

Leczenie biologiczne łuszczycy w Polsce

Elwira Paluchowska, Witold Owczarek, Karina Jahnz-Różyk

Klinika Dermatologiczna, Zakład Immunologii i Alergologii Klinicznej, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

Adres do korespondencji: Elwira Paluchowska, Klinika Dermatologiczna, Zakład Immunologii i Alergologii Klinicznej, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie, ul. Szaserów 128, Warszawa 04-141, epaluchowska@betiva.com

Abstract

Psoriasis biological treatment in Poland

Biologics are an important, but expensive treatment option in certain inflammatory diseases. Psoriasis is chronic disease that is a major public health problem in all countries. The paper shows the practical applicability of biological agents in this disease therapy. Many aspects of the clinical, cost and availability of biological treatment of psoriasis in Poland were discussed.

Key words: biologics, psoriasis, public health

Słowa kluczowe: leki biologiczne, łuszczycyca, zdrowie publiczne

1. Leki biologiczne

Postęp, jaki się dokonał w medycynie dzięki wprowadzeniu metod inżynierii genetycznej, spowodował pojawienie się zupełnie nowych form terapii w wielu przewlekłych i często nieuleczanych schorzeniach onkologicznych, reumatologicznych, autoimmunologicznych, kardiologicznych, dermatologicznych, alergologicznych i wielu innych [1–3]. Mechanizm działania leków biologicznych oparty jest zazwyczaj na naśladowaniu lub blokowaniu funkcji naturalnych białek organizmu. Efekty kliniczne wynikają z interakcji między np. mediatorami stanu zapalnego, specyficznymi receptorami i preparatami biologicznymi. W ten sposób dochodzi do zmiany odpowiedzi immunologicznej. Dlatego w piśmiennictwie leki biologiczne określa się też jako modulatory odpowiedzi immunologicznej (*immune response modifiers* – IRM). Wśród preparatów biologicznych wyróżnia się trzy podstawowe grupy: rekombinowane białka ludzkie, białka fuzyjne i przeciwciała monoklonalne. Rekombinowane białka ludzkie – mediatory, cytokiny – stanowią zwykle dokładne kopie naturalnych odpowiedników w organizmie lub ich fragmentów. Wykazują zdolność wiązania się z receptorami powierzchniowymi komórek. Czynniki wzrostu komórek, interferony α i β , interleukina 2 – są przykładami leków z pierwszej grupy szeroko dzisiaj stosowanych w wielu chorobach hematologicz-

nych, infekcyjnych czy onkologicznych. Strukturę chemiczną tych leków modyfikuje się przy użyciu glikolu polietylenowego, który utrudnia degradację cząsteczek. Nazwę leków z tej grupy charakteryzuje przedrostek rhu-. Białka fuzyjne zwykle są zbudowane z dwóch różnych elementów. Jeden z nich zawiera domeny wiążące, drugi stanowi fragment Fc ludzkiej immunoglobuliny IgG1, która ma za zadanie stabilizować całą strukturę, co warunkuje mniejszą podatność na rozpad, wydłużając tym samym okres półtrwania. Preparaty te zachowują się jak receptory dla naturalnych cytokin bądź ligandy blokujące naturalne receptory, mogą zaburzać kostymulację komórek i ich migrację, co skutkuje pozytywnym efektem klinicznym i np. zmniejszeniem nasilenia stanu zapalnego. Charakteryzuje je na ogół niska immunogenność. Nazwy międzynarodowe rozpuszczalnych form receptorów dla cytokin kończy przyrostek -cept (np. alefacept, etanercept). Przeciwciała monoklonalne, dla których technologię pozyskiwania opracowano już w latach siedemdziesiątych ubiegłego wieku, należą do trzeciej najliczniejszej grupy leków biologicznych. Immunoglobuliny, głównie pochodzenia mysiego, mają zdolność łączenia innych specyficznych białek organizmu, które są mediatorami określonej reakcji immunologicznej, odpowiedzialnej za dany stan chorobowy. Hamując działanie czynników prozapalnych czy wzrostowych, działają immunosupresyjnie. Niestety będąc częściowo obcym

białkiem, mogą również same indukować niebezpieczne reakcje immunologiczne [4–6]. Coraz doskonalsze procesy biotechnologiczne zaangażowane do produkcji przeciwciał monoklonalnych pozwalają na coraz większy stopień ich humanizacji, a tym samym zmniejszają immunogenność tych leków. Przeciwciała chimeryczne są zbudowane w 25% z białka mysiego i w około 75% z ludzkiego. Nazwa międzynarodowa tych przeciwciał ma końcówkę -ximab. Humanizowane przeciwciała są już jedynie w 10% pochodzenia mysiego i otrzymują końcówkę -zumab. Najnowsza generacja przeciwciał to struktury białkowe, niezawierające mysich fragmentów, mają być całkowicie pozbawione właściwości immunizujących. Ich nazwę wyróżnia przyrostek -umab, np. adalimumab – ludzkie przeciwciało monoklonalne wytworzone przy użyciu myszy transgenicznych, skierowane przeciw TNF α .

Bezpieczeństwo leków biologicznych obejmuje ocenę leków oraz zarządzanie i przekazywanie informacji na temat zagrożeń związanych z ich stosowaniem. Zasadniczo istnieją dwie fazy oceny bezpieczeństwa leków: przed dopuszczeniem do obrotu i po dopuszczeniu do obrotu. Informacje na temat bezpieczeństwa leku przed jego dopuszczeniem do obrotu są przede wszystkim uzyskiwane w trakcie badań przedklinicznych i klinicznych. Bezpieczeństwo leków po dopuszczeniu do obrotu jest oceniane w raportach, tworzonych na podstawie spontanicznych zgłoszeń, obserwacji postmarketingowych (np. rejestrów), a także populacyjnych badań epidemiologicznych, służących ocenie ilościowej występujących działań niepożądanych, a także przyczyn ich występowania

2. Łuszczyca jako problem zdrowia publicznego

Łuszczyca jest przewlekłą, nawracającą, zapalną chorobą skóry znaną już od starożytności. Dotyczy od 1 do 3% populacji rasy białej, na całym świecie, w tym także w Polsce [7]. Częstość jej występowania zależy od położenia geograficznego i przynależności rasowej. W Polsce, obok atopowego zapalenia skóry, należy do najczęstszych chorób, dotyczy około 1 mln osób [8].

Łuszczyca może się rozpocząć w różnym wieku, jednak najczęściej zaczyna się przed 30. rokiem życia. Henseler i Christophers wyróżnili dwa typy łuszczycy: I typ, z początkiem choroby poniżej 40. roku życia, cięższym przebiegiem, oraz II typ z późnym początkiem, w którym szczyt zachorowań przypada na 55.–60. rok życia [9]. Różnica między obu typami łuszczycy dotyczy częstości rodzinnego występowania oraz korelacji z antygenami HLA. Większość doniesień wskazuje, że genetycznym markerem podatności na łuszczycę jest antygen HLA-Cw6 [10].

Łuszczyca jest chorobą o złożonej etiologii, w której odgrywają rolę czynniki genetyczne, zaburzenia immunologiczne oraz czynniki środowiskowe. Do najważniejszych należą: zakażenia bakteryjne i wirusowe, stesy psychiczne, niektóre leki (np. beta-blokery, sole litu, leki przeciwmalaryczne), alkohol, urazy [11].

