

Challenges of biological therapy in patients with pustular psoriasis coexisting with psoriatic arthritis

Trudności w leczeniu biologicznym pacjenta z łuszczycą krostkową współistniejącą z łuszczycowym zapaleniem stawów

Joanna Narbutt^{1,2}, Magdalena Trelńska³, Anna Woźniacka¹, Irmína Olejniczak-Staruch¹, Aleksandra Lesiak^{1,2}

¹Department of Dermatology and Venereology, Medical University of Lodz, Poland

²Department of Dermatology, Pediatric Dermatology and Oncology, Medical University of Lodz, Poland

³Students' Research Association at the Department of Dermatology and Venereology, Medical University of Lodz, Poland

¹Klinika Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Polska

²Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Polska

³Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Polska

Dermatol Rev/Przeł Dermatol 2017, 104, 103–111
DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2017.67384>

ABSTRACT

**CORRESPONDING AUTHOR/
ADRES DO KORESPONDENCJI:**
prof. dr hab. n. med. Joanna
Narbutt
Klinika Dermatologii
i Wenerologii
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
ul. Krzemieniecka 5
94-017 Łódź, Polska
tel.: +48 603 756 804
e-mail:
joanna.narbutt@umed.lodz.pl

Introduction. Psoriasis is a chronic inflammatory skin disease affecting approximately 2–3% of the general population. It is a condition with immunological and genetic background, coexisting with psoriatic arthritis in about 25% of cases. Biologic drugs have brought a significant improvement in managing the disease, however they are not approved for the treatment of pustular psoriasis. An increasing number of reports indicate the efficacy of biological drugs in pustular psoriasis. In some patients there are factors responsible for a worse clinical response to biologic therapy.

Objective. Presentation of therapeutic difficulties identified in a patient with pustular psoriasis and psoriatic arthritis.

Case report. We report a case of a 48-year-old man with generalized pustular psoriasis coexisting with psoriatic arthritis in whom therapy with multiple biologic drugs (adalimumab, infliximab, golimumab, ustekinumab) has failed to bring a satisfactory improvement.

Conclusions. Further studies are needed to verify the efficacy and possibly approve biological drugs for the treatment of pustular psoriasis. Also, attempts should be made to identify predictors of poorer response to treatment in order to individualize therapy and prevent the loss of efficacy of biologic drugs during prolonged use.

STRESZCZENIE

Wprowadzenie. Łuszczycą to przewlekła choroba zapalna skóry, która dotyka ok. 2–3% populacji. Ma podłoże immunologiczne i genetyczne, a w ok. 25% przypadków współistnieje z łuszczycowym zapaleniem stawów. Leki biologiczne spowodowały znaczącą poprawę kontroli choroby, jednak nie są one zarejestrowane w leczeniu łuszczycy krostkowej. Pojawia się coraz więcej prac dotyczących ich skuteczności w terapii tej jednostki chorobowej. U niektórych pacjentów występują jednak czynniki, które powodują gorszą odpowiedź kliniczną na leczenie biologiczne.

Cel pracy. Przedstawienie problemów terapeutycznych pacjenta z łuszczycą krostkową i łuszczycowym zapaleniem stawów.

Opis przypadku. Przypadek dotyczy 48-letniego mężczyzny z łuszczycą krostkową uogólnioną współistniejącą z łuszczycowym zapaleniem stawów, u którego mimo stosowania wielu różnych leków biologicznych (adalimumabu, infliksymabu, golimumabu, ustekinumabu) nie udało się osiągnąć satysfakcjonującej poprawy.

Wnioski. Konieczne jest potwierdzenie skuteczności i być może rejestracja preparatów biologicznych w leczeniu łuszczycy krostkowej. Należy również zidentyfikować czynniki predysponujące do gorszej odpowiedzi na leczenie, by zindywidualizować terapię i zapobiegać utracie skuteczności leków biologicznych podczas długotrwałego stosowania.

Key words: psoriatic arthritis, psoriasis, biologic therapy.

Słowa kluczowe: łuszczycowe zapalenie stawów, łuszczycy, leczenie biologiczne.

INTRODUCTION

Psoriasis is a chronic inflammatory skin disease affecting approximately 2–3% of the population [1]. The condition has immunological and genetic background [2]. In about 25% of all cases psoriasis coexists with psoriatic arthritis, leading to a significant decrease in the quality of life [3, 4]. The introduction of biologic drugs has improved the control of the disease in the majority of patients. In patients with pustular psoriasis, however, the situation is more challenging because of the lack of biologic agents approved for the therapy of the condition. There are only limited data on the treatment of this type of psoriasis, and further research is needed to establish detailed disease management guidelines. Conventional drugs including acitretin, cyclosporine or methotrexate often prove ineffective. Previously, there were few reports on the use of biologic treatment in patients with pustular psoriasis. However currently there is a growing number of studies highlighting the efficacy of this type of therapy. First-line drugs in the treatment of pustular psoriasis include acitretin, cyclosporine, methotrexate and infliximab. Second-line therapeutic options comprise adalimumab, etanercept or photochemotherapy (PUVA) [5].

