

Kas bioloogilised ravimid toovad paradigma muutuse psoriaasi ravis?

Annika Volke – TÜ nahahaiguste kliinik

psoriaas, süsteemne ravi, bioloogilised ravimid, kliinilised uuringud

Psoriaas on krooniline ägenemistega kulgev nahahaigus, millel tervistav ravi puudub. Traditsioonilise ravi eesmärgiks on olnud eelkõige sümptomite kontrolli alla saamine. Nüüdseks on oma efektiivsust näidanud ka mitmed bioloogilised ravimid – rekombinantsete proteiinid –, mis on disainitud blokeerima spetsiifilisi astmeid immuunaktiivatsioonis. Nende vahendite suurem selektiivsus, kliiniline efektiivsus ja suhteline ohutus pakub alternatiivi keskmise raskusega ning raske psoriaasi ravis.

Psoriaas on teadmata põhjusega krooniline põletikuline nahahaigus, mille levimuseks kogurahvastikus hinnatakse 2–3%. Haigus avaldub sagedamini 20. eluaastates ja kulgeb enamasti remissioonide ning ägenemistega. Peale sügeluse ja moonutatud väljanägemise esineb 10–30%-l patsientidest veel küünte ning liigesekahjustusi. Füüsiliste vaevuste kõrval on psoriaas ka sotsiaalselt stigmatiseeriv; kolmandik patsiente on peas veeretanud enesetapumõtteid (1).

Tulenevalt haiguse iseloomust võib psoriaasi ravi kesta kogu elu. Vähendamaks ravimite kasutamiseks kaasnevaid ohte tuleb kättesaadavatest ja praktilisest seisukohast vastuvõetavate ravimeetodite seast valida võimalikult vähetoksiline ravim/meetod. Kerge psoriaasi puhul on paiksed ravimid (kaltsipotriool, glükokortikoidid, antraliin, tõrv) üldjuhul väga tõhusad, kuid mida suurema nahaala haigus haarab, seda tülikam on neid aplitseerida (ühtlasi halveneb ravisoostumus) ja seda suurem on ka kõrvaltoimete kujunemise tõenäosus. Seetõttu kasutatakse laialdasema nahahaarutuse korral sageli valgusravi (UVB, fotokemoterapia psoraleeni ja UVAga ehk PUVA). Ehkki tõhus, on valgusravi väga aeganõudev ning selleks on võimalused ainult suuremates keskustes. Samas võib valgusravi, iseäranis PUVA, suurendada nahavähi tekkeriski.

Umbes 20%-l patsientidest omandab haigus niivõrd raske vormi, et nad vajavad süsteemset

ravi. Seni on kasutatud peamiselt suu kaudu manustatavaid immuunsuppressante (metotreksaat, tsüklosporiin) või retinoide (atsitretiin). Nende ravimite pikaajalist kasutamist piirab sageli hepato- ja nefrotoksilisus, teratogeensus, võimalik ulatuslik immuunsuppressioon või koostoimed teiste ravimitega. Ravimi ärajätmisel ägeneb haigus sageli uuesti. Mõõduka ja raske haigusvormiga patsiendid on ravi vähese efektiivsuse tõttu väga sageli rahulolematud (2).

Viimasel aastakümnel tehtud edusammud psoriaasi patogeneesi mõistmisel pakuvad nii seniste ravimite toimetehhanismide paremat mõistmist kui ka võimalusi uue põlvkonna ravimite loomiseks.

Naha immuunbioloogia

Psoriaasi iseloomustab sarvrakkude ebanormaalne paljunemine ja aktiveeritud lümfotsüütide infiltratsioon nahas, ent rakkude omavahelise interaktsiooni järjekord ning täpsed immuunmehhanismid pole veel kaugeltki selged. Järgnevalt peatun lühidalt nahapõletiku patogeneesi elementidel, mis on relevantset seni vähemalt III faasi kliinilistesse uuringutesse jõudnud psoriaasiravimite toime mõistmisel.

