność do odpowiedzi immunologicznej w zakresie wystarczającym do obrony gospodarza.

Działania niepożądane w obrębie nerek związane z zastosowaniem CyA zależą od dawki i występują niemal wyłącznie podczas przedłużonej ekspozycji na CyA lub przy dawkach przekraczających 5 mg/kg m.c./dobę. Podczas długotrwałej terapii ciągłej odsetek pacjentów ze zwiększonym stężeniem kreatyniny wzrasta w czasie. Terapia CyA powoduje wzrost oporów naczyniowych, co objawia się zwiększeniem stężenia kreatyniny w osoczu. Jeśli stężenie kreatyniny przekracza o > 30% wartość wyjściową oznaczoną przed leczeniem (nawet jeśli pomimo wzrostu stężenie kreatyniny pozostaje nadal w granicach normy laboratoryjnej), zaleca się zmniejszenie dawki CyA. Jeżeli pomimo obniżenia dawki leku po 2 tygodniach nadal nie obserwuje się normalizacji wartości parametrów nerkowych, lek należy odstawić. Zazwyczaj zaburzenia funkcji nerek mają charakter czynnościowy i są w pełni odwracalne po redukcji dawki CyA lub po odstawieniu leku. Terapia pulsowa redukuje ryzyko wystąpienia nefropatii, co pozwala na unormowanie funkcji nerek w okresach remisji. Należy pamiętać, że tylko u niewielkiej części pacjentów stwierdza się ponowny wzrost stężenia kreatyniny podczas kolejnych pulsów leczenia. Zatem stwierdzenie w przeszłości zwiększenia stężenia kreatyniny w wyniku stosowania CyA nie jest przeciwwskazaniem do podjęcia ponownej próby leczenia, jeżeli stężenie kreatyniny jest w normie. Ry-

Tabela 5. Działania niepożądane i przeciwwskazania do stosowania cyklosporyny A (CyA)

Table 5. Side effects and contraindications for cyclosporine A

Najważniejsze działania niepożądane	<ul style="list-style-type: none"> • uszkodzenie funkcji nerek • nadciśnienie tętnicze • rozwój nowotworów skóry • przerost dziąseł • hipertrychoza • drżenia (drgawki – rzadko) • uczucie zmęczenia • hiperlipidemia • miopatia (jeśli CyA jest stosowana łącznie ze statynami) • owrzodzenia przewodu pokarmowego • hiperglikemia, hiperurykemia • hiperkalemia • hipomagnezemia
Przeciwwskazania bezwzględne	<ul style="list-style-type: none"> • nadwrażliwość na CyA • cechy uszkodzenia funkcji nerek • ciężkie uszkodzenie wątroby • poważne infekcje • ciężkie, nieregulowane nadciśnienie tętnicze • nowotwór złośliwy • jednoczesne stosowanie terapii PUVA • stosowanie leków wchodzących w interakcje z CyA
Przeciwwskazania względne	<ul style="list-style-type: none"> • dna moczanowa • choroby wątroby • hiperkalemia • otrzymanie dawki kumulacyjnej PUVA > 1000 J/cm² • jednoczesna fototerapia UVB • jednoczesne stosowanie innych leków nefrotoksycznych • jednoczesne stosowanie innych leków immunosupresyjnych • jednoczesne stosowanie retinoidów lub stosowanie retinoidów w okresie poprzedzających 4 tygodni • karmienie piersią

zyko rozwoju nefropatii cyklosporynowej jest podwyższone w przypadku współistnienia nieuregulowanego nadciśnienia tętniczego lub innych stanów chorobowych nerek, w razie przyjmowania innych leków o potencjalnym działaniu nefrotoksycznym (zwłaszcza niesteroidowych leków przeciwzapalnych), u osób w podeszłym wieku oraz w przypadkach zaburzeń wchłaniania CyA (tab. 5.). Z kolei suplementacja magnezem może się przyczynić do ograniczenia działania nefrotoksycznego CyA.

Cyklosporyna A zwiększa także ryzyko rozwoju nowotworów skóry [20, 21]. Z tego powodu nie wolno stosować CyA łącznie z PUVA, gdyż prawdopodobieństwo pojawienia się nowotworu u takich pacjentów znacznie się zwiększa. Bardzo ostrożnie należy także zalecać CyA pacjentom, którzy w przeszłości otrzymali dużą liczbę naświetlań PUVA, zwłaszcza tym, u których została przekroczona dawka kumulacyjna 1000 J/cm². Pacjenci leczeni CyA powinni stosować odpowiednią fotoprotekcję.

Pewnym problemem w trakcie leczenia CyA mogą być interakcje CyA z innymi lekami. Stężenie CyA zmniejszają (a tym samym obniżają skuteczność leczenia) leki przeciwegzucyjne, takie jak ryfampicyna i ryfabutylna (w profilaktyce gruźlicy powinien być stosowany izoniazyd); leki przeciwdrgawkowe, takie jak barbiturany, fenytoina, prymidon, karbamazepina; antybiotyki, takie jak nafcylina, dożylnie podany trimetoprim, imipenem, cefalosporyny i cyprofloksacyna, ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*), tiklopidyna, cholestyramina i środki przeczyszczające (upośledzenie wchłaniania w przewodzie pokarmowym). Warto pamiętać, że również glikokortykosteroidy indukują cytochrom P450, co powoduje przyspieszoną neutralizację CyA, dlatego po odstawieniu glikokortykosteroidów stężenie CyA może się zwiększyć nawet o 25%. Z kolei lekami zwiększającymi stężenie CyA, a tym samym zwiększającymi ryzyko działań niepożądanych leku, są m.in. antagoniści kanału wapniowego: werapamil, diltiazem, amlodypina, nikardypina; leki przeciwgrzybicze: ketokonazol, flukonazol, itraconazol; makrolidy: erytromycyna, klarytromycyna, josamycyna, rytonawir, amiodaron, karwedilol, allopurinol, bromokryptyna czy chlorochina, a także sok grapefruitowy.

Metotreksat

Metotreksat (MTX) stosowany jest w leczeniu łuszczycy od kilkudziesięciu lat. Jest to jeden z najlepszych leków ogólnych w łuszczycy ze względu na jego niską cenę, łatwość stosowania (raz w tygodniu), dobrą tolerancję i skuteczność również w odniesieniu do leczenia łuszczycowego zapalenia stawów.

Kwalifikacja i kontrola pacjenta w trakcie terapii powinna być prowadzona zgodnie z aktualnymi zaleceniami. Dawka leku o działaniu immunomodulującym mieści się w granicach 5–30 mg/tydzień. Leczenie można rozpoczynać od mniejszych dawek (5–7,5 mg/tydzień), zwłaszcza u pacjentów leczonych MTX po raz pierwszy, z kontrolą przed podaniem kolejnej dawki leku. Dawkowanie można zwiększyć następnie do 15 mg/tydzień. W przypadku niewystarczającej poprawy w ciągu 8 tygodni leczenia wskazane jest zwiększenie dawki leku do 20 mg/tydzień. Brakuje obecnie wiarygodnych danych potwierdzających, aby dalsze zwiększanie dawki MTX przynosiło dodatkowy efekt kliniczny, jeśli dawka 20 mg/tydzień była nieskuteczna. U chorych leczonych w przeszłości MTX z dobrą tolerancją leczenie można rozpoczynać od dawki 15–20 mg/tydzień, a kontrola tolerancji terapii może być wykonana po miesiącu od jej rozpoczęcia. Ocenia się, że dobry efekt terapeutyczny (PASI-75) obserwuje się u około 60% chorych na łuszczycę plackowatą, przy czym wszystkie dotychczasowe obserwacje dotyczyły MTX podawanego doustnie [17, 18]. Istotną poprawę uzyskuje się zazwyczaj po 7–13 tygodniach terapii, przy czym większe dawki początkowe prowadzą z reguły do szybszej poprawy, którą uzyskiwano już po 3–4 tygodniach. Maksymalna skuteczność MTX osiągnięta jest po 12–20 tygodniach leczenia [17, 18, 22–25]. Ostatnio dużą popularność zyskuje podskórne podanie MTX z uwagi na ograniczenie działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego oraz wygodę dla pacjenta. Dawka leku podawana podskórnie jest równa dawce stosowanej doustnie (tab. 6.).

