

2022 EADV 前沿资讯 | 不止于皮肤表面，银屑病管理模式的全面升级

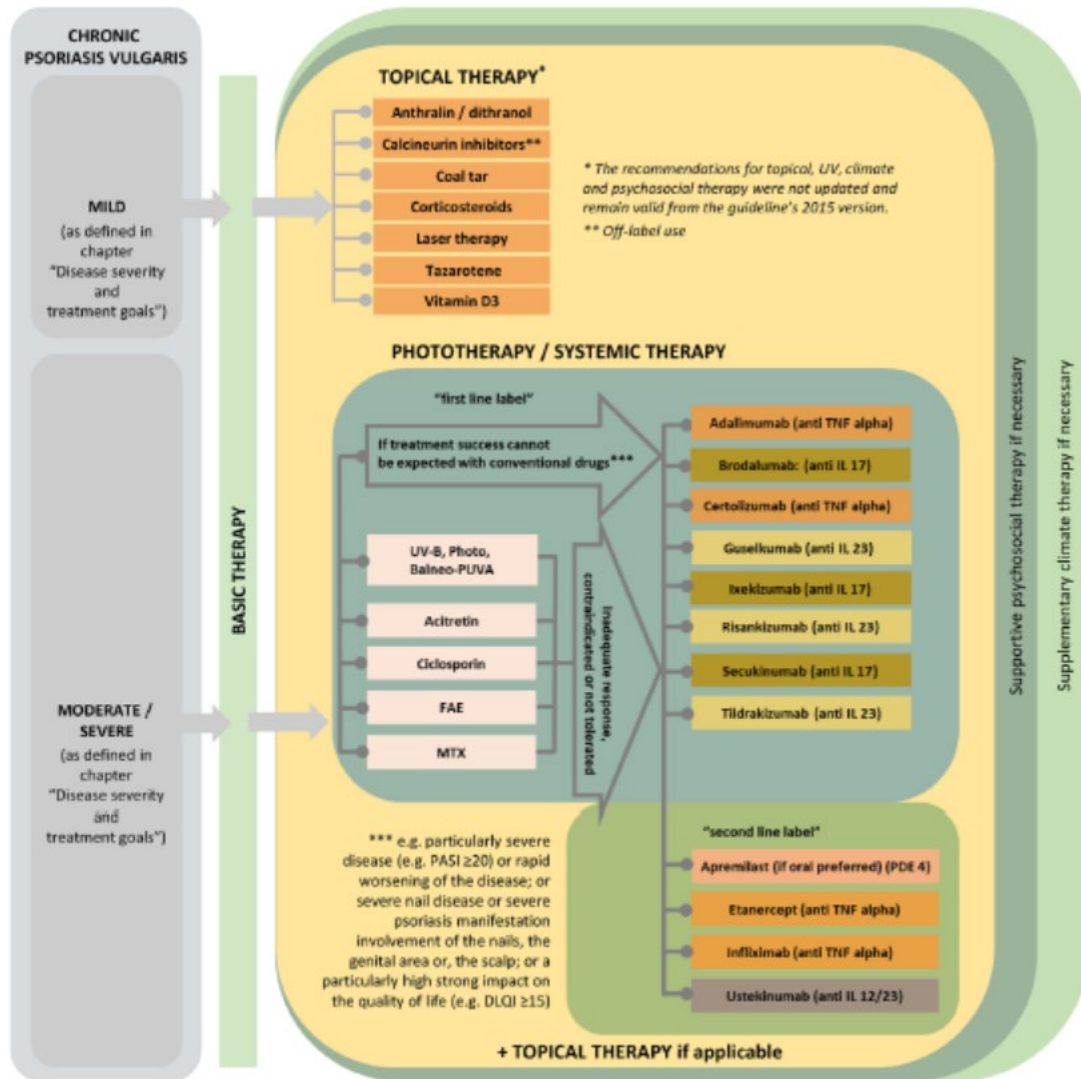
【导语】

日前，第 31 届欧洲皮肤病与性病学会（EADV）年会在意大利米兰顺利举行，并于 9 月 10 日圆满落幕。本次大会上，银屑病专题内容汇集了最新的研究进展和诊疗策略，可谓精彩纷呈。银屑病不仅仅是一种皮肤疾病，更是一种系统性炎症疾病。银屑病的治疗从皮损清除到系统性管理，由点及面，治疗模式有哪些更新呢？本期内容整理了 2022 年 EADV 大会上银屑病治疗的热点话题，带您一文解锁银屑病管理的全新模式。