Vahendid, millega nahk immuunsüsteemile kahjustusest teada annab, on üsna piiratud. Kaasasündinud immuunsuse üheks esmaseks vahendajamolekuliks on sarvrakkudest vabanev pleiotroopne põletikumediaator tuumorinekroosi-

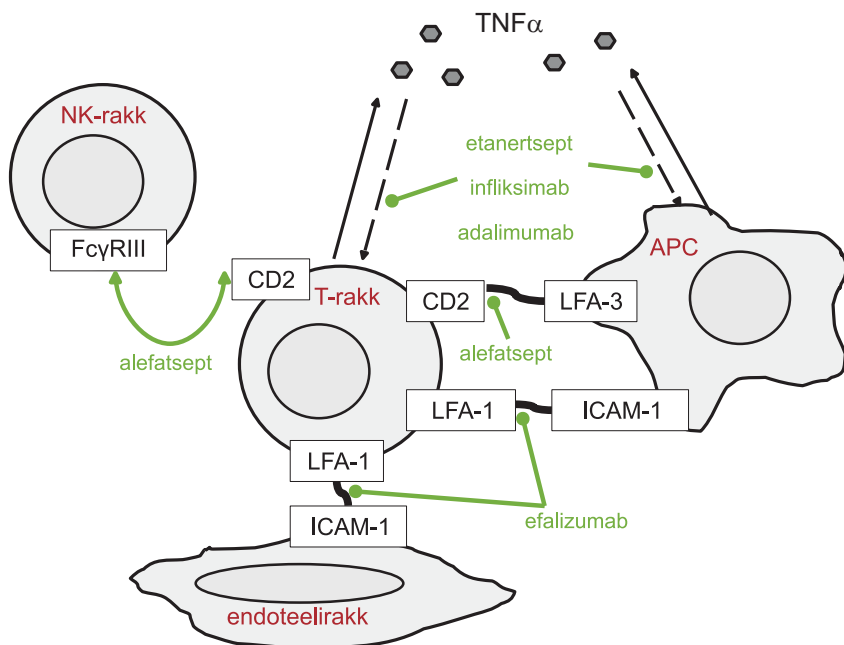
faktor (TNF) α , mis vallandab nii reparatiivse kui ka immunoloogilise vastuse. Selle toimel vabaneb teisi tsütokiine ja kemokiine, mis moduleerivad naha postkapillarsete veenulite endoteeli, indutseerides muu hulgas adhesioonimolekuli ICAM (*intercellular adhesion molecule*) 1 ekspressiooni. ICAM-1 osaleb lümfotsüütide ekstravasatsioonil, seondudes nende pinnal asuva LFA (*lymphocyte function-associated antigen*) 1-ga. Psoriaasi puhul värvatakse tsirkulatsioonist nahka eelkõige aktiveeritud T-lümfotsüüte, mille toodetavad tsütokiinid põhjustavad omakorda sekundaarselt sarvrakkude ja endoteeli proliferatsiooni. TNF α on ka üks prominentsemad leukotsüütide poolt toodetud efektormolekule. Kõpsete T-rakkude aktiveerumine eeldab nn immunoloogilise sünapsi moodustumist, s.t mitmete molekulide omavahelist interaktsiooni T-raku ja antigeeni esitleva raku (*antigen presenting cell*, APC) pinnal (vt jn). Esmaseks signaaliks selles protsessis on APC poolt töödeldud antigeeni seostumine T-raku retseptoriga peamise koesobivuskompleksi (MHC, *major histocompatibility complex*) proteiinide vahendusel.

Ent oluline koht on ka kostimulaatorsetel signaalidel, ilma milleta T-rakk ei aktiveeruks, vaid muutuks anergiliseks. Selliste kostimulaatorsete signaaliradade vahendajaparideks on näiteks LFA-1 T-rakul koos ICAM-1 ga APC pinnal ning T-raku pinnal antigeen CD2 ja APC pinnal leiduv LFA-3 (1).

Immuunmärklaudadele suunatud ravimid

Præguseks on psoriaasi ravi III või IV faasi uuringutesse jõudnud viis biotehnoloogiliselt konstrueeritud ravimit. Toimemehhanismide alusel võib need jagada 2 rühma: (I) **T-rakkude funktsioone takistavad** (alefatsept, efalizumab) ja (II) **TNF α signaalahelat blokeerivad** (etanertsept, infliksimab, adalimumab).

Alefatsept oli 2003. a esimene psoriaasi raviks registreeritud bioloogiline ravim (USAs), Euroopas ravimil seni kasutusluba pole. Alefatsept on ehituselt fusioonproteiin, mis koosneb APC pinnal esinevast kostimulaatorse molekuli LFA-3 rakuvälisest osast ja inimese IgG1 Fc-osast. Ravimil on unikaalne kahesuunaline toimemehhanism: molekuli LFA-3 osa seostub CD2 retseptoritega T-rakkudel, blo-



Joonis. Bioloogiliste ravimite toimepunktid (3, muudatustega). NK-rakk – loomulik tappurrakk, APC – antigeeni esitlev rakk, TNF α – tuumorekroosifaktor α .

keerides sellega T-raku aktivatsiooniks vajalikud kostimulaatorsed signaalid. Samal ajal seostub molekuli Fc osa loomulike tappurrakkude või makrofaagide FcγRIII retseptoritega, käivitades T-raku apoptoosimehhanismid.

