

Nahahaigused

SEKUKINUMAB KROONILISE NAASTULISE PSORIAASI RAVIS

Psoriaas on krooniline nahahaigus, mille all kannatab 2–4% täiskasvanutest ja 0,1–1% lastest (1, 2). Psoriaasahaigetest umbes 5–40% esineb psoriaatiline artriit (3). Tihti ei anna klassikalised süsteemsed preparaadid psoriaasi ravis oodatud tulemusi. Seetõttu on viimasel kahel aastakümnel hakatud tegelema uute ja tõhusamate ravimite väljatöötamisega. 2015. aastal andis Euroopa Komisjon loa kasutada sekukinumabi naastulise psoriaasi, psoriaatilise artriidi ning anküloseeriva spondüliidi ravis.

Psoriaas on krooniline T-rakkude vahendatud immuunne põletikuline nahahaigus, mille ravi on eluaegne. Paljudel patsientidel on mitmeid kaasuvaid haigusi nagu südame-veresoonkonna haigused, metaboolne sündroom, diabeet, silmahaigused, Crohni tõbi, depressioon ja ärevus (4). Nahal ilmnevad on tihti laialdane ning üldsuse vähene teadmine psoriaasist võib viia nende haigete stigmatisatsioonini ja põhjendamatu häbitunde tekkimiseni. Vaevuste leevendamine on aega nõudev ning paljudel juhtudel ei anna traditsioonilised süsteemsed preparaadid nagu metotreksaat, tsüklosporiin A, retinoidid või psoralen-ultraviolettravi (PUVA) piisavat ravitulemust. Lisaks on neil ravimitel pikaajalisel kasutamisel oluline toksilisuse risk. Kõik eelnevalt nimetatud tegurid halvendavad märkimisväärselt patsientide elukvaliteeti ning sotsiaalset toimetulekut. Preparaadid, mis sihivad psoriaasi patogeneesi võtmelemente, on näidanud praktikas suurepäraseid tulemusi.

Psoriaasi patogeneesi võtmelementidele suunatud ravimeid nimetatakse bioloogilisteks ravimiteks. Bioloogilised ravimid toimivad vaid

immuunse põletikulise vastuse üksikutele komponentidele. Erinevalt teistest immunosuppressantidest, mis pärsvivad tervet immuunsüsteemi, võitlevad bioloogilised ravimid selektiivsemalt ning sihivad vaid neid immuunsüsteemi osasid, mis vastutavad psoriaatilise põletiku ülalhoidmise eest. Tänu sellele on neil kirjeldatud väiksemat kõrvaltoimete profiili ning suuremat efektiivsust psoriaasi ning psoriaatilise artriidi ravis. Bioloogilise ravi võib jaotada laias laastus kaheks: T-rakke moduleerivad ja tsütokiine moduleerivad ravimpreparaadid (3). Enamik bioloogilistest ravimitest töötavad tsütokiinide inhibeerijatena.

PATOGENEES

Esimesed psoriaasi patogeneesi käsitlused olid suunatud eelkõige keratinotsüütide hüperproliferasioonile. Nüüdseks on selge, et psoriaas on immuunne põletikuline nahahaigus, kus haiguse tekkes mängivad üliolulist rolli geneetilised tegurid ja keskkond. Psoriaasi patogeneesi on pikalt uuritud ning on leitud, et selle tekkes ja arengus on väga tähtsal kohal mitmed tsütokiinid, näiteks tuumorinekroosifaktor (TNF) alfa, interleukiin (IL) 12, IL-23 (3), aga ka näiteks interferoon (IFN) gamma, IL-6, IL-8, IL-18, IL-17 ja IL-22 (5).

Esimeste bioloogiliste ravimite väljatöötamisele panid aluse uuringud, mis leidsid, et TNF-alfa on psoriaatilises nahas suuremas kontsentratsioonis kui psoriaasist mittehaaratud nahas.

Psoriaasi tekke ja patogeneesi üheks võtmesündmuseks on peetud T-rakkude transporti dermisest epidermisesse. Psoriaatilises nahas on T-rakkude migratsioon kontrollitud $\alpha_1\beta_1$ -integrini poolt, mis seob

T-rakud basaalmembraanil asuva IV tüüpi kollageeniga. Kliinilistel mudelitel on selle koostoime blokeerimine pidurdanud psoriaasi arengut. Samuti on leitud, et psoriaatilised T-rakud sekreteerivad gammainterferooni ja interleukiini 17 (6).

