

# Leki biologiczne stosowane w leczeniu łuszczycy

## Biologicals used in psoriasis treatment

MARTA WOŹNIAK<sup>1/</sup>, ROMAN NOWICKI<sup>2/</sup>

<sup>1/</sup> Studenckie Koło Naukowe AM w Gdańsku

<sup>2/</sup> Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii AM w Gdańsku

### Streszczenie

Leczenie łuszczycy, choroby o podłożu immunologicznym, sprawia wciąż wiele trudności terapeutycznych. Przewlekłe chorzy pacjenci oczekują na lepsze i skuteczniejsze preparaty, dlatego wprowadzenie nowych leków biologicznych może stać się przełomem w leczeniu tej choroby. W pracy przedstawiono cztery nowe leki biologiczne: efalizumab, alefacept, etanercept, infliksimab, które od niedawna stosowane są w leczeniu łuszczycy. Wyniki wykazały całkowite ustępowanie zaawansowanych i przewlekłych objawów chorobowych oraz wysoką skuteczność w leczeniu opornych i zaawansowanych postaci łuszczycy. Dokonano przeglądu piśmiennictwa dotyczącego nowych leków biologicznych w leczeniu łuszczycy.

**Słowa kluczowe:** łuszczycyca, efalizumab, alefacept, infliksimab, etanercept

### Summary

The treatment of psoriasis, which is in fact an immunological disease, continues to be a major therapeutical problem. The patients affected with that chronic disease have been waiting for better and more effective treatment. The introduction of new biological drugs may bring a breakthrough in psoriasis treatment. Four new biologicals have been reported: efalizumab, alefacept, etanercept and infliximab, which for a short time have been used in psoriasis treatment. The results show that the advanced and chronic symptoms disappear completely, and the biologicals are characterised by high efficiency in the treatment of the resistant and the advanced forms of psoriasis. A review of literature on the new biological drugs is included.

**Key words:** psoriasis, efalizumab, alefacept, infliximab, etanercept

© Alergia Astma Immunologia, 2006, 11(1): 29-34

www.mediton.pl/aa

Nadesłano: 05.11.2005

Zakwalifikowano do druku: 06.01.2006

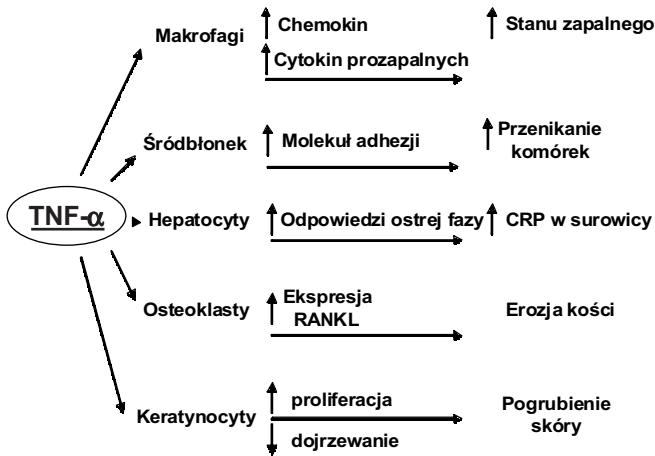
Adres do korespondencji / Address for correspondence

Roman Nowicki  
Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii AM  
ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk  
tel. (58) 349 25 90, fax (58) 349 25 86, e-mail: rnowicki@amg.gda.pl

### WSTĘP

Łuszczycyca jest przewlekłą, nawrotową i trudną do wyleczenia chorobą, na którą choruje ok. 2% populacji. Prawie 2/5 pacjentów z łuszczycą choruje również na łuszczycowe zapalenie stawów (PsA – *Psoriatic Arthritis*) [1]. Dotychczasowe metody leczenia łuszczycy okazały się jeszcze nie w pełni skuteczne i niekiedy połączone z ryzykiem wystąpienia objawów niepożądanych. Często po krótkim okresie remisji obserwuje się nawroty zmian skórnych. Poznanie procesów immunologicznych związanych z etiopatogenezą łuszczycy umożliwiło wprowadzenie nowych, tzw. „biologicznych” leków, do których należą m.in.: **efalizumab, alefacept, etanercept i infliksimab**. Każdy z nich charakteryzuje się odmiennym mechanizmem działania.