U chorych na łuszczycę wykazano większą częstość występowania zespołu metabolicznego, zwiększającego

ryzyko rozwoju miażdżycy, cukrzycy typu 2, hiperlipidemii, otyłości oraz powikłań sercowo-naczyniowych [12]. Ciężka postać, szczególnie u młodych chorych na łuszczycę, jest związana z ryzykiem zawału serca. Zapalne choroby jelit, w tym głównie choroba Crohna, występują częściej u chorych na łuszczycę niż w populacji ogólnej [13].

U około 5–30% pacjentów z łuszczycą może wystąpić łuszczycowe zapalenie stawów uznawane za artropatię o ciężkim przebiegu, w wielu przypadkach prowadzącą do inwalidztwa [14].

Pomimo że łuszczyca nie jest chorobą bezpośrednio zagrażającą życiu, może w istotny sposób obniżać jego jakość. Ze względu na dolegliwości oraz zaburzenie funkcji estetycznych skóry chorzy na łuszczycę często izolują się od aktywnego życia społeczno-osobistego i zawodowego. Unikają korzystania z miejsc użyteczności publicznej, np. basenów, saun, uprawiania sportu, wizyt u fryzjera czy kosmetyczki. Łuszczyca ogranicza ich życie seksualne.

Ludzie chorzy na łuszczycę często są nieakceptowani w swoich środowiskach, izolowani w obawie przed „zakaźnością choroby”. Tworzy się błędne koło, gdyż sam chory ma negatywne przekonania o swojej chorobie, zniechęcony jest do szukania pomocy z obawy przed odrzuceniem i w swojej postawie wobec innych „oczekuje” odrzucenia [15].

Konieczność codziennego życia z łuszczycą oznacza nieustanne funkcjonowanie w sytuacji psychospołecznego stresu, co może mieć większe znaczenie niż jednorazowy, silny, ale krótkotrwały stres. Chorzy na łuszczycę szukają pomocy u innych chorych i w związku z tym zakładają stowarzyszenia chorych. Pierwsze zaczęły powstawać w Stanach Zjednoczonych, w listopadzie 1988 r. w Europie – Europejska Federacja Stowarzyszeń Pacjentów z Łuszczycą (*European Federation of Psoriasis Patient Associations* – EUOPSO, <http://www.euopso.eu>).

Testem swoistym do badania jakości życia dla chorych skóry, w tym łuszczycy, jest subiektywne nasilenie choroby (*Dermatology Life Quality Index* – DLQI). W 2010 r. grupa ekspertów krajów Unii Europejskiej ustaliła kryteria oceny nasilenia łuszczycy za pomocą trzech wskaźników: PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*), BSA (*Body Surface Area*) – obiektywne nasilenie choroby oraz DLQI [16].

W zależności od nasilenia zmian stosuje się różne metody leczenia. Łuszczycę łagodną leczymy głównie preparatami miejscowymi, natomiast w umiarkowanej i ciężkiej do leczenia miejscowego dołączamy fototerapię lub leczenie ogólne. Leczenie ogólnoustrojowe jest także możliwe, gdy PASI i BSA wynoszą ≤ 10 , ale DLQI jest >10 , lub gdy nasilenie zmian jest w widocznych okolicach ciała, np. na twarzy, owłosionej skórze głowy, w okolicach narządów płciowych, na palcach rąk i/lub stóp, paznokciach.

Leczenie chorych na łuszczycę powinno być zindywidualizowane i uwzględniać nie tylko stan kliniczny, lecz również potrzeby pacjenta wynikające z poprawy jakości życia. Skuteczne leczenie pozwala pacjentom na lepszą akceptację życia z chorobą przewlekłą, lepiej kontroluje przebieg choroby, jest także istotne z punktu widzenia

potrzeb społeczno-ekonomicznych. Wprowadzenie leków biologicznych, pomimo ich wysokiej ceny, być może będzie bardziej opłacalne niż ponoszenie kosztów bezpośrednich, związanych z hospitalizacją, dotychczasowym leczeniem, czy kosztów pośrednich, wynikających np. z wypłacanych zasiłków chorobowych.

3. Leki biologiczne stosowane w łuszczycy – charakterystyka, dostępność, koszty

Terapie biologiczne stanowią opcję terapeutyczną zalecaną w przypadku niepowodzenia po zastosowaniu i/lub nietolerancji oraz występowaniu przeciwwskazań dla klasycznych leków systemowych. Leki te są klasyfikowane zgodnie z ich mechanizmem działania. Główne ich dwie klasy są związane z działaniem ukierunkowanym na aktywację i migrację limfocytów T oraz cytokin biorących udział w patogenezie choroby [17]. Pierwszym lekiem swoiście opracowanym do leczenia chorób skóry i przeznaczonym do terapii łuszczycy był alefacept. Mechanizm jego działania był związany z hamowaniem aktywacji limfocytów T poprzez blokowanie cząsteczki CD2 [18]. Leczenie przeciwcytokinowe rozwinęło się dzięki postępowi terapii przeciw TNF α przewlekłych chorób zapalnych. Grupa antagonistów TNF α obejmuje adalimumab, etanercept i infliksymab. Innym lekiem przeciwcytokinowym jest działający na wspólną dla heterodimerycznych IL-12 i IL-23 podjednostkę p40 ustekinumab [19]. W trakcie badań pozostają m.in. antagoniści IL-17-iksekizumab, sekukinumab, brodalumab

i tofacitinib, który jest inhibitorem kinazy Janusowej (JAK-3 i 1) (Tabela I) [20].

Wskazaniem do stosowania terapii biologicznej, zgodnie z rekomendacją grupy ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego opublikowaną w 2010 r., jest łuszczycyca plackowata o umiarkowanym lub dużym nasileniu, znacząco upośledzająca jakość życia pacjenta i ograniczająca jego funkcjonowanie psychospołeczne [21]. Ponadto pacjenci kwalifikowani do terapii biologicznej nie uzyskali zadowalającej poprawy klinicznej po zastosowaniu przynajmniej dwóch różnych metod klasycznej terapii systemowej lub mają przeciwwskazania do ich stosowania. Brak poprawy po leczeniu ogólnym może być stwierdzony dopiero w przypadku zastosowania maksymalnych dopuszczalnych dawek danego leku przez odpowiednio długi czas (z reguły przez 3 miesiące). Przeciwwskazania do danej terapii systemowej muszą wynikać z charakterystyki produktu leczniczego producenta leku lub aktualnej wiedzy medycznej. W celu określenia ciężkości choroby zaleca się stosowanie wskaźników BSA, PASI i DLQI. W przypadkach kiedy PASI, BSA lub DLQI wynoszą powyżej 10, rozpoznajemy łuszczycę umiarkowaną do ciężkiej. Za zadowalającą poprawę kliniczną uznaje się zmniejszenie wartości PASI o 75% w porównaniu z wartością przed rozpoczęciem leczenia lub też zmniejszenie wartości PASI w przedziale 50–75%, jeżeli równocześnie obserwuje się poprawę jakości życia ocenioną skalą DLQI o minimum 5 punktów. Autorzy nie rekomendują żadnego leku biologicznego jako leku pierwszego wyboru [21]. Rekomendacje, do-