2005. aastal avastati uus klass T-abistajarakke (Th) – Th17-rakk. Th17-rakud mängivad olulist kaitsvat rolli nii ekstra- kui ka intratsellulaarsete agensite vastu. Naiivsete CD4+ rakkude diferentseerumist Th17-rakkudeks stimuleerivad transformeeriv kasvufaktor beeta (TGF-beeta) ja interleukiin IL-6. Th17-rakud indutseerivad IL-17 ekspressiooni (7) ning sekreteerivad IL-22, mis on üks psoriaasi epiteeli düsregulatsiooni võtme-tsütokiinidest. IL-22 indutseerib keratinotsüütide proliferatsiooni ning antimikroobsete peptiidide ja kemokiinide produktsiooni (6). Siiski on viimastel aastatel nendest kahest tsütokiinist kõige enam tähelepanu pööratud just IL-17 produktsioonile.

IL-17 perekonda kuuluvad alatüübid IL-17A kuni IL-17F, kus IL-17A-l näib olevat kõige suurem roll immuunpõletiku tekkes. IL-17A on proinflammatoorne tsütokiin, mis mängib olulist rolli mitmetes immuunvahendatud haigustes nagu reumatoidartriit, Crohni tõbi, *sclerosis multiplex* ja autoimmuunne entsefaliit (7). Lisaks eespool nimetatule on leitud IL-17A-l oluline roll psoriaasi ja psoriaatilise artriidi patogeneesis. On leitud, et IL-17A reguleerib üles keratinotsüütide kemokiini CCL20 ja värbab CCR6+ rakke. Veel enam, IL-17A indutseerib neutrofiilide kemoatraktantseid tsütokiine ja antimikroobseid peptiide, mis on kõik olulised psoriaatilise põletiku tekkes ja püsimises (7). Kuigi kõikide IL-17 alatüüpide funktsioon ei ole veel täielikult välja selgitatud, on leitud, et IL-17A koos IL-17F-ga soodustab

granulopoeesi, neutrofiilide kuhjumist ning neutrofiilide aktivatsiooni kopsudes, liigestes, kesknärvisüsteemis, nahas ja soolestikus (5).

IL-17-A-l üksinda on samuti palju erinevaid funktsioone, mis on eriti olulised psoriaasi avaldumisel. Lisaks eespool mainitud muutustele on IL-17-A oluline angiogeneesi stimuleerimisel, erinevate põletikuliste tsütokiinide (TNF- α , IL-1, IL-6) produktsiooni soodustamisel ning keratinotsüütide otsesel aktivatsioonis, mis viib kemokiinide produktsiooni suurenemiseni. Uuringud on näidanud, et tsütokiin IL-17A sisaldus on psoriaatilises naastus suurem ja tundub, et just see on võtmetsütokiin psoriaatilise põletiku püsimisel. Th17-klassi interleukiinid on viimastel aastatel hakanud mängima kesket rolli uute antipsoriaatiliste ravimite arendamisel (8).

RAVI TÕHUSUSE HINDAMINE

Dermatoloogias on olnud bioloogilised ravimid kasutusel nii psoriaasi kui ka psoriaatilise artriidi ravis viimased 15 aastat. Praegu on dermatoloogias näidustus bioloogilise ravi kasutamiseks vaid mõõduka ja raske naastulise psoriaasi korral, kus bioloogiline ravi on olnud väga tõhus. Bioloogilist ravi saavatest patsientidest saavutab 49–88% esimese kolme kuuga PASI (*psoriasis activity and severity index*) 75, samal ajal kui metotreksaatraviga patsientidest saavutab PASI 75 vaid 30% kuni 60% patsientidest (9). PASI on psoriaasi aktiivsuse ja raskuse skoor, mille arvutamisel võetakse arvesse seda, kui suur osa kehapinnast on lööbes, milline on naastude infiltratsiooni, punetuse ja ketenduse aste, andes neile hinnangu 0–4, kus 0 tähendab seda, et punetust/ketendust/infiltratsiooni ei esine, ja 4 seda, et tegemist on raske infiltratsiooni/punetuse ja ketendusega. PASI väärtused võivad kõikuda 0-st 72-ni. PASI on oluline ravitulemuste hindamiseks ning süsteemse ravi

või bioloogilise ravi alustamise vajalikkuse üle otsustamiseks.