【“银”难而上，早期干预银屑病】

在 2022 年 EADV 关于探索银屑病长期治疗进展的主题讨论会议上 (A voyage through the advances in long-term management of psoriasis)，Kilian Eyerich 教授分享了早期干预在银屑病管理中的作用 (A guide to the role of early intervention in psoriasis management) ^[1]。

Kilian Eyerich 教授认为银屑病的治疗首先应降低疾病的严重程度和预防复发，进而提高总体预后效果，最终实现疾病病程的改善^[1]。这是银屑病治疗理想化的治疗目标。然而当下的治疗模式与最终目标之间仍有一定差距。例如，目前银屑病治疗仍采用阶梯治疗的方式。仅在外用制剂不适用的情况下，才会考虑系统性治疗^[2]；在其他系统性治疗失败后，才会采用生物制剂^[3]。在银屑病漫长的达标之路上，需要逐步转变治疗模式和理念。



最新德国 S3-寻常型银屑病治疗指南：目前银屑病治疗模式

图片来自：Nast A, et al. German S3-Guideline on the treatment of Psoriasis vulgaris, adapted from EuroGuiDerm - Part 1: Treatment goals and treatment recommendations. J Dtsch Dermatol Ges. 2021;19(6):934-150.

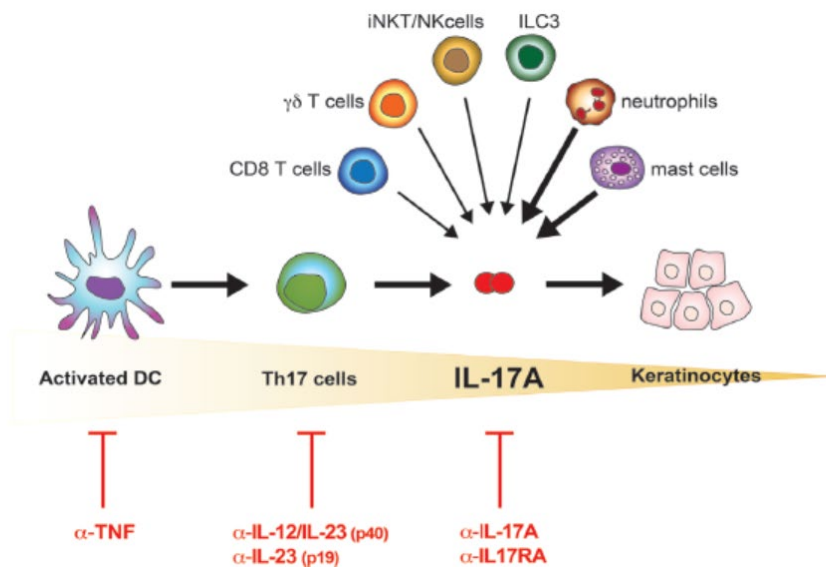
早期干预有利于改善自身免疫性疾病（包括类风湿关节炎、克罗恩病、银屑病等）患者的长期治疗结局^[4-6]。在银屑病方面，古塞奇尤单抗治疗新发斑块型银屑病患者的 GUIDE 研究发现与长病程患者（>2 年）相比，短病程患者（≤2 年）达到 PASI 0 分应答的速度更快，达到临床超应答（SR）的患者比例更多（超应答定义为治疗 20 周达到 PASI 0 分并维持至 28 周）。进一步分析 SR 患者，发现 SR 患者相较于非 SR 患者既往接受过生物制剂的比例较低^[1,7]。最后，Kilian Eyerich 教授总结道，从目前研究来看，银屑病的短病程与长期皮损

缓解和总体预后密切相关，因此早期干预有望降低疾病的累积负担^[1]。

【打好银屑病治疗“持久战”】

银屑病是一种慢性疾病，需要终身治疗。那么，银屑病该如何进行长期管理？本次大会上 Stefano Piaserico 副教授就此分享了他对于践行银屑病长期管理的看法 (Achieving long-term management of psoriasis) ^[8]。

