

**ОПИСАНИЕ НА ПРЕДЛОЖЕНИЕТО ЗА ЗАБОЛЯВАНЕ**  
 в съответствие с чл. 11, ал. 2 от Наредба № 16 от 30.07.2014 г. за условията и реда  
 за регистриране на редките заболявания и за експертните центрове и  
 референтните мрежи за редки заболявания. Издадена от Министъра на  
 здравеопазването, обн., ДВ, бр. 67 от 12.08.2014 г.

<b>ИНФОРМАЦИЯ ЗА:</b>	
<b>Наименование на заболяването</b>	
Генерализиран пустулозен псориазис, L40.1 (Импетиго херпетиформис; Болест на Von Zumbusch)	
<b>Определение на заболяването</b>	
<p>Генерализираният пустулозен псориазис (ГПП) е рядка, тежко протичаща и потенциално животозастрашаваща форма на пустулозен псориазис. Клинично се характеризира с поява на дисеминирани пустули с или без наличие на псориазични плаки и често със системни симптоми като фебрилитет, астено-адинамия, животозастрашаващи инфекции.</p> <p>Хистологично се характеризира с натрупване на неутрофили в епидермиса. Последните клинични, хистологични, и генетични проучвания показват, че ГПП е отделно заболяване от плакатния псориазис, с различна патогенеза и различна цитокина активация.</p> <p>Интерлевкин-36 (IL-36) сигнализалната каскада играе ключова роля за регулирането на вродената имунна система и нейната дисрегулация изглежда централна за патогенезата на ГПП.</p> <p>Доказано е, че променената експресия на различни гени, играещи роля в IL-36 - сигналния път, посредством механизма на обратната връзка, предизвиква неконтролираната хиперактивация на сигнализацията и хиперпродукция на провъзпалителни цитокини и натрупване на неутрофили в епидермиса.</p> <p>Предвид потенциално животозастрашаващия характер на епизодите на обостряне на ГПП, е необходимо терапията да бъдат ефективни и бързо действащи.</p> <p>Мониклоналните антитела, насочени към различни компоненти на IL-36 възпалителна каскада, доказват бърза ефективност за овладяване на епизодите на обостряне на ГПП. Понастоящем е налице един медикамент, одобрен през 2022г в САЩ и Европа, за лечението на тласък на ГПП.</p>	
<b>Четирицифрен код на заболяването по МКБ-10 (ако такъв е наличен)</b>	
L40.1	
<b>Код на заболяването по Orpha code</b>	
ORPHA: 247353	
<b>Епидемиологични данни за заболяването в Република България</b>	

<p>Според данните от единната система за регистриране на хоспитализациите в Р. България Гама Кодмастер, реализираните хоспитализации по КП 94 Диагностика и лечение на тежко протичащи форми на псориазис – обикновен, артропатичен, пустулозен и еритродермичен, с код по МКБ-10 L40.1 Генерализиран пустулозен псориазис/ Болест на von Zumbusch, броят на хоспитализациите за ГПП е 6-7/ годишно.</p> <p>Данни за преживяемостта и смъртността от ГПП в общата популация не са налични, поради редкостта на заболяването.</p> <p>Не съществуват данни за общия брой пациенти с ГПП в България.</p>
<p>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</p>
<p>Не са налице публикации относно честотата на ГПП в България.</p>
<p><b>Епидемиологични данни за заболяването в Европейския съюз</b></p>
<p>Не съществуват обобщени данни за ЕС.</p> <p>Честотата на ГПП във Франция е 1.76 случая на 1 милион души<sup>1,2</sup>.</p> <p>Генерализираният пустулозен псориазис е най-често срещан по време на четвърто десетилетие от живота и е по-разпространен при жените<sup>3</sup>.</p>
<p>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</p>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Zheng M, Jullien D, Eyerich K. The Prevalence and Disease Characteristics of Generalized Pustular Psoriasis. Am J Clin Dermatol. 2022;23(Suppl 1):5-12. doi:10.1007/s40257-021-00664-x</li> <li>2. Prinz JC, Choon SE, Griffiths CEM, et al. Prevalence, comorbidities and mortality of generalized pustular psoriasis: a literature review. J Eur Acad Dermatol Venereol 2022.</li> <li>3. Ly K, Beck KM, Smith MP, Thibodeaux Q, Bhutani T. Diagnosis and screening of patients with generalized pustular psoriasis. Psoriasis (Auckl). 2019;9:37–42</li> </ol>

Оценка на съответствието на заболяването с дефиницията за рядко заболяване съгласно § 1, т. 42 от допълнителните разпоредби на Закона за здравето

Съобразно § 1, т. 42 от допълнителните разпоредби на Закона за здравето "Рядко заболяване" е заболяване, което е с разпространение не повече от 5 на 10 000 души от населението на Европейския съюз.

Според "Портал за редки болести и лекарства сираци" разпространението на Генерализирания пустулозен псориазис е **1-9 на 1 000 000 души** ([https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=EN&Expert=247353](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=247353)), което е много по-ниска честота от възприетото за рядко заболяване с разпространение не повече от 5 на 10 000 души.

#### Критерии за диагностициране на заболяването

Генерализиран пустулозен псориазис (ГПП) е тежко рядко кожно заболяване, характеризирано с широко разпространена изява на стерилни пустули с или без системно възпаление.

Пациентите с ГПП обикновено се характеризират с бързо начало на широко разпространени пустули върху области на еритема и оток.

На базата на международния консенсус от страна на Европейската експертна мрежа за рядък и тежка псориазис (ERASPEN), критериите за ГПП включват:

- първични стерилни видими пустули върху неакрална кожа
- с или без системно възпаление
- с или без придружаващ псориазис на плаки

Заболяването обикновено протича на тласъци, с периоди на рязко обостряне и последващи ремисии.

Анамнезата за съпътстващ псориазис на плаки е от полза за потвърждаване на диагнозата ГПП, въпреки че не всички пациенти с ГПП имат анамнеза за псориазис на плаки.

Нивото на системното възпаление варира, както и възможните системни усложнения на заболяването.

Проявите на заболяването могат да включват повишена температура, левкоцитоза, общо неразположение и мултиорганно засягане. ГПП може да бъде животозастрашаващо, ако не се диагностицира точно и не се лекува своевременно.

Тежестта на ГПП се категоризира като лека, умерена или тежка въз основа на общия скор на кожните признаци, която включва оценяване на еритема, пустули, и оток в комбинация със системен скор на възпаление, на повишена температура, брой на белите кръвни клетки, серумните С-реактивен протеин и нивата албумин.

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

1. Navarini AA, Burden AD, Capon F, Mrowietz U, Puig L, Koks S, et al. European consensus statement on phenotypes of pustular psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(11):1792–9
2. Boehner A, Navarini AA, Eyerich K. Generalized pustular psoriasis: a model disease for specific targeted immunotherapy, systematic review. *Exp Dermatol.* 2018;27(10):1067–77
3. Ly K, Beck KM, Smith MP, Thibodeaux Q, Bhutani T. Diagnosis and screening of patients with generalized pustular psoriasis. *Psoriasis (Auckl).* 2019;9:37–42
4. Twelves S, Mostafa A, Dand N, Burri E, Farkas K, Wilson R, et al. Clinical and genetic differences between pustular psoriasis subtypes. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(3):1021–6
5. Choon SE, Lai NM, Mohammad NA, Nanu NM, Tey KE, Chew SF. Clinical profile, morbidity, and outcome of adult-onset generalized pustular psoriasis: analysis of 102 cases seen in a tertiary hospital in Johor, Malaysia. *Int J Dermatol.* 2014;53(6):676–84.
6. Fujita H, Terui T, Hayama K, Akiyama M, Ikeda S, Mabuchi T, et al. Japanese guidelines for the management and treatment of generalized pustular psoriasis: the new pathogenesis and treatment of GPP. *J Dermatol.* 2018;45(11):1235–70

#### Алгоритми за диагностициране на заболяването

Консенсусът за лечение на псориазис на Българското дерматологично дружество (2013г., ревизия от 2016г.) не включва алгоритъм за диагностициране на ГПП.

Според европейските консенсуси и препоръки за ГПП, диагностиката на заболяването включва следните компоненти:

1. Анамнеза – начало на заболяването, анамнеза за придружаващ псориазис на плаки, предходен прием на медикаменти (системни кортикостероиди) или други провокиращи фактори.
2. Дерматологичен статус – характер и локализация на патологичните промени – еритем и пустули, които не са ограничени единствено в акралата кожа.
3. Общ статус – фебрилитет, астено-адинамия, духателни проблеми, ставно засягане
4. Параклинични показатели – хематологични показатели, биохимия (чернодробни ензими, креатинин, общ белтък, албумин).
5. Хистологично изследване на биопсия от пустула и евентуално от съпътстваща псориазична плака (при наличие на такива).
7. Микробиологично изследване от пустула – за изключване на инфекциозна генеза
8. Имунологични изследвания – при необходимост, във връзка със ставния синдром

Окончателната диагноза се поставя въз основа на критериите за диагноза на ГПП (по-горе).

В диференциално-диагностичен план основната ДД е острата генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP), която е медикаментозно-индуцирана пустулозна реакция и се свързва с прием на провокиращ медикамент.

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

1. КП 94 Диагностика и лечение на тежко протичащи форми на псориазис – обикновен, артропатичен, пустулозен и еритродермичен
2. Navarini AA, Burden AD, Capon F, Mrowietz U, Puig L, Koks S, et al. European consensus statement on phenotypes of pustular psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(11):1792–9
3. Ly K, Beck KM, Smith MP, Thibodeaux Q, Bhutani T. Diagnosis and screening of patients with generalized pustular psoriasis. *Psoriasis (Auckl).* 2019;9:37–42
4. Choon SE, Lai NM, Mohammad NA, Nanu NM, Tey KE, Chew SF. Clinical profile, morbidity, and outcome of adult-onset generalized pustular psoriasis: analysis of 102 cases seen in a tertiary hospital in Johor, Malaysia. *Int J Dermatol.* 2014;53(6):676–84.

#### Алгоритми за лечение на заболяването

В Консенсуса на Българското дерматологично дружество за лечение на псориазис (2013г., ревизия от 2016г.) се споменава възможността за лечение с някои биологични средства, които са били регистрирани за лечение на псориазис на плаки по време на разработването на консенсусите. Тези препарати не са показани по КХП за ГПП.

В последната ревизия на Фармако-терапевтичното ръководство са включени следните конвенционални средства за лечение на ГПП: ацитретин, циклоспорин и метотрексат.

На европейско ниво липсва стандарт на лечение за GPP

Според National Psoriasis Foundation 2012 Treatment Guidelines първата линия на терапия на ГПП при възрастни включва ацитретин, циклоспорин, метотрексат и инфлисимаб.

На втора линия са Локална терапия (лимитиран GPP или като допълнение), adalimumab, etanercept, PUVA, Комбинирана терапия.

През декември 2022г. е регистриран медикамент - моноклонално антитяло, антагонист на IL-36R - за лечение на ГПП (спесолимаб) с централна европейска регистрация в ЕМА.

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

1. Консенсус БДД [https://www.bg-derm.org/?page\\_id=1914](https://www.bg-derm.org/?page_id=1914)
2. ФТР по Кожни и венерически болести <https://www.ncpr.bg/bg/%D0%B0%D1%80%D1%85%D0%B8%D0%B2-%D0%BD%D0%B0-%D1%83%D1%82%D0%B2%D1%8A%D1%80%D0%B4%D0%B5%D0%BD%D0%B8-%D1%84%D0%B0%D1%80%D0%BC%D0%B0%D0%BA%D0%BE-%D1%82%D0%B5%D1%80%D0%B0%D0%BF%D0%B5%D0%B2%D1%82%D0%B8%D1%87%D0%BD%D0%B8-%D1%80%D1%8A%D0%BA%D0%BE%D0%B2%D0%BE%D0%B4%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%B0.html>
3. Robinson A, et al. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67:279;
4. Navarini AA, et al. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31:1792;
5. Robinson A, et al. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67:279;
6. Boehner A, et al. *Exp Dermatol.* 2018;27:1067;
7. Gooderham MJ, et al. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019;15:907;
8. Kharawala S, et al. *Expert Rev Clin Immunol.* 2020;16:239.

Алгоритми за проследяване на заболяването
Към момента липсва стандарт за проследяване на пациентите с ГПП. Прилагат се стандартите за проследяване на пациенти с псориазис на плаки, а именно: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Проследяване от районния дерматолог и насочване към хоспитализация при обостряне на заболяването и нужда от болнично лечение</li> <li>- Хистологично проследяване на всеки 5 години</li> <li>- Лабораторен контрол, ако такъв се изисква във връзка с прием на системен медикамент, чиито профил на безопасност го изисква</li> <li>- Контрол за развитие на ТБ при лечение с биологични продукти</li> </ul>
В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка
КП 94 Диагностика и лечение на тежко протичащи форми на псориазис – обикновен, артропатичен, пустулозен и еритродермичен
Алгоритми за рехабилитация на заболяването
Не е приложимо
В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка
Не е приложимо
Необходими дейности за профилактика на заболяването (ако такива са приложими)
Не е приложимо
В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка
Не е приложимо

Предложения за организация на медицинското обслужване на пациентите и за финансиране на съответните дейности, съобразени с действащата в страната нормативна уредба	
Не е приложимо към момента. Пациентите се лекуват по КП 94 и амбулаторна процедура 16	
Описание на опита с конкретни пациенти със съответното рядко заболяване (ако има такъв)	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wolf P, Ceovic R, Conrad C, Marovt M, Mateeva V, Nicolescu A, Pavlovsky L, Szegedi A, Reich A. The current landscape and treatment availability of generalized pustular psoriasis (GPP) in central Europe. ESDR Annual Meeting, 28.09-01.10.2022, Amsterdam</li> <li>2. Wolf P, Čeović R, Conrad C, Falkensteiner C, Graier T, Kolt-Kaminska M, Marovt M, Mateeva V, Maul J-T, Navarini A, Nicolescu A, Ratzinger G, Pavlovsky L, Sanzharovskaya M, Szegedi A, Reich A. Systemic inflammation in patients with generalized pustular psoriasis flares: Experience from the Central and Eastern Europe Generalized Pustular Psoriasis Expert Network (poster, accepted). WCD2023, 4th-8th July 2023, Singapore</li> <li>3. Reich A, Čeović R, Conrad C, Falkensteiner C, Graier T, Kolt-Kaminska M, Marovt M, Mateeva V, Maul J-T, Navarini A, Nicolescu A, Ratzinger G, Pavlovsky L, Sanzharovskaya M, Szegedi A, Wolf P. Clinical manifestation and attributes of generalized pustular psoriasis: Experience from the Central and Eastern Europe Generalized Pustular Psoriasis Expert Network (poster, accepted). WCD2023, 4th-8th July 2023, Singapore</li> <li>4. Потеров Г, Драголов М, Делийска Р, Мануелян К, Ганчева Т, Христакиева Е. Генерализиран пустулозен псориазис-клинична картина, диагноза и съвременно лечение, GP Medic, 2022;2:25-27</li> <li>5. Делийска Р, Д. Ганчева, Т. Ганчева, К. Мануелян, Ж.Троева, М. Гълъбова, Е. Христакиева, Генерализиран пустулозен псориазис на бременността в постпарталния период, ХХІХ Софийски дерматологични дни, 4-7ноември 2021, София.</li> <li>6. Адем Н, Коларова В, Богданов И, Кадурина М, Демерджијева З, Цанков Н. Генерализиран пустулозен псориазис след полихимиотерапия. ХХХ-та Научна конференция „Клинична дерматология- рядко наблюдавани клинични случаи- Годишни Софийски дерматологични дни“. София, 03-06.11.2021. (орална презентация)</li> </ol>	

**ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНО  
РЪКОВОДСТВО ПО КОЖНИ И  
ВЕНЕРИЧЕСКИ БОЛЕСТИ**

---

*Прието на заседание на НСЦРЛП, проведено на 14.12.2017 г.,  
Протокол № 256/14.12.2017 г.*



## АТОПИЧЕН ДЕРМАТИТ

### Въведение:

Заболеваемостта от atopичен дерматит нараства през последните десетилетия, като честотата на болестта варира между 15% и 30% при децата и между 2% и 10 % сред възрастните. Атопичният дерматит (АД) е възпалителна, сърбяща, хронична или хронично-рецидивираща дерматоза, с характерна сухота на кожата и нарушена епидермална бариера. Морфологията и локализацията на обривите се променят в зависимост от възрастта на пациента. Атопичният дерматит е част от т. нар. атопична диатеза или атопичен синдром, включващ освен кожните симптоми, алергични прояви от страна на дихателната система (алергичен ринит, астма), очите (алергичен конюнктивит, блефарит), имунологични отклонения (увеличени имуноглобулини от клас IgE) и специфични характерови особености. Характерен феномен е атопичният марш, а именно преминаването на симптомите от едни органи и системи в други.

### КОДОВЕ НА БОЛЕСТИ ПО МКБ-10

#### Атопичен дерматит

#### L20.8 Други форми на атопичен дерматит

##### Екзема:

- на гънките, НКД
- в детска възраст (остра)(хронична)
- ендогенна (алергична)

##### Невродермит:

- атопичен
- дифузен

### I. СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ:

#### 1. Системни антибиотици

*Staphylococcus aureus* може да се изолира при над 90% от кожните промени при АД. При изолиран *S. aureus* от кожата и наличие на пиодермия, крусти с медно-жълт цвят и/или фоликулит е необходима съответна системна антибиотична терапия. Изборът на системен антибиотик се базира на тежестта на инфекцията, наличието на системни симптоми, анамнезата на пациента и др.

Средство на избор от страна на системните антибиотици са бета-лактамните антибиотици. При свръхчувствителност към тази група се препоръчва включване на макролиден антибиотик.

#### Начин на прилагане:

Провеждат се кратки курсове - 5-10 дни, с цел избягване развитие на резистентност.

Желателно е да се вземе материал за културелно изследване, за да се изключи метицилин резистентен *S. aureus*.

Пациенти с рецидивиращи инфекции със *S. aureus* трябва да бъдат изследвани за хипер-IgE синдром.

## **2. Антихистаминови средства:**

Приложени системно антихистамините повлияват сравнително слабо сърбежа при АД. Облекчават основно проявите на астма, риноконюнктивит, уртикариален дермографизъм и уртикария.

Първа генерация седативни антихистамини (chloropyramine hydrochloride, Promethazine hydrochloride) са полезни единствено за осигуряване на по-добър сън и се назначават вечер. Втората генерация антихистамини (desloratadine, fexofenadine hydrochloride, Bilastine, levocetirizine dihydrochloride) повлияват сърбежа в по-високи дози.

## **3. Глюкокортикостероиди**

Включват се при тежко-протичащи форми на АД, неповлияващ се от локална терапия. Основно се прилагат при възрастни пациенти. Дневната доза зависи от телесното тегло, като началната доза отговаря на 0.5 до 1mg/kg преднизонов еквивалент. Не се препоръчва прилагане на депо-стероидни препарати.

## **4. Azathioprine**

Азатиоприн е ефективно лечебно средство при АД, но има многобройни странични ефекти. Прилага се в доза 1-3 mg/kg. Броят на левкоцитите, чернодробните ензими и бъбречната функция трябва да се контролират преди започване и по време на лечението (всеки месец).

## **5. Cyclosporine A**

Препоръчва се начална доза от 2,5-3,5 mg/kg/дневно като максималната дневна доза е 5mg/kg/дневно разделена на два приема. Дозата трябва да се редуцира с 0,5-1,0mg/kg/дневно на всеки две седмици. Лечение със системен циклоспорин се препоръчва при възрастни пациенти с тежък и рецидивиращ АД. Дозата е индивидуална при всеки пациент, като в някои случаи се препоръчва интермитираща доза. Пациентите трябва да бъдат проследяване по отношение на кръвното налягане и бъбречните параметри. Нефротоксични ефекти се появяват обикновено ако дневната доза надвиши 5 mg/kg телесно тегло. Не се препоръчва комбиниране на медикамента с ултравиолетова терапия, поради възможност за развитие на кожни тумори.

## **6. Methotrexate**

Лечението с метотрексат при АД е подходящо само ако циклоспорин е неефективен или е невъзможно да се използва.

При отделните клинични проучвания са прилагани начални дози от 10 до 25 mg/седмично, като дозата се увеличава от 10 mg с 2,5 mg седмично до постигане на

клинична ефективност. Задължително е мониторирането на периферната кръвна картина и чернодробните ензими преди и в хода на терапията.

#### **7. Mycophenolate mofetil**

Използва се за лечение на АД при възрастни при липса на ефект или противопоказания за терапия с cyclosporine. Дозата е 40-50 мг/кг/дневно при деца и 30-40 мг/кг/дневно при възрастни. Страничните ефекти от терапията са основно гастроинтестинални – повръщане, диария. Те се появяват в началото на лечението и отзвучават при дълга терапия. В някои случаи се наблюдава левкопения или тромбоцитопения.

#### **8. Montelukast**

Представява цистеинил левкотриенов рецепторен антагонист, който се използва за лечение на умерени, тежки и еритродермични форми на АД при възрастни и деца над 6-годишна възраст.

Прилага се в доза 10 mg дневно за период 1- 3 месеца в зависимост от тежестта на заболяването. Понася се добре и има добър ефект.

#### **9. Interferon Gamma**

Използва се за лечение на възрастни пациенти с тежко протичащ АД, неповлияващ се от друга терапия. Употребата му остава ограничена поради нежеланите странични ефекти, изразяващи се в грипopodobни симптоми. Прилага се с подкожни инжекции в доза 50 µg/m<sup>2</sup> телесна повърхност ежедневно или 3 пъти седмично в срок от 4 до 12 седмици.

#### **10. Антимикотици**

Антимикотици се препоръчват при пациенти с локализация на дерматитните промени в областта на кожата на главата, шията и рамената - т.н. „глава-шия вариант” на atopична екзема, често асоцииран с *Malassezia* spp. суперинфекция. Системно включване на кетоконазол, итраконазол и локални антимикотици повлиява значително екземата в рамките на 4 седмици.

#### **11. Антивирусни средства**

Herpes simplex суперпонирана инфекция изисква незабавно лечение със системна антивирусна терапия (ацикловир или валацикловир).

### **II. ЛОКАЛНА ТЕРАПИЯ:**

#### **1. Локални кортикостероиди**

Локалните стероиди се използват под формата на пяна, спрей, крем и/или унгвент. При АД се използват различни локални кортикостероиди в зависимост от стадия на заболяването, локализацията на лезиите и възрастта на пациента:

Много мощни и мощни кортикостероиди - betamethasone dipropionate 0.05% и clobetasol propionate 0.05%.

Средни по сила на действие кортикостероиди - betamethasone valerate, desoximetasone 0.05%, fluocinolone acetonide 0.025%,

Слаби по сила кортикостероиди - fluocinolone 0.01%; hydrocortisone butyrate 0.1%, hydrocortisone 1% и 2.5%.

Начин на прилагане:

- ЛКС се използват средно 5-7 дни за овладяване на остра екзема и 4-6 седмици за постигане на ремисия при хроничен АД
- ЛКС се прилагат 30 минути преди прилагане на емолиент. Отношението на употребявания ЛКС и емолиента трябва да отговаря приблизително на отношението 1:10
- Необходимо е да се обясни на пациента или родителите количественото дозиране на ЛКС. От полза е правилото, че количеството ЛКС отговарящо на една "fingertip" единица (първата фаланга на показалеца) е достатъчно за площ с размер 100 см<sup>2</sup> или приблизително с размера на една длан

## 2. Локални калциневринови инхибитори

Локалните калциневринови инхибитори (нестероидни имуномодулатори) са ефективна алтернатива на кортикостероидите при лечението на АД. Съществуват два продукта от тази група: pimecrolimus крем (1%) и tacrolimus унгвент (0.03% и 0.1%).

Тъй като не причиняват атрофия на кожата, тези лекарствени средства са от особена полза при лечение на екзацербациите на АД, засягащи лицето, включително и периорбиталната и периорбиталната област.

Начин на прилагане:

- Прилагат се два пъти на ден до преминаване на екземата
- Препоръчва се нанасяне 2 часа преди или след прилагане на емолиент
- Възможно е да предизвикат кожна иритация на мястото на приложение
- Не трябва да се изписват при активна кожна бактериална, гъбична или вирусна инфекция
- Да не се изписват при кожни тумори, бременност, кърмене, имунен дефицит, синдром на Netherton
- При проактивно лечение за профилактика на рецидивите приложението е два пъти седмично.
- За определяне нужното количество медикамент отново се прилага правилото за "fingertip" единица (първата фаланга на показалеца).

### 3. Емолиенти:

Емолиентите са част от основната терапевтична стратегия при пациенти с АД. Те се използват не само за симптоматично лечение, но и за етиопатогенетично - като средства укрепващи кожната бариера.

За идеално се смята нанасянето на емолиенти на 4 часа или поне 3-4 пъти на ден.

Емолиентите трябва да бъдат прилагани в достатъчно количество – за емолиентен крем/унгвент се изисква минимум от 250 г седмично при деца и 600 г седмично при възрастни. За практиката важи правилото на количество емолиенти към количество кортикостероиди 10:1.

### 4. Мокри компреси:

при деца с остър, средно-тежък и тежък АД.

Начин на прилагане:

- Продължителност на приложението - средно 2 седмици, 1 - 2 пъти на ден
- Продължителността на прилагане на компреса е максимум 2 часа

### 5. Антисептици:

Вещества с противомикробно действие се прилагат локално върху кожата с оглед редуциране на стафилококовата колонизация. Препоръчва се комбинирано лечение с локални кортикостероиди и антисептици като триклозан, октенидин дихидрохлорид и полихексадин в неалкохолна форма.

### 6. Локални антибиотици:

Прилагат се в случай на импетиגיнизация - самостоятелно или в комбинирани препарати с ЛКС.

Основни правила за прилагане на локални антибиотици при АД:

- Прилагат се по преценка на дерматолога и в зависимост от тежестта на инфекцията.
- Не се прилагат локални антибиотици, които намират системно приложение
- Между 3 и 5 ден от лечението трябва да се направи преценка на ефективността на избрания антибиотик.

## СЕБОРЕЕН ДЕРМАТИТ

### Себореен дерматит

#### L 21.1 Себореен дерматит в детска възраст

Себорейният дерматит е често срещано заболяване на кожата, което се характеризира с поява на зачервени петна, залющване и сърбеж по кожата на скалпа, лицето - носа,

веждите, клепачите, областта зад ушите и по срединната част на гърдите. Заболяването има хронично-рецидивиращ ход

## **I. СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ**

1. Системни антимикотици  
системно приложение на ketoconazole, fluconazole, itraconazole – използва се при лечение на тежки форми на себореен дерматит, които не се повлияват от локално лечение
2. Системни кортикостероиди – при неповлияване от локално лечение
3. Системни антибиотици – при наличие на суперинфекция

## **II. ЛОКАЛНА ТЕРАПИЯ**

1. Локални антимикотични средства  
Заболяването се повлиява добре от приложението на ketoconazole, naftifine, ciclopirox – крем, гел или шампоан
2. Комбиниране на локални антимикотици с локални кортикостероиди – крем или унгвент
3. Локални кортикостероиди – прилагат се при тежки форми

Локалните стероиди се използват под формата на пяна, спрей, крем и/или унгвент. В зависимост от тежестта на заболяването се използват: много мощни и мощни кортикостероиди - betamethasone dipropionate 0.05% и clobetasol propionate 0.05%; средни по сила на действие кортикостероиди - betamethasone valerate, desoximetasone 0.05%, fluocinolone acetonide 0.025%, слаби кортикостероиди - fluocinolone 0.01%; hydrocortisone butyrate 0.1%, hydrocortisone 1% и 2.5%.

ЛКС се използват средно 5-7 дни за овладяване на острия стадий

4. Сяра-съдържащи препарати
  - използват се основно при шампоани за лечение на себореен дерматит на капилицуума

## **КОНТАКТЕН ДЕРМАТИТ**

Контактният дерматит е най-честото кожно заболяване в развитите страни и второ по честота, след инфекциозните дерматози, в развиващите се страни. В световен мащаб болестността варира от 2.7 до 13.6 случая на 1000. Контактният дерматит е най-честото професионално кожно заболяване и достига до 30% от всички заболявания и до 90% от

всички дерматози, възникнали в работната среда. Контактният дерматит се разделя на алергичен и иритативен.

### **Алергичен контактен дерматит**

Включва: алергична контактна екзема

Данните за заболяемостта от АКД варират между 5 и 15 % годишно.

АКД е 7% от всички професионални заболявания в САЩ и е причината годишно да се изразходват 250 000 000 млн. щатски долара за обезщетения от работодателя, медицински грижи и загубена трудоспособност.

#### **L23.3 Алергичен контактен дерматит от лекарства при контакта им с кожата**

При необходимост от идентифициране на лекарственото средство се използва допълнителен код за външни причини (клас XX).

#### **L23.4 Алергичен контактен дерматит от бои**

#### **L23.5 Алергичен контактен дерматит от други химични средства**

Цимент

Инсектициди

Пластмаса

Каучук

#### **L23.7 Алергичен контактен дерматит от растения**

## **I. СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ**

1. Кратки курсове със системни КС в умерено високи дози са показани в остри или хронично-рецидивиращи случаи.
2. Новите ретиноиди - алитретиноин са лицензирани за терапия при тежка хронична екзема на ръцете, която не се повлиява от локално и системно кортикостероидно лечение. Алитретиноин има противовъзпалително и имуномодулиращо действие и се приема един път на ден - капсула от 30 mg за 3 до 6 месеца. 2/3 от пациентите нямат рецидиви в продължение на 6 месеца. Лечението е подходящо при възрастни над 18 години с хронична, рефрактерна на терапия екзема на ръцете.
3. Приложението на системни антихистаминови средства е оправдано при придружаващ сърбеж, с цел патогенетичното му повлияване
  - При деца се препоръчва прилагането на т.н. нова генерация антихистамини
  - При бременни се препоръчва избягване на употребата на АХ; при случаи на много изразена субективна симптоматика е възможна терапия с нова генерация антихистаминови средства
4. Лечение със системни имуномодулатори (Cyclosporin A, Methotrexate, Azathioprin, Mycophenolate mofetil и др.) може да се приложи в индивидуални случаи и при неповлияване от конвенционалната терапия

## **II. ЛОКАЛНА ТЕРАПИЯ**

### **1. Кортикостероиди (КС)**

Препоръчва се лечение със средни по сила до силни локални КС. При хронични екземи може да се използва интермитентна терапия с КС

Локалните стероиди се използват под формата на пяна, спрей, крем и/или унгвент. При АКД се използват различни локални кортикостероиди в зависимост от стадия на екземата (остър, подостър, хроничен), локализацията на лезиите и възрастта на пациента:

При хронична екзема: мощни кортикостероиди - betamethasone dipropionate 0.05% и clobetasol propionate 0.05%. При подостра и остра контактна екзема: Средни по сила на действие кортикостероиди - betamethasone valerate, desoximetasone 0.05%, fluocinolone acetonide 0.025%. За поддържаща терапия: слаби по сила кортикостероиди - fluocinolone 0.01%; hydrocortisone butyrate 0.1%, hydrocortisone 1% и 2.5%.

#### **Начин на прилагане:**

- ЛКС се използват средно 5-7 дни за овладяване на остра екзема и 4-6 седмици за постигане на ремисия при хронична екзема

### **2. Локални калциневринови инхибитори**

Използват се два продукта от тази група: Pimecrolimus крем (1%) и Tacrolimus унгвент (0.03% и 0.1%).

#### **Начин на прилагане:**

- Прилагат се два пъти на ден до преминаване на екземата
- Не трябва да се изписват при активна кожна бактериална, гъбична или вирусна инфекция
- Да не се изписват при кожни тумори, бременност, кърмене, имуноен дефицит,

### **3. Емолиенти:**

Емолиентите се използват не само за симптоматично лечение, но и за етиопатогенетично - като средства укрепващи кожната бариера.

### **4. Мокри компреси:**

Прилагат се при остър АКД

#### **Начин на прилагане:**

- Продължителността на приложението им е средно 5 дни, 1 или 2 пъти на ден
- Продължителността на прилагане на компреса е максимум 2 часа<sup>Г</sup>

### **5. Антисептици:**



Вещества с противомикробно действие се прилагат локално върху кожата с оглед редуциране на стафилококовата колонизация. Препоръчва се комбинирано лечение с локални кортикостероиди и антисептици като триклозан, октенидин дихидрохлорид, 2-феноксиетанол, полихексадин в неалкохолен вехикулум

#### **6. Локални антибиотици:**

Прилагат се в случай на импетигинизация - самостоятелно или в комбинирани препарати с ЛКС.

Основни правила за прилагане на локални антибиотици при АКД:

- Прилагат се по преценка на дерматолога и в зависимост от тежестта на инфекцията.
- Не се прилагат локално антибиотици, които намират системно приложение
- Между 3 и 5 ден от лечението трябва да се направи преценка на ефективността на избрания антибиотик.

#### **7. Други локални средства**

- Пречистени катрани могат да се използват поради противовъзпалителното и антипролиферативното действие.
- При хиперкератотичният палмоплантарен дерматит се препоръчват антипсориайтни средства – дитранол, Вит.Д аналози, 5-10% салицилови унгвенти, препарати с високо съдържание на урея
  2. Терапия с рентгенови лъчи се препоръчва в някои случаи, но те са изключително редки, поради опасността от радиационен дерматит
  3. Йодофореза може да се използва при дисхидрозиформена екзема

## **ИРИТАТИВЕН КОНТАКТЕН ДЕРМАТИТ**

Включва: иритативна контактна екзема

Въведение: *Иритативният контактен дерматит (ИКД)* представлява остра или хронична възпалителна реакция в резултат от контакта на кожата с екзогенни вещества, които оказват директно увреждащо въздействие. ИКД е дозо-зависима реакция, определя се от времето на експозиция с иританта и се развива на мястото на контакта с дразнещата субстанция.

**L24.4 Иритативен контактен дерматит от лекарства при контакта им с кожата**  
При необходимост от идентифициране на лекарството се използва допълнителен код за външни причини (клас XX).

### **II. СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ**

#### **1. Кортикостероиди**

Кратки курсове със системни КС в умерено високи дози са показани при остри или хронично-рецидивиращи случаи.

## **2. Ретиноиди**

Новите ретиноиди - алитретиноин е показан за терапия на тежка хронична екзема на ръцете, която не се повлиява от локално кортикостероидно лечение. Алитретиноин има противовъзпалително и имуномодулиращо действие и се приема един път на ден в капсула от 30 mg за 3 до 6 месеца. 2/3 от пациентите нямат рецидиви в продължение на 6 месеца. Лечението е подходящо при възрастни над 18 години с хронична, рефрактерна на терапия екзема на ръцете.

## **3. Антихистамини**

Приложението на системни антихистаминови средства е оправдано при придружаващ сърбеж, с цел патогенетичното му повлияване

- При деца се препоръчва прилагането на т.н. нова генерация антихистамини
- При бременни се препоръчва избягване на употребата на АХ; при случаи на много изразена субективна симптоматика е възможна терапия с нова генерация антихистаминови средства

## **4. Системни имуномодулатори**

Лечение със системни имуномодулатори (Cyclosporin A, Methotrexate, Azathioprin, Mycophenolate mofetil и др.) може да се приложи в индивидуални случаи и при неповлияване от конвенционалната терапия

# **II. ЛОКАЛНА ТЕРАПИЯ**

## **1. Кортикостероиди (КС)**

Препоръчва се лечение със средни по сила до силни локални КС. При хронични екземи може да се използва интермитентна терапия с локални КС

Локалните стероиди се използват под формата на пяна, спрей, крем и/или унгвент. При АКД се използват различни локални кортикостероиди в зависимост от стадия на екземата (остър, подостър, хроничен), локализацията на лезиите и възрастта на пациента: при хронична екзема: мощни кортикостероиди - betamethasone dipropionate 0.05% и clobetasol propionate 0.05%; при подостра и остра контактна екзема: средни по сила на действие кортикостероиди - betamethasone valerate, desoximetasone 0.05%, flucinolone acetonide 0.025%.

За поддържаща терапия се използват слаби по сила кортикостероиди - flucinolone 0.01%; hydrocortisone butyrate 0.1%, hydrocortisone 1% и 2.5%.

Начин на прилагане:

- ЛКС се използват средно 5-7 дни за овладяване на остра екзема и 4-6 седмици за постигане на ремисия при хронична екзема

**2. Локални калциневринови инхибитори**

Използват се два продукта от тази група: Pimecrolimus крем (1%) и Tacrolimus унгвент (0.03% и 0.1%).

Начин на прилагане:

- Прилагат се два пъти на ден до преминаване на екземата
- Не трябва да се изписват при активна кожна бактериална, гъбична или вирусна инфекция
- Да не се изписват при кожни тумори, бременност, кърмене, имунен дефицит

**3. Емолиенти:**

Емолиентите се използват не само като симптоматично лечение, но и като етиопатогенетично - като средства укрепващи кожната бариера.

**4. Мокри компреси:**

при остър АКД

Начин на прилагане:

- Продължителността на приложението им е средно 5 дни, 1 или 2 пъти на ден
- Продължителността на прилагане на компреса е максимум 2 часа

**5. Антисептици:**

Вещества с противомикробно действие се прилагат локално върху кожата с оглед редуциране на стафилококовата колонизация. Препоръчва се комбинирано лечение с локални кортикостероиди и антисептици като триклозан, октенидин дихидрохлорид, 2-феноксиетанол, полихексадин в неалкохолна вехикулум.

**6. Локални антибиотици:**

Прилагат се в случай на импетигнизация - самостоятелно или в комбинирани препарати с ЛКС.

Основни правила за прилагане на локални антибиотици при АКД:

- Прилагат се по преценка на дерматолога и в зависимост от тежестта на инфекцията.
- Не се прилагат локално антибиотици, които намират системно приложение
- Между 3 и 5 ден от лечението трябва да се направи преценка на ефективността на избрания антибиотик.

## 7. Други локални средства

- Пречистени катрани могат да се използват поради противовъзпалителното и антипролиферативното действие.
- При хиперкератотичният палмоплантарен дерматит се препоръчват антипсориайтични средства – дитранол, Вит.Д аналози, 5-10% салицилови унгвенти, препарати с високо съдържание на урея

## ДЕРМАТИТ ОТ ВЪТРЕШНО ПРИЕТИ СУБСТАНЦИИ

### L27.0 Генерализиран кожен обрив от лекарства

При необходимост от идентифициране на лекарството се използва допълнителен код за външни причини (клас XX).

#### Въведение:

45% от всички лекарствени реакции са с кожна манифестация. Всички лекарства, независимо от начина на прилагане, могат да предизвикат лекарствени екзантеми, особено новите лекарства, приети в последните 8 седмици преди кожната поява

#### I. СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ:

1. Спиране на лекарството, което е причина за кожния обрив

Симптоматична терапия:

2. Антихистамини
  - a. Първа генерация
  - b. Втора генерация

#### II. ЛОКАЛНА ТЕРАПИЯ

1. Локални кортикостероиди – особено във фазата на десквамация
2. Емолиенти

### Терапия при синдром на Стивънс-Джонсон (SJS )

#### 1. Интравенозни имуноглобулини (IVIG)

Терапията започва 24-72 часа след появата на булите  
Препоръчват се високи дози до 3г/кг в продължение на 3 дни

#### 2. Системни кортикостероиди

Прилагат се в дози до 1 мг/кг тегло

### 3. Cyclosporin A

В доза 3-4mg/kg/дневно за кратко време,

**Други папулосквамозни увреждания**

**L44.0 Птириазис рубра pilaris**

### I.СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ

1. Деривати на вит. А киселина

1.1. Acitretin

1.2. Isotretinoin

2. Имуносупресори – прилагат се в дози като при плакатен псориазис

2.1. Cyclosporine

2.2. Azathioprine

2.3. Methotrexate

### II. ЛОКАЛНА ТЕРАПИЯ

1. Локални кортикостероиди

Препоръчва се лечение със средни по сила до силни локални КС.

