

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

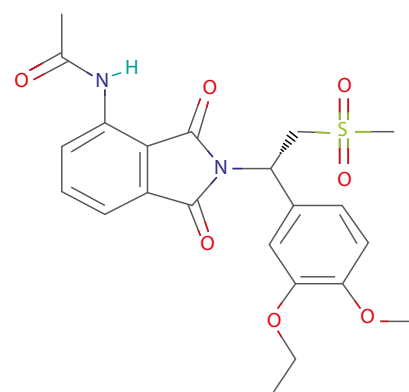
Inhibitory PDE (phosphodiesterase inhibitors) představují skupinu léků s širším spektrem antiinflatorního účinku. Blokuji jeden nebo více podtypů enzymu fosfodiesterázy (PDE), enzymu, který aktivuje intracelulární cyklický adenosinmonofosfát (cAMP) a cyklický guanosinmonofosfát (cGMP). PDE inhibitory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

PDE4 je hlavní enzym 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 krisaborol 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

Převzato z: 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 proteinkinázou A (PKA). PKA aktivace vede k aktivaci/inhibici transkripčních faktorů -1, k up and down regulaci genů a ovlivnění produkce cytokinů. V plasmocytoidních 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).

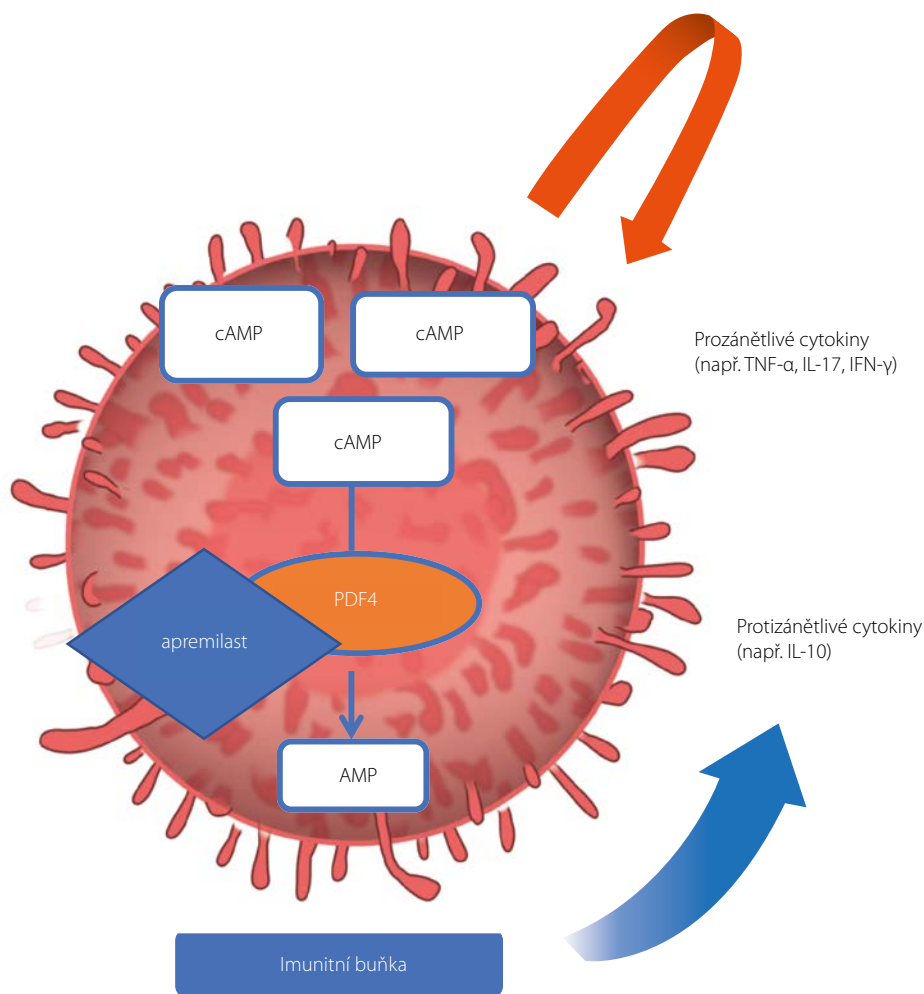
Apremilast inhibuje tvorbu cytokinů, ale nemá efekt na klonální expanzi T a B lymfocytů a tvorbu protilátek in vivo. Tento fakt může vysvětlovat nízké riziko vážných infekcí a celkově bezpečný profil uváděný v klinických studiích (4). Apremilast tedy zasahuje imunomodulačním způsobem, nemá ale imunosupresivní 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 chorobu modifikujících antirevmatických léčiv (DMARDs) nutná žádná úprava dávkování (5).

U pacientů se závažnou poruchou funkcí ledvin s clearance kreatininu < 30 ml/min by

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



měla být dávka apremilastu snížena na 30 mg jednou denně. Pro úvodní titraci u této skupiny se doporučuje, aby byl přípravek apremilast titrován pouze s využitím dopoledních dávek a odpolední dávky byly vynechány (5).

Terapeutické indikace

Apremilast je dle úhradových kritérií SÚKL indikován k léčbě středně těžké a těžké chronické ložiskové psoriázy u dospělých pacientů s hodnotou s indexu plochy postižení a závažnosti psoriázy (PASI) > 10, kteří již podstoupili jeden z typů konvenční systémové léčby, tj. acitretin, cyklosporin, methotrexát nebo fototerapii (PUVA či UVB311nm), a zejména u těch, kteří jsou kontraindikováni k léčbě 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 dermatologického indexu kvality života (DLQI) > 5.

Účinnost apremilastu byla prokázána i u obtížné léčitelných forem psoriázy, jako je psoriáza kůže, 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 DMARDs 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, entezitidy 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 podváhou je nutná před zahájením léčby a v jejím průběhu pravidelná kontrola tělesné hmotnosti. V případě nevysvětleného 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. cyklosporinem, itrakonazolem, erythromycinem. 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 podváhou, 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 signifikantně vyšší než u placeba (ESTEEM 1 : 33,1 % vs. 5,3 %, respektive a ESTEEM 2 : 28,8 % vs. 5,8 %, respektive) (6, 11). V 52. týdnu studie ESTEEM 1 dosáhlo odpovědi PASI 75 61 % pacientů, kteří byli ve 32. týdnu znovu randomizováni do skupiny léčené apremilastem (11). Ve studii LIBERATE byli probandi randomizováni (1 : 1 : 1) k léčbě apremilastem a etanerceptem versus placebo. Ze studie vyplývá, že účinnost apremilastu v 16. týdnu při nepřímém srovnání apremilastu a etanerceptu byla pouze o 8 % nižší u apremilastu než u etanerceptu, tedy spíše srovnatelná s etanerceptem. Po 16. týdnu byli všichni pacienti převedeni na apremilast a do 52. týdnu 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 physician global assesment (PGA) (10, 11).

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

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, 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 produkci prozánětlivých

cytokinů. Zasahuje imunomodulačním způsobem, a nezvyšuje tak riziko závažných a oportunních infekcí, riziko malignit ani riziko kardiálních příhod MACE. 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. Apremilast má pomalejší nástup účinku a plná odpověď na léčbu má být hodnocena po 24 týdnech podávání (5). Jeho účinnost je nižší v nepřímém srovnání s léčbou biologickou, ale zásadní výhodou apremilastu je jeho velmi dobrý bezpečnostní profil (11).

LITERATURA

1. Salavec M, Krejssek 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.