There have also been case reports of clinical improvement in patients with refractory generalized pustular psoriasis receiving infliximab [6–10], adalimumab [8, 11, 12], adalimumab combined with methotrexate [13], adalimumab combined with acitretin [14], etanercept [8, 15, 16] as well as ustekinumab [17]. However, more studies are necessary to verify these findings by following up a larger cohort of patients.

In the reported case pustular psoriasis coexists with psoriatic arthritis, which is another factor com-

WPROWADZENIE

Łuszczycy to przewlekła choroba zapalna skóry, która dotyczy ok. 2–3% populacji [1], o podłożu immunologicznym i genetycznym [2]. W ok. 25% przypadków współistnieje z łuszczycowym zapaleniem stawów, co prowadzi do znacznego obniżenia jakości życia [3, 4]. Wprowadzenie leków biologicznych spowodowało poprawę kontroli choroby u większości chorych. U pacjentów chorujących na łuszczycę krostkową pojawia się jednak problem braku rejestracji preparatów biologicznych w jej leczeniu. Dane na temat terapii tej odmiany łuszczycy są ograniczone, potrzebnych jest więcej badań mających na celu opracowanie dokładnych wytycznych. Konwencjonalne leki, takie jak acytretyna, cyklosporyna czy metotreksat, często okazują się nieskuteczne. Do tej pory znanych było niewiele doniesień na temat zastosowania leczenia biologicznego u pacjentów z łuszczycą krostkową, jednak pojawia się coraz więcej prac dotyczących jego skuteczności. Uważa się, że lekami pierwszego rzutu w terapii łuszczycy krostkowej są acytretyna, cyklosporyna, metotreksat oraz infliksymab, a w drugim rzucie należy rozważyć adalimumab, etanercept lub fotochemioterapię (PUVA) [5].

Znane są opisy przypadków poprawy klinicznej po zastosowaniu u pacjentów z oporną uogólnioną łuszczycą krostkową infliksymabu [6–10], adalimumabu [8, 11, 12], adalimumabu w połączeniu z metotreksatem [13], adalimumabu z acytretyną [14], etanerceptu [8, 15, 16], a także ustekinumabu [17]. Potrzebnych jest jednak więcej badań, by potwierdzić te wyniki poprzez obserwację większej grupy pacjentów.

W opisywanym przypadku łuszczycy krostkowej współistnieje z łuszczycowym zapaleniem stawów, co jest kolejnym powodem trudności w doborze od-

plicating the selection of an appropriate therapeutic method. Psoriatic arthritis may develop in 6–42% of patients with psoriasis, causing an even more pronounced decrease in the quality of life [18]. The disease usually develops 5–10 years after onset of psoriasis. Treatment modalities include nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs; not recommended in patients with psoriasis) followed by methotrexate (in patients with contraindications alternatives to consider include sulfasalazine or cyclosporine) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) inhibitors [19]. According to one published study, first-line drugs in the treatment of psoriatic arthritis in patients with psoriasis include methotrexate, adalimumab, etanercept, golimumab, infliximab, and TNF- α inhibitor with methotrexate, whereas ustekinumab in combination with methotrexate is recommended for second-line treatment [20].

The literature contains few reports of psoriatic arthritis coexisting with generalized pustular psoriasis, as in the case described here. In one case report, the patient's condition improved after a single dose of infliximab [7] and in another the desired therapeutic effect was achieved with adalimumab [12]. In another case report after unsuccessful treatment with methotrexate, sulfasalazine and cyclosporine, infliximab was introduced inducing a good clinical response [10].

Lately, there have also been reports that there are certain factors causing a worse clinical response to biologic therapy in some patients [3].

OBJECTIVE

The objective of the study is twofold: to outline therapeutic problems encountered in a patient with pustular psoriasis coexisting with psoriatic arthritis who has failed to achieve a satisfactory improvement despite therapy with multiple biologic drugs, and to highlight the problem of non-response to biologic treatment in specific clinical cases.

CASE REPORT

We report a case of a 48-year-old male patient affected by generalized pustular psoriasis from the age of 6. From the very outset, the course of the disease has been severe, marked by multiple periods of exacerbation and erythroderma. In 2007, in addition to pre-existing symptoms, the patient developed joint problems manifesting as tenderness, swelling and stiffness in the wrist, knee and shoulder joints, and in the cervical and sacral regions of the spine. Initially, the patient was treated with acitretin at 25 mg/day (from 2 October 2008 until 24 April

powiedniej metody terapii. Łuszczycowe zapalenie stawów pojawia się u 6–42% pacjentów chorujących na łuszczycę, co prowadzi do jeszcze większego obniżenia jakości ich życia [18]. Zwykle choroba występuje po 5–10 latach od rozpoznania łuszczycy, a w jej leczeniu stosuje się kolejno: niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ; nie są one jednak wskazane u pacjentów z łuszczycą), metotreksat (w razie przeciwwskazań można rozważyć podanie sulfasalazyny lub cyklosporyny) oraz inhibitory czynnika martwicy nowotworów α (TNF- α) [19]. W jednej z prac zasugerowano, że do leków pierwszego wyboru w terapii łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów z łuszczycą należą: metotreksat, adalimumab, etanercept, golimumab, infliksymab, inhibitor TNF- α z metotreksatem. Ustekinumab w połączeniu z metotreksatem rekomenduje się jako leczenie drugiego rzutu [20].

