

SODOBNO ZDRAVLJENJE LUSKAVICE

CURRENT TREATMENT OPTIONS IN PLAQUE PSORIASIS

AVTORICA / AUTHOR:

doc. dr. Maruška Marovt, dr. med.,
specialistka dermatovenerologije

*Univerzitetni klinični center Maribor
Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: maruska.marovt@gmail.com

1 UVOD

Na svetu ima luskavico približno 125 milijonov ljudi, v Sloveniji pa se ocenjuje, da je bolnikov 25.000 (1, 2). Predvsem bolniki s hudimi oblikami luskavice se srečujejo s pomembno povečano obolevnostjo zaradi pridruženih bolezni, kot so: psoriatični artritis, srčnožilne bolezni in duševno breme. Najpogostejšo obliko predstavlja luskavica v plakih, ki se pojavlja pri 80 % primerov (1). Zanj je značilen pojav rožnatih zadebeljenih buncic ali plošč na izteznih straneh okončin, lahko pa tudi v pregibih, v lasišču, dlaneh in podplatih ter na nohtih (slika 1). Luskavica se pojavlja tako pri moških kot pri ženskah, pri odraslih praviloma pogosteje kot pri otrocih. V preteklih letih smo opazovali izjemen napredek pri razumevanju patogeneze luskavice, njene genetske zasnove, pridruženih bolezni ter zdravljenja z biološkimi zdravili. Medtem ko za zdravljenje blagih oblik zdravilo prvega izbora še vedno predstavljajo topikalni pripravki, so za zdravljenje zmernih do hudih oblik ključna biološka

POVZETEK

Biološka zdravila za zdravljenje zmerne do hude oblike luskavice v plakih predstavljajo eno izmed najpomembnejših terapevtskih napredkov na področju dermatologije. Tarčno zavirajo za luskavico značilne imunske poti, vključujoč TNF- α , IL-17 in IL-23. Med zaviralce TNF- α sodijo etanercept, infliksimab, adalimumab in certolizumab, podenoto p40 citokina IL-12 in IL-23 zavira ustekinumab, med zaviralce IL-17 sodita sekukinumab in iksekizumab, podenoto p19 IL-23 pa zavirata guselkumab in risankizumab. Peroralno terapijo predstavljajo metotreksat, acitretin, izjemoma ciklosporin, ter novejša mala molekula apremilast, zaviralec fosfodiesteraze 4. Še vedno se odločamo tudi za fototerapijo, najpogosteje ozkospektralno ultravijolično valovanje v območju UV-B. V tem preglednem prispevku se bom osredotočila predvsem na sodobno zdravljenje luskavice v plakih z biološkimi zdravili.

KLJUČNE BESEDE:

luskavica, biološka zdravila, zdravljenje

ABSTRACT

Biologic treatments in plaque psoriasis represent one of the most significant therapeutic advancements in the field of dermatology. Biologics provide targeted inhibition of immune-mediated pathways involving specific cytokines, such as TNF- α , IL-17, and IL-23. Biologics for the treatment of moderate to severe psoriasis include TNF- α inhibitors etanercept, infliximab, adalimumab, and certolizumab; the IL-12/23 inhibitor ustekinumab; the IL-17 inhibitors secukinumab, and ixekizumab; and the IL-23 inhibitors guselkumab, and risankizumab. Oral systemic treatment options include methotrexate, acitretin, rarely cyclosporin, and apremilast, small molecule phosphodiesterase inhibitor 4. Phototherapy is also used and most frequently includes narrowband UV-B. This review focuses on current plaque psoriasis treatment options with biologics.

KEY WORDS:

psoriasis, biologics, treatment

zdravila, tako zaradi njihove učinkovitosti kot zaradi ugodnega varnostnega profila (1). Druge oblike luskavice, med katere sodijo kapljična, inverzna, eritrodermična in pustu-



ALI STE VEDELI?