Główną rolę w etiologii łuszczycy odgrywają limfocyty T, a także wydzielane przez nie cytokiny [2,3,4]. Proces rozpoczyna się od aktywacji limfocytów. Aby doszło do aktywacji komórek, w organizmie muszą pojawić się obce antygeny. Antygen wyłapywany jest przez komórkę, która go prezentuje (APC – *Antigen Presenting Cell*) za pomocą cząsteczki MHC klasy I lub II, a następnie prezentowany jest limfocytom T. Jeżeli komórka T ma odpowiedni receptor TCR, który rozpoznaje antygen, dochodzi do połączenia limfocyta T z APC. Stabilizacja wiązania TCR z MHC możliwa jest, gdy dojdzie do połączenia się drobin adhezyjnych – ICAM-1 i LFA-3 na APC oraz LFA-1 i CD2 na powierzchni limfocytów T [5]. Adhezja zachodzi między cząsteczkami ICAM-1 i LFA-1 oraz CD2 i LFA-3. W tym właśnie miejscu działa **efalizumab**,

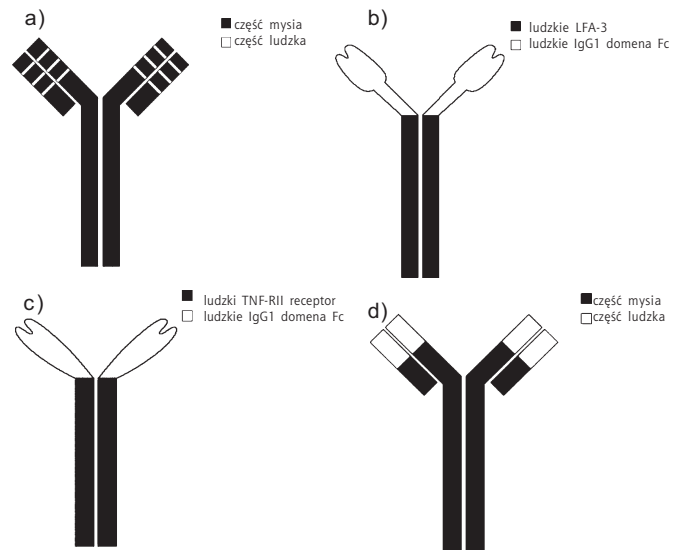
Ryc. 1. Działanie TNF- $\alpha$ .

który blokuje łączenie LFA-1 z ICAM-1 i **alefacept** uniemożliwiający połączenie LFA-3 z CD2 [6]. Połączenie się cząsteczek adhezyjnych zwiększa siłę wiązania między limfocytom T a APC i dochodzi do aktywacji limfocytu T. Aktywna komórka T trafia do krążenia i w naczyniach krwionośnych zostaje związana ze śródbłonkiem. Dzięki temu połączeniu może przejść przez ścianę naczynia i trafić do skóry. W skórze rozpoczyna się proces indukcji keratynocytów przez limfocyty T i wydzielane przez nie cytokiny. Limfocyty wydzielają IL-6, 8, 12, INF- $\gamma$  oraz TNF- $\alpha$  [7] (ryc.1).

TNF- $\alpha$  jest cytokiną prozapalną, która odgrywa kluczową rolę w rozwoju łuszczycy i PsA. TNF- $\alpha$  zwiększa liczbę komórek dendrytycznych, które mają zdolność prezentacji antygenów w naskórku, a następnie pobudza dojrzewanie tychże komórek. W konsekwencji dochodzi do wzmożonej prezentacji antygenów limfocytom T i aktywacji limfocytów. Dodatkowo włączają się E-kadheryny, które umożliwiają przyłączenie komórek dendrytycznych do keratynocytów. Ekspresja E-kadheryn zatrzymuje keratynocyty w naskórku, natomiast TNF- $\alpha$  zmniejsza ilość E-kadheryn, co ułatwia komórkom dendrytycznym migrację ze skóry do węzłów, gdzie dochodzi ponownie do aktywacji limfocytów. Jednocześnie TNF- $\alpha$  pobudza naczyniowy śródbłonkowy czynnik wzrostu, który umożliwia migrację leukocytów do skóry i tworzenie nacieków zapalnych. Naczyniowy śródbłonkowy czynnik wzrostu zwiększa również liczbę naczyń krwionośnych, co przyczynia się do wystąpienia objawu Auspitz'a obserwowanego u chorych na łuszczycę. **Etanercept** i **infliksimab**, hamując TNF- $\alpha$ , uniemożliwiają przebieg powyższych procesów i rozwój zarówno skórnych, jak i stawowych zmian chorobowych. W przeprowadzanych badaniach głównym kryterium, na podstawie którego oceniano skuteczność leków, było PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) [8]. Skala PASI służy do oceny nasilenia zmian łuszczycowych i waha się w zakresie od 0 (brak zmian) do 72 (ciężkie zmiany). Współczynniki PASI 50, 75, 90 oznaczają odpowiednio redukcję zmian łuszczycowych o 50%, 75% i 90%.

