

Psoriasis. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. Part II: Moderate to severe psoriasis

Łuszczyca. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część II: łuszczyca umiarkowana do ciężkiej

Adam Reich¹, Jacek Szepietowski², Zygmunt Adamski³, Grażyna Chodorowska⁴, Andrzej Kaszuba⁵, Dorota Krasowska⁴, Aleksandra Lesiak⁵, Joanna Maj², Joanna Narbutt⁵, Agnieszka Osmola-Mańkowska³, Agnieszka Owczarczyk-Saczonek⁶, Witold Owczarek⁷, Waldemar Placek⁶, Lidia Rudnicka⁸

¹Department of Dermatology, University of Rzeszow, Poland

²Department of Dermatology, Venereology and Allergology, Wrocław Medical University, Poland

³Department of Dermatology, Poznan University of Medical Sciences, Poland

⁴Department of Dermatology, Venereology and Paediatric Dermatology, Medical University of Lublin, Poland

⁵Department of Dermatology, Paediatric and Oncologic Dermatology, Wrocław Medical University, Poland

⁶Department of Dermatology, Sexually Transmitted Diseases and Clinical Immunology, University of Warmia and Mazury, Olsztyn, Poland

⁷Department of Dermatology, Military Institute of Health Services, Warsaw, Poland

⁸Department of Dermatology, Medical University of Warsaw, Poland

¹Zakład i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Rzeszowskiego, Polska

²Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, Polska

³Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, Polska

⁴Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Dermatologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, Polska

⁵Katedra i Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Polska

⁶Katedra i Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunologii Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie, Polska

⁷Klinika Dermatologii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie, Polska

⁸Katedra i Klinika Dermatologiczna Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Polska

Dermatol Rev/Przeł Dermatol 2018, 105, 329–357

DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2018.77107>

ABSTRACT

**CORRESPONDING AUTHOR/
ADRES DO KORESPONDENCJI:**
prof. dr hab. med. Adam Reich
Zakład i Klinika Dermatologii
Uniwersytet Rzeszowski
ul. Szopena 2
35-055 Rzeszów, Polska
tel.: +48 605 076 722
e-mail: adi_medicalis@go2.pl

The second part of diagnostic and therapeutic guidelines of Polish Dermatological Society focuses on moderate and severe psoriasis, in which phototherapy or systemic treatment should be initiated. Currently, it is recommended to treat moderate to severe plaque psoriasis with either classic anti-psoriatic drugs (methotrexate, cyclosporine, acitretin), TNF- α -inhibitors (adalimumab, etanercept, infliximab), interleukin 12/23 blocking agent (ustekinumab) and new drugs – interleukin-17 inhibitors (secukinumab, ixekizumab) or interleukin 23 inhibitors (guselkumab, tildrakizumab), as well as the new low-molecular weight agents (apremilast, dimethyl fumarate). In some patients, UV-based therapy may be advisable. These recommendations summarize the principles of the use of these agents in patients with psoriasis in dermatological practice. The efficacy and safety of therapy is discussed and available methods to prevent adverse events are summarized.

STRESZCZENIE

Druga część rekomendacji diagnostyczno-terapeutycznych Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego dotyczących łuszczycy odnosi się przede wszystkim do przypadków choroby o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, w których niezbędne jest zastosowanie fototerapii lub leczenia ogólnego. Obecnie w terapii łuszczycy rekomendowane są zarówno klasyczne leki przeciwłuszczycowe (metotreksat, cyklosporyna, acytretyna), leki biologiczne hamujące TNF- α (adalimumab, etanercept, infliksymab), interleukiny 12 i 23 (ustekinumab), jak i nowe leki – inhibitory interleukiny 17 (sekukinumab, iksekizumab) i nowe inhibitory interleukiny 23 (guselkumab, tildrakizumab). Rekomendacje dotyczą również nowych substancji drobnocząsteczkowych: apremilastu i estru dimetylowego kwasu fumarowego. W części łuszczycy o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego uzasadnione jest wykorzystanie fototerapii lub fotochemoterapii. W niniejszych rekomendacjach podsumowano zasady stosowania leczenia przeciwłuszczycowego w praktyce dermatologicznej, skuteczność poszczególnych metod leczenia, ich bezpieczeństwo oraz dostępne metody zapobiegania objawom niepożądanym.

Key words: diagnostics, treatment, psoriasis, guidelines, consensus.

Słowa kluczowe: diagnostyka, leczenie, łuszczycy, wytyczne, konsensus.

INTRODUCTION

The second part of the recommendations discusses the rules for treating moderate to severe psoriasis by means of phototherapy, photochemotherapy, classic antipsoriatics, biologics and new small molecule substances.

PHOTOTHERAPY AND PHOTOCHEMOTHERAPY IN PSORIASIS

Having taken into account the high efficacy and low number of serious adverse reactions, currently phototherapy constitutes a basic therapeutic method for treating more severe cases of plaque psoriasis. If there are no contraindications for phototherapy, it should be considered to introduce it in all patients with plaque psoriasis who have not achieved satisfactory control of the disease course by applying topical treatment. Available phototherapy methods for treating psoriatic lesions include photochemotherapy with the use of oral or topical psoralens (psoralen and ultraviolet A – PUVA), narrowband UVB (311 nm) phototherapy, and broadband UVB phototherapy. It is estimated that phototherapy enables a 75% reduction of the Psoriasis Area and Severity Index score (PASI-75) in approximately 75% (in the case of UVB light therapy) to 90% (having applied PUVA) of all patients suffering from plaque psoriasis after about 4–6 weeks of treatment [1–3].

WPROWADZENIE

W drugiej części rekomendacji omówiono zasady leczenia łuszczycy umiarkowanej do ciężkiej metodą fototerapii, fotochemoterapii, klasycznymi lekami przeciwłuszczycowymi, lekami biologicznymi oraz nowymi substancjami drobnocząsteczkowymi.

FOTOTERAPIA I FOTOCHEMOTERAPIA W ŁUSZCZYCY

Ze względu na dużą skuteczność oraz niewielką liczbę poważnych działań niepożądanych fototerapia jest obecnie jedną z podstawowych metod leczenia bardziej nasilonych przypadków łuszczycy plackowatej. Jeśli nie stwierdza się przeciwwskazań do jej zastosowania, warto rozważyć wdrożenie fototerapii u wszystkich pacjentów z łuszczycą plackowatą, u których nie uzyskano zadowalającej kontroli przebiegu choroby za pomocą leczenia miejscowego. Spośród dostępnych metod fototerapii w leczeniu zmian łuszczycowych można stosować fotochemoterapię z wykorzystaniem doustnych lub miejscowych psolarenów (PUVA), fototerapię wąskim spektrum UVB 311 nm oraz szerokopasmowym UVB. Ocenia się, że fototerapia umożliwia uzyskanie po ok. 4–6 tygodniach leczenia redukcję wskaźnika PASI o 75% (PASI-75) u ok. 75% (w przypadku naświetlań UVB) do nawet 90% (po zastosowaniu PUVA) wszystkich chorych na łuszczycę plackowatą [1–3].

Table 1. Guidelines for phototherapy in the treatment of plaque psoriasis*

Type of phototherapy	Initial dose	Continuation of treatment	Comments
UVB 311 nm	70% MED or 200 mJ/cm ² (phototype I-II) 300 mJ/cm ² (phototype III-IV)	Increased with 100 mJ/cm ² (or with 20–30%) every 1–2 procedures (if a painless erythema appears, the dose should not be increased; if a painful erythema appears, the irradiating must be discontinued until the symptoms resolve)	Recommended frequency of irradiation 3×/week (permissible: 2–4×/week)
PUVA	75% MPD or 0.5–1.5 J/cm ² (phototype I-II) 1.0–3.0 J/cm ² (phototype III-IV) (for bath-PUVA the doses should be lower by half)	Increased with 0.25–1.0 J/cm ² (or with 20–30%) every 2–5 procedures	Dosing of psoralens: – 8-MOP: 0.6–0.8 mg/kg (about 1 hour before UVA) Recommended frequency of irradiation 3×/week (permissible: 2–4×/week)

MED – minimal erythema dose, MOP – methoxypsoralen, MPD – minimal phototoxic dose. *NB – in the case of some radiators, the therapeutic doses may be different from the ones in this table.

Tabela 1. Zasady stosowania światłolecznictwa w łuszczyce plackowatej*

Rodzaj fototerapii	Dawka początkowa	Kontynuacja leczenia	Uwagi
UVB 311 nm	70% MED lub 200 mJ/cm ² (fototyp I-II) 300 mJ/cm ² (fototyp III-IV)	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 przzerwania naświetlań do czasu ustąpienia dolegliwości)	Zalecana częstość naświetlań 3 razy tygodniowo (dopuszczalne: 2–4 razy tygodniowo)
PUVA	75% MPD lub 0,5–1,5 J/cm ² (fototyp I-II) 1,0–3,0 J/cm ² (fototyp III-IV) (dla bath-PUVA dawki 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 (ok. 1 godz. przed UVA) zalecana częstość naświetlań 3 razy tygodniowo (dopuszczalne: 2–4 razy tygodniowo)

MED – minimalna dawka rumieniowa, MOP – metoksyksoralen, MPD – minimalna dawka fototoksyczna. *Uwaga – w przypadku niektórych promienników dawki terapeutyczne mogą odbiegać od podanych w tabeli.

In the case of localized lesions, topical phototherapy may be used to irradiate e.g. hands or feet only. The guidelines for phototherapy are presented in table 1. The dosing should be based on the minimal erythema dose (MED) for UVB, or minimal phototoxic dose (MPD) for PUVA determined prior to treatment commencement. It is also acceptable to fit the dosing based on a patient's skin phenotype. However, in such cases, it is recommended to monitor the patient closely in an initial stage of the therapy. During phototherapy, dermatological follow-ups should be performed not less frequently than every 8–10 irradiations. In the case of PUVA, oral psoralens are used, but it is also possible to apply photosensitizers topically, or in the form of bath-PUVA (used concentration of psoralens: 0.5–5.0 mg/l), a solution or a cream (used concentration: 0.005–1%). The irradiations should be performed three times a week. Combining phototherapy or photochemotherapy with retinoids (acitretin) allows for increasing the treatment efficacy and minimizing the UV dose received by a patient [4].

W przypadku zmian zlokalizowanych można stosować fototerapię miejscową, naświetlając np. tylko rękę lub stopy. Zasady naświetlań przedstawiono w tabeli 1. Dawkowanie promieniowania zależy od minimalnej dawki rumieniowej (*minimal erythema dose* – MED) dla UVB lub minimalnej dawki fototoksycznej (*minimal phototoxic dose* – MPD) dla PUVA, określonej przed rozpoczęciem leczenia. Dopuszczalny jest także dobór dawki na podstawie fototypu skóry pacjenta, ale wówczas zaleca się ściślejsze monitorowanie chorego w początkowym okresie terapii. W trakcie fototerapii kontrola dermatologiczna powinna być przeprowadzana nie rzadziej niż co 8–10 naświetlań. W przypadku PUVA najczęściej podaje się psoraleny doustnie, jednak możliwa jest również aplikacja miejscowa fotouczulaczy – w postaci kąpieli (tzw. bath-PUVA, stężenie psoralenów: 0,5–5,0 mg/l) albo roztworu lub kremu (stężenia psoralenów: 0,005–1%). Naświetlania powinny być wykonywane 3 razy w tygodniu. Połączenie fototerapii lub fotochemoterapii z retinoidami (acytretyną) umożliwi poprawę

Table 2. Adverse reactions and contraindications for phototherapy and photochemotherapy

Variable	PUVA	UVB
Early complications	<ul style="list-style-type: none"> – Erythema and burning (often) – Pruritus caused by extensive xerosis – Vesical reactions – Provocation of photodermatitis – Skin infections (HSV) – Nausea and emesis (associated with taken psoralens) – Hepatotoxicity (seldom – associated with taken psoralens) – Transient maculopapular exanthema 	<ul style="list-style-type: none"> – Erythema and burning (often) – Pruritus caused by extensive xerosis – Vesical reactions – Provocation of photodermatitis – Skin infections (HSV)
Late complications	<ul style="list-style-type: none"> – Induction of skin carcinogenesis – Accelerated skin photoaging – Sight organ injury – PUVA-keratoses – PUVA-lentiginosities 	<ul style="list-style-type: none"> – Induction of skin carcinogenesis – Accelerated skin photoaging – Sight organ injury
Absolute contraindications	<ul style="list-style-type: none"> – Photodermatitis/photosensitivity – Active malignant skin neoplasms – Pregnancy and lactation 	<ul style="list-style-type: none"> – Photodermatitis/photosensitivity – Active malignant skin neoplasms
Relative contraindications	<ul style="list-style-type: none"> – Using drugs that are photoirritating and/or phototoxic – Cyclosporine A therapy – Atypical nevus syndrome – Past malignant skin neoplasms – Active skin infections – Claustrophobia (closed cabins) – Heart failure, NYHA III-IV – Epilepsy – Sight organ disease (incl. cataract, keratitis, maculopathy) – Age < 12 years – Considerable liver damage – Received cumulative dose of PUVA > 2000 J/cm² 	<ul style="list-style-type: none"> – Using drugs that are photoirritating and/or phototoxic – Cyclosporine A therapy – Atypical nevus syndrome – Past malignant skin neoplasms – Active skin infections – Claustrophobia (closed cabins) – Heart failure, NYHA III-IV – Epilepsy – Sight organ disease (incl. cataract, keratitis, maculopathy) – Pregnancy and lactation

It was not noted that using phototherapy in the remission period contributed to its period being extended. Thus, having reached clinical remission, phototherapy should be discontinued. PUVA therapy is not recommended for patients under 12 years of age. Detailed guidelines for using phototherapy and photochemotherapy, including application of these therapeutic methods in children, shall be discussed in another paper prepared by specialists of the Polish Dermatological Society.

During the irradiations, the patients are advised to use appropriate eye and anogenital protection. In the case of PUVA, the patients have to be informed that having taken psoralens they are going to experience an increased UV sensitivity for a couple of hours (about 8 hours). Table 2 presents the most common adverse reactions. While qualifying patients, the possibility of occurrence of phototoxic or photoallergic reactions should be taken into account. The most important photosensitizers and/or phototoxic drugs include tetracyclines, quinolones, derivatives of phenothiazine, derivatives of thiazides, loop diuretics, amiodarone, and griseofulvin.

skuteczności leczenia i zminimalizowanie dawki UV otrzymanej przez pacjenta [4]. 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 przerwana. Nie zaleca się stosowania leczenia PUVA przed ukończeniem 12. roku życia. Szczegółowe zasady prowadzenia fototerapii i fotochemoterapii, w tym stosowanie tych metod u dzieci, będą przedmiotem odrębnego opracowania ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego.

W czasie naświetlań pacjenci powinni stosować właściwą ochronę przed UV oczu i okolicy anogenitalnej. W przypadku PUVA chorzy muszą być poinformowani, że przez kilka godzin od zażycia psoralenów (ok. 8 godz.) mają zwiększoną wrażliwość na UV. Najczęstsze działania niepożądane przedstawiono w tabeli 2. Podczas kwalifikowania należy uwzględnić możliwość wystąpienia odczynów fototoksycznych lub fotoalergicznyc. Do najważniejszych leków fotouczulających i/lub fototoksycznych należą: tetracykliny, chinolony, pochodne fenotiazyny, pochodne tiazydowe, diuretyki pętlowe, amiodaron oraz gryzeofulwina.