W piśmiennictwie niewiele jest opisów przypadków współistnienia łuszczycowego zapalenia stawów z uogólnioną łuszczycą krostkową, podobnie jak u opisywanego pacjenta. W jednym z przypadków poprawa nastąpiła po pojedynczej dawce infliksymabu [7], kolejny opis dotyczy pacjenta, u którego pożądaný efekt osiągnięto po zastosowaniu adalimumabu [2]. Opisano również przypadek, w którym po nieskutecznym leczeniu metotreksatem, sulfasalazyną i cyklosporyną wdrożono infliksymab i uzyskano dobrą odpowiedź kliniczną [10].

Aktualnie pojawiają się doniesienia, że istnieją czynniki powodujące gorszą odpowiedź kliniczną na terapię biologiczną u części pacjentów [3].

CEL PRACY

Celem pracy jest przedstawienie problemów terapeutycznych u pacjenta z łuszczycą krostkową i łuszczycowym zapaleniem stawów, u którego mimo stosowania wielu leków biologicznych nie udaje się osiągnąć zadowalającej poprawy, oraz zwrócenie uwagi na problem, jakim jest brak odpowiedzi na leczenie biologiczne w określonych przypadkach klinicznych.

OPIS PRZYPADKU

Opis dotyczy pacjenta w wieku 48 lat z łuszczycą krostkową uogólnioną występującą od 6. roku życia. Od początku przebieg choroby był ciężki, pojawiały się liczne okresy zaostrzeń i erythrodermii. W 2007 r. do wcześniej występujących objawów dołączyły dolegliwości stawowe w postaci bolesności, obrzęków oraz sztywności stawów nadgarstkowych, kolanowych i barkowych oraz odcinka szyjnego i krzyżowego kręgosłupa. Początkowo stosowano acytretynę w dawce 25 mg/dobę (od 2 października 2008 do

2009), however the drug was discontinued because of abnormalities identified in additional examinations (elevated liver enzymes). In July 2009, cyclosporine therapy was initiated, and has been used on a chronic basis since then. In November 2009, biologic therapy was started, initially with infliximab at 300 mg (from November 2009 to February 2010), followed by ustekinumab (from April 2010 until November 2010). Both drugs were withdrawn, as they failed to bring a satisfactory clinical improvement. In January 2011, adalimumab was added to cyclosporine therapy. This treatment modality had been associated with the highest therapeutic efficacy to date, however since there was no possibility to continue funding the treatment, it was ceased in June 2012. In 2013, the patient was diagnosed with psoriatic arthritis (Psoriasis Area and Severity Index (PASI): 46, body surface area (BSA): 58%, Dermatology Life Quality Index (DLQI): 25). Next, methotrexate at 12.5 mg/week was introduced (on 16 September 2013). The treatment, however, caused adverse reactions including headaches, dyspeptic disorders and proteinuria, which is why it was discontinued on 5 November 2013. In February 2014, in the absence of other therapeutic options, the patient was approved for the therapy with golimumab (TNF- α inhibitor) within the framework of a programme for treatment of aggressive psoriatic arthritis. Despite introducing varied standard and non-standard treatment modalities, complete clinical remission was not obtained. The patient continues treatment with golimumab because it is the best tolerated option and produces an acceptable improvement in the patient's condition (Fig. 1).

DISCUSSION

The methods employed in the treatment of the patient are similar to the guidelines referred to above, though with certain differences. Acitretin was the first drug used for the therapy of pustular psoriasis, which is consistent with first-line drug recommendations. Following the emergence of adverse reactions, however, the drug was discontinued. Subsequent drugs included infliximab, ustekinumab, and adalimumab in combination with cyclosporine. The difference between the regimens administered to the patient and the methods presented above is the addition of cyclosporine to the biologic agent. Another modification was that methotrexate treatment was not initiated until the diagnosis of psoriatic arthritis, even though methotrexate is also one of first-line drugs recommended in pustular psoriasis. Methotrexate, however, was discontinued and substituted with cyclosporine because of adverse reactions. Biologic treatment with golimumab was introduced a year