## EFALIZUMAB

Efalizumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (ryc. 2), które wykazuje powinowactwo do molekuly CD11a (czyli podjednostki alfa cząsteczki adhezyjnej LFA-1) [9]. LFA-1 jest to cząsteczka adhezyjna, która znajduje się na limfocytach T. W momencie gdy antygen prezentowany jest limfocytom przez komórkę APC, cząsteczka LFA-1 łączy się z ICAM-1. Połączenie to umożliwia aktywację limfocytu i proliferację keratynocytów. Mechanizm działania efalizumabu polega na blokadzie cząsteczki LFA-1, co uniemożliwia połączenie się z ICAM-1. Blokada ta ma na celu zahamowanie nadmiernej proliferacji keratynocytów i zmniejszenia ilości wykwitów łuszczycowych. Lek podawać można w postaci iniekcji dożylnych i podskórnych.



Ryc. 2. Budowa nowych leków biologicznych a) efalizumab, b) alefacept, c) etanercept, d) infliksimab

## Badania kliniczne efalizumabu

### Efalizumab podawany dożylnie

Gottlieb przedstawił immunologiczne i kliniczne efekty leczenia łuszczycy pojedynczymi dawkami efalizumabu [10]. W badaniu wzięło udział 31 pacjentów z przewlekłą łuszczycą, którym podawano dożylnie lek w dawkach 0.03-10.0 mg/kg/tydzień. Działanie leku oceniano na podstawie następujących parametrów: grubość naskórka, liczba limfocytów T w naskórku i skórze, a także ekspresja ICAM-1. Z grupy 31 pacjentów 3 osoby zostały wykluczone z powodu wystąpienia nudności, wymiotów, gorączki i dreszczy po zastosowaniu leku w dawce 0.6 mg/kg. Pacjentów podzielono na 3 grupy. Grupa I – 8 pacjentów (efalizumab od 0.01-0.1 mg/kg); grupa II – 15 pacjentów (lek w dawce 0.3-1.0 mg/kg); grupa III – 5 pacjentów (dawka leku >1.0 mg/kg). Wśród pacjentów z grupy III wykazano całkowitą blokadę CD11a, utrzymującą się ponad 14 dni,

a w II grupie krócej niż 2 tygodnie. W grupie I wykazano częściową blokadę CD11a. Grubość naskórka i liczba limfocytów w skórze i naskórku uległa zmniejszeniu tylko w grupie II i III.

W kolejnym, ośmiotygodniowym badaniu pacjenci otrzymywali efalizumab lub placebo w dawce 0.1 mg/kg i 0.3 mg/kg [11]. Skuteczność leku była oceniana na podstawie zmian klinicznych i symptomów choroby, brano również pod uwagę PASI, grubość naskórka i liczbę limfocytów. Pacjentów rekrutowano na podstawie następujących kryteriów: PASI minimalne 12, powierzchnia zajętej skóry zajmująca więcej niż 10%, choroba trwająca dłużej niż 6 miesięcy, wiek od 18 do 70 lat, waga do 120 kg. Spośród 144 pacjentów objętych badaniem 22 osoby otrzymały lek w dawce: 0.1 mg/kg, 75 pacjentów – 0.3 mg/kg, a 47 osób – placebo. Średnia PASI u tych pacjentów wynosiła 14,5-17,5. Skuteczność leczenia była oceniana na podstawie grubości naskórka, który u pacjentów otrzymujących lek w dawce 0.3 mg/kg uległ zcieńczeniu o 22% w dniu 28, a o 37% w dniu 56. W grupie placebo w dniu 28 grubość naskórka zmniejszyła się o 10%, a w 56 dniu tylko o 19%. Obniżeniu uległa także liczba limfocytów T w naskórku. W dniu 56 w grupie otrzymującej lek w dawce 0.3 mg/kg liczba limfocytów T zmniejszyła się o 63%, a w grupie placebo o 36%. Również w skórze w grupie otrzymującej lek obserwowano redukcję liczby limfocytów T o 51%, a w grupie placebo o 38%. U pacjentów leczonych dawką leku 0.1 mg/kg wyniki były zbliżone do wartości uzyskanych w grupie placebo.

### **Efalizumab podawany podskórnie**

W badaniu przedstawionym przez Gordona brało udział 556 pacjentów w wieku od 18 do 75 lat, u których zmiany skórne pokrywały 10% powierzchni ciała, a średnie PASI wynosiło 12 [12]. Pacjentów podzielono na 2 grupy, z których jedna otrzymywała efalizumab w dawce 1 mg/kg/tydzień, a druga – placebo. Pod koniec 12 tygodnia terapii 27% pacjentów z grupy otrzymującej lek i 4% badanych z grupy placebo osiągnęło PASI 75. PASI 50 uzyskało 49% pacjentów z grupy I i 14% badanych z grupy II.

