

# Apremilast, liečba stredne ťažkej a ťažkej formy psoriázy

## Apremilast, the Treatment of the Mediumly Severe and Severe Forms of Psoriasis

*Péčová, T., Vorčáková, K., Péčová, K. jr.*

Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine,  
Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: tpecova@gmail.com

### Súhrn

Apremilast je malá molekula, ktorá špecificky inhibuje fosfodiesterázu. Inhibíciou fosfodiesterázy 4 stúpajú intracelulárne koncentrácie cAMP a preferenčne sa blokuje tvorba proinflamačných cytokínov ako tumor nekrotizujúci faktor (TNF- $\alpha$ ), interferóny (INF- $\gamma$ ), interleukín (IL-2) produkovaných monocytmi a T-bunkami periférnej krvi a stúpajú protizápalové mediátory ako IL-10. Apremilast je v USA a v Európskej únii registrovaný na liečbu stredne ťažkej a ťažkej formy chronickej ložiskovej psoriázy a psoriatickej artritídy, efektívny bol však aj v liečbe atopickej dermatitídy, m. Behcet, sarkoidózy, a zápalových ochorení čriev. Apremilast sa pacientom so psoriázou podáva perorálne v iniciačnej dávke 10 mg prvý deň a potom každý deň navýšenie o 10 mg až do dávky 2 x 30 mg šiesty deň liečby. Táto dávka ďalej pokračuje už kontinuálne. Apremilast významne a dlhodobo zlepšuje kožné prejavy chronickej ložiskovej psoriázy, významne zlepšuje prejavy psoriázy v problémových, ťažko manažovaných lokalitách (kapilícium, dlane, chodidlá), a tiež výrazne zlepšuje prejavy psoriázy nechtov, čo vedie k zlepšeniu kvality života.

**Kľúčové slová:** *apremilast, psoriáza, mechanizmus účinku, efektivita liečby*

### Abstract

The apremilast is a small molecule specifically inhibiting the phosphodiesterase. Through the phosphodiesterase 4 inhibition there are an increase of the intracellular cAMP concentrations and the production of proinflammatory cytokines by monocytes and periphery T cells, such as tumour necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ), interferone  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), interleukine 2 (IL-2) are inhibited, with the increase of anti-inflammatory mediators such as IL-10. In the U.S.A. and Europe apremilast is registered for the treatment of mediumly severe and severe chronic plaque psoriasis and psoriatic arthritis; however it was effective also in the treatment of atopic dermatitis, morbus Behcet, sarcoidosis and inflammatory bowel diseases. Apremilast significantly and in the long term reduces skin symptoms of chronic plaque psoriasis. It reduces skin manifestations in the problematic, therapeutically hardly manageable areas (scalp, palms, soles) and significantly improves nail psoriasis which results in the higher quality of life of the patient.

**Key words:** *apremilast, psoriasis, mechanism of action, effectivity of treatment*

### Úvod

Adenozíntrifosfát (ATP) je v bunke najvýznamnejším zdrojom makroergicky viazaného fosfátu, a teda je primárnym prenášačom energie. Degraduje sa pritom na adenozíndifosfát (ADP) až adenozínmonofosfát (AMP), pričom sa môže opäť fosforylovať [1]. Nukleozidtrifosfáty sú nielen prenášačmi energie v bunke, ale majú veľmi dôležitú úlohu ako energeticky bohaté prekurzory mononukleotidových jednotiek pre biosyntézu deoxyribonukleovej kyseliny (DNA) a ribonukleovej kyseliny (RNA). Difosfáty a trifosfáty nukleozidov plnia aj funkciu koenzým, napríklad ATP je koenzýmom pri fosforylácii [1]. Mnohé mononukleotidy a dinukleotidy vo väzbe s rôznymi dusíkovými zložkami sú súčasťou napríklad flavínových, nikotínamidových komplexov (koenzýmy dehydrogenáz), koenzýmu A a podobne. Osobitný význam majú cyklické nukleotidy – cyklický adenozín 3', 5'-monofosfát (cAMP) a cyklický guanozín 3', 5'- monofosfát (cGMP). Vznikajú

