

Nahahaigused

UUS VÕIMALUS PSORIAASI BIOLOOGILISES RAVIS – CLEAR-UURINGU 16. RAVINÄDALA TULEMUSED

Psoriaas on krooniline põletikuline nahahaigus, millest patsient ei tervistu, samas on ravi eesmärk haiguse lööbevabade perioodide saavutamine ja säilitamine, psoriaasiga kaasuvate haiguste (rasvumine, düslipideemia, diabeet, kõrgvererõhktõbi, podagra ning Crohni tõbi) varajane diagnoosimine ja ravi ning patsiendi elukvaliteedi parandamine.

Kuigi psoriaasi patogeneesis on veel palju ebaselget, peetakse haiguse tekkemehhanismi aluseks ebakohast kaasasündinud ja omandatud immuunsüsteemi aktiveerumist (1). Haiguskolle nahale tekib pärast T-rakkude aktivatsiooni (auto) antigeenide või superantigeenide poolt ning põletikuliste protsesside ja sarvkihi rakkude kontrollimatu paljunemise tagajärjel. Haiguskolle püsib, kuna kujuneb vigane tsükkel, mille käigus haiguse tekkes osalevaid rakke pidevalt aktiveeritakse. Psoriaasi avaldumisel mängivad juhtivat rolli Th1- ja Th17-rakud ning neist vabanevad põletikulised tsütokiinid tuumorinekroosifaktor (TNF) α , interleukiin- (IL) 23, IL-17 ja interferoon (IFN) γ .

Tänu asjaolule, et viimastel aastakümnetel on teadmised psoriaasi tekkemehhanismide kohta märkimisväärselt paranenud, on saanud võimalikuks eelnevalt nimetatud ravieesmärkide täitmine. Psoriaasi nüüdisaegne ravi põhineb astmelisel algoritmil. Kerge või mõõduka haigusvormi korral alustatakse ravi paiksete vahenditega. Psoriaasi paikses ravis kasutatakse keratolüütilisi salve (urea, salitsüülhape), D₃-vitamiini analooge (kaltsipotriool), paikseid kortikosteroide ja paikseid kaltsineuriini inhibiitoreid. Ebapiisava ravitoime korral kombineeritakse ravi fototeraapia

või fotokemoteraapiaga. Juhul kui ravivastus on ebapiisav, alustatakse ravi traditsiooniliste süsteemsete ravimitega (atsitretiin, metotreksaat, tsüklosporiin). Esmavalikuna rakendatakse süsteemset ravi raske haigusvormi (psoriaasi ulatuse ja ägeduse skoor (PASI) 20 ja üle selle), ebastabiilsete haigusvormide (psoriaatiline erüthrodermia, mädivillilised haigusvormid) ja liigeste kahjustuse korral. Kui traditsioonilise süsteemse raviga on toime ebapiisav, esineb vastunäidustus või talumatus traditsioonilise süsteemse ravi suhtes, siis on näidustatud bioloogiline ravi. Praegu on Eestis kättesaadavad psoriaasi bioloogilised ravimid nagu TNF- α või tema retseptori inhibiitorid (infliksimab, adalimumab ja etanertsept), IL-12 ja IL-23 blokaator (ustekinumab) ja IL-17A antagonist (sekukinumab).

Et hinnata psoriaasi ravi tõhusust, määratakse haigetel PASI-75 (PASI skoori paranemine 75% võrreldes PASI skooriga ravi algul), mida tavapraktikas kasutatakse vaid süsteemset ravi (eelkõige bioloogilise ravi) saavate patsientide puhul. Kui võrrelda traditsiooniliste süsteemsete ravimite ja bioloogiliste ravimite tõhusust, siis sõltuvalt bioloogilisest ravimist saavutab bioloogilise raviga PASI-75 10.–16. ravinädalaks 50–80% haigetest, samas kui traditsiooniliste süsteemsete ravimitega (atsitretiin ja metotreksaat) saavutab PASI-75 vaid 25–50% haigetest (2). Palju on diskuteeritud, kas PASI-75 on piisav ravi tõhususe hindamise marker. Uusim seisukoht on, et tõhususe näitajaks ei peaks olema mitte PASI-75, vaid PASI-90 (PASI skoori paranemine 90% võrreldes PASI skooriga ravi alustamisel) (3). Kui vaadata erinevate bioloogiliste ravimite