Leonardi do badania trwającego 24 tygodnie dobierał pacjentów według następujących kryteriów: wiek od 18-70 lat, przewlekła łuszczycy zajmująca około 10% powierzchni skóry i średnie PASI 12 [13]. Początkowo, przez okres 12 tygodni, pierwsza grupa pacjentów otrzymywała efalizumab w dawce 1 mg/kg, druga – 2 mg/kg, a trzecia – placebo. Po tym wstępnym okresie PASI 75 zaobserwowano u 39% pacjentów z grupy I i u 27% badanych z grupy II, a tylko u 2% pacjentów z grupy placebo. Pacjenci z grupy I i II, którzy nie osiągnęli PASI 75, zostali podzieleni losowo na dwie grupy. Pierwsza liczyła 123 pacjentów i przez następne 12 tygodni otrzymywała efalizumab (66 osób w dawce 2 mg/kg, a 57 osób w dawce 1 mg/kg), druga grupa liczyła 60 pacjentów i otrzymywała placebo. W 24 tygodniu PASI 75 uzyskało 19,7% (13/66) pacjen-

tów leczonych 2 mg/kg efalizumabu i 21,1% (12/57) leczonych 1 mg/kg leku, a tylko 6,7% (4/60) z grupy placebo.

Gottlieb opisał efekty skuteczność efalizumabu stosowanego u pacjentów z przewlekłą łuszczycą w wieku od 18 do 70 lat [14]. PASI u tych pacjentów wynosiło 12. Zmiany łuszczycowe zajmowały ok. 15% powierzchni skóry. Pięćdziesięciu siedmiu pacjentów podzielono na 5 grup. Chorzy otrzymywali lek w następujących dawkach: grupa A – 3 mg/kg, grupa B – 0,5 mg/kg, grupa C – 0,5-1,0 mg/kg, grupa D – 0,7-1,5 mg/kg i grupa E – 1,0-2,0 mg/kg. Największa skuteczność leku była obserwowana u dwóch grup – C i E. Duża poprawa zmian skórnych była już zauważalna pomiędzy 7 a 14 dniem terapii. W dniu 56 PASI 50 osiągnęło 52% pacjentów z grupy C i 62% chorych z grupy E. PASI 75 uzyskało 10% pacjentów z grupy C i 30% leczonych z grupy E.

### **Bezpieczeństwo efalizumabu**

Efalizumab stosowany przez okres 12 do 24 tygodni jest lekiem dobrze tolerowanym. Podczas leczenia nie zaobserwowano żadnych infekcji oportunistycznych, hepatotoksyczności, nefrotoksyczności ani rozrostów nowotworowych [10,11,12,15]. W pojedynczych przypadkach obserwowano: bóle głowy, dreszcze, podwyższoną temperaturę, osłabienie, nudności i wymioty. Objawy te zmniejszały się, lub całkowicie ustępowały w trakcie trwania terapii. Należy jednak pamiętać, że jest to lek immunosupresyjny, który może zwiększać ryzyko występowania poważnych infekcji, trombocytopenii, a także nowotworów, szczególnie u tych pacjentów, którzy mają predyspozycje lub w przeszłości wykryto u nich zmiany rozrostowe.

## **ALEFACEPT**

Alefacept jest białkiem zbudowaną z cząsteczki LFA-3 i ludzkiej IgG 1 (ryc. 2) [16]. Mechanizm jego działania jest bardzo podobny do efalizumabu. Różnica polega na tym, iż alefacept przyłącza się do CD2 na powierzchni limfocyta i w ten sposób uniemożliwia połączenie się CD2 z LFA-3. Wywołuje także apoptozę limfocytów T CD4+ poprzez przyłączenie się receptora FcγRIII na komórkach NK i makrofagach. Tak więc ma podwójny system działania polegający na blokowaniu i zmniejszaniu liczby krążących limfocytów T CD4+. Lek może być podawany dożylnie lub domięśniowo.

### **Badania kliniczne alefaceptu**

#### **Alefacept podawany dożylnie**

W badaniu opisanym przez Krueger'a lek podawano pacjentom z przewlekłą łuszczycą dożylnie w dawce 7.5 mg/tydzień [17]. Badanie składało się z 2 tur trwających po 12 tygodni. Pacjenci zostali losowo podzieleni na 3 grupy. Grupa I otrzymywała alefacept w trakcie obu 12 tygodni, grupa II – przez pierwsze 12 tygodni otrzymywała



alefacept, a przez następne 12 tygodni placebo, grupa III – przez pierwsze 12 tygodni placebo, a przez następne 12 tyg. alefacept. Skuteczność leczenia oceniano na podstawie PASI. Podczas pierwszej tury w 14 tygodniu PASI 75 uzyskało 14% pacjentów z grupy I i II, a tylko 4% badanych z grupy III. PASI 50 osiągnęło 38% pacjentów z grupy I i II i 10% badanych z grupy III. Podczas drugiej tury PASI 75 osiągnęło 23% pacjentów z grupy I i II, a w grupie placebo tylko 7% badanych. PASI 50 osiągnęło 48% z grupy I i II i 24% badanych z grupy III.

