

Zastosowanie leków biologicznych w dermatologii

The using of biological agents in dermatology

Marcin Pełka, Grażyna Broniarczyk-Dyła

Klinika Dermatologii Ogólnej, Estetycznej i Dermatochirurgii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi,
kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Grażyna Broniarczyk-Dyła

Post Dermatol Alergol 2007; XXIV, 1: 35–41

Streszczenie

Ostatnio pojawiły się prace donoszące o możliwości wykorzystania nowoczesnych preparatów biologicznych w leczeniu wielu chorób. Dotychczas z powodzeniem zastosowano je w leczeniu onkologicznym, endokrynologicznym, gastroenterologicznym oraz reumatologicznym.

Nowa terapia biologiczna znalazła także zastosowanie w leczeniu chorób skóry, m.in. łuszczycy, zwłaszcza jej odmiany stawowej i plackowatej w przypadkach opornych na konwencjonalne metody terapeutyczne. Pojawiły się również pojedyncze doniesienia o korzystnych efektach terapeutycznych po zastosowaniu leków biologicznych w innych dermatozach, takich jak atopowe zapalenie skóry, pęcherzyca, *pyoderma gangrenosum*, tysienie plackowate, skórne postaci sarkoidozy i ropnie mnogie pach.

W niniejszej pracy przedstawiono przegląd piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania leków biologicznych w leczeniu dermatologicznym.

Słowa kluczowe: leki biologiczne, przeciwciała monoklonalne, TNF-alfa.

Abstract

Judging from medical publications from recent years one can notice that modern biological agents have become more and more popular as therapeutic options for many diseases. So far they were successfully implemented in different oncological, endocrinological and rheumatological disorders. Numerous publications describe the use of biologicals in dermatology. The most measurable experiences and observations are connected with difficult cases of psoriasis and arthropatic psoriasis. Single publications indicate the profits from using biologicals in bullous diseases, alopecia areata, pyoderma gangrenosum, dermatitis atopica and other skin disorders.

This article is a survey of the opinions of the efficacy and safety of biological agents and the possibilities for broadening the therapeutic options in dermatology.

Key words: biological agents, monoclonal antibodies, TNF-alpha.

Wprowadzenie

Leki biologiczne to białka uzyskiwane za pomocą technik inżynierii genetycznej. Charakteryzuje je duża aktywność farmakologiczna, a mechanizm działania wiąże się z naśladowaniem funkcji naturalnych białek organizmu. Osiągane efekty kliniczne wynikają z interakcji między nimi a elementami procesu zapalnego, tj. cytokinami oraz powierzchniowymi receptorami wielu komórek. W wyniku tej interakcji dochodzi do zmiany odpowiedzi immunologicznej, dlatego

w piśmiennictwie białka te określa się także jako jej modulatory (*immune response modifiers – IRM*) [1, 2].

W skład tej nowoczesnej grupy preparatów wchodzi przeciwciała monoklonalne, białka fuzyjne oraz rekombinowane białka ludzkie.

Przeciwciała monoklonalne mają zdolność wiązania się ze strukturami białkowymi na powierzchniach komórek. W wyniku tego związania powstaje kompleks przeciwciała monoklonalne-białko powierzchniowe komórki, co doprowadza do zmiany właściwości białka. Jego aktyw-

Adres do korespondencji: lek. med. Marcin Pełka, Klinika Dermatologii Ogólnej, Estetycznej i Dermatochirurgii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, pl. Hallera 1, budynek 6, Łódź, tel. +48 42 639 31 60; e-mail: pelkam@tlen.pl.

ność ulega modyfikacji, zazwyczaj sprowadza się to do zahamowania większości jego funkcji. Przeciwciała monoklonalne powstają poza organizmem człowieka. Są dużymi cząsteczkami, które w przewodzie pokarmowym łatwo ulegają rozkładowi proteolitycznemu. W związku z tym podaje się je drogą pozajelitową, co z kolei wiąże się z immunizacją organizmu. Postępy inżynierii genetycznej pozwoliły znacząco zmniejszyć ryzyko występowania tego typu działań niepożądanych. Obecnie dostępne chimeryczne przeciwciała monoklonalne zawierają 25% białka mysiego, humanizowane jedynie 10%, natomiast przeciwciała uzyskiwane z transgenicznie zmienionych myszy są identyczne z ludzkimi. Wszystkie przeciwciała monoklonalne w swojej nazwie mają końcówkę *-mab*.

W wyniku połączenia elementów pochodzących z różnych protein otrzymano grupę związków określaną mianem białek fuzyjnych. Schemat działania aktywnej biologicznie cząsteczki takiego białka polega na wiązaniu się z powierzchnią docelowych komórek i włączaniu się w ich błonę przy wykorzystaniu jednej części proteiny. Następnie dokomórkowo uwalniana jest druga część, mająca z reguły charakter toksyny, co powoduje zniszczenie komórki. W nazewnictwie białek fuzyjnych używa się końcówki *-cept*.

Rekombinowane białka ludzkie to dokładne kopie naturalnych białek organizmu bądź ich fragmentów, które cechują się zdolnością wiązania się z receptorami powierzchniowymi komórek. Postępy badań na poziomie molekularnym pozwalają na wytworzenie replik praktycznie każdego ludzkiego białka. W lecznictwie wykorzystuje się najczęściej uzyskiwane tymi metodami czynniki wzrostu i cytokiny uczestniczące w procesach zapalnych. W ich nazwach występuje przedrostek *-rhu*.