Tabela 2. Działania niepożądane i przeciwwskazania do fototerapii i fotochemoterapii

Wyszczególnienie	PUVA	UVB
Powikłania wczesne	<ul style="list-style-type: none"> – Rumień i pieczenie (często) – Świąd spowodowany nadmierną suchością skóry – Odczyny pęcherzowe – Prowokacja fotodermatoz – Infekcje skórne (HSV) – Nudności i wymioty (związane z przyjmowanymi psoralenami) – Hepatotoksyczność (rzadko – związana z przyjmowanymi psoralenami) – Przemijająca osutka plamisto-grudkowa 	<ul style="list-style-type: none"> – Rumień i pieczenie (często) – 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 skóry – Uszkodzenie narządu wzroku – Rogowacenie indukowane PUVA (tzw. PUVA-keratoses) – Tzw. PUVA-lentigines 	<ul style="list-style-type: none"> – Indukowanie kancerogenezy skórnej – Przyspieszone fotostarzenie skóry – Uszkodzenie narządu wzroku
Przeciwwskazania bezwzględne	<ul style="list-style-type: none"> – Fotodermatozy lub fotonadwrażliwość – Aktywne nowotwory złośliwe skóry – Ciąża i laktacja 	<ul style="list-style-type: none"> – Fotodermatozy lub fotonadwrażliwość – Aktywne nowotwory złośliwe skóry
Przeciwwskazania względne	<ul style="list-style-type: none"> – Stosowanie leków fotouczulających i/lub fototoksycznych – Terapia cyklosporyną A – Zespół znamion atypowych – Nowotwory złośliwe skóry w przeszłości – Czynne infekcje skórne – Klaustrofobia (zamykane kabiny) – Niewydolność krążenia NYHA III–IV – Padaczka – Choroby narządu wzroku (m.in. zaćma, zapalenie rogówki, zwyrodnienie plamki) – Wiek < 12 lat – Uszkodzenie wątroby znacznego stopnia – Otrzymanie dawki kumulacyjnej PUVA > 2000 J/cm² 	<ul style="list-style-type: none"> – Stosowanie leków fotouczulających i/lub fototoksycznych – Terapia cyklosporyną A – Zespół znamion atypowych – Nowotwory złośliwe skóry w przeszłości – Czynne infekcje skórne – Klaustrofobia (zamykane kabiny) – Niewydolność krążenia NYHA III–IV – Padaczka – Choroby narządu wzroku (m.in. zaćma, zapalenie rogówki, zwyrodnienie plamki) – Ciąża i laktacja

CLASSIC SYSTEMIC TREATMENT

Methotrexate

Advantages of methotrexate (MTX) include low price, ease of usage (once a week), relatively good tolerance, and efficacy in treating psoriasis as well as psoriatic arthritis. Treatment may take the form of oral or subcutaneous administration. The dose of drug with immunomodulating activity is within the range of 5–30 mg/week, with a recommended dose for the majority of patients at the level of 15 mg/week. The treatment may start with low doses (5–7.5 mg/week), especially for patients who are being treated with MTX for the first time, with a follow-up prior to administration of another drug dose. Then, the dose may be increased to 15 mg/week. In cases where the improvements in skin lesions are insufficient during the 8-week treatment, it is recommended to increase the drug dose to 20 mg/week (up to a maximum of 25 mg/week in some cases). It is estimated that a satisfactory therapeutic result (PASI-75) is observed in about 60% of patients with plaque psoriasis [5–9]. A significant improvement is usually

KLASYCZNE LECZENIE OGÓLNE

Metotreksat

Do zalet metotreksatu (MTX) należą: niska cena, łatwość stosowania (raz w tygodniu), stosunkowo dobra tolerancja i skuteczność w łuszczycy oraz łuszczycowym zapaleniu stawów (łuszczycy stawowej). Lek może być stosowany w formie doustnej lub podskórnej. Dawka o działaniu immunomodulującym wynosi 5–30 mg/tydzień, z rekomendowaną dawką dla większości pacjentów 15 mg/tydzień. Leczenie można rozpoczynać od małych dawek (5–7,5 mg/tydzień), zwłaszcza u pacjentów leczonych MTX po raz pierwszy, z kontrolą przed podaniem kolejnej dawki leku. Dawkowanie można następnie zwiększyć do 15 mg/tydzień. W przypadku niewystarczającej poprawy w czasie 8 tygodni leczenia wskazane jest zwiększenie dawki do 20 mg/tydzień (maksymalnie do 25 mg/tydzień w niektórych przypadkach). Ocenia się, że zadowalający efekt terapeutyczny (PASI-75) uzyskuje się u ok. 60% chorych na łuszczycę zwykłą [5–9]. Istotną poprawę obserwuje się zazwyczaj po 7–13 tygodniach terapii, wyższe dawki początko-

Table 3. Treatment recommendations for methotrexate in psoriasis

Recommended dose	15 mg/week (or start with 5–7.5 mg/week in patients receiving the drug for the 1 st time; maintenance dose of 7.5–20 mg/week up to max. 25 mg/week; during the therapy it is recommended to use 10–15 mg/week of folic acid)
Recommended period of therapy	Long term in adults (if the drug is effective and there are no significant adverse drug reactions)
Recommended laboratory tests	
Before treatment	<ul style="list-style-type: none"> – Activity of liver enzymes in serum – Total bilirubin concentration in serum – Complete blood count (CBC) with smear – Serum creatinine concentration – Serum glucose concentration – C-reactive protein (CRP) or erythrocyte sedimentation rate (ESR) – Liver virology test (HBs, anti-HCV) – Pregnancy test (urine or serum) for women in reproductive age Optionally: <ul style="list-style-type: none"> – Total protein and albumin concentration in serum (when hypoalbuminaemia is suspected, or in patients who use other drugs that have high affinity to albumins) – Lung X-ray – Abdominal cavity ultrasound – HIV
About every 4 weeks	<ul style="list-style-type: none"> – Activity of liver enzymes in serum – Total bilirubin concentration in serum – CBC with smear
About every 3 months	<ul style="list-style-type: none"> – Activity of liver enzymes in serum – CBC with smear – Serum creatinine concentration – Serum glucose concentration – CRP or ESR

achieved after 7–13 weeks of therapy, whereby higher initial doses usually lead to faster improvements, which are achieved already after 3–4 weeks. Maximum efficacy of MTX is achieved after 12–20 weeks of treatment most frequently.

Subcutaneous administration of MTX allows for high bioavailability, limited adverse reactions of the gastrointestinal tract, and convenient usage for patients (table 3). Most source literature data regarding comparison of these two ways of administration (oral and subcutaneous) come from studies performed on patients with rheumatic diseases. These studies indicate a slightly higher efficacy of the parenteral form with a comparable safety profile.

Metotrexat may be used as long as it remains effective and well tolerated by a patient. The most important adverse drug reactions include teratogenicity and genotoxicity. The drug should not be used during pregnancy, and patients using MTX (women and men) cannot plan to conceive a child during the entire therapy and at least for 6 months after it has finished. Other adverse reactions are shown in table 4. In most cases the risk of liver damage is low, provided that the drug was not administered to patients with other liver diseases (hepatitis B, hepatitis C), abusing alcohol, obese patients, patients with diabetes, or using other hepatotoxic drugs. It is recommended for patients taking MTX to use folic acid

we prowadzą z reguły do szybszej poprawy, którą uzyskuje się już po 3–4 tygodniach. Maksymalna skuteczność MTX osiągnięta jest najczęściej po 12–20 tygodniach leczenia.

Podskórna droga podania MTX umożliwia wysoką biodostępność, ograniczenie działań niepożądanych dotyczących przewodu pokarmowego oraz jest wygodna dla pacjenta (tab. 3). Większość danych z piśmiennictwa dotyczących porównania dwóch dróg podania (doustnej i podskórnej) pochodzi z badań wykonywanych u pacjentów z chorobami reumatologicznymi. Badania te wskazują na nieco wyższą skuteczność formy pozajelitowej przy porównywalnym profilu bezpieczeństwa obu form.

Metotreksat może być stosowany tak długo, jak długo jest skuteczny i dobrze tolerowany przez pacjenta. Do najważniejszych działań niepożądanych należą teratogenność i genotoksyczność. Leku nie należy stosować w ciąży, a osoby przyjmujące MTX (kobiety i mężczyźni) nie mogą planować poczęcia dziecka przez cały okres terapii i co najmniej przez 6 miesiące po jej zakończeniu. Inne objawy niepożądane przedstawiono w tabeli 4. W większości przypadków ryzyko uszkodzenia wątroby jest niskie, pod warunkiem że lek nie jest stosowany u osób z innymi chorobami wątroby (WZW typu B i C), nadużywających alkoholu, otyłych, z cukrzycą oraz przyjmujących inne leki hepatotoksyczne. Zaleca się, aby osoby otrzymujące MTX stosowały także pro-

Tabela 3. Zasady stosowania metotreksatu w leczeniu łuszczycy

Rekomendowana dawka	15 mg/tydzień (ewentualnie rozpoczęcie od 5–7,5 mg/tydzień u osób otrzymujących lek po raz pierwszy; dawka podtrzymująca 7,5–20 mg/tydzień, maksymalnie 25 mg/tydzień; w czasie terapii zaleca się stosowanie 10–15 mg/tydzień kwasu foliowego)
Rekomendowany czas terapii	Długoterwale u dorosłych (jeśli lek jest skuteczny i nie stwierdza się istotnych działań niepożądanych)
Zalecane badania laboratoryjne	
Przed leczeniem	<ul style="list-style-type: none"> – Aktywność enzymów wątrobowych w surowicy – Całkowite stężenie bilirubiny w surowicy – Morfologia krwi z rozmazem – Stężenie kreatyniny w surowicy – Stężenie glukozy w surowicy – Białko C-reaktywne (CRP) lub odczyn Biernackiego (OB) – Badania wirusologiczne wątroby (HBs, anti-HCV) – Test ciążowy (mocz lub surowica) u kobiet w okresie rozrodczym Opcjonalne: <ul style="list-style-type: none"> – Całkowite stężenie białka i albumin w surowicy (w przypadku podejrzenia hipoalbuminemii lub u pacjentów stosujących inne leki o wysokim powinowactwie do albumin) – RTG płuc – USG jamy brzusznej – HIV
Co ok. 4 tygodnie	<ul style="list-style-type: none"> – Aktywność enzymów wątrobowych w surowicy – Całkowite stężenie bilirubiny w surowicy – Morfologia krwi z rozmazem
Co ok. 3 miesiące	<ul style="list-style-type: none"> – Aktywność enzymów wątrobowych w surowicy – Morfologia krwi z rozmazem – Stężenie glukozy w surowicy – Stężenie kreatyniny w surowicy – CRP lub OB

preventively (e.g. 5 mg of folic acid for 2 consecutive days after having taken MTX; if the MTX dose was higher than 15 mg/week, a third dose of 5 mg folic acid may be taken – in total 10–15 mg of folic acid/week) as it allows the risk of possible adverse reactions to be limited [10]. The treatment may be provided as subcutaneous or intramuscular injections in patients who reportedly do not tolerate oral MTX (occurrence of nausea and/or emesis). Also, the treatment may be initiated as a parenteral form and continued this way or – if there are medical indications or patient's preference – changed for oral administration.

Patients treated with MTX should be followed up about every 4 weeks, and the follow-up should include a medical examination with evaluation of intensity of psoriatic lesions. If MTX is being used for the first time, a complete blood count should be performed about 7 days after the first dose has been taken, and then about every 4 weeks. Moreover, about every 4 weeks serum creatinine concentration and hepatic enzyme activity should be measured. Due to the slight risk of occurrence of liver fibrosis during chronic MTX treatment, it is recommended to perform one test evaluating fibrotic processes taking place in the organ once a year, even if liver enzyme activities are normal, and especially if other risk factors for liver damage exist (depending on availability

filaktycznie kwas foliowy (np. 5 mg kwasu foliowego przez 2 kolejne dni po dniu, w którym zażyły MTX; jeśli dawka MTX była wyższa niż 15 mg/tydzień, można jeszcze podać trzecią dawkę 5 mg kwasu foliowego – łącznie 10–15 mg/tydzień), gdyż pozwala to ograniczyć ryzyko wystąpienia ewentualnych działań niepożądanych [10]. W razie stwierdzenia nietolerancji MTX po podaniu doustnym (nudności i/lub wymioty) terapię można prowadzić w formie iniekcji podskórnych lub domięśniowych. Leczenie można również rozpocząć od formy pozajelitowej i tak kontynuować lub – jeśli jest to uzasadnione medycznie lub preferencjami pacjenta – zmienić na formę doustną.

Kontrola pacjentów leczonych MTX powinna być przeprowadzana co ok. 4 tygodnie i obejmować badanie lekarskie z oceną nasilenia zmian łuszczykowych. W przypadku pierwszego zastosowania leku morfologia krwi powinna być kontrolowana ok. 7 dni po przyjęciu pierwszej dawki, a następnie co ok. 4 tygodnie. Ponadto co ok. 4 tygodnie należy oznaczyć stężenie kreatyniny w surowicy i aktywność enzymów wątrobowych. Ryzyko włóknienia wątroby w czasie przewlekłego leczenia MTX jest niewielkie. Jednak nawet przy prawidłowej aktywności enzymów wątrobowych można zalecić wykonanie raz w roku jednego lub więcej badań oceniających proces włóknienia zachodzący w tym narządzie, zwłaszcza przy występowaniu innych czynników ryzyka uszkodzenia wątroby.

Table 4. Methotrexate: adverse drug reactions and contraindications

The most important adverse reactions	<ul style="list-style-type: none"> – Liver damage, hepatocirrhosis – Stomatitis, ulcerations of the oral cavity – Gastrointestinal ailments, diarrhoea – Loss of appetite – Feeling of fatigue – Pneumonia, alveolitis – Myelosuppression: leukopenia, thrombocytopenia, anaemia – Miscarriages, infertility – Alopecia
Absolute contraindications	<ul style="list-style-type: none"> – Serious infections – Serious liver and/or kidney damage – Active hepatitis B and C – Bone marrow disease – Immunodeficiency – Significant leukopenia, thrombocytopenia, anaemia – Pulmonary fibrosis – Alcohol and drug abuse – Active gastric ulcer disease – Pregnancy and planning pregnancy – Breastfeeding
Relative contraindications	<ul style="list-style-type: none"> – Mild to moderate liver damage – Latent hepatitis B and C – Moderate kidney damage – Ulcerative colitis – Gastritis – Diabetes, obesity – History of neoplastic diseases – Cardiovascular insufficiency – Usage of other hepato- and myelotoxic drugs

Tabela 4. Działania niepożądane i przeciwwskazania do stosowania metotreksatu

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 zakażenia – Ciężkie uszkodzenie wątroby i/lub nerek – Aktywne 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"> – Uszkodzenie wątroby lekkie do umiarkowanego – Latentne wirusowe zapalenie wątroby typu B i C – Umiarkowane uszkodzenie nerek – Wrzodziejące zapalenie jelita grubego – Zapalenie błony śluzowej żołądka – Cukrzyca, otyłość – Choroby nowotworowe w wywiadzie – Niewydolność układu krążenia – Stosowanie innych leków hepato- i mielotoksycznych

ty, e.g. N-terminal propeptide of type III procollagen (P3NP), the Enhanced Liver Fibrosis (ELF) test based on quantitative measurement of three hepatic markers: hyaluronic acid, amino terminal type III procollagen peptide, and matrix metalloproteinase 1 inhibitors; FibroTest, or dynamic elastography techniques – FibroScan). Currently, a routine liver biopsy is not recommended, although in special cases such a test may be considered.

Metotrexat exhibits a wide range of interactions with other drugs: barbiturates, co-trimoxazole, phenytoin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Sulphonamides, and probenecid supersede MTX from protein links and intensify its myelotoxic activity as well as gastrointestinal ailments; tetracyclines, leflunomide and retinoids increase the risk of hepatotoxicity; whereas cyclosporine A, colchicine, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, penicillin and sulphonamides inhibit renal clearance of MTX. In case of MTX poisoning, the drug has to be discontinued, and the patient should be hospitalized and receive calcium folinate intravenously until the time of complete elimination of MTX from the body.