W badaniu przedstawionym przez Ellis uczestniczyło 229 pacjentów z przewlekłą łuszczycą, którym podawano dożylnie alefacept w dawce 0.025, 0.075, 0.150 mg/kg/tydzień lub placebo przez 12 tygodni [18]. Przed badaniami średnia PASI wynosiła od 14 do 20 w całej grupie pacjentów. Po dwóch tygodniach zauważono redukcję PASI o 38% w grupie otrzymującej lek w dawce 0.025 mg/kg i o 53% w obu grupach otrzymujących alefacept w dawkach 0.075 i 0.150 mg/kg. W grupie placebo PASI uległo obniżeniu o 21%. Dwanaście tygodni po zakończonej terapii u 28 pacjentów otrzymujących alefacept i u 3 osób z grupy placebo uzyskano całkowitą remisję zmian skórnych. Zaobserwowano również obniżenie liczby limfocytów T we krwi obwodowej korelujące z ustępowaniem zmian łuszczycowych.

#### **Alefacept podawany domięśniowo**

Do badań skuteczności alefaceptu w leczeniu łuszczycy zakwalifikowano pacjentów z przewlekłą chorobą trwającą dłużej niż rok, ze zmianami zajmującymi powyżej 10% powierzchni ciała i z prawidłową liczbą limfocytów T [19]. Lek podawano domięśniowo raz w tygodniu. Pierwsza grupa pacjentów otrzymywała 10 mg leku, druga – 15 mg, a trzecia – placebo. Po 12 tygodniach terapii w grupie I uzyskano obniżenie PASI o 41%, w grupie II o 46%, a w grupie placebo – o 25%. Zauważono również, że w ciągu następnych 12 tygodni po zakończonej terapii nie doszło do wznowy, a PASI pozostało obniżone w grupie pierwszej o 41%, w drugiej – o 46%, a w grupie placebo – o 20%.

#### **Bezpieczeństwo alefaceptu**

W trakcie badań z zastosowaniem alefaceptu w łuszczycy nie wystąpiły żadne infekcje oportunistyczne, rozrosty nowotworowe czy immunosupresja. Podczas podawania pierwszych dawek leku pojawiły się natomiast bóle głowy, zapalenie gardła, katar, objawy grypowe, które ustępowały w trakcie trwania badań [17,18,19]. Podobnie jak w przypadku terapii efilizumabem, należy brać pod uwagę możliwość występowania nowotworów, ciężkich infekcji, a także limfopenii, która może się rozwinąć u pacjentów po stosowaniu leku, szczególnie u tych, u których liczba limfocytów przed leczeniem znajdowała się na dolnej granicy normy.

## **ETANERCEPT**

Etanercept jest ludzkim rozpuszczalnym receptorem TNF utworzonym z fuzji dwóch naturalnych rozpuszczalnych receptorów TNF z fragmentem ludzkiej IgG1 (ryc. 2) [7]. Działanie leku polega na kompetycyjnym hamowaniu łączenia się TNF- $\alpha$  z jego powierzchniowymi receptorami komórkowymi, co w rezultacie sprawia, że TNF- $\alpha$  staje się biologicznie nieaktywny. TNF- $\alpha$  jako cytokina pozapalna odgrywa kluczową rolę w patogenezie wielu przewlekłych i zapalnych chorób [1]. Stan zapalny jest główną cechą łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów, w których to chorobach obserwuje się podwyższony poziom TNF- $\alpha$ . Lek, oprócz skuteczności i bezpieczeństwa, charakteryzuje się również łatwym aplikowaniem. Pacjenci mogą samodzielnie wykonywać iniekcje podskórne raz lub dwa razy w tygodniu.

#### **Badania kliniczne etanerceptu**

##### ***Etanercept podawany podskórnie w łuszczycy***

W drugiej fazie badań kontrolnych wzięło udział 112 pacjentów, których losowo podzielono na 2 grupy [20]. Grupa I otrzymywała placebo, a grupa II – etanercept w dawce 25 mg podskórnie 2 razy w tygodniu przez 24 tygodnie. W badaniu porównywano liczbę pacjentów, która podczas 12-tygodniowej terapii osiągnęła PASI 50, 75 i 90. Pacjenci w obu grupach charakteryzowali się średnią PASI 17-19, obszarem zajętej powierzchni ciała powyżej 30% i ponad dwudziestoletnim czasem trwania łuszczycy. W 12 tygodniu PASI 75 uzyskało 30% pacjentów otrzymujących lek i w 24 tygodniu odsetek ten uległ zwiększeniu do 56% pacjentów. W grupie placebo tylko 5% badanych osiągnęło PASI 75 w 24 tygodniu. W grupie leczonej etanerceptem duży odsetek pacjentów osiągnął PASI 50. W 12 tygodniu badania PASI 50 osiągnęło 70% pacjentów, a w 24 tygodniu PASI 50 uzyskało 76% badanych.