Локалните стероиди се използват под формата на крем и/или унгвент.

Мощни кортикостероиди - betamethasone dipropionate 0.05% и clobetasol propionate 0.05%;

Средни по сила на действие кортикостероиди - betamethasone valerate, desoximetasone 0.05%, fluocinolone acetonide 0.025%.

За поддържаща терапия се използват слаби по сила кортикостероиди - fluocinolone 0.01%; hydrocortisone butyrate 0.1%, hydrocortisone 1% и 2.5%.

2. Емолиенти

**Вродена ихтиоза**

Q80.0 Ихтиозис вулгарис

Q80.8 Други форми на вродена ихтиоза

## **Въведение:**

Ихтиозите са наследствено обусловени заболявания с различен начин на унаследяване. Касае се за генетичен дефект в процесите на кератинизация, при което е налице забавена пролиферативна активност на епидермалните клетки. Честотата на вродената ихтиоза е 1:250

## **Терапия**

### **I. ЛОКАЛНА ТЕРАПИЯ**

1. Локални ретиноиди
  - 1.1. Tretinoin
  - 1.2. Tazarotene
2. Алфа-хидроксидни киселини (млечна к-на, гликолова к-на, пирувиева к-на)
3. Кератолитични средства (салицилова киселина, уреа)
4. Локални кортикостероиди за успокояване на сърбежа

Първичните кожни лимфоми са група Неходжкинови лимфоми. Характеризират се с клонална пролиферация на неопластични Т-лимфоцити и са на второ място по честота сред екстранодалните лимфоми. Двете основни форми са Mycosis fungoides (MF), който е най-често срещаният кожен Т-клетъчен лимфом и неговата левкемична форма – Синдром на Sézary (SS). Повечето пациенти с MF имат единствено кожни прояви без висцерално засягане и без сериозни усложнения. Ранното поставяне на диагнозата е изключително трудно и се базира на хистологични, имунохистохимични, хематологични и молекулярно-генетични изследвания. Терапията при кожните Т-клетъчни лимфоми зависи от клиничния стадий на заболяването.

### **Терапевтични възможности**

Особено важно е всички новооткрити случаи с кожни Т-клетъчни лимфоми да бъдат разгледани и уточнени от мултидисциплинарен екип, включващ дерматолог, патолог, хематопатолог и онкохематолог. Целта е да бъдат направени необходимите изследвания, за да се постави точната диагноза, да се определи клиничният стадий на заболяването и терапевтичното поведение.

Лечението при първичните кожни Т-клетъчни лимфоми включва постигане на клинична ремисия с цел подобряване качеството на живот на пациентите и удължаване на преживяемостта им. Изборът на лечение зависи от типа на първичния кожен лимфом и от стадия на заболяването. При определянето на терапевтичния подход е важно да се помни, че прогнозата на заболяването е отлична в ранните стадии, докато прогнозата при SS, трансформиран (CD30+) mycosis fungoides, при засегнати лимфни възли и органични метастази е определено неблагоприятна.

## **I. ЛОКАЛНА ТЕРАПИЯ**

### **Неагресивна локална терапия**

#### **1. Хелиотерапия.**

Включва излагане на естествен източник за UVB (280-320 nm).

UV-лъчите показват множество ефекти върху лимфопролиферативните инфилтрати, поради директното им въздействие върху лимфоцитите или поради индиректното им въздействие върху клетъчния и хуморален имунитет. Т-лимфоцитите са много чувствителни към UV-лъчите, които имат имunosупресивно действие и предизвикват апоптоза. Хелиотерапия се прилага в ранните стадии на първичен кожен Т-клетъчен лимфом.

#### **2. UVA, UVB и фотохимиотерапия (PUVA).**

Ефектите на изкуствените UV-източници са подобни на тези от хелиотерапия. Тесният спектър UVB лъчи (311-312 nm) повлиява кожните лезии, като предизвиква по-незначителна иритация в сравнение с широкия спектър UVB лъчи (290-320 nm). Проучвания показват, че тесноспектърните UVB (NB-UVB) облъчвания са по-ефективни от широкоспектърните (BB-UVB) и PUVA и се прилагат в ранните стадии на микозис фунгоидес.

PUVA-терапията е широко разпространена, тъй като е лесна за приложение, с ниска токсичност и сравнително евтина. Псоралените (8-methoxypsoralen) се прилагат 1 до 3 часа преди облъчването с UVA лъчи. Пациентите се третират 2-3 пъти седмично. Клинично подобрение може да се очаква след 8-12 седмично лечение. UV или PUVA терапията се комбинира с ретиноиди или интерферон-алфа.

#### **3. Локални кортикостероиди.**

Играят важна роля в лечението на различни възпалителни кожни заболявания, но са изключително ефективни и при лимфопролиферативните заболявания. Поради ограничена пенетрация локалните глюкокортикостероиди се прилагат в началните стадии на лимфопролиферативните заболявания. Приложението на мощни и свръхмощни глюкокортикостероиди един или два пъти дневно води до клинично подобрение на лезиите след около 2 седмици. Поддържаща терапия може да се провежда със слаби кортикостероиди – всеки втори ден за 6-8 седмици. Оклузията значително повишава перкутанната абсорбция. Интралезионални инжекции с кристални суспензии глюкокортикостероиди, разредени с лидокаин в съотношение 1:2 могат да повлияят добре особено плътните инфилтрати. Локалните глюкокортикостероиди се комбинират с всички видове агресивна и неагресивна локална и системна терапия.

#### **4. Мека лъчетерапия.**

Началните плаки или тумори при кожните Т-клетъчни лимфоми са силно радиочувствителни и отговарят на ниски дози йонизираща терапия. За локализиране

лезии радиотерапията се прилага в ниски дози по 2 Gy на седмични интервали, или 3 пъти седмично, докато започне обратно развитие. Общата доза от 20 до 50 Gy е достатъчна за повечето лезии. За еритродермичните форми се използва телерентгенова терапия с меки рентгенови лъчи. Прилага се на дистанция от 2 m за облъчване на цялата кожна повърхност.

## **5. Хирургично лечение.**

Въпреки че малигнените лимфоми, включително и кожните лимфоми са системни неоплазии, ексцизия на локализирани солитарни или групирани тумори може да доведе до подобрене и дори до дълга пълна ремисия или излекуване. Най-често хирургична ексцизия може да се приложи при CD30+ Т-клетъчни лимфоми, но поради системния характер на заболяването хирургичната ексцизия не гарантира пълно оздравяване.

## **II. СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ**

### **Неагресивна системна терапия**

#### **1. Ниски дози химиотерапия с Chlorambucil**

Основните показания са еритродермичен кожен Т-клетъчен лимфом и Syndroma Sézary с упорит сърбеж. Добри резултати се наблюдават при лечение с ниски дози Chlorambucil – 4 mg/дн., в комбинация с Prednison – 20 mg/дн. Може да се комбинира с локален nitrogen mustard.

#### **2. Ниски дози химиотерапия с Methotrexate**

Methotrexate е класически антимераболит инхибитор на ензима дихидрофолатредуктаза. Той е първа линия средство на избор при повечето пациенти с еритродермичен кожен Т-клетъчен лимфом. Ефективно контролира заболявания като лимфоматоидна папулоза и CD30+ лимфопрлиферативни заболявания. Прилага се в ниски дози от 15 до 25 mg седмично. Може да се комбинира с Bleomycine, Doxorubicine, Etoposid и локален Nitrogen mustard и да доведе до клинично подобряване на пациенти с напреднал стадий на mycosis fungoides. За избягване на страничните ефекти се препоръчва прием на Acidi folici – 3x2 табл. в деня на апликацията на Methotrexate.

#### **3. Interferon-alpha (IFN- $\alpha$ )**

Притежава противовирусен, антипролиферативен, противотуморен и имуномодулиращ ефект. Прилага се при mycosis fungoides, синдром на Sézary и CD30+ лимфопрлиферативните заболявания в доза от 3 до 36 млн. UI седмично. В туморен стадий се предпочита интраlesiонално инжектиране. Могат да се наблюдават редица странични ефекти – грипоподобно състояние (треска, повишена температура, миалгии), гастроинтестинални прояви (гадене, повръщане), световъртеж, обърканост, цитопения и др. Комбинира се с ретиноиди и PUVA.



#### 4. Ретиноиди

Представяват деривати на витамин А, които индуцират клетъчна диференциация, апоптоза и ДНК-фрагментация в Т-клетките. Най-често използваните ретиноиди са Acitretin и Isotretinoin в доза 1 mg/kg/d. Вехаротене е трета генерация ретиноид и се прилага в доза 300 mg/m<sup>2</sup>/дневно. Ретиноидите са силно тератогенни. Най-често срещаните странични ефекти са сухота на кожата и мукозните мембрани, сърбеж, повишаване на чернодробните ензими, хипетриглицеридемия, хиперхолестеролемия, артралгии, миалгии и дефлувиум. Ретиноидите могат да се комбинират с PUVA (Re-PUVA), IFN-α и химиотерапия.

### ЛЕЧЕНИЕ НА ТЕЖКОПРОТИЧАЩИ БУЛОЗНИ ДЕРМАТОЗИ

#### Въведение

Булозните дерматози са хетерогенна група хронични и инвалидизиращи заболявания, чиито отличителен белег е появата на мехури и ерозии по кожата и видимите лигавици вследствие нарушение на адхезията на ниво интеркератиноцитни връзки или в зоната на кожата базално-мембранна зона. В по-голямата си част, булозните дерматози представляват придобити органо-специфични автоимунни болести, медиранни от циркулиращи автоантитела, които *in vivo* атакуват кожата, отлагайки се към съответните им таргетни антигени, което има доказано патогенетично значение.

Терапевтичният подход при булозните дерматози е основно лекарствен и почива на патогенетични принципи, като в центъра му стои продължителното приложение на имуносупресивни средства – кортикостероиди и цитостатици. То намира приложение както при започване на активната терапия до постигане на морбистаза, така и в поддържащи дози продължително време до евентуално постигане на клинична ремисия на фона на минимална терапия. Основна цел на лечението е да се постигне контрол върху производството на автоантитела и да се ограничи свързването им в тъканите. Друг важен аспект е превенция на загубата чрез ексудата на булите на важни съставки на кръвта - белтъци, в т. ч. имуноглобулини, електролити, витамини с цел избягване на имунодефицит и кахексия. Основен елемент в терапията на булозните дерматози е профилактиката и лечението на вторично бактериални и микотични усложнения, предпоставка за които е наличието на входни врати в областта на разкъсаните булозни елементи на фона на имунодефицит. Въпреки значително намалената смъртност през последните десетилетия, автоимунните булозни дерматози остават инвалидизиращи и животозастрашаващи, като главната причина за фатален изход са усложненията от терапията.

Лекарственото лечение се назначава и прилага от лекари с призната специалност дерматология и венерология, работещи в специализирани структури за болнична помощ (клиники или отделения по кожни и венерически болести), запознати много добре с фармакологичните характеристики на имуносупресивните лекарства. Проследяването на болните с булозни дерматози, провеждащи поддържаща

кортикостероидна и/или цитостатична или друга (адювантна) терапия, се извършва в специализирани кожно-венерически структури под формата на диспансерно наблюдение, а също и от лично-практикуващите лекари, които осигуряват контрол, профилактика и лечение на страничните ефекти от продължителната медикаментозна терапия.

Представените терапевтични препоръки нозологични единици са съобразени с препоръките на Европейския Дерматологичен Форум (EDF), EADV и BAD.

## 1. ПЕМФИГУС

Обобщава група хронични автоимунни дерматози, които протичат с появата на хлабави мехури и ерозии по кожата и видимите лигавици. Централна роля в патогенезата на заболяването играят автоантитела срещу дезмозомни антигени, чието отлагане в епидермиса е свързано със загуба на междуклетъчната адхезия и формиране на интраепидермална, супрабазална или субкорнеална акантолитична була, характерни респективно за pemphigus vulgaris и pemphigus foliaceus.

Класификация на различните видове пемфигус:

L10.0 Pemphigus vulgaris / Пемфигус вулгарис

L10.1 Pemphigus vegetans / Пемфигус вегетанс

L10.2 Pemphigus foliaceus / Пемфигус фолиацеус

L10.3 Pemphigus braziliensis / Пемфигус бразилиензис (fogo selvagem)

L10.4 Pemphigus erythematosus / Пемфигус еритематозус (Синдром на Senear-Usher)

L10.5 Пемфигус, предизвикан от лекарства

L10.8 Други видове пемфигус

Паранеопластичен пемфигус и IgA пемфигус

Препоръчителното системно лечение при пемфигус включва следните групи лекарства:

- Кортикостероиди;
- Имуносупресори;
- Средства, възстановяващи водно-електролитния и белтъчен баланс;
- Антибиотици, антимиотици.

Прилагат се и следните групи локални средства:

- Антисептици;
- Кортикостероиди;
- Антибиотици.

### 1.1. Лекарства от първа линия

#### 1.1.1 Системни кортикостероиди

- Prednisolone (или преднизолонов еквивалент) в начална доза 0.5 до 1.5 mg/kg/ден.

При липса на ефект до 2 седмици, дозата може да се увеличи до 2 mg/kg/ден. Системните кортикостероиди се прилагат като монотерапия или в съчетание с други (адювантни) имуносупресори. Съществуват различни схеми на приложение.

Обикновено началната доза prednisolone, 40–60 mg/дневно i.m. или i.v. при леките случаи до 60-100 mg/дневно при тежките форми (при средно телесно тегло 60 kg), се прилага до липсата на поява на нови лезии и епителизиране на значителна част от съществуващите ерозии. При липса на ефект в рамките на 2 седмици, дозата може да се увеличи на 2 mg/kg/ден. След постигане на морбистаза, следва прогресивно намаляване на дозата (намаляване с 25% през двуседмични периоди, а при достигане на доза 20 mg още по-бавно) с перорален прием до поддържащо лечение с минимална ефективна доза (5-10 mg/ден). Поддържащото лечение е продължително и подлежи на внимателно мониториране поради значителните странични ефекти.

## 1.2. Имunosупресивна адювантна терапия

### 1.2.1. Адюванти от първа линия

- *Azathioprine* в доза 1-3 mg/kg/ден.

Започва се с доза 50 mg/дневно през първата седмица от лечението, за да се прецени евентуалното наличие на реакции на непоносимост, след което дозата се увеличава до назначената такава.

- *Mycophenolate mofetil* 2 g/ден или микофенолова киселина 1440 mg/ден.

Дневната доза може да се покачва с 1 g/ден за по-добра гастро-интестинална поносимост.

### 1.2.2. Адюванти от втора линия\*, \*\*

- *Cyclophosphamide* 1-2 mg/kg/ден или еднократно (болус) вливане на 500 mg i.v.
- *Methotrexate* 10-20 mg/седмично
- *Cyclosporine* 5-10 mg/kg/ден

## 1.3. Алтернативно лечение:

### 1.3.1. Златни препарати

- Sodium thiomalate 50 mg i.m.

### 1.3.2. Сулфони

Показани предимно при пемфигус фолиацеус и пемфигус вегетанс

Dapsone 100 mg/kg/ден или  $\leq 1.5$  mg/kg/ден

### 1.3.3. Ретиноиди

### 1.3.4. Синтетични антималярици

*Chloroquine (hydroxychloroquine)* 250 mg/ден p.o. или *hydroxychloroquine* 200 mg/ден p.o., ефективен при пемфигус фолиацеус с подчертана фоточувствителност

### 1.3.5. Никотинамид

- Nicotinamide 1.5 g/ден p.o.

### 1.3.6. Тетрациклини и други антибиотици

- Tetracycline 2 g/ден p.o.
- Doxycycline 2 x 100 mg/ден p.o.
- Minocycline 2 x 100 mg/ден p.o.

### 1.3.7. Плазмафереза

### 1.4. Локална терапия

Локалната обработка на булите и ерозиите е от съществено значение за предотвратяването на суперпониранни инфекции и подпомагане на епителизацията. Използват се антисептични разтвори, кремове и адхезивни превръзки, анилинови бои, антибиотични средства и кортикостероидни кремове. При орално засягане са подходящи локални антисептици и овладяване на оралната кандидоза.

#### 1.4.1. Първа линия локални средства са мощни кортикостероиди за локално приложение (кремове, унгвенти, гелове, спрей-форми)

- *Clobetasol dipropionate*
- *Betamethasone*
- *Dexamethasone*

#### 1.4.2. Антисептици

- Бани/компреси с разтвори, съдържащи антисептици – *Калиев хиперманганат, Chlorhexidine, Iod-Povidine, сребърни соли*
- Акридинови багрила – *solutio Fuchsinii, Pyocyanini, Eosini* и др.

#### 1.4.3. Антибиотици

Антибиотични и йод-повидонови кремове, унгвенти, спрей-форми, превръзки  
Сребърен сулфадиазин

#### 1.4.4. Емолненти

#### 1.4.3. Епителотонични средства:

Неадхезивни превръзки, хидрогел или хидроколоид

Разтвори и гелове, ускоряващи епителизацията на ерозиите, вкл. в устната кухина

#### 1.4.5. Адстрингентни средства

### 1.5. Профилактика на страничните действия от приложеното лечение

Лекарства	Индикация
Калциеви продукти и витамин D	Остеопороза
Антивирусни средства	Вирусни инфекции
Системни антимикотици	Микотичен сепсис
Системни антибиотици	Бактериални инфекции
H2-блокери и инхибитори на протонната	Стомашна/дуоденална язва

помпа	
Антитромботични	Повишен риск от тромбози

## МЕДИЦИНСКИ КРИТЕРИИ ЗА ДЕХОСПИТАЛИЗАЦИЯ

- Достигане на морбистаза;
- Контрол върху страничните действия от лечението;
- Насочване към диспансерно наблюдение от лекар-дерматолог.

## 2. ПЕМФИГОИД

Обобщава група хронични субепидермална автоимунни дерматози, които се характеризират с наличие на автоантитела, насочени срещу антигени в зоната на базалната мембрана. Засяга предимно лица в напреднала възраст (над 60-70 години) и има сравнително благоприятен ход, освен при много възрастни пациенти с множество коморбидности.

### Класификация на различните видове пемфигоид:

*Не включва:* херпес гестационис (O26.4)

импетиго херпетиформис (L40.1)

L12.0 Булозен пемфигоид

L12.1 Цикатризиращ пемфигоид

Доброкачествен пемфигоид на лигавиците

L12.2 Хронична булозна болест в детска възраст

Ювенилен дерматитис херпетиформис

L12.3 Придобита булозна епидермолиза

*Не включва:* булозна епидермолиза (вродена) (Q81.—)

L12.8 Други видове пемфигоид

### Други булозни увреждания

L13.0 Дерматитис херпетиформис

Болест на Dühring

L13.8 Други уточнени булозни увреждания

Препоръчителното лечение при пемфигоид включва следните групи лекарства:

- Кортикостероиди;
- Имуносупресори;
- Антибиотици;
- Локални кортикостероиди.

## 2.1. БУЛОЗЕН ПЕМФИГОИД

### 2.1.1. Лекарства от първа линия

### 2.1.1.1. Системни кортикостероиди

- *Prednisolone* (или преднизолонов еквивалент) в начална доза 0.5 - 0.75 mg/kg/ден. След двуседмично приложение на началната доза, сърбежът и появата на нови були се овладяват, което позволява постепенно редуциране на кортикостероида в продължение на последващите 6 месеца.

### 2.1.1.2. Локални кортикостероиди

- *Clobetasol propionate* 30 - 40 g/дневно (2-2.5 туби от 15mg), приложен първоначално 2 x дневно върху цялото тяло, в т.ч. булите и ерозиите (без лицето);

Първоначалната доза следва да се редуцира 2 седмици след постигане на контрол на заболяването до следната схема на локално приложение през последващите месеци:

месец 1: 1 x дневно;  
месец 2: 1 x през ден;  
месец 3: 2 x седмично;  
месец 4: 1 x седмично.

Независимо от по-добрия профил на безопасност на локалните кортикостероиди, лечението с тях е сравнително скъпо, а и трудно приложимо от възрастни пациенти.

### 2.1.2. Аджвантна терапия

#### 2.1.2.1. Тетрациклини

- *Oxytetracycline* 2 g/ден p.o.
- *Doxycycline* 200 mg/ден p.o. самостоятелно или в комбинация с nicotinamide до 2 g/ден p.o.;

#### 2.1.2.2. Имуносупресори

- *Azathioprine* в доза 1-3 mg/kg/ден. Започва се с доза 50 mg/дневно през първата седмица от лечението, за да се прецени евентуалното наличие на реакции на непоносимост, след което дозата се увеличава до назначената такава.

- *Mycophenolate mofetil* 2 g/ден или микофенолова киселина 1440 mg/ден. Дневната доза може да се покачва с 1 g/ден за по-добра гастро-интестинална поносимост.

- *Methotrexate* – до 15 mg седмично p.o., s.c. или i.v.
- *Chlorambucil* 2 - 4 mg/ден p.o.
- *Cyclosporine* 3-5 mg/kg/ден.
- Сулфони (*Dapsone*) до 1.5 mg/kg/ден p.o.
- *Cyclophosphamide* (при резистентни на другите средства случаи)

### 2.1.3. Допълнителна терапия

- Анти-CD20 моноклонално антитяло
- Анти-IgE моноклонално антитяло
- Имуноглобулини за интравенозно приложение

- Плазмафереза
- Имуноадсорбция

#### 2.1.4. Допълнителна локална терапия

- Бани/компреси с разтвори, съдържащи антисептици – *Калиев хиперманганат, Chlorhexidine, Iod-Povidine, сребърни соли*
- Акридинови багрила – *solutio Fuchsini, Pyocyanini, Eosini* и др.
- Антибиотични и йод-повидонови кремове, унгвенти, спрей-форми, превръзки, сребърен сулфадиазин
- Епителотонични средства

#### 2.1.5. Профилактика на страничните действия от приложеното лечение

Лекарства	Индикация
Калциеви продукти и витамин D	Остеопороза
Антивирусни средства	Вирусни инфекции
Системни антимиотици	Микотичен сепсис
Системни антибиотици	Бактериални инфекции
H2-блокери и инхибитори на протонната помпа	Стомашна/дуоденална язва

## 2.2. ЦИКАТРИЗИРАЩ ПЕМФИГОИД

Цикатризиращият (мукозно-мембранен) пемфигоид представлява, сам по себе си, хетерогенна група аутоимунни булозни дерматози, които се характеризират с предилекционно засягане на видимите лигавици, с хронично прогресиращ ход и склонност към цикатризиране и сраствания. В зависимост от вида на засегнатите лигавични повърхности, се различават окуларен, орален, генитален, ларингеален и пр. варианти на цикатризиращ пемфигоид.

Лечението се провежда със системни и локални медикаментозни средства, а в случаите на тежки функционални увреждания вследствие адхезивните процеси, е показано хирургичното отстраняване на формираните синехии.

### 2.2.1. Лекарства от първа линия

#### 2.2.1.1. Леки форми на ЦП (локализирани орални лезии без очно засягане)

- мощни локални кортикостероиди
  - clobetasol propionate
- локални калциневринови инхибитори (tacrolimus, pimecrolimus)
- интралезионални кортикостероиди
- сулфони (Dapsone 50 - 100 mg/дневно) или Salazopyrine

#### 2.2.1.2. Умерени/тежки орални форми или засягане на множество лигавици:

- Системни кортикостероиди 1-2 mg/kg/ден

- Сулфони (dapsonsone 50 - 100 mg/дневно)
- Salazopyrine
- Циклини (Tetracycline 2 g/ден p.o., Minocycline 100 mg/ден p.o., Doxycycline 100 mg/ден p.o.)
- Имуносупресори (в случай на липса на ефект от предходните след 3 месеца);
  - Mucophenolate mofetil
  - Azathioprine 1-4 mg/kg/ден
  - Cyclophosphamide 1-3 mg/kg/ден p.o. или 50 – 200 mg/ден p.o. или пулс с 750 mg/m<sup>2</sup> i.v. /месец
  - Methotrexate 5-25 mg/седмично
- Интравенозни имуноглобулини 2-3 g/kg/цикъл (разделен на 3-5 дни)

#### 2.2.1.3. Ларингеално засягане

- Cyclophosphamide 750 mg/m<sup>2</sup> i.v.
- Системни кортикостероиди (prednisolone) 0.5 – 1 mg/kg/ден

#### 2.2.1.4. Тежки и резистентни форми

- Имуносупресори
- Биологични средства
- Имуноглобулини за интравенозно приложение

### 3. ХРОНИЧНА БУЛОЗНА БОЛЕСТ В ДЕТСКА ВЪЗРАСТ (ЛИНЕАРНА IgA ДЕРМАТОЗА)

#### 3.1. Лекарства от първа линия

- Сулфони (dapsonsone 2 mg/kg/ден), sulfapyridine 1.5 – 3.0 g/ден, salazopyrine 1.5 – 3.0 g/ден
- Системни кортикостероиди

#### 3.2. Аджвантна терапия

- Цитостатици
- Methotrexate
- Cyclophosphamide
- Широкоспектърни антибиотици (макролиди или oxacylline)

#### 3.3. Локална терапия

- локални кортикостероиди.

### 4. ПРИДОБИТА БУЛОЗНА ЕПИДЕРМОЛИЗА

#### 4.1. Лекарства от първа линия

##### 4.1.1. Системни кортикостероиди

- Prednisolone (или преднизолонов еквивалент) ниски дози p.o. или
- Methylprednisolone пулс - х 500 mg/ден i.v. в 3 последователни дни



#### **4.1.2. Имуносупресори**

- Ciclosporin 2.5 – 5 mg/kg/ден
- Mucorphenolate mofetil 1-2 g/ден
- Methotrexate 7.5 mg/седмично
- Cyclophosphamide пулс - 500 mg/еднократно i.v.

#### **4.2. Лекарства от втора линия**

- Colchicine като монотерапия или в комбинация
- Имуноглобулини за интравенозно приложение
- Анти CD20 моноклонално антитяло
- Плазмафереза

#### **4.3. Локална терапия**

- локални кортикостероиди
- неадхезивни превръзки
- антисептици
- адстрингентни

### **5. ДЕРМАТИТИС ХЕРПЕТИФОРМИС (МОРБУС ДЮРИНГ)**

Основните терапевтични средства при херпетиформния дерматит са две:

- Безглутенова диета;
- Медикаментозно лечение

#### **5.1. Лекарства от първа линия**

- Сулфони (dapsons 2 mg/kg/ден)

#### **5.2. Лекарства от втора линия**

- Sulfasalazine 1-2 g/ден
- Sulfapyridine (sulphamethoxyuridazine) 0.25 – 1.5 g/дневно (при непоносимост към дапсон);
- Антихистамини (3 генерация)

#### **5.3. Медикаменти от трета линия**

- Системни кортикостероиди

#### **5.4. Локална терапия**

- Локални кортикостероиди

## **ТЕЖКОПРОТИЧАЩИ БАКТЕРИАЛНИ ИНФЕКЦИИ НА КОЖАТА – ПИОДЕРМИИ**

Пиодермиите са остри възпалителни заболявания на кожата, причинени от бактерии – стафилококи, стрептококи, коринебактерии, пропионибактерии, ешерихия коли, псевдомонас аеругиноза, протеус и др. В тесен смисъл пиодермиите са заболяванията на кожата причинени от гноеродните бактерии – пиококи, предимно стафилококи и стрептококи. Често се установяват едновременно и двата микроорганизма. Пиодермиите се появяват бързо, може да прогресират и често налагат лечение в болница. При забавяне на лечението са възможни усложнения и прогресиране на заболяването.

Пиодермиите включват:

#### **A46 Еризипел**

Целулит - Остър лимфангит

#### **L03.1 Целулит на други части на крайниците**

Аксила

Бедро

Раменен пояс

#### **L03.2 Целулит на лицето**

#### **L03.3 Целулит на торса**

Коремна стена

Гръб [всяка част]

Гръдна стена

Ингвинална област

Перинеум

Пъп

#### **L03.8 Целулит с други локализации**

Глава [всяка област без лицето]

Окосмена част на главата

Други локални инфекции на кожата и подкожната тъкан

#### **L08.0 Пиодермия**

Дерматит

Гноен

Септичен

Супуративен

#### **L88 Гангренозна пиодермия**

Гангренозен дерматит

Гангренозна пиодермия

**ДИАГНОЗАТА ПРИ ТЕЖКОПРОТИЧАЩИТЕ БАКТЕРИАЛНИ ИНФЕКЦИИ НА КОЖАТА Е ГЛАВНО ВЪЗ ОСНОВА НА КЛИНИЧНАТА КАРТИНА, КАТО В ДОПЪЛНЕНИЕ СЕ ПРИЛАГАТ СЛЕДНИТЕ ОСНОВНИ ЛАБОРАТОРНИ ДИАГНОСТИЧНИ ПРОЦЕДУРИ:**

- МИКРОБИОЛОГИЧНО ИЗСЛЕДВАНЕ НА КРЪВ - КУЛТУРА И ЧУВСТВИТЕЛНОСТ

- МИКРОСКОПСКО ИЗСЛЕДВАНЕ НА ПРОБА ОТ КОЖА И ДРУГА ПОКРИВНА ТЪКАН- БАКТЕРИАЛНА НАМАЗКА
- МИКРОСКОПСКО ИЗСЛЕДВАНЕ НА ПРОБА ОТ КОЖА И ДРУГА ПОКРИВНА ТЪКАН - КУЛТУРА
- МИКРОСКОПСКО ИЗСЛЕДВАНЕ НА ПРОБА ОТ КОЖА И ДРУГА ПОКРИВНА ТЪКАН – КУЛТУРА И ЧУВСТВИТЕЛНОСТ

#### **СПЕШНИТЕ ИНДИКАЦИИ ЗА ХОСПИТАЛИЗАЦИЯ И ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ПИОДЕРМИТЕ СА:**

- силно изразена локална възпалителна реакция с ширина над 5 см и палпируемо уплътнение в дълбочина на засегнатия участък;
- дисеминирани пиодермични лезии;
- кожно възпаление с изразена общотоксична симптоматика;
- резистентни на амбулаторно лечение пациенти или влошаване на състоянието при установен етиологичен причинител;
- бактериална инфекция на кожата при пациенти със следните съпътстващи хронични заболявания и състояния - диабет, сърдечно-съдови нарушения, ХБН, хипотрофия, хепатопатии, хеморагични състояния, неоплазии, колагенози, дебилност, вродени тежки аномалии, вродени или придобити имунодефицитни състояния;
- херпес-зостерна инфекция на кожата с импетигнизация;
- рецидив, който не може да бъде овладян в амбулаторни условия след 10 дни;
- лимфаденит - лимфни възли с големина на лешник, в участъка до кожното възпаление.

Водещи в лечението на кожните инфекции са антибиотиците. В допълнение се използват лекарства, които повлияват нарушенията, настъпили от възпалението (неспецифични стимулиращи средства, кортикостероиди, съдовоукрепващи и антикоагулантни средства, витамини, нестероидни противовъзпалителни средства, дезинтоксикационни средства). Локалната терапия заема важно спомагателно положение в лечението. През острия период се препоръчват антисептични компреси с калиев перманганат или компресол. За предпазване от остатъчни прояви и от усложнения се прилагат физиотерапевтични процедури, които се предписват след консултация с физиотерапевт. Необходимо е лечение на входните врати, придружаващите заболявания, възпалителните фокуси и избягване на провокиращите фактори.

#### **ОСНОВНИ ТЕРАПЕВТИЧНИ ПРОЦЕДУРИ ПРИ ТЕЖКОПРОТИЧАЩИТЕ БАКТЕРИАЛНИ ИНФЕКЦИИ НА КОЖАТА СА:**

- ИНЖЕКЦИЯ НА АНТИБИОТИК
- ИНЖЕКЦИЯ НА ДРУГИ АНТИ-ИНФЕКЦИОЗНИ МЕДИКАМЕНТИ
- ИНЖЕКЦИЯ ИЛИ ИНФУЗИЯ НА ДРУГО ЛЕЧЕБНО ИЛИ ПРОФИЛАКТИЧНО ВЕЩЕСТВО

/включва и приложение на инжекционни антихистамини/

- ПРИЛАГАНЕ НА ДРУГА ПРЕВРЪЗКА НА РАНА

## 1. Етиологична терапия

Оптималната антибактериална терапия е съобразена с антибиограмата на изолирания етиологичен агент.

Пеницилини:

- Пеницилини при стрептококова инфекция
- Пеницилиназастабилни или протектирани широкоспектърни пеницилини при стафилококова инфекция

Цефалоспорици при стафилококови и смесени инфекции:

- първо поколение
- второ поколение
- трето поколение

Карбапенеми при стафилококови и смесени инфекции

Метицилинрезистентни щамове – пеницилиназастабилни полусинтетични пеницилини

Мултирезистентен / оксацилин резистентен Стафилококус ауреус - Гликопептиди

Макролиди и хинолони - при алергични към пеницилини пациенти

Добавена анаеробна инфекция – метронидазол

## 2. Патогенетична терапия

Антикоагуланти

Съдоукрепващи средства

Нестероидни противовъзпалителни средства

Кортикостероиди – на фона на антибактериални продукти

Витамина терапия

Неспецифична стимулираща терапия

Имунотерапия

Антиоксиданти

Хипербарна оксигенация

**3. Локални средства - заемат основно място при ограничени и леки пиодермични лезии, а важно спомагателно положение - при дисеминирани и тежко проявени.**

Разтвори и антисептици

Антибиотични кремове и унгвенти

## 4. Други

Хирургични процедури:

Хирургична инцизия и дренаж

Хирургична ексцизия

Електрокоагулация

Лазерхирургия.

Физиотерапия

Ултрависокочестотна терапия

Електрофореза

Хидропроцедури

## Лазерна терапия

### 5. Лечение на придружаващите заболявания.

Микози - локални антимиотици

Заболявания на периферните съдове - перорални съдоукрепващи и локални средства

Огнища на хронична стафилококова/ стрептококова инфекция - саниране с: локален антибиотик и/или с локален антисептик

Диабет - диета със или без общи антидиабетни средства

**При Херпес зостер [herpes zoster] / отнесен към пиодермии / - Дисеминирана херпес зостер инфекция, Херпес зостер с други усложнения**

Обща терапия

Противовирусни продукти

Бактерицидни бета лактамни антибиотици при локализация на главата и при тежки форми

Локална терапия

Антисептични разтвори

Противовирусни локални продукти

## ПСОРИАЗИС

Псориазисът е хронично възпалително заболяване с честота от 1,5-3% от населението. Заболяването засяга качеството на живот на пациентите до степен, сравнима с тази при други социално значими заболявания, като диабет тип 2, хронични респираторни заболявания, неоплазии.

Според решението, залегнало в приетия Европейски консенсус за определяне тежестта на протичане на псориазиса, той се разделя на:

1. Лека степен на протичане („mild“): засегната обща кожна повърхност (Body Surface Area, BSA) < или = 10; Psoriasis Area Severity Index (PASI) < или = 10; оценка на качеството на живот (Dermatology Life Quality Index, DLQI) < или = 10.
2. Средна до тежка степен на протичане („moderate-to-severe“): засегната обща кожна повърхност (Body Surface Area, BSA) > 10; Psoriasis Area Severity Index (PASI) > 10; оценка на качеството на живот (Dermatology Life Quality Index, DLQI) > 10.

### Псориазис вулгарис

Лечението на псориазис се провежда с локална и системна терапия, както и с подходяща фототерапия. Според тежестта на заболяването, големината на засегнатата площ и наличието на ставно засягане различните терапевтични средства могат да

влизат в многобройни комбинации. Провилно е освен наличния псориазис да се лекуват и коморбидните състояния.

### **Псориазис на плаки**

Лека степен. Локални кортикостероиди, самостоятелно или в комбинация с локални аналози на Витамин D 3, дитранол, катрани, локални ретиноиди

**1. Емолиентите** са неизменна част от локалната терапия на псориазиса. Не са известни странични ефекти от приложението им. Затова се считат за безопасни за приложение при бременност, кърмене и в детска възраст. Прилагат се от 1 до 3 пъти дневно. Тяхната ефикасност варира от 15 до 47%. Препоръчва се ежедневното им приложение в грижата за кожата на пациентите с псориазис, успоредно с друго локално или системно лечение.

### **2. Кератолитици.**

Локални салицилови средства (олио или унгвент) в концентрации 5-10%.

Може да се комбинира с други локални емолиенти, кортикостероиди и локални имуномодулатори.

Рисковете от приложението на салицилова киселина включват системна токсичност, поради което тя не бива да се комбинира с други салицилати, приемани перорално. Локални средства, съдържащи салицилова киселина, не следва да се прилагат при повече от 20% засягане на кожата повърхност при пациенти с нарушена чернодробна или бъбречна функция. Локалната терапия със средства, съдържащи салицилова киселина, не бива да се използва преди приложение на УВ-Б фототерапия, тъй като намалява пенетрацията на лъчите. Може да се прилага при локализиран псориазис по време на бременност. Поради риска от системна абсорбция и токсичност, салициловите продукти трябва да се избягват при деца.

За постигане на кератолитичен ефект могат да бъдат използвани и локални препарати, съдържащи урея в концентрации 10-20%.

### **3. Локални кортикостероиди.**

#### Индикации:

Лек до умерен псориазис. Първа линия на лечение като монотерапия или в комбинация. При тежък псориазис в комбинация с други средства. Монотерапия за флексорните области и лицето. Използва се и под оклузия.

#### Контраиндикации:

Бактериални микотични и вирусни инфекции. Атрофия на кожата. Бременност и кърмене.

Бетаметазон дипропионат, 2 пъти дневно.

Клобетазол дипропионат, 2 пъти дневно.

Ефектът от лечението се очаква след около 1-2 седмици от началото на приложението им. Препоръчва се постепенно намаляване на дозата на локалния кортикостероид след постигане на терапевтичен ефект, като се редува посменно с приложение на емолиент.

Впоследствие може да се премине на локални аналози на витамин Д3, дитранол или катрани. При овладяване на състоянието, терапията продължава само с емолиенти. Използването на локални КС за дълъг период от време (повече от един месец) е свързано с повишен риск от нежелани лекарствени реакции (НЛР),

#### **4. Аналози на витамин Д3 за локално приложение.**

##### Индикации:

Лек до умерен псориазис. Първа линия на лечение като монотерапия или в комбинация. При тежък псориазис в комбинация с други средства.

##### Контраиндикации:

Засягане изискващо повече от 100 г. седмично, проблеми с костния и калциев метаболизъм, бъбречна недостатъчност. Алергия, бременност и кърмене.

Калципотриол (Кп) се прилага един до два пъти дневно върху лезии, заемащи не повече от 30% от общата кожна повърхност. Ефектът от лечението се очаква след около 4-6 седмици от началото на приложението. За поддържаща терапия Кп се прилага един до два пъти дневно за период до една година. Не се препоръчва на деца под 6-годишна възраст. За подобряване на ефекта от лечението и намаляване на риска от странични ефекти може да се комбинира с локални КС. При тежки форми на П аналозите на витамин Д3 имат синергичен ефект с ултравиолетовата фототерапия. Аналозите на витамин Д3 трябва да се прилагат с повишено внимание при едновременната им употреба с лекарства, повишаващи серумните нива на калция (например с тиазидните диуретици). Едновременното използване на Кп и локални лекарствени форми, съдържащи салицилова киселина, може да доведе до инактивацията му.

#### **5. Комбинирани продукти с калципотриол (Калципотриол комбинации).**

При лек до умерен по тежест П се препоръчва комбинация на аналог на витамин Д3 с локални КС или монотерапия с продукт, съдържащ едновременно аналог на витамин Д3 и локален КС (бетаметазон дипропионат). Монотерапията с калципотриол комбинации, лекарствена форма унгвент или гел, е подходяща за поддържащо лечение на лек до умерен по тежест П.

