

# Vybrané poznatky z 75. mítinku Americké akademie dermatologie (16. – 20.2.2018, San Diego, USA)

Ettler, K.

Klinika nemocí kožních a pohlavních FN a LF UK Hradec Králové

## Úvod

Každoroční mítink AAD patří k největším dermatologickým kongresům na světě s přehledem nejnovějších výzkumných i praktických poznatků. Účast na něm je vždy přínosem pro další dermatologickou praxi.

## Odborný program

Přednášky probíhaly v Convention Center na nábřeží zálivu San Diego. Přes 18 tisíc účastníků se rozptýlilo ve více jak 20 paralelně probíhajících sekcích – kurzech, workshopech, sympoziích a mítincích. Velmi užitečná byla mobilní aplikace s programem kongresu a dalšími údaji, zejména pak od některých přednášejících poskytnuté prezentace („handout“).

## Psoriáza – od lokální léčby k systémové

Dr. Chapman uvedl, že u nemocných, nejen s psoriázou, je diskutována stále více **kvalita života** (QoL), která závisí mimo jiné na tíži onemocnění. Jak prokázala MAPP Studie (Reich, 2017), čím větší plocha kůže (těžší lupénka) je postižena psoriázou, tím nižší je kvalita života. Přitom 92 % nemocných s psoriázou dostává pouze lokální léčbu nebo vůbec žádnou, a jen 8 % má systémovou léčbu. Přestože **lokální léčba** středně těžké až těžké psoriázy nemá dostatečnou účinnost (25,1 %), je nepřijemná (18,2 %) až rušivá (18,4 %) a nepokryje dostatečně všechna chorobná místa (17,9 %). Až 53,3 % dermatologů ji ordinuje jako monoterapii. S takto vedenou léčbou je nespokojeno 43 % nemocných s těžkou lupénkou.

Lokální léčba lupénky při dlouhodobém používání může být komplikována požadavky na dávkování, navyšuje riziko nežádoucích účinků i ztráty účinnosti. Také **adherence** nemocných k léčbě časem klesá – při elektronickém monitorování z počátečních 84,6 % během 8 týdnů poklesla na 51 %. Jako hlavní důvody byly uvedeny neúčinnost léčby, zbarvení šatstva, ztráta času, narušení denních aktivit a strach z vedlejších účinků.

Ačkoli se psoriáza manifestuje na kůži, může být spojena s řadou těžkých **komorbidit**: kardiovaskulárních chorob a mozkových příhod, cukrovkou a obezitou, hyperlipidemií a steatosou jater, chronickou obstrukční nemocí plic a spánkovou apneou, depresemi, střevními zánětlivými chorobami, lymfomy. U 30 % psoriatiků se rozvine artritida.

Historická koncepce patofyziologie lupénky předpokládala pouze kožní onemocnění keratinocytů zvládnutelné lokální léčbou. Dnes se psoriáza považuje za systémové onemocnění s dysregulací imunitního systému a četnými komorbiditami, oproti kterým může ochránit časné nasazení systémové léčby.

Rozhodnutí k zahájení **systémové léčby** musí být založeno nejen na posouzení závažnosti onemocnění, ale



Emblem kongresu AAD

také z očekávání léčebné účinnosti a rychlosti i z možných dopadů na pacientův životní styl. Je potřeba vycházet z pacientovy anamnézy, z možných rizik (malignita, poškození orgánů, lékové interakce, apod.), vstupních laboratorních hodnot (biochemické a hematologické vyšetření, markery infekčních, metabolických a onkologických chorob) a jejich průběžné monitorování. Pro dlouhodobou léčbu je potřeba stanovit léčebný plán obsahující předpokládanou dobu léčby, dávkování, vedlejší účinky i další opatření.

