

Leczenie łuszczycy u pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C według Medical Board National Psoriasis Foundation

Amylynn J. Frankel, MD,^a Abby S. Van Voorhees, MD,^b Sylvia Hsu, MD,^c Neil J. Korman, MD, PhD^d
Mark G. Lebwohl, MD,^e Bruce F. Bebo, Jr, PhD,^f Alice B. Gottlieb, MD, PhD^a

National Psoriasis Foundation Boston, Massachusetts; Philadelphia, Pennsylvania; Houston, Texas; Cleveland, Ohio; New York, New York i Portland, Oregon

^aDepartment of Dermatology, Tufts Medical Center, Boston,

^bDepartment of Dermatology, University of Pennsylvania,

^cDepartment of Dermatology, Baylor College of Medicine, Houston;

^dDepartment of Dermatology and the Murdough Family Center for Psoriasis, Case Western Reserve University/University Hospital of Cleveland;

^eDepartment of Dermatology, Mount Sinai School of Medicine, New York University; National Psoriasis Foundation, Portland.

Źródła finansowania: nie podano

Adres do korespondencji:
Alice B. Gottlieb, MD, PhD,
Department of Dermatology, Tufts Medical Center,
800 Washington St,
Tufts-NEMC#114,
Boston, MA 02111,
e-mail: AGottlieb@tuftsmedicalcenter.org.

J Am Acad Dermatol 2009;61(6):1044-1055

Dermatologia po Dyplomie 2011;2(1):8-20

WPROWADZENIE

Leczenie łuszczycy u chorych ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) jest swoistym wyzwaniem. Łuszczycą jest nie tylko zaostrzana przez interferon, który jest standardowym leczeniem zakażenia HCV, wiele innych metod leczenia stosowanych w łuszczycy potencjalnie może działać hepatotoksycznie lub immunosupresyjnie albo na oba te sposoby jednocześnie, co jest przeciwwskazane w przewlekłych zakażeniach, takich jak HCV.

CEL

Celem było ustalenie konsensusu dotyczącego leczenia łuszczycy u chorych ze współistniejącym zakażeniem HCV.

METODY

Dokonano przeglądu piśmiennictwa dotyczącego powszechnych metod leczenia łuszczycy i ich hepatotoksyczności.

OGRANICZENIA

Dostępne są wyniki kilku badań opartych na dowodach naukowych dotyczących ogólnego leczenia łuszczycy u chorych cierpiących wcześniej na chorobę wątroby.

PODSUMOWANIE

Nie przeprowadzono dużych badań klinicznych z podwójnie ślepą próbą dotyczących leczenia łuszczycy u pacjentów z HCV, potrzebne są zatem dalsze badania.

SŁOWA KLUCZOWE

wirusowe zapalenie wątroby typu C, fototerapia, łuszczycą, leczenie ogólne, leczenie miejscowe

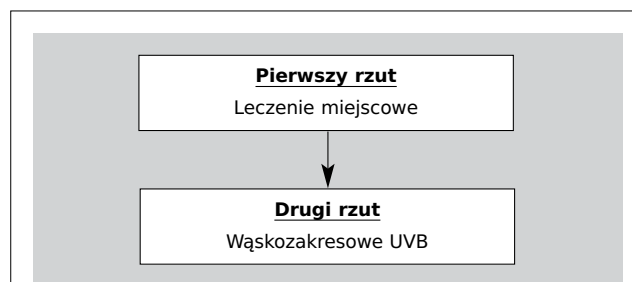
W Stanach Zjednoczonych zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C jest najczęstszą krwiopochodną chorobą zakaźną. Uważa się, że zakażonych jest około 4 milionów osób w Stanach Zjednoczonych i 200 milionów na całym świecie.¹ Szacuje się, że wskaźnik przetrwałego zakażenia po ostrej infekcji wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) sięga 70%.² Przewlekłe zakażenie HCV może prowadzić do marskości, schyłkowej choroby wątroby i raka wątrobowokomórkowego. Obecne leczenie przewlekłego zakażenia HCV obejmuje stosowanie interferonu alfa w monoterapii lub skojarzonego z rybawiryną. Wskaźniki odpowiedzi na to leczenie, określane jako utrzymująca się eradykacja wirusa, wahają się od 35 do 45% i wiążą się z ciężkimi działaniami niepożądanymi.³ Jednym z możliwych działań niepożądanych leczenia zakażenia

HCV jest zaostrzenie przebiegu łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) u zakażonych HCV chorych na łuszczycę.^{4,5}

Leczenie chorych z łuszczycą i zakażeniem HCV jest złożone, ponieważ łuszczycą może być wywoływana lub pogarszana przez interferon alfa, który jest lekiem standardowo wykorzystywanym w terapii zakażenia HCV. Ponadto, większość terapii systemowych łuszczycy może być ryzykowna u chorych z wirusowym zapaleniem wątroby typu C. Sugeruje się, aby dermatolodzy leczą tych chorych we współpracy z hepatologami i monitorowali wiremiię w czasie leczenia. W przypadku zmian ograniczonych terapią pierwszego rzutu jest leczenie miejscowe lub skojarzenie leczenia miejscowego z fototerapią promieniowaniem ultrafioletowym (UV). Leczenie ogólne, dopuszczone przez Food and Drug Administration (FDA) w leczeniu łuszczycy, takie jak leki anty TNF, metotreksat, psoraleny z UVA (PUVA) i cyklosporyna były badane u chorych na łuszczycę bez współwystępujących chorób.⁶⁻⁹ U tych pacjentów stosowanie metotreksatu wiązało się z uszkodzeniem wątroby i polekowym zapaleniem wątroby. Doustny psoralen, chociaż jest metabolizowany w wątrobie, nie ma bezpośredniego działania hepatotoksycznego.¹⁰⁻¹⁴ W przypadku zakażenia HCV miejscowe stosowanie psoralenu może być bezpieczniejsze w porównaniu z jego podawaniem ogólnym. Leczenie metotreksatem zwiększa częstość występowania hepatotoksyczności, gdy obecne są inne czynniki ryzyka choroby wątroby i jest przeciwwskazane u chorych z rozpoznaniem zakażeniem HCV.^{6,14}

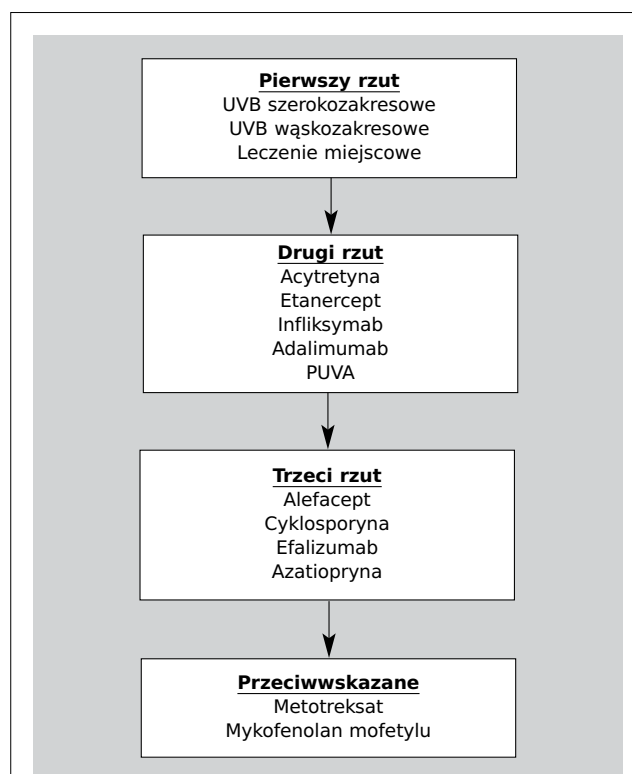
Metodologia

Dokonano przeglądu piśmiennictwa w celu wyodrębnienia leczonych różnymi metodami chorych z zakażeniem HCV z współistniejącą łuszczycą lub bez niej. Artykuły były wyszukiwane w bazie PubMed z użyciem słów kluczowych „psoriasis management” (leczenie łuszczycy), „psoriasis and hepatitis C” (łuszczycy i wirusowe zapalenie wątroby typu C), „etanercept and hepatitis C” (etanercept i wirusowe zapalenie wątroby typu C), „tumor necrosis factor inhibitors and hepatitis C” (inhibitor czynnika martwicy nowotworu i wirusowe zapalenie wątroby typu C), „cyclosporine and hepatitis C” (cyklosporyna i wirusowe zapalenie wątroby typu C), „acitretin and liver” (acytretyna i wątroba), „phototherapy and hepatotoxicity” (fototerapia i hepatotoksyczność), „PUVA and liver” (PUVA i wątroba), „phototherapy and hepatitis C” (fototerapia i wirusowe zapalenie wątroby typu C) i „PUVA and liver biopsies” (PUVA i biopsje wątroby). Dowody naukowe zostały ocenione według poziomów opracowanych przez Shekellego i wsp.¹⁵ Dowody poziomu IA to dane pochodzące z metaanalizy randomizowanych badań kontrolowanych; poziomu IB to dowody po-



Rycina 1. Algorytm leczenia ograniczonych zmian łuszczycowych.