#### **6. Дитранол.**

##### Индикации:

Лек до умерен псориазис. Втора линия терапия в комбинация или като монотерапия.

##### Контраиндикации:

Еруптивен псориазис, пустулозен псориазис, еритродермия. Не се препоръчва при бременност, при лактация и при деца под 7-годишна възраст.

При хоспитализирани пациенти се препоръчва терапия с дитранол в концентрация от 0,1% до 0,5%. Прилага се един до два пъти дневно. В амбулаторни условия може да се прилага и т.нар. „краткотрайна“ терапия с дитранол в концентрация от 5% за пет минути, след което продуктът се отстранява. Ефектът от лечението се очаква след около 1-2 седмици. Курсът на лечение е за период от 3-4 седмици. За подобряване на терапевтичния му ефект може да се комбинира с УВ-Б фототерапия. Дитранол не се прилага и в областта на лицето и телесните гънки. Временното зачервяване и парене на кожата, както и кафявото оцветяване на кожата, са чести локални странични реакции. Не са описани системни странични ефекти на дитранол.

Препаратът може да се комбинира с УВ-Б фототерапия.

## **7. Катрани.**

Катраните са класически средства за лечение на псориазис. Независимо от безспорния им терапевтичен ефект, те се използват все по-рядко поради факта, че имат специфичен мирис, оцветяват кожата и зацапват бельото. Комбинирането им с УВ светлина води до значително подобрение или клинична ремисия при 45-80% от пациентите. К се използва под магистрални форми, което го прави значително по-евтин в сравнение с останалите локални средства. Прилага се в концентрация от 5-20% като маз или гел, обикновено веднъж дневно. Курсът на лечение не трябва да надвишава 4 седмици, като в противен случай е уместен периодичен клиничен контрол за евентуално развитие на кожни карциноми. Основните странични явления са зацапване на дрехите и карциногенен риск. фототоксичните прояви при комбинацията му с УВ фототерапия се счита за част от желаните терапевтичен ефект.

Не се препоръчва при бременност, лактация и при деца под 7-годишна възраст.

## **8. Локални ретиноиди.**

### Индикации:

Лек до умерено тежък псориазис. Втора линия терапия като монотерапия или в комбинация

### Контраиндикации:

Еруптивен псориазис, еритродермия, бременност и кърмене.

Препоръчва се да се започне с тазаротен 0,05% гел един път дневно вечер за около 1-2 седмици, след което да се премине на тазаротен 0,1% гел за още 1-2 седмици. Не се прилага по време на бременност и кърмене. Най-честите странични явления са парене, сърбеж, зачервяване и иритация на кожата, поради което се препоръчва да се избягва едновременното приложение на дразнещи и изсушаващи кожата продукти. За намаляване на честите локални странични ефекти тазаротен може да се комбинира с локални КС.



Приложението на тазаротен вечер в комбинация с локален КС сутрин е препоръчвана терапевтична схема за подобряване на ефикасността на локалните средства и намаляване на риска от страничните им действия.

## **9. Метотрексат.**

### Индикации:

Мтк е първа линия системно лечение , показан за средна до тежка степен на протичане на ПВ, при неповлияване от локално лечение, фототерапия и системни ретиноиди.

### Контраиндикации:

Увредена бъбречна функция, тежка анемия, левкопения, тромбоцитопения, чернодробни увреждания, придрожаващо хепатотоксично лечение, белодробно заболяване, бременост и кърмене, предстоящо забременяване, имунодефицит, тежки инфекции, гастрит, активна язва.

Мтк се приема веднъж седмично. Препоръчва се да се започне с доза от 5 mg еднократно седмично. След като се изключи остра миелотоксичност на лекарството, дозата може да се увеличи на 25 mg седмично. Дозата се регулира според терапевтичния ефект, като тенденцията е да се достигне минимална ефективна поддържаща доза. Ефектът от лечението се очаква да настъпи след 4-8 седмици от началото на приложението.

По време на лечението е задължително стриктно да се документира кумулативната доза на продукта. При продължителен прием и кумулативна доза от повече от 1,5 g или при съмнение за чернодробна увреда е необходима консултация с гастроентеролог с мнение за чернодробна биопсия. При **странични явления** като фебрилитет, кашлица, диспнея, цианоза, се препоръчва рентгенография на белия дроб за изключване на пневмонит, предизвикан от метотрексат. Използването на контрацептивни средства, както при жените, така и при мъжете, приемащи Мтк, е задължително по време и три месеца след приключване на приема на Мтк, а при жените - 6 месеца. За намаляване на риска от токсичност се препоръчва прием на фолиева киселина в доза от 5 mg дневно, с изключение на деня на приема на Мтк.

**Абсолютни противопоказания** за прием на Мтк са: бременност и кърмене; планирана бременност; алкохолизъм, костно-мозъчна дисфункция, данни за чувствителност към препарата, тежко чернодробно увреждане, остри инфекции, имунодефицитни състояния, бъбречна недостатъчност, активна пептична язва, хематологични отклонения (левкопения, анемия, тромбоцитопения).

**Странични явления** са: чернодробна фиброза/ цироза; пневмония; алвеолит; костно-мозъчна супресия; дефлувиум; бъбречна увреда; гадене; повръщане; инфекции; орални и гастроинтестинални улцерации; нефротоксичност; повишени трансaminaзи. Лекарствени взаимодействия на Мтк с циклоспорин, салицилати, сулфонамиди, пеницилин, колхицин, НСПВС (напроксен, ибупрофен и др.), етанол, ко-тримоксазол, цитостатици, пробенецид, барбитурати, фенитоин, ретиноиди, тетрациклини, рифампицин, сулфониурейни препарати, хлорамфеникол повишават риска от **нежелани лекарствени реакции**. Абсолютно задължително по време на приема на Мтк е въздържанието от консумация на алкохол.

## 10. Системни ретиноиди.

### Индикации:

Тежък псориазис, неповлияващ се от локално лечение и фототерапия. Прилага се и в комбинирана терапия.

### Контраиндикации:

Тежко чернодробно увреждане, тежко бъбречно увреждане, бременност и кърмене, абсолютно е противопоказана репродукцията, хиперлипидемия, комбинация с препарати засягащи чернодробната и бъбречната функция, алкохолизъм.

Основният продукт от групата, използван за лечение на псориазис вулгарис, е ацитретин. Препоръчва се начална доза от 0,3-0,5 мг/кг дневно за около 4 седмици, след което по 0,5/0,8 мг/кг дневно. Дозирането на ацитретин е строго индивидуално и зависи от терапевтичния отговор и поносимост. Началният терапевтичен ефект се очаква да настъпи до 4-8 седмици от началото на приложението. Между 25-75% от пациентите на терапия с ацитретин 30-40 mg ден получават значително подобрение на техния псориазис. Преди започване на терапия със СР е необходимо да се направи следният параклиничен контрол: скорост на утаяване на еритроцитите (СУЕ); пълна кръвна картина (ПКК); трансaminaзи; липиден профил; маркери на бъбречната функция; тест за бременност. По време на приема на ацитретин е необходимо да се контролират следните лабораторни показатели: ПКК (Хб, Хт, Левк, Тр); АСАТ, АЛАТ, ГГТ, алкална фосфатаза (Аф); креатинин, урея; липиден профил. Препоръчва се контролът да се прави веднъж месечно в първите два месеца от приема на ацитретин, след което веднъж на два месеца, както и уринен тест за бременност - веднъж месечно по време и до 2 години след спиране на лечението. При продължителност на терапията от около 1-2 години се препоръчва да се прави рентгенов контрол на гръбначния стълб и ставите за изключване на възможна осификация. Консумацията на алкохол от жени в детородна възраст на лечение с ацитретин е забранена по време на и два месеца след края на терапията.

**Пациенти, приемали ацитретин, не трябва да даряват кръв в продължение на една година след спиране на лекарството.**

## 11. Циклоспорин.

### Индикации:

Циклоспорин е показан за лечение на тежък псориазис при пациенти, при които конвенционалната терапия е неподходяща или без ефект.

### Контраиндикации:

Увредена бъбречна функция, неконтролирана хипертония, първичен и вторичен имунодефицит, комбинация с друга имunosупресивна терапия, минали или настоящи неоплазии, фототерапия, тежки инфекции, бременност и кърмене, комбинация с метотрексат, чернодробни заболявания, хиперурикемия, хиперкалиемия, ваксиниране с живи ваксини, свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества. Комбиниране с продукти съдържащи жълт кантарион,

комбиниране с лекарства, които са субстрати на ефлуксияния транспортер за много лекарства Р- гликопротеин или на протеините транспортиращи органични аниони (ОАТР), при които повишените плазмени концентрации са свързани със сериозни и/ или животозастрашаващи събития.

Съществуват строги принципи за неговото приложение. Началната доза на продукта е 2,5-3 (максимум 5) мг/кг дневно. Дозата може да се намалява по два начина: с по 0,5мг/кг дневно на всеки 4 дни или с по 50 мг на всеки 4 седмици след 12-ата седмица. Максималната продължителност на курса на лечение е две години. Началният ефект се очаква да настъпи след 4 седмици от началото на приложението. Около 50-70% от пациентите, третирани с циклоспорин, получават значително подобрене или клинична ремисия след 12-16 седмици на лечение с циклоспорин. Преди започване на лечението е необходимо да се осъществи скрининг за остри и тежки инфекции, неоплазми (включително от страна на кожата), артериална хипертония. Лабораторният скрининг включва: ПКК (Ер, Левк, Тр); АСАТ, АЛАТ, ГГТ, Аф, билирубин; електролити (натрий и калий); Креатининов клирънс; Креатинин; Урея; анализ на урината със седимент; пикочна киселина; липиден профил; тест за бременност; магнезий (при наличие на мускулни крампи).

### **Биологични средства**

БС представляват молекули, блокиращи специфични етапи в молекулярната патогенеза на заболяването. До този момент има 5 такива продукта, три от които представляват антагонисти на тумор-некротичен фактор алфа (TNF $\alpha$ ) (Infliximab, Adalimumab, Etanercept), един е антагонист на интерлевкин 12 (IL-12) и интерлевкин 23 (IL-23) (Ustekinumab) и един антагонист на интерлевкин 17A (Secukinumab).

БС се препоръчват при пациенти със средни до тежки по степен на протичане форми на псориазис, които отговарят на следните критерии:

Пациенти, при които BSA, PASI и DLQI е повече от 10

Пациенти, които спадат в някоя от следните категории:

- Невъзможност за провеждане на фототерапия или стандартно системно лечение
- Непоносимост към фототерапия или стандартно системно лечение, поради възможност от развитие на сериозни странични ефекти.
- Липса на отговор на стандартно системно лечение.
- Наличие на заболявания, при които е противопоказано стандартно системно лечение.
- Наличие на тежки или животозастрашаващи заболявания.

### Индикации:

Пациенти с умерен до тежък псориазис изискващи системна терапия.

### Контраиндикации:

Гутатен, пустулозен и еритродермичен псориазис.

Вирусни, бактериални и микотични инфекции.

## 12. Адалимумаб

Препоръчителната доза Адалимумаб за възрастни пациенти е първоначална доза от 80 мг., приложена подкожно, последвана от 40 мг подкожно през седмица , една седмица след първоначалната доза. Адалимумаб също така е показан за лечение на тежък хроничен плакатен псориазис при деца и юноши от 4- годишна възраст, които не са се повлияли достатъчно или са неподходящи за локална терапия или фототерапии.

Препоръчителната доза Адалимумаб е 0,8 мг на кг телесно тегло (до максимално 40 мг на доза), приложено веднъж седмично за първите две дози и след това през седмица.

Продължаването на терапията повече от 16 седмици трябва да се обмисли внимателно при пациент, който не се е повлиял през този период от време.

Прекъсване на лечението: наличните данни предполагат, че повторното прилагане на Адалимумаб след 70 дневно или по- продължително прекъсване води до същата степен на клиничен отговор и подобен профил на безопасност, както преди прекъсване на лечението.

**Странични явления са:** гадене, главоболие, световъртеж, мускуло-скелетни болки, обриви, астено-динамичен синдром; реакции на мястото на подкожната апликация, целулит; пневмония; вирусни, бактериални и кандидозни инфекции; опортюнистични инфекции; абсцеси на гастроинтестиналния тракт; туберкулоза; малигнени заболявания.

## 13. Етанерцепт

Прилага се подкожно в дози от 25 mg два пъти седмично или 50 mg един път седмично. Като алтернатива по преценка на лекуващия лекар могат да се прилагат 50 mg два пъти седмично до 12 седмици , последвани, ако е необходимо, от доза от 25 mg два пъти седмично или 50 mg веднъж седмично. Лечението с Етанерцепт трябва да продължи до постигане на ремисия, за максимум 24 седмици. За някои възрастни пациенти може да е подходящо продължаване на лечението след 24 седмици. Ефектът от лечението се отчита на третия месец и ако липсва такъв, то се прекратява. **Странични явления са:** реакции на мястото на подкожната апликация; алергични реакции; инфекции на горни дихателни пътища; кожни инфекции; туберкулоза; *Lupus-like* синдром; апластична анемия, неутропения и панцитопения; малигнени заболявания.

## 14. Инфликсимаб

**Infliximab** е единственият продукт, който се прилага венозно в болнични условия поради риска от реакции, свързани с вливането. Терапията се започва с доза от 5 mg/kg тегло, след което същата доза се прилага на 2-ра и 6-а седмица, а след това на всеки 8 седмици. На всеки 3 месеца се отчита ефектът от лечението и ако такъв липсва, лечението се прекратява. Продуктът може да се комбинира с Мтк в случай на ставно

засягане, за подобряване на ефекта или за намаляване на риска от образуване на антитела срещу Infliximab.

**Странични явления са:** инфузионни реакции; повишение на чернодробните трансаминази; инфекции (инфекции на меките тъкани, сепсис, кандидоза, гъбични инфекции, фарингити, синусити, ринити, пневмония, бронхит, септицемия, пиелонефрит, целулит, системни мико-зи, херпес зостер, туберкулоза, атипични микобактериози, хистоплазмоза, кокцидомикоза, пневмоцистна пневмония, аспергилоза, малигнени заболявания.

### **15. Устекинумаб**

**Ustekinumab:** Препоръчителната дозировка е първоначална доза от 45 мг, приложена подкожно, последвана от доза от 45 мг 4 седмици по-късно или след това на всеки 12 седмици.

При пациенти, които не са показали повлияване до 28 седмици след началото на лечението, трябва да се обмисли прекратяване на терапията.

Пациенти с телесно тегло > 100 кг:

За пациенти с телесно тегло > 100 кг първоначалната доза е 90 мг, приложена подкожно, последвана от доза от 90 мг 4 седмици по-късно и след това на всеки 12 седмици. При тези пациенти дозата от 45 мг също е ефикасна, но по-голяма ефикасност има дозата от 90 мг.

**Странични явления:** реакции на мястото на подкожната апликация; инфекциозни и неопластични заболявания

### **16. Секукинумаб**

Секукинумаб е показан за лечение на умерено тежък до тежък плакетен псориазис при възрастни, които са кандидати за системна терапия.

Препоръчителната доза е 300 мг, приложени чрез подкожна инжекция, като първоначално се прилага на седмица 0, 1, 2 и 3, а от седмица 4 като ежесмесечна поддържаща доза. Всяка доза от 300 мг се прилага като две подкожни инжекции от 150 мг.

Странични явления: много чести - инфекции на горните дихателни пътища; чести-лабиален херпес, ринорея, диария, уртикария; нечести- орална кандидоза, тинеа редис, отитис есктерна, неутропения, конюнктивит.

### **Противопоказания за употреба на БС:**

бременност и кърмене; хронично носителство на хепатит В; ваксинация с живи или атенюирани ваксини; латентна или активна туберкулоза.

При пациентки, провеждащи лечение с БС, трябва да се избягва забременяване. Използването на контрацепция е силно препоръчително. В случай, че се планира забременяване, лечение с БС трябва да се избягва, особено в критичните първи 12

седмици от бременността. В случай на установяване на бременност при пациентки, които вече провеждат терапия с биологични средства, прекратяване на лечението следва да се обсъди с лекуващия дерматолог. Лечението с БС може да активира подлежащо чернодробно заболяване. Ваксинирането с живи или атенюирани живи ваксини трябва да се избягва 2 седмици преди започване на лечение с БС, през цялото му времетраене и 6 месеца след приключването му. Използването на инактивирани ваксини е безопасно, но се препоръчва да се използват поне 2 седмици преди започване на лечението с биологични средства, за да се подsigури пълноценен имунен отговор. Препоръчва се прилагането на противогрипни и противопневмококови ваксини при провеждане на лечение с БС. Преди започване на лечение с БС е задължително провеждане на скринингови изследвания за туберкулоза - рентгенологично изследване, проба на Манту, квантиферонов тест. Туберкулино-вата проба не е диагностична след започване на лечението заради имunosупресивния му характер. При наличие на положителни тестове за туберкулоза пациентът трябва да се консултира с фтизиатър и профилактично лечение трябва да бъде проведено за два месеца преди започване на терапията с биологични средства. По време на лечението с биологични средства и 6 месеца след приключването му трябва да се провежда мониториране за туберкулоза.

#### **Генерализирани пустулозен псориазис**

Препоръчани продукти:

Метотрексат в дозировка и схема идентична тази при с плакатен псориазис

Циклоспорин дозировка и схема идентична тази при с плакатен псориазис

Ацитретин дозировка и схема идентична тази при с плакатен псориазис

Противопоказани продукти: Локална терапия с Дитранол, локални ретиноиди, биологични средства

#### **Еритродермичен псориазис**

Препоръчани продукти:

Емолиенти

Метотрексат в дозировка и схема идентична тази при с плакатен псориазис

Циклоспорин дозировка и схема идентична тази при с плакатен псориазис

Ацитретин в дозировка и схема идентична тази при с плакатен псориазис

Противопоказани продукти: Локална терапия с Дитранол, локални ретиноиди, биологични средства

#### **Артропатичен псориазис**

Препоръчани продукти:

Метотрексат в дозировка и схема идентична тази при с плакатен псориазис

Адалимумаб в дозировка и схема идентична тази при с плакатоен псориазис  
Етанерцепт в дозировка и схема идентична тази при с плакатоен псориазис  
Инфликсимаб в дозировка и схема идентична тази при с плакатоен псориазис  
Устекиномаб в дозировка и схема идентична тази при с плакатоен псориазис

## **СИСТЕМНО ЛЕЧЕНИЕ НА СИФИЛИС ПРИ БРЕМЕННИ ЖЕНИ, ДЕЦА И ТЕЖКО ПРОТИЧАЩИ ФОРМИ НА СИФИЛИС**

### **Въведение**

Сифилисът е хронична инфекциозна болест, протичаща стадийно, засягаща всички органи и системи на човешкия организъм, която се причинява от спирохетата *Treponema pallidum*. Сифилисът бива придобит и вроден. Придобитият сифилис е резултат на предаване на трепонемата предимно при сексуален контакт, но заразяване може да стане и извънполово – при целувки, смучене на рани, сучене на мляко от болна майка и др., а така също и при използване на предмети на болен – прибори за хранене, мундшуци и др. Вторият механизъм на предаване е вертикалният – болната от сифилис майка предава инфекцията на плода чрез плацентата след четвъртия месец. Колкото по-рано през бременността стане заразяването на плода, толкова по-тежки са уврежданията. Освен трансплацентарно е възможно и перинатално инфектиране по време на родовия акт. Заразяване на човека може да стане и при кръвопреливане на кръв, съдържаща трепонеми, присаждане на тъкани и органи от болни лица или ползване на обща игла от наркомани.

### **Класификация на сифилиса (МКБ, 10-ревизия, А50-А53)**

#### **I. Придобит сифилис**

1. Ранен придобит сифилис (с еволюция до две години от заразяването)
  - 1.1. Първичен сифилис – серонегативен и серопозитивен
  - 1.2. Вторичен сифилис – свеж и рецидивен
  - 1.3. Ранен латентен сифилис
2. Късен придобит сифилис (с еволюция повече от две години от заразяването)
  - 2.1. Късен латентен сифилис
  - 2.2. Третичен сифилис – гумозен сифилис, късен невросифилис и кардиоваскуларен сифилис

#### **II. Вроден сифилис**

1. Ранен вроден сифилис
  - 1.1. Сифилис на плода

## 1.2. Сифилис на кърмачето

## 1.3. Сифилис на ранната детска възраст

## 2. Късен вроден сифилис и късни стигмати на вродения сифилис

### Основни принципи на лечение на сифилиса

Целта на лечението е да се ликвидира инфекцията у болния, да се прекъсне предаване на заразата на партньора и околните, да се предотвратят късните компликации на болестта. Трябва да се спазват редица практически подходи:

- Лечението на болния трябва да започне само когато диагнозата сифилис е основана на клинични данни и е доказана лабораторно – чрез установяване на причинителя или наличие на антитела срещу него. Изключение от това правило се позволява при превантивно лечение на лице, чиито партньор е със сифилис и профилактичното лечение на бременни жени, боледували в миналото от сифилис и на техните деца.
- Колкото в по-ранен стадий на болестта започне лечението, толкова то е по-ефективно и прогнозата е по-добра.
- Лечението на всички форми на сифилиса се провежда с пеницилинови препарати, освен в случаите на доказана алергия.
- Терапията трябва да осигури високо серумно ниво на пеницилина в продължение на 6-8 дележни цикъла на трепонемата, като всеки цикъл е през 33 часа.
- Лечението на болните от сифилис трябва да бъде индивидуализирано в зависимост от възрастта, клиничната форма, наличието на придружаващи заболявания и т.н.
- Лечението с кристален пеницилин е задължително при болни със засягане на нервната система, бременни жени и деца.
- Лечението на невросифилиса се провежда венозно със значително по-висока дневна доза на пеницилина.
- Депо-пеницилиновите препарати трябва да бъдат на базата на бензатин-пеницилин.
- При доказана алергия към пеницилин и бета-лактамни антибиотици се прилагат такива от цефалоспориновата, макролидната или тетрациклинова група.
- При късните форми на заболяването и при забавена серонегативация се прилагат различни неспецифични средства
- По време на лечението трябва да се осъществява системен клиничен и серологичен контрол относно неговата ефективност и поносимост.

### Избор на антибиотик

**Penicillinum (Benzylpenicillinum)** – Пеницилинът е предпочитания антибиотик във всички страни и за всяка форма на болестта. Видът на пеницилиновите продукти и начинът им на приложение са от съществено значение. Кристалният пеницилин притежава много по-добри свойства за преминаване през кръвно-ликворната и плацентарната бариера в сравнение с депо-препаратите и това налага неговото



използване при бременни жени, деца и болни с невросифилис. Най-важните му качества са силната трепонемицидност, много добра поносимост и отсъствие на кумулативно действие. Терапевтичната концентрация на пеницилина при лечението на сифилиса е 0,05-0,06 E/1cm<sup>3</sup> серум (т.нар. еутерапевтична пеницилинемия). Дневните дози за възрастни и деца са: възрастни – 8-24 милиона единици приложени венозно или мускулно; новородени – 50 000-150 000 UI/ кг /през 6-8 часа; деца- 100 000 – 300 000 UI/ кг / през 4-6 часа.

Успехът на антилуетичното лечение зависи повече от времетраенето на пеницилинемията отколкото количеството единици пеницилин.

**Други антибиотици** – Когато е установена алергия към продуктите от пеницилиновата група се използват **цефалоспори**ни 3 – 4 генерация; **тетрациклини** – 2 г/24 часа/30 дни; **макролиди** (еритромицин) – 2 г/24часа/30 дни. По време на бременност тетрациклините са противопоказани, а макролидите не преминават през плацентата и нямат ефект върху инфекцията у плода.

**Неспецифични средства – кортикостероиди** – показани са при серорезистентен сифилис и в комплексната терапия на паренхиматозния кератит при новородени; **витаминотерапия** – поливитаминни продукти, B<sub>12</sub>; **имуностимуланти** (не се дават само при HIV-позитивен статус).

## **Лечение на отделните стадии и форми на сифилиса**

### ***I. Ранен придобит сифилис***

#### Препоръчителен режим:

Benzylpenicillinum – 4 x 2 000 000 UI/iv/24 h/10-14 дни + Benzathine penicillin G 2 400 000UI im, еднократно при дехоспитализацията, или

Benzylpenicillinum – 4 x 2 000 000 UI/iv/24 h/7 дни + Benzathine penicillin G 2 400 000UI /im, седмично, две седмици.

#### Алтернативно лечение:

Benzathine penicillin G 2 400 000UI / im / седмично, три седмици, или

Procain penicillin 600 000 UI / im / 24 h / 10-14 дни, или

Ceftriaxone – 1-2 g/ iv или im / 24 h / 10 дни

### ***II. Късен придобит сифилис***

#### Препоръчителен режим:

#### ***Късен латентен сифилис***

Benzylpenicillinum – 4 x 2 000 000 UI/iv/24 h/10-14 дни + Benzathine penicillin G 2 400 000UI im / седмично / три седмици

#### ***Висцерален и серорезистентен сифилис***

Benzylpenicillinum – 4 x 2 000 000 UI/iv/24 h/15-20 дни + Benzathine penicillin G 2 400 000UI im / седмично / три седмици + кортикостероиди, имуномодулатори и витаминотерапия.

***Късен невросифилис***

Benzylpenicillinum – 6 x 4 000 000 UI/iv/24 h/10-14 дни + Benzathine penicillin G 2 400 000UI im / седмично / три седмици.

**Алтернативно лечение:**

***Късен латентен и висцерален сифилис***

Benzathine penicillin G 2 400 000 UI / im / седмично / 5 седмици

Procain penicillin – 1 200 000 UI / im / 24 h / 10-14 дни,

или

Ceftriaxone – 2 g / iv / 24 h/ 10-14 дни

***Късен невросифилис***

Procain penicillin – 1 200 000 UI – 2 400 000/ im /24 h /15-21 дни + Probenecid 4 x 500 mg,

или

Ceftriaxone – 2 x 2 g / iv / 24 h/ 10-14 дни.

***III. Вроден сифилис***

***Ранен зроден сифилис***

Benzylpenicillinum – 4 x 150 000 UI/iv/24 h/14 дни + Benzathine penicillin G 1 200 000UI im / седмично / три седмици

***Късен зроден сифилис***

Benzylpenicillinum – 4 x 300 000 UI/iv/24 h/14 дни + Benzathine penicillin G 1 200 000UI im / седмично / три седмици.

- HIV позитивните лица се лекуват както HIV негативните.

**ЛЕЧЕНИЕ НА КОЖНИ ПРОЯВИ ПРИ СЪЕДИНИТЕЛНО-ТЪКАННИ  
ЗАБОЛЯВАНИЯ И ВАСКУЛИТИ**

## Въведение

Заболяванията на съединителната тъкан са сравнително редки заболявания, като честотата на дерматомиозита е 2-10 заболели на милион популация. Тежестта на тези болести обаче е висока, сериозно намалява качеството на живот на пациентите и може да доведе до фатален край. Засягат се предимно жени в млада и зряла възраст, но заболяванията на съединителната тъкан могат да засегнат индивиди във всяка възраст, раса или етническа група.

Спектърът на клинични прояви е широк и засяга както кожата и лигавиците, така и опорно-двигателният и гастро-интестиналният тракт, сърдечносъдовата, дихателна и отделителна системи, превръщащи се в приоритет за лечение на различни медицински специалности.

Диагнозата на заболяванията на съединителната тъкан е комплексна, като за нея допринасят като клиничните критерии и класификации, така и множество функционални, параклинични, хистологични и имунологични изследвания.

### L93.1 Субакутен кожен лупус еритематозус (СКЛЕ)

**Определение:** Хронична форма на лупус еритематозус, засягаща около 10% от всички болни с лупус еритематозус и, характеризираща се с дисеминирани папуло-сквамозни или ануларни полициклични еритеми по лицето, гърдите и крайниците, с изразена фоточувствителност и АНА, Ro (SS-A) и La (SS-B) антитела в серума.



Субакутният кожен лупус еритематозус може да бъде лекарствено индуциран от: **hydrochlorthiazide, piroxicam, d-penicillamine, spironolactone, griseofulvine, terbinafine, minocycline, captopril, златни соли и др.**

Цели на лечението на СНЛЕ са да се подтиснат острите симптоми и доведе по възможност до пълна клинична ремисия, както и да се предотврати развитието на поражения на различни органи и системи извън кожата. Пациентите се консултират по отношение на риска от системно засягане. Независимо, че част от пациентите могат да покриват някои от критериите за системен лупус еритематозус (СЛЕ), тежестта на засягането на бъбречната функция и централната нервна система са по-редки и по-леки от тези при болните с СЛЕ и прогнозата е по-благоприятна.

Хирургичното лечение е рядко приложимо. Локалната терапия е с по-малко значение от това при дискоидния кожен лупус еритематозус. Заболяването не изисква специална диета.

#### **I. СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ:**

- 1. Синтетични антimalарични средства:** *Chloroquine* 500 mg P.O. дневно начална доза и поддържаща доза 250 mg P.O.;

2. Системни кортикостероиди: *Prednisone*, *Prednisolone*, *Methylprednisolone* в дози 0,5 -1 mg/kg дневно P.O., I.M. или I.V.;
3. Имуносупресори: Могат да се съчетаят с кортикостероидната терапия, за намаляване дозата на стероида и съответно риска от нежелани лекарствени реакции. *Azathioprine* 1-3 mg/kg P.O. или I.V. дневно; *Mycophenolate mofetil* 0.5-3 g дневно, P.O. или I.V.; *Methotrexate* 7.5 - 20 mg/седмично P.O., I.M. или I.V.

## II. ЛОКАЛНА ТЕРАПИЯ:

1. Локални кортикостероиди: Използват се под формата на кремове унгвенти или гелове, двукратно дневно: *Fluocinolone acetonide* 0,25 mg/g; *Betamethasone dipropionate* 0.5 mg/g; *Methylprednisolone aceponate* 0.1 %; *Clobetasol propionate* 0,05% и др.
2. Фотопротектори с SPF>25;
3. Емолиенти: *Vaselin albi*; охлаждателен крем, кремове и унгвенти с церамиди и/или урея;

### L93.2 Други форми на кожен лупус еритематозус;

Лупус еритематодес профундус; Лупус паникулит

**Определение:** Лупус паникулитът е рядък клиничен вариант на лупус еритематозус , протичащ с кожна възпалителна реакция в дермата и хиподермата. Засяга предимно жени между 20-60 години и протича с поява на възли и плаки разположени по лицето, скалпа, тялото и крайниците.

Хирургичната ексцизия е метод на лечение на единични лезии, но крие риск от рецидиви! Заболяването не изисква специална диета.

## I. СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ:

1. Синтетични антimalарични средства: *Chloroquine* 500 mg P.O. дневно начална доза и поддържаща доза 250 mg P.O.;
2. Системни кортикостероиди: *Prednisone*, *Prednisolone*, *Methylprednisolone* в дози 0,5 -1 mg/kg дневно P.O., I.M. или I.V.;
3. Имуносупресори: Прилагат като монотерапия или в съчетание с кортикостероидната терапия. Включват: *Methotrexate* 7.5 - 15 mg/седмично P.O., I.M. или I.V. *Mycophenolate mofetil* 0.5-3 g дневно, P.O. или I.V.; *Azathioprine* 1-3 mg/kg P.O. или I.V. дневно;
4. Ароматни ретиноиди: Освен инхибиране на себумната продукция ретиноидите оказват влияние върху клетъчната диференциация и имунитета. Като адювантна терапия се прилагат: *Acitretin* 25-50 mg P.O. дневно или *Isotretinoin* 0.5-1 mg/kg P.O. дневно.

## II. ЛОКАЛНА ТЕРАПИЯ:

1. **Интралезионални кортикостероиди:** *Triamcinolone acetonide* 3 mg/mL; *Dexamethasone phosphate* 4mg/mL и др.
2. **Локални кортикостероиди:** Използват под формата на унгвенти, двукратно дневно, понякога под оклузия: *Fluocinolone acetonide* 0,25 mg/g; *Betamethasone dipropionate* 0.5 mg/g; *Methylprednisolone aceponate* 0.1 %; *Clobetasol propionate* 0,05% и др.
3. **Емолиенти:** *Vaselini albi*; охладителен крем, кремове и унгвенти с церамиди и/или урея;
4. Като адювантна терапия се прилагани с доказан успех още: *Фотодинамична терапия*, *Imiquimod* 5% крем, *калциневринови инхибитори* и др.

### L93.2 Други кожни васкулити

**Определение:** Кожните васкулити, протича остро или хронично и е резултат от действието на различни инфекциозни агенти, медикаменти или автоимунни процеси. Проявява се клинично с пурпура, възли и улцерации, дължащи се на неутрофилен периваскуларен инфилтрат с левкоцитоклазия и отлагане на имунни комплекси в съдовата стена.

Пациентите с хронично протичащ васкулит се подлагат на елиминираща диета, която макар и рядко може да подпомогне за откриването на етиологичният агент и за контрола на заболяването.

## I. СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ:



При данни за инфекциозна етиология се провежда лечение с широкоспектърни антибиотици.

При съмнение за лекарствена генеза трябва да бъде преустановен приема на подозираното лекарство!

1. **Антибиотици:** *Ceftriaxon* 1-4 g дневно/ I.M. или I.V.; *Clindamycin* 1,2 -1,8 g дневно/ I.M. или I.V.; *Doxycycline* 100-200 mg дневно P.O. *Ciprofloxacin* 2x400mg I.V.; Ципрофлоксацинът е противопоказан при болни с миастения гравис. Не се препоръчва съчетаването му с метотрексат!
2. **Системни кортикостероиди:** *Dehydrocortisone*, *Prednisone*, *Prednisolone*, *Methylpredmisolone* в дози 0,5 -1,5 mg/kg дневно P.O., I.M. или I.V.;
3. **Имуносупресори:** Прилагат се при резистентност на стероидната терапия като монотерапия или в съчетание с кортикостероиди: *Cyclophosphamide* 1-3

mg/kg/дневно; *Cyclosporine* 2-6 mg/kg/дневно; *Methotrexate* 15 mg/седмично P.O., I.M. или I.V.; *Mycophenolate mofetil* 0.5-3 g дневно, P.O. или I.V.; *Azathioprine* 1-3 mg/kg P.O. или I.V. дневно;

4. **Противовъзпалителни средства:** *Colchicine* 1 mg дневно P.O., подтиска неутрофилната активност и съответно намалява дозата и риска от нежелани лекарствени реакции на стероидната терапия.
5. **Антихистамини:** Прилагат се при болни с уртикариални лезии. Парентерално се прилагат *Chloropyramine hydrochloride* 20-40 mg дневно I.M. или *Promethazine hydrochloride* 25-50 mg/ дневно I.M. За перорален прием се препоръчват *Hydroxyzine hydrochloride* 25-50 mg/ дневно или третата генерация антихистамини: *Fexofenadine* 120-180mg/дневно; *Desloratadine* 5mg дневно; *Levocetirizine* 5mg дневно; *Bilastine* 20mg дневно.
6. **Интравенозни имуноглобулини:** Пациентите с тежък и рефрактерен на друго лечение васкулит изискват лечение с интравенозни имуноглобулини

## II. ЛОКАЛНА ТЕРАПИЯ:

1. **Локални антисептици и антибиотици:** Използват се антисептици под формата на разтвори, кремове и унгвенти на основата на *Povidon Jod*; фузидинова киселина и антибиотици като *Neomycine*, *Gentamycine*, *Mupirocin* и др.
2. **Локални кортикостероиди:** Използват под формата на унгвенти, понякога под оклузия: *Fluocinolone acetonide* 0,25 mg/g; *Betamethasone dipropionate* 0.5 mg/g; *Methylprednisolone aceponate* 0.1 %; *Clobetasol propionate* 0,05% и др.

### **L98.2 Фебрилна неутрофилна дерматоза (Syndroma Sweet)**

**Определение:** Остра фебрилна дерматоза, засягаща предимно жени в средна възраст и с неизвестна (предполага се инфекциозна, медикаментозна, или неопластична) етиология. Заболяването се характеризира с остро начало и поява на болезнени еритемни плаки или възли по лицето или крайниците, съчетани с неутрофилия.

Цел на лечението е да се подтисне острата симптоматика и да се превентират рецидивите.

## I. СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ:



При съмнение за лекарствена генеза трябва да бъде преустановен приема на подозираното лекарство!

1. Системни кортикостероиди: *Dehydrocortisone*, *Prednisone*, *Prednisolone*, *Methylprednisolone* в дози 1 mg/kg дневно P.O., I.M. или I.V.;
2. Противовъзпалителни средства: *Indomethacine* 50-200 mg дневно P.O., *Colchicine* 1 mg дневно P.O. .
3. Имуносупресори: Прилагат се по-рядко, при резистентност на стероидната терапия, както и при пациенти с подлежащо неопластично заболяване: *Cyclophosphamide* 1-3 mg/kg/дневно; *Cyclosporine* 2-5 mg/kg/дневно; *Methotrexate* 15 mg/седмично P.O., I.M. или I.V.;
4. Антибиотици: *Ceftriaxon* 1-4 g дневно/ I.M. или I.V.; *Doxycycline* 100-200 mg дневно P.O.; *Methronidazole* 1-2 g дневно/ I.V.; *Clindamycin* 1,2 -1,8 g дневно/ I.M. или I.V.;
5. Интравенозни имуноглобулини: При пациентите с тежка и рефрактерна на друго лечение фебрилна неутрофилна дерматоза може да се проведе лечение с интравенозни имуноглобулини.

## **II. ЛОКАЛНА ТЕРАПИЯ:**

1. Локални кортикостероиди: Използват под формата на унгвенти, понякога под оклузия: *Fluocinolone acetonide* 0,25 mg/g; *Betamethasone dipropionate* 0.5 mg/g; *Methylprednisolone aceponate* 0.1 %; *Clobetasol propionate* 0,05% и др.
2. Интралезионални кортикостероиди: Прилагат се рядко, при солитарни лезии: *Triamcinolone acetonide* 3 mg/mL; *Dexamethasone phosphate* 4mg/mL и др.

### **L98.3 Еозинофилен целулит (Syndroma Wells)**

**Определение:** Рецидивиращ паникулит с неизяснена етиопатогенеза, тъканна и кръвна еозинофилия и Ig E хиперглобулинемия. Заболяването се проявява клинично със сърбящи ануларни или пламъковидни, еритемо-едемни плаки с центробежено разрастване, уртики и много рядко були.

Цел на лечението е да се подтисне острата симптоматика и да се превентират рецидивите.

## **I. СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ:**

1. Системни кортикостероиди: *Prednisone*, *Prednisolone*, *Methylprednisolone* в дози 0,5 -1 mg/kg дневно P.O., I.M. или I.V.;
2. Антихистамини: Парентерално се прилагат първа генерация H<sub>1</sub> блокери *Chlorpyramine hydrochloride* 20-40 mg дневно I.M. или *Promethazine hydrochloride* 25-50 mg/ дневно I.M. Перорално се препоръчват *Hydroxyzine hydrochloride* 25-50 mg/ дневно или *Fexofenadine* 120-180mg/дневно; *Desloratadine* 5mg дневно; *Levocetirizine* 5mg дневно; *Bilastine* 20mg дневно.
3. Имуносупресори: Прилагат се рядко, при резистентност на стероидна терапия: *Cyclosporine* 2-5 mg/kg/дневно;
4. Противовъзпалителни средства и : *Colchicine* 1 mg дневно P.O.
5. Антибиотици: *Doxycycline* 100-200 mg дневно P.O.