Lek	Budowa chemiczna	Mechanizm działania
Alefacept (<i>Amevive</i>) [*]	Ludzkie białko fuzyjne złożone z cząsteczki LFA-3 i ludzkiej IgG	Hamuje aktywację komórek T poprzez blokowanie cząsteczki CD2
Efalizumab (<i>Raptiva</i>) ^{**}	Rekombinowane humanizowane przeciwciało monoklonalne skierowane przeciw podjednostce α cząsteczki adhezyjnej LFA-1 – CD11a	Hamuje aktywację komórek T
Inflixymab (<i>Remicade</i>) [*]	Monoklonalne, chimeryczne (mysio [25%]-ludzkie [75%]) przeciwciało klasy IgG	Wiąże się z rozpuszczalną i transbłonową postacią TNF α
Adalimumab (<i>Humira</i>) [*]	Ludzkie monoklonalne przeciwciało klasy IgG	Wiąże się z rozpuszczalną i transbłonową postacią TNF α oraz z receptorami dla TNF (TNF-RI i TNF-RII) na powierzchni komórek
Etanercept (<i>Enbrel</i>) [*]	Ludzkie białko fuzyjne, złożone z domeny receptora II(p75) ludzkiego TNF α przyłączonej do zewnątrzkomórkowego fragmentu Fc ludzkiej IgG1	Wiąże się z rozpuszczalną i transbłonową postacią TNF α , uniemożliwiając połączenie się TNF α z jego powierzchniowym receptorem i z limfotoksyną α
Ustekinumab (<i>Stelara</i>) [*]	Ludzkie przeciwciało monoklonalne klasy IgG1	Hamuje aktywność ludzkich IL-12 i IL-23 przez wiązanie ze wspólną dla tych cytokin podjednostką białkową p40 tych cytokin
Ixekizumab ^{***}	Ludzkie przeciwciało monoklonalne klasy IgG4	Hamuje IL-17A
Secukinumab ^{***}	Ludzkie przeciwciało monoklonalne klasy IgG1	Hamuje IL-17A
Brodalumab ^{***}	Ludzkie przeciwciało monoklonalne klasy IgG2	Wiąże się z ludzkim receptorem IL-17A; blokuje aktywność IL-17A, IL-17F, IL-17E
Tofacitinib ^{***}	Molekuła doustna	Inhibitor JAK-3 i JAK-1, w mniejszym stopniu JAK-2

Tabela I. Leki biologiczne już stosowane lub w trakcie badań klinicznych przeznaczone do leczenia łuszczycy plackowatej.

^{*} wycofany w 2011 r., ^{**} wycofany w 2009 r., ^{***} leki mogące mieć zastosowanie w leczeniu łuszczycy w trakcie badań klinicznych

Źródło: Opracowanie własne.

tyczące stosowania terapii biologicznej w umiarkowanej i ciężkiej łuszczycy, są w większości zgodne z wytycznymi zarówno europejskich, jak i amerykańskich środowisk naukowych i charakterystyką produktów stosowanych w leczeniu [22–24]. Aktualnie w leczeniu łuszczycy plackowatej zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi stosowane są następujące leki: adalimumab, etanercept, infliksymab i ustekinumab (Tabela I).

Adalimumab

Adalimumab jest pierwszym całkowicie ludzkim przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko TNF α , które pod względem struktury i funkcji nie różni się od naturalnie występujących przeciwciał IgG1. W leczeniu łuszczycy zwyczajnej został zarejestrowany przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration* – FDA) w styczniu 2008 r. [25].

W leczeniu łuszczycy plackowatej adalimumab stosuje się według następujących zaleceń: początkowo 80 mg podskórnym, 40 mg po upływie jednego tygodnia, a następnie 40 mg co dwa tygodnie. Skuteczność leczenia należy ocenić w 16. tygodniu i w przypadku braku odpowiedzi klinicznej rozważyć zakończenie terapii [26].

Skuteczność adalimumabu w leczeniu chorych na łuszczycę plackowatą została potwierdzona w badaniach klinicznych [27, 28]. W badaniu REVEAL, porównującym skuteczność adalimumabu i placebo, wzięło udział 1212 chorych na łuszczycę o przebiegu umiarkowanym i ciężkim, a w badaniu CHAMPION porównującym skuteczność leczenia adalimumabem, metotreksatem i placebo – 271. Pacjenci uczestniczący w badaniu otrzymali adalimumab w dawce początkowej 80 mg, po upływie jednego tygodnia 40 mg, a następnie 40 mg co drugi tydzień. W 16. tygodniu PASI 75 w badaniu REVEAL osiągnęło 70,9% leczonych adalimumabem i 6,5% przyjmujących placebo. PASI 100 odpowiednio 20% i 0,8%. W 19. tygodniu leczenia utratę odpowiedzi klinicznej zdefiniowaną jako wzrost PASI \geq 6 punktów lub nieuzyskanie wskaźnika PASI 50 stwierdzono u 5% przyjmujących adalimumab i 28% placebo. Na podstawie dostępnych danych utrata odpowiedzi na adalimumab nie wydaje się problemem, pomimo stwierdzenia jej u pacjentów otrzymujących infliksymab. Obecność przeciwciał antyadalimumab (AAA) u chorych na łuszczycę plackowatą ocenili Menter i wsp. Podczas 52-tygodniowego okresu leczenia obecność przeciwciał AAA stwierdzono u 8,8% leczonych. W badaniu wykazano, że 3 na 7 pacjentów z obecnością przeciwciał oraz 65 na 233 bez ich obecności utraciło odpowiedź kliniczną. Obecność przeciwciał AAA nie była skorelowana z wystąpieniem działań niepożądanych, w tym ciężkich, i reakcji w miejscu wstrzyknięcia [29]. Metotreksat w badaniu CHAMPION był stosowany w dawce początkowej 7,5 mg zwiększanej do dawki 25 mg do 12. tygodnia. PASI 75 w 16. tygodniu leczenia stwierdzono u 18,9% przyjmujących placebo, 35,5% przyjmujących metotreksat i 79,6% adalimumab, a wykazane różnice były istotne statystycznie ($p < 0,001$). Natomiast PASI 100 wykazano odpowiednio u 1,9%, 7,3% i 16,7% ($p < 0,01$, $p < 0,05$) [27].

W trakcie badań II fazy wśród otrzymujących adalimumab do 60 tygodni lek był ogólnie dobrze tolerowany. Z powodu działań niepożądanych w tym czasie leczenie przerwało 9% pacjentów. Nie stwierdzono istotnych nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, a najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zakażenia górnych dróg oddechowych i ból w miejscu wstrzyknięcia. U 14 pacjentów w okresie 60 tygodni leczenia wystąpiły poważne działania niepożądane (w tym 11 pacjentów otrzymywało lek co tydzień) [30].

Etanercept

Etanercept jest białkiem fuzyjnym złożonym z rozpuszczalnego receptora p75(TNFR2) dla TNF i fragmentu Fc ludzkiej IgG1. W leczeniu łuszczycy zwyczajnej został zarejestrowany przez FDA w maju 2004 r. Etanercept może być także stosowany u dzieci i młodzieży z przewlekłą i ciężką postacią łuszczycy plackowatej, w wieku od 6 lat, w której leczeniu nie uzyskano zadowalającej odpowiedzi na dotychczasowe leczenie lub wykazano brak tolerancji na inne terapie układowe lub fototerapie [31].