UV – promieniowanie ultrafioletowe.



Rycina 2. Algorytm leczenia umiarkowanych do ciężkich zmian łuszczycowych.

PUVA – psoralen z ultrafioletem, UV – promieniowanie ultrafioletowe.

chodzące z co najmniej jednego randomizowanego badania kontrolowanego, dowody poziomu IIA pochodzą z co najmniej jednego nierandomizowanego badania kontrolowanego, dowody poziomu IIB pochodzą z co najmniej jednego quasi-eksperymentalnego badania innego typu, poziom III przyznawany jest danym z opisowych badań nieeksperymentalnych, takich jak badania porównawcze, badania korelacji i badania porównawcze przypadków, poziom IV dowodów to doniesienia rad eksperckich lub

**Tabela 1. Witamina D₃****Ashcroft i wsp.⁵⁵**

Systematyczny przegląd 37 randomizowanych badań kontrolowanych z udziałem 6038 chorych na łuszczycę plackowatą:

- W przypadku przewlekłej łuszczycy plackowatej o nasileniu łagodnym do umiarkowanego kalcyptriol jest skuteczniejszy niż kalcytriol, takalcytol, preparaty dziegiowe i aplikowany w terapii minutowej ditranol
- Skuteczność kalcypotriolu jest zbliżona do skuteczności kortykosteroidów o silnym działaniu, ale powoduje większe drażnienie skóry

Tabela 2. Inhibitory kalcyneuryny**Zonneveld i wsp.⁵⁶**

- Randomizowane badanie kontrolowane przeprowadzone u 70 pacjentów losowo przydzielonych do stosowania na jedną blaszkę łuszczycową kalcypotriolu, takrolimusu lub placebo
- Maść z kalcypotriolem stosowana dwa razy dziennie przynosi lepsze rezultaty niż maść zawierająca takrolimus lub placebo stosowana raz dziennie

Lebwohl i wsp.⁵⁷

- Wieloośrodkowe badanie randomizowane z podwójnie ślełą próbą kontrolowane podłożem do maści, przeprowadzone u 167 pacjentów ocenianych co 8 tygodni
- Maść zawierająca takrolimus jest skuteczną terapią zmian łuszczycowych zlokalizowanych na twarzy lub okolicach wyprzeniowych

Gribetz i wsp.⁵⁸

- Randomizowane badanie z podwójnie ślełą próbą kontrolowane podłożem do maści, przeprowadzone u 57 chorych na łuszczycę odwróconą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego
- 1% krem z pimekrolimusem jest skutecznym leczeniem łuszczycy odwróconej, o szybkim początku działania, bezpiecznym i dobrze tolerowanym

Tabela 3. Promieniowanie UVB**Dawe i wsp.²¹, 2002**

- Zmiany w 17 blaszkach łuszczycowych zakrytych w czasie leczenia UVB porównywano do blaszek w nieleczonej grupie kontrolnej
- Działanie fototerapii UVB w łuszczycy jest miejscowe

Cameron i wsp.⁵⁹

- Randomizowane badanie porównawcze ze ślełą próbą (badacze) z udziałem chorych na przewlekłą łuszczycę plackowatą
- Fototerapia wąskozakresowym UVB: dwa lub trzy razy w tygodniu

Tabela 4. Dowody przemawiające za stosowaniem psoralenu w połączeniu z promieniowaniem UVA**Nyfors i wsp.²⁴ 1986, poziom dowodów IIB**

- Badanie ze ślełą próbą i przegląd piśmiennictwa dotyczący hepatotoksyczności PUVA
- 12 chorych na łuszczycę, próbki biopsji wątroby pobrane wyjściowo i rok po PUVA
- Średnia dawka leku wynosiła 3204 mg, podawano go średnio 79 razy
- Całkowite ustąpienie objawów łuszczycy zaobserwowano u 71% badanych
- Przed i po leczeniu w badaniu metodą mikroskopii świetlnej nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w biopsjach wątroby
- W przeglądzie piśmiennictwa stwierdzono małą hepatotoksyczność leczenia PUVA lub nie stwierdzono jej w ogóle (Parrish i wsp.,⁶⁰ Wolff i wsp.,⁶¹ Weismann i wsp.,⁶² Melski i wsp.,⁶³ Zachariae i wsp.²⁵)

Zachariae i wsp.²⁵ 1979, poziom dowodów IIB

- 30 chorych na łuszczycę, biopsja wątroby wyjściowo i po rocznym leczeniu, badania czynności wątroby co 1-3 miesiące
- Średnia dawka metoksalenu po roku wynosiła 2480 mg
- Po roku od leczenia PUVA nie stwierdzono nieprawidłowości w badaniach oceniających czynność wątroby i jej budowę histologiczną

PUVA – psoralen z UVA.

opinie bądź doświadczenia kliniczne uznanych autorytetów lub oba jednocześnie (ryc. 1 i 2).

Dowody

1. Preparaty miejscowe są zwykle dobrze tolerowane przez chorych na łuszczycę z współistniejącym zakażeniem HCV i nie powodują ciężkich działań niepożądanych. W piśmiennictwie nie ma wyników konkretnych badań nad lekami miejscowymi stosowanymi u osób z zakażeniem HCV i łuszczycą. Załączono piśmiennictwo dotyczące stosowania leków miejscowych w łuszczycy, ale nie przedstawiono informacji na temat poziomu dowodów (tab. 1 i 2).

2. Fototerapia UVB działa w przewlekłej łuszczycy plackowatej przez działanie miejscowe na skórę i dlatego jest zalecana w leczeniu pacjentów z łuszczycą i współistniejącym zakażeniem HCV. W piśmiennictwie nie ma konkretnych badań dotyczących stosowania fototerapii u pacjentów z zakażeniem HCV i łuszczycą, dlatego brak poziomów dowodów (tab. 3).

3. Fotochemoterapia PUVA wydaje się cechować minimalną hepatotoksycznością, przy stosowaniu w dopuszczalnych dawkach przez rok i dlatego można roz-

**Tabela 5. Dowody przemawiające przeciwko stosowaniu psoralenu w połączeniu z UVA****Pariser i Wyles,¹⁰ 1980, poziom dowodów IIB**

- Opis przypadku 59-letniej kobiety z długoletnią łuszczycą i uszkodzeniem wątroby wywołanym metotreksatem, u której doszło do rozwoju toksycznego zapalenia wątroby po PUVA

PUVA – psoralen z UVA.

Tabela 6. Dowody przemawiające za stosowaniem acytretyny**Roeningk i wsp.,³² 1999, poziom dowodów IIA**

- Wieloośrodkowe dwuletnie badanie otwarte u pacjentów z łuszczycą
- Biopsje wątroby wykonywano przed ukończeniem badania i po jego zakończeniu; u 59% badanych nie wykazano żadnych zmian, u 24% stwierdzono poprawę, a u 17% niewielkie pogorszenie
- Nie stwierdzono związku między nieprawidłowościami w badaniach czynności wątroby a łączną dawką acytretyny i zmianami w biopsji wątroby

Tabela 7. Dowody przemawiające przeciwko stosowaniu acytretyny**Katz i wsp.,³¹ 1999, poziom dowodów IIB**

- Przegląd działań niepożądanych acytretyny

Vahlquist,³⁰ 1992, poziom dowodów IIB

- Przegląd długoterminowego bezpieczeństwa stosowania retinoidów

Soriatane (ulotka leku). Nutley, NY: Roche Laboratoires; 1997.⁸

ważyc jej stosowanie w przypadku współwystępowania łuszczycy z zakażeniem HCV (tab. 4 i 5).

4. Acytretynę należy ostrożnie stosować u pacjentów z istniejącą wcześniej chorobą wątroby lub u chorych ze zwiększonym ryzykiem hepatotoksyczności, takich jak osoby z HCV, ze względu na zwiększone ryzyko uszkodzenia wątroby. Z drugiej strony, w badaniach wykazano, że leczenie acytretyną nie wiązało się z hepatotoksycznością u chorych na łuszczycę, co jednak nie zostało potwierdzone badaniem biopsyjnym. W piśmiennictwie nie ma konkretnych badań dotyczących stosowania acytretyny u chorych z HCV i łuszczycą (tab. 6 i 7).
5. W badaniach z udziałem mniejszych grup wykazano, że przewlekłe zakażenie HCV nie jest przeciwwskazaniem do stosowania inhibitorów TNF α . Najsilniejsze

Tabela 8. Dowody przemawiające za stosowaniem etanerceptu**Magliocco i wsp.,¹ 2004, poziom dowodów III**

- Badanie otwarte, trzech chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów i HCV
- U żadnego chorego nie stwierdzono pogorszenia czynności wątroby lub zwiększenia stężenia RNA HCV w badaniu PCR
- Wiremia u jednego z trzech badanych uległa zmniejszeniu

