

Apremilast v dermatologii

MUDr. Dana Prusíková

Dermatovenerologická klinika FNKV Praha

Současná systémová terapie psoriázy představuje v některých případech kompromis mezi bezpečností a účinností léčby, způsobem podávání (injekční x perorální forma) a nutností laboratorního monitoringu během léčby. Zejména bezpečnost léčby je u pacientů s psoriázou důležitým faktorem při výběru konkrétní léčby, a to vzhledem k přítomnosti častých komorbidit, jako je diabetes mellitus nebo kardiovaskulární onemocnění. Apremilast jako selektivní inhibitor PDE4 zvyšuje hladinu cAMP a působí specificky na intracelulární signalizaci, genovou a proteinovou expresi. Redukuje zánětlivou odpověď snížením exprese prozánětlivých cytokinů TNF-alfa, IL-23, IL-17a a zvýšením protizánětlivých cytokinů, např. IL-10. Obecně nedochází k ovlivnění specifických mediátorů zánětlivého procesu, ale k obnovení rovnováhy prozánětlivých a protizánětlivých signálních cest (1). Apremilast má protizánětlivý, imunomodulační účinek, nenavozuje však imunosupresi.

Klíčová slova: apremilast, psoriáza, PDE4.

Apremilast in dermatology

Current system therapy represents in some cases a compromise between the safety and efficacy of treatment, the route of administration (injection x oral form) and the need for laboratory monitoring during treatment. In particular, the safety of treatment is an important factor in patients with psoriasis in selecting a particular treatment due to the presence of frequent comorbidities such as diabetes mellitus or cardiovascular disease. Apremilast as a selective PDE4 inhibitor increases cAMP levels and acts specifically on intracellular signaling, gene and protein expression. It reduces the inflammatory response by reducing the expression of proinflammatory cytokines TNF-alpha, IL-23, IL-17a, and increasing anti-inflammatory cytokines such as IL-10. In general, there is no influence on specific mediators of the inflammatory process but on restoring the balance of pro-inflammatory and anti-inflammatory signaling pathways (1). Apremilast has an anti-inflammatory, immunomodulatory effect, but does not induce immunosuppression.

Key words: apremilast, psoriasis, PDE4.

Skupina léků

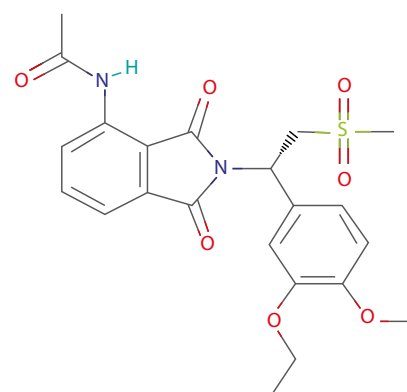
Inhibitory PDE (phosphodiesterase inhibitors) představují skupinu léků s širším spektrem antiinflatorního účinku. Blokuji jeden nebo více podtypů enzymu fosfodiesterázy (PDE), enzymu, který aktivuje intracelulární cyklický adenosin monofosfát (cAMP) a cyklický guanosin monofosfát (cGMP). PDE inhibitory lze rozdělit na skupinu selektivních a neselektivních inhibitorů. Neselektivní inhibitory jsou zastoupeny látkami ze skupiny xantinů (např. kofein, pentoxyfilin, aminofylin), selektivní inhibitory jsou zaměřeny proti specifickému typu fosfodiesterázy PDE 1, 2, 3, 4, 5 nebo dalším.

PDE4 je hlavním enzymem metabolizující cAMP a vyskytující se zejména v imunitních a zánětlivých buňkách. Do skupiny inhibitorů PDE4 se kromě apremilastu řadí i roflumilast užívaný k léčbě těžké chronické obstrukční pulmonální nemoci nebo crisaborol určený k léčbě atopické dermatitidy.