W leczeniu łuszczycy plackowatej zaleca się stosowanie etanerceptu w dawce 50 mg/tydzień (opcjonalnie 25 mg 2 razy w tygodniu) do momentu osiągnięcia remisji i do 24 tygodni. Według charakterystyki produktu leczniczego alternatywnie można stosować dawkę 50 mg podawaną 2 razy w tygodniu przez pierwsze 12 tygodni i stosować u dorosłych chorych terapię ciągłą powyżej 24 tygodni. Skuteczność leczenia należy ocenić w 12. tygodniu i w przypadku braku odpowiedzi klinicznej rozważyć zakończenie terapii [32].

W badaniach klinicznych skuteczność etanerceptu była oceniana u pacjentów z łuszczycą plackowatą o przebiegu umiarkowanym i ciężkim [33–35]. Po 12 tygodniach leczenia PASI 75 osiągnęto u 34% chorych przyjmujących 25 mg etanerceptu 2 razy w tygodniu i 47–49% przyjmujących dawkę 50 mg 2 razy w tygodniu. W grupie przyjmującej placebo odsetek ten wynosił odpowiednio 3–4%. Odpowiedź kliniczna na leczenie była korzystniejsza i znacznie szybsza u chorych przyjmujących dawkę 50 mg. W badaniu III fazy przeprowadzonym u 583 chorych i opublikowanym przez Papp i wsp. wykazano, że statystycznie istotną liczbę chorych osiągającą PASI 75 stwierdzono w grupie przyjmującej 50 mg 2 razy w tygodniu już w 4. tygodniu (10%), natomiast w grupie przyjmującej 25 mg 2 razy w tygodniu dopiero w 8. tygodniu. W trakcie oceny w 12. tygodniu wykazane różnice pomiędzy grupami przyjmującymi 50 mg i 25 mg 2 razy w tygodniu były istotne statystycznie (47 vs 34%). Stwierdzono także, że leczenie etanerceptem w dawce 50 mg 2 razy w tygodniu do 96 tygodni ($n = 591$) może utrzymać poprawę kliniczną. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali PASI 75, wynosił odpowiednio: 47% w 12. tygodniu, 60% w 24. tygodniu, 63% po 48 tygodniach i 51% w 96. tygodniu [36].

W badaniach wykazano, że zmniejszenie dawki z 50 mg do 25 mg przyjmowanych 2 razy w tygodniu w 12. tygodniu powoduje utrzymanie poprawy, a nawet

poprawę odpowiedzi u niektórych pacjentów. Nieskuteczność leczenia obserwuje się częściej u pacjentów z wyższym wskaźnikiem masy ciała (BMI > 30). Badania wykazały, że tkanka tłuszczowa wpływa na poziom TNF α (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc3047929/>), tak więc u pacjentów otyłych z dużą ilością tkanki tłuszczowej dawka etanerceptu może być niewystarczająca. Obecność przeciwciał przeciwko etanerceptowi wykryto na poziomie około 7% [31].

W badaniach przeprowadzonych u dzieci i młodzieży (w wieku 4–17 lat), którym podawano 0,8 mg/kg (maksymalnie do 50 mg tygodniowo) etanerceptu odsetek pacjentów, który uzyskał PASI 75, był statystycznie istotnie wyższy w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (57 vs 11%) ($p < 0,001$) [37].

Częstość występowania działań niepożądanych, zarówno infekcyjnych, jak i innych, była podobna w 12. i 96. tygodniu w grupie leczonej etanerceptem i przyjmującej placebo [36]. Najczęściej u dorosłych w badaniach klinicznych II i III fazy stwierdzano infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenia zatok, bóle głowy oraz reakcje w miejscu wstrzyknięć leku. U dzieci natomiast stwierdzano paciorkowcowe zapalenia gardła i zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego [31, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc2887522/>].

Inflixymab

Inflixymab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym IgG1, które silnie wiąże się zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą TNF α , hamując zdolność połączenia z receptorem. W leczeniu łuszczycy zwyczajnej został zarejestrowany przez FDA we wrześniu 2006 r. W łuszczycy plackowatej lek podaje się dożylnie w dawce 5 mg/kg m.c. w tygodniach 0., 2., 6., a następnie co 8 tygodni. Zgodnie z charakterystyką produktu nie należy podawać kolejnych dawek u pacjentów, którzy nie wykazali zadowalającej odpowiedzi klinicznej na leczenie po 14 tygodniach (tj. po podaniu 4 dawek) [38].

W piśmiennictwie dostępne są dane wskazujące na skuteczność infliksymabu w leczeniu łuszczycy plackowatej [39]. Lek był oceniony w dwóch wieloośrodkowych, randomizowanych badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą: SPIRIT i EXPRESS. Pacjenci biorący udział w obydwu badaniach musieli spełniać następujące kryteria: PASI ≥ 12 i BSA $\geq 10\%$. W badaniu SPIRIT, obejmującym 249 chorych na łuszczycę, pacjenci otrzymywali infliksymab *i.v.* (3 mg/kg m.c. lub 5 mg/kg m.c.) lub placebo w tygodniach 0., 2. i 6. PASI 75 w 10. tygodniu leczenia osiągnęło 71,7% chorych w grupie otrzymującej 3 mg/kg m.c., 87,9% w grupie otrzymującej 5 mg/kg m.c. i 5,9% w grupie otrzymującej placebo ($p < 0,001$). W 26. tygodniu, tzn. 20 tygodni po otrzymaniu ostatniej dawki (3 lub 5 mg/kg m.c.) infliksymabu, PASI 75 utrzymało się odpowiednio u 13,8, i 30%. W badaniu EXPRESS uczestniczyło 378 pacjentów z łuszczycą plackowatą, którzy otrzymywali infliksymab w dawce 5 mg/kg m.c. lub placebo w tygodniu 0., 2. i 6., a następnie leczenie podtrzymujące co 8 tygodni łącz-

nie do 22. tygodnia w grupie placebo i do 46. tygodnia w grupie otrzymującej lek. PASI 75 po 10 tygodniach osiągnęło 80% pacjentów, a PASI 90 57%, natomiast w grupie otrzymującej placebo wartości te wynosiły odpowiednio 3 i 1% ($p < 0,0001$). Porównywalne wyniki otrzymano w 24. tygodniu leczenia. Utrata odpowiedzi klinicznej obserwowana w badaniu była związana z niskim stężeniem leku w surowicy oraz obecnością przeciwciał antyinfliksymabu. Przeciwciała antyinfliksymabu w 26. tygodniu w badaniu SPIRIT stwierdzono u 23% przyjmujących lek i u 22% chorych w badaniu EXPRESS w 46. tygodniu. W badaniu EXPRESS II infliksymab był stosowany do 46. tygodnia łącznie. PASI 75 w 10. tygodniu stwierdzono u 75,5% przyjmujących lek w dawce 5 mg/kg i 70,3% przyjmujących 3 mg/kg. W grupie otrzymującej placebo odsetek ten wynosił 1,9%. PASI 90 obserwowano odpowiednio u 45,2, 37,1 i 0,5% chorych ($p < 0,001$). Wyższy odsetek popraw klinicznych w przypadku leczenia dawką 5 mg/kg w porównaniu z 3 mg/kg był widoczny we wszystkich badaniach.

W trakcie badań stwierdzono częstsze występowanie poważnych działań niepożądanych u pacjentów przyjmujących infliksymab niż w grupie otrzymującej placebo. W poszczególnych badaniach odsetki te przedstawiały się następująco: SPIRIT 6,1 vs 0% (infliksymab vs placebo), EXPRESS odpowiednio 6 vs 3% i EXPRESS II 2,9% w przypadku dawki 5 mg/kg i 1% w przypadku 3 mg/kg vs 2,4% w przypadku placebo [38,40–42].

