

Łuszczyca. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część 1

Psoriasis. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. Part 1

Adam Reich¹, Zygmunt Adamski², Grażyna Chodorowska³, Andrzej Kaszuba⁴, Dorota Krasowska³,
Aleksandra Lesiak⁴, Joanna Maj⁵, Joanna Narbutt⁴, Agnieszka J. Osmola-Mańkowska²,
Agnieszka Owczarczyk-Saczonek⁶, Witold Owczarek⁷, Waldemar J. Placek⁶, Lidia Rudnicka⁸, Jacek Szepietowski⁵

¹Department of Dermatology, University of Rzeszow, Poland

²Department of Dermatology, Poznan University of Medical Sciences, Poland

³Department of Dermatology, Venereology and Paediatric Dermatology, Medical University of Lublin, Poland

⁴Department of Dermatology, Paediatric and Oncologic Dermatology, Medical University of Lodz, Poland

⁵Department of Dermatology, Venereology and Allergology, Wrocław Medical University, Poland

⁶Department of Dermatology, Sexually Transmitted Diseases and Clinical Immunology, University of Warmia and Mazury, Olsztyn, Poland

⁷Department of Dermatology, Military Institute of Medicine, Warsaw, Poland

⁸Department of Dermatology, Medical University of Warsaw, Poland

¹Zakład i Klinika Dermatologii, Uniwersytet Rzeszowski, Polska

²Katedra i Klinika Dermatologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Polska

³Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Dermatologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska

⁴Katedra i Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska

⁵Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Polska

⁶Katedra i Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunologii, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie, Polska

⁷Klinika Dermatologii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie, Polska

⁸Katedra i Klinika Dermatologiczna, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Polska

Dermatol Rev/Przeł Dermatol 2020, 107, 92–108

DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2020.95258>

ABSTRACT

Psoriasis is a chronic inflammatory disease affecting approximately 1–3% of the general population. Although skin lesions are the primary clinical manifestation of the condition, psoriasis – especially moderate to severe – is currently regarded as a systemic disease, not only associated with the development of psoriatic arthritis but also linked to a range of other health consequences including cardiovascular complications. In view of new data on the pathogenesis of psoriasis, very rapid progress in the development of new therapeutic approaches, and in particular the registration of new drugs, a need arose to update the guidelines for the diagnosis and treatment of this nosological entity. The aim of the recommendations of the Polish Dermatological Society is to outline the most recent literature and formulate guidelines for the treatment of psoriasis that may be useful in daily dermatological practice. However, the final decision regarding the diagnostic and therapeutic procedure should always be made individually for each patient based on the patient's current clinical status and the most up-to-date scientific reports.

STRESZCZENIE

Łuszczyca jest przewlekłą chorobą zapalną dotyczącą około 1–3% populacji ogólnej. Choć zmiany skórne stanowią podstawową manifesta-

**CORRESPONDING AUTHOR/
ADRES DO KORESPONDENCJI:**
prof. Adam Reich
Zakład i Klinika Dermatologii
Uniwersytet Rzeszowski
ul. Szopena 2
35-055 Rzeszów, Polska
tel.: +48 605 076 722
e-mail: adi_medicalis@go2.pl

cję kliniczną, obecnie łuszczyca, zwłaszcza o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, traktowana jest jako schorzenie ogólnoustrojowe, wiążące się nie tylko z rozwojem łuszczycowego zapalenia stawów, lecz także szeregu innych następstw zdrowotnych, w tym powikłań sercowo-naczyniowych. Nowe dane dotyczące patogenezy łuszczycy, bardzo szybki postęp w rozwoju nowych metod leczenia, szczególnie rejestracja nowych leków, spowodowały, że zaistniała potrzeba aktualizacji wytycznych dotyczących diagnostyki i leczenia tej jednostki chorobowej. Celem rekomendacji Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego jest podsumowanie aktualnych danych z piśmiennictwa oraz opracowanie zasad leczenia łuszczycy, które mogą być przydatne w codziennej praktyce dermatologicznej. Należy jednocześnie zaznaczyć, że każda decyzja odnośnie do postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u danego pacjenta musi być podjęta indywidualnie z uwzględnieniem aktualnego stanu klinicznego, a także na podstawie bieżących doniesień naukowych.

Key words: diagnostics, treatment, psoriasis, guidelines.

Słowa kluczowe: diagnostyka, leczenie, łuszczyca, wytyczne.

INTRODUCTION

Psoriasis is a chronic inflammatory skin disease affecting approximately 1–3% of the general population, with up to 30% of patients also developing symptoms of psoriatic arthritis (PA) in the course of the disease [1]. Psoriasis is a disease significantly reducing the quality of life of patients. It has an adverse effect on virtually all aspects of everyday life and relationships with other people, leading to a sense of stigmatisation and often contributing to the development of anxiety disorders, depression or addictions. Psoriasis is associated with impaired physical and mental performance. Patients are commonly socially withdrawn – for example, they avoid attending public swimming pools, public baths and showers, as well as sunbathing, practising sports or even visiting the hairdresser. It must also be highlighted that psoriasis predisposes patients not only to the development of PA, but also a number of other systemic diseases including cardiovascular complications and disorders of lipid metabolism, and may ultimately lead to metabolic syndrome.

Even though the aetiology of psoriasis has not been fully explained yet, enormous progress has been made over the past decades in understanding and treating the disease. Despite the fact that the latest guidelines for the treatment of psoriasis were developed by experts of the Polish Dermatological Society in 2018 [2, 3], access to new therapies has made it necessary to update them. It needs to be emphasised that the presented recommendations are intended primar-

WPROWADZENIE

Łuszczyca jest przewlekłą chorobą zapalną skóry dotyczącą około 1–3% populacji ogólnej. U około 30% pacjentów w trakcie trwania choroby występują również objawy łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) [1]. Łuszczyca jest chorobą istotnie obniżającą jakość życia, wpływającą negatywnie na wszystkie aspekty życia codziennego i relacje z innymi ludźmi. Powoduje poczucie stygmatyzacji i nierzadko przyczynia się do powstania zaburzeń lękowych, depresji i nałogów. Chorzy mają ograniczenia sprawności fizycznej i funkcjonowania psychicznego, są wycofani społecznie, unikają korzystania z pływalni, wspólnych pryszniców, opalania się, uprawiania sportu, a nawet rezygnują z wizyt u fryzjera. Zwraca się także uwagę, że łuszczyca predysponuje nie tylko do rozwoju ŁZS, lecz także szeregu innych schorzeń ogólnoustrojowych, w tym powikłań sercowo-naczyniowych, zaburzeń gospodarki lipidowej i ostatecznie może doprowadzić do zespołu metabolicznego.

Mimo że etiopatogeneza łuszczycy wciąż nie została w pełni wyjaśniona, to w ostatnich dziesięcioleciach dokonał się ogromny postęp w rozumieniu, jak również w leczeniu tej choroby. Mimo że ostatnie wytyczne dotyczące leczenia łuszczycy zostały opracowane przez ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego w 2018 roku [2, 3], dostęp do nowych metod terapii spowodował potrzebę ich aktualizacji. Pragniemy podkreślić, że przedstawione zalecenia mają być przede wszystkim pomocą i wskazówką dla lekarzy na co dzień zajmujących się chorymi na łuszczycę,

ily as an aid and guidance for physicians managing patients with psoriasis on a daily basis, and they do not cover all possible clinical situations. Consequently, the final decision to use a particular therapy or diagnostic procedure always rests with the physician having direct contact with the patient.

DIAGNOSIS OF PSORIASIS

In typical cases, psoriasis is diagnosed by assessing the morphology of skin lesions and their characteristic distribution involving most commonly the scalp, extensor surfaces of elbows and knees, sacral area and nails. If there are doubts about the clinical diagnosis, a skin biopsy should be obtained from a pathological lesion and the diagnosis should be verified histologically. Dermoscopy may be useful in some situations, especially in cases of scalp psoriasis (trichoscopy) and nail psoriasis (onychoscopy).

Recommendations

- Psoriasis is diagnosed on the basis of the clinical picture when the clinical findings are indisputable.
- Skin biopsy followed by histological assessment should be performed in disputable cases.
- Dermoscopy may be useful in some cases.

COMORBIDITIES

Psoriatic arthritis

In view of the fact that some patients with psoriasis develop PA during the course of the disease, all patients with psoriasis should be reviewed at least once a year for symptoms indicative of the involvement of joints and/or periarticular structures. In patients with positive anamnesis, appropriate diagnostic work-up should be undertaken to confirm or rule out PA. The diagnosis of PA may be aided by generally available criteria such as the Classification Criteria for Psoriatic Arthritis (CASPAR) [4]. Basic laboratory tests (e.g. rheumatoid factor, erythrocyte sedimentation ratio (ESR), C-reactive protein ratio (CRP)) and imaging examinations (ultrasound scan of involved joints and/or magnetic resonance imaging (MRI) and/or X-ray of bone structures and/or bone scintigraphy) are recommended in patients with suspected PA in order to assess disease activity and exclude other disorders of the motor system. Consultation with a rheumatologist may also be indicated. In some patients, PA may be only mildly symptomatic or manifest solely as inflammation of the entheses (enthesitis) and/or fingers or toes (dactylitis).

nie obejmują jednak wszystkich możliwych sytuacji klinicznych. Ostateczna decyzja dotycząca zastosowania danego leczenia lub wdrożenia postępowania diagnostycznego pozostaje w rękach lekarza mającego bezpośredni kontakt z pacjentem.

ROZPOZNANIE ŁUSZCZYCY

Rozpoznanie łuszczycy w typowych przypadkach opiera się na ocenie morfologii zmian skórnych oraz charakterystycznego umiejscowienia wykwitów (skóra owłosiona głowy, wyprstne powierzchnie łokci i kolan, okolica krzyżowo-łędźwiowa, paznokcie). W przypadku wątpliwości co do prawidłowości rozpoznania klinicznego wskazane jest pobranie wycinka skóry ze zmiany chorobowej i histologiczna weryfikacja rozpoznania. Dermoskopia może być pomocna w niektórych przypadkach, zwłaszcza w łuszczycy skóry głowy (trichoskopia) i paznokci (onychoskopia).

Zalecenia

- Rozpoznanie łuszczycy ustala się na podstawie obrazu klinicznego, jeśli obraz kliniczny nie budzi wątpliwości.
- Biopsja skóry wraz z oceną histologiczną powinna być wykonana w przypadkach łuszczycy budzących wątpliwości.
- Dermoskopia może być pomocna w niektórych przypadkach.

CHOROBY WSPÓLISTNIEJĄCE

Łuszczycowe zapalenie stawów

Ze względu na to, że w przebiegu łuszczycy u części pacjentów obserwuje się rozwój ŁZS, u wszystkich pacjentów chorych na łuszczycę powinno się przeprowadzić wywiad ze szczególnym uwzględnieniem objawów sugerujące zajęcie stawów i/lub struktur okołostawowych przynajmniej jeden raz w roku. W przypadku występowania takich objawów należy wdrożyć odpowiednie postępowanie diagnostyczne w celu potwierdzenia lub wykluczenia ŁZS. W rozpoznaniu ŁZS pomocne mogą być ogólnodostępne kryteria, np. kryteria klasyfikacyjne CASPAR [4]. W przypadku podejrzenia ŁZS zaleca się wykonanie podstawowych badań laboratoryjnych (czynnik reumatoidalny, OB, białko C-reaktywne (CRP)) oraz obrazowych (ultrasonografia zajętych stawów i/lub rezonans magnetyczny, i/lub rentgenogram struktur kostnych, i/lub scyntygrafia kości) w celu oceny aktywności choroby oraz wykluczenia innych schorzeń układu ruchu. Wskazana może być także konsultacja reumatologiczna. U części pacjentów ŁZS może przebiegać skąpoobjawowo lub jedynie

Recommendations

- All patients with psoriasis should be assessed at least once a year to rule out psoriatic arthritis.
- Patients with active psoriatic arthritis require systemic anti-psoriatic therapy.

Metabolic disorders and cardiovascular diseases

Multiple epidemiological studies have shown more frequent coexistence of metabolic disorders (insulin resistance, atherogenic dyslipidaemia, arterial hypertension and cardiovascular diseases) with psoriasis, especially in patients with a severe course of the disease [5–7]. Patients with severe psoriasis exhibit a twice-higher prevalence of obesity, which leads to an increased secretion of metabolically active adipokines. The concentration of these compounds correlates with the severity of the disease process and contributes to the development of other metabolic disorders [5]. This results in a higher incidence of cardiovascular diseases and increased cardiovascular mortality in the group of patients with psoriasis [6, 7]. The current consensus is that psoriasis, particularly in its moderate and severe presentations, should be treated as a systemic inflammatory process, and dermatologists are expected not only to treat skin lesions but also diagnose, monitor and prevent comorbidities including metabolic disorders and cardiovascular complications. It must be stressed that early initiation of appropriate therapy may prevent the development of concomitant metabolic disorders and their complications. Table 1 shows the desired therapeutic goals and values of biochemical parameters related to a reduction in cardiovascular risk in patients with psoriasis [8]. It should be stressed that patients' existing

jako zapalenie przyczepów ścięgnistych (*enthesitis*) i/lub palców (*dactylitis*).

Zalecenia

- Wszyscy pacjenci z łuszczycą przynajmniej raz w roku powinni zostać ocenieni w celu wykluczenia łuszczykowego zapalenia stawów.
- Pacjenci z aktywnym łuszczykowym zapaleniem stawów wymagają wdrożenia ogólnego leczenia przeciwłuszczykowego.

Zaburzenia metaboliczne i choroby sercowo-naczyniowe

Liczne badania epidemiologiczne dowodzą częstszego współistnienia zaburzeń metabolicznych (insulinooporności, dyslipidemii aterogennej, nadciśnienia tętniczego i chorób układu sercowo-naczyniowego) u chorych z łuszczycą, zwłaszcza z przypadkami o ciężkim przebiegu [5–7]. Ponad dwukrotnie częstsze występowanie otyłości u pacjentów chorych na łuszczycę o ciężkim przebiegu warunkuje większe wydzielanie aktywnych metabolicznie adipokin, których stężenie koreluje z nasileniem procesu chorobowego i wpływa na rozwój dalszych zaburzeń metabolicznych [5]. Może to skutkować większą zapadalnością chorych z łuszczycą na choroby sercowo-naczyniowe, a także zwiększoną śmiertelnością z tego powodu [6, 7]. Obecnie łuszczyca, zwłaszcza o umiarkowanym i ciężkim przebiegu, traktowana jest jako ogólnoustrojowy proces zapalny, a rolą dermatologa jest nie tylko leczenie zmian skórnych, lecz także diagnostyka, monitorowanie i przeciwdziałanie chorobom współistniającym, w tym zaburzeniom metabolicznym i powikłaniom sercowo-naczyniowym. Należy podkreślić, że wczesne podjęcie odpowiedniego leczenia może zapobiec rozwojowi towarzyszących zaburzeń metabolicz-

Table 1. Goals related to risk factors and target (desirable) levels of major cardiovascular risk factors according to the 2016 guidelines of the European Society of Cardiology [8]

Risk factor	Goal and target value
Smoking	Exposure to all forms of tobacco is absolutely contraindicated
Diet	Low in saturated fats, based primarily on wholegrain products, vegetables, fruit and fish
Physical activity	≥ 150 minutes/week of moderate aerobic physical activity (30 minutes 5 times a week) or 75 minutes/week of vigorous aerobic physical activity (15 minutes 5 times a week) or a combination of the above
Body weight	Body mass index (BMI) 20–25 kg/m ² ; waist circumference < 94 cm (men) or < 80 cm (women)
BP	< 140/90 mm Hg
Lipids:	
LDL is the primary target	Target LDL concentration ≤ 2.6 mmol/l (≤ 100 mg/dl)
HDL cholesterol	No target value, but > 1.0 mmol/l (> 40 mg/dl) in men and > 1.2 mmol/l (> 45 mg/dl) in women are markers of reduced risk
Triglycerides	No target value, but < 1.7 mmol/l (< 150 mg/dl) is a marker of reduced risk, and high concentration requires identification of other risk factors
Diabetes	Glycated haemoglobin < 7% (< 53 mmol/mol)

Tabela 1. Cele związane z czynnikami ryzyka i docelowe (pożądane) poziomy istotnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego według wytycznych *European Society of Cardiology* z 2016 roku [8]

Czynnik ryzyka	Cel i docelowa wartość
Palenie tytoniu	Bezwzględnie przeciwwskazane narażanie na ekspozycję na tytoń w jakiegokolwiek formie
Dieta	Uboga w tłuszcze nasycone, zawierająca głównie produkty pełnoziarniste, warzywa, owoce i ryby
Wysiłek fizyczny	≥ 150 minut/tydzień umiarkowanego, tlenowego wysiłku fizycznego (30 minut przez 5 dni w tygodniu) lub 75 minut/tydzień energicznego, tlenowego wysiłku fizycznego (15 minut przez 5 dni/tydzień) lub połączenie powyższych
Masa ciała	Wskaźnik masy ciała (BMI) 20–25 kg/m ² ; obwód pasa < 94 cm (mężczyźni) lub < 80 cm (kobiety)
Ciężenie tętnicze	< 140/90 mm Hg
Lipidy:	
LDL jest celem pierwszorzędowym	Docelowe stężenie LDL wynoszące ≤ 2,6 mmol/l (≤ 100 mg/dl)
Frakcja HDL cholesterolu	Bez wartości docelowej, ale > 1,0 mmol/l (> 40 mg/dl) u mężczyzn i > 1,2 mmol/l (> 45 mg/dl) u kobiet wskazuje na niższe ryzyko
Trójglicerydy	Bez wartości docelowej, ale < 1,7 mmol/l (< 150 mg/dl) wskazuje na niższe ryzyko, a wysokie stężenie wiąże się z koniecznością poszukiwania innych czynników ryzyka
Cukrzyca	Hemoglobina glikowana < 7% (< 53 mmol/mol)

metabolic disorders significantly increase the risk of adverse effects of systemic treatment, and reduce the efficacy of treatment.

EVALUATION OF SEVERITY OF SKIN LESIONS

There is, as yet, no complete consensus on the classification of psoriasis vulgaris depending on the degree of disease severity, though recent years have seen widespread application of the so-called “rule of tens”. Under that rule, psoriasis is considered mild in cases when skin lesions cover less than 10% of the total body surface area (BSA < 10%), their severity quantified with the Psoriasis Area and Severity Index (PASI) is less than 10, and the adverse impact of the disease on the quality of life of patients assessed using the Dermatology Life Quality Index (DLQI) is less than 10. Meeting a single criterion (i.e. BSA ≥ 10% or PASI score ≥ 10 or DLQI score ≥ 10) is sufficient for the diagnosis of moderate to severe psoriasis [9]. Patients with mild psoriasis may be treated with topical agents only, while patients with moderate to severe psoriasis should additionally receive systemic drugs or phototherapy. In patients who cannot or are unable to complete the DLQI questionnaire (for example some patients with mental impairment) the severity of psoriasis can be assessed on the basis of the PASI and BSA scores alone.

In certain clinical situations (e.g. significant psoriatic involvement of the visible areas of the body, prominent involvement of the scalp and genital area, significant involvement of the hands or feet, inability to work because of psoriatic lesions), systemic treatment is indicated even in cases classified as mild psoriasis. Systemic therapy may be required in all variants of pustular psoriasis, both generalised and localised pustular psoriasis (palmoplantar

and their complications). W tabeli 1 przedstawiono pożądane cele oraz wartości parametrów biochemicznych w odniesieniu do redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych na łuszczycę [8]. Należy zaznaczyć, że istniejące u pacjentów zaburzenia metaboliczne istotnie zwiększają ryzyko wystąpienia niektórych niepożądanych objawów leczenia ogólnego oraz obniżają skuteczność takiego leczenia.

OCENA NASILENIA ZMIAN SKÓRNYCH

Do chwili obecnej nie ma pełnej zgodności w sprawie podziału łuszczycy zwykłej w zależności od ciężkości choroby, choć w ostatnich latach utrwaliła się tzw. reguła dziesiątek, zgodnie z którą za łuszczycę łagodną uznaje się te przypadki choroby, w których zmiany skórne zajmują mniej niż 10% całkowitej powierzchni skóry (*body surface area* – BSA < 10%) i ich nasilenie określone wskaźnikiem PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) nie przekracza 10 pkt, a negatywny wpływ choroby na jakość życia pacjentów oceniony według wskaźnika DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) jest mniejszy niż 10 pkt. Spełnienie jednego kryterium (czyli BSA ≥ 10% lub PASI ≥ 10 pkt, lub DLQI ≥ 10 pkt) upoważnia do rozpoznania łuszczycy o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [9]. Chorzy z łuszczycą łagodną mogą być leczeni tylko lekami miejscowymi, natomiast pacjenci z łuszczycą umiarkowaną do ciężkiej powinni otrzymać dodatkowo leki ogólne lub fototerapię. Ocenę ciężkości łuszczycy można oprzeć jedynie na wskaźnikach PASI i BSA, szczególnie w przypadku chorych, którzy nie mogą lub nie potrafią wypełnić kwestionariusza DLQI albo odmawiają jego wypełnienia.

tar pustulosis, acrodermatitis continua), psoriatic arthritis or nail psoriasis.

Recommendations

Mild psoriasis vulgaris

Mild psoriasis vulgaris is diagnosed if the patient's score in all indices (PASI, BSA and DLQI) is less than 10. The patient can be treated with topical agents alone. In some situations, it may be advisable to add phototherapy or systemic drugs to the therapeutic regimen.

Moderate to severe psoriasis vulgaris

Moderate to severe psoriasis vulgaris is diagnosed if the patient's score in at least one of the indices (PASI, BSA or DLQI) is 10 or more.

Patient should receive phototherapy or systemic treatment, and topical treatment can be considered on an "add-on" basis.

THERAPEUTIC GOALS

The aim of the treatment of cutaneous lesions caused by psoriasis is unquestionably to achieve full control of disease symptoms, i.e. complete resolution of lesions. However, this goal is not always achievable, especially in patients with high severity of the disease. Consequently, the treatment may be considered effective if it leads to a PASI score reduction of at least 90% (PASI-90). If the PASI score is reduced to 75% or more, but the patient fails to achieve PASI-90, the treatment may still be considered effective if the DLQI score is reduced to ≤ 5 . Failure to achieve satisfactory improvement within 3–4 months from the onset of treatment (PASI reduction $< 75\%$ or achievement of PASI-75 with consistently reduced quality of life: DLQI score > 5) or significant exacerbation of psoriasis during treatment (increase in the PASI score

W pewnych sytuacjach klinicznych (np. istotne zajęcie przez chorobę widocznych części skóry, nasilone zajęcie skóry owłosionej głowy, okolic narządów płciowych, istotne zajęcie rąk lub stóp, niemożność wykonywania zawodu z powodu zmian łuszczycowych) leczenie ogólne jest zalecane nawet w przypadkach sklasyfikowanych jako łuszczyca łagodna. Zastosowania leczenia ogólnego mogą wymagać wszystkie odmiany łuszczyicy krostkowej – zarówno łuszczyca krostkowa uogólniona, jak i łuszczyca krostkowa ograniczona (łuszczyca krostkowa dłoni i stóp, zapalenie cięgła krostkowe kończyn), łuszczycowe zapalenie stawów lub łuszczyca paznokci.

Zalecenia

Łuszczyca zwykła o nasileniu łagodnym

Rozpoznanie łuszczyicy zwykłej o nasileniu łagodnym ustala się, gdy pacjent we wszystkich następujących wskaźnikach: PASI, BSA i DLQI, uzyskuje nie więcej niż 10 pkt.

Pacjent może być leczony jedynie lekami miejscowymi. W pewnych sytuacjach celowe może być dołączenie fototerapii lub leków ogólnych.

Łuszczyca zwykła o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego

Łuszczycę zwykłą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego rozpoznaje się, jeżeli przynajmniej w jednym ze wskaźników: PASI, BSA lub DLQI, pacjent uzyskał co najmniej 10 pkt.

Pacjent powinien otrzymać fototerapię lub leczenie ogólne, a leczenie miejscowe ma znaczenie wspomagające.

