

Zastosowanie leków biologicznych w leczeniu łuszczycy paznokci

The use of biological agents in the treatment of psoriasis

Agnieszka Gerkowicz, Grażyna Chodorowska, Jakub Chodorowski

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Dermatologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, kierownik Katedry i Kliniki: dr hab. n. med. Grażyna Chodorowska, prof. UM

Post Dermatol Alergol 2008; XXV, 6: 283–288

Streszczenie

Zmiany paznokciowe często towarzyszą objawom skórny u chorych na łuszczycę. Obserwuje się je u 10–50% osób z łuszczycą zwykłą. Łuszczycy paznokci jest bardzo oporna na leczenie, dlatego stanowi istotny problem ze względów terapeutycznych i psychologicznych. Z tego powodu stale poszukuje się alternatywnych metod leczenia pacjentów, u których konwencjonalne metody miejscowe i ogólne nie powodują poprawy stanu klinicznego chorobowo zmienionych płytek paznokciowych. Ostatnio pojawiły się prace dotyczące możliwości wykorzystania nowych immunomodulacyjnych leków biologicznych w terapii łuszczycy paznokci. Dotychczasowe wyniki badań potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo leczenia przy zastosowaniu infliksymabu i alefaceptu. Nadal prowadzone są badania oceniające korzyści terapeutyczne wynikające z zastosowania w leczeniu łuszczycy paznokci etanerceptu, efalizumabu i adalimumabu. W niniejszej pracy przedstawiono przegląd piśmiennictwa dotyczący skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tych nowoczesnych preparatów w leczeniu łuszczycy paznokci.

Słowa kluczowe: łuszczycy paznokci, terapia biologiczna, leczenie.

Abstract

Nail involvement occurs in 10-50% of patients with psoriasis vulgaris. Nail psoriasis tends to be refractory to the treatment, and becomes an important issue due to the psychological and therapeutic problems. Therefore research is done to find alternative therapeutic methods for patients who did not achieve any improvement after conventional therapies (both local and systemic). Recently there have been a few publications that announced the possibilities of using new immunomodulating drugs in the treatment of nail psoriasis. Recent studies have proved the efficacy and safety of infliximab and alefacept as therapeutic agents for nail psoriasis. The clinical trials which evaluate the therapeutic benefits of using etanercept, efalizumab and adalimumab in the treatment of nail psoriasis are still ongoing. This article is a review of literature regarding the efficacy and safety of these modern biological agents in the treatment of nail psoriasis.

Key words: nail psoriasis, biological therapy, treatment.

Wstęp

Łuszczycy należy do najczęstszych chorób skóry, dotyka bowiem ok. 2–3% populacji w Europie i Stanach Zjednoczonych [1, 2].

Podczas gdy objawy skórne łuszczycy są charakterystyczne, zmiany paznokciowe pozostają często pomijanym objawem w trakcie badania pacjenta [3]. Rodzaj wykwitów łuszczycowych w obrębie płytki paznokciowej

zależy od miejsca lokalizacji procesu chorobowego. Zaburzenia dotyczące macierzy paznokcia mogą przyjmować postać: punkcikowatego wgłobienia w płytce paznokciowej określanego jako objaw napałka, pogrubienia płytki, podłużnego pobrudzenia paznokci z ich rozwarstwieniem, linii Beau, czyli poprzecznego liniowego zagłębienia płytki paznokciowej, oraz bielactwa paznokci (leukonychia). Zajęcie łożyska paznokcia powoduje natomiast powstanie pod płytką paznokciową: grudek

Adres do korespondencji: lek. med. Agnieszka Gerkowicz, Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Dermatologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, ul. Radziwiłłowska 13, 20-080 Lublin, tel. +48 81 534 96 58, faks +48 81 532 36 47, e-mail: agerkowicz@wp.pl

łuszczycowych tworzących tzw. plamy olejowe, hiperkeratozy pod paznokciowej objawiającej się uniesieniem wolnego brzegu płytki przez gromadzące się masy rogowe. Dalszy rozwój procesu łuszczycowego prowadzi do oddzielania się płytki paznokciowej od łożyska (onycholizy) oraz wybroczyn pod paznokciowych w postaci czerwonych lub brązowych smug przypominających obraz jak po wbiściu drzazgi [3]. U wielu pacjentów proces chorobowy dotyczy zarówno macierzy, jak i łożyska paznokcia, co powoduje powstanie kruchych i dystroficznych płytek [4].