Zein, 2005,³ poziom dowodów IB

- Badanie kontrolowane placebo z podwójnie ślepą próbą przeprowadzone u 50 pacjentów z HCV
- Interferon α z rybawiryną +/- etanercept przez 24 tygodnie
- Większa częstość odpowiedzi wirusologicznej i biochemicznej w 48 i 72 tygodniu w grupie leczonej etanerceptem w porównaniu z placebo
- Bez ciężkich działań toksycznych
- Mniej działań niepożądanych (sercowo-naczyniowych, skórnych, żołądkowo-jelitowych, neurologicznych)

Khanna i wsp.,⁴⁴ 2003, poziom dowodów IIB

- Przegląd dotyczący etanerceptu i pięciu przeprowadzonych do tej pory badań klinicznych
- Etanercept jako opcja lecznicza u pacjentów z HCV i łuszczycą
- Etanercept może być korzystny w przypadku zakażenia HCV, kiedy jest stosowany w połączeniu ze standardowym leczeniem zakażenia HCV

Cecchi i Bartoli,³³ 2006, poziom dowodów III

- Badanie otwarte, jeden pacjent
- 45-letni pacjent z łuszczycą plackowatą i HCV leczony przez 12 miesięcy etanerceptem
- Po 3 miesiącach leczenia wskaźnik PASI zmniejszył się z 20 do 6
- Nie stwierdzono działań niepożądanych
- Nie stwierdzono pogorszenia w badaniach czynności wątroby lub zwiększenia wiremii

Rokhsar i wsp.,³⁴ 2006, poziom dowodów III

- Badanie otwarte, jeden pacjent z łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów i HCV
- PASI > 30% i okaleczające zapalenie stawów rąk
- Po 5 i 12 miesiącach terapii etanerceptem stężenie wirusa HCV nie zmieniło się
- W czasie obserwacji u chorego nie wystąpiły istotne zmiany skórne
- Działania niepożądane – łagodna do umiarkowanej reakcja w miejscu wstrzyknięcia

De Simone i wsp.,³⁵ 2006, poziom dowodów III

- Badanie otwarte, dwóch pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów i HCV
- Bez zmian w czynności wątroby w czasie 12-miesięcznego leczenia
- Wiremia zmniejszyła się nieznacznie w 9 i 12 miesiącu leczenia



Tabela 8. Dowody przemawiające za stosowaniem etanerceptu (cd.)

Niewold i Gibofsky,³⁷ 2006, poziom dowodów III

- Badanie otwarte, jeden pacjent
- 45-letni pacjent z reumatoidalnym zapaleniem stawów i HCV leczony etanerceptem
- Po roku RNA HCV nie było wykrywalne, a wyniki badań czynności wątroby były w normie
- U chorego nie wystąpiły typowe działania niepożądane interferonu α , np. męczliwość czy bóle mięśniowe

Marotte i wsp.,³⁶ 2007, poziom dowodów IIB

- 9 pacjentów z objawami reumatologicznymi związanymi z HCV leczonych etanerceptem w dawce 25 mg dwa razy w tygodniu przez trzy miesiące
- Obserwowano stężenie RNA HCV, krioglobulinemię i aktywność transaminaz
- W trzecim miesiącu badania u żadnego z pacjentów nie stwierdzono cech zapalenia wątroby na podstawie stężenia transaminaz, nie zaobserwowano istotnego zwiększenia wiremii

Helliwell i Taylor,⁴⁵ 2008, poziom dowodów IIB

- Badanie CASPAR zebrało dane pochodzące od 588 chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów i 536 osób z grupy kontrolnej
- Zebrano dane dotyczące leczenia modyfikującego przebieg choroby stosowanego w czasie całej choroby wraz z wynikami i działaniami niepożądanymi
- Nie odnotowano przypadku odstawienia leków anty TNF z powodu hepatotoksyczności

Roux i wsp.,⁴⁰ 2006, poziom dowodów IIB

- Dokumentacja 480 chorych na reumatoidalne zapalenie stawów i spondyloartropatię analizowano pod kątem długości trwania choroby, leczenia, statusu serologicznego i danych biologicznych
- Sześć istotnych przypadków (dwa z reumatoidalnym zapaleniem stawów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B; jeden przypadek spondyloartropatii z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B; trzy przypadki reumatoidalnego zapalenia stawów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C) było leczonych etanerceptem lub infliksymabem
- U żadnego pacjenta nie stwierdzono zmian aktywności aminotransferaz w surowicy lub wiremii

CASPAR – kryteria klasyfikacji łuszczycowego zapalenia stawów, HCV – wirus zapalenia wątroby typu C, PASI – Psoriasis Area and Severity, PCR – reakcja łańcuchowa polimerazy, TNF – czynnik martwicy nowotworu.

dowody dotyczą etanerceptu w porównaniu z pojedynczymi dowodami dostępnymi dla adalimumabu i infliksymabu. Wyniki dalszych badań z udziałem większych grup chorych są obiecujące. W kilku małych badaniach wykazano korzystne działanie inhibi-

Tabela 9. Dowody przemawiające przeciwko stosowaniu etanerceptu

Orion i wsp.,¹⁴ 2005, poziom dowodów III

- Przegląd ciężkich działań niepożądanych ogólnego leczenia dermatologicznego

Tabela 10. Etanercept i infliksymab

Peterson i wsp.,³⁹ 2003, poziom dowodów IIA

- Badanie retrospektywne 16 pacjentów zakażonych HCV z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych etanerceptem lub infliksymabem
- Włączono ośmiu dodatkowych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów i zakażeniem HCV do 3-miesięcznego badania prospektywnego z etanerceptem
- Stężenie albuminy, fosfatazy zasadowej, AST, ALT i HCV w surowicy było sprawdzane na początku badania i po 1-34 miesiącu od włączenia leczenia
- Nie stwierdzono istotnych zmian w badaniach czynności wątroby i wiremii HCV w porównaniu z badaniami początkowymi

- torów TNF w połączeniu z leczeniem interferonem i rybawiryną (tab. 8-14).
6. Alefacept cechuje się selektywnym mechanizmem działania, który swoiście oddziałuje na limfocyty T pamięci, co może wpływać na jego bezpieczeństwo i tolerancję u pacjentów z HCV. Dostępne są niezwykle ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa jego stosowania u chorych z HCV. W jednym doniesieniu autorstwa Thaci i wsp.¹⁶ u dwóch pacjentów skutecznie leczono łuszczycę alefaceptem bez zmian w badaniu czynności wątroby lub nasilenie objawów jej choroby (tab. 15).
 7. Zgodnie ze współczesnym piśmiennictwem dotyczącym standardów leczenia cyklosporyna jest obecnie względnie przeciwwskazana u chorych na wirusowe zapalenie wątroby typu B i C ze względu na jej działanie immunosupresyjne. Cyklosporyna może jednak działać przeciwwirusowo na HCV i dlatego zachowując ostrożność można rozważyć jej wykorzystanie w terapii łuszczycy u chorych zakażonych HCV (tab. 17 i 18).^{17,18}
 8. Nie ma danych przemawiających za stosowaniem efaalizumabu u chorych z łuszczycą i HCV, dlatego należy w tym przypadku zachować ostrożność (tab. 18).
 9. Dane dotyczące stosowania azatiopryny u pacjentów z łuszczycą i HCV pochodzą z opisów przypadków i bardzo ograniczone. W jednym z badań nad wirusem bydłowej biegunki, należącym do tej samej rodziny co HCV, stosowanie azatiopryny spowodowało w dwóch przypadkach długotrwałe zmniejszenie wiremii (tab. 19).

**Tabela 11. Dowody przemawiające za stosowaniem infliksymabu****Oniankitan i wsp.,⁴¹ 2004, poziom dowodów III**

- Badanie otwarte przeprowadzone z udziałem dwóch pacjentów z chorobami reumatycznymi i przewlekłym zapaleniem wątroby typu B lub C
- Nie stwierdzono pogorszenia wyników badań czynnościowych wątroby lub statusu wirusologicznego RNA HCV

Abdelmalek i wsp.,⁴² 2007, poziom dowodów III

- 54-letni pacjent z chorobą Crohna i zakażeniem HCV leczony infliksymabem i lekami przeciwwirusowymi przez 48 tygodni
- Bez nieprawidłowego wzrostu badań czynności wątroby i wirerii HCV

Roux i wsp.,⁴⁰ 2006, poziom dowodów IIB

- Dokumentacja 480 chorych na reumatoidalne zapalenie stawów i spondyloartropatię analizowano pod kątem długości trwania choroby, leczenia, statusu serologicznego i danych biologicznych
- Sześć istotnych przypadków (dwa z reumatoidalnym zapaleniem stawów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B; jeden przypadek spondyloartropatii z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B; trzy przypadki reumatoidalnego zapalenia stawów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C) było leczonych etanerceptem lub infliksymabem
- U żadnego pacjenta nie stwierdzono zmian aktywności aminotransferaz w surowicy lub wirerii

Aslanidis i wsp.,⁴³ 2007, poziom dowodów III

- Opis dwóch pacjentów z zakażeniem HCV, jeden z łuszczycowym zapaleniem stawów i jeden z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, leczonych przez długi czas infliksymabem z powodu choroby reumatycznej bez cech reaktywacji lub pobudzenia zakażenia HCV lub upośledzenia czynności wątroby

HCV – wirus zapalenia wątroby typu C.