- Na svetu ima luskavico približno 125 milijonov ljudi, v Sloveniji pa se ocenjuje, da je bolnikov 25.000.
- Biološka zdravila za zdravljenje zmerne do hude oblike luskavice v plakih predstavljajo eno najpomembnejših terapevtskih napredkov na področju dermatologije.
- Za zdravljenje zmernih do hudih oblik luskavice v plakih so tako učinkovita kot varna biološka zdravila, ki zavirajo TNF- α , p40 IL-12/23, IL-17 in p19 IL-23.

lozna, predstavljajo manjši delež. V tem preglednem prispevku se bomo osredotočili predvsem na sodobno zdravljenje luskavice v plakih z biološkimi zdravili.

2 PATOGENEZA LUSKAVICE

Patogeneza luskavice je kompleksna in še vedno ni povsem jasna. V patogenezi luskavice je najverjetneje ključna prekomerna aktivacija dela prirojenega imunskega sistema

(3). V samem začetku patogeneze različne vrste celic, vključujoč plazmacitoidne dendritične celice, keratinocite, naravne celice ubijalke in makrofage, izločajo citokine, ki aktivirajo mieloidne dendritične celice. Aktivirane mieloidne dendritične celice izločajo interleukin (IL)-12 in IL-23. IL-12 sproži diferenciacijo naivnih limfocitov T v limfocite Th1, IL-23 pa je ključen za preživetje in razmnoževanje limfocitov Th17 in Th22. Limfociti Th1 izločajo interferon gama (IFN- γ) in dejavnik tumorske nekroze alfa (TNF- α), limfociti Th22 izločajo IL-22, limfociti Th17 pa izločajo IL-17, IL-22 in TNF- α (4). Prevladujočo imunsko pot predstavlja z IL-23 pogojena aktivacija limfocitov Th17 (4). Signaliziranje IL-23 znotrajcelično posredujejo Tyk2-Jak2 in STAT3, kar vodi v transkripcijo ključnih vnetnih mediatorjev. Ti citokini povzročijo proliferacijo keratinocitov, povečano ekspresijo angiogenih mediatorjev in endotelijskih adhezijskih molekul ter infiltracijo imunskih celic v lezijski koži (3).

3 PRISTOP K ZDRAVLJENJU

Definicija blage luskavice ni povsem enotna, vendar značilno obsega manj kot 3 % do 5 % prizadete površine te-



Slika 1: Značilne spremembe pri bolniku z luskavico v plakih
Figure 1: Characteristic skin lesions in plaque psoriasis

lesa. Za hudo obliko luskavice najpogosteje gre, ko je prizadete 10 % telesne površine ali več. Osnovo zdravljenja zmerne do hude oblike luskavice predstavljajo fototerapija, konvencionalno sistemsko zdravljenje in biološka zdravila. Sistemsko zdravljenje uporabljamo tudi, ko gre za lokalizirano bolezen posebnih mest kot so lasišče, dlani in podplati, spolovilo, ali pa gre za na zdravljenje odporne kožne spremembe (1). Celosten pristop k zdravljenju luskavice vedno vključuje tudi oceno morebitnega pridruženega psoriatičnega artritisa, ki se pojavlja pri približno tretjini bolnikov z luskavico (5). Ne glede na obseg kožne prizadetosti namreč prisotnost aktivnega psoriatičnega artritisa pomembno vpliva na izbor zdravljenja, ki naj bo učinkovito tako za kožno kot sklepno prizadetost (6).

3.1 BIOLOŠKA ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE LUSKAVICE V PLAKIH

Biološka zdravila za zdravljenje zmerne do hude oblike luskavice v plakih predstavljajo eno najpomembnejših terapevtskih napredkov na področju dermatologije. Kljub temu da bolnika ne znamo ozdraviti, mu lahko ponudimo drugo najboljšo možnost, to so dolga obdobja brez bolezni. Ločimo štiri razrede bioloških zdravil: zaviralci TNF- α , zaviralec IL-12/23, zaviralci IL-17 in zaviralci IL-23. Vsa zdravila razen infliksimaba, ki se aplicira intravensko, se aplicirajo podkožno. V splošnem niso opazovali povečanega tveganja za pojav resnih okužb ali malignomov notranjih organov pri bolnikih z luskavico, ki so bili zdravljeni z biološkimi zdravili (1). Neželeni učinki se v primerjavi s placebom pojavljajo nekoliko pogosteje. Najpogosteje so to reakcija na mestu aplikacije, nazofaringitis in okužba zgornjih dihal.