24 kwietnia 2009 r.), jednak lek odstawiono z powodu odchyień w badaniach dodatkowych (podwyższone wyniki enzymów wątrobowych). W lipcu 2009 r. włączono terapię cyklosporyną, kontynuowaną od tamtej pory przewlekłe do chwili obecnej. W listopadzie 2009 r. rozpoczęto leczenie lekami biologicznymi – początkowo był to infliksymab w dawce 300 mg (od listopada 2009 do lutego 2010 r.), a następnie ustekinumab (od kwietnia 2010 do listopada 2010 r.). Obydwa leki odstawiono, ponieważ nie przyniosły zadowalającej poprawy klinicznej. W styczniu 2011 r. do leczenia cyklosporyną dołączono adalimumab. Terapia ta okazała się najbardziej skuteczna ze stosowanych do tej pory, jednak z powodu braku możliwości dalszego finansowania leczenia została zakończona w czerwcu 2012 r. W 2013 r. rozpoznano łuszczycowe zapalenie stawów [skala oceny nasilenia łuszczycy (PASI) 46, powierzchnia ciała (BSA) 58%, wskaźnik jakości życia zależnej od dolegliwości skórnych (DLQI) 25]. Rozpoczęto leczenie metotreksatem (od 16 września 2013 r.) w dawce 12,5 mg/tydzień. Podczas stosowania leku wystąpiły objawy niepożądane, takie jak bóle głowy, dolegliwości dyspeptyczne oraz białkomocz, co było przyczyną zakończenia terapii 5 marca 2013 r. W lutym 2014 r. z powodu wyczerpania innych opcji terapeutycznych pacjenta zakwalifikowano do stosowania golimumabu (inhibitor TNF- α) w ramach programu leczenia łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym. Mimo stosowania różnych terapii, zarówno standardowej, jak i niekonwencjonalnych, nie udało się osiągnąć całkowitej remisji klinicznej. Pacjent nadal jest leczony golimumabem, ponieważ to leczenie jest najlepiej tolerowane i pozwala na osiągnięcie akceptowalnej poprawy (ryc. 1).

OMÓWIENIE

Zastosowane metody leczenia są podobne do opisanych wcześniej wytycznych, jednak z pewnymi różnicami. W terapii łuszczycy krostkowej najpierw użyto acytretyny, a więc zgodnie z zaleceniami leku pierwszego rzutu. Została ona jednak odstawiona z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Następnie wdrożono kolejno infliksymab, ustekinumab oraz adalimumab w skojarzeniu z cyklosporyną, co w porównaniu z przedstawionymi wcześniej metodami różni się dodaniem do preparatu biologicznego cyklosporyny. Inną modyfikacją polega na tym, że leczenie metotreksatem zastosowano dopiero po rozpoznaniu łuszczycowego zapalenia stawów, chociaż w terapii łuszczycy krostkowej także należy on do preparatów pierwszego rzutu. Lek ten z powodu wystąpienia działań niepożądanych został odstawiony i zastąpiony cyklosporyną. Leczenie biologiczne z zastosowaniem golimumabu rozpoczęto po roku od ustalenia rozpoznania łuszczycowego zapalenia stawów. Nie próbowano ponownej



Figure 1. Clinical manifestations of the disease in the patient with pustular psoriasis associated with psoriatic arthritis

Rycina 1. Zmiany skórne u pacjenta ze współistnieniem łuszczycy krostkowej z łuszczycowym zapaleniem stawów

after making the diagnosis of psoriatic arthritis. Retreatment with previously used biologic drugs was not attempted. It is thus interesting to consider the potential causes of the lack of clinical improvement despite using a number of biologic agents which are known to be effective in the treatment of the diseases under study.

terapii wcześniej stosowanymi lekami biologicznymi. Należy się więc zastanowić, czym mógł być spowodowany brak poprawy klinicznej, mimo że stosowano liczne preparaty biologiczne uznawane za skuteczne w leczeniu tych jednostek chorobowych.

Pojawia się coraz więcej prac mówiących o tym, że istnieją pewne czynniki powodujące utratę skutecz-

A growing body of studies demonstrate that there are factors making biologic drugs ineffective during prolonged use, and that certain groups of patients show a poorer response to treatment. Studies comparing long-term activity and safety of biologic drugs have found that the main reason for the discontinuation of therapy was the loss of drug efficacy [21–24]. In one of the studies, including a total of 1,277 patients treated with ustekinumab (anti-IL-12/IL-23), adalimumab (anti-TNF- α), infliximab (anti-TNF- α) or etanercept (fusion protein – human p75 TNF α receptor with Fc-IgG1), the longest treatment period was maintained for ustekinumab, followed by TNF- α inhibitors (average: 59 months – adalimumab, and 44 months – infliximab), and the shortest – for etanercept (average: 30 months) [21]. It has also been shown that in biologic therapy non-responders treatment with another biologic drug is shorter than in patients previously untreated with biologic drugs. The correlation has been noted to be more pronounced if the first drug used is a TNF- α inhibitor, and the next drug is ustekinumab [21, 25].

In a different study, involving a total of 2,541 patients and comparing the efficacy of the drugs listed above, ustekinumab has also been shown to be superior to TNF- α inhibitors [26]. Interestingly, while it has been noted that previous therapy with TNF- α inhibitors causes a poorer response to the subsequent biologic drug compared to individuals with no history of such a treatment, no such relationship has been shown to exist when ustekinumab is the first drug used. Consequently, whether the treatment is discontinued sooner or later may depend not only on whether a patient has been previously treated with a biologic drug but also what drug is used for treatment.

However, ustekinumab failed to produce a satisfactory improvement in the patient reported here. A possible explanation may be previous therapeutic failure during infliximab treatment. Nevertheless, there are also reports that ustekinumab is effective in long-term therapy both in patients previously treated with biologics and taking ustekinumab as the first drug [22]. The study has also shown that ustekinumab is the drug which can be maintained for longer than other available drugs in patients with arthritic psoriasis.