W zależności od dostępności może to być np. poziom N-końcowego peptydu prokolagenu typu III (P3NP), test ELF (*Enhanced Liver Fibrosis*) oparty na pomiarze ilościowym trzech markerów wątrobowych: kwasu hialuronowego, aminokońcowego propeptydu prokolagenu typu III i inhibitora metaloproteinazy 1 macierzy pozakomórkowej; FibroTest® lub badanie elastografii dynamicznej – FibroScan®). Obecnie nie zaleca się rutynowej biopsji wątroby, choć w szczególnych przypadkach można rozważyć wykonanie tego badania.

Metotreksat wykazuje liczne interakcje z innymi lekami, takimi jak 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 hepatotoksyczności, natomiast cyklosporyna A, kolchicyna, niesteroidowe leki przeciwzapalne, penicylina i sulfonamidy zmniejszają klirens nerkowy MTX. W przypadku zatrucia MTX lek należy odstawić, a pacjent powinien być hospitalizowany i otrzymywać folinian wapnia dożylnie do czasu pełnego wyeliminowania MTX z organizmu.

Cyclosporine A

Cyclosporine A (CsA) is a small cyclic polypeptide that was originally isolated from a fungus called *Tolypocladium inflatum* Gams. The CsA molecule consists of 10 aliphatic amino acids and 4-butyl-4-methyl-threonine forming a cyclic structure with a mass of 1200 kDa. Due to the large molecular mass, the drug does not pass through the skin, and thus it should not be used topically (except topical CsA administration into a conjunctival sac). Cyclosporine A molecule does not have a charge and it is soluble in organic solvents and fats, but is insoluble in water. Food significantly influences absorption of the drug from the gastrointestinal tract – fat-rich products contribute to better absorption of CsA.

The therapeutic oral drug dose is within a 2.5–5 mg/kg b.w./day range, although there are patients for whom the drug is effective in lower doses. Cyclosporine A bioavailability after oral administration varies between 30% and 45%. In cases where it is necessary to administer the drug as an intravenous infusion, the drug dose is decreased in a 1 : 3 ratio in comparison to the oral dose. Cyclosporine A does not cross the blood-brain barrier, and it also weakly permeates the placental barrier. Potentially, CsA may be used in pregnant women; however, in such situations it should be considered whether the advantages of CsA usage outweigh possible adverse reactions of the therapy. CsA does not show teratogenic activities, but it may increase the risk of premature delivery [11, 12]. Furthermore, it should be remembered that CsA capsules contain ethanol. Due to the fact that CsA is soluble in fats, the drug may permeate milk of breastfeeding mothers, and thus CsA should not be used during the breastfeeding period; if the mother takes CsA during lactation, she should be advised to switch to artificial feeding.

In treating psoriasis CsA is advised mainly in situations where brief treatment is predicted that aims at inducing an improvement. Usually, therapy lasting longer than 3–5 months (table 5) is not recommended. If necessary, CsA may be continued in patients with a good clinical response up to 2 years or longer. Longer treatment with CsA (> 2 years) should be carefully considered as the risk of adverse drug reactions increases – patients treated with PUVA in the past might develop skin cancers [13]. A significant clinical improvement shown by PASI reduction with 50% is observed after about 4–6 weeks of CsA therapy; however, maximal efficacy is reached after about 5–12 weeks of treatment. Application of higher CsA doses (5 mg/kg b.w./day) allows for achieving clinical improvements faster, usually after 3–4 weeks. Approximately 30% of patients achieve improvement that equals PASI-90 [7, 8].

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 rozpuszcza się w rozpuszczalnikach organicznych i tłuszczach, nie jest natomiast rozpuszczalna w wodzie. Pokarm istotnie wpływa na wchłanianie się leku z przewodu pokarmowego – produkty bogate w tłuszcze przyczyniają się do lepszego wchłaniania CyA.

Dawka terapeutyczna leku w postaci doustnej wynosi 2,5–5 mg/kg m.c./dobę, choć są pacjenci, u których lek jest skuteczny w mniejszych dawkach. Biodostępność CyA po doustnym podaniu wynosi 30–45%. Gdy konieczne jest podanie leku w formie infuzji dożyłnej, dawka może być 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. Lek może być stosowany u kobiet w ciąży, choć należy zawsze rozważyć, czy korzyść z zastosowania CyA przeważa nad ewentualnymi działaniami niepożądanymi terapii. Cyklosporyna A nie ma działania teratogennego, może jednak zwiększać ryzyko porodu przedwczesnego [11, 12]. Należy także pamiętać, że kapsułki CyA zawierają etanol. Z uwagi 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 jej zalecić przejście na sztuczne karmienie.

Cyklosporyna A w łuszczycy jest obecnie zalecana głównie w sytuacjach, kiedy przewidziane jest krótkotrwałe leczenie, mające na celu wywołanie poprawy. Zazwyczaj nie rekomenduje się terapii trwającej dłużej niż 3–6 miesięcy (tab. 5). Jeżeli jest to konieczne, stosowanie CyA może być kontynuowane u pacjentów z dobrą odpowiedzią kliniczną przez 2 lata lub dłużej. Dłuższe leczenie CyA (> 2 lat) należy rozważać ostrożnie ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych, w tym raków skóry u pacjentów leczonych w przeszłości PUVA [13]. Istotną poprawę kliniczną, wyrażoną redukcją wskaźnika PASI o 50%, obserwuje się po ok. 4–6 tygodniach terapii CyA, natomiast maksymalną skuteczność uzyskuje się po ok. 5–12 tygodniach leczenia. Zastosowanie większych dawek CyA (5 mg/kg m.c./dobę) umożliwia osiągnięcie szybszej poprawy klinicznej, z reguły już po 3–4 tygodniach. Około 30% pacjentów uzyskuje poprawę PASI-90 [7, 8].

Table 5. Treatment recommendation for cyclosporine A in psoriasis

Recommended dose	2–3 mg/kg bw/day (initial dose: 2.5–5.0 mg/kg bw/day)
Recommended period of therapy	3–6 months (from 2 years)
Recommended laboratory tests	
Before treatment	<ul style="list-style-type: none"> – Creatinine concentration (twice) – Glomerular filtration rate (GFR) calculated from creatinine concentration – Complete blood count (CBC) with smear – Lipid panel (triglycerides and cholesterol) – Aminotransferases (AST, ALT) – Electrolytes (sodium, potassium, magnesium) – C-reactive protein (CRP) or erythrocyte sedimentation rate (ESR) – Serum glucose concentration – Serum uric acid concentration – General urinalysis – Arterial blood pressure Optionally: <ul style="list-style-type: none"> – Liver virology test, HIV – Lung X-ray – Pregnancy test
About every 4 weeks	<ul style="list-style-type: none"> – Serum creatinine concentration (incl. GFR calculation) – CBC with smear – Aminotransferases (AST, ALT) – Electrolytes (sodium, potassium, magnesium)
About every 3 months	<ul style="list-style-type: none"> – Lipid panel (triglycerides and cholesterol) – Serum glucose concentration – Serum uric acid concentration
About every 12 months	Optionally: <ul style="list-style-type: none"> – Lung X-ray

Tabela 5. Zasady stosowania cyklosporyny A w leczeniu łuszczycy

Rekomendowana dawka	2–3 mg/kg m.c./dobę (dawka początkowa: 2,5–5,0 mg/kg m.c./dobę)
Rekomendowany czas leczenia	3–6 miesięcy (do 2 lat)
Zalecane badania laboratoryjne	
Przed leczeniem	<ul style="list-style-type: none"> – Stężenie kreatyniny (dwukrotnie) – Przeszacowanie kłębuszkowe (GFR) wyliczone na podstawie stężenia kreatyniny – Morfologia krwi z rozmazem – Lipidogram (cholesterol i trójglicerydy) – Aminotransferazy (AST, ALT) – Elektrolity (sód, potas, magnez) – Białko C-reaktywne (CRP) lub odczyn Biernackiego (OB) – Stężenie glukozy w surowicy – Stężenie kwasu moczowego w surowicy – Badanie ogólne moczu – Pomiar ciśnienia tętniczego Opcjonalnie: <ul style="list-style-type: none"> – Badania wirusologiczne wątroby, HIV – RTG płuc – Test ciążowy
Co ok. 4 tygodnie	<ul style="list-style-type: none"> – Stężenie kreatyniny w surowicy (z wyliczeniem GFR) – Morfologia krwi z rozmazem – Aminotransferazy (AspAT, AIAT) – Elektrolity (sód, potas, magnez)
Co ok. 3 miesiące	<ul style="list-style-type: none"> – Lipidogram (cholesterol i trójglicerydy) – Stężenie glukozy w surowicy – Stężenie kwasu moczowego w surowicy
Co ok. 12 miesięcy	Opcjonalnie: <ul style="list-style-type: none"> – RTG płuc

All patients on CsA therapy have to be monitored according to the guidelines (table 5). Regular dermatological follow-ups and monthly evaluation of serum creatinine concentrations as well as glomerular filtration rate (GFR) are recommended. Moreover, it is advised that patients should measure their arterial blood pressure at home every day. When the treatment is tolerated well and the dose has not been changed, the frequency of arterial blood pressure measurements may be decreased. It is advised to undergo dermoscopy once a year in order to exclude precancerous conditions and skin cancers.

On an outpatient basis, there is no need to estimate the CsA serum concentration. To monitor potential drug nephrotoxicity, it is better to use the above-mentioned parameters (serum creatinine concentration; GFR); however, the serum drug concentration does not correlate with CsA toxicity symptoms and does not translate directly into therapeutic efficacy that is evaluated in a dermatological examination. Evaluation of drug concentration in psoriatic patients may be recommended in cases when the response to treatment fails to be satisfactory. In such cases it is recommended to determine the drug concentration 2 hours after it has been taken (so-called C2 concentration).

The most significant CsA adverse reactions include kidney damage, arterial hypertension, infections, and malignant neoplasms (table 6). The adverse reactions connected to kidneys and CsA usage depend on the dose and occur almost exclusively during prolonged exposure to CsA, or when doses exceed 5 mg/kg b.w./day. During prolonged continuous therapy, the percentage of patients with an elevated creatinine concentration increases with time. Cyclosporine A therapy causes an increase in vascular resistance, which manifests as an increased serum creatinine concentration.

If eGFR decreases by more than 25% below the initial value in more than one assay, the CsA dose should be reduced with 25, i.e. to 50% (or the treatment should be changed). If the drug dose was reduced, but normalization of renal parameters was not observed within 2–4 weeks, the drug should be discontinued [10–12]. Usually, in the first phase renal function disorders are functional in their nature, and are fully reversible after the CsA dose is reduced, or the drug is discontinued. The history of an increase in creatinine concentration as a result of CsA usage is not an absolute contraindication for another treatment attempt if the creatinine concentration remains within the normal range. The risk for developing cyclosporine-induced nephropathy is increased if the following conditions exist: unregulated arterial hypertension or other renal diseases, if a patient takes other drugs that have potential nephrotoxic activity (especially nonsteroidal anti-inflammatory drugs),

Wszyscy pacjenci w trakcie terapii CyA powinni być kontrolowani zgodnie z zaleceniami (tab. 5). Zaleca się regularne badanie dermatologiczne i comiesięczne oznaczanie stężenia kreatyniny w surowicy oraz wskaźnika przesączania kłębuszkowego (*glomerular filtration rate* – GFR). Wskazane jest także, aby pacjent samodzielnie codziennie mierzył ciśnienie tętnicze w domu. W przypadku dobrej tolerancji leczenia i jeśli dawka nie była zmieniana, częstość pomiaru ciśnienia może być zmniejszona. Raz w roku rekomendowane jest badanie dermoskopowe w celu wykluczenia stanów przedrakowych i raków skóry.

W warunkach ambulatoryjnych nie ma potrzeby oznaczania stężenia CyA w surowicy. W monitorowaniu ewentualnej nefrotoksyczności leku lepiej posługiwać się wspomnianymi powyżej parametrami (stężeniem kreatyniny w surowicy, GFR), natomiast stężenie leku w surowicy nie koreluje z objawami toksyczności CyA i nie przekłada się bezpośrednio na efektywność terapeutyczną, która jest oceniana badaniem dermatologicznym. Oznaczenie stężenia leku u pacjentów z łuszczycą może być wskazane w przypadkach braku zadowolającej odpowiedzi na leczenie. W takich sytuacjach zaleca się oznaczenie stężenia leku 2 godziny po jego zażyciu (tzw. stężenie C2).

Do najważniejszych objawów niepożądanych związanych z przyjmowaniem CyA należą: uszkodzenie nerek, nadciśnienie tętnicze, infekcje i nowotwory złośliwe (tab. 6). Objawy niepożądane ze strony nerek zależą od dawki i występują niemal wyłącznie podczas przedłużonej ekspozycji na CyA lub przy dawkach przekraczających 5 mg/kg m.c./dobę. Terapia CyA powoduje wzrost oporów naczyniowych, co objawia się zwiększeniem stężenia kreatyniny w osoczu. Podczas długotrwałej terapii ciągłej odsetek pacjentów z podwyższonym stężeniem kreatyniny wzrasta w czasie.

Jeżeli wartość eGFR zmniejszy się o ponad 25% wartości początkowej w więcej niż jednym oznaczeniu, należy zmniejszyć dawkę CyA o 25–50% (lub zmienić leczenie). Jeśli pomimo zmniejszenia dawki leku po 2–4 tygodniach nadal nie obserwuje się normalizacji parametrów nerkowych, lek należy odstawić [10–12]. Zazwyczaj w pierwszej fazie zaburzenia funkcji nerek mają charakter czynnościowy i są w pełni odwracalne po redukcji dawki CyA lub w wyniku odstawienia leku. Stwierdzenie w przeszłości wzrostu stężenia kreatyniny w wyniku stosowania CyA nie jest bezwzględnym przeciwwskazaniem do podjęcia ponownej próby leczenia, jeśli stężenie kreatyniny jest w normie. Ryzyko rozwoju nefropatii cyklosporynowej jest podwyższone w przypadku współistnienia nieuregulowanego nadciśnienia tętniczego lub innych stanów chorobowych nerek, w przypadku przyjmowania innych leków o potencjalnym działaniu nefrotoksycznym (zwłaszcza nie-

and if it is an elderly patient (table 6). Supplementation with magnesium may limit the nephrotoxic activity of CsA.

Cyclosporine A increases the risk of developing skin cancer [13]. For that reason, CsA should not be used together with PUVA or other phototherapy methods, as the risk of cancer occurrence considerably increases in such patients. Also, CsA should be carefully administered to patients who have a history of PUVA irradiation, and especially to those in whom a cumulative dose of 2,000 J/cm² was exceeded. Cyclosporine A patients should also use appropriate photo-protection when exposed to sunlight.

Cyclosporine A is a drug that enters into a number of interactions with other drugs. Cyclosporine A concentration is lowered (and thus, the efficacy of treatment is lowered) by antituberculous drugs: rifampicin and rifabutin (isoniazid should be used in tuberculosis prophylaxis); anticonvulsants: barbiturates, phenytoin, primidone, carbamazepine; antibiotics: nafcillin, IV trimethoprim, imipenem, cephalosporins and ciprofloxacin, common St John's wort (*Hypericum perforatum*), ticlopidine, colestyramine, and laxatives (impaired absorption in the gastrointestinal tract). Glucocorticosteroids induce cytochrome

steroidowych leków przeciwzapalnych) oraz u osób w podeszłym wieku (tab. 6). Suplementacja magnezem może ograniczać działanie nefrotoksyczne CyA.

