

Apremilast bei mittelschwerer bis schwerer Plaquepsoriasis

Neue orale Behandlungsmöglichkeit

Apremilast (Otezla®) ist ein innovatives orales Psoriasismedikament, das sich in klinischen Studien und im Praxisalltag insbesondere bei Kopfhaut- oder Nagelbeteiligung und bei palmoplantarer Psoriasis als wirksame und sichere Therapiealternative erwiesen hat. Apremilast lindert den Juckreiz bei Psoriasispatienten schnell und ist auch bei Psoriasisarthritis wirksam. Über das neue Psoriasismedikament sprach Prof. Dr. Diamant Thaçi, Leiter des Exzellenzzentrums Entzündungsmedizin, Stiftungsuniversität zu Lübeck, an der Fortbildung der Dermatologischen Klinik des Universitätsspitals Zürich: «Leichte und schwere Psoriasis – Wie behandle ich im Jahr 2016?».

Bei der chronischen Plaquepsoriasis spielt die Phosphodiesterase 4 (PDE4), die den als «second messenger» aktiven Botenstoff cAMP (zyklisches AMP) zu inaktivem AMP abbaut, eine wichtige Rolle. Dieses in Leukozyten exprimierte Enzym ist an der Regulation der immunologisch vermittelten Entzündungsreaktion beteiligt. Der PDE4-Hemmer Apremilast ist ein kleines, oral verabreichbares Molekül, das nur wenige Nebenwirkungen hervorruft, weil es die PDE4 selektiv inhibiert. Die gezielte PDE4-Hemmung bewirkt eine Erhöhung der intrazellulären Konzentration von cAMP. Es kommt dadurch zu einer Immunmodulation, zu reduzierter Bildung proinflammatorischer Zytokine (Interferon-gamma, TNF-alpha, Interleukin 12, 17 und 23) und zu verstärkter Expression antiinflammatorischer Zytokine.



Abbildung: Psoriasis mit Arthritis (Daktylitis, «Wurstfinger») und Nagelbeteiligung (Foto: Dr. Marguerite Krasovec Rahmann)

Behandlungsergebnisse nach 16 Wochen

Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaquepsoriasis wurde Apremilast in den beiden grossen Phase-III-Studien ESTEEM 1 und 2 (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis) mit Placebo verglichen (1, 2). Nach 16-wöchiger Behandlung mit Apremilast (2-mal täglich 30 mg peroral) war die Haut bei etwa jedem fünften Patienten nahezu oder ganz erscheinungsfrei (Static Physician's Global Assessment score 0 [clear] oder 1 [almost clear]), so der Referent. Etwa jeder dritte Patient erreichte eine PASI75-Reduktion (33,1% der Patienten in ESTEEM 1 bzw. 28,8% in ESTEEM 2). Eine PASI50-Verbesserung war bei etwas mehr als der Hälfte der Patienten feststellbar (bei 58,7% bzw. 55,5%). Auf den ersten Blick könne man eigentlich von diesen 16-Wochen-Resultaten nicht so richtig begeistert sein, meinte Prof. Thaçi. Bei der Plaquepsoriasis sind aber besonders die Resultate der Langzeittherapie wichtig. Der Referent wies darauf hin, dass es eine Subgruppe von Patienten mit sehr gutem Ansprechen auf Apremilast gebe, bei denen die Besserung in den ESTEEM-Studien nach 32 Wochen mehr als 80 Prozent betragen habe. Auch nach einem Jahr wiesen sie weiterhin eine PASI-Verbesserung von 81 Prozent auf (3).

Apremilast im direkten Vergleich mit Etanercept

In der Phase-IIIb-Studie LIBERATE (Evaluation in a placebo-controlled study of oral apremilast and etanercept in plaque psoriasis) wurde Apremilast direkt mit Etanercept (Enbrel®) verglichen. Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaquepsoriasis wurden in drei Gruppen randomisiert und erhielten während