Subsequent studies have found that an option to consider in patients not responding to treatment is the substitution of a biologic drug for another biologic agent, and patients with a therapeutic failure after the first drug still have a chance for improvement after introducing another one [27, 28]. The discrepancy in study results may suggest that there are other, as yet unexplored, factors with an impact on the efficacy of treatment. Predictors of response

ności tych leków podczas długotrwałego stosowania oraz że pewne grupy pacjentów gorzej odpowiadają na leczenie. W badaniach porównujących długoterminowe działanie i bezpieczeństwo leków biologicznych zauważono, że główną przyczyną przerywania terapii była utrata skuteczności leków [21–24]. W jednej z prac wzięło udział 1277 pacjentów leczonych ustekinumabem (anty-IL-12/IL-23), adalimumabem (anty-TNF- α), infliksymabem (anty-TNF- α) lub etanerceptem (białko fuzyjne – p75, ludzki receptor TNF- α połączony z Fc IgG1). Najdłużej udało się utrzymać leczenie ustekinumabem, następnie inhibitorami TNF- α (średnio 59 miesięcy – adalimumab i 44 miesiące – infliksymab), a najkrócej etanerceptem (średnio 30 miesięcy) [21]. Stwierdzono też, że u pacjentów, którzy wcześniej nie odpowiedzieli na leczenie, terapia kolejnym lekiem biologicznym będzie krótsza niż u pacjentów niestosujących wcześniej leczenia biologicznego. Zauważono, że zjawisko to jest bardziej nasilone, gdy pierwszym stosowanym lekiem jest inhibitor TNF- α , a kolejnym ustekinumab [21, 25].

W kolejnej pracy obejmującej 2541 pacjentów, w której także porównywano skuteczność powyższych leków, również stwierdzono przewagę ustekinumabu nad inhibitorami TNF- α [26]. Co ciekawe, zauważono także, że wcześniejsza terapia inhibitorami TNF- α powoduje gorszą odpowiedź na leczenie po zastosowaniu kolejnego leku biologicznego w porównaniu z osobami niepoddawanyymi takiej terapii w przeszłości. Takiej zależności nie stwierdzono, gdy pierwszym zastosowanym lekiem był ustekinumab. Na szybsze przerywanie leczenia może zatem wpływać nie tylko to, czy pacjent był leczony kiedykolwiek lekiem biologicznym, lecz także to, jaki był to lek.

W opisywanym przypadku zastosowanie ustekinumabu nie przyniosło jednak zadowalającej poprawy. Jedną z hipotez może być wcześniejsze niepowodzenie terapeutyczne podczas stosowania infliksymabu. Istnieją jednak doniesienia mówiące o tym, że ustekinumab jest skuteczny w długotrwałej terapii zarówno u pacjentów stosujących wcześniej leki biologiczne, jak i u tych, u których ustekinumab był pierwszym lekiem [22]. W pracy wykazano także, że u chorych na łuszczycę stawową ustekinumab jest lekiem, który udaje się stosować dłużej niż pozostałe preparaty.

W kolejnych badaniach stwierdzono, że u chorych nieodpowiadających na leczenie należy rozważyć zmianę leku biologicznego na inny i u tych pacjentów niepowodzenie terapeutyczne po pierwszym leku oznacza, że wciąż mają oni szansę na poprawę po zastosowaniu kolejnego [27, 28]. Tak rozbieżne wyniki badań mogą świadczyć o istnieniu innych, niepoznanych jeszcze czynników, które mają wpływ na skuteczność leczenia. Wśród predyktorów odpowiedzi na leczenie biologiczne wymienia się płeć pacjenta [21, 24, 25, 29] oraz masę ciała [26]. Wielu

to biologic therapy have been mentioned to include patient gender [21, 24, 25, 29] and body weight [26]. Many authors claim that a reduced duration of drug action may be attributed to immune factors such as the development of antibodies against the drug [3, 21, 30–35]. They may inhibit drug action during long-term treatment or reduce the efficacy of the subsequent therapy with biologics. The development of antibodies against biologic drugs has been demonstrated, for example, for infliximab, etanercept, adalimumab and ustekinumab. There is evidence that the antibodies may lower the concentration of drugs in blood serum or produce a neutralization effect and thus weaken the clinical response to treatment [30]. The correlation has been observed particularly clearly during infliximab and adalimumab treatment [31, 32]. In some studies, the development of antibodies has been shown to be the most likely to occur during the initial 24 weeks of treatment [34]; other reports specify the timeframe as the first year of therapy [32]. The causes and mechanisms underlying the phenomenon should be explored in greater detail, however the possibility of developing antibodies against the drug should be considered in patients with reduced treatment response. The hypothesis may be right in the patient reported here.

Another theory is associated with cytokines: their prolonged suppression may activate other proinflammatory cytokine pathways [21]. Differences in drug metabolism across patients may be of importance, too [21].

Studies are also conducted in order to verify whether response to treatment may be genetically conditioned [36–40]. It is associated with polymorphisms of the TNF gene, TNF receptor 1B (TNFR1B) and TNFAIB3 gene, as well as polymorphisms of other genes. A metaanalysis of eight selected studies has shown that the polymorphism of TNFRSF1B rs106162 is associated with non-response to TNF- α inhibitors [37]. The majority of authors, however, believe that further studies are needed to verify the results achieved to date in a larger group of patients.

