

Dermatoloogia 21. sajandil*

Helgi Silm – Tartu Ülikooli nahahaiguste kliinik

Märksõnadeks, mis iseloomustavad kliinilist dermatoloogiat 21. sajandil, on bioloogilise ravi võimalikkus ja suund individualiseeritud meditsiinile. Esimesed bioloogilised ravimid dermatoloogias registreeriti Euroopa Liidus ja Eestis 2004. aastal, nende kasutamise näidustuseks oli krooniline põletikuline nahahaigus – psoriaas. Psoriaasi nüüdisaegne käsitlus peegeldab väga illustriativselt kliinilise dermatoloogia arengut. Bioloogiliste ravimite kasutuselevõtt on muutnud nahahaiguste ravi teaduspõhiseks. Otsitakse aktiivselt haiguspetsiifilisi markereid nii veres kui ka nahas. Liikudes individualiseeritud meditsiini suunas, on aktiivselt hakatud uurima patsientide geneetilist profiili ravimimõjude ennustamiseks.

Kui 20. sajandi 60. aastatel oli kliinilises dermatoloogias pöördepunktiks paiksete steroidide kasutuselevõtt, siis märksõnadeks, mis iseloomustavad kliinilist dermatoloogiat 21. sajandil, on bioloogilise ravi võimalikkus ja suund individualiseeritud meditsiinile. Esimeste bioloogiliste ravimite kasutamine dermatoloogias algas Euroopa Liidus ja Eestis 2004. aastal – näidustuseks krooniline põletikuline nahahaigus – psoriaas. Käesolevas artiklis on esitatud kliinilise dermatoloogia arengusuunad nimetatud nahahaiguse näitel.

Psoriaas on krooniline mitteinfektsioosne põletikuline dermatoos, mille esinemissagedus on suurim Põhja-Euroopas ja Põhja-Ameerikas, kus haigust põeb 2–3% rahvastikust. Eestis põeb psoriaasi ligikaudu 42 000 inimest, kusjuures 30%-l haigetest on mõõdukas või raske haigusvorm. Psoriaasi mõõduka ja raske vormi korral on haigetel lööbest haaratud üle 10% kehapinnast.

Psoriaas on haigus, mis võib kliiniliselt olla väljendunud väga erinevalt. Kõige levinum haigusvorm on naastuline psoriaas, 3%-l haigetest esineb mädavilliline haigusvorm. Täpse diagnoosi seisukohalt võib nimetatud psoriaasitüüpe jagada alatüüpideks nahalööbe morfoloogia, kuju ja lokaliseerimise alusel ning sõltuvalt haiguse kulust ja patsiendi vanusest haigestumisel. 10–30%-l psoriaasi põdevatel haigetel esineb kaasuvana küünthe düstroofia ja 5–42%-l haigetel psoriaatiline liigesepõletik. Lisaks kaasneb psoriaasiga sageli metaboolne sündroom: rasvumine, düslipideemia, diabeet ja hüpertensioon (1). Psoriaasahaigetel on suurenenud risk haigestuda müokardiinfarkti ning pahaloomulis-

tesse kasvajatesse (2, 3). Kuna psoriaas on krooniline, ägenemistega ja remissioonidega kulgev haigus, siis on haigusel oluline negatiivne mõju haige emotsionaalsele, psühhosotsiaalsele ja füüsilisele seisundile ning 32% psoriaasahaigetest põeb depressiooni (4, 5). Haiguse prognoos on ettearvamatu, sõltudes haigestumise kestusest ja haige vanusest, kaasuvatest haigustest, haiguse kliinilisest vormist ja rakendatavatest ravistrateegiast. Psoriaasi avaldumisel lapseas on iseloomulik haiguse ägedam kulg ja sagedasemad retsidiivid. Tänu asjaolule, et kaasuvad haigused avalduvad psoriaasahaigetel väga varases eas, mõjutab psoriaas tugevalt patsientide eluiga. Uuringutega on tõestatud, et haigetel, kelle psoriaas on avaldunud enne 25. eluaastat, on eluiga 20 aastat lühem kui tavarahvastikus (6). Seega ei tuvastata 21. sajandi kliinilises dermatoloogias ainult nahalööbeid, vaid püütakse seletada krooniliste põletikuliste ja autoimmuunsete nahahaiguste süsteemset tausta.