Ravimit annustatakse 15 mg i.m 1 kord nädalas 12 nädala vältel. Uut 12nädalast kuuri võib alustada 12nädalase vaheaja pärast, kui CD4+ rakkude arv on adekvaatne. CD4+ rakkude arvu määratakse raviperioodil üks kord nädalas ja selle langemisel alla 250 raku/μl ravi ajutiselt katkestatakse. Kui 4 järjestikusel nädalal CD4+ rakkude arv ei suurene üle normi alumise piiri, tuleb ravi lõpetada. Alefatsept on vastunäidustatud HIV-positiivsetel.

Seni avaldatud mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas platseebo-kontrollitud (RTPPK) III faasi uuringus vähenes PASI¹ skoor kogu 12nädalase raviperioodi vältel ja saavutas maksimumefekti 6 nädalat pärast viimast süsti (keskmiselt oli PASI selleks hetkeks vähenenud aktiivse ravi rühmas 46% ja platseeborühmas 25%) (4), mida võib hinnata mõõdukalt tõhusaks. Oluline on märkida, et vastus ravile püsis pikka aega: ravikuurijärgse 12nädalase jälgimisperioodi jooksul ei tekkinud ühelgi patsiendil haiguse tõsist ägenemist. Nendel, kes saavutasid 12nädalase kuuriga PASI-75, püsis vähemalt PASI-50 keskmiselt 7 kuud (5). Paralleelselt PASI alanemisega on alefatseptravil näidatud ka patsientide elukvaliteedi näitajate paranemist (3). Korduskuurid parandavad ravitulemust veelgi – patsientidest, kes said kuni 5 kuuri, saavutas 54% mingil ajahetkel PASI-75 (5). Alefatsept võib kombinatsioonis metotreksaadiga olla tõhus ka psoriaatilise liigesekahjustuse puhul (6).

Sagedamateks kõrvaltoimeteks olid peavalu, ülemiste hingamisteede infektsioonid, sügelus, süstekoha valulikkus või põletik. Alefatsepti suhtelisteks puudusteks on toime aeglane saabumine ja asjaolu, et psoriaas on esialgu ainus näidustus.

Efalizumab on T-raku pinnamarkeri LFA-1 (CD11a) vastu suunatud monoklonaalne humani-

seeritud IgG1 antiikeha, mis blokeerib T-rakkude funktsioone mitmel tasemel. Takistades lümfotsüütide adhesiooni ICAM-1 kaudu endoteelirakkudele, aktiveeritud keratinotsüütidele ja APC-le, püsib see vastavalt lümfotsüütide eksotsütoosi ning aktiivseerumist.

Efalizumabi annustatakse esimesel ravinädalal 0,7 mg/kg ja edaspidi 1 mg/kg s.c 1 kord nädalas. Toime on ravimi ärajätmisel pöörduv, mistõttu võib arvata, et efekti säilitamiseks on vajalik püsiravi.

RTPPK III faasi uuringus saavutas 12 nädalaga efalizumabravi saanud patsientidest PASI-75 27% ja platseeborühmas 4%. Efalizumabravi parandas oluliselt ka patsientide elukvaliteedi näitajaid, kõige enam sümptomite ja vaevuste vähenemise osas (7). Teises III faasi uuringus (8) olid esimese 12 nädala tulemused sarnased eeltooduga. Patsiendid, kes esimese 12 nädalaga saavutasid PASI-75, randomiseeriti järgmiseks 12 nädalaks kahte rühma. Ühtedel jätkati ravi efalizumabiga 2 mg/kg nädalas, teistel platseeboga. 77% efalizumabiga ja 20% platseeboga jätkajatest säilitas PASI-75 24. nädala lõpuks (PASI-50 vastavalt 92% ja 40%). Efekt polnud siiski püsiv: 12 nädalat pärast aktiivse ravi katkestamist ägenes haigus 2/3-l patsiendist, keskmiselt kulus relapsini 2 kuud (8). Avatud jätku-uuringus selgus, et enamused, kes reageerisid ravile esimese 3 kuu jooksul, säilitas selle efekti ka 36kuulise järjepideva ravi jooksul (PASI-75 45% ja PASI-90 25%). Sealjuures PASI-90 saavutanute hulk suurenes esimese 18 kuu jooksul pidevalt (5). Samas tõdetakse, et korduskuurile reageerib ainult umbes 35% patsientidest, kes esialgu said hea efekti (9).