z ATP alebo GTP účinkom adenylátcyklázy alebo guanylátcyklázy v prítomnosti iónov magnézia (Mg 2+), pričom sa odštiepuje difosfát (pyrofosfát). Predpokladá sa, že cAMP sa vyskytuje vo všetkých bunkách s jadrom cicavcov a zúčastňuje sa intracelulárnych regulačných mechanizmov [1]. Pozoruhodnou vlastnosťou cAMP je, že môže regulovať rôznorodé vnútrobunkové procesy (sekréciu látok, diferenciáciu buniek a ich množenie, mobilizáciu a uskladňovanie sacharidov a lipidov, indukciu proteosyntézy, permeabilitu bunkových membrán, transport látok atď.). Cyklické nukleotidy sa podieľajú na biochemických reguláciách vo funkcii tzv. druhého posla [1]. Prvým poslom je hormón, ktorý po väzbe na špecifický bielkovinový receptor cez tzv. G-proteíny aktivuje adenylátcyklázu. Cyklické nukleotidy majú vyšší obsah energie než ATP. V niektorých prípadoch (napríklad uvoľňovanie lysozómových enzýmov z ľudských leukocytov) majú cAMP a cGMP antagonistický účinok [1].

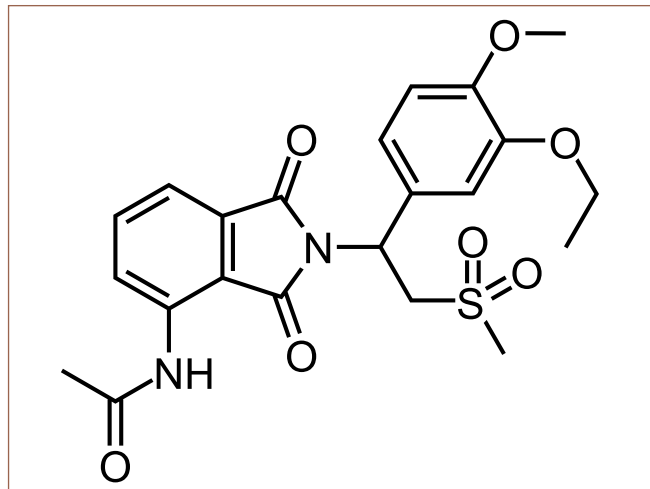
### Úloha cAMP a fosfodiesterázy 4 v regulácii zápalu

Intracelulárny signál a následná odpoveď na environmentálne faktory u všetkých buniek ľudského organizmu, vrátane myeloidných, lymfoidných a ostatných buniek zápalu, sú regulované pomocou kľúča tzv. druhého posla, akým je cAMP. Intracelulárne koncentrácie cAMP závisia od aktivít rôznych adenylcykláz aktivovaných cestou receptorov G-proteínu a fosfodiesteráz (PDE), ktorých je 11 druhov, z nich 8 je schopných hydrolyzovať cAMP na AMP. Najúčinnější je fosfodiesteráza 4 (PDE4) [2]. Fosfodiesteráza 4 je selektívne produkovaná epitelilálnymi bunkami, dendritickými aj T-bunkami, a tiež makrofágmi, monocytmi, keratinocytmi, mezenchymálnymi bunkami hladkého svala, endotéliami ciev, chondrocytmi v kĺboch, bunkami centrálného nervového systému a pod [3]. Inhibíciou PDE4 stúpajú intracelulárne koncentrácie cAMP a preferenčne sa blokuje tvorba proinflamačných cytokínov ako tumor nekrotizujúci faktor (TNF-alfa), interferón (INF-gama), interleukín (IL-2) produkovaných monocytmi a T-bunkami periférnej krvi a stúpajú protizápalové mediátory ako IL-10 [4].

### Apremilast, mechanizmus účinku

Apremilast (Obr. 1) je malá molekula aplikovaná perorálne, ktorá selektívne, špecificky účinkuje na intracelulárnu signalizáciu, génovú a bielkovinovú expresiu a ovplyvňuje vrodenu aj adaptívnu imunitu. Apremilast inhibuje PDE4 zo subtypov A1A, B1, B2, C1 a D2, ale významne neovplyvňuje ostatné PDE, kinázy, enzýmy alebo receptory. Apremilast v dôsledku mechanizmu svojho účinku navodzuje pokles produkcie prozápalových mediátorov ako TNF-alfa, INF-gama, IL-2, IL-12 p70, IL-23A, IL-17, ako aj chemokíny CXCL9 (MIG), CXCL10 (IP-10) a CCL4 (MIP1a) v mononukleároch periférnej krvi, v prirodzených T *killer*och (zabíjačoch), ako aj v keratinocytoch [6]. Paradoxne zvyšuje produkciu IL-10 v mononukleároch periférnej krvi, pričom expresia IL-1beta a IL-8 ostáva bez zmeny [5]. V monocytoch a T-bunkách apremilast zvyšuje intracelulárnu koncentráciu cAMP a indukuje fosforyláciu proteín kinázy A substrátov CREB (*cAMP responsive element binding protein*) a aktivuje transkripciu faktora-1. Na druhej strane inhibíciou NF-kB (nukleárny faktor-kappa B) transkripčnej aktivity vzniká „hore“-„dole“ regulácia niektorých génov indukovaných cestou TLR4 (toll-like receptory). Apremilast tiež redukuje produkciu interferónu alfa v plazmacytoidných dendritických bunkách a inhibuje produkciu T-bunkových cytokínov, má malý efekt na sekréciu imunoglobulínov B-bunkami [6]. Napriek tomu, že apremilast inhibíciou PDE4 významne nenavodzuje zvracací reflex, jeho vedľajším účinkom liečby je nauzea a vomitus, ktoré sa dostávajú na začiatku liečby v trvaní dvoch týždňov.