Za jedną z najważniejszych cytokin prozapalnych uważa się czynnik martwicy nowotworów alfa – *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF-alfa). W obrębie naskórki produkują go przede wszystkim makrofagi, monocyty, komórki Langerhansa, komórki dendrytyczne i limfocyty T [3]. Jest to cytokina indukująca proces dojrzewania komórek Langerhansa, pobudzająca proliferację keratynocytów i ochraniająca je przed zjawiskiem apoptozy. TNF-alfa wzmacnia ponadto ekspresję cząsteczek adhezyjnych na powierzchni komórek śródbłonki, co ściśle wiąże się z migracją komórek uczestniczących w zapaleniu poza naczynia. Wpływa on również na ekspresję wielu cytokin, chemokin, prostaglandyn i metaloproteinaz [3]. TNF-alfa bierze zatem udział zarówno w powstawaniu, jak i podtrzymywaniu procesu zapalnego. Cytokina ta odgrywa ważną rolę w patogenezie wielu chorób różniących się znacznie obrazem klinicznym, stanowi jednocześnie punkt uchwytu działania leków biologicznych.

Pierwsze doniesienie o korzystnym efekcie immunoterapii skierowanej przeciwko TNF-alfa pojawiło się w 1989 r. w czasopiśmie *Lancet* [4]. Autorzy pracy wykorzystali heterogenne hodowle komórek pochodzących ze stawu pacjenta chorego na RZS, do których dodawano przeciwciała anty-TNF-alfa. Uzyskane wyniki badań były bardzo obiecujące. Zdecydowało to o zastosowaniu ich w innych chorobach, w patogenezie których układ immunologiczny,

zwłaszcza limfocyty T i uwalniane przez nie cytokiny, odgrywa ważną rolę.

Obecnie wyróżnia się dwie grupy leków biologicznych znajdujących zastosowanie w leczeniu chorób skóry, zwłaszcza łuszczycy:

- 1) leki działające docelowo na cytokiny, tj. czynnik martwicy nowotworów – TNF-alfa (infliksymab, etanercept, adalimumab),
- 2) leki docelowo działające na limfocyty T i komórki prezentujące antygen (efalizumab, alefacept) [5].

Charakterystyka poszczególnych leków biologicznych

Infliksymab

Infliksymab (Remicade) jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1, wytwarzanym z rekombinowanej linii komórkowej hodowanej w warunkach perfuzji ciągłej. Charakteryzuje się wysokim powinowactwem zarówno do rozpuszczalnej, jak i błonowej formy TNF-alfa. Po związaniu z nimi tworzy stabilne kompleksy, które hamują jego biologiczną aktywność [6]. W dermatologii najwięcej doniesień klinicznych związanych z infliksymabem dotyczy leczenia opornych na terapię konwencjonalną form łuszczycy plackowatej i stawowej.

Większość autorów nie ma wątpliwości co do skuteczności klinicznej leku. Schopf i wsp. [7] wskazują na wysoki stopień redukcji wskaźnika PASI, ocenianego po ponad 2-miesięcznym leczeniu. Chorzy otrzymywali infliksymab w dawce 5 mg/kg m.c. w 0., 2. i 6. tyg., a następnie 2–3 razy w mies. Początkowe wartości wskaźnika PASI wahające się w przedziale 15–25 zmniejszyły się o 75% wg oceny przeprowadzonej w 10. tyg. terapii. W analogicznym badaniu Smitha i wsp. [8] średnia wartość PASI w chwili rozpoczęcia leczenia infliksymabem wynosiła 22. Po 10-tygodniowym podawaniu preparatu uległa redukcji o 77% u 3/4 pacjentów. U 95% chorych biorących udział w badaniu wykazano redukcję wskaźnika powyżej 50%.

Skuteczność infliksymabu oceniono również pod kątem wpływu osiągniętej poprawy klinicznej na jakość życia pacjentów. Dane do analiz statystycznych dotyczących tych aspektów uzyskiwano z kwestionariuszy stworzonych przy współpracy dermatologów, psychologów i socjologów. W zależności od metodyki badania poszczególne ankiety różniły się pytaniami oraz czasem ich przeprowadzenia. W badaniu wykonanym przez Reicha i wsp. [9] do oceny jakości życia pacjentów ze średnio ciężką lub ciężką łuszczycą plackowatą leczonych infliksymabem, a co za tym idzie, oceny skuteczności tego leku, wykorzystano formularze *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) oraz *36-th Short Form Health Survey* (SF-36). Oceniono w ten sposób efekty terapeutyczne u ponad 370 chorych pochodzących z 32 ośrodków w Europie i Kanadzie. Autorzy pracy zwracają szczególną uwagę na szybką poprawę ocen dotyczących dolegliwości subiektywnych związanych ze zmianami skórными (*bodily pain*) oraz akceptacji wyglądu

chorego przez otoczenie (*social functioning*). Porównywalne wyniki zostały przedstawione po odtajnieniu badań IMPACT [10], IMPACT 2 [11], SPIRIT [12] oraz EXPRESS [13].

Większość ocen skuteczności klinicznej infliksymabu opiera się na badaniach porównawczych z *placebo*, przeprowadzanych metodą podwójnie ślepej próby. Wyniki pracy opartej na takiej właśnie metodyce i wykorzystaniu kwestionariusza *Dermatology Life Quality Index (DLQI)* opublikowali w 2005 r. Feldman i wsp. [14]. 249 osób zakwalifikowanych do badania podzielono na trzy grupy. Dwie leczone były infliksymabem w dawkach 3 lub 5 mg/kg m.c. w 0., 2., i 6. tyg., trzecia otrzymywała *placebo*. Na podstawie danych zamieszczonych w ankiecie przeprowadzonej po 9-tygodniowej terapii stwierdzono, że u chorych leczonych przeciwciałem monoklonalnym poprawa wskaźników DLQI wynosiła w zależności od grupy – 84 i 91%, w porównaniu do 0% w grupie pacjentów otrzymujących *placebo*.