Tähelepanu väärrib asjaolu, et efalizumabi ärajätmisel on 5–14% tõenäosusega võimalik tagasilöögifenomen, sh pustulaarse ja erütrodermilise psoriaasi kujunemine (10). Seetõttu on efalizumabi ärajätmisel vajalik patsientide hoolikas jälgimine või isegi üleminek teisele süsteemsele ravile. Ka

PASI (*psoriasis area and severity index*) väljendab lööbe ägedust ja ulatust kehapiirkondade kaupa arsti poolt hinnatuna. PASI võib ulatuda 0...72 punktini ja üle 10punktise skoori korral peetakse haigust keskmise raskusega või raskelt väljendunuks. Ravitõhususe mõõtmisel on heaks tavaks hinnata patsientide hulka, kellel ravieelne PASI skoor alaneb vähemalt 75% võrra (PASI-75), kuid kasutatakse ka nt PASI-50 ja PASI-90. Haiguse relapsiks peetakse PASI skoori suurenemist üle 50% võrreldes seisuga enne ravi algust.

efalizumabravi foonil on teatatud nii artriitide kujunemisest kui ka haiguse relapsidest, sh psoriaatilise erüthrodermia juhtudest (5, 10, 11). Relapse kujuneb peamiselt patsientidel, kelle haigus allub halvemini ravile. Ehkki artriidi tekke seos ravimiga pole veel päris selge, on soovitatav vältida efalizumabi psoriaatilise artropaatia puhul.

Efalizumabiga seotud sagedasemateks kõrvaltoimeteks olid üldjuhul kerged gripilaadsed sümptomid. Tõsiseid kõrvaltoimeid kokku esines 2–3%-l patsientidest, sh aseptiline meningiit, infektsioonid, psoriaasi teiste vormide avaldumine või ägenemine, ravimi ülitundlikkusreaktsioonid. Ette võib tulla trombopeeniat, mille osas soovatakse testida esialgu 1 kord kuus ja edaspidi iga 3 kuu tagant. Efalizumab soodustab mõningast leukotsütoosi ja lümfotsütoosi, mida seletatakse ravimi toimega takistada lümfotsüütide migreerumist nahka. Efalizumabi on siin kirjeldatud psoriaasiravimitest kasutatud kõige pikemalt (kuni 3 aastat) ning kõrvaltoimete profiil on püsiravi ajal jäänud muutumatuks (5).

Etanertsept on fusioonproteiin, milles on inimese IgG1 Fc-regiooniga seotud TNF α II tüüpi retseptor. See seob nii lahustunud kui ka rakumembraanile kinnitunud TNF α ja TNF β , pärssides raku signaalsüsteemide aktiveerumise.

Etanertsepti annustatakse 25 mg s.c 2 korda nädalas kuni 24 nädalat. Toime kiirendamiseks võib esimese 12 nädala vältel manustada ka 50 mg kaks korda nädalas ning jätkata vajaduse korral 25 mg 2 korda nädalas.

Pöördelises III faasi RTPPK uuringus ilmnis, et 12 nädalaga saavutas PASI-75 34% patsientidest, kellele manustati etanertsepti 2 korda 25 mg nädalas, ja 49% patsientidest, kellele manustati 2 korda 50 mg nädalas (platseebogrups 4%). 24. uuringunädalaks ületas sama kriteeriumi vastavalt 44% ja 59% aktiivset ravi saanutist. Eri-nevused platseeboravist avaldusid PASI skooris ja elukvaliteedi mõõdikus juba 2 nädalat pärast ravi alustamist (12).

Kõrvaltoimete proportsioon oli kõigis rühmades sarnane. Sagedasemad kõrvaltoimed olid

süstekoha reaktsioonid ja peavalu. Suurenes ka tõenäosus tuumavastaste ja kaksikahelalise DNA-vastaste antikehade tekkeks. Etanertseptravi kasutajatel on harva kirjeldatud pantsütopeenia ja demüeliniseeriva haiguse juhte ning turuletuleku järel südamepuudulikkuse kujunemist või süvenemist (3).