Metotreksat może być stosowany tak długo, jak długo pozostaje skuteczny i dobrze tolerowany przez pacjenta. Do najważniejszych działań niepożądanych leku należy teratogenność (nie wolno go stosować w ciąży, osoby stosujące MTX nie mogą planować zajścia w ciążę przez cały okres terapii i przez 3 miesiące po jej zakończeniu), uszkodzenie (marskość) wątroby, mielotoksyczność, a także nudności i wymioty (tab. 7.). W większości przypadków ryzyko uszkodzenia wątroby jest niskie pod warunkiem, że lek nie jest stosowany u pacjentów z innymi chorobami wątroby (wirusowe zapalenie wątroby typu B i C), nadużywających alkoholu, otyłych, z cukrzycą oraz stosujących inne leki hepatotoksyczne. Zaleca się, aby osoby zażywające MTX stosowały także profilaktycznie kwas foliowy (5 mg kwasu foliowego przez 2 kolejne dni po dniu, w którym zażyto MTX; jeśli dawka MTX była większa niż 15 mg/tydzień można jeszcze podać trzecią dawkę 5 mg kwasu foliowego – łącznie 10–15 mg kwasu foliowego/tydzień), gdyż pozwala to ograniczyć ewentualne działanie uszkodzające szpik, choć niektórzy au-

Tabela 6. Zasady stosowania metotreksatu w leczeniu łuszczycy**Table 6.** Treatment recommendations for methotrexate in psoriasis

Rekomendowana dawka początkowa	• 10–15 mg/tydzień (5–7,5 mg/tydzień u osób otrzymujących lek po raz pierwszy)								
Kontynuacja leczenia	• 7,5–20 mg/tydzień • (w czasie terapii MTX zaleca się stosowanie 10–15 mg/tydzień kwasu foliowego – kwas foliowy może być przyjmowany w dawce jednorazowej lub codziennie z wyłączeniem dni zażywania MTX [26, 27])								
Rekomendowany czas terapii	• długotrwale (jeśli lek jest skuteczny i nie stwierdza się poważnych działań niepożądanych)								
Zalecane badania laboratoryjne	<table border="1"> <tr> <td>przed leczeniem</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • enzymy wątrobowe (AspAT, AIAT, GGTP) • morfologia krwi z rozmazem • stężenie kreatyniny i glukozy w surowicy • stężenie białka całkowitego i albumin w surowicy • CRP • test ciążowy • badania wirusologiczne wątroby w razie potrzeby (badania opcjonalne): <ul style="list-style-type: none"> • RTG płuc • USG jamy brzusznej (w razie uzasadnionego podejrzenia patologii wątroby) </td> </tr> <tr> <td>raz w miesiącu</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • aktywność enzymów wątrobowych (AspAT, AIAT, GGTP) • morfologia krwi z rozmazem • stężenie kreatyniny </td> </tr> <tr> <td>raz na 3 miesiące</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • stężenie glukozy • stężenie białka całkowitego i albumin • test ciążowy </td> </tr> <tr> <td>raz na 6–12 miesięcy (jeśli badania są dostępne)</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • test ELF lub FibroTest® • i/lub • FibroScan® </td> </tr> </table>	przed leczeniem	<ul style="list-style-type: none"> • enzymy wątrobowe (AspAT, AIAT, GGTP) • morfologia krwi z rozmazem • stężenie kreatyniny i glukozy w surowicy • stężenie białka całkowitego i albumin w surowicy • CRP • test ciążowy • badania wirusologiczne wątroby w razie potrzeby (badania opcjonalne): <ul style="list-style-type: none"> • RTG płuc • USG jamy brzusznej (w razie uzasadnionego podejrzenia patologii wątroby) 	raz w miesiącu	<ul style="list-style-type: none"> • aktywność enzymów wątrobowych (AspAT, AIAT, GGTP) • morfologia krwi z rozmazem • stężenie kreatyniny 	raz na 3 miesiące	<ul style="list-style-type: none"> • stężenie glukozy • stężenie białka całkowitego i albumin • test ciążowy 	raz na 6–12 miesięcy (jeśli badania są dostępne)	<ul style="list-style-type: none"> • test ELF lub FibroTest® • i/lub • FibroScan®
przed leczeniem	<ul style="list-style-type: none"> • enzymy wątrobowe (AspAT, AIAT, GGTP) • morfologia krwi z rozmazem • stężenie kreatyniny i glukozy w surowicy • stężenie białka całkowitego i albumin w surowicy • CRP • test ciążowy • badania wirusologiczne wątroby w razie potrzeby (badania opcjonalne): <ul style="list-style-type: none"> • RTG płuc • USG jamy brzusznej (w razie uzasadnionego podejrzenia patologii wątroby) 								
raz w miesiącu	<ul style="list-style-type: none"> • aktywność enzymów wątrobowych (AspAT, AIAT, GGTP) • morfologia krwi z rozmazem • stężenie kreatyniny 								
raz na 3 miesiące	<ul style="list-style-type: none"> • stężenie glukozy • stężenie białka całkowitego i albumin • test ciążowy 								
raz na 6–12 miesięcy (jeśli badania są dostępne)	<ul style="list-style-type: none"> • test ELF lub FibroTest® • i/lub • FibroScan® 								

AIAT – aminotrasferaza alaninowa, AspAT – aminotrasferaza asparaginianowa, CRP – białko C-reaktywne, GGTP – γ -glutamylotransferaza, RTG – badanie rentgenowskie, USG – badanie ultrasonograficzne

Tabela 7. Działania niepożądane i przeciwwskazania do stosowania metotreksatu (MTX)**Table 7.** Side effects and contraindications for methotrexate

Najważniejsze działania niepożądane	<ul style="list-style-type: none"> • uszkodzenie wątroby, marskość wątroby • zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (<i>stomatitis</i>), owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej • dolegliwości żołądkowo-jelitowe, biegunka • utrata apetytu • uczucie zmęczenia • zapalenie płuc, <i>alveolitis</i> • mielosupresja: leukopenia, trombocytopenia, niedokrwistość • poronienia, bezpłodność • łysienie
Przeciwwskazania bezwzględne	<ul style="list-style-type: none"> • poważne infekcje • ciężkie uszkodzenie wątroby i/lub nerek • wirusowe zapalenie wątroby typu B i C • choroby szpiku kostnego • niedobory odporności • istotna leukopenia, trombocytopenia, niedokrwistość • zwłóknienie płuc • nadużywanie alkoholu lub narkotyków • czynna choroba wrzodowa żołądka • ciąża i planowanie ciąży • karmienie piersią
Przeciwwskazania względne	<ul style="list-style-type: none"> • lekkie do umiarkowanego uszkodzenie wątroby • umiarkowane uszkodzenie nerek • wrzodziejące zapalenie jelita grubego • zapalenie błony śluzowej żołądka • cukrzyca • choroby nowotworowe w wywiadzie • niewydolność układu krążenia • stosowanie innych leków hepato- i mielotoksycznych

torzy uważają, że stosowanie kwasu foliowego może w pewnym stopniu (zazwyczaj niewielkim) ograniczać skuteczność leczenia MTX [26, 27]. Nie ma obecnie wiarygodnych danych, które świadczyłyby, że MTX zwiększa ryzyko rozwoju nowotworów. U chorych, u których stwierdza się nietolerancję MTX po podaniu doustnym leku (występowanie nudności i/lub wymiotów), leczenie można prowadzić w formie iniekcji podskórnych lub domięśniowych.