Analiza medycznych baz danych przeprowadzona przez Gupta i wsp. [15] wykazała, że lista dermatoz, w których podjęto próbę leczenia infliksymabem, jest długa. Oprócz opornych na konwencjonalną terapię postaci łuszczycy plackowatej i stawowej należą do niej skórne odmiany sarkoidozy, ropnie mnogie pach, *pyoderma gangrenosum*, ziarniniak Wegenera, toksyczna nekroliza naskórka, *panniculitis*, *subcorneal pustular dermatosis* oraz zespół Sweeta. Pua i wsp. [16] wskazują na możliwość poszerzenia schematów terapeutycznych ciężkich postaci atopowego zapalenia skóry u dorosłych o infliksymab i leflunomid. Cassano i wsp. [17] opisali przypadek 30-letniego mężczyzny z ciężkim AZS i towarzyszącymi zmianami o typie alergii kontaktowej, u którego po zastosowaniu infliksymabu w monoterapii uzyskano szybką poprawę kliniczną. Remisję zmian skórnych i brak nawrotów obserwowano po ponad 3 latach od zakończenia leczenia. Prawdopodobnie jest to również lek przydatny w terapii pęcherzycy zwykłej [18, 19].

Mimo obiecujących wyników publikowanych w powyższych doniesieniach należy jednak pamiętać, że infliksymab ma obecnie tylko dwa zarejestrowane wskazania dermatologiczne, tj. łuszczycę i łuszczycowe zapalenie stawów. Terapia tym preparatem w innych jednostkach chorobowych ma charakter eksperymentalny i powinna być przeprowadzona ze szczególną ostrożnością. Panuje zgodna opinia, że jest to lek stosunkowo bezpieczny, jednak po jego zastosowaniu opisywano występowanie różnorodnych działań niepożądanych. Są one sporadyczne, jednak charakter niektórych z nich (wstrząs anafilaktyczny, rozwój chłoniaków, zaburzenia neurologiczne) wymusza szczególnie środki ostrożności, zwłaszcza w obszarach nieprzebadanych dotąd klinicznie [20]. Jest to także nowy lek, więc nie dysponujemy danymi umożliwiającymi ocenę ewentualnych odległych w czasie następstw terapii.

Adalimumab

Adalimumab (Humira) jest pierwszym w pełni ludzkim monoklonalnym przeciwciałem anti-TNF-alfa. W składzie nie zawiera elementów pochodzenia mysiego, w związku

z czym działania niepożądane, polegające na immunizacji organizmu podczas jego podawania, zmniejszone zostały do minimum. Charakteryzuje się wysokim powinowactwem do TNF-alfa. Podobnie jak w przypadku infliksymabu najczęściej dermatologicznych doniesień klinicznych wiąże się z zastosowaniem tego przeciwciała w leczeniu łuszczycy.

Shikar i wsp. [21] opublikowali wyniki drugiej fazy badania przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, porównującego skuteczność i bezpieczeństwo adalimumabu z *placebo* u pacjentów ze średnio ciężką i ciężką łuszczycą. Grupę 147 chorych poddano 12-tygodniowej terapii, a wnioski wyciągnięto na podstawie danych zamieszczonych w trzech rodzajach ankiet oceniających jakość życia – DLQI, SF-36 oraz EQ-5D. Efekty terapeutyczne adalimumabu zostały ocenione podobnie jak infliksymabu. Największa poprawa dotyczyła dolegliwości związanych ze zmianami skórnymi oraz z akceptacją chorego przez otoczenie. Podobne wyniki uzyskali Mease i wsp. [22] w analogicznym, trwającym jednak dłużej badaniu, oznaczonym kryptonimem ADEPT (*Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial*). Realizowano je w Kanadzie, a badaniami objęto ponad 300 chorych na łuszczycę plackowatą. Wszystkie dane zamieszczono w obszernych ankietach przeprowadzanych na początku, w trakcie trwania i po zakończeniu projektu (*Health Assessment Questionnaire Disability Index – HAQ DI*; *Short Form 36 Health Survey – SF-36*; *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue scale – FACIT-Fatigue*, oraz *Dermatology Life Quality Index – DLQI*). Analiza tych danych wykazała wyraźną poprawę jakości życia chorych leczonych adalimumabem, dotyczyło to także ogólnego samopoczucia (*general health*) oraz energii życiowej (*vitality*). Dobrą tolerancją, jednak nieco mniejszą skutecznością tego preparatu, obserwowano także u chorych z łuszczycą stawową [23, 24].

Podobnie jak w przypadku omówionego wcześniej infliksymabu, również adalimumab podawany jest eksperymentalnie w innych dermatozach niż łuszczycy zwykłej i jej odmiana stawowa. Obiecujące efekty terapeutyczne opisano przy zastosowaniu tego preparatu w leczeniu zmian skórnych powstałych w przebiegu sarkoidozy [25, 26] oraz zmian w obrębie błon śluzowych jamy ustnej [27]. Autorzy doniesienia przedstawili przypadek 18-letniego mężczyzny, u którego na przestrzeni 7 lat występowały ciężkie, rozległe afty w obrębie śluzówek jamy ustnej. Mimo stosowania wielu konwencjonalnych metod leczniczych, nie udało się uzyskać poprawy klinicznej. Dopiero włączenie do terapii adalimumabu spowodowało ustąpienie objawów choroby.

