



Eugeniusz J. Kucharz¹, Marcin Stajszczyk², Bogdan Batko³, Anna Kotulska¹, Piotr Leszczyński⁴,
Maria Majdan⁵, Agnieszka Osmola-Mańkowska⁶, Jacek Szepietowski⁷, Piotr Wiland⁸, Zygmunt Adamski⁶,
Marek Brzosko⁹, Sławomir Jeka¹⁰, Włodzimierz Samborski¹¹

¹Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

²Oddział Reumatologii i Chorób Autoimmunologicznych Śląskiego Centrum Reumatologii, Rehabilitacji i Zapobieganiu Niepełnosprawności im. Gen. J. Ziętka w Ustroniu

³Oddział Reumatologii Małopolskiego Centrum Reumatologii, Immunologii i Rehabilitacji Szpitala Specjalistycznego im. Józefa Dietla w Krakowie

⁴Katedra Reumatologii i Rehabilitacji Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, Oddział Reumatologii i Osteoporozy Wielospecjalistycznego Szpitala Miejskiego im. Józefa Strusia w Poznaniu

⁵Katedra i Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

⁶Katedra i Klinika Dermatologii, Pracownia Łuszczycy i Nowoczesnych Terapii w Dermatologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

⁷Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

⁸Katedra i Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

⁹Klinika Reumatologii, Chorób Wewnętrznych i Geriatrii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

¹⁰Klinika Reumatologii i Chorób Tkanki Łącznej *Collegium Medicum* Uniwersytetu Mikołaja Kopernika, Szpital Uniwersytecki nr. 2 im. Jana Biziela w Bydgoszczy

¹¹Katedra Reumatologii i Rehabilitacji Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, Ortopedyczno-Rehabilitacyjny Szpital Kliniczny im. Wikora Degi w Poznaniu

Apremilast w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów — stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego i Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego

Apremilast in management of patients with psoriatic arthritis: a standpoint of the Polish Society of Rheumatology and Polish Society of Dermatology

STRESZCZENIE

Apremilast jest inhibitorem fosfodiesterazy 4 stosowanym w leczeniu chorych na łuszczycowe zapalenie stawów. Zespół ekspertów Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego (PTR) i Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego (PTD) uważa, że apremilast może stanowić dodatkową

opcję terapeutyczną w aktualnym schemacie postępowania terapeutycznego po stwierdzeniu nieskuteczności klasycznych syntetycznych leków modyfikujących przebieg choroby lub ich nietolerancji.

Forum Reumatol. 2016, tom 2, nr 3: 97–105

Słowa kluczowe: apremilast; łuszczycowe zapalenie stawów

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med.
Eugeniusz J. Kucharz
Katedra i Klinika Chorób
Wewnętrznych i Reumatologii
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego
ul. Ziołowa 45/47,
40-635 Katowice
e-mail: ejkucharz@poczta.onet.pl

WSTĘP

Łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS) jest przewlekłą chorobą zapalną stawów zwykle współwystępującą z łuszczycą, której często towarzyszy zapalenie palców i przyczepów ścięgnistych [1–4]. W odniesieniu do ŁZS należy unikać pojęcia „łuszczycy stawowa”, które nie określa jednoznacznie zapalnego charakteru procesu chorobowego stawów, a przez to może opóźnić właściwe postępowanie. Współwystępowanie w literaturze medycznej obu pojęć — to znaczy łuszczycy stawowej i ŁZS — może sugerować dwie odmienne jednostki kliniczne, z których ta pierwsza wydaje się łagodniejsza. W piśmiennictwie anglojęzycznym nie używa się nazwy łuszczycy stawowa (*arthropathic psoriasis*), tylko ŁZS (*psoriatic arthritis*).

Na początku roku 2016 ukazały się uaktualnione zalecenia terapeutyczne opracowane przez *Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis* (GRAPPA) [5]. Zalecenia te, będące wynikiem pracy zespołu reumatologów i dermatologów oraz przedstawicieli grup chorych, są podsumowaniem aktualnej strategii terapeutycznej i obejmują stosowanie nowego leku, reprezentującego nową grupę farmakologiczną — apremilastu. Od 2011 roku praktyczne zastosowanie mają także rekomendacje *European League Against Rheumatism* (EULAR), których aktualizacja uwzględniająca apremilast została opublikowana w 2016 roku [6]. Celem niniejszego opracowania jest przedstawienie stanowiska, wypracowanego przez ekspertów PTR oraz PTD, dotyczącego miejsca apremilastu w terapii chorych na ŁZS.