Cyklosporyna A zwiększa ryzyko rozwoju nowotworów skóry [13]. Z tego powodu nie należy jej stosować łącznie z PUVA lub innymi metodami fototerapii, 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 jeśli została przekroczona dawka kumulacyjna 2000 J/cm². Pacjenci leczenia CyA powinni również stosować odpowiednią fotoprotekcję w czasie ekspozycji na światło słoneczne.

Cyklosporyna A wykazuje liczne interakcje z innymi lekami. Stężenie CyA obniżają (a także redukują skuteczność leczenia) leki przeciwgruźlicze: ryfampicyna i ryfabutyna (w profilaktyce gruźlicy powinien być stosowany izoniazyd); leki przeciwdrgawkowe: barbiturany, fenytoina, prymidon, karbamazepina; antybiotyki: nafcylina, dożylnie podany trimetoprim, imipenem, cefalosporyny i ciprofloksacyna, ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*), tiklopidyna, cholestyramina i środki przeczyszczające (upóźnienie wchłaniania w przewodzie pokarmowym).

Table 6. Cyclosporine A (CsA): adverse drug reactions and contraindications

The most important adverse reactions	<ul style="list-style-type: none"> – Kidney function damage – Arterial hypertension – Development of skin neoplasms – Gingival hypertrophy – Hypertrichosis – Tremor (seldom: convulsions) – Feeling of fatigue – Hyperlipidaemia – Myopathy (if CsA is used together with statins) – Gastrointestinal ulcerations – Hyperglycaemia – Hyperuricaemia – Hyperkalaemia – Hypomagnesaemia
Absolute contraindications	<ul style="list-style-type: none"> – Hypersensitivity to CsA – Signs of significant kidney function damage – Severe liver damage – Serious infections – Severe, unregulated arterial hypertension – Malignant neoplasm – Simultaneous PUVA therapy
Relative contraindications	<ul style="list-style-type: none"> – Gout – Liver diseases – Hyperkalaemia – Cumulative dose of PUVA > 2000 J/cm² – Simultaneous UVB phototherapy – Simultaneous usage of other nephrotoxic drugs – Simultaneous usage of acitretin – Breastfeeding

Tabela 6. Działania niepożądane i przeciwwskazania do stosowania cyklosporyny A (CyA)

Najważniejsze działania niepożądane	<ul style="list-style-type: none"> – Uszkodzenie funkcji nerek – Nadciśnienie tętnicze – Rozwój nowotworów skóry – Przerost dziąseł – Hipertrychoza – Drżenia (rzadko drgawki) – Uczucie zmęczenia – Hiperlipidemia – Miopatia (jeśli CyA jest stosowana łącznie ze statynami) – Owrzodzenia przewodu pokarmowego – Hiperglukemia – Hiperurykemia – Hiperkalemia – Hipomagnezemia
Przeciwwskazania bezwzględne	<ul style="list-style-type: none"> – Nadwrażliwość na CyA – Cechy istotnego uszkodzenia funkcji nerek – Ciężkie uszkodzenie wątroby – Poważne infekcje – Ciężkie, nieuregulowane nadciśnienie tętnicze – Nowotwór złośliwy – Jednoczesne stosowanie terapii PUVA
Przeciwwskazania względne	<ul style="list-style-type: none"> – Dna moczanowa – Choroby wątroby – Hiperkalemia – Kumulacyjna dawka PUVA > 2000 J/cm² – Jednoczesna fototerapia UVB – Jednoczesne stosowanie innych leków nefrotoksycznych – Jednoczesne stosowanie acytretyny – Karmienie piersią

P450 and accelerate CsA neutralization, and thus, after discontinuation of glucocorticosteroids the CsA concentration may increase by as much as 25%. Drugs that increase CsA concentration, and by the same token, increase the risk of an adverse drug reaction include the following: calcium channel blockers: verapamil, diltiazem, nicardipine; antimycotic drugs: ketoconazole, fluconazole, itraconazole; macrolides: erythromycin, clarithromycin, josamycin; ritonavir, amiodarone, carvedilol, allopurinol, bromocriptine, and grapefruit juice [11, 12]. There is no significant source literature regarding CsA interaction with acitretin, but a number of experts believe that these two drugs should not be used together. Both drugs influence the activity of the hepatic cytochrome P450, and their combined usage may cause an increase in blood cyclosporine concentration and its nephrotoxicity.

Acitretin

Acitretin is a drug of choice in therapy of generalized pustular psoriasis. It may also be successfully used in moderate to severe plaque psoriasis. The therapeutic drug dose equals 0.3–1 mg/kg b.w./day. Acitretin is the only drug universally administered in treatment of psoriasis that is safe when combined with PUVA therapy (called Re-PUVA) or UVB (Re-UVB) [14]. It results from the fact that acitretin has a different mechanism of action in comparison with other commonly used drugs. If other general drugs show their therapeutic activities, first and foremost, thanks to immunosuppressive and immunotherapeutic activity, then acitretin is a preparation whose therapeutic effect is connected with inhibition of proliferation and stimulation of keratinocyte differentiation. Combined usage of retinoids and phototherapy shortens the treatment, limits the total UV dose that a patient receives during a given therapy cycle, improves treatment efficacy, and limits the risk of developing malignant neoplasms in the future. Due to the lack of acitretin's immunosuppressive activity, it is the only general anti-psoriatic drug that may be relatively safe for HIV patients [15].

There are two schemes for acitretin therapy: initial high doses (≈ 50 mg/day) with a gradual reduction down to a minimal dose that successfully controls the disease, or initial low doses (e.g. 10 mg/day) with a gradual increase (5 mg every 1–2 weeks) up to a maximal dose that is tolerated well by the patient. The maximal dose well tolerated by the patient is more effective than the recommended maximal dose due to the Köbner phenomenon (appearance of new skin lesions) when dermatitis related to hypervitaminosis A occurs.

A retrospective analysis of data obtained in clinical studies showed that in the case of long-term use of the drug, the best therapy results are achieved thanks

Glikokortykosteroidy pobudzają cytochrom P450, co powoduje przyspieszoną neutralizację CyA, dlatego po odstawieniu glikokortykosteroidów stężenie CyA może wzrosnąć nawet o 25%. Lekami zwiększającymi stężenie CyA oraz zwiększającymi ryzyko wystąpienia działań niepożądanych są m.in. antagonisty kanału wapniowego: werapamil, diltiazem, nikardypina; leki przeciwgrzybicze: ketokonazol, flukonazol, itraconazol; makrolidy: erytromycyna, klarytromycyna, jozamycyna; rytonawir, amiodaron, karwedilol, allopurynol, bromokryptyna lub chlorochina. Działanie takie ma także sok grejpfrutowy [11, 12]. Nie ma istotnych danych z piśmiennictwa dotyczących interakcji CyA z acytretyną, jednak niektórzy eksperci stoją na stanowisku, że tych dwóch leków nie powinno się stosować łącznie. Obydwa leki wpływają na aktywność wątrobowego cytochromu P450 i ich łącznie zastosowanie może powodować zwiększenie stężenia cyklosporyny we krwi oraz jej większą nefrotoksyczność.

Acytretyna

Acytretyna jest lekiem z wyboru w terapii łuszczycy krostkowej uogólnionej. Może być także skutecznie 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 PUVA (tzw. Re-PUVA) lub UVB (Re-UVB) [14]. Wynika to z odmiennego mechanizmu działania acytretyny od innych leków stosowanych ogólnie. Inne niż acytretyna leki ogólne wywołują efekt terapeutyczny przede wszystkim dzięki działaniu immunosupresyjnemu i immunomodulującemu, a efekt leczniczy acytretyny wiąże się 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 wystąpienia nowotworów złośliwych skóry w przyszłości. Ze względu na brak działania immunosupresyjnego acytretyna jest jedynym przeciwłuszczycowym lekiem ogólnym, który stosunkowo bezpiecznie może być stosowany u chorych zakażonych wirusem HIV [15].

Przyjęte są dwa schematy terapii acytretyną: rozpoczęcie leczenia od dużych dawek (≈ 50 mg/dobę) ze stopniową redukcją do minimalnej dawki skutecznie kontrolującej chorobę albo rozpoczęcie od niewielkich dawek (np. 10 mg/dobę), które następnie są stopniowo zwiększane (o 5 mg co 1–2 tygodnie) do maksymalnej dawki dobrze tolerowanej przez pacjenta. Maksymalna dawka dobrze tolerowana przez pacjenta może być bardziej skuteczna niż zalecana dawka maksymalna z uwagi na zjawisko koebneryzacji (wysiewu nowych zmian skórnych)

Table 7. Treatment recommendations for acitretin in psoriasis

Recommended dose	25 mg to 50 mg/day (depending on tolerance and efficacy; sometimes it is necessary to increase the dose up to 75 mg/day)* Initial dose: 10–50 mg/day
Recommended period of therapy	Long term (if the drug is effective and there are no serious adverse drug reactions) NB: For 3 years after the end of the treatment women must not become pregnant
Recommended laboratory tests	
Before treatment	<ul style="list-style-type: none"> – Pregnancy test – Activity of liver enzymes in serum – Serum cholesterol concentration – Serum triglyceride concentration – Complete blood count (CBC) with smear – Serum creatinine concentration – Serum glucose concentration
About every 4 weeks	<ul style="list-style-type: none"> – Pregnancy test – Activity of liver enzymes (Asp/AT, ALAT) in serum – Serum cholesterol concentration – Serum triglyceride concentration – CBC – Serum creatinine concentration – Serum glucose concentration

*According to the requirements of the "Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis" drug programme, treatment with retinoids may be considered unsuccessful if the drug was used in a dose not lower than 0.5 mg/kg bw/day for at least 2 months.

Tabela 7. Zasady stosowania acytretyny w leczeniu łuszczycy

Rekomendowana dawka	25 mg do 50 mg/dobę (zależna od tolerancji i skuteczności; niekiedy może być konieczne zwiększenie dawki do 75 mg/dobę)* Dawka początkowa: 10–50 mg/dobę
Rekomendowany czas terapii	Długotrwałe (jeśli lek jest skuteczny i nie stwierdza się poważnych działań niepożądanych) Uwaga: przez 3 lata od zakończenia leczenia kobiety nie powinny zachodzić w ciążę
Zalecane badania laboratoryjne	
Przed leczeniem	<ul style="list-style-type: none"> – Test ciążowy – Aktywność enzymów wątrobowych w surowicy – Stężenie cholesterolu w surowicy – Stężenie trójglicerydów w surowicy – Morfologia krwi z rozmazem – Stężenie kreatyniny w surowicy – Stężenie glukozy w surowicy
Co ok. 4 tygodnie	<ul style="list-style-type: none"> – Test ciążowy – Aktywność enzymów wątrobowych (AspAT, AlAT) w surowicy – Stężenie cholesterolu w surowicy – Stężenie trójglicerydów w surowicy – Morfologia krwi – Stężenie kreatyniny w surowicy – Stężenie glukozy w surowicy

*Zgodnie z wymogami programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej” nieskuteczność leczenia retinoidami może zostać stwierdzona, jeśli lek był stosowany w dawce nie mniejszej niż 0,5 mg/kg m.c./dobę przez okres przynajmniej 2 miesięcy.

to administration of lower acitretin doses (< 30 mg/day) (table 7) [16].

Acitretin may also be used in children, but then it is not recommended to exceed the dose of 0.5 mg/kg b.w./day. The treatment is usually well tolerated, although headaches and other less frequent adverse reactions may occur. Prolonged usage of the drug by children should be avoided. However, if there is a need for that, skeleton development should also be monitored.

w przypadku pojawienia się zapalenia skóry związanego z hiperwitaminozą A.

Retrospektywna analiza danych z badań klinicznych wykazała, że w przypadku długotrwałego stosowania leku najlepsze wyniki uzyskuje się dzięki stosowaniu mniejszych dawek acytretyny (< 30 mg/dobę) (tab. 7) [16].

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,

Table 8. Acitretin: adverse drug reactions and contraindications

The most important adverse reactions	<ul style="list-style-type: none"> – Teratogenicity – Hypervitaminosis A – cheilitis, reversible alopecia, xerosis, dermatitis, conjunctivitis – Hyperlipidaemia – Hypersensitivity to sunlight – Vision impairment: night blindness – Headaches – Musculoskeletal pain – Skeletal growth disorders – Increase in intracranial pressure – Liver damage (mainly in patients who abuse alcohol)
Absolute contraindications	<ul style="list-style-type: none"> – Pregnancy and planning pregnancy within 3 years after the treatment ended – Breastfeeding – Usage of tetracyclines – Alcohol addiction – Serious liver and/or kidney damage – Hypertriglyceridaemia – Active pancreatitis
Relative contraindications	<ul style="list-style-type: none"> – Alcohol abuse – Diabetes – History of pancreatitis – Wearing contact lenses – Usage of interacting drugs

Acitretin, similarly to other retinoids, is a strong teratogenic drug. Thus, it must not be administered to pregnant women, and all women in reproductive age who take acitretin must also apply effective contraceptive methods. As acitretin's metabolites are stored in fatty tissue, becoming pregnant is absolutely contraindicated for the period of 3 years after the treatment has finished. Men can use acitretin with no restrictions regarding child conception.

Apart from teratogenic activity, the most important adverse drug reactions also include typical symptoms of hypervitaminosis A (cheilitis, alopecia, xerosis, dermatitis, and conjunctivitis) that depend on drug dose and occur in almost all patients with higher or lower intensity; vision impairment ('night blindness') and dysfunctions of lipid metabolism, especially hypertriglyceridaemia. Since hypertriglyceridaemia may lead to acute pancreatitis, significantly elevated triglyceride concentration is a contraindication for acitretin usage (table 8). Slight hypercholesterolaemia is not a contraindication for drug administration, but cholesterol concentration should be then closely monitored, and acitretin dosing should be appropriately modified in cases of an increase of serum cholesterol concentration.

Acitretin may also show some hepatotoxic activities, but it concerns almost only patients who abuse alcohol or simultaneously use other hepatotoxic drugs (e.g. MTX). As a result, acitretin should not be

Tabela 8. Działania niepożądane i przeciwwskazania do stosowania acytretyny

Najważniejsze działania niepożądane	<ul style="list-style-type: none"> – Teratogenność – Hiperwitaminoza A – zapalenie czerwieni wargowej, łysienie odwracalne, suchość skóry, zapalenie skóry, zapalenie spojówek – Hiperlipidemia – Nadwrażliwość na światło słoneczne – Zaburzenia widzenia – 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 do 3 lat po zakończeniu leczenia – Karmienie piersią – Stosowanie tetracyklin – 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 – Stosowanie leków wchodzących w interakcje

choć mogą pojawić się bóle głowy i inne rzadkie objawy niepożądane. Należy unikać długotrwałego stosowania leku u dzieci. Gdy jest to konieczne, powinno się monitorować rozwój kośćca.

Acytretyna, podobnie jak pozostałe retinoidy, jest lekiem silnie teratogennym. Z tego powodu nie wolno podawać jej kobietom w ciąży, a wszystkie kobiety w okresie reprodukcyjnym przyjmujące ten lek muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji. Ponieważ metabolity acytretyny są magazynowane w tkance tłuszczowej, zachodzenie w ciążę jest bezwzględnie przeciwwskazane przez 3 lata po zakończeniu terapii. Mężczyźni mogą stosować acytretynę bez restrykcji dotyczących poczęcia dziecka.