Ustekinumab

Ustekinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1 skierowanym przeciwko podjednostce białkowej p40 IL-12 i IL-23. W leczeniu łuszczycy zwyczajnej został zarejestrowany przez FDA we wrześniu 2009 r. U pacjentów o masie ciała ≤ 100 kg lek stosuje się podskórnie w dawce 45 mg w tygodniach 0. i 4., a następnie co 12 tygodni. Dla pacjentów z masą ciała >100 kg zalecana dawka podawana podskórnie wynosi 90 mg. Zgodnie z charakterystyką produktu należy rozważyć możliwość przerwania leczenia u pacjentów, którzy nie wykazują zadowalającej odpowiedzi klinicznej do 28. tygodnia terapii [39, 43].

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ustekinumabu została oceniona w badaniach klinicznych fazy II i III. W podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu ustekinumabu (podskórnie w dwóch dawkach 45 mg i 90 mg) fazy II obejmującym 320 pacjentów z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą wykazano, że 75% redukcja PASI (PASI 75) była istotnie statystycznie wyższa w grupach przyjmujących lek (52–81%) w porównaniu z placebo (2%) ($p < 0,001$) [44]. Badania fazy III PHOENIX 1 i PHOENIX 2 zostały przeprowadzone w celu oceny skuteczności klinicznej ustekinumabu stosowanego w dawkach 45 mg i 90 mg odpowiednio u 766 i 1230 chorych na łuszczycę o przebiegu umiarkowanym i ciężkim [45, 46]. W badaniach pacjenci byli przydzielani losowo do grupy otrzymującej ustekinumab (45 mg lub 90 mg) w tygodniu 0. i 4., a następnie co 12 tygodni, natomiast przydzieleni do grupy otrzymującej placebo

w tygodniu 0. i 4. przeszli na ustekinumab (45 mg lub 90 mg) w tygodniu 12. i 16., a następnie przyjmowali tą samą dawkę, co 12 tygodni. Wszyscy pacjenci od momentu rozpoczęcia leczenia zostali poddani obserwacji trwającej odpowiednio 76 i 52 tygodnie. W badaniu PHOENIX 1 odsetek pacjentów, którzy osiągnęli PASI 75 w 12. tygodniu w grupie otrzymującej ustekinumab (45 mg i 90 mg), był statystycznie istotnie wyższy i wynosił odpowiednio 67,1 i 66,4% w porównaniu z 3,1% dla placebo ($p < 0,0001$). Odpowiedź kliniczna była szybka i obserwowana już w 2. tygodniu leczenia. Średni czas utraty odpowiedzi u pacjentów, u których wycofano leczenie, wynosił około 15 tygodni [45]. W badaniu PHOENIX 2 uzyskano podobne wyniki (PASI 75 u 66,7 do 75,7% leczonych ustekinumabem w dawce 45 mg i 90 mg w porównaniu z 3,7% w grupie otrzymującej placebo ($p < 0,0001$) [46]. Ponownie poprawa kliniczna była szybka i obserwowana w 2. tygodniu po rozpoczęciu przyjmowania ustekinumabu. W badaniu tym wskazano również na czynniki predysponujące do częściowej odpowiedzi na ustekinumab i zaliczono do nich wysoką masę ciała, poprzednią niewystarczającą odpowiedź na więcej niż jeden lek biologiczny, długi czas trwania choroby i współistnienie łuszczycowego zapalenia stawów. W innym badaniu III fazy (ACCEPT), przeprowadzonym u 903 chorych na łuszczycę o przebiegu umiarkowanym i ciężkim, porównującym leczenie przy użyciu ustekinumabu w dawce 45 mg lub 90 mg w tygodniu 0. i 4. i etanerceptu w dawce 50 mg 2 razy w tygodniu przez 12 tygodni, wykazano, że PASI 75 osiągnięto odpowiednio u 67,5 i 73,8% pacjentów otrzymujących ustekinumab i 56,8% pacjentów otrzymujących etanercept ($p = 0,01$ i $p < 0,001$) [47].

Większość działań niepożądanych obserwowanych w trakcie badań II i III fazy miała charakter łagodny i nie wymagała przerwania leczenia. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były zakażenia dróg oddechowych, w tym jamy nosowo-gardłowej. Pozostałymi często zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zawroty głowy, bóle mięśni, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, biegunka i ból gardła. Częstość poważnych incydentów sercowo-naczyniowych na 100 pacjentów wynosiła 0,61 wśród leczonych ustekinumabem w porównaniu z 0,55 w grupie otrzymującej placebo. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia stwierdzano u 1–2% pacjentów. Nie wykazano zwiększonego ryzyka rozwoju infekcji, w tym gruźlicy, a częstość występowania nowotworów między grupami była porównywalna. Na podstawie badań można sądzić zatem, że profil ryzyka/bezpieczeństwa u pacjentów leczonych z powodu łuszczycy plackowatej wydaje się korzystny [43].

Systemowe finansowanie leczenia biologicznego przez Narodowy Fundusz Zdrowia miało początek w 2010 r. Zgodnie z zarządzeniem Nr 51/2010/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 1 września 2010 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenia szpitalnego wprowadzono grupę J40 – ciężka łuszczycy. Finansowanie świadczenia w ten sposób trwało od lipca 2010 do marca 2011 r. Wcześniej w szczególnych przypadkach leczenie

biologiczne było finansowane ze środków publicznych w ramach farmakoterapii niestandardowej oraz świadczenia rozliczanego za zgodą płatnika. W związku z uwagami dotyczącymi wartości punktowej grupy wynikającymi z faktu, że w ramach terapii biologicznej w ciężkiej łuszczycy plackowatej były stosowane cztery produkty lecznicze o różnych schematach podawania, wprowadzono zarządzeniem Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 6 kwietnia 2011 r. Nr 17/2011/DSOZ nowe świadczenie służące do rozliczenia podania leku. Terapia zgodnie z zapisem zarządzenia mogła być prowadzona przy użyciu adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu i ustekinumabu, a rozliczenie kosztów zastosowanych substancji następowało na podstawie faktury zakupu. Rozwiązanie to spowodowało wykreślenie z katalogu świadczeń grupy J40 (ciężka łuszczycy – PASI > 10, BSA > 10 i DLQI > 10). Obecnie umowy o udzielanie świadczeń zdrowotnych są zawierane na podstawie zarządzenia Nr 72/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 października 2011 r. w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów.