## II. ЛОКАЛНА ТЕРАПИЯ:

1. Локални кортикостероиди: Използват под формата на унгвенти, понякога под оклузия: *Betamethasone dipropionate* 0.5 mg/g; *Methylprednisolone aceponate* 0.1%; *Clobetasol propionate* 0,05% и др.
2. Калциневринови инхибитори: *Tacrolimus* 0,03-0,1% ung. или *Pimecrolimus* 1% crème
3. Емолиенти: *Vaselini albi*; охлаждателен крем, кремове и унгвенти с церамиди и/или урея;

### **M33.1 Други дерматомиозити**

**Определение:** Рядко системно заболяване, засягащо основно кожата и мускулите с комплексна етиология. Клинично заболяването се характеризира със специфични кожни лезии като хелиотропен „лилав“ еритем и едем на лицето, симптом и папули на Gottron по акрите, в съчетание със симетрично проксимална мускулна слабост, миалгии и артралгии. От параклиниката и лабораторните изследвания се установява повишение на СРК, АСАТ, АЛАТ, ANA, Jo-1 и Mi-2 антитела в серума, миогенни промени в ЕМГ и хистологични белези за миозит в хистологията от мускул.

Заболяването може да засяга деца (ювенилен дерматомиозит), да има само кожна експресия (амиопатичен дерматомиозит), а у възрастни е честа асоциацията с неопластично заболяване (паранеопластичен дерматомиозит), както и съчетанието с други болести на съединителната тъкан (overlap синдром).

Цел на лечението е да се подтисне острата симптоматика и постигне трайна клинична ремисия, като се предотвратят рецидивите.

Хирургичното лечение е рядко, предимно на калцификати при кожна калциноза. Локалната терапия е по-важно значение при амиопатичният дерматомиозит. Заболяването не изисква специална диета.

## I. СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ:



1. Системни кортикостероиди: *Prednisone*, *Prednisolone*, *Methylprednisolone* в дози 0,5-1 mg/kg дневно P.O., I.M. или I.V. или пулс терапия 0,5-1 g/дневно I.V.;



Парентералната терапия се провежда само интравенозно!

Флуорираните кортикостероиди трябва да се избягват поради миопатичният им ефект!

2. **Имуносупресори:** Прилагат като в съчетание с кортикостероидната терапия. Включват: *Methotrexate* 7.5 - 25 mg/седмично P.O., I.M. или I.V.; *Mycofenolate mofetil* 0.5-3 g дневно, P.O. или I.V.; *Azathioprine* 1-3 mg/kg P.O. или I.V. дневно; *Cyclophosphamide* 1-3 mg/kg/дневно; *Cyclosporine* 2-6 mg/kg/дневно;
3. **Синтетични антималярични средства:** *Chloroquine* 500 mg P.O. дневно начална доза и поддържаща доза 250 mg P.O.;
4. **Антибиотици:** Прилагат се при съчетание или усложнение на дерматомиозита с бактериална инфекция *Ceftriaxon* 1-4 g дневно/ I.M. или I.V.; *Doxycycline* 100-200 mg дневно P.O.; *Methronidazole* 1-2 g дневно/ I.V.; *Clindamycin* 1,2 -1,8 g дневно/ I.M. или I.V.;
5. **Интравенозни имуноглобулини:** Пациентите с тежък и рефрактерен на друго лечение дерматомиозит провеждат терапия с интравенозни имуноглобулини в дози 0,4 -2 g/ kg I.V.!

## II. ЛОКАЛНА ТЕРАПИЯ:

1. **Локални кортикостероиди:** Използват под формата на унгвенти, понякога под оклузия: *Betamethasone dipropionate* 0.5 mg/g; *Methylprednisolone aceponate* 0.1%; *Clobetasol propionate* 0,05% и др.
2. **Фотопротектори с SPF>25;**
3. **Калциневринови инхибитори:** *Tacrolimus* 0,03-0,1% ung. или *Pimecrolimus* 1% crème
4. **Емолиенти:** *Vaselin albi*; охлаждателен крем, кремове и унгвенти с церамиди и/или урея.

### **Забележка:**

Лечението с неразрешени за употреба лекарствени продукти се извършва при условията и по ред, определени с Наредба № 10 от 17 ноември 2011 г. за условията и реда за лечение с неразрешени за употреба в Република България лекарствени продукти, както и за условията и реда за включване, промени, изключване и доставка на лекарствени продукти от списъка по чл. 266а, ал. 2 от Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина (обн. ДВ бр.95 от 2.12. 2011г., доп. ДВ бр.24 от 12.03. 2013г.) на министъра на здравеопазването.

## Ръководство за лечение на псориазис с биологични продукти на Българското дерматологично дружество 2013

**М. Кагурина<sup>1</sup>, С. Василева<sup>2</sup>, Д. Господинов<sup>3</sup>, Х. Добрев<sup>4</sup>, Ж. Казанджиева<sup>2</sup>, Г. Матеев<sup>2</sup>, Е. Обрешкова<sup>1</sup>, К. Праматаров<sup>5</sup>, С. Тонев<sup>1</sup>, М. Трашлиева<sup>3</sup>, Е. Христкаева<sup>6</sup>, Т. Черкезов<sup>7</sup>, Р. Янкова<sup>8</sup>, Н. Цанков<sup>9</sup>**

<sup>1</sup> Катедра по дерматовенерология и алергология – ВМА – София

<sup>2</sup> Катедра по дерматология и венерология, МФ, МУ – София

<sup>3</sup> Клиника по кожни и венерически болести, МФ, МУ – Плевен

<sup>4</sup> Клиника по дерматология и венерология – УМБАЛ „Свети Георги“ – Пловдив

<sup>5</sup> УМБАЛ „Лозенец“, МФ, СУ – София

<sup>6</sup> Клиника по кожни и венерически болести, УМБАЛ „Проф. д-р Стоян Куркович“ – Стара Загора

<sup>7</sup> МБАЛ „Д-р Атанас Дафовски“ – Кърджали

<sup>8</sup> Катедра по дерматология и венерология, МФ, МУ – Пловдив

<sup>9</sup> Отделение по дерматология и венерология, МБАЛ „Токуда болница“ – София

## Guidelines for the Treatment of Psoriasis by Biological Products of BDS 2013

**M. Kadirina<sup>1</sup>, S. Vassileva<sup>2</sup>, D. Gospodinov<sup>3</sup>, H. Dobrev<sup>4</sup>, J. Kazandjieva<sup>2</sup>, G. Mateev<sup>2</sup>, E. Obreshkova<sup>1</sup>, K. Pramatarov<sup>5</sup>, S. Tonev<sup>1</sup>, M. Trashlieva<sup>3</sup>, E. Hristakieva<sup>6</sup>, T. Cherkezov<sup>7</sup>, R. Yankova<sup>8</sup>, N. Tsankov<sup>9</sup>**

<sup>1</sup> Department of Dermatovenereology and Allergology – Military Medical Academy – Sofia

<sup>2</sup> Department of Dermatology and Venereology, Faculty of Medicine, Medical University – Sofia

<sup>3</sup> Department of Dermatology and Venereology, Faculty of Medicine, Medical University – Pleven

<sup>4</sup> Department of Dermatology and Venereology, University Hospital “Saint George” – Plovdiv

<sup>5</sup> Department of Dermatology and Venereology – University Hospital “Lozenets”, Faculty of Medicine, Sofia University – Sofia

<sup>6</sup> Department of Dermatology and Venereology, University Hospital “Prof. Dr. Stoyan Kirkovich” – Stara Zagora

<sup>7</sup> Department of Dermatology and Venereology, “Dr. Atanas Dafovski” Hospital – Kardzhali

<sup>8</sup> Department of Dermatology and Venereology, Faculty of Medicine, Medical University – Plovdiv

<sup>9</sup> Department of Dermatology and Venereology, “Tokuda Hospital” – Sofia

### 1. Въведение

Псориазисът е системно заболяване, което преимуществено засяга кожата и ставния апарат, показва хронично рецидивиращ ход и често се асоциира с други заболявания. Ставно засягане се установява при около 25% от случаите [1]. Псориазисът води до намаляване на качеството на живот и обуславя нуждата от

дългосрочен контрол над болестта [2]. Локализираните форми на заболяването се контролират с приложението на локални средства, докато умерено тежките и тежките форми често налагат системно лечение.

Фототерапията и стандартната системна терапия са с добър терапевтичен ефект, но често водят до поява на нежелани странични

реакции и нерядко се наблюдава терапевтична резистентност [3]. Последните данни за патогенезата на заболяването водят до разработването и внедряването на нова група ефективни медикаменти – биологични средства, повлияващи имунологичните нарушения при това заболяване.

Биологичните агенти представляват протеини, които могат да бъдат извлечени от животински тъкани или получени чрез рекомбинантна ДНК технология. Те блокират специфични етапи от имунопатогенезата на псориазиса. Въвеждането на тези продукти бележи нова ера в системното лечение на пациенти със средно тежък до тежък плакатен псориазис и псориаитичен артрит.

## 2. Цел

Крайната цел на това ръководство е да предостави съвременни, базирани на доказателства препоръки за използването на биологични средства (Infliximab, Adalimumab, Etanercept, Ustekinumab) за лечение на всички форми на псориазис и псориаитичен артрит при деца и възрастни. Efalizumab е разглеждан единствено с оглед на неговия профил на безопасност, имайки предвид, че European Medicines Agency (EMA) е оттеглила разрешението за маркетинг на продукта, поради данни, че приемането му може да доведе до развитие на прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия.

## 3. Изключения

Това ръководство не включва биологични продукти, лицензирани извън България, както и такива, чиито индикации не включват псориазис и псориаитичен артрит.

## 4. Методи

Публикации за клинични проучвания с Infliximab, Adalimumab, Etanercept, Ustekinumab бяха потърсени в базите данни EBSCO, Medline и публикации и научни трудове в българската литература за периода 1990–2012 г. Данни за ефикасността на продуктите бяха взети от единственото в България 5-годишно сравнително проучване на Infliximab, Efalizumab, Adalimumab, Etanercept, Ustekinumab и Methotrexate [4], както и други обширни рандомизирани контролирани проучвания за хроничен плакатен псориазис [5–9]. Използвани бяха и данните от листа за безопасност на биологичните продукти, които бяха предоставени от фирмите производители. Ръководството е

прието на заседание на Бюро на Българското дерматологично дружество (БДД) съвместно с водещи специалисти по дерматология от страната.

## 5. Ограничения

Ръководството е утвърдено от БДД и отразява всички налични данни към момента на публикуването. Бъдещи публикации могат да доведат до промяна на препоръките и заключенията на този консенсус. Това ръководство не представлява универсално решение за терапевтично поведение при всички пациенти. Придържането към него не гарантира защита срещу нежелан ход на заболяването и предоставя алтернатива на лечение при неповлияващи се от стандартната терапия пациенти.

## 6. План за ревизия на консенсуса

Сферата на биологичните продукти за лечение на псориазис е динамична и ревизия на съдържанието на този консенсус се предвижда да бъде извършвана на всеки 5 години. Промени в ръководството ще бъдат обсъждани на заседанията на БДД и публикувани в интернет сайта на дружеството.

## 7. Критерии за започване на лечение с биологични продукти

Повечето пациенти с умерен до тежък псориазис постигат контрол на заболяването (значително или пълно изчистване на лезиите) след краткосрочно приложение на някои от утвърдените системни агенти [3]. Дългосрочният контрол на заболяването включва приложение на системна терапия за продължителен период от време, което се свързва със закономерен риск от токсичност. По отношение на безопасността и ефективността от превключването към биологични продукти при терапевтично резистентни групи пациенти са необходими повече доказателства от дългосрочни наблюдения върху голям брой пациенти. Широкото приложение на тези средства при леки до умерено тежки форми на псориазис е необосновано и не се препоръчва в настоящото ръководство.

Към лечение с биологични продукти се присътва след клинична оценка на тежестта на псориазиса (табл. 1), както и оценка на влиянието му върху качеството на живот на пациента. Всички съществуващи методи за определяне на тежестта на заболяването са субективни [10–12] и повечето от тях изискват практически опит от страна на изследва-

ция. Прилагат се методите PASI, BSA, PAGA, NAPSI и DLQI.

Системата е въведена през 1978 година и се приема за златен стандарт в оценяване тежестта на хроничен плакатен псориазис и ефекта от проведеноото лечение при клинични проучвания, въпреки че не се прилага рутинно в клиничната практика [9]. Прието е PASI да се изчислява преди, по време на и в края на лечението. PASI се представя като цифрова стойност от 0 до 72, която отразява степенята на еритем (E), инфилтрация (I), десквамация (D) и площта на засягане

(A) в четири области от човешкото тяло: глава (h), трункус (t), горни (u) и долни крайници (l). Степенята на еритем, инфилтрация и десквамация се оценява с точки от 0 до 4, а процентът на засегнатата площ се оценява с точки от 0 до 6. Тъй като главата, горните крайници, трункусът и долните крайници отговарят съответно на 10%, 20%, 30% и 40% от телесната повърхност, PASI се изчислява по следната формула:  $PASI = 0,1(Eh+Ih+Dh)Ah + 0,2(Eu+Iu+Du)Au + 0,3(Et+It+Dt)At + 0,4(El+Il+Dl)Al / 139$  (табл. 2).

Таблица 1. Форми на псориазис според тежестта на протичане

<b>ЛЕКА</b>	Псориазис, ангажиращ по-малко от 10% от повърхността на кожата (BSA < 10%), или PASI < 10. Добър контрол с локални средства.
<b>СРЕДНО-ТЕЖКА</b>	Засягане на повече от 10% от повърхността на кожата (BSA > 10%), но локалното лечение е приложимо.
<b>СРЕДНО-ТЕЖКА ДО ТЕЖКА</b>	Засягане на повече от 10% от повърхността на кожата и липса на контрол с локални средства. BSA < 10% или PASI < 10, но с ангажиране на зони като глава, ръце, ходила и гениталии, с намаляване качеството на живот на болния.
<b>ТЕЖКА ФОРМА</b>	Засягане на повече от 20% от повърхността на кожата (BSA > 20%) или PASI > 20 и нужда от системно лечение. Засягане на 10–20% от кожата повърхност, но с намаляване качеството на живот на болния, или нестабилен (бързо прогресиращ) псориазис.

**PASI (Psoriasis Area Severity Index)**

Таблица 2. Изчисляване на PASI

	Степен на тежест	Точки	Глава (h)	Горни крайници (u)	Трункус (t)	Долни крайници (l)
Еритем (E)	Липса на симптоми	0				
Инфилтрация (I)	Лек	1				
Десквамация (D)	Умерен	2				
	Изразен	3				
	Силно изразен	4				
Площ на засягане (A)	0%	0				
	<10%	1				
	10–29%	2				
	30–49%	3				
	50–69%	4				
	70–89%	5				
	90–100%	6				
$PASI = 0,1(Eh+Ih+Dh)Ah + 0,2(Eu+Iu+Du)Au + 0,3(Et+It+Dt)At + 0,4(El+Il+Dl)Al$						

Колкото по-висока е стойността на PASI, толкова по-тежко е състоянието. Терапевтичният ефект се измерва с процента на редукция на PASI. За постигане на клинично значим резултат от лечението с даден продукт в клинични проучвания най-често се цели намаление на PASI със 75% (PASI 75). Съществуват обаче убедителни доказателства, че редукцията на PASI с 50% (PASI 50) също се смята за клинично значима [13, 14]. Главен недостатък на PASI е ниската чувствителност при пациенти с малка площ на засягане, особено при засягане на области с голямо влияние върху качеството на живот (глава и шия, гениталии, длани и ходила) [13].

PASI  $\geq$  10 е един от критериите за определяне на заболяването като тежко, с изключение на случаите, при които се засягат области с голямо влияние върху психичното състояние и качеството на живот на болния. В случаите, при които PASI е неприложим (например пустулозен псориазис), трябва да се вземе под внимание процентът на засегнатата кожна повърхност, като за тежък се приема псориазис, ангажиращ повече от 10% от кожната повърхност (BSA  $\geq$  10) [15].

#### Body Surface Area (BSA)

Съществуват два метода за определяне на площта на засегнатата кожна повърхност – методът на длановия отпечатък и правилото на деветките.

Съгласно първия метод около 1% от телесната повърхност се равнява на отпечатъка на длан-

та (от китката до върха на пръстите), при напълно разгънатата длан със събрани един до друг пръсти и палец, разположен леко встрани [16].

Според правилото на деветките, всяка част от тялото е процент от BSA, делим на девет. Това правило е надежден метод за определяне на процента на кожно засягане при пациенти с тегло от 10 до 80 kg [17] (табл. 3).

#### Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)

При оценяване на тежестта на нокътното засягане при псориазис посредством NAPSI индекса нокътната плочка се разделя на четири квадранта с помощта на две въображаеми (надлъжна и напречна) линии. Всеки нокът се оценява за наличие на промени в нокътния матрикс (0–4 точки) и нокътното легло (0–4 точки). При оценяване на нокътния матрикс всеки квадрант се оценява за наличие на някои от следните промени: точковидни депресии, левконихия, еритемни макули в лулулата и онихорексис. При оценяване на нокътното легло всеки квадрант се оценява за наличие на някои от следните промени: онихолиза, ивицовидни хеморагии, субунгвална хиперкератоза и „мазни петна“. Всеки нокът получава обща оценка, която представлява сбора от оценките на нокътния матрикс и нокътното легло (0–8 точки). Всеки нокът се оценява по този начин, като сборът от общите оценки на всички нокти определя NAPSI индекса – 0–80 или 0–160, ако се включат и ноктите на краката (табл. 4) [18].

Таблица 3. Правило на деветките за определяне на BSA

	ВЪЗРАСТНИ (%) BSA	ДЕЦА (%) BSA
Глава	9	18
• предна повърхност	4,5	9
• задна повърхност	4,5	9
Трункус	36	36
• предна повърхност	18	18
• задна повърхност	18	18
Ингвинална област	1	1
Горен крайник	9	9
• предна повърхност	4,5	4,5
• задна повърхност	4,5	4,5
Долен крайник	18	13.5
• предна повърхност	9	
• задна повърхност	9	

Същата техника може да се приложи, като се оценяват всичките осем параметъра – точковидни депресии, левконихия, еритемни макули в лунулата, онихорексис, онихолиза, ивицовидни хеморагии, субунгвална хиперкератоза и „мазни петна“ във всеки квадрант на даден нокът, като последният получава оценка 0–32 [18].

**Система за оценка на терапевтичния ефект при пациенти с псориатичен артрит**

Критериите за наличие на клиничен отговор от проведено лечение при пациенти с псориатичен артрит са предложени от Американската школа по ревматология (American College of Rheumatology, ACR), като системата е известна като ACR20/50/70. ACR20 клиничен отговор ( $\geq 20\%$  редукция на определени показатели – табл. 5) се приема за основна крайна цел на повечето клинични проучвания при псориатичен артрит, докато ACR50/70 (съответно 50% и 70% подобрене) са с второстепенно значение [19].

При оценяването е важно да се имат предвид дисталните интерфалангиални стави на ръцете и краката, както и проксималните интерфалангиални стави на краката [20].

**Psoriatic Arthritis Global Assessment (PAGA)**

Лекарят дава обща оценка (0–4) за състоянието на псориатичния артрит, съответно асимптоматичен, лек, средно тежък, тежък и много тежък.

**Dermatology Life Quality Index (DLQI)**

Системата за оценка на качеството на живот на болния представлява въпросник, който съдържа 10 въпроса, отнасящи се до симптомите (1 въпрос), чувствата (1 въпрос), ежедневните занимания (2 въпроса), свободното време за отдих и развлечения (2 въпроса), работата/училището (1 въпрос), взаимоотношенията с другите хора (2 въпроса) и лечението (1 въпрос) за последните седем дни. Пациентът отговаря посредством поставяне

Таблица 4. Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)

НОКЪТ	НОКЪТНИ ПРОМЕНИ	ОЦЕНКА НА ПРОМЕНИТЕ
Нокътен матрикс	Точковидни депресии, левконихия, еритемни макули в лунулата и онихорексис	0 = липсват 1 = наличие в 1 квадрант 2 = наличие в 2 квадранта 3 = наличие в 3 квадранта 4 = наличие в 4 квадранта
Обща оценка на нокътния матрикс: 0–4		
Нокътно легло	Онихолиза, ивицовидни хеморагии, субунгвална хиперкератоза и „мазни петна“	
Обща оценка на нокътното легло: 0–4		
Обща оценка на нокътя: 0–8 = оценка на нокътния матрикс+оценка на нокътното легло		
NAPSI = сумата от общите оценки на всички нокти (0–80 или 0–160)		

Таблица 5. Критерии на American College of Rheumatology – ACR20 за оценка на клиничния отговор от лечение при псориатичен артрит

1. $\geq 20\%$ редукция на броя на болезнените стави.
2. $\geq 20\%$ редукция на броя на оточните стави.
3. $\geq 0\%$ редукция в 3 от 5 допълнителни показатели: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Усеждането за болка от пациента.</li> <li>• Общата оценка на пациента за активността на заболяването.</li> <li>• Общата оценка на лекаря за активността на заболяването.</li> <li>• Индексът на инвалидност (от въпросника за оценка на здравето, Health Assessment Questionnaire).</li> <li>• Острофазовите реактанти, например СУЕ, CRP.</li> </ul>

на отметка в квадратче, избирайки един от четири възможни отговора. Всеки въпрос се оценява с точка от 0 до 3, като стойността на индекса може да варира от 0 (липса на нарушение в качеството на живот) до 30 (максимално нарушение на качеството на живот [21] (табл. 6).

DLQI > 10 е критерий за тежко протичане на заболяването [15]. Валидността на този индекс може да бъде компрометирана поради езикови или други комуникативни нарушения [22]. При лечение с биологични продукти за адекватен терапевтичен отговор се приема подобрение в DLQI с 5 и повече точки [23, 24].

**Необичайни обстоятелства**

В някои случаи меодите PASI и DLQI не могат да отразят точно тежестта на заболяването. Например при ограничено засягане на области като гениталии, ръце, крака, глава и шия (с PASI < 10) може да се наблюдават сериозни нарушения в качеството на живот на пациентите. DLQI може да бъде слабо чувствителен метод за определяне на емоционалните нарушения при езикови и други комуникативни проблеми.

**Препоръки: Включващи критерии за лечение с биологични продукти**

Решението за започване на терапия с биологичен продукт трябва да бъде взето съвместно с пациента и след внимателна оценка на рисковете и ползите, които произтичат от него. Показания за преминаване към биологична терапия са тежките форми на псориазис и/или псориаатичен артрит (PASI ≥ 10, или BSA ≥ 10 и DLQI > 10) или като изключение от това правило, засягане на области с голямо влияние върху функционалното или психичното състояние на пациента (глава, длани, ходила, гениталии) и когато фототерапията и алтернативната стандартна системна терапия са противопоказани, или при липса на ефект или поява на странични реакции от последната [24].

Таблица 6. Dermatology Life Quality Index (DLQI)

ВЪПРОС	ВЪЗМОЖЕН ОТГОВОР НА ВСЕКИ ВЪПРОС	ТОЧКИ
Общо 10 въпроса	Няма влияние	0
	Слабо	1
	Голямо	2
	Много голямо	3

**Включващи критерии**

Подходящи за лечение с биологични продукти са пациенти с:

- тежък псориазис (PASI ≥ 10, или BSA ≥ 10, в случаите, при които PASI е неприложим и DLQI > 10); и по изключение – при засягане на области с голямо влияние върху функционалното или психичното състояние на пациента (глава, длани, ходила, гениталии);

и които отговарят на ≥ 1 от следните критерии:

1. фототерапията\* или алтернативната стандартна системна терапия\*\* са противопоказани или не могат да бъдат приложени поради развитието на или повишения риск от развитие на токсичност;

\* Фототерапията може да е неподходяща при пациенти:

- които са надвишили допустимите безопасни граници на експозиция (150–200 процедури PUVA или 350 процедури NB-UVB [25];
- които са резистентни на лечението или правят бързи рецидиви;
- които са с анамнеза за прекарани неоплазии на кожата или често тежки слънчеви изгаряния;
- които са нетолерантни към експозиция с ултравиолетови лъчи, особено кожен фототип I;
- поради материално-технически съображения;
- непоносимост към стандартната системна терапия;
- неовлияване от стандартна системна терапия;
- наличие на сериозно придружаващо заболяване, което възпрепятства приложението на системни средства като Cyclosporin или Methotrexate;
- наличие на тежко, нестабилно, животозастрашаващо заболяване.

\*\* Стандартната системна терапия включва Cyclosporin (2,5–5 mg/kg/дневно) и при мъже и жени без риск от забременяване, Methotrexate (единична доза от 15–25 mg/седмично – перорално, подкожно или интрамускулно) и Acitretin 25–50 mg/дневно.

2. непоносимост към стандартната системна терапия;
3. неовлияване от стандартната системна терапия;
4. наличие на сериозно придружаващо заболяване, което възпрепятства приложението на системни средства като Cyclosporin или Methotrexate;
5. наличие на тежко, нестабилно, животозастрашаващо заболяване.

**Критерии за включване на пациенти с кожно и ставно засягане**

- активен псориаатичен артрит с изразена кожна симптоматика;
- тежък псориазис и псориаатичен артрит, които са резистентни на лечение с Methotrexate или употребата на последния е противопоказана.

## 8. Каква е дефиницията за терапевтичен отговор?

Клиничният отговор от приложеното лечение се оценява в определените по лиценз срокове за всеки продукт, като по адекватен клиничен отговор се разбира редукция на PASI с 50% или повече, в сравнение с първоначалната стойност (PASI 50) (или в % BSA, когато PASI е неприложим), и подобрение в DLQI с пет или повече точки, или редукция на PASI със 75%, в сравнение с първоначалната стойност (PASI 75) [26].

## 9. Механизъм на действие на биологичните продукти

### 9.1 Биологични продукти, насочени към патогенетични Т-клетки

#### 9.1.1 Efalizumab

Efalizumab е одобрен през 2004 година за лечение на средно-тежък до тежък хроничен плакатен псориазис при възрастни лица, кандидатни за системна терапия или фототерапия. През 2009 година ЕМЕА препоръчва прекратяване на разрешението за разпространение на Efalizumab, поради съобщения за развитие на прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия, свързани с неговата употреба [27].

Функционално-асоциираният лимфоцитен антиген – 1 (LFA-1) е клетъчно повърхностен протеин, който се прикрепя към междуклетъчни адхезионни молекули (ICAM) 1-3 и има ключова роля в Т-лимфоцитната рециркулация, придвижването на клетките към местата на възпаление, антигенна презентация посредством дендритни клетки и други активирани клетки, включително кератиноцити и Т-клетъчна костимулация. Efalizumab е рекомбинантно хуманизирано IgG1 моноклонално антитяло, което се свързва специфично към CD11a субединицата на LFA-1. Намесвайки се във LFA-1/ICAM връзките, се инхибират някои важни ключови стъпки в патогенезата на псориазис, включително Т-клетъчната миграция в кожата и Т-клетъчната активация.

### 9.2 TNF- $\alpha$ инхибитори

TNF- $\alpha$  съществува като свободна, разтворима молекула под формата на неактивен мономер или като активен комплекс от три мономера, наречен тример. Среца се и трансмембранен TNF- $\alpha$ , който е прикрепен към клетките, които го продуцират, а също и рецепторно-свързан TNF- $\alpha$ , който се открива на повърхността на таргетните клетки (в кожата това са: ке-

ратиноцити, Лангерхансови клетки, Т-клетки и ендотелни клетки) [28]. Както разтворимият, така и трансмембраният TNF са биологично активни и се свързват с един от двата различни рецептора: TNF рецептор 1 (TNFR1, p55) и TNF рецептор 2 (TNFR2, p75). Това води до активация на NF- $\kappa$ B, което стимулира възпалението и/или клетъчната апоптоза. В допълнение, трансмембраният TNF може сам по себе си да действа като лиганд на принципа на обратната връзка, като по този начин индуцира активацията на клетките, супресията на цитокини или апоптозата на клетките, по чиято повърхност се намира. Съществуват и разтворими форми на TNF рецептори, които свързвайки и неутралирайки разтворимия TNF, могат да действат като естествени TNF антагонисти [29].

TNF- $\alpha$  инхибиторите са група биологични агенти, които въпреки различията си по отношение на структура, епитопи, плазмен полуживот, способност за клетъчна лиза *in vitro* и дозиране, притежават сходен механизъм на действие. Те имат способността да свързват както разтворими, така и трансмембранны молекули TNF- $\alpha$ , като по този начин предотвратяват взаимодействието им с TNF- $\alpha$  рецепторите на повърхността на таргетните клетки [30].

#### 9.2.1 Etanercept

Etanercept е първият TNF- $\alpha$  антагонист, одобрен за лечение на пациенти със средно тежък до тежък плакатен псориазис и/или псориазисен артрит, ревматоиден артрит, ювенилен ревматоиден артрит и анкилозиращ спондилит. Той представлява рекомбинантен човешки димерен фузионен протеин, състоящ се от Fc-частта на IgG1 и екстрацелуларната (свързваща) част на TNF- $\alpha$  рецептор (TNFR2, p75) [31].

Предполага се, че Etanercept може да свързва само разтворими и трансмембранны TNF тримери, но не и мономери и димери. Димерната структура на Etanercept позволява свързването му с две молекули TNF- $\alpha$ , което определя по-голямата му анти-TNF- $\alpha$  активност в сравнение с естествено циркулиращите моновалентни, разтворими форми на TNF- $\alpha$  рецептори [32]. Посредством *in vitro* анализи е доказано, че стабилността на комплексите Etanercept – TNF- $\alpha$  е по-малка, в сравнение с тази на Infliximab – TNF- $\alpha$  комплексите. Установено е също, че въпреки наличието на Fc-регион, Etanercept не води до комплемент-медирана цитолiza *in vitro* [31]. Резултатите от проучвания с Etanercept при пациенти с псориа-



зис, псориаатичен артрит и ревматоиден артрит показват, че имуногенността на продукта е много слаба [33]. За разлика от Infliximab и Adalimumab, Etanercept може да се свързва и с лимфотоксин- $\alpha$  (TNF- $\beta$ ), като биологичното значение на това е неясно [24].

### 9.2.2 Infliximab

Infliximab е одобрен за лечение на псориазис, псориаатичен артрит, ревматоиден артрит, анкилозирац спондилит и възпалителни ентеропатии и представлява химерно моноклонално антитяло, състоящо се от вариабилната част на миши и константната част на човешки IgG1- $\alpha$ .

Infliximab може да се свързва както с разтворими, така и с трансмембранни молекули TNF- $\alpha$ , мономери и тримери, като се спекуира, че може да свързва дори и рецепторно свързания TNF- $\alpha$ . Доказано е, че при антигенен излишък една молекула Infliximab може да свърже два различни TNF- $\alpha$  примера, докато при излишък на антитела 3 молекули Infliximab свързват един TNF пример. Високият афинитет на Infliximab намалява възможността на биоактивните TNF- $\alpha$  молекули да се откачат от неговата молекула. Предполага се, че освен директно да неутрализира TNF- $\alpha$ , Infliximab може да забави или предотврати образуването на биологично активни тримери, а също и да осъществи антитяло-зависима или комплекс-медирана цитотоксичност на клетки, експресиращи трансмембранен TNF- $\alpha$ . За разлика от Etanercept, Infliximab не може да се свързва с лимфотоксин- $\alpha$  (TNF- $\beta$ ). Високата авидност на Infliximab значително намалява възможността за дисоциация на TNF- $\alpha$  от формиращия комплекс. Наличието на миши ДНК последователности обаче обуславя високата му имуногенност [28, 34].

### 9.2.3 Adalimumab

Adalimumab е одобрен за лечение на псориазис, псориаатичен артрит, ревматоиден артрит, анкилозирац спондилит и болестта на Крон и е първото рекомбинантно човешко моноклонално IgG1-антитяло, което специфично свързва и неутрализира TNF- $\alpha$ . Adalimumab може да се свързва както с разтворими, така и с трансмембранни молекули TNF- $\alpha$ , предотвратявайки по този начин взаимодействието им с TNF-рецепторите, но не може да се свързва с лимфотоксин- $\alpha$  (TNF- $\beta$ ). Теоретично притежава по-слаба имуногенност от неговите предшественици и следователно по-дълготраен ефект при лечение на хронични заболявания, което го прави предпочитан продукт пред другите от същата група [35].

## 9.3 Биологични продукти, насочени срещу p40 субединицата на IL-12/23

### 9.3.1 Ustekinumab

Ustekinumab е лицензиран за употреба при пациенти със средно тежък до тежък плакатоен псориазис и представлява човешко моноклонално антитяло, което специфично свързва p40 субединицата на IL-12 и IL-23, предотвратявайки по този начин взаимодействието им с клетъчните рецептори, и оттук диференциацията на Т-клетките към Th1 и Th17 и секрецията на проинфламаторни цитокини [36]. Интерлевкините IL-12 и IL-23 са хетеродимерни цитокини, секретирани от активираните антиген-презентиращи клетки, и споделят една обща протеинова субединица p40. От значение за псориазиса е, че IL-12 активира CD4 и NK клетките, които индуцират експресията на мул 1 цитокини (TNF и интерферон- $\gamma$ ), докато IL-23 подпомага оцеляването и пролиферацията на Т-клетъчната редица, което продуцира IL-17 (Th17). Последните имунологични [37] и генетични проучвания отреждат централна роля на IL-23 в патогенезата на псориазиса [38].

## 10. Ефективност на терапията с биологични продукти

### 10.1 Etanercept

#### 10.1.1 Etanercept при хроничен плакатоен псориазис

Etanercept се прилага подкожно в унифициращата доза (C0 – C12) 25 mg два пъти седмично или 50 mg два пъти седмично. Поддържащата доза при пациенти, постигнали PASI 75 (или минимум PASI 50) след 12-седмично лечение, е 25 mg два пъти седмично или 50 mg веднъж седмично, а за тези, които не са постигнали клиничен отговор след 12-седмично лечение, е 50 mg два пъти седмично [39].

Резултатите от единственото в България сравнително клинично проучване показват, че Etanercept е ефективен при лечение на хроничен плакатоен псориазис, като при повече от половината от пациентите се постига набелязаната първоначална крайна цел на проучването – PASI 75 още на С6. На С30 се запазва броя на пациентите с подобрене PASI 50 (100%), при всички пациенти се отчита подобрене PASI 75 и нараства броят на пациентите с подобрене PASI 90 (80%), което показва, че при про-

дължително лечение с Etanercept се наблюдава тенденция към трайно подобрение без признаци на релапс на заболяването [4]. Подобна висока ефективност на Etanercept е отчетена и при три други големи рандомизирани проучвания [5, 40, 41].

### 10.1.2 Etanercept при хроничен плакатен псориазис в комбинация с други системни медикаменти

#### Methotrexate

Комбинирането на Etanercept с Methotrexate показва по-голяма ефективност и липса на повишена токсичност при лечение на ревматоиден артрит, в сравнение с прилагането им като монотерапия. Резултатите от малко на брой проучвания показват, че включването на Methotrexate може да доведе до по-добра ефективност на Etanercept при лечението на псориазис [42, 43].

#### Acitretin

Данните от рандомизирано контролирано проучване показват, че ефектът от комбинираната терапия Etanercept 25 mg седмично с Acitretin 0,4 mg/kg дневно е съпоставим с този, при който Etanercept е прилаган в доза 25 mg два пъти седмично, както и че двете схеми на лечение са по-ефективни, в сравнение с Acitretin монотерапия [44]. Тези резултати показват, че поне в краткосрочен план комбинираната терапия предлага по-голяма ефективност, но също така и липса на по-голяма токсичност.

### 10.1.3 Тежест на доказателствата

Резултатите от проспективни проучвания показват съпоставими терапевтични резултати при пациенти от ежедневната практика, резистентни към предхождаща системна терапия. Есичко това доказва, че данните от рандомизираните контролирани проучвания могат да бъдат приложени в клиничната практика [45–47]. Известно е, че дозиране по схема 50 mg два пъти седмично е по-ефективно от 25 mg два пъти седмично. Липсват данни, че повишаването на дозата при пациенти, които не постигат или не запазват адекватни терапевтични резултати при дози 25 mg два пъти седмично, води до клинично подобрение.

### 10.1.4 Индикации и указания

Etanercept е лицензиран за употреба при средно тежък и тежък псориазис в доза 50 mg два пъти седмично или 25 mg два пъти седмично за първите три месеца, след което 25 mg два пъти седмично до 24-та седмица. Продължителна терапия над 24 седмици е подходяща при някои по-възрастни пациенти. Приложението

на Etanercept в доза 50 mg два пъти седмично при тежък плакатен псориазис не е рентабилно, в сравнение с приложението на доза от 25 mg два пъти седмично, която следва да бъде прилагана при отговор към терапията до третия месец. В противен случай лечението се прекратява.

### Препоръки: Etanercept

- Etanercept се препоръчва за лечение на пациенти с тежък псориазис, които отговарят на всички критерии за тежест на заболяването.
- Терапията с Etanercept може да бъде започната от доза 50 mg два пъти седмично или 25 mg два пъти седмично до поява на клиничен отговор в рамките на 3–4 месеца
- Изборът на доза зависи от тежестта на заболяването и телесната маса
- Пациенти, започнали лечение с Etanercept 25 mg два пъти седмично, могат да бъдат превключени на доза от 50 mg веднъж седмично, тъй като наблюдаваните терапевтични ефекти са еквивалентни.
- При наличие на терапевтичен отговор лечението може да бъде продължено до достигане на желания ефект, въпреки че има информация за дълготраен ефект до 2 години.
- Лечението може да бъде прекъснато без риск от рецидив, въпреки данните за по-слаб терапевтичен отговор при повторно започване на терапията.
- Methotrexate може да се използва като придружаваща терапия при определени клинични обстоятелства, напр. асоциирана артропатия или за подобряване на ефикасността.

## 10.2 Infliximab

### 10.2.1 Infliximab при хроничен плакатен псориазис

Infliximab се прилага като краткотрайни интравенозни инфузии за период от около 2 часа и обща доза на инфузията 5 mg/kg. Според протокола за лечение на плакатен псориазис инфузиите се извършват на седмици 0, 2 и 6 (индукционна фаза) и след това на всеки 8 седмици (поддържащо лечение) [39].

Резултатите от единственото сравнително проучване в България с Infliximab показват, че този продукт е изключително ефективен при лечението на тежък плакатен и еритродермичен псориазис, като още на С6 87% от пациентите достигат 50% подобрение на PASI, 67% достигат PASI 75 и 27% достигат PASI 90 [4].

Тези резултати са съпоставими с резултатите от проучванията на Chaudhari и сътр. [48] и Pitarch и сътр. [49].

В хода на лечението с Infliximab може да се наблюдава загуба на терапевтичен ефект, което може да се обясни с образуването на неутрализиращи антитела [4]. Установено е, че честотата на поява на тези антитела варира между 8 и 61% [50, 51]. Наличието на високи титри антихимерни антитела е предиктор за повишен риск от поява на инфузионни реакции и кратък терапевтичен ефект. В допълнение, вероятността за образуване на антитела срещу Infliximab е по-малка при продължително лечение в сравнение с прекъснатите схеми, при които Infliximab се включва при нужда [52]. Infliximab значително повлиява ставната симптоматика при пациентите с псориатичен артрит. Резултатите от клиничното проучване на Кадурина [4] доказват ефективността на Infliximab при пациенти с псориатичен артрит и потвърждават данните, публикувани от Gottlieb и сътр. [53].

### 10.2.2 Infliximab при хроничен плакатен псориазис в комбинация с други системни медикаменти

Комбинирането на системни конвенционални антипсориатични средства с биологични продукти, в частност TNF- $\alpha$  антагонисти, е все по-широко застъпено поради добрата им синергичност и липсата на значими странични действия. Известно е, че едновременното приложение на имunosупресивни средства (ниски дози Methotrexate) намалява честотата на наблюдаваните инфузионни реакции и формирането на антитела, като по този начин се постига по-дълготраен клиничен ефект [50, 52, 54].