Bioloogilise ravi tõhususe näitajana on seni kasutatud PASI 75-t, mis tähendab seda, et võrreldes ravi algusega on patsientide PASI skoor paranenud 75% võrra. Samas on arstide ja patsientide ootused kõrgemad. Uutes kliinilistes ravimiuuringutes bioloogiliste preparaatidega, sh uuringutes sekukinumabiga, on eesmärgiks seatud 16 nädala möödudes saavutada PASI 90 ja isegi PASI 100. Kui võrrelda teisi bioloogilisi ravimeid, siis PASI 90 on saavutatud uuringutes vaid 20%-l etanertseptravi korral, samal ajal kui infliximabi, adalimumabi, ustekinumabi ja sekukinumabi kasutajatel ulatub see 40–60%-ni. Viimasest kolmest on sekukinumab näidanud parimaid ravitulemusi (10).

Sekukinumab

Sekukinumab on interleukiin-17A suhtes selektiivne rekombinantne täielikult humaniseeritud monokloonne antikeha, mis on näidustatud mõõduka kuni raske naastulise psoriaasiga täiskasvanutele, kes vajavad süsteemset ravi (10). Lisaks psoriaasile kasutatakse seda ka psoriaatilise artriidi ning anküloseeriva spondüliidi ravis (11).

Terapeutilistes kontsentratsioonides neutraliseerib sekukinumab täielikult IL-17A aktiivsuse ning ei neutraliseeri IL-17F ega häiri teisi Th17-rakkude funktsioone. Samal ajal ei mõjuta see otseselt ka Th1 radasid. Selline toimemehhanism on äärmiselt spetsiifiline ning viib naha histoloogiliste muutuste normaliseerumiseni, mis omakorda tähendab psoriaatiliste naastude täielikku või peaaegu täielikku taandumist (5).

Sekukinumabiga on tehtud mitmeid suuri uuringuid. Juba 3 aastat tagasi avaldatud uuringus võrreldi 52 nädala jooksul sekukinumabi etanertseptiga. Sekukinumabraviga ilmnemise oluliselt paremaid kliinilisi tulemusi, kusjuures kõrvaltoimete profiil oli sarnane (12).

CLEAR-uuringu tulemused

Sekukinumabi väga häid tulemusi on näidatud kahes suures juhulikustatud kontrollitud uuringus, millest alljärgnevalt on keskendunud CLEAR-uuringule, mille tulemused avaldati 2016. aasta suvel ajakirjas *Journal of the American Academy of Dermatology*. CLEAR-uuring oli juhulikustatud topeltpime uuring, mis kestis 52 nädalat ning kus hinnati mõõduka kuni raske psoriaasiga patsientidel sekukinumabi tõhusust ja ohutust võrreldes ustekinumabiga. Ustekinumab on humaniseeritud monokloonne antikeha, mis on suunatud tsütokiinide IL-12 ja IL-23 vastu. Nii sekukinumab kui ka ustekinumab on näidanud varasemates uuringutes suuremat efektiivsust võrreldes etanertseptiga (10).

CLEAR-uuringusse kaasati üle 18aastased mõõduka kuni raske müntpsoriaasiga patsiendid, kellel psoriaas oli diagnoositud vähemalt 6 kuud enne juhulikustamist ning kellel puudus ravitoime toopilistele ravimitele, valgusravile (tavaliselt B-ultraviolettkiirgusega) ja/või eelnevale ravile süsteemsete tavapäraste ravimitega. Põhilised välis- ja kriteeriumid olid varasem ravi ükskõik missuguse IL-17A või IL-17 retseptor A-le suunatud preparaadiga või IL-12-/IL-23-vastase bioloogilise ravimiga (10).

Uuringus osales 676 patsienti, kes juhulikustati võrdsetesse rühmadesse. Patsiendid said nahaalusi sekukinumabi 300 mg või ustekinumabi (45 mg alla 100 kg patsientidele ning 90 mg üle 100 kg patsientidele). Sekukinumabisüsteid tehti nädalaste vahedega 4 korda ning seejärel 4nädalaste vahedega kuni 48 nädalani. Ustekinumabisüsteid said patsiendid 2 korda 4nädalase vahedega ning seejärel iga 12 nädala tagant alates 16. ravinädalast kuni 40. ravinädalani. Esimene tulemuste hindamine toimus 16. nädalal ning teine tulemuste hindamine 52. nädalal (vt joonis 1).