Preparat ten zastosowano z powodzeniem także w przypadku ropni mnogich pach [28]. Terapia skojarzona adalimumabem i mykofenolatem mofetilu przyniosła szybką poprawę w pęcherzycy IgA [29].

Bardzo prawdopodobne wydaje się, że lista chorób, w których będzie można podawać adalimumab, wydłuży się w najbliższym czasie.

Wśród publikacji medycznych związanych z adalimumabem tylko nieliczne dotyczą wywoływanych przez nie-

go działań niepożądanych. Scheinfeld [30] podaje, że działania niepożądane w zdecydowanej większości przypadków są krótkotrwałe, niezbyt nasilone i zazwyczaj mają postać odczynów miejscowych, związanych z drogą podania leku. Dużo poważniejsze zagrożenia w postaci wzrostu podatności na infekcje (zwłaszcza gruźlicę i ciężko przebiegające grzybice układowe), pogorszenia stanu wad serca i rozwoju chłoniaków występują sporadycznie [30].

Efalizumab

Efalizumab (Raptiva) to rekombinowane, humanizowane przeciwciało monoklonalne wytwarzane w zmodyfikowanych genetycznie komórkach jajnika chomika chińskiego. Jest immunoglobuliną klasy IgG1-kappa. Zawiera sekwencje ludzkiej części stałej i mysie regionu determinującego dopasowanie uzupełniającego się łańcucha lekkiego i ciężkiego. Przeciwciało to charakteryzuje się aktywnością biologiczną skierowaną przeciwko antygenowi CD11a, zlokalizowanemu na powierzchni leukocytów LFA-1. Proteina ta przyczynia się do powstania połączenia z molekułami ICAM-1, występującymi na komórkach prezentujących antygen i komórkach śródbłonna, niezbędna jest do migracji pozanaczyniowej limfocytów.

Jedną z ważniejszych funkcji limfocytów w obrębie skóry polega na stymulacji proliferacji keratynocytów. Efalizumab hamuje ją poprzez zablokowanie CD11a i uniemożliwienie przejścia limfocytów do skóry. Taki mechanizm działania uzasadnia jego zastosowanie w jednostkach chorobowych przebiegających z nadmierną proliferacją elementów naskórka, przykładowo w łuszczycy.

Preparat zarejestrowany został do leczenia dorosłych pacjentów z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą łuszczycą, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych terapii ogólnoustrojowych zawierających cyklosporynę A, metotreksat oraz metodę PUVA.

Chorych z takimi właśnie wskazaniami kwalifikuje się do aktualnie przeprowadzanych badań obserwacyjnych, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania efalizumabu [31]. W 2005 r. Ortonne i wsp. [32] przedstawili wyniki pracy oceniającej skuteczność preparatu Raptiva opartej na zasadach randomizowanej metody podwójnie ślepej próby. Szeroko zakrojony projekt nosił nazwę CLEAR (*Clinical Experience Acquired with Raptiva*). Ponad 790 chorych podzielono na dwie grupy w ilościowym stosunku 2:1. Pierwsza grupa, licząca 529 chorych, otrzymywała efalizumab w dawce 1 mg/kg m.c./tydz., druga 246-osobowa, stanowiąca kontrolę badania, otrzymywała placebo. Obserwacji trwała 12 tyg., a jej wyniki podsumowano na podstawie zmian wskaźników PSA (*Psoriasis Symptom Assessment*) i PGPA (*Patient's Global Psoriasis Assessment*). W porównaniu z preparatem obojętnym, wyniki leczenia efalizumabem wypadły znacząco lepiej.

Zbliżone efekty lecznicze uzyskali Shikar i wsp. [33], którzy objęli badaniami 1095 chorych. Po 12-tygodniowej terapii efalizumabem poprawę w obrazie klinicznym

zmian skórnych i zwiększenie parametrów jakości życia oceniano za pomocą ankiety DLQI oraz na podstawie wskaźnika PSA. Wyniki leczenia efalizumabem wypadły znamienne statystycznie lepiej w porównaniu z placebo.

Dostępne są również pierwsze polskie doniesienia oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii efalizumabem ciężkich postaci łuszczycy. Według wyników opublikowanych w pracy Reicha i wsp. [34], na podstawie zmian w skali PASI zauważalna przez chorych poprawa wystąpiła w 4 tyg. od rozpoczęcia leczenia. Stopień nasilenia zmian łuszczycowych w chwili zakończenia leczenia nie różnił się jednak statystycznie od wartości określonych przed jego rozpoczęciem. Nie stwierdzono także poprawy klinicznej zajętych przez proces chorobowy płytek paznokciowych, czemu odpowiadał brak statystycznie istotnej zmiany wartości wskaźnika NAPS. Jakość poprawy życia chorych leczonych efalizumabem, oceniona za pomocą kwestionariusza DLQI, wyraźnie wzrosła. Preparat był dobrze tolerowany, jego pozajelitowe podawanie powodowało głównie przemijające objawy infekcji grypopodobnej oraz dolegliwości miejscowe w obrębie miejsca wkłucia.

Niektórzy autorzy wskazują na trudności z uzyskaniem całkowitej remisji zmian skórnych w monoterapii efalizumabem. Zdaniem Lebowohl i wsp. [35] w takich przypadkach nieodzowne jest dołączenie preparatów miejscowych.