### 10.2.3 Индикации и указания

Infliximab е лицензиран за употреба при умерен до тежък плакатен псориазис в доза 5 mg/kg i.v. на всеки 8 седмици. Приложението на Infliximab при пациенти с много тежък псориазис (PASI  $\geq$  20, DLQI  $\geq$  18) за повече от 10 седмици е одобрено само при пациентите, достигнали определени точки на ефективност.

#### Препоръки: Infliximab

- Infliximab е показан за лечение на пациенти с тежък псориазис, които отговарят на критериите за тежест на заболяването.
- Терапията с Infliximab трябва да бъде започната в доза 5 mg/kg i.v. на седмици 0, 2 и 6 и терапевтичният ефект да бъде оценяван на 3 месеца.
- При пациенти, които се повлияват от терапията с Infliximab, последващите инфузии (5

mg/kg) трябва да бъдат извършвани на 8-седмични интервали, въпреки че са налице дългосрочни данни за период до 1 година.

- Трябва да се избягва прекъсване на терапията, с оглед повишения риск от инфузионни реакции и по-слабия контрол на болестта.
- Methotrexate може да се включва като придружаваща терапия при определени клинични обстоятелства, напр. при съпътстваща артропатия, за подобряване ефикасността на биологичния продукт или за намаляване на риска от развитие на антитела към Infliximab.

## 10.3 Adalimumab

### 10.3.1 Adalimumab при хроничен плакатен псориазис

Adalimumab се прилага подкожно, като първоначалната иницираща доза е 80 mg s.c., последвана от 40 mg през седмица (поддържащо лечение). Фазата на поддържащо лечение започва една седмица след индукционната фаза [56].

Резултатите от българското сравнително проучване показват, че Adalimumab е изключително ефективен при лечение на пациенти с тежък плакатен и еритродермичен псориазис. Началото на действието му е бързо и се отчита още на С2 от започване на терапията, като максимална ефективност се наблюдава между С14 и С22 от лечението. Тези данни говорят за стабилен терапевтичен ефект без признаци на релапс до крайния срок на проучването [4]. Тези данни съответстват на данните от три големи рандомизирани клинични проучвания, публикувани в литературата [7, 57, 58].

### 10.3.2 Adalimumab, сравнен със стандартната системна терапия при хроничен плакатен псориазис

Данните от проучвания [4, 58], сравняващи ефикасността на Adalimumab с тази на Methotrexate, показват, че Adalimumab е значително по-ефективен от Methotrexate.

### 10.3.3 Adalimumab при хроничен плакатен псориазис в комбинация с други системни медикаменти

Включването на Methotrexate към лечението с Adalimumab при ревматоиден артрит води до намаляване на имуногенността без увеличаване на нежеланите реакции. Досега няма проспективни проучвания, които да потвърждават потенциалната полза от съвместното

прилагане на Adalimumab с Methotrexate при псориазис [58, 59].

### 10.3.4 Лицензирани индикации

Adalimumab е лицензиран за употреба при умерен до тежък псориазис в доза 40 mg s.c. всяка втора седмица (започва се с 80 mg инициална доза на седмица 0), като продължение на терапията повече от 16 седмици трябва да бъде обмислено внимателно при пациенти без терапевтичен отговор в тези срокове.

#### Препоръки: Adalimumab

- Adalimumab се препоръчва за терапия на пациенти с тежък псориазис, които отговарят на посочените критерии за тежест на заболяването.
- Терапия с Adalimumab трябва да се започне в лицензиран дозов режим (80 mg подкожно на седмица 0, последвано от 40 mg на седмица 1 и същата доза всяка следваща втора седмица), като ефектът от лечението се отчита на 3–4 месеца.
- При определени клинични обстоятелства се допуска повишаване на дозата на Adalimumab до 40 mg седмично (например при пациенти с PASI > 10, въпреки постигане на терапевтичен отговор към Adalimumab 40 mg всяка втора седмица).
- При пациенти, които постигат терапевтичен отговор, лечението може да бъде продължено според клиничните нужди, въпреки че данни за ефикасността му са налични само за период от 1 година.
- При необходимост лечението може да бъде преустановено без риск от рецидив, въпреки че може да се наблюдава намален терапевтичен отговор при повторно започване на лечението.
- Methotrexate може да се препоръча като комедикация при определени клинични условия, напр. при асоциирана артропатия или за повишаване на ефикасността.

## 10.4 Ustekinumab

### 10.4.1 Ustekinumab при хроничен плакамен псориазис

Ustekinumab се прилага подкожно в доза 45 mg (при пациенти с тегло под 100 kg) или 90 mg (при пациенти с тегло над 100 kg) на седмица 0, 4 и след това на всяка 12-та седмица, с тенденция за прекратяване на терапията при липса на терапевтичен отговор до 28-ма седмица (лиценз) или 16-та седмица (NICE) [60].

Данните в научната литература показват, че Ustekinumab е изключително ефективен при лечение на тежки форми на псориазис [4, 8, 9]. Началото на действието му е бързо и се отчита още на С4 от започване на терапията, като максимална ефективност се наблюдава между С16 и С28 от лечението. В допълнение, данните от нашето наблюдение показват, че терапевтичният ефект е стабилен, без признаци на релапс до крайния срок на проучването – С52. Тази терапевтична ефективност се поддържа с приложение на продукта на 12-седмични интервали, което го прави изключително удобен за пациента и лекаря, в сравнение с другите биологични продукти и стандартните системни средства за лечение на псориазис [4].

### 10.4.2 Лицензирани индикации

Ustekinumab е лицензиран за употреба при пациенти с умерено тежък и тежък псориазис в доза 45 mg s.c. (90 mg при пациенти с тегло над 100 kg) на седмица 0, 4 и след това на всеки 12 седмици, с тенденция за прекратяване на терапията при липса на терапевтичен отговор до 28 седмица.

#### Препоръки: Ustekinumab

- Ustekinumab може да се прилага при пациенти, които изпълняват критериите за тежест на заболяването и когато терапията с TNF антагонисти е неефективна или е контраиндицирана.

## 11. Ефект от терапията с биологични продукти при пустулозен псориазис

### 11.1 Генерализиран пустулозен псориазис

Съществуват малко данни относно лечението на генерализиран пустулозен псориазис с биологични продукти, което се обяснява с рядката поява на заболяването и липсата на достатъчно опит при лечението с биологичните продукти. Infliximab е прилаган успешно в лечението на генерализиран пустулозен псориазис [61, 62]. Etanercept също показва ефективност при лечението на генерализиран пустулозен псориазис [63]. Ограничени са данните за лечение на генерализиран пустулозен псориазис при деца с биологични продукти [64, 65].

## 12. Ефект от терапията с биологични продукти при еритродермичен псориазис

В единственото проведено в България проучване се отчита добър ефект от приложението на всички биологични продукти при

еритродермичен псориазис [4]. Съществуват и други проучвания, които показват добро повлияване на пациенти с еритродермичен псориазис след приложение на Etanercept [76] и Infliximab [66, 67–70].

**Препоръки: при редки типове псориазис, включително пустулозен и еритродермичен**

- Биологичните продукти до момента не са показани за лечение на палмоплантарен псориазис.
- TNF- $\alpha$  антагонистите могат да са средство на избор при пациентите с тежка, инвазивизираща акропустулоза (Acrodermatitis continua tipo Hallopeau), които не отговарят на стандартната системна терапия.
- TNF- $\alpha$  антагонистите са средство на избор при пациенти с генерализиран пустулозен псориазис.
- TNF- $\alpha$  антагонистите (Infliximab и Etanercept) са средство на избор при еритродермичен псориазис.

**13. Използването на биологични продукти в комбинация с фототерапия**

Все още няма достатъчно доказателства в подкрепа на комбинацията на NB-UVB фототерапията с биологични продукти. Необходимо са рандомизирани проучвания с контроли, сравняващи ефекта от комбинираното лечение и монотерапията с биологични агенти.

**14. Нежеланите ефекти**

**14.1 Преглед на нежеланите ефекти**

**14.1.1 Etanercept**

Etanercept се отличава с относителна безопасност при краткосрочно лечение, като рискът от органна недостатъчност (като например бъбречна или чернодробна) е минимален [71]. Най-често наблюдаваните странични реакции, свързани с приложението на Etanercept, са кожни реакции на мястото на апликация, главоболие и инфекции на горните дихателни пътища. Местните реакции от страна на кожата възникват средно 3–5 дни след апликацията на Etanercept и по правило не налагат преустановяване на терапията. Честотата на тези реакции през първия месец от започване на лечението е най-голяма и намалява при последващите приложения. Лечението с TNF- $\alpha$  антагонисти е свързано с повишен риск от по-

ява на инфекции [4, 39]. В около 21% от случаите се засяга кожата, като етиологични агенти могат да бъдат бактерии, вируси или гъби, с разпределение съответно в 53%, 30,5% и 6,5% от случаите [39]. Резултатите от проучванията на Parr и сътр. [40] и Turing и сътр. [71] показват, че от общо 108 пациенти, завършили 48-месечен курс на лечение с Etanercept, поносимостта на продукта е добра и липсват данни за кумулативна токсичност. Не се наблюдава повишение на честотата на нежеланите ефекти, както и на тежките странични реакции, включително инфекции, неоплазии и сърдечносъдови инциденти при продължително лечение с Etanercept. Най-често съобщавани са инфекциите от страна на синусите, назофаринкса и горните дихателни пътища. Липсват съобщения за развитие на туберкулоза или опортюнистични инфекции, както и за поява на лимфом или малигнен меланом в хода на клиничните наблюдения. Turing и сътр. [71] съобщават за 12 случая на немеланомни кожни тумори и 7 на извънкожни неоплазии, без да се отчита повишение на честотата на тежките малигнени заболявания в хода на провежданото лечение с Etanercept. Пряка връзка между развитието на тежки сърдечносъдови инциденти и терапията с Etanercept е установена при два случая на миокарден инфаркт и един на застойна сърдечна недостатъчност.

**14.1.2 Infliximab**

Българският опит в лечението с Infliximab показва добра поносимост на продукта и наличие на сериозни странични действия при 16% от случаите, включително полиорганна недостатъчност и екзимум (3%) [4]. Тези данни са близки до резултатите от проучването на Chaudhari и сътр. [48], при което честотата на поява на сериозни странични реакции достига 18%. При лечение с Infliximab често се установява повишение на чернодробните трансминази, обикновено преходно и асимптоматично, но в литературата са описани и редки случаи на развитие на тежък хепатит и остра чернодробна недостатъчност, водещи до трансплантация или екзимум.

При пациенти, лекувани с TNF- $\alpha$  блокери, често се образуват ANA и anti-dsDNA, като появата им може да служи като маркер за предстояща загуба на терапевтична ефективност [72]. Появата на тези антитела рядко се манифестира клинично, като при симптоматични пациенти анти-TNF-индуцираният лупус може да се манифестира като хроничен, субакутен

или системен лупус еритематозус. Клиничната и лабораторна находка наподобява тази на идиопатичното заболяване, но много рядко се засягат ЦНС и бъбреците и заболяването по правило отзвучава след преустановяване на лечението [73].

Приложението на TNF- $\alpha$  инхибитори е свързано с повишен риск от поява на инфекции, като най-често срещани са инфекциите на горните дихателни пътища [74]. Развитието на тежки инфекции е необичайно, като рискът за появата им е по-голям при пациенти с подлежащо, предразполагащо заболяване. Според Brimhall и сътр. [85], редица опортюнистични инфекции, включително Histoplasmosis, Listeriosis, Coccidioidomycosis, Суртоскоциоза, Aspergillosis, Candidosis, Pneumocystis carinii-пневмония и атипични микобактерии, се срещат по-често при пациенти, лекувани с Infliximab или Adalimumab, в сравнение с тези, лекувани с Etanercept. Резултатите от проспективно клинично наблюдение на Dixon и сътр. показват по-голяма честота на бактериални кожни инфекции – Erysipelas, Fungulosis, Abscessus, Cellulitis и Paronychia, гъбични и вирусни – Herpes zoster инфекции, в групата на TNF- $\alpha$  блокери [76]. Най-често срещани нежелани реакции, свързани с приложението на Infliximab, са леки до средни по тежест инфузионни реакции, които по правило не налагат преустановяване на лечението. Прието е реакции, които възникват в първите 24 часа след инфузията, да се означават като остри, докато тези, манифестиращи се в срок от 24 часа до 14 дни след инфузията, да се означават като реакции от забавен тип. При повечето пациенти, които развиват инфузионни реакции, се установяват повишени титри на антитела срещу Infliximab [24]. В проучването на Кагурина [4] са наблюдавани леки форми на инфузионни реакции, включващи мравучкане и сърбеж, втрисане и общо неразположение с обща физическа слабост, опресия в гръдната област, преходни ставни болки, обхващащи малките стави, гадене, главоболие и фебрилитет. Тези странични действия се проявяват основно при първата апликация на продукта.

Според Smith и сътр. [24], терапията с TNF- $\alpha$  блокери е свързана с риск от поява или влошаване на демиелинизиращи заболявания на централната или периферна нервна система, включително множествена склероза, като в някои случаи клиничните симптоми намаляват, въпреки продължаването на терапията

с тези агенти, докато в други резолюция на оплакванията настъпва след преустановяване на лечението. Спорен е въпросът относно включването на TNF- $\alpha$  антагонисти при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност. Brimhall и сътр. [75] установяват повишена смъртност в резултат на конгестивна сърдечна недостатъчност при пациенти, лекувани с Infliximab във високи дози – 10 mg/kg. Napauer и сътр. [77] доказват много по-малка вероятност от развитие на сърдечна недостатъчност при пациенти, лекувани с Infliximab, в сравнение с тези, които не провеждат такава.

Известно е, че при пациенти с псориазис рискът от развитие на кожни тумори е по-голям в сравнение с общата популация, главно поради предхождаща терапия с карциногенни средства и тяхната кумулативна токсичност. Menter и сътр. [52] установяват развитие на немеланомни кожни тумори – Carcinoma spinocellulare и Carcinoma basocellulare, при пациентите в групата на Infliximab, като при всички засегнати пациенти са налице анамнестични данни за проведена в миналото фототерапия.

#### 14.1.3 Adalimumab

Adalimumab се отличава с относителна безопасност при дългосрочно лечение на пациенти със средно тежък до тежък плакатен псориазис [4, 7, 57]. Повечето нежелани реакции се определят като леки, което не налага преустановяване на терапията с Adalimumab.

Според Smith и сътр. [24], реакциите на мястото на апликация (еритем, сърбеж, болка, оток, хеморагии) се срещат при 15% от лекуваните пациенти, но обикновено не водят до преустановяване на терапията. В проучването на Кагурина [4] се отчита сходна честота на поява на инжекционни реакции, изразяващи се с еритем, сърбеж, хеморагии, болка и подуване. Тези локални реакции показват преходен характер и отзвучават в рамките на няколко часа до 1 ден, като хеморагичният обрив претърпява обратно развитие в рамките на 7 дни. Степента им на проявление е окачествена като лека и нито един пациент не е преустановил лечението по този повод. В същото проучване страничните реакции, проявяващи се непосредствено след апликацията на Adalimumab, са свързани със субективно усещане за главоболие, грипopodobен синдром, проявяващ се с лек фебрилитет до 37,5°C, общо неразположение и мускулна слабост [4]. Характерът на тези проявления е бързопреходен и няма пряка зави-

симост с поредността на апликацията. Най-често наблюдаваните странични действия в проучването на Gordon и сътр. [57] при лечение с Adalimumab са назофарингит и инфекции на горните дихателни пътища, без авторите да установяват пряка зависимост от приложението на Adalimumab и без нужда от прекратяване на това лечение.

Честотата на поява на инфекции при лечение с Adalimumab е ниска [4, 57].

Поява на сериозни странични действия (мигрена, бронхит, остеоартрит, нефролитиаза, палпитации, исхемична болест на сърцето, мозъчно-съдови инциденти, карцином на млечната жлеза, аденокарцином на стомаха и малигнен меланом) е наблюдавана при пациентите, получаващи Adalimumab [57].

Menter и сътр. [7] отчитат добра поносимост към Adalimumab и не установяват пряка връзка между терапията с Adalimumab и честотата на поява на тежки инфекции. Те не съобщават за развитие на лимфом, lupus-like syndrome или демиелинизиращи заболявания сред пациентите, лекувани с Adalimumab, което се потвърждава и от проучването на Кагурина [4].

#### 14.1.4 Ustekinumab

Данните от проучвания върху безопасността от приложение на Ustekinumab показват, че честотата на поява на странични реакции по време на лечението с Ustekinumab е близка до тази в плацебо групата и не показва зависимост от дозата или честотата на дозирането. Най-често съобщаваните странични реакции при пациентите на поддържаща терапия с Ustekinumab са инфекции на горните дихателни пътища, назофарингит, главоболие, артралгия и др. [4, 8, 9].

Най-често наблюдаваните местни странични реакции при апликация на Ustekinumab са еритем и сърбеж. Страничните реакции, проявяващи се непосредствено след апликацията на Ustekinumab, включват: главоболие, общо неразположение, мускулна слабост, артралгична болка, засягаща предимно големите стави – раменни, коленни и глезенни, и лек фебрилитет до 37,5°C, като честотата им варира от 5 до 8%. Характерът на тези проявления е бързопреходен и няма пряка зависимост с поредността на апликацията [4, 8, 9].

Честотата на поява на инфекции по време на лечението с Ustekinumab е ниска и според различни проучвания достига до 15% [4, 8, 9]. Досега в литературата няма съобщения за появата на туберкулоза, лимфоми или демиелинизиращи заболявания при пациенти, лекувани с Ustekinumab.

бъркулоза, лимфоми или демиелинизиращи заболявания при пациенти, лекувани с Ustekinumab.

## 14.2 Терапия с TNF- $\alpha$ антагонисти

### 14.2.1 Инфекции: бактериални, микобактериални, вирусни

Данните от клиничните проучвания показват високи нива на развитие на инфекции, но не високи в сравнение с плацебо групата. Базата данни показва висок риск от кожни и мекотъканни инфекции (Erysipelas, Cellulitis, Fungulosis, Folliculitis, Paronychia и др.), в сравнение със стандартните антиревматични лекарства (DMARDs) [78]. Повишен риск от поява на Herpes zoster се наблюдава при пациенти с ревматологични заболявания, провеждащи лечение с TNF- $\alpha$  моноклонални антитела (без Etanercept) [79]. При съпоставяне на тази честота с възрастта, тежестта на ревматоидния артрит и употребата на кортикостероиди се установява по-висок риск от терапията с моноклоналните антитела.

### 14.2.2 Реактивация на туберкулоза

Рискът от развитие на туберкулоза е по-голям при лечението с моноклоналните антитела (Infliximab и Adalimumab), в сравнение с Etanercept [80, 81].

### Препоръки: биологични продукти и риск от инфекция

- Пациентите на биологични продукти трябва да се мониторира за ранни признаци и симптоми на инфекция през целия период на лечение.
- Пациентите на биологични продукти трябва да бъдат предупреждавани за риска от поява на Salmonella и Listeria и не трябва да консумират сурови или частично термично обработени млечни, рибни и месни продукти, както и непастеризирано мляко и млечни продукти.
- Всички пациенти трябва да бъдат скринирани за наличието на активна и латентна туберкулоза преди стартиране на лечението с биологични продукти, с повишено внимание към рисковите групи.
- Пациенти с активна или латентна туберкулоза трябва да проведат съответно лечение преди включване към биологична терапия.
- По време на лечението с биологични продукти, както и 6 месеца след приключването му, е необходимо проследяване на пациентите за развитие на туберкулоза, с особен акцент

върху екстрапулмоналните, атипични и дисеминирани форми на инфекция, както и при пациенти със съпътстваща имunosупресивна терапия.

#### 14.2.3 Малигненост

Най-общо не се установява повишен риск от злокачествени заболявания при пациенти с псориазис, провеждащи терапия с TNF- $\alpha$  антагонисти. Данните от пациенти с ревматологични заболявания не показват повишен риск от развитие на лимфом или солидни тумори при пациенти, лекувани с TNF- $\alpha$  антагонисти, в сравнение със стандартната антиревматична терапия [82]. Противоречиви данни относно риска от развитие на малигнен лимфом има при пациенти с тежък ревматоиден артрит, поради факта, че самият ревматоиден артрит е рисков фактор за развитие на лимфом. Приложението на Infliximab и Adalimumab рядко се асоциира с развитие на T-клетъчен лимфом [83]. Повишен риск от развитие на немеланомни кожни тумори и тенденция към повишен риск от меланом се съобщават в обширно проучване, сравняващо честотата на неоплазии при пациенти с ревматоиден артрит, провеждащи биологична терапия, с тази в общата популация [84].

Ретроспективният анализ на Lebwohl и сътр. [85] при пациенти с ревматоиден артрит, лекувани с Etanercept, не показва повишена честота на поява на Carcinoma spinocellulare.

#### Препоръки: Биологична терапия и малигнени заболявания

- Всички пациенти трябва да се скринират преди включване на биологично лечение (анамнеза за настоящи или минали злокачествени заболявания) и проследявани за поява на такива в хода на лечението.
- Пациентите трябва да бъдат насърчавани в участието в скринингови програми за злокачествени заболявания.
- Приложението на биологични средства трябва да се избягва при пациенти с анамнеза за неоплазии, освен ако последните не са диагностицирани и лекувани преди повече от 5 години и/или когато вероятността за излекуване е голяма (това включва адекватно лекувани немеланомни кожни тумори).
- Препоръчва се рутинна и щателна дерматологична оценка за наличие на кожни тумори, включително меланом по време на лечението с биологични продукти, особено при пациенти с повишен риск, установен при първоначалната визита.

- Относителна контраиндикация за провеждане на биологично лечение са предхождаща PUVA (>200) и/или UVB (>350) фототерапия, особено ако е последвана от Cyclosporin.

#### 14.2.4 Сърдечносъдови заболявания

Рисковете от терапия с TNF- $\alpha$  антагонисти в контекста на сърдечната недостатъчност са посочени за първи път при проучвания при тежка застойна сърдечна недостатъчност [New York Heart Association (NYHA) клас III и IV, левокамерна фракция на изтласкване <35%], като лечението е прекратено преждевременно поради увеличената смъртност при приложение на високи дози Infliximab. Подобно проучване с Etanercept не показва такива ползи [86].

#### Препоръки: Сърдечносъдови заболявания и TNF антагонисти

- Терапията с TNF антагонисти трябва да се избягва при пациенти с тежка (NYHA клас III и IV) сърдечна недостатъчност.
- На пациентите с компенсирана (NYHA клас I и II) сърдечна недостатъчност трябва да бъде извършена скринираща ехокардиография, а на тези с фракция на изтласкване <50% от нормалната не трябва да се прилага терапия с TNF-антагонист.
- Лечението трябва да бъде прекратено при появата на нови симптоми или влошаване на предшестваща сърдечна недостатъчност.

#### 14.2.5 Неврологични заболявания

Терапията с TNF-антагонисти е асоциирана с развитие или влошаване на демиелинизиращи заболявания, въпреки че липсват убедителни доказателства за причинно-следствена връзка. Такива случаи са докладвани и при трите продукта от групата на TNF- $\alpha$  блокерите (Infliximab, Etanercept, Adalimumab) [87].

#### Препоръки: демиелинизация и TNF- $\alpha$ антагонисти

- TNF- $\alpha$  антагонисти трябва да се избягват при пациенти с анамнеза за демиелинизиращо заболяване и да се прилагат с повишено внимание при лица с фамилна обремененост.
- Ако по време на лечение с TNF- $\alpha$  блокери се развият неврологични симптоми, предполагащи демиелинизация, лечението трябва да бъде прекратено и да се потърси специализирана медицинска помощ.



#### 14.2.6 Парадоксални явления

В литературата са описани повече от 120 случая на индукция или екзацербация на псориазис при пациенти, третирани с TNF- $\alpha$  антагонисти по повод ревматологични заболявания или псориазис [88, 89].

Има съобщения за поява на грануломатозни реакции, в частност засягащи белия дроб (в някои случаи неотличими от саркоидоза [90]), васкулит на малките кръвоносни съдове [91] и увеит [92] при пациенти, лекувани с TNF- $\alpha$  антагонисти по повод ревматологични заболявания.

### 15. Препоръки за употреба на биологична терапия през периоперативния период в плановата хирургия

- До натрупването на повече доказателства относно риска от периоперативно приложение на биологични средства при псориазис и/или псориазичен артрит се препоръчва терапията с TNF- $\alpha$  антагонисти да бъде прекратена за срок не по-малък от четири полуживота на лекарствения продукт преди сериозна операция (2 седмици за Etanercept, 6–8 седмици за Adalimumab, 4–6 седмици за Infliximab).
- Въпреки че няма данни за Ustekinumab, се препоръчва прекратяване на приложението му 12 седмици преди големи операции (което е четири полуживота преди операцията).
- Биологичната терапия може да бъде започната отново постоперативно, ако няма данни за инфекция и зарастването на раната е задоволително.

### 16. Употребата на биологична терапия при пациенти с хронични вирусни инфекции (включително хепатит В и С и HIV)

#### 16.1. Хепатит С

TNF- $\alpha$  участва в хепатит С-индуцираното увреждане на хепатоцитите и в резистентността на лечението с Interferon alfa-2b. Ролята на TNF- $\alpha$  блокадата е обект на проучване в едно рандомизирано, плацебоконтролирано проучване във фаза II на клинично изпитание, при което Etanercept (24 седмици, 19 пациенти) е прилаган като адювантна терапия на Ribavirin и Interferon [93]. Резултатите показват, че Etanercept подобрява вирусното изчистване, без да се наблюдава значително увеличение на страничните ефекти. Данните от редица публикувани клинични случаи [94–96] също говорят в полза на

успешната употреба на TNF- $\alpha$  терапията при ревматологични заболявания и при хепатит С-позитивни пациенти, без нарастване на хепатотоксичността или вирусната репликация.

#### 16.2 Хепатит В

За разлика от хепатит С, TNF- $\alpha$  може да играе роля в изчистването и контрола на хепатит В вируса. Има съобщения за тежка (и понякога фатална) реактивация на латентна хепатит В-вирусна инфекция [97].

#### 16.3 HIV

Безопасността на биологичната терапия в контекста на една HIV инфекция е неясна, но тази група заслужава особено внимание. Парадоксално, TNF- $\alpha$  участва в прогресията на заболяването при HIV-асоцираната туберкулоза. Данните от проучване [98] относно предимствата на Etanercept като адювантна терапия в тези случаи показват тенденция към подобрене в групата на Etanercept, както и липса на повишена токсичност, в сравнение със стандартната антитуберкулозна терапия. Има няколко съобщения за успешна употреба на TNF- $\alpha$  инхибитори при пациенти с ревматологични заболявания, които са HIV позитивни [97].

#### 16.4 Херпесни вируси

Рисковете от реактивация на латентна херпесвирусна инфекция при пациенти с псориазис са неизвестни, въпреки че има спорадични случаи на тежки дисеминирани инфекции с CMV и Varicella-zoster [97] в хода на лечението с TNF- $\alpha$  инхибитори. Данните в литературата показват също повишен риск от развитие на Herpes zoster при лечение с Adalimumab и Infliximab при пациенти с ревматологични заболявания [79].

При пациенти с болест на Крон, лекувани с Infliximab, няма данни за реактивация на JCВ, Epstein-Barr virus (EBV), human herpesvirus (HHV)-6, HHV-7, HHV-8 или CMV в серума на болните посредством полимеразно-верижна реакция (PCR) [99]. Подобно проучване, измерващо вирусната ДНК в плазмата и в периферни кръвни мононуклеарни клетки при пациенти с ревматоиден артрит през първите 6 седмици от лечението с Infliximab, не открива доказателства за реактивация на EBV, CMV или HHV-6. Друго дългосрочно проучване проследява само EBV (измерван в мононуклеарни клетки чрез PCR) при пациенти с ревматоиден артрит, за период до 5 години показва стабилни нива при пациентите на Etanercept и Infliximab [100].

Рисквете от реактивация на херпесвирусна инфекция при лечението с Efalizumab и Ustekinumab са неизвестни. По отношение на Efalizumab обаче съществуват доказателства за възможна реактивация на JCV.

**Препоръки: Употребата на биологични средства при пациенти с хронични вирусни инфекции**

- Няма достатъчно данни, за да се препоръча лечение с биологична терапия при пациенти с доказани хронични, потенциално опасни вирусни инфекции и клиницистите трябва да се консултират с специалист за всеки отделен случай.
- Няма достатъчно данни в подкрепа на приложението на Etanercept при пациенти, носители на хепатит С вирус, при условие че те са акуратно изследвани и проследявани в хода на лечението.
- TNF-α терапията трябва да се избягва при хронични носители на хепатит В вирус поради риска от реактивация на последния.

**17. Употреба на биологичната терапия и ваксинация**

Живите и живите атенюирани ваксини – BCG, морбили-паротит-рубеола, жълта треска и орална полиомиелитна, могат да причинят тежки или фатални инфекции при имunosупресирани индивиди, поради екстензивната репликация на ваксиналните щамове, и следователно са контраиндицирани при пациенти, провеждащи биологична терапия [101]. Няма достатъчно данни, за да бъдат препоръчани безопасни срокове за започване на биологична терапия след приложението на живи ваксини. Специфични указания са дадени само в упътването за Ustekinumab (например да не се включва 15 седмици преди и 2 седмици след приложението на жива ваксина). Няма данни относно рисковете при пациенти на биологична терапия, контактни с лица, на които е приложена жива ваксина (риск от повторично предаване на инфекция от живите ваксини). Прието е, че ваксинациите не са контраиндицирани при роднини на пациентите, които са имunosупресирани [101].

Инактивираните ваксини са безопасни за пациентите на биологична терапия [101]. Няколко проучвания, имащи за цел да дадат отговор на въпроса дали ваксинацията осигурява адекватна протекция срещу инфекции, установяват, че по отношение на пневмококовата ваксина няма данни за значително нарушение в хуморалния имунитет при монотерапия с Infliximab, Etanercept или Adalimumab [102–104],

въпреки че данните за Adalimumab се ограничават в измерването на хуморалния отговор до 1 седмица след терапията [105]. Резултатите от рандомизирано, контролирано проучване при пациенти с псориафичен артрит показват, че приложението на Methotrexate е свързано със значително намаление на хуморалния отговор към пневмококовата ваксина, в сравнение с Etanercept или плацебо групата [104]. В подкрепа на тези резултати са и данните от други проучвания, които показват, че монотерапията с Methotrexate или комбинираната терапия на Methotrexate с TNF-α антагонист е свързана с намалено образуване на антитела и е важен индикатор за слаб отговор [102, 103]. По отношение на противогрипната ваксина данните показват, че хуморалните реакции са намалени при пациенти на лечение с Infliximab, Etanercept или Adalimumab [106], въпреки че антителата достигат нива, осигуряващи клинична протекция при повечето пациенти. Нормален отговор към противогрипната ваксина е установен в голямо рандомизирано проучване с Adalimumab (сравнен с плацебо), въпреки че това рефлектира от факта, че ваксинацията е направена само 1 седмица след лечението [105].

Има малко данни за това какъв период трябва да има от прекратяването на лекарственния продукт до приложението на инактивирана ваксина, за да се постигне оптимален имунологичен отговор.

**Препоръки: Употребата на биологични продукти и ваксини**

- Изискванията за ваксинации трябва да бъдат преразгледани и дискутирани преди началото на биологичната терапия в съответствие с указанията на Здравното министерство.
- Пациентите не трябва да получават живи или живи атенюирани ваксини по-малко от 2 седмици преди, по време на и 6 месеца след прекратяването на биологичната терапия.
- Инактивираните ваксини са безопасни за приложение едновременно с биологичната терапия.
- По възможност инактивираните ваксини трябва да се прилагат 2 седмици преди започването на терапията, за да се осигури оптимален имунен отговор.
- Клиницистите трябва да знаят, че TNF-α монотерапията може да доведе до редуциране на хуморалния отговор към противогрипната ваксина, както и че TNF-α антагонистите в комбинация с Methotrexate (само) мо-

гат да доведат до редуциране на хуморалния отговор към пневмококовата ваксина.

- Пациентите трябва да бъдат информирани относно поставянето на пневмококова ваксина и противогрипна ваксина ежегодно в хода на биологичната терапия.

## 18. Как да назначаваме терапия?

### 18.1 Информирано съгласие на пациента

Пациентите трябва подробно да бъдат информирани относно ползите и рисковете от терапията с биологични средства. Необходимо е да се получи писмено информирано съгласие, като на пациента трябва да бъде предоставено достатъчно време за обмисляне на такова решение.

### 18.2 Предлечбна оценка и мониториране

Преди започване на терапия с биологични средства, с оглед изключване на евентуални противопоказания за провеждането, се препоръчва снемане на щателна анамнеза от пациента, извършване на пълен физикален преглед, кръвни тестове – ПКК с ДКК, показатели за чернодробна и бъбречна функция, хепатитни маркери (HBV, HCV), автоантитела (ANA, anti-dsDNA), анализ на урина (включително тест за бременност при жени в детородна възраст), Mantoux тест, рентгенографско изследване на гръден кош и ЕКГ.

*Оценка на риска от туберкулоза при пациенти с предстояща TNF-α терапия*

Голяма роля при оценка на риска от туберкулоза при пациенти, подложени на имunosупресивно лечение, имат IGRA тестовете (interferon gamma release assay) – QuantiFERON®-TB Gold (Cellestis Ltd. Carnegie, Vic., Australia) и T-SPOT®.TB (Oxford Immunotec, Abingdon, U.K.). Тези тестове представляват *in vitro* тестове, основаващи се на освобождаването на interferon gamma при стимулация с *Mycobacterium tuberculosis*-специфични антигени (ESAT-6, CFP-10, TB7.7). QuantiFERON е по-евтин от T-SPOT®.TB, но се отличава с по-малка чувствителност. Предимство на тези тестове дава по-голямата им специфичност, поради липсата на кръстосана реакция с BCG или повечето (но не всички) атипични микобактерии. Те са доказали своята приложимост в идентифицирането на латентна туберкулоза, но тяхното място в скринирането на нискорискови индивиди е все още неясно. Повторните туберкулинови кожни тестове могат да доведат до усилено освобождаване на interferon gamma *in vitro*, и оттук до фалшиво-позитивен резултат.

### 18.3 Мониториране

Необходимо е проследяване за развитие на туберкулоза по време на и до 6 месеца след спиране на лечението с биологични продукти. Към високорисковите пациенти се причисляват: скорошни имигранти от страни с висока честота на заболяването, наркомани и работещи във високорискова среда (затвори, домове за бездомни), медицински персонал, лица с рискови заболявания, като диабет, хронична бъбречна недостатъчност, хематологични заболявания, състояния, изискващи продължителна употреба на кортикостероиди или друга имunosупресивна терапия, мастектомия/целюноилеален байпас [107].

**Препоръки: Оценка и мониториране на туберкулозата**

- Предпочитани скринингови тестове преди започване на лечение при пациенти, които не провеждат имunosупресивна терапия остават рентгенографското изследване на гръден кош и Манту тестът.
- Туберкулиновият тест не е валиден при пациенти, които вече са подложени на имunosупресивна терапия (напр. Methotrexate). IGRA тестовете могат да се приложат в тези случаи. T-SPOT®.TB тестът показва по-голяма чувствителност при пациенти на имunosупресивна терапия.
- Пациенти, показващи признаци на туберкулоза или с анамнеза за провеждано в миналото лечение на туберкулоза, трябва да бъдат насочени към специалист фтизиатър.
- Пациенти, чиито резултати показват наличие на латентна туберкулоза, трябва да бъдат оценени от гледна точка на риска и да се включат на профилактично антитуберкулозно лечение.
- Когато е показано започване на антитуберкулозно лечение, пациентите трябва да завършат 2-месечен курс на лечение, преди да започнат биологичната терапия – или с Isoniazid (пълен курс на лечение – 6 месеца), или с Rifampicin плюс Isoniazid (пълен курс на лечение – 3 месеца), или само с Rifampicin (пълен курс на лечение – минимум 4 месеца).
- Необходимо е проследяване за развитие на туберкулоза по време на и до 6 месеца след спиране на лечението с биологични продукти, особено при пациентите с висок риск.
- При пациентите, които провеждат биологична терапия за повече от 1 година и показват негативни скринингови тестове за туберкулоза при започването на терапията, се

препоръчва ежегодно извършване на някои от достъпните IGRA тестове.

#### 18.4 Как пациентите трябва да преминават от една терапия на друга?

В практиката се налага превключване от стандартна системна терапия към биологична терапия, от една биологична терапия към друга (същата или от друг клас) или от биологична терапия към стандартна системна терапия. Необходимо е да се направи пауза (продължителността на която е дискутирана по-долу) между приема на едно лекарствено средство и този на друго, като по този начин претерапевтичните изследвания се извършват при минимална имunosупресия. По-често обаче този период на превключване обхваща последователно преминаване от една терапия към друга без „изчистване“ или припокриване между двете терапии, особено в случаите, при които внезапното спиране на лечението е свързано с риск от влошаване на заболяването.

Всички цитирани рандомизирани контролирани проучвания изискват прекратяване на стандартната системна терапия за минимум 4 седмици и биологичната терапия (за проучванията с Ustekinumab) за 3 месеца преди започване на биологично лечение.

В случаите, когато периодът на „изчистване“ е невъзможен, трябва да се отбележи, че данните относно безопасността на TNF- $\alpha$  инхибиторите показват допълнителен риск от поява на инфекция при едновременно приложение на имunosупресори. В допълнение, при неуспешно лечение загубата на терапевтична ефективност към дадено средство при псориазис не е равнозначна на цялостна загуба на фармакологична активност. Това се отнася особено за превключването от една биологична терапия на друга, имайки предвид факта, че макар тези лечения да са таргетни, последващите имунологични процеси са сложни. Стандартното лечение трябва да бъде рационализирано, когато това е възможно, и спряно (или да се намали дозата) при постигане на терапевтичен отговор към биологичното лечение. Едновременното приложение на Methotrexate и TNF- $\alpha$  антагонисти, както и комбинираното приложение на Etanercept и Acitretin, не е свързано с повишена токсичност.

При преминаване от една биологична терапия на друга биологична терапия е необходимо да се избягва припокриването на терапиите. По

правило времето, необходимо за изчистването на дадено лекарство от организма, се равнява на 4 пъти терминалният полуживот на това лекарство и следователно това е препоръчителният интервал между терапиите.

#### Препоръки: Преминаване от една терапия на друга

- Стандартната терапия (с изключение на methotrexate) трябва да бъде прекратена за 4 седмици преди започването на биологична терапия, когато е възможно, за да се минимализира рискът от инфекция и да се установи тежестта на заболяването преди започване на лечението. Когато е необходимо, methotrexate ко-терапията може да бъде продължена с минимална доза.
- Където спирането на стандартната системна терапия е свързано с риск от изостряне или дестабилизиране на болестта, употребата на съпътстваща системна терапия трябва да се рационализира по време на транзитния период и да се спре в момента, в който се установи терапевтичен ефект от биологичната терапия.
- Когато се преминава от една биологична терапия на друга биологична, трябва да се избягва наслагване, като препоръчителният интервал е 4 пъти полуживотът на лекарството.

#### 18.5 Какви са индикациите за прекратяване на терапията?

Терапията трябва да бъде преустановена при липса на адекватен терапевтичен отговор или при невъзможност за запазване на този терапевтичен ефект.

Спирането на лечението е показано също така при следните случаи:

- Сериозен страничен ефект, като например неоплазии (с изключение на немеланомни кожни тумори), тежка лекарствена токсичност, тежка интеркурентна инфекция (временно прекратяване).
- Бременност (временно прекратяване).
- Планови хирургични интервенции.