CONCLUSIONS

The treatment of generalized pustular psoriasis, particularly coexisting with psoriatic arthritis, continues to pose a number of therapeutic challenges. It is necessary to gain more insight into the efficacy of biologic agents based on the follow-up of a larger group of patients. Such a study might possibly lead to the approval of biologic drugs for the treatment of the condition. Biologic therapy, however, does not bring the desired effect in all patients. The causes of the lack of efficacy are still unclear, so it is vital to conduct studies with a view to identifying factors potentially predis-

autorów uważa, że przyczyna skróconego czasu działania leku może mieć podłoże immunologiczne, takie jak powstawanie przeciwciał przeciwko lekowi [3, 21, 30–35]. Mogą one hamować jego działanie w terapii długotrwałej lub zmniejszać skuteczność kolejnej zastosowanej terapii biologicznej. Tworzenie przeciwciał przeciwko lekom biologicznym dotyczy m.in. infliksymabu, etanerceptu, adalimumabu oraz ustekinumabu. Istnieją dowody, że te przeciwciała mogą redukować stężenie leków w surowicy lub działać neutralizująco, a więc osłabiać odpowiedź kliniczną na leczenie [30]. Zależność taką zaobserwowano zwłaszcza podczas stosowania infliksymabu i adalimumabu [31, 32]. Przeprowadzono również badania, w których stwierdzono, że największe prawdopodobieństwo powstania przeciwciał istnieje w ciągu pierwszych 24 tygodni terapii [34], a inne doniesienia określają ten czas jako pierwszy rok terapii [32]. Konieczne jest dokładniejsze zbadanie przyczyn oraz mechanizmów tego zjawiska, jednak u pacjentów z obniżoną odpowiedzią na leczenie należy mieć na uwadze możliwość powstania przeciwciał przeciw lekowi. Hipoteza ta może być prawdopodobna u omawianego w artykule chorego.

Inna teoria związana jest z cytokinami – ich długotrwała supresja może uaktywniać inne szlaki cytokin prozapalnych [21]. Znaczenie może też mieć różnorodny metabolizm leków u poszczególnych pacjentów [21].

Prowadzone są także badania, które mają udowodnić, że odpowiedź na leczenie może mieć podłoże genetyczne [36–40]. Jest ono związane z polimorfizmami genu TNF, receptora TNF-1B (TNFR1B) oraz genu TNFAIB3, jak również z polimorfizmami innych genów. W metaanalizie obejmującej 8 wyselekcjonowanych prac wykazano, że polimorfizm TNFRSF1B rs106162 wiąże się z brakiem odpowiedzi na inhibitory TNF- α [37]. Większość autorów uważa jednak, że konieczne jest prowadzenie dalszych badań, aby potwierdzić wyniki w większej grupie pacjentów.

WNIOSKI

Leczenie uogólnionej łuszczycy krostkowej, szczególnie współistniejącej z łuszczycowym zapaleniem stawów, w dalszym ciągu sprawia wiele problemów. Potrzebne są badania dotyczące skuteczności preparatów biologicznych przeprowadzone w większej grupie pacjentów, które być może doprowadzą do ich rejestracji w leczeniu tej jednostki chorobowej. Jednak nie u wszystkich chorych terapia biologiczna przynosi pożądane efekty. Przyczyny tego zjawiska nie są dobrze poznane, dlatego ważne jest, by prowadzić badania mające na celu zidentyfikowanie czynników mogących predysponować do gorszej odpowiedzi na leczenie. Wiedza ta umożliwiłaby

posing to a poorer treatment response. The knowledge would make it possible to individualize the forms of future biologic therapy and prevent the loss of efficacy of biologics during prolonged therapy. Another dilemma to consider is whether biologic therapy is warranted in patients who are predisposed to exhibit a poor response. In this group of patients, the discrepancy between the cost and efficacy of treatment would be very large. There is a risk of little or no improvement, whereas the treatment continues to be associated with very high costs. The identification of biological markers determining the success of biologic treatment might facilitate the choice of therapeutic modality.

zindywidualizowanie formy terapii biologicznej w przyszłości oraz pozwoliła na zapobieganie utracie skuteczności leków biologicznych podczas długotrwałej terapii. Należy się również zastanowić, czy u pacjentów predysponowanych do złej odpowiedzi na leczenie biologiczne zasadne jest jego stosowanie. W tej grupie chorych istnieje bardzo duża dysproporcja między kosztem terapii a jej skutecznością. Poprawa może nie wystąpić lub być niewielka, a leczenie to niestety w dalszym ciągu jest bardzo drogie. Zidentyfikowanie markerów biologicznych powodzenia leczenia biologicznego mogłoby ułatwić wybór formy terapii.

ACKNOWLEDGMENTS

The study was supported by research projects of Medical University of Lodz no.: 503/1-152-01/503-11-002 and 503/5-064-01/503-01, and NCN grant no. NCN: UMO-2013/11/B/NZ5/00037.