Tabela 12. Dowody przemawiające przeciwko stosowaniu infliksymabu**Orion i wsp.,¹⁴ 2005, poziom dowodów IIB**

- Przegląd ciężkich działań niepożądanych ogólnego leczenia dermatologicznego

Tabela 13. Dowody przemawiające za stosowaniem adalimumabu**Aslanidis i wsp.,⁴³ 2007, poziom dowodów III**

- Opis dwóch pacjentów z zakażeniem HCV, jeden z łuszczycowym zapaleniem stawów i jeden z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, leczonych przez długi czas infliksymabem z powodu choroby reumatycznej bez cech reaktywacji lub pobudzenia zakażenia HCV lub upośledzenia czynności wątroby

HCV – wirus zapalenia wątroby typu C, TNF – czynnik martwicy nowotworu.

Tabela 14. Dowody przemawiające przeciwko stosowaniu adalimumabu**Vigna-Perez i wsp.,⁴⁶ 2005, poziom dowodów IIB**

- Adalimumab był podawany ośmiu chorym z reumatoidalnym zapaleniem stawów w dawce 40 mg tygodniowo przez 26 tygodni, oceniano czynność limfocytów T w warunkach *in vitro* i *in vivo* w kierunku *Mycobacterium tuberculosis*
- Stwierdzono, że adalimumab wpływa na liczbę i czynność limfocytów T regulatorowych oraz na apoptozę komórek układu immunologicznego, ale działania te są przejściowe
- Hamowanie przez adalimumab reaktywności w kierunku *Mycobacterium tuberculosis* może być związane ze zwiększonym ryzykiem reaktywacji gruźlicy

Tabela 15. Dowody przemawiające za stosowaniem alefaceptu**Thaci i wsp.,¹⁶ 2005, poziom dowodów III**

- Badanie otwarte, dwóch pacjentów z łuszczycą i zakażeniem HCV
- Alefacept w dawce 15 mg domięśniowo przez 12 tygodni, obserwacja przez kolejne 12 tygodni
- Przejściowy spadek limfocytów T CD4⁺ i CD8⁺
- W czasie obserwacji wiremia zmniejszyła się lub pozostała bez zmian
- Podczas podawania leku i w czasie obserwacji aktywność enzymów wątrobowych była stabilna
- Żaden pacjent nie zgłaszał działań niepożądanych

HCV – wirus zapalenia wątroby typu C.

10. Mykofenolam mofetylu (MMF) był stosowany w łuszczycy poza wskazaniami rzadko i przez krótki czas. W małych badaniach okazał się zbyt silnym lekiem immunosupresyjnym i wiązał się z istotnym wzrostem wirerii HCV (tab. 20 i 21).

11. Ciężkość choroby wątroby musi być brana pod uwagę przy wyborze leczenia ogólnego w przypadku łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów HCV dodatnich.

Omówienie

LECZENIE MIEJSCOWE

W przypadku zmian ograniczonych leczeniem miejscowym pierwszego rzutu są kortykosteroidy, pochodne witaminy D₃, preparaty keratolityczne, pochodne dziegldzi oraz inhibitory kalcyneuryny. Miejscowe stosowanie kortykosteroidów jest od dziesięcioleci terapią pierwszego rzutu dermatoz zapalnych. Leczenie miejscowe z wyko-



Tabela 16. Dowody przemawiające za stosowaniem cyklosporyny

Imafuku i wsp.,¹⁸ 2007, poziom dowodów III

- Badanie otwarte, jeden chory z łuszczycą i zakażeniem HCV
- Chory leczony wstrzyknięciami glicyryzyny z powodu zakażenia HCV, początkowo otrzymywał 150 mg cyklosporyny dziennie
- Zmniejszenie wskaźnika PASI z 29 do 7 po 6 tygodniach leczenia
- Bez wzrostu ALT, białka rdzeniowego HCV lub RNA HCV po 56 tygodniach leczenia

Oton i wsp.,⁴⁸ 2006, poziom dowodów IIB

- 66 pacjentów z nawrotowym zakażeniem HCV po przeszczepieniu wątroby otrzymywało cyklosporynę lub takrolimus
- Nie stwierdzono różnic w zakresie zawartości wirusa lub włóknienia u pacjentów leczonym takrolimusem i cyklosporyną
- Cyklosporyna hamuje replikację HCV w warunkach *in vitro*

Bellisai i wsp.,¹⁷ 2007, poziom dowodów III

- Badanie otwarte przeprowadzone z udziałem dwóch pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów i zakażeniem wirusem HCV leczonych cyklosporyną A i lekami anty TNF
- Po roku leczenia badania czynności wątroby i RNA HCV pozostały niezmiennione
- Nie odnotowano żadnych działań niepożądanych leków
- Cyklosporyna hamuje replikację HCV w warunkach *in vivo* i *in vitro*

Kamar i wsp.,⁴⁹ 2006, poziom dowodów III

- Przegląd dotyczący pobieranych co 3-4 lata biopłatów wątroby pochodzących od 55 pacjentów zakażonych wirusem HCV otrzymujących standardowe leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu nerki
- Tylko u 3 pacjentów doszło do rozwoju marskości wątroby w czasie obserwacji i to włóknienie nie zmieniało się w czasie obserwacji (między pierwszą i ostatnią biopsją wątroby)
- Stosowanie cyklosporyny u pacjentów z zakażeniem HCV nie wywiera szkodliwego wpływu widocznego w badaniu histologicznym wątroby
- Cyklosporyna może korzystnie wpływać na naturalny przebieg zakażenia HCV

ALT – aminotransferaza alaninowa, HCV – wirus zapalenia wątroby typu C, PASI – Psoriasis Activity and Severity Index, TNF – czynnik martwicy nowotworu.

rzystaniem różnych preparatów miejscowych jest zalecane w łagodnych i ograniczonych postaciach choroby w skojarzeniu lub bez fototerapii (UVB).¹⁹ Ponieważ łuszczycą jest chorobą przewlekłą, mogą pojawić się działania niepożądane związane z długotrwałym stosowaniem kortykosteroidów, dlatego należy rozważyć inne metody jako alternatywę lub część leczenia skojarzone-

Tabela 17. Dowody przemawiające za stosowaniem cyklosporyny

Martin i wsp.,⁶⁴ poziom dowodów IIB

- Prospektywne badanie randomizowane z udziałem 79 chorych leczonych takrolimusem lub cyklosporyną w ramach podstawowej terapii immunosupresyjnej po przeszczepieniu
- Patolodzy w warunkach ślepej próby oceniali kolejne biopaty wątroby
- U pacjentów leczonych cyklosporyną wzrost średniego stężenia RNA HCV w surowicy był istotnie większy
- Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w rozpoznanym histologicznie nawrocie zakażenia HCV lub czasie przeżycia

Durak i wsp.,⁶⁵ Badanie na zwierzętach

- 20 królikom podawano cyklosporynę przez 10 dni z suplementacją witaminami lub bez niej w celu zbadania związku między zdolnością antyoksydacyjną wątroby a leczeniem cyklosporyną
- Badano pobrane wątroby, zdolność antyoksydacyjna wątroby była mniejsza w grupie leczonej cyklosporyną w porównaniu z grupą kontrolną i grupą zwierząt przyjmujących witaminy
- Zdolność antyoksydacyjna może mieć znaczenie w rozwoju hepatotoksyczności wywołanej cyklosporyną

HCV – wirus zapalenia wątroby typu C.

Tabela 18. Dowody przemawiające przeciwko stosowaniu efilizumabu

Raptiva (informacja o leku) South San Francisco, CA: Genentech Inc; 2005.⁵⁰

go, włączając pochodne witaminy D₃, inhibitory kalcyneuryny i preparaty dziegciu.²⁰ Wchłanianie wyżej wymienionych substancji jest minimalne i nie powoduje istotnych działań niepożądanych u pacjentów z HCV.

PROMIENIOWANIE UVB

W przypadku bardziej nasilonej choroby i braku skuteczności leczenia miejscowego konieczne jest dodanie innych metod, takich jak fototerapia. Leczenie UVB (szeroko- i wąskozakresowe) jest często łączone z opisanym powyżej leczeniem miejscowym w celu zwiększenia skuteczności. W badaniach klinicznych stwierdzono, że ogólne leczenie UVB nie wpływa na zakażenie HCV, ale potencjalne działanie długoterminowe nie zostało dotąd ustalone.²¹⁻²³

PSORALENY Z UVA

Inna metoda światłolecznictwa, polegająca na ekspozycji na UVA i stosowaniu fotouwrażliwiającego psoralenu, powoduje dłuższe okresy remisji. Nie przeprowadzono badań na ten temat z udziałem chorych z łuszczycą



i HCV leczonych PUVA,^{24,25} chociaż w badaniach biopłatów wątroby u pacjentów leczonych PUVA bez wcześniejszego uszkodzenia wątroby nie wykazano istotnych statystycznie różnic między próbkami pobranymi przed leczeniem i po nim. Chociaż uszkodzenie wątroby nie jest uważane za przeciwwskazanie do PUVA, w kilku doniesieniach wskazywano na uszkodzenie wątroby po tym leczeniu.^{10,12,26,27} We wszystkich przypadkach czynność wątroby wróciła do normy po przerwaniu leczenia PUVA, a nieprawidłowości pojawiły się w czasie kolejnego leczenia. Markina i wsp.¹² wysunęli podejrzenie, że lekkie uszkodzenie komórek wątroby przez PUVA na podłożu przewlekłej choroby wątroby może powodować jej niewydolność i dlatego choroba wątroby może stanowić przeciwwskazanie do leczenia PUVA. Nie przeprowadzono żadnych badań dotyczących chorych z łuszczycą i zakażeniem HCV leczonych PUVA.