## Apremilast – novější léčebná možnost psoriázy

Dr. Evans představil lokální léčbu a fototerapii jako úvodní léčbu, než se přejde na konvenční systémovou nebo **biologickou léčbu**. Přemostujícím lékem by se mohl stát nověji registrovaný **Apremilast** (Otezla, 2016), inhibitor fosfodiesterázy 4 (PDE4). PDE4 je enzym, který napomáhá degradaci cyklického adenosin monofosfátu (cAMP) na AMP v buňkách, a je tak významnou složkou aktivity zánětlivého procesu. Vysoká koncentrace cAMP v buňkách podporuje protizánětlivou činnost těchto buněk a produkci protizánětlivých mediátorů. Apremilast nitrobuňčně blokuje PDE4, brání úbytku cAMP a nepřímo tak moduluje tvorbu pro- a protizánětlivých mediátorů.

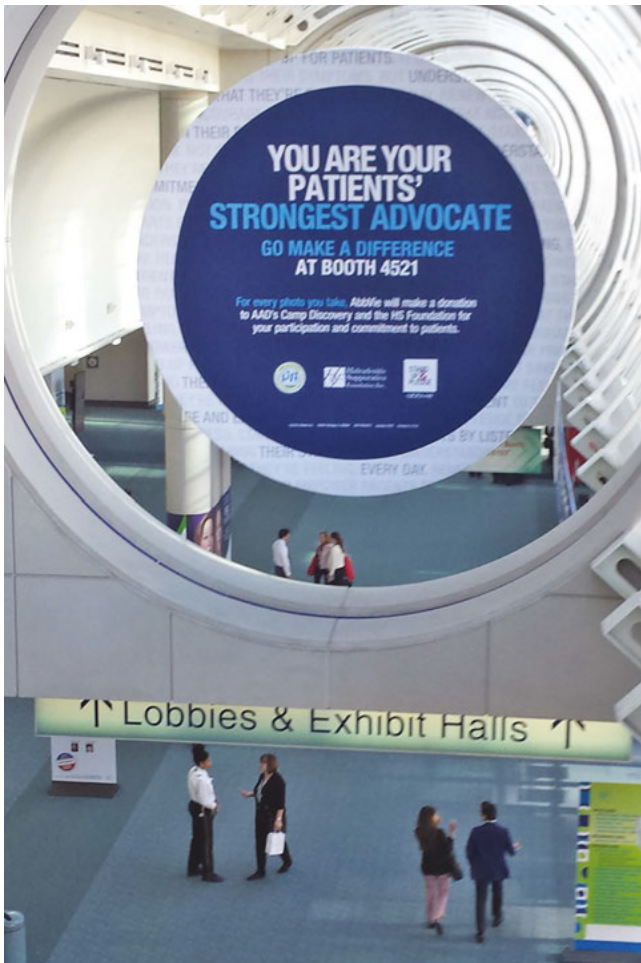
Apremilast (Otezla® 30 mg tbl.) je registrován i v ČR pro léčbu psoriázy. Při zahájení a v prvních týdnech léčby je potřeba počítat s možností průjmů, nausey a zvracení, a být opatrný hlavně u starších (>65 let) pacientů. Nasazení u osob s depresemi či sebevražednými tendencemi v anamnéze je nutné pečlivě zvážit. Pokles váhy o 5-10 % byl zaznamenán u 12 % léčených. Indukce cytochromu 450 jinými léky (rifampicin, fenobarbital, karbamazepin, fenytoin, atd.) vedou k prudkému poklesu účinnosti Apremilastu. U psoriatiků léčených Apremilastem nastoupily nežádoucí reakce ve více jak 5 %: v 17 % se jednalo o průjem a nauseu, infekce HCD se vyskytly v 9 % a bolesti hlavy ve 14 %.

Při zahájení léčby Apremilastem se v prvních 5 dnech postupně navyšuje denní dávka o 10 mg, od 6. dne je již stabilní 2x30 mg, aby se omezily gastrointestinální příznaky.

Při těžké renální insuficienci se denní dávka doporučuje snížit na polovinu, u jaterního postižení se dávka nemění. Apremilast se řadí do kategorie C ve vztahu k těhotenství, průnik do mateřského mléka není znám.

