

Nowoczesne leczenie łuszczycy

Modern treatment of psoriasis

AUTOR

dr n. med. Magdalena Jałowska

Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań

e-mail: mjalowska@ump.edu.pl

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Zygmunt Adamski

STRESZCZENIE

Łuszczycyca jest przewlekłą, genetycznie uwarunkowaną chorobą zapalną skóry, dotyczącą ok. 1–3% ogólnej populacji. U ok. 70–80% pacjentów wykwity skórne mają niewielkie nasilenie (łagodna postać łuszczycy) i wymagają jedynie stosowania leków miejscowych, u pozostałych osób (umiarkowana i ciężka postać łuszczycy) konieczne jest wdrożenie fototerapii czy leczenia ogólnego. Do nowych leków stosowanych na polskim rynku w leczeniu łuszczycy zalicza się aprenilast, kwas fumarynowy oraz nową grupę leków biologicznych działających na interleukinę 17 (IL-17). Interleukina 17 jest naturalnie występującą cytokiną uczestniczącą w odpowiedziach zapalnych i immunologicznych, odgrywającą kluczową rolę w patogenezie łuszczycy plackowatej oraz łuszczycowego zapalenia stawów.

ABSTRACT

Psoriasis is a chronic, genetically determined inflammatory skin disease affecting about 1–3% of the general population. In about 70–80% of patients have mild skin lesions (mild type of psoriasis) and require local treatment, in other people (with moderate and severe psoriasis) it is necessary to include phototherapy or general treatment. The new therapy used on the Polish market in the treatment of psoriasis includes aprenilast, fumaric acid and a new group of biological medicine acting on IL-17. IL-17A is a naturally occurring cytokine involved in inflammatory and immune responses that play a key role in the pathogenesis of plaque psoriasis and psoriatic arthritis.

SŁOWA KLUCZOWE:

- łuszczycyca,
- leczenie,
- leki biologiczne

KEYWORDS:

- psoriasis,
- treatment,
- biologic medications

Luszczyca jest przewlekłą, genetycznie uwarunkowaną chorobą zapalną skóry, dotyczącą ok. 1–3% ogólnej populacji [1]. U ok. 70–80% pacjentów zmiany skórne mają niewielkie nasilenie i wymagają jedynie stosowania leków miejscowych, u pozostałych pacjentów konieczne jest włączenie fototerapii czy leczenia ogólnego [1]. Szacuje się, że u ok. 5–30% pacjentów z łuszczycą rozpoznaje się łuszczycowe zapalenie stawów. Rozpoznanie łuszczycy w typowych przypadkach opiera się na ocenie morfologii wykwitów skórnych oraz charakterystycznego umiejscowienia zmian (skóra owłosiona głowy, łokci i kolan, okolica krzyżowo-łędźwiowa, paznokcie). W przypadkach wątpliwych wskazane jest pobranie wycinka skóry do badania histopatologicznego. Pomocne bywa również badanie wykwitów skórnych za pomocą dermoskopu, w którym uwidocznici można naczynia kłębuszkowate czy naczynia krwionośne w formie kropek. Wykazano, że łuszczyca istotnie obniża jakość życia, ograniczając zarówno sprawność fizyczną i funkcjonowanie psychiczne, jak również stanowi jeden z czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych.

Za łuszczycę łagodną uznaje się przypadki, w których zmiany skórne nie zajmują więcej niż 10% całkowitej powierzchni ciała (*body surface area* – BSA < 10%), ich nasilenie określone wskaźnikiem PASI (*psoriasis activity and severity index*) nie przekracza 10 punktów, a negatywny wpływ choroby na jakość życia pacjentów jest co najwyżej umiarkowany [jakość życia oceniona wskaźnikiem DLQI (*dermatology life quality index*) < 10 pkt. [1]. Wszystkie inne przypadki łuszczycy pospolitej, w których BSA ≥ 10% lub PASI ≥ 10 pkt, lub DLQI ≥ 10 pkt, należy traktować jako łuszczycę o przynajmniej umiarkowanym nasileniu. Łuszczyca umiarkowana i o ciężkim nasileniu wymaga wdrożenia fototerapii lub leczenia ogólnego. W szczególnych sytuacjach klinicznych można wdrożyć leczenie ogólne, nawet jeśli pacjent nie spełnia kryterium łuszczycy umiarkowanej do ciężkiej.