EPIDEMIOLOGIA ŁUSZCZYCOWEGO ZAPALENIA STAWÓW

Częstość występowania ŁZS nie jest jednoznacznie ustalona. Jest to niewątpliwie choroba rzadka, ale ze względu na różnice w stosowanych kryteriach rozpoznawczych i metodach pozyskiwania danych występują rozbieżności w uzyskanych wynikach badań epidemiologicznych. Część danych to dane pośrednie, uzyskane z wyliczenia stosunku ŁZS do łuszczycy. Jeżeli częstość występowania łuszczycy w całej populacji przyjmujemy za 1–2% (dla rasy białej), a ŁZS występuje u 6–30% chorych na łuszczycę, to ŁZS powinno się stwierdzać u 0,06–0,3% całej populacji [3]. Wilson i wsp. [7] ocenili zbiorczą chorobowość na ŁZS u chorych na łuszczycę po 5, 10 i 20 latach

trwania jawnej klinicznie łuszczycy i wykazali występowanie ŁZS odpowiednio u 1,7%, 3,1% i 5,1% pacjentów.

Analiza epidemiologiczna wykazała występowanie ŁZS ze zmienną częstością od 0,01% w Azji Środkowej i Wschodniej do 0,19% w Europie [3]. W bezpośrednich badaniach epidemiologicznych przeprowadzonych w Danii, opierających się na kryteriach *Classification Criteria for Psoriatic Arthritis* (CASPAR) wykazano, że ŁZS stwierdza się u 0,14% populacji [8]. Dane z Czech wskazują na częstość występowania omawianej choroby wynoszącą 0,05% [9]. Należy pamiętać, że częstość występowania ŁZS w krajach Europy Północnej jest większa niż w krajach południowej części kontynentu.

Łuszczycowe zapalenie stawów z zajęciem stawów kręgosłupa występuje około 3 razy częściej u mężczyzn. Postać obwodowa, przypominająca reumatoidalne zapalenie stawów, jest natomiast częstsza u kobiet. Choroba może wystąpić w każdym wieku. Stwierdza się dwa okresy szczególnie częstego występowania: w dzieciństwie (między 9. a 12. rż.) i w wieku dorosłym (między 20. a 50. rż.) [4].

OBRAZ KLINICZNY ŁUSZCZYCOWEGO ZAPALENIA STAWÓW

W obrazie klinicznym choroby mogą dominować objawy zapalenia stawów osiowych (postać osiowa) lub zapalenie stawów obwodowych, zapalenie przyczepów ścięgnistych (*enthesitis*) i zapalenie palców (*dactylitis*) (postać obwodowa). Choroba może przebiegać z mniej lub bardziej nasiloną łuszczycą skóry i paznokci. W praktyce bardzo rzadko spotyka się izolowaną postać choroby ograniczoną do jednego umiejscowienia. Najczęściej u pacjenta ujawniają się różne objawy kliniczne wymagające często różnego podejścia terapeutycznego. Jest to ważne w praktyce klinicznej, gdyż poszczególne leki stosowane w terapii ŁZS w odmienny sposób wpływają na poszczególne objawy choroby.

Terapia ŁZS wymaga współpracy specjalisty reumatologa i dermatologa, szczególnie w przypadkach istotnego zajęcia skóry i paznokci przez zmiany łuszczycowe. Łuszczycowe zapalenie stawów to jedna z zapalnych chorób stawów, w której przebiegu dochodzi do uszkodzenia strukturalnego, utraty funkcji i znaczącego pogorszenia jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia. Farmakoterapia jest zbliżona do leczenia innych chorób zapalnych stawów

Tabela 1. Kryteria klasyfikacyjne łuszczycowego zapalenia stawów (kryteria CASPAR)¹

Kryteria duże
Zapalenie stawu lub stawów obwodowych lub osiowych lub zapalenie przyczepów ścięgniastych
Kryteria małe
Występowanie łuszczyca — w chwili badania zmiany skóry nieowłosionej lub owłosionej określone przez specjalistę jako zmiany łuszczycowe* — łuszczyca w wywiadzie* — wywiad rodzinny łuszczyca u krewnego pierwszego lub drugiego stopnia*
Dystroficzne zmiany łuszczycowe paznokci (zmiany typowe) stwierdzone u chorego
Ujemny wynik oznaczania występowania czynnika reumatoidalnego, badanie wykonane dowolną metodą z wyjątkiem testu lateksowego
Zapalenie palców — występujący w chwili badania obrzęk całego palca** — w wywiadzie, rozpoznane uprzednio przez reumatologa**
Radiologiczne dowody kostnienia wzdłuż brzegów stawów w badaniu rąk lub stóp
Spełnienie kryteriów wymaga spełnienia kryterium dużego i trzech lub więcej kryteriów małych

¹CASPAR — *Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*. Tekst polski wg: Kucharz E.J., Kotulska A. Zastosowanie kliniczne etanerceptu w łuszczycowym zapaleniu stawów. W: Wiland P. (red.). Enbrel, zastosowanie kliniczne. Wyd. 2. Wydawnictwo Medyczne Górnicki, Wrocław 2012: 70.

*do wyboru jedno z trzech wymienionych; **do wyboru jedno z dwóch wymienionych;

i wymaga dużego doświadczenia w stosowaniu poszczególnych leków.