Chemická struktura

Apremilast se řadí do kategorie tzv. malých molekul. Jejich molekulová váha se pohybuje do 900 daltonů a umožňuje rychlou difúzi přes buněčnou membránu s následným ovlivněním intracelulárních signálních pochodů. Výhodou

Obr. 1 Chemická struktura apremilastu



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Dana Prusíková, dana.prusikova@fnkv.cz
Dermatovenerologická klinika FNKV
Šrobárova 50, 100 34 Praha 10

Cit. zkr: Dermatol. praxi 2018; 12(2): 87–91
Článek přijat redakcí: 6. 3. 2018
Článek přijat k publikaci: 3. 5. 2018

malých molekul je možnost jejich perorálního podávání na rozdíl např. od biologické terapie.

Mechanismus účinku

Apremilast je selektivní inhibitor fosfodiesterázy 4 (PDE4, phosphodiesterase 4), který působí na intracelulární úrovni. PDE4 je exprimována nejen v buňkách imunitního systému, ale i ve strukturálních buňkách, jako jsou keratinocyty, cévní endotel a buňky synovie (2). Inhibice PDE4 vede ke snížení odbourávání cyklického 3,5-adenosinmonofosfátu (cAMP) a zvýšení jeho intracelulární hladiny. Cyklický adenosinmonofosfát představuje klíčového druhého posla a modulátora imunitní odpovědi, omezuje závažnou odpověď snížením exprese prozánětlivých cytokinů TNF-alfa, IL-23, IL-17a a zvýšením protizánětlivých cytokinů například IL-10.

Na intracelulární úrovni dochází k interakci cAMP s efektorovými proteiny, zejména s protein kinázou A (PKA). PAK aktivace vede k aktivaci/inhibici transkripčních faktorů -1, k up and down regulaci genů a ovlivnění produkce cytokinů. V plazmacytoidních dendritických buňkách apremilast snižuje produkci interferonu alfa, v T lymfocytech produkci Th1, Th2 a Th17 cytokinu. U pacientů s těžkou psoriázou redukuje dermální a epidermální infiltraci myeloidními dendritickými buňkami, T lymfocyty i NK (natural killer) buňkami (3).

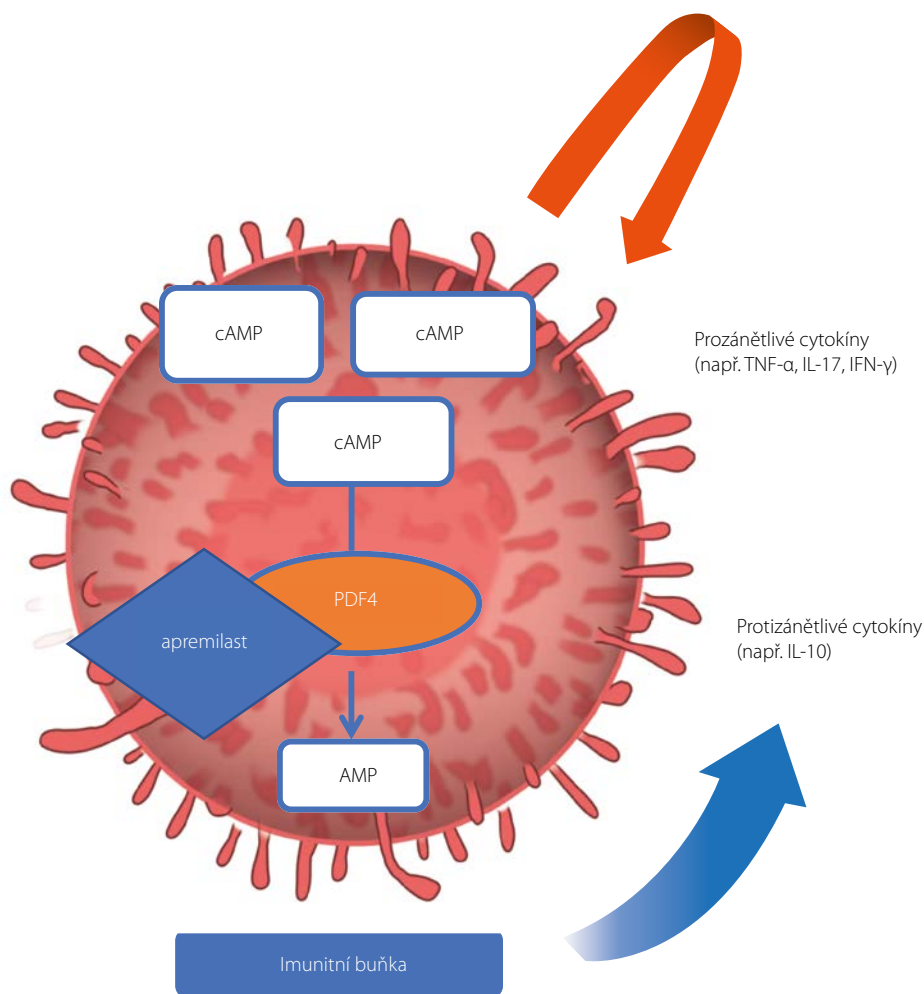
Apremilast inhibuje tvorbu cytokinů, ale nemá efekt na klonální expanzi T a B lymfocytů a tvorbu protilátek in vivo. Tento fakt může vysvětlovat nízké riziko vážných infekcí a celkově bezpečný profil uváděný v klinických studiích (4). Apremilast tedy zasahuje imunomodulačním způsobem, nemá ale imunosupresivní účinek. Nezvyšuje riziko malignit či kardiálních příhod (MACE, Major Adverse Cardiac Event) (1).

Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti apremilastu a jeho hlavního metabolitu M12 (glukuronidový konjugát) nejsou ovlivněny středně vážnou nebo vážnou poruchou jater. U pacientů se středně závažným a závažným poškozením jater není na rozdíl od některých DMARD nutná žádná úprava dávkování (5).

U pacientů se závažnou poruchou funkcí ledvin s clearance kreatininu < 30 ml/min by měla být dávka apremilastu snížena na 30 mg jednou denně. Pro úvodní titraci u této skupiny se doporučuje, aby byl přípravek apremilast

Obr. 2. PDE4 = fosfodiesteráza 4; cAMP = cyklický adenosin monofosfát; AMP = adenosin monofosfát. Adaptováno Schafer PH, et al. *Biochem Pharmacol.* 2012; 83: 1583–1590; Schafer PH, et al. *Cell Signal.* 2014; 26: 2016–2029



titrován pouze s využitím dopoledních dávek a odpolední dávky byly vynechány (5).

Terapeutické indikace

Apremilast je dle úhradových kritérií SUKL indikován k léčbě středně těžké a těžké chronické ložiskové psoriázy u dospělých pacientů s hodnotou s PASI > 10, kteří již podstoupili jeden z typů konvenční systémové léčby, tj. acitretin, cyklosporin, methotrexát nebo fototerapii (PUVA či UVB311nm), a je u nich kontraindikována léčba methotrexátem.

K ukončení léčby apremilastem dochází v případě nedosažení hodnoty PASI 50 po 4 měsících úvodní léčby, poklesu účinnosti zavedené léčby pod PASI 50 nebo v intervalu PASI 50–75, ale se současnou hodnotou DLQI > 5.

Účinnost apremilastu byla prokázána i u obtížně léčitelných forem psoriázy, jako je psoriáza kštic, obličeje, palmoplantární psoriáza, psoriáza nehtů, genitálu a palmoplantární pustulóza.

Apremilast je přednostně doporučován u pacientů dosud neléčených biologickými přípravky, neboť se zdá, že je v této podskupině pacientů účinnější (4). Léčbu apremilastem lze zvážit i po vysazení biologické terapie u nemocných, kteří neodpovídají na jedno či více biologických léčiv v důsledku imunogenicity či jiných mechanismů. Při úporné psoriáze je možná i kombinace apremilastu s biologickými přípravky a konvenčními léčivy. Tato kombinace nasvědčuje bezpečnému a synergickému profilu tohoto léčebného postupu (7). Kombinace apremilastu s tradičními systémovými léčivy může snížit dávky těchto léků, a tím i snížit riziko na dávce závislých nežádoucích účinků (9).

