

Jahrgang 37

Nummer 10/2015

<b>Apremilast</b> (E. Gysling) .....	37
Apremilast, ein oral verabreichtes Medikament, ist zur Behandlung der Plaque-Psoriasis und der Psoriasis-Arthritis zugelassen, wenn diese Krankheiten nicht mit einer anderen systemischen Therapie behandelt werden können. Es ist bisher noch kaum mit anderen aktiven Therapien verglichen worden; auch ist die Bedeutung möglicher Nebenwirkungen (Brechreiz, Gewichtsverlust, Depression) noch nicht klar definiert.	
<b>Sebukinumab</b> (E. Gysling) .....	38
Ein Interleukin-Antagonist, der aktuell nur bei Plaque-Psoriasis zugelassen ist, bei der andere systemische Therapien versagt haben. Gemäss den bisher publizierten, relativ kurzdauernden Studien (auch bei Psoriasis-Arthritis) ergibt Sebukinumab im Vergleich mit Placebo gute Resultate, ist jedoch auch sehr teuer. Es empfiehlt sich, Vergleiche mit aktiven Medikamenten und Langzeitdaten abzuwarten.	
<b>Warum nicht ein Placebo?</b> (E. Gysling) .....	40

## Synopsis

### Apremilast

E. Gysling

Apremilast (Otezla®) ist ein orales Medikament, das zur Behandlung einer Psoriasis-Arthritis oder einer Plaque-Psoriasis verwendet werden kann.

#### Chemie/Pharmakologie

Apremilast ist ein Thalidomidderivat, das selektiv die Phosphodiesterase-4 (PDE-4) hemmt. Die PDE-4-Hemmung hat zur Folge, dass verschiedene entzündungsfördernde Faktoren (z.B. der Tumornekrosefaktor-alpha) reduziert freigesetzt und so entzündliche Vorgänge eingeschränkt werden. Ein anderer PDE-4-Hemmer, Roflumilast (Daxas®), wird zur Behandlung der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung verwendet. (PDE-5-Hemmer gelangen wegen ihrer gefässerweiternden Wirkung u.a. bei der erektilen Dysfunktion zum Einsatz.)

#### Pharmakokinetik

Etwa 2½ Stunden nach oraler Einnahme werden maximale Plasmaspiegel erreicht. Apremilast ist zu rund 75% oral bioverfügbar und wird im Körper fast vollständig abgebaut; im Urin und im Stuhl sind nur kleinste Mengen unveränderter Substanz zu finden. Das Medikament wird über verschiedene Wege metabolisiert, wobei CYP3A4 eine wichtige Rolle zukommt (siehe: Interaktionen). Daneben ist Apremilast auch Substrat anderer Zytochrome und von P-Glykoprotein. Im Blut zirkulierende Metaboliten sind pharmakologisch inaktiv. Die terminale Halbwertszeit beträgt etwa 9 Stunden. Etwa 60% der Metaboliten finden sich im Urin, 40% im Stuhl. Die Kinetik wird von einer Leberinsuffizienz oder einer leichten bis mittelschweren Niereninsuffizienz nicht klinisch relevant beeinflusst.

#### Klinische Studien

Bei *Plaque-Psoriasis* ist Apremilast (2x täglich 30 mg per os) in zwei Doppelblindstudien («ESTEEM 1 und 2») mit Placebo verglichen worden.<sup>1-3</sup> In diese Studien wurden insgesamt 1257 Personen mit Psoriasis aufgenommen, die für eine Phototherapie oder eine systemische Behandlung geeignet erschienen. Der primäre Endpunkt dieser Studien war eine mindestens 75%ige Reduktion des «Psoriasis Area and Severity Index»-Wertes (PASI 75) nach 16 Wochen Behandlung. Dieses Resultat wurde unter Apremilast signifikant häufiger erreicht (bei knapp 32%) als unter Placebo (bei 5%). Ein weiterer Endpunkt (fehlende oder fast fehlende Läsionen gemäss dem «static Physician's Global Assessment») wurde unter Apremilast bei 21%, unter Placebo bei 4% festgestellt. Von der 17. Woche an erhielten auch die Teilnehmenden der Placebogruppe Apremilast. Nach 32 Wochen erfolgte eine erneute Randomisierung (Apremilast/Placebo) bei Personen, die schon initial Apremilast erhalten und damit einen PASI-75-Wert erreicht hatten. In ESTEEM 1 ergab sich bei 61% dieser «Responder» unter Apremilast auch nach 52 Wochen noch ein gutes Resultat (PASI 75).<sup>1</sup>

Rund zwei Drittel der an ESTEEM 1 und 2 Beteiligten hatten eine Kopfhaut- und/oder Nagelpsoriasis. Separat publizierte Resultate bei diesen Personen zeigen, dass nach 16 Wochen auch die Läsionen auf der Kopfhaut und an den Nägeln (gegenüber der Placebotherapie) signifikant reduziert wurden.<sup>4</sup>

In einer weiteren, noch nicht in den Einzelheiten veröffentlichten Doppelblindstudie («LIBERATE») fanden sich nach 16 Wochen PASI-75-Resultate bei 40% unter Apremilast (2x30 mg täglich), bei 48% unter *Etanercept* (Enbrel®, 1x50 mg s.c. pro Woche) und bei 12% unter Placebo. (Diese Studie war nicht auf den direkten Vergleich der beiden aktiven Medikamente ausgelegt.)<sup>5</sup>

Mit Methotrexat oder weiteren systemischen Therapien ist Apremilast bisher nicht in kontrollierten Studien verglichen worden.