ROZPOZNANIE ŁUSZCZYCOWEGO ZAPALENIA STAWÓW

Rozpoznanie ŁZS wymaga pełnej oceny stanu chorego i uwzględnienia chorób, których objawy mogą przypominać ŁZS. Najczęściej w celach diagnostycznych stosuje się kryteria klasyfikacyjne CASPAR (*Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*) [10] lub kryteria Bennetta [11], ale należy podkreślić, że oba kryteria zostały ogłoszone jako kryteria klasyfikacyjne, a nie diagnostyczne. W stanowisku ekspertów PTR i PTD zalecane jest stosowanie kryteriów CASPAR (tab. 1).

APREMILAST

Apremilast jest małowcząsteczkowym inhibitorem fosfodiesterazy 4. Lek działa na wewnątrzkomórkową transdukcję sygnałów receptorowych, modulując przekazywanie sygnałów prozapalnych i hamujących zapalenie. Fosfodiesteraza 4 jest esterazą cyklicznego adenylozynomonofosforanu i występuje głównie w komórkach uczestniczących w rozwoju zapalenia. Zahamowanie fosfodiesterazy 4 prowadzi do zwiększenia wewnątrzkomórkowego stężenia cyklicznego adenylozynomonofosforanu. W następstwie tego dochodzi do zmniejszenia ekspresji genów kodujących takie cytokiny prozapalne, jak czynnik martwicy nowotworu α (TNF- α , *tumor necrosis factor alpha*), interleukina-17, interleukina-23 i inne. Dochodzi również do zwiększonej ekspresji przeciwzapalnej interleukiny-10 [12].

W badaniach klinicznych u chorych na ŁZS apremilast znacząco, ale nie całkowicie, zmniejszał stężenie interleukiny-1 α , interleukiny-6, interleukiny-8, białka chemoatraktantu monocytów-1 (*monocyte chemoattractant protein-1*), metaloproteinazy macierzy-1 i metaloproteinazy macierzy-3 oraz TNF- α w osoczu. Po 40 tygodniach leczenia apremilastem obserwowano zmniejszenie stężenia interleukiny-17 oraz interleukiny-23 oraz zwiększenie stężenia interleukiny-10 w osoczu [13, 14].

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania apremilastu poddano ocenie w trzech wiarygodnych (ocenionych maksymalnie w oksfordzkim systemie oceny jakości badań — Skali Jadada), wieloośrodkowych, randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach klinicznych kontrolowanych z wykorzystaniem placebo [badania PALACE 1 (*Psoriatic Arthritis Long-term Assessment of Clinical Efficacy 1*), PALACE 2 oraz PALACE 3]. W badaniach tych uczestniczyli dorośli chorzy z aktywnym ŁZS (≥ 3 obrzęknięte stawy oraz ≥ 3 tkliwe stawy), mimo wcześniejszego leczenia klasycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby. W wymienionych badaniach apremilast był stosowany w monoterapii (34,8% chorych) lub w połączeniu ze stałymi dawkami metotreksatu, leflunomidu lub sulfasalazyny (65,2% chorych) [15].

Wyniki badań PALACE 1, PALACE 2 oraz PALACE 3 jednoznacznie wskazują na korzystny wpływ apremilastu na poprawę objawów i zmian ŁZS. W 16. tygodniu odpowiedź według *American College of Rheumatology* 20/50/70 występowała istotnie częściej u chorych stosujących apremilast niż w przypadku

pacjentów otrzymujących placebo. Odpowiedź na leczenie utrzymała się do 24. tygodnia trwania badań. Odpowiedź kliniczna obserwowana u pacjentów należących do grupy leczonej apremilastem, w przypadku równoczesnego podawania leku modyfikującego przebieg choroby, była podobna do obserwowanej podczas monoterapii.

Istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy leczonej apremilastem zaobserwowano w 16. tygodniu w podgrupie chorych stosujących uprzednio leki biologiczne, a także u pacjentów nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi.

W badaniach PALACE 1, PALACE 2 oraz PALACE 3 u chorych stosujących apremilast obserwowano także poprawę wskaźnika DAS28 (*Disease Activity Score*) oraz zwiększenie odsetka pacjentów, którzy spełnili zmodyfikowane kryteria odpowiedzi na leczenie łuszczykowego zapalenia stawów [wskaźnik PsARC (*Psoriatic Arthritis treatment Response Criteria*)], a także poprawę dotyczącą zmian typowych dla ŁZS (np. liczba obrzękniętych stawów, liczba bolesnych/tkliwych stawów, zapalenie palców oraz zapalenie przyczepów ścięgniętych) i poprawę zmian skórnych. U chorych leczonych apremilastem wykazano znaczącą poprawę sprawności czynnościowej oraz znaczącą poprawę jakości życia zależnej od stanu zdrowia. Badania te objęły znaczną grupę pacjentów (PALACE 1 — 504 badanych, PALACE 2 — 484 badanych, PALACE 3 — 505 badanych).