Psoriaas on üks kõige enam levinud autoimmuunhaigusi. Psoriaasi autoimmuunset päritolu kinnitab seoste olemasolu mitme autoimmuunhaiguse soodustava lookuse ja psoriaasi avaldumise vahel (7), psoriaasi koosinemine teiste autoimmuunhaigustega (sealhulgas autoimmuunsete nahahaigustega, näiteks vitiliigoga) (8), autoimmuunhaiguste patogeneesis osalevate põletikuliste tsütokiinide üleekspressioon psoriaasahaigete nahas ja perifeerses veres ning CD4/CD8-rakkude düsbalans Th1/Th17-rakkude domineerimisega naha rakulises infiltraadis (9, 10). Kahjuks ei ole igapäevases praktikas võimalik psoriaasi diagnoosimi-



Prof. emer. Helgi Silm

Korrespondeeriv autor:
Helgi Silm
helgi.silm@kliinikum.ee

Võtmesõnad:
dermatoloogia 21. sajandil,
psoriaas, bioloogiline
ravi, individualiseeritud
meditsiin

* Artikli põhiseisukohad
esitatakse 13. oktoobril
2011 arstiteaduskonna
aastapäeva akadeemilisel
loengul.

seks määrata spetsiifilisi markereid nahas ja perifeerses veres ning seetõttu põhineb psoriaasi diagnoos haiguse kliinilisel pildil ja naha histoloogilisel uuringul. Spetsiifiliste diagnostiliste markerite määramise võimaluse puudumine on probleemiks ka teiste krooniliste põletikuliste ja autoimmuunsete nahahaiguste diagnoosimisel. Rutiinselt püstitatakse nahahaiguste diagnoos haiguse kliinilisel pildil ja histoloogilise leiu alusel. Spetsiifiliste markerite määramine oleks oluline ka põletikuliste ja autoimmuunsete nahahaiguste aktiivsuse hindamiseks. Uuringutega on näidatud, et psoriaasi raskusaste on positiivses korrelatsioonis põletikuliste tsütokiinide ekspressioonitasemega perifeerses veres (11). Praegu on meil võimalik psoriaasi raskusastme määramiseks kasutada vaid nahalööbe ulatust ja lööbeelementide aktiivsust arvestavaid visuaalseid skoori, mis on aga subjektiivsed. Samas ei ole meil võimalik perifeersest verest määrata ühtegi markerit haiguse raskusastme hindamiseks.

Sarnaselt teiste krooniliste nahahaigustega on psoriaas haigus, millest patsient ei tervistu. Arsti eesmärkideks psoriaasahaige ravistrateegia koostamisel on haiguse lööbevabade perioodide saavutamine ja säilitamine ning haige elukvaliteedi parandamine. Psoriaasi varajane diagnoos ja adekvaatne ravi on olulised psoriaasiga kaasneva psoriaatilise liigesekahjustuse kujunemise vältimiseks. Kui 20. sajandil põhines psoriaasi ravi valdavalt vaid paiksete antipsoriaatiliste preparaatide ja valgusravimeetodite kombineerimisel, siis tänapäeval kehtib psoriaasi ravis nn astmeline algoritm. Haigete ravi alustatakse paiksete vahenditega, ebapiisava raviefekti korral kombineeritakse ravi fototeraapiaga või kasutatakse konventsionaalseid süsteemseid antipsoriaatilisi ravimeid, mis on aga hepatoma- ja nefrotoksilised. Ravivastuse puududes konventsionaalsele süsteemsele ravile on näidustuseks bioloogilised ravimid. Psoriaasi ravis kasutatavad bioloogilised ravimid jaotatakse tuumorinekroosifaktor alfa (TNF- α) signaalhela blokaatoriteks (*infliximab*, etanertsept, *adalimumab*), T-rakkude modulaatoriteks (alefasept) ja interleukiin-12/23 (IL-12/23) blokaatoriteks (*ustekinumab*). Psoriaasi ravis kasutatavad bioloogilised ravimid blokeerivad põletikuliste tsütokiinide ekspressiooni või pärsivad T-rakkude aktiivsust, niisiis mõjutatakse bioloogiliste ravimitega väga täpselt haiguse tekkemehhanismi lülisid.

Bioloogiline ravi toob enamikule psoriaasahaigetele märkimisväärse haigusnähtude taandumise ja mõjutab positiivselt elukvaliteedi näitajaid. Bioloogiliste ravimite toime algus on kiire, ilmnedes juba esimese ja teise ravinädala jooksul, kusjuures 10. kuni 24. ravinädalaks saavutab psoriaasi ulatuse ja ägeduse skoori 75% paranemise (PASI-75) kuni 80% haigetest (12). Näiteks saavutab *infliximab*-raviga esimese 10 ravinädalaga PASI-75 80,4% patsientidest (platseeborühmas 3,9% haigetest) (13), samuti esineb positiivne efekt psoriaatilisele küünekahjustusele (13) ja paranevad nii dermatoloogiaspetsiifiliste kui ka üldiste elukvaliteediindeksite skoorid (14). Lisaks mõjutab bioloogiline ravi psoriaasiga kaasuvate haiguste kulgu: ravi TNF- α antagonistidega parandab psoriaasahaigetel glükoosi metabolismi, kuid põhjustab samas kehakaalu tõusu (15).