Kontroli pacjentów leczonych MTX należy dokonywać co miesiąc i powinna ona obejmować badanie lekarskie wraz z oceną nasilenia procesu chorobowego (PASI). Co 8–12 tygodni trzeba u pacjenta wykonać badanie morfologii krwi, oznaczyć stężenie kreatyniny w surowicy oraz aktywność enzymów wątrobowych. Częstość badań kontrolnych może zostać zwiększona, jeżeli zachodzi taka potrzeba. Ze względu na pewne ryzyko włóknienia wątroby w trakcie leczenia MTX nawet przy prawidłowej aktywności enzymów wątrobowych u chorych przewlekłe stosujących MTX zaleca się, w miarę dostępności, wykonanie co 6–12 miesięcy przynajmniej jednego badania oceniającego procesy włóknienia zachodzące w tym narządzie (np. test *Enhanced Liver Fibrosis* – ELF, polegający na pomiarze ilościowym trzech markerów wątrobowych: kwasu hialuronowego, aminokońcowego propeptydu prokolagenu typu III i inhibitora metaloproteiny 1 macierzy pozakomórkowej; FibroTest® czy tzw. FibroScan® – niewazyjne badanie elastografii dynamicznej) (tab. 6.). Obecnie nie zaleca się rutynowej biopsji wątroby, choć w szczególnych przypadkach można ją wykonać po porozumieniu z hepatologiem.

W czasie stosowania MTX należy także pamiętać o możliwych interakcjach z innymi lekami. Barbiturany, kotrimoksazol, fenytoina, niesteroidowe leki przeciwzapalne, sulfonamidy i probenecyd wypierają MTX z połączeń z białkami, nasilając jego działanie mielotoksyczne i dolegliwości żołądkowo-jelitowe. Tetracykliny, leflunomid i retinoidy zwiększają ryzyko wystąpienia hepatotoksyczności, natomiast CyA, kolchicina, niesteroidowe leki przeciwzapalne, penicylina i sulfonamidy hamują klirens nerkowy MTX. W przypadku zatrucia MTX pacjent powinien być hospitalizowany i otrzymywać dożylnie kwas folinowy do czasu pełnego wyeliminowania MTX z organizmu.

Acytretyna

Acytretyna jest lekiem z wyboru w terapii łuszczycy krostkowej uogólnionej. Może być także z powodzeniem stosowana w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Dawka terapeutyczna leku wynosi 0,3–1 mg/kg m.c./dobę. Acytretyna jest jedynym lekiem stosowanym ogólnie w łuszczycy, który może być bezpiecznie podawany

łącznie z terapią PUVA (tzw. Re-PUVA) lub UVB [28]. Wynika to z odmiennego mechanizmu działania acytretyny w porównaniu z innymi lekami stosowanymi ogólnie. Inne leki ogólne wywierają wpływ terapeutyczny przede wszystkim dzięki działaniu immunosupresyjnemu i immunomodulującemu, natomiast acytretyna jest preparatem, którego działanie lecznicze wiąże się przede wszystkim z hamowaniem proliferacji i stymulowaniem różnicowania keratynocytów. Łączne stosowanie retinoidów z fototerapią skraca czas leczenia, ogranicza łączną dawkę UV, jaką otrzymuje pacjent w trakcie danego cyklu terapii, poprawia skuteczność leczenia oraz ogranicza ryzyko powstawania nowotworów złośliwych skóry w przyszłości [29, 30]. Ze względu na brak działania immunosupresyjnego acytretyna jest także jedynym przeciwłuszczycowym lekiem ogólnym, który w miarę bezpiecznie może być stosowany u chorych zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (ang. *human immunodeficiency virus* – HIV) [31, 32].

Przyjęte są dwa schematy terapii acytretyną – rozpoczęcie leczenia od dużych dawek (50 mg/dobę) ze stopniową redukcją dawkowania do minimalnej dawki skutecznie kontrolującej chorobę albo rozpoczęcie terapii od niewielkich dawek (np. 10 mg/dzień), które następnie są stopniowo zwiększane (o 5 mg co 1–2 tygodnie) do maksymalnej dawki dobrze tolerowanej przez pacjenta (zazwyczaj objawiającej się łagodnym zapaleniem czerwieni wargowej). Maksymalna dawka dobrze tolerowana przez pacjenta jest bardziej skuteczna niż maksymalna dawka leku dopuszczona do stosowania ze względu na zjawisko koebneryzacji (wysiewu nowych zmian skórnych) w przypadku pojawienia się zapalenia skóry związanego z hiperwitaminozą A. Retrospektywna analiza danych uzyskanych w badaniach klinicznych wykazała, że w przypadku długotrwałego stosowania leku najlepsze wyniki uzyskuje się dzięki stosowaniu stosunkowo małych dawek acytretyny (< 30 mg/dobę) [33]. Całkowite lub niemal całkowite ustąpienie ognisk łuszczycy odnotowano u 47% chorych stosujących mniejsze dawki acytretyny, podczas gdy dawki powyżej 30 mg/dobę powodowały całkowite lub niemal całkowite ustąpienie zmian skórnych u około 1/3 chorych [33]. Ze względu na bezpieczeństwo terapii oraz długofalową skuteczność leczenia wydaje się, że w warunkach ambulatoryjnych preferowana metoda dawkowania acytretyny to rozpoczęcie leczenia od niewielkich dawek ze stopniowym zwiększaniem dawkowania leku (tab. 8.).

Acytretyna może być także stosowana u dzieci, ale nie zaleca się wtedy przekraczania dawki 0,5 mg/kg m.c./dobę. Leczenie jest z reguły dobrze tolerowane, choć mogą pojawić się bóle głowy i rozdrażnienie.

Tabela 8. Zasady stosowania acytretyny w leczeniu łuszczycy**Table 8.** Treatment recommendations for acitretin in psoriasis

Rekomendowana dawka początkowa		• 0,3–0,5 mg/kg m.c./dobę
Kontynuacja leczenia		• 0,5–0,8 mg/kg m.c./dobę (dawka zależy od tolerancji i efektu klinicznego)
Rekomendowany czas terapii		• długotrwale (jeśli lek jest skuteczny i nie stwierdza się poważnych działań niepożądanych) Uwaga: Przez 2 lata od zakończenia leczenia kobiety w okresie reprodukcyjnym muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji.
Zalecane badania laboratoryjne	przed leczeniem	• aktywność enzymów wątrobowych (AspAT, AIAT, GGTP) • CPK • stężenie cholesterolu i trójglicerydów w surowicy • morfologia krwi z rozmazem • stężenie kreatyniny i glukozy w surowicy • test ciążowy
	raz w miesiącu	• test ciążowy • aktywność enzymów wątrobowych (AspAT, AIAT, GGTP) • stężenie cholesterolu i trójglicerydów w surowicy • morfologia krwi
	raz na 3 miesiące	• stężenie kreatyniny i glukozy w surowicy • CPK

AIAT – aminotrasferaza alaninowa, AspAT – aminotrasferaza asparaginianowa, GGTP – γ -glutamylotransferaza, CPK – kinaza fosfokreatynowa

Acytretyna, podobnie jak pozostałe retinoidy, jest lekiem silnie teratogennym. Z tego powodu leku nie wolno podawać kobietom w ciąży, a wszystkie kobiety w okresie reprodukcyjnym przyjmujące acytretynę muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji. Ponieważ metabolity acytretyny są magazynowane w tkance tłuszczowej, zakaz zachodzenia w ciążę obowiązuje przez 2 lata po zakończeniu leczenia.