TULEMUSED

Esmaseid uuringu tulemusi kirjeldati 16. ravinädalal ja lõpptulemi hindamine toimus 52. nädalal. PASI 90 ravivastuse saavutas 16. ravinädalaks sekukinumabravi rühmas 79,0% ja ustekinumabravi rühmas 57,6% patsientidest ($p < 0,0001$). Teisel hindamisel 52. ravinädalal saavutasid PASI 90 NRI (überklassifitseerimise indeks ehk NRI (*Net Reclassification Improvement*)) analüüsil 74,9% vs. 60,6% ($p = 0,0001$) ja mitmesel regressioonanalüüsil 76,2% vs. 60,6% ($p < 0,0001$) uuritavatest. Lõpptulemus PASI 90 oli 16. ja 52. nädalal suurem sekukinumabirühmas ning see ei olnud sõltuvuses ustekinumabi annusest ega varem saadud süsteemset ravist. PASI 90 ravivastus oli 52. nädalaks samuti suurem psoriaatilise artiriidi grupis. Eraldi hinnati veel PASI 100 saavutajaid, keda oli samuti 52. ravinädalaks sekukinumabiga ravitute rühmas rohkem kui ustekinumabiga ravitutel, vastavalt 44,9% ja 36,7% ($p = 0,0333$; NRI-analüüs) ning 45,9% ja 35,8% ($p = 0,0103$; MI-analüüs). Sekukinumabiga ravitute rühmas olid

kõikidel visiitidel ühe aasta jooksul PASI (100/90/75) ravitulemused oluliselt paremad (vt joonis 2).

Uuringu käigus dokumenteeriti ka subjektiivne hinnang psoriaasiga seotud valule, sügelusele ja ketendusele. Kõik kolm sümptomit paranesid mõlemas uuringurühmas, kuid sekukinumabravi saanute rühmas oli muutus olulisem kui ustekinumabravi rühmas: 52. nädalaks oli keskmine skoori vähenemine valu puhul 80,1% vs. 58,8%, sügeluse puhul 77,6% vs. 68,3% ning ketenduse puhul 82,6% vs. 71,8%. Samuti paranes oluliselt patsientide hinnang oma elukvaliteedile ning töövõime ja päevane tegutsemisjõud oli patsientide hinnangul paranenud.

OHUTUS

Kõrvaltoimete osakaal ning patsientide arv, kes lõpetasid ravi raskete kõrvaltoimete tõttu, oli mõlemas uuringurühmas võrdne: 10 patsienti sekukinumabirühmas ning 9 patsienti ustekinumabirühmas. Kõige sagedamini esines infektsioone, millest enamik ei olnud ohtlikud ja mille tõttu ravi ei katkestatud. Nii sekukinumabi

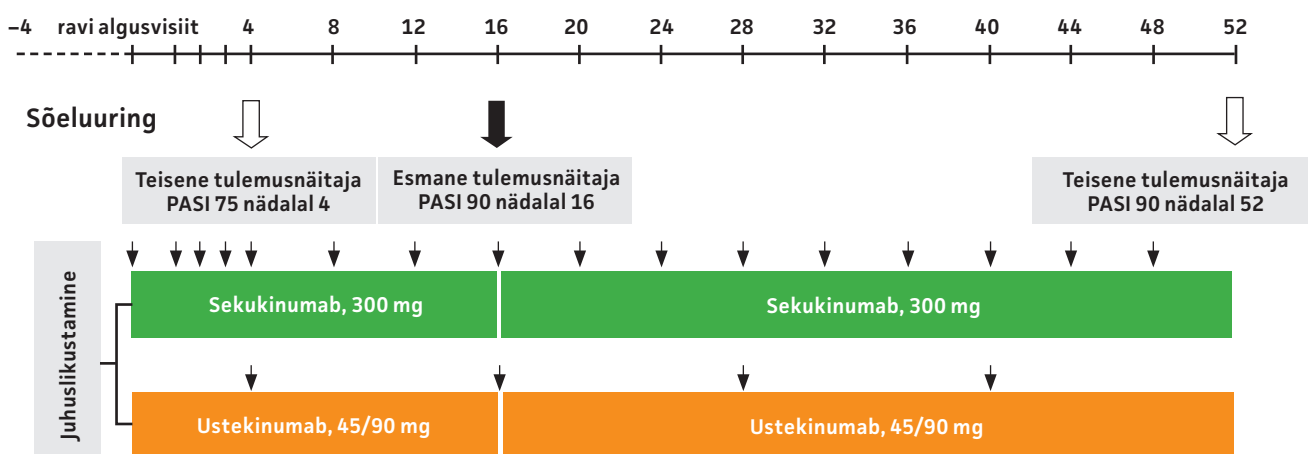
kui ka ustekinumabi ravirühmas oli kõige sagedasemaks kõrvaltoimeks nasofarüngiit ja peavalu.

