

Apremilast – malá molekula v boji proti psoriáze

Urbanček, S.

Dermatovenerologická klinika, Fakultná nemocnica F.D. Roosevelta, Banská Bystrica

V hlavnej úlohe sympózia spoločnosti Celgene na XIII. kongrese Českej dermatovenerologickej spoločnosti ČLS JEP a Slovenskej dermatovenerologickej spoločnosti v Olomouci sa predstavila malá molekula apremilast (Otezla). Tento liek používajú dermatológovia najmä u pacientov so psoriázou. Registrovaný je však aj v indikácii psoriatická artritída, čo je najčastejšou komorbiditou týchto pacientov. Predsedajúca sympózia prof. MUDr. Mária Šimaljaková, PhD. predstavila indikačné obmedzenie pre apremilast v SR, ktoré limituje jeho použitie v centrách pre biologickú liečbu. Apremilast (inhibitor PDE4 – fosfodiesterázy 4) selektívne zasahuje do poškodzujúcich zložiek zápalu, ale zároveň udržuje jeho ochranné prvky. Liečivo vykazuje riziko vedľajších účinkov a je možné ho kombinovať so štandardnou systémovou aj lokálnou liečbou.

Psoriáza je systémové, chronické, zápalové ochorenie s prevahou symptómov na koži. Býva spojená s množstvom komorbidít, a sú do nej zapojené nielen bunky imunitného systému, ale tiež všetky bunkové zložky kože. Ochorenie možno charakterizovať ako imunopatologické, v ktorom dominuje chybné regulovaná aktivita najmä subsetov Th1, Th17 a Th22. Aktivitu ochorenia je možné hodnotiť prostredníctvom indexu závažnosti PASI (*Psoriasis Area Severity Index*), ktorého hodnota sa pohybuje v rozmedzí 0 – 72. PASI väčšie ako 10 znamená stredne závažné ochorenie, ktoré vyžaduje systémovú liečbu a často aj hospitalizáciu. Vplyv ochorenia na kvalitu života pacientov sa meria najčastejšie dotazníkom DLQI so skóre v rozmedzí 0 – 30, kde nad 10 bodov sa jedná o významný vplyv na kvalitu života. Klinická závažnosť ochorenia vyjadrená PASI indexom však často nekoreluje s ovplyvnením kvality života, najmä u pacientov s palmoplantárnym postihnutím, kde má apremilast významné miesto v terapii.

Imunosupresíva versus imunomodulancia

Profesor RNDr. Jan Krejsek, CSc., prednosta Ústavu klinickej imunológie a alergológie FN a LF UK v Hradci Králové, porovnal mechanizmy účinku imunosupresívnych a imunomodulačných farmák určených pre systémovú liečbu. Imunosupresia tlmí zložky poškodzujúce zápal, ale zároveň neobnovuje jeho protektívne regulačné funkcie. S tým súvisí obmedzenie protinádorového dozoru, antimikrobiálnej imunity a celkový rizikový bezpečnostný profil týchto liekov. U niektorých biologík to môže viesť k indukcii autoimunity. Oproti tomu imunomodulačné lieky tlmia nežiaducu aktivitu zápalu a zároveň obnovia jeho protektívne regulačné zložky. Protinádorový dozor i antimikrobiálna imunita tak zostáva zachovaná. Zároveň majú dobrý bezpečnostný profil.

Apremilast patrí medzi lieky s imunomodulačnými vlastnosťami. Ide o perorálne podávaný inhibitor mediátorov. PDE4 je fosfodiesteráza špecifická pre cyklický adenosínmonofosfát (cAMP) a dominantná PDE v zápalových bunkách. Inhibícia PDE4 zvyšuje intracelulárne hladiny cAMP, čo obmedzuje zápalovú odpoveď vďaka modulácii expresie TNF-alfa, IL-23, IL-17 a iných inflamačných cytokínov. Cyklická AMP tiež moduluje hladiny protizápalových cytokínov ako napríklad IL-10. Tieto mediátory sa vyskytujú u psoriatickej artritídy a psoriázy.

„Apremilast ovplyvňuje ako poškodzujúce zložky zápalu, tak zasahuje v bunkách kože. Zároveň nemá účinky imunosupresie, nezvyšuje riziko vzniku infekcií, malignít, atď. Celková incidencia nežiaducich účinkov je malá a nenaznačuje postihnutie špecifického orgánového systému“ uviedol prof. Krejsek. Cielená blokáda PDE4 má podľa neho veľký potenciál pri liečbe ďalších ochorení, ako napríklad Bechterevova choroba, sarkoidóza, nešpecifické zápaly čreva a pod.