W 2013 r. zgodnie z zarządzeniem Nr 3/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 lutego wprowadzono program lekowy „Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej”. Lekiem stosowanym w programie jest ustekinumab. Do leczenia w ramach programu mogą być zakwalifikowani pacjenci z ciężką postacią łuszczycy plackowatej w wieku powyżej 18 lat, którzy przestali reagować na leczenie lub mają przeciwwskazania do innych klasycznych metod terapii systemowej, spełniający łącznie następujące kryteria nasilenia choroby: PASI > 18, BSA > 10 i DLQI > 10. Brak poprawy po leczeniu obejmuje zastosowanie co najmniej dwóch różnych klasycznych metod z zastosowaniem takich leków, jak: metotreksat (w dawce 15 mg/tydzień – ocena po 3 miesiącach), retinoidy (w dawce równej lub większej niż 0,5 mg/kg m.c./dobę – ocena po 2 miesiącach), cyklosporyna A (w dawce od 3 do 5 mg/kg m.c./dobę – ocena po 3 miesiącach) oraz metody PUVA (ocena po 3 miesiącach). Do programu mogą być kwalifikowani również pacjenci uprzednio leczeni terapią biologiczną ze środków publicznych m.in. w ramach hospitalizacji według jednorodnych grup pacjentów, pod warunkiem że nie spełnili kryteriów zakończenia udziału w programie. Wśród kryteriów tych znajduje się m.in. brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie zgodny z rekomendacją Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, utrata odpowiedzi na leczenie po uzyskaniu adekwatnej odpowiedzi na leczenie (tzn. PASI > 18, BSA > 10 i DLQI > 10) oraz wystąpienie działań niepożądanych, takich jak: reakcja alergiczna na lek, zakażenie o ciężkim przebiegu, objawy niewydolności nerek, serca, płuc, wątroby, pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna, stwierdzenie choroby nowotworowej i wykładników wskazujących na rozwój ciężkiej choroby ogólnoustrojowej o podłożu autoimmunologicznym, jeżeli nie ustąpiły po przerwaniu terapii biologicznej bądź zastosowaniu odpowiedniego leczenia. Terapię w ramach programu kontynuuje się do momentu osiągnięcia remisji, jednak nie dłużej niż do 48 tygodni. Monitorowanie leczenia ustekinumabem zapisa-

ne w programie jest zgodne z wytycznymi zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego. Pacjent będzie mógł być ponownie włączony do programu po spełnieniu określonych kryteriów ponownego leczenia ustekinumabem (stwierdzone nawrót choroby, wzrost wartości wskaźników PASI, DLQI oraz BSA o co najmniej 50% w stosunku do wartości obliczonej w momencie odstawienia leku, wartość wskaźnika PASI w przypadku ponownego włączenia do programu musi być większa niż 10) i zakwalifikowaniu przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej.

Zgodnie z zarządzeniem Nr 3/2013/DGL po wejściu ustekinumabu do programu lekowego od 2 kwietnia 2013 r. pacjenci z ciężką łuszczycą, sprawozdawani w ramach jednorodnych grup pacjentów w świadczeniu „Hospitalizacja związana z terapią biologiczną ciężkiej łuszczycy, które służy do rozliczania podania leku”, mogą mieć podany jedynie adalimumab, etanercept i infliksymab.

W piśmiennictwie nie ma dostępnych i wiarygodnych badań oceniających rzeczywiste koszty leczenia łuszczycy, w tym również terapię biologiczną w Polsce. Oprócz bezpośrednich kosztów leczenia nie uwzględnia się często kosztów pośrednich, związanych z leczeniem łuszczycy, takich jak nieobecność w pracy czy zmniejszona wydajność. Wskazuje się, że koszty pośrednie mogą być znaczące i związane z ciężkością choroby [48, 49]. W badaniu przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii wykazano, że 59,3% ocenianych chorych na łuszczycę straciło średnio z powodu choroby 26 dni pracy w poprzedzającym ocenę roku. Ze 180 niepracujących pacjentów aż 33,9% nie podjęło pracy ze względu na łuszczycę [50]. W prowadzonym w Niemczech badaniu wykazano, że średnie koszty pośrednie związane z utratą wydajności zostały ocenione na 1310 euro rocznie, co stanowi 19,5% wszystkich kosztów leczenia łuszczycy [51]. Obserwacje kliniczne wskazują, że pacjenci korzystnie reagujący na leczenie biologiczne rzadziej opuszczają dni w pracy. Możliwość otrzymywania leków poza szpitalem dodatkowo wpływa zarówno na zmniejszenie kosztów bezpośrednich, jak i zwiększenie wydajności i brak absencji zawodowej. Oceniono, że wprowadzenie ustekinumabu w Grecji spowoduje zmniejszenie kosztów administracyjnych i hospitalizacji z powodu braku poprawy na pacjenta o 443 i 900 euro odpowiednio w 1. i 5. roku leczenia [48]. W badaniu oceniającym współczynnik skuteczności i kosztów leczenia biologicznego adalimumabem, etanerceptem, infliksymabem i ustekinumabem Ferrandiz i wsp. wykazali, że pod względem tych parametrów najskuteczniejszy był adalimumab. Koszt osiągnięcia PASI 75 określony w tym badaniu wahał się od 8013 (dla adalimumabu) do 17 981 euro (dla ustekinumabu w dawce 90 mg) [52].

Jednym z ocenianych punktów końcowych w publikacji Kimball i wsp. [53] była wydajność pracy (*work productivity*) u osób z łuszczycą leczonych adalimumabem. Badanie to przeprowadzono na podstawie danych pacjentów biorących udział w randomizowanym badaniu

klinicznym REVEAL, w którym porównano skuteczność i bezpieczeństwo adalimumabu z placebo u pacjentów z ciężką łuszczycą zdefiniowaną jako PASI > 12, BSA > 10 oraz co najmniej umiarkowanym nasileniem choroby mierzonym wartością wskaźnika PGA.

W omawianym badaniu uwzględniono wyniki pacjentów z łuszczycą oraz co najmniej jedną chorobą towarzyszącą spośród następujących: nadciśnienie tętnicze, ŁZS, hiperlipidemia, otyłość, depresja, artretyzm, cukrzyca, inne choroby układu krążenia.

Wydajność pracy została oceniona na podstawie kwestionariusza WPAI (ang. *Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire*) w wersji dla pacjentów z łuszczycą. W kwestionariuszu tym uwzględniono następujące aspekty [54]:

- obecny status zatrudnienia;
- odsetek czasu, w którym pracownik nie był w stanie podjąć pracy z powodu choroby (tzw. *absenteizm*);
- spadek produktywności w miejscu pracy (tzw. *prezenteizm*);
- zaburzenia w wykonywaniu codziennych czynności poza miejscem pracy (ang. *total activity impairment – TAI*);
- całkowitą utratę produktywności pracy (ang. *total work productivity impairment – TWPI*).

W rozważanej publikacji wyniki w zakresie poprawy wydajności pracy zostały zmierzone za pomocą wskaźnika TWPI. Wyniki wskazują, że po 16 tygodniach terapii nastąpiła statystycznie istotna zmiana w zakresie wartości TWPI u wszystkich pacjentów leczonych adalimumabem uwzględnionych w badaniu. Autorzy badania oszacowali, że roczne oszczędności związane ze wzrostem produktywności na skutek rozpoczęcia leczenia adalimumabem wyniosą 5908 USD.

Biorąc pod uwagę podział na grupy pacjentów z poszczególnymi chorobami towarzyszącymi uwzględnionymi w badaniu, zaobserwowana zmiana była istotna statystycznie¹ w każdej z nich, z wyjątkiem grupy pacjentów z innymi chorobami układu krążenia. W przypadku porównania z placebo różnice były istotne statystycznie na korzyść adalimumabu dla każdej podgrupy pacjentów, z wyjątkiem pacjentów z innymi chorobami układu krążenia.