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane w III fazie badań klinicznych obejmowały zaburzenia czynności układu pokarmowego, w tym biegunkę (15,7%) oraz nudności (13,9%), zakażenia górnych dróg oddechowych (8,4%), ból głowy (7,9%) oraz napięciowy ból głowy (7,2%). Większość działań niepożądanych miało charakter łagodny lub umiarkowany. U około 14% pacjentów obserwowano zmniejszenie masy ciała o 5–10%, a u około 6% o ponad 10%. Może mieć to związek z obserwowanymi zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi. W sporadycznych przypadkach zmniejszenie masy ciała było powodem przerwania leczenia. U pacjentów z wyjściową niedowagą należy regularnie mierzyć masę ciała. W przypadku istotnego klinicznie zmniejszenia masy ciała należy rozważyć przerwanie leczenia [15].

Należy podkreślić, że wysoka skuteczność apremilastu w leczeniu poszczególnych objawów choroby nie wiąże się ze zwiększoną częstością ciężkich zakażeń oraz upośledzeniem

funkcji wątroby. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby dawka leku nie musi być modyfikowana. Apremilast ma bardzo krótki okres półtrwania (9 godz.), co może być istotne w szczególnych sytuacjach klinicznych, jak planowany zabieg operacyjny.

MIEJSCE APREMILASTU W LECZENIU ŁUSZCZYKOWEGO ZAPALENIA STAWÓW

Podstawą opracowania polskiego stanowiska dotyczącego zastosowania apremilastu [16] w leczeniu chorych na ŁZS są aktualne zalecenia GRAPPA [5] i EULAR [6] z 2016 roku, ale uwzględniono także inne dane literaturowe dostępne w czasie opracowywania oraz opinie ekspertów.

Zalecenia GRAPPA i EULAR zawierają tak zwane zasady nadrzędne oraz zalecenia szczegółowe dotyczące wyboru terapii. W zaleceniach GRAPPA skuteczność poszczególnych terapii została przedstawiona z uwzględnieniem różnych postaci klinicznych choroby (zapalenie stawów obwodowych, zapalenie stawów osiowych, zapalenie przyczepów ścięgniętych, zapalenie palców oraz łuszczyca skóry lub łuszczyca paznokci), natomiast rekomendacje EULAR w szczegółowym algorytmie postępowania uwzględniają zapalenie stawów obwodowych. W rekomendacjach EULAR u pacjentów, u których występują czynniki złego rokowania zalecane jest odmienne, bardziej intensywne podejście terapeutyczne.

Ze względu na wielopostaciowy obraz kliniczny choroby zalecenia terapeutyczne nie mają charakteru jednolitego algorytmu postępowania.

OGÓLNE ZASADY LECZENIA PACJENTÓW Z ŁUSZCZYKOWYM ZAPALENIEM STAWÓW

Lecząc pacjentów z ŁZS, należy przede wszystkim stosować się do zasad nadrzędnych, których przestrzeganie warunkuje na dalszym etapie wybór właściwego leku u konkretnego pacjenta. Zalecenia szczegółowe dotyczące skuteczności poszczególnych rodzajów terapii powinny być zawsze stosowane z uwzględnieniem zasad nadrzędnych. Spośród nich należy wymienić dążenie do osiągnięcia jak najniższej aktywności wszystkich klinicznych objawów choroby z uwzględnieniem optymalizacji stanu funkcjonalnego, poprawy jakości życia oraz jak największego stopnia prewencji strukturalnego uszkodzenia stawów.

W doborze właściwej terapii istotne jest określenie występowania objawów klinicznych ŁZS (postaci choroby), które w różny sposób odpowiadają na poszczególne grupy leków.

Należy wyróżnić następujące ważne w praktyce grupy objawów klinicznych:

- zapalenie stawów obwodowych;
- zapalenie stawów osiowych;
- zapalenie przyczepów ścięgniastych;
- zapalenie palców;
- zmiany łuszczykowe skóry i paznokci.

Należy po raz kolejny podkreślić, że u jednego chorego najczęściej występują różne grupy objawów, co powoduje, że jest to trudna w leczeniu jednostka chorobowa, której terapia wymaga dużego doświadczenia lekarskiego.

Chory wymaga całościowej oceny internistycznej, w tym rozpoznania chorób współistniejących, szczególnie chorób układu sercowo-naczyniowego, cukrzycy, otyłości i zespołu metabolicznego, chorób wątroby (w tym niealkoholowego stłuszczenia wątroby, wirusowego zapalenia wątroby), nowotworów złośliwych (również w wywiadzie), chorób nerek ze zmniejszoną wydolnością tego narządu oraz depresji lub innych zaburzeń psychicznych, a także zakażenia wirusem nabytego niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*). Rozpoznanie chorób współistniejących ma znaczenie dla doboru leków stosowanych u chorego na ŁZS.

Bardzo istotne z punktu planowanej farmakoterapii jest określenie występowania zapalnych objawów pozastawowych, takich jak towarzyszące choroby zapalne jelit (szczególnie wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego i Crohna) oraz zapalenie błony naczyniowej oka (również w wywiadzie).