Do chwili obecnej nie ma w piśmiennictwie doniesień jednoznacznie potwierdzających skuteczność zastosowania efalizumabu w łuszczycy stawowej.

Dzięki właściwościom hamowania migracji limfocytów, efalizumab może być wykorzystany w leczeniu chorób, w etiopatogenezie których kluczową rolę odgrywają procesy zapalne z udziałem tych komórek. Jedną z nich jest łysienie plackowate. Kaelin i wsp. [36] potwierdzają korzystne efekty leczenia efalizumabem tej choroby.

Inne przeciwciała monoklonalne – rituksimab (MabThera), cetuximab (Erbitux), natalizumab (Tysabri) i omalizumab (Xolair), nie są zarejestrowane do leczenia chorób skóry. Ostatnie z wymienionych przeciwciał ma aktywność skierowaną przeciwko immunoglobulinom klasy IgE. Preparat zatwierdzony został do leczenia pacjentów z zaawansowaną, niereagującą na inne metody terapii astmą oskrzelową [37]. Ze względu na duży udział IgE w etiopatogenezie atopowego zapalenia skóry podjęto próbę zastosowania tego leku u chorych z AZS. W jednym z badań omalizumab podawany był przez 4 mies., nie zaobserwowano jednak istotnej klinicznej poprawy [38]. Lane i wsp. [39] donoszą natomiast o dobrym efekcie terapeutycznym po zastosowaniu omalizumabu u 3 dorosłych chorych z ciężkim AZS, u których nie uzyskano poprawy innymi metodami leczenia. Uważa się, że udokumentowane dane odnośnie leczenia AZS tym przeciwciałem monoklonalnym są obecnie niewystarczające i nie pozwalają na szersze jego zastosowanie.

Kwestią czasu wydaje się powstanie publikacji z wynikami badań związanych z zastosowaniem powyższych preparatów w terapii innych chorób skóry, a także wprowadzenie nowych przeciwciał monoklonalnych.

Alefacept

Alefacept (Amevive) jest białkiem fuzyjnym, hamującym aktywację i proliferację limfocytów T, dzięki blokowaniu przyłączenia ich do antygenów. Wywołuje także apoptozę efektorowych komórek T pamięci (CD45RO+) w warunkach *in vitro*. Zastosowany w leczeniu łuszczycy powoduje ograniczenie procesu zapalnego oraz niekontrolowanej proliferacji keratynocytów obserwowanych w obrębie zmian skórnych [40].

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa tego preparatu opiera się na podobnych metodach, jak w przypadku innych przeciwciał monoklonalnych. Tu również kluczową rolę odgrywają kwestionariusze z pytaniami dotyczącymi jakości życia chorych przed, w trakcie trwania i po zakończeniu leczenia. Do najczęściej wykorzystywanych należą wskaźnik PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) oraz DLQI (*Dermatology Life Quality Index*). Znaczą redukcję wartości PASI i wyraźny wzrost parametrów oceny DLQI odnotowali van de Kerkhof i wsp. [41], którzy objęli badaniami chorych z łuszczycą niereagującą na uprzednie leczenie, tj. metotreksatem, cyklosporyną A, retinoidami, naświetlaniami UVB oraz metodą PUVA. Badania Scheinfelda [42] dotyczące najczęściej spotykanych działań niepożądanych związanych z pozajelitowym podawaniem alefaceptu wykazały, że jest to preparat bezpieczny. Główne dolegliwości zgłaszane przez chorych poddanych terapii tym lekiem – tj. objawy rzekomogrypowe (ból głowy, katar, osłabienie, objawy przypominające zapalenie gardła) – miały charakter przemijający. Dolegliwości żołądkowo-jelitowe, świąd skóry, ból stawów, a także wzrost poziomów enzymów wątrobowych stwierdzano również sporadycznie i trwały krótko. Jeszcze rzadziej dochodziło do występowania poważniejszych działań niepożądanych, tj. ciężkich, uogólnionych infekcji [42].

Duży profil bezpieczeństwa alefaceptu skłania do podejmowania prób włączenia go do leczenia różnorodnych chorób skórnych, w etiopatogenezie których istotną rolę odgrywają procesy zapalne i wzmożona aktywność limfocytów T. Dobre efekty terapii alefaceptem uzyskano w takich jednostkach chorobowych, jak liszaj płaski [43] oraz łysienie plackowate [44]. Do dziś są to jednak tylko pojedyncze publikacje, co nie pozwala wyciągnąć ostatecznych wniosków. Wysoki profil bezpieczeństwa stosowania tego preparatu zachęca do włączenia go w schematy terapii skojarzonej. Schenfield [45] donosi o zwiększeniu skuteczności leczenia łuszczycy po zastosowaniu alefaceptu z naświetlaniami metodą NB-UVB. Praca ta dotyczy zaledwie 2 chorych i ma charakter doniesienia wstępnego, jednak wyraźnie sugeruje nowe możliwości leczenia chorych z ciężką łuszczycą niereagującą na konwencjonalne metody terapii.