Poza działaniem teratogennym do najważniejszych działań niepożądanych leku należą także typowe objawy hiperwitaminozy A (zapalenie czerwieni wargowej, łysienie, suchość skóry, zapalenie skóry, zapalenie spojówek), które zależą od dawki leku i z mniejszym bądź większym nasileniem występują niemal u wszystkich chorych, zaburzenia widzenia (tzw. kurza ślepotą) oraz zaburzenia gospodarki lipidowej, zwłaszcza hipertrójglicydemia. Ponieważ hipertrójglicydemia może prowadzić do ostrego zapalenia trzustki, zwiększone stężenie trójglicerydów jest przeciwwskazaniem do stosowania acytretyny (tab. 9.). Z kolei hipercholesterolemia, jeżeli nie jest bardzo wysoka, nie jest przeciwwskazaniem do podania leku, choć stężenie cholesterolu powinno być wtedy ściśle kontrolowane, a dawkowanie acytretyny odpowiednio modyfikowane w razie dalszego zwiększania stężenia cholesterolu w surowicy. Acytretyna może także mieć pewne działanie hepatotoksyczne, jednak dotyczy ono niemal wyłącznie pacjentów nadużywających alkoholu lub stosujących jednocześnie leki hepatotoksyczne (np. MTX). Z tego powodu acytretyna nie może być stosowana łącznie z MTX, doustnymi lekami przeciwgrzybiczymi (itakonazolem, ketokonazolem, flukonazolem, terbinafiną) i tetracyklinami. Nasilenie toksycznego

działania acytretyny może być także obserwowane w razie stosowania fenytoiny oraz jeśli pacjent zażywa dodatkowo witaminę A lub karotenoidy (np. pijąc soki warzywne, zwłaszcza sok marchwiowy). Z kolei podawanie witaminy H może u niektórych pacjentów ograniczyć pewne działania niepożądane acytretyny, zwłaszcza nasilone wypadanie włosów. Do działań niepożądanych acytretyny należą także bóle głowy, bóle kostne i mięśniowe. Łączne stosowanie acytretyny z lekami zmniejszającymi stężenie cholesterolu (statynami) może prowadzić do rhabdomyolizy. U dzieci należy także pamiętać o potencjalnym ryzyku przedwczesnego zarastania przynasad kości długich i związaną z tym potrzebą monitorowania wzrostu i stanu kośćca, zwłaszcza u bardzo małych dzieci stosujących ten lek.

Pochodne kwasu fumarowego

Ze względu na to, że pochodne kwasu fumarowego nie są dopuszczone do stosowania w Polsce, w chwili obecnej nie zaleca się rutynowego wykorzystywania tej grupy leków w terapii łuszczycy. W razie potrzeby zastosowania takiego leczenia autorzy niniejszych rekomendacji proponują zainteresowanemu czytelnikowi skorzystanie z wytycznych opracowanych przez autorów z krajów, gdzie leki te używane są na co dzień [13, 34].

Hydroksymocznik

Z uwagi na znaczną toksyczność oraz ograniczone dane na temat skuteczności hydroksymocznika w łuszczycy lek ten nie jest rekomendowany do rutynowego stosowania w leczeniu pacjentów z tym schorzeniem.

Tabela 9. Działania niepożądane i przeciwwskazania do stosowania acytretyny

Table 9. Side effects and contraindications for acitretin

Najważniejsze działania niepożądane	<ul style="list-style-type: none"> • teratogenność • hiperwitaminoza A – zapalenie czerwieni wargowej, łysienie, suchość skóry, zapalenie skóry • hiperlipidemia • zapalenie spojówek • nadwrażliwość na światło słoneczne • zaburzenia widzenia: „kurza ślepota” • bóle głowy • bóle mięśniowo-kostne • zaburzenia wzrastania kośćca • wzrost ciśnienia śródczaszkowego • uszkodzenie wątroby (głównie u pacjentów nadużywających alkoholu)
Przeciwwskazania bezwzględne	<ul style="list-style-type: none"> • ciąża i planowanie ciąży • karmienie piersią • stosowanie leków wykazujących interakcje z retinoidami (np. tetracyklin) • stosowanie leków hepatotoksycznych • uzależnienie od alkoholu • poważne uszkodzenie wątroby i/lub nerek • hipertrójglicerydemia • aktywne zapalenie trzustki
Przeciwwskazania względne	<ul style="list-style-type: none"> • nadużywanie alkoholu • cukrzyca • zapalenie trzustki w przeszłości • noszenie soczewek kontaktowych

Azatiopryna

Ze względu na brak przekonujących danych potwierdzających skuteczność azatiopryny w terapii łuszczycy lek ten nie jest rekomendowany do rutynowego stosowania u chorych na łuszczycę.

Glikokortykosteroidy systemowe

Stosowanie glikokortykosteroidów ogólnych u pacjentów z łuszczycą zwyczajną wiąże się z ryzykiem wyindukowania uogólnionej łuszczycy krostkowej. Z tego powodu obecnie nie zaleca się rutynowego stosowania glikokortykosteroidów systemowych w terapii łuszczycy. Małe dawki glikokortykosteroidów (nieprzekraczające odpowiednika 15 mg prednizonu) mogą być jednak podawane w przypadku łuszczycy stawowej, jeżeli ewentualna korzyść płynąca z takiego leczenia przewyższa potencjalne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Ponadto krótko działające glikokortykosteroidy podawane ogólnie (np. hydrokortyzon) mogą być wykorzystywane doraźnie w terapii najcięższych postaci łuszczycy (erythrodermii łuszczycowej, uogólnionej łuszczycy krostkowej) do czasu uzyskania efektu terapii innymi lekami ogólnymi [35].

LEKI BIOLOGICZNE STOSOWANE W TERAPII ŁUSZCZYCY

Leki biologiczne stanowią grupę czynnych biologicznie substancji (najczęściej peptydów lub białek) uzyskanych dzięki zastosowaniu technik mo-

lekularnych. W ciągu ostatnich 20 lat obserwuje się ogromny postęp w opracowywaniu nowych, coraz bardziej skutecznych terapii biologicznych licznych schorzeń immunologicznych, w tym łuszczycy. Leki biologiczne dzięki swojemu celowanemu działaniu na wybrany element reakcji immunologicznej są wysoce selektywne. Pozwala to na uzyskanie wysokiej skuteczności przy stosunkowo niewielkim ryzyku wystąpienia działań niepożądanych. Podstawową wadą, w znacznym stopniu ograniczającą szersze wykorzystanie leków biologicznych, jest jednak wysoki koszt terapii. Zasady stosowania leków biologicznych w łuszczycy zostały przedstawione we wcześniejszych rekomendacjach PTD [2] i dlatego w niniejszym opracowaniu powtórzone zostaną tylko najważniejsze aspekty terapii biologicznej oraz zagadnienia, które wymagają aktualizacji bądź nie były poprzednio omawiane.

Obecnie na krajowym rynku farmaceutycznym dostępne są 4 leki biologiczne do leczenia łuszczycy plackowatej, które dzielone są na dwie grupy cechujące się odmiennym mechanizmem działania. Do grupy pierwszej należą inhibitory czynnika martwicy nowotworu α (ang. *tumor necrosis factor α* – TNF- α), cytokiny odpowiedzialnej za pobudzenie neutrofilii, komórek dendrytycznych i makrofagów – zaliczamy tu etanercept, infliksymab oraz adalimumab. Grupę drugą, reprezentowaną przez jeden lek – ustekinumab, stanowią leki blokujące szlak interleukiny 12/23 i hamujące w ten sposób dojrzewanie dziewięciu limfocytów w limfocyty Th17. Powyższe leki biologiczne są zarejestrowane w Polsce do leczenia

zarówno łuszczycy plackowatej, jak i łuszczycy stawowej. W łuszczycy stawowej zarejestrowany jest jeszcze jeden inhibitor TNF- α , mianowicie golimumab, podawany zazwyczaj w formie comiesięcznych iniekcji podskórnych w dawce 50 mg. Choć niektóre z dostępnych leków biologicznych są stosowane w populacji pediatrycznej ze wskazań innych niż łuszczycy (np. infliksymab czy adalimumab), to obecnie do leczenia łuszczycy dziecięcej zarejestrowany jest jedynie etanercept (od 6. roku życia). W tabeli 10. przedstawiono krótką charakterystykę leków biologicznych stosowanych w łuszczycy plackowatej.