Zaviralci TNF- α . Zaviralci TNF- α predstavljajo najstarejši razred trenutno odobrenih bioloških zdravil za zdravljenje luskavice v plakih in psoriatičnega artritisa. Z zaviranjem TNF- α zmanjšajo vnetno kaskado v patogenezi luskavice. Učinkovitost posameznih zaviralcev TNF- α se med sabo razlikuje. Ker so raziskave, ki neposredno primerjajo učinkovitost in varnost posameznih zdravil maloštevilne, izsledki mrežnih metaanaliz kažejo, da je najučinkovitejši infliksimab, kateremu s podobno učinkovitostjo sledita adalimumab in certolizumab, najmanj učinkovit je etanercept (7).

Kot razred se zaviralci TNF- α odmerjajo pogosteje kot zdravila iz drugih razredov. Dolgoročen varnostni profil zaviralcev TNF- α je dobro znan, celokupno pa ni povečanega tveganja za razvoj resnih okužb (8, 9). Pogostnost malignomov notranjih organov med bolniki z luskavico, ki so

prejemali zaviralce TNF- α , ni bila višja v primerjavi s splošno populacijo (10). Izsledki raziskav pa kažejo večjo pogostnost nemelanomskih oblik kožnega raka (8, 9, 11). Najpogostejši neželeni učinki so nazofaringitis, okužba zgornjih dihal in reakcija na mestu aplikacije. Zdravljenje z zaviralci TNF- α je kontraindicirano pri bolniki z aktivno tuberkulozo, napredovalim srčnim popuščanjem, okužbo z virusom hepatitisa B in demielizirajočimi boleznimi, vključujoč multiplo sklerozo. Bolniki z latentno tuberkulozo morajo biti ustrezno zdravljeni (1).

Zaviralec IL-12/23. Ustekinumab je edino biološko zdravilo, ki z vezavo na skupno podenoto p40 zavira oba, IL-12 in IL-23. Odobren je za zdravljenje luskavice v plakih in psoriatičnega artritisa. Zdravilo je zelo učinkovito, odmerja pa se glede na telesno maso vsakih 12 tednov. Varnostni profil ustekinumaba je sprejemljiv, brez povečanega tveganja za resne okužbe ali malignome v primerjavi s placebom. Najpogostejša neželena učinka, ki sta se pojavljala nekoliko pogosteje v primerjavi s placebom, sta bila okužba zgornjih dihal in glavobol (1).

Zaviralci IL-17. Zaviralci IL-17 so skupina zdravil, katerih tarča je bodisi IL-17 ali njegov receptor. Sekukinumab in iksekizumab, ki sta na voljo v Sloveniji, zavirata IL-17A. Bimekizumab zavira IL-17A in IL-17F, brodalumab pa receptor za IL-17. Zaviralci IL-17 delujejo hitro, močno in v primeru dobrega odgovora na zdravljenje tudi dolgoročno. Odobreni so za zdravljenje psoriatičnega artritisa in imajo sprejemljiv varnostni profil brez povečanega tveganja za resne okužbe ali malignome. Lahko se pojavi kandidiaza sluznic in kože, poročali pa so tudi o poslabšanju vnetne črevesne bolezni. Kot pri ostalih bioloških zdravilih sta najpogostejša neželena učinka okužba zgornjih dihal in reakcija na mestu aplikacije (1).

Zaviralci IL-23. Zaviralci IL-23 so skupina zdravil, ki specifično zavira podenoto p19 IL-23 ter tako zmanjšajo aktivnost poti limfocitov Th17. V Sloveniji sta na voljo guselkumab, ki je odobren tudi za zdravljenje psoriatičnega artritisa, in risankizumab. Zaviralci IL-23 so zelo učinkoviti, imajo sprejemljiv varnostni profil ter redko odmerjanje. Okužba zgornjih dihal je najpogostejši neželeni učinek, povečanega tveganja za resne okužbe ali malignome pa niso opazovali (1).