Kuigi rohkem kui pooltel patsientidel on ravi bioloogiliste preparaatidega väga tõhus, nähakse siiski teatud osal haigetel kas väga tagasihoidlikku raviefekti või raviefektiivsuse vähenemist ravimite pikaajalisel kasutamisel. Näiteks kahaneb 20%-l *infliximab*-ravi saavatel haigetel raviefekt 50. ravinädalaks (16). Lisaks suurendavad bioloogilised ravimid infektsioonide ja pahaloomuliste kasvujate (eelkõige just nahakasvajate) tekkeriski. Samas on pikaajalist anti-TNF- α -ravi saanud reumatoidartriidi ja põletikulise soolehaigusega patsientidel kirjeldatud omakorda labakäte- ja -jalgade mädavillilise psoriaasi ja naastulise psoriaasi teket. Paradoksaalset reaktsiooni TNF- α blokaadile seletatakse teatud geneetiliste polümorfismide esinemisega nendel haigetel (17). Nii bioloogiliste ravimite raviefektiivsuse vähenemine kui ka kõrvaltoimete teke on põhjus, miks on vajalik bioloogiliste ravimite vahetamine või kombineerimine konventsionaalsete ravimeetoditega. Samas kui igapäevapraktikas oleks võimalik määrata erinevaid psoriaasi tekkemehhanismis osalevaid põletikulisi tsütokiine, aitaks see patsiente selekteerida ja prognoosida ravivastust erinevatele bioloogilistele ravimitele.

Lisaks põletikuliste tsütokiinide ekspressioonitasemete määramisele on oluline tuvastada geneetilised polümorfismid, mis mõjutavad tsütokiinide ekspressiooni. TNF- α antagonistide märklauaks on kas TNF- α või tema retseptor. Teadusuuringutes on näidatud, et TNF- α ekspressioonitase on tõusnud psoriaasahaigetel nii veres kui ka

haiguskindes (18). TNF- α kodeeriva geeni – TNFA – promootorala geneetilised polümorfismid positsioonides –238 G/A ja –308 G/A on seotud psoriaasi avaldumisega (19), kusjuures analoogset tulemust nägime, uurides nimeetatud polümorfisme ka Eesti populatsioonis (20). TNFA-238A alleel on seotud psoriaasi varajase haigestumise, haiguse ägedama kulu ja psoriaatilise liigeskahjustusega, samas kui TNFA-308A alleeli esinemissagedus raske haigusvormiga ja psoriaatilise artriidiga patsientidel oli vähenenud (19, 20, 21). Lisaks on tõestatud, et A-alleel positsioonis –238 on seotud kõrgema TNF- α ekspressiooni baastasemega (21). Kui meil kliinilises praktikas oleks võimalus määrata psoriaasihaigetel TNFA –238 ja –308 alleelseid variante, oleks meil vähemalt mõnedki markerid, mille kaudu prognoosida psoriaasi kulgu. Tuginedes tõendusmateriale andmetele, võime samuti eeldada, et kuna A-alleeli kandjal positsioonis –238 on TNF- α ekspressioonitase kõrgem, siis vastus anti-TNF- α -ravile saab olema nimetatud haigetel tõenäoliselt tagasihoidlikum.

Dermatoloogias on bioloogiliste ravimite kasutuselevõtt muutnud nahahaiguste ravi teaduspõhiseks. Kuigi praeguse ajani põhineb nahahaiguste diagnoos enamjaolt nahalööbe kliinilisel hindamisel, otsitakse aktiivselt haiguspetsiifilisi markereid nii veres kui ka nahas, et paremini nahahaigusi objektiviseerida. Liikudes individualiseeritud meditsiini suunas, on väga oluline selgitada välja patsientide geneetiline profiil ravimite mõjude ennustamiseks.

TÄNUVAALDUS

Täna TÜ nahahaiguste kliiniku kaastöötajaid heade nõuannete eest.