Psoriatická artritida (PsA)

Apremilast samotný nebo v kombinaci s onemocněním modifikujícími antirevmatickými léky (DMARD) je indikován k léčbě aktivní psoriatické artritidy u dospělých pacientů, kteří

adekvátně neodpovídali nebo netolerovali předchozí léčbu DMARD (5).

V současné době je u pacientů se středně těžkou až těžkou psoriázou spojenou s PsA jedinou účinnou tradiční systémovou léčbou methotrexát (s výjimkou axiálního postižení). Je-li methotrexát kontraindikován nebo není-li účinný, s největší pravděpodobností nepomůže ani druhé DMARD, a v takovém případě bývají před zavedením apremilastu jedinou terapeutickou možností pouze biologické přípravky (9).

Z klinických studií fáze III podle Torrese a Puiga vyplývá, že léčba apremilastem prokazatelně vedla ke zlepšení tělesných funkcí, enteazitidy a daktylitidy. Údaje, zda je apremilast schopen zpomalit strukturální poškození kloubů, prozatím nejsou k dispozici (10).

Kontraindikace

Podávání apremilastu je kontraindikováno při známé hypersenzitivitě na léčivou nebo pomocnou látku a dále v těhotenství. Po dobu léčby musí ženy ve fertilním věku užívat účinnou metodu antikoncepce k zabránění otěhotnění.

Není známo, zda se apremilast nebo jeho metabolity vylučují do mateřského mléka. Riziko pro kojené děti nelze vyloučit, proto se v době kojení léčba apremilastem z důvodu absence dat z humánní populace nedoporučuje.

Zvláštní upozornění

U pacientů s podvážhou je nutná před zahájením léčby a v jejím průběhu pravidelná kontrola tělesné hmotnosti. V případě nevysvětlěného a klinicky významného váhového úbytku je nezbytné pacienta podrobněji vyšetřit a zvážit případné ukončení léčby.

Dávkování a způsob podání

Doporučená dávka je 2x 30 mg denně per os, podávání společně s jídlem nemění biologickou dostupnost, příjem potravy není omezen. Pro zahájení léčby je stanoven tzv. plán titrace, který spočívá v postupném zvyšování dávky v prvních šesti dnech z úvodní dávky 10 mg první den na 60 mg šestý den, cílem je zmírnění intenzity případných gastrointestinálních obtíží.

Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Apremilast se nedoporučuje podávat souběžně se silnými induktory cytochromu P450

(třezalka tečkovaná, rifampicin, fenobarbital, fenytoin, karbamazepin), které snižují účinnost apremilastu. Lze jej podávat souběžně s potentním inhibitorem CYP3A4, např. cyclosporinem, itraconazolem, erytromycinem. Dále je možná kombinace apremilastu s fototerapií UVB311, methotrexátem i perorální antikoncepcí (1).

Fertilita, těhotenství, kojení

Apremilast byl dříve pokládán za analog thalidomidu, s nímž má společný strukturální rys, ftalimidový kruh. V současné době již není považován za funkční analog thalidomidu a pravděpodobně nemá teratogenní účinky (2). Apremilast patří s ohledem na bezpečnost léčiv pro plod do kategorie C, to znamená, že jeho užívání je během těhotenství vhodné pouze v případě, že jeho potenciální přínos převáží potenciální riziko pro plod. Nebyly provedeny žádné kontrolované studie apremilastu u těhotných žen a výskyt potratů a/nebo malformací nebyl dosud stanoven (9). V době kojení se léčba apremilastem nedoporučuje (absence dat z humánní populace).