Decyzje terapeutyczne powinny być zindywidualizowane i podejmowane wspólnie przez lekarza i pacjenta. Pacjent powinien otrzymać wyczerpujące informacje na temat możliwości terapeutycznych i ostateczna decyzja o wyborze metody leczenia powinna także uwzględniać preferencje pacjenta, o ile nie istnieją istotne administracyjne ograniczenia w dostępie do terapii. Skoordynowana opieka medyczna, sprawowana przez lekarzy różnych specjalności i indywidualizująca zalecane postępowanie dla konkretnego chorego może przynieść mu największą korzyść.

APREMILAST W LECZENIU ZAPALENIA STAWÓW OBWODOWYCH

Rekomendacje GRAPPA [5] i EULAR [6] wskazują na klasyczne leki modyfikujące jako pierwszą linię terapii u chorych z aktywnym zapaleniem stawów. W rekomendacjach EULAR wymienia się metotreksat, sulfasalazynę, leflunomid i cyklosporynę A, natomiast rekomen-

dacje GRAPPA pomijają cyklosporynę A jako lek o najmniej udowodnionej skuteczności w leczeniu zapalenia stawów. Należy zaznaczyć, że skuteczność klasycznych leków modyfikujących u chorych na ŁZS nie została tak dobrze potwierdzona jak dla nowszych terapii, ale z uwagi na ich szeroką dostępność i mały koszt są lekami pierwszego rzutu. Nie hamują one także postępu uszkodzenia strukturalnego stawów i w tym aspekcie nazwa „modyfikujące” jest stosowana w odniesieniu do ŁZS zwyczajowo.

Aktualnie brak danych, które stanowiłyby podstawę do zalecania stosowania apremilastu u pacjentów nieleczonych dotychczas lekami klasycznymi w tym metotreksatem. Zgodnie z dostępnymi wynikami badań klinicznych oraz rekomendacjami GRAPPA i EULAR apremilast może stanowić jedną z opcji terapeutycznych u pacjentów z zapaleniem stawów po nieskuteczności klasycznych leków modyfikujących. W rekomendacjach EULAR apremilast jest zalecany po nieskuteczności klasycznych i biologicznych leków modyfikujących, a po nieskuteczności leków klasycznych tylko w przypadku przeciwwskazań do leczenia biologicznego. Należy podkreślić, że aktualnie brakuje danych wskazujących na hamowanie strukturalnego uszkodzenia stawów przez apremilast. W przypadku szybkiej progresji radiologicznej lekami preferowanymi po nieskuteczności leków klasycznych powinny być leki biologiczne.

APREMILAST W LECZENIU ZAPALENIA STAWÓW OSIOWYCH

Badania kliniczne apremilastu objęły tylko bardzo małą grupę pacjentów z ŁZS z postacią choroby zbliżoną do spondyloartropatii. Dlatego nie można obecnie ocenić przydatności apremilastu w leczeniu chorych z dominującym lub wyłącznym zajęciem stawów osiowych. Postępowaniem standardowym pozostaje stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych, a w przypadku nieskuteczności dwóch leków z tej grupy stosowanych przez 4 tygodnie leczenia łącznie, kolejnym krokiem jest rozpoczęcie terapii biologicznej.

APREMILAST W LECZENIU ZAPALENIA PRZYZCZEPÓW ŚCIĘGNISTYCH

Zapalenie przyczepów ścięgniastych o małym nasileniu jest wskazaniem do stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Korzystne skutki przynosi fizjoterapia. Nie wykazano skuteczności klasycznych leków modyfikujących przebieg choroby w leczeniu zapalenia przyczepów ścięgniastych. Należy zachować szczególną

ostrożność przy stosowaniu miejscowych podań glikokortykosteroidów. Wstrzyknięcia glikokortykosteroidów mogą sprzyjać pękaniu ścięgien.

Ciężkie i aktywne zapalenie przyczepów ścięgniowych jest wskazaniem do zastosowania antagonistów TNF- α lub apremilastu jako dodatkowej opcji terapeutycznej. W przypadku braku skuteczności antagonistów TNF- α apremilast stanowi kolejną opcję terapeutyczną. Zajęcie przyczepów ścięgniowych prawie zawsze towarzyszy zapaleniu stawów, a w związku z tym dobór leku powinien uwzględniać jego skuteczność w ustępowaniu obu objawów.

APREMILAST W LECZENIU ZAPALENIA PALCÓW

Zapalenie palców zwykle towarzyszy innym zmianom stwierdzanym w narządzie ruchu, takim jak zapalenie stawów i/lub zapalenie przyczepów ścięgniowych. W leczeniu tego objawu zastosowanie znajdują klasyczne leki modyfikujące przebieg choroby, takie jak metotreksat, a u chorych na zapalenie palców, dodatkowo, miejscowe podania glikokortykosteroidów. W przypadku braku skuteczności takiego postępowania zalecane jest zastosowanie antagonistów TNF- α lub alternatywnie apremilastu. W przypadku braku skuteczności antagonistów TNF- α apremilast stanowi kolejną opcję terapeutyczną.