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 zależne są od dawki leku i z różnym nasileniem występują niemal u wszystkich chorych; zaburzenia widzenia (ślepotą zmierzchowa) oraz zaburzenia gospodarki lipidowej, zwłaszcza hipertrójglicerydemia. Ponieważ hipertrójglicerydemia może prowadzić do ostrego zapalenia trzustki, znacząco podwyższone stężenie trójglicerydów jest przeciwwskazaniem do stosowania acytretyny (tab. 8). Niewielka hipercholesterolemia nie jest przeciwwskazaniem do podania leku, ale stężenie cholesterolu powinno być wówczas ściśle monitorowane, a dawkowanie acytretyny odpowiednio

combined with MTX, oral antimycotic drugs (itraconazole, ketoconazole, fluconazole, terbinafine), or tetracyclines. Intensification of toxic activity of acitretin may be observed in patients treated with phenytoin, or if the patient additionally takes vitamin A or carotenoids (e.g. by drinking vegetable juice, and especially carrot juice). Administration of vitamin H may in some patients limit some adverse reactions of acitretin, especially intensified hair loss. Acitretin adverse reactions also include headaches and osteo-copic and muscle pain. Combined usage of acitretin and drugs lowering cholesterol concentration (statins) may lead to rhabdomyolysis. Furthermore, it should be remembered that in children there exists a potential risk of premature metaphysis obliteration, and thus, skeletal growth and condition need to be monitored, especially when the drug is used in very young children.

Information on general use of glucocorticosteroids

General use of glucocorticosteroids in patients with plaque psoriasis is associated with the risk of inducing generalized pustular psoriasis, especially when the treatment is discontinued. Therefore, systemic glucocorticosteroids are not indicated for the treatment of psoriasis. Low doses of glucocorticosteroids (lower than the equivalent of 15 mg of prednisone) may be used in treating psoriatic arthritis if possible benefits stemming from this treatment outweigh the potential risk of adverse reactions. Moreover, short-acting glucocorticosteroids administered generally (e.g. hydrocortisone) may be used *pro tempore* in therapy of the most severe form of psoriasis (psoriatic erythroderma, generalized pustular psoriasis) until the time when therapeutic effects of other general drugs are achieved.

NEW SMALL MOLECULE SUBSTANCES

Apremilast

Apremilast is a new oral small molecule phosphodiesterase-4 inhibitor (PDE-4). The drug acts inside a cell and modulates the network of pro- and anti-inflammatory mediators. Apremilast is indicated in treatment of chronic moderate to severe plaque psoriasis in adult patients who did not respond to general treatment, or for whom general treatment with other drugs is contraindicated, or who do not tolerate other systemic treatments (CsA, MTX, PUVA). In psoriatic arthritis the drug may be administered as monotherapy or together with other disease-modifying antirheumatic drugs in adult patients who did not sufficiently respond to treatment with disease-modifying drugs, or who developed intolerance during

modyfikowane w przypadku zwiększania się stężenia cholesterolu w surowicy.

Acytretyna może także mieć pewne działanie hepatotoksyczne, jednak dotyczy ono niemal wyłącznie pacjentów nadużywających alkoholu lub stosujących jednocześnie inne leki hepatotoksyczne (np. MTX). Z tego powodu acytretyna nie powinna być stosowana łącznie z MTX, doustnymi lekami przeciwgrzybiczymi (itraconazolem, ketokonazolem, flukonazolem, terbinafiną) lub tetracyklinami. Nasilenie toksycznego działania acytretyny można także obserwować u pacjentów leczonych fenytoiną oraz zażywających dodatkowo witaminę A lub karotenoidy (np. pijących soki warzywne, zwłaszcza sok marchwiowy). Podawanie witaminy H może u części pacjentów ograniczyć niektóre działania niepożądane acytretyny, zwłaszcza nasilone wypadanie włosów. Do działań niepożądanych acytretyny należą także bóle głowy, bóle kostne i mięśniowe. Łączne stosowanie acytretyny z lekami obniżającymi stężenie cholesterolu (statynami) może prowadzić do rhabdomyolizy. U dzieci, zwłaszcza bardzo małych, należy także pamiętać o ryzyku przedwczesnego zarastania przynasad kości długich i związanej z tym potrzebie monitorowania wzrostu i stanu kośćca.

Informacja na temat stosowania glikokortykosteroidów ogólnie

Stosowanie glikokortykosteroidów ogólnie u pacjentów z łuszczycą zwyczajną wiąże się z ryzykiem wywołania uogólnionej łuszczycy krostkowej, zwłaszcza bezpośrednio po odstawieniu leczenia. Z tego powodu nie zaleca się stosowania glikokortykosteroidów ogólnie w leczeniu łuszczycy. Małe dawki glikokortykosteroidów (nieprzekraczające 15 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego leku) mogą być jednak stosowane w łuszczycy stawowej, jeżeli ewentualna korzyść z takiego leczenia przewyższa potencjalne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Ponadto krótko działające glikokortykosteroidy podawane ogólnie (np. hydrokortyzon) mogą być stosowane doraźnie w terapii najcięższych postaci łuszczycy (erythrodermii łuszczycowej, uogólnionej łuszczycy krostkowej) do czasu uzyskania efektu terapii innymi lekami ogólnymi.

NOWE SUBSTANCJE DROBNOCZĄSTECZKOWE

Apremilast

Apremilast jest nowym doustnym, małocząsteczkowym inhibitorem fosfodiesterazy 4 (*phosphodiesterase-4* – PDE-4). Lek ten działa wewnątrz komórki, modulując sieć mediatorów pro- i przeciwzapalnych. Jest wskazany w leczeniu przewlekłej łuszczycy zwykłej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie ogólne lub leczenie ogólne innymi lekami jest przeciwwskazane,

prior treatment including those drugs [17]. According to the European guidelines, apremilast should be considered as a second-line therapy for psoriasis [18–22]. The recommended dose of apremilast equals 30 mg twice a day, administered orally in the morning and in the evening, more or less every 12 hours with meals or not; however, it is crucial to set the initial dose, i.e. the therapy should start with 2×10 mg, and the dose should be increased by 10 mg every day until the target dose is reached [17]. Additionally, the apremilast dose should be reduced to 30 mg once a day in patients with severe renal failure.

The most common apremilast adverse reactions include nausea, diarrhoea, and body weight loss. Therefore, underweight patients should regularly monitor their body weight at the beginning of the treatment. Prior to commencement of the treatment involving apremilast, pregnancy should be excluded, and women in reproductive age should use effective contraceptive methods. Patients qualified for apremilast treatment should also undergo basic laboratory tests (complete peripheral blood count, serum creatinine concentration, liver enzyme parameters), whereas during the therapy there is no need for routine follow-ups if there exist no medical indications for them. Moreover, prior to apremilast therapy it is necessary to undergo screening for tuberculosis [17, 18]. Apart from pregnancy and the breastfeeding period (due to insufficient data regarding safety of such therapy), the most important contraindications for apremilast usage include drug or excipient hypersensitivity, severe acute infection, and congenital galactose intolerance syndrome [17, 18].

Methyl ester of fumaric acid (dimethyl fumarate)

Fumaric acid esters have been routinely used in treatment of plaque psoriasis in some European countries (e.g. Germany) for decades. As this group of drugs is not registered in Poland, they have not been widely used in our country yet. However, the European Medical Agency (EMA) has recently registered methyl ester of fumaric acid for the treatment of psoriasis [23]. Methyl ester of fumaric acid is a pro-drug that after oral administration is rapidly metabolized into a monomethyl fumarate. The complete mechanism of fumaric acid esters' activity has not been fully explained, but it is believed that its anti-inflammatory and immunotherapeutic activities result mainly from the drug's interaction with intracellular reduced glutathione of the cells that take part directly in pathogenesis of psoriasis, which in turn leads to inhibition of translocation to the nucleus and transcription activity of nuclear factor κ -light-chain-enhancer of activated B cells (NK- κ B), changes in distribution of T helper cells from Th1 and Th17 profile to Th2

lub występuje nietolerancja innego rodzaju leczenia ogólnego (CyA, MTX, PUVA). W łuszczykowym zapaleniu stawów apremilast może być podawany w monoterapii lub łącznie z innymi lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby u dorosłych pacjentów, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja przy wcześniejszym leczeniu lekami modyfikującymi przebieg choroby [17]. Zgodnie z wytycznymi europejskimi apremilast powinien być rozważany jako terapia drugiego wyboru w łuszczyce [18]. Okazał się on skuteczny w leczeniu zmian łuszczykowych zarówno skórnych, jak i stawowych [18–22]. Zalecana dawka apremilastu to 30 mg doustnie 2 razy na dobę, rano i wieczorem, co ok. 12 godzin, z posiłkiem lub bez posiłku. Konieczne jest jednak początkowe ustalenie dawkowania polegające na rozpoczynaniu terapii od dawki 2×10 mg, zwiększanej codziennie o 10 mg do dawki docelowej [17]. Ponadto dawkowanie apremilastu należy zmniejszyć do 30 mg raz na dobę u chorych z ciężką niewydolnością nerek.

Do najczęstszych działań niepożądanych apremilastu należą: nudności, biegunka oraz redukcja masy ciała. Z tego powodu pacjenci z niedowagą na początku leczenia powinni regularnie monitorować masę ciała. Przed rozpoczęciem terapii apremilastem należy wykluczyć ciążę, a kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną antykoncepcję przez cały okres leczenia. Pacjenci kwalifikowani do leczenia apremilastem powinni mieć także wykonane podstawowe badania laboratoryjne (morfologia krwi obwodowej, stężenie kreatyniny w surowicy, oznaczenie aktywności enzymów wątrobowych), natomiast w trakcie terapii nie ma potrzeby rutynowego wykonywania badań kontrolnych, jeżeli nie zaistnieją inne wskazania medyczne. Przed rozpoczęciem leczenia apremilastem nie jest także konieczne wykonywanie badania przesiewowego w kierunku gruźlicy [17, 18]. Do najważniejszych przeciwwskazań do stosowania apremilastu, poza ciążą i okresem karmienia piersią (z uwagi na brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa takiej terapii), zalicza się: nadwrażliwość na lek lub substancje pomocnicze, ciężką ostrą infekcję oraz wrodzone zespoły nietolerancji galaktozy [17, 18].

Ester dimetylowy kwasu fumarowego (fumaran dimetylu)

Estry kwasu fumarowego od dziesięcioleci są rutynowo stosowane w leczeniu łuszczycy zwykłej w niektórych krajach europejskich (Niemcy). Ze względu na brak rejestracji tej grupy leków w Polsce dotychczas nie były one szerzej wykorzystywane w naszym kraju. Ostatnio jednak ester dimetylowy kwasu fumarowego otrzymał rejestrację agencji europejskiej EMA do leczenia łuszczycy [23]. Ester dimetylowy kwasu fumarowego jest prolekiem, który po doustnym podaniu szybko przekształca się do monometylofumaranu. Pełny mechanizm działania estrów kwasu fumarowego w łuszczyce nie jest do

Table 9. Treatment recommendations for dimethyl fumarate in psoriasis

Recommended initial dose	30 mg/day; gradually increase the dose up to the dose that successfully controls the disease
Recommended maintenance dose	120–720 mg/day (the dose depends on tolerance and clinical effect)
Recommended period of therapy	Long term (if the drug is effective and there are no serious adverse drug reactions)
Recommended laboratory tests	
Before treatment	<ul style="list-style-type: none"> – Pregnancy test – Activity of liver enzymes in serum – Complete blood count (CBC) with smear – Serum creatinine concentration – General urinalysis
About every 3 months	<ul style="list-style-type: none"> – Activity of liver enzymes in serum – CBC – Serum creatinine concentration – General urinalysis

Tabela 9. Zasady stosowania estru dimetylowego kwasu fumarowego w leczeniu łuszczycy

Rekomendowana dawka początkowa	30 mg/dobę, stopniowe zwiększanie do dawki skutecznie kontrolującej chorobę
Rekomendowana dawka podtrzymująca	120–720 mg/dobę (dawka jest uzależniona od tolerancji i efektu klinicznego)
Rekomendowany czas terapii	Długoterwale (jeśli lek jest skuteczny i nie stwierdza się poważnych działań niepożądanych)
Zalecane badania laboratoryjne	
Przed leczeniem	<ul style="list-style-type: none"> – Test ciążowy – Aktywność enzymów wątrobowych w surowicy – Morfologia krwi z rozmazem – Stężenie kreatyniny w surowicy – Badanie ogólne moczu
Co ok. 3 miesiące	<ul style="list-style-type: none"> – Aktywność enzymów wątrobowych w surowicy – Morfologia krwi – Stężenie kreatyniny w surowicy – Badanie ogólne moczu

phenotype, reduction in production of inflammatory cytokines, inhibition of keratinocyte proliferation, and reduction in inflammatory infiltration within psoriatic plaques [23].

The efficacy of methyl esters of fumaric acid was confirmed in a double blind clinical study that included 671 patients [24]. Fumaric acid esters, including methyl ester, show a significant advantage over placebo in plaque psoriasis treatment, and their efficacy is comparable with MTX [24]. The drug may be used in both induction and maintenance therapies [13]. Because gastrointestinal ailments, especially at the beginning of treatment, are common, it is recommended to start the therapy with a dose of 30 mg/day with a subsequent gradual slow increase in dosing up to the dose that successfully controls the disease [13]. The maximal dose of methyl ester of fumaric acid in treatment of psoriasis equals 720 mg/day (table 9). It appears that methyl ester of fumaric acid should be considered in patients with moderate to severe psoriasis, and especially in patients in whom MTX therapy is contraindicated, not tolerated, or ineffective.

końca poznany, uważa się jednak, że przeciwzapalne i immunomodulujące działanie wynika głównie z interakcji leku z wewnątrzkomórkowym zredukowanym glutationem komórek bezpośrednio biorących udział w patogenezie łuszczycy. Prowadzi to do zahamowania translokacji do jądra i aktywności transkrypcyjnej jądrowego czynnika wzmacniającego transkrypcję łańcucha lekkiego κ immunoglobulin w aktywowanych limfocytach B (NK- κ B), zmian w rozkładzie pomocniczych limfocytów T z profilu Th1 i Th17 do fenotypu Th2, zmniejszenia wytwarzania cytokin zapalnych, zahamowania proliferacji keratynocytów oraz zmniejszenia nacieku zapalnego w obrębie blaszek łuszczycowych [23].

Skuteczność estru dimetylowego kwasu fumarowego wykazano w podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym u 671 pacjentów z łuszczycą [24]. Estry kwasu fumarowego, w tym ester dimetylowy, istotnie przeważają nad placebo w terapii łuszczycy zwykłej, a ich skuteczność jest porównywalna z MTX [24]. Ester dimetylowy kwasu fumarowego może być stosowany w terapii indukcyjnej i podtrzymującej [13]. Ze względu na często występujące dolegliwości żołądkowo-jelitowe, zwłaszcza na początku leczenia, zaleca się rozpoczęcie terapii od dawki 30 mg/dobę z następczym sukcesywnym, powol-

Table 10. The most common adverse drug reactions after fumaric acid esters

System	Adverse reaction	Frequency of occurrence
Haematopoietic	Leukopenia	Very frequent
	Lymphopenia	Very frequent
	Eosinophilia	Frequent
	Leukocytosis	Frequent
Vascular	Flushing	Very frequent
Digestive	Loss of appetite	Frequent
	Stomach ache	Very frequent
	Diarrhoea	Very frequent
	Nausea	Very frequent
	Increase in activity of liver enzymes	Frequent
Urogenital	Proteinuria	Not very frequent
Nervous	Headaches	Frequent

Tabela 10. Najczęstsze działania niepożądane estrów kwasu fumarowego

Układ	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Krwiotwórczy	Leukopenia	Bardzo często
	Limfopenia	Bardzo często
	Eozynofilia	Często
	Leukocytoza	Często
Naczyniowy	Nagle zaczerwienienie (tzw. <i>flushing</i>)	Bardzo często
Pokarmowy	Brak apetytu	Często
	Bóle brzucha	Bardzo często
	Biegunka	Bardzo często
	Nudności	Bardzo często
	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	Często
Moczowo-płciowy	Białkomocz	Niezbyt często
Nerwowy	Bóle głowy	Często

As has been mentioned, the most common adverse reactions of methyl esters of fumaric acid include nausea and diarrhoea; they are even more frequent if drug doses are increased too fast. Other common adverse reactions include leukopenia and lymphopenia, and thus the treatment should not be commenced if leukopenia below $3.0 \times 10^9/l$ or lymphopenia below $1.0 \times 10^9/l$ is confirmed. Despite the fact that adverse reactions in the form of gastrointestinal ailments and sudden reddening of the face occur quite frequently, the use of fumaric acid esters is rarely associated with occurrence of the above adverse reactions (table 10).