SUMMARY

Dermatology in the 21st century

Helgi Silm – Department of Dermatology, University of Tartu, Estonia

Keywords in clinical dermatology in the 21st century are the possibility of biological treatment and direction towards personalized medicine. Use of biological sciences for treatment of the chronic inflammatory skin disease psoriasis illustrates very well

the development of clinical dermatology. Introduction of biological agents has changed the diagnostic and treatment principles of skin diseases. Moving in the direction of personalized medicine means starting to actively explore the patients' genetic profiles to predict the effects of drugs.

KIRJANDUS / REFERENCES

- Gisondi P, Ferrazzi A, Girolomoni G. Metabolic comorbidities and psoriasis. *Acta Dermatovenerol Croat* 2010;18:297–304.
- Chen YJ, Wu CY, Chen TJ, Shen JL, Chu SY, Wang CB, et al. The risk of cancer in patients with psoriasis: a population-based cohort study in Taiwan. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65:84–91.
- Sandhu K, Kaur I, Kumar B. Psoriasis and vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:149–50.
- Finlay AY, Coles EC. The effect of severe psoriasis on the quality of life of 369 patients. *Br J Dermatol* 1995;132:236–44.
- Schmitt JM, Ford DE. Role of depression in quality of life for patients with psoriasis. *Dermatology* 2007;215:17–27.
- Gulliver WP, Macdonald D, Gladney N, Alaghebandan R, Rahman P, Adam Baker K. Long-term prognosis and comorbidities associated with psoriasis in the Newfoundland and Labrador founder population. *J Cutan Med Surg* 2011;15:37–47.
- Lin HW, Wang KH, Lin HC. Increased risk of acute myocardial infarction in patients with psoriasis: a 5-year population-based study in Taiwan. *J Am Acad Dermatol* 2011;64:495–501.
- Wandstrat A, Wakeland E. The genetics of complex autoimmune diseases: non-MHC susceptibility genes. *Nat Immunol* 2001;2:802–9.
- Monteleone G, Pallone F, MacDonald TT, Chimenti S, Costanzo A. Psoriasis: from pathogenesis to novel therapeutic approaches. *Clin Sci (Lond)* 2011;120:1–11.
- Tokura Y, Mori T, Hino R. Psoriasis and other Th17-mediated skin diseases. *J UOEH* 2010;32:317–28.
- Arican O, Aral M, Sasmaz S, Ciragil P. Serum levels of TNF-alpha, IFN-gamma, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity. *Mediators Inflamm* 2005;5:273–9.
- Mossner R, Reich K. Management of severe psoriasis with TNF antagonists adalimumab, etanercept and infliximab. *Curr Probl Dermatol* 2009;38:107–36.
- Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne JP, Evans R, Guzzo C, Li S, Dooley LT, Griffiths CE; EXPRESS study investigators. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet*. 2005;366:1367–74.
- Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne JP, Wu Y, Bala M, et al. Improvement in quality of life with infliximab induction and maintenance therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2006;154:1161–8.
- Channul J, Wu JJ, Dann FJ. Effects of tumor necrosis factor-alpha blockade on metabolic syndrome components in psoriasis and psoriatic arthritis and additional lessons learned from rheumatoid arthritis. *Dermatol Ther* 2009;22:61–73.
- Reich K, Ortonne JP, Kerkmann U, Wang Y, Saurat JH, Papp K, Langley R, Griffiths CE. Skin and nail responses after 1 year of infliximab therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis: a retrospective analysis of the EXPRESS Trial. *Dermatology* 2010;221:172–8.
- Collamer AN, Battafarano DF. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: clinical features and possible immunopathogenesis. *Semin Arthritis Rheum* 2010;40:233–40.
- Schottelius AJ, Moldawer LL, Dinarello CA, Asadullah K, Sterry W, Edwards CK. Biology of tumor necrosis factor-alpha-implications for psoriasis. *Exp Dermatol* 2004;13:193–222.
- Reich K, Westphal G, Schulz T, Müller M, Zipprich S, Fuchs T, et al. Combined analysis of polymorphisms of the tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 promoter regions and polymorphic xenobiotic metabolizing enzymes in psoriasis. *J Invest Dermatol* 1999;113:214–20.
- Mössner R, Kingo K, Kleensang A, Krüger U, König IR, Silm H, et al. Association of TNF-238 and -308 promoter polymorphisms with psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis but not with pustulosis palmoplantaris. *J Invest Dermatol* 2005;124:282–4.
- Reich K, Mössner R, König IR, Westphal G, Ziegler A, Neumann C. Promoter polymorphisms of the genes encoding tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta are associated with different subtypes of psoriasis characterized by early and late disease onset. *J Invest Dermatol* 2002;118:155–63.