Etanercept

Etanercept (Enbrel) to białko receptorowe p75 FC, mające zdolność wiązania TNF-alfa. Wytwarzane jest metodą rekombinacji DNA z wykorzystaniem systemu ekspresji ge-

nu człowieka w komórkach jajnika chomika chińskiego. Ten chimeryczny dimer białkowy stanowi połączenie domeny receptora 2 ludzkiego TNF-alfa (TNFR2/p75) z zewnątrzkomórkowymi ligandami domeny Fc ludzkiej immunoglobuliny klasy IgG1. Jego działanie polega na uniemożliwieniu przyłączenia TNF-alfa do receptora. Wykazano także, iż etanercept ma zdolność indukcji zjawiska apoptozy w komórkach dendrytycznych naskórka [46]. Powyższe właściwości decydują o możliwości zastosowania tego białka fuzyjnego w leczeniu łuszczycy zwykłej, o średnio ciężkim lub ciężkim przebiegu oraz łuszczycy stawowej, które nie zareagowały na inne metody terapii układowej [47].

W piśmiennictwie dostępne są doniesienia o skuteczności i bezpieczeństwie stosowania tego preparatu. Większość autorów uważa etanercept za lek skuteczny [48–50]. Na uwagę zasługuje fakt, że pomimo zróżnicowanych kwestionariuszy oceny wyjściowego zaawansowania choroby i postępów terapii, opublikowane wyniki są bardzo zbliżone i jednoznacznie wskazują na wskazania włączenia etanerceptu do schematu leczenia łuszczycy. W przeciwieństwie do efilizumabu, który nie daje efektów w leczeniu łuszczycy stawowej, etanercept może być z powodzeniem stosowany także u pacjentów z *psoriasis arthropatica* [51].

Etanercept cieszy się opinią leku dobrze tolerowanego. Podobnie jak w przypadku innych leków biologicznych, działania uboczne mają z reguły charakter przemijający. Najczęściej są to dolegliwości rzekomogrypowe lub nieznacznie nasilone odczyny skórne w miejscu podania leku [20]. Tylko pojedyncze prace donoszą o poważniejszych działaniach ubocznych związanych z leczeniem tym preparatem. Fonseca i wsp. [52] opisują 13 przypadków gruźlicy płuc u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, leczonych lekami biologicznymi w latach 1999–2005 w Portugalii. Tylko jeden z nich przyjmował etanercept. Smith i wsp. [53] wskazują na ryzyko szybkiego rozwoju raka kolczysto-komórkowego u chorych leczonych tym preparatem, co zaobserwowali u 7 własnych pacjentów. W porównaniu z liczbą chorych leczonych etanerceptem jest to liczba znikoma, niemniej jednak nakazuje zwrócenie uwagi na możliwość występowania tego typu działań ubocznych.

Etanercept znalazł również zastosowanie w leczeniu innych chorób skóry nieustępujących po zastosowaniu klasycznych metod leczenia. Cusack i wsp. [54] donoszą o dobrych efektach leczenia etanerceptem ropni mnogich pach. Lek podawano podskórnym w dawce 25 mg 2 razy w tyg. Dobre wyniki leczenia uzyskano, stosując to białko fuzyjne u chorych z sarkoidozą, zwłaszcza jej postaciami skórnymi [55], a także w *pyoderma gangranosum* [56].

Podsumowanie

Dzięki zaawansowanym pracom badawczym w dziedzinie inżynierii genetycznej w późnych latach 90. XX w. udało się wprowadzić do lecznictwa preparaty biologiczne. Terapie biologiczne polegają na zastosowaniu specyficznie ukierunkowanych substancji hamujących czynniki immunologiczne na określonych etapach molekularnych.

Preparaty biologiczne różnią się między sobą skomplikowanymi metodami uzyskiwania, mechanizmem działania i właściwościami farmakologicznymi. Ich złożone mechanizmy działania zadecydowały o tym, że znalazły zastosowanie w leczeniu m.in. chorób skóry, zwłaszcza łuszczycy plackowatej o średnio ciężkim lub ciężkim przebiegu oraz łuszczycy stawowej. Stały się one alternatywą leczniczą dla chorych niereagujących na stosowane uprzednio, konwencjonalne metody leczenia [57].

Oprócz łuszczycy, zastosowano je też w leczeniu innych chorób skóry, takich jak ropnie mnogie pach, przewlekłe postacię skórne sarkoidozy, atopowe zapalenie skóry, *pyodermia gangrenosum* i choroby pęcherzowe, osiągając również dobre efekty terapeutyczne.

Wprowadzenie do lecznictwa różnych leków biologicznych nakazało konieczność porównania ich skuteczności i bezpieczeństwa stosowania. W oparciu o dane piśmiennictwa można stwierdzić, że pierwszy z wyżej wymienionych parametrów, tj. skuteczność, jest zbliżony [58, 59]. Odmienne wygląda sytuacja w przypadku bezpieczeństwa stosowania poszczególnych leków biologicznych. Szczegółową analizę tego zagadnienia przeprowadził Scheinfeld [20] w oparciu o publikacje zamieszczone w bazie danych Medline do czerwca 2004 r. Podaje on, że ryzyko wystąpienia działań niepożądanych po stosowaniu leków biologicznych (etanercept, infliksymab, adalimumab) jest małe. Większość z nich ma charakter przejściowy i szybko ustępuje samoistnie. Informacje o poważnych powikłaniach terapii tymi preparatami (wstrząs anafilaktyczny, ciężko przebiegające infekcje gruźlicy, układowe grzybice, procesy demielinizacyjne, pogarszanie stanu wad serca i indukcja syntezy autoprzeciwciał) są nieliczne [20]. Pojawiły się też pierwsze doniesienia o przypadkach chłoniaków T-komórkowych wątroby i śledziony u młodych osób leczonych preparatami modyfikującymi czynność układu immunologicznego, w tym lekami biologicznymi [60]. Dotyczy to jednak pojedynczych przypadków.