tõhusust, siis PASI-90 saavutab vaid 20% etanertseptravi (4) ja 40–50% infliksimab-, adalimumab- ja ustekinumabravi saavatest patsientidest (5–10). Seega on vaja uusi bioloogilisi ravimeid, millega PASI-90 saavutaks suurem osa patsiente.

Sekukinumab on uusim registreeritud psoriaasi bioloogiline ravim (inimese monokloonne IgG1k antikeha), mis toimib selektiivselt IL-17A-sse. Nagu juba märgitud, on IL-17A psoriaasi tekkemehhanismis üks olulisemaid tsütokiine, mis otseselt stimuleerib keratinotsüütide tootma teisi põletikulisi tsütokiine. IL-12 ja IL-23 antagonistid (ustekinumabi) toime keratinotsüütidesse on kaudsem ja sõltub IL-17 indutseerimisest. TNFi inhibiitorite kliiniline tõhusus on samuti seotud IL-23 ja IL-17 teljega. Seega võiksid IL-17A antagonistid olla väga tõhusad psoriaasiravimid ning seda kinnitavad nüüdseks ka kliiniliste ravimiuuringute tulemused. 52nädalastes III faasi kliinilises ravimiuuringus sekukinumabiga näidati, et 16. ravinädalaks saavutab PASI-90 70–72% sekukinumabravi saavatest patsientidest, kusjuures 52. ravinädalal enamikul patsientidest raviefekt püsis (11–13). Samas on vajalikud otsesed võrdlusuuringud, et tõestada ühe bioloogilise ravimolekuli suuremat tõhusust võrreldes teisega.

Allpool on käsitletud CLEAR (*Comparison to assess Long-term Efficacy, sAfety and toleRability of secukinumab vs. ustekinumab*) uuringu 16. nädala ravitulemused (14). CLEAR-uuringu eesmärk oli hinnata sekukinumabi ja ustekinumabi tõhusust, et saavutada PASI-90. Uuritavateks olid kroonilise naastulise psoriaasiga patsiendid, kes olid varem saanud paikset ravi, fototeraapiat ja/või süsteemset ravi ilma piisava raviefektita. Uuringusse juhuslikustati 676 patsienti, efektiivsuse analüüs tehti 675 patsiendil, ohutuse analüüsi kaasati

671 patsienti. Objektiivselt määrati uuritavatel PASI skoor. Uuritavad täitsid valu, sügeluse ja ketenduse hindamiskaala küsimustiku. 16. ravinädala lõpuks saavutas 79% uuritavatest sekukinumabravi rühmas ja 57,6% uuritavatest ustekinumabravi rühmas PASI-90 ($p < 0,0001$). PASI-100 saavutasid 16 ravinädala jooksul sekukinumabirühmas 44,3% ja ustekinumabirühmas 28,4% uuritavatest ($p < 0,0001$). Sekukinumabi efektiivsus oli statistiliselt oluliselt suurem, arvestades PASI-75 ravivastuste saavutamist ($p < 0,0001$). Sekukinumab oli efektiivsem ustekinumabist ravi 4. nädalaks, mil patsientide osakaal, kes saavutasid PASI-75, oli vastavalt 50% sekukinumabirühmas vs. 20,6% ustekinumabirühmas. Analoogselt oli statistiliselt oluliselt suurem PASI-90 või PASI-100 ravivastuse saavutamise osakaal sekukinumabirühmas võrreldes ustekinumabiga (mõlemal $p < 0,0001$). Sekukinumabravi saanud patsiendid hindasid valu, sügeluse ja ketenduse taandumist paremaks võrreldes ustekinumabravi saavate patsientidega.