Apremilast a „real world evidence“

Účinnosť a bezpečnosť apremilastu hodnotili klinické štúdie ESTEEM 1 a ESTEEM 2, ktoré predstavil na sympóziu profesor Diamant Thaci, MD riaditeľ Comprehensive Center for Inflammation Medicine, UKSH Lübeck, Nemecko. Konkrétne ide o dve randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované štúdie. Zaradených bolo celkom 1255 pacientov, dve tretiny z nich užívali dvakrát denne apremilast v dávke 30 mg, tretina placebo. V 16. týždni pacienti na placebe zmenili liečbu na apremilast, sledovanie potom pokračovalo do 52. týždňa. Štúdia skúmala dosiahnutie skóre PASI 75, teda zlepšenie minimálne o 75 %. 33,1 % pacientov užívajúcich apremilast túto hodnotu dosiahlo v 16. týždni, ale v 52. týždni štúdie ESTEEM 1 malo odpoveď PASI 75 približne 61 % pacientov, ktorí boli v 32. týždni znovu randomizovaní do skupiny liečenej apremilastom. Iba 5,3 % pacientov na placebe dosiahlo PASI 75 v 16. týždni.

Štúdie tiež skúmali vplyv apremilastu na ložiská psoriázy na nechtoch a v kapilíciu. „Predpokladáme, že až 78 % pacientov s psoriázou má v priebehu ochorenia zasiahnuté nechty“, uviedol prof. Thaci. Štúdie ESTEEM 1 a ESTEEM 2 popisali, že 66,1 % a 64,7 % pacientov malo pri zahájení výskumu nechtovej psoriázy. Index NAPSÍ (Nail Psoriasis Severity Index) v 16. týždni liečby signalizoval zlepšenie o 22,5 %, kým placebom kontrolovaní pacienti sa zhoršili o 6,5 % (ESTEEM 1), resp. došlo k zlepšeniu 29 % versus 7,1 % (ESTEEM 2). V reálnej klinickej praxi, ktorú

predstavuje štúdiá LAPIS-PSO, ktorej výsledky boli prezentované v tomto roku na AAD, relatívne zlepšenie indexu NAPSÍ bolo 54 % približne po 4 mesiacoch liečby apremilastom.

Pokožka hlavy je podľa Thaciho vôbec najčastejším miestom výskytu psoriázy, týka sa až 90 % pacientov. U 84 % pacientov sú psoriatické lézie v tomto mieste prítomné od začiatku ochorenia, resp. po väčšinu času od nástupu choroby. V tejto súvislosti sa zmienil prof. Thaci o štúdiu LIBERATE: porovnanie apremilastu a etanerceptu k placebovej vetve v 16. týždni. Skóre ScPGA (*Scalp Physician Global Assessment score*) 0 alebo 1 behom 16 týždňov dosiahlo takmer 45 % pacientov na apremilaste, 50 % pacientov na etanercepte a 26 % z tých, čo užívali placebo. Táto štúdiá tiež skúmala subjektívne vnímanie kvality života u pacientov prostredníctvom dotazníka DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) a to dosiahnutím MCID (*Minimal Clinically Import Difference*), teda subjektívneho zlepšenia aspoň o 5 bodov oproti východzie mu stavu. V 16. týždni dosiahlo túto úroveň výrazne viac pacientov s apremilastom či etanerceptom (zhodne 65,1 %) versus placebo. V štúdiu LAPIS-PSO po 4 mesiacoch liečby apremilastom ScPGA 0 alebo 1 dosiahlo viac ako 47 % pacientov a MCID v DLQI viac ako 64 % pacientov. Vďaka pozitívnemu ovplyvneniu kvality života a jednoduchosti perorálnej liečby je dnes táto terapia preferovanou voľbou pacienta v Nemecku.

Optimálny pacient pre apremilast

Apremilast je indikovaný v liečbe stredne ťažkej až ťažkej chronickej ložiskovej psoriázy u dospelých pacientov, ktorí neodpovedajú na inú systémovú liečbu, majú ju kontraindikovanú, alebo netolerujú, vrátane acitretínu, cyklosporínu, metotrexátu (MTX) alebo PUVA.

MUDr. Peter Kozub, PhD. z dermatovenerologického oddelenia Fakultnej nemocnice s poliklinikou v Nových Zámkoch vo svojej prezentácii popísal niekoľko kazuistík a zároveň prvé postrehy z liečby týmto prípravkom v klinickej praxi: „Optimálnym na apremilast je pacient so stredne ťažkou psoriázou s postihnutím kapilícia. Menej vhodným okrem veľkého rozsahu ochorenia je aj pacient nadmerne obézny, lebo obézni pacienti horšie reagujú na akúkoľvek liečbu. Porovnateľný nástup účinku na koži nastáva po 6 týždňoch a časom rastie. Efekt na klby a nechty je zatiaľ ťažko hodnotiteľný, kontroly sú naplánované až v 6. mesiaci terapie. Nežiaduce účinky v rámci gastrointestinálneho traktu sa objavujú na konci titračnej periódy, ale sú prechodné a nijaký pacient pre tieto nežiaduce účinky liečbu zatiaľ neprerušil. Podľa MUDr. Kozuba je výhodná kombinácia apremilastu s fototerapiou aj MTX. V sumári konštatoval, že ide o liek so strednou účinnosťou, ktorá časom rastie, pri dobrej tolerabilite, bez orgánovej toxicity a výhodným manažmentom bez nutnosti skrínigov a laboratórneho monitoringu.