Takie leczenie można zalecić w przypadku znacznego zajęcia przez chorobę widocznych okolic ciała, bardzo nasilonych wykwitów łuszczycowych na skórze owłosionej głowy, wykwitów skórnych zlokalizowanych w okolicy narządów płciowych, istotnego zajęcia rąk i/lub stóp lub też niemożności wykonywania pracy zawodowej z powodu zmian łuszczycowych [1].

W klasycznym ogólnym leczeniu łuszczycy wykorzystuje się metotrekast (w formie tabletek lub iniekcji podskórnych), cyklosporynę (tabl.) i acitretynę (tabl.). Do nowych leków stosowanych na polskim rynku w leczeniu łuszczycy zalicza się apremilast, kwas fumarynowy oraz leki biologiczne.

Ester dimetylowy kwasu fumarowego już od dawna był wykorzystywany w leczeniu łuszczycy w niektórych krajach europejskich. Pierwsze doniesienia o korzystnym wpływie estrów kwasu fumarowego w leczeniu łuszczycy sięgają roku 1959. 23 czerwca 2017 r. Komisja Europejska wydała pozwolenie na dopuszczenie do obrotu nowego produktu leczniczego zawierającego fumaran dimetylu (DMF) do stosowania w leczeniu umiarkowanych oraz ciężkich przypadków przewlekłej łuszczycy plackowatej u dorosłych wymagających farmakoterapii ogólnoustrojowej, w związku z czym lek stał się dostępny również w Polsce.

Apremilast

Apremilast jest doustnym, małącząsteczkowym inhibitorem fosfodiesterazy 4 (*phosphodiesterase-4* – PDE-4). Lek ten działa wewnątrz komórki, modulując sieć mediatorów pro- i przeciwzapalnych, m.in. TNF (*tumor necrosis factor*), IL-12 i IL-23 [2]. Jest wskazany jako terapia drugiego rzutu w leczeniu przewlekłej łuszczycy zwykłej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie ogólne lub występuje nietolerancja lub przeciwwskazania do leczenia metotrekstem, cyklosporyną A czy acitretyną. Zalecana dawka apremilastu to 30 mg doustnie 2 razy na dobę. Terapię rozpoczyna się od dawki 2 × 10 mg na dobę, zwiększając ją codziennie o 10 mg do dawki docelowej. U osób z ciężką niewydolnością nerek dawka wynosi 30 mg jeden raz na dobę. Do najczęstszych działań niepożądanych należy: biegunka, nudności i spadek masy ciała, ból głowy, infekcje górnych dróg oddechowych [5]. Biegunka pojawia się najczęściej po 2 tygodniach od wdrożenia leczenia i ustępuje samoistnie po 4 tygodniach bez konieczności modyfikacji dawki czy zakończenia leczenia [5]. Pacjenci kwalifikowani do leczenia apremilastem powinni mieć wykonane podstawowe badania laboratoryjne (morfologia krwi obwodowej,

stężenie kreatyniny w surowicy, oznaczenie aktywności enzymów wątrobowych, quantiferon). W trakcie terapii nie ma potrzeby rutynowego wykonywania badań kontrolnych. Do przeciwwskazań do stosowania leku zalicza się: ciążę i okres karmienia piersią, nadwrażliwość na lek lub substancje pomocnicze, ciężką ostrą infekcję oraz wrodzone zespoły nietolerancji galaktozy [1].