Bioloogilise ravi korral on alati olnud tähelepanu all risk raskete infektsioonide (sepsis, tuberkuloos, vöötohatis), neutropeenia, pahaloomuliste kasvujate (mittemelanoomsete nahakasvajate, rinnaäärmevähi, Hodgkini lümfoomi) ja kardiaalsete kõrvaltoimete tekkeks (15). Ohutusprofiililt olid kirjeldatud uuringus sekukinumab ja ustekinumab suhteliselt sarnased. Kõige sagedasemaks kõrvaltoimeks

olid infektsioonid (29,3% sekukinumabirühmas ja 25,3% ustekinumabirühmas); samas olid enamik infektsioone kerge kuni mõõduka raskusastmega ega põhjustanud ravi katkestamist. Arvestades IL-17 sihtmärke, tuleb sekukinumabi puhul kindlasti arvestada kandidoosi tekke riski ja põletikulise soolehaiguse ägenemise võimalust. Kirjeldatud uuringus esines 12 lokaalse kandidoosi juhtu limaskestal või nahal, põletikulist soolehaigust ei esinenud. Kuna jätku-uuring veel kestab, ei ole võimalik öelda, kas kirjeldatud kandidoosijuhud esinesid sekukinumabi- või ustekinumabirühmas.

Kokkuvõtteks võib öelda, et CLEAR-uuring näitab selgelt, et psoriaasi ravi edukuse hindamiseks ei tule võtta aluseks mitte PASI-75, vaid lähtuma peaks PASI-90-st. PASI-90 saavutamine patsientidel ei ole ebareaalne. Uuringu 16. ravinädala tulemused tõestavad, et sekukinumab on ustekinumabiga võrreldes tõhusam. Lisaks ravitoime kiirele saavutamisele on oodatud, et bioloogiline ravi tagaks ka pikaaegse tõhususe ja ohutuse ning sellega saaks vältida kaasuvaid haigusi ja psoriaatilist liigesekahjustust.

KIRJANDUS

1. Boehncke WH. Etiology and pathogenesis of psoriasis. *Rheum Dis Clin North Am* 2015;41:665–75.
2. Reich K, Burden AD, Eaton JN, Hawkins NS. Efficacy of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2012;166:179–88.
3. Ryan C, Korman NJ, Gelfand JM, et al. Research gaps in psoriasis: opportunities for future studies. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:146–67.
4. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, et al. Etanercept psoriasis study group. Etanercept as

monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med* 2003;349:2014–22.

5. Papp KA, Tying S, Lahfa M, et al. Etanercept Psoriasis Study group. 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.
6. Reich K, Nestle FO, Papp K, et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicenter, double-blind trial. *Lancet* 2005;366:1367–74.
7. Menter A, Tying SK, 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.
8. Saurat JH, 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;158:558–66.
9. Papp KA, Langley RG, 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.
10. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, 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.
11. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, et al. Secukinumab in plaque psoriasis - results of two phase 3 trials. *N Engl J Med* 2014;371:326–38.
12. Paul C, Lacour JP, Tedremets L, et al. Efficacy, safety and usability of secukinumab administration by autoinjector/pen in psoriasis: a randomized, controlled trial (JUNCTURE). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:1082–90.
13. Blauvelt A, Prinz JC, Gottlieb AB, et al. Secukinumab administration by pre-filled syringe: efficacy, safety and usability results from a randomized controlled trial in psoriasis (FEATURE). *Br J Dermatol* 2015;172:484–93.
14. Thaçi D, Blauvelt A, Reich K, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2015;73:400–9.
15. Reich K, Mrowietz U, Radtke MA, et al. Drug safety of systemic treatments for psoriasis: results from The German Psoriasis Registry PsoBest. *Arch Dermatol Res* 2015;307:875–83.



Külli Kingo –
TÜ Kliinikumi
nahahaiguste
kliinik, TÜ
kliinilise
meditsiini
instituut