

Kroonilise rinosinusiidi bioloogiline ravi

Siret Salben¹, Mihkel Plaas¹

Krooniline rinosinusiit on nina ja ninakõrvalkoobaste põletik kestusega üle 12 nädala. See haigus mõjutab sageda esinemise tõttu paljude elukvaliteeti ja põhjustab kulusid meditsiinisüsteemile. Senise ravi nurgakivid on nii paiksed kui ka süsteemsed kortikosteroidid, millest esimesed ei anna kõikidele patsientidele soovitud ravitoimet ning viimastel on jällegi hulgaliselt raskeid kõrvaltoimeid. Tõenäoliseks tuleviku ravisuunaks kroonilise rinosinusiidi patsientidel on monokloonsete antikehade kasutusele võtmine. Viimastel aastatel on tehtud mitmeid ravimiuuringuid, mille tulemusi on järjest avalikustatud.

Krooniline rinosinusiit (KRS) on nina ja ninakõrvalkoobaste põletik, mille puhul sümptomid on kestnud vähemalt 12 nädalat. Eristatakse kaht alavormi: polüpoosiga krooniline rinosinusiit (KRSwNP) ja polüpoosita krooniline rinosinusiit (KRSsNP). KRSi diagnoosi kinnitamiseks on vajalik lisaks tüüpilistele kaebustele ka objektiivne leid endoskoopial ja/või kompuutertomograafilisel uuringul. Kroonilise rinosinusiidi diagnoosimise kriteeriumid on esitatud tabelis 1 (1).

Küsitlusuuringute alusel on kroonilise rinosinusiidi levimus Euroopas 10,9% (2). Selle haiguse mõju elukvaliteedi halvenemisele ja ka tervishoiusüsteemi kulutustele on võrreldav näiteks kroonilise südamepuudulikkuse ja kroonilise seljavaluga (1).

KROONILISE RINOSINUSIIDI RAVI

KRSi ravi nurgakivi on kortikosteroidid. Eelistatud on ninasisesed steroidpreparaadid, millel on hea toime haiguse sümptomite vähendamisele ja vähesed kõrvaltoimed. Süsteemselt manustatavaid steroide kasutatakse KRSi ägenemiste korral kuuridena, sest kõrvaltoimete tõttu ei soovitata neid püsiraviks. Teatud patsiendirühmadele võib lisaks steroidspreile lisada ka antileukotrieeni või pikaajase süsteemse antibakteriaalse ravi makroliididega (1).

Seega, vaatamata KRSi suurele levimusele on medikamentoosse ravi arsenal praegu üsna piiratud. Steroidravi ebapiisava toime korral on näidustatud endoskoopiline

kirurgiline ravi, kuid ka see jääb teatud juhtudel ebapiisavaks ning osa patsiente on vaja korduvalt opereerida (1).

KROONILISE RINOSINUSIIDI ALATÜÜBID

Kliinilise pildi järgi jagatakse KRS kaheks fenotüübiks: polüüpidega ja polüüpideta. Selline käsitlus on haiguse patofüsioloogiat arvestades aga liiga lihtsustatud. Immunoloogiliselt eristatakse kroonilisel rinosinusiidil kolme alavormi:

- 1) Th1-tüüp (Th – abistajarakk) on klassikaline polüüpideta KRSi alavorm, mida iseloomustab suurenenud neutrofiilide hulk;
- 2) Th2-tüüp on klassikaline polüüpidega KRSi alavorm, mida iseloomustab eosinofiilide ning sageli ka immuunglobuliin E (IgE) suurenenud sisaldus;
- 3) Th17-tüüp on asiaatidel esinev polüüpidega KRSi alavorm (3).

Tabel 1. Kroonilise rinosinusiidi diagnoosimise kriteeriumid 2012. aasta EPOSi (*European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps*) alusel (1)

| Kroonilise rinosinusiidi diagnoosikriteeriumid |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Vähemalt 2 alltoodud sümptomi esinemine \geq 12 nädala jooksul, kuid seejuures peab kindlasti esinema eritist ninast ja/või ninakinnisus |
| Sümptomid |
| 1. Limajas-mädane eritis ninast (eesmine või ninaneelu nohu) |
| 2. Ninakinnisus |
| 3. Survetunne või valulikkus näopiirkonnas |
| 4. Vähenenud või kadunud lõhnatundlikkus |
| Diagnoosi peab kinnitama haiguslik leid kas endoskoopial või kompuutertomograafilisel uuringul |

Eesti Arst 2019; 98(7):385–387

Saabunud toimetusse: 03.06.2019
Avaldamiseks vastu võetud: 05.06.2019
Avaldatud internetis: 28.08.2019

¹ TÜ Kliinikumi kõrvakliinik

Kirjavahetajaautor:
Siret Salben
siret.salben@kliinikum.ee

Võtmesõnad:
krooniline rinosinusiit, polüpoos, AERD, bioloogiline ravi

Need alavormid võivad olla dominantseid või esineda omavahel kombineerituna, põhjustades kas peamiselt eosinofiilse või mitteeosinofiilse põletiku (3).

