

Vybrané poznatky o psoriáze z 26. kongresu EADV - Evropské akademie dermatologie a venerologie 13. – 17.9.2017, Ženeva

K. Ettlér

Klinika nemocí kožních a pohlavních FN a LF UK Hradec Králové, Česká Republika

Úvod

Podzimní kongres EADV v Ženevě, v pořadí již dvacátý šestý, se konal v duchu 30. Výročí existence této nejpočetnější (nyní přes 6000 členů) a nejsilnější evropské dermatologické společnosti v kongresovém centru PALEXPO v Ženevě a navštívilo jej více jak 10 000 účastníků.

Psoriáza se v posledních téměř 15 letech stala bedlivě studovanou kožní chorobou nejen proto, že jí celosvětově trpí průměrně 2 % obyvatelstva, ale zejména nový rozmach poznatků o její patogenезi a uplatnění biologické léčby jsou důvodem, proč sdělovat stále něco nového.

Základní charakteristika psoriázy

Psoriáza je většinou dobře klinicky diagnostikovatelná bez potřeby dalších vyšetření. Leckdy je to však těžké při zkruslení léčbou, limitovaným kožním postižením (např. v ohybech, zevním zvukovodu, kštici) nebo mixáží se seborrhoickou dermatitidou – tzv. seborrhoická psoriáza (Mrowietz).

Přehled léčebných možností psoriázy

Léčba psoriázy zahrnuje podle tíže a rozsahu 3 hlavní typy terapie (Hoetzenecker): místní, světloléčbu a systémovou terapii. Do místní řadíme kortikoidy, analogy vitamínu D, retinoidy, inhibitory kalcineurinu a kyselinu salicylovou. Ve fototerapii dominuje UVB 311 nm a PUVA (lokální a systémová). Systémově se podávají retinoidy, cyklosporin A, methotrexát, popř. fumaráty. Nyní se po jejich bok zařadil i inhibitor fosfodiesterázy 4, apremilast, k jehož výhodám patří lepší účinnost, poměrně dobrý bezpečnostní profil bez nutnosti sledovat rutinní laboratorní parametry (Reich).

Nicméně dnes je k dispozici i biologická léčba pro zvlášť závažné případy, která je cílená na TNF α , IL-12, IL-23, IL-17 a jejich receptory (Barker).

Apremilast

Jako nová možnost v systémové léčbě lupénky zaujal apremilast. Apremilast účinkuje intracelulárně a snižuje zánětlivou odpověď u ložiskové lupénky tím, že inhibuje PDE4 (fosfodiesterázu 4), která je nutná k degradaci cAMP (cyklický adenosin monofosfát) na AMP. Vyšší koncentrace cAMP v imunitních buňkách podporuje zvýšenou sekreci protizánětlivých mediátorů a snížení prozánětlivých působků.

Ve studii ESTEEM 1 a 2 byl po 16 týdnů podáván Apremilast p.o. v dávce 2x30 mg denně a sledováno dosažení PASI75. To se podařilo u 31,1 % ve srovnání s 5 % u placeba

(Iversen), přičemž u nemocných s nižší aktivitou lupénky bylo dosaženo většího zlepšení.

K podobným výsledkům dospěli i japonští pacienti s lupénkou: z 254 randomizovaných nemocných dosáhlo PASI75 za stejných podmínek 28,2 % (Okubo). Nejvíce nežádoucích účinků (více jak 5 %) se týkalo nasofaryngitidy, průjmu a břišního dyskomfortu.

Ve studii UNVEIL bylo sledováno 221 nemocných léčených Apremilastem 2x30 mg denně po 52 týdnů. Pacienti měli BSA v rozmezí 5-10 % a průměrný BMI 31. Mimo jiných parametrů byla také sledována kvalita života (baseline DLQI bylo 11). Ta se vylepšila ve skupině s Apremilastem o 4,8 bodu významněji než o 2,4 bodu u placeba (GOLD). Z nežádoucích účinků se ve 28 % objevil průjem, v 19 % nauzea, bolesti hlavy v 15,2 % a nasofaryngitida v 10,4 %. Důležité je, že s dobou léčby se již incidence nežádoucích účinků nezvyšovala.