Leonardi opisał badanie, w którym wzięło udział 652 pacjentów z aktywną postacią łuszczycy. Powierzchnia zajętej skóry wynosiła więcej niż 10%, a minimalne PASI – 10 [21]. Pacjentów podzielono na 4 grupy i podawano im lek lub placebo podskórnie. Grupa I otrzymywała placebo, grupa II – 25 mg etanerceptu raz w tygodniu, grupa III – 25 mg 2 razy w tygodniu, a grupa IV – 50 mg leku 2 razy w tygodniu. W 12 tygodniu PASI 75 osiągnęło 4% pacjentów z grupy I, 14% badanych z grupy II, 34% pacjentów z grupy III, a z grupy IV – 49% pacjentów. Również duże różnice między grupą placebo a grupami otrzymującymi etanercept widoczne były w osiągnięciu PASI 50. Wskaźnik ten osiągnęło 13% badanych z grupy I, 41% z grupy II, 58% z grupy III i 74% z grupy IV. Po 24 tygodniach terapii PASI 75 uzyskało 25% pacjentów z grupy II, 44% badanych z grupy III i 59% z grupy IV.

### **Etanercept podawany podskórnio w łuszczycowym zapaleniu stawów**

Mease w swoim badaniu sprawdzał skuteczność i bezpieczeństwo etanerceptu w leczeniu łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów [22]. Badaniem objęto 205 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów. Badani zostali podzieleni na 2 grupy. Pierwsza otrzymywała placebo, druga – podskórnio 25mg leku 2 razy w tygodniu przez 24 tygodnie. Etanercept zmniejszył znacząco objawy łuszczycowego zapalenia stawów i łuszczycy. W 12 tygodniu ACR20 (*American College of Rheumatology 20% improvement criteria*) osiągnęło 59% pacjentów otrzymujących etanercept i 15% badanych z grupy placebo. Jednocześnie widoczna była duża poprawa w łuszczycowych zmianach skórnych w 24 tygodniu. PASI 75 osiągnęło 23% pacjentów z grupy otrzymującej lek i tylko 3% w grupie placebo. Jakość życia pacjentów stosujących etanercept uległa znacznej poprawie. Ustąpiły bóle i obrzęki, a proces dalszego niszczenia stawów uległ zahamowaniu.

### **Bezpieczeństwo etanerceptu**

W trakcie przeprowadzanych badań lek był dobrze tolerowany. Obserwowano jedynie pojedyncze przypadki objawów niepożądanych: zmiany w miejscu wstrzyknięcia (krwawienie, zasinienie, rumień, świąd, ból i obrzęk), infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza oraz infekcje skórne. Bardzo rzadko występowały ciężkie infekcje lub trombocytopenia [20,21]. Długotrwała terapia lekiem okazała się równie bezpieczna jak 12-tygodniowa [1]. Działania niepożądane, które się pojawiły, były identyczne z tymi, które wystąpiły podczas badań klinicznych trwających 12 tygodni.

## **INFLIKSIMAB**

Infliksimab jest to chimeryczne ludzko-mysie przeciwciało monoklonalne (ryc. 2), wiążące się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF- $\alpha$ ) [23]. Infliksimab wiąże się z cząsteczkami TNF- $\alpha$  w osoczu i chorych tkankach, co jest równoznaczne z utratą aktywności biologicznej TNF- $\alpha$ . Blokada czynnika TNF- $\alpha$  przyczynia się do zahamowania stanu zapalnego, który przyczynia się do zaostrzenia zmian łuszczycowych i łuszczycowego zapalenia stawów. Oprócz łuszczycy, lek ten znalazł zastosowanie w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów i w chorobie Cohna [24]. Lek podawany jest w postaci dożylnych infuzji trwających około 2-3 godzin.

### **Badania kliniczne infliksimabu**

#### **Infliksimab podawany dożylnie w łuszczycy**

W badaniach klinicznych infliksimabu wzięło udział 33 pacjentów w wieku od 21 do 69 lat, którzy chorowali na przewlekłą łuszczycę zajmującą około 5% powierzchni

skóry [25]. Pacjenci zostali podzieleni na 3 grupy: grupa I – placebo, grupa II – infliksimab w dawce 5 mg/kg i.v., grupa III – infliksimab 10 mg/kg i.v. Skuteczność leku była oceniana na podstawie PASI. W trakcie pierwszych 8 tygodni badań PASI 75 osiągnęło 69% pacjentów z grupy I i 73% badanych z grupy III, i tylko 18% z grupy placebo. W 9 tygodniu grupa placebo została podzielona, a pacjenci zostali przydzieleni do pozostałych grup. W 10 tygodniu badania PASI 75 osiągnęło 88% pacjentów w grupie II i 80% pacjentów w grupie III. W tym samym czasie PASI 50 uzyskało 88% pacjentów z grupy II i 93% pacjentów z grupy III.