Częstość występowania zmian paznokciowych w łuszczycy pospolitej jest różnie oceniana przez wielu autorów i waha się w przedziale 10–50% [4–6]. Niektórzy badacze podają jeszcze większe wartości. W badaniu przeprowadzonym przez Salomon i wsp. stwierdzono zmiany nawet u 78,3% pacjentów hospitalizowanych z powodu łuszczycy [7]. Często obserwuje się zajęcie płytek paznokciowych u osób z rozpoznaną łuszczycą stawową. Odnotowano, że ok. 53–86% tych chorych ma zmiany paznokciowe o różnym nasileniu [8–12]. Od kilkunastu lat wiadomo, że łuszczycza paznokci wywiera także niekorzystny wpływ na stan psychiczny chorego. Dla ponad 90% pacjentów stanowi ona defekt kosmetyczny, w przypadku 58% chorych utrudnia wykonywanie pracy zawodowej i czynności dnia codziennego, natomiast 52% badanych opisuje te zmiany jako bolesne [13].

Z tego powodu coraz większe zainteresowanie budzi skuteczne leczenie łuszczycy paznokci. Opisane w piśmiennictwie dotychczasowe metody terapeutyczne są uciążliwe i zapewniają tylko krótkotrwałą remisję. Łuszczycza paznokci jest w znacznym stopniu oporna na leczenie, dlatego nie ma dotychczas jednego sposobu postępowania, który byłby wystarczająco skuteczny dla większości pacjentów. Wybór metody terapeutycznej zależy od nasilenia objawów klinicznych, motywacji pacjenta oraz akceptacji przez niego czasu terapii potrzebnego do uzyskania poprawy, a także uwzględnienia kosztów takiego leczenia [3].

Obecnie uważa się, że najważniejszą rolę patogenną w łuszczycy odgrywają procesy immunologiczne, w których aktywacja limfocytów T stanowi główne zdarzenie [14–16]. Opierając się na osiągnięciach z ostatnich lat dotyczących rozumienia patofizjologii łuszczycy, stale poszukuje się nowych preparatów leczniczych, które mogłyby oddziaływać skutecznie przeciwko patogennym limfocytom T i wywoływanym przez nie dalszym reakcjom. W ten sposób stworzona została nowa grupa leków – leki biologiczne – będących białkami uzyskiwanymi za pomocą metod inżynierii genetycznej. W skład tych nowoczesnych preparatów wchodzi: rekombinowane ludzkie cytokiny, przeciwciała monoklonalne i białka fuzyjne. Ich działanie opiera się na jednym z 4 mechanizmów:

- 1) zmniejszenia liczby patogennych limfocytów T,
- 2) zahamowania aktywacji i migracji limfocytów T,
- 3) odwrócenia zaburzonej równowagi Th1/Th2,
- 4) blokowania działania cytokin prozapalnych [17].

Według wytycznych Brytyjskiego Towarzystwa Dermatologicznego obecnie wyróżnia się dwie grupy leków biologicznych znajdujących zastosowanie w terapii łuszczycy:

- 1) leki hamujące czynnik martwicy nowotworów α (ang. *tumour necrosis factor α* – TNF- α) (infliksymb, etanercept, adalimumab),
- 2) leki blokujące interakcję limfocytów T z komórkami prezentującymi antygen (efalizumab, alefacept) [18].

Alefacept

Alefacept jest ludzkim białkiem fuzyjnym zbudowanym z cząsteczki adhezyjnej LFA-3 oraz immunoglobuliny IgG1. Ta rekombinowana proteina łączy się z cząstką CD2 zlokalizowaną na komórkach T pamięci, przez co uniemożliwia kostymulacyjną interakcję między cząstką LFA-3 znajdującą się na powierzchni komórki prezentującej antygen a cząsteczką CD2. W wyniku tej blokady zahamowana zostaje aktywacja i proliferacja limfocytów T, jak również uwalnianie cytokin, co powoduje zmniejszenie reakcji zapalnej. Alefacept ma ponadto zdolność pobudzenia receptora Fc γ RIII IgG zlokalizowanego na makrofagach i komórkach NK, co prowadzi do apoptozy aktywowanych komórek T pamięci. Ze względu na większą ekspresję cząstki CD2 na pobudzonych niż na naiwnych limfocytach T alefacept, wiążąc się preferencyjnie z molekułą CD2, powoduje redukcję aktywowanych limfocytów T. Jednocześnie nie wpływa na naiwne komórki T, które odgrywają ważną rolę w obronie immunologicznej przed patogenami [19–21].