Th17 免疫反应在促进银屑病的发生和发展中起着关键作用。在 Th17 免疫反应中，IL-17R 位于下游，IL-17 位于中游，而 IL-23 则位于上游。对于下游的 IL-17R，作用于该靶点的药物起效快速，但维持疗效的给药频率较高，经治疗后银屑病复发较快。对于中游的 IL-17，作用于该靶点的药物起效快速，维持疗效的给药频率稍高，经治疗后银屑病复发间隔相对较长。对于通路上游的 IL-23，作用于该靶点的药物起效较慢，维持疗效的给药频率较低，经治疗后银屑病复发稍慢。可见，作用于不同靶点的药物起效时间、给药频率、经治疗后疾病复发情况各不相同^[8,9]。



TH17 免疫反应在银屑病发病机制中的作用

图片来自: Brembilla NC, Senra L, Boehncke WH. The IL-17 Family of Cytokines in Psoriasis: IL-17A and Beyond. Front Immunol. 2018;9:1682. Published 2018 Aug 2.

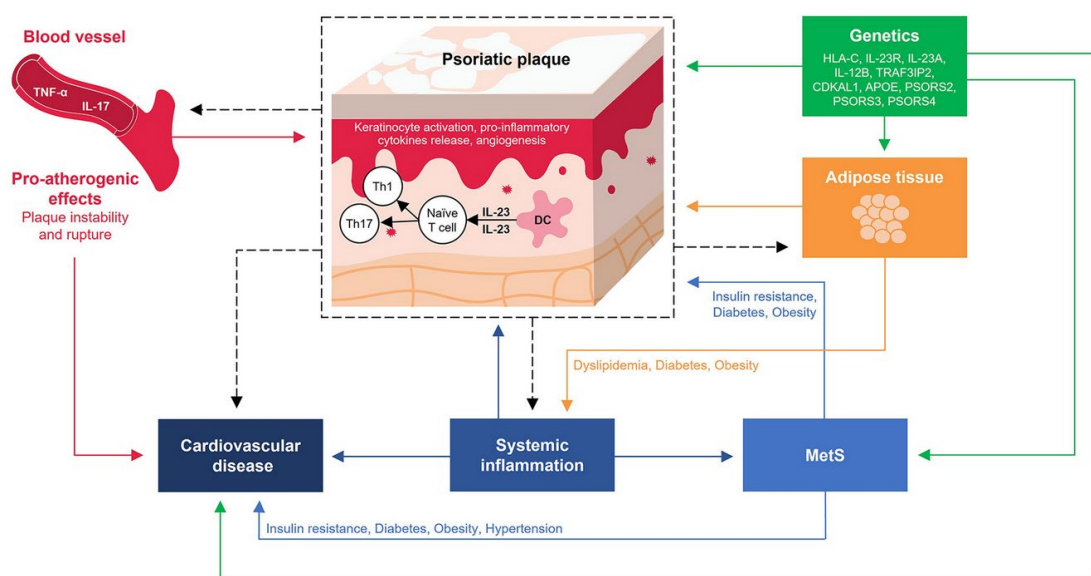
接下来, Stefano Piaserico 副教授具体介绍了靶向 IL-17 和 IL-23 的生物制剂在临床试验中的长期疗效结果。UNCOVER-1,2,3 试验 5 年研究结果证实, 依奇珠单抗长期治疗可维持中重度斑块型银屑病患者皮损清除效果。安全性与既往研究相似, 无死亡或其他非预期的安全性事件发生^[10]。SCULPTURE 试验 5 年研究中也观察到, 司库奇尤单抗为患者带来了高水平的皮损清除, 疗效持久^[11]。而在 IL-23 抑制剂方面, VOYAGE 1 和 VOYAGE 2 试验 5 年研究结果发现古塞奇尤单抗可维持患者高水平的临床应答^[12]。reSURFACE-1 和 reSURFACE-2 试验 5 年结果证实, 在第 28 周 tildrakizumab 应答者 (达到 PASI 75) 和依那西普部分应答者/无应答者 (PASI<75) 中, tildrakizumab 可提供 5 年以上持续的疾病控制^[13]。LIMMitless 试验 256 周结果也支持了 Risankizumab 长期使用的疗效^[14]。