16 Wochen entweder Apremilast (2-mal täglich 30 mg peroral) und einmal wöchentlich eine Plazeboinjektion oder Etanercept (50 mg 1-mal wöchentlich subkutan) und Plazebotabletten (2-mal täglich peroral) oder Plazebotabletten und Plazeboinjektionen. Nach 16 Behandlungswochen erhielten alle Patienten während weiterer 16 Wochen nur Apremilast. Etanercept erreichte nach 16 Wochen bei 48,2 Prozent der Patienten und Apremilast bei einem nur geringfügig kleineren Anteil von 39,8 Prozent ein PASI75-Ansprechen. Längerfristig könne mit Apremilast bei einigen Patienten Tag für Tag eine kontinuierliche Besserung erreicht werden, so der Referent. Von den Patienten, die von Anfang an mit Apremilast behandelt wurden, wiesen in der LIBERATE-Studie 53 Prozent nach 32 Wochen ein PASI75-Ansprechen auf. Bei Patienten, die zuerst Etanercept und nach 16 Wochen Apremilast erhielten, betrug der Anteil mit PASI75-Ansprechen nach 32 Wochen 61,4 Prozent (3).

Hauptkriterien für die Wahl von Apremilast

Juckreiz sowie die Beteiligung von Kopfhaut, Nägeln und Handflächen oder Fußsohlen stellen für Prof. Taçi die Hauptkriterien für die Wahl von Apremilast bei der Psoriasisstherapie dar. Für viele Patienten steht Juckreiz zuoberst auf der Liste der störenden Psoriasissymptome. Wenn man Plaques ohne Schuppen sehe, sei das oft ein Hinweis auf stärkeren Juckreiz, der zum Kratzen und zur Entfernung der Schuppen geführt habe, sagte der Referent. Eine im Vergleich zu Plazebo signifikante Juckreizlinderung wurde mit Apremilast in beiden ESTEEM-Studien bereits nach 2 Behandlungswochen festgestellt (3). Die mit einer visuellen Analogskala gemessene Pruritusintensität nahm in der Studie ESTEEM 2 bis zur Woche 16 um fast 50 Prozent gegenüber dem Ausgangswert ab (2). Wenn sich der Juckreiz gebessert habe, werde auch die mittels DLQI gemessene Lebensqualität – unabhängig vom PASI-Wert – besser, sagte der Referent. Bei der Kopfhautpsoriasis, die oft schwierig zu behandeln ist, hat sich Apremilast als Monotherapie in den Studien ESTEEM 1 und 2 als gut wirksam erwiesen (3). In der Studie ESTEEM 2 brachte Apremilast die Kopfhautpsoriasis bei Patienten mit einem ScPGA-Score (Scalp Physician's Global Assessment) von ≥ 3 nach 16 Wochen in 40,9 Prozent (Plazebo in 17,2%) der Fälle weitgehend zum Verschwinden (Skalp erscheinungsfrei oder minimal betroffen [ScPGA-Score 0 bis 1]). In einer Untergruppe von Patienten konnte nach 32-wöchiger Apremilastbehandlung sogar bei 70 Prozent und nach 52 Wochen bei 62,5 Prozent ein gutes Ansprechen (ScPGA-Score 0 bis 1) erreicht werden. Die Nagelpsoriasis werde häufig übersehen und sei oft schmerzhaft, berichtete Prof. Taçi. Für Apremilast bestehe unter den oralen

systemischen Medikamenten die beste Evidenz für die Effektivität bei der Behandlung der Nagelpsoriasis, sagte der Referent. Apremilast sei auch bei der Psoriasisarthritis wirksam, wobei der Effekt von 2-mal täglich 30 mg und von 2-mal täglich 20 mg etwa gleich sei. Nausea und Diarrhö waren in den Studien die häufigsten Nebenwirkungen von Apremilast. Der Referent betonte, dass die Patienten die Information erhalten sollten, dass diese unerwünschten Wirkungen nach wenigen Behandlungswochen wieder verschwinden. Er machte die Erfahrung, dass diese Nebenwirkungen für Patienten, die zuvor mit Methotrexat oder Fumaraten behandelt worden waren, in der Regel kein Problem darstellen. ▲

Alfred Lienhard

Referenzen:

1. Papp K et al.: Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results of a phase III, randomized, controlled trial (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis [ESTEEM] 1). *J Am Acad Dermatol* 2015; 73: 37–49.
2. Paul C et al.: Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis over 52 weeks: a phase III, randomized controlled trial (ESTEEM 2). *Br J Dermatol* 2015, Sep 10 (Epub ahead of print).
3. Gooderham M et al.: Selective phosphodiesterase inhibitors for psoriasis: Focus on apremilast. *BioDrugs* 2015; 29: 327–339.