Nežádoucí účinky

V každodenní klinické praxi jsou nejčastěji uváděnými nežádoucími účinky vedoucími k ukončení léčby nevolnost, zvracení a průjem (9). U většiny pacientů jsou tyto obtíže jen mírné a ustupují během prvního měsíce. Mezi další nejčastější nežádoucí účinky patří infekce horních cest dýchacích, bolest hlavy a tenzní bolest hlavy. U přibližně 10 % pacientů je během léčby pozorován úbytek hmotnosti.

Průjem se během léčby apremilastem vysvětluje zvýšením cAMP ve sliznici gastrointestinálního traktu (9), aktivací chloridových kanálů v kryptách tenkého střeva, sekrecí chloridových iontů (8) a vzniku sekrečního průjmu. K příznakům průjmu v klinických studiích patřila změna četnosti stolic a/nebo změna jejich kvality. Xantiny (např. kofein) obsažené v kávě, čaji a některých nealkoholických nápojích mohou prostřednictvím inhibice PDE zvyšovat cAMP. Omezení konzumace těchto nápojů může snížit výskyt průjmu během léčby apremilastem (9).

Nauzea a zvracení vzniká periferním a centrálním mechanismem. Ke zmírnění příznaků může dojít při podávání apremilastu s jídlem (8) nebo titrací dávky (9). Jen menší část pacientů s nauzeou, zvracením či průjmy vyžaduje symptomatickou medikamentózní léčbu (9).

V průběhu klinického hodnocení vykázal apremilast 5–10% redukcí hmotnosti u cca 10 % nemocných, zřejmě bez asociace s průjmy či nauzeou. Redukce hmotnosti je pravděpodobně skupinovým efektem inhibitorů PDE4 a může být spojována se zvýšením hladin glukagonu podobného peptidu 1. Může mít i potenciálně příznivý efekt u pacientů s diabetes mellitus 2. typu (1). Opatrnosti je třeba při zahájení léčby u nemocných s podvážhou, kteří by se měli pravidelně vážit. Úbytek tělesné hmotnosti lze považovat u obézních pacientů s psoriázou za výhodu, ale u pacientů se základním gastrointestinálním onemocněním nebo s nízkým indexem tělesné hmotnosti je nutná opatrnost a důkladné sledování (9).

Obdobně jako u dalšího PDE4 inhibitoru roflumilastu je apremilast spojován se zvýšenou frekvencí výskytu depresí a insomnie (až u 1 % nemocných s psoriatickou artritidou a u 1/3 psoriatiků léčených apremilastem). Nicméně již na základě dat ze skutečné praxe a dat z řady amerických i evropských center nebyla zjištěna příčinná souvislost mezi podáním apremilastu a suicidiálními pokusy (1).

Studie

Bezpečnost a účinnost apremilastu byla hodnocena ve dvou randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studiích (studie ESTEEM1 a ESTEEM2). Tyto studie zahrnovaly celkem 1 257 pacientů se středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou na ploše > 10 % povrchu těla, s PASI > 12. Odpověď PASI 75 v 16. týdnu byla u apremilastu 39,8 %, v 52. týdnu pak 47,3 %. Ve studii LIBERATE byli probandi randomizováni (1 : 1 : 1) k léčbě apremilastem versus etanerceptem. Ze studie vyplývá, že účinnost apremilastu v 16. týdnu při nepřímém srovnání byla pouze o 8 % nižší než u etanerceptu, tedy spíše srovnatelná s etanerceptem. Po 16. týdnu byli všichni pacienti převedeni na apremilast a do 52. týdne odpověď na léčbu stoupala nejen v parametrech PASI 75 (na 50,6 % u pacientů na apremilastu a 55,4 % u pacientů na etanerceptu/apremilastu), ale i v hodnotách DLQI a PGA (10, 11).

Ve studii PALACE 3 byla účinnost prokázána i v případě léčby aktivní PsA. Odpověď ACR20 v 16. týdnu byla 38,1 %, tj. významně častější při aktivní léčbě než při podávání placeba.