#### 19. Биологични продукти – лабораторен контрол

Необходимите лабораторни изследвания, които трябва да бъдат назначавани по време на лечение с Infliximab, Etanercept, Adalimumab и Ustekinumab, и тяхната честота са представени в таблици 7, 8, 9, 10.

Таблица 7. Infliximab – лабораторен контрол

ПАРАМЕТРИ	Преди лечението	2 седм.	6 седм.	След 6 с., преди всяка инфузия
ПКК и ДКК	х	х	х	х
Чернодробни ензими	х	х	х	х
Серумен креатинин	х	х	х	х
Урина (седимент)	х	х	х	х
Тест за бременност (урина)	х	х	х	х
СУЕ/CRP	х	х	х	х
HBV/HCV	х			
HIV	х			

Таблица 8. Etanercept – лабораторен контрол

ПАРАМЕТРИ	Преди лечението	4 седм.	12 седм.	След 12 с., на всеки 3 мес.
ПКК и ДКК	х	х	х	х
Чернодробни ензими	х	х	х	х
Серумен креатинин	х	х	х	х
Урина (седимент)	х	х	х	х
Тест за бременност (урина)	х	х	х	х
СУЕ/CRP	х	х	х	х
HBV/HCV	х			
HIV	х			

Таблица 9. Adalimumab – лабораторен контрол

ПАРАМЕТРИ	Преди лечението	4 седм.	12 седм.	След 12 с., на всеки 3 мес.
ПКК и ДКК	х	х	х	х
Чернодробни ензими	х	х	х	х
Серумен креатинин	х	х	х	х
Урина (седимент)	х	х	х	х
Тест за бременност (урина)	х	х	х	х
СУЕ/CRP	х	х	х	х
HBV/HCV	х			
HIV	х			

Таблица 10. Ustekinumab – лабораторен контрол

ПАРАМЕТРИ	Преди лечението	4 сегм.	След 4 сегм., на всяка 12-та сегм.
ПКК и ДКК	х	х	х
Чернодробни ензими	х	х	х
Серумен креатинин	х	х	х
Урина (седимент)	х	х	х
Тест за бременност (урина)	х	х	х
СУЕ/CRP	х	х	х
HBV/HCV	х		
HIV	х		

### Книзони

- Zachariae, H. Prevalence of joint disease in patients with psoriasis: implications for therapy. *Am J Clin Dermatol.*, 2003; 4: 441–7.
- Smith, C. H., Barker, JNWN. Psoriasis and its management. *BMJ*, 2006; 333: 380–4.
- Griffiths, C. E. M., Clark, C. M., Chalmers, R. J. G., et al. A systematic review of treatments for severe psoriasis. *Health Technol Assess*, 2000; 4: 1–125.
- Кагурина, М. Биологични продукти при лечение на Psoriasis vulgaris. Терапевтични, хистологични и имунохистохимични аспекти. Докм. гус., София, 2012.
- Leonardi, C. L., Powers, J. L., Matheson, R. T., et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med.* 2003; 349: 2014–22.
- Pitarch, G., Sanchez-Carazo, J. L., Mahiques, L., Oliver, V. Efficacy of etanercept in psoriatic patients previously treated with infliximab. *Dermatology*, 2008; 216: 312–16
- Menter, A., Tying, S. K., Gordon, K., et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: a randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 58: 106–15.
- Leonardi, C. L., Kimball, A. B., Papp, K., et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet*, 2008; 371: 1665–74.
- Papp, K., Langley, R. G., Lebwohl, M., et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet*, 2008; 371: 1675–84.
- Garduno, J., Bhosle, M. J., Balkrishnan, R., et al. Measures used in specifying psoriasis lesion(s), global disease and quality of life: a systematic review. *J Dermatolog Treat.*, 2007; 18: 223–42.
- Ashcroft, D. M., Li Wan Po, A., Williams, H. C., et al. Clinical measures of disease severity and outcome in psoriasis: a critical appraisal of their quality. *Br J Dermatol.*, 1999; 142: 185–91.
- Both, H., Essink-Bot, M-L, Busschbach, J., et al. Critical review of generic and dermatology-specific health-related quality of life instruments. *J Invest Dermatol.*, 2007; 127: 2726–39.
- Fredriksson, T., Pettersson, U. Severe psoriasis – oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica* 1978; 157: 238–44.
- Carlin, C. S., Feldman, S. R., Krueger, J. G., Menter A, Krueger GG. A 50% reduction in the Psoriasis Area and Severity Score (PASI 50) is a clinically significant endpoint in the assessment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.*, 2004; 50: 859–66.
- Finlay, A. Y. Current severe psoriasis and the rule of tens. *Br J Dermatol.*, 2005; 152: 861–7.
- Langley, R. G., Ellis, C. N. Evaluating psoriasis with Psoriasis Area and Severity Index, Psoriasis Global assessment, and Lattice System Physician’s Global Assessment. *J Am Acad Dermatol.*, 2004; 51 (4): 563–9.
- Livingston, E. H., Lee, S. Percentage of burned body surface area determination in obese and nonobese patients. *J Surg Res.*, 2000; 91 (2): 106–10.
- Rich, P., Scher, R. K. Nail Psoriasis Severity Index: A useful tool for evaluation of nail psoriasis. *J Am Acad Dermatol.*, 2003; 49 (2): 206–12.

19. Menter, A., Feldman, S. R., Weinstein, G. D., Papp, K., Evans, R., Guzzo, C., et al. A randomized comparison of continuous vs intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.*, 2007; 56 (31): 1–15.
20. Galdman, D. D., Helliwell, P., Mease, P. J., Nash, P., Ritchlin C., Taylor W. Assessment of patients with psoriatic arthritis: a review of currently available measures. *Arthritis Rheum.*, 2004; 50: 24–35.
21. Finlay, A. Y., Khan, G. K. Dermatology Life Quality Index (DLQI) – a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol.*, 1994; 19: 210–16.
22. Both, H., Essink-Bot, M-L, Busschbach, J., et al. Critical review of generic and dermatology-specific health-related quality of life instruments. *J Invest Dermatol.*, 2007; 127: 2726–39.
23. Khilji, F. A., Gonzales, M., Finlay, A. Y. Clinical meaning of change in Dermatology Life Quality Index scores. *Br J Dermatol.*, 2002; 147 (suppl. 62): 50.
24. Melilli, L. Minimum clinically important difference in Dermatology Life Quality Index in moderate to severe plaque psoriasis patients treated with adalimumab. *J Am Acad Dermatol.*, 2006; 54: 2894.
25. Rostami-Yazdi, M., Clement, B. Pharmacokinetics of anti-psoriatic fumaric acid esters in psoriasis patients. *Arch Dermatol Res.*, 2010; 302 (7): 531–8.
26. Shikiar, R., Willian, M. K., Okun, M. M. et al. The validity and responsiveness of three quality of life measures in the assessment of psoriasis patients: results of a phase II study. *Health Qual Life Outcomes*, 2006; 4: 71.
27. Korman, B. D., Tyler, K. L., Korman, N. J. Progressive multifocal leukoencephalopathy, efalizumab, and immunosuppression; a cautionary tale for dermatologists. *Arch Dermatol.*, 2009; 145: 937–42.
28. Scallon, B. J., Moore M. A., Trinh. H., Knight, D. M., Ghrayeb, J. Chimeric anti-TNF-alpha monoclonal antibody cA2 binds recombinant transmembrane TNF-alpha and activates immune effector functions. *Cytokine*, 1995; 7: 251–259.
29. Aderka, D., Engelmann, H., Maor, Y., Brakebusch, C., Wallach D. Stabilization of the bioactivity of tumor necrosis factor by its soluble receptors. *J Exp Med.*, 1992; 175: 323–9.
30. Calabrese, L. H. Molecular differences in anticytokine therapies. *Clin Exp Rheumatol.*, 2003; 21: 241–8
31. Etanercept (package insert). Seattle, W. A.: Immunex Corporation and Wyeth-Ayerst Pharmaceuticals, 2002.
32. Poppel, K., Crawford, D., Beutler, B. A tumor necrosis factor receptor-IgG heavy chain chimeric protein as a bivalent antagonist of TNF activity. *J Exp Med.*, 1991; 174: 1483–9.
33. Foerder, C. A., Rogge, M. C. Immunogenicity of etanercept (Enbrel): Clinical Trial Observations. EU-LAR, 2002.
34. Gottlieb, A. B., Masud, S., Ramamurthi, R., Abdulghani, A., Romano, P., Chaudhari, U., et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic response to anti-tumor necrosis factor – alfa monoclonal antibody (infliximab) treatment of moderate to severe psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol.*, 2003; 48: 68–75.
35. Scheinfeld N. Adalimumab (Humira): a review. *J Drug Dermatol.*, 2003; 2: 375–377.
36. Krueger, G. G., Langley, R. G., Leonardi C., et al. A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. *N Engl J Med.*, 2007; 356: 580–92.
37. Wilson, N. J., Boniface, K., Chan, J. R., et al. Development, cytokine profile and function of human interleukin 17-producing helper T cells. *Nat Immunol.*, 2007; 8: 950–7.
38. Blauvelt, A. T-helper 17 cells in psoriatic plaques and additional genetic links between IL-23 and psoriasis. *J Invest Dermatol.*, 2008; 128: 1064–7.
39. Pathirana, D., Ormerod, A. D., Saiag, P., Smith, C., Spuls, P. I., Nast A., Barker J., et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol.*, 2009; 23 (Suppl 2): 5–61.
40. Papp, K. A., Tying, S., Lahfa, M., et al. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol.*, 2005; 152: 1304–12.
41. Tying, S., Gottlieb, A. B., Papp, K., et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet*, 2006; 367: 29–35
42. Zachariae, C., Mork, N. J., Reunala, T., et al. The combination of etanercept and methotrexate increases the effectiveness of treatment in active psoriasis despite inadequate effect of methotrexate therapy. *Acta Derm Venereol.*, (Stockh) 2008; 88: 495–501.
43. Driessen, R. J. B, van de Kerkhof, P. C. M., De Jong, E. M. G. J. Etanercept combined with methotrexate for high-need psoriasis. *Br J Dermatol.*, 2008; 159: 460–3.
44. Gisondi, P., Del Giglio, M., Cotena, C., Girolomoni, G. Combining etanercept and acitretin in the therapy of chronic plaque psoriasis: a 24-week, randomized, controlled, investigator-blinded pilot trial. *Br J Dermatol.*, 2008; 158: 1345–9.
45. De Groot, M., Appelman, M., Spuls, P. I., et al. Initial experience with routine administration of etanercept in psoriasis. *Br J Dermatol.*, 2006; 155: 808–14.
46. Berends, M. A., Driessen, R. J., Langewouters, A. M., et al. Etanercept and efalizumab treatment for high-need psoriasis. Effects and side effects in a prospective cohort study in outpatient clinical practice. *J Dermatolog Treat.*, 2007; 18: 76–83.
47. Ahmad, K., Rogers, S. Two years of experience with etanercept in recalcitrant psoriasis. *Br J Dermatol.*, 2007; 156: 1010–14

48. Chaudhari, U., Romano, P., Mulcahy, L. D., et al. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. *Lancet*, 2001; 357: 184–1847.
49. Pitarch, G., Sanchez-Carazo, J. L., Mahiques, L., Oliver, V. Efficacy of etanercept in psoriatic patients previously treated with infliximab. *Dermatology*, 2008; 216: 312–16.
50. Baert, F., Noman, M., Vermeire, S., Van Assche, G., et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med*, 2003; 348: 601–8.
51. Hanauer, S. B., Feagan, B. G., Lichtenstein, G. R., Mayer, L. F., et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomized trial. *Lancet*, 2002; 359: 1541–9.
52. Menter, A., Feldman, S. R., Weinstein, G. D., Papp, K., Evans, R., Guzzo, C., et al. A randomized comparison of continuous vs intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.*, 2007; 56 (31): 1–15.
53. Gottlieb, A., Korman, N. J., Gordon, K. B., Feldman, S. R., Lebwohl, M., Koo, J. Y. M., Van Voorhees, A. S., Elmets, C. A., Leonardi, C. L., et al. Guidelines of care and management of psoriasis and psoriatic arthritis; Section 2. Psoriatic arthritis: Overview and guidelines of care for the treatment with an emphasis on the biologics. *J Am Acad Dermatol.*, 2008; 58: 851–64.
54. Conley, J., Nanton, J., Dhawan, S., et al. Novel combination regimens: biologics and acitretin for the treatment of psoriasis – a case series. *J Dermatolog Treat.*, 2006; 17: 86–89.
55. Menter, A., Feldman, S. R., Weinstein, G. D., et al. A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.*, 2007; 56: 31.
56. Tracey, D., Klareskog, L., Sasso, E. H., et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther.*, 2008; 117: 244–279.
57. Gordon, K. B., Langley, R. G., Leonardi, C., et al. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *J Am Acad Dermatol.*, 2006; 55: 598–606.
58. Saurat, J. H., Stingl, G., Dubertret, L., et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol.*, 2008; 158: 556–566.
59. Gladman, D. D., Mease, P. J., Ritchlin, C. T., et al. Adalimumab for longterm treatment of psoriatic arthritis: forty-eight week data from the adalimumab effectiveness in psoriatic arthritis trial. *Arthritis Rheum.*, 2007; 56:476–88.
60. Menter, A., Korman, N. J., Elmets, C. A., Feldman, S. R., Gelfand, J. M., Gordon, K. B., Gottlieb, A., Koo, J. Y. M., et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis, Section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: Case-based presentations and evidence-based conclusions. *J Am Acad Dermatol.*, 2011; 65 (1): 137–74.
61. Elewski, B. E. Infliximab for the treatment of severe pustular psoriasis. *J Am Acad Dermatol.*, 2002; 47: 796–7.
62. Poulalhon, N., Begon, E., Lebbe, C., et al. A follow-up study in 28 patients treated with infliximab for severe recalcitrant psoriasis: evidence for efficacy and high incidence of biological autoimmunity. *Br J Dermatol.*, 2007; 156: 329–36.
63. Esposito, M., Mazzotta, A., Casciello, C., et al. Etanercept at different dosages in the treatment of generalized pustular psoriasis: a case series. *Dermatology*, 2008; 216: 355–60.
64. Pereira, T. M., Vieira, A. P., Fernandes, J. C., et al. Anti-TNF-alpha therapy in childhood pustular psoriasis. *Dermatology*, 2006; 213: 350–2.
65. Callen, J. P., Jackson, J. H. Adalimumab effectively controlled recalcitrant generalized pustular psoriasis in an adolescent. *J Dermatolog Treat.*, 2005; 16: 350–2.
66. Esposito, M., Mazzotta, A., de Felice, C., et al. Treatment of erythrodermic psoriasis with etanercept. *Br J Dermatol.*, 2006; 155: 156–9.
67. Fiehn, C., Andrassy, K. Case number 29: hitting three with one strike: rapid.
68. Lewis, T. G., Tuchinda, C., Lim, H. W., Wong, H. K. Life-threatening pustular and erythrodermic psoriasis responding to infliximab. *J Drugs Dermatol.*, 2006; 5: 546–8.
69. Lisby, S., Gniadecki, R. Infliximab (Remicade) for acute, severe pustular and erythrodermic psoriasis. *Acta Derm Venereol.*, (Stockh) 2004; 84: 247–8.
70. Rongioletti, F., Borenstein, M., Kirsner, R., et al. Erythrodermic, recalcitrant psoriasis: clinical resolution with infliximab. *J Dermatolog Treat* 2003; 14: 222–5.
71. Tyring, S., Gordon, K. B., Poulin, Y., et al. Long-term safety and efficacy of 50 mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis. *Arch Dermatol.*, 2007; 143: 719–26.
72. Pink, A. E., Fonia, A., Allen, M. H., Smith, C. H., Barker J. Antinuclear antibodies associate with loss of response to antitumor necrosis factor- $\alpha$  therapy in psoriasis: a retrospective, observational study. *Br J Dermatol.*, 2010; 162: 780–5.
73. Sarzi-Puttini, P., Atzeni, F., Capsoni, F., Lubrano, E., Doria, A. Drug-induced lupus erythematosus. *Autoimmunity* 2005; 38: 507–518.
74. Schmitt, J., Zhang, Z., Wozel, G., et al. Efficacy and tolerability of biologic and nonbiologic systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol.*, 2008; 159: 513–26.



75. Brimhall, A. K., King, L. N., Licciardone, J. C., et al. Safety and efficacy of alefacept, efalizumab, etanercept and infliximab in treating moderate to severe plaque psoriasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol.*, 2008; 159: 274–85.
76. Dixon, W. G., Hyrich, K. L., Watson, K. D., et al. Drug specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy; results from the BSR biologics register (BSRBR). *Rheumatology*, 2008; 47: 171.
77. Hanauer, S. B., Feagan B. G., Lichtenstein G. R., Mayer L. F., et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomized trial. *Lancet*, 2002; 359: 1541–9.
78. Woolacott, N. F., Khadjesari, Z. C., Bruce, I. N., et al. Etanercept and infliximab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review. *Clin Exp Rheumatol.*, 2006; 24: 587–93.
79. Strangfeld, A., Listing, J., Herzer, P., et al. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents. *JAMA*, 2009; 301: 737–44.
80. Dixon, W. G., Hyrich, K. L., Watson, K. D., et al. Drug specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy; results from the BSR biologics register (BSRBR). *Rheumatology*, 2008; 47: 171.
81. Dharamsi, J. W., Bhosle, M., Balkrishnan, R., et al. Using 'number needed to treat' to help conceptualize the magnitude of benefit and risk of tumour necrosis factor-alpha inhibitors for patients with severe psoriasis. *Br J Dermatol.*, 2009; 161: 605–16.
82. Zink, A., Askling, J., Dixon, W. G., et al. European biologicals registers – methodology, selected results and perspectives. *Ann Rheum Dis.*, 2009; 68: 1240–6.
83. Rosh, J. R., Gross, T., Mamula, P., et al. Hepatosplenic T-cell lymphoma in adolescents and young adults with Crohn's disease: a cautionary tale? *Inflamm Bowel Dis.*, 2007; 13: 1024–30.
84. Wolfe, F., Michaud, K. Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy: analyses from a large US observational study. *Arthritis Rheum.*, 2007; 56: 2886.
85. Lebowitz, M., Blum, R., Berkowitz, E., et al. No evidence for increased risk of cutaneous squamous cell carcinoma in patients with rheumatoid arthritis receiving etanercept for up to 5 years. *Arch Dermatol.*, 2005; 141: 861–4.
86. Mann, D. L., McMurray, J. J., Packer, M. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation*, 2004; 109: 1594–602.
87. Mohan, N., Edwards, E. T., Cupps, T. R., et al. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum.*, 2001; 44: 2862–9.
88. Wollina, U., Hansel, G., Koch, A., et al. Tumor necrosis factor-alpha inhibitor-induced psoriasis or psoriasiform exanthemata: first 120 cases from the literature including a series of six new patients. *Am J Clin Dermatol.*, 2008; 9: 1–14.
89. Collamer, A. N., Guerro, K. T., Henning, J. S., et al. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: a literature review and potential mechanisms of action. *Arthritis Care Res.*, 2008; 59: 996–1001.
90. Massara, A., Cavazzini, L., La Corte, R., Trotta, F. Sarcoidosis appearing during anti-tumor necrosis factor alpha therapy: a new 'class effect' paradoxical phenomenon. Two case reports and literature review. *Semin Arthritis Rheum.*, (in press).
91. Ramos-Casals, M., Brito-Zerón, P., Muñoz, S., et al. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies: analysis of 233 cases. *Medicine (Baltimore)*, 2007; 86: 242–51.
92. Lyndell, L. L., Frederick, W. F., James, T. R. Do tumor necrosis factor inhibitors cause uveitis? A registry-based study *Arthritis Rheum.*, 2007; 56: 3248–52.
93. Zein, N. N. Etanercept Study Group. Etanercept as an adjuvant to interferon and ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus infection: a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Hepatol.*, 2005; 42: 315–22.
94. Aslanidis, S., Vassiliadis, T., Pырpasopoulou, A., et al. Inhibition of TNFalpha does not induce viral reactivation in patients with chronic hepatitis C infection: two cases. *Clin Rheumatol.*, 2007; 26: 261–4.
95. Cecchi, R., Bartoli, L. Psoriasis and hepatitis C treated with anti-TNF alpha therapy (etanercept). *Dermatol Online J.*, 2006; 12: 4.
96. Marotte, H., Fontanges, E., Bailly, F., et al. Etanercept treatment for three months is safe in patients with rheumatological manifestations associated with hepatitis C virus. *Rheumatology*, 2007; 46: 97–9.
97. Domm, S., Mrowietz, U. The impact of treatment with tumour necrosis factor-alpha antagonists on the course of chronic viral infections: a review of the literature. *Br J Dermatol.*, 2008; 159: 1217–28.
98. Wallis, R. S., Kyambadde, P., Johnson, J. L., et al. A study of the safety, immunology, virology, and microbiology of adjunctive etanercept in HIV-1-associated tuberculosis. *AIDS*, 2004; 18: 257–64.
99. Lavagna, A., Bergallo, M., Daperno, M., et al. Infliximab and the risk of latent viruses reactivation in active Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.*, 2007; 13: 896–902.
100. Balandraud, N., Guis, S., Meynard, J. B. et al. Long-term treatment with methotrexate or tumor necrosis factor alpha inhibitors does not increase Epstein-Barr virus load in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2007; 57: 762–7.

101. Department of Health. The Green Book: Immunisation against Infectious Disease. 2009. Available at: [http://www.dh.gov.uk/en/Publichealth/healthprotection/Immunisation/Greenbook/DH\\_4097254](http://www.dh.gov.uk/en/Publichealth/healthprotection/Immunisation/Greenbook/DH_4097254) (last accessed 28 August 2009).
102. Gelinck, L. B., van der Bijl, A. E., Visser, L. G., et al. Synergistic immunosuppressive effect of anti-TNF combined with methotrexate on antibody responses to the 23 valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Ann Rheum Dis.*, 2006; 65: 191–4.
103. Kapetanovic, M. C., Saxne, T., Sjöholm, A., et al. Influence of methotrexate, TNF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 2006; 45: 106–11.
104. Mease, P., Ritchlin, C, Martin, R W, et al. Pneumococcal vaccine response in psoriatic arthritis patients during treatment with etanercept. *J Rheumatol.*, 2004; 7: 1356–61.
105. Kaine, J. L., Kivitz, A. J., Birbara, C., et al. Immune responses following administration of influenza and pneumococcal vaccines to patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab. *J Rheumatol.*, 2007; 34: 272–9.
106. Fomin, I., Caspi, D., Levy, V., et al. Vaccination against influenza in rheumatoid arthritis: the effect of disease modifying drugs, including TNF alpha blockers. *Ann Rheum Dis.*, 2006; 65: 191–4.
107. The National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Tuberculosis. Clinical Diagnosis and Management of Tuberculosis, and Measures for its Prevention and Control. 2006. Available at: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG033FullGuideline.pdf> (last accessed 28 August 2009).



DR. LLUÍS PUIG (Orcid ID : 0000-0001-6083-0952)

Article type : Review Article

### Title

**European Consensus Statement on Phenotypes of Pustular Psoriasis**

### Authors

Alexander A. Navarini<sup>1,\*</sup>, A. David Burden<sup>2,\*</sup>, Francesca Capon<sup>3,\*</sup>, Ulrich Mrowietz<sup>4,\*</sup>, Luis Puig<sup>5,\*</sup>, Sulev Kõks<sup>6</sup>, Külli Kingo<sup>6</sup>, Catherine Smith<sup>3</sup> and Jonathan N. Barker<sup>3</sup> on behalf of the ERASPEN network<sup>6</sup>

# address correspondence to alexander.navarini@usz.ch.

\*shared authorship

### Affiliations

1. Department of Dermatology, University Hospital of Zurich, Gloriastrasse 31, 8091 Zurich, Switzerland
2. Institute of Infection Inflammation and Immunity, University of Glasgow.
3. Division of Genetics and Molecular Medicine, King's College, London, UK
4. Psoriasis Center at the Department of Dermatology, University Medical Center, Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Schittenhelmstraße 7, 24105, Kiel, Germany.
5. Department of Dermatology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain.
6. Department of Dermatology and Venerology, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia
7. European Rare And Severe Psoriasis Expert Network (ERASPEN)

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as doi: 10.1111/jdv.14386

This article is protected by copyright. All rights reserved.

The ERASPEN network:

Bachelez Hervé, Saint Louis University Hospital, Paris, France;

Chiricozzi Andrea, University of Pisa, Nepi, Italy;

Costanzo Antonio, Humanitas Research Hospital, Milano, Italy;

Eyerich Kilian, Technische Universität München, Munich, Germany;

French Lars E., UniversitätsSpital Zürich, Zürich, Switzerland;

Ghoreschi Kamran, University Department of Dermatology, Tübingen , Germany;

Gilliet Michel, Centre hospitalier universitaire vaudois, Lausanne, Switzerland;

Girolomoni Giampiero, Università degli studi di Verona, Verona, Italy;

Gniadecki Robert , Bispebjerg Hospital, Copenhagen University, Copenhagen , Denmark;

Griffiths Christopher, The University of Manchester, Manchester, United Kingdom;

Kõngu Külli, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia;

Koh Hong Yi, Singapore General Hospital, Singapore, Singapore;

Kõks Sulev, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia;

Lipsker Dan, Faculté de Médecine de l'Université de Strasbourg, Strasbourg, France;

Naldi Luigi, Centro Studi GISED, Bergamo, Italy;

Prans Ele, Tartu University, Tartu, Estonia;

Prinz Jörg, University Hospital LMU Munich, Munich, Germany;

Reich Kristian, Dermatologikum hamburg, Hamburg, Germany;

Röcken Martin, University Department of Dermatology, Tübingen , Germany;

Skov Lone, Gentofte Hospital, University of Copenhagen, Copenhagen , Denmark;

Sorin George, Carol Davila University of Medicine, Bucharest, Romania;

Ståhle Mona, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden;

Stingl Georg, Medical University of Vienna, Vienna, Austria;

This article is protected by copyright. All rights reserved.

Van de Kerkhof Peter, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen, Netherlands;

Warren Richard, The University of Manchester, Manchester, United Kingdom;

### **Abstract**

Pustular psoriasis (PP) is a group of inflammatory skin conditions characterized by infiltration of neutrophil granulocytes in the epidermis to such an extent that clinically visible sterile pustules develop. Because of clinical co-incidence, PP is currently grouped with psoriasis vulgaris (PV). However, PP and PV are phenotypically different, respond differently to treatments, and seem to be distinct on the genetic level. In contrast to PV, the phenotypes of PP are not well defined. Descriptions of each form of PP are discordant among standard dermatology textbooks [1-5], encumbering the collection of phenotypically well-matched groups of patients as well as clinical trials.

The European Rare and Severe Psoriasis Expert Network (ERASPEN) was founded to define consensus criteria for diagnosis, deeply phenotype large groups of PP patients, analyse the genetics and pathophysiology and prepare for prospective clinical trials. This work reviews historical aspects of these conditions, new genetic findings and presents our initial considerations on the phenotypes of PP and a consensus classification of clinical phenotypes that will be used as a baseline for further, prospective studies of PP.

Generalized Pustular Psoriasis (GPP) is defined as primary, sterile, macroscopically visible pustules on non-acral skin (excluding cases where pustulation is restricted to psoriatic plaques). GPP can occur with or without systemic inflammation, with or without PV and can either be a relapsing (>1 episode) or persistent (> 3 months) condition. Acrodermatitis continua of Hallopeau (ACH) is characterized by primary, persistent (> 3 months), sterile, macroscopically visible pustules affecting the nail apparatus. Palmoplantar pustulosis (PPP) has primary, persistent (> 3 months), sterile, macroscopically visible pustules on palms and/or soles and can occur with or without PV.

### **Introduction**

Psoriasis traditionally comprises both erythrosquamous and pustular lesions. These are distinct both clinically and histologically, but both pustules and plaques can occur together. For example, pustules can be observed as an extreme phenotype within plaques of psoriasis. Indeed, plaques always have a measure of neutrophil granulocytes that can be

detected histologically. When intense inflammation is present, collections of neutrophils (Munro's subcorneal microabscesses and Kogoj's spongiform pustules [6]) can form. It has not formally been proven whether these can turn into clinically observable pustules. But it is a not uncommon clinical observation to find some pustules in inflammatory plaques of PV (particularly by dermoscopy), as was described also by Barber [7] and Königsbeck. This ultimately led to the assumption that several primary pustular conditions are part of the psoriasis spectrum, which were thus labelled pustular psoriasis (PP). Newer data have revealed that some of the genetic variants underlying PP do not occur in non-pustular psoriasis. Therefore, the question arose whether these conditions should be regarded as diseases altogether separate from psoriasis. This prompted several groups to investigate these conditions closely for pathogenetic factors involved.

Unfortunately, the rarity of PP does not usually allow collection of sufficient sample numbers from a single centre. Therefore, pooling of samples among international centres is crucial. This is more difficult than might be expected, because the clinical criteria for description and diagnosis of pustular conditions including PP vary and no consensus has been developed. Therefore, basic science including genetic studies may reach diverging results depending on where patients are recruited from. Pooling heterogenous international groups of patients does not alleviate the problem and makes genetic discovery even more difficult. We therefore set out to find a European and ideally international consensus for clinical criteria of PP. The European Rare and Severe Psoriasis Expert Network (ERASPEN) was founded with a PPRC grant of the European Association of Dermatology and Venereology to address this unmet need and start unbiased collaborative investigation of the clinical phenotype and genotype of PP patients. Here we present some considerations on the clinical features of PP and a consensus classification of phenotypes that will be utilized for further, unbiased study of PP and genetic studies, clinical trials, healthcare planning and prevalence/incidence studies.

#### *Genetic architecture of PP:*

A minority of PP cases are caused by rare and damaging mutations of the *IL36RN* gene, which encodes an anti-inflammatory protein known as the interleukin 36 receptor antagonist. This molecule inhibits the activation of NF- $\kappa$ B by interleukins 36  $\alpha$ ,  $\beta$  and  $\gamma$ , by binding to the IL1RL2 receptor and preventing its association with the IL1RAP co-receptor.

*IL36RN* defects were first identified in 5 unrelated individuals with GPP [8] and in 9 Tunisian families with autosomal recessive transmission of the disease [9]. A total of 16 *IL36RN*

mutations have since been uncovered (p.Arg10X, p.Arg10ArgfsX1, p.Leu21Pro, p.Leu27Pro, p.His32Arg, p.Lys35Arg, p.Arg48Trp, p.Pro76Leu, p.Glu94X, p.Arg102Gln, p.Arg102Trp, p.Glu112Lys, p.Ser113Leu, p.Thr123Arg, p.Thr123Met and p.Gly141MefsX29) and listed in the Infevers database (<http://imf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infevers/>) [10]. These disease alleles are found in both European and Asian populations, and account for approximately 25% of GPP [11], 20% of ACH and 2% of PPP cases [12]. The latter, however, is somewhat controversial, as some studies found no association at all with PPP [13].

Mutation status has also been found to correlate with clinical phenotype, as the age of disease onset tends to be higher [11] and systemic inflammation less frequent in those who lack *IL36RN* defects. Also, 82% of GPP patients who did not suffer from concomitant PV had mutations in *IL36RN* compared to 10% of those affected by GPP with PV [14]. The same pattern was confirmed by a European study finding *IL36RN* mutations in 46% of GPP patients without PV and 17% in GPP with PV [15]. Finally, an interesting study from China found that about 93% of patients with GPP and features of ACH had a damaging *IL36RN* mutation [16].

Although *IL36RN* alleles are mostly inherited in an autosomal recessive fashion, the disease can also occur in persons with single heterozygous mutations. In total, more than 10 patients with GPP and heterozygous *IL36RN* changes have been reported, which could be explained by additional mutations at a second locus [17]. Heterozygous *IL36RN* alleles were also found in some cases [18, 19] of the pustular drug rash AGEP, which could suggest a close relation or overlap with PP.

IL-36 is close to IL-1 that has been implicated as the early pathogenetic mechanism in the model of bimodal immune activation in psoriasis [20], acting as autoinflammatory factor. Whilst in PV this is followed by an adaptive immune response, it remains unclear what role adaptive immunity plays in PP.

Another gene involved in GPP, PPP and ACH is *AP1S3* [21]. It encodes a subunit of the adaptor protein complex 1 (AP-1), which is an evolutionary conserved heterotetramer that promotes vesicular trafficking between the trans-Golgi network and the endosomes. The exact expression pattern of *AP1S3* in skin is at yet unknown. Two *AP1S3* founder mutations (c.11T>G [p.Phe4Cys] and c.97C>T [p.Arg33Trp]) were identified in GPP / ACH or PPP individuals of European descent but not in Asian patients. Potential clinical relevance was confirmed by *AP1S3* silencing that disrupted the endosomal translocation of the innate pattern-recognition receptor TLR-3 (Toll-like receptor 3) and resulted in a marked inhibition of downstream signaling.



*CARD14* [10, 22] mutations have also been found in GPP and PPP [13] as well as in PV [23]. *CARD14* is also localized in keratinocytes and encodes for the caspase recruitment domain family, member 14. It mediates aggregation of CARD protein complexes that play a role in apoptosis and NF- $\kappa$ B signaling. The two mutations (p.Glu138Ala and p.Asp176His) described in PP are gain-of-function changes which result in abnormal activation of NF- $\kappa$ B.

### **Historical considerations**

We reviewed the definitions of PP in standard dermatology textbooks and found several discrepancies on subtypes, localizations, pain, presence of arthritis and other features (Table 1). This prompted us to review the first descriptions of PP, which revealed that our current understanding of these conditions has drifted somewhat away from these first observations.

The condition known today as **generalized pustular psoriasis** was described by Leopold von Zumbusch [24]. Two siblings with stable PV had been treated with pyrogalllic acid applications. Subsequently, they developed recurrent episodes of bright erythema and oedema, which then became studded with multiple pustules (Figure 1a). The flares were almost universal and constantly accompanied by fever (40°C) and other signs of systemic inflammation. Each attack was short lived, the inflamed skin becoming paler as the pustules gave way to peeling and desquamation. Even though the first attacks were temporally associated with the pyrogalllic acid treatments, subsequently they re-occurred without obvious causes. The eruptions paralleled the activity of psoriasis. In a period of 10 years, 9 flares occurred. Subsequent descriptions of GPP featured many patients without PV. Also, trigger factors for GPP other than pyrogalllic acid were identified, namely infections, pregnancy, hypocalcaemia associated with hypoparathyroidism, and drugs. Especially streptococcal infection has been noted as a provocative factor. Some of these triggers have prompted the definition of distinct conditions [25, 26] (see below).

**Acrodermatitis continua of Hallopeau** [27] (ACH) was described in 1890 in a 69 year old glove maker, shortly after Radcliffe-Crocker had described similar cases in 1888 [28]. Since infancy, the patient had suffered repeatedly with peripheral hypoxia. Hallopeau interpreted the condition as Raynaud's phenomenon. The toes, ears and nose were also affected from time to time upon exposure to cold. The patient suddenly developed a red and painful lesion

on the palm, as well as purulent inflammation of the same fingers that had been affected by the cyanosis. This inflammation started at the matrix of the nails. Months after the first presentation, the patient's toe nail turned red and whitish islets with polycyclic borders developed on the nail, representing subungual pus. Subsequently, the patient lost several toenails and the periungual tissues were greatly inflamed. The disease then spread to involve the whole body with sheets of pustules that only abated after a period of 6 months. The oral mucosa was involved as well. Interestingly, during a period of influenza and pulmonary congestion, the pustules resolved briefly. Hallopeau interpreted his observation that pustular lesions were causally connected to the hyperaemia that he had observed after the attacks of Raynauds' phenomenon and he suggested in his case discussion that this might have led to the inflammation. Other authors' later descriptions did not include a vascular component but rather seemingly spontaneous neutrophil inflammation of the distal fingers (Figure 1b) and toes. Barber stated "true *acrodermatitis continua vel perstans* begins on the extremity of a digit, either as an infected traumatic sore, or as a whitlow. From this localized and unilateral site the eruption spreads" [29]. Also, in some patients ACH tends to generalize and overlap with GPP.

**Palmoplantar pustulosis (PPP)** is the most common of the three archetypical forms of pustular psoriasis. Barber at St John's Institute of Dermatology in London [7] described a series of patients in great detail. He observed that PV is often associated with PPP and can precede it. The age of onset varied from of 7 to 74 years and a familial association was often present. Sometimes, pustules developed within psoriatic plaques (a phenomenon we nowadays call "*psoriasis cum pustulatione*", or 'psoriasis with pustules'). Pustules developed also on the lateral surfaces of the hands and feet, on the wrists, over the Achilles tendons, and upwards around the ankles. He observed that the neutrophilic infiltration destroys the microarchitecture of the epidermis and that upon evacuation of the pus, the pustules in PPP leave a visible cavity behind. When they are not evacuated, the pustules dry up and form brownish scabs (Figure 1c) that subsequently exfoliate. Barber also noted that sometimes, the fluid is at first serous and not pustular. Invariably, the pus was sterile. He was convinced that PPP is a pustular form of psoriasis and as evidence cited the co-incidence of the two conditions, mixed lesions with features of both conditions, familial occurrence and onset triggered by streptococcal infection. Later it was substantiated that tonsillectomy is a beneficial measure in PPP [30]. On the other hand, he strictly set ACH apart from GPP / PPP, as shown in Supplementary Table 1.

**Uncommon forms of PP** exist that partially overlap with GPP, ACH or PPP.

The drug-triggered **acute generalized exanthematous pustulosis** (AGEP) is clinically very similar to GPP, and recently the same mutations in *IL36RN* were found in some cases of AGEP [18, 19, 31]. **Pustulosis acuta generalisata** (PAG) is clinically related to GPP and AGEP [25, 32, 33]. PAG produces scattered subcorneal pustules with red halo on normal skin, with acral predominance. Leukocytosis and sometimes leukocytoclastic vasculitis and fever are present. The anti-streptolysin titers are elevated. **Impetigo herpetiformis** (IH) was described in 1872 by von Hebra and is a generalized pustular eruption anytime during pregnancy. It remits post-partum. Some cases have been found to have *IL36RN* mutations [34, 35], suggesting that IH and GPP are the same disease.

The **pustular bacterid** [36] that was identified by Andrews and Machacek is also triggered by streptococcal infection, usually of the throat. It is exquisitely rare but continues to be described every few years. It affects the palms and soles with multiple tense monomorphic pustules without erythema or scale [37] and occurs together with systemic symptoms including fever. The sudden onset, the invariable association with streptococcal infection and the fever sets it apart from palmoplantar pustulosis [37, 38]. A condition that is almost forgotten today is Radcliffe-Crocker's **dermatitis repens** that he described in 1888 in three patients [39]. He noted a slowly progressing erosive dermatitis on the fingers that he thought to be elicited by injury. This condition, comparably to ACH, affected first the nail apparatus and indeed led to loss of fingernails, but never became generalized. Barber, in a detailed and painstaking comparison [40], concluded that this condition is identical with ACH.

There are many **other pustuloses** [41] not associated with psoriasis. Pustules can develop as a response to bacterial, viral or fungal infection, but they can also form without apparent cause and remain sterile (Figure 1d). The latter are the central feature observed in primary pustuloses. At least 29 different primary pustuloses have been described over the years (Table 2), and all three PP types can be classified in this list as well. These conditions can involve all areas of the skin, have been described in all age groups and have a wide range of possible associated clinical features. The pustuloses comprise a variety of conditions that were thought to merit consideration as separate entities based on a distinct phenotype, specific trigger factors, or for being a part of a complex syndrome's clinical manifestation. Many of the pustuloses described over the years are exquisitely rare, to the point that their existence has been discussed controversially.