Dotychczas nie prowadzono badań bezpośrednio porównujących aktualnie dostępne leki biologiczne między sobą, jednak metodą analizy sieciowej porównano wyniki skuteczności poszczególnych preparatów w terapii łuszczycy plackowatej. Po 12–16 tygodniach terapii PASI-75 uzyskuje 82% (95-procentowy przedział ufności (ang. *confidence interval* – CI): 73–88%) pacjentów stosujących infliksymab, 73% (95% CI: 65–81%) stosujących ustekinumab, 60% (95% CI: 50–69%) stosujących adalimumab, 53% (95% CI: 44–61%) stosujących etanercept 2 \times 50 mg/tydzień oraz 40% (95% CI: 31–49%) stosujących etanercept 2 \times 25 mg/tydzień [35]. Efekt PASI-90 uzyskuje 56% (95% CI: 45–67%) chorych stosujących infliksymab, 45% (95% CI: 37–55%) stosujących ustekinumab, 32% (95% CI: 23–40%) stosujących adalimumab, 26% (95% CI: 19–33%) stosujących etanercept 2 \times 50 mg/tydzień oraz 16% (95% CI: 11–23%) stosujących etanercept 2 \times 25 mg/tydzień [36].

Ze względu na negatywny wpływ, jaki łuszczycy zwyczajna o nasileniu umiarkowanym do dużego może wywierać na dobrostan psychofizyczny i funkcjonowanie społeczne chorych, PTD wyraża opinię, że leczenie biologiczne powinno być dostępne dla możliwie dużej grupy pacjentów. Do leczenia biolo-

gicznego, podobnie jak do pozostałych metod leczenia ogólnego, kwalifikują się pacjenci, którzy spełniają kryterium ciężkości choroby (PASI > 10 pkt i/ lub BSA > 10% oraz DLQI > 10 pkt). W porównaniu z wcześniejszymi rekomendacjami PTD [2] zasada ta uległa pewnej modyfikacji, gdyż obecnie uznano, że wystarczy spełnienie tylko jednego obiektywnego kryterium ciężkości choroby (PASI > 10 pkt lub BSA > 10%), a nie jednocześnie wszystkich, aby uznać, że pacjent kwalifikuje się do leczenia biologicznego. Powyższa zmiana wynika ze zdobytego w ostatnich latach doświadczenia ze stosowaniem leków biologicznych w łuszczycy oraz z potrzeby dostosowania wytycznych polskich do trendów obowiązujących na świecie. Jednocześnie PTD negatywnie ocenia podwyższenie kryterium kwalifikującego do leczenia biologicznego finansowanego ze środków publicznych w Polsce do PASI \geq 18 pkt jako nieuzasadnione ani względami naukowymi, ani medycznymi.

Wysoki koszt terapii biologicznej powoduje, że leczenie to powinno być zarezerwowane jedynie dla tych pacjentów, u których poza odpowiednio nasiloną łuszczycą plackowatą stwierdzono także nieskuteczność dwóch innych metod terapii systemowej łuszczycy (PUVA, CyA, MTX lub acytretyny) lub którzy mają potwierdzone przeciwwskazania do zastosowania przynajmniej dwóch klasycznych metod leczenia ogólnego łuszczycy i/ lub u których występowały objawy nietolerancji przynajmniej dwóch metod terapii ogólnej łuszczycy i fakt ten został odnotowany w dokumentacji medycznej [2].

Listę badań diagnostycznych, które należy wykonać przed rozpoczęciem terapii biologicznej, zamieszczono w tabeli 11. W przypadku rozpoczynania terapii biologicznej, podobnie jak w przypadku innych leków o działaniu immunomodulującym i/ lub

Tabela 10. Charakterystyka leków biologicznych stosowanych w leczeniu łuszczycy

Table 10. Characteristics of biologicals in the treatment of psoriasis

	Leki anti-TNF- α			Leki anti-IL-1/2/23
	infliksymab	etanercept	adalimumab	ustekinumab
Typ leku	chimeryczne (mysio-ludzkie) przeciwciało monoklonalne	białko fuzyjne	ludzkie przeciwciało monoklonalne	ludzkie przeciwciało monoklonalne
Dawkowanie w łuszczycy plackowatej	5 mg/kg m.c. w tygodniu 0, 2, i 6., a następnie co 8 tygodni	2 \times 50 mg/tydzień (przez pierwsze 3 miesiące) lub 2 \times 25 mg/tydzień lub 1 \times 50 mg/tydzień	80 mg w 1. tygodniu, 40 mg w 2. 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	podskórnie	podskórnie	podskórnie
Dopuszczony do leczenia łuszczycy dziecięcej	nie	zarejestrowany od 6. roku życia (dawka: 0,8 mg/kg m.c.)	nie	nie

Tabela 11. Badania diagnostyczne w trakcie stosowania leczenia biologicznego

Table 11. Diagnostic procedures during treatment with biologicals

Przed leczeniem	<ul style="list-style-type: none"> • morfologia krwi z rozmazem • aktywność enzymów wątrobowych (AspAT, AIAT, GGTP) • stężenie kreatyniny i glukozy w surowicy • CRP, OB • test ciążowy • badania wirusologiczne wątroby (WZWB, WZWC) • oznaczenie obecności przeciwciał przeciwjądrowych (ANA) • badanie na nosicielstwo HIV • EKG • RTG płuc • badanie na obecność prątków gruźlicy (np. IGRA – Quantiferon® TB gold) • badania w kierunku boreliozy (w uzasadnionych przypadkach) • konsultacja laryngologiczna • konsultacja stomatologiczna • konsultacja ginekologiczna
Raz na 3 miesiące	<ul style="list-style-type: none"> • morfologia krwi z rozmazem • aktywność enzymów wątrobowych (AspAT, AIAT, GGTP) • stężenie kreatyniny i glukozy w surowicy • CRP, OB • test ciążowy
Raz na rok	<ul style="list-style-type: none"> • RTG klatki piersiowej • badanie na obecność prątków gruźlicy (np. IGRA – Quantiferon® TB gold) • oznaczenie obecności przeciwciał przeciwjądrowych (ANA) • EKG

AIAT – aminotrasferaza alaninowa, AspAT – aminotrasferaza asparaginianowa, CRP – białko C-reaktywne, EKG – badanie elektrokardiograficzne, GGTP – γ -glutamylotransferaza, OB – odczyn Biernackiego, RTG – badanie rentgenowskie

immunosupresyjnym, w pierwszej kolejności powinno się wykluczyć obecność u chorego chorób zakaźnych, zwłaszcza utajonych, oraz schorzeń nowotworowych. Dotyczy to szczególnie gruźlicy, gdyż opisywano przypadki reaktywacji zakażenia po zastosowaniu inhibitorów TNF- α z następczym bardzo szybko postępującym przebiegiem gruźlicy, która nierzadko kończyła się zgonem pacjenta.