因此, Stefano Piaserico 副教授认为, 无论银屑病患者的基线特征如何, IL-17 抑制剂和 IL-23 抑制剂均可显著改善患者的治疗应答率和持久性。并且 IL-17 抑制剂和 IL-23 抑制剂长期安全性稳定, 并没有增加包括主要心血管不良事件 (MACE) 和恶性肿瘤在内的不良事件的安全性信号^[8]。

【面面俱到, 关注银屑病相关心血管代谢共病的管理】

近年来随着研究的深入, 银屑病被发现与许多心血管代谢疾病之间存在关联, 包括肥胖、高血压、血脂异常、2 型糖尿病等。银屑病与心血管代谢疾病关联的机制通路可能涉及体液和细胞炎症介质, 具体机制尚不完全明确^[15]。本次大会上, Tiago Torres 教授对于心血管代谢综合征诊疗途径里皮肤科医生的角色分享了自己的见解 (Cardiometabolic syndrome – Where do dermatologists fit in?) ^[16]。

银屑病患者有较高的心血管代谢疾病风险^[17]。在心肌梗死和卒中风险方面，系统性综述证实轻度和重度银屑病均与心肌梗死和卒中的风险增加相关^[18]；在动脉粥样硬化方面，研究发现银屑病患者冠状动脉钙化水平与 2 型糖尿病患者相似，提示银屑病患者亚临床动脉粥样硬化的发生率高^[19]；在高脂血症方面，与健康受试者相比，银屑病患者非钙化和高危斑块患病率更高^[20]。因此，Tiago Torres 教授提出为了改善心血管健康，需要重视银屑病相关炎症和心血管代谢共病的管理^[16]，并且强调了系统性炎症是关联心血管代谢疾病和银屑病的重要环节^[16]。



银屑病和心血管疾病的共同基础免疫机制

图片来自：Wu JJ, et al. Psoriasis and metabolic syndrome: implications for the management and treatment of psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022;36(6):797-806.

目前，皮肤科医生和其他医疗保健人员逐步认识到了银屑病是一种系统性炎症性疾病，存在共患心血管代谢疾病的情况。尽管如此，这些心血管代谢共病仍存在不少未被诊断和治疗的情况^[16]。研究发现超过 40% 皮肤科医生未参与到银屑病患者心血管代谢共病风险的管理中^[21]。基于心血管代谢共病的管理现状，Tiago Torres 教授提出皮肤科医生可通过以下这些方式参与管理，例如筛查和监测共病、提供健康生活方式的咨询服务、给予银屑病患者

充分的治疗、转诊患者确保共病的治疗。对于健康生活方式,可考虑减肥、体力活动、饮食、减少吸烟或是戒烟^[16]。研究显示减肥可改善银屑病患者皮损清除率,提高治疗的应答效果^[22]。通过对银屑病患者进行教育,发现可改变他们的生活方式(体力活动、体重减轻、减少吸烟),增加他们对疾病和相关共病的认识^[23]。

【总结】

银屑病不仅是一种皮肤疾病,更是一种系统性炎症疾病。对于银屑病的管理,可采用早期干预、长期治疗及共病控制多个策略。早期干预银屑病,可提高长期治疗的缓解率,减少疾病累积的负担。在长期治疗方面,靶向 Th17 免疫反应的生物制剂长期治疗可维持较高的皮损清除率,安全性稳定。此外,银屑病与心血管代谢共病的关系密切。皮肤科医生可通过给患者提供健康生活方式的建议、给予银屑病病情充分的治疗,参与到银屑病患者心血管代谢共病风险的管理中。

文中图表均已获得使用许可

【参考文献】

- [1] Kilian Eyerich. A guide to the role of early intervention in psoriasis management. EADV Congress 2022
- [2] Girolomoni G, et al. Early intervention in psoriasis and immune-mediated inflammatory diseases: A hypothesis paper. J Dermatolog Treat. 2015;26(2):103-112.
- [3] Eyerich K, et al. IL-23 blockade with guselkumab potentially modifies psoriasis pathogenesis: rationale and study protocol of a phase 3b, randomised, double-blind, multicentre study in participants with moderate-to-severe plaque-type

psoriasis (GUIDE). *BMJ Open*. 2021;11(9):e049822.