Taken together, it is not surprising that the first descriptions of PP and later observations do not completely overlap. This suggests a clear unmet need for a consensus definition of phenotypes and later validation or adaptation of these definitions by prospective evaluation of a sufficient number of PP patients.

## **Methods**

### *Determination of consensus criteria:*

Identification of expert group: Among 5 representative European countries, clinicians known as experts for PP were asked to participate (LP, ADB, UM, AN, AC). In addition, a geneticist (FC) was invited. These experts met as a "core phenotyping group" with the specific agenda of finding consensus on phenotypic descriptions of PP and condensing the peer-reviewed as well as textbook-derived literature in simple and universally applicable diagnostic criteria. Four widely used textbooks were chosen as sources of clinical descriptions of PP representing the dermatological perspective from France (Saurat 3<sup>rd</sup> Ed. [5]), UK (Rook 9<sup>th</sup> Ed. [2]), Germany (Braun-Falco 5<sup>th</sup> Ed. [1]) and USA (Fitzpatrick 8<sup>th</sup> Ed. [3, 4]).

In preparation for the meeting, the medical literature was searched for "phenotype / clinical features" in "pustular psoriasis / acrodermatitis continua / palmoplantar pustulosis" and synonyms. Clinical features and photographs of typical and atypical cases were reviewed collectively to generate consensus diagnostic criteria. The method to generate consensus was a modified nominal group process. Each expert prepared one pre-defined main aspect most relevant for phenotyping of PP and subsequently contributed all relevant points in his or her view. The group then discussed all points and finally defined consensus definitions and diagnostic criteria for PP. A consensus level of 100% was both required and reached. Diagnostic criteria were circulated within the wider ERASPEN network and comments were integrated in a revised version of the diagnostic criteria, again based on unanimous consensus of the core group.

### *ERASPEN network and membership:*

ERASPEN ([www.eraspen.eu](http://www.eraspen.eu)) is an open, collaborative network for clinicians caring for PP patients. Its main aims are harmonization of phenotyping of PP across Europe and collection of liquid and standard biopsies (esp. DNA) to achieve better clinical and pathophysiologic understanding of these conditions. Membership is free and allows access to several tools to

collect data and collaborate with others. Ethical permissions are managed on the national level, and all data shared on the European level in ERASPEN's core electronic clinical database are anonymized. The sponsor-PI (AN, JB) are responsible for the ERASPEN infrastructure.

## **Results:**

### *Diagnostic criteria and terminology of pustular psoriasis:*

Pustules are macroscopically visible epidermal or subcorneal accumulations of neutrophil granulocytes with (not predominating) or without eosinophils. Very small pustules not visible with the naked eye are compatible with PP, but also with other conditions including PV. Primary pustular conditions including all forms of PP should be considered related diseases. Pustules in PP are considered primary lesions, whereas non-sterile secondary pustules do not form part of PP. This includes pustules in for instance bullous impetigo or in superinfected dyshidrotic eczema, but not pustules triggered by a distant streptococcal infection. Pustules drying out may form brownish scabs that are slowly cast off. These brown scabs are considered evidence of pustulation in situations when no fresh pustules are detectable. For chronic disease, the threshold of 3 months duration of lesions was used as defined by the U.S. National Center for Health Statistics. For systemic inflammation, we used the American Society of Chest Physicians definition of fever  $>38^{\circ}\text{C}$  and leukocytosis ( $\text{WBC} > 12 \times 10^9/\text{L}$ ) [42].

As to terminology of PP subtypes, the expert group agreed that the mostly historical labelling of GPP, ACH and PPP as psoriasis is insufficiently evidence-based but still has clinical utility. The terminology should not be abandoned lightly, but only when new clinical groupings based on robust evidence will be defined by the ERASPEN consortium and further validated by other studies. Each subtype of PP is sub-classified on the basis of the presence or absence of associated features (see Table 3). Thus for instance a complete clinical diagnosis might be 'generalised pustular psoriasis, with systemic inflammation, without plaque psoriasis, relapsing type'.

### *Relationship of PV to PP:*

PV is a distinct entity that has neutrophil granulocytes at the microscopic level, including microabscesses of Munro. However, primary pustules do not form part of the spectrum of

PV except when pustules arise within or at the edge of psoriasis plaques. In these cases, the term to be used is "*psoriasis cum pustulatione*" (psoriasis with pustules). All experts agreed that this should not be considered pustular psoriasis.

*Generalized pustular psoriasis:*

Macroscopically visible primary sterile pustules occurring on non-acral skin and not within psoriasis plaques characterise generalized pustular psoriasis. GPP should only be diagnosed when the condition has relapsed at least once or when it persists for more than 3 months. Also, a drug reaction such as AGEP should be actively ruled out. GPP can occur with or without PV, and with or without systemic inflammation. Although it is known that GPP can be triggered by provocative factors, this is not considered a criterion for the diagnosis. Also, the expert group decided against actual counting of pustules as a measure of intensity, as the spectrum varies from discrete to confluent forms. However, an unmet need for development of a new score to measure GPP severity was noted.

*Acrodermatitis continua of Hallopeau (ACH):*

ACH is a chronic condition that evolves slowly. It forms primary, persistent (> 3 months), sterile, macroscopically visible pustules affecting the nail apparatus. ACH is not restricted to the nail apparatus, but by the experts' consensus it is the key structure that is always involved. It can occur with or without PV. Pustules not affecting the nail apparatus are not considered ACH but rather PPP or undifferentiated pustulosis.

*Mixed forms:*

A large part of PP is expected to be forms with mixed clinical features, e.g. ACH with GPP. By consensus, these are to be grouped by the predominant feature. Later analysis of collected phenotypes will reveal whether some overlap patterns are sufficiently frequent to warrant the creation of additional entities. Cases that do not conform to the archetypal description given above may be considered 'undifferentiated primary pustulosis'.

**Discussion and outlook:**

Research on PP is still at its beginning. Revision of the genetic findings reveals that some mutations seem to be enriched in mixed phenotypes not well captured by our traditional PP trinity of GPP, ACH and PPP. In addition, some other entities [18] might be added to the realm of PP. Even though interest is rekindled with the new genetic findings that promise potential new treatments, we are very far away from systematic trials as are available for PV. However, by combining efforts and multicentre studies powered by efficient data collection, solid advances in this field are within our reach.

**Acknowledgements:**

ERASPEN is supported by a PPRC grant from the European Association of Dermatology and Venereology (EADV) to AN and JB. AN is supported by the Bruno Bloch and Promedica Foundation and HSM-2 from the Kanton of Zurich, Switzerland. FC is supported by The Psoriasis Association.

**Author contributions:**

AN wrote the paper, FC, ADB, LP, UM and AN determined the consensus definitions, JB, CS and all others critically revised and added to the paper.

**Figure legend:**

Figure 1:

Generalized pustular psoriasis (A), *Acrodermatitis continua* Hallopeau (B), Palmoplantar pustulosis (C) and an unclear case of a single episode of a sterile, localized pustular eruption that would be classified as undifferentiated pustulosis (D).

Table 1: Textbook definitions of pustular psoriasis

	Braun- Falco 5th Ed. [1]	Rook 9th Ed. [2]	Fitzpatric k 8th Ed. [3, 4]	Saurat 3rd Ed. [5]	Baker / Ryan [43]	
Generalized pustular psoriasis	Fever	+	+	+	+	
	Generalized pustules	+	+	+	+	
	Sterile pustules	+	+	+	+	
	Arthritis	-	(+)	-	(+)	
	Localization Trunk	+	+	+	+	
	Localization intertriginous	+	+	-	? (+)	
	Subtypes	2	4	4	5	4
	Actodermatitis continua suppurativa	Finger > Toes Pustules	+	+	+	+
		Atrophy	+	+	+	+
		Nail loss	+	+	+	+
Pain		+	?	?	-	
Palmoplantar pustulosis		Palms, Feet Pustules	+	+	+	+
		Smoking	+	+	+	?
	Nail loss	+	+	+	+	
	Pain	+	?	?	-	
	Inflamed skin	-	+	+	+	

Table 2: Pustular dermatoses (historical classification)

This article is protected by copyright. All rights reserved.



Pustular dermatoses	
Localized	
	Paediatric
	Infantile acropustulosis [44]
	Transient neonatal cephalic pustulosis [45]
	<i>Parakeratosis pustulosa</i> [46]
	Adult
	<i>Acrodermatitis continua suppurativa</i> Hallopeau [27]
	<i>Dermatitis repens</i> Radcliffe-Crocker [39].
	Palmoplantar pustulosis (PPP) [7]
	Andrew's pustular bacterid [36]
	Erosive pustular dermatosis of the scalp [47]
	<i>Dermatitis cruris pustulosa et atrophicans</i> [48]
	Syndrome Amicrobial intertriginous pustulosis Oberlin [49]
	Syndrome SAPHO-Syndrome [50]
	Syndrome <i>Keratoderma blenorrhagicum</i> [51]
	Generalized
Paediatric	
<i>Erythema toxicum neonatorum</i> [52]	
Transient neonatal pustular melanosis [53]	
Acute neonatal pustulosis in Down Syndrome [54]	
Eosinophilic pustular folliculitis in infancy [55]	
Syndrome <i>Miliaria pustulosa (rubra)</i> [56]	

<i>Syndrome</i>	Congenital Langerhans-cell histiocytosis [57]
<i>Syndrome</i>	<i>Incontinentia pigmenti</i> Bloch Sulzberger [58]
<i>Syndrome</i>	<i>Acrodermatitis enteropathica</i> [59]
Adult	
	Generalized pustular psoriasis von Zumbusch [60]
	<i>Impetigo herpetiformis</i> [26]
	<i>Pemphigus vegetans</i> [41]
	<i>Pustulosis acuta generalisata</i> [25]
	Acute generalized exanthematous pustulosis [61]
	Intraepidermal neutrophil IgA-Dermatosis [62]
	<i>Pustulosis subcornealis</i> Sneddon Wilkinson [63]
	<i>Erythema anulare</i> -like psoriasis [64]
	Eosinophilic pustular folliculitis [65]

**Table 3: Consensus definitions for the diagnosis of pustular psoriasis**

**Generalised Pustular Psoriasis:**

---

Primary, sterile, macroscopically visible pustules on non-acral skin (excluding cases where pustulation is restricted to psoriatic plaques)

Subclassifier: with or without systemic inflammation

Subclassifier: with or without psoriasis vulgaris

Subclassifier: either relapsing (>1 episode) or persistent (> 3 months)

**Palmoplantar Pustulosis:**

---

Primary, persistent (> 3 months), sterile, macroscopically visible pustules on palms and/or soles

Subclassifier: with or without psoriasis vulgaris

**Acrodermatitis Continua of Hallopeau:**

---

Primary, persistent (> 3 months), sterile, macroscopically visible pustules affecting the nail apparatus

Subclassifier: with or without psoriasis vulgaris

## References

- [1] Christophers E, Mrowietz U. *Dermatologie*. 6th ed. 2005.
- [2] Burden AD, Kirby B. *Rook's Dermatology - Pustular Psoriasis*. 9th ed. 2016
- [3] Gudjonsson J, Elder JT. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine - Psoriasis*. 8th ed. 2012.
- [4] Mrowietz U. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine - Pustular eruptions of palms and soles*. 8th ed. 2012.
- [5] Navarini AA, Borradori L, Saurat JH. *Dermatologie - Pustuloses amicrobiennes*. 2016.
- [6] Steffen C. William John Munro and Munro's abscess, and Franz Kogoj and Kogoj's spongiform pustule. *The American Journal of dermatopathology*. 2002;24; 364-368.
- [7] Barber HW. Pustular psoriasis of the extremities. *Guy's Hospital Reports*. 1936; 108-119.
- [8] Onoufriadis A, Simpson Michael A, Pink Andrew E, Di Meglio P, Smith Catherine H, Pullabhatla V, et al. Mutations in IL36RN/IL1F5 Are Associated with the Severe Episodic Inflammatory Skin Disease Known as Generalized Pustular Psoriasis. *The American Journal of Human Genetics*. 2011;89; 432-437.
- [9] Marrakchi S, Guigue P, Renshaw BR, Puel A, Pei XY, Fraitag S, et al. Interleukin-36-receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis. *N Engl J Med*. 2011;365; 620-628.
- [10] Sugiura K. The genetic background of generalized pustular psoriasis: IL36RN mutations and CARD14 gain-of-function variants. *J Dermatol Sci*. 2014;74; 187-192.
- [11] Hussain S, Berki DM, Choon SE, Burden AD, Allen MH, Arostegui JI, et al. IL36RN mutations define a severe autoinflammatory phenotype of generalized pustular psoriasis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014.
- [12] Setta-Kaffetzi N, Navarini AA, Patel VM, Pullabhatla V, Pink AE, Choon SE, et al. Rare pathogenic variants in IL36RN underlie a spectrum of psoriasis-associated pustular phenotypes. *J Invest Dermatol*. 2013;133; 1366-1369.
- [13] Mossner R, Frambach Y, Wilsmann-Theis D, Lohr S, Jacobi A, Weyergraf A, et al. Palmoplantar Pustular Psoriasis Is Associated with Missense Variants in CARD14, but Not with Loss-of-Function Mutations in IL36RN in European Patients. *J Invest Dermatol*. 2015;135; 2538-2541.
- [14] Sugiura K, Takemoto A, Yamaguchi M, Takahashi H, Shoda Y, Mitsuma T, et al. The Majority of Generalized Pustular Psoriasis without Psoriasis Vulgaris Is Caused by Deficiency of Interleukin-36 Receptor Antagonist. *J Invest Dermatol*. 2013.

- [15] Korber A, Mossner R, Renner R, Sticht H, Wilsmann-Theis D, Schulz P, et al. Mutations in IL36RN in patients with generalized pustular psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2013;133; 2634-2637.
- [16] Wang TS, Chiu HY, Hong JB, Chan CC, Lin SJ, Tsai TF. Correlation of IL36RN mutation with different clinical features of pustular psoriasis in Chinese patients. *Arch Dermatol Res.* 2016;308; 55-63.
- [17] Capon F. IL36RN mutations in generalized pustular psoriasis: just the tip of the iceberg? *J Invest Dermatol.* 2013;133; 2503-2504.
- [18] Navarini AA, Valeyrie-Allanore L, Setta-Kaffetzi N, Barker JN, Capon F, Creamer D, et al. Rare Variations in IL36RN in Severe Adverse Drug Reactions Manifesting as Acute Generalized Exanthematous Pustulosis. *J Invest Dermatol.* 2013;133; 1904-1907.
- [19] Navarini AA, Simpson MA, Borradori L, Yawalkar N, Schlapbach C. Homozygous missense mutation in IL36RN in generalized pustular dermatosis with intraoral involvement compatible with both AGEP and generalized pustular psoriasis. *JAMA dermatology.* 2015;151; 452-453.
- [20] Christophers E, Metzler G, Rocken M. Bimodal immune activation in psoriasis. *Br J Dermatol.* 2014;170; 59-65.
- [21] Setta-Kaffetzi N, Simpson Michael A, Navarini Alexander A, Patel Varsha M, Lu H-C, Allen Michael H, et al. AP1S3 Mutations Are Associated with Pustular Psoriasis and Impaired Toll-like Receptor 3 Trafficking. *The American Journal of Human Genetics.* 2014;94; 790-797.
- [22] Berki DM, Liu L, Choon SE, Burden AD, Griffiths CE, Navarini AA, et al. Activating CARD14 Mutations Are Associated with Generalized Pustular Psoriasis but Rarely Account for Familial Recurrence in Psoriasis Vulgaris. *J Invest Dermatol.* 2015;135; 2964-2970.
- [23] Jordan CT, Cao L, Roberson ED, Duan S, Helms CA, Nair RP, et al. Rare and common variants in CARD14, encoding an epidermal regulator of NF-kappaB, in psoriasis. *Am J Hum Genet.* 2012;90; 796-808.
- [24] Von Zumbusch L. Psoriasis und pustuloses Exanthem. *Arch Dermatol Syphilol.* 1910;99; 335-346.
- [25] Braun-Falco O, Luderschmidt C, Maciejewski W, Scherer R. [Generalized acute pustulosis. An unusual presentation of leukocytoclastic vasculitis]. *Hautarzt.* 1978;29; 371-377.
- [26] von Hebra F. [On Some Affections of the Skin Occurring in Pregnant and Puerperal Women]. *Med Wchnschr Wien.* 1872; 1197.
- [27] Hallopeau MH. Sur une asphyxie locale des extremités avec polydactylite suppurative chronique et poussées éphémères de dermatite pustuleuse disséminée et symétrique. *Bull Soc Fr Dermatol Syph.* 1890;1.
- [28] Radcliffe-Crocker H. *Recent Literature Diseases of the Skin*. By H. Radcliffe Crocker. Third edition, revised and enlarged. Philadelphia: P. Blakiston's Son & Company. 1903. *The Boston Medical and Surgical Journal.* 1903;148; 624-624.

- [29] Barber HW. ACRODERMATITIS CONTINUA VEL PERSTANS (DERMATITIS REPENS) AND PSORIASIS PUSTULOSA\*. *British Journal of Dermatology*. 1930;42; 500-518.
- [30] Mrowietz U, van de Kerkhof PC. Management of palmoplantar pustulosis: do we need to change? *The British journal of dermatology*. 2011;164; 942-946.
- [31] Navarini AA, Valeyrie-Allanore L, Setta-Kaffetzi N, Barker JN, Capon F, Creamer D, et al. Generalised pustular eruptions-time to adapt the disease taxonomy to the genetic architecture? *J Invest Dermatol*. 2013.
- [32] Patrizi A, Savoia F, Giacomini F, Neri I, Ricci G. Diffuse acute pustular eruption after streptococcal infection--a new instance of pustulosis acuta generalisata. *Pediatr Dermatol*. 2007;24; 272-276.
- [33] Auer-Grumbach P, Pfaffenthaler E, Soyer HP. Pustulosis acuta generalisata is a post-streptococcal disease and is distinct from acute generalized exanthematous pustulosis. *Br J Dermatol*. 1995;133; 135-139.
- [34] Sugiura K, Nakasuka A, Kono H, Kono M, Akiyama M. Impetigo herpetiformis with IL35RN mutations in a Chinese patient: A founder haplotype of c.115+6T>C in East Asia. *J Dermatol Sci*. 2015;79; 319-320.
- [35] Sugiura K, Oiso N, Iinuma S, Matsuda H, Minami-Hori M, Ishida-Yamamoto A, et al. IL35RN mutations underlie impetigo herpetiformis. *J Invest Dermatol*. 2014;134; 2472-2474.
- [36] Andrews GC, Machacek GF. PUSTULAR BACTERIDS OF THE HANDS AND FEET. *Archives of Dermatology and Syphilology*. 1935;32; 837-847.
- [37] Murakami M, Ishida-Yamamoto A, Morhenn VB, Sayama K. Acute generalised pustular bacterid. *The Lancet Infectious diseases*. 2013;13; 655-656.
- [38] Bacharach-Buhies M, el Gammal S, Altmeyer P. [The pustular bacterid (Andrews). Are there clinical criteria for differentiating from psoriasis pustulosa palmaris et plantaris?]. *Hautarzt*. 1993;44; 221-224.
- [39] Radcliffe-Crocker H. *Diseases of the Skin*. 1st ed. London. HK Lewis. 1888.
- [40] Barber HW, Eyre JWH. ACRODERMATITIS CONTINUA (HALLOPEAU) VEL DERMATITIS REPENS (CROCKER). *British Journal of Dermatology*. 1927;39; 485-520.
- [41] Leroy D, Lebrun J, Maillard V, Mandard JC, Deschamps P. [Pemphigus vegetans, a clinical type of chronic pustular dermatitis of Hallopeau]. *Ann Dermatol Venereol*. 1982;109; 549-555.
- [42] Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992;101; 1644-1655.
- [43] Baker H, Ryan TJ. Generalized pustular psoriasis. A clinical and epidemiological study of 104 cases. *Br J Dermatol*. 1968;80; 771-793.
- [44] Jarratt M, Ramsdell W. Infantile acropustulosis. *Arch Dermatol*. 1979;115; 834-836.

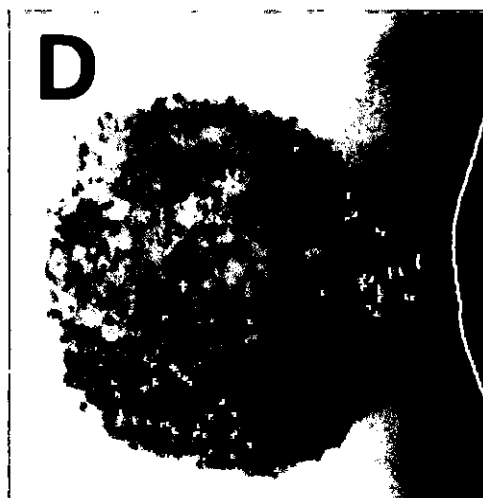
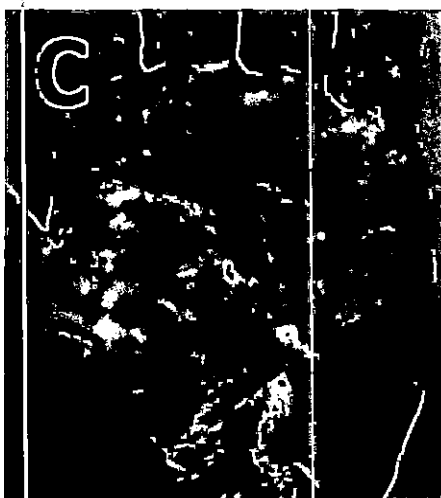
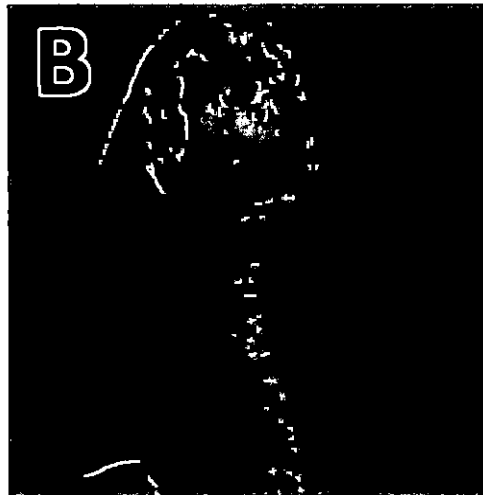
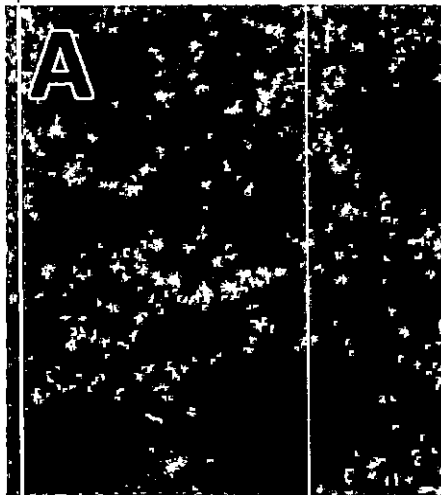
- [45] Aractingi S, Cadranet S, Reygagne P, Wallach D. [Neonatal pustulosis induced by *Malassezia furfur*]. *Ann Dermatol Venereol*. 1991;118; 856-858.
- [46] Hjorth N, Thomsen K. Parakeratosis pustulosa. *Br J Dermatol*. 1967;79; 527-532.
- [47] Pye RJ, Peachey RD, Burton JL. Erosive pustular dermatosis of the scalp. *Br J Dermatol*. 1979;100; 559-566.
- [48] Clarke GHV. A Note on Dermatitis Cruris Pustulosa et Atrophicana. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1952; 559.
- [49] Oberlin P, Bagot M, Perrussel M, Leteinturier F, Wechsler J, Revuz J. [Amicrobial pustulosis and systemic lupus erythematosus]. *Ann Dermatol Venereol*. 1991;118; 824-825.
- [50] Chamot AM, Benhamou CL, Kahn MF, Beraneck L, Kaplan G, Prost A. [Acne-pustulosis-hyperostosis-osteitis syndrome. Results of a national survey. 85 cases]. *Rev Rhum Mal Osteoartic*. 1987;54; 187-196.
- [51] Reiter H. Ueber eine bisher unerkannte Spirochäteninfektion (Spirochaetosis arthritica). *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 1916;42; 1535-1536.
- [52] Finlay HV, Bound JP. Urticaria neonatorum (erythema toxicum neonatorum). *Arch Dis Child*. 1953;28; 404-408.
- [53] Ramamurthy RS, Reveri M, Esterly NB, Fretzin DF, Pildes RS. Transient neonatal pustular melanosis. *J Pediatr*. 1976;88; 831-835.
- [54] Rosner F, Lee SL. Down's syndrome and acute leukemia: myeloblastic or lymphoblastic? Report of forty-three cases and review of the literature. *The American journal of medicine*. 1972;53; 203-218.
- [55] Lucky AW, Esterly N, Heskell N, Krafchik BR, Solomon LM. Eosinophilic Pustular Folliculitis In Infancy. *Pediatric dermatology*. 1984;1; 202-206.
- [56] Urbatsch A, Paller AS. Pustular miliaria rubra: a specific cutaneous finding of type I pseudohypoaldosteronism. *Pediatr Dermatol*. 2002;19; 317-319.
- [57] Gottlober P, Weber L, Behnisch W, Bezold G, Peter RU, Kerscher M. Langerhans cell histiocytosis in a child presenting as a pustular eruption. *Br J Dermatol*. 2000;142; 1234-1235.
- [58] B. B. Eigentümliche, bisher nicht beschriebene Pigmentaffektion (Incontinentia pigmenti). *Schweiz Med Wochenschr*. 1926;56; 404-405.
- [59] Danbolt N, Closs K. Akrodermatitis enteropathica. *Acta Dermatol Venereol*. 1942;23; 127-169.
- [60] Zumbusch LR. Psoriasis und pustulöses Exanthem. *Arch f Dermat*. 1909;99; 335-346.
- [61] Beylot C, Bioulac P, Doutre MS. [Acute generalized exanthematic pustuloses (four cases) (author's transl)]. *Ann Dermatol Venereol*. 1980;107; 37-48.

[62] Wallach D, Foldes C, Cottenot F. [Subcorneal pustulosis, superficial acantholysis and monoclonal IgA]. *Ann Dermatol Venereol.* 1982;109; 959-963.

[63] Sneddon IB, Wilkinson DS. SUBCORNEAL PUSTULAR DERMATOSIS. *Br J Dermatol.* 1956;68; 385-394.

[64] Resneck JS, Cram DL. Erythema annulare-like pustular psoriasis. *Arch Dermatol.* 1973;108; 687-688.

[65] Ofuji S, Ogino A, Horio T, Oseko T, Uehara M. Eosinophilic pustular folliculitis. *Acta Derm Venereol.* 1970;50; 195-203.









# Clinical manifestation and attributes of generalized pustular psoriasis: Experience from the Central and Eastern Europe Generalized Pustular Psoriasis Expert Network

Adam Reich<sup>1</sup>, Romana Ćeović<sup>2</sup>, Curdin Conrad<sup>3</sup>, Katharina Falkensteiner<sup>4</sup>, Thomas Graier<sup>4</sup>, Marta Kolč-Kaminska<sup>1</sup>, Maruška Marovič<sup>5</sup>, Valeria Mateeva<sup>6</sup>, Julia-Tatjana Maul<sup>7,8</sup>, Alexander A. Navarin<sup>9</sup>, Alin C. Nicolescu<sup>10</sup>, Gudrun Ratzinger<sup>11</sup>, Lev Pavlovsky<sup>12</sup>, Maria Sanzharovskaya<sup>13</sup>, Andrea Szegedi<sup>14</sup>, Peter Wolf<sup>15</sup>

<sup>1</sup>Department of Dermatology, Institute of Medical Sciences, Medical College of Rzeszów University, Rzeszów, Poland; <sup>2</sup>University of Zagreb School of Medicine, Zagreb, Croatia; <sup>3</sup>Department of Dermatology, Lausanne University Hospital, Lausanne, Switzerland; <sup>4</sup>Department of Dermatology, Medical University of Graz, Graz, Austria; <sup>5</sup>Department of Dermatology, University Medical Centre Maribor, Maribor, Slovenia; <sup>6</sup>Department of Dermatology and Venereology, Medical University of Sofia, Sofia, Bulgaria; <sup>7</sup>Department of Dermatology, University Hospital of Zürich, Zürich, Switzerland; <sup>8</sup>Faculty of Medicine, University of Zürich, Zürich, Switzerland; <sup>9</sup>Department of Dermatology, University Hospital of Basel, Basel, Switzerland; <sup>10</sup>Emergency Clinical Hospital, "A. Ionescu", Bucharest, Romania; <sup>11</sup>Department of Dermatology, Venereology and Allergy, Medical University of Innsbruck, Innsbruck, Austria; <sup>12</sup>Division of Dermatology, Rabin Medical Center, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel; <sup>13</sup>Boehringer Ingelheim, Vienna, Austria; <sup>14</sup>Department of Dermatology, University of Debrecen, Debrecen, Hungary

**This real-world study demonstrates considerable heterogeneity in the presentation of GPP flares in patients with GPP from CEE countries. All flares were associated with a significant clinical burden, highlighting the unmet need for accurate and early diagnosis**

## PURPOSE

- This study aimed to describe the demographics and clinical characteristics of patients with GPP in CEE countries, and to present the attributes of individual GPP flare episodes

## INTRODUCTION

- GPP is a rare neutrophilic skin disease characterized by sudden episodes of widespread rash and eruption of primary, sterile, macroscopically visible pustules on non-acral skin<sup>1,2</sup>
- The clinical course of GPP is heterogeneous, with flare severity varying between individuals and even between separate flare episodes in the same patient<sup>2,3</sup>
- There are significant challenges in understanding the epidemiology of GPP due to the rarity and heterogeneity of the disease, and non-standardized study methods

## CONCLUSIONS

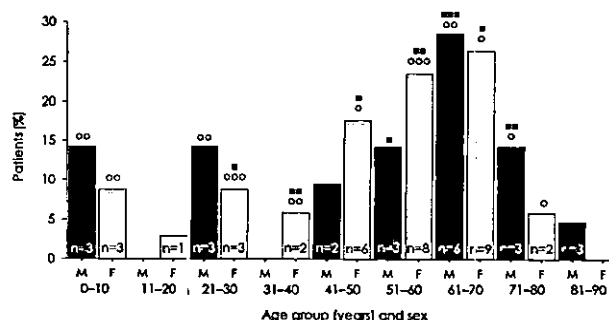
- Patient demographics were generally similar between male and female patients, and between those with and without a history of plaque psoriasis
- Considerable heterogeneity was observed in the presentation of GPP flares, both between patients and within the same patient
- The proportion of patients with GPP who had a history/comorbidity of plaque psoriasis highlights the importance of distinguishing between the two conditions to ensure appropriate patient care
- While not necessarily concurrent with GPP, the overlap in presentation of observed psoriasis subtypes, such as PPP and Hallopeau-type psoriasis that can manifest on acral skin, suggests that the ERASPEEN guidelines for GPP, which implicate non-acral skin only, could be revised and expanded

## METHODS

- Design:** A retrospective study evaluating demographic and clinical characteristics collected via CRFs for patients with GPP was conducted between March and June 2022 in 12 sites across 9 CEE countries
- Inclusion criteria:** Patients were eligible if they met GPP diagnostic criteria (as defined by the center of excellence or ERASPEEN criteria<sup>2</sup>) and had follow-up or treatment within the past 10 years
- Data collection:** Information provided from medical records was extracted using a CRF, collecting data on patient demographics at the most recent observation and past treatments

## RESULTS

**Distribution of GPP episodes according to sex and age at GPP diagnosis. Indicating any cases with drug or infection triggers\***



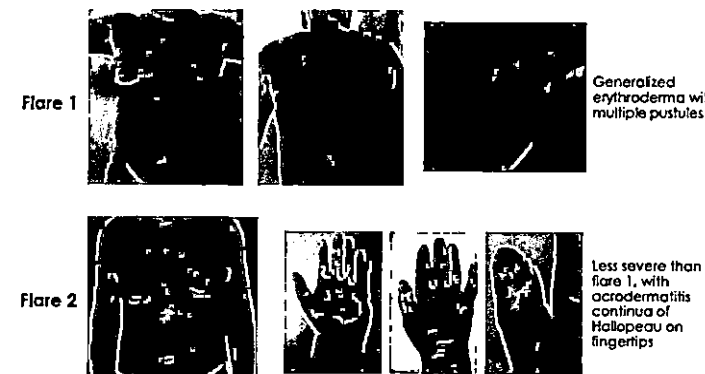
## RESULTS CONTINUED

### Patient demographics and clinical characteristics

Characteristic	All patients (N=58)	Female (n=35)	Male (n=23)	GPP with plaque psoriasis (n=34)	GPP without plaque psoriasis (n=24)
Age, years, median (range)	61 (16-92)	58 (20-87)	62 (18-92)	61 (16-82)	53 (16-88)
Age of disease onset, years, median (range)	57 (0-84)	55 (0-72)	59.5 (0-84)	57 (0-80)	55 (0-84)
Disease duration, years, median (range)	8 (0.25-51)	8 (0.58-31)	8.5 (0.25-40)	8 (0.58-31)	8 (0.25-37)
Total number of flares, median (range)	3 (1-25)	3 (1-24)	3.5 (1-25)	3 (1-24)	3 (1-25)
Annual flare frequency, mean (SD)	0.98 (0.93)	1.02 (0.92)	0.91 (0.97)	0.85 (0.70)	1.17 (1.19)
Total number of flares requiring hospitalization, median (range)	2 (0-24)	2 (0-24)	2 (0-13)	2 (0-24)	2 (0-12)
GPPGA total score for most severe flare, median (range)	3 (1-4)	3 (2-4)	3 (1-4)	3 (2-4)	3 (1-4)
Presence/history of plaque psoriasis, n (%)	34 (58.6)	19 (54.3)	15 (65.2)	34 (100)	0
Presence/history of psoriatic arthritis, n (%)	16 (27.6)	12 (34.3)	4 (17.4)	10 (29.4)	6 (25.0)
Presence of scalp psoriasis	13 (22.4)	9 (25.7)	4 (17.4)	12 (35.3)	1 (4.2)
Presence of intertriginous psoriasis	12 (20.7)	7 (20.0)	5 (21.7)	9 (26.5)	3 (12.5)
Presence of chronic nail psoriasis	10 (17.2)	5 (14.3)	6 (26.1)	10 (29.4)	1 (4.2)
Presence of Hallopeau-type psoriasis	8 (13.8)	4 (11.4)	4 (17.4)	4 (11.8)	4 (16.7)
Presence of PPP	7 (12.1)	5 (14.3)	2 (8.6)	5 (14.7)	2 (8.3)
Comorbidities, n (%)					
Hypertension	25 (43.1)	15 (42.9)	10 (43.5)	12 (35.3)	13 (54.2)
Hyperlipidemia	19 (32.8)	9 (25.7)	10 (43.5)	10 (29.4)	9 (37.5)
Cardiovascular disease	15 (25.9)	6 (17.1)	9 (39.1)	7 (20.6)	8 (33.3)
Obesity	10 (17.2)	6 (17.1)	4 (17.4)	5 (14.7)	5 (20.8)
Diabetes	9 (15.5)	7 (20.0)	2 (8.7)	6 (17.4)	3 (12.5)
Depression	8 (13.8)	4 (11.4)	4 (17.4)	5 (14.7)	3 (12.5)
Hypothyroidism	7 (12.1)	7 (20.0)	0	3 (8.8)	4 (16.7)
Hyperuricemia	7 (12.1)	3 (8.6)	4 (17.4)	3 (8.8)	4 (16.7)
Chronic kidney disease	5 (8.6)	3 (8.6)	2 (8.7)	2 (5.9)	3 (12.5)
History of hepatitis B	5 (8.6)	4 (11.4)	1 (4.3)	5 (14.7)	0
Other	30 (51.7)	19 (54.3)	11 (47.8)	16 (47.1)	14 (58.3)
Trigger factors, n (%)*					
Infection†	20 (34.5)	13 (37.1)	7 (30.4)	9 (26.5)	11 (45.8)
Drug initiation or withdrawal†	13 (22.4)	7 (20.0)	6 (26.1)	4 (11.8)	7 (29.2)
Stress	3 (5.2)	2 (5.7)	1 (4.3)	2 (5.9)	1 (4.2)
Other†	7 (12.1)	2 (5.7)	5 (21.7)	5 (14.7)	2 (8.3)
Unknown	27 (46.6)	15 (42.9)	12 (52.2)	16 (47.1)	8 (33.3)

**Patient demographics were generally similar between sexes and between those with and without a history of plaque psoriasis. Over half of patients had a history/comorbidity of plaque psoriasis**

### Images of two separate GPP flare episodes from the same patient\*



**Heterogeneity observed in flare severity and presentation of observed psoriasis subtypes between two separate GPP flares from the same patient**

**The highest proportion of GPP diagnosis occurred between 61 and 70 years of age in both male and female patients**

Abbreviations: GPP, generalized pustular psoriasis; CEE, Central and Eastern Europe; CRF, case report form; ERASPEEN, European Recommendations for the Assessment and Reporting of Severe Psoriasis; PPP, palmoplantar pustulosis; GPPGA, Generalized Pustular Psoriasis Grading Assessment; \*P < 0.05, \*\*P < 0.01, \*\*\*P < 0.001. †Not all patients had a recorded trigger factor. ‡Data were missing for some patients. §Data were missing for some patients. ¶Data were missing for some patients. ††Data were missing for some patients.