Kandidaasist andis teada 20 uuritavat sekukinumabirühmast ning 5 ustekinumabirühmast. Enamik kandidaasijuhtumitest olid kerge kuni keskmise raskusega suuinfektsioonid. Ühelgi juhul ei olnud tegemist süsteemse kandidaasiga, samuti ei olnud kõrvaltoime raske ja nende tõttu ei pidanud lõpetama ravi.

52nädalase uuringu vältel ei raporteeritud uusi tuberkuloosijuhtumeid ega tuberkuloosi reaktiivsiooni, samuti ei kirjeldatud põletikulisi soolehaigusi ega olulist neutropeeniat.

Raskete kõrvaltoimete profiil mõlemas uuringurühmas oli sarnane ning tegemist oli üksikjuhtumitega. Sekukinumabravi saanute rühmas esines kaks *in situ* maliigse melanoomi juhtu. Ustekinumabravi saanute rühmas diagnoositi üks müokardiinfarkti juhtum ning sekukinumabravi saanute rühmas üks insult, seejuures kaasnes mõlemal juhul hüpertensioon ning hüperlipideemia.

Uuringu nädal

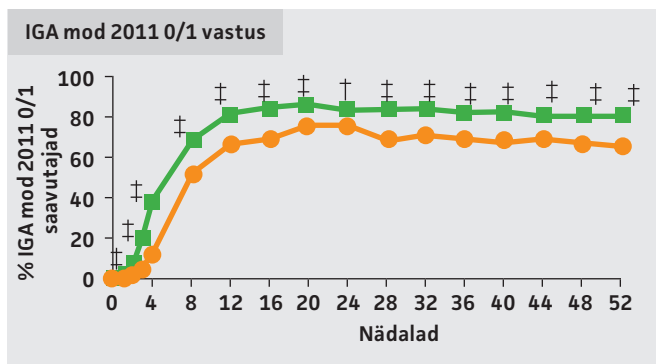
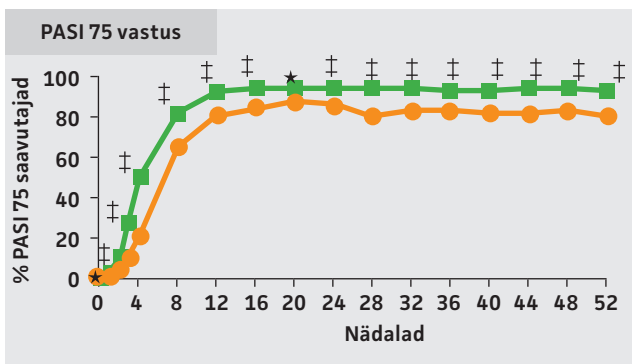
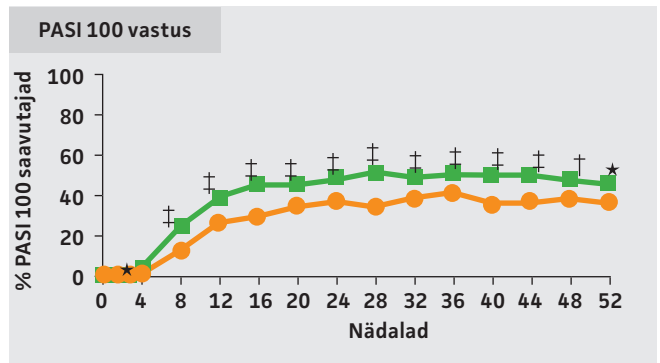
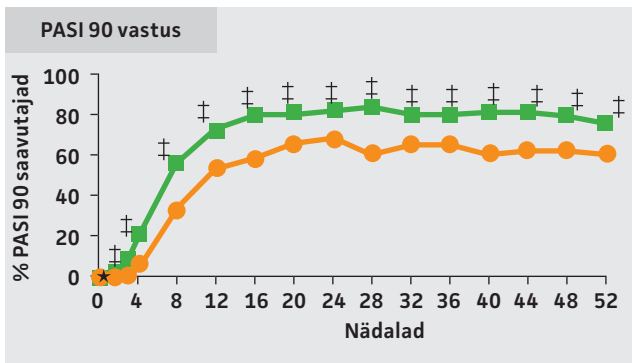