BIOLOGICS IN TREATMENT OF PSORIASIS

Biologics, acting upon a chosen phase of immunological reaction, show more selective therapeutic activity than classic anti-psoriatic drugs. This makes it possible to achieve high therapeutic efficacy with a relatively low risk of adverse reactions.

The cost of such therapy is high, which significantly limits the use of biologics in Poland. It should be emphasized that, similarly to other European countries, modern methods of treating psoriasis (biologics and new small molecule substances) ought to be available for the largest possible num-

nym jej zwiększaniem do dawki skutecznie kontrolującej przebieg choroby [13]. Maksymalna dawka estru dimetylowego kwasu fumarowego w leczeniu łuszczycy wynosi 720 mg/dobę (tab. 9). Wydaje się, że ester dimetylowy kwasu fumarowego powinien być rozważony u chorych z łuszczycą o nasileniu umiarkowanym i ciężkim, szczególnie jeśli terapia MTX jest przeciwwskazana, nietolerowana lub nieskuteczna.

Jak wspomniano, do najczęstszych działań niepożądanych estrów kwasu fumarowego należą nudności i biegunka, przy czym występują one zdecydowanie częściej, jeśli dawkowanie leku jest zwiększane zbyt szybko. Innymi częstymi działaniami niepożądanymi są leukopenia i limfopenia, dlatego nie należy rozpoczynać terapii w przypadku stwierdzenia leukopenii poniżej $3,0 \times 10^9/l$ lub limfopenii poniżej $1,0 \times 10^9/l$. Mimo stosunkowo częstego występowania działań niepożądanych w postaci dolegliwości żołądkowo-jelitowych oraz nagłego zaczerwienienia twarzy, stosowanie estrów kwasu fumarowego rzadko wiąże się z poważnymi działaniami niepożądanymi (tab. 10).

LEKI BIOLOGICZNE STOSOWANE W TERAPII ŁUSZCZYCY

Leki biologiczne poprzez celowane działanie na wybrany etap reakcji immunologicznej wywołują bardziej

Table 11. Diagnostic procedures recommended during treatment with biological drugs

Before treatment	<ul style="list-style-type: none"> – Complete blood count (CBC) with smear – Liver enzymes (AST, ALT, GGTP) – Serum creatinine concentration – Serum glucose concentration – C-reactive protein (CRP) or erythrocyte sedimentation rate (ESR) – Pregnancy test – Liver virology tests (HBs, anti-HBC) – Serum anti-HIV antibodies – ECG – Lung X-ray – Screening for tuberculosis (e.g. Quantiferon TB Gold) – Serum anti-nuclear antibodies (ANA) (in justified cases) – ENT consultation (in justified cases) – Dental consultation (in justified cases) – Gynaecologist consultation (in justified cases) – Abdominal cavity ultrasound (in justified cases)
About every 3 months	<ul style="list-style-type: none"> – CBC with smear – Liver tests (AspAT, ALAT, GGTP) – Serum creatinine and glucose concentration – CRP or ESR – Pregnancy test
Once a year	<ul style="list-style-type: none"> – Chest X-ray – Screening for tuberculosis (e.g. Quantiferon TB Gold) – ECG

ber of patients suffering from moderate to severe psoriasis as well as psoriasis found in special areas (fingernails, head skin, anogenital area). Modern therapeutic methods allow higher effectiveness to be achieved in comparison with classic general drugs; moreover, the safety profile is similar or even better.

Patients who have been diagnosed with moderate to severe psoriasis qualify for the treatment. Considering the high cost of the treatment, therapy with biologics and modern small molecule substances is usually administered in patients for whom one or two classic methods of systemic anti-psoriatic therapy was ineffective, or patients with contraindications for such therapies, or finally, patients who suffered from adverse reactions that made continuation of the therapy impossible. The treatment should be continued as long as the benefits outweigh potential risks of long-term biological therapy. A decision to terminate/discontinue the biological therapy, as in cases of other methods of anti-psoriatic therapies, ought to be made by the attending physician who co-operates with a given patient.

Table 11 presents basic diagnostic tests that should be performed when qualifying a patient for biological treatment, and monitoring the treatment, whereas ta-

Tabela 11. Badania diagnostyczne w trakcie stosowania leczenia biologicznego

Przed leczeniem	<ul style="list-style-type: none"> – Morfologia krwi z rozmazem – Enzymy wątrobowe (AspAT, AlAT, GGTP) – Stężenie kreatyniny w surowicy – Stężenie glukozy w surowicy – Białko C-reaktywne (CRP) lub odczyn Biernackiego (OB) – Test ciążowy – Badania wirusologiczne wątroby (HBs, anti-HBC) – Badanie przeciwciał anti-HIV w surowicy – EKG – RTG płuc – Badanie przesiewowe w kierunku gruźlicy (np. Quantiferon® TB Gold) – Przeciwciała przeciwjądrowe w surowicy (ANA) (w uzasadnionych przypadkach) – Konsultacja laryngologiczna (w uzasadnionych przypadkach) – Konsultacja stomatologiczna (w uzasadnionych przypadkach) – Konsultacja ginekologiczna (w uzasadnionych przypadkach) – USG jamy brzusznej (w uzasadnionych przypadkach)
Co ok. 3 miesiące	<ul style="list-style-type: none"> – Morfologia krwi z rozmazem – Enzymy wątrobowe (AspAT, AlAT, GGTP) – Stężenie kreatyniny i glukozy w surowicy – CRP lub OB – Test ciążowy
Raz na rok	<ul style="list-style-type: none"> – RTG klatki piersiowej – Badanie przesiewowe w kierunku gruźlicy (np. Quantiferon® TB Gold) – EKG

selektywny wpływ terapeutyczny niż klasyczne leki przeciwłuszczycowe. Pozwala to na uzyskanie wysokiej skuteczności leczniczej przy stosunkowo niewielkim ryzyku wystąpienia działań niepożądanych.

Koszt takiej terapii jest wysoki, co znacznie ogranicza stosowanie leków biologicznych w Polsce. Należy podkreślić, że podobnie jak w innych krajach europejskich nowoczesne metody leczenia łuszczycy (leki biologiczne i nowe substancje drobnocząsteczkowe) powinny być dostępne dla możliwie dużej liczby pacjentów z łuszczycą umiarkowaną do ciężkiej oraz z łuszczycą w szczególnych lokalizacjach (paznokcie, skóra głowy, okolica anogenitalna). Nowoczesne metody terapeutyczne umożliwiają uzyskanie większej skuteczności od klasycznych leków stosowanych ogólnie przy podobnym lub lepszym profilu bezpieczeństwa.

Do leczenia kwalifikują się pacjenci, u których rozpoznano łuszczycę o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Ze względu na wysoki koszt terapii lekami biologicznymi i nowoczesnymi substancjami drobnocząsteczkowymi leczenie takie stosuje się zazwyczaj u pacjentów, u których stwierdzono nieskuteczność jednej lub dwóch metod klasycznej ogólnej terapii przeciwłuszczycowej, którzy mają przeciwwskazania do takiego leczenia lub u których po takiej terapii wystąpiły objawy niepożądane uniemożliwiające jej kontynuowanie. Le-

Table 12. Contraindications for biological therapy

Absolute	<ul style="list-style-type: none"> – Hypersensitivity to a given drug – Serious active infections, especially active tuberculosis – Malignant neoplastic diseases (present or up to 5 years from the end of the treatment)* – Active hepatitis B – Lymphoproliferative disorders – Demyelinating diseases – Pregnancy and period of natural breastfeeding
Relative	<ul style="list-style-type: none"> – Heart failure NYHA III/IV – Presence of hepatitis B virus (the treatment may be commenced provided that chemoprophylaxis is implemented and a hepatologist is consulted) – Hepatitis C (the treatment may be commenced provided that chemoprophylaxis is implemented according to the current recommendations) – Latent tuberculosis (the treatment may be commenced provided that chemoprophylaxis is implemented according to the current recommendations) – HIV infection (a consultation with an ID specialist is required) – Serious liver and bile duct disease – Autoimmune connective tissue diseases, especially systemic lupus erythematosus – ANA presence in titres of $\geq 1 : 160$

*Not applicable to basal cell carcinoma, cutaneous squamous-cell carcinoma in situ, and cervical cancer in-situ, provided that the patient is cured before the biological treatment starts.

Tabela 12. Przeciwwskazania do leczenia biologicznego łuszczycy

Bezwzględne	<ul style="list-style-type: none"> – Nadwrażliwość na dany lek – Poważne, czynne infekcje, zwłaszcza czynna gruźlica – Złośliwe choroby nowotworowe (obecnie lub do 5 lat od zakończenia leczenia)* – Czynne wirusowe zapalenie wątroby typu B – Choroby limfoproliferacyjne – Choroby demielinizacyjne – Ciąża i okres karmienia
Względne	<ul style="list-style-type: none"> – Niewydolność krążenia NYHA III–IV – Nosicielstwo wirusa zapalenia wątroby typu B (leczenie można rozpocząć pod warunkiem wdrożenia chemoprophylaktyki i wcześniejszej konsultacji z hepatologiem) – Wirusowe zapalenie wątroby typu C (leczenie można rozpocząć pod warunkiem wdrożenia chemoprophylaktyki zgodnie z obowiązującymi zaleceniami) – Gruźlica utajona (leczenie można rozpocząć pod warunkiem wdrożenia chemoprophylaktyki gruźlicy zgodnie z obowiązującymi zaleceniami) – Zakażenie wirusem HIV (konieczna konsultacja specjalisty chorób zakaźnych) – Poważne choroby wątroby i dróg żółciowych – Autoimmunologiczne choroby tkanki łącznej, zwłaszcza toczeń rumieniowaty układowy – Obecność ANA w mianie $\geq 1 : 160$

*Nie dotyczy raka podstawonokomórkowego, raka kolczystokomórkowego skóry in situ oraz raka szyjki macicy in situ, pod warunkiem wyleczenia przed rozpoczęciem leczenia biologicznego.

ble 12 shows the main contraindications for biological treatment. In the case of biological treatment, similarly to any other case, the patient's history and physical examination are essential.

All patients with latent tuberculosis (positive IGRA result with no symptoms confirming active tuberculosis) have to start using chemoprophylaxis against tuberculosis, which includes isoniazid, rifampicin, or both of these drugs simultaneously, a minimum of a month prior to the commencement of the biological therapy; the period of prophylactic treatment depends on the chosen drug. Immunosuppressive biological drugs may contribute to hepatitis B reactivation. Extra care should be exercised if history or test results indicate that a patient has suffered from hepatitis B.

czenie powinno być kontynuowane tak długo, jak długo korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem długoterminowej terapii biologicznej. Decyzję o ewentualnym przerwaniu lub zakończeniu leczenia biologicznego, podobnie jak w przypadku innych metod terapii przeciwłuszczykowej, powinien podejmować lekarz prowadzący leczenie w porozumieniu z pacjentem.

W tabeli 11 przedstawiono podstawowe badania diagnostyczne, które powinny być wykonane przy kwalifikacji pacjenta do leczenia biologicznego oraz w czasie monitorowania leczenia, natomiast w tabeli 12 – główne przeciwwskazania do leczenia biologicznego. W leczeniu biologicznym, podobnie jak w każdym innym przypadku, istotne są wywiad i badanie przedmiotowe.

Wszyscy pacjenci z utajoną gruźlicą (dodatni wynik badania IGRA przy braku objawów świadczących o czynnej

Biologically treated patients should not be vaccinated with live vaccines. Also, biologics should not be used by pregnant or breastfeeding women due to the lack of studies confirming their safety in this population of patients. Female patients in reproductive age must be informed that during the treatment with biopharmaceuticals they should not become pregnant.

Drugs blocking tumour necrosis factor α

Currently in Poland there are 5 different biological drugs blocking tumour necrosis factor α (TNF- α) and biosimilar drugs (table 13). Choosing a given drug blocking TNF- α should include past treatment, the patient's preferences (e.g. an intravenous vs. subcutaneous drug), the attending physician's experience, and the specific situation of a given patient. Three preparations used in Poland in treatment of plaque psoriasis within the scope of a drug programme (i.e. adalimumab, etanercept, infliximab) are discussed below. Despite the fact that all drugs inhibit TNF- α , their structure, mechanism of action and clinical efficacy are different.

Infliximab

Infliximab is a chimeric human-mouse IgG monoclonal antibody with high affinity to both the soluble and transmembrane forms of TNF- α . Infliximab creates stable complexes with human TNF- α in *in vitro* conditions, which is equivalent to the loss of biological activity by this cytokine. Treatment including infliximab leads to improvements of PASI-75 in 80% of the patients already in the 10th week of the therapy, and in 61% of the patients the therapeutic effect persists up to the 50th week of the treatment. This preparation is characterized by high clinical efficacy; however, during the therapy some patients lose the response to the treatment. According to some opinions, administering low MTX doses prevents the creation of antibodies neutralizing the drug. Test results indicate that the treatment with infliximab contributes to significant improvements in the quality of life already in the 10th week of the therapy [25].

The treatment with infliximab is well tolerated in most cases. Some patients may develop inflammatory reactions in the place of the IV infusion (which may be reduced by combined MTX administration); occasionally, the following may be confirmed: tuberculosis reactivation, development of demyelinating diseases, development of lupus erythematosus in the form of renal and neurological manifestations, or thrombocytopenia [26].

Etanercept

Etanercept is a recombinant fusion protein consisting of dimeric soluble tumour necrosis factor

gruźlicy) muszą rozpocząć stosowanie chemoprophylaktyki gruźlicy izoniazidem, ryfampicyną lub obydwoma tymi lekami jednocześnie co najmniej miesiąc przed rozpoczęciem terapii biologicznej, a czas leczenia profilaktycznego zależy od wybranego leku. Immunosupresyjne leki biologiczne mogą się przyczyniać do reaktywacji WZW typu B. W związku z tym wymagana jest szczególna ostrożność w przypadku danych z wywiadu lub wyników badań wskazujących na przebycie WZW typu B.

Osoby leczone biologicznie nie powinny być szczepione żywymi szczepionkami. Leków biologicznych nie należy również stosować u kobiet w ciąży i w okresie karmienia piersią ze względu na brak badań potwierdzających ich bezpieczeństwo w tej populacji. Pacjentki w okresie rozrodczym muszą zostać poinformowane, że w trakcie leczenia biologicznego nie powinny zachodzić w ciążę.

Leki blokujące czynnik martwicy nowotworu α

Obecnie w Polsce dostępnych jest 5 różnych leków biologicznych blokujących czynnik martwicy nowotworu α (TNF- α) oraz leki biopodobne (tab. 13). Dobór danego leku blokującego TNF- α powinien uwzględniać dotychczasowe leczenie, preferencje chorego (np. lek dożylny vs lek podskórny), doświadczenie lekarza prowadzącego oraz specyficzną sytuację pacjenta. Poniżej omówiono trzy preparaty stosowane w Polsce w leczeniu łuszczyca zwyczajnej w ramach programu lekowego (tj. adalimumab, etanercept, infliksymab). Mimo że wszystkie leki hamują TNF- α , ich budowa, mechanizm działania i efektywność kliniczna są odmienne.