Ve studii LIBERATE byl Apremilast porovnán tváří v tvář s Etanerceptem (Lambert). Studie začala ve 3 větvích (I. Apremilast, II. Etanercept, III. Placebo) po 16 týdnů, v pokračující fázi již ve všech větvích dostávali nemocní apremilast a hodnocení bylo provedeno ve 104. týdnu. Nemocní léčení apremilastem dosáhli v 16. týdnu 75 %-ní (PASI75) zlepšení kožního nálezu v 39,8 %, zatímco s etanerceptem v 48,2 %. V 2. fázi studie, kdy byli všichni léčení apremilastem, docházelo k dalšímu vylepšování: PASI75 dosáhli další nemocní ve skupině stále léčených apremilastem 45,9 %, ve skupině zpočátku léčené etanerceptem vzrostlo na 51,9 %. Původně placebová skupina narostla ve výskytu reakce PASI75 z 11,9 % (16. týden) na 50,7 %.

Slibné se zdá i využití Apremilastu v léčbě speciálních forem lupénky. V německém souboru (Syring) 6 nemocných s palmoplantární pustulózou refrakterní na většinu z dostupných léčebných metod, a navíc 5 z nich mělo psoriatickou artritidu, bylo léčeno Apremilastem v obvyklé dávce 2x30 mg/den. Již po 4 týdnech léčby docházelo u všech ke zřetelnému zlepšení. U 2 pacientů po přerušení léčby se za několik dní objevily nové pustule, které ale do 2 týdnů po znovunasazení léčby vymizely. Po 18 měsících léčby u 4 nemocných stále přetrvává léčebný účinek.

V italském souboru 17 nemocných (Dapavo) s psoriatickou artritidou a kožní lupénkou s PASI v rozmezí 6 – 18 bylo postiženo i v „obtížně léčitelných místech“: nehty (4), kštice (2), dlaně a chodidla (8), vulva (2). Nemocní byli při léčbě Apremilastem sledováni 6 měsíců, přičemž léčebný efekt se dostavoval po 6 týdnech se zlepšováním v prvních 2 měsících léčby. Nežádoucí účinky (nauzea a průjem) se vyskytly u 17 %.

Psoriáza jako chronické zánětlivé onemocnění také často výrazně svědí. V rakouském Grazu (Sadoghi) sledovali 20 nemocných v tříměsíční léčbě Apremilastem. U poloviny nemocných došlo k významnému poklesu svědění, přičemž 45 % z nich vykázalo snížení o více jak 4 body 10-stupňové škály. U 4 nemocných nedošlo k ovlivnění pruritu.

Zhodnocení biologické léčby psoriázy

Na společném sympoziu EADV a AAD, věnovanému kontroverzím v dermatologii, byla netrpělivě očekávána přednáška prof. Roberta Sterna z amerického Bostonu (Stern), který avizoval kritickou přednášku na téma psoriáza a biologická léčba. Nejdříve uvedl historický přehled systémové léčby psoriázy: postupně se do klinické praxe zavedl methotrexat (1960), PUVA (1975), retinoidy (1978), cyklosporin A (1980) a s přelomem tisíciletí biologika, která znamenala obrovský úspěch v léčbě, ale také v tržbách farmaceutických firem. Nejdříve FDA zaregistrovala Alefacept a Efalizumab (ten je již pro nežádoucí účinky stažen), nyní jsou registrovány 3 blokátory TNFa, 2 inhibitory IL-12/23, 2 anti-IL-17 a chystá se registrace dalších. Ekonomické tržby farmaceutického průmyslu vzrostly o 600 % (100 bilionů USD za rok), přitom za 10 let cena blokátorů TNFa narostla o 300 %. Poptávka po biologické léčbě dovoluje nejen maximální prodej, ale i maximální nárůst cen. Na podporu tohoto trendu v některých zemích probíhá přímá reklama, firmy podporují advokacii pacientů, jak na biologickou léčbu lépe dosáhnout. Ke společenskému tlaku na rozšíření této léčby přispívají údaje o prevalenci lupénky, která „roste“. Zdůrazňuje se také, že kožní zánětlivý proces podporuje závažné komorbidity, především kardiovaskulární. Je známou zkušeností, že „kdo má peníze, ten kontroluje“.