Inhibítory PDE4, a teda aj apremilast predstavujú skupinu molekúl malej molekulovej váhy, ktoré majú protizápalové účinky u rôznych zápalových ochorení, ako sú psoriáza, psoriatická artritída, atopická dermatitída, m. Behcet, sarkoidóza [7] a zápalové ochorenia čriev [5, 8, 9].



#### Všeobecné fakty o liečive:

INN: Apremilast

Držiteľ registrácie: Celgene Europe, Veľká Británia

ATC zatriedenie: L04AA32 - Selektívne imunosupresíva

Chemický názov: N-2-((1S)-1-(3-etoxy-4-metoxyfenyl)-2-(metylsulfonyl)etyl)-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl)acetamid

CAS: 608141-41-9

Obr. 1 • Chemický vzorec - apremilast

### Apremilast a thalidomid, lenalinomid a pomalidomid

Nakoľko apremilast a thalidomid (Obr. 1) sa podieľajú na tvorbe štruktúry phthalimidového kruhu, porovnávajú sa mechanizmy účinkov apremilastu s účinkami thalidomidu a jeho analógov lenalinomidu a pomalidomidu. Apremilast nemá glutarimidový kruh, a preto sa neviaže na cieľový proteín účinku thalidomidu – cereblon [6]. Ako sme už uviedli, apremilast sa viaže na PDE4, zvyšuje intracelulárne koncentrácie cAMP, neinhibuje B-bunky a nepodieľa sa na ko-stimulácii T-buniek a NK zabíjačov, ale T a NK bunky inhibuje. Naopak, thalidomid, lenalinomid a pomalidomid sa neviažu na PDE4, nezvyšujú cAMP, a neinhibujú T a NK bunky, avšak inhibujú B-bunky a zúčastňujú sa na ko-stimulácii T a NK buniek [6].

### Apremilast, liečba psoriázy

Apremilast sa pacientom so psoriázou podáva perorálne v iniciačnej dávke 10 mg prvý deň a potom každý deň navýšenie o 10 mg až do dávky 2 x 30 mg šiesty deň liečby. Táto dávka ďalej pokračuje už kontinuálne. Doteraz bolo vykonaných 10 klinických štúdií liečby apremilastom, z toho 5 označených ako PSOR-001, PSOR-003, PSOR-004, PSOR-005 a ESTEEM 1-2 bolo zameraných na liečbu psoriázy [10–14], dve označené ako PSA-001 a PALACE 1-4 boli zamerané na liečbu psoriatickej artritídy, jedna označená ako BCT-001 na liečbu m. Behcet, jedna označená ako RA-002 na liečbu reumatoidnej artritídy a jedna označená ako POSTURE I na liečbu ankylozujúcej spondylitídy. Štúdie boli zrealizované na viac ako 5000 respondentoch. V klinických štúdiách zameraných na liečbu psoriázy sa apremilast podával v liečebných schémach 2 x 10 mg denne, alebo

2 x 20 mg denne, alebo 2 x 30 mg denne vždy v porovnaní s placebom. V štúdiu ESTEEM 1 boli ako najčastejšie vedľajšie účinky liečby pozorované nauzea, hnačky, infekcie horných ciest dýchacích, nazofaryngitídy a bolesti hlavy. Nebol pozorovaný nárast ochorení typu „MACE“ (*Major Advers Cardiovascular Event*), malignít, alebo iných závažných infekcií vo vzťahu s liečbou apremilastom. S odstupom času nebol pozorovaný nárast depresíi alebo