Infliksymab

Infliksymab jest chimerycznym mysio-ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG o dużym powinowactwie zarówno do rozpuszczalnej, jak i transbłonowej formy TNF- α . Infliksymab tworzy w warunkach *in vivo* stabilne kompleksy z ludzkim TNF- α , co jest równoznaczne z utratą aktywności biologicznej przez tę cytokinę. Leczenie infliksymabem prowadzi do poprawy PASI-75 u 80% chorych już w 10. tygodniu terapii, a u 61% pacjentów efekt terapeutyczny utrzymuje się do 50. tygodnia leczenia. Preparat ten odznacza się bardzo szybką skutecznością kliniczną, jednak w czasie trwania terapii u części pacjentów występuje utrata odpowiedzi na leczenie. Według niektórych autorów podawanie małych dawek MTX zapobiega tworzeniu przeciwciał neutralizujących lek. Wyniki badań wskazują, że infliksymab powoduje istotną poprawę jakości życia już w 10. tygodniu terapii [25].

Leczenie infliksymabem jest w większości przypadków dobrze tolerowane. U niektórych osób mogą powstać odczyny zapalne w miejscu wlewu dożylnego (które można zredukować poprzez skojarzone podawanie z MTX), sporadycznie stwierdza się reaktywację gruźlicy, rozwój chorób demielinizacyjnych, postaci

Table 13. Characteristics of biological drugs – tumour necrosis factor α inhibitors

Characteristics	Infliximab*	Etanercept*	Adalimumab*	Golimumab	Certolizumab pegol
Drug type	Chimeric (human-mouse) monoclonal antibody	Fusion protein	Human monoclonal antibody	Human monoclonal antibody	PEGylated Fab' fragment of an antibody
Indications for registration	Plaque psoriasis Psoriatic arthritis	Plaque psoriasis Psoriatic arthritis	Plaque psoriasis Psoriatic arthritis	Psoriatic arthritis	Psoriatic arthritis
Registration dosing	5 mg/kg bw. in week 0, 2 and 6, and then every 8 months	2 × 50 mg/week (for the first 3 months) or 2 × 25 mg/week or 1 × 50 mg/week	80 mg in the first week, 40 mg in the second week, and then 40 mg every 2 weeks	50 mg/month	400 mg (2 injections with 200 mg each per day) taken in week 0, 2 and 4. Then, 200 mg every 2 weeks
Route of administration	Intravenous	Subcutaneous	Subcutaneous	Subcutaneous	Subcutaneous
Registered to be used in children	No	From the age of 6 (dose: 0.8 mg/kg bw/week)	From the age of 4 (dose: 0.8 mg/kg bw every week for the first 2 weeks, and then every 2 weeks)	No	No

*Original drug and biosimilar preparations.

Tabela 13. Charakterystyka leków biologicznych blokujących czynnik martwicy nowotworów α

Charakterystyka	Infliximab*	Etanercept*	Adalimumab*	Golimumab	Certolizumab pegol
Typ leku	Chimeryczne (mysio-ludzkie) przeciwciała monoklonalne	Białko fuzyjne	Ludzkie przeciwciała monoklonalne	Ludzkie przeciwciała monoklonalne	Fragment Fab przeciwciała sprzęgnięty z polietylenoglikolem (PEG)
Wskazanie rejestracyjne	Łuszczyca plackowata Łuszczycowe zapalenie stawów	Łuszczyca plackowata Łuszczycowe zapalenie stawów	Łuszczyca plackowata Łuszczycowe zapalenie stawów	Łuszczycowe zapalenie stawów	Łuszczycowe zapalenie stawów
Dawkowanie rejestracyjne	5 mg/kg m.c. w tygodniu 0, 2, i 6., a następnie co 8 tygodni	2 × 50 mg/tydzień (przez pierwsze 3 miesiące) lub 2 × 25 mg/tydzień lub 1 × 50 mg/tydzień	80 mg w pierwszym tygodniu, 40 mg w drugim tygodniu, a następnie 40 mg co 2 tygodnie	50 mg/miesiąc	400 mg (2 wstrzyknięcia po 200 mg/dobę) przyjmowane w tygodniu 0, 2, i 4. Następnie 200 mg co 2 tygodnie
Droga podania	Dożylnie	Podskórnice	Podskórnice	Podskórnice	Podskórnice
Zarejestrowany do stosowania u dzieci	Nie	Od 6. roku życia (dawka: 0,8 mg/kg m.c./tydzień)	Od 4. roku życia (dawka: 0,8 mg/kg m.c. co tydzień przez pierwsze 2 tygodnie, następnie co 2 tygodnie)	Nie	Nie

*Lek oryginalny i preparaty biopodobne.

receptor 2 (TNFR2/p75) and an Fc fragment of human IgG1 antibody. The efficacy of the drug has been confirmed in a number of clinical studies. PASI-75-measured efficacy is estimated to be about 47% in the 12th week and 59% in the 24th week of therapy; however, the first positive effects are usually visible between the 4th and 8th week of the treatment. The treatment should be discontinued if within 12 weeks there is no improvement equalling PASI-50. The risk of a rebound effect after the drug has been discontinued is slight; also, there are no contraindications to start a patient on etanercept again if it is clinically

nerkowej i neurologicznej tocznia rumieniowatego lub trombocytopenii [26].

Etanercept

Etanercept jest rekombinowanym białkiem fuzyjnym składającym się z dimerycznego rozpuszczalnego receptora 2 dla czynnika martwicy nowotworów (TNFR2/p75) i fragmentu Fc ludzkiego przeciwciała klasy IgG1. Skuteczność leku potwierdzono w wielu badaniach klinicznych. Skuteczność mierzona parametrem PASI-75 oceniana jest na ok. 47% w 12. tygodniu i 59% w 24. tygodniu terapii, choć pierwsze pozytywne

necessary. Not only does etanercept influence the course of the disease in a positive way, but it also exerts a positive influence on patients' quality of life.

Etanercept is approved to treat psoriasis in children above 4 years of age. The most common adverse reactions that occur during the treatment with etanercept include topical skin reaction at the places of injections, cough, headaches, and infections of the upper respiratory tract. In 6–18% of patients, anti-etanercept antibodies develop; however, their presence does not influence the efficacy of the therapy as a rule. Although the literature describes cases of leukaemia, spinocellular carcinomas, and colorectal carcinomas, the risk of developing a neoplastic disease in patients treated with etanercept is not higher than in patients who use placebo [26–28].

Adalimumab

Adalimumab is the first human monoclonal antibody directed against TNF- α . This protein binds to soluble and membrane-bound TNF- α , and thus blocks the interaction between TNF- α and p55 as well as p75 surface receptors. The basic clinical study regarding efficacy and safety of adalimumab treatment is REVEAL, in which it was demonstrated that in the 16th week of the treatment 71% of the patients showed improvements equalling PASI-75, whereas in the 48th week 83% of the patients showed improvements equalling PASI-75, 58% achieved PASI-90, and 32% reached PASI-100 [28]. The study showed a high safety profile, and the most common adverse reactions included infections of the upper respiratory tract and headaches. The percentage of serious adverse reactions was low, below 2%, and it was comparable with the placebo group. In the group of patients who received adalimumab for 100 weeks, mild infections were observed in 36% of the patients; however, not a single case of lymphoma or non-melanoma skin cancer development was observed [29]. Development of antibodies against adalimumab, which is a fully human antibody, occurs significantly less frequently than in cases of chimeric antibodies [26].

Drugs blocking interleukin 17

Currently, in Europe two monoclonal antibodies directly blocking IL-17 (ixekizumab and secukinumab) and a monoclonal antibody blocking the IL-17 receptor (brodalumab) are registered to treat psoriasis (table 14). The efficacy of drugs blocking IL-17 was confirmed in a number of multicentre clinical studies including a population of several thousand patients [30–32]. Efficacy of the therapy involving this group of drugs expressed by PASI-75 is about 80–90%. Furthermore, about 70% of the pa-

efekty widoczne są zazwyczaj między 4. a 8. tygodniem. Terapia powinna zostać przerwana, jeśli w ciągu 12 tygodni nie uzyska się poprawy PASI-50. Ryzyko wystąpienia *rebound effect* po odstawieniu leku jest niewielkie, nie ma też przeciwwskazań do kolejnego włączenia etanerceptu, gdy istnieje taka konieczność kliniczna. Etanercept, poza pozytywnym wpływem na przebieg choroby, oddziałuje korzystnie na jakość życia chorych.

Etanercept jest dopuszczony do leczenia łuszczycy u dzieci powyżej 4. roku życia. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi w trakcie leczenia etanerceptem są: miejscowe odczyny skórne w miejscu wstrzyknięcia, kaszel, bóle głowy oraz zakażenia górnych dróg oddechowych. U 6–18% pacjentów powstają przeciwciała skierowane przeciwko etanerceptowi, jednak ich obecność z reguły nie wpływa na skuteczność terapii. Pomimo opisywanych w piśmiennictwie przypadków białaczki, raków kolczystokomórkowych oraz raka jelita grubego, ryzyko rozwoju choroby nowotworowej u pacjentów leczonych etanerceptem nie przewyższa ryzyka stwierdzanego u chorych stosujących placebo [26–28].

Adalimumab

Adalimumab jest pierwszym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko TNF- α . Białko to przyłącza się zarówno do rozpuszczalnego, jak i związanego błonowego TNF- α , przez co blokuje interakcję między TNF- α a receptorami powierzchniowymi p55 i p75. Podstawowym badaniem klinicznym dotyczącym skuteczności i bezpieczeństwa leczenia adalimumabem jest badanie REVEAL, w którym w 16. tygodniu leczenia u 71% chorych osiągnięto poprawę PASI-75, natomiast w 48. tygodniu poprawę PASI-75 uzyskało 83%, PASI-90 58%, a PASI-100 32% badanych [28]. W badaniu stwierdzono wysoki profil bezpieczeństwa, a najczęstszymi działaniami niepożądanymi były zakażenia górnych dróg oddechowych i bóle głowy. Odsetek poważnych działań niepożądanych był niski, poniżej 2%, porównywalny z grupą przyjmującą placebo. Wśród chorych otrzymujących adalimumab przez 100 tygodni zakażenia o łagodnym przebiegu obserwowano u 36% leczonych, nie zarejestrowano natomiast żadnego przypadku chłoniaka lub niemelanocytowego nowotworu skóry [29]. Powstawanie przeciwciał przeciwko adalimumabowi, przeciwciała w pełni ludzkiemu, występuje istotnie rzadziej niż w przypadku przeciwciał chimericznych [26].

Leki blokujące interleukinę 17

Obecnie do leczenia łuszczycy w Europie zostały zarejestrowane dwa przeciwciała monoklonalne blokujące bezpośrednio IL-17 (iksekizumab i sekukinumab) i przeciwciała monoklonalne blokujące receptor dla IL-17 (brodalumab) (tab. 14). Skuteczność leków blokujących IL-17 potwierdzono w wielu wieloośrodkowych badaniach klinicznych obejmujących kilka tysięcy pacjentów

Table 14. Characteristics of biologics against interleukin 17

Characteristics	Anti-interleukin-17 drugs		
	Secukinumab	Ixekizumab	Brodalumab
Drug type	Recombinant human IgG1 monoclonal antibody against IL-17A	Recombinant humanized IgG4 monoclonal antibody against IL-17A	Recombinant human IgG2 monoclonal antibody that binds to IL-17A receptor
Indications for registration	Plaque psoriasis Psoriatic arthritis	Plaque psoriasis Psoriatic arthritis	Plaque psoriasis
Dosing in plaque psoriasis	300 mg in weeks 0, 1, 2 and 3, and then monthly maintenance doses starting from week 4	160 mg in week 0, then 80 mg in weeks 2, 4, 6, 8, 10 and 12, and then a maintenance dose of 80 mg administered once every 4 weeks	210 mg in weeks 0, 1 and 2, and then 210 mg every 2 weeks
Route of administration	Subcutaneous	Subcutaneous	Subcutaneous
Registered to be used in paediatric psoriasis	No	No	No

Tabela 14. Charakterystyka leków biologicznych blokujących interleukinę 17

Charakterystyka	Leki blokujące interleukinę 17		
	Sekukinumab	Ixekizumab	Brodalumab
Typ leku	Rekombinowane, ludzkie przeciwciała monoklonalne IgG1, skierowane przeciwko IL-17A	Rekombinowane, humanizowane przeciwciała monoklonalne IgG4 skierowane przeciwko IL-17A	Rekombinowane ludzkie przeciwciała monoklonalne klasy IgG2, które wiąże się z receptorem dla IL-17A
Wskazanie rejestracyjne	Łuszczyca plackowata Łuszczycowe zapalenie stawów	Łuszczyca plackowata Łuszczycowe zapalenie stawów	Łuszczyca plackowata
Dawkowanie w łuszczyce plackowatej	300 mg w tygodniu 0, 1., 2. i 3., a następnie comiesięczne dawki podtrzymujące, począwszy od 4. tygodnia	160 mg w tygodniu 0, następnie 80 mg w tygodniu 2., 4., 6., 8., 10. i 12., a następnie dawka podtrzymująca 80 mg podawana raz na 4 tygodnie	210 mg w tygodniu 0, 1. i 2., a następnie 210 mg co 2 tygodnie
Droga podania	Podskórnice	Podskórnice	Podskórnice
Dopuszczony do leczenia łuszczycy u dzieci	Nie	Nie	Nie

tients achieved an improvement equalling PASI-90. Currently, drugs blocking IL-17 are statistically the most effective therapeutic option. Also, these drugs are effective in treating psoriatic arthritis [33–35].

The safety profile of the group is greatly beneficial. Yet, during the therapy one may observe more frequent fungal infections, especially mild to moderate intensification of candidiasis of skin and mucosa, which result from the way these drugs work. In the vast majority of cases they could be treated with standard treatment and did not require the anti-psoriatic therapy to be stopped.

Moreover, apart from the above-listed contraindications for biological treatment, drugs blocking IL-17 should not be used in patients with active Crohn's disease and ulcerative colitis [18].

Drugs blocking the interleukin 12 and 23

Up to now this group of drugs included only ustekinumab, a fully human monoclonal antibody that binds to the p40 subunit of both IL-12 and IL-23. Ustekinumab is characterized by high effica-

[30–32]. Skuteczność terapii tą grupą leków wyrażona współczynnikiem PASI-75 wynosi ok. 80–90%. Ponadto ok. 70% chorych uzyskuje poprawę PASI-90. Obecnie leki blokujące IL-17 stanowią statystycznie najskuteczniejszą opcję terapeutyczną. Są one skuteczne także w terapii łuszczycowego zapalenia stawów [33–35].

Profil bezpieczeństwa tej grupy leków jest bardzo korzystny. W trakcie terapii można jednak obserwować nieco częściej występujące infekcje grzybicze, przede wszystkim łagodne i umiarkowanie nasilone kandydozy skóry i błon śluzowych, które wynikają z mechanizmu działania tej grupy leków. W większości poddawały się one standardowemu leczeniu i nie wymagały przerwania terapii przeciwłuszczycowej.

Leków blokujących IL-17, poza wymienionymi wcześniej przeciwwskazaniami do leczenia biologicznego, nie powinno się stosować u pacjentów z aktywną chorobą Leśniowskiego-Crohna i z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego [18].