BIOLOOGILINE RAVI

Biooloogilise ravi all mõistetakse rinoloogias üldiselt monokloonseid antikehi, mille abil mõjutatakse immuunsüsteemi, sealhulgas põletikuradasid, ja selle komponente. Praegu ei ole mitte ükski biooloogiline ravim KRSi raviks ametlikult näidustatud või ravijuhendites soovitatud (3). Järjest rohkem tehakse aga biooloogiliste ravimpreparaatide uuringuid KRSi-patsientidel ning esialgsete tulemuste põhjal on ilmselt tõenäoline, et on vaid aja küsimus, millal biooloogilised ravimid rinoloogias kasutusele võetakse.

Biooloogiline ravi võiks olla vajalik neile patsientidele, kellel vaatamata maksimaalsele konservatiivsele ning kirurgilisele ravile ei ole võimalik sümptomeid leevendada ja elukvaliteeti parandada. Tavaliselt on neil haigetel raskem haiguse fenotüüp, näiteks aspiriini põhjustatud hingamisteede haigus ehk AERD, immuunpuudulikkus, süsteemne põletikuline haigus või tsüstiline fibroos, ja nad vajavad mitmeid operatsioone ning sagedasi süsteemse kortikosteroidravi kuure. Biooloogiliste ravimite kasutusele võtmisega võiks teoreetiliselt vähendada süsteemselt manustatava hormoonravi vajadust (3).

Praegu on toimumas 5 kliinilist ravimiuuringut eosinofiilse KRSi raviks. Lisaks on peagi algamas uuring benralizumabiga (4). Kõik uuritavad ravimid on suunatud vaid Th2-tüüpi KRSi alavormi raviks. Selle põhjuseks on asjaolu, et KRSi biooloogilise ravi uuringud kasvasid välja peamiselt astmaga seotud ravimiuuringutest. Astma on aga sarnaselt polüüpidega KRSiga Th2 vahendatud põletik ning patofüsioloogiline rada on neil kahel haigusel ülimalt sarnane. Varajastes astmauuringutes täheldati positiivse kõrvaltoimena osal juhtudel KRSi sümptomite paranemist. Hilisemad uuringud keskendusid juba KRSwP-i biooloogilise ravi efektiivsusele ning tulemused olid murrangulised (3).

Seega ei ole praegu käimas mitte ühtegi biooloogilise ravimi uuringut mitteeosinofiilse ega Th1- või Th17-tüüpi kroonilise rinosinusiidi raviks, kuigi on olemas hulk monokloonseid antikehasid, näiteks risankizumab (IL-23-vastane antikeha) ja

brodalumab (IL-17-vastane antikeha), mis mõjutavad Th1 vahendatud põletikureaktsiooni (3).

KRSwNP-i raviks uuritavad monokloonsed antikehad on järgmised:

- Interleukiin-5 (IL-5) vastaste antikehade reslizumabi ja mepolizumabi süsteemne manustamine on uuringutes näidanud polüüptide väikesemaks muutumist ja eosinofiilide arvu vähenemist veres. Paraku ei ole teise faasi uuringud näidanud kummagi korral olulist sümptomaatilist paranemist (5, 6).
- Benralizumab on interleukiin-5 retseptori (IL-5R) antagonist, mis on sarnaselt reslizumabi, mepolizumabi ja omalizumabiga ka Eestis näidustatud raske astma raviks (7). Benralizumabiga tehtud ravimiuuringud on näidanud ravi tulemusel ninapolüüptide vähenemist (8). Käimas on kliiniline ravimiuuring benralizumabi kasutamise kohta KRSi raviks (4).
- Uuritud on ka IgE-vastast ravimit. IgE on põletikumediaator, mille täpne roll KRSi tekkemehhanismis ei ole teada. Ometi on tema tase polüüpidega KRSi korral tõusnud. Omalizumab on IgE-vastane monokloonne antikeha ning uuringute tulemused on olnud vastukäivad, mõju polüüptide suurusele on olnud erinev (9–11).
- Anti-interleukiin-4 dupilumab on interleukiin-4 retseptori (IL-4R) vastane antikeha. IL-4R on seniste uuringute põhjal näidanud positiivset mõju polüüptide suuruse vähendamisele ning paranenud on haigusspetsiifiline elukvaliteet (12).