ACYTRETyna

Nie przeprowadzono badań dotyczących chorych z łuszczycą i zakażeniem HCV leczonych acytretyną. We wcześniejszych badaniach retinoidy stosowane doustnie powodowały wzrost wartości badań biochemicznych wątroby oraz pojedyncze przypadki powikłań wątrobowych.^{28,30} Nieprawidłowe wartości badań wątrobowych są zwykle odwracalne zarówno po przerwaniu doustnego podawania retinoidów, jak i czasami mimo ich stosowania.^{14,31} W informacji o leku opisano kilka potencjalnie poważnych działań niepożądanych, w tym żółtaczkę, nudności i wymioty, utratę apetytu i ciemne zabarwienie moczu. Roenigk i wsp.³² przeprowadzili badanie, w którym 128 chorych leczono doustną acytretyną w dawce (25-75 mg/24 h) i oceniano co miesiąc, biopsje wątroby były wykonywane przed podaniem acytretyny i dwa lata po rozpoczęciu leczenia. Nie wykazano klinicznie istotnej toksyczności wątrobowej spowodowanej długoterminowym przerywanym leczeniem acytretyną.

INHIBITORY TNF: INFLIKSYMAB, ETANERCEPT I ADALIMUMAB

Wyniki ostatnio przeprowadzonych badań sugerują, że inhibitory TNF mogą być skuteczne jako leki drugiego rzutu w terapii ciężkiej łuszczycy u pacjentów z HCV leczonych interferonem/rybawiryną.³ Najlepiej przebadanym lekiem w przypadku zakażenia HCV jest etanercept. Ostatnio przeprowadzono jedno badanie kontrolowane placebo z podwójnie ślepą próbą i kilka innych mniejszych badań otwartych, w których stwierdzono, że leczenie etanerceptem jest skuteczne, bezpieczne i dobrze tolerowane u chorych z łagodną i ciężką łuszczycą i zakażeniem HCV.^{1,3,33-36} Ponadto w kilku badaniach wykazano, że etanercept nie wywołuje zmian wirerii, wyników badań czynności i biopsji wątroby.^{1,3,34,35,37-40} W kilku opisach przypadków sugerowano, że infliksy-

Tabela 19. Dowody przemawiające za stosowaniem azatiopryny

Stangle i wsp.,⁵¹ 2004, Badanie *in vitro*

- Mierzono replikację wirusa biegunki bydłowej pod wpływem działania kwasu mykofenolowego i azatiopryny
- Porównywano również działanie kwasu mykofenolowego i azatiopryny na RNA HCV
- Azatiopryna cechuje się większą aktywnością przeciwwirusową niż kwas mykofenolowy i może powodować swoiste działanie przeciwwirusowe na HCV

Tabela 20. Dowody przemawiające za stosowaniem mykofenolanu mofetylu

Luan i wsp.,⁵⁴ 2008, poziom dowodów III

- Wpływ leczenia immunosupresyjnego na czas przeżycia osób z zakażeniem HCV po przeszczepieniu nerki

Henry i wsp.,⁶⁶ Badanie *in vitro*

- Kwas mykofenolowy hamuje replikację HCV i działa synergistycznie z cyklosporyną A i interferonem α

Platz i wsp.,⁵² 1998, poziom dowodów III

- Poszukiwanie optymalnej metody leczenia pacjentów z zakażeniem HCV po przeszczepieniu wątroby

Firpi i wsp.,⁶⁷ poziom dowodów IIA

- Krótkie badanie wzrastających dawek oceniające działanie przeciwwirusowe mykofenolanu mofetylu na replikację HCV u 30 pacjentów
- W czasie leczenia stężenie RNA HCV nie zmieniło się istotnie

HCV – wirus zapalenia wątroby typu C.

Tabela 21. Dowody przemawiające przeciwko stosowaniu mykofenolanu mofetylu

Rostaing i wsp.,⁶⁸ poziom dowodów IIA

- 14 pacjentom z długim wywiadem zakażenia HCV z przeszczepioną nerką podawano mykofenolan mofetylu zamiast azatiopryny albo jako dodatek do leczenia podstawowego
- Mierzono stężenie HCV przed rozpoczęciem leczenia mykofenolanem mofetylu i po roku od zmiany na mykofenolan mofetylu lub w czasie ostatniej wizyty kontrolnej
- Leczenie mykofenolanem mofetylu wiązało się z istotnym wzrostem stężenia HCV

ma jest skuteczny i bezpieczny w zalecanych dawkach u osób zdrowych i chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C i nie powoduje zwiększenia wirerii HCV i aktywności enzymów wątrobowych.³⁹⁻⁴³



W jednym opisie przypadku sugerowano, że adalimumab może być bezpieczny i skuteczny u pacjentów z HCV i łuszczycą.

Inhibitory TNF okazały się również skuteczne w skojarzeniu ze standardowym leczeniem zakażenia HCV, zarówno zmniejszając stężenie wirusa w kilku przypadkach i zmniejszając działania niepożądane standardowego leczenia zakażenia HCV.⁴³ Dlatego dostępne obecnie dane sugerują, że inhibitory TNF mogą być skuteczne i bezpieczne u pacjentów z łuszczycą i mogą być stosowane jako leczenie drugiego rzutu we współistniejącym zakażeniu HCV.^{1,3,37,44,45} Ze względu na brak danych dotyczących immunosupresji i preparatów anty TNF konieczne są dalsze badania. U chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów i zakażeniem HCV inhibitory TNF, szczególnie etanercept, mogą stanowić leczenie pierwszego rzutu, podczas gdy metotreksat jest przeciwwskazany.⁴⁶

ALEFACEPT

Lekiem trzeciego rzutu u chorych z łuszczycą i zakażeniem HCV jest alefacept, lek biologiczny hamujący aktywność komórek T i proliferację przez łączenie się z limfocytami T i indukcję apoptozy limfocytów T pamięci. Ze względu na ten selektywny mechanizm działania przypuszcza się, że ten lek będzie cechował się większym bezpieczeństwem i tolerancją w porównaniu z nieswoiście działającymi lekami immunosupresyjnymi, takimi jak cyklosporyna.¹⁶

Ponieważ istnieje tylko kilka opisów przypadków dokumentujących bezpieczeństwo jego stosowania u pacjentów z HCV, to leczenie trzeciego rzutu powinno być rozważane ze szczególną ostrożnością.

CYKLOSPORYNA

Cyklosporyna, jeden z najszerzej zbadanych leków systemowych, jest tradycyjnie przeciwwskazana u pacjentów z przewlekłymi zakażeniami, takimi jak HCV, ze względu na silne działanie immunosupresyjne. W informacji o leku opisano zwiększoną podatność na zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze w czasie stosowania cyklosporyny.⁷ Niezdolność do wywołania skutecznej odpowiedzi immunologicznej jest przynajmniej jednym z czynników sprzyjających infekcji i utrzymywaniu się przewlekłych zakażeń takich jak wirusowe zapalenie wątroby.⁴⁷ Immunosupresja ma bezpośredni wpływ na stężenie RNA HCV, co koreluje z ciężkością uszkodzenia wątroby i jest powodem, z którego cyklosporyna jest ogólnie przeciwwskazana u chorych z przewlekłymi zakażeniami, takimi jak HCV.³⁹ W niedawnych badaniach wykazano, że cyklosporyna zmniejsza replikację wirusa HCV w warunkach *in vitro*, kiedy jest stosowana w leczeniu łuszczycy u chorych ze współistniejącym zakażeniem.⁴⁸ W jednym z takich przypadków wykazano istotne zmniejszenie ciężkości łuszczycy (Psoriasis Area and

Severity Index z 29 do 7), bez wzrostu stężeń parametrów nerkowych, RNA HCV i białka rdzeniowego po 56 tygodniach leczenia cyklosporyną.¹⁸ W innych badaniach wykazano, że leczenie cyklosporyną chorych z zakażeniem HCV nie powoduje zmian histologicznych w wątrobie.^{17,49} Ze względu na działanie immunosupresyjne cyklosporyna powinna być rozważana jako leczenie trzeciego rzutu i powinny być prowadzone dalsze badania w tym zakresie.