PODZIĘKOWANIA

Praca finansowana ze środków finansowych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi: 503/1-152-01/503-11-002 oraz 503/5-064-01/503-01, a także z grantu NCN: UMO-2013/11/B/NZ5/00037.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

References

Piśmiennictwo

1. Grozdev I, Korman N, Tsankow N: Psoriasis as a systemic disease. *Clin Dermatol* 2014, 32, 343-350.
2. Griffiths C.E.M., Barker J.N.W.N.: Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* 2007, 370, 263-271.
3. Ryan C., Korman N.J., Gelfand J.N., Lim H.W., Elmets C.A., Feldman S.R., et al.: Research gaps in psoriasis: opportunities for future studies. *J Am Acad Dermatol* 2014, 70, 146-167.
4. Christophers E.: Comorbidities in psoriasis. *Clin Dermatol* 2007, 25, 529-534.
5. Robinson A., Van Voorhees A.S., Hsu S., Korman N.J., Lebwohl M.G., Bebo B.F., et al.: Treatment of pustular psoriasis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2012, 67, 279-288.
6. Chandran N.S., Chong W.S.: A dramatic response to a single dose of infliximab as rescue therapy in acute generalized pustular psoriasis of von Zumbusch associated with a neutrophilic cholangitis. *Australas J Dermatol* 2010, 51, 29-31.
7. Smith N., Harms K.L., Hines A.C., Harms P.W., Gudjonsson J.E., Hristov A.C., et al.: Acute treatment of generalized pustular psoriasis of von Zumbusch with single-dose infliximab. *J Am Acad Dermatol* 2013, 68, 187-189.
8. Viguier M., Aubin F., Delaporte E., Pagès C., Paul C., Beylot-Barry M., et al.: Efficacy and safety of tumor necrosis factor inhibitors in acute generalized pustular psoriasis. *Arch Dermatol* 2012, 148, 1423-1425.
9. Torii H., Nakagawa H.; Japanese Infliximab Study Investigators: Long-term study of infliximab in Japanese patients with plaque psoriasis, psoriatic arthritis, pustular psoriasis and psoriatic erythroderma. *J Dermatol* 2011, 38, 321-334.
10. Kim H.S., You H.S., Cho H.H., Kim W.J., Mun J.H., Song M., et al.: Two cases of generalized pustular psoriasis: successful treatment with infliximab. *Ann Dermatol* 2014, 26, 787-788.
11. Gkalpakiotis S., Arenberger P., Gkalpakioti P., Hugo J., Sticova E., Tesinsky P., et al.: A case of acute generalized pustular psoriasis of von Zumbusch treated with adalimumab. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015, 29, 2063-2064.
12. Kimura U., Kinoshita A., Sekigawa I., Takamori K., Suga Y.: Successful treatment with adalimumab in a patient with psoriatic arthritis and generalized pustular psoriasis. *J Dermatol* 2012, 39, 1071-1072.
13. Kawakami H., Maeda T., Abe N., Matsumoto Y., Mitsuhashi Y., Tsuboi R., et al.: Efficacy of adalimumab and methotrexate combination therapy on generalized pustular psoriasis patients unresponsive to infliximab monotherapy due to anti-infliximab antibody development. *J Dermatol* 2015, 42, 94-95.
14. Gallo E., Llamas-Velasco M., Daudén E., García-Diez A.: Refractory generalized pustular psoriasis responsive to a combination of adalimumab and acitretin. *Int J Dermatol* 2013, 52, 1610-1611.
15. Esposito M., Mazzotta A., Casciello C., Chimenti S.: Etanercept at different dosages in the treatment of generalized pustular psoriasis: a case series. *Dermatology* 2008, 216, 355-360.
16. Lo Schiavo A., Brancaccio G., Puca R.V., Caccavale S.: Etanercept in the treatment of generalized annular pustular psoriasis. *Ann Dermatol* 2012, 24, 233-234.
17. Daudén E., Santiago-et-Sánchez-Mateos D., Sotomayor-López E., García-Diez A.: Ustekinumab: effective in a patient with severe recalcitrant generalized pustular psoriasis. *Br J Dermatol* 2010, 163, 1346-1347.
18. Gottlieb A., Korman N.J., Gordon K.B., Feldman S.R., Lebwohl M., Koo J.Y.M., et al.: Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 2. Psoriatic arthritis: overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. *J Am Acad Dermatol* 2008, 58, 851-856.