50 mg annus 2 korral nädalas on suurem seni reumatoidartriidi ja psoriaatilise artropaatia puhul kasutatust. Selle suurema psoriaasivastase efektiivsuse ja samal tasemel kõrvaltoimete sageduse tõttu peetakse ravimi riskikasusuhet heaks (12, 13). Rahvusvahelised eksperdid pidasid üksmeelselt vajalikuks suuremat algdoosi kaaluda eelkõige raskema haiguse ja nn sensitiivsete kehapiirkondade (nägu, labakäed, liigespiirkonnad) haaratuse korral (13). Samad eksperdid pidasid õigustatuks ka 25 mg doosi kahekordistamist, kui esimese 12 nädala jooksul pole PASI paranenud vähemalt 50%. Etanertsepti peetakse ebatõhusaks, kui 50 mg 2 korral nädalas 12 nädala vältel ei saavutata PASI-50.

Pikemaajalisel (60 nädalat) avatud jätku-uuringus suurenes püsiraviga tasapisi hea raviefekti saavutavate hulk ning kõrvaltoimete profiil ja sagedus jäid samaks (13, 14). Ravi katkestamisel ei peeta tagasilöögifenomeni eriti tõenäoliseks (13). Etanertsepti eeliseks on ka tema soodne mõju psoriaatilisele artriidile. Etanertsepti on kasutatud üksikutele psoriaasiga patsientidel koos metotreksaadiga vähendamaks metotreksaadi annust. Käimas on uuring etanertsepti kasutamisest mõõduka kuni raske psoriaasiga üle 4aastastel lastel (13).

Infliksimab on kimäärne (osalt hiire, osalt inimvalk) monoklonaalne IgG1 antikeha, mis seondub tugevalt ja pöördumatult nii lahustunud kui ka membraanseotud TNF α -ga, neutraliseerides selle toimed.

Infliksimabi annustatakse 5 mg/kg i.v infusioonina, mida korratakse 2 ja 6 nädalat pärast esimest infusiooni ning edaspidi iga 8 nädala järel. Kui 14 nädalat kestnud ravi järel ravivastus puudub, pole edasine ravi infliksimabiga näidustatud.

Suurimas III faasi RTPPK uuringus mõõduka kuni raske psoriaasi ravist infliksimabiga manustati

ravimit 46. nädalani (15). Toime algus oli kiire, ilmnedes juba esimestel ravinädalatel. Esimese 10 nädalaga saavutas PASI-75 80% ja PASI-90 57% patsientidest (platseeborühmas vastavalt 3% ja 1%). Seejärel oli lisaks uuritavale ravimile lubatud kasutada ka nõrgatoimelist paikset glükokortikoidi näo ja kubemepiirkonna lööbele. Uuringu 24. nädalaks efekt püsis ning 50. nädala lõpuks mõnevõrra vähenes. Aeglasemalt avaldus infliksimabi soodne mõju psoriaatilisele küüntehkahjustusele, mida üldjuhul peetakse ravile raskesti alluvaks. Sarnasele tulemusele jõudis ka varasem lühiajalisem uuring (16). Infliksimabravi on tõestanud end ka patsientide elukvaliteedi parandamisel (17). Kindlasti tuleb infliksimabi plusspoolele kirjutada mõju psoriaatilisele liigesepõletikule. Samas on andmeid, et ravi katkestamisele järgneva relapsi korral ei pruugi ravimi taaskasutamine enam esialgset head efekti anda (18). Ehkki vastavad kontrollitud uuringud puuduvad, on kirjeldatud haigusjuhte, kus infliksimab on osutunud tõhusaks teistele ravimitele allumatu psoriaasi ja raske ebastabiilse või generaliseerunud pustulaarse vormi puhul (18).

66nädalase jälgimisaja jooksul leiti infliksimabi antikehi 27%-l patsientidest. Ehkki antikehade olemasolu ei määranud ravivastuse kujunemist, olid nii antikehad kui ka infliksimabi madalam tase seerumis enne järjekordset infusiooni seotud raviefekti halvema püsimisega aja jooksul (15). Võimalik, et tegu on seega farmakokineetiliste individuaalsustega ning osa patsiente vajab efekti säilitamiseks sagedasemat ravimi manustamist. Kasutades infliksimabi koos teise immuunsupresseeriva ravimiga (nt metotreksaat) on antikehade tekke oht väiksem.