CELE TERAPEUTYCZNE

Celem leczenia zmian skórnych w przebiegu łuszczyicy jest niewątpliwie pełna kontrola objawów choro-

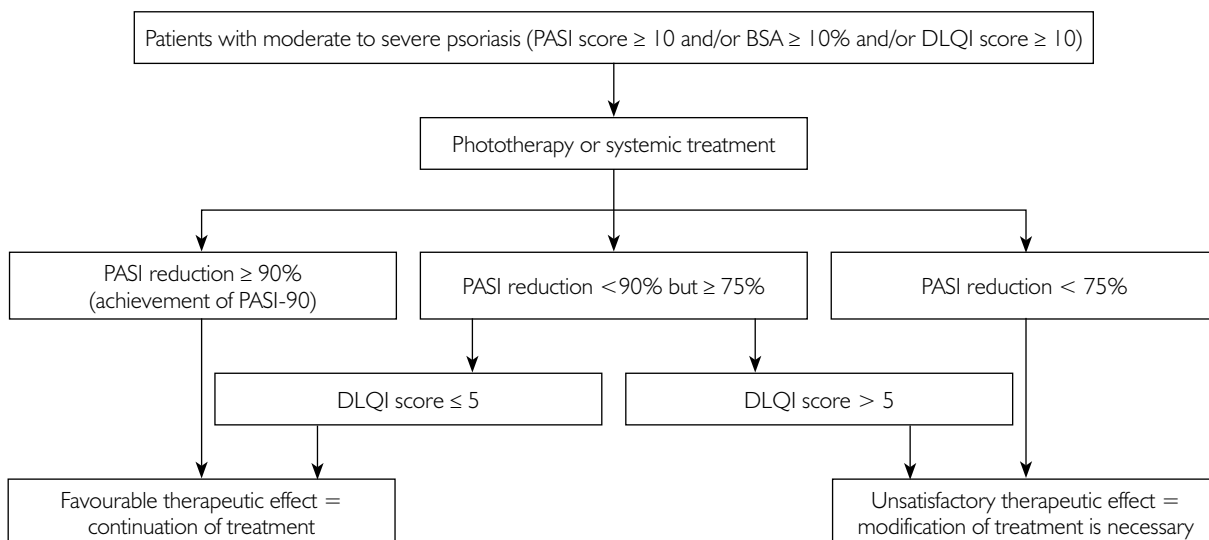
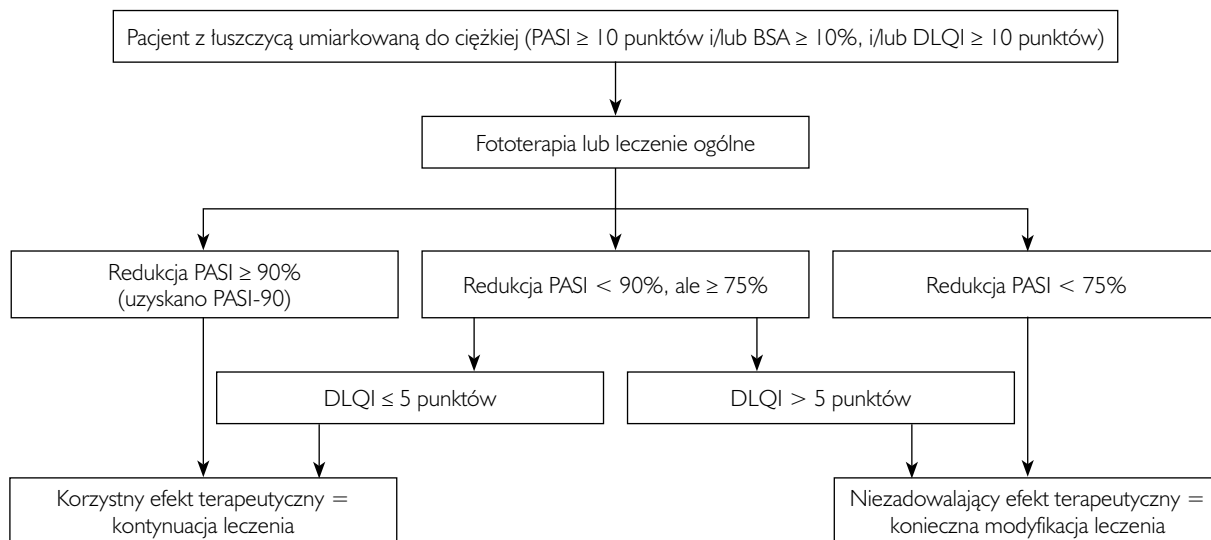


Figure 1. Treatment goals in psoriasis



Rycina 1. Cele terapeutyczne w łuszczycy

by $\geq 25\%$) should be considered an indication to modify therapy (i.e. increase in the dose of the drug used, switch treatment or add another therapy) (fig. 1) [10].

The therapeutic goals presented above vary significantly from the therapeutic goals recommended in the previous edition of the Guidelines. This is because the number of drugs with a potential application in psoriasis treatment has expanded, and the efficacy of advanced antipsoriatic therapies has been growing, but above all due to the fact that the percentage of patients with normalised quality of life is significantly higher in the group achieving PASI-90 compared to PASI-75 [11].

Based on the achievement of the above therapeutic goals a given treatment can be considered as effective, and it should be continued to ensure long-term disease control, provided that no significant adverse effects associated with the therapy are observed in the patient. In some situations, however, such therapy may be interrupted (e.g. plans to become pregnant, development of contraindications). The resumption of systemic treatment should be considered if the severity of psoriasis increases to the PASI score ≥ 5 and/or the DLQI score ≥ 5 . Therapy should be resumed by reintroducing the treatment modality which previously led to the achievement of the therapeutic goal, unless there are contraindications or other circumstances justifying a change in the therapeutic approach.

SCALP PSORIASIS

The presence of hair which impairs the penetration of drugs into psoriatic lesions often makes scalp psoriasis a challenging therapeutic problem. In addition, the Koebner phenomenon caused by scratching the skin because of psoriasis-associated pruritus may

by, czyli pełne ustąpienie zmian skórnych. Powyższy cel nie zawsze jest jednak możliwy do osiągnięcia, zwłaszcza u pacjentów z dużym nasileniem choroby. Z tego względu leczenie można uznać za skuteczne, jeśli w jego wyniku udaje się uzyskać redukcję wskaźnika PASI o przynajmniej 90% (PASI-90). Jeżeli redukcja wskaźnika PASI wyniesie przynajmniej 75%, ale pacjent nie uzyska PASI-90, to leczenie może być uznane za skuteczne, jeśli spowoduje redukcję wskaźnika DLQI do poziomu ≤ 5 pkt. Brak uzyskania satysfakcjonującej poprawy w czasie 3–4 miesięcy od rozpoczęcia leczenia (redukcja PASI $< 75\%$ lub uzyskanie PASI-75 przy utrzymującym się obniżeniu jakości życia DLQI > 5 pkt) lub istotne pogorszenie łuszczycy w czasie terapii (wzrost punktacji PASI o $\geq 25\%$) powinno być wskazaniem do modyfikacji leczenia (zwiększenia dawki stosowanego leku, zamiana lub dołączenie innej terapii) (ryc. 1) [10].

Powyższe cele terapeutyczne istotnie różnią się od celów terapeutycznych rekomendowanych w poprzednich wytycznych, ale podyktowane jest to przede wszystkim znacznie większą liczbą dostępnych leków, które mogą być stosowane w łuszczycy, coraz większą skutecznością nowoczesnych terapii przeciwłuszczycowych, ale przede wszystkim faktem, że odsetek osób, u których wykazano normalizację poziomu jakości życia, jest znacząco wyższy w razie uzyskania PASI-90 w porównaniu z PASI-75 [11].

Uzyskanie powyższych celów terapeutycznych pozwala na uznanie danej terapii za skuteczną. Regułą powinno być jej kontynuowanie w celu uzyskania długotrwałej kontroli choroby, pod warunkiem że u chorego nie obserwuje się istotnych działań niepożądanych leczenia. W pewnych sytuacjach taka terapia może być jednak przerwana (np. planowanie poczęcia dziecka, wystąpienie przeciwwskazań). Ponowne rozpoczęcie leczenia ogólnego należy rozważyć, jeśli nasilenie łuszczycy się zwiększy o wartość PASI ≥ 5 pkt

contribute to prolongation of the disease process in the affected area. Keratolytic agents (mainly salicylic acid in oil base and urea) may be indicated in some patients at the beginning of treatment in order to remove accumulated scale. In the next stage, treatment with anti-inflammatory and scale-reducing drugs is necessary. The recommended therapeutic option in the treatment of scalp psoriasis is the combination of calcipotriol with betamethasone dipropionate, which is associated with good efficacy (table 2) [3]. Favour-

i/lub DLQI ≥ 5 . Ponowną terapię powinno się rozpocząć od leczenia, po którym pacjent wcześniej uzyskał założony cel terapeutyczny, jeśli nie ma przeciwwskazań lub nie zachodzą inne okoliczności decydujące o zmianie metody terapeutycznej.

ŁUSZCZYCA SKÓRY OWŁOSIONEJ GŁOWY

Łuszczyca skóry owłosionej głowy często stanowi trudny problem terapeutyczny ze względu na włosy,

Table 2. Treatment modalities in selected subtypes of psoriasis

Psoriasis type	Treatment	Therapeutic groups
Mild skin psoriasis	Recommended treatment	Keratolytic agents Calcipotriol combined with betamethasone dipropionate Dithranol
	Alternative treatment	Tars Topical glucocorticosteroids Vitamin D ₃ derivatives (tacalcitol) Retinoids (tazarotene)
Scalp psoriasis	Recommended treatment	Calcipotriol combined with betamethasone dipropionate Medium- and high-potency topical corticosteroids (in monotherapy or combined with keratolytic agents) in the form of solutions, gels, shampoos and foams
	Alternative treatment	Tars in the form of shampoos and solutions Dithranol spirit Tazarotene gel Systemic treatment in cases which don't respond to topical treatment
Facial psoriasis	Recommended treatment	Topical calcineurin inhibitors (tacrolimus, less commonly pimecrolimus) Low- and medium-potency topical corticosteroids (short-term treatment)
	Alternative treatment	Vitamin A derivatives (tazarotene) Vitamin D ₃ derivatives
Inverse psoriasis	Recommended treatment	Low- and medium-potency topical corticosteroids (short-term treatment) in monotherapy or combined with an antibiotic or antifungal agent Calcineurin inhibitors (tacrolimus, pimecrolimus)
	Alternative treatment	Vitamin A derivatives (tazarotene) Vitamin D ₃ derivatives
Palmoplantar psoriasis	Topical treatment	Keratolytic agents (mainly at the start of therapy) High-potency corticosteroids combined with keratolytic agents (under occlusion, if required) Vitamin D ₃ derivatives in combination with high-potency corticosteroids (under occlusion, if required) Tars combined with corticosteroids and keratolytic agents
	Combined treatment	Topical PUVA therapy or UVB 311 nm phototherapy combined with topical treatment Excimer laser treatment combined with topical therapy
	Systemic treatment (indicated in cases with severe lesions and in patients not responding to topical and/or combined treatment)	Biological drugs Methotrexate Acitretin Cyclosporin A Dimethyl fumarate
Nail psoriasis	Topical treatment (mainly in patients with mild nail lesions)	Calcipotriol combined with betamethasone dipropionate High-potency corticosteroids combined with keratolytic agents Vitamin A derivatives (tazarotene) (occlusive dressings increase the penetration of topical drugs and contribute to improving the efficacy of treatment)
	Systemic treatment (indicated in cases with severe nail lesions and/or in patients not responding to topical treatment)	Biological drugs Methotrexate Acitretin Cyclosporin A

able cosmetic properties have been demonstrated for gel-based formulations. Foam products, despite being more effective than gel formulations, may be cosmetically unacceptable by patients with long hair. The drug is applied once daily, but there are studies indicating the possibility of maintenance treatment twice a week.

które utrudniają przenikanie leków do zmian łuszczykowych. Ponadto efekt kebnyryzacji, wynikający z drapania tej okolicy z powodu świądu towarzyszącego zmianom łuszczykowym, może się przyczyniać do przewleknięcia procesu chorobowego w tej okolicy. Na początku leczenia mogą być wskazane u niektórych pacjentów

Tabela 2. Zasady leczenia wybranych odmian łuszczyzcy

Typ łuszczyzcy	Leczenie	Grupy terapeutyczne
Łuszczyca łagodna skóry gładkiej	Leczenie rekomendowane	Preparaty keratolityczne Połączenie kalcypotriolu z dipropionianem betametazonu Cynnolina
	Inne metody leczenia	Dziegcie Glikokortykosteroidy zewnętrznie Pochodne witaminy D ₃ (takalcitol) Retinoidy (tazaroten)
Łuszczyca skóry owłosionej głowy	Leczenie rekomendowane	Połączenie kalcypotriolu z dipropionianem betametazonu Glikokortykosteroidy zewnętrznie o średniej i dużej sile działania (w monoterapii lub w połączeniu z lekami keratolitycznymi) w postaci roztworów, żeli, szamponów oraz pian
	Inne metody leczenia	Dziegcie w postaci szamponów i roztworów Spirytus cynnolinowy Tazaroten w żelu Leczenie ogólne w przypadku braku skuteczności leczenia miejscowego
Łuszczyca twarzy	Leczenie rekomendowane	Miejscowe inhibitory kalcyneuryny (takrolimus, rzadziej pimekrolimus) Zewnętrznie glikokortykosteroidy o małej i średniej sile działania (leczenie krótkotrwałe)
	Inne metody leczenia	Pochodne witaminy A (tazaroten) Pochodne witaminy D ₃
Łuszczyca odwrócona	Leczenie rekomendowane	Zewnętrznie glikokortykosteroidy o małej i średniej sile działania (leczenie krótkotrwałe) w monoterapii lub w połączeniu z antybiotykiem i lekiem przeciwgrzybiczym Inhibitory kalcyneuryny (takrolimus, pimekrolimus)
	Inne metody leczenia	Pochodne witaminy A (tazaroten) Pochodne witaminy D ₃
Łuszczyca rąk i stóp	Leczenie miejscowe	Leki keratolityczne (głównie na początku terapii) Silne glikokortykosteroidy w połączeniu z lekami keratolitycznymi (ewentualnie w okluzji) Pochodne witaminy D ₃ w połączeniu z silnymi glikokortykosteroidami (ewentualnie w okluzji) Dziegcie w połączeniu z glikokortykosteroidami i lekami keratolitycznymi
	Leczenie skojarzone	Miejscowe leczenie PUVA lub fototerapia UVB 311 nm w skojarzeniu z leczeniem zewnętrznym Laser ekscymerowy w skojarzeniu z leczeniem zewnętrznym
	Leczenie ogólne (wskazane przy dużym nasileniu zmian i w przypadku niepowodzenia leczenia miejscowego i/lub leczenia skojarzonego)	Leki biologiczne Metotreksat Acytretyna Cyklosporyna Dimetylan fumaranu
Łuszczyca paznokci	Leczenie miejscowe (przed wszystkim u pacjentów z paznokciowymi zmianami o łagodnym nasileniu)	Połączenie kalcypotriolu z dipropionianem betametazonu Silne glikokortykosteroidy w połączeniu z lekami keratolitycznymi Pochodne witaminy A (tazaroten) (opatrunek okluzyjny zwiększa penetrację leków miejscowych i przyczynia się do poprawy skuteczności leczenia)
	Leczenie ogólne (wskazane przy dużym nasileniu zmian paznokciowych i/lub w przypadku niepowodzenia terapii zewnętrznej)	Leki biologiczne Metotreksat Acytretyna Cyklosporyna

Topical glucocorticosteroids, available as solutions, lipogels, shampoos and foams, are an alternative option. Tar-based shampoos can be used as an add-on treatment. Solutions containing dithranol (e.g. dithranol spirit) or tars can also be used, but caution is required because of the risk of conjunctival irritation or hyperpigmentation on the face and neck. Failure of topical treatment, especially in patients with pronounced skin lesions, is an indication for initiating systemic therapy. Scalp psoriasis is defined as moderate to severe when more than 30% of the scalp surface area is affected, and the PGA (*Physicians Global Assessment*) score is more than 3 (on a 0–5 scale) or the PASI score for the scalp is more than 4. It needs to be stressed that because of the lack of clinical studies evaluating the efficacy of cyclosporin, methotrexate and acitretin in the treatment of scalp psoriasis, such therapy is based exclusively on isolated cases, clinical experience and expert recommendations. The recommended doses of these drugs are similar to those applied in the treatment of plaque psoriasis or slightly lower. An effective reduction in the severity of psoriatic lesions or their complete resolution within the scalp has been shown during treatment with biological drugs and new small molecule compounds with anti-psoriatic effects. Consequently, these drugs should be recommended as the systemic treatment of choice [12].

FACIAL PSORIASIS

Facial psoriasis is associated with a considerable degree of discomfort and stigma. The main topical agents for application to facial skin should be calcineurin inhibitors (particularly tacrolimus) because of their good cosmetic properties and safety of long-term therapy. Tacrolimus and pimecrolimus have proven efficacy in the treatment of facial psoriasis. Patients with severe lesions may benefit from the application of low- and medium-potency topical corticosteroids to the skin of the face for short-term treatment [3]. If the treatment is unsuccessful, alternative therapeutic modalities include vitamin A derivatives (tazarotene) and possibly also vitamin D₃ derivatives (tacalcitol), even though there are currently no data confirming their safety and therapeutic efficacy in this variant of psoriasis.

INVERSE PSORIASIS

In some patients, psoriatic lesions may affect flexural surfaces and skin folds (most commonly the axillae, genital area, intergluteal cleft or inframammary folds). This variant of psoriasis is referred to as "inverse psoriasis". Skin lesions usually have a smooth and shiny appearance, without scaling which typi-

leki keratolityczne (przede wszystkim kwas salicylowy w podłożu olejowym oraz mocznik) w celu usunięcia nawarstwień łuski. W dalszym etapie konieczne jest stosowanie leków o działaniu przeciwzapalnym i redukującym. Rekomendowaną opcją terapeutyczną w leczeniu łuszczyca skóry owłosionej głowy jest połączenie kalcypotriolu z dipropionianem betametazonu, które cechuje się dobrą skutecznością (tab. 2) [3]. Korzystnymi właściwościami kosmetycznymi charakteryzuje się preparat na podłożu żelowym. Preparat w pianie, mimo większej skuteczności w stosunku do preparatu żelowego, może nie być akceptowany kosmetycznie przez osoby z długimi włosami. Lek stosuje się raz dziennie, jednak istnieją badania wskazujące możliwość leczenia podtrzymującego 2 razy w tygodniu.

Alternatywnie można stosować glikokortykosteroidy miejscowe, które są dostępne w postaci roztworów, lipożeli, szamponów, a także w pianie. Wspomagająco do podstawowego leczenia dermatologicznego mogą działać szampony z dziegciem. Możliwe jest także zastosowanie roztworów zawierających cygnolinę (np. spirytusu cygnolinowego) lub dziegieć, ale należy zachować ostrożność z uwagi na ryzyko podrażnienia spojówek oraz wystąpienia przebarwień na twarzy i szyi. W przypadku niepowodzenia leczenia miejscowego, zwłaszcza w przypadku nasilonych zmian skórnych, zaleca się włączenie leczenia ogólnego. Łuszczyca skóry owłosionej głowy jest definiowana jako umiarkowana do ciężkiej w przypadku zajęcia ponad 30% powierzchni skóry głowy oraz gdy PGA (*Physicians Global Assessment*) wynosi powyżej 3 (w skali 0–5) lub PASI dla skóry głowy wynosi powyżej 4. Należy podkreślić, że brakuje badań klinicznych oceniających skuteczność cyklosporyny, metotretksatu i acytretyny w leczeniu łuszczyca tej okolicy i takie leczenie opiera się wyłącznie na pojedynczych przypadkach oraz doświadczeniu klinicznym i rekomendacjach eksperckich. W przypadku tych leków zalecane dawki są porównywalne z dawkami stosowanymi w leczeniu łuszczyca plackowatej lub nieco niższe. Skuteczną redukcję nasilenia zmian łuszczycowych lub ich całkowite ustąpienie w obrębie skóry owłosionej głowy wykazano w trakcie terapii lekami biologicznymi oraz nowymi substancjami drobnocząsteczkowymi o działaniu przeciwłuszczycowym i leki tych grup powinny być rekomendowane jako leczenie ogólne pierwszego wyboru [12].

ŁUSZCZYCA TWARZY

Łuszczyca twarzy wywołuje dyskomfort i poczucie stygmatyzacji znacznego stopnia. Podstawowymi preparatami miejscowymi do stosowania na skórę twarzy powinny być inhibitory kalcyneuryny (zwłaszcza takrolimus) ze względu na dobre właściwości kosmetyczne i bezpieczeństwo terapii długoterminowej. Takrolimus i pimecrolimus cechują się potwierdzoną skutecznością w leczeniu łuszczyca

cally accompanies other types of psoriasis. Consequently, in some cases the diagnosis can only be made based on histological findings.

The main drugs indicated for treatment of inverse psoriasis are low- and medium-potency topical glucocorticosteroids either in monotherapy or in combination with an antibiotic or an antifungal agent, and calcineurin inhibitors [3]. An alternative therapeutic modality is careful application of vitamin A and vitamin D₃ derivatives, though it needs to be noted that both drug groups may induce local irritation reactions. Dithranol or tar formulations should not be applied to skin folds or flexural surfaces because of the risk of inducing severe skin irritation in these body areas. Failure of topical treatment, especially in patients with severe lesions, may require the initiation of systemic therapy.

PALMOPLANTAR PSORIASIS

Psoriatic lesions located on the hands and feet may accompany psoriasis in another site, but they may also be the only manifestation of the disease. Palmoplantar psoriasis is characterised by a chronic course, and it is considerably more refractory to antipsoriatic treatment compared to psoriatic lesions in other sites, representing a significant health problem for patients. Lesions affecting the hands often reduce or completely impair the patient's ability to carry out work or perform activities of daily living. Lesions on the feet, involving cracks and fissures, and accompanied by pain, result in severe difficulties with walking. Since palmoplantar psoriasis is associated with a significant impairment of patient functioning, systemic therapy is more commonly used in this group compared to patients with other forms of psoriasis, even if the disease severity criteria required for the diagnosis of moderate to severe psoriasis are not fulfilled.

Palmoplantar psoriasis is difficult to treat due to the fact that affected body sites have a thicker stratum corneum, which inhibits the penetration of topical agents into the skin. The initial therapeutic modality in palmoplantar psoriasis should be topical treatment, which can be combined with topical phototherapy or excimer laser treatment [3]. Occlusive dressings can be used to enhance the penetration of topical medications. Keratolytic agents are often prescribed at the onset of therapy and followed by the essential antipsoriatic treatment. Combination drugs containing potent glucocorticosteroids and keratolytic agents may be useful. In addition to glucocorticosteroids, vitamin D₃ derivatives and tars have also been reported as effective alternatives [3]. If topical treatment fails, systemic therapy should be considered in patients with palmoplantar psoriasis, particu-

larly. W przypadku zmian o dużym nasileniu krótkotrwanie na twarz mogą być stosowane miejscowe glikokortykosteroidy o małej i średniej sile działania [3]. W przypadku niepowodzenia terapii alternatywą mogą być pochodne witaminy A (tazaroten) oraz ewentualnie pochodne witaminy D₃ (takalcitol), choć obecnie nie ma danych potwierdzających ich bezpieczeństwo i skuteczność w tej postaci łuszczycy.

ŁUSZCZYCA ODWRÓCONA

U niektórych pacjentów zmiany łuszczycowe mogą występować w okolicy zgięć stawowych i w fałdach skórnych (najczęściej w dołach pachowych, okolicach płciowych, szparze pośladkowej lub w fałdach podsutkowych). Dla tej postaci łuszczycy stosuje się określenie „łuszczycza odwrócona”. Ogniska chorobowe z reguły są gładkie, połyskujące, pozbawione typowej dla łuszczycy łuski. Z tego powodu niektóre przypadki choroby możliwe są do rozpoznania jedynie na podstawie badania histologicznego.

W leczeniu łuszczycy odwróconej zaleca się głównie glikokortykosteroidy miejscowe o małej i średniej sile działania w monoterapii lub w połączeniu z antybiotykiem i środkiem przeciwgrzybiczym oraz inhibitory kalcyneuryny [3]. Alternatywnie można zalecać ostrożną aplikację pochodnych witaminy A lub pochodnych witaminy D₃, choć obydwie te grupy leków mogą powodować miejscowe odczyny podrażnieniowe. W okolicy fałdów lub zgięć stawowych nie należy natomiast stosować preparatów cygnoliny i dziegci z uwagi na możliwość podrażnienia skóry. W przypadku niepowodzenia leczenia miejscowego, zwłaszcza przy dużym nasileniu zmian, może być konieczne rozpoczęcie leczenia ogólnego.

ŁUSZCZYCA DŁONI I PODESZEW

Zmiany łuszczycowe na dłoniach i podszewach mogą towarzyszyć łuszczycy o innej lokalizacji, ale mogą być też jedyną manifestacją choroby (*palmoplantar psoriasis*). Łuszczycza dłoni i podszew charakteryzuje się przewlekłym przebiegiem, znacznie większą opornością na stosowane leczenie przeciwłuszczycowe w porównaniu ze zmianami łuszczycowymi o odmiennym lokalizacji oraz stanowi istotny problem zdrowotny dla pacjentów. Zmiany na dłoniach utrudniają, a czasami wręcz uniemożliwiają wykonywanie pracy zawodowej oraz codziennych obowiązków. Zmiany na stopach z uwagi na pojawiające się pęknięcia i rozpadliny oraz towarzyszący im ból stanowią poważne utrudnienie podczas chodzenia. Znaczne upośledzenie funkcjonowania pacjentów powoduje, że w przypadku tej grupy chętniej niż w innych postaciach łuszczycy sięga się po leczenie ogólne, nawet jeśli nie zostają spełnione kryteria upoważniające do rozpoznania łuszczycy umiarkowanej do ciężkiej.

larly if their quality of life is considerably impaired. Also, improvement has been noted in response to treatment with cyclosporin, methotrexate, acitretin and biological drugs.