W pierwszym opisanym badaniu przeprowadzonym przez Cassety i wsp. wzięto udział 6 pacjentów [22]. Nasilenie zmian paznokciowych, oceniane wg wskaźnika NAPSI (*Nail Psoriasis Severity Index*), przed rozpoczęciem badania u 5 z 6 badanych było relatywnie niewielkie i wynosiło mniej niż 13 pkt, a tylko u jednego z chorych NAPSI przewyższało 15 pkt. Badanie obejmowało dwa etapy, każdy po 12 tyg. W pierwszym etapie pacjenci otrzymywali alefacept w dawce 15 mg *i.m.* co tydzień. W drugim obserwowano uzyskane wyniki leczenia u wszystkich badanych. Podstawowym parametrem oceniającym efekty leczenia była redukcja wskaźnika NAPSI o 30% mierzono 6 tyg. po ostatnim podaniu leku. Tylko u 3 badanych zaobserwowano poprawę, natomiast u 2 osób zmiany się zaostrzyły. U 1 pacjenta, mimo prawie całkowitego ustąpienia blaszek łuszczycowych na skórze, zmiany paznokciowe o charakterze naporstkowania nie cofnęły się [22].

W innym badaniu uczestniczyło 8 pacjentów, których podzielono na dwie grupy [23]. Do pierwszej zakwalifikowano 5 pacjentów z NAPSI >15 pkt, a do drugiej grupy 3 z NAPSI <15 pkt. Wszyscy otrzymywali alefacept w dawce 15 mg *i.m.* raz na tydzień przez 12 tyg. Redukcję wskaźnika NAPSI o co najmniej 25% uznano za znaczącą odpowiedź na leczenie. Po 12 tyg. w grupie pierwszej

u 2 pacjentów stwierdzono poprawę, u 2 badanych nie zaobserwowano żadnej różnicy w porównaniu ze stanem wyjściowym, natomiast u 1 odnotowano pogorszenie zmian paznokciowych. W drugiej grupie u 1 badanego zaobserwowano poprawę, u 1 pogorszenie zmian, a u pozostałych nie stwierdzono wpływu leczenia na płytki paznokciowe. Dodatkowo u wszystkich pacjentów, oprócz jednego, odnotowano redukcję wskaźnika PASI (*Psoriasis Area Severity Index*), żaden jednak nie osiągnął PASI 75 [23].

W opisanych badaniach nie stwierdzono działań niepożądanych. Według danych z piśmiennictwa leczenie alefaceptem podawanym zarówno domięśniowo, jak i dożylnie, było dobrze tolerowane. Najczęstsze spotykane do tychczas działania niepożądane to: bóle głowy, zapalenie gardła, nieżyt nosa, świąd, dreszcze, objawy grypowe, infekcje oraz osłabienie. Dodatkowo u pacjentów otrzymujących lek domięśniowo obserwowano: świąd, ból i stan zapalny w miejscu podania. Podczas kuracji nie odnotowano hepatotoksyczności, infekcji oportunistycznych oraz chorób nowotworowych [24, 25].

Infliksymab

Infliksymab jest monoklonalnym, chimerycznym mysio-ludzkim przeciwciałem klasy IgG1 skierowanym przeciw TNF- α . Lek ten wiąże z dużym powinowactwem cząsteczki TNF- α zarówno rozpuszczalne w osoczu, jak i związane z tkankami, neutralizując tym samym jego aktywność, co prowadzi do zahamowania stanu zapalnego. Biorąc pod uwagę rolę TNF- α jako kluczowej cytokiny prozapalnej w patogenezie łuszczycy, wprowadzono infliksymab do leczenia dermatologicznego [26, 27]. Oprócz łuszczycy lek ten zarejestrowano w terapii choroby Leśniowskiego-Crohna, reumatoidalnego zapalenia stawów oraz zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa [28].

Wpływ infliksymabu na leczenie łuszczycy paznokci oceniano w trakcie trzeciej fazy wieloośrodkowego badania klinicznego z podwójnie ślepą próbą i grupą otrzymującą placebo [29]. Do badania zakwalifikowano 378 osób z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą, trwającą przynajmniej 6 mies. i wskaźnikiem PASI wynoszącym co najmniej 12 pkt. Wśród pacjentów biorących udział w badaniu 302 (82%) miało jednocześnie łuszczycę paznokci. Chorych przydzielono do dwóch grup – pierwsza otrzymywała infliksymab w dawce 5 mg/kg m.c. i.v. w 24., 26. i 30. tyg., a w dalszym etapie leczenia w odstępach 8-tygodniowych do 46. tyg. U każdego pacjenta przystępującego do badania wybrano jeden paznokieć z najbardziej nasilonymi zmianami łuszczycowymi, które oceniano wg wskaźnika NAPSI, przyznając 0–8 pkt. Średnia wartość NAPSI (NAPSI_m) była podobna w obu grupach (w 1. – 4,6 pkt i 2. – 4,3 pkt). Skuteczność terapii oceniano za pomocą wskaźnika NAPSI w 10., 24., 38. i 50. tyg. W 10. tyg. w grupie 1. zaobserwowano znaczącą redukcję NAPSI_m o 26% w stosunku do wartości wyjściowej. Do 24. tyg. następowała dalsza systematyczna poprawa w nasileniu