Kolejnym badaniem objęto pacjentów powyżej 18 roku życia, którzy chorowali na łuszczycę około 6 miesięcy [26]. PASI u tych pacjentów wynosiło 12, a zmiany skórne zajmowały 10% powierzchni skóry. Pacjentów podzielono na 3 grupy: grupa I – placebo, grupa II – infliksimab w dawce 3 mg/kg i.v., grupa III – infliksimab 5 mg/kg i.v. W 2 tygodniu terapii obserwowano znaczną poprawę wśród pacjentów otrzymujących lek w porównaniu z grupą leczoną placebo. PASI 50 uzyskało 34% i 40% pacjentów, odpowiednio w grupie II i III w porównaniu z 4% badanych z grupy placebo. W 4 tygodniu PASI 75 osiągnęło 35% pacjentów z grupy I i 47% badanych z grupy III. W grupie placebo żaden z pacjentów nie miał tak dużej poprawy. W 10 tygodniu PASI 75 uzyskało 72% pacjentów z grupy II i 88% badanych z grupy III w porównaniu z 6% pacjentów z grupy placebo.

### **Infliksimab podawany dożylnie w łuszczycowym zapaleniu stawów**

W drugiej fazie badań brało udział 101 pacjentów, których podzielono na 2 grupy [27]. W grupie pierwszej podawano lek w dawce 5 mg/kg, a w grupie drugiej placebo. W tygodniu 2, 4 i 8 terapii były zauważalne istotne zmiany między obiema grupami. W grupie otrzymującej infliksimab 71% pacjentów osiągnęło ACR20, a w grupie placebo tylko 9,8% badanych uzyskało ACR20. PASI 75 osiągnęło 70% pacjentów otrzymujących lek i 0% w grupie placebo.

Bardzo podobne wyniki obserwowano podczas 3 fazy badań, w której uczestniczyło 200 pacjentów [28]. Badani zostali podzieleni na 2 grupy. W pierwszej podawano lek 5 mg/kg, a w drugiej placebo. Skuteczność leku była obserwowana na podstawie PASI 75 i ACR20. PASI 75 osiągnęło 64% pacjentów stosujących infliksimab i 2% w grupie placebo. ACR20 uzyskało 58% pacjentów w grupie infliksimabu i 11% badanych z grupy placebo.

### **Bezpieczeństwo infliksimabu**

W trakcie przeprowadzonych badań lek był dobrze tolerowany przez większość pacjentów. Obserwowano pojedyncze objawy niepożądane, takie jak: ból głowy, nudności, wymioty, dreszcze, ból pleców, objawy grypopodobne. U jednego z pacjentów przyjmujących 5 mg/kg

rozpoznano zapalenie pęcherzyka żółciowego, u innego – odmiedniczkowe zapalenie nerek, u 7 pacjentów wystąpiły infekcje górnych dróg oddechowych, a u 2 – zapalenie tkanki łącznej. Obserwowano także zapalenia płuc i oskrzeli [26,29,30].

## PODSUMOWANIE

Jak wynika z przedstawionych badań, nowe leki biologiczne wykazują dużą skuteczność w leczeniu łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów. Leki te hamują rozwój zmian łuszczycowych i doprowadzają do ich całkowitej remisji, poprawiają znacznie jakość życia pacjentów. Oprócz skuteczności, ważnym aspektem nowych

leków jest ich bezpieczeństwo. Do tej pory leki stosowane w leczeniu łuszczycy, jak i PsA, wykazywały wiele działań niepożądanych, wśród których wymienić należy: nefrotoksyczność, hepatotoksyczność i zaburzenia gospodarki lipidowej. Objawy niepożądane związane ze stosowaniem nowych leków biologicznych występują rzadko i ograniczają się do zmian w miejscu podania lub objawów grypopodobnych. Niewątpliwą zaletą nowych leków jest również fakt, iż nie trzeba stosować ich codziennie. Nowe leki biologiczne stanowią wielką szansę dla przewlekłych chorych pacjentów z ciężkimi postaciami łuszczycy. Jedynym i bardzo istotnym ograniczeniem w możliwości ich szerszego stosowania pozostaje bardzo wysoka cena tych nowoczesnych preparatów.