NAIL PSORIASIS

Effective topical treatment of nail lesions presents a challenge because of problems with drug penetration into the nail matrix and nail bed, and the long period required for nail plate regrowth (usually between 6 and 24 months). Consequently, the drug requires regular use on a long-term basis. Adherence to such a regimen may be difficult to achieve in many patients, especially if no clear improvement is noted over a short period. A potentially useful tool for the assessment of severity of nail involvement and efficacy of treatment is the NAPS I (*Nail Psoriasis Severity Index*) [3].

In the initial period of treatment, particularly in patients with less severe nail plate lesions, topical therapy should be attempted. Recommended medications include high- and ultra-high-potency glucocorticosteroids in combination with keratolytics, vitamin A derivatives (tazarotene) and calcipotriol in combination with betamethasone dipropionate.

The efficacy of topical treatment is estimated at approximately 30–40%. If topical treatment fails or skin lesions become more pronounced (onycholysis with subungual hyperkeratosis or dystrophy involving > 50% of the nail plate area, with at least three finger nail plates affected), the potential benefit of systemic treatment with one of the available systemic antipsoriatic drugs should be considered. Alternatively, the NAPS I score of 20 (on a scale from 1 to 60) may be used as a criterion for introducing systemic treatment. Systemic treatment (methotrexate, cyclosporin, acitretin, new small molecule compounds with antipsoriatic effects, biological drugs) may be indicated even if the severity of other psoriatic lesions on the skin does not justify the diagnosis of moderate to severe psoriasis. Some authors also recommend intralesional injections (administered to the nailfold area) of glucocorticosteroids and methotrexate. At present, however, there are no reliable studies providing strong evidence on the efficacy and, above all, safety of this therapeutic modality compared to other (especially systemic) therapies, whereas the treatment is very painful and, as a rule, must be performed under local anaesthesia or administered using the dermojet, which limits its widespread use. Biological treatment is the most effective therapeutic modality for nail psoriasis, and should be used as first-line systemic treatment in patients having more than 3 nails involved or the NAPS I score of more than 20.

Trudność leczenia tej postaci łuszczycy wynika ze znacznie grubszej warstwy rogowej naskórka w tych lokalizacjach, a tym samym gorszego przenikania leków miejscowych w głąb skóry. Leczenie łuszczycy należy rozpocząć od terapii miejscowej, ewentualnie w skojarzeniu z miejscową fototerapią lub leczeniem laserem ekscymerowym [3]. Aby zwiększyć penetrację leków miejscowych, można stosować opatrunki okluzyjne. Często na początku stosowane są leki keratolityczne, a dopiero później zasadnicza terapia przeciwłuszczykowa. Pomocne może być stosowanie preparatów łączonych, zawierających silne glikokortykosteroidy z lekami keratolitycznymi. Poza glikokortykosteroidami wykazano także skuteczność pochodnych witaminy D₃ i dziegci [3]. W przypadku niepowodzenia leczenia miejscowego należy rozważyć zasadność leczenia ogólnego, zwłaszcza w przypadku znacznego obniżenia jakości życia. Poprawę obserwowano po stosowaniu cyklosporyny, metotreksatu, acytretyny oraz leków biologicznych.

ŁUSZCZYCA PAZNOKCI

Skuteczne miejscowe leczenie zmian paznokciowych stanowi wyzwanie ze względu na trudności w przenikaniu leku do macierzy i łożyska paznokcia oraz długi czas, jaki jest potrzebny do odrostu zdrowej płytki paznokciowej (z reguły od 6 do 24 miesięcy). Powoduje to konieczność długotrwałego i regularnego stosowania leku, co u wielu chorych może być trudne z powodu braku widocznej poprawy w krótkim czasie. W ocenie nasilenia zmian paznokciowych oraz skuteczności leczenia może być pomocny wskaźnik NAPS I (*Nail Psoriasis Severity Index*) [3].

W pierwszym okresie leczenia, zwłaszcza przy mniej nasilonych zmianach w obrębie płytek paznokciowych, można podjąć próbę terapii miejscowej. Zastosowanie mają silne i bardzo silne glikokortykosteroidy w połączeniu z lekami keratolitycznymi, pochodne witaminy A (tazaroten) oraz połączenie kalcipotriolu z dipropionianem betametazonu.

Skuteczność leczenia miejscowego ocenia się na około 30–40%. Jeżeli leczenie miejscowe okaże się nieskuteczne lub zmiany są bardziej nasilone (obecność onycholizy z podpaznokciową hiperkeratozą lub dystrofia obejmujące ≥ 50% powierzchni płytki w obrębie powyżej 3 płytek paznokciowych palców rąk), należy rozważyć celowość leczenia ogólnego jednym z dostępnych ogólnych leków przeciwłuszczykowych. Alternatywnie jako kryterium włączenia leczenia ogólnego można przyjąć NAPS I o wartości 20 (w skali 1–160). Leczenie ogólne (metotreksat, cyklosporyna, acytretyna, nowe substancje drobnocząsteczkowe o działaniu przeciwłuszczykowym, leki biologiczne) może być wskazane, nawet gdy nasilenie pozostałych ognisk łuszczycy na skórze nie pozwala rozpoznać łusz-

CHILDHOOD PSORIASIS

The treatment of psoriasis in the paediatric population is essentially the same as in adults. Topical therapy is indicated in patients with limited skin involvement (PASI score < 10, BSA < 10%), and phototherapy or systemic treatment should be added in patients with more severe lesions (PASI score ≥ 10, BSA ≥ 10%).

An aspect to consider when discussing the topical treatment of childhood psoriasis is that certain drug groups (e.g. tazarotene) are not approved for the therapy of patients under 18 years of age. Consequently, their use should be limited to cases which fail to respond to other therapeutic modalities. Based on the available study results, the combination of calcipotriol with betamethasone dipropionate can be safely used in children at the age of 12 years and older, the recommended duration of treatment being 4 weeks.

Another aspect that must be considered in paediatric treatment is a significantly higher degree of systemic absorption of topical agents in children, and hence an increased risk of adverse reactions to topical treatment. Also, multiple adjacent skin folds present in children, and the use of diapers or diaper pants, may create occlusive conditions, additionally increasing the absorption of drugs from these body areas. Consequently, treatment based, for example, on keratolytic agents containing salicylic acid requires caution in view of the risk of toxic effects caused by excessive drug absorption through the skin.

The gold standard in the topical therapy of psoriasis in children, especially in cases with more pronounced skin lesions, remains dithranol. Corticosteroid drugs approved for the treatment of psoriasis in a given age group can be used as an alternative. In cases of facial skin involvement calcineurin inhibitors are recommended (off-label use) because of their confirmed efficacy and good safety profile. Other important aspects during treatment include appropriate skin care and moisturisation with emollients.

In severe psoriasis topical therapy should be supplemented by systemic treatment. Systemic drugs used in the paediatric population include acitretin, cyclosporin, methotrexate, etanercept, adalimumab and ustekinumab. Other biological drugs can also be used in the paediatric population, though data on the safety of these drugs in a given age group are still insufficient.

Since retinoid therapy in children is linked to bone growth disorders (premature epiphyseal closure in long bones), the body growth process must be closely monitored. The selection of an appropriate drug should be based on results of additional

czyzy umiarkowanej do ciężkiej. Niektórzy autorzy zalecają także doogniskowe (w okolicę wału paznokciowego) wstrzykiwanie glikokortykosteroidów lub metotreksatu, jednak obecnie brakuje wiarygodnych badań w pełni potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo tej formy leczenia w porównaniu z innymi (zwłaszcza ogólnymi) metodami terapii. Leczenie takie jest bardzo bolesne i z reguły musi być wykonywane w znieczuleniu miejscowym lub za pomocą dermojektu, co ogranicza powszechne stosowanie tej metody. Leczenie biologiczne jest najlepiej udokumentowaną formą terapii łuszczycy paznokci i powinno być stosowane jako pierwszy wybór w terapii ogólnej u osób z zajęciem powyżej 3 paznokci lub NAPSI powyżej 20.

ŁUSZCZYCA OKRESU DZIECIĘCEGO

Leczenie łuszczycy w populacji pediatrycznej nie odbiega zasadniczo od leczenia osób dorosłych. W przypadku ograniczonych zmian chorobowych (PASI < 10 pkt, BSA < 10%) wskazane jest leczenie miejscowe, natomiast w przypadku zmian bardziej nasilonych (PASI ≥ 10 pkt, BSA ≥ 10%) – dołączenie fototerapii lub leczenia ogólnego.

Omawiając leczenie miejscowe łuszczycy wieku dziecięcego, należy zwrócić uwagę na to, że niektóre grupy leków (np. tazaroten) nie są zarejestrowane do stosowania u osób poniżej 18. roku życia i z tego powodu ich wykorzystanie powinno być ograniczone jedynie do przypadków nieodpowiadających na inne metody terapii. Dostępne wyniki badań pozwalają na stwierdzenie, że połączenie kalcypotriolu z dipropionianem betametazonu może być bezpiecznie stosowane przez dzieci od 12. roku życia, przy czym rekomendowany czas leczenia to 4 tygodnie.

Kolejną odmiennością leczenia pediatrycznego jest problem zdecydowanie większego stopnia wchłaniania do organizmu leków miejscowych, a tym samym zwiększonego ryzyka rozwoju działań niepożądanych po lekach miejscowych. Ponadto przyleganie fałdów skóry do siebie i stosowanie pieluch lub pieluchomajtek u małych dzieci może się przyczynić do okluzji, co dodatkowo zwiększa absorpcję leków z tych okolic ciała. Z tego powodu leczenie z wykorzystaniem np. preparatów keratolitycznych zawierających kwas salicylowy należy prowadzić ostrożnie ze względu na możliwość działań toksycznych w wyniku nadmiernej absorpcji leku przez skórę.

Standardem w miejscowej terapii łuszczycy u dzieci jest cygnolina, zwłaszcza w przypadkach bardziej nasilonych zmian skórnych. Alternatywnie można stosować preparaty glikokortykosteroidowe, które mają rejestrację w danej grupie wiekowej. W przypadku zajęcia skóry twarzy zaleca się inhibitory kalcineuryny (leczenie poza wskazaniami rejestracyjnymi), które cechują się potwierdzoną skutecznością i dobrym profilem bezpieczeństwa. W trakcie leczenia nie należy także

Table 3. Psoriasis treatment in pregnancy (based on the summaries of product characteristics characteristics and literature data cited in the text). In every case it has to be considered whether the expected benefit to the mother outweighs the risk to the fetus

Drug	Comment
Glucocorticosteroids (except for clobetasol propionate)	Considered safe, except when applied to large skin areas in large amounts (reports of low birth weight of newborn in such situations)
Glucocorticosteroids (topical)	Mild/moderate topical corticosteroids are preferred
Calcineurin inhibitors (tacrolimus, pimecrolimus)	Safety data are limited; category C according to the classic FDA classification; the potential risk for humans is unknown. These treatments should not be used during pregnancy unless clearly necessary (approved for tacrolimus and off-label for pimecrolimus)
Agents based on salicylic acid	Contraindicated; most data about pregnancy outcomes in patients using salicylic acid are related to systemic use; the use of preparations containing salicylic acid is associated with increased risk of miscarriage, the occurrence of congenital heart defects and gastroschisis. The risk increases with the dose and length of treatment
Tars	Contraindicated; reports of miscarriage while using drugs of this group; tars have teratogenic effects
Tazarotene	Contraindicated; produces teratogenic effects. A pregnancy test should be considered 2 weeks prior to tazarotene therapy in woman of childbearing potential (according to SPC guidance)
Dithranol	Not recommended; probably safe, but data are insufficient
Vitamin D ₃ derivatives	The safety during human pregnancy has not been established. As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of in pregnancy
UVB 311 nm	Considered safe in pregnancy; should be considered in patients not responding to topical treatment
PUVA	Contraindicated because of the teratogenic effects of psoralens (low birth weight, fetal defects)
Systemic glucocorticosteroids	Indicated only in very specific situations (impetigo herpetiformis); associated with a low risk of cleft palate; should not be used in the first trimester of pregnancy
Cyclosporin	Limited data are available, especially for cyclosporin in monotherapy. The drug may be associated with intrauterine growth restriction and low birth weight, but it is not teratogenic (it had pregnancy safety category C in the previous FDA classification). Cyclosporine should not be used during pregnancy unless the potential benefit to the mother justifies the potential risk to the fetus
TNF inhibitors	Limited safety data; drugs of this group probably do not present a significant risk to the fetus (pregnancy safety category "B" according to the classic FDA classification). Women of childbearing potential should consider the use of adequate contraception to prevent pregnancy. In case of certolizumab pegol studies suggest low or negligible level of placental transfer, what may indicate a better safety profile in pregnant women compared to other drugs in this group. However, the drug should only be used during pregnancy if clinically needed
IL-23 inhibitors	There are no data from the use in pregnant women. Animal studies do not indicate harmful effects with respect to pregnancy. As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use in pregnancy
IL-17 inhibitors	There are no adequate data from use in pregnant women. Animal studies do not indicate harmful effects with respect to reproductive toxicity. As a precautionary measure, it is preferable to avoid using IL-17 inhibitors during pregnancy
Methotrexate	Contraindicated; the drug has a strong teratogenic potential (Category X in pregnancy according to the classic FDA classification)
Acitretin	Contraindicated; the drug has a strong teratogenic potential (Category X in pregnancy according to the classic FDA classification)
Sulfasalazine	The possibility of adverse events to the fetus cannot be completely ruled out, so sulfasalazine should be used during pregnancy only if clearly needed. In such cases it has to be considered that sulfasalazine inhibits the absorption and metabolism of folic acid and may cause folic acid deficiency
Fumaric acid esters	Limited data on use in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity. It is not recommended for pregnant women and women of childbearing potential who are not using adequate contraception. It can be used during pregnancy only when clearly necessary
Leflunomide	Limited safety data; the drug has a weak teratogenic potential; contraindicated in pregnancy

Tabela 3. Leczenie łuszczycy w ciąży (na podstawie charakterystyk produktów leczniczych oraz cytowanych w tekście danych literaturowych). W każdym przypadku zastosowania leku u kobiety w ciąży należy rozważyć, czy spodziewane korzyści dla matki przewyższają ewentualne ryzyko dla płodu

Lek	Komentarz
Glikokortykosteroidy (z wyjątkiem propionianu klobetazolu) Glikokortykosteroidy (miejscowo)	Uważane za bezpieczne z wyjątkiem sytuacji, kiedy są stosowane w dużej ilości na dużej powierzchni skóry (w takich przypadkach odnotowywano niską masę urodzeniową noworodków); glikokortykosteroidy słabe i o średniej sile działania powinny być preferowane
Inhibitory kalcyneuryny (takrolimus, pimekrolimus)	Dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone; kategoria C wg poprzedniej klasyfikacji FDA; zagrożenie dla człowieka nie jest znane, leków nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne (wskazanie rejestracyjne dla takrolimusu, poza wskazaniami dla pimekrolimusu)
Preparaty kwasu salicylowego	Przeciwwskazane; większość danych dotyczy kwasu salicylowego stosowanego ogólnie, stosowanie preparatów zawierających kwas salicylowy zwiększa ryzyko poronienia, występowania wad wrodzonych serca i wytrzewień wrodzonych. Ryzyko zwiększa się wraz z dawką i długością okresu terapii
Dziegicie	Przeciwwskazane, opisywano poronienia w trakcie stosowania tej grupy leków; dziegicie mają działanie teratogenne
Tazaroten	Przeciwwskazany, ma działanie teratogenne. U kobiet w wieku rozrodczym należy rozważyć wykonanie testu ciążyowego na 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia zgodnie z zasadami określonymi w ChPL
Cygnolina	Niezalecana, prawdopodobnie bezpieczna, ale brak wystarczających danych
Pochodne witaminy D ₃	Potencjalne ryzyko dla płodu jest niepewne. Dlatego w okresie ciąży powinno się unikać stosowania; lek powinien być stosowany wyłącznie wtedy, gdy potencjalne korzyści przewyższają ewentualne ryzyko
UVB 311 nm	Metoda uważana za bezpieczną w ciąży; powinna być rozważona w przypadku braku skuteczności leczenia miejscowego
PUVA	Przeciwwskazana z uwagi na teratogenne działanie psoralenów (niska masa urodzeniowa, wady płodu)
Glikokortykosteroidy ogólnie	Zalecane tylko w szczególnych sytuacjach (liszajec opryszczkowaty); ich stosowanie wiąże się z niewielkim ryzykiem rozszczepu podniebienia, nie powinny być stosowane w pierwszym trymestrze ciąży
Cyklosporyna	Ograniczona liczba danych, szczególnie dotyczących stosowania cyklosporyny w monoterapii. Lek może wiązać się z opóźnieniem rozwoju wewnątrzmacicznego i niską masą urodzeniową, ale nie ma działania teratogenne (posiadał kategorię C w poprzedniej klasyfikacji FDA bezpieczeństwa w ciąży). Cyklosporyny nie należy stosować w ciąży, chyba że możliwe korzyści dla matki uzasadniają potencjalne ryzyko dla płodu
Inhibitory TNF	Nieliczne dane na temat bezpieczeństwa; prawdopodobnie leki tej grupy nie stanowią istotnego ryzyka dla płodu (kategoria „B” dla ciąży wg poprzedniej klasyfikacji FDA). Kobiety w wieku rozrodczym powinny rozważyć stosowanie odpowiednich metod zapobiegania ciąży. Stwierdzono, że certolizumab pegol praktycznie nie przenika przez łożysko, co powoduje, że ma prawdopodobnie lepszy profil bezpieczeństwa w ciąży niż inne leki z tej grupy. Jednak lek ten powinien być stosowany w okresie ciąży wyłącznie w sytuacji, jeśli jest to klinicznie uzasadnione
Inhibitory IL-23	Brakuje danych dotyczących stosowania u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka, jednak jako środek ostrożności zaleca się unikanie stosowania leków z tej grupy w czasie ciąży
Inhibitory IL-17	Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania leków tej grupy u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój zarodka lub płodu, poród lub rozwój po porodzie. Dla bezpieczeństwa zaleca się unikanie stosowania w okresie ciąży
Metotreksat	Przeciwwskazany, lek o silnym potencjale teratogennym (kategoria X wg poprzedniej klasyfikacji FDA)
Acytretyna	Przeciwwskazana, lek o silnym potencjale teratogennym (kategoria X wg poprzedniej klasyfikacji FDA)
Sulfasalazyna	Ryzyko związane ze stosowaniem leku w okresie ciąży nie może być wykluczone, dlatego sulfasalazyna może być stosowana przez kobiety w ciąży jedynie w przypadku bezwzględnej konieczności. Należy wtedy pamiętać o hamującym działaniu sulfasalazyny na wchłanianie i metabolizm kwasu foliowego
Estry kwasu fumarowego	Ograniczone dane na temat stosowania u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję. Nie zaleca się stosowania u kobiet w ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują właściwej antykoncepcji. Można stosować u kobiet w ciąży, wyłącznie gdy jest to wyraźnie konieczne
Leflunomid	Dane na temat bezpieczeństwa Nieliczne, lek o niskim potencjale teratogennym; przeciwwskazany w ciąży

tests and possible comorbidities. Children can also be treated with UVB phototherapy (NB-UVB from the age of 3–4 years). Photochemotherapy (PUVA) has documented efficacy in children, but based on the registration dossier for methoxalene the drug is contraindicated in children under 12 years of age. Consequently, this therapeutic modality should be prescribed with a high degree of caution, and its use should be limited to situations when expected benefits to the child outweigh possible adverse effects of treatment. Phototherapy or photochemotherapy should not be combined with cyclosporin or methotrexate.

PSORIASIS IN PREGNANCY

The course of psoriasis in pregnancy varies greatly, depending on the individual. In some women, psoriatic lesions resolve or the disease process stabilises. In other patients, the disease exacerbates during pregnancy. Topical treatment is sufficient in some pregnant women with active psoriatic lesions, but there are also cases when systemic therapy is needed. Table 3 summarises the possibilities for using available antipsoriatic therapies during pregnancy.

The results of studies evaluating the impact of psoriasis on the course of pregnancy indicate that psoriasis, especially severe, may be associated with low birth weight of the newborn, premature labour or premature rupture of membranes. However, study findings suggesting an adverse effect of psoriasis on the course of pregnancy do not necessarily prove that psoriasis causes pregnancy complications. It turns out that women with psoriasis are more likely to be overweight and smoke cigarettes, and less likely to use appropriate vitamin supplementation before conceiving.

CONCLUSIONS

The purpose of the recommendations presented in this paper is to support physicians in optimising the care of patients with psoriasis, and to provide patients with proper medical treatment adjusted to the severity of the disease and available therapeutic options. It needs to be stressed that in each case the physician in charge must adjust their diagnostic and therapeutic decisions to the needs of the patient, taking into consideration the patient's current clinical status and referring to the most up-to-date scientific reports.

zapominać o właściwej pielęgnacji i nawilżaniu skóry za pomocą emolientów.

W przypadku łuszczycy o dużym nasileniu zaleca się dołączenie do terapii miejscowej leczenia ogólnego. Do leków ogólnych stosowanych u dzieci należą acytrytyna, cyklosporyna, metotreksat, etanercept, adalimumab i ustekinumab. Pozostałe leki biologiczne mogą być również stosowane w populacji pediatrycznej, choć nadal brakuje dostatecznych danych na temat ich bezpieczeństwa w tej grupie wiekowej.

Podczas stosowania retinoidów u dzieci należy pamiętać o możliwości wystąpienia zaburzeń procesu kostnienia (przedwczesne zarastanie przynasad kości długich) i uważnie kontrolować proces wzrostu dziecka. Dobór odpowiedniego preparatu zależy od wyników badań dodatkowych i ewentualnych schorzeń współistniejących. U dzieci można także stosować fototerapię UVB (NB-UVB od 3–4 lat). Fotochemoterapia (PUVA) ma potwierdzoną skuteczność u dzieci, ale informacja rejestracyjna metoksalenu wskazuje, że ten lek jest przeciwwskazany u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Metoda powinna być zalecana z dużą ostrożnością, jedynie gdy ewentualne korzyści przeważają nad ewentualnymi niekorzystnymi następstwami takiego leczenia u danego dziecka. Nie należy łączyć fototerapii lub fotochemoterapii z cyklosporyną lub metotreksatem.

ŁUSZCZYCA W CIĄŻY

Przebieg łuszczycy w ciąży jest bardzo indywidualny – u części kobiet obserwuje się ustępowanie ognisk łuszczykowych lub stabilizację procesu chorobowego, ale są również pacjentki, u których w tym okresie dochodzi do nasilenia choroby. Dla części ciężarnych z aktywnymi zmianami łuszczykowymi wystarczające jest stosowanie leczenia miejscowego, ale są też przypadki, kiedy konieczne jest wdrożenie leczenia ogólnego. W tabeli 3 podsumowano możliwość zastosowania dostępnych terapii przeciwłuszczykowych w ciąży.

Wyniki badań oceniających wpływ łuszczycy na przebieg ciąży wskazują, że łuszczyca, zwłaszcza o dużym nasileniu, może mieć związek z małą masą urodzeniową noworodka, porodem przedwczesnym lub wcześniejszym pęknięciem błon płodowych. Jednak wyniki badań sugerujące negatywny wpływ łuszczycy na przebieg ciąży niekoniecznie muszą dowodzić, że to łuszczyca jest powodem powikłań ciążowych. Istnieje wiele czynników związanych z zaburzeniami metabolicznymi, stylem życia, stosowaniem leków i suplementacją witaminami, które mogą mieć wpływ na przebieg ciąży u kobiet chorujących na łuszczycę.

CONFLICT OF INTEREST

Adam Reich – Consultant or Speaker for AbbVie, Bioderma, Celgene, Chema Elektromet, Eli Lilly, Galderma, Janssen, Leo Pharma, Medac, Menlo Therapeutics, Novartis, Pierre-Fabre, Sandoz and Trevi Therapeutics. Principal Investigator or Sub-investigator in clinical trials sponsored by AbbVie, Drug Delivery Solutions Ltd, Galderma, Genentech, Janssen, Kymab Limited, Leo Pharma, Menlo Therapeutics, MetrioPharm, MSD, Novartis, Pfizer and Trevi Therapeutics. Dorota Krasowska – Consultant or Speaker for Eli Lilly, Janssen, Leo Pharma, Novartis, Sanofi-Aventis. Principal Investigator or Sub-investigator in clinical trials sponsored by AbbVie, Leo Pharma, Novartis, Corbus, Galapagos, Principia Biopharma, Baxalta, Anaptys Bio, Pfizer and Boehringer-Ingelheim. Aleksandra Lesiak – Speaker or Advisory board member for Abbvie, Almirall, Eli-Lilly, Janssen, Novartis. Joanna Narbutt – Speaker or Advisory board member for AbbVie, Almirall, Eli-Lilly, Janssen, Novartis. Agnieszka Osmola-Mańkowska – Speaker for Novartis, Lilly, Janssen-Cilag, Leo, Teva, Advisory board member: AbbVie, Lilly, Celgene, Egis, Scholarship from Janssen, AbbVie, Projects for Medac, Leo. Lidia Rudnicka – invited medical lectures by Leo Pharma and Eli Lilly; udział w spotkaniach grup doradczych Leo Pharma, Janssen Pharmaceutical Companies, Novartis, Pfizer and UCB. Jacek Szepletowski – Advisory Board Member: AbbVie, Leo Pharma, Novartis, Pierre-Fabre, Menlo Therapeutics, Sienna Biopharmaceuticals, Trevi, Sanofi-Genzyme. Speaker: AbbVie, Leo Pharma, Novartis, Janssen, Sunfarm, Eli-Lilly, Berlin Chemie Mennarini, Sanofi-Genzyme. Investigator: AbbVie, Novartis, Menlo Therapeutics, Trevi, Janssen, Merck, Regeneron, Amgen, Boehringer Ingelheim, Galapagos, InflaRX, Pfizer, UCB, Incyte, Helm. Others authors declare no conflict of interest.