Kwas fumarowy

Ester dimetylowy kwasu fumarowego już od dawna był wykorzystywany w leczeniu łuszczycy w niektórych krajach europejskich. Pierwsze doniesienia o korzystnym wpływie estrów kwasu fumarowego w leczeniu łuszczycy sięgają roku 1959. 23 czerwca 2017 r. Komisja Europejska wydała pozwolenie na dopuszczenie do obrotu nowego produktu leczniczego zawierającego fumaran dimetylu (DMF) do stosowania w leczeniu umiarkowanych oraz ciężkich przypadków przewlekłej łuszczycy plackowatej u dorosłych wymagających farmakoterapii ogólnoustrojowej, w związku z czym lek stał się dostępny również w Polsce. Ester dimetylowy kwasu fumarowego jest prolekiem, który po doustnym podaniu szybko przekształca się do monometylofumaranu. Pełny mechanizm działania estrów kwasu fumarowego w łuszczycy nie jest do końca poznany, lek działa przeciwzapalnie i immunomodulująco [2]. Ze względu na często występujące dolegliwości żołądkowo-jelitowe, w szczególności na początku leczenia, zaleca się rozpoczęcie terapii od dawki 30 mg/dobę z następczym powolnym zwiększaniem do dawki skutecznie kontrolującej przebieg choroby. Maksymalna dawka estru dimetylowego kwasu fumarowego w leczeniu łuszczycy wynosi 720 mg/dobę. Do najczęstszych działań niepożądanych tego leku należą nudności i biegunka, zaczerwienienie twarzy oraz leukopenia i limfopenia, dlatego nie należy rozpoczynać terapii w przypadku stwierdzenia leukopenii poniżej $3,0 \times 10^9/l$ lub limfopenii poniżej $1,0 \times 10^9/l$ [2]. Kwas fumarowy stosować można w połączeniu z metotreksatem lub fototerapią [6].

Leki biologiczne

W ostatnich latach leki biologiczne zrewolucjonizowały terapię bardzo wielu chorób zapalnych mediowanych immunologicznie. Leki biologiczne ze względu na celowane działanie na wybrany etap reakcji immunologicznej wykazują bardziej selektywny i skuteczny wpływ terapeutyczny niż klasyczne leki przeciwłuszczycowe. Po inhibitorach czynnika martwicy guza TNF-alfa (adalimumab, infliksymab, etanercept, golimumab, certolizumab), IL-12 i IL-23 (ustekinumab), interleukiny IL-23 (guselkumab, tildrakizumab) nowa grupa leków – antagoniści IL-17

okazała się w ostatnich latach skuteczną i bezpieczną opcją leczenia umiarkowanych i ciężkich postaci łuszczycy [4]. Obecnie do leczenia łuszczycy w Polsce zarejestrowane są dwa leki biologiczne będące przeciwciałami monoklonalnymi blokującymi bezpośrednio IL-17 (iksekizumab i sekukinumab) oraz brodalumab – przeciwciało monoklonalne blokujące receptor dla IL-17. W przypadku leku brodalumab w ostatnim czasie pojawiły się doniesienia na temat depresji i prób samobójczych wśród osób poddanych terapii tym lekiem. Do leczenia biologicznego kwalifikowani są pacjenci, u których rozpoznano łuszczycę o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Jednak zgodnie z wytycznymi NZF leczenie takie stosuje się zazwyczaj u pacjentów, u których stwierdzono nieskuteczność dwóch metod klasycznej ogólnej terapii przeciwłuszczycowej (metotreksat, cyklosporyna, acytretyna, PUVA-terapia) lub u tych pacjentów, którzy mają przeciwwskazania do takiego leczenia, lub u których po takiej terapii wystąpiły objawy niepożądane uniemożliwiające jej kontynuowanie. Jeżeli pacjent leczony był klasyczną terapią systemową w rejonie podczas kwalifikacji do leczenia biologicznego, musi dostarczyć dokładną dokumentację prowadzonej terapii od leczącego dermatologa. Leków biologicznych nie mogą stosować pacjentki w ciąży i karmiące piersią. Podczas terapii obowiązuje zakaz szczepienia żywymi szczepionkami. Przeciwwskazaniami do terapii lekami biologicznymi są: poważne czynne infekcje, zwłaszcza gruźlica, złośliwe choroby nowotworowe (obecne lub w ciągu ostatnich 5 lat od zakończenia leczenia), czynne wirusowe zapalenie wątroby typu B, choroby limfoproliferacyjne i demielinizacyjne [1]. Względny przeciwwskazaniem są: niewydolność krążenia NYHA III-IV, nosicielstwo wirusa WZW B (leczenie można rozpocząć pod warunkiem zgody hepatologa i wdrożenia chemioprophylaktyki), WZW C (konieczne wdrożenie chemioprophylaktyki), gruźlica utajona (konieczna chemioprophylaktyka), zakażenie wirusem HIV, poważne choroby wątroby i dróg żółciowych, autoimmunologiczne choroby tkanki łącznej, w szczególności toczeń układowy, obecność ANA w mianie większym lub równym 160 [1].