19. Mease P.J., Armstrong A.W.: Managing patients with psoriatic disease: the diagnosis and pharmacologic treatment of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Drugs* 2014, 74, 423-441.
20. Menter A., Korman N.J., Elmets C.A., Feldman S.R., Gelfand J.M., Gordon K.B., et al.: Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: case-based presentations and evidence-based conclusions. *J Am Acad Dermatol* 2011, 65, 137-174.
21. Gniadecki R., Bang B., Bryld L.E., Iversen L., Lashein S., Skov L.: Comparison of long-term drug survival and safety of biologics agents in patients with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol* 2015, 172, 244-252.
22. Menter A., Papp K.A., Gooderham M., Pariser D.M., Augustin M., Kerdel F.A., et al.: Drug survival of biologic therapy in a large disease-based registry of patients with psoriasis: results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016, 30, 1148-1158.
23. Levin A.A., Gottlieb A.B., Au S.: A comparison of psoriasis drug failure rates and reasons for discontinuation in biologics vs conventional systemic therapies. *J Drugs Dermatol* 2014, 13, 848-853.
24. Warren R.B., Smith C.H., Yiu Z.Z., Ashcroft D.M., Barker J.N., Burden A.D., et al.: Differential drug survival of biologic therapies for the treatment of psoriasis: a prospective observational cohort study from British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *J Invest Dermatol* 2015, 135, 2632-2640.
25. Doshi J.A., Takeshita J., Pinto L., Li P., Yu X., Rao P., et al.: Biologic therapy adherence, discontinuation, switching, and re-starting among patients with psoriasis in the US Medicare population. *J Am Acad Dermatol* 2016, 74, 1057-1065.
26. Strober B.E., Bissonnette R., Fiorentino D., Kimball A.B., Naldi L., Shear N.H., et al.: Comparative effectiveness of biologic agents for the treatment of psoriasis in a real-world setting: results from a large, prospective, observational study (Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry [PSOLAR]). *J Am Acad Dermatol* 2016, 74, 851-861.
27. Yamauchi P.S., Bissonnette R., Teixeira H.D., Valdecantos W.C.: Systematic review of efficacy of anti-tumor necrosis factor (TNF) therapy in patients with psoriasis previously treated with different anti-TNF agent. *J Am Acad Dermatol* 2016, 75, 612-618.
28. Qiang J.K., Shahbaz A., Kim W., Marinas J., Greaves S., Yeung J.: Effectiveness of sequential use of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis in real world Canadian academic clinical practice: a cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2016, 74, 176-177.
29. Van den Reek J.M.P.A., Tummers M., Zweegers J., Seyger M.M.B., van Lümig P.P.M., Driessen R.J.B., et al.: Predictors of adalimumab drug survival in psoriasis differ by reason for discontinuation: long-term results from the BioCAPTURE registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015, 29, 560-565.
30. Hsu L., Snodgrass B.T., Armstrong A.W.: Antidrug antibodies in psoriasis: a systematic review. *Br J Dermatol* 2014, 170, 261-273.
31. Bito T., Nishikawa R., Hatakeyama M., Kikusawa A., Kanki H., Nagai H., et al.: Influence of neutralizing antibodies to adalimumab and infliximab on the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 2014, 170, 922-929.
32. Kui R., Gál B., Gaál M., Kiss M., Kemény L., Gyulai R.: Presence of antidrug antibodies correlates inversely with the plasma tumor necrosis factor (TNF)-alpha level and the efficacy of TNF-inhibitor therapy in psoriasis. *J Dermatol* 2016, 43, 1018-1023.
33. Takahashi H., Tsuji H., Ishida-Yamamoto A., Iizuka H.: Plasma trough levels of adalimumab and infliximab in terms of clinical efficacy during the treatment of psoriasis. *J Dermatol* 2013, 40, 39-42.
34. Menting S.P., van Lümig P.P.M., de Vries A.Q., van den Reek J.M.P.A., van der Kleij D., de Jong E.M.G.J., et al.: Extent and consequences of antibody formation against adalimumab in patients with psoriasis: one-year follow up. *JAMA Dermatol* 2014, 150, 130-136.
35. Matsumoto Y., Maeda T., Tsuboi R., Okubo Y.: Anti-adalimumab and anti-infliximab antibodies developed in psoriasis vulgaris patients reduced the efficacy of biologics: report of two cases. *J Dermatol* 2013, 40, 389-392.
36. Prieto-Pérez R., Cabaleiro T., Daudén E., Abad-Santos F.: Gene polymorphisms that can predict response to anti-TNF therapy in patients with psoriasis and related autoimmune diseases. *Pharmacogenomics J* 2013, 13, 297-305.
37. Chen W., Xu H., Wang X., Gu J., Xiong H., Shi Y.: The tumor necrosis factor receptor superfamily 1B polymorphism predict response to anti-TNF therapy in patients with autoimmune disease: a meta-analysis. *Int Immunopharmacol* 2015, 28, 146-153.
38. Nishikawa R., Nagai H., Bito T., Ikeda T., Horikawa T., Adachi A., et al.: Genetic prediction of the effectiveness of biologics for psoriasis treatment. *J Dermatol* 2016, 43, 1273-1277.
39. Tejasvi T., Stuart P.E., Chandran V., Voorhees J.J., Gladman D.D., Rahman P., et al.: TNFAIP3 gene polymorphisms are associated with response to TNF blockade in psoriasis. *J Invest Dermatol* 2012, 132, 593-600.
40. Masouri S., Stefanaki I., Ntritsos G., Kypreou K.P., Drakaki E., Evangelou E., et al.: A pharmacogenetic study of psoriasis risk variants in a Greek population and prediction of responses to anti-TNF-alpha and anti-IL-12/23 agents. *Mol Diagn Ther* 2016, 20, 221-225.

Received: 22.12.2016

Accepted: 3.03.2017

Otrzymano: 22.12.2016 r.

Zaakceptowano: 3.03.2017 r.

How to cite this article

Narbutt J., Trelińska M., Woźniacka A., Olejniczak-Staruch I., Lesiak A.: Challenges of biological therapy in a patients with pustular psoriasis coexisting with psoriatic arthritis. *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2017, 104, 103-111. DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2017.67384>