zmian paznokciowych, NAPSI_m zmniejszyło się o 56,3%. Wynik ten utrzymał się do 50. tyg. W grupie otrzymujących placebo odnotowano pogorszenie zmian paznokciowych ocenianych wg NAPSI_m w 10. i 24. tyg. (odpowiednio 5,9 i 3,2 pkt). Zauważono również, że ustępowanie zmian paznokciowych następowało później niż zmian skórnych. W czasie badania infliksymab był dobrze tolerowany. Obserwowano jednak także działania uboczne, wśród nich: infekcje górnych dróg oddechowych, bóle głowy, zmęczenie, zwiększenie wartości enzymów wątrobowych, świąd, bóle stawów, nieżyt nosa, zapalenie gardła, zakażenie wirusem *Herpes simplex*, zapalenie zatok, miejscowe reakcje po podaniu leku. Zaobserwowano ponadto pojedyncze przypadki raka podstawnomórkowego, kolczystokomórkowego oraz bowenoidalnego rogowacenia słonecznego. W 24. tyg. leczenia u 2 pacjentów pojawiły się objawy toczniopodobne. Nie odnotowano natomiast zaburzeń demielinizacyjnych, infekcji oportunistycznych, gruźlicy, zaburzeń hematologicznych oraz nowych przypadków niewydolności serca [29].

Podobne dobre wyniki obserwowano podczas leczenia infliksymabem zmian paznokciowych opornych na dotychczasowe terapie, u 25 pacjentów w wieku 23–69 lat z łuszczycą zwykłą i zmianami stawowymi [30]. Przed leczeniem stwierdzono u badanych znacznie nasiloną onychodystrofię ocenioną wskaźnikiem NAPSI >14 pkt. Osoby biorące udział w badaniu podzielono na dwie grupy. Do pierwszej grupy zakwalifikowano 9 osób z łuszczycą pospolitą i średnią wartością NAPSI (NAPSI_m) 28,3 pkt. W drugiej grupie znalazło się 16 osób, u których dominowały dolegliwości stawowe, NAPSI_m – 33,3 pkt. Wszyscy badani otrzymywali infliksymab w dawce 5 mg/kg i.v. w 0., 2., 6., 14. i 22. tyg. Skuteczność terapii była oceniana na podstawie średniej wartości wskaźnika NAPSI w 2., 6., 14., 16. i 22. tyg. Początek poprawy zaobserwowano w obu grupach w 6. tyg., natomiast wskaźnik NAPSI 50 uzyskano w 14. tyg. w przypadku wszystkich badanych. Całkowite ustąpienie zmian paznokciowych stwierdzono u wszystkich pacjentów do 22. tyg. leczenia NAPSI – 0 pkt. Podczas 12-tygodniowej obserwacji po zakończeniu badania nie odnotowano nawrotu zmian paznokciowych. Nie opisano jednocześnie żadnych objawów niepożądanych podczas prowadzenia terapii infliksymabem i kontroli po leczeniu [30].

Etanercept

Etanercept jest ludzkim białkiem fuzyjnym, złożonym z domeny receptora 2 ludzkiego TNF- α przyłączonej do zewnątrzkomórkowego fragmentu Fc ludzkiej IgG1. Mechanizm działania tego leku polega na uniemożliwieniu łączenia się TNF- α z jego powierzchniowym receptorem. Etanercept wykazuje 50–1000 razy większe powinowactwo do czynnika martwicy nowotworów niż monomeryczna forma jego powierzchniowego receptora. W wyniku połączenia tego leku z TNF- α dochodzi do inaktywacji tej

cytokiny prozapalnej i zmniejszenia stanu zapalnego, co ma istotne znaczenie w leczeniu łuszczycy. W odróżnieniu od infliksymabu etanercept nie powoduje lizy komórek zależnej od dopełniacza [21, 31]. Wykazano również, że lek ten ma zdolność indukcji zjawiska apoptozy w komórkach dendrytycznych naskórka [32]. Obecnie etanercept może być stosowany w leczeniu: reumatoidalnego zapalenia stawów, wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i łuszczycy zwykłej. Podawany jest we wstrzyknięciach podskórnych 2 razy w tygodniu [33].