Naraščajoče število terapevtskih možnosti sicer predstavlja pomemben doprinos za bolnike, sočasno pa lahko predstavlja tudi izziv za zdravnika, katero zdravilo izbrati glede na učinkovitost, varnost in odmerjanje (7).

Glede na omejeno število raziskav, ki neposredno primerjajo učinkovitost in varnost zdravil (12–22), so nam pri kliničnem odločanju v pomoč izsledki mrežnih metaanaliz. Izsledki

ene izmed metaanaliz, v katero so vključili 60 raziskav, so pokazali, da je po 10 do 16 tednih zdravljenja delež bolnikov z 90 % izboljšanjem indeksa PASI (angl. *Psoriasis Area and Severity Index*) največji pri zdravljenju z risankizumabom (71,6 %; 95 % kredibilni interval (Crl), 67,5–75,4 %), brodalumabom (70,8 %; 95 % Crl, 66,8–74,6 %), iksekizumabom (70,6 %; 95 % Crl, 66,8–74,6 %), in guselkumabom (67,3 %; 62,5–71,9 %). Po 44 do 60 tednih zdravljenja pa je delež bolnikov z 90 % izboljšanjem indeksa PASI največji pri terapiji z risankizumabom (79,4 %; 95 % interval zaupanja (CI), 75,5–82,9 %), guselkumabom (76,5 %; 95 % CI, 72,1–80,5 %), brodalumabom (74,0 %; 95 % CI, 69,3–78,1 %) in iksekizumabom (73,9 %; 95 % CI, 69,9–77,5 %) (7).

3.2 KONVENCIONALNA SISTEMSKA ZDRAVILA

Za zdravljenje zmernih do hudih oblik luskavice v plakih so se že pred razvojem bioloških zdravil uporabljala konvencionalna sistemska zdravila in še danes se uporabljajo metotreksat, acitretin in redkeje ciklosporin. Na voljo je tudi novejšo zdravilo, mala molekula apremilast. Z izjemo ciklosporina je učinkovitost konvencionalnih sistemskih zdravil in apremilasta nižja v primerjavi z biološkimi zdravili. Profil neželenih učinkov je zelo raznolik, zato je potrebno zdravilo skrbno izbrati glede na številne kontraindikacije in posebna opozorila (1).

3.3 FOTOTERAPIJA

Fototerapija deluje antiproliferativno in protivnetno, vendar moramo upoštevati dejstvo, da ultravijolično (UV) sevanje pospešuje fotostaranje in poveča tveganje za nastanek kožnega raka. Uporabljamo ozkospektralno sevanje UVB valovne dolžine 311 nm ali sevanje UVA, pri katerem dodamo fotosenzibilizator (psoralen) sistemsko ali topikalno z mazilom ali kopeljo (PUVA).

4 SKLEP

Luskavica je kronična vnetna imunsko pogojena bolezen kože s številnimi pridruženimi boleznimi ter pomembnim vplivom na kvaliteto bolnikovega življenja. Za zdravljenje zmernih do hudih oblik luskavice v plakih so tako učinkovita

kot varna biološka zdravila, ki zavirajo TNF- α , p40 IL-12/23, IL-17 in p19 IL-23.