Mimo dotychczasowych obserwacji wykazujących stosunkowo duży profil bezpieczeństwa, każda decyzja o rozpoczęciu leczenia tymi lekami powinna być dokładnie rozważona, chociażby ze względu na brak danych dotyczących ewentualnych odległych następstw.

Obecnie największym ograniczeniem szerokiego stosowania przeciwciał monoklonalnych i białek fuzyjnych nie są jednak ich działania niepożądane, lecz wysokie koszty terapii.

Badania ostatniej dekady stworzyły możliwość ingerencji w skomplikowaną sieć cytokin. Pozwala to na skuteczne leczenie objawów wielu różnorodnych chorób, w tym także chorób skóry. Nowoczesne leki biologiczne spotkały się z dużą akceptacją, wynikającą głównie z ich wysokiej skuteczności oraz obserwowanego dotąd dużego profilu bezpieczeństwa. Należy spodziewać się dynamicznego, stałego postępu w rozwoju terapii biologicznej, a także postępu stanu wiedzy na temat patogenyzy wielu chorób, w tym także skórnych, przykładowo łusz-

czy. Związane z nim poszukiwania i rozwój nowych sposobów leczenia wydają się być aktualnie jednym z najbardziej obiecujących kierunków rozwoju.

Piśmiennictwo

- Schiller M, Metze D, Luger TA, et al. Immune response modifiers-mode of action. *Exp Dermatol* 2006; 15: 331-41.
- Rodriguez MC, Lopez VP, Duran PC, et al. Tumor necrosis factor blocking agents: a review. Part II: safety and recommendations. *An Med Interna* 2006; 23: 86-92.
- Gliński W, Wolska H, Kaszuba A, et al. Etanercept – preparat biologiczny w terapii łuszczycy zwykłej. Wskazówki PTD do leczenia ogólnego. *Przegl Dermatol* 2005; 92: 335-41.
- Brennan FM, Chantry D, Jackson A, et al. Inhibitory effect of TNF alpha antibodies on synovial cell interleukin-1 production in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1989; 2: 244-7.
- Smith CH, Anstey AV, Barker JN, et al. British Association of Dermatologists guidelines for use of biological interventions in psoriasis 2005. *Br J Dermatol* 2005; 153: 486-97.
- Scallon B, Cai A, Solowski N, et al. Binding and functional comparisons of two types of tumor necrosis factor antagonists. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 301: 418-26.
- Schopf RE, Kilo U. A long-term treatment of plaque-type psoriasis with infliximab. Abstract EADV 06 L1 1684.
- Smith CH, Jackson K, Bashir SJ, et al. Infliximab for severe, treatment-resistant psoriasis: a prospective, open-label study. *Br J Dermatol* 2006; 155: 160-9.
- Reich K, Nestle FO, Papp K, et al. Improvement in quality of life with infliximab induction and maintenance therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2006; 154: 1161-8.
- Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1227-36.
- Antoni CE, Krueger GG, de Vlam K, et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1150-7.
- 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.
- 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.
- Feldman SR, Gordon KB, Bala M, et al. Infliximab treatment results in significant improvement in the quality of life of patients with severe psoriasis: a double-blind placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 2005; 152: 954-60.
- Gupta AK, Skinner AR. A review of the use of infliximab to manage cutaneous dermatoses. *J Cutan Med Surg* 2004; 8: 77-89.
- Pua VS, Barnetson RS. Recent developments in the treatment of adult atopic dermatitis. *Australas J Dermatol* 2006; 47: 84-9.
- Cassano N, Loconsole F, Coviello C, Vena GA. Infliximab in recalcitrant severe atopic eczema associated with contact allergy. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2006; 19: 237-40.
- Jacobi A, Shuler G, Hertl M. Rapid control of therapy-refractory pemphigus vulgaris by treatment with the tumour necrosis factor-alpha inhibitor infliximab. *Br J Dermatol* 2005; 153: 448-9.
- Pardo J, Mercader P, Mahiques L, et al. Infliximab in the management of severe pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* 2005; 153: 222-3.