W publikacji Kimball i wsp. z 2012 r. [54] oceniono każdy z aspektów uwzględnionych w kwestionariuszu WPAI, w populacji pacjentów biorących udział w randomizowanym badaniu klinicznym REVEAL. Wyniki wskazują, że rozpoczęcie terapii adalimumabem wpływa w sposób istotny statystycznie na poprawę 4 spośród 5 ocenianych domen. W grupie pacjentów, którzy byli zatrudnieni w momencie rozpoczęcia leczenia, po 16 tygodniach terapii nastąpiła statystycznie istotna poprawa mierzonych parametrów w zakresie *absenteizmu*, *prezenteizmu*, *TAI* oraz *TWPI*. Ponadto różnica względem wyników uzyskanych dla *prezenteizmu*, *TAI* oraz *TWPI* w grupie pacjentów leczonych placebo jest istotna statystycznie na korzyść adalimumabu.

Autorzy tego badania wskazują, że na podstawie uzyskanych wyników dla wskaźnika TWPI zmianę w całkowitej utracie produktywności pracy po 16 ty-

godniach terapii adalimumabem można rozumieć jako około 60-procentowy wzrost całkowitej produktywności związany z poprawą stanu zdrowia pacjentów. Ponadto na podstawie obliczeń przeprowadzonych w omawianym badaniu oszacowano, że pracownik zatrudniony w pełnym wymiarze czasu (40-godzinny tydzień pracy) rozpoczynający terapię adalimumabem po 16 tygodniach jest w stanie pracować w pełni efektywnie przez 4,4 godziny dłużej niż przed rozpoczęciem terapii. Przekłada się to na roczne oszczędności związane z poprawą stanu zdrowia na 4515 USD.

Podsumowanie

Łuszczyca należy do chorób przewlekłych i zgodnie z definicją WHO czas jej trwania jest długi, a progresja następuje powoli. Cechą wspólną chorób przewlekłych jest konieczność długiego, systematycznego i często kosztownego leczenia. W prezentowanym artykule podjęto próbę zebrania i przeanalizowania dostępnych informacji na temat łuszczycy i jej leczenia. Koszty bezpośrednie i pośrednie są wysokie i stanowią problem zdrowia publicznego w każdym kraju. Leczenie biologiczne znajduje coraz szersze zastosowanie nie tylko w nowotworach, ale także w chorobach o podłożu zapalnym i autoimmunologicznym. Dostępność terapii biologicznych dla chorych na ciężką postać łuszczycy plackowatej w ramach programu lekowego jest możliwa tylko w ośrodkach posiadających umowę na ten zakres świadczeń z NFZ. Kwalifikacja pacjenta następuje wyłącznie po spełnieniu warunków programu. Pacjenci wymagają wykonania określonych badań (biochemicznych, wirusologicznych, radiologicznych) i konsultacji specjalistycznych. Kwalifikacja pacjentów odbywa się przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczyce Plackowatej, na podstawie wypełnionego wniosku zamieszczonego w systemie SMPT (System Monitorowania Programów Terapeutycznych) NFZ.

Kwalifikacja do leczenia biologicznego powinna być ostrożna, uwzględniająca wszystkie aspekty terapii – objawy, ciężkość choroby, odpowiedź na leczenie, ale też efektywność kosztową. Wprowadzone programy lekowe dla łuszczycy zwiększają istotnie dostęp do leczenia biologicznego w Polsce.

Przypis

¹ Przy założeniu istotności statystycznej na poziomie istotności $p < 0,01$.

Piśmiennictwo

- Singer P.A., Daar A.S., *Harnessing genomics and biotechnology to improve global health equity*. „Science” 2001; 294: 87–89.
- Hansel T.T., Kropshofer H, Singer T., *The safety and side effects of monoclonal antibodies*. „Nature Rev. Drug Discov.” 2006; 9: 325–338.
- Jahnz-Różyk K., *Dostępność leków biologicznych w Polsce i na świecie*. „Przewodnik Lekarza” 2010; 6: 14–16.
- Hausmann O.V., Seitz M., Villiger P.M., Pichler W.J., *The complex clinical picture of side effects to biologicals*. „Med. Clin. North Am.” 2010; 94: 791–804.
- Pichler J.W., Campi P., *Adverse Side Effects to Biological Agents*, w: Pichler W.J. (red.): *Drug Hypersensitivity*. Karger, Basel 2007: 151–165.
- Purcell R.T., Lockey R.F., *Immunologic responses to therapeutic biologic agents*. „J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.” 2008; 18(5): 335–342.
- Schafer T., *Epidemiology of psoriasis*. „Review and the German Perspective Dermatology” 2006; 212, 4: 327–337.
- Neneman A., Adamski Z., *Aspekty kliniczne i epidemiologiczne zaburzeń ogólnoustrojowych u chorych na łuszczycę*. „Forum Medycyny Rodzinnej” 2009; 3, 6, 447–453.
- Henseler T., Christophers E., *Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris*. „J. Am. Acad. Dermatol.” 1985; 13, 450–456.
- Christophers E., Mrowietz U., *Łuszczyca*, w: Burgdorf W.H.C., Plewig G., Wolff H.H., Landthaler M. (red.). Gliński W. (red. pol.), Braun-Falco, *Dermatologia*. tłum. E. Trznapdel-Budźko. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2010; 526–546.
- Pastuszka M., Tyc-Zdrojewska E., Uczniak S., Bienias W., Kaszuba A., *Współczesne poglądy na etiopatogenezę łuszczycy*. „Post. Dermatol. Alergol.” 2011; supl. 3: 117–131.
- Lotti T., Hercogova J., Prignano F., *The concept of psoriatic disease: can cutaneous psoriasis any longer be separated by the systemic comorbidities?* „Dermatol. Ther.” 2010; 23, 119–122.
- Gulliver W., *Long-term prognosis in patients with psoriasis*. „Br. J. Derm.” 2008; 159 (supl. 2), 2–9.
- Eder L., Chandran V., Shen H., Cook R.J., Shanmugarajah S., Rosen C.F. et al., *Incidence of arthritis in a prospective cohort of psoriasis patients*. „Arthritis Care Res.” 2011; 63: 619–622.
- Miniszewska J., *Jakość życia i poziom zasobów osobistych u osób chorych na łuszczycę*, w: Rzepa T., Szepietowski J., Żaba R. (red.), *Psychologiczne i medyczne aspekty chorób skóry*. Wydawnictwo Conetis, Wrocław 2011; 7: 52–64.
- Mrowietz U., Kragballe K., Reich K., Spuls P., Griffiths C.E., Nast A. et al., *Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis a European consensus*. „Arch. Dermatol. Res.” 2011; 303: 1–10.
- Nestle F.O., Kaplan D.H., Barker J., *Psoriasis*. „N. Engl. J. Med.” 2009; 361(5): 496–509.
- Ellis C.N., Krueger G.G., *Treatment of chronic plaque psoriasis by selective targeting of memory effector T lymphocytes*. „N. Engl. J. Med.” 2001; 345(4): 248–55.
- Griffiths C.E., *Biologics for psoriasis: current evidence and future use*. „Br. J. Dermatol.” 2012; 167 supl. 3: 1–2.
- Gan E.Y., Chong W.S., Tey H.L., *Therapeutic Strategies in Psoriasis Patients with Psoriatic Arthritis: Focus on New Agents*. „BioDrugs” 2013.
- Szepietowski J., Zygmunt A., Chodorowska G., Gliński W., Kaszuba A., Placek W., Rudnicka L., Reich A., *Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego dotyczące stosowania leków biologicznych w łuszczycy zwyczajnej i stawowej (łuszczycowym zapaleniu stawów)*. „Przegl. Dermatol.” 2010; 97: 1–13.