# Systemic inflammation in patients with generalized pustular psoriasis flares: Experience from the Central and Eastern Europe Generalized Pustular Psoriasis Expert Network

Peter Wolf<sup>1</sup>, Romana Čeović<sup>2</sup>, Curdin Conrad<sup>3</sup>, Katharina Falkensteler<sup>4</sup>, Thomas Graler<sup>5</sup>, Marta Kolt-Kaminska<sup>6</sup>, Maruška Marovič<sup>7</sup>, Valeria Mateeva<sup>8</sup>, Jilja-Tatjana Mau<sup>7,8</sup>, Alexander A. Navarini<sup>9</sup>, Alin C. Nicolescu<sup>10</sup>, Gudrun Ratzinger<sup>11</sup>, Lev Pavlovsky<sup>12</sup>, Maria Sanzharovskaya<sup>13</sup>, Andrea Szegedi<sup>14</sup>, Adam Reich<sup>15</sup>

<sup>1</sup>Department of Dermatology, Medical University of Graz, Graz, Austria; <sup>2</sup>University of Zagreb School of Medicine, Zagreb, Croatia; <sup>3</sup>Department of Dermatology, Lausanne University Hospital, Lausanne, Switzerland; <sup>4</sup>Department of Dermatology, Institute of Medical Sciences, Medical College of Rzeszów University, Rzeszów, Poland; <sup>5</sup>Department of Dermatology, University Medical Centre Maribor, Maribor, Slovenia; <sup>6</sup>Department of Dermatology and Venereology, Medical University of Sofia, Sofia, Bulgaria; <sup>7</sup>Department of Dermatology, University Hospital of Zürich, Zürich, Switzerland; <sup>8</sup>Faculty of Medicine, University of Zürich, Zürich, Switzerland; <sup>9</sup>Department of Dermatology, University Hospital of Basel, Basel, Switzerland; <sup>10</sup>Emergency Clinical Hospital, "A. Ionescu", Bucharest, Romania; <sup>11</sup>Department of Dermatology, Venereology and Allergology, Medical University of Innsbruck, Innsbruck, Austria; <sup>12</sup>Division of Dermatology, Rabin Medical Center, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel; <sup>13</sup>Boehringer Ingelheim, Vienna, Austria; <sup>14</sup>Department of Dermatology, University of Debrecen, Debrecen, Hungary

**This real-world study demonstrates considerable heterogeneity in the severity of skin symptoms and systemic inflammatory symptoms experienced by patients during GPP flares. All flares manifest a significant burden highlighting the need for accurate and early diagnosis to allow for prompt treatment and avoid prolonged hospitalization**

## PURPOSE

This retrospective study aimed to characterize systemic inflammation associated with GPP flares in patients from Central and Eastern Europe

## INTRODUCTION

- GPP is a rare neutrophilic skin disease characterized by sudden episodes of widespread rash and eruption of primary, sterile, macroscopically visible pustules on non-acral skin<sup>1,2</sup>
- The clinical course of GPP is heterogeneous, with flare severity varying between individuals and even between separate flare episodes in the same patient<sup>2,3</sup>
- GPP flares are frequently accompanied by systemic symptoms, including fever, malaise, and leukocytosis,<sup>4</sup> and may lead to hospitalization and life-threatening complications<sup>5</sup>

## CONCLUSIONS

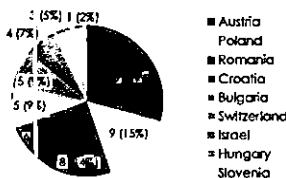
- Considerable variation in GPPGA scores and the severity of systemic symptoms highlights the unpredictable nature of GPP flares
- Even GPP flares with low GPPGA scores manifest a significant clinical burden, highlighting the unmet need for accurate and early diagnosis to allow for prompt treatment and avoid prolonged hospitalization
- Correlation analysis revealed a significant association between a patient's combined systemic disease score and GPPGA total score, suggesting that a high GPPGA score is associated with an increased likelihood of systemic symptoms

## METHODS

- Design:** A retrospective study evaluating demographic and clinical characteristics collected via patient CRFs was conducted between March and June 2022 in 12 sites across 9 Central and Eastern Europe countries
- Inclusion criteria:** Patients were eligible if they met GPP diagnostic criteria (as defined by the center of excellence or ERASPEM criteria<sup>2</sup>) and had follow-up or treatment within the past 10 years
- Data collection:** Information provided from medical records was extracted using a CRF, collecting data on patient demographics at the most recent observation. Clinical characteristics were provided for a patient's last (most recent) flare and most severe flare, which was designated at clinician's discretion from all documented episodes
- Pearson correlation analysis:** Performed using data from all 84 individual flares to determine the association between the combined systemic disease score and the GPPGA total score and GPPGA pustulation subscore. A combined systemic disease score (0–6) was assigned to each individual by scoring a single point for the presence of any of the following: fever (>38°C), elevated CRP levels (>5 mg/L), elevated leukocyte levels (>13,000/μL), hypocalcemia (<2.1 mmol/L), hypoalbuminemia (<35 g/L), and elevated serum transaminase levels (ALT >45 U/L, AST >40 U/L)

## RESULTS

### CEE countries (N=9) from which patients with GPP (N=58) were included



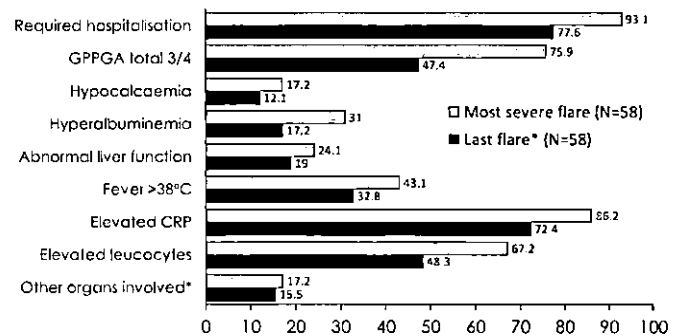
## RESULTS CONTINUED

### Patient demographics

Characteristic	All patients (N=58)
Age, years, median (range)	61 (16–92)
Female patients, n (%)	35 (60.3)
Age at disease onset, years, median (range)	57 (0–84)
Disease duration, years, median (range)	8 (0.25–51)
Total number of flares, median (range)	3 (1–25)
Annual flare frequency, mean (SD)	0.98 (0.93)
Total number of flares requiring hospitalization, median (range)	2 (0–24)
Presence/history of plaque psoriasis, n (%)	34 (58.6)

**There was a slight predominance of female patients (n=35/58, 60.3%), and the median (range) age was 61 (16–92) years**

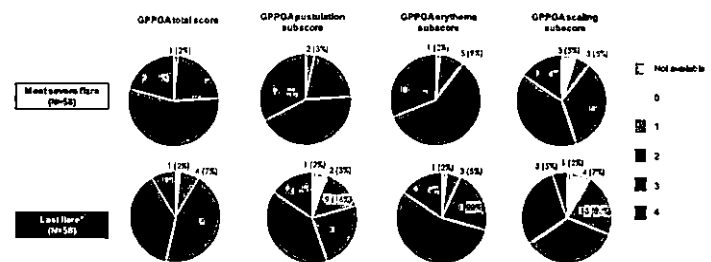
### Clinical characteristics of the most severe flare and last flare\*



\*For 32 patients their last flare was their most severe flare. \*Other organ conditions included acute respiratory distress syndrome, kidney failure, malabsorptive diarrhea, osteomyelitis, and sepsis.

**A greater proportion of patients presented with systemic symptoms and elevated markers of systemic inflammation during their most severe flare episode compared with their last flare**

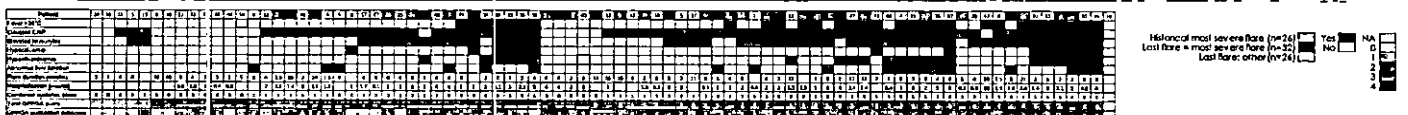
### Distribution of GPPGA total score and GPPGA subscores during the most severe flare and last flare\*



\*Percentages may not total 100% due to rounding. \*For 32 patients their last flare was their most severe flare.

**A higher proportion of patients had GPPGA scores of 3 or 4 in the "most severe flare" subgroup compared with the "last flare" subgroup**

### Heatmap of patient data for systemic symptoms and GPPGA scores for all individual flare episodes



**Systemic symptoms were still present in patients with a GPPGA total score or GPPGA pustulation subscore of 1 or 2. A significant correlation was observed between combined systemic disease score and both GPPGA total score (r=0.385; p<0.001) and GPPGA pustulation subscore (r=0.305; p<0.05).**

**Abstract**  
**Background**  
**Methods**  
**Results**  
**Conclusions**





# The Prevalence and Disease Characteristics of Generalized Pustular Psoriasis

Min Zheng<sup>1</sup> · Denis Jullien<sup>2</sup> · Kilian Eyerich<sup>3,4</sup>

Accepted: 2 December 2021 / Published online: 21 January 2022  
© The Author(s) 2022

## Abstract

Generalized pustular psoriasis (GPP) is a rare disease that has only recently benefited from a consistent definition and clinical coding standard. A lack of disease awareness combined with clinical similarities to other types of psoriasis have historically complicated the diagnosis of GPP. It is now clear that GPP requires a differential diagnosis from psoriasis vulgaris (plaque psoriasis), and better understanding of the genetic characteristics underlying GPP may improve the accuracy of diagnoses in the future. GPP can present at any age but is most common in the fifth decade of life. There appears to be a female preponderance in GPP, although there is notable variability in prevalence by geographical region and between ethnicities. GPP is potentially life-threatening, associated with several serious complications, and may require emergency treatment, particularly for complications arising from systemic inflammation. As with many rare diseases, there are inherent challenges to understanding the epidemiology of GPP. In addition to small patient numbers, estimating the prevalence of rare diseases is further complicated by studies that use non-standardized methodologies and that are conducted in different populations. These complications in data gathering have led to marked variability in GPP case estimates by geographical region and between ethnicities. There is ongoing research into disease characteristics, and insights into regional measures of prevalence are essential to increasing our understanding of GPP.

Digital Features for this article can be found at <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.16823503>.

## 1 Introduction

Over the past two decades, knowledge of skin pathologies, particularly psoriasis, has increased markedly [1]. Psoriasis is categorized into several distinct subtypes: plaque (or psoriasis vulgaris, which accounts for around 90% of cases), guttate, inverse, erythrodermic, and pustular psoriasis. Pustular psoriasis is subclassified into generalized pustular psoriasis (GPP) and localized pustular psoriasis (palmoplantar

✉ Min Zheng  
minz@zjhu.edu.cn

<sup>1</sup> Dermatology Department, Second Affiliated Hospital, Zhejiang University, Hangzhou, China

<sup>2</sup> Department of Dermatology, Faculty of Medicine Lyon-Est, Hôpital Edouard Herriot, University of Lyon, Lyon, France

<sup>3</sup> Department of Dermatology and Allergy Biederstein, Technical University of Munich, Munich, Germany

<sup>4</sup> Karolinska Institutet and Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden

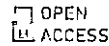
## Key Points

Generalized pustular psoriasis (GPP) is a rare and potentially life-threatening disease. While it shares some signs and symptoms with other, less serious, forms of psoriasis, GPP is a separate condition and requires an accurate diagnosis, which should lead to distinct treatment and management approaches.

Estimating the number of individuals who are affected by GPP is challenging because rare diseases are often misdiagnosed and patient numbers are small. Several claims database analyses have been conducted that might increase our understanding of the prevalence of GPP.

Medical claims database analyses can provide up-to-date insights into various aspects of GPP, including disease characteristics and estimates of disease prevalence in defined cohorts.

Graphical abstract



# The Prevalence and Disease Characteristics of Generalized Pustular Psoriasis (GPP)

Min Zheng, Denis Jullien, Kilian Eyerich

*American Journal of Clinical Dermatology*, 2021, DOI 10.1007/s40257-021-00664-x

GPP is a rare and potentially life-threatening disease. While it shares some signs and symptoms with less serious forms of psoriasis, GPP is a separate condition and requires an accurate diagnosis

### What are the characteristics of GPP?

- 1** Recurrent or intermittent disease flares
  - Large areas of painful, non-infectious pustules
  - May co-present with: Fever, Chills, Loss of appetite
- 2** Can require emergency treatment
- 3** Can present at any age, including in children
  - ~50 years Median age at diagnosis
- 4** IL-36 pathway implicated
  - Some patients have mutations in genes associated with the IL-36 pathway
  - Overexpression of IL-36 cytokines leads to GPP skin lesions
- 5** Regional differences in frequency of IL-36 receptor antagonist gene (*IL36RN*) variants
  - 34.7% Europe
  - 28.8% Malaysia
  - 46.8–60.5% China

### How common is GPP?

Estimating the number of individuals who are affected by GPP is challenging

- Misdiagnosis
- Different data sources
- Lack of awareness
- Non-standardized methodologies
- Low patient numbers

Published GPP data are highly variable...

France	Japan	Republic of Korea
1.76	7.46	88–124
Cases per million persons		

...and may be indicative estimates only

### How to differentiate GPP from plaque psoriasis?

- GPP can manifest with or without concomitant plaque psoriasis
- GPP is a distinct clinical entity from plaque psoriasis with different genetic markers, and a differential diagnosis is critical

Several key factors exist to differentiate GPP from plaque psoriasis

IL36RN variants and genetic markers		
<b>Flare recurrence</b>		<b>Fever</b>
<b>Inflammatory cell infiltrate</b>	<b>Edema</b>	<b>Respiratory, cardiac, or renal failure</b>
No transient primary pustule formation at plaque periphery	<b>Neutrophilic cholangitis</b>	Increased alkaline phosphatase, transaminase, and bilirubin levels

Leukocytosis with neutrophilia and elevated erythrocyte sedimentation rate

The infographic represents the opinion of the authors. For a full list of declarations, including funding and author disclosure statements, please see the full text online.  
© The authors, CC-BY-NC 2021

pustulosis and acrodermatitis continua of Hallopeau). Erythrodermic psoriasis can develop alongside any other psoriasis subtype, presenting as erythematous inflamed skin that covers over 90% of the total body surface area [1].

GPP was first described by Leopold von Zumbusch in 1910. However, since its discovery, the disease characteristics have not been consistently defined and several descriptions and diagnostic criteria have been reported in the literature [2]. Following recent international consensus by the European Rare and Severe Psoriasis Expert Network (ERASPEN), GPP is defined as primary, sterile, visible pustules on non-acral skin (excluding cases in which pustulation is restricted to psoriatic plaques). GPP can occur with or without systemic inflammation and with or without psoriasis vulgaris, and can be relapsing (more than one episode) or persistent (> 3 months) [3].

Despite the heterogeneity of rare diseases, there are common barriers to achieving accurate disease prevalence estimates. A lack of widespread awareness and accurate diagnoses, combined with research approaches that use very different data sources and non-standardized methodologies, mean that gathering insights into disease prevalence at a regional, national, or global level is challenging [4]. Recognition of GPP as a rare disease is increasing globally; however, describing the epidemiology of GPP is complicated by the challenges associated with studying rare diseases.

In this first chapter of the supplement titled 'Understanding Generalized Pustular Psoriasis to Improve Patient Outcomes', the characteristics of GPP and key differentiators between GPP and plaque psoriasis are considered, alongside current epidemiology estimates.

## 2 Disease Characteristics of GPP

### 2.1 Describing GPP

The clinical course of GPP is heterogeneous; it can be considered a relapsing disease with recurrent flares, or a persistent disease with intermittent flares [3, 5]. Disease flares manifest as the sudden appearance of large areas of painful, non-infectious pustules, which may co-present with fever, chills, and loss of appetite [6, 7]. Symptom severity may vary with each flare for a given individual, and flares may occur several times per year or with long dormant periods between each episode [6, 8].

GPP has been subcategorized into four forms based on the onset of flares and the morphology of lesions [9]. GPP (also called GPP of von Zumbusch) presents with rapid onset (7 days or fewer) of a generalized pustular flare and may be experienced by up to 90% of patients with GPP [9, 10]; it is recognized as the most severe presentation of the disease [11]. Annular GPP presents with a generalized pustular flare

that develops between 7 days and 3 months, and is often associated with relatively mild symptoms [2, 12]. Chronic acral GPP presents with the onset of a generalized pustular flare over more than 3 months, with lesions that begin with an acral distribution in the extremities and then gradually spread into a generalized pustular flare [9]. The 'mixed GPP' category captures patients who have features that are associated with more than one subtype, with localized pustular psoriasis that develops into a generalized pustular flare over a range of onset periods [9].

GPP can manifest with or without concomitant plaque psoriasis [7]. It is important to recognize that GPP is a distinct clinical entity from plaque psoriasis and that a differential diagnosis is critical [6, 11, 13]. A diagnosis of GPP should be considered in patients with sudden onset of erythema and pustulosis, and emergency care may be required in patients with fever or severe pain, or with signs of systemic inflammation that may lead to respiratory, cardiac, or renal failure [2, 11]. GPP should be distinguished from the transient, primary pustule formation that may occur at the periphery of plaques in patients with psoriasis vulgaris [2, 3]. See the article on Diagnosis of Generalized Pustular Psoriasis (<https://doi.org/10.1007/s40257-021-00652-1>).

### 2.2 Common Disease Characteristics

Several characteristics of GPP have become apparent from published case reports. It has been suggested that there may be a female preponderance in GPP; however, the extent of this varies by geographical region and between ethnicities. A study in 102 patients from Malaysia reported a 2:1 ratio of GPP in females versus males; a study of 74 patients in the US reported a 1.03:1 ratio; and in a study of over 700 patients in Japan, 51.5% were female [9, 10, 14]. Findings from a recent inpatient database of 1516 people with GPP in Japan reported that 56% were male, and a registry in Western Japan observed that 52% of 102 GPP cases were male [15, 16]. GPP can present at any age, including as juvenile GPP [8]; however, the majority of cases present in the fifth decade and the mean age at diagnosis has been reported as 45.6–50.0 years [5, 9, 10]. It has been suggested that females may be diagnosed earlier (mean age 39.4 years) than males [17]. The prognosis of GPP in older patients may be poorer than in younger patients due to the systemic complications of the disease, including cardiorespiratory failure and risk of infection and sepsis [2, 6].

### 2.3 Genetic Markers in GPP

The etiology of GPP is not fully understood; however, the interleukin (IL)-36 pathway appears to be pivotal in the pathogenesis of the disease. The potential role of IL-36 has been supported by the identification of loss-of-function



mutations in the IL-36 receptor antagonist gene (*IL36RN*) and the overexpression of IL-36 cytokines in GPP skin lesions [18]. The *IL36RN* gene is responsible for suppressing proinflammatory responses triggered by IL-36 $\alpha$ , IL-36 $\beta$ , and IL-36 $\gamma$  via the encoding of a functional IL-36Ra protein [6]. In addition, variants of *CARD14*, which encodes a keratinocyte adaptor protein, and *AP1S3*, which encodes a subunit of the adaptor protein 1 complex, have also been implicated in GPP [2, 19]. *CARD14* variants are relatively rare, with some regional variability. A recent review of published evidence on the genetic basis of GPP noted that *CARD14* variations rarely present in patients with GPP alone and are more commonly found in cases of GPP with concomitant psoriasis vulgaris; however, *CARD14* variations specific to either GPP or psoriasis vulgaris have not yet been characterized [20]. In a recent variant-screening study conducted in 863 patients with pustular psoriasis, no *CARD14* substitutions were observed among European patients with GPP, but were present in Chinese patients [19]. A *CARD14* variant was identified in Japanese patients with both GPP and psoriasis vulgaris, but was not associated with psoriasis vulgaris alone, and was not reported in patients with GPP alone, in this population [21].

*AP1S3* variants have been reported consistently across pustular psoriasis subtypes. Over 95% of patients with variations in this gene were female, indicating that sex-specific factors may alter the penetrance of *AP1S3* variants [19].

Recently, loss-of-function variants of myeloperoxidase gene (*MPO*) that are associated with increased neutrophil accumulation and activity have been reported in some patients with GPP [22]. A rare loss-of-function variant in *SERPINA3*, which encodes serine protease inhibitor A3 (serpin A3), has also been identified in patients with GPP [23].

Loss-of-function variants of *IL36RN* have been identified in 23–37% of familial and sporadic GPP cases [18, 24]. The frequency of *IL36RN* variants shows regional differences, from 28.8% in Malaysian patients to 34.7% in European patients with GPP, and 46.8–60.5% in Han Chinese patients; one study noted that *IL36RN* may be the major gene associated with the pathogenesis of GPP in the Han population in China [5, 25]. Further analysis in the Chinese population suggested that the mechanisms of IL-36 overexpression differ between patients with GPP and those with psoriasis vulgaris, which may explain previous observations of a lack of association between *IL36RN* variation and the development of psoriasis vulgaris [13]. In patients with homozygous *IL36RN* variants, the age of onset of GPP can be earlier than usual, and *IL36RN* disease alleles have a dose-dependent effect on age of onset in all pustular psoriasis subtypes [19].

While *IL36RN* and *CARD14* variations are implicated in the pathogenesis of GPP, clinical experience of patients presenting with both mutations simultaneously is limited. In 2019, the first published case described a patient with

heterozygous *IL36RN* variation (compared with typical homozygous or combined heterozygous variation in GPP), with the authors suggesting that coexisting mutations in *IL36RN* and *CARD14* may also predispose individuals to GPP [26].

Screening of *IL36RN*, *CARD14*, and *AP1S3* is not routinely indicated; however, *IL36RN* status is becoming increasingly recognized as a useful tool in the diagnosis of GPP [2].

## 2.4 GPP in Pregnancy

Impetigo herpetiformis, or GPP during pregnancy, has a typical onset in the last trimester, and while the etiology is unclear, associations with hypocalcemia and hypoparathyroidism have been suggested in some cases [27]. Pregnancy has been identified as a precipitating factor for flares in patients with GPP [10], and GPP in pregnancy is associated with severe outcomes, including placental insufficiency leading to an increased risk of stillbirth, neonatal death, and fetal abnormalities [28].

## 3 GPP and Plaque Psoriasis: Contrasting Conditions with Key Differentiators

GPP is clinically, phenotypically, and genetically different from plaque psoriasis and requires a differential diagnosis [5–7]. This is important because GPP flares are potentially life-threatening and may require immediate treatment [2]. In practice, distinguishing the two diseases is challenging because of the relatively low familiarity with GPP among physicians and the apparent similarities between GPP and plaque psoriasis, especially when pustules develop at plaque sites. Since GPP presents in over two-thirds of individuals with history of or existing plaque psoriasis, it is often incorrectly categorized as a form of plaque psoriasis [6]. Previous studies have suggested that around 1% of people with psoriasis have GPP; however, these estimates were based on unclear definitions of GPP.

While there may be morphological similarities at presentation, several key factors exist to differentiate GPP from plaque psoriasis. As a first principle, it might be considered that GPP is an autoinflammatory disease [6] and that plaque psoriasis is an autoimmune disease [29]. Genetic studies suggest that GPP and plaque psoriasis have immunologic pathways that both overlap and are independent from one another [30]. A key difference is that *IL36RN* variants that drive proinflammatory responses are not as common in plaque psoriasis (36.8–37.8%) as they are in GPP (70.6–79.2%) [13, 25]. This important distinction could play a key role in GPP differential diagnosis and screening.

Edema is notably greater in GPP than in plaque psoriasis, in which it is relatively rare, and inflammatory cell infiltrate is also more prominent in GPP [2, 8]. Plaque psoriasis characteristically presents as acanthosis, parakeratosis, and dermal inflammatory infiltrates. In contrast, in GPP, acanthotic changes are accompanied by epidermal neutrophilic infiltrates and neutrophil accumulation beneath the stratum corneum, which cause pustule formation [6, 8]. Such Kogoj's spongiform pustules may not be present in plaque psoriasis lesions, although they may be observed histologically [8].

GPP does not feature the transient primary pustule formation at the periphery of plaques as often seen during exacerbation or irritation of plaque psoriasis [2]. In addition, flare recurrence is a hallmark of GPP, which may not be seen as consistently in plaque psoriasis [2, 7]. There are also several common laboratory anomalies that may differentiate GPP from plaque psoriasis, including leukocytosis with neutrophilia and elevated erythrocyte sedimentation rate, as well as increased alkaline phosphatase, transaminase, and bilirubin levels [2, 7, 8]. The Japanese guidelines for the management and treatment of GPP note that fever, C-reactive protein level, hypoalbuminemia, and white blood cell count are important in the diagnosis, and the grading of severity, of GPP [7]. Concurrent increased alkaline phosphatase, transaminase, and bilirubin levels are linked to neutrophilic cholangitis associated with the flare's skin eruption [31]; neutrophilic cholangitis is not a common feature of plaque psoriasis, and thus may support a diagnosis of GPP.

The female preponderance in GPP is not apparent in plaque psoriasis, in which equal numbers of males and females are affected.

#### 4 Challenges in Determining the Epidemiology of GPP

Since GPP is a rare disease, clinical awareness is limited and inaccurate diagnosis presents challenges to estimating disease prevalence. Considering the available evidence, GPP is understood to affect all populations, but prevalence varies by geographical region and between ethnicities.

There is a large degree of global and regional variability in the prevalence of GPP in the published literature. Interpreting the available data is challenging because of the different methodologies, populations, and definitions of GPP used across studies, as well as the inclusion, or lack of differentiation from, palmoplantar pustulosis. In many cases, data from hospital audits or claims database analyses have not been extrapolated to reflect national population-level prevalence estimates. This means caution must be used in drawing wide-ranging or comparative conclusions of prevalence estimates from the available studies. Over the past two decades, several initiatives that provide national

population-level insights into the epidemiology of GPP have been published (Table 1) [32–34].

In France, a study conducted in 2004 using a questionnaire-based assessment in 121 hospital dermatology wards showed 99 cases of GPP across 46 wards, leading to an estimated disease occurrence of 1.76 cases per 1,000,000 persons [32]. The authors noted this estimate was similar to earlier findings in 1998 and 2001 from the Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) French health insurance database [32].

Prevalence data in another study were obtained using questionnaires sent to 575 community center hospitals throughout Japan that captured details of visiting patients with GPP from 1983–1989. The study included 541 patients with GPP and reported a GPP case estimate of 7.46 patients per million, with 2.87 patients per million presenting with acute GPP [33]. A recent analysis of the Japanese national database of health insurance claims suggests this figure could be higher. The database covers approximately 90% of Japanese residents and recorded 4636 codings of pustular psoriasis, which would indicate over 30 cases per million people [35].

A review of a national insurance claims database in the Republic of Korea conducted between 2011 and 2015 estimated a prevalence of 1.2 cases per 10,000 persons. In patients with psoriasis (range 219,429–233,909 across study years), 2.0–2.7% were categorized as having GPP. The authors equated prevalence in the database to national prevalence because of compulsory enrollment in the insurance database for all residents of the Republic of Korea [34].

A US insurance claims review was conducted between 2016 and 2019 using the IQVIA PharMetrics® Plus database. Patients were required to be continuously enrolled in the medical and pharmacy benefits for 6 months before and at least 2 months after the index date (date of diagnosis). This database analysis identified 990 patients with GPP over the study period [36].

It should be noted that the large variations reported across the published studies do not necessarily transcribe an epidemiological reality, and that available data should perhaps be considered as indicative of prevalence only. The variability is likely driven by challenges related to the study of a rare and relatively unknown disease, as well as differences in the distribution of genetic variants and cofactors in separate populations, and reported estimates represent a range that must be interpreted while considering methodological differences.

Table 1 Examples of published GPP estimated cases

Country	Estimated GPP cases	Data source
France	1.76 per 1,000,000 persons	Survey of 121 dermatology clinics in France, 2004 [32]
Japan	7.46 per 1,000,000 persons	Survey of 575 community center hospitals in Japan, 1983–1989 [33]
Republic of Korea	88–124 per 1,000,000 persons	Korean Health Insurance Review and Assessment Service database, 2011–2015 [34]

GPP case estimates have been calculated per million people in this table. Please note, no direct comparisons can be drawn between these studies  
GPP generalized pustular psoriasis

## 5 Adding Evidence to the Understanding of GPP Disease Characteristics and Prevalence

To date, GPP has been described by a range of clinical definitions, which may have hindered accurate collection of prevalence data. These include the classification of GPP as a variant of plaque psoriasis, given the frequent comorbidity of this type of psoriasis in patients with GPP [6]. The introduction of a specific GPP diagnostic code (code L40.1) into the International Classification of Diseases, 10th Revision (ICD-10) in 2015 may aid accurate recording of cases and allow more precise estimates of disease prevalence. It is hoped that the increased awareness of GPP and better differential diagnosis, coupled with the availability of specific pustular psoriasis subtype codes, will drive more accurate prevalence estimates in the future.

As described, the considerable interstudy variation in methodologies and populations means that physicians have an incomplete view of the epidemiology of GPP. It is likely that determining national population-level prevalence estimates will remain challenging for some time. However, database assessments can provide specific insights into certain aspects of GPP, including regional variations, and there is value to the pustular psoriasis community in continuing to generate insights into aspects of GPP epidemiology. While database studies cannot act as proxies for accurate estimates of disease prevalence in the wider population, they can contribute to disease understanding.

In Japan, data were collected for 718 patients with GPP and 27,773 patients with plaque psoriasis between January 2015 and December 2019 using the Japanese Medical Data Vision database. There was a slight female preponderance in patients with GPP (51.5%) compared with those with plaque psoriasis, in which a minority of patients were female (38.7%). Patients with GPP were more likely to have comorbidities than patients with plaque psoriasis; these comorbidities included hypertension, peptic ulcer disease, osteoporosis, type 2 diabetes, gout, psoriatic arthritis, chronic obstructive pulmonary disease, obesity, asthma, insomnia, interstitial pneumonia, thyroid disorders, and other forms of psoriasis [14]. These findings suggested that patients with

GPP in Japan had a higher disease burden than those with psoriasis vulgaris [37]. However, it is important to consider that some comorbidities may be related to lifestyle in any given country and will not necessarily be specific to GPP or be generalizable to other geographical regions or ethnicities [10].

## 6 Conclusions

Since GPP is a rare disease with limited clinical awareness, it is associated with several challenges, including consistent descriptions of the disease characteristics and accurate prevalence estimates. The characteristics of GPP, previously considered to be idiopathic, are gradually being elucidated, and this is aided by increased understanding of genetic variants that contribute to the development of pustular psoriasis, particularly GPP. Although GPP can present with plaque psoriasis, the two diseases are clinically and genetically distinct and require a differential diagnosis and distinct management approaches. Key morphological, disposition, and histological differences between GPP and plaque psoriasis are emerging, as well as genetic markers that could aid disease screening in the future.

As with many rare diseases, forming a clear picture of the clinical characteristics and disease prevalence is challenging. Key barriers include limited disease awareness and the different approaches to assessing prevalence, which are often performed using database studies or small hospital audits. In addition, the data gained from these initiatives are not commonly extrapolated to a national population-level prevalence. Despite the inherent limitations of medical database analyses, these studies can contribute up-to-date insights into various aspects of GPP, including disease characteristics and prevalence in defined cohorts.

**Acknowledgements** All authors meet the criteria for authorship as recommended by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) and made the decision to submit the manuscript for publication. The authors did not receive payment related to the development of the manuscript. Agreements between Boehringer Ingelheim and the authors included the confidentiality of the study data. Colin Griffin, PhD, of OPEN Health Communications (London, UK) provided

medical writing, editorial and/or formatting support, which was contracted and funded by Boehringer Ingelheim. Boehringer Ingelheim was given the opportunity to review the manuscript for medical and scientific accuracy as well as intellectual property considerations.

## Declarations

**Disclosure statement** This article has been published as part of a journal supplement wholly funded by Boehringer Ingelheim.

**Funding** Medical writing support was funded by Boehringer Ingelheim.

**Conflict of interest** Kilian Eyerich has received consulting fees from AbbVie, Amgen, Bristol Myers Squibb, LEO Pharma, Janssen, Lilly, Novartis, UCB, Pfizer, and Boehringer Ingelheim; grants and/or contracts from AbbVie, LEO Pharma, UCB, and Lilly; and speaking fees from AbbVie, LEO Pharma, Janssen, and Lilly. Kilian Eyerich also declares stock or stock options with Dermagnostix and Dermagnostix R&D. Min Zhang has received consulting fees from AbbVie, Boehringer Ingelheim, Janssen-Cilag, LEO Pharma China, Novartis, Pfizer, and Xian-Janssen. Denis Jullien has received consulting fees from AbbVie, Amgen, Biogen, Boehringer Ingelheim, Celgene, Fresenius Kabi, Janssen-Cilag, LEO Pharma, Lilly, MSD, MEDAC, Novartis, Pfizer, UCB, and Sanofi; payment for speakers' bureaus from AbbVie, Celgene, Janssen-Cilag, LEO Pharma, Lilly, MEDAC, Novartis, and Pfizer; and travel/accommodation expenses reimbursed by AbbVie, Amgen, Biogen, Celgene, Fresenius Kabi, Janssen-Cilag, LEO Pharma, Lilly, MSD, MEDAC, Novartis, Pfizer, UCB, and Sanofi.

**Availability of data and material** Not applicable.

**Code availability** Not applicable.

**Author contributions** The sponsor of the supplement and all authors identified and discussed the concept for each chapter and the supplement as a whole; further development of each review article was at the direction of the authors, who provided guidance to OPEN Health Communications on the content of the article, critically revised the work, and approved the content for publication.

**Ethics approval** Not applicable.

**Consent to participate** Not applicable.

**Consent for publication** Not applicable.

**Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License, which permits any non-commercial use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

## References

- Rendon A, Schakel K. Psoriasis pathogenesis and treatment. *Int J Mol Sci.* 2019;20(6):1475.
- Ly K, Beck KM, Smith MP, Thibodeaux Q, Bhutani T. Diagnosis and screening of patients with generalized pustular psoriasis. *Psoriasis (Auckl).* 2019;9:37–42.
- Navarini AA, Burden AD, Capon F, Mrowietz U, Puig L, Koks S, et al. European consensus statement on phenotypes of pustular psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(11):1792–9.
- Nguengang Wakap S, Lambert DM, Olry A, Rodwell C, Gueydan C, Lanneau V, et al. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. *Eur J Hum Genet.* 2020;28(2):165–73.
- Kharawala S, Golembesky AK, Bohn RL, Esser D. The clinical, humanistic, and economic burden of generalized pustular psoriasis: a structured review. *Expert Rev Clin Immunol.* 2020;16(3):239–52.
- Gooderham MJ, Van Voorhees AS, Lebwohl MG. An update on generalized pustular psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019;15(9):907–19.
- Fujita H, Terui T, Hayama K, Akiyama M, Ikeda S, Mabuchi T, et al. Japanese guidelines for the management and treatment of generalized pustular psoriasis: the new pathogenesis and treatment of GPP. *J Dermatol.* 2018;45(11):1235–70.
- Umezawa Y, Ozawa A, Kawasima T, Shimizu H, Terui T, Tagami H, et al. Therapeutic guidelines for the treatment of generalized pustular psoriasis (GPP) based on a proposed classification of disease severity. *Arch Dermatol Res.* 2003;295(Suppl 1):S43–54.
- Zelickson BD, Muller SA. Generalized pustular psoriasis. A review of 63 cases. *Arch Dermatol.* 1991;127(9):1339–45.
- Choon SE, Lai NM, Mohammad NA, Nanu NM, Tey KE, Chew SF. Clinical profile, morbidity, and outcome of adult-onset generalized pustular psoriasis: analysis of 102 cases seen in a tertiary hospital in Johor. *Malaysia Int J Dermatol.* 2014;53(6):676–84.
- Crowley JJ, Pariser DM, Yamauchi PS. A brief guide to pustular psoriasis for primary care providers. *Postgrad Med.* 2021;133(3):330–44.
- Naik HB, Cowen EW. Autoinflammatory pustular neutrophilic diseases. *Dermatol Clin.* 2013;31(3):405–25.
- Li X, Chen M, Fu X, Zhang Q, Wang Z, Yu G, et al. Mutation analysis of the IL36RN gene in Chinese patients with generalized pustular psoriasis with/without psoriasis vulgaris. *J Dermatol Sci.* 2014;76(2):132–8.
- Morita A, Kotowsky N, Gao R, Shimizu R, Okubo Y. Patient characteristics and burden of disease in Japanese patients with generalized pustular psoriasis: results from the Medical Data Vision claims database. *J Dermatol.* 2021;48(10):1463–73.
- Miyachi H, Konishi T, Kumazawa R, Matsui H, Shimizu S, Fushimi K, et al. Treatments and outcomes of generalized pustular psoriasis: a cohort of 1516 patients in a nationwide inpatient database in Japan. *J Am Acad Dermatol.* 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.06.008> (Epub 8 Jun 2021).
- Ohata C, Tsuruta N, Yonekura K, Higashi Y, Saito K, Katayama E, et al. Clinical characteristics of Japanese pustular psoriasis: a multicenter observational study. *J Dermatol.* 2021. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.16217> (Epub 1 Nov 2021).
- Benjegerdes KE, Hyde K, Kivelevitch D, Mansouri B. Pustular psoriasis: pathophysiology and current treatment perspectives. *Psoriasis (Auckl).* 2016;6:131–44.
- Marrakchi S, Guigue P, Renshaw BR, Puel A, Pei XY, Fraitag S, et al. Interleukin-36-receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis. *N Engl J Med.* 2011;365(7):620–8.

19. Twelves S, Mostafa A, Dand N, Burri E, Farkas K, Wilson R, et al. Clinical and genetic differences between pustular psoriasis subtypes. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(3):1021–6.
20. Zhou J, Luo Q, Cheng Y, Wen X, Liu J. An update on genetic basis of generalized pustular psoriasis (Review). *Int J Mol Med.* 2021;47(6):118.
21. Sugiura K, Muto M, Akiyama M. CARD14 c.526G>C (p.Asp176His) is a significant risk factor for generalized pustular psoriasis with psoriasis vulgaris in the Japanese cohort. *J Invest Dermatol.* 2014;134(6):1755–7.
22. Vergnano M, Mockenhaupt M, Benzián-Olsson N, Paulmann M, Grys K, Mahil SK, et al. Loss-of-function myeloperoxidase mutations are associated with increased neutrophil counts and pustular skin disease. *Am J Hum Genet.* 2020;107(3):539–43.
23. Frey S, Sticht H, Wilsmann-Theis D, Gerschütz A, Wolf K, Lohr S, et al. Rare loss-of-function mutation in SERPINA3 in generalized pustular psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2020;140(7):1451–5. e13.
24. Onoufriadis A, Simpson MA, Pink AE, Di Meglio P, Smith CH, Pullabhatla V, et al. Mutations in IL36RN/IL1F5 are associated with the severe episodic inflammatory skin disease known as generalized pustular psoriasis. *Am J Hum Genet.* 2011;89(3):432–7.
25. Li Z, Yang Q, Wang S. Genetic polymorphism of IL36RN in Han patients with generalized pustular psoriasis in Sichuan region of China: a case-control study. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(31):e11741.
26. Sawabe Y, Hayashi K, Kamata M, Nagata M, Fukaya S, Fukuyasu A, et al. Case of generalized pustular psoriasis with coexisting mutations in IL36RN and CARD14. *J Dermatol.* 2019;46(10):e368–70.
27. Kondo RN, Araujo FM, Pereira AM, Lopes VC, Martins LM. Pustular psoriasis of pregnancy (impetigo herpetiformis)—case report. *An Bras Dermatol.* 2013;88(6 Suppl 1):186–9.
28. Jones S, Black M. *Obstetric and Gynecologic Dermatology (Third Edition): Chapter 10 – Effect of Pregnancy on Other Skin Disorders;* 2008.
29. Takeichi T, Akiyama M. Generalized pustular psoriasis: clinical management and update on autoinflammatory aspects. *Am J Clin Dermatol.* 2020;21(2):227–36.
30. Boehner A, Navarini AA, Eyerich K. Generalized pustular psoriasis—a model disease for specific targeted immunotherapy, systematic review. *Exp Dermatol.* 2018;27(10):1067–77.
31. Viguier M, Allez M, Zagdanski AM, Bertheau P, de Kerviler E, Rybojad M, et al. High frequency of cholestasis in generalized pustular psoriasis: evidence for neutrophilic involvement of the biliary tract. *Hepatology.* 2004;40(2):452–8.
32. Augéy F, Renaudier P, Nicolas JF. Generalized pustular psoriasis (Zumbusch): a French epidemiological survey. *Eur J Dermatol.* 2006;16(6):669–73.
33. Ohkawara A, Yasuda H, Kobayashi H, Inaba Y, Ogawa H, Hashimoto I, et al. Generalized pustular psoriasis in Japan: two distinct groups formed by differences in symptoms and genetic background. *Acta Derm Venereol.* 1996;76(1):68–71.
34. Lee JY, Kang S, Park JS, Jo SJ. Prevalence of psoriasis in Korea: a population-based epidemiological study using the Korean National Health Insurance Database. *Ann Dermatol.* 2017;29(6):761–7.
35. Kubota K, Kamijima Y, Sato T, Ooba N, Koide D, Iizuka H, et al. Epidemiology of psoriasis and palmoplantar pustulosis: a nationwide study using the Japanese national claims database. *BMJ Open.* 2015;5(1):e006450.
36. Hanna ML, Singer D, Valdecantos WC. Economic burden of generalized pustular psoriasis and palmoplantar pustulosis in the United States. *Curr Med Res Opin.* 2021;37(5):735–42.
37. Okubo Y, Kotowsky N, Gao R, Saito K, Morita A. Clinical characteristics and health-care resource utilization in patients with generalized pustular psoriasis using real-world evidence from the Japanese Medical Data Center database. *J Dermatol.* 2021;48(11):1675–87.