KROONILISE RINOSINUSIIDI BIOLOOGILISE RAVI PUUDUSED

Kõrvaltoimed

Enamiku KRSi biooloogiliste ravimite uuringute puudus on uuringute väike valim ja lühike jälgimisperiood. Seetõttu on nende ravimite ohutusprofiili põhjalikumalt uuritud peamiselt teiste haiguste raviks tehtud uuringutes, näiteks astma ja kroonilise idiopaatilise urtikaaria ravimiuuringutes (3).

Enam levinud biooloogilise ravi kõrvaltoimed on nahareaktsioonid süstekohas (8–45%) ja peavalud (6–19%). Ülitundlikkusreaktsioon või anafülaksia esineb vähem kui 1%-l patsientidest. Lisaks on näiteks dupilumabi ravi seostatud *herpes simplex*'i

reaktiivatsiooniga ning konjunktiviidiga, omalizumabi seostatakse kardiovaskulaarsete komplikatsioonide ning pahaloomuliste haiguste suurenenud tekkeriskiga (3).

Hind

Bioloogilise ravi peamiseks puuduseks on kallis hind. Keskmiselt on bioloogilise ravimi kasutamise aastane maksumus 10 000 – 40 000 eurot (7). Võrdluseks maksab näiteks ninasisesi manustatavate steroidide aastane ravi umbes 50–100 eurot.

Bioloogilisest ravist saadav potentsiaalne kasu võiks tulla pikaajalisest efektist, mis vähendab vajadust operatsioonide järele ning kahandab haigestunute töövõimetuse tõttu tööst eemal viibimise aega (3).

KOKKUVÕTE

Kuigi praegu ei ole ükski bioloogiline ravim kroonilise rinosinusiidi raviks ametlikult näidustatud või ravijuhendites soovitatud ning põhiraviks on siiani kortikosteroidid, võib bioloogiline ravi osutada rinosinusiidi paljulubavaks ravimeetodiks.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Artikli autoritel puudub huvikonflikt seoses artikliga.

SUMMARY

Biologic therapies for chronic rhinosinusitis

Siret Salben¹, Mihkel Plaas¹

Chronic rhinosinusitis (CRS) is inflammation of the nose and the paranasal sinuses, with symptoms lasting over 12 weeks. It has a

significant burden on the healthcare system. The usual treatment regimen today consists of local and/or systemic corticosteroids. However, local steroids might not yield a desired treatment effect in all patients while systemic steroids have a broad range of severe side effects.

The likely future direction for some CRS patients is the use of biologic treatment. Various clinical studies have been launched in recent years with preliminary results showing great promise.

KIRJANDUS/REFERENCES

1. Fokkens WJ, Lund V, Mullol J. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. *Rhinology supplement* 2012;23:1–298.
2. Hastan D, Fokkens WL, Bachert C. Chronic rhinosinusitis in Europe – an underestimated disease. A GA⁴LEN study. *Allergy* 2011;66:1216–23.
3. Smith KA, Pulsipher A, Gabrielsen DA, Alt JA. Biologics in chronic rhinosinusitis: an Update and thoughts for future directions. *Am J Rhinol Allergy* 2018;32:412–23.
4. ClinicalTrials.gov. Efficacy and safety study of benralizumab for patients with severe nasal polyposis (OSTRO). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03401229>.
5. Gevaert P, Van Bruaene N, Cattaert T. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:989–95.e1-8.
6. Gevaert P, Lang-Loidolt D, Lackner A. Nasal IL-5 levels determine the response to anti-IL-5 treatment in patients with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:1133–41.
7. Eesti haigekassa tervishoiuteenuste loetelu (21.03.2019). RT I. Kasutatud 21.05.2019. <https://www.riigiteataja.ee/akt/126032019021>.
8. Maspero J, Harrison T, Wekström V. Clinical efficacy of benralizumab in patients with severe, uncontrolled eosinophilic asthma and nasal polyposis: pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA Trials. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:AB12.
9. Pinto JM, Mehta N, DiTineo M. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of anti-IgE for chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 2010;48:318–24.
10. Gevaert P, Calus L, Van Zele T. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:110–6.e1.
11. Chandra RK, Clavenna M, Samuelson M. Impact of omalizumab therapy on medication requirements for chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016;6:472–7.
12. Bachert C, Mannel L, Naclerio RM. Effect of subcutaneous dupilumab on nasal polyp burden in patients with chronic sinusitis and nasal polyposis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:469–79.

¹ Ear Clinic, Tartu, University Hospital, Tartu, Estonia

Correspondence to: Siret Salben siret.salben@kliinikum.ee

Keywords: chronic rhinosinusitis, polyposis, AERD, biologic therapy