Infliksimab on kõige kauem kasutusel olnud bioloogiline ravim, mistõttu tema kõrvaltoimete profiil on ka kõige paremini teada, valdavalt siiski mitte psoriaasihaigetel. Ülkirjeldatud psoriaasiuuringus oli infektsioonide ja infusioonireaktsioonide sagedus võrdlusrühmades sarnane. Tõsiseid kõrvalnähte esines infliksimabravi saanutel siiski sagedamini, sh raskeid infektsioone 1%-l ja ülitundlikkusreaktsioone

(müalgia, artralgia, palaviku või lööbena) samuti 1%-l patsientidest. Üksikjuhtudel kirjeldati luupuse-sarnase sündroomi ning nahavähi kujunemist. Ainsaks oluliseks laboratoorseks nihkeks on osutunud üldjuhul asümptoomne transaminaaside taseme tõus veres 2–6%-l patsientidest (15).

Adalimumab on TNF α vastane monoklonaalne inimese IgG1. Reumatoidartriidi ja psoriaatilise artriidi korral annustatakse ravimit 40 mg s.c iga kahe nädala tagant. Praegu pole psoriaas ravimi näidustuste seas.

II faasi TPPK uuringus sai 24 nädala vältel adalimumabi ligi 100 mõõduka kuni raske psoriaasiga täiskasvanud patsienti. Aktiivse ravi rühmi oli kaks: ühes manustati 80 mg ravi alguses ning seejärel alates järgmisest nädalast 40 mg üle nädala; teises rühmas manustati 80 mg kahel esimesel nädalal ja jätkati 40 mg kord nädalas. Adalimumabriga saavutas vastavalt 53% ja 80% patsientidest PASI-75 (platseeborühmas 4%), osutudes seega tõhusaks ja kiireks, eriti suuremas annuses. Aktiivse ravi 24. nädalaks oli PASI-75 saavutanud vastavalt 67% ja 77% patsientidest. Avatud jätku-uuringus püsis efekt samas proportsioonis ka 60nädalase ravi lõpul (5).

Sagedamateks kõrvaltoimeteks olid peavalu, süstekoha valulikkus, triglüteriidide tõus, düspepsia, väsimus, ülemiste hingamisteede infektsioonid. Tõsiseid kõrvalnähte esines esimese 24 nädala jooksul adalimumabi rühmades vastavalt 7%-l ja 10%-l patsientidest, kuid ühtegi neist ei peetud adalimumabist tingituks (5). Psoriaasi adalimumabravi III faasi uuringud on käimas, mistõttu on selle ravimi kohta kogutud kõige vähem andmeid.

Probleemid

Ehkki bioloogilised ravimid on spetsiifilisemad kui seni kasutatud süsteemsed immuunsupressandid, sekkuvad need siiski fundamentaalselt olulistesse immuunprotsessidesse.

TNF α peetakse tähtsaimaks mediaatoriks granulomatoosete reaktsioonide alalhoidmises ning TNF α inhibiitorite kasutamise on seostatud tuberkuloosi infektsiooni ja reaktiivsiooni, sh fataal-

seid juhtumeid. Teiseks oluliseks ohuks on ravimite võimalik kantserogeensus, eriti lümfoomide riski suurenemine. Paraku on võimatu tegeliku riski suurust hinnata, sest andmeid pikaajalisest kasutamisest veel pole. Nahavähki haigestumine võib olla seotud ka varasema PUVA raviga.

Kõik bioloogilised ravimid on parenteraalselt manustatavad, mis eeldab nii personali kui ka patsientide valmisolekut protseduuriks ja ka manustamisviisiga seonduvateks ning ülitundlikkusreaktsioonideks.

Hematoloogilistest reaktsioonidest on kirjeldatud trombopeeniat, leukopeeniat ja aplastilist aneemiat ning efalizumabravi puhul ka leukotsütoosi ja lümfotsütoosi. Sellegipoolest on vajadus biokeemiliste ja hematoloogiliste näitajate monitooringu järele harvem kui traditsiooniliste ravimite puhul, v.a trombotsüüdid efalizumabi saavatel patsientidel (18).

Teadmata on elusvaktsiinide tõhusus ja ohutus nende immuunsupresseeriva loomusega ravimite foonil. Ravimeid pole uuritud rasedatel ega rinnaga toitvatel emadel. Teoreetiliselt esineb koostoimeid teiste ravimitega bioloogilistel vähem kui traditsioonilistel ravimitel, aga andmeid selle kohta napib.

Peale tõsiste kõrvaltoimete võimalikkuse peab arvestama ka asjaoluga, et kliinilistest uuringutest on enamasti välja jäetud laboratoorsete nihetega patsiendid, ebastabiilse või mittenaastulise psoriaasiga patsiendid ning viimase 5 aasta jooksul pahaloomulisi kasvajaid põdenud inimesed (13).