PODSUMOWANIE

Celem przedstawionych rekomendacji jest wsparcie lekarzy w optymalizacji opieki nad chorymi na łuszczycę i zapewnienie pacjentom odpowiedniej pomocy lekarskiej, dostosowanej do ciężkości choroby i dostępnych możliwości terapeutycznych. Należy zaznaczyć, że każdorazowo lekarz prowadzący leczenie dostosowuje swoje decyzje diagnostyczne i terapeutyczne indywidualnie do bieżących potrzeb chorego, uwzględniając jego aktualny stan kliniczny, a także opierając się na bieżących doniesieniach naukowych.

KONFLIKT INTERESÓW

Adam Reich – konsultant lub wykładowca dla AbbVie, Bioderma, Celgene, Chema Elektromet, Eli Lilly, Galderma, Janssen, Leo Pharma, Medac, Menlo Therapeutics, Novartis, Pierre-Fabre, Sandoz oraz Trevi Therapeutics. Główny badacz lub współbadacz w badaniach klinicznych sponsorowanych przez AbbVie, Drug Delivery Solutions Ltd, Galderma, Genentech, Janssen, Kymab Limited, Leo Pharma, Menlo Therapeutics, MetrioPharm, MSD, Novartis, Pfizer oraz Trevi Therapeutics. Dorota Krasowska – konsultant lub wykładowca dla Eli Lilly, Janssen, Leo Pharma, Novartis, Sanofi-Aventis. Główny badacz lub współbadacz w badaniach klinicznych sponsorowanych przez AbbVie, Leo Pharma, Novartis, Corbus, Galapagos, Principia Biopharma, Baxalta, Anaptys Bio, Pfizer and Boehringer-Ingelheim. Aleksandra Lesiak – wykładowca i/lub członek komitetów doradczych dla AbbVie, Almirall, Eli-Lilly, Janssen, Novartis. Joanna Narbutt – wykładowca i/lub członek komitetów doradczych dla AbbVie, Almirall, Eli-Lilly, Janssen, Novartis. Agnieszka Osmola-Mańkowska – wykładowca dla Novartis, Lilly, Janssen-Cilag, Leo, Teva, udział w Advisory board AbbVie, Lilly, Cellgene, Egis, stypendium Janssen, AbbVie, projekty Medac, Leo. Lidia Rudnicka – wykłady medyczne na zaproszenie Leo Pharma oraz Eli Lilly; udział w spotkaniach grup doradczych Leo Pharma, Janssen Pharmaceutical Companies, Novartis, Pfizer UCB. Jacek Szepletowski – członek komitetów doradczych: AbbVie, Leo Pharma, Novartis, Pierre-Fabre, Menlo Therapeutics, Sienna Biopharmaceuticals, Trevi, Sanofi-Genzyme. Wygłaszający wykłady: AbbVie, Leo Pharma, Novartis, Janssen, Sunfarm, Eli-Lilly, Berlin Chemie Mennarini, Sanofi-Genzyme. Badacz: AbbVie, Novartis, Menlo Therapeutics, Trevi, Janssen, Merck, Regeneron, Amgen, Boehringer Ingelheim, Galapagos, InflaRX, Pfizer i UCB, Incyte, Helm. Pozostali autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

References

Piśmiennictwo

1. Michalek I.M., Loring B., John S.M.: A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017, 31, 205-212.
2. Reich A., Adamski Z., Chodorowska G., Kaszuba A., Krasowska D., Lesiak A., et al.: Łuszczyca. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część I: łuszczyca łagodna. *Przeł Dermatol* 2018, 105, 225-243.
3. Reich A., Szepietowski J., Adamski Z., Chodorowska G., Kaszuba A., Krasowska D., et al.: Psoriasis. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. Part II: Moderate to severe psoriasis. *Przeł Dermatol* 2018, 105, 329-357.
4. Taylor W., Gladman D., Helliwell P., Marchesoni A., Mease P., Mielants H.; CASPAR Study Group: Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006, 54, 2665-2673.
5. Coimbra S., Catarino C., Santos-Silva A.: The triad psoriasis-obesity-adipokine profile. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016, 30, 1876-1885.
6. Armstrong E.J., Harskamp C.T., Armstrong A.W.: Psoriasis and major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Heart Assoc* 2013, 2, e000062.
7. Miller I.M., Ellervik C., Yazdanyar S., Jemec G.B.: Meta-analysis of psoriasis, cardiovascular disease, and associated risk factors. *J Am Acad Dermatol* 2013, 69, 1014-1024.
8. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., Albus C., Brotons C., Catapano A.L., et al.: 2016 European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by Representatives of 10 Societies and by Invited experts) Developed With the Special Contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur heart J* 2016, 37, 2315-2381.
9. 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.
10. Amatore F., Villani A.P., Tauber M., Viguier M., Guillot B.; Psoriasis Research Group of the French Society of Dermatology (Groupe de Recherche sur le Psoriasis de la Société Française de Dermatologie): French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019, 33, 464-483.
11. Griffiths C.E., Reich K., Lebwohl M., van de Kerkhof P., Paul C., Menter A., et al.: Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. *Lancet* 2015, 386, 541-551.
12. Wang T.S., Tsai T.F.: Managing scalp psoriasis: an evidence-based review. *Am J Clin Dermatol* 2017, 18, 17-43.

Received: 19.01.2020

Accepted: 15.03.2020

Otrzymano: 19.01.2020 r.

Zaakceptowano: 15.03.2020 r.

How to cite this article

Reich A., Adamski Z., Chodorowska G., Kaszuba A., Krasowska D., Lesiak A., Maj J., Narbutt J., Osmola-Mańkowska A.J., Owczarczyk-Saczonek A., Owczarek W., Placek W.J., Rudnicka L., Szepietowski J.: Psoriasis. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. Part 1. *Dermatol Rev/Przeł Dermatol* 2020, 107, 92-109.
DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2020.95258>.

Psoriasis. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. Part 2

Łuszczyca. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część 2

Adam Reich¹, Zygmunt Adamski², Grażyna Chodorowska³, Andrzej Kaszuba⁴, Dorota Krasowska³, Aleksandra Lesiak⁴, Joanna Maj⁵, Joanna Narbutt⁴, Agnieszka J. Osmola-Mańkowska², Agnieszka Owczarek-Saczonek⁶, Witold Owczarek⁷, Waldemar J. Placek⁶, Lidia Rudnicka⁸, Jacek Szepietowski⁵

¹Department of Dermatology, University of Rzeszow, Poland

²Department of Dermatology, Poznan University of Medical Sciences, Poland

³Department of Dermatology, Venereology and Paediatric Dermatology, Medical University of Lublin, Poland

⁴Department of Dermatology, Paediatric and Oncologic Dermatology, Medical University of Lodz, Poland

⁵Department of Dermatology, Venereology and Allergology, Wrocław Medical University, Poland

⁶Department of Dermatology, Sexually Transmitted Diseases and Clinical Immunology, University of Warmia and Mazury, Olsztyn, Poland

⁷Department of Dermatology, Military Institute of Medicine, Warsaw, Poland

⁸Department of Dermatology, Medical University of Warsaw, Poland

¹Zakład i Klinika Dermatologii, Uniwersytet Rzeszowski, Polska

²Katedra i Klinika Dermatologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Polska

³Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Dermatologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska

⁴Katedra i Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska

⁵Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Polska

⁶Katedra i Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunologii, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie, Polska

⁷Klinika Dermatologii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie, Polska

⁸Katedra i Klinika Dermatologiczna, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Polska

Dermatol Rev/Przeł Dermatol 2020, 107, 110–137

DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2020.95259>

**CORRESPONDING AUTHOR/
ADRES DO KORESPONDENCJI:**
prof. Adam Reich
Zakład i Klinika Dermatologii
Uniwersytet Rzeszowski
ul. Szopena 2
35-055 Rzeszów, Polska
tel.: +48 605 076 722
e-mail: adi_medicalis@go2.pl

ABSTRACT

Psoriasis is one of the most common chronic inflammatory dermatoses. We present the second part of the diagnostic and therapeutic guidelines on psoriasis. The second part discusses the principles of treatment of plaque psoriasis, with a particular emphasis on systemic drugs. The guidelines have been updated to take into consideration new therapies which have recently been approved in Poland, ongoing improvements in the efficacy of available therapeutic methods, and changing needs of patients. We hope that the current guidelines will assist physicians in making diagnostic and therapeutic decisions, and contribute to the improvement of medical care provided to patients with psoriasis.

STRESZCZENIE

Łuszczyca jest jedną z najczęstszych przewlekłych dermatoz zapalnych. W drugiej części rekomendacji diagnostyczno-terapeutycznych poświęconych łuszczycy omówione zostały zasady leczenia łuszczycy plackowatej ze szczególnym uwzględnieniem leków stosowanych ogólnie. Uaktualnienie wytycznych zostało podyktowane dostępem do nowych terapii, które ostatnio zostały zarejestrowane również w Polsce, coraz większą efektywnością dostępnych metod leczenia, a także

zmieniającymi się potrzebami pacjentów. Mamy nadzieję, że aktualne wytyczne pomogą lekarzom w podejmowaniu decyzji diagnostyczno-terapeutycznych oraz przyczynią się do poprawy opieki medycznej nad chorymi na łuszczycę.

Key words: diagnostics, treatment, psoriasis, guidelines.

Słowa kluczowe: diagnostyka, leczenie, łuszczyca, wytyczne.

INTRODUCTION

We present the second part of the diagnostic and therapeutic guidelines on psoriasis. The second part discusses the principles of treatment of plaque psoriasis, with a particular emphasis on systemic drugs. The second part of the guidelines constitutes an integral whole with the first part which addresses the general principles of diagnostic management, prevention of cardiovascular complications, therapeutic goals, and selected specific forms of psoriasis. We hope that the current guidelines will assist physicians in making diagnostic and therapeutic decisions, and contribute to the improvement of medical care provided to patients with psoriasis.

TOPICAL THERAPY (TOPICAL THERAPY OF MILD PSORIASIS)

Psoriatic lesions of low severity are treated primarily with topical agents. Topical drugs should also be used in patients with moderate to severe psoriasis as an adjunct to phototherapy or systemic treatment. The therapeutic option to consider at the start of treatment of psoriatic lesions are keratolytic agents (topical formulations containing urea, salicylic acid, lactic acid and/or sulphur, usually in the form of compounded drugs) in order to remove overlying layers of scale which impair the penetration of reducing and anti-inflammatory drugs into the lesions. Patients with psoriasis can also benefit from emollients as an adjunct therapy, based on their ability to reduce the severity of scaling and pruritus.

The most widely used topical agent, especially in the treatment of localised skin lesions, is calcipotriol in combination with betamethasone dipropionate, mainly because of the synergistic effect of both agents against psoriasis, high efficacy, rapid onset of action, and low risk of skin irritation. It needs to be noted that calcipotriol has the capacity to reverse, at least partially, the atrophogenic effect of betamethasone [1]. Based on the study results, combination therapy with calcipotriol and betamethasone dipropionate is the most effective topical treatment modality in psori-

WPROWADZENIE

Oddajemy do druku drugą część wytycznych diagnostyczno-terapeutycznych poświęconych łuszczycy. W tej części omówione zostały zasady leczenia łuszczycy plackowatej ze szczególnym uwzględnieniem leków stosowanych ogólnie. Druga część wytycznych stanowi integralną całość z częścią pierwszą, w której przedstawiono ogólne zasady postępowania diagnostycznego, profilaktyki powikłań sercowo-naczyniowych, cele terapeutyczne oraz niektóre szczególne postaci łuszczycy. Mamy nadzieję, że aktualne wytyczne pomogą lekarzom w podejmowaniu decyzji diagnostyczno-terapeutycznych oraz przyczynią się do poprawy opieki medycznej nad chorymi na łuszczycę.

LECZENIE MIEJSCOWE (LECZENIE MIEJSCOWE SKÓRY GŁADKIEJ)

W leczeniu zmian łuszczykowych o niewielkim nasileniu zastosowanie znajdują przede wszystkim leki stosowane zewnętrznie. Leki stosowane zewnętrznie powinny być także stosowane w przypadku łuszczycy umiarkowanej do ciężkiej jako uzupełnienie fototerapii lub leczenia ogólnego. Na początku leczenia zmian łuszczykowych często wskazane jest zastosowanie środków keratolitycznych (preparaty miejscowe zawierające mocznik, kwas salicylowy, kwas mlekowy i/lub siarkę, zazwyczaj w formie leków recepturowych) w celu usunięcia nawarstwień łusek pokrywających zmiany łuszczykowe, które utrudniają przenikanie leków o działaniu redukującym i przeciwzapalnym w głąb zmian chorobowych. U chorych na łuszczycę korzystne może być także wspomagające stosowanie emolientów, które zmniejszają nasilenie łuszczenia i świądu.

W terapii miejscowej, zwłaszcza ograniczonych ognisk chorobowych, najszerzej stosuje się calcipotriol w połączeniu z dipropionianem betametazonu, głównie ze względu na synergizm działania przeciwłuszczykowego, dużą skuteczność, szybki początek działania i niskie ryzyko podrażnień skóry. Warto podkreślić, że calcipotriol może przynajmniej

asis [2]. Moreover, the available data indicate that the combination of calcipotriol and betamethasone may be used for long-term treatment (efficacy and safety were evaluated for 52 weeks), without a significant increase in the risk of adverse reactions [3]. In patients requiring treatment of many weeks' duration, intermittent therapy (e.g. twice a week including the so called pro-active therapy) should be considered.

The combination of calcipotriol and betamethasone is available in a gel or ointment formulation, and recently also in the form of foam. Because of its physicochemical properties, the foam formulation has higher therapeutic efficacy compared to the gel or ointment formulation [4].

Vitamin D₃ derivatives (e.g. tacalcitol, calcipotriol) can also be used in monotherapy. They are characterised by high efficacy demonstrated in clinical trials, good cosmetic properties and a favourable safety profile, though their widespread use is limited by a relatively high price, inferior efficacy to combined drugs, and a delayed onset of action (therapeutic effects are typically seen only after 6–8 weeks of treatment). Vitamin D₃ analogues should be used with caution in young children (< 12 years of age), in patients with disorders of calcium and phosphate metabolism, liver or kidney failure, and in breast-feeding women. Vitamin D₃ derivatives should not be combined with keratolytic agents containing salicylic or lactic acids, as both calcipotriol and tacalcitol become deactivated in an acidic environment. In patients receiving combination treatment with vitamin D₃ derivatives and phototherapy, UV irradiation treatment should be provided first, followed by the application of a topical drug.

Glucocorticosteroids are a widely used therapeutic option in the treatment of psoriatic skin lesions because of their fast action, high efficacy and good cosmetic properties. However, long-term application of glucocorticosteroids on the skin is associated with a significant risk of persistent localised complications including skin atrophy and telangiectasia. Also, the withdrawal of corticosteroids often leads to a rapid recurrence of psoriasis, and even the so-called rebound effect, i.e. development of psoriatic lesions of greater severity (including pustules) than before the onset of therapy. Consequently, topical glucocorticosteroids are only recommended for short-term treatment, and they are usually prescribed at the start of therapy to achieve a more rapid remission of psoriatic lesions. Clobetasol propionate, the most potent topical glucocorticosteroid, is indicated only for refractory psoriatic lesions which do not respond to other topical therapies.

Dithranol is mostly used in the hospital setting at increasing concentrations from 0.05% to 2–3% once or twice a day for 2–4 hours (or for a longer period

częściowo odwracać atrofogenne działanie betametazonu [1]. Wyniki badań wskazują, że połączenie kalcypotriolu z dipropionianem betametazonu jest najskuteczniejszą opcją leczenia miejscowego łuszczycy [2]. Ponadto dostępne dane wskazują, że połączenie kalcypotriolu z betametazonem może być stosowane długotrwale (skuteczność i bezpieczeństwo oceniano przez 52 tygodnie) bez istotnego wzrostu ryzyka wystąpienia działań niepożądanych [3]. W przypadku wielotygodniowej terapii zaleca się rozważenie leczenia z przerwami (na przykład 2 razy w tygodniu, w tym tzw. terapii proaktywnej).

Preparaty zawierające kalcypotriol z betametazonem są dostępne w formie żelu, maści, a od niedawna także w formie piany. Z uwagi na właściwości fizykochemiczne forma piany zapewnia większą skuteczność w porównaniu z preparatem żelowym czy maściowym [4].

Pochodne witaminy D₃ (np. takalcytol, kalcypotriol) mogą być także stosowane w monoterapii. Cechują się skutecznością potwierdzoną w badaniach klinicznych, dobrymi właściwościami kosmetycznymi oraz korzystnym profilem bezpieczeństwa, choć ograniczeniem ich szerszego zastosowania jest stosunkowo wysoka cena, mniejsza skuteczność niż preparatów łączonych, a także opóźniony początek działania (efekt terapeutyczny obserwowano zazwyczaj dopiero po 6–8 tygodniach leczenia). Analogi witaminy D₃ należy stosować ostrożnie u małych dzieci (< 12 lat), u pacjentów z zaburzeniami gospodarki wapniowo-fosforanowej, u chorych z niewydolnością wątroby lub nerek oraz u kobiet karmiących piersią. Pochodnych witaminy D₃ nie należy łączyć z preparatami keratolitycznymi zawierającymi w składzie kwas salicylowy lub mlekowy, gdyż zarówno kalcypotriol, jak i takalcytol ulegają unieczynnieniu w środowisku kwaśnym. W przypadku łącznego stosowania pochodnych witaminy D₃ i fototerapii należy najpierw wykonać zabieg naświetlania UV, a dopiero później aplikować miejscowo preparat.

Glikokortykosteroidy są szeroko stosowane w leczeniu ognisk łuszczycy na skórze ze względu na szybkość działania, dużą skuteczność i dobre właściwości kosmetyczne. Długotrwale stosowanie glikokortykosteroidów na skórę wiąże się jednak z istotnym ryzykiem wystąpienia trwałych powikłań miejscowych, takich jak zaniki skóry i teleangiektazje, a w chwili ich odstawienia często dochodzi do szybkiego nawrotu zmian łuszczycowych, a nawet do tzw. zjawiska z odbicia, czyli wysiewu zmian łuszczycowych o większym nasileniu (w tym krost) niż przed rozpoczęciem terapii. Z tego powodu glikokortykosteroidy stosowane miejscowo są rekomendowane jako leczenie krótkotrwale, zazwyczaj na początku terapii, w celu uzyskania szybszego ustąpienia zmian łuszczycowych. Stosowanie propionianu klobetazo-

at lower concentrations). If higher drug concentrations (0.5–3%) are used on an outpatient basis, the so-called “minutes therapy” can be used, with the drug administered at a high concentration from the beginning, but for a considerably shorter period (approximately 10–30 minutes). The drug has a reducing effect by inhibiting excessive proliferation of keratinocytes. An important benefit of the drug is that in a proportion of patients it is able to induce disease remission of many months’ duration. Disadvantages of dithranol include its poor cosmetic properties. The drug may cause skin hyperpigmentation and stain clothes. In addition, dithranol has a characteristic odour which some patients may find unacceptable. Also, dithranol has a potential to irritate the skin and, for this reason, it should not be applied to skin folds, to the face (risk of conjunctival irritation and skin hyperpigmentation), and acutely inflamed lesions of plaque psoriasis.

Tazarotene is currently the only topical retinoid approved in Poland for the treatment of plaque psoriasis, though it has not been commercially available for a fairly long time. Tazarotene is associated with a lower improvement rate compared to other topical antipsoriatic agents. However, following the resolution of psoriatic lesions the period of remission appears to be longer than after treatment with topical glucocorticosteroids or vitamin D₃ derivatives. In view of the fact that the drug is expensive and has a potential to cause skin irritation, it represents an alternative therapy which may be prescribed to patients unsuccessfully treated with other topical medications, with minor psoriatic lesions or as an add-on therapy to support other medical treatments.

Psoriasis can also be topically treated with tars, usually at concentrations in the range of 5–10%. The currently available pharmacy formulation is pine tar (*Pix liquidi Pini*). In view of the carcinogenic potential shown *in vitro* and in animal studies, though not confirmed in humans, tars are now recognised as an alternative therapeutic modality, recommended only after other topical treatment options have been exhausted.

Calcineurin inhibitors (pimecrolimus, tacrolimus) are approved for the treatment of atopic dermatitis, but they can also be a valuable adjunct to the topical therapy of psoriasis, especially in the treatment of lesions on the face and in the genital area. Calcineurin inhibitors are also recommended in cases of inverse psoriasis, to be applied to the skin folds and flexural surfaces [5].

PHOTOTHERAPY AND PHOTOCHEMOTHERAPY

In view of its high efficacy and low number of serious adverse reactions, phototherapy is current-

ly, najsilniejszego glikokortykosteroidu stosowanego miejscowo, jest zalecane jedynie w przypadku opornych ognisk łuszczycy, niereagujących na inne metody leczenia miejscowego.

Cygnolina jest zazwyczaj stosowana w warunkach szpitalnych we wzrastających stężeniach od 0,05% do 2–3% jednokrotnie lub dwukrotnie w ciągu dnia na 2–4 godziny (niższe stężenia mogą być pozostawiane na dłużej). W przypadku aplikowania wyższych stężeń leku (0,5–3%) w warunkach ambulatoryjnych można wykorzystać tzw. terapię minutową, która polega na stosowaniu leku od początku w dużym stężeniu, ale przez znacznie krótszy czas (około 10–30 minut). Lek ma działanie redukujące, hamuje nadmierną proliferację keratynocytów. Istotną zaletą cygnoliny jest możliwość uzyskania u części chorych wielomiesięcznych remisji, wadą są jej złe właściwości kosmetyczne, gdyż może przebarwiać skórę i odzież, a także ma swoisty zapach, który nie zawsze jest akceptowany przez pacjentów. Ponadto cygnolina może powodować podrażnienia skóry i z tego powodu nie powinna być stosowana w okolicie fałdów, na twarz (ryzyko podrażnień spojówek i przebarwień skóry) oraz w przypadku istnienia ostrozapalnych ognisk łuszczycy plackowatej.

Tazaroten jest obecnie jedynym miejscowym retinoidem dopuszczonym w Polsce do stosowania w leczeniu łuszczycy plackowatej, choć od dłuższego czasu nie jest dostępny w obrocie aptecznym. Tazaroten cechuje się mniejszym odsetkiem uzyskiwanej poprawy w porównaniu z innymi przeciwłuszczycowymi lekami do stosowania miejscowego, ale w chwili ustąpienia zmian łuszczykowych czas trwania remisji wydaje się dłuższy niż po zastosowaniu miejscowo glikokortykosteroidów lub pochodnych witaminy D₃. Stosunkowo wysoka cena leku oraz możliwość wywoływania podrażnień skóry powoduje, że jest to rzadko stosowana forma leczenia, która może być zalecana w przypadku niepowodzenia terapii innymi lekami miejscowymi, niewielkich ognisk łuszczycy lub też jako terapia wspomagająca inne metody leczenia.

W terapii miejscowej łuszczycy stosowane są także dziegcie, najczęściej w stężeniach 5–10%. Obecnie dostępny w formie leku recepturowego jest m.in. dziegieć sosnowy (*Pix liquidi Pini*). Ze względu na potencjalne działanie rakotwórcze, wykazane w badaniach *in vitro* i na zwierzętach, choć niepotwierdzone u ludzi, obecnie dziegcie stanowią formę terapii, rekomendowaną jedynie w wybranych przypadkach. W związku z potencjalnymi objawami niepożądanymi przepisy nie pozwalają na stosowanie dziegci z węgla kamiennego w kosmetykach. Dostępne są kosmetyki zawierające dziegieć brzozy, bukowy, jałowcowy oraz sosnowy.