APREMILAST W LECZENIU ZMIAN SKÓRY I PAZNOKCI

Łuszczycowe zapalenie stawów może praktycznie towarzyszyć wszystkim postaciom łuszczycy: łuszczycy plackowatej, krostkowej zlokalizowanej i uogólnionej czy erythrodermii łuszczycowej. Wyszczególniono pewne cechy łuszczycy wiążące się z większym ryzykiem rozwoju ŁZS, są to między innymi zmiany w obrębie owłosionej skóry głowy, zajęcie paznokci, wykwyty o typie łuszczycy odwróconej, szczególnie w okolicy szpary międzypośladowej, a także rozległość zmian — zajęcie 3 lub więcej regionów skóry [7, 17].

Charakterystyczną cechą ŁZS jest częste występowanie zmian paznokciowych stwierdzane nawet u 90% pacjentów, podczas gdy zmiany te występują tylko w około 50% przypadków łuszczycy zwyczajnej. Zmiany paznokciowe mogą być również jedynym objawem skórny towarzyszącym ŁZS [18]. Częste współwystępowanie zmian paznokciowych, szczególnie ze zmianami w stawach międzypaliczkowych dystalnych, wiąże się z zajęciem aparatu więzadłowego, między innymi więzadeł pobocznych i ścięgien zginaczy. W bada-

niach obrazowych z zastosowaniem rezonansu magnetycznego i ultrasonografii potwierdzono, że skąpoobjawowe zmiany zapalne przyczepów ścięgniowych mogą być odpowiedzialne za dolegliwości bólowe paznokci u pacjentów, u których nie występują jeszcze pełne objawy ich zajęcia w ŁZS [19]. Najczęściej obserwowane objawy paznokciowe, związane z objęciem przez proces zapalny macierzy paznokcia to występowanie drobnych zagłębień w obrębie płytki, tak zwany objaw naparstka. Gdy proces zapalny dotyczy łożyska paznokcia, powstają podpaznokciowe grudki łuszczycowe dające obraz żółto-brunatnych plam olejowych.

Łuszczycy skóry i zmiany łuszczycowe paznokci wymagają kompleksowego leczenia przez dermatologa. Rekomendacje EULAR podkreślają, że u chorych ze znaczącymi zmianami skórnymi lekiem pierwszego wyboru powinien być metotreksat, ze względu na udowodniony korzystny wpływ na skórę. W przypadku braku odpowiedzi zalecane są leki biologiczne lub apremilast, który, jak się uważa, ma mniejszą skuteczność w leczeniu zmian skórnych niż antagoniści TNF- α . Warto jednak podkreślić, że świąd jest jednym z najczęstszych objawów towarzyszących łuszczycy, a występowanie świądu jest czynnikiem istotnie niekorzystnie wpływającym na jakość życia pacjenta z łuszczycą [20]. Stosowanie apremilastu łączy się z istotnym zmniejszeniem świądu u chorych. Leczenie zmian paznokciowych jest trudne. Lekami o udokumentowanej najwyższej skuteczności są leki biologiczne oraz apremilast.

APREMILAST W LECZENIU ŁUSZCZYCOWEGO ZAPALENIA STAWÓW Z OBJAWAMI POZASTAWOWYMI ORAZ CHOROBYMI TOWARZYSZĄCYMI

Na każdym etapie leczenia należy mieć świadomość potrzeby indywidualizacji strategii leczniczej i jej doboru do konkretnego chorego. Nowe rekomendacje GRAPPA zawierają zestawienie tabelaryczne chorób współistniejących i wpływu leków stosowanych w terapii ŁZS na ich przebieg. Niestety, dla większości leków, szczególnie nowych, brakuje danych o korzyściach lub zagrożeniach wynikających ze współistnienia stosowanej farmakoterapii i choroby towarzyszącej. W przypadku apremilastu uwagę zwrócono jedynie na współwystępowanie depresji, ale stwierdzono, że dane są niewystarczające, żeby wnioskować o niekorzystnym wpływie leku u tych pacjentów.

W przypadku współwystępowania innych niż zajęcie skóry i paznokci zapalanych objawów pozastawowych, takich jak zapalenie błony naczyniowej oka oraz choroby zapalne jelit brakuje danych klinicznych wskazujących na skuteczność apremilastu w ich leczeniu. Postępowaniem standardowym pozostaje stosowanie klasycznych leków modyfikujących przebieg choroby i leków immunosupresyjnych oraz glikokortykosteroidów, a w przypadku ich nieskuteczności — zastosowanie terapii biologicznej.