Leki blokujące interleukiny 12 i 23

Dotychczas w tej grupie leków stosowany był jedynie ustekinumab, w pełni ludzkie przeciwciała mono-

Table 15. Characteristics of biological drugs against interleukin 23

Characteristics	Anti-interleukin-12/23 drugs		Anti-interleukin-23 drugs	
	Ustekinumab		Guselkumab	Tildrakizumab
Drug type	Human IgG1 monoclonal antibody against IL-12/23		Human IgG1λ monoclonal antibody against IL-23	Humanized IgG1κ monoclonal antibody against IL-23
Indications for registration	Plaque psoriasis; psoriatic arthritis		Psoriasis	Psoriasis*
Dosing in plaque psoriasis	45 mg (for patients < 100 kg) or 90 mg (for patients > 100 kg) in weeks 0 and 4, and then every 12 weeks		100 mg in weeks 0 and 4, and then every 8 weeks	100 mg in weeks 0 and 4, and then every 12 weeks
Route of administration	Subcutaneous		Subcutaneous	Subcutaneous
Registered to be used in paediatric psoriasis	For children and youths from the age of 12 (for children and youths < 60 kg: 0.75 mg/kg bw)		No	No

*FDA registration in the USA, possible pending EMA registration in the EU (30.06.2018).

Tabela 15. Charakterystyka leków biologicznych blokujących interleukinę 23

Charakterystyka	Leki blokujące interleukiny 12 i 23		Leki blokujące interleukinę 23	
	Ustekinumab		Guselkumab	Tildrakizumab
Typ leku	Ludzkie przeciwciała monoklonalne IgG1 przeciwko IL-12/23		Ludzkie przeciwciała monoklonalne IgG1λ przeciwko IL-23	Humanizowane przeciwciała monoklonalne IgG1κ przeciwko IL-23
Wskazanie rejestracyjne	Łuszczyca plackowata Łuszczycowe zapalenie stawów		Łuszczyca	Łuszczyca*
Dawkowanie w łuszczycy plackowatej	45 mg (dla pacjentów < 100 kg) lub 90 mg (dla pacjentów > 100 kg) w tygodniu 0 i 4., a następnie co 12 tygodni		100 mg w tygodniach 0 i 4., a następnie co 8 tygodni	100 mg w tygodniach 0, 4., a następnie co 12 tygodni
Droga podania	Podskórnice		Podskórnice	Podskórnice
Dopuszczony do leczenia łuszczycy u dzieci	U dzieci i młodzieży w wieku od 12 lat (u dzieci i młodzieży < 60 kg: 0,75 mg/kg m.c.)		Nie	Nie

*Rejestracja FDA w USA, ewentualna rejestracja EMA w Unii Europejskiej w toku (wg stanu na 30.06.2018).

cy in both plaque psoriasis and arthritic psoriasis [36, 37]. Similarly to other biologics used in psoriasis, therapy with ustekinumab is characterized by an extremely beneficial safety profile.

Drugs blocking IL-23 that are registered and recommended in other countries and which will probably come to Poland soon include guselkumab and tildrakizumab. Both guselkumab and tildrakizumab are characterized by high efficacy: PASI-75 after 12 weeks of therapy is achieved by > 70% of patients (table 15).

Combined treatment

All psoriatic patients who receive general treatment should simultaneously use topical drugs. Topical therapy contributes to faster clinical improvements, and leads to reduction in general drug doses, which is necessary to achieve a therapeutic effect, and by the same token, to limit the frequency of occurrence of adverse reactions.

In the case of classic general drugs, none of the combined therapies (except for Re-PUVA; see above) have formally been approved due to the lack of source literature data and significantly increased risk

klonalne, które wiąże się z podjednostką białkową p40 wspólną dla IL-12 i IL-23. Ustekinumab cechuje się dużą skutecznością zarówno w łuszczycy plackowatej, jak i łuszczycowym zapaleniu stawów [36, 37]. Podobnie jak w przypadku innych leków biologicznych stosowanych w łuszczycy terapia ustekinumabem ma bardzo korzystny profil bezpieczeństwa.

Rekomendowanymi lekami blokującymi IL-23 zarejestrowanymi w innych krajach, które prawdopodobnie w najbliższym czasie trafią do lecznictwa w Polsce, są guselkumab i tildrakizumab. Zarówno guselkumab, jak i tildrakizumab cechują się bardzo dużą skutecznością: PASI-75 po 12 tygodniach terapii uzyskuje ponad 70% chorych (tab. 15).

Leczenie skojarzone

Wszyscy chorzy na łuszczycę leczeni ogólnie powinni jednocześnie 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 także ogranicza częstość występowania działań niepożądanych.

of occurrence of adverse reactions. Yet, traditional general drugs may be combined with biologic therapies in order to improve the efficacy of the therapy, decrease the risk of immunogenicity, or to improve the long-term therapy results; however, in such cases, patients require closer monitoring due to higher potential risk of infectious complications.

Discontinuation of general treatment and re-initiation of therapy

If psoriatic lesions have subsided completely or almost completely, and accompanying good quality of life has persisted for a longer period of time, then in concert with the patient it may be considered to discontinue the systemic therapy with subsequent close monitoring of the patient. Until now standardized criteria for discontinuation and re-initiation of the treatment of psoriasis with general drugs have not been formulated. Yet, one view dominates: the general treatment may be re-initiated even with lower intensity of psoriasis (PASI ≥ 5 and/or DLQI ≥ 5), and in cases of fast relapse of the disease after the general treatment has been discontinued [38].

CONCLUSIONS

The guidelines were formulated to help Polish dermatologists and venereologists qualify patients with plaque psoriasis for treatment, and monitor safe administration of particular drugs. However, in every case it is a physician who should decide about diagnostic and therapeutic procedures after a detailed analysis of history, clinical presentation, and additional test results. Therapeutic solutions presented in this paper do not recommend a specific product or manufacturer.

Adam Reich and Jacek Szepietowski were equally involved in development of the recommendation.

W przypadku klasycznych leków ogólnych żadna terapia skojarzona (z wyjątkiem Re-PUVA – patrz wyżej) nie została formalnie zaaprobowana ze względu na brak danych z piśmiennictwa i potencjalnie znacząco zwiększone ryzyko działań niepożądanych. Tradycyjne leki ogólne mogą być natomiast łączone z leczeniem biologicznym w celu poprawy skuteczności, zmniejszenia ryzyka immunogenności lub poprawy długotrwałych wyników terapii, ale w takich przypadkach pacjenci wymagają ściślejszej kontroli z uwagi na potencjalnie większe ryzyko wystąpienia powikłań infekcyjnych.

Zaprzestanie leczenia ogólnego i ponowne rozpoczęcie terapii

Po uzyskaniu całkowitego lub niemal całkowitego ustąpienia zmian łuszcycowych, przy dobrej jakości życia trwającej przez dłuższy czas, w porozumieniu z chorym można rozważyć zaprzestanie terapii ogólnej z następczym ścisłym monitorowaniem pacjenta. Dotychczas nie opracowano ujednoczonych kryteriów odstawienia i ponownego rozpoczynania terapii łuszcycy lekami ogólnymi. Przeważa pogląd, że ponowne rozpoczęcie leczenia ogólnego można rozważyć już przy mniejszym nasileniu łuszcycy (PASI ≥ 5 i/lub DLQI ≥ 5), a także w przypadku szybkiego nawrotu choroby po odstawieniu leczenia ogólnego [38].

PODSUMOWANIE

Obecne wytyczne zostały opracowane w celu ułatwienia polskim dermatologom-wenerologom kwalifikacji pacjentów z łuszcycą zwykłą do leczenia oraz monitorowania bezpieczeństwa stosowania poszczególnych leków. W każdym jednak przypadku o postępowaniu diagnostycznym i terapeutycznym decyduje lekarz, po szczegółowej analizie wywiadu, obrazu klinicznego oraz wyników badań dodatkowych. Przedstawione w tym opracowaniu rozwiązania terapeutyczne nie stanowią rekomendacji żadnego konkretnego produktu lub producenta.

Adam Reich i Jacek Szepietowski uczestniczyli w równym stopniu w tworzeniu rekomendacji.

References Piśmiennictwo

1. 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.
2. Dawe R.S., Cameron H., Yule S., Man I., Wainwright N.J., Ibbotson S.H., et al.: A randomized controlled trial of narrowband ultraviolet B vs bath-psoralen plus ultraviolet A photochemotherapy for psoriasis. *Br J Dermatol* 2003, 148, 1194-1204.
3. 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.
4. Saurat J.H., Geiger J.M., Amblard P., Beani J.C., Boulanger A., Claudy A., et al.: Randomized double-blind multicenter study comparing acitretin-PUVA, etretinate-PUVA and placebo-PUVA in the treatment of severe psoriasis. *Dermatologica* 1988, 177, 218-224.

5. **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.
6. **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.
7. **Heydenael V.M., Spuls P.I., Opmeer B.C., de Borgie C.A., Reitsma J.B., Goldschmidt W.F., et al.:** Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2003, 349, 658-665.
8. **Schmitt J., Rosumeck S., Thomaschewski G., Sporbeck B., Haufe E., Nast A.:** Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2014, 170, 274-303.
9. **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, 729-334.
10. **Baran W., Batorycka-Baran A., Zychowska M., Bieniek A., Szepletowski J.C.:** Folate supplementation reduces the side effects of methotrexate therapy for psoriasis. *Expert Opin Drug Saf* 2014, 13, 1015-1021.
11. Equoral® - charakterystyka produktu leczniczego. Dostępne na: http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Equoral_kap_ela_25_50_100.pdf, ostatnia aktualizacja: 01.08.2012.
12. Cycloclad® - charakterystyka produktu leczniczego. Dostępne na: http://leki.urpl.gov.pl/files/27_Cycloclad_spc_100mg.pdf, ostatnia aktualizacja: luty 2012.
13. **Paul C.F., Ho V.C., McGeown C., Christophers E., Schmidtman B., Guillaume J.C., et al.:** Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine: a 5 y cohort study. *J Invest Dermatol* 2003, 120, 211-216.
14. **Nast A., Gisondi P., Ormerod A.D., Saiag P., Smith C., Spuls P.I., et al.:** European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris - Update 2015 - Short version - EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015, 29, 2277-2294.
15. **Menon K., Van Voorhees A.S., Bebo B.F. Jr, Gladman D.D., Hsu S., Kalb R.E., et al.:** Psoriasis in patients with HIV infection: from the medical board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2010, 62, 291-299.
16. **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.
17. Otezla® - charakterystyka produktu leczniczego. Dostępne na: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150115130395/anx_130395_pl.pdf, ostatnia aktualizacja: styczeń 2015.
18. **Nast A., Spuls P.I., van der Kraaij G., Gisondi P., Paul C., Ormerod A.D., et al.:** European S3-Guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris - Update Apremilast and Secukinumab - EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017, 31, 1951-1963.
19. **Schafer P.H., Chen P., Fang L., Wang A., Chopra R.:** The pharmacodynamic impact of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, on circulating levels of inflammatory biomarkers in patients with psoriatic arthritis: substudy results from a phase III, randomized, placebo-controlled trial (PALACE 1). *J Immunol Res* 2015, 2015, 906349.
20. **Schett G., Wollenhaupt J., Papp K., Joos R., Rodrigues J.F., Vessey A.R., et al.:** Oral apremilast in the treatment of active psoriatic arthritis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2012, 64, 3156-3167.
21. **Kavanaugh A., Mease P.J., Gomez-Reino J.J., Adebajo A.O., Wollenhaupt J., Gladman D.D., et al.:** Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. *Ann Rheum Dis* 2014, 73, 1020-1026.
22. **Paul C., Cather J., Gooderham M., Poulin Y., Mrowietz U., Ferrandiz C., et al.:** Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis over 52 weeks: a phase III, randomized controlled trial (ESTEEM 2). *Br J Dermatol* 2015, 173, 1387-1399.
23. Skilarence® - charakterystyka produktu leczniczego. Dostępne na: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170623138037/anx_138037_pl.pdf, ostatnia aktualizacja: 23.06.2017.
24. **Mrowietz U., Szepletowski J.C., Loewe R., van de Kerkhof P., Lamarca R., Ocker W.G., et al.:** Efficacy and safety of LAS41008 (dimethyl fumarate) in adults with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a randomized, double-blind, Fumaderm® - and placebo-controlled trial (BRIDGE). *Br J Dermatol* 2017, 176, 615-623.
25. **Menter A., Feldman S.R., Weinstein G.D., Papp K., Evans R., Guzzo C., et al.:** A randomized comparison of continuous vs intermittent infliximab maintenance regimen over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2007, 56, e1-15.
26. **Menter A., Gottlieb A., Feldman S.R., Van Voorhees A.S., Leonardi C.L., Gordon K.B., et al.:** Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol* 2008, 58, 826-850.
27. **Leonardi C.L., Powers J.L., Matheson R.T., Goffe B.S., Zitnik R., Wang A., et al.:** Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med* 2003, 349, 2014-2022.
28. **Papp K.A., Tying S., Lahfle M., Prinz J., Griffiths C.E., Nakanishi A.M., et al.:** A global phase III randomized trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol* 2005, 152, 1304-1312.
29. **Menter A., Tying S.K., Gordon K., Kimball A.B., Leonardi C.L., Langley R.G., et al.:** Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: a randomized controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol* 2007, 58, 106-115.
30. **Langley R.G., Elewski B.E., Lebwohl M., Reich K., Griffiths C.E., Papp K., et al.:** Secukinumab in plaque psoriasis: results of two phase 3 trials. *N Engl J Med* 2014, 371, 326-338.
31. **Gordon K.B., Blauvelt A., Papp K.A., Langley R.G., Luger T., Ohtsuki M., et al.:** Phase 3 trials of ixekizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2016, 375, 345-356.
32. **Lebwohl M., Strober B., Menter A., Gordon K., Weglowska J., Puig L., et al.:** Phase 3 studies comparing brodalumab with ustekinumab in psoriasis. *N Engl J Med* 2015, 373, 1318-1328.

33. **McInnes I.B., Mease P.J., Kirkham B., Kavanaugh A., Ritchlin C.T., Rahman P., et al.:** Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015, 386, 1137-1146.
34. **Nash P., Kirkham B., Okada M., Rahman P., Combe B., Burmester G.R., et al.:** Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial. *Lancet* 2017, 389, 2317-2327.
35. **Mease P.J., Genovese M.C., Greenwald M.W., Ritchlin C.T., Beaulieu A.D., Deodhar A., et al.:** Brodalumab, an anti-IL17RA monoclonal antibody, in psoriatic arthritis. *N Engl J Med* 2014, 370, 2295-2306.
36. **Leonardi C.L., Kimball A.B., Papp K.A., Yeilding N., Guzzo C., Wang Y., et al.:** Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet* 2008, 371, 1665-1674.
37. **Gottlieb A., Menter A., Mendelsohn A., Shen Y.K., Li S., Guzzo C., et al.:** Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet* 2009, 373, 633-640.
38. **Mrowietz U., de Jong E.M., Kragballe K., Langley R., Nast A., Puig L., et al.:** A consensus report on appropriate treatment optimization and transitioning in the management of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014, 28, 438-453.

Received: 6.06.2018

Accepted: 7.06.2018

Otrzymano: 6.06.2018 r.

Zaakceptowano: 7.06.2018 r.

How to cite this article

Reich A., Szepietowski J., Adamski Z., Chodorowska G., Kaszuba A., Krasowska D., Lesiak A., Maj J., Narbutt J., Osmola-Mańkowska A., Owczarczyk-Saczonek A., Owczarek W., Placek W., Rudnicka L.: Psoriasis. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. Part II: Moderate to severe psoriasis. *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2018, 105, 329-357. DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2018.77107>.