Inhibitory kalcineuryny (pimecrolimus, takrolimus) są lekami zarejestrowanymi do leczenia atopo-

ly regarded as one of the main therapeutic methods for more severe cases of plaque psoriasis. Provided that there are no contraindications to phototherapy, it should be considered in all patients with plaque psoriasis and moderate to severe psoriasis, and all other patients who have failed to achieve satisfactory control of the course of the disease by using topical treatment. Available phototherapy modalities in the treatment of psoriatic lesions include photochemotherapy with psoralens (PUVA), narrowband UVB (311 nm) phototherapy, and broadband UVB phototherapy. It is estimated that phototherapy may induce a 75% reduction in the Psoriasis Area and Severity Index (PASI) score in approximately 75% (after UVB treatment) to 90% (after PUVA) of all patients with plaque psoriasis after approximately 4 to 6 weeks of therapy [6].

In patients with localised lesions, topical phototherapy may be applied (for example to the hands or feet only). The dose of radiation should be based on the minimal erythema dose (MED) for UVB or the minimal phototoxic dose (MPD) for PUVA determined prior to starting treatment. The dose can also be selected on the basis of the patient's skin phototype, but in such cases patients require closer monitoring in the initial period of therapy. During phototherapy, patients should receive regular dermatological follow-up examinations at least every 8 to 10 irradiation treatments. If a patient discontinues treatment temporarily, and the break period does not exceed one week, phototherapy can be resumed at the same dose as prior to the discontinuation. If phototherapy is interrupted for 2 weeks, the UV dose should be reduced by 25%, and if the break period lasts 2–4 weeks, the dose should be reduced by half. In cases where phototherapy is interrupted for > 4 weeks, the phototherapy regimen should be reintroduced starting with the lowest doses [7].

PUVA therapy usually involves oral administration of psoralens, but photosensitisers can also be applied topically – in the form of bath-PUVA (concentration of psoralens: 0.5–5.0 mg/l), a solution or cream (concentration range: 0.005–1%). The preferred frequency of irradiation treatments is 3 times a week (in justified cases, irradiation can be provided 2 or 4 times a week) [7]. Phototherapy or photochemotherapy combined with retinoids (acitretin) improves the efficacy of treatment and minimises the UV dose received by the patient.

During the irradiations, patients should use appropriate protection for the eyes and the anogenital area. Patients treated by PUVA need to be informed that after the administration of psoralens they will experience increased UV sensitivity for a few hours (approximately 7–8) [8]. While assessing patient eligibility for this treatment modality, the risk of photo-

wego zapalenia skóry, mogą jednak stanowić cenne uzupełnienie miejscowej terapii łuszczycy, zwłaszcza w przypadku konieczności leczenia zmian chorobowych na twarzy oraz w okolicy anogenitalnej. Inhibitory kalcyneuryny zaleca się także w przypadkach łuszczycy odwróconej do stosowania w fałdach i zgięciach stawowych [5].

FOTOTERAPIA I FOTOCHEMOTERAPIA

Ze względu na dużą skuteczność oraz niewielką liczbę poważnych działań niepożądanych fototerapia stanowi obecnie jedną z podstawowych metod leczenia bardziej nasilonych przypadków łuszczycy plackowatej. Jeżeli nie ma przeciwwskazań do jej zastosowania, warto rozważyć wdrożenie fototerapii u pacjentów z łuszczycą plackowatą, umiarkowaną do ciężkiej oraz u pacjentów z łuszczycą o łagodnym nasileniu, jeśli nie uzyskano zadowalającej kontroli przebiegu choroby za pomocą leczenia miejscowego. Spośród dostępnych metod fototerapii w leczeniu zmian łuszczycowych można stosować fotochemoterapię z wykorzystaniem psoralenów (PUVA), fototerapię wąskim spektrum UVB 311 nm oraz szerokopasmowym UVB. Ocenia się, że fototerapia umożliwiła uzyskanie redukcji wskaźnika PASI o 75% (PASI-75) u około 75% (w przypadku naświetlań UVB) do nawet 90% (po zastosowaniu PUVA) wszystkich chorych na łuszczycę plackowatą po około 4–6 tygodniach leczenia, jak wskazuje metaanaliza Chen i wsp. [6]. Autorzy podkreślają jednak, że dotychczasowe dane są bardzo niejednorodne i należy je interpretować z ostrożnością [6].

W przypadku zmian zlokalizowanych można stosować fototerapię miejscową, naświetlając np. tylko ręce lub stopy. Dawkowanie promieniowania powinno być uzależnione od minimalnej dawki rumieniowej (*minimal erythema dose* – MED) dla UVB lub minimalnej dawki fototoksycznej (*minimal phototoxic dose* – MPD) dla PUVA, określonej przed rozpoczęciem leczenia. Możliwy jest także dobór dawki na podstawie fototypu skóry pacjenta, ale w takich przypadkach zaleca się ściślejsze monitorowanie chorego w początkowym okresie terapii. W trakcie fototerapii kontrola dermatologiczna powinna być dokonywana nie rzadziej niż co 8–10 naświetlań. Przed każdym naświetleniem wykwalifikowany pracownik ochrony zdrowia powinien ustalić ewentualne doraźne przeciwwskazania (np. cechy oparzenia). Jeżeli pacjent przerwał czasowo leczenie i okres przerwy nie przekracza tygodnia, może on powrócić do naświetlań w takiej samej dawce jak przed przerwą; jeśli przerwa w naświetlaniach wynosiła 2 tygodnie, to dawkę UV należy zmniejszyć o 25%, przy przerwie 2–4-tygodniowej dawka rozpoczynająca ponowne naświetlania powinna zostać zredukowana o połowę, natomiast przy

toxic or photoallergic reactions should be taken into account (table 1). The most important photosensitizers and/or phototoxic agents include tetracyclines, quinolines, phenothiazine derivatives, thiazide derivatives, loop diuretics, amiodarone, and griseofulvin.

SYSTEMIC TREATMENT

Methotrexate

Methotrexate (MTX) has recognised efficacy in the treatment of psoriasis. Advantages of the drug include low price, ease of use (once a week), relatively good tolerance and high efficacy in the therapy of psoriasis as well as psoriatic arthritis. MTX can be administered orally or subcutaneously. The drug dose with immunomodulatory activity is in the range of 5 to 30 mg/week, and the recommended dose in most patients is in the range of 15 to 20 mg/week. Treatment can be started with low doses (5–7.5 mg/week), especially in patients who are treated with MTX for the first time, with a follow-up evaluation prior to the administration of the next drug dose. Afterwards the dose may be increased to 15 mg/week. If the resolution of skin lesions is insufficient during 8 weeks of treatment, an increase in drug dose to 20 mg/week (maximum 25 mg/week in

przerwie powyżej 4 tygodni konieczne jest rozpoczęcie cyklu fototerapii od najmniejszych dawek [7].

W przypadku PUVA najczęściej podaje się psoraleny doustnie, jednak możliwa jest również aplikacja miejscowa fotouczulaczy, zarówno w postaci kąpieli (tzw. *bath-PUVA*, stosowane stężenia psoralenów: 0,5–5,0 mg/l), jak i roztworu lub kremu (stosowane stężenia: 0,005–1%). Preferowana częstość naświetlań to 3 razy w tygodniu (w uzasadnionych przypadkach naświetlania można prowadzić 2 lub 4 razy na tydzień) [7]. Połączenie fototerapii lub fotochemoterapii z retinoidami (acytretyną) poprawia skuteczność leczenia i pozwala na zminimalizowanie dawki UV otrzymanej przez pacjenta.

W czasie naświetlań pacjenci powinni stosować właściwą protekcję oczu i okolicy anogenitalnej. W przypadku PUVA chorzy muszą być poinformowani, że przez kilka godzin od zażycia psoralenów (około 7–8 godzin) mają zwiększoną wrażliwość na UV [8]. W trakcie kwalifikowania należy uwzględnić możliwość wystąpienia odczynów fototoksycznych lub fotoalergicznym (tab. 1). Do najważniejszych leków fotouczulających i/lub fototoksycznych należą: tetracykliny, chinolony, pochodne fenotiazyny,

Table 1. Adverse reactions and contraindications to phototherapy and photochemotherapy

Parameter	PUVA	UVB
Early complications	Erythema and burning sensation (common) Pruritus due to xerosis Bullous reactions Induction of photodermatoses Skin infections (HSV) Nausea and vomiting (associated with psoralens) Hepatotoxicity (uncommon, associated with psoralens) Transient maculopapular rash	Erythema and burning sensation (common) Pruritus due to xerosis Bullous reactions Induction of photodermatoses Skin infections (HSV)
Late complications	Induction of skin carcinogenesis Accelerated skin photoaging Ocular damage PUVA-keratoses PUVA-lentiginosities	Induction of skin carcinogenesis Accelerated skin photoaging Ocular damage
Absolute contraindications	Photodermatoses/photosensitivity Skin malignancies Pregnancy and lactation	Photodermatoses/photosensitivity Skin malignancies
Relative contraindications	Use of drugs with photosensitising and/or phototoxic effects Cyclosporin A therapy Atypical mole syndrome History of skin malignancies Active skin infections Claustrophobia (closed cabins) Heart failure (NYHA III-IV) Epilepsy Eye diseases (including cataract, keratitis, maculopathy) Age < 12 years Pronounced liver damage Cumulative dose of PUVA > 2000 J/cm ²	Use of drugs with photosensitising and/or phototoxic effects Cyclosporin A therapy Atypical mole syndrome History of skin malignancies Active skin infections Claustrophobia (closed cabins) Heart failure (NYHA III-IV) Epilepsy Eye diseases (including cataract, keratitis, maculopathy)

Tabela 1. Działania niepożądane i przeciwwskazania do fototerapii i fotochemoterapii

Parametr	PUVA	UVB
Powikłania wczesne	Rumień i pieczenie (często) Świąd spowodowany nadmierną suchością skóry Odczyny pęcherzowe Prowokacja fotodermatoz Infekcje skórne (HSV) Nudności i wymioty (związane z przyjmowaniem psoralenów) Hepatotoksyczność (rzadko – związana z przyjmowaniem psoralenów) Przemijająca osutka plamisto-grudkowa	Rumień i pieczenie (często) Świąd spowodowany nadmierną suchością skóry Odczyny pęcherzowe Prowokacja fotodermatoz Infekcje skórne (HSV)
Powikłania późne	Indukowanie kancerogenezy skórnej Przyspieszone fotostarzenie skóry Uszkodzenie narządu wzroku Rogowacenie indukowane PUVA (tzw. PUVA-keratoses) Tzw. PUVA-lentiginos	Indukowanie kancerogenezy skórnej Przyspieszone fotostarzenie skóry Uszkodzenie narządu wzroku
Przeciwwskazania bezwzględne	Fotodermatozy lub fotonadwrażliwość Nowotwory złośliwe skóry Cięża i laktacja	Fotodermatozy lub fotonadwrażliwość Nowotwory złośliwe skóry
Przeciwwskazania względne	Stosowanie leków fotouczulających i/lub fototoksycznych Terapia cyklosporyną A Zespół znamion atypowych Nowotwory złośliwe skóry w przeszłości Czynne infekcje skórne Klaustrofobia (zamykane kabiny) Niewydolność krążenia NYHA III–IV Padaczka Choroby narządu wzroku (m.in. zaćma, zapalenie rogówki, zwyrodnienie plamki) Wiek < 12 lat Uszkodzenie wątroby znacznego stopnia Otrzymanie dawki kumulacyjnej PUVA > 2000 J/cm ²	Stosowanie leków fotouczulających i/lub fototoksycznych Terapia cyklosporyną A Zespół znamion atypowych Nowotwory złośliwe skóry w przeszłości Czynne infekcje skórne Klaustrofobia (zamykane kabiny) Niewydolność krążenia NYHA III–IV Padaczka Choroby narządu wzroku (m.in. zaćma, zapalenie rogówki, zwyrodnienie plamki)

some cases) is indicated. It is estimated that a satisfactory therapeutic response is observed in approximately 50–60% of patients with psoriasis vulgaris [9, 10]. A significant improvement is usually noted after 7–13 weeks of therapy, with higher starting doses leading to faster improvement. The maximum efficacy of MTX is typically achieved after 12–20 weeks of treatment.

Subcutaneous administration of MTX results in high bioavailability and limited gastrointestinal adverse reactions, and it is convenient for patients (table 2). Subcutaneously administered MTX shows slightly higher efficacy compared to the same dose of the drug taken via the oral route, with comparable safety profiles.

Methotrexate can be used for as long as it is effective and well tolerated by the patient. The drug must not be used during pregnancy, and patients treated with MTX (both women and men) should not plan to conceive a child for the entire duration of therapy and at least 3 months after its completion (based on medical literature reports). Importantly, patient information leaflets prepared by manufacturers of MTX-containing drugs recommend effective contraception for 6 months after the end of treatment. Other

pochodne tiazydowe, diuretyki pętlowe, amiodaron oraz gryzeofulwina.

LECZENIE OGÓLNE

Metotreksat

Metotreksat (MTX) jest lekiem o uznanym działaniu przeciwłuszczycowym. Do jego zalet należą niska cena, łatwość stosowania (raz w tygodniu), stosunkowo dobra tolerancja i skuteczność w łuszczycy oraz łuszczycowym zapaleniu stawów (łuszczycy stawowej). Metotreksat może być podawany podskórnie lub doustnie. Dawka leku o działaniu immunomodulującym mieści się w granicach 5–30 mg/tydzień, dla większości pacjentów rekomendowana jest dawka 15–20 mg/tydzień. Leczenie można rozpoczynać od niskich dawek (5–7,5 mg/tydzień), zwłaszcza u pacjentów leczonych MTX po raz pierwszy, z następczą kontrolą przed podaniem kolejnej dawki leku. Dawkowanie można następnie zwiększyć do 15 mg/tydzień. W przypadku niewystarczającej poprawy zmian skórnych w czasie 8 tygodni leczenia wskazane jest zwiększenie dawki leku do 20 mg/

Table 2. Recommendations on the use of methotrexate in psoriasis

Recommended dose		10–20 mg/week, maximum dose: 25 mg/week (maintenance dose: 7.5–20 mg/week) Folic acid at doses of 10–15 mg/week is recommended during therapy
Recommended treatment period		Long-term therapy in adults (provided that the drug is effective and causes no significant adverse reactions) Until disease control is achieved in children
Recommended laboratory tests	Before starting treatment	Activity of liver enzymes in serum Total bilirubin concentration in serum CBC with differential Serum creatinine concentration C-reactive protein (CRP) or erythrocyte sedimentation rate (ESR) Viral hepatitis tests (HBs antigen, anti-HCV) Pregnancy test (urine or serum) in women of reproductive age Optionally: Total protein and albumin concentration in serum Lung X-ray Abdominal ultrasound HIV test
	Every 1–3 months	Activity of liver enzymes in serum CBC with differential Serum creatinine concentration
Major adverse reactions		Liver damage, cirrhosis Stomatitis, ulcers in the oral cavity Gastrointestinal disorders, diarrhoea Loss of appetite Feeling of fatigue Pneumonia, alveolitis Myelosuppression: leukopaenia, thrombocytopaenia, anaemia Miscarriages, infertility Alopecia
Absolute contraindications		Severe infections Severe liver and/or kidney damage Active hepatitis B and C Bone marrow diseases Immunodeficiencies Significant leukopaenia, thrombocytopaenia, anaemia Pulmonary fibrosis Alcohol or drug abuse Active peptic ulcer disease Pregnancy and pregnancy planning Breast-feeding
Relative contraindications		Mild to moderate liver injury Latent hepatitis B and C Moderate kidney injury Ulcerative colitis Gastritis Diabetes History of neoplastic diseases (up to 5 years) Circulatory failure Treatment with of other hepatotoxic and myelotoxic drugs

adverse reactions are listed in table 2. In the majority of cases, the risk of liver damage is low, provided that MTX is not used by patients with concomitant liver diseases (hepatitis B, hepatitis C), abusing alcohol, with obesity, diabetes or receiving concurrent therapy with other hepatotoxic drugs. To lower the risk of some adverse reactions, patients treated with MTX are advised to take folic acid prophylactically (e.g. 10 mg/week of folic acid for MTX doses \leq 15 mg/week, 15 mg/week of folic acid for MTX doses higher

tydzień (do maksymalnie 25 mg/tydzień w niektórych przypadkach). Ocenia się, że zadowalający efekt terapeutyczny uzyskuje się u około 50–60% chorych na łuszczycę zwykłą [9, 10]. Istotna poprawa następuje zazwyczaj po 7–13 tygodniach terapii, przy czym wyższe dawki początkowe prowadzą do szybszej poprawy. Maksymalna skuteczność MTX osiągnana jest najczęściej po 12–20 tygodniach leczenia.

Podskórna droga podania MTX zapewnia wysoką biodostępność, pozwala na ograniczenie działań

Tabela 2. Zasady stosowania metotreksatu w leczeniu łuszczycy

Rekomendowana dawka	10–20 mg/tydzień, maksymalnie 25 mg/tydzień (dawka podtrzymująca 7,5–20 mg/tydzień) W czasie terapii zaleca się stosowanie 10–15 mg/tydzień kwasu foliowego
Rekomendowany okres terapii	Długotrwale u dorosłych (jeśli lek jest skuteczny i nie stwierdza się istotnych działań niepożądanych) Do czasu uzyskania kontroli choroby u dzieci
Zalecane badania laboratoryjne	Przed leczeniem Aktywność enzymów wątrobowych w surowicy Całkowite stężenie bilirubiny w surowicy Morfologia krwi z rozmazem Stężenie kreatyniny w surowicy Białko C-reaktywne (CRP) lub odczyn Biernackiego (OB) Badania wirusologiczne wątroby (antygen HBs, anty-HCV) Test ciążyowy (mocz lub surowica) u kobiet w okresie rozrodczym Opcjonalnie: Całkowite stężenie białka i albumin w surowicy RTG płuc USG jamy brzusznej HIV
	Co 1–3 miesiące Aktywność enzymów wątrobowych w surowicy Morfologia krwi z rozmazem Stężenie kreatyniny w surowicy
Najważniejsze działania niepożądane	Uszkodzenie wątroby, marskość wątroby Zapalenie i owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej (<i>stomatitis</i>) Dolegliwości żołądkowo-jelitowe, biegunka Utrata apetytu Uczucie zmęczenia Zapalenie płuc, <i>alveolitis</i> Mielosupresja: leukopenia, trombocytopenia, niedokrwistość Poronienia, bezpłodność Łysienie
Przeciwwskazania bezwzględne	Poważne zakażenia Ciężkie uszkodzenie wątroby i/lub nerek Aktywne wirusowe zapalenie wątroby typu B i C Choroby szpiku kostnego Niedobory odporności Istotna leukopenia, trombocytopenia, niedokrwistość Zwłóknienie płuc Nadużywanie alkoholu lub narkotyków Czynna choroba wrzodowa żołądka Cięża i planowanie ciąży Karmienie piersią
Przeciwwskazania względne	Lekkie do umiarkowanego uszkodzenie wątroby Latentne wirusowe zapalenie wątroby typu B i C Umiarkowane uszkodzenie nerek Wrzodziejące zapalenie jelita grubego Zapalenie błony śluzowej żołądka Cukrzyca Choroby nowotworowe w wywiadzie (do 5 lat) Niewydolność układu krążenia Stosowanie innych leków hepato- i mielotoksycznych

than 15 mg/week) [11]. MTX treatment can be provided in the form of subcutaneous or intramuscular injections in patients who are unable to tolerate MTX administered orally (as manifested by nausea and/or vomiting). Treatment can also be initiated via the parenteral route and continued in this form or – depending on medical indications or patient preferences – switched to the oral route.

Follow-up examinations with evaluation of the severity of psoriatic lesions should be conduct-

niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego i jest wygodna dla pacjentów (tab. 2). W formie podskórnej MTX wykazuje nieco wyższą skuteczność od tej samej dawki leku podanej w formie doustnej, przy porównywalnym profilu bezpieczeństwa.

Metotreksat może być stosowany tak długo, jak długo jest skuteczny i dobrze tolerowany przez pacjenta. Leku nie należy stosować w ciąży, a osoby przyjmujące MTX (kobiety i mężczyźni) nie mogą planować poczęcia dziecka przez cały czas terapii i przynajmniej przez

ed approximately every 4 weeks during the initial 3 months of therapy, and at a lower frequency (e.g. every 8–12 weeks) afterwards. Also, a complete blood count should be performed in patients treated with MTX for the first time approximately 7–14 days after taking the first dose, and later at a frequency of about every 4 weeks together with the evaluation of creatinine concentration and liver enzyme activity in the serum. In order to monitor the risk of liver fibrosis in patients during chronic Mtx treatment, one of the following examinations may be considered: evaluation of N-terminal propeptide of type III procollagen (P3NP), enhanced liver fibrosis (ELF) test based on the quantitative measurement of three hepatic markers: hyaluronic acid, amino-terminal propeptide of type III procollagen, and extracellular matrix metalloproteinase-1 inhibitor, FibroTest® or dynamic elastography (FibroScan®). Routine liver biopsy is not currently recommended in patients undergoing MTX therapy, though it may be considered in specific cases. In the event of MTX overdose the drug should be discontinued, and the patient should be hospitalised and receive intravenous injections of folinic acid until complete elimination of MTX from the body.

Cyclosporin A

Cyclosporin A (CsA) is a small cyclic polypeptide with a molecular weight of 1200 kDa. Because of its large molecular weight, the drug does not penetrate through the skin, and should not be used topically (with the exception of topical application of CsA into the conjunctival sac). CsA molecule does not have a charge, and it is soluble in organic solvents and fats, but insoluble in water. Fat-rich food products contribute to an improved absorption of CsA.

The therapeutic oral dose of the drug is within the range of 2.5 to 5 mg/kg bw/day. If the drug is administered intravenously, the dose should be reduced at a ratio of 1 : 3 in relation to the due oral dose. CsA does not cross the blood-brain barrier, and it passes slightly through the placental barrier. The drug may potentially be used in pregnant women, but in each case it should be considered whether the benefits of CsA treatment outweigh potential adverse reactions. CsA does not show teratogenic effects, but it may increase the risk of premature labour. It should also be noted that CsA capsules contain ethanol. Since CsA is soluble in fats, it may be excreted into the milk of breast-feeding women. Consequently, the drug should not be used during breast-feeding. If the mother receives treatment with CsA during lactation, she should be advised to switch to formula feeding.

According to the European recommendations CsA is currently indicated primarily for short-term treatment of psoriasis aimed at achieving rapid improvement. Therapy longer than 3–6 months is not usually

3 miesiące po jej zakończeniu (według danych literaturowych). Należy pamiętać, że producenci preparatów MTX rekomendują w ulotkach stosowanie skutecznej antykoncepcji przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Objawy niepożądane przedstawiono w tabeli 2. W większości przypadków ryzyko uszkodzenia wątroby jest niskie, pod warunkiem że lek nie jest stosowany u osób z innymi chorobami wątroby (wirusowe zapalenie wątroby typu B i C), nadużywających alkoholu, otyłych, z cukrzycą oraz stosujących inne leki hepatotoksyczne. Zaleca się, aby osoby zażywające MTX stosowały profilaktycznie kwas foliowy (np. 10 mg/tydzień kwasu foliowego dla dawek MTX ≤ 15 mg/tydzień; 15 mg/tydzień kwasu foliowego, jeśli dawka MTX jest wyższa niż 15 mg/tydzień), gdyż pozwala to ograniczyć ryzyko wystąpienia niektórych działań niepożądanych [11]. Jeśli po podaniu doustnym MTX stwierdza się nietolerancję leku (występowanie nudności i/lub wymiotów), leczenie można prowadzić w postaci iniekcji podskórnych lub domięśniowych. Można również rozpocząć leczenie od stosowania formy pozajelitowej i tak kontynuować lub zmienić na formę doustną, jeśli jest to uzasadnione medycznie albo preferencjami pacjenta.

Badanie lekarskie z oceną nasilenia zmian łuszczykowych rekomendowane jest co około 4 tygodnie w pierwszych 3 miesiącach i następnie z mniejszą częstością (np. co 8–12 tygodni). W przypadku pierwszorazowego zastosowania MTX kontrola morfologii krwi powinna być wykonana około 7–14 dni po przyjęciu pierwszej dawki, a następnie co około 4 tygodnie wraz z oznaczeniem stężenia kreatyniny oraz aktywności enzymów wątrobowych w surowicy. W celu monitorowania ewentualnego procesu włóknienia wątroby w trakcie przewlekłego leczenia MTX można rozważyć wykonanie któregośkolwiek badania spośród następujących: ocena stężenia N-końcowego peptydu prokolagenu typu III (P3NP) lub test ELF (*Enhanced Liver Fibrosis*) oparty na pomiarze ilościowym trzech markerów wątrobowych: kwasu hialuronowego, aminokońcowego propeptydu prokolagenu typu III i inhibitora metaloproteinazy 1 macierzy pozakomórkowej, FibroTest® lub badanie elastografii dynamicznej (FibroScan®). Obecnie nie zaleca się rutynowego badania wycinka wątroby w trakcie terapii MTX, choć w szczególnych przypadkach taka biopsja może być rozważona. W razie przedawkowania MTX lek należy odstawić, a pacjent powinien być hospitalizowany i otrzymywać dożylnie kwas foliowy do czasu pełnego wyeliminowania MTX z organizmu.