APREMILAST W LECZENIU ŁUSZCZYCOWEGO ZAPALENIA STAWÓW — PODSUMOWANIE STANOWISKA EKSPERTÓW

ZASADY OGÓLNE

Apremilast w wysokiej jakości badaniach klinicznych okazał się lekiem skutecznym i bezpiecznym w leczeniu aktywnej postaci ŁZS. W związku z tym, na podstawie wyników badań klinicznych oraz pozostając w zgodności z zapisami zawartymi w najnowszych wytycznych GRAPPA i EULAR, rekomenduje się apremilast do włączenia do praktyki klinicznej leczenia ŁZS w Polsce po niepowodzeniu terapii klasycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby jako kolejnej opcji terapeutycznej.

ZAPALENIE STAWÓW OBWODOWYCH

Apremilast może stanowić dodatkową opcję terapeutyczną w aktualnie stosowanym schemacie postępowania terapeutycznego po stwierdzeniu nieskuteczności klasycznych leków modyfikujących przebieg choroby lub ich nietolerancji.

ZAPALENIE STAWÓW OSIOWYCH

Z racji braku dowodów naukowych o wysokiej wiarygodności nie jest możliwe rekomendowanie apremilastu do leczenia chorych z wyłącznym lub dominującym zajęciem stawów osiowych.

ZAPALENIE PRZYCZEPÓW ŚCIEGNISTYCH

Apremilast może stanowić dodatkową opcję terapeutyczną w aktualnie stosowanym schemacie postępowania terapeutycznego po stwierdzeniu nieskuteczności niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub ich nietolerancji.

ZAPALENIE PALCÓW

Apremilast może stanowić dodatkową opcję terapeutyczną w aktualnie stosowanym

schemacie postępowania terapeutycznego po stwierdzeniu nieskuteczności klasycznych leków modyfikujących przebieg choroby lub ich nietolerancji.

ZMIANY W OBRĘBIE SKÓRY I PAZNOKCI

Apremilast może stanowić dodatkową opcję terapeutyczną w aktualnie stosowanym schemacie postępowania terapeutycznego w aktywnej postaci zapalenia stawów obwodowych u chorych z umiarkowanym zajęciem skóry i nasilonym świądem oraz z zajęciem paznokci po stwierdzeniu nieskuteczności klasycznych leków modyfikujących przebieg choroby lub ich nietolerancji.

AKTYWNA POSTAĆ OBWODOWA ŁUSZCZYCOWEGO ZAPALENIA STAWÓW ZE WSPÓLISTNIEJĄCĄ UPOŚLEDZONĄ CZYNNOŚCIĄ WĄTROBY

Apremilast może stanowić dodatkową bezpieczną opcję terapeutyczną w aktualnie stosowanym schemacie postępowania terapeutycznego w aktywnej postaci obwodowej ŁZS ze współistniejącą upośledzoną czynnością wątroby.

AKTYWNA POSTAĆ OBWODOWA ŁUSZCZYCOWEGO ZAPALENIA STAWÓW U PACJENTÓW, U KTÓRYCH PLANOWANY JEST ZABIEG OPERACYJNY

Apremilast może stanowić dodatkową opcję terapeutyczną w aktualnie stosowanym schemacie postępowania terapeutycznego w aktywnej postaci obwodowej ŁZS u pacjentów, u których planowany jest zabieg operacyjny.

AKTYWNA POSTAĆ OBWODOWA ŁUSZCZYCOWEGO ZAPALENIA STAWÓW U PACJENTÓW Z NAWRACAJĄCYMI CIĘŻKIMI ZAKAŻENIAMI, U KTÓRYCH LEKI BIOLOGICZNE SĄ PRZECIWSKAZANE

Apremilast może stanowić dodatkową opcję terapeutyczną w aktualnie stosowanym schemacie postępowania terapeutycznego w aktywnej postaci obwodowej ŁZS u pacjentów z nawracającymi ciężkimi zakażeniami, u których leki biologiczne są przeciwwskazane.

AKTYWNA POSTAĆ OBWODOWA ŁUSZCZYCOWEGO ZAPALENIA STAWÓW U PACJENTÓW Z PRZEBYTĄ LUB UTAJONĄ GRUŻLICĄ PO LECZENIU PRZECIWPRATKOWYM

Apremilast może stanowić dodatkową opcję terapeutyczną w aktualnie stosowanym

schemacie postępowania terapeutycznego w aktywnej postaci obwodowej ŁZS u chorych z przebytą lub utajoną gruźlicą.

PODSUMOWANIE

Leczenie ŁZS powinno być ukierunkowane na uzyskanie jak najniższej aktywności choroby spośród wszystkich objawów klinicznych, zarówno stawowych, jak i pozastawowych. Układowy i wielonarządowy charakter choroby wymaga, aby terapię prowadził zespół lekarzy różnych specjalności, z reumatologiem

zajmującym w tym zespole szczególne miejsce. Leczenie powinno uwzględniać hamowanie strukturalnego uszkodzenia stawów oraz poprawę jakości życia i sprawności czynnościowej. Dobór terapii u konkretnego pacjenta powinien być dokonany w najlepszy możliwy sposób, tak aby efekty leczenia były najbardziej korzystne dla chorego. Apremilast, charakteryzujący się odmiennym mechanizmem działania spośród wszystkich innych dotychczas stosowanych leków, stanowi kolejną skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną u chorych z ŁZS.