Według wstępnych wyników będącego w trakcie realizacji badania klinicznego, przedstawionych w 2007 r. na 16. Kongresie Europejskiej Akademii Dermatologii i Wenerologii w Wiedniu, etanercept spowodował znaczącą poprawę stanu klinicznego paznokci ocenianą wskaźnikiem NAPSI [34]. W badaniu uczestniczyło 708 badanych z umiarkowaną i ciężką łuszczycą, którzy otrzymywali etanercept w sposób ciągły lub przerywany przez 12 tyg. Wśród osób zakwalifikowanych do badania 73,3% miało łuszczycę paznokci. U każdego pacjenta wybrano jeden paznokieć z najbardziej nasilonymi zmianami łuszczycowymi ocenianymi wskaźnikiem NAPSI, przyznając od 0 do 8 pkt. Średnia wartość NAPSI (NAPSI_m) u badanych wynosiła 4,6 pkt. W 12. tyg. badania stwierdzono redukcję NAPSI o 28% (NAPSI_m – 3,3 pkt). Wykazano jednocześnie zmniejszenie nasilenia zmian skórnych łuszczycy plackowatej z 22,3 do 8,6 pkt PASI. W związku z tym, że badanie to jest nadal w toku, ocena skuteczności etanerceptu w łuszczycy paznokci i trwałości uzyskanych wyników będzie możliwa po całkowitym zakończeniu leczenia i obserwacji [34].

Rallis i wsp. opisali przypadek 35-letniego mężczyzny z oporną na leczenie łuszczycą plackowatą, z towarzyszącymi nasilonymi zmianami paznokciowymi [35]. Zastosowanie etanerceptu w dawce 50 mg/tydz. spowodowało znaczącą poprawę stanu płytek paznokciowych już po 3 tyg., a po 6 mies. ustąpienie wszystkich zmian. Obserwowano również istotną poprawę zmian skórnych, natomiast nie stwierdzono w trakcie całego leczenia działań ubocznych [35].

Według danych dostępnych w piśmiennictwie najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi podczas terapii etanerceptem są: odczyn zapalny w miejscu podania (rumień, obrzęk, świąd, ból), infekcje górnych dróg oddechowych, bóle głowy oraz infekcje dróg moczowych [36]. Istnieją doniesienia wskazujące, że lek ten może spowodować zaburzenia demielinizacyjne, np. stwardnienie rozsiane, wywołać reakcje alergiczne, prowadzić do rozwoju niedokrwiłości aplastycznej, spowodować rozwój toczenia układowego, niewydolności serca lub zaostrzyć już istniejącą [21, 31, 37]. Nie stwierdzono natomiast zwiększonego ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych w porównaniu z populacją ogólną. Rzadkie są też przypadki gruźlicy u pacjentów leczonych etanerceptem [38].

Efalizumab

Efalizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko antygenowi CD11a, który jest podjednostką α cząstki adhezyjnej LFA-1, znajdującej się na limfocytach T. Wiążąc się z molekułą CD11a, uniemożliwia interakcję między LFA-1 a międzykomórkową cząsteczką adhezyjną 1 (ICAM1), hamując tym samym aktywację limfocytów T i ich dalsze funkcje, takie jak migracja do skóry, działanie cytotoksyczne i inne [21, 39]. Ostatecznie wynikiem działania leku jest zmniejszenie nasilenia procesu zapalnego i proliferacji keratynocytów [40]. W zastosowaniu klinicznym ważne jest, że blokowanie cząstki CD11a jest odwracalne i nie wpływa na ogólną liczbę limfocytów [21]. Efalizumab podawany jest w iniekcjach dożylnych i podskórnych, jednak w Polsce lek ten został dopuszczony do leczenia łuszczycy w postaci iniekcji podskórnych [21, 41].