20. Scheinfeld N. A comprehensive review and evaluation of the side effects of the tumor necrosis factor alpha blockers etanercept, infliximab and adalimumab. *J Dermatolog Treat* 2004; 15: 280-94.
21. Shikiar R, Willian MK, Okun MM, et al. The validity and responsiveness of three quality of life measures in the assessment of psoriasis patients: results of a phase II study. *Health Qual Life Outcomes* 2006; 27: 4-71.
22. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, et al. Adalimumab is effective against skin and joint disease in psoriatic arthritis patients: 48-week results of ADEPT. *Rheumatology* 2006; (suppl. 1): Abstract 129; 68.
23. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, et al. 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.
24. Mease PJ. Adalimumab: an anti-TNF agent for the treatment of psoriatic arthritis. *Expert Opin Biol Ther* 2005; 5: 1491-504.
25. Heffernan MP, Smith DI. Adalimumab for treatment of cutaneous sarcoidosis. *Arch Dermatol* 2006; 142: 17-9.
26. Philips MA, Lynch J, Azmi FH. Ulcerative cutaneous sarcoidosis responding to adalimumab. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 917.
27. Vujevich J, Zirwas M. Treatment of severe, recalcitrant, major aphthous stomatitis with adalimumab. *Cutis* 2005; 76: 129-32.
28. Moul DK, Korman NJ. The cutting edge. Severe hidradenitis suppurativa treated with adalimumab. *Arch Dermatol* 2006; 142: 1110-2.
29. Howell SM, Bessinger GT, Altman CE, Belnap CM. Rapid response of IgA pemphigus of the subcorneal pustular dermatosis subtype to treatment with adalimumab and mycophenolate mofetil. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 541-3.
30. Scheinfeld N. Adalimumab: a review of side effects. *Expert Opin Drug Saf* 2005; 4: 637-41.
31. Dirschka T, Reinhold U, Rosenbach T, et al. Efalizumab-therapy of moderately severe to severe plaque-psoriasis in the dermatologist's practice. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006; 4 (suppl. 1): S3-S12.
32. Ortonne JP, Shear N, Shumack S, et al. Impact of efalizumab on patient-reported outcomes in high-need psoriasis patients: results of the international, randomized, placebo-controlled Phase III Clinical Experience Acquired with Raptiva (CLEAR) trial [NCT00256139]. *BMC Dermatol* 2005; 16: 5-13.
33. Shikiar R, Bresnahan BW, Stone SP, et al. Validity and reliability of patient reported outcomes used in Psoriasis: results from two randomized clinical trials. *Health Qual Life Outcomes* 2003; 8: 1-53.
34. Reich A, Baran W, Szepietowski J i wsp. Efalizumab w leczeniu tuszczycy – pierwsze polskie doświadczenia. *Przegl Dermatol* 2006; 92: 281-6.
35. Lebwohl M. Combining the new biologic agents with our current psoriasis armamentarium. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49 (suppl. 2): S118-24.
36. Kaelin U, Hassan AS, Braathen LR, et al. Treatment of alopecia areata partim universalis with efalizumab. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 529-32.
37. Chapman KR, Cartier A, Hebert J, et al. The role of omalizumab in the treatment of severe allergic asthma. *Can Respir J* 2006; 13 (suppl. B):1B-9B.
38. Krathen RA, Hsu S. Failure of omalizumab for treatment of severe adult atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 338-40.
39. Lane JE, Cheyney JM, Lane TN, et al. Treatment of recalcitrant atopic dermatitis with omalizumab. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 68-72.
40. Chamian F, Lowes MA, Lin SL, et al. Alefacept reduces infiltrating T cells, activated dendritic cells, and inflammatory genes in psoriasis vulgaris. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 2075-80.
41. van de Kerkhof P, Griffiths CE, Christophers E, et al. Alefacept in the treatment of psoriasis in patients for whom conventional therapies are inadequate. *Dermatology* 2005; 211: 256-63.
42. Scheinfeld N. Alefacept: a safety profile. *Expert Opin Drug Saf* 2005; 4: 975-85.
43. Fivenson DP, Mathes B. Treatment of generalized lichen planus with alefacept. *Arch Dermatol* 2006; 142: 151-2.
44. Heffernan MP, Hurley MY, Martin KS, et al. Alefacept for alopecia areata. *Arch Dermatol* 2005; 141: 1513-6.
45. Scheinfeld N. Therapy-resistant psoriasis treated with alefacept and subsequent narrow band ultraviolet B phototherapy with total clearing of psoriasis. *Dermatol Online J* 2005; 11: 2-7.
46. 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.
47. Boehncke WH, Brasie RA, Barker J, et al. Recommendations for the use of etanercept in psoriasis: a European dermatology expert group consensus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 988-98.
48. Militello G, Xia A, Stevens SR, et al. Etanercept for the treatment of psoriasis in the elderly. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 517-9.
49. Cassano N, Loconsole F, Galluccio A, et al. Once-weekly administration of high-dosage Etanercept in patients with plaque psoriasis: results of a pilot experience (power study). *Int J Immunopathol Pharmacol* 2006; 19: 225-9.
50. Gordon K, Korman N, Frankel E, et al. Efficacy of etanercept in an integrated multistudy database of patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 101-11.
51. Wong VK, Lebwohl MG. Treatment of psoriatic arthritis with etanercept, a tumour necrosis factor antagonist. *Expert Opin Biol Ther* 2005; 5: 1505-13.
52. Fonseca JE, Canhao H, Silva C, et al. Tuberculosis in rheumatic patients treated with tumour necrosis factor alpha antagonists: the Portuguese experience. *Acta Reumatol Port* 2006; 31: 247-53.
53. Smith KJ, Skelton HG. Rapid onset of cutaneous squamous cell carcinoma in patients with rheumatoid arthritis after starting tumor necrosis factor alpha receptor IgG1-Fc fusion complex therapy. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 953-6.
54. Cusack C, Buckley C. Etanercept: effective in the management of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2006; 154: 726-9.
55. Tuchinda C, Wong HK. Etanercept for chronic progressive cutaneous sarcoidosis. *J Drugs Dermatol* 2006; 5: 538-40.
56. McGowan JW 4th, Johnson CA, Lynn A. Treatment of pyoderma gangrenosum with etanercept. *J Drugs Dermatol* 2004; 3: 441-4.
57. Sterry W, Barker J, Boehncke W, et al. Biological therapies in the systemic management of psoriasis: International Consensus Conference. *Br J Dermatol* 2004; 151: 3-17.
58. Papp KA. The long-term efficacy and safety of new biological therapies for psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2006; 298: 7-15.
59. Weinberg JM. An overview of infliximab, etanercept, efalizumab, and alefacept as biologic therapy for psoriasis. *Clin Ther* 2003; 25: 2487-505.
60. Mittal S, Milner BJ, Johnston PW, Culligan DJ. A case of hepatosplenic gamma-delta T-cell lymphoma with a transient response to fludarabine and alemtuzumab. *Eur J Haematol* 2006; 76: 531-4.