Cyklosporyna A

Cyklosporyna A (CyA) to mały cykliczny polipeptyd o masie 1200 kDa. Ze względu na dużą masę cząsteczkową nie przenika przez skórę i nie powinien być stosowany miejscowo (z wyjątkiem CyA aplikowanej do worka spojówkowego). Cząsteczka

indicated (table 3). If necessary, CsA treatment may be continued in patients with a good clinical response for a period of up to 2 years or even longer. Longer CsA therapy (> 2 years) should be carefully monitored because of an increased risk of adverse drug reactions including skin cancer, especially in patients with a history of PUVA treatment [12]. A significant clinical improvement is observed after approximately 4–6 weeks of CsA therapy, and maximum efficacy is achieved after approximately 5–12 weeks of treatment. Higher doses of CsA (5 mg/kg bw/day) lead to a more rapid clinical improvement that can be observed already after 3–4 weeks. Approximately 30% of patients achieve PASI-90 score [9].

All patients treated with CsA need to be monitored according to applicable guidelines (table 3). Also, patients should perform daily arterial blood pressure measurements. If the treatment is well tolerated, and the dose of the drug has not been modified, the frequency of arterial blood pressure measurements may be reduced. Dermoscopy is recommended once a year in order to rule out precancerous conditions and skin cancers.

There is no need to evaluate the serum concentration of CsA on an outpatient basis. However, determining the concentration of the drug may be beneficial in patients treated for psoriasis who fail to achieve a satisfactory response to therapy. CsA-related adverse reactions in the kidneys are dose-dependent and occur almost exclusively in patients with prolonged exposure to CsA or taking doses in excess of 5 mg/kg bw/day. The most significant adverse reactions triggered by CsA include kidney injury, arterial hypertension, infections and malignant cancers (table 3) [13].

If the estimated glomerular filtration rate (eGFR) level is found to have decreased by $\geq 25\%$ relative to the baseline in more than one assay during therapy, the dose of CsA should be reduced by 25–50%. However, if normalisation of kidney function parameters is still not achieved within 2 to 4 weeks after dose reduction, the drug should be discontinued. In their early stage, kidney disorders are typically functional in nature, and they resolve completely after the dose of CsA is reduced or the drug is discontinued. History of an increased creatinine concentration during CsA treatment is not an absolute contraindication to undertaking another therapeutic attempt if the creatinine concentration is within the normal range. The risk of developing cyclosporin-induced nephropathy is elevated if the patient has coexisting uncontrolled arterial hypertension or other kidney conditions, receives concomitant treatment with other drugs inducing nephrotoxic effects (especially NSAIDs), and in the elderly population. Supplementation with magnesium may help mitigate the nephrotoxic potential of CsA.

CyA nie ma ładunku i rozpuszcza się w rozpuszczalnikach organicznych i tłuszczach, nie jest natomiast rozpuszczalna w wodzie. Pokarmy bogate w tłuszcze przyczyniają się do lepszego wchłaniania CyA.

Dawka terapeutyczna leku w postaci doustnej mieści się w granicach 2,5–5 mg/kg m.c./dobę. W przypadku podawania leku dożylnie dawka powinna być zmniejszona w proporcji 1 : 3 w stosunku do należnej dawki doustnej. CyA nie przechodzi przez barierę krew–mózg, słabo także przenika przez barierę łożyskową. CyA może być potencjalnie stosowana u kobiet w ciąży, choć zawsze należy rozważyć, czy korzyść z zastosowania CyA przeważa nad ewentualnym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych. CyA nie ma działania teratogennego, może jednak zwiększać ryzyko porodu przedwczesnego. Trzeba także pamiętać, że kapsułki CyA zawierają etanol. Z uwagi na rozpuszczanie się CyA w tłuszczach lek ten przenika do mleka matek karmiących, dlatego CyA nie powinna być stosowana w okresie karmienia piersią, a jeżeli matka w okresie laktacji przyjmuje CyA, to należy zalecić karmienie sztuczne.

Zgodnie z rekomendacjami europejskimi w łuszczycy CyA jest obecnie zalecana głównie w sytuacjach, kiedy przewidziane jest krótkotrwałe leczenie, które ma na celu szybkie uzyskanie poprawy. Zazwyczaj nie rekomenduje się terapii trwającej dłużej niż 3–6 miesięcy (tab. 3). W razie konieczności terapia CyA może być kontynuowana u pacjentów z dobrą odpowiedzią kliniczną do 2 lat lub dłużej. Dłuższe leczenie CyA (> 2 lata) należy prowadzić z ostrożnością ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych, w tym rozwoju raków skóry, zwłaszcza u pacjentów leczonych w przeszłości PUVA [12]. Istotną poprawę kliniczną obserwuje się po około 4–6 tygodniach terapii CyA, natomiast maksymalna skuteczność uzyskiwana jest po około 5–12 tygodniach leczenia. Zastosowanie większych dawek CyA (5 mg/kg m.c./dobę) pozwala na uzyskanie szybszej poprawy klinicznej, już po 3–4 tygodniach. Około 30% pacjentów uzyskuje poprawę PASI-90 [9].

Wszyscy pacjenci w trakcie terapii CyA powinni być monitorowani zgodnie z zaleceniami (tab. 3). Pacjent powinien codziennie samodzielnie dokonywać pomiaru ciśnienia tętniczego krwi. W przypadku dobrej tolerancji leczenia i jeśli dawka nie była zmieniana, częstość pomiaru ciśnienia może być zmniejszona. Raz do roku rekomendowane jest badanie dermoskopowe w celu wykluczenia stanów przedrakowych i raków skóry.

W warunkach ambulatoryjnych nie ma potrzeby oznaczania stężenia CyA w surowicy. Oznaczenie stężenia leku u pacjentów leczonych z powodu łuszczycy może być wskazane w przypadkach braku zadowalającej odpowiedzi na leczenie. Działania niepożądane ze strony nerek związane z zastosowaniem CyA są za-

Table 3. Recommendations on the use of cyclosporin A in psoriasis

Recommended dose	2.5–5 mg/kg bw/day p.o.	
Recommended duration of treatment	3–6 months (maximum: 2 years)	
Recommended laboratory tests	Before starting treatment	Creatinine concentration (twice) Glomerular filtration rate (GFR) CBC with differential Aminotransferases (AST, ALT) Electrolytes (sodium, potassium, magnesium) C-reactive protein (CRP) or erythrocyte sedimentation rate (ESR) Serum glucose concentration General urine analysis Optionally: Lipid panel (triglycerides and cholesterol) Viral hepatitis tests, HIV Lung X-ray Pregnancy test
	Approximately every 1–3 months	Serum creatinine concentration (with calculation of GFR) CBC with differential Aminotransferases (AST, ALT) Electrolytes (sodium, potassium, magnesium) General urine analysis Optionally: Lipid panel (triglycerides and cholesterol) Serum glucose concentration
	Approximately every 12 months	Optionally: Lung X-ray
Major adverse reactions	Kidney dysfunction Arterial hypertension Development of skin cancers Gingival hyperplasia Hypertrichosis Tremor (uncommonly: convulsions) Feeling of fatigue Hyperlipidaemia Myopathy (if CsA is used in combination with statins) Gastrointestinal ulcers Hyperglycaemia Hyperuricaemia Hyperkalaemia Hypomagnesaemia	
Absolute contraindications	Hypersensitivity to CsA Severe liver injury Severe infections Severe uncontrolled arterial hypertension Malignant cancer Concurrent PUVA therapy	
Relative contraindications	Gout Kidney dysfunction Liver diseases Hyperkalaemia Cumulative dose of PUVA > 2000 J/cm ² Concurrent UVB phototherapy Concurrent treatment with other nephrotoxic drugs Concurrent treatment with acitretin Breast-feeding	

CsA should not be used in conjunction with PUVA or other phototherapeutic modalities, as the combination markedly elevates the risk of developing skin cancer. Also, caution should be exercised when prescribing CsA to patients with a history of multiple PUVA treatments, especially when the cumulative

leżne od dawki i występują niemal wyłącznie podczas przedłużonej ekspozycji na CyA lub przy dawkach przekraczających 5 mg/kg m.c./dobę. Do najważniejszych objawów niepożądanych związanych z stosowaniem CyA należą: uszkodzenie nerek, nadciśnienie tętnicze, infekcje i nowotwory złośliwe (tab. 3) [13].

Tabela 3. Zasady stosowania cyklosporyny A w leczeniu łuszczycy

Rekomendowana dawka	2,5–5 mg/kg m.c./dobę p.o.	
Rekomendowany czas leczenia	3–6 miesięcy (maks. do 2 lat)	
Zalecane badania laboratoryjne	Przed leczeniem	Stężenie kreatyniny (dwukrotnie) Przesączanie kłębuszkowe (GFR) Morfologia krwi z rozmazem Aminotransferazy (AspAT, AlAT) Elektrolity (sód, potas, magnez) Białko C-reaktywne (CRP) lub odczyn Biernackiego (OB) Stężenie glukozy w surowicy Badanie ogólne moczu Opcjonalnie: Lipidogram (cholesterol i trójglicerydy) Badania wirusologiczne wątroby, HIV RTG płuc Próba ciążowa
	Co ok. 1–3 miesiące	Stężenie kreatyniny w surowicy (wraz z wyliczeniem GFR) Morfologia krwi z rozmazem Aminotrasferazy (AspAT, AlAT) Elektrolity (sód, potas, magnez) Badanie ogólne moczu Opcjonalnie: Lipidogram (cholesterol i trójglicerydy) Stężenie glukozy w surowicy
	Co ok. 12 miesięcy	Opcjonalnie: RTG płuc
Najważniejsze działania niepożądane	Uszkodzenie funkcji nerek Nadciśnienie tętnicze Rozwój nowotworów skóry Przerost dziąseł Hipertrychoza Drzenia (rzadko drgawki) Uczucie zmęczenia Hiperlipidemia Miopatia (jeśli CyA jest stosowana łącznie ze statynami) Owrzodzenia przewodu pokarmowego Hiperglikemia Hiperurykemia Hiperkalemia Hipomagnezemia	
Przeciwwskazania bezwzględne	Nadwrażliwość na CyA Ciężkie uszkodzenie wątroby Poważne infekcje Ciężkie, nieuregulowane nadciśnienie tętnicze Nowotwór złośliwy Jednoczesne stosowanie terapii PUVA	
Przeciwwskazania względne	Dna moczanowa Uszkodzenie funkcji nerek Choroby wątroby Hiperkalemia Kumulacyjna dawka PUVA > 2000 J/cm ² Jednoczesna fototerapia UVB Jednoczesne stosowanie innych leków nefrotoksycznych Jednoczesne stosowanie acytryny Kamienie piersią	

dose of 2,000 J/cm² has been exceeded. Patients treated with CsA require effective photoprotection during exposure to sunlight. CsA has a wide range of interactions with other drugs. The concentration of cyclosporin A (and hence the efficacy of treatment) is reduced by antituberculosis drugs including ri-

Jeżeli wartość szacunkowego współczynnika filtracji kłębuszkowej (*estimated glomerular filtration rate* – eGFR) w trakcie terapii zmniejszy się o ≥ 25% w stosunku do wartości początkowej w więcej niż jednym oznaczeniu, należy zmniejszyć dawkę CyA o 25–50%. Jeśli pomimo zmniejszenia daw-

fampicin and rifabutin (isoniazid should be used for the prevention of tuberculosis), anticonvulsants (barbiturates, phenytoin, primidone, carbamazepine), antibiotics (nafcillin, intravenously administered trimethoprim, imipenem, cephalosporins and ciprofloxacin), herb of St John's wort (*Hypericum perforatum*), ticlopidine, cholestyramine, and laxatives (impaired gastrointestinal absorption). Glucocorticosteroids induce cytochrome P450, accelerating CsA neutralisation. Consequently, the discontinuation of glucocorticosteroids may lead to an increase in CsA concentration by as much as 25%. Drugs which elevate CsA concentration, and thus increase the risk of adverse drug reactions, include calcium channel blockers (verapamil, diltiazem, nicardipine), antimycotic agents (ketoconazole, fluconazole, itraconazole), macrolides (erythromycin, clarithromycin, josamycin), ritonavir, amiodarone, carvedilol, allopurinol, bromocriptine, chloroquine, as well as grapefruit juice. There are no literature data on interactions between CsA and acitretin, but some experts are of the view that the two drugs should not be used in combination. Both agents affect the activity of the hepatic cytochrome P450, so their combination may elevate the blood concentration of CsA and potentially increase the nephrotoxicity of the drug.

Acitretin

Acitretin is the drug of choice in the therapy of generalised pustular psoriasis. It can also be used for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis. The therapeutic dose of acitretin ranges from 0.3 to 1 mg/kg bw/day. Acitretin is the only systemic drug for psoriasis recommended for combination with PUVA therapy (Re-PUVA) or UVB therapy (Re-UVB) [12]. This is due to the mechanism of action of acitretin which inhibits the processes of proliferation and stimulates keratinocyte differentiation. The combination of retinoids and phototherapy shortens the duration of treatment, reduces the cumulative UV dose required to achieve the remission of skin lesions, improves the efficacy of treatment, and reduces the risk of developing malignant skin cancer in the future. Since acitretin lacks immunosuppressive activity, it can be used in HIV-infected patients after failure of topical treatment and/or UVB phototherapy [14].

Acitretin treatment can be started with high doses (≈ 50 mg/day) which are gradually reduced down to the minimum dose ensuring successful disease control. An alternative dosing schedule is based on low starting doses (e.g. 10–25 mg/day) with a gradual increase (by 5 mg every 1–2 weeks) up to the maximum dose that is well tolerated by the patient. During therapy, attention should be given to the Köbner phenomenon (formation of new skin lesions), which

ki leku po 2–4 tygodniach nadal nie obserwuje się normalizacji parametrów nerkowych, lek należy odstawić. Zazwyczaj w początkowej fazie zaburzenia funkcji nerek mają charakter czynnościowy i są w pełni odwracalne po redukcji dawki CyA lub po odstawieniu leku. Stwierdzenie w przeszłości wzrostu stężenia kreatyniny w wyniku stosowania CyA nie jest bezwzględnym przeciwwskazaniem do podjęcia ponownej próby leczenia, jeśli stężenie kreatyniny jest w normie. Ryzyko rozwoju nefropatii cyklosporynowej jest podwyższone w przypadku współistnienia nieuregulowanego nadciśnienia tętniczego lub innych stanów chorobowych nerek, w przypadku przyjmowania innych leków o działaniu nefrotoksycznym (zwłaszcza niesteroidowych leków przeciwwzapalnych) oraz u osób w podeszłym wieku. Suplementacja magnezem może się przyczyniać do ograniczenia działania nefrotoksycznego CyA.

Nie należy stosować CyA łącznie z PUVA lub innymi metodami fototerapii, gdyż wtedy prawdopodobieństwo rozwoju nowotworu skóry znacznie się zwiększa. Powinno się bardzo ostrożnie zalecać CyA pacjentom, którzy w przeszłości otrzymali dużą liczbę naświetlań PUVA, zwłaszcza tym, u których została przekroczona dawka kumulacyjna 2000 J/cm². Pacjenci leczeni CyA powinni stosować skuteczną fotoprotekcję w czasie ekspozycji na światło słoneczne. CyA wykazuje szereg interakcji z innymi lekami. Stężenie CyA zmniejszają (a tym samym obniżają skuteczność leczenia) leki przeciwgruźlicze: ryfampicyna i ryfabutyna (w profilaktyce gruźlicy powinien być stosowany izoniazyd), leki przeciwdrgawkowe: barbiturany, fenytoina, prymidon, karbamazepina; antybiotyki: nafcylina, dożylnie podany trimetoprim, imipenem, cefalosporyny i ciprofloksacyna; ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*), tiklopidyna, cholestyramina i środki przeczyszczające (upośledzenie wchłaniania w przewodzie pokarmowym). Glikokortykosteroidy indukują cytochrom P450, co powoduje przyspieszoną neutralizację CyA, dlatego po odstawieniu glikokortykosteroidów stężenie CyA może wzrosnąć nawet o 25%. Lekami zwiększającymi stężenie CyA, a tym samym zwiększającymi ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, są m.in. blokery kanału wapniowego: werapamil, diltiazem, nikardypina; leki przeciwgrzybicze: ketokonazol, flukonazol, itraconazol; makrolidy: erytromycyna, klarytromycyna, josamycyna; ritonawir, amiodaron, karwedilol, allopurinol, bromokryptyna i chlorochina, a także sok grapefruitowy. Nie ma danych z piśmiennictwa dotyczących interakcji CyA z acytretyną, jednak niektórzy eksperci stoją na stanowisku, że nie powinno się stosować ich łącznie. Obydwa leki wpływają na aktywność wątrobowego cytochromu P450 i ich zastosowanie łączne może po-

may accompany hypervitaminosis A-induced dermatitis (so-called *Ro-dermatitis*) (table 4).

Since acitretin has strong teratogenic effects, all women of reproductive age treated with the drug must use effective methods of contraception. Acitretin metabolites are stored in fatty tissue, so pregnancy is absolutely contraindicated for 3 years after completing treatment. Men can be treated with acitretin without any restrictions relating to child conception.

Acitretin can also be used in children, but the dose of 0.5 mg/kg bw/day should not be exceeded. Long-term treatment with the drug in children should be avoided. However, if such therapy is necessary, skeletal development must be monitored.

wodować podwyższenie stężenia CyA we krwi oraz jej potencjalnie większą nefrotoksyczność.

Acytretyna

Acytretyna jest lekiem z wyboru w terapii łuszczycy krostkowej uogólnionej. Może być także stosowana w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Dawka terapeutyczna leku wynosi 0,3–1 mg/kg m.c./dobę. Acytretyna jest jedynym lekiem podawanym ogólnie w łuszczycy, który zaleca się stosować łącznie z terapią PUVA (tzw. re-PUVA) lub UVB (re-UVB) [12]. Wynika to z mechanizmu działania acytretyny, który polega na hamowaniu proliferacji i stymulowaniu różnicowania keratynocytów. Łączne

Table 4. Recommendations on the use of acitretin in psoriasis

Recommended dose	0.3–1 mg/kg bw/day (initial dose 10–50 mg/day)				
Recommended treatment period	Long-term therapy (provided that the drug is effective and causes no severe adverse reactions)				
Recommended laboratory tests	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Before starting treatment</th> <th>Every 1–3 months</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> Pregnancy test Activity of liver enzymes in serum Serum cholesterol concentration Serum triglyceride concentration CBC with differential Serum creatinine concentration Optionally: Serum glucose concentration Creatine kinase activity </td> <td> Pregnancy test Activity of liver enzymes (AST, ALT) in serum Serum cholesterol concentration Serum triglyceride concentration CBC Optionally: Serum glucose concentration Creatine kinase activity Serum creatinine concentration </td> </tr> </tbody> </table>	Before starting treatment	Every 1–3 months	Pregnancy test Activity of liver enzymes in serum Serum cholesterol concentration Serum triglyceride concentration CBC with differential Serum creatinine concentration Optionally: Serum glucose concentration Creatine kinase activity	Pregnancy test Activity of liver enzymes (AST, ALT) in serum Serum cholesterol concentration Serum triglyceride concentration CBC Optionally: Serum glucose concentration Creatine kinase activity Serum creatinine concentration
Before starting treatment	Every 1–3 months				
Pregnancy test Activity of liver enzymes in serum Serum cholesterol concentration Serum triglyceride concentration CBC with differential Serum creatinine concentration Optionally: Serum glucose concentration Creatine kinase activity	Pregnancy test Activity of liver enzymes (AST, ALT) in serum Serum cholesterol concentration Serum triglyceride concentration CBC Optionally: Serum glucose concentration Creatine kinase activity Serum creatinine concentration				
Major adverse reactions	Teratogenicity Symptoms of hypervitaminosis A – xerosis, cheilitis, alopecia, dermatitis Hyperlipidaemia Hypersensitivity to sunlight Visual disturbances: nyctalopia Headaches Muscle and joint pain Skeletal growth disorders Elevated intracranial pressure Liver injury (mainly in alcohol-abusing patients)				
Absolute contraindications	Pregnancy and pregnancy planning for up to 3 years after the end of treatment Breast-feeding Treatment with tetracyclines Alcohol addiction Severe liver and/or kidney damage Pancreatitis				
Relative contraindications	Alcohol abuse Hypertriglyceridaemia Diabetes History of pancreatitis Wearing contact lenses Use of interacting drugs				

Tabela 4. Zasady stosowania acytretyny w leczeniu łuszczycy

Rekomendowana dawka		0,3–1 mg/kg m.c./dobę (dawka początkowa 10–50 mg/dobę)
Rekomendowany okres terapii		Długotrwałe (jeśli lek jest skuteczny i nie stwierdza się poważnych działań niepożądanych)
Zalecane badania laboratoryjne	Przed leczeniem	Test ciążowy Aktywność enzymów wątrobowych w surowicy Stężenie cholesterolu w surowicy Stężenie trójglicerydów w surowicy Morfologia krwi z rozmazem Stężenie kreatyniny w surowicy Opcjonalnie: Stężenie glukozy w surowicy Aktywność kinazy kreatynowej
	Co 1–3 miesiące	Test ciążowy Aktywność enzymów wątrobowych (AspAT, AlAT) w surowicy Stężenie cholesterolu w surowicy Stężenie trójglicerydów w surowicy Morfologia krwi Opcjonalnie: Stężenie glukozy w surowicy Aktywność kinazy kreatynowej Stężenie kreatyniny w surowicy
Najważniejsze działania niepożądane		Teratogenność Objawy hiperwitaminozy A – suchość skóry, zapalenie czerwieni wargowej, łysienie, zapalenie skóry Hiperlipidemia Nadwrażliwość na światło słoneczne Zaburzenia widzenia – ślepotą zmierzchowa Bóle głowy Bóle mięśniowo-kostne Zaburzenia wzrastania kośćca Wzrost ciśnienia śródczaszkowego Uszkodzenie wątroby (głównie u pacjentów nadużywających alkoholu)
Przeciwwskazania bezwzględne		Ciąża i planowanie ciąży do 3 lat po zakończeniu leczenia Karmienie piersią Stosowanie tetracyklin Uzależnienie od alkoholu Poważne uszkodzenie wątroby i/lub nerek Zapalenie trzustki
Przeciwwskazania względne		Nadużywanie alkoholu Hipertrójglicydemia Cukrzyca Zapalenie trzustki w przeszłości Noszenie soczewek kontaktowych Stosowanie leków wchodzących w interakcje

Combined treatment with acitretin and cholesterol-lowering drugs (statins) may lead to rhabdomyolysis. Also, patients using acitretin should not receive concomitant treatment with tetracycline antibiotics. Major adverse drug reactions and contraindications to acitretin treatment are listed in table 4.

Systemic glucocorticosteroids

Systemic glucocorticosteroids are not recommended in patients with psoriasis vulgaris because drugs of this group are associated with the risk of inducing generalised pustular psoriasis, especially after discontinuation of treatment. Low doses of glucocorticosteroids (not exceeding the equivalent of 15 mg of

stosowanie retinoidów z fototerapią skraca czas leczenia, ogranicza całkowitą dawkę UV niezbędną do uzyskania remisji zmian skórnych, poprawia skuteczność leczenia oraz zmniejsza ryzyko powstawania nowotworów złośliwych skóry w przyszłości. Ze względu na brak działania immunosupresyjnego acytretyna może być stosowana u chorych zakażonych wirusem HIV w przypadku niepowodzenia leczenia miejscowego i/lub fototerapii UVB [14].

Leczenie acytretyną można rozpocząć od dużych dawek (≈50 mg/dobę) ze stopniową redukcją do minimalnej dawki skutecznie kontrolującej chorobę lub rozpocząć od małych dawek (10–25 mg/dobę), które następnie są stopniowo zwiększane (o 5 mg co 1–

prednisone) can be used in the therapy of psoriatic arthritis if the potential benefits of treatment outweigh the possible risk of adverse reactions. Short-acting glucocorticosteroids administered systemically (e.g. hydrocortisone) can be used on an *ad hoc* basis for the treatment of the most severe forms of psoriasis (psoriatic erythroderma, generalised pustular psoriasis) until the achievement of therapeutic effects induced by other systemic drugs.

Apremilast

Apremilast is an oral phosphodiesterase-4 (PDE-4) inhibitor inducing immunomodulatory effects. The drug is effective in the treatment of both skin and joint lesions in patients with psoriasis [15, 16]. Apremilast is indicated for the therapy of moderate to severe psoriasis vulgaris in adult patients. In psoriatic arthritis, the drug can be used either in monotherapy or in combination with other disease-modifying antirheumatic drugs. The recommended dose of apremilast is 30 mg twice a day, to be taken orally (the starting dose is 2×10 mg, and it is increased daily by 10 mg until the target dose is reached). The dose of the drug should be reduced to 30 mg once daily in patients with severe renal failure [12].