W pierwszym opisanym badaniu klinicznym oceniającym skuteczność efalizumabu w leczeniu łuszczycy uczestniczyło 9 chorych ze średnim i dużym nasileniem zmian łuszczycowych i brakiem poprawy po wcześniejszym leczeniu metodami ogólnymi [41]. Wśród zakwalifikowanych pacjentów 7 miało łuszczycę płytek paznokciowych. Wszyscy badani otrzymywali efalizumab podskórnie w dawce 1 mg/kg m.c. raz w tygodniu, z wyjątkiem pierwszego tygodnia, kiedy dawkę zredukowano do 0,7 mg/kg m.c. w celu zminimalizowania działań niepożądanych związanych z tzw. efektem pierwszego podania leku. Badanie trwało 6–20 tyg. U każdego pacjenta przed rozpoczęciem podawania leku oceniono nasilenie zmian paznokciowych na podstawie wskaźnika NAPSI, uzyskując średnią wartość NAPSI 49,7±42,6 pkt. Skuteczność terapii oceniano następnie co 6 tyg. Po zakończeniu podawania leku nie stwierdzono klinicznej poprawy chorobowo zmienionych płytek paznokciowych, czemu odpowiadał brak statystycznie istotnej zmiany wskaźnika NAPSI. Średnia wartość NAPSI po leczeniu wynosiła 45,4±43,1 pkt. Leczenie było dobrze tolerowane, chociaż stwierdzono także działania niepożądane o niewielkim nasileniu w postaci bólu głowy, osłabienia, bólów mięśniowych i bólu w miejscu podania. U jednego pacjenta odnotowano jednorazowe pojawienie się bąbli pokrzywkowych na twarzy i pośladkach w dniu podania leku. U 3 pacjentów zaobserwowano nietuszczycowe pojedyncze zmiany grudkowe w obrębie dołów pachowych i pachwinowych, bez dolegliwości subiektywnych. Co szczególnie istotne, w czasie leczenia efalizumabem stwierdzono pojawienie się nowych wykwitów łuszczycowych u 3 chorych, a u 1 erytrodermii łuszczycowej. Ponadto u 2 osób z łuszczycą stawową dolegliwości stawowe znacznie się nasiliły [41].

Fretzin i wsp. opisali przypadek 36-letniej pacjentki z łuszczycą zwyczajną dłoni i stóp leczoną efalizumabem [42]. Wcześniejsze leczenie ogólne, zarówno metodami klasycznymi, takimi jak PUVA, metotreksat, cyklosporyna A, jak i lekiem biologicznym – etanerceptem – nie przy-

niosło poprawy. U chorej stwierdzono również znacznie nasilone zmiany łuszczycowe płytek paznokciowych dłoni i stóp, odporne na dotychczasowe leczenie. Pacjentka otrzymywała efalizumab w dawce 1 mg/kg m.c. raz na tydzień przez 12 tyg. Po 4 tyg. zaobserwowano 50-procentową redukcję nasilenia zmian skórnych, a po 12 tyg. całkowite ich ustąpienie. Autorzy odnotowali bardzo korzystny wpływ zastosowanego leczenia na ustępowanie zmian paznokciowych o charakterze naparstkowania i onycholizy. Należy jednak podkreślić, że początek poprawy zmian paznokciowych stwierdzono później niż ustępowanie wykwitów skórnych. Z działań niepożądanych opisano jedynie objawy grypopodobne, które ustąpiły po 3. podaniu leku [42].

Możliwy korzystny wpływ efalizumabu na łuszczycę paznokci wymaga dalszych badań z udziałem większej liczby pacjentów, takie badania trwają obecnie [43].

Adalimumab

Adalimumab jest pierwszym monoklonalnym ludzkim przeciwciałem IgG1 skierowanym przeciwko TNF- α . Lek ten wiąże się z dużym powinowactwem z cząsteczką TNF- α , neutralizując tym samym jej aktywność biologiczną, co prowadzi do zahamowania uwalniania cytokin prozapalnych, uczestniczących m.in. w procesach patofizjologicznych łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów [44, 45]. Adalimumab podawany jest najczęściej w iniekcjach podskórnych w dawce 40 mg co 2. tydz.

Opublikowane dotychczas wyniki wskazują na skuteczność adalimumabu w leczeniu łuszczycy zwykłej. Mease i wsp. wykazali znaczącą poprawę stanu klinicznego skóry u pacjentów z wykwitami łuszczycowymi, zajmującymi powyżej 3% powierzchni ciała [46]. Wskaźnik PASI 75 uzyskano w 24. tyg. u 59% leczonych adalimumabem w dawce 40 mg podskórnie co 2. tydz. U 42% pacjentów obserwowano ponadto 90-procentową poprawę wskaźnika PASI. Leczenie było dobrze tolerowane, odnotowano objawy uboczne o niewielkim nasileniu, podobne jak w przypadku innych antagonistów TNF- α . Mimo ogólnie dobrego wyniku leczenia łuszczycy, stwierdzono jednak w pojedynczych przypadkach zaostrzenie zmian stawowych i skórnych w trakcie leczenia adalimumabem [46]. Skuteczność tego preparatu w leczeniu łuszczycy paznokci nie została jeszcze przebadana klinicznie.