5 LITERATURA

1. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. *JAMA*. 2020; 323(19): 1945–1960.
2. Društvo psoriatikov Slovenije [Internet]. Kako pogosto obolenje je psoriza? [citirano 22.06.2021]. Dostopno: <https://društvo-psoriatikov.si/kako-pogosto-obolenje-je-psoriza/>.
3. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Mechanisms of disease: psoriasis. *N Engl J Med*. 2009; 361(5): 496–509.
4. Alwan W, Nestle FO. Pathogenesis and treatment of psoriasis: exploiting pathophysiological pathways for precision medicine. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(5) (suppl 93):S2–S6.
5. Mease P, Goffe BS. Diagnosis and treatment of psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol*. 2005; 52(1): 1–19.
6. Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, Gladman DD, Deal C, Deodhar A, et al. Special article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation guideline for the treatment of psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019; 71(1): 5–32.
7. Armstrong AW, Puig L, Joshi A, Skup M, William D, Li J, et al. Comparison of biologics and oral treatments for plaque psoriasis: a meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2020; 156(3): 258–269.
8. Kimball AB, Rothman KJ, Kricorian G, Pariser D, Yamauchi PS, Menter A, et al. OBSERVE-5: observational postmarketing safety surveillance registry of etanercept for the treatment of psoriasis final 5-year results. *J Am Acad Dermatol*. 2015; 72(1): 115–122.
9. Menter A, Thačič D, Wu JJ, Abramovits W, Kerdel F, Arikian D, et al. Long-term safety and effectiveness of adalimumab for moderate to severe psoriasis: results from 7-year interim analysis of the ESPRIT registry. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017; 7(3): 365–381.
10. Kalb RE, Fiorentino DF, Lebwohl MG, Poulin Y, Cohen AD, Goyal K, et al. Risk of serious infection with biologic and systemic treatment of psoriasis: results from the psoriasis longitudinal assessment and registry (PSOLAR). *JAMA Dermatol*. 2015; 151(9): 961–969.
11. Mariette X, Matucci-Cerinic M, Pavelka K, Taylor P, van Vollenhoven R, Heatley R, et al. Malignancies associated with tumour necrosis factor inhibitors in registries and prospective observational studies: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70(11): 1895–1904.
12. Wan MT, Alvarez J, Shin DB, Dommasch ED, Wu JJ, Gelfand JM. Head-to-head trials of systemic psoriasis therapies: a systematic review of study design and maximum acceptable treatment differences. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019; 33(1): 42–55.
13. Thačič D, Blauvelt A, Reich K, Tsaj TF, Vanaclocha F, Kingo 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(3): 400–409.
14. Reich K, Armstrong AW, Langley RG, Flavin S, Randazzo B, Li S, et al. Guselkumab versus secukinumab for the treatment of

- moderate-to-severe psoriasis (ECLIPSE): results from a phase 3, randomised controlled trial. Lancet. 2019; 394(10201): 831–839.*
15. Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, Augustin M, Blauvelt A, Poulin Y, et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltiMMa-1 and UltiMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. *Lancet. 2018; 392(10148): 650–661.*
 16. Reich K, Pinter A, Lacour JP, Ferrandiz C, Micali G, French LE, et al; IXORA-S investigators. Comparison of ixekizumab with ustekinumab in moderate-to-severe psoriasis: 24-week results from IXORA-S, a phase III study. *Br J Dermatol. 2017; 177(4): 1014–1023.*
 17. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CE, Randazzo B, Wasfi Y, Shen YK, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol. 2017; 76(3): 405–417.*
 18. Reich K, Armstrong AW, Foley P, Song M, Wasfi Y, Randazzo B, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *J Am Acad Dermatol. 2017; 76(3): 418–431.*
 19. Lebwohl M, Strober B, Menter A, Gordon K, Weglowska J, Puig L, et al. Phase 3 studies comparing brodalumab with ustekinumab in psoriasis. *N Engl J Med. 2015; 373(14): 1318–1328.*
 20. Reich K, Gooderham M, Green L, Bewley A, Zhang Z, Khanskaya I, et al. The efficacy and safety of apremilast, etanercept and placebo in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 52-week results from a phase IIIb, randomized, placebo-controlled trial (LIBERATE). *J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017; 31(3): 507–517.*
 21. Reich K, Gooderham M, Thaçi D, Crowley JJ, Ryan C, Krueger JG, et al. Risankizumab compared with adalimumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMvent): a randomised, double-blind, active-comparator-controlled phase 3 trial. *Lancet. 2019; 394(10198): 576–586.*
 22. Bagel J, Nia J, Hashim PW, Patekar M, de Vera A, Hugot S, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin in patients with moderate to severe plaque psoriasis (16-week CLARITY results). *Dermatol Ther (Heidelb). 2018; 8(4): 571–579.*