The most common adverse reactions induced by apremilast include nausea, diarrhoea, and body weight loss. As a consequence, underweight patients should regularly monitor their body weight at the start of treatment. Before the initiation of therapy with apremilast, pregnancy should be excluded, and women of reproductive age should use effective methods of contraception. Patients considered for treatment should undergo basic laboratory tests (peripheral CBC, serum creatinine concentration, evaluation of liver enzyme activity) [12]. Major contraindications to using the drug – in addition to pregnancy and breast-feeding (because of insufficient data on the safety of such therapy) – include hypersensitivity to the drug substance or excipients, severe acute infection, and congenital galactose intolerance syndromes [12].

Apremilast represents one of the main therapeutic options for the treatment of psoriasis, but it is not currently reimbursed in Poland.

Dimethyl ester of fumaric acid (dimethyl fumarate)

Fumaric acid esters are used on a routine basis for the treatment of psoriasis vulgaris in some European countries. In Poland, dimethyl ester of fumaric acid is approved for the therapy of psoriasis. It is a pro-drug which converts rapidly to monomethyl fumarate, inducing antiinflammatory and immunomodulatory effects. The drug is not currently reimbursed in Poland.

2 tygodnie) do maksymalnej dawki dobrze tolerowanej przez pacjenta. W trakcie terapii należy zwrócić uwagę na zjawisko koebneryzacji (wysiewu nowych zmian skórnych), które może wystąpić w razie pojawienia się zapalenia skóry związanego z hiperwitaminozą A (tzw. *Ro-dermatitis*) (tab. 4).

Acytretyna jest lekiem silnie teratogennym i wszystkie kobiety w okresie reprodukcyjnym, które ją przyjmują, muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji. Ponieważ metabolity acytretyny są magazynowane w tkance tłuszczowej, zachodzenie w ciążę jest przeciwwskazane przez 3 lata od zakończenia leczenia. Mężczyźni mogą stosować acytretynę bez restrykcji dotyczących poczęcia dziecka.

Acytretyna może być stosowana u dzieci, ale nie zaleca się przekraczania dawki 0,5 mg/kg m.c./dobę. Powinno się unikać długotrwałego stosowania leku u dzieci. W przypadku takiej konieczności należy monitorować rozwój kośćca.

Łączne stosowanie acytretyny z lekami zmniejszającymi stężenie cholesterolu (statynami) może prowadzić do rabdomiolizy. Osoby stosujące acytretynę nie powinny przyjmować jednocześnie antybiotyków z grupy tetracyklin. Podstawowe działania niepożądane acytretyny i przeciwwskazania do jej stosowania zamieszczono w tabeli 4.

Glikokortykosteroidy stosowane ogólnie

Nie zaleca się stosowania glikokortykosteroidów ogólnie u pacjentów z łuszczycą zwyczajną, gdyż wiąże się to z ryzykiem wywołania uogólnionej łuszczycy krostkowej, zwłaszcza po odstawieniu leczenia. Małe dawki glikokortykosteroidów (nieprzekraczające odpowiednika 15 mg prednizonu) mogą być jednak stosowane w przypadku łuszczycy stawowej, jeżeli ewentualna korzyść płynąca z takiego leczenia przewyższa potencjalne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Krótko działające glikokortykosteroidy podawane ogólnie (np. hydrokortyzon) mogą być stosowane doraźnie w terapii najcięższych postaci łuszczycy (erythrodermii łuszczycowej, uogólnionej łuszczycy krostkowej) do czasu uzyskania efektu terapeutycznego innych leków ogólnych.

Apremilast

Apremilast jest doustnym inhibitorem fosfodiesterazy 4 (PDE-4) o działaniu immunomodulującym. Wykazuje skuteczność w terapii zarówno zmian skórnych, jak i stawowych w łuszczycy [15, 16]. Apremilast jest wskazany w leczeniu łuszczycy zwykłej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u osób dorosłych. W łuszczycowym zapaleniu stawów może być podawany w monoterapii lub łącznie z innymi lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby. Zalecana dawka apremilastu to 30 mg 2 razy na dobę w podaniu doustnym (początkowo

However, it represents one of the main therapeutic options for the treatment of psoriasis. The efficacy of dimethyl ester of fumaric acid is comparable to that of methotrexate. The drug can be used for both induction and maintenance therapies. On account of gastrointestinal disorders which are occasionally observed in patients especially at the onset of treatment, the recommended starting dose is 30 mg/day, and it should be gradually increased up to a level that ensures effective disease control. The maximum daily dose of dimethyl ester of fumaric acid in the treatment of psoriasis is 720 mg (table 5) [17].

The most common adverse reactions of fumaric acid esters include nausea and diarrhoea, and they are far more common when the dose of the drug is increased too fast. Patients should be informed about the potential effects of the drug on the gastrointestinal system in order to reduce the risk of patients discontinuing therapy because of adverse drug reactions. Other common adverse reactions include sudden facial erythema as well as leukopaenia and lymphopenia. Consequently, treatment should not be commenced in patients with leukopaenia below $3.0 \times 10^9/l$ or lymphopaenia below $1.0 \times 10^9/l$. Despite the risk of adverse reactions discussed above,

dawka wynosi 2 razy 10 mg i zwiększana jest codziennie o 10 mg do dawki docelowej). Dawkowanie apremilastu należy zmniejszyć do 30 mg raz na dobę u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek [12].

Do najczęstszych działań niepożądanych apremilastu należą nudności, biegunka oraz redukcja masy ciała. Z tego powodu pacjenci z niedowagą na początku leczenia powinni regularnie monitorować masę ciała. Przed rozpoczęciem stosowania apremilastu należy wykluczyć ciążę, a kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną antykoncepcję. Pacjenci kwalifikowani do leczenia apremilastem powinni mieć wykonane podstawowe badania laboratoryjne (morfologia krwi obwodowej, stężenie kreatyniny w surowicy, oznaczenie aktywności enzymów wątrobowych) [12]. Najważniejsze przeciwwskazania do stosowania apremilastu, poza ciążą i okresem karmienia piersią (z uwagi na brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa), to m.in. nadwrażliwość na lek lub substancje pomocnicze, ciężka ostra infekcja oraz wrodzone zespoły nietolerancji galaktozy [12].

Obecnie lek ten nie jest objęty refundacją, jednak stanowi jedną z podstawowych opcji terapeutycznych w łuszczycy.

Table 5. Recommendations on the use of dimethyl ester of fumaric acid in psoriasis

Recommended starting dose	30 mg/day, gradual dose increase to a level ensuring successful disease control	
Recommended maintenance dose	120–720 mg/day (the dose depends on the tolerance and clinical effect)	
Recommended treatment period	Long-term therapy (provided that the drug is effective and causes no severe adverse reactions)	
Recommended laboratory tests	Before starting treatment	Pregnancy test Activity of liver enzymes in serum CBC with differential Serum creatinine concentration General urine analysis
	Every 3 months	Activity of liver enzymes in serum CBC Serum creatinine concentration General urine analysis

Tabela 5. Zasady stosowania estru dimetylowego kwasu fumarowego w leczeniu łuszczycy

Rekomendowana dawka początkowa	30 mg/dobę, stopniowe zwiększanie dawkowania do dawki skutecznie kontrolującej chorobę	
Rekomendowana dawka podtrzymująca	120–720 mg/dobę (dawka zależy od tolerancji i efektu klinicznego)	
Rekomendowany okres terapii	Długotrwale (jeśli lek jest skuteczny i nie stwierdza się poważnych działań niepożądanych)	
Zalecane badania laboratoryjne	Przed leczeniem	Test ciążowy Aktywność enzymów wątrobowych w surowicy Morfologia krwi z rozmazem Stężenie kreatyniny w surowicy Badanie ogólne moczu
	Co 3 miesiące	Aktywność enzymów wątrobowych w surowicy Morfologia krwi Stężenie kreatyniny w surowicy Badanie ogólne moczu

therapy based on esters of fumaric acid is rarely associated with severe adverse reactions.

Biological drugs

Biological drugs, which have a targeted effect on the selected stage of the immune response, exhibit more selective therapeutic activity than conventional antipsoriatic drugs. As a result, high therapeutic efficacy can be achieved at a relatively low risk of developing adverse reactions. Biological treatment is a suitable option in patients diagnosed with moderate to severe plaque psoriasis, arthritic psoriasis or another form of psoriasis which fails to respond to previous treatment. Therapy should be continued on a long-term basis for as long as the therapeutic benefits outweigh potential risks associated with long-term biological therapy. A decision to interrupt/discontinue biological therapy, similarly to other antipsoriatic treatment modalities, should be made by the attending physician after consultation with the patient. Table 6 lists the main diagnostic tests which should be performed to assess patient eligibility for biological therapy and to monitor the course of treatment.

Patients with latent tuberculosis can be treated with biological drugs, provided that tuberculosis chemoprophylaxis is provided to the patient (isoniazid, rifampicin, or both drugs concurrently) at least a month prior to the commencement of biological therapy. The duration of prophylactic treatment depends on the selected antituberculosis drug. Biological drugs may contribute to the reactivation of hepatitis B and C, so infected individuals should be provided with appropriate prophylactic antiviral treatment, if necessary, before starting biological treatment.

Also, biological drugs can be prescribed with caution to women during pregnancy and breast-feeding, provided that benefits of such treatment outweigh the potential risk of adverse reactions. Certolizumab pegol should be considered as the drug of first choice in pregnant women with severe psoriasis requiring biological treatment, as the drug does not cross the placenta [18]. Patients receiving biological treatment should not be vaccinated with live vaccines.

Tumour necrosis factor inhibitors

A total of 5 biological drugs inhibiting the tumour necrosis factor (TNF) are currently available in Poland. The selection of a TNF inhibitor should be based on the patients' history of treatment and their therapeutic preferences, the attending physician's experience, and special circumstances regarding a particular patient. Even though all available drugs inhibit TNF, their structure, mechanism of action and

Ester dimetylowy kwasu fumarowego (fumaran dimetylu)

Estry kwasu fumarowego są rutynowo stosowane w leczeniu łuszczycy zwykłej w niektórych krajach europejskich. W Polsce do leczenia łuszczycy zarejestrowany jest ester dimetylowy kwasu fumarowego, który jest prolekiem szybko przekształcającym się do monometylofumaranu i ma działanie przeciwzapalne i immunomodulujące. Obecnie nie jest refundowany. Lek ten stanowi jednak jedną z istotnych opcji terapeutycznych w łuszczycy. Skuteczność estru dimetylowego kwasu fumarowego jest porównywalna z MTX. Ze względu na występujące niekiedy dolegliwości żołądkowo-jelitowe, zwłaszcza na początku leczenia, zaleca się rozpoczęcie terapii od dawki 30 mg/dobę z następczym sukcesywnym zwiększaniem dawkowania do dawki skutecznie kontrolującej przebieg choroby. Maksymalna dobowo dawka estru dimetylowego kwasu fumarowego w leczeniu łuszczycy wynosi 720 mg (tab. 5) [17].

Do najczęstszych działań niepożądanych estrów kwasu fumarowego należą nudności i biegunka, przy czym występują one zdecydowanie częściej, jeśli dawka leku jest zwiększana zbyt szybko. Poinformowanie pacjenta o potencjalnym wpływie leku na przewód pokarmowy pozwala ograniczyć ryzyko zaprzestania leczenia przez pacjenta z powodu działań niepożądanych. Do innych częstych działań niepożądanych należą nagły rumień twarzy, a także leukopenia i limfopenia, dlatego nie należy rozpoczynać leczenia w przypadku stwierdzenia leukopenii poniżej $3,0 \times 10^9/l$ lub limfopenii poniżej $1,0 \times 10^9/l$. Stosowanie estrów kwasu fumarowego rzadko wiąże się z wystąpieniem poważnych objawów niepożądanych.

Leki biologiczne

Leki biologiczne poprzez celowany wpływ na wybrany etap reakcji immunologicznej mają bardziej selektywne działanie terapeutyczne niż klasyczne leki przeciwłuszczycowe. Umożliwia to uzyskanie wysokiej skuteczności leczniczej przy stosunkowo niewielkim ryzyku wystąpienia działań niepożądanych. Leczenie pacjentów, którzy mają wskazania do tej metody terapeutycznej, powinno być rozpoczęte możliwie szybko. Do leczenia biologicznego kwalifikują się pacjenci, u których rozpoznano łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, łuszczycę stawową lub inną postać łuszczycy, która nie reaguje na dotychczas stosowane leczenie. Leczenie powinno być długotrwałe, jeśli uzyskiwane korzyści przeważają nad ewentualnym ryzykiem długoterminowej terapii biologicznej. Decyzję o przerwaniu lub zakończeniu leczenia biologicznego, podobnie jak w przypadku innych metod terapii przeciwłuszczycowej, powinien podejmować lekarz

Table 6. Diagnostic tests recommended during biological treatment

Before starting treatment	CBC with differential Liver enzymes (AST, ALT, GGTP) Serum creatinine concentration CRP or ESR Pregnancy test Viral hepatitis tests (HBs antigen, anti-HCV antibodies) Serum anti-HIV antibody test Radiological lung examination Screening for tuberculosis (e.g. Quantiferon® TB Gold) Optionally: Serum antinuclear antibodies (ANA) Laryngologic examination Dental examination Gynaecological examination
Approximately every 3 months	CBC with differential Liver tests (AST, ALT, GGTP) Serum creatinine concentration CRP or ESR
Once a year	Optionally: Radiological lung examination Screening for tuberculosis (e.g. Quantiferon® TB Gold)
Major contraindications to biological treatment	Hypersensitivity to a given drug Severe active infections, especially active tuberculosis Malignant cancers (at present or up to 5 years from the end of treatment; not applicable to basal cell carcinoma, cutaneous squamous-cell carcinoma <i>in situ</i> , and cervical cancer <i>in situ</i> , provided that the patient is cured before starting biological treatment) Active hepatitis B Lymphoproliferative disorders Demyelinating disorders Pregnancy and natural breast-feeding

Tabela 6. Badania diagnostyczne zalecane w trakcie leczenia biologicznego

Przed leczeniem	Morfologia krwi z rozmazem Enzymy wątrobowe (AspAT, AlAT, GGTP) Stężenie kreatyniny w surowicy CRP lub OB Test ciążowy Badania wirusologiczne wątroby (antygen HBs, przeciwciała anti-HCV) Badanie przeciwciał anti-HIV w surowicy Badanie radiologiczne płuc Badanie przesiewowe w kierunku gruźlicy (np. Quantiferon® TB Gold) Opcjonalnie: Przeciwciała przeciwjądrowe w surowicy (ANA) Badanie laryngologiczne Badanie stomatologiczne Badanie ginekologiczne
Co ok. 3 miesiące	Morfologia krwi z rozmazem Próby wątrobowe (AspAT, AlAT, GGTP) Stężenie kreatyniny w surowicy CRP lub OB
Raz w roku	Opcjonalnie: Badanie radiologiczne płuc Badanie przesiewowe w kierunku gruźlicy (np. Quantiferon® TB Gold)
Najważniejsze przeciwwskazania do stosowania leczenia biologicznego	Nadwrażliwość na dany lek Poważne, czynne infekcje, zwłaszcza czynna gruźlica Złośliwe choroby nowotworowe (obecnie lub do 5 lat od zakończenia leczenia; nie dotyczy raka podstawnokomórkowego, raka kolczystokomórkowego skóry <i>in situ</i> oraz raka szyjki macicy <i>in-situ</i> , pod warunkiem wyleczenia przed rozpoczęciem leczenia biologicznego) Czynne wirusowe zapalenie wątroby typu B Choroby limfoproliferacyjne Choroby demielinizacyjne Ciąża i okres karmienia piersią

clinical efficacy vary (table 7). Also, a range of biosimilar drugs are already available for some of the TNF inhibitors. Their introduction into treatment regimens has markedly reduced the costs of therapy. Importantly, TNF inhibitors should no longer be as innovative drugs, but as a therapeutic standard that should be available to all patients with moderate to severe psoriasis, preferably as part of treatment provided on an outpatient basis.

Infliximab is a chimeric human-mouse IgG-class monoclonal antibody exhibiting high affinity to both soluble and transmembrane forms of TNF. Treatment with infliximab leads to PASI-75 improvement in 80% of patients as early as at 10 weeks of therapy, and in 61% of patients the therapeutic effect is maintained until 50 weeks of treatment. The drug is characterised by a rapid onset of clinical efficacy,

proceeding in consultation with the patient. In table 6, the basic diagnostic tests are presented, which should be performed at the qualification of the patient for biological treatment and during the monitoring of therapy.

Patients with undiagnosed tuberculosis may be treated biologically under the condition of chemoprophylaxis with tuberculosis with isoniazid, rifampicin or both of these drugs simultaneously at least one month before the start of biological therapy. The time of prophylactic treatment depends on the chosen drug for tuberculosis. Biological drugs may contribute to the reactivation of viral hepatitis B or C, therefore in the case of necessity in infected persons before the start of biological treatment, appropriate prophylactic treatment with antiviral drugs should be implemented.

Table 7. Characteristics of biological drugs inhibiting tumour necrosis factor α

Parameter	Infliximab	Etanercept	Adalimumab	Golimumab	Certolizumab pegol
Drug type	Chimeric (human-mouse) monoclonal antibody	Fusion protein	Human monoclonal antibody	Human monoclonal antibody	Fab fragment of antibody conjugated to polyethylene glycol (PEG)
Approved indications	Plaque psoriasis Psoriatic arthritis	Plaque psoriasis Psoriatic arthritis	Plaque psoriasis Psoriatic arthritis	Psoriatic arthritis	Plaque psoriasis Psoriatic arthritis
Approved dosage regimen	5 mg/kg bw at weeks 0, 2 and 6, followed by every 8 weeks (unless contraindicated, the drug should be used in combination with methotrexate)	2 × 50 mg/week (for the initial 3 months) or 2 × 25 mg/week or 1 × 50 mg/week	80 mg at week 1, 40 mg at week 2, then 40 mg every other week	50 mg/month	400 mg (2 injections of 200 mg daily) at weeks 0, 2 and 4, followed by 200 mg every 2 weeks
Route of administration	Intravenous	Subcutaneous	Subcutaneous	Subcutaneous	Subcutaneous
Approved for use in children with psoriasis	No	From the age of 6 years (dose: 0.8 mg/kg bw/week)	From the age of 4 years (dose: 0.8 mg/kg per week for the first 2 weeks, followed by every 2 weeks)	No	No

Tabela 7. Charakterystyka leków biologicznych blokujących czynniki martwicy nowotworów α

Parametr	Infliksymab	Etanercept	Adalimumab	Golimumab	Certolizumab pegol
Typ leku	Chimeryczne (mysio-ludzkie) przeciwciała monoklonalne	Białko fuzyjne	Ludzkie przeciwciała monoklonalne	Ludzkie przeciwciała monoklonalne	Fragment Fab przeciwciała sprzęgnięty z polietylenoglikolem (PEG)
Wskazanie rejestracyjne	Łuszczyca plackowata Łuszczycowe zapalenie stawów	Łuszczyca plackowata Łuszczycowe zapalenie stawów	Łuszczyca plackowata Łuszczycowe zapalenie stawów	Łuszczycowe zapalenie stawów	Łuszczyca plackowata Łuszczycowe zapalenie stawów
Dawkowanie rejestracyjne	5 mg/kg m.c. w tygodniu 0, 2, i 6., a następnie co 8 tygodni (jeśli nie ma przeciwwskazań, lek należy stosować z metotreksatem)	2 × 50 mg/tydzień (przez pierwsze 3 miesiące) lub 2 × 25 mg/tydzień lub 1 × 50 mg/tydzień	80 mg w pierwszym tygodniu, 40 mg w drugim tygodniu, a następnie 40 mg co 2 tygodnie	50 mg/miesiąc	400 mg (2 wstrzyknięcia po 200 mg/dobę) przyjmowane w tygodniu 0, 2, i 4., następnie 200 mg co 2 tygodnie
Droga podania	Dożylnie	Podskórnice	Podskórnice	Podskórnice	Podskórnice
Zarejestrowany do stosowania u dzieci z łuszczycą	Nie	Od 6. roku życia (dawka: 0,8 mg/kg m.c./tydzień)	Od 4. roku życia (dawka: 0,8 mg/kg co tydzień przez pierwsze 2 tygodnie, następnie co 2 tygodnie)	Nie	Nie

but some patients lose response to treatment over the course of therapy. Consequently, combination treatment with infliximab and MTX is recommended in order to prevent the formation of antibodies neutralising the drug.

Etanercept is a recombinant fusion protein consisting of dimeric soluble form of tumour necrosis

Leki biologiczne mogą być z ostrożnością stosowane u kobiet w ciąży i w okresie karmienia piersią, pod warunkiem że korzyść z takiego leczenia przewyższa ryzyko wystąpienia ewentualnych działań niepożądanych (szczegółowe dane na temat bezpieczeństwa stosowania leków w ciąży zestawiono w części 1). W przypadku kobiet w ciąży z ciężką łuszczycą wy-

factor receptor-2 (TNFR2/p75) and the Fc fragment of human IgG1-class antibody. The efficacy of the drug based on the PASI-75 parameter is estimated at approximately 47% at 12 weeks, and 59% at 24 weeks of treatment, though the first positive effects are normally seen between weeks 4 and 8 of treatment. Adalimumab is the first human monoclonal antibody with a targeted action against TNF. The protein attaches both to soluble and membrane-bound TNF, thus blocking the interaction between TNF and the surface receptors p55 and p75. The efficacy of adalimumab in clinical studies, expressed as the PASI-75 score, was estimated at 71% at 16 weeks, and 83% at 48 weeks. In turn, PASI-90 response at 48 weeks was achieved in 58% of patients, and PASI-100 in 32% of study subjects [19]. The proportion of severe adverse reactions during adalimumab treatment was low (less than 2%), comparable to the placebo group [19].

Certolizumab pegol is a Fab fragment of antibody conjugated to polyethylene glycol (PEG). As mentioned above, recent studies indicate that the drug practically does not cross the placenta, so the use of certolizumab pegol may be used in pregnancy when clearly clinically indicated [18]. However, in the Summary of Product Characteristics, the manufacturer recommends that women of reproductive age use appropriate methods of contraception, both during treatment and for at least 5 months after taking the last dose, to prevent pregnancy.

Interleukin-17 inhibitors

Two monoclonal antibodies directly inhibiting IL-17A (ixekizumab and secukinumab) and a monoclonal antibody blocking the IL-17 receptor (brodalumab) are currently approved in Europe for the treatment of psoriasis (table 8). Bimekizumab, which has inhibitory effect towards both IL-17A and IL-17F, will probably soon be approved for treatment as well. The efficacy of IL-17 inhibitors has been confirmed in a number of multicentre clinical studies in a population of several thousand patients [20–22]. The efficacy of treatment after 12–16 weeks is approximately 76–93% for PASI 75, 54–79% for PASI-90 and 24–44% for PASI-100, according to SPC data.

Drugs of this group have a favourable safety profile. However, an increased propensity for fungal infections can be observed in patients during therapy, particularly mild to moderate cutaneous and mucosal candidiasis, which is attributable to the mechanism of action of this group of drugs. In the vast majority of cases such infections were successfully treated with standard antifungal therapy and did not require interruption of anti-psoriatic treatment.

magającą leczenia biologicznego w pierwszej kolejności należy rozważyć zasadność stosowania certolizumabu pegol, który nie przenika przez łożysko [18]. Chorzy leczeni biologicznie nie powinni być szczepieni żywymi szczepionkami.

Leki blokujące czynnik martwicy nowotworu

Obecnie w Polsce dostępnych jest 5 różnych leków biologicznych blokujących czynnik martwicy nowotworu (TNF). Dobór leku blokującego TNF powinien uwzględniać dotychczasowe leczenie, preferencje chorego, doświadczenie lekarza prowadzącego leczenie oraz specyficzną sytuację pacjenta. Mimo że wszystkie leki hamują TNF, ich budowa, mechanizm działania i efektywność kliniczna są odmienne (tab. 7). Obecnie w przypadku niektórych inhibitorów TNF dostępnych jest już szereg preparatów biopodobnych. Wprowadzenie ich do lecznictwa spowodowało znaczące zmniejszenie kosztów leczenia. Należy podkreślić, że inhibitory TNF stosowane są w medycynie od ponad 20 lat i nie powinny być już traktowane jako leki innowacyjne, ale jako standard terapeutyczny, który powinien być dostępny dla pacjentów chorych na łuszczycę umiarkowaną do ciężkiej, również w ramach leczenia w lecznictwie otwartym.

Inflixymab jest chimerycznym mysio-ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG o dużym powinowactwie zarówno do rozpuszczalnej, jak i transbłonowej formy TNF. Leczenie inflixymabem prowadzi do poprawy PASI-75 u 80% chorych już w 10. tygodniu terapii, a u 61% leczonych efekt terapeutyczny utrzymuje się do 50. tygodnia leczenia. Preparat ten odznacza się bardzo szybkim uzyskiwaniem skuteczności klinicznej, jednak w czasie trwania terapii u części pacjentów występuje utrata odpowiedzi na leczenie. Zaleca się zatem, aby inflixymab stosować razem z MTX, gdyż może to zmniejszać tendencję do tworzenia się przeciwciał neutralizujących lek.