Bezpečnost apremilastu byla prokázána i při dlouhodobějším podávání po dobu více než 156 týdnů (3 roky). Mnozí pacienti zároveň

trpěli komorbiditami jako hypertenzí, obezitou a depresí. Incidence kardiálních příhod (MACE, Major Adverse Cardiac Events), malignit a depresí nevzrostla při dlouhodobějším užívání apremilastu a nevzrostl ani počet závažných infekcí. Většina pacientů užívajících apremilast déle než 156 týdnů zredukovala váhu o méně než 5 % své vstupní hodnoty, 21,9 % ztratilo více než 5 % své původní váhy, a to zejména pacienti s vyšším vstupním BMI (Body Mass Index). Ke ztrátě hmotnosti došlo hlavně v prvním roce léčby a úbytek váhy nevedl k žádným následkům (3). Nebyl prokázán

vztah mezi ztrátou hmotnosti a gastrointestinálními obtížemi jako diarrheou, nauzeou nebo zvracením (8).

Diskuze

Apremilast působí intracelulárně a moduluje odpověď zvýšenou produkcí protizánětlivých a sníženou produkcí prozánětlivých cytokinů. Zasahuje imunomodulačním způsobem, a nezvyšuje tak riziko závažných a oportunních infekcí, riziko malignit ani riziko kardiálních příhod (MACE, Major Adverse Cardiac Event). Je vhodnou terapeutickou

volbou u pacientů, u kterých došlo k selhání systémové léčby nebo je tato léčba kontraindikována. Vzhledem k absenci orgánové toxicity není nutné před léčbou a během léčby provádět laboratorní monitoring. K jeho dalším výhodám patří i perorální forma podávání. Nevýhodou apremilastu je pomalejší nástup účinku a nižší účinnost ve srovnání s léčbou biologickou. Účinnost se zdá spíše srovnatelná s účinností methotrexátu, ale výhodou apremilastu je jeho velmi dobrý bezpečnostní profil (11). Nezanedbatelným kritériem je vyšší ekonomická zátěž pro centra biologické léčby.

LITERATURA

1. Salavec M, Krejsek J. Apremilastum nové terapeutikum v léčbě psoriázy. *Psoriasis news*, 2017; 2: 6–13.
2. Schafer PH, Parton A, Capone L, Cedzik D, Brady H, Evans JF, et al. Apremilast is a selective PDE4 inhibitor with regulatory effects on innate immunity. *Cell Signal*. 2014; 26: 2016–2029.
3. Gottlieb AB, Matheson RT, Menter A, Leonardi CL, Day RM, Hu C, et al. Efficacy, tolerability, and pharmacodynamics of apremilast in recalcitrant plaque psoriasis: a phase II open-label study. *J Drugs Dermatol*. 2013; 12: 888–897.
4. Da'vila-Seijo P, Dauden E, Carretero G, Ferrandiz C, Vanaclocha F, Go'mez-García FJ, et al. Survival of classic and biological systemic drugs in psoriasis: results of the BIOBADADERM registry and critical analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016; 30: 1942–1950.
5. Otezla, SPC, souhrn údajů o přípravku.
6. Paul C, Cather J, Gooderham M, 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; 173(6): 1387–1399.
7. AbuHilal M, Walsh S, Shear N. Use of apremilast in combination with other therapies for treatment of chronic plaque psoriasis: a retrospective study. *J Cutan Med Surg*. 2016; 20: 313–316.
8. Crowley J, Diamant Thaci D. Long-term safety and tolerability of apremilast in patients with psoriasis: Pooled safety analysis for >156 weeks from 2 phase 3, randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and 2). *J AM ACAD Dermatology*, Volume 77, Number 2
9. Torres T, Puig L. Apremilast: A novel oral treatment for psoriasis and psoriatic arthritis. *Am J Clin Dermatol*. 2017. DOI 10.1007/s40257-017-0302-0.
10. Srbová E. Nová perorální naděje pro pacienty s psoriázou a PsA. *AM Review*, 2017, number 24, 24–26.
11. Papp K, Reich K, Leonardi CL, Kircik L, Chimenti S, Langley RG, 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.