- Uuringukavand nädalani 52.
- Ustekinumabiannused sõltusid kehakaalust (45 mg patsientidele, kelle kehakaal oli ≤ 100 kg, ning 90 mg > 100 kg patsientidele).
- ↓ Aktiivsed doosid. Uuringu pimendatusse säilitamiseks said usekinumabipatsiendid platseebosüstet nendel nädalatel, kui sekukinumabipatsiendid said ravimit.

PASI – psoriaasi aktiivsuse ja raskuse skoor, ingl *psoriasis activity and severity index*

Joonis 1. Sekukinumabi ja ustekinumabi ravi tulemused 16. ja 52. hindamisnädalal (11).

ERIALAUUDISED



■ Sekukinumab, 300 mg (n = 334) ● Ustekinumab, 45 või 90 mg (n = 335)

PASI – psoriaasi aktiivsuse ja raskuse skoor, ingl *psoriasis activity and severity index*; IGA mod 2011 – uurija üldise hinnangu mudel 2011, ingl *Investigator's Global Assessment Model 2011*

Joonis 2. Sekukinumabi ja ustekinumabiga ravitud patsiendirühmade ravitulemuste erinevus mõõduka ja raske psoriaasi haigetel ühe aasta vältel (11).

| | Sekukinumab | | Ustekinumab | |
|--------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | n (IR) | 95% uv | n (IR) | 95% uv |
| Kõik kõrvaltoimed | 260 (280,9) | 249,3–315,4 | 278 (250,1) | 221,6–281,3 |
| Rasked KTd | 30 (9,6) | 6,5–13,7 | 26 (8,5) | 5,5–12,4 |
| Ravi lõpetamine KT tõttu | | 10 | | 9 |
| Surm | | 0 | | 1 |
| Infektsioonid | 197 (98,4) | 85,1–113,1 | 194 (95,8) | 82,8–110,3 |
| Kõige sagedasemad KTd | | | | |
| Nasofarüingiit | 77 (27,1) | 21,3–33,8 | 83 (31,0) | 24,7–38,5 |
| Peavalu | 40 (13,5) | 9,7–18,4 | 41 (14,2) | 10,2–19,3 |
| Ülemiste hingamisteede põletik | 31 (10,1) | 6,9–14,3 | 30 (9,9) | 6,7–14,2 |
| Artralgia | 25 (8,1) | 5,3–12,0 | 28 (9,2) | 6,1–13,3 |
| Diarröa | 23 (7,5) | 4,7–11,2 | 24 (7,9) | 5,1–11,8 |
| Seljavalu | 22 (7,1) | 4,4–10,7 | 26 (8,5) | 5,6–12,5 |

KT – kõrvaltoime; uv – usaldusvahemik, IR – haigestumuskordaja 100 inimaasta kohta

Joonis 3. Sekukinumabi (300 mg, n = 335) ja ustekinumabi (45 või 90 mg, n = 336) põhilised kõrvaltoimed (11).

Ustekinumabiga ravitute rühmas oli 52nädalase uuringu ajal üks surmajuhtum, mille põhjust ei saadud teada, kuid patsiendil oli kaasvalt diabeet ja südamehaiguse kaebused.

Põhilised kõrvaltoimed on välja toodud joonisel 3.