Wszyscy pacjenci z utajoną gruźlicą (dodatni wynik badania IGRA (ang. *interferon- γ release assays*), przy braku jakichkolwiek objawów świadczących o czynnej gruźlicy) na minimum miesiąc przed rozpoczęciem terapii biologicznej muszą rozpocząć stosowanie chemoprophylaktyki izoniazydem, ryfampicyną lub obydwoma tymi lekami równocześnie, a czas takiego leczenia zależy od wybranego leku [2]. Leki biologiczne mogą przyczyniać się także do reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B [37, 38]. W przypadku danych z wywiadu i wyników badań wskazujących na przebycie WZW typu B leczenie biologiczne można rozpocząć jedynie po uzyskaniu zgody hepatologa i wdrożeniu odpowiedniej chemoprophylaktyki. Profilaktyka powinna być rozpoczęta 2–4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia biologicznego, a jej rodzaj zależy od przewidywanego czasu terapii przeciwłuszczycowej. Jeżeli planowany okres leczenia jest krótszy niż 12 miesięcy, pacjenci mogą profilaktycznie stosować lamiwudynę, przy leczeniu trwającym powyżej 12 miesięcy zalecane

są nowsze leki przeciwwirusowe ze względu na mniejsze ryzyko rozwoju lekooporności (np. adefowir, entekawir, telbivudyna czy tenofowir) [38–40]. W przypadku wirusowego zapalenia wątroby typu C obserwowano poprawę wyników terapii przeciwwirusowej interferonem podczas jednoczesnego stosowania etanerceptu [41]. Z tego powodu leczenie biologiczne u chorych na łuszczycę zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C nie jest przeciwwskazane pod warunkiem uzyskania na nie zgody hepatologa i jednoczesnego rozpoczęcia leczenia przeciwwirusowego [38, 42].

W przypadku stosowania leków biologicznych obserwowano także progresję chorób demielinizacyjnych oraz rozwój tocznia rumieniowatego układuowego [43]. Do pozostałych przeciwwskazań do rozpoczęcia leczenia biologicznego należą ciężka niewydolność krążenia (w klasie III lub IV wg NYHA), złośliwe choroby nowotworowe w okresie 5 lat przed rozpoczęciem terapii (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego oraz stanów przednowotworowych i raków *in situ*, pod warunkiem usunięcia zmian dysplastycznych i nowotworowych przed rozpoczęciem terapii biologicznej) [44–46]. Należy pamiętać, że osoby leczone biologicznie nie mogą być także szczepione żywymi szczepionkami [47, 48]. Leki biologiczne nie powinny być stosowane u kobiet w ciąży i w okresie karmienia piersią z uwagi na brak badań potwierdzających ich bezpieczeństwo

Tabela 12. Przeciwwskazania do leczenia biologicznego łuszczyca**Table 12.** Contraindications for biologicals in psoriasis

Bezwzględne	<ul style="list-style-type: none"> • nadwrażliwość na lek biologiczny • poważne czynne infekcje, zwłaszcza gruźlica • złośliwe choroby nowotworowe obecnie lub w niedalekiej przeszłości (< 5 lat) – nie dotyczy raka podstawnokomórkowego • choroby limfoproliferacyjne • choroby demielinizacyjne • wirusowe zapalenie wątroby typu B (u osób z przebyłym WZWB leczenie można rozpocząć pod warunkiem wdrożenia chemoprotektyki) • niewydolność krążenia NYHA III/IV • ciąża i okres karmienia naturalnego
Względne	<ul style="list-style-type: none"> • gruźlica utajona (leczenie można rozpocząć pod warunkiem wdrożenia chemoprotektyki gruźlicy zgodnie z obowiązującymi zaleceniami) • wirusowe zapalenie wątroby typu C (leczenie można rozpocząć pod warunkiem wdrożenia chemoprotektyki zgodnie z obowiązującymi zaleceniami) • zakażenie wirusem HIV (konieczna konsultacja specjalisty chorób zakaźnych) • choroby wątroby i dróg żółciowych • niewydolność krążenia NYHA II • autoimmunologiczne choroby tkanki łącznej, zwłaszcza toczeń rumieniowaty układowy • obecność przeciwciał przeciwjądrowych (ANA) w mianie $\geq 1:60$

w tej grupie chorych. Z tego względu pacjentki w okresie rozrodczym muszą zostać poinformowane, że w trakcie leczenia biologicznego powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji. Pełna lista przeciwwskazań do leczenia biologicznego została zamieszczona w tabeli 12.

LECZENIE SKOJARZONE

Wszyscy chorzy na łuszczycę otrzymujący leczenie ogólne powinni równocześnie stosować leki miejscowe. Terapia miejscowa przyczynia się do szybszego uzyskania poprawy klinicznej, powoduje zmniejszenie dawki leku ogólnego, jaka jest niezbędna do uzyskania efektu terapeutycznego, a tym samym przyczynia się do zmniejszenia częstości występowania działań niepożądanych.

W przypadku leków ogólnych żadna terapia kombinowana (z wyjątkiem Re-PUVA – patrz wyżej) nie została formalnie zaaprobowana. Nie zaleca się łącznego stosowania klasycznych leków ogólnych (w tym łącznego stosowania MTX i CyA) ze względu na znacząco zwiększone ryzyko pojawienia się działań niepożądanych. Tradycyjne leki ogólne mogą być natomiast łączone z leczeniem biologicznym w celu poprawy skuteczności terapii, zmniejszenia ryzyka rozwoju immunogenności czy poprawy długotrwałych wyników terapii, ale w takich przypadkach pacjenci wymagają ściślejszej kontroli ze względu na potencjalne większe ryzyko wystąpienia powikłań infekcyjnych. Wydaje się, że łączne stosowanie MTX (5–15 mg/tydzień) i inhibitorów TNF- α jest bezpieczne, poprawia długotrwały efekt terapii oraz znacząco ogranicza ryzyko pojawienia się przeciwciał neutralizujących [49]. Dopuszczalne jest także stosowanie terapii łączonej MTX i ustekinumabem,

choć dane co do skuteczności i bezpieczeństwa takiego leczenia są ograniczone [50, 51].

Wydaje się, że łączne stosowanie acytretyny z etanerceptem pozwala ograniczyć dawkę etanerceptu niezbędną do uzyskania poprawy klinicznej – terapia łączona etanerceptem w dawce 25 mg/tydzień i acytretyną w dawce 0,4 mg/kg powodowała podobną poprawę jak monoterapia etanerceptem 2 \times 25 mg/tydzień, przy czym leczenie kombinowane cechowało się podobnym profilem bezpieczeństwa jak monoterapia [52]. Można także rozważyć skojarzenie adalimumabu z acytretyną oraz ustekinumabu z acytretyną.

Kombinowana terapia inhibitorami TNF- α lub ustekinumabem i CyA powinna być stosowana z większą ostrożnością ze względu na potencjalny wzrost ryzyka toksyczności, choć dotychczasowe doświadczenia wskazują, że również takie leczenie skojarzone jest dobrze tolerowane [53, 54].

ZAPRZESTANIE LECZENIA OGÓLNEGO I PONOWNE ROZPOCZĘCIE TERAPII

Ze względu na wpływ, jaki łuszczyca wywiera na dobrostan pacjenta, uznano, że celem leczenia przeciwłuszczykowego powinno być uzyskanie długotrwałej kontroli przebiegu choroby. U wielu chorych na łuszczycę umiarkowaną do ciężkiej jest to możliwe tylko poprzez stosowanie terapii ciągłej i z tego powodu zaprzestanie leczenia nie jest rekomendowane (z wyjątkiem CyA, której obecnie nie zaleca się stosować dłużej niż 3–6 miesięcy, maksymalnie do 2 lat, oraz fototerapii UVB i PUVA, które należy przerwać po uzyskaniu remisji zmian skórnych ze względu na brak efektu podtrzymującego remisję). Jeśli jednak uzyskano całkowite lub niemal całkowite ustąpienie

nie zmian łuszczycowych przy towarzyszącej dobrej jakości życia trwającej przez dłuższy czas, w porównaniu z chorym można rozważyć zaprzestanie terapii systemowej z następczym ścisłym monitorowaniem stanu pacjenta. Decyzja o zaprzestaniu leczenia powinna uwzględniać oczekiwania pacjenta, obecność osobniczych czynników ryzyka mogących wpływać na długoterminowe bezpieczeństwo terapii, wcześniejszy przebieg schorzenia, w tym charakter i ciężkość nawrotów, obecność schorzeń towarzyszących, obecność łuszczycowego zapalenia stawów, obraz kliniczny łuszczycy i jej wpływ na jakość życia chorego, dostępność alternatywnych metod terapii w przypadku nawrotu choroby oraz rodzaj stosowanej terapii [49].