Klinické zkušenosti s Apremilastem byly hodnoceny ve studiích ESTEEM 1 a 2 (van Voorhees, 2018). V 16. týdnu léčby dosáhlo PASI75 celkem 33,1 % (resp. 28,8 % ve druhé studii), u biologicky naivních to činilo 40 %. Podstatného vyčištění kůže od lupénky dosáhlo v 16. týdnu 47 % nemocných, o 22,5 % se snížilo nehtové postižení (NAPSI). Ve stejné době došlo i k podstatnému omezení svědění a vylepšení QoL. Frekvence nežádoucích účinků zůstala stejná i po 3 letech léčby jako v 16. týdnu. Sledování laboratorních parametrů v 16-týdenní léčbě neprokázala výrazné odchylky. To vedlo k doporučení nevyžadovat monitorování laboratorních parametrů během léčby. Ve výskytu malignit a infekcí se léčená skupina nelišila od kontrolní.

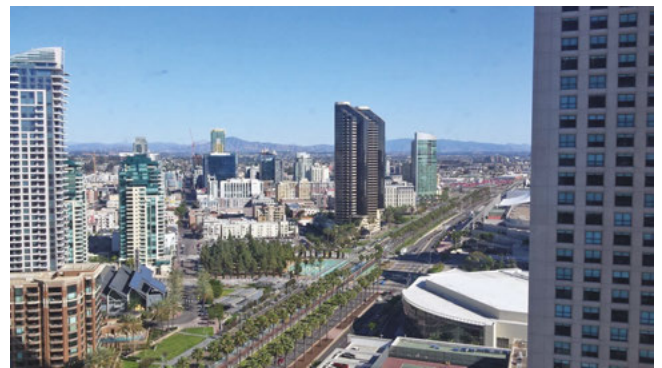
Ve studii PALACE 1 (Kavanaugh, 2018) byli Apremilastem léčeni nemocní s psoriatickou artritidou. Odpověď na léčbu (ACR20) vykázalo 43 % nemocných po 16. týdnu a 66 % ve 104. týdnu léčby. Ve studiích PALACE 1-3 se ve 104. týdnu z pohledu daktylitidy vylepšilo 78 % a entezitidy 44 %. Bolesti hlavy se objevily u 4,8 % – 5,9 %. Gastrointestinální příznaky zlobily v prvních 2 týdnech léčby a s pokračující léčbou ustupovaly. Ve 156. týdnu léčby byly nežádoucí účinky přibližně stejné jako v 16. týdnu.



Pohled do kongresove lobby

### Apremilast – nasazení v reálné klinické praxi

Ve studii LAPIS-PSO (Reich, 2018) probíhající prospektivně v Německu v plánovaných 100 centrech s cílem vyhodnotit 500 nemocných zařazených (10<PASI<15) po 4 měsících léčby Apremilastem a sledovaných pak 52 týdnů, bylo do předběžného vyhodnocení zavzato 294 nemocných, z toho u 196 byla provedena kompletní analýza. Alespoň jednou komorbiditou trpělo 62,8 % nemocných. Ovlivnění kvality života (DLQI) léčby Apremilastem se projevilo zlepšením již po 1 měsíci léčby o 6,0 bodu a po 4 měsících o 7,2 bodu od výchozí úrovně. Hodnocení klinického zlepšení lékařem (PGA) i pacientem (PaGA) se téměř nelišilo (vyčištěno nebo s minimálními projevy), za 1 měsíc léčby Apremilastem nastalo u 14,8% nemocných, resp. za 4 měsíce u 32,6 %. Také posouzení svědění a bolesti kůže po 1 měsíci, resp. po 4 měsících léčby zaznamenalo snížení pruritu o 43,8 %, resp. o 47,3 %; snížení bolesti o 41,7 %, resp. o 52,0 %. Zlepšení (vyčištění či minimální projevy) na obtížně léčitelných oblastech se ve křtici projevilo u 39,2 % po 1 měsíci, u 58,4 % po 4 měsících a v palmoplantárních oblastech u 48,8 % po 1 měsíci, u 69 % po 4 měsících. Zlepšení nehtové psoriázy o 50 % (NAPSI50) nastalo u 21,7 % po 1 měsíci a u 62,4 % po 4 měsících. Rozsah plochy kůže (BSA) postižená lupénkou se během léčby zřetelně zmenšil, takže BSA>10 mělo po 4 měsících léčby již jen 33,9 % pacientů. Nežádoucí účinky se vyskytly u 27,8 % léčených: průjem byl u 7,3 %, nauzea u 3,5 %, zánět HCD u 0,3 % a bolesti hlavy u 4,5 %. Pro nežádoucí účinky Apremilastu byla léčba vysazena u 7,6 %.