EFALIZUMAB

Leczeniem ogólnym trzeciego rzutu w przypadku łuszczycy u chorych z zakażeniem HCV jest efalizumab, immunosupresyjny lek biologiczny, który wiąże się z pojedynczą alfa antygenu LFA-1 i przez następujące po sobie działania hamuje aktywację, adhezję i migrację komórek T do miejsc zapalenia, włączając skórę zmienioną łuszczycowo. Niewiele danych dotyczy bezpieczeństwa efalizumabu u pacjentów z zakażeniem HCV. Lek może, przez swoje działanie immunosupresyjne, zwiększać ryzyko infekcji i reaktywować zakażenia latentne lub przewlekłe. Dlatego powinien być stosowany ze szczególną ostrożnością.⁵⁰

LEKI STOSOWANE POZA WSKAZANIAMI:

AZATIOPRYNA I MMF

Inne leki, takie jak azatiopryna czy mykofenolan mofetylu, były stosowane w leczeniu łuszczycy we wskazaniach pozarejestacyjnych (off-label) od lat. Stosowanie azatiopryny w łuszczycy i zakażeniu HCV jest pojedyncze i bardzo ograniczone. W jednym z badań przeprowadzonym przez Stangle'a i wsp.⁵¹ azatiopryna spowodowała istotne zmniejszanie stężenia wirusa biegunki bydlęcej, który należy do tej samej rodziny co HCV. Kwestie dotyczące bezpieczeństwa mykofenolanu mofetylu u pacjentów z łuszczycą i HCV nie zostały wyjaśnione. W jednym badaniu przeprowadzonym u dwóch chorych wykazywano zwiększoną wiremię, podczas gdy inny opis przypadku nie wykazał ani szkodliwego, ani korzystnego wpływu u chorych z HCV.⁵²⁻⁵⁴

Podsumowanie

Łuszczycą może być wyzwalana lub pogarszana przez interferon alfa, lek z wyboru w zakażeniu HCV lub leczenie skojarzone interferonem alfa z rybawiryną.^{4,5} Patogeneza łuszczycy wywołanej przez interferon stosowany z powodu przewlekłego zakażenia HCV jest niejasna.⁴ Celem leczenia łuszczycy u pacjentów z zakażeniem HCV jest remisja, poprawa jakości życia, minimalizacja działań niepożądanych i uniknięcie uszkodzenia wątroby. Nasilenie choroby wątroby musi być brane pod uwagę przy wyborze leczenia ogólnego u pacjentów HCV dodatnich z łuszczycą lub łuszczycowo-



wym zapaleniem stawów. Leczenie miejscowe i fototerapia UVB są uważane za leczenie pierwszego rzutu w nasilonej łuszczycy i zasadniczo są bezpieczne u pacjentów z współistniejącym zakażeniem wątroby. Ponieważ interferon zastrza przebieg łuszczycy, miejscowa terapia kortykosteroidami i ich odpowiednikami zwykle okazuje się nieskuteczna. Acyretreyna, PUVA i inhibitory TNF są lekami drugiego rzutu, które powinny być w razie potrzeby brane pod uwagę. Zalecane jest oznaczenie wyjściowych i kontrolnych poziomów wirerii oraz badania czynności.

Ostatnie badania wykazały, że stałą cechą łuszczycy i zakażenia HCV jest nadekspresja TNF α .^{4,34} W badaniu porównawczym Zein³ ocenił skuteczność i bezpieczeństwo etanerceptu (25 mg podskórnie dwa razy w tygodniu) jako leku dodanego do interferonu i rybawiryny w badaniu kontrolowanym placebo z podwójnie ślepą próbą. Uczestnicy zostali przydzieleni do grupy przez 24 tygodnie otrzymującej interferon z rybawiryną oraz placebo lub etanercept. Głównym punktem końcowym był brak RNA HCV po 24 tygodniach, co zaobserwowano u 63% badanych leczonych etanerceptem i 32% otrzymujących placebo. Dodatkowo, badani leczeni etanerceptem rzadziej zgłaszali działania niepożądane, w tym powikłania sercowo-naczyniowe, skórne, żołądkowo-jelitowe i neurologiczne, w porównaniu do grupy otrzymującej placebo.

W grudniu 2004 roku FDA ogłosiła, że po 2 tygodniach terapii u trzech pacjentów leczonych infliksymabem wystąpiły ciężkie powikłania wątrobowe. W informacji o leku dołączanej do etanerceptu, adalimumabu, efalizumabu, alefaceptu i innych leków anty TNF umieszczono ostrzeżenia dla pacjentów i lekarzy prowadzących przed zaburzeniami czynności wątroby związanymi ze stosowaniem tych leków u dotychczas zdrowych osób. Biorąc pod uwagę rzadkość toksyczności wątroby i brak zwiększania się stężenia wirusa, etanercept, infliksymab i adalimumab powinny być rozważane jako leki drugiego rzutu u pacjentów z łuszczycą i współistniejącym zakażeniem HCV.

Inne metody leczenia ogólnego, takie jak stosowanie cyklosporyny i alefaceptu, są rozważane jako terapia trzeciego rzutu, ale wykazały się dobrymi wynikami w pojedynczych przypadkach. Mało wiadomo na temat znaczenia efalizumabu u pacjentów z łuszczycą i HCV i z tego powodu powinno się podchodzić do tego problemu z ostrożnością. Azatiopryna i mykofenolan mofetilu, które od lat są wykorzystywane w leczeniu łuszczycy poza wskazaniami rejestracyjnymi, powinny być stosowane z niezwykle ostrożnością, ponieważ zostało przeprowadzonych niewiele dotyczących ich badań. Jednym z istotnych ograniczeń jest brak długoterminowych badań tych metod leczenia w piśmiennictwie. Ze względu na trudność w leczeniu łuszczycy u pacjentów z zakażeniem

HCV i niewystarczającą liczbą dużych badań z podwójnie ślepą próbą dotyczących tych zagadnień, istnieje potrzeba dalszych badań.

Klauzula jawności: Dr Van Voorhees pracowała jako konsultantka/wykładowca/doradca w firmie Amgen, Abbott, Biogen, Centocor, Genentech, Incyte, Warner Chilcott, Connetics, VGX i Xtrac. Była badaczem firm Amgen, Astellas, Genentech, Warner Chilcott, Roche, Bristol Myers Squibb i IDEC. Była członkiem komisji do spraw monitorowania bezpieczeństwa leków firmy Synta. Jest również akcjonariuszem i właścicielem akcji firmy Merck. Dr Hsu jest konsultantką firm Abbott, Amgen, Biogen Idec, Centocor i Genentech. Jest badaczem firm Amgen i Centocor. Dr Korman pracował jako konsultant, badacz i wykładowca dla firm Abbott, Amgen, Astellas, Centocor i Genentech. Dr Lebowohl był konsultantem firmy Abbott, Amgen, Astellas, Centocor, Genentech, UCB Pharma, Stiefel, Triax, Pharmaderm, Medicis, Novartis i Warner Chilcott. Prowadził wykłady dla firm Abbott, Amgen, Astellas, Centocor i Genentech. Dr Bebo pracuje w Medical Board of the National Psoriasis Foundation. Fundacja otrzymuje nieograniczone wsparcie finansowe od firm Abbott, Centocor, Amgen, Wyeth, Genentech, Astellas, Stiefel, Galderma, Warner Chilcott i Photomedix. Prawie wszystkie wynagrodzenia dr. Gottlieba za konsultacje i wykłady są wpływają do Tufts Medical Center. Dr Gottlieb jest członkiem komisji wykładowców firm Amgen Inc i Wyeth Pharmaceuticals. Posiada umowy na konsultację i doradztwo z Amgen Inc, Centocor Inc, Wyeth Pharmaceuticals, Celgene Corp, Bristol Myers Squibb Co, Beiersdorf Inom Warner Chilcott, Abbott, Roche, Sankyo, Medarex, Kemia, Celera, TEVA, Actelion, UCB, Novo Nordisk, Almirall, Immune Control, RxClinical, Dermipor Ltd, Medacorp, DermiPsor, Can-Fite, Incyte, Corgentech, Magen Biosciences, Stiefel i Puretech; Tufts Medical Center otrzymał badawcze/edukacyjne granty od firm Centocor Inc, Amgen Inc, Wyeth Pharmaceuticals, Immune Control, Celgene Corp, Pharmicare, Incyte i Abbott. Dr Frankel nie zgłasza żadnych konfliktów interesów.

Reprinted from J Am Acad Dermatol 2009;61:1044-55 Amylynn J. Frankel, MD, Abby S. Van Voorhees, MD, Sylvia Hsu, MD, Neil J. Korman, MD, PhD, Mark G. Lebowohl, MD, Bruce F. Bebo, Jr, PhD, and Alice B. Gottlieb, MD, PhD, Treatment of psoriasis in patients with hepatitis C: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation with permission from Elsevier. ©2009 by the American Academy of Dermatology, Inc.