Dotychczas nie opracowano ujednoliconych kryteriów ponownego rozpoczynania terapii lekami ogólnymi. Ograniczony nawrót łuszczycy w wielu przypadkach z powodzeniem może być leczony preparatami miejscowymi lub fototerapią. W trakcie opieki nad chorymi na łuszczycę należy uwzględnić jednak to, że pacjenci, u których przez dłuższy czas choroba była dobrze kontrolowana, mogą być mniej tolerancyjni w stosunku do nawrotu. Z tego powodu obecnie uważa się, że ponowne rozpoczęcie leczenia ogólnego można rozważyć już przy mniejszym nasileniu łuszczycy (PASI \geq 5 i/lub DLQI \geq 5), a także w przypadku szybkiego nawrotu choroby po odstawieniu leczenia ogólnego [49].

ZAMIANA JEDNEGO LEKU OGÓLNEGO NA INNY

Zalecenia związane z zamianą leczenia zależą od powodu zmiany terapii. Jeżeli zmiana następuje z powodu nietolerancji wcześniejszej terapii, może być konieczny okres przerwy w leczeniu do czasu unormowania się lub ustabilizowania nieprawidłowych wartości parametrów. Jeśli zmiana terapii podyktowana jest brakiem skuteczności lub niewystarczającą skutecznością, nowy lek można wdrożyć od razu lub „na zakładkę” ze stopniową redukcją odstawianego leku (dotyczy to zwłaszcza CyA, której gwałtowne odstawienie może wyindukować wysiew łuszczycy na zasadzie efektu z odbicia). Okres jednoczesnego stosowania dwóch leków powinien być możliwie krótki. W przypadku zmiany leku tradycyjnego na lek biologiczny zaleca się zastosowanie ustalonych schematów indukcji terapii dla poszczególnych preparatów biologicznych [49].

PODSUMOWANIE

Obecne wytyczne zostały opracowane w celu ułatwienia polskim dermatologom kwalifikowania pacjentów z łuszczycą zwyczajną do leczenia ogólnego,

w tym leczenia biologicznego. Mamy nadzieję, że przedstawione rekomendacje będą pomocnymi wskazówkami dla lekarzy w trakcie opieki nad najczęściej chorymi. Pragniemy jednak zaznaczyć, że każdorazowo lekarz prowadzący leczenie musi dostosować swoje decyzje diagnostyczne i terapeutyczne indywidualnie do każdego pacjenta, uwzględniając aktualny stan kliniczny chorego, a także opierając się na bieżących doniesieniach naukowych.

Piśmiennictwo

1. Szepietowski J., Adamski Z., Chodorowska G., Gliński W., Kaszuba A., Placek W. i inni: Leczenie łuszczycy zwyczajnej - rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część I: łuszczycza łagodna, łuszczycza wieku dziecięcego. *Przegl Dermatol* 2012, 99, 83-96.
2. Szepietowski J., Adamski Z., Chodorowska G., Gliński W., Kaszuba A., Placek W. i inni: Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego dotyczące stosowania leków biologicznych w łuszczycy zwyczajnej i stawowej (łuszczycowym zapaleniu stawów). *Przegl Dermatol* 2010; 97, 1-13.
3. Mrowietz U., Kragballe K., Reich K., Spuls P., Griffiths C.E., Nast A. i inni: Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res* 2011, 303, 1-10.
4. Gordon P.M., Diffey B.L., Matthews J.N., Farr P.M.: A randomized comparison of narrow-band TL-01 phototherapy and PUVA photochemotherapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1999, 41, 728-732.
5. Dawe R.S., Cameron H., Yule S., Man I., Wainwright N.J., Ibbotson S.H. i inni: A randomized controlled trial of narrowband ultraviolet B vs. bath-psoralen plus ultraviolet A photochemotherapy for psoriasis. *Br J Dermatol* 2003, 148, 1194-1204.
6. Chen X., Yang M., Cheng Y., Liu G.J., Zhang M.: Narrow-band ultraviolet B phototherapy versus broad-band ultraviolet B or psoralen-ultraviolet A photochemotherapy for psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, 10, CD009481.
7. Wolska H.: Fototerapia w dermatologii. Wydawnictwo Czelej, Lublin, 2006.
8. Saurat J.H., Geiger J.M., Amblard P., Beani J.C., Boulanger A., Claudy A. i inni: Randomized double-blind multicenter study comparing acitretin-PUVA, etretinate-PUVA and placebo-PUVA in the treatment of severe psoriasis. *Dermatologica* 1988, 177, 218-224.
9. Fitzpatrick T.B.: The validity and practicability of sun reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol* 1988, 124, 869-871.
10. Stern R.S.; PUVA Follow up Study: The risk of melanoma in association with long-term exposure to PUVA. *J Am Acad Dermatol* 2001, 44, 755-761.
11. Lindelöf B., Sigurgeirsson B., Tegner E., Larkö O., Johansson A., Berne B. i inni: PUVA and cancer risk: the Swedish follow-up study. *Br J Dermatol* 1999, 141, 108-112.
12. Malanos D., Stern R.S.: Psoralen plus ultraviolet A does not increase the risk of cataracts: a 25-year prospective study. *J Am Acad Dermatol* 2007, 57, 231-237.
13. Zweegers J., de Jong E.M., Nijsten T.E., de Bes J., te Booij M., Bogonjen R.J. i inni: Summary of the Dutch S3-guidelines on the treatment of psoriasis 2011. *Dermatol Online J* 2014, 20, pii: doj_21769.
14. Ellis C.N., Fradin M.S., Messana J.M., Brown M.D., Siegel M.T., Hartley A.H. i inni: Cyclosporine for plaque-type