Zdá se, že to platí i pro tuto situaci. Farmaceutický průmysl je hlavním zdrojem peněz na výzkum a v této době snad již neexistují skutečně nezávislé studie vzešlé z akademické sféry (byl by zajímavý přezkum honorářů akademických autorů a jejich skutečné nezávislosti). Byla provedena analýza 245 autorů stěžejních prací na poli biologické léčby. Šest akademických autorů bylo zahrnuto do 10 publikací za rok (z toho jen 40 % z nich skutečně vidělo data studie). Téměř všichni deklarují „conflict of interest“. Z 31 podrobně analyzovaných autorů bylo 14 zaměstnanců farmaceutických firem, ale přitom měli průměrnou účast jen na 1,5 publikace za rok. Podobnou situaci prof. Stern kritizoval již v r. 1991 při zavádění cyklosporinu. Důležitý je také výběr časopisu, ve kterém jsou výsledky studie publikovány: pro pečlivější a kritičtější recenze vyzdvihuje New England Journal of Medicine před Lancetem. Biologická léčba je monitorována v celé řadě registrů, ale vyhodnocování dat a výstup pro srovnání poměru užitek/rizika bývá pomalý. Je velmi důležité neřít se jen tržními mechanismy ale vytvořit optimální dlouhodobou strategii léčby pro pacienty.

Závěr

Kongres EADV 2017 v Ženevě ukázal, že v oblasti léčby psoriázy probíhá intenzivní výzkum a také diskuze o téměř všech aspektech moderní léčby. V přehledu příspěvků na kongresu se z dosud u nás pro psoriázu neregistrovaných přípravků objevoval Risankizumab (anti IL-23), Tofacitinib (blokátor JAK kináz), Brodalumab (anti IL-17Ra), Guselkumab (anti IL-23), pegylovaný Certolizumab (anti-TNFA). Máme se tedy na co těšit, a naši nemocní dostávají další naději. To vše je ale podmíněno, aby na tuto novou a účinnou léčbu byl dostatek finančních prostředků.

Literatura

1. Barker J.: Biologics: T-Cell Based Therapies. D1T01.4
2. Iversen L., Paul C., Cirulli J., Chen R., Andersson C., Yamauchi P.: Efficacy of Apremilast Versus Placebo in Patients with Lower Plaque Psoriasis Disease Activity: Results of a Pooled Post Hoc Analysis of the Esteem 1 and 2 Trials. P1957
3. Dapavo P., Brizio M., Astrua C., Fierro T.: Apremilast for the Treatment of Psoriasis in Difficult-to-Treat Areas: First Real-World Experience in Patients with Psoriasis and Early Articular Involvement. P1851
4. Gold L.S., Forman S., Lebwohl M., Jackson J.M., Chen R., Goncalves J., Levi E., Bagel J.: Impact on Quality of Life and Satisfaction with Apremilast in Patients with Moderate Plaque Psoriasis: 52-Week Results of the Unveil Study. P1954
5. Lambert J., McBride S., Cirulli J., Chen R., Chapman S.: Sustained Improvement in Patient-Reported Outcomes with Continued Apremilast Treatment Over 104 Weeks in Patients with Moderate to Severe Psoriasis. P1937
6. Mrowietz U.: Psoriasis - Clinical Manifestations and Pitfalls. D1T01.3A
7. Okubo Y., Ohtsuki M., Imafuku S., Komine M., Cirulli J., Petric R., Chen R., Nemoto O.: Apremilast, an Oral Phosphodiesterase 4 Inhibitor, in Japanese Patients with Moderate to Severe Psoriasis: Week 16 Efficacy in Patient Subgroups. P1958
8. Reich K.: The Spectrum of Systemic Therapies in Psoriasis. D3T10.4D
9. Sadoghi B., Wolfgang W., Waltner K., Salmhofer W., Wolf P., Legat F.: Apremilast Significantly Reduces Pruritus in Patients with Chronic Plaque Psoriasis Treated in an Outpatient Setting. P1709
10. Stern R.: PSORIASIS AND BIOLOGICS: The Relation of Industry to Dermatologists and its Impact on Clinical and Academic Dermatology. D3T08.2A
11. Syring F., Thaci D.: Treatment with Apremilast in Refractory Pustular Psoriasis of the Palms and Soles: a Case Series of Six Patients. P1774