San Diego – kongresove centrum vpravo

### Biologická léčba psoriázy

Prof. Lebwohl shrnul další moderní léčebné prostředky u psoriázy. K dispozici je řada biologik, kterými lze dosáhnout PASI 75 nebo dokonce PASI 100, prodlužují se intervaly mezi injekcemi, zvyšuje se rychlost nástupu účinku i doba účinnosti (např. u ixekizumabu a secukinumabu – anti IL-17A). Testují se a zavádějí nová biologika: brodalumab (anti IL-17 receptor A), tildrakizumab (anti IL-23), guselkumab (anti IL-23); na psoriatickou artritidu se osvědčil risankizumab (anti IL-23A) a bimekizumab (anti IL-17A a F). Slibné se zdá i použití malých molekul – blokátorů janus kináz: např. tofacitinib byl úspěšně zkoušen i v léčbě psoriatické artritidy. Klasická léčba má mnoho limitací (methotrexát – hepatotoxicita,

myelotoxicita), TNF $\alpha$  blokátory mohou ohrozit těžkou infekcí, popř. malignitou, nové blokátory IL-12/23 jsou bezpečnější, blokace IL-17 může způsobit chronickou mukokutánní kandidózu. Při biologické léčbě je těhotenství možné, certolizumab pegol proniká placentární bariérou. Biologika se většinou podávají v jednotné dávce bez závislosti na tělesné hmotnosti (s výjimkou infliximabu a ustekinumabu). Většina biologik příznivě ovlivňuje

psoriatickou artritidu, některá podporují růst vlasů a libida, jen cena je zatím příliš vysoká. Z nastalé diskuze vyplynulo, že blokace IL-23 jako léčebný terč se jeví jako nejvýhodnější.

#### Závěr

Kongres AAD opět splnil očekávání ve smyslu prezentace nejnovějších poznatků v oblasti diagnostiky a léčby kožních nemocí. Svědčí o tom i návštěva dermatologických odborníků prakticky ze všech koutů světa.

#### Literatura

1. Kavanaugh A, Gladman DD, Gomez-Reino JJ, Hall S, Lespessailles E, Mease PJ, Schett G, Paris M, Teng J, Wollenhaupt J: Durability of Apremilast Response Through 5 Years of Treatment in Subjects With Psoriatic Arthritis. Poster 6336 presented at the 2018 AAD Annual Meeting; February 16–20, 2018; San Diego, CA, USA.
2. Otezla 30mg tablets. Summary of product characteristics. Uxbridge, UK: Celgene Ltd; December 2016.
3. Reich K, Bomas S, Korge B, Schwichtenberg U, Mentz H, Groegel K, Gómez NN: Physician- and Patient-Reported Outcomes With Apremilast for Patients With Plaque Psoriasis During Routine Clinical Care in Germany: A Second Interim Analysis. Poster 7104 presented at the 2018 AAD Annual Meeting; February 16–20, 2018; San Diego, CA, USA.
4. Reich K, Goodfield M, Green L, Nograles K, Chen R, Levi E, Langley RGB: Safety and Efficacy of Apremilast Through 104 Weeks in Patients With Moderate to Severe Psoriasis Who Continued on Apremilast or Switched From Etanercept Treatment. Poster 5436 session presented at the meeting of 75th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology. Orlando, FL USA, March 3–7, 2017.
5. Van Voorhees A, Sofen H, Weaver J, Cirulli J, Wang Y, Warren RB: Symptom Relapse Following Apremilast Discontinuation Is Related to Longer Disease Duration at Treatment Initiation in Patients With Moderate to Severe Psoriasis. Poster 7122 presented at the 2018 AAD Annual Meeting; February 16–20, 2018; San Diego, CA, USA.