Piśmiennictwo

1. Magliocco MA, Gottlieb AB. Etanercept therapy for patients with psoriatic arthritis and concurrent hepatitis C virus infection: report of 3 cases. J Am Acad Dermatol 2004;51:580-4.
2. Calabrese LH, Zein N, Vassilopoulos D. Safety of antitumor necrosis factor (anti-TNF) therapy in patients with chronic viral infections: hepatitis C, hepatitis B, and HIV infection. Ann Rheum Dis 2004;63(Suppl):ii18-24.
3. Zein NN. Etanercept as an adjuvant to interferon and ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus infection: a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Hepatol 2005; 42:315-22.
4. Citro V, Frischi R, Tarantino G. Extensive psoriasis induced by pegylated interferon: a case report. J Med Case Rep 2007;1:86.
5. Taylor C, Burns DA, Wiselka MJ. Extensive psoriasis induced by interferon alfa treatment for chronic hepatitis C. Postgrad Med J 2000;76: 365-7.
6. Methotrexate [package insert]. Bedford, OH: Bedford Laboratories; 2005.
7. Neoral (cyclosporine) [package insert]. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corp; 2002.
8. Soriatane [package insert]. Nutley, NJ: Roche Laboratories; 1997.
9. Enbrel (etanercept) [package insert]. Thousand Oaks, CA: Immunex Corp; 2004.
10. Pariser DM, Wyles RJ. Toxic hepatitis from oral methoxsalen photochemotherapy (PUVA). J Am Acad Dermatol 1980;3:248-50.
11. Clements PJ, Davis J. Cytotoxic drugs: their clinical application to the rheumatic diseases. Semin Arthritis Rheum 1986;15:231-54.
12. Markin RS, Donovan JP, Shaw BW Jr, Zetterman RK. Fulminant hepatic failure after methotrexate and PUVA therapy for psoriasis. J Clin Gastroenterol 1993;17:311-3.
13. Ashton RE, Millward-Sadler GH, White JE. Complications in methotrexate treatment of psoriasis with particular reference to liver fibrosis. J Invest Dermatol 1982;79:229-32.



14. Orion E, Matz H, Wolf R. The life-threatening complications of dermatologic therapies. *Clin Dermatol* 2005;23:182-92.
15. Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: developing guidelines. *BMJ* 1999;318:593-6.
16. Thaci D, Patzold S, Kaufmann R, Boehncke WH. Treatment of psoriasis with alefacept in patients with hepatitis C infection: a report of two cases. *Br J Dermatol* 2005;152:1048-50.
17. Bellisai F, Giannitti C, Donvito A, Galeazzi M. Combination therapy with cyclosporine A and anti-TNF-alpha agents in the treatment of rheumatoid arthritis and concomitant hepatitis C virus infection. *Clin Rheumatol* 2007;26:1127-9.
18. Imafuku S, Tashiro A, Furue M. Ciclosporin treatment of psoriasis in a patient with chronic hepatitis C. *Br J Dermatol* 2007;156:1367-9.
19. Feldman SR, Gelfand JM, Stein Gold L, Jones SD. The role of topical therapy for patients with extensive psoriasis. *Cutis* 2007;79:18-31.
20. Gorgievska Sukarowska B, Lipozencic J. Topical management of psoriasis-corticosteroids and sparing corticosteroid therapy. *Acta Dermatovenerol Croat* 2006;14:188-96.
21. Dawe RS, Cameron H, Yule S, Man I, Ibbotson SH, Ferguson J. UV-B phototherapy clears psoriasis through local effects. *Arch Dermatol* 2002;138:1071-6.
22. Simon JC, Pfiieger D, Schopf E. Recent advances in phototherapy. *Eur J Dermatol* 2000;10:642-5.
23. Jones CD, Guckian M, el-Ghorr AA, Gibbs NK, Norval M. Effects of phototherapy on the production of cytokines by peripheral blood mononuclear cells and on systemic antibody responses in patients with psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1996;12:204-10.
24. Nyfors A, Dahl-Nyfors B, Hopwood D. Liver biopsies from patients with psoriasis related to photochemotherapy (PUVA): findings before and after 1 year of therapy in twelve patients; a blind study and review of literature on hepatotoxicity of PUVA. *J Am Acad Dermatol* 1986;14:43-8.
25. Zachariae H, Kragballe K, Sogaard H. Liver biopsy in PUVA-treated patients. *Acta Derm Venereol* 1979;59:268-70.
26. Bjellerup M, Bruze M, Hansson A, Krook G, Ljunggren B. Liver injury following administration of 8-methoxypsoralen during PUVA therapy. *Acta Derm Venereol* 1979;59:371-2.
27. Bjellerup M, Bruze M, Krook G, Ljunggren B. Toxic hepatitis after PUVA. *J Am Acad Dermatol* 1981;4:481.
28. Weiss VC, Layden T, Spinowitz A, Buys CM, Nemchausk BA, West DP, et al. Chronic active hepatitis associated with etretinate therapy. *Br J Dermatol* 1985;112:591-7.
29. Vahlquist A, Loof L, Nordlinder H, Rollman O, Vahlquist C. Differential hepatotoxicity of two oral retinoids (etretinate and isotretinoin) in a patient with palmoplantar psoriasis. *Acta Derm Venereol* 1985;65:359-62.
30. Vahlquist A. Long-term safety of retinoid therapy. *J Am Acad Dermatol* 1992;27(Suppl):S29-33.
31. Katz HI, Waalen J, Leach EE. Acitretin in psoriasis: an overview of adverse effects. *J Am Acad Dermatol* 1999;41(Suppl):S7-12.
32. Roenigk HH Jr, Callen JP, Guzzo CA, Katz HI, Lowe N, Madison K, et al. Effects of acitretin on the liver. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:584-8.
33. Cecchi R, Bartoli L. Psoriasis and hepatitis C treated with anti-TNF alpha therapy (etanercept). *Dermatol Online J* 2006;12:4.
34. Rokhsar C, Rabhan N, Cohen SR. Etanercept monotherapy for a patient with psoriasis, psoriatic arthritis, and concomitant hepatitis C infection. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:361-2.
35. De Simone C, Paradisi A, Capizzi R, Carbone A, Siciliano M, Amerio PL. Etanercept therapy in two patients with psoriasis and concomitant hepatitis C. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:1102-4.
36. Marotte H, Fontanges E, Bailly F, Zoulim F, Trepo C, Miossec P. Etanercept treatment for three months is safe in patients with rheumatological manifestations associated with hepatitis C virus. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:97-9.
37. Niewold TB, Gibofsky A. Concomitant interferon-alpha therapy and tumor necrosis factor alpha inhibition for rheumatoid arthritis and hepatitis C. *Arthritis Rheum* 2006;54:2335-7.
38. Linardaki G, Katsarou O, Ioannidou P, Karafoulidou A, Boki K. Effective etanercept treatment for psoriatic arthritis complicating concomitant human immunodeficiency virus and hepatitis C virus infection. *J Rheumatol* 2007;34:1353-5.
39. Peterson JR, Hsu FC, Simkin PA, Wener MH. Effect of tumor necrosis factor alpha antagonists on serum transaminases and viremia in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C infection. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1078-82.
40. Roux CH, Brocq O, Breuil V, Albert C, Euler-Ziegler L. Safety of anti-TNF-alpha therapy in rheumatoid arthritis and spondylarthropathies with concurrent B or C chronic hepatitis. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:1294-7.
41. Oniankitan O, Duvoux C, Challine D, Mallat A, Chevalier X, Pawlowsky JM, et al. Infliximab therapy for rheumatic diseases in patients with chronic hepatitis B or C. *J Rheumatol* 2004;31:107-9.
42. Abdelmalek MF, Liu C, Valentine JF. Successful treatment of chronic hepatitis C with pegylated interferon, ribavirin, and infliximab in a patient with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1333-4.
43. Aslanidis S, Vassiliadis T, Pырpasopoulou A, Douloumpakas I, Zamboulis C. Inhibition of TNFalpha does not induce viral reactivation in patients with chronic hepatitis C infection: two cases. *Clin Rheumatol* 2007;26:261-4.
44. Khanna M, Shirodkar MA, Gottlieb AB. Etanercept therapy in patients with autoimmunity and hepatitis C. *J Dermatolog Treat* 2003;14:229-32.
45. Helliwell PS, Taylor WJ. Treatment of psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis with disease modifying drug-comparison of drugs and adverse reactions. *J Rheumatol* 2008;35:472-6.
46. Vigna-Perez M, Abud-Mendoza C, Portillo-Salazar H, Alvarado-Sanchez B, Cuevas-Orta E, Moreno-Valdes R, et al. Immune effects of therapy with adalimumab in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol* 2005;141:372-80.
47. Everson GT. Impact of immunosuppressive therapy on recurrence of hepatitis C. *Liver Transpl* 2002;8:S19-27.
48. Oton E, Barcena R, Castillo M, Barreales M, Blesa C, Moreno-Planas JM, et al. Hepatitis C virus recurrence after liver transplantation: influence of immunosuppressive regimens on viral load and liver histology. *Transplant Proc* 2006;38:2499-501.
49. Kamar N, Selves J, Sandres-Saune K, Durand D, Izopet J, Rostaing L. Does cyclosporine have a beneficial effect on the course of chronic hepatitis C infection after renal transplantation? *Transplant Proc* 2006;38:1329-32.
50. Raptiva [package insert]. South. San Francisco, CA: Genentech Inc; 2005.
51. Stangle JR, Carroll KL, Illichman M, Striker R. Effect of antimetabolite immunosuppressants on flaviviridae, including hepatitis C virus. *Transplantation* 2004;77:562-7.
52. Platz KP, Mueller AR, Berg T, Neuhaus R, Hopf U, Lobeck H, et al. Searching for the optimal management of hepatitis C patients after liver transplantation. *Transplant Int* 1998;11:S209-11.
53. Henry SD, Metselaar HJ, Lonsdale RC, Kok A, Haagmans BL, Tilanus HW, et al. Mycophenolic acid inhibits hepatitis C virus replication and acts in synergy with cyclosporin A and interferon-alpha. *Gastroenterology* 2006;131:1452-62.
54. Luan FL, Schaubel DE, Zhang H, Jia X, Pelletier SJ, Port FK, et al. Impact of immunosuppressive regimen on survival of kidney transplant recipients with hepatitis C. *Transplantation* 2008;85:1601-6.
55. Ashcroft DM, Po ALW, Williams HC, Griffiths CEM. Systematic review of comparative efficacy and tolerability of calcipotriol in treating chronic plaque psoriasis. *BMJ* 2000;320:963-7.
56. Zonneveld IM, Rubins A, Jablonska S, Dobozy A, Ruzicka T, Kind P, Dubertret L, Bos JD. Topical tacrolimus is not effective in chronic plaque psoriasis. A pilot study. *Arch Dermatol* 1998;134:1101-2.
57. Lebwohl M, Freeman AK, Chapman MS, Feldman SR, Hatrle JE, Henning A. Tacrolimus ointment is effective for facial and intertriginous psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:723-30.
58. Gribetz C, Ling M, Lebwohl M, Pariser D, Draelos Z, Gottlieb AB, et al. Pimecrolimus cream 1% in the treatment of intertriginous psoriasis: a double-blind, randomized study. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:731-8.
59. Cameron H, Dawe RS, Yule S, Murphy J, Ibbotson SH, Ferguson J. A randomized, observer-blinded trial of twice vs three times weekly narrowband ultraviolet B phototherapy for chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2002;147:973-8.
60. Parrish JA, Fitzpatrick TB, Tanenbaum L, Pathak MA. Photochemotherapy of psoriasis with oral methoxsalen and longwave ultraviolet light. *N Engl J Med* 1974;291:1207-11.
61. Wolff KW, Fitzpatrick TB, Parrish JA, Gschnait F, Gilchrist B, Hönigsmann H, et al. Photochemotherapy for psoriasis with orally administered methoxsalen. *Arch Dermatol* 1976;112:943-50.
62. Weismann K, Howitz J, Bro-Jørgensen A. Treatment of resistant psoriasis with oral 8-methoxypsoralen and longwave ultraviolet light (PUVA): A treatment schedule and a follow-up study. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1977;57:73-6.