Sekukinumab to ludzkie monoklonalne przeciwciało należące do klasy IgG/k wiążące się z interleukiną IL-17, znajdującą się na różnych typach komórek, w tym na keratynocytach. Interleukina 17A jest naturalnie występującą cytokiną uczestniczącą w odpowiedziach zapalnych i immunologicznych, odgrywającą kluczową rolę w patogenezie łuszczycy plackowatej oraz łuszczycowego zapalenia stawów. Lek jest zarejestrowany do leczenia łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim u dorosłych, którzy spełniają

kryteria rozpoczęcia leczenia ogólnego. Lek podaje się w iniekcjach podskórnych w dawce 300 mg w 2 wstrzyknięciach po 150 mg. W miarę możliwości należy unikać podawania leku we fragmenty skóry objęte łuszczycą. W łuszczycy plackowatej podaje się 300 mg w 0., 1., 2., 3. i 4. tygodniu, a następnie 300 mg co 1 miesiąc. Odpowiedź kliniczna występuje zwykle w ciągu 16 tygodni leczenia. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedzi do 16. tygodnia. Niektórzy pacjenci, u których wystąpiła częściowa odpowiedź na początku leczenia, mogą później wykazywać poprawę w miarę kontynuowania leczenia > 16 tygodni. Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania u osób w podeszłym wieku [3]. Leków blokujących IL-17 nie powinno się stosować u pacjentów z aktywną chorobą Leśniowskiego-Crohna i z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Leki blokujące IL-17 i IL-23 cechują się większą skutecznością działania niż inhibitory TNF-alfa [7]. W badaniach wykazano również, że ustekinumab wykazuje szybszy początek działania niż inhibitory TNF-alfa [7]. ■

PIŚMIENNICTWO

1. Reich A., Szepietowski J., Adamski Z. i wsp. Łuszczycyca. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część I: Łuszczycyca łagodna. *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2018; 105: 225–243.
2. Reich A., Szepietowski J., Adamski Z. i wsp. Łuszczycyca. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część II: Łuszczycyca umiarkowana do ciężkiej. *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2018; 105: 329–357.
3. https://www.mp.pl/pacjent/leki/leki/doctor_subst.html?id=5360 (dostęp z dnia: 4.02.2019).
4. Adamczyk M. FDA zaaprobowała brodalumab w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej łuszczycy. *Dermatologia Praktyczna*, <https://www.dermatologia-praktyczna.pl/a3642/FDA-zaaprobowała-brodalumab-w-leczeniu-umiarkowanej-i-ciężkiej-łuszczycy.html> (dostęp z dnia: 4.02.2019).
5. Mallic B. i wsp. Apremilast induced chronic diarrhea and malnutrition. *Drug Discov Ther* 2018; 12 (6): 379–380.
6. Dickel H., Bruckner T., Altmeyer P. Long-term real-life safety profile and effectiveness of fumaric acid esters in psoriasis patients: a single-centre, retrospective, observational study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018; 32 (10): 1710–1727.
7. Papp K.A., Lebwohl M.G. Onset of action of biologics in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Drugs Dermatol*. 2017; 17 (30): 247–25.

REKLAMA

©Forum Położnictwa i Ginekologii



REDAKTOR NACZELNA
prof. dr hab. n. med.
Violetta Skrzypulec-Plinta



REDAKTOR NAUKOWA
prof. dr hab. n. med.
Agnieszka Droszdzol-Cop

Od ponad
7. lat wspieramy
w codziennej pracy
ginekologów
i położników



www.forumginekologii.pl