ABSTRACT

Apremilast, an inhibitor of phosphodiesterase 4, is applied in management of patients with psoriatic arthritis. A group of experts of the Polish Society of Rheumatology and Polish Society of Dermatology believes that apremilast can be considered as ad-

ditional therapeutic option in the current therapeutic strategy of treatment of patients with psoriatic arthritis after failure of medication with conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs or their intolerance.

Forum Reumatol. 2016, tom 2, nr 3: 97–105

Key words: apremilast; psoriatic arthritis

Piśmiennictwo

1. Szechiński J. Łuszczycowe zapalenie stawów. W: Zimmermann-Górska I. (red.). Reumatologia kliniczna. T. 2. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008: 741–746.
2. Przepiera-Będzak H., Brzosko M. Łuszczycowe zapalenie stawów. W: Puszczewicz M. (red.). Wielka interna. Reumatologia. Medical Tribune Polska, Warszawa 2010: 259–264.
3. Wiland P., Szepietowski J., Matusiak Ł., Sokolik R., Stajszczyk M. Łuszczycowe zapalenie stawów. Podejście interdyscyplinarne. Content Ed Net. International Medical Publishing Solutions, Warszawa 2013: 1–188.
4. Szechiński J., Kucharz E.J. Łuszczycowe zapalenie stawów. W: Gajewski P. (red.). Interna Szczeklika. Medycyna Praktyczna, Kraków 2015: 1905–1910.
5. Coates L.C., Kavanaugh A., Mease P.J. i wsp. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68: 1060–1071.
6. Gossec L., Smolen J.S., Ramiro S. i wsp. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann. Rheum. Dis.* 2016; 75: 499–510.
7. Wilson F., Icen M., Crowson C., McEvoy M.T., Gabriel S.E., Kremers H.M. Incidence and clinical characteristics of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2009; 6: 233–239.
8. Pedersen O.B., Svendsen A.J., Ejstrup L., Skytthe A., Junker P. The occurrence of psoriatic arthritis in Denmark. *Ann. Rheum. Dis.* 2008; 67: 1422–1426.
9. Hanova P., Pavelka K., Holcatova I., Pikhart H. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis and reactive arthritis in the first descriptive population-base study in the Czech Republic. *Scand. J. Rheumatol* 2010; 39: 310–317.
10. Taylor W.J. Diagnostic criteria of psoriatic arthritis. W: Ritchlin C.T., FitzGerald O. (red.). Psoriatic and reactive arthritis. Mosby-Elsevier, Philadelphia 2007: 19–28. Tekst polski wg: Kucharz E.J., Kotulska A. Zastosowanie kliniczne etanerceptu w łuszczycowym zapaleniu stawów. W: Wiland P. (red.). Enbrel, zastosowanie kliniczne. Wyd. 2, Wydawnictwo Medyczne Górnicki, Wrocław 2012: 69–79.
11. Bennett R.M. Psoriatic arthritis. W: McCarthy D.J. jr (red.). Arthritis and related conditions. Wyd. 9, Lea and Febiger, Philadelphia 1979: 645.
12. Mease P.J. Apremilast: a phosphodiesterase 4 inhibitor for the treatment of psoriatic arthritis. *Rheumatol. Ther.* 2014; 1: 1–20.
13. Schafer P.H., Parton A., Capone L. i wsp. Apremilast is a selective PDE4 inhibitor with regulatory effects on innate immunity. *Cell Signal* 2014; 26: 2016–2029.
14. Schafer P.H., Parton A., Gandhi A.K. i wsp. Apremilast a cAMP phosphodiesterase-4 inhibitor, demonstrates anti-inflammatory activity in vitro and in model of psoriasis. *Br. J. Pharmacol.* 2010; 159: 842–855.
15. Kavanaugh A., Mease P.J., Gomez-Reino J.J. i wsp. Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomized, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. *Ann. Rheum. Dis.* 2014; 73: 1020–1026.

16. Charakterystyka Produktu Leczniczego: ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150115130395/anx130395pl.pdf
17. Rouzaud M., Sevrain M., Villani A.P. i wsp. Is there a psoriasis skin phenotype associated with psoriatic arthritis? Systematic literature review. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2014; 28: 17–26.
18. Wolska H., Langner A. Łuszczycyca. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2006.
19. Sandre M.K., Rohekar S. Psoriatic arthritis and nail changes: exploring the relationship. *Semin. Arthritis Rheum.* 2014; 44: 162–169.
20. Hrehorów E., Reich A., Szepietowski J. Jakość życia chorych na łuszczycę: zależność od świądu, stresu i objawów depresyjnych. *Dermatologia Kliniczna* 2007; 9: 19–23.