Etanercept jest rekombinowanym białkiem fuzyjnym składającym się z dimerycznego rozpuszczalnego receptora 2 dla czynnika martwicy nowotworów (TNFR2/p75) i fragmentu Fc ludzkiego przeciwciała klasy IgG1. Skuteczność leku mierzona parametrem PASI-75 ocenia się na około 47% w 12. tygodniu i 59% w 24. tygodniu terapii, choć pierwsze pozytywne efekty widoczne są zazwyczaj między 4. a 8. tygodniem leczenia. Adalimumab jest pierwszym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko TNF. Białko to przyłącza się zarówno do rozpuszczalnego, jak i związanego błonowego TNF, przez co blokuje interakcję pomiędzy TNF a receptorami powierzchniowymi p55 i p75. Skuteczność adalimumabu w badaniach klinicznych wyrażona współczynnikiem PASI-75 została oceniona na 71% w 16. tygodniu i 83% w 48. tygodniu. Z kolei PASI-90 w 48. tygodniu uzyskano u 58% chorych, a PASI-100 u 32% [19]. Odsetek poważnych działań niepożądanych

Table 8. Characteristics of biological interleukin-17 inhibitors

Parameter	Anti-interleukin-17 agents		
	Secukinumab	Ixekizumab	Brodalumab
Drug type	Recombinant human monoclonal IgG1 antibody targeted against IL-17A	Recombinant humanised monoclonal IgG4 antibody targeted against IL-17A	Recombinant human monoclonal IgG2-class antibody binding to the receptor for IL-17A
Approved indications	Plaque psoriasis Psoriatic arthritis	Plaque psoriasis, Psoriatic arthritis	Plaque psoriasis
Dosing regimen in plaque psoriasis	300 mg at weeks 0, 1, 2 and 3, followed by monthly maintenance doses starting from week 4	160 mg at week 0, then 80 mg at weeks 2, 4, 6, 8, 10 and 12, followed by 80 mg maintenance doses once every 4 weeks	210 mg at weeks 0, 1 and 2, followed by 210 mg
Route of administration	Subcutaneous	Subcutaneous	Subcutaneous
Approved for the treatment of childhood psoriasis	No	No	No

Tabela 8. Charakterystyka leków biologicznych blokujących interleukinę 17

Parametr	Leki blokujące interleukinę 17		
	Sekukinumab	Ixekizumab	Brodalumab
Typ leku	Rekombinowane ludzkie przeciwciała monoklonalne IgG1 skierowane przeciwko IL-17A	Rekombinowane humanizowane przeciwciała monoklonalne IgG4 skierowane przeciwko IL-17A	Rekombinowane ludzkie przeciwciała monoklonalne klasy IgG2, które wiąże się z receptorem dla IL-17A
Wskazanie rejestracyjne	Łuszczyca plackowata Łuszczycowe zapalenie stawów	Łuszczyca plackowata Łuszczycowe zapalenie stawów	Łuszczyca plackowata
Dawkowanie w łuszczyce plackowatej	300 mg w tygodniu 0, 1., 2. i 3., a następnie comiesięczne dawki podtrzymujące, począwszy od tygodnia 4.	160 mg w tygodniu 0, następnie 80 mg w tygodniu 2., 4., 6., 8., 10. i 12., a następnie dawka podtrzymująca 80 mg podawana raz na 4 tygodnie	210 mg w tygodniu 0, 1. i 2., a następnie 210 mg
Droga podania	Podskórnice	Podskórnice	Podskórnice
Dopuszczony do leczenia łuszczycy dziecięcej	Nie	Nie	Nie

Interleukin-12 and interleukin-23 inhibitors

As of now, the only drug of this group used in therapy is ustekinumab, a fully human monoclonal antibody which binds to the p40 subunit of both IL-12 and IL-23. Ustekinumab is highly effective both in treating plaque psoriasis and psoriatic arthritis. Similarly to other biological drugs used in the therapy of psoriasis, ustekinumab is characterised by a favourable safety profile [21].

Interleukin-23 inhibitors

Based on the suggestions that the inhibition of IL-12 does not bring additional benefits in the treatment of psoriasis, new p19 subunit inhibitors, selectively inhibiting only IL-23, have recently been introduced for therapy.

Three drugs inhibiting the activity of IL-23 (guselkumab, tildrakizumab and risankizumab) are currently used in Poland [23–25]. These drugs show

w trakcie stosowania adalimumabu był niski (poniżej 2%), porównywalny z grupą placebo [19].

Certolizumab pegol jest fragmentem Fab przeciwciała sprzęgnięty z polietylenoglikolem (PEG). Jak już wspomniano, niedawne badania wskazują, że lek ten praktycznie nie przenika przez łożysko. Powinien być stosowany w okresie ciąży, wyłącznie w sytuacji, jeśli jest to klinicznie uzasadnione. Poza takimi przypadkami rekomenduje się, aby kobiety w wieku rozrodczym stosowały antykoncepcję w czasie leczenia i przez co najmniej 5 miesięcy od przyjęcia ostatniej dawki leku.

Leki blokujące interleukinę 17

Obecnie do leczenia łuszczycy w Europie zarejestrowane zostały dwa przeciwciała monoklonalne blokujące bezpośrednio IL-17A (ixekizumab i sekukinumab) i przeciwciała monoklonalne blokujące receptor dla IL-17 (brodalumab) (tab. 8). Prawdopodobnie wkrótce rejestrację uzyska także bimekizu-

high efficacy (PASI-75 is achieved by approximately 80–90%, and PASI-90 by about 70% of patients) and a favourable safety profile (table 9).

Combination therapy

All patients with psoriasis receiving systemic treatment should concurrently use topical drugs, unless contraindications to topical therapy are found. Topical treatment contributes to a faster clinical improvement and helps reduce the dose of the systemic drug necessary to achieve a therapeutic effect. In this

mab blokujący IL-17A i IL-17F. Skuteczność leków blokujących IL-17 została potwierdzona w licznych wieloośrodkowych badaniach klinicznych obejmujących populację kilku tysięcy pacjentów [20–22]. Skuteczność terapii rekomendowanymi dawkami inhibitorów IL-17 wynosi po 12–16 tygodniach ok. 76–93% dla PASI-75, 54–79% dla PASI-90 oraz 24–44% dla PASI-100, zgodnie z danymi z ChPL.

Profil bezpieczeństwa tej grupy leków jest korzystny. W trakcie terapii można jednak niekiedy obserwować tendencję do występowania infekcji grzybiczych, przede wszystkim łagodne i umiarkowane nasilone kandydozy

Table 9. Characteristics of biological interleukin-12/23 and interleukin-23 inhibitors

Parameter	Anti-interleukin-12/23 agents	Anti-interleukin-23 agents		
	Ustekinumab	Guselkumab	Risankizumab	Tildrakizumab
Drug type	Human IgG1 monoclonal antibody against IL-12/23	Human IgG1λ monoclonal antibody against IL-23	Humanised IgG1 monoclonal antibody against IL-23	Humanised IgG1κ monoclonal antibody against IL-23
Approved indications	Plaque psoriasis Psoriatic arthritis	Plaque psoriasis	Plaque psoriasis	Plaque psoriasis
Dosing regimen in plaque psoriasis	45 mg (for patients < 100 kg) or 90 mg (for patients > 100 kg) at weeks 0 and 4, followed by every 12 weeks	100 mg at weeks 0 and 4, followed by every 8 weeks	150 mg at weeks 0 and 4, followed by every 12 weeks	100 mg at weeks 0 and 4, followed by every 12 weeks
Route of administration	Subcutaneous	Subcutaneous	Subcutaneous	Subcutaneous
Approved for the treatment of childhood psoriasis	Children and adolescents from the age of 6 (children and adolescents < 60 kg bw: 0.75 mg/kg bw)	No	No	No

Tabela 9. Charakterystyka leków biologicznych blokujących interleukinę 12/23 i interleukinę 23

Parametr	Leki blokujące interleukinę 12/23	Leki blokujące interleukinę 23		
	Ustekinumab	Guselkumab	Ryzankizumab	Tildrakizumab
Typ leku	Ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG1 przeciwko IL-12/23	Ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG1λ przeciwko IL-23	Humanizowane przeciwciało monoklonalne IgG1 przeciwko IL-23	Humanizowane przeciwciało monoklonalne IgG1κ przeciwko IL-23
Wskazanie rejestracyjne	Łuszczyca plackowata Łuszczycowe zapalenie stawów	Łuszczyca plackowata	Łuszczyca plackowata	Łuszczyca plackowata
Dawkowanie w łuszczycy plackowatej	45 mg (dla pacjentów < 100 kg) lub 90 mg (dla pacjentów > 100 kg) w tygodniu 0 i 4., a następnie co 12 tygodni	100 mg w tygodniach 0 i 4., a następnie co 8 tygodni	150 mg w tygodniach 0 i 4., a następnie co 12 tygodni	100 mg w tygodniach 0 i 4., a następnie co 12 tygodni
Droga podania	Podskórnice	Podskórnice	Podskórnice	Podskórnice
Dopuszczony do leczenia łuszczycy dziecięcej	U dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat (u dzieci i młodzieży < 60 kg m.c.: 0,75 mg/kg m.c.)	Nie	Nie	Nie

way, topical therapy plays a role in limiting the prevalence of adverse reactions.

As regards conventional systemic drugs, no combination therapy (except for re-PUVA – see above) has been formally approved because of lack of safety data for a given combination and the consequent significant increase in the risk of adverse reactions. On the other hand, traditional systemic drugs can be combined with biological treatment in order to enhance the efficacy of therapy, reduce the risk of immunogenicity or improve long-term therapeutic outcome. In such cases, however, patients require closer monitoring on account of a potentially higher risk of infectious complications.

Vaccinations

In accordance with opinion of many experts and international recommendations (National Psoriasis Foundation Medical Board's recommendations to vaccinate adult patients on systemic immunosuppressive therapy for psoriasis), vaccination against influenza and, if necessary, pneumococcal disease in patients with severe psoriasis should be considered prior to initiating immunosuppressive therapy [26, 27].

CONFLICT OF INTEREST

Adam Reich – Consultant or Speaker for AbbVie, Bioderma, Celgene, Chema Elektromet, Eli Lilly, Galderma, Janssen, Leo Pharma, Medac, Menlo Therapeutics, Novartis, Pierre-Fabre, Sandoz and Trevi Therapeutics. Principal Investigator or Sub-investigator in clinical trials sponsored by AbbVie, Drug Delivery Solutions Ltd, Galderma, Genentech, Janssen, Kymab Limited, Leo Pharma, Menlo Therapeutics, MetrioPharm, MSD, Novartis, Pfizer and Trevi Therapeutics. Dorota Krasowska – Consultant or Speaker for Eli Lilly, Janssen, Leo Pharma, Novartis, Sanofi-Aventis. Principal Investigator or Sub-investigator in clinical trials sponsored by AbbVie, Leo Pharma, Novartis, Corbus, Galapagos, Principia Biopharma, Baxalta, Anaptys Bio, Pfizer and Boehringer-Ingelheim. Aleksandra Lesiak – Speaker or Advisory board member for AbbVie, Almirall, Eli-Lilly, Janssen, Novartis. Joanna Narbutt – Speaker or Advisory board member for AbbVie, Almirall, Eli-Lilly, Janssen, Novartis. Agnieszka Osmola-Mańkowska – Speaker for Novartis, Lilly, Janssen-Cilag, Leo, Teva, Advisory board member: AbbVie, Lilly, Celgene, Egis, Scholarship from Janssen, AbbVie, Projects for Medac, Leo. Lidia Rudnicka – invited medical lectures by Leo Pharma and Eli Lilly; udział w spotkaniach grup doradczych Leo Pharma, Janssen Pharmaceutical Companies, Pfizer Novartis and UCB. Jacek Szepietowski – Adviso-

skóry i błon śluzowych, które wynikają z mechanizmu działania tych leków. W większości poddawały się one standardowemu leczeniu przeciwgrzybiczemu i nie wymagały przerwania terapii przeciwłuszczycowej.

Lek blokujący interleukinę 12 i interleukinę 23

Dotychczas z tej grupy leków stosowany był jedynie ustekinumab, w pełni ludzkie przeciwciało monoklonalne, które wiąże się z podjednostką białkową p40 wspólną dla IL-12 i IL-23. Ustekinumab cechuje się dużą skutecznością zarówno w łuszczycy plackowatej, jak i w łuszczycowym zapaleniu stawów. Podobnie jak w przypadku innych leków biologicznych stosowanych w łuszczycy terapia ustekinumabem charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa [21].

Leki blokujące interleukinę 23

Z uwagi na sugestie, że blokada IL-12 nie przynosi dodatkowych korzyści w łuszczycy, niedawno do leczenia wprowadzono nowe leki blokujące podjednostkę p19, selektywnie blokujące jedynie IL-23.

Obecnie w Polsce stosowane są trzy leki hamujące działanie IL-23: guselkumab, ryzankizumab i tildrakizumab [23–25]. Leki wykazują dużą skuteczność (PASI-75 uzyskuje około 80–90% chorych, a PASI-90 około 70%) i korzystny profil bezpieczeństwa (tab. 9).

Leczenie skojarzone

Pacjenci chorzy na łuszczycę otrzymujący leczenie ogólne mogą jednocześnie stosować leki miejscowe. Terapia miejscowa przyczynia się do szybszego uzyskania poprawy klinicznej oraz może powodować zmniejszenie dawki leku ogólnego, jaka jest niezbędna do uzyskania efektu terapeutycznego.

W przypadku klasycznych leków ogólnych żadna terapia skojarzona (z wyjątkiem Re-PUVA) nie została formalnie zaaprobowana przez ekspertów z uwagi na brak danych dotyczących bezpieczeństwa danej kombinacji i związane z tym znacząco zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Tradycyjne leki ogólne mogą być natomiast łączone z leczeniem biologicznym w celu zwiększenia skuteczności terapii, zmniejszenia ryzyka immunogenności lub poprawy długotrwałych wyników. W takich przypadkach pacjenci wymagają ściślejszej kontroli ze względu na potencjalnie większe ryzyko wystąpienia powikłań infekcyjnych.

Szczepienia ochronne

Zgodnie z zaleceniami wielu ekspertów i rekomendacjami międzynarodowymi (*National Psoriasis Foundation Medical Board's recommendations to vaccinate adult patients on systemic immunosuppressive therapy for psoriasis*) wskazane jest szczepienie przeciwko grypie i w razie uznania konieczności przeciwko pneumoko-

ry Board Member: AbbVie, Leo Pharma, Novartis, Pierre-Fabre, Menlo Therapeutics, Sienna Biopharmaceuticals, Trevi, Sanofi-Genzyme. Speaker: AbbVie, Leo Pharma, Novartis, Janssen, Sunfarm, Eli-Lilly, Berlin Chemie Mennarini, Sanofi-Genzyme. Investigator: AbbVie, Novartis, Menlo Therapeutics, Trevi, Janssen, Merck, Regeneron, Amgen, Boehringer Ingelheim, Galapagos, InflaRX, Pfizer, UCB, Incyte, Helm. Others authors declare no conflict of interest.

kom u chorych z ciężkim przebiegiem łuszczycy, przed włączeniem leczenia immunosupresyjnego [26, 27].

Celem przedstawionych rekomendacji jest wsparcie lekarzy w optymalizacji opieki nad chorymi na łuszczycę i zapewnienie pacjentom odpowiedniej pomocy lekarskiej, dostosowanej do ciężkości choroby i dostępnych możliwości terapeutycznych. Należy zaznaczyć, że każdorazowo lekarz prowadzący leczenie musi dostosować swoje decyzje diagnostyczne i terapeutyczne indywidualnie do bieżących potrzeb chorego, uwzględniając jego aktualny stan kliniczny, a także opierając się na bieżących doniesieniach naukowych.

KONFLIKT INTERESÓW

Adam Reich – konsultant lub wykładowca dla AbbVie, Bioderma, Celgene, Chema Elektromet, Eli Lilly, Galderma, Janssen, Leo Pharma, Medac, Menlo Therapeutics, Novartis, Pierre-Fabre, Sandoz oraz Trevi Therapeutics. Główny badacz lub współbadacz w badaniach klinicznych sponsorowanych przez AbbVie, Drug Delivery Solutions Ltd, Galderma, Genentech, Janssen, Kymab Limited, Leo Pharma, Menlo Therapeutics, MetrioPharm, MSD, Novartis, Pfizer oraz Trevi Therapeutics. Dorota Krasowska – konsultant lub wykładowca dla Eli Lilly, Janssen, Leo Pharma, Novartis, Sanofi-Aventis. Główny badacz lub współbadacz w badaniach klinicznych sponsorowanych przez AbbVie, Leo Pharma, Novartis, Corbus, Galapagos, Principia Biopharma, Baxalta, Anaptys Bio, Pfizer and Boehringer-Ingelheim. Aleksandra Lesiak – wykładowca i/lub członek komitetów doradczych dla AbbVie, Almirall, Eli-Lilly, Janssen, Novartis. Joanna Narbutt – wykładowca i/lub członek komitetów doradczych dla AbbVie, Almirall, Eli-Lilly, Janssen, Novartis. Agnieszka Osmola-Mańkowska – wykładowca dla Novartis, Lilly, Janssen-Cilag, Leo, Teva, udział w Advisory board AbbVie, Lilly, Cellgene, Egis, stypendium Janssen, AbbVie, projekty Medac, Leo. Lidia Rudnicka – wykłady medyczne na zaproszenie Leo Pharma oraz Eli Lilly; udział w spotkaniach grup doradczych Leo Pharma, Janssen Pharmaceutical Companies, Novartis, Pfizer i UCB. Jacek Szepietowski – członek komitetów doradczych: AbbVie, Leo Pharma, Novartis, Pfizer i Pierre-Fabre, Menlo Therapeutics, Sienna Biopharmaceuticals, Trevi, Sanofi-Genzyme. Wygłaszający wykłady: AbbVie, Leo Pharma, Novartis, Janssen, Sunfarm, Eli-Lilly, Berlin Chemie Mennarini, Sanofi-Genzyme. Badacz: AbbVie, Novartis, Menlo Therapeutics, Trevi, Janssen, Merck, Regeneron, Amgen, Boehringer Ingelheim, Galapagos, InflaRX, Pfizer, UCB, Incyte, Helm. Pozostali autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

References

Piśmiennictwo

1. **Norsgaard H., Kurdykowski S., Descargues P., Gonzalez T., Marstrand T., Dünstl G., et al.:** Calcipotriol counteracts betamethasone-induced decrease in extracellular matrix components related to skin atrophy. *Arch Dermatol Res* 2014, 306, 719-729.
2. **Reich A., Adamski Z., Chodorowska G., Kaszuba A., Krasowska D., Lesiak A., et al.:** Łuszczyca. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część I: łuszczyca łagodna. *Przegl Dermatol* 2018, 105, 225-243.
3. **Kragballe K., Austad J., Barnes L., Bibby A., de la Brassinne M., Cambazard F., et al.:** A 52-week randomized safety study of a calcipotriol/betamethasone dipropionate two-compound product (Dovobet/Daivobet/Taclonex) in the treatment of psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol* 2006, 154, 1155-1160.
4. **Paul C., Stein Gold L., Cambazard F., Kalb R.E., Lawson D., Bang B., et al.:** Calcipotriol plus betamethasone dipropionate aerosol foam provides superior efficacy vs. gel in patients with psoriasis vulgaris: randomized, controlled PSO-ABLE study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017, 31, 119-126.
5. **Lebwohl M., Freeman A., Chapman M.S., Feldman S., Hartle J., Henning A.:** Proven efficacy of tacrolimus for facial and intertriginous psoriasis. *Arch Dermatol* 2005, 141, 1154.
6. **Chen X., Yang M., Cheng Y., Liu G.J., Zhang M.:** Narrow-band ultraviolet B phototherapy versus broad-band ultraviolet B or psoralen-ultraviolet A photochemotherapy for psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, 10, CD009481.
7. **Elmets C.A., Lim H.W., Stoff B., Connor C., Cordoro K.M., Lebwohl M., et al.:** Joint American Academy of Dermatology-National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with phototherapy. *J Am Acad Dermatol* 2019, 81, 775-804.
8. **Placek W., Kaszuba A., Lesiak A., Maj J., Narbutt J., Osmola-Mańkowska A., et al.:** Fototerapia i fotochemoterapia w dermatologii. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. *Przegl Dermatol* 2019, 106, 237-256.
9. **Schmitt J., Rosumeck S., Thomaschewski G., Sporbeck B., Haufe E., Nast A.:** Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2014, 170, 274-303.
10. **Dogra S., Krishna V., Kanwar A.J.:** Efficacy and safety of systemic methotrexate in two fixed doses of 10 mg or 25 mg orally once weekly in adult patients with severe plaque-type psoriasis: a prospective, randomized, double-blind, dose-ranging study. *Clin Exp Dermatol* 2012, 37, 729-334.
11. **Baran W., Batorycka-Baran A., Zychowska M., Bieniek A., Szepietowski J.C.:** Folate supplementation reduces the side effects of methotrexate therapy for psoriasis. *Expert Opin Drug Saf* 2014, 13, 1015-1021.
12. **Nast A., Gisondi P., Ormerod A.D., Saiag P., Smith C., Spuls P.I., et al.:** European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – Update 2015 – Short version – EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015, 29, 2277-2294.
13. **Naldi L.:** Malignancy concerns with psoriasis treatments using phototherapy, methotrexate, cyclosporin, and biologics: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010, 28, 88-92.
14. **Menon K., Van Voorhees A.S., Bebo B.F. Jr, Gladman D.D., Hsu S., Kalb R.E., et al.:** Psoriasis in patients with HIV infection: from the medical board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2010, 62, 291-299.
15. **Schafer P.H., Chen P., Fang L., Wang A., Chopra R.:** The pharmacodynamic impact of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, on circulating levels of inflammatory biomarkers in patients with psoriatic arthritis: substudy results from a phase III, randomized, placebo-controlled trial (PALACE 1). *J Immunol Res* 2015, 2015, 906349.
16. **Kavanaugh A., Mease P.J., Gomez-Reino J.J., Adebajo A.O., Wollenhaupt J., Gladman D.D., et al.:** Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. *Ann Rheum Dis* 2014, 73, 1020-1026.
17. **Mrowietz U., Szepietowski J.C., Loewe R., van de Kerkhof P., Lamarca R., Ocker W.G., et al.:** Efficacy and safety of LAS41008 (dimethyl fumarate) in adults with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a randomized, double-blind, Fumaderm[®] – and placebo-controlled trial (BRIDGE). *Br J Dermatol* 2017, 176, 615-623.
18. **Mariette X., Förger F., Abraham B., Flynn A.D., Moltó A., Flipo R.M., et al.:** Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis* 2018, 77, 228-233.
19. **Menter A., Tying S.K., Gordon K., Kimball A.B., Leonardi C.L., Langley R.G., et al.:** Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: a randomized controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol* 2007, 58, 106-115.
20. **Gordon K.B., Blauvelt A., Papp K.A., Langley R.G., Luger T., Ohtsuki M., et al.:** Phase 3 trials of ixekizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2016, 375, 345-356.
21. **Lebwohl M., Strober B., Menter A., Gordon K., Weglowska J., Puig L., et al.:** Phase 3 studies comparing brodalumab with ustekinumab in psoriasis. *N Engl J Med* 2015, 373, 1318-1328.
22. **McInnes I.B., Mease P.J., Kirkham B., Kavanaugh A., Ritchlin C.T., Rahman P., et al.:** Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015, 386, 1137-1146.
23. **Papp K.A., Blauvelt A., Bukhalo M., Gooderham M., Krueger J.G., Lacour J.P., et al.:** Risankizumab versus ustekinumab for moderate-to-severe plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2017, 376, 1551-1560.
24. **Reich K., Armstrong A.W., Langley R.G., Flavin S., Randazzo B., Li S., et al.:** Guselkumab versus secukinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis (ECLIPSE): results from a phase 3, randomized controlled trial. *Lancet* 2019, 394, 831-839.
25. **Reich K., Papp K.A., Blauvelt A., Tying S.K., Sinclair R., Thaçi D., et al.:** Tildrakizumab versus placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): results from two randomised controlled, phase 3 trials. *Lancet* 2017, 390, 276-288.

26. Singh J.A., Guyatt G., Ogdie A., Gladman D.D., Deal C., Deodhar A., et al.: 2018 American College of Rheumatology/ National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2019, 71, 2-29.
27. Wine-Lee L., Keller S.C., Wilck M.B., Gluckman S.J., Van Voorhees A.S.: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: vaccination in adult patients on systemic therapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2013, 69, 1003-1013.

Received: 19.01.2020

Accepted: 15.03.2020

Otrzymano: 19.01.2020 r.

Zaakceptowano: 15.03.2020 r.

How to cite this article

Reich A., Adamski Z., Chodorowska G., Kaszuba A., Krasowska D., Lesiak A., Maj J., Narbutt J., Osmola-Mańkowska A.J., Owczarczyk-Saczonek A., Owczarek W., Placek W.J., Rudnicka L., Szepietowski J.: Psoriasis. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. Part 2. *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2020, 107, 110-137. DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2020.95259>.