KOKKUVÕTE

Psoriaas on krooniline süsteemne immuunne põletikuline haigus, mis mõjutab oluliselt inimese elukvaliteeti. Süsteemne konventsionaalne ravi metotreksaadi, atsitreiini ja tsüklosporiin A-ga on jäänud olulisele osale patsientidest ebaefektiivseks. Uute bioloogiliste ravimite kättesaadavaks osutumine võimaldab ravida patsiente järjest tõhusamate ning parema ohutusprofiiliga ravimitega. Praegu on bioloogilised ravimid kindlasti psoriaasiravi lipulaevaks, bioloogi-

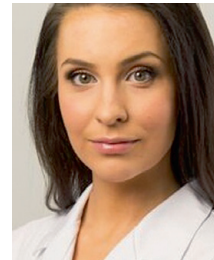
gistest ravimitest vaieldamatult parimaid ravitulemusi on näidanud sekukinumab.

KIRJANDUS

- Schäkel K, Schön MP, Ghoreschi K. Pathogenesis of Psoriasis vulgaris. *Hautarzt* 2016;67:422–31.
- Henes JC, Ziupa E, Eisfelder M, et al. High prevalence of psoriatic arthritis in dermatological patients with psoriasis: a cross-sectional study. *Rheumatol Int* 2014;34:227–34.
- Weger W. Current status and new developments in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis with biological agents. *Br J Pharmacol* 2010;160:810–20.
- Ogdie A, Schwartzman S, Husni ME. Recognizing and managing comorbidities in psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2015;27:118–26.
- Roman M, Madkan VK, Chiu MW. Profile of secukinumab in the treatment of psoriasis: current perspectives. *Ther Clin Risk Manag* 2015;11:1767–77.
- Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med* 2009;361:496–509.
- Wasilewska A, Winiarska M, Olszewska M, Rudnicka L. Interleukin-17 inhibitors. A new era in treatment of psoriasis and other skin diseases. *Adv Dermatol Allergol Dermatol Alergol* 2016;33:247–52.
- Kolls JK, Lindén A. Interleukin-17 family members and inflammation. *Immunity*. 2004;21:467–76.
- Volc S, Ghoreschi K. Pathophysiological basis of systemic treatments in psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG* 2016;14:557–72.
- 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.

- Blauvelt A, Reich K. Secukinumab Is Superior to Ustekinumab in Clearing skin of subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis up to 1 year: results from the CLEAR Study. *J Am Acad Dermatol* 2017;76:60–9.
- 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.



Bret Kaldvee –
TÜ Kliinikumi
nahahaiguste
kliinik



Külli Kingo –
TÜ nahahaiguste
kliinik

Enne 40. eluaastat algav menopaus on 2. tüüpi diabeedi riskitegur naistel

Hollandis tehtud prospektiivse populatsioonipõhise vananemisega seonduvate tervisehäirete uuringu (*Rotterdam Study*) raames uuriti naise vanuse seost menopausi alguses hilisema haigestumisega 2. tüüpi diabeeti. Vaatluse all oli 3639 naist, keda jälgiti keskmiselt 9,2 aasta vältel. Menopausi algus liigitati järgmiselt: enneaegne (vanuses enne 40. eluaastat); varajane (40.–44.

eluaastal); normaalne (45.–55. eluaastal) ja hiline (pärast 55. eluaastat). Riskisuhe 2. tüüpi diabeedi kujunemiseks oli järgmine: 3,7 enneaegse; 2,4 varajase ning 2,4 normaalse algusega menopausi korral võrrelduna menopausi hilise algusega naiste grupiga. Need näitajad ei olnud sõltuvuses kehamassiindeksist, metaboolsetest riskiteguritest ega geneetilisest teguritest.

Uuringu tulemustest ilmneb, et enneaegse ja varajase algusega menopaus on iseseisev 2. tüüpi diabeedi kujunemise riski-

tegur. Menopausi varajase algusega seotud kardiometaboolsete haiguste kujunemise riski seotatakse endogeense östrogeeni produktsiooni vähenemisega.

Uuringu valguses tuleks menopausi varajase algusega naiste puhul enam tähelepanu pöörata 2. tüüpi diabeedi kujunemise tunnustele eesmärgiga varakult sekkuda.

REFEREERITUD

Muka T, Asllanaj E, Avazverdi N, et al. Age at natural menopause and risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study. *Diabetologia* 2017, DOI:10.1007/s00125-017-4346-8.

LÜHIDALT