Podsumowanie

Ostatnie lata przyniosły znaczny postęp w rozumieniu immunopatologicznego tła łuszczycy oraz ogromny rozwój inżynierii genetycznej. Umożliwiło to wprowadzenie do lecznictwa dermatologicznego leków biologicznych stanowiących nową grupę preparatów oddziałujących na wybrany etap odpowiedzi immunologicznej w przebiegu procesu zapalnego. Leczenie łuszczycy paznokci zawsze stwarzało duże trudności kliniczne. Wprowadzenie

leków biologicznych zrodziło szansę uzyskania istotnej poprawy nie tylko zmian skórnych i stawowych w przebiegu łuszczycy, ale także zmian paznokciowych. Uwzględniając znaczny negatywny wpływ łuszczycy paznokci na jakość życia pacjentów, podejmowane są próby zastosowania tych nowoczesnych preparatów w leczeniu zmian paznokciowych. Ostatnio wykazano wysoką skuteczność zwłaszcza infliksymabu i alefaceptu w odniesieniu do zmienionych w przebiegu łuszczycy płytek paznokciowych. Nadal prowadzone są badania kliniczne oceniające możliwość zastosowania innych leków biologicznych, takich jak etanercept, efalizumab i adalimumab w łuszczycy paznokci.

Można sądzić, że leki biologiczne będą stanowić alternatywę dla pacjentów z oporną na leczenie łuszczycą paznokci. Obecnie największym ograniczeniem ich stosowania jest bardzo wysoka cena. Poszukiwanie nowych preparatów biologicznych, które mogłyby znacząco poprawić jakość życia pacjentów, wydaje się obecnie jednym z najbardziej obiecujących kierunków rozwoju w dermatologii.

Piśmiennictwo

1. Wolska H, Langner A. Łuszczycyca. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2006.
2. du Vivier A. Łuszczycyca. W: Atlas dermatologii klinicznej. Majewski S (red.). Wydawnictwo Medyczne Urban&Partner, Wrocław 2005; 69-86.
3. Jiaravuthisan MM, Sasseville D, Vender RB, et al. Psoriasis of the nail: anatomy, pathology, clinical presentation, and a review of the literature on therapy. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 1-27.
4. Brown-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WH. Rumienie. W: Dermatologia. Tom I. Gliński W, Wolska H, Zaborowski P (red.). Wydawnictwo Czelej, Lublin 2002; 557-78.
5. Wolska H. Psoriatic arthritis. *Przegl Dermatol* 2000; 87: 379-86.
6. Farber EM, Nall L. Nail psoriasis. *Cutis* 1992; 50: 174-8.
7. Salomon J, Szepietowski J, Proniewicz A. Psoriatic nails: a prospective clinical study. *J Cutan Med Surg* 2003; 7: 317-21.
8. Ferrándiz C, Pujol RM, García-Patos V, et al. Psoriasis of early and late onset: a clinical and epidemiologic study from Spain. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 867-73.
9. Williamson L, Dalbeth N, Dockerty JL, et al. Extended report: nail disease in psoriatic arthritis-clinically important, potentially treatable and often overlooked. *Rheumatology* 2004; 43: 790-4.
10. Baker H, Golding DN, Thompson N. Psoriasis and arthritis. *Ann Intern Med* 1963; 58: 909-25.
11. Lavaroni G, Kokej F, Pauluzzi P, Trevisan G. The nails in psoriatic arthritis. *Acta Dermatol Venereol Suppl.* (Stockh) 1994; 186: 113.
12. Grover C, Reddy BS, Urna Chaturvedi K. Diagnosis of nail psoriasis: importance of biopsy and histopathology. *Br J Dermatol* 2005; 153: 1153-8.
13. de Jong EM, Seegers BA, Gulincx MK, et al. Psoriasis of the nails associated with disability in a large number of patients: results of a recent interview with 1,728 patients. *Dermatology* 1996; 193: 300-3.
14. Griffiths CE. The immunological basis of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003; 17 Suppl 2: 1-5.