22. Hsu S., Papp K.A., Lebwohl M.G., Bagel J., Blauvelt A., Duffin K.C., Crowley J., Eichenfield L.F., Feldman S.R., Fiorentino D.F., Gelfand J.M., Gottlieb A.B., Jacobsen C., Kalb RE, Kavanaugh A., Korman N.J., Krueger G.G., Michelson M.A., Morison W., Ritchlin C.T., Stein Gold L., Stone S.P., Strober B.E., Van Voorhees A.S., Weiss S.C., Wanat K., Bebo B.F. Jr, *Consensus guidelines for the management of plaque psoriasis*. „Arch. Dermatol.” 2012; 148(1): 95–102.
23. Papp K., Gulliver W., Lynde C., Poulin Y., Ashkenas J., Canadian Psoriasis Guidelines Committee, *Canadian guidelines for the management of plaque psoriasis: overview*. „J. Cutan Med. Surg.” 2011; 15(4): 210–219.
24. Nast A., Boehncke W.H., Mrowietz U., Ockenfels H.M., Philipp S., Reich K., Rosenbach T., Sammain A., Schlaeger M., Sebastian M., Sterry W., Streit V., Augustin M., Erdmann R., Klaus J., Koza J., Müller S., Orzechowski H.D., Rosumeck S., Schmid-Ott G., Weberschock T., Rzyany B., Deutsche Dermatologische Gesellschaft; Berufsverband Deutscher Dermatologen, *German S3-guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (short version)*. „Arch. Dermatol. Res.” 2012; 304(2): 87–113.
25. Moore A.Y., Richardson B.S., *Long-term use of adalimumab in treatment of moderate to severe plaque psoriasis: a review of the literature*. „Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.” 2010; 3: 49–58.
26. Alwawi E., Mehlis S., Gordon K., *Treating psoriasis with adalimumab*. „Ther Clin. Risk Manag.” 2008; 4: 345–451.
27. Saurat J.H., Stingl G., Dubertret L. et al., *Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION)*. „Br. J. Dermatol.” 2008; 158: 558–566.
28. Turner D., Picot J., Cooper K., Loveman E., *Adalimumab for the treatment of psoriasis*. „Health Technol. Assess.” 2009; 13 suppl. 2: 49–54.
29. Menter A., Tyring S.K., Gordon K. et al., *Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial*. „J. Am. Acad. Dermatol.” 2008; 58: 106–115.
30. Gordon K.B., Langley R.G., Leonardi C. et al., *Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study*. „J. Am. Acad. Dermatol.” 2006; 55: 598–606.
31. Nguyen Y.U., Koo J., *Etanercept in the treatment of plaque psoriasis*. „Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.” 2009; 2: 77–84.
32. 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: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics*. „J. Am. Acad. Dermatol.” 2008; 58: 826–850.
33. Papp K.A., Tyring S., Lahfa M., Prinz J., Griffiths C.E., Nakanishi A.M. et al., *A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction*. „Br. J. Dermatol.” 2005; 152: 1304–1312.
34. 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.
35. Tyring S., Gottlieb A., Papp K., Gordon K., Leonardi C., Wang A. et al., *Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial*. „Lancet” 2006; 367: 29–35.
36. Tyring S., Gordon K.B., Poulin Y., Langley R.G., Gottlieb A.B., Dunn M. et al., *Long-term safety and efficacy of 50 mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis*. „Arch. Dermatol.” 2007; 143: 719–726.
37. Paller A.S., Siegfried E.C., Langley R.G., Gottlieb A.B., Pariser D., Landells I. et al., *Etanercept treatment for children and adolescents with plaque psoriasis*. „N. Engl. J. Med.” 2008; 358: 241–251.
38. Leman J., Burden A., *Treatment of severe psoriasis with infliximab*. „Ther. Clin. Risk Manag.” 2008; 4(6): 1165–1176.
39. Sivamani R.K., Correa G., Ono Y., Bowen M.P., Raychaudhuri S.P., Maverakis E., *Biological therapy of psoriasis*. „Indian J. Dermatol.” 2010; 55(2): 161–170.
40. Reich K., Nestle F.O., Papp K., Ortonne J.P., Evans R., Guzzo C. et al., *Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial*. „Lancet” 2005; 366: 1367–1374.
41. 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 regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis*. „J. Am. Acad. Dermatol.” 2007; 56: 31.e-15.
42. Gottlieb A.B., Evans R., Li S., Dooley L.T., Guzzo C.A., Baker D. 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: 534–542.
43. Toussirot E., Michel F., Béreau M., Binda D., *Ustekinumab in chronic immune-mediated diseases: review of long term safety and patient improvement*. „Patient Prefer Adherence” 2013;7: 369–377.
44. Krueger G.G., Langley R.G., Leonardi C. et al., *A human interleukin 12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis*. „N. Engl. J. Med.” 2007; 356(6): 580–592.
45. Leonardi C.L., Kimball A.B., Papp K.A. et al., *Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody in patients with psoriasis: 76 week results from a randomised, doubleblind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1)*. „Lancet” 2008; 371 (9625): 1665–1674.
46. Papp K.A., Langley R.G., Lebwohl M. et al., *Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody in patients with psoriasis: 52 week results from a randomised, doubleblind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2)*. „Lancet” 2008; 371(9625): 1675–1684.
47. Griffiths C.E.M., Strober B., van de Kerkhof P. et al., *Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate to severe psoriasis*. „N. Engl. J. Med.” 2010; 362(2): 118–128.
48. Avgerinou G., Bassukas I., Chaidemenos G., Katsampas A., Kosmadaki M., Kousoulakou H., Petridis A., Schenkel B., Sotiriadis D., Spiliopoulos T., Stavropoulos P., Toumpis E., Xaplanteris L., *Budget impact analysis of ustekinumab in the management of moderate to severe psoriasis in Greece*. „BMC Dermatol.” 2012; 12: 10.

49. Feldman S.R., Fleischer A.B., Reboussin D.M., Rapp S.R., Bradham D.D., Exum M.L. et al., *The economic impact of psoriasis increases with psoriasis severity.* „J. Am. Acad. Dermatol.” 1997; 37: 564–569; doi: 10.1016/S0190-9622(97)70172-5.
50. Finlay A.Y., Coles E.C., *The effect of severe psoriasis on the quality of life of 369 patients.* „Br. J. Dermatol.” 1995; 132: 236–244.
51. Schoffski O., Augustin M., Prinz J., Rauner K., Schubert E., Sohn S. et al., *Costs and quality of life in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis in Germany: a multi-center study.* „J. Dtsch Dermatol. Ges.” 2007; 5: 209–218.
52. Ferrándiz C., García A., Blasco A.J., Lázaro P., *Cost-efficacy of adalimumab, etanercept, infliximab and ustekinumab for moderate-to-severe plaque psoriasis.* „J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.” 2012; 26(6): 768–777.
53. Kimball A.B., Bensimon A.G., Guerin A. et al., *Efficacy and safety of adalimumab among patients with moderate to severe psoriasis with co-morbidities: Subanalysis of results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial.* „American Journal of Clinical Dermatology” 2011; 12(1): 51–62.
54. Kimball A.B., Yu A.P., Signorovitch J. et al., *The effects of adalimumab treatment and psoriasis severity on self-reported work productivity and activity impairment for patients with moderate to severe psoriasis.* „Journal of the American Academy of Dermatology” 2012; 66(2): 67–76.