- psoriasis. Results of a multidose, double-blind trial. *N Engl J Med* 1991, 324, 277-284.
15. **Ellis C.N., Fradin M.S., Hamilton T.A., Voorhees J.J.:** Duration of remission during maintenance cyclosporine therapy for psoriasis. Relationship to maintenance dose and degree of improvement during initial therapy. *Arch Dermatol* 1995, 131, 791-795.
 16. **Mahrle G., Schulze H.J., Färber L., Weidinger G., Steigleder G.K.:** Low-dose short-term cyclosporine versus etretinate in psoriasis: improvement of skin, nail, and joint involvement. *J Am Acad Dermatol* 1995, 32, 78-88.
 17. **Flytström I., Stenberg B., Svensson A., Bergbrant I.M.:** Methotrexate vs. ciclosporin in psoriasis: effectiveness, quality of life and safety. A randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2008, 158, 116-121.
 18. **Heydendael V.M., Spuls P.I., Opmeer B.C., de Borgie C.A., Reitsma J.B., Goldschmidt W.F. i inni:** Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2003, 349, 658-665.
 19. **Cockcroft D.W., Gault M.H.:** Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976, 16, 31-41.
 20. **Marcil I., Stern R.S.:** Squamous-cell cancer of the skin in patients given PUVA and ciclosporin: nested cohort crossover study. *Lancet* 2001, 358, 1042-1045.
 21. **Paul C.F., Ho V.C., McGeown C., Christophers E., Schmidtmann B., Guillaume J.C. i inni:** Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine: a 5 y cohort study. *J Invest Dermatol* 2003, 120, 211-216.
 22. **Ranjan N., Sharma N.L., Shanker V., Mahajan V.K., Tegta G.R.:** Methotrexate versus hydroxycarbamide (hydroxyurea) as a weekly dose to treat moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a comparative study. *J Dermatolog Treat* 2007, 18, 295-300.
 23. **Saurat J.H., Stingl G., Dubertret L., Papp K., Langley R.G., Ortonne J.P. i inni:** 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.
 24. **Dogra S., Krishna V., Kanwar A.J.:** Efficacy and safety of systemic methotrexate in two fixed doses of 10 mg or 25 mg orally once weekly in adult patients with severe plaque-type psoriasis: a prospective, randomized, double-blind, dose-ranging study. *Clin Exp Dermatol* 2012, 37, 729-734.
 25. **Mahbub M.S., Khondker L., Khan S.I., Hazra S.C.:** Comparative efficacy of hydroxyurea and methotrexate in treating psoriasis. *Mymensingh Med J* 2013, 22, 116-130.
 26. **Baran W., Batorycka-Baran A., Zychowska M., Bieniek A., Szepietowski J.C.:** Folate supplementation reduces the side effects of methotrexate therapy for psoriasis. *Expert Opin Drug Saf* 2014, 13, 1015-1021.
 27. **Salim A., Tan E., Ilchyshyn A., Berth-Jones J.:** Folic acid supplementation during treatment of psoriasis with methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 2006, 154, 1169-1174.
 28. **Lauharanta J., Juvakoski T., Lassus A.:** A clinical evaluation of the effects of an aromatic retinoid (Tigason), combination of retinoid and PUVA, and PUVA alone in severe psoriasis. *Br J Dermatol* 1981, 104, 325-332.
 29. **Anforth R., Blumetti T.C., Clements A., Kefford R., Long G.V., Fernandez-Peñas P.:** Systemic retinoids for the chemoprevention of cutaneous squamous cell carcinoma and verrucal keratosis in a cohort of patients on BRAF inhibitors. *Br J Dermatol* 2013, 169, 1310-1313.
 30. **Bettoli V., Zauli S., Virgili A.:** Retinoids in the chemoprevention of non-melanoma skin cancers: why, when and how. *J Dermatolog Treat* 2013, 24, 235-237.
 31. **Buccheri L., Katchen B.R., Karter A.J., Cohen S.R.:** Acitretin therapy is effective for psoriasis associated with human immunodeficiency virus infection. *Arch Dermatol* 1997, 133, 711-715.
 32. **Menon K., Van Voorhees A.S., Bebo B.F. Jr, Gladman D.D., Hsu S., Kalb R.E. i inni:** Psoriasis in patients with HIV infection: from the medical board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2010, 62, 291-299.
 33. **Haushalter K., Murad E.J., Dabade T.S., Rowell R., Pearce D.J., Feldman S.R.:** Efficacy of low-dose acitretin in the treatment of psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2012, 23, 400-403.
 34. **Nast A., Boehncke W.H., Mrowietz U., Ockenfels H.M., Philipp S., Reich K. i inni:** German S3-guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (short version). *Arch Dermatol Res* 2012, 304, 87-113.
 35. **Wolska H., Langner A.:** Łuszczyca. Wydawnictwo Czelej, Lublin, 2006.
 36. **Szepietowski J., Kaczor M., Pawlik D., Wójcik R., Reich A.:** Porównawcza ocena skuteczności klinicznej leków biologicznych stosowanych w leczeniu łuszczycy: przegląd systematyczny i metaanaliza sieciowa. *Dermatol Klin* 2011, 13, 215-228.
 37. **Manzano-Alonso M.L., Castellano-Tortajada G.:** Reactivation of hepatitis B virus infection after cytotoxic chemotherapy or immunosuppressive therapy. *World J Gastroenterol* 2011, 17, 1531-1537.
 38. **Chiu H.Y., Chen C.H., Wu M.S., Cheng Y.P., Tsai T.F.:** The safety profile of ustekinumab in the treatment of patients with psoriasis and concurrent hepatitis B or C. *Br J Dermatol* 2013, 169, 1295-1303.
 39. **Motaparthy K., Stanisic V., Van Voorhees A.S., Lebwohl M.G., Hsu S.; the Medical Board of the National Psoriasis Foundation:** Recommendations for screening for hepatitis B infection prior to initiating anti-tumor necrosis factor-alpha inhibitors or other immunosuppressive agents in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2014, 70, 178-186.
 40. **Abramson A., Menter A., Perrillo R.:** Psoriasis, hepatitis B, and the tumor necrosis factor-alpha inhibitory agents: a review and recommendations for management. *J Am Acad Dermatol* 2012, 67, 1349-1361.
 41. **Zein N.N.; Etanercept Study Group:** Etanercept as an adjuvant to interferon and ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus infection: a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Hepatol* 2005, 42, 315-322.
 42. **Frankel A.J., Van Voorhees A.S., Hsu S., Korman N.J., Lebwohl M.G., Bebo B.F. Jr i inni:** Treatment of psoriasis in patients with hepatitis C: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2009, 61, 1044-1055.
 43. **Perez-Alvarez R., Pérez-de-Lis M., Ramos-Casals M.; BIOGEAS Study Group:** Biologics-induced autoimmune diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2013, 25, 56-64.
 44. **Deswal A., Bozkurt B., Seta Y., Pariltili-Eiswirth S., Hayes F.A., Bloch 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.
 45. **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.
 46. **Ryan C., Leonardi C.L., Krueger J.G., Kimball A.B., Strober B.E., Gordon K.B. i inni:** Association between biologic

- therapies for chronic plaque psoriasis and cardiovascular events: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2011, 306, 864-471.
47. **Wine-Lee L., Keller S.C., Wilck M.B., Gluckman S.J., Van Voorhees A.S.; the Medical Board of the National Psoriasis Foundation:** Vaccination in adult patients on systemic therapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2013, 69, 1003-1013.
48. **Szepletowski J., Szenborn L.:** Komentarz do artykułu „Szczepienie dorosłych chorych na łuszczycę przyjmujących leki ogólnoustrojowo”. *Med Prakt Szczepienia* 2014, 11, 33-35.
49. **Mrowietz U., de Jong E.M., Kragballe K., Langley R., Nast A., Puig L. i inni:** A consensus report on appropriate treatment optimization and transitioning in the management of moderate-to-severe plaque psoriasis. *JEADV* 2014, 28, 438-453.
50. **Kavanaugh A., Ritchlin C., Rahman P., Puig L., Gottlieb A.B., Li S. i inni:** Ustekinumab, an anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, inhibits radiographic progression in patients with active psoriatic arthritis: results of an integrated analysis of radiographic data from the phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT-1 and PSUMMIT-2 trials. *Ann Rheum Dis* 2014, 73, 1000-1006.
51. **Ritchlin C., Rahman P., Kavanaugh A., McInnes I.B., Puig L., Li S. i inni:** Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2014, 73, 990-999.
52. **Gisondi P., Del Giglio M., Cotena C., Girolomoni G.:** Combining etanercept and acitretin in the therapy of chronic plaque psoriasis: a 24-week, randomized, controlled, investigator-blinded pilot trial. *Br J Dermatol* 2008, 158, 1345-1349.
53. **Giannitti C., Benucci M., Caporali R., Manganeli S., Bellisai F., Sebastiani G.D. i inni:** Efficacy and safety of anti-TNF-alpha therapy combined with cyclosporine A in patients with rheumatoid arthritis and concomitant hepatitis C virus infection. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2009, 22, 543-546.
54. **Karanikolas G.N., Koukli E.M., Katsalira A., Arida A., Petrou D., Komninou E. i inni:** Adalimumab or cyclosporine as monotherapy and in combination in severe psoriatic arthritis: results from a prospective 12-month nonrandomized unblinded clinical trial. *J Rheumatol* 2011, 38, 2466-2474.

Otrzymano: 21 IX 2014 r.

Zaakceptowano: 21 X 2014 r.