63. Melski JW, Tannenbaum L, Parrish JA, Fitzpatrick TB, Bleich HL. Oral methoxsalen photochemotherapy for the treatment of psoriasis: a cooperative clinical trial. *J Invest Dermatol* 1977;68:328-35.
64. Martin P, Busuttill RW, Goldstein RM, Crippin JS, Klintmalm GB, Fitzsimmons WE, Uleman C. Impact of tacrolimus versus cyclosporine in hepatitis C virus-infected liver transplant recipients on recurrent hepatitis: a prospective, randomized trial. *Liver Transpl* 2004;10:1258-62.
65. Durak I, Ozbek H, Serenay E. Cyclosporine reduces hepatic antioxidant capacity: protective roles of antioxidants. *Int Immunopharmacol* 2004;4:469-73.
66. Henry SD, Metselaar HJ, Lonsdale RC, Kok A, Haagsmans BL, Tilanus HW, van der Laan LJ. Mycophenolic acid inhibits hepatitis C virus replication and acts in synergy with cyclosporin A and interferon-alpha. *Gastroenterology* 2006;131:1452-62.
67. Firpi RJ, Nelson DR, Davis GL. Lack of antiviral effect of a short course of mycophenolate mofetil in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Liver Transpl* 2003;9:57-61.
68. Rostaing L, Izopet J, Sandres K, Cisterne JM, Puel J, Durand D. Changes in hepatitis C virus RNA viremia concentrations in long-term renal transplant patients after introduction of mycophenolate mofetil. *Transplantation* 2000;69:991-4.



KOMENTARZ

Prof. dr hab. n. med. Hanna Wolska

Katedra I Klinika Dermatologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

W ostatnich latach pojawiła się moda na publikacje artykułów, których autorzy za pomocą wyszukiwarek internetowych zbierają prace na dany temat, a następnie przedstawiają przejrzany materiał w szeregu mniej lub bardziej czytelnych tabel i mniej lub bardziej istotnych komentarzy. Z największą przyjemnością muszę powiedzieć, że omawiany artykuł tylko metodologicznie należy do tej grupy. Poruszony w nim został niesłychanie ważny problem postępowania z pacjentami z łuszczycą i zakażeniem HCV, z którym spotykamy się coraz częściej w codziennej praktyce dermatologicznej. Autorzy bardzo przejrzysto punktuja rzeczy naprawdę istotne. Nie chcę powtarzać treści artykułu, ale warto podkreślić dwie najważniejsze kwestie.

Po pierwsze stosowane obecnie w przypadku hepatitis C leczenie – interferon beta z połączeniem lub bez połączenia z rybawiryną – stwarza szansę eradykacji, w mniejszym lub większym odsetku przypadków, wirerii, co jest zasadnicze dla przeżycia chorego. Leczenie to łączy się jednak z możliwością wywołania zaostrzeń zarówno zmian skórnych, jak i łuszczycy stawowej.

Po drugie łuszczycą jest w tych przypadkach często tak nasiloną, że konieczne staje się zastosowanie terapii systemowych, które mogą same wpływać niekorzystnie na wątrobę bądź nasilać istniejące zakażenie wirusowe. Wskazówki, jakich udzielają autorzy na podstawie analizy dostępnych publikacji, są nie do przecenienia. Z praktyki dnia codziennego wiem, jak trudno jest podjąć decyzję o leczeniu u tych pacjentów. Najważniejsze wydaje mi się stwierdzenie, że w uzasadnionych przypadkach (to znaczy, kiedy nasilenie łuszczycy wpływa znacząco na jakość życia pacjenta) można zastosować zarówno acytretynę, jak i PUVA. Natomiast nie należy podawać metotreksatu, którego niekorzystny wpływ na wątrobę jest w pełni udowodniony. Chciałabym to podkreślić, gdyż chociaż metotreksat u chorych na łuszczycę wydaje się nie powodować

uszkodzeń tak często jak u innych leczonych nim chorych, to w omawianej sytuacji mamy do czynienia z patologią wątroby a priori. Ważne jest też zwrócenie uwagi na bardzo ciekawe doniesienia na temat stosowania cyklosporyny u pacjentów HCV dodatnich. Teoretycznie istnieją obawy, że lek ten ze względu na silne działanie immunosupresyjne może nasilić infekcję wirusową. W pracach, które autorzy artykułu cytują, nie wykazano jej szkodliwego wpływu na replikację HCV i stan wątroby. Stąd sugestia autorów, że cyklosporyna może być zastosowana w szczególnych przypadkach, co prawda jako lek trzeciego rzutu. Niesłychanie interesujące jest też podsumowanie obserwacji dotyczących leczenia pacjentów z hepatitis C preparatami biologicznymi, a zwłaszcza anty TNF α . Okazuje się, że szczególnie o etanerceptie wiemy już stosunkowo dużo i że lek ten nie tylko nie zaostrza objawów zapalenia wątroby, ale wręcz w pojedynczych przypadkach zmniejsza nagromadzenie wirusa HCV. Oczywiście danych na ten temat, zwłaszcza z badań w większych grupach pacjentów z hepatitis C, leczonych przeciwwirusowo także lekami biologicznymi, jest jeszcze ciągle mało. Wydaje się jednak, że w niedalekiej przyszłości, o ile potwierdzą się cytowane doniesienia, etanercept mógłby być lekiem z wyboru u pacjentów z hepatitis C i ciężką łuszczycą. Jeśli leki biologiczne miałyby być rekomendowane i refundowane u pacjentów z łuszczycą, to bezwzględnie u omawianych chorych.

Reasumując należy jednak podkreślić to, o czym już wspomniałam. Podczas leczenia pacjentów z łuszczycą i z współistniejącym zapaleniem wątroby typu C należy pamiętać, że to ono stanowi potencjalne zagrożenie życia, a nie łuszczycą. Dlatego póki można, należy stosować maksymalnie bezpieczne terapie – miejscowe i naświetlania promieniami UVB. Metody systemowe, które były omawiane, stanowią mniej lub bardziej bezpieczne, terapie drugiego lub trzeciego rzutu.