## Piśmiennictwo

- Gottlieb AB. Etanercept for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Dermatologic Therapy*. 2004; 17: 401-408.
- Mehlis S, Gordon K. The immunology of psoriasis and biologic immunotherapy. *J Am Acad Dermatol*. 2003; 49: 44-50.
- Vugmeyster Y, Kikuchi T, Lowes MA i wsp. Efalizumab (ab-CD11a) – induced increase in peripheral blood leukocytes in psoriasis patients in preferentially mediated by altered trafficking of memory CD8+ T cells into lesional skin. *Clinical immunology*. 2004; 113: 38-46.
- Joshi R. Immunopathogenesis of psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2004; 70: 10-12.
- Krueger JG. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2002; 46: 1-23.
- Griffiths CEM. The immunological basis of psoriasis. *J EADV*. 2003; 17: 1-5.
- Goffe B, Cather J. Etanercept: An overview. *J Am Acad Dermatol*. 2003; 49: 105-111.
- Menter MA, Krueger GC, Feldman SR et al. Psoriasis treatment 2003 at the new millennium: Position paper on behalf of the authors. *J Am Acad Dermatol*. 2003; 49: 39-43.
- Jullien D, Prinz JC, Langley RGB i wsp. T-Cell modulation for the treatment of chronic plaque psoriasis with Efalizumab (Raptiva): Mechanisms of action. *Dermatology*. 2004; 208: 297-306.
- Gottlieb A, Krueger JG, Bright R i wsp. Effects of administration of single dose of a humanized monoclonal antibody to CD11a on the immunobiology and clinical activity of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2000; 42: 428-435.
- Papp K, Bissonnette R, Krueger JG i wsp. The treatment of moderate to severe psoriasis with a new anti-CD11a monoclonal antibody. *J Am Acad Dermatol*. 2001; 45: 665-674.
- Gordon KB, Papp KA, Hamilton TK i wsp. Efalizumab for patients with moderate to severe plaque psoriasis – a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003; 290: 3073-80.
- Leonardi CL, Papp KA, Gordon KB i wsp. Extended efalizumab therapy improves chronic plaque psoriasis: Result from a randomized phase III trial. *J Am Acad Dermatol*. 2005; 52: 425-433.
- Gottlieb AB, Miller B, Lowe N i wsp. Subcutaneously administered efalizumab (anti-CD11a) improves signs and symptoms of moderate to severe plaque psoriasis. *J Cutan Med Surg*. 2003; 7: 198-207.
- Leonardi CL. Efalizumab: an overview. *J Am Acad Dermatol*. 2003; 49: 98-104.
- Krueger GG, Callis KP. Development and use of alefacept to treat psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2003; 49: 87-97.
- Krueger GG, Papp KA, Stough DB i wsp. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study evaluating efficacy and tolerability of 2 courses of alefacept in patient with chronic plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2002; 47: 821-833.
- Ellis CN, Krueger GG. Treatment of chronic plaque psoriasis by selective targeting of memory effector T lymphocytes. *N Engl J Med*. 2001; 345: 248-255.
- Lebwohl M, Christophers E, Langley R i wsp. An international, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial of intramuscular alefacept in patients with chronic plaque psoriasis. *Arch Dermatol*. 2003; 139: 719-727.
- Gottlieb AB, Matheson R, Lowe N i wsp. A Randomized Trial of Etanercept as Monotherapy for Psoriasis. *Arch Dermatol*. 2003; 139: 1627-1632.
- Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT i wsp. Etanercept as Monotherapy in Patients with Psoriasis. *N Engl J Med*. 2003; 349: 2014-2022.
- Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX i wsp. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy and effect on disease progression. *Arthritis Rheum*. 2004; 50: 2264-2272.
- Gottlieb AB. Infliximab for psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2003; 49: 112-117.
- Winterfield LS, Menter A. Infliximab. *Dermatologic Therapy*. 2004; 17: 409-426.
- Gottlieb AB, Chaudhari U, Mulcahy LD i wsp. Infliximab monotherapy provides rapid and sustained benefit for plaque-type psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2003; 48: 829-835.
- Gottlieb AB, Evans R, Li S i wsp. 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.
- Antoni C i wsp. The infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT): substantial efficacy on synovitis and psoriatic lesions with or without concomitant DMARD therapy. *Arthritis Rheum*. 2002; 46: S381.
- Kavanaugh A i wsp. Infliximab significantly improves joint and skin involvement in psoriatic arthritis to a substantial extent and irrespective of baseline joint involvement or MTX use: analysis of clinical response from the IMPACT II trial. *Arthritis Rheum*. 2004; 50: S617.
- Lebwohl M. New developments in the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol*. 2002; 138: 686-688.
- Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD i wsp. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque type psoriasis a randomized trial. *Lancet*. 2001; 357: 1842-1847.