15. Mehlis SL, Gordon KB. The immunology of psoriasis and biologic immunotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49 (2 Suppl): S44-50.
16. Birch KE, Vukmanovic-Stejic M, Reed JR, et al. The immunomodulatory effects of regulatory T cells: implications for immune regulation in the skin. *Br J Dermatol* 2005; 152: 409-17.
17. Singri P, West DP, Gordon KB. Biologic therapy for psoriasis: the new therapeutic frontier. *Arch Dermatol* 2002; 138: 657-63.
18. Smith CH, Anstey AV, Barker JN, et al.; British Association of Dermatologists. British Association of Dermatologists guidelines for use of biological interventions in psoriasis 2005. *Br J Dermatol* 2005; 153: 486-97.
19. Langley R, Gupta AK, Poulin Y, et al. The use of alefacept in the treatment of psoriasis. *J Cutan Med Surg* 2004; 8 Suppl: 14-8.
20. Krueger GG, Callis KP. Development and use of alefacept to treat psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49 (2 Suppl): S87-97.
21. Weinberg JM. An overview of infliximab, etanercept, efalizumab, and alefacept as biologic therapy for psoriasis. *Clin Ther* 2003; 25: 2487-505.
22. Cassety CT, Alexis AF, Shupack JL, Strober BE. Alefacept in the treatment of psoriatic nail disease: a small case series. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 1101-2.
23. Körver JE, Langewouters AM, Van De Kerkhof PC, Pasch MC. Therapeutic effects of a 12-week course of alefacept on nail psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 1252-5.
24. Krueger GG, Papp KA, Stough DB, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study evaluating efficacy and tolerability of 2 courses of alefacept in patients with chronic plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 821-33.
25. Lebwohl M, Christophers E, Langley R, et al. An international, randomized, double-blind placebo-controlled phase 3 trial of intramuscular alefacept in patients with chronic plaque psoriasis. *Arch Dermatol* 2003; 139: 719-27.
26. Winterfield LS, Menter A. Infliximab. *Dermatol Ther* 2004; 17: 409-26.
27. Gottlieb AB. Infliximab for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49 (2 Suppl): S112-7.
28. Gottlieb AB, Evans R, Li S, et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 534-42.
29. Reich K, Nestle FO, Papp K, et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet* 2005; 366: 1367-74.
30. Bianchi L, Bergamin A, de Felice C, et al. Remission and time of resolution of nail psoriasis during infliximab therapy. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 736-7.
31. Goffe B, Cather JC. Etanercept: an overview. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49 (2 Suppl): S105-11.
32. Malaviya R, Sun Y, Tan JK, et al. Etanercept induces apoptosis of dermal dendritic cells in psoriatic plaques of responding patients. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 590-7.
33. Kipnis CD, Myers WA, Opeola M, Gottlieb AB. Biologic treatments for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 671-82.
34. de Rie MA, Giannetti A, Waiker S, et al. Nail psoriasis improves after 12 weeks of etanercept therapy in patients with moderate to severe psoriasis. 16th Congress European Academy of Dermatology and Venerology Vienna, Austria 16-20 May 2007, Satellite Symposia, Abstract 2.
35. Rallis E, Stavropoulou E, Rigopoulos D, Verros C. Rapid response of nail psoriasis to etanercept. *J Rheumatol* 2008; 35: 544-5.
36. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, et al. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 385-90.
37. Lebwohl M. New developments in the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol* 2002; 138: 686-8.
38. Weinberg JM, Saini R. Biologic therapy for psoriasis: The tumor necrosis factor inhibitors infliximab and etanercept. *Cutis* 2003; 71: 25-9.
39. Leonardi CL. Efalizumab: an overview. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49 (2 Suppl): S98-104.
40. Gottlieb AB, Krueger JG, Witkowski K, et al. Psoriasis as a model for T-cell-mediated disease: immunobiologic and clinical effects of treatment with multiple doses of efalizumab an anti-CD11a antibody. *Arch Dermatol* 2002; 138: 591-600.
41. Reich A, Baran W, Szepietowski J, Baran E. Efalizumab w leczeniu łuszczycy – pierwsze polskie doświadczenia. *Przegl Dermatol* 2006; 2: 281-6.
42. Fretzin S, Crowley J, Jones L, et al. Successful treatment of hand and foot psoriasis with efalizumab therapy. *J Drugs Dermatol* 2006; 5: 838-46.
43. Lawry M. Biological therapy and nail psoriasis. *Dermatol Ther* 2007; 20: 60-7.
44. Simpson D, Scott LJ. Adalimumab in psoriatic arthritis. *Drugs* 2006; 66: 1487-99.
45. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate. The ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 35-45.
46. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, et al.; Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial Study Group. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3279-89.