- [4] Nell VP, et al. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43(7):906-914.
- [5] Danese S, et al. Early intervention in Crohn's disease: towards disease modification trials. *Gut*. 2017;66(12):2179-2187.
- [6] Gisondi P, et al. Biological disease-modifying antirheumatic drugs may mitigate the risk of psoriatic arthritis in patients with chronic plaque psoriasis. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(1):68-73.
- [7] Kamran Ghoreschi. Guselkumab treatment results in higher rates of complete skin clearance in patients with psoriasis who have previously received topical or non-biological systemic therapy (with or without phototherapy) compared with those who are biologic experienced: A post hoc analysis of Week 28 data from GUIDE. *EADV Congress 2022 P1486*
- [8] Stefano Piaserico. Achieving long-term management of psoriasis. *EADV Congress 2022*
- [9] Blauvelt A, Chiricozzi A. The Immunologic Role of IL-17 in Psoriasis and Psoriatic Arthritis Pathogenesis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;55(3):379-390.
- [10] Leonardi C, et al. Efficacy and Safety of Ixekizumab Through 5 Years in Moderate-to-Severe Psoriasis: Long-Term Results from the UNCOVER-1 and UNCOVER-2 Phase-3 Randomized Controlled Trials. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2020;10(3):431-447.

- [11] Bissonnette R, et al. Secukinumab demonstrates high sustained efficacy and a favourable safety profile in patients with moderate-to-severe psoriasis through 5 years of treatment (SCULPTURE Extension Study). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(9):1507-1514.
- [12] Reich K, et al. Five-year maintenance of clinical response and health-related quality of life improvements in patients with moderate-to-severe psoriasis treated with guselkumab: results from VOYAGE 1 and VOYAGE 2. *Br J Dermatol.* 2021;185(6):1146-1159.
- [13] Thaci D, et al. Five-year efficacy and safety of tildrakizumab in patients with moderate-to-severe psoriasis who respond at week 28: pooled analyses of two randomized phase III clinical trials (reSURFACE 1 and reSURFACE 2). *Br J Dermatol.* 2021;185(2):323-334.
- [14] Kim A. Papp, et al. Long-term Safety and Efficacy of Risankizumab for the Treatment of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A 4.5-year Interim Analysis of the LIMMitless Open-label Extension Trial. EADV Congress 2022. P1603
- [15] Elmetts CA, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with awareness and attention to comorbidities. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(4):1073-1113.
- [16] Tiago Torres. Cardiometabolic syndrome – Where do dermatologists fit in? EADV Congress 2022
- [17] Kimball AB, Szapary P, Mrowietz U, et al. Underdiagnosis and undertreatment of cardiovascular risk factors in patients with moderate to severe psoriasis. *J Am*

Acad Dermatol. 2012;67(1):76-85.

- [18] Armstrong EJ, et al. Psoriasis and major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(2):e000062. Published 2013 Apr 4. D
- [19] Mansouri B, et al. Comparison of Coronary Artery Calcium Scores Between Patients With Psoriasis and Type 2 Diabetes. *JAMA Dermatol.* 2016;152(11):1244-1253.
- [20] Lerman JB, et al. Coronary Plaque Characterization in Psoriasis Reveals High-Risk Features That Improve After Treatment in a Prospective Observational Study. *Circulation.* 2017;136(3):263-276.
- [21] Raposo I, et al. Awareness and screening attitudes of Portuguese dermatologists on cardiovascular risk factors in psoriatic patients. *Eur J Dermatol.* 2017;27(4):443-445.
- [22] Gisondi P, et al. Weight loss improves the response of obese patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis to low-dose cyclosporine therapy: a randomized, controlled, investigator-blinded clinical trial. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(5):1242-1247.
- [23] Mota F, et al. Importance of educational sessions on cardiometabolic comorbidities. Awareness among psoriasis patients. *Actas Dermosifiliogr.* 2016;107(6):539-541.

仅供医疗卫生专业人士参考

PP-IX-CN-2600