Panatsea või mitte

Kui infliksimab välja arvata, allub ainult väiksem osa, laias laastus 1/3 patsientidest ravile kiiresti ja hästi, teistel on efekt aeglasem ja mõõdukam ning mõnede puhul ei allu haigus üldse ravile.

Bioloogilisi ravimeid pole psoriaasi kliinilistes uuringutes võrreldud omavahel ega teiste süsteemsete ravimitega. Hetkel olemasolevate andmete põhjal ei saa väita, et üks bioloogiline ravim on teistest selgelt üle (18).

Infliksimabi võib tõhususelt võrrelda tsüklosporiiniga ja pidada tugevamaks kui teised bioloogilised või traditsioonilised ravimid. Efalizumab ja alefatsept on kliinilistes uuringutes sarnase efektiivsusega, samas oluliselt vähem tõhusad kui seni kasutusel olnud PUVA, metotreksaat, tsüklosporiin ning UVB (9). Remissiooni pikkus on efalizumabi korral võrreldav metotreksaadi ja tsüklosporiini kasutamisega ning oluliselt lühem kui PUVA ning uuemate UVB-režiimide puhul (9). Seni publitseeritud lühiaegsetes uuringutes on hinnatud valdavalt haiguse remissiooni induktsiooni ning säilitusravi kohta on andmed fragmentaarsed.

Praegu puuduvad usaldusväärsed andmed bioloogiliste ravimite kombineerimise kohta teiste psoriaasiravimitega. Seni on kombinatsioonravi olnud psoriaasi puhul tavaline ravimite toksilisuse vähendamiseks ja samal ajal kliinilise efekti suurendamiseks.

Arusaamine sellest, et tegemist pole imeravimitega, teeb pikaajalise ohutuse veelgi olulisemaks näitajaks nende ravimite koha leidmisel psoriaasi ravis. Väheoluline pole ka tõsiasi, et mõõduka efektiivsuse ja kõrge hinna tõttu on bioloogiliste ravimite kulutõhusus väiksem kui olemasolevatel psoriaasi süsteemsetel ravimitel (vt tabel 1).

Väljajuhatus

Psoriaasi bioloogiliste ravimite näol on tegemist väga oodatud lisaga olemasolevatele ravimeetodeile. Vara on veel öelda, kas bioloogilised ravimid toovad haiguse raviparadigmas olulise

Tabel 1. Bioloogiliste ravimite eelised ja puudused kokkuvõtlikult

Eelised	Puudused
Suurem spetsiifilisus	Parenteraalne manustamine
Teoreetiliselt ohutu	Pikaajaline ohutus teadmata
Teiste ravimitega koostoimeid teoreetiliselt vähem	Pikaajaline efekti säilimine teadmata
Suur tõhusus (mõnel)	Kallis
Pikaajaline efekt (mõnel)	

Tabel 2. Milline ravim valida? Lühendatult Briti Dermatoloogide Assotsiatsiooni ravijuhistest (18)

- Valik efalizumabi, etanertsepti ja infliksimabi vahel sõltub psoriaasi kliinilisest vormist, kaasuvatest haigustest, patsiendi eelistustest, arsti eelistustest ja kohalikest võimalustest.
- Etanertsepti tuleks esmavaliku ravimina kaaluda tõsise, senisele ravile halvasti allunud psoriaatilise artriidi kaasumisel.
- Kui stabiilse psoriaasiga patsienti on otsustatud ravida TNF α -vastase antikehaga, tuleks valida etanertsept, kui pole selget põhjust vastupidiseks.
- Kiire toime saabumise ja hea ravivastuse tõttu on infliksimab kasulik juhtudel, mis vajavad haiguse kiiret kontrolli alla saamist, nt ebastabiilse erütrodermilise või pustulaarse psoriaasi puhul.
- Patsientidel, kellel on kõrgenenud latentse tuberkuloosi risk (ja kes seetõttu vajavad tuberkuloosi profülaktilist ravi) või kellel on demüeliniseeriva haiguse tunnuseid, tuleks esimesena kaaluda efalizumabi.

muutuse, kus pärast ägedate sümptomite kontrolli alla saamise pikenevad remissioonid ja paraneb patsientide elukvaliteet. Arvestades mõõdukat efektiivsust, kõrget hinda ja pikaajaliste riskide ebaselgust võrreldes olemasolevate ravimitega, peaksid bioloogilised ravimid jääma mõõduka kuni raske psoriaasiga patsientidele, kellel mingil põhjusel ei saa kasutada nüüdisaegset valgusravi, metotreksaati, tsüklosporiini või atsitreiini või kelle haigus ei allu nendele meetoditele (vt tabel 2). Briti ravijuhiste järgi võib eelnevale lisaks kaa-

luda bioloogilist ravi sageli haiglaravi vajava, ebastabiilse ja eluohtliku (erütrodermiline või pustulaarne) psoriaasi puhul. Samuti nahahaigusele kaasuva psoriaatilise liigesekahjustuse korral, mis vajab TNF α -vastast ravi (18). Ka Eestis peaks kokku leppima tingimused, mille puhul psoriaasi põdevatele patsientidele oleks bioloogilised ravimid kompenseeritud.

Huvide konflikti lausung. Autoril puuduvad finants-sidemed bioloogiliste ravimite tootjate ja turustajatega.

Kirjandus

1. Nickoloff BJ, Nestle FO. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. *J Clin Invest* 2004;113(12):1664–75.
2. Krueger G, Koo J, Lebwohl M, et al. The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation Patient-Membership Survey. *Arch Dermatol* 2001;137(3):280–4.
3. Kormeili T, Lowe NJ, Yamauchi PS. Psoriasis: immunopathogenesis and evolving immunomodulators and systemic therapies; U.S. experiences. *Br J Dermatol* 2004;151(1):3–15.
4. Lebwohl M, Christophers E, Langley R, et al. An international, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial of intramuscular alefacept in patients with chronic plaque psoriasis. *Arch Dermatol* 2003;139(6):719–27.
5. Van de Kerkhof PCM. Consistent control of psoriasis by continuous long-term therapy: the promise of biological treatments. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20(6):639–50.
6. Mease PJ, Gladman DD, Keystone EC. Alefacept in combination with methotrexate for the treatment of psoriatic arthritis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2006;54(5):1638–45.
7. Gordon KB, Papp KA, Hamilton TK, et al. Efalizumab for patients with moderate to severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290(23):3073–80.
8. Lebwohl M, Tying SK, Hamilton TK, et al. A novel targeted T-cell modulator, efalizumab, for plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2003;349(21):2004–13.
9. Stern RS. A promising step forward in psoriasis therapy. *JAMA* 2003;290(23):3133–5.
10. Carey W, Glazer S, Gottlieb AB, et al. Relapse, rebound, and psoriasis adverse events: an advisory group report. *J Am Acad Dermatol* 2006;54(4, Suppl 1):S171–81.
11. Dubertret L, Sterry W, Bos JD, et al. Clinical experience acquired with the efalizumab (RaptivaR) (CLEAR) trial in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from a phase III international randomized, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 2006;155(1):170–81.
12. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med* 2003;349(21):2014–22.
13. Boehncke WH, Brasie RA, Barker J, et al. Recommendations for the use of etanercept in psoriasis: a European dermatology expert group consensus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20(8):988–98.
14. Krueger GG, Elewski B, Papp K, et al. Patients with psoriasis respond to continuous open-label etanercept treatment after initial incomplete response in a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2006;54(3, Suppl 2):S112–9.
15. Reich K, Nestle FO, Papp K, et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet* 366(9494):1367–74.

16. Gottlieb AB, Evans R, Li S, et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2004;51(4):534–42.
17. Feldman SR, Gordon KB, Bala M, et al. Infliximab treatment results in significant improvement in the quality of life of patients with severe psoriasis: a double-blind placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 2005;152(5):954–60.
18. Smith CH, Anstey AV, Barker JNWN, et al. British Association of Dermatologists guidelines for use of biological interventions in psoriasis 2005. *Br J Dermatol* 2005;153(3):486–97.

Summary

Will biologicals change the paradigm of psoriasis treatment?

Currently there is no curative treatment for psoriasis. Traditional therapies aim first of all to suppress the symptoms. New systemic biological agents – recombinant proteins designed to block specific steps of immune activation – have been shown to be effective in psoriasis. By now five biologicals have entered at least phase III clinical trials for psoriasis:

alefacept, efalizumab, etanercept, infliximab and adalimumab. Their selectivity, clinical efficiency and relative safety offer an alternative for treating moderate to severe psoriasis. This review reports the current knowledge of biologicals for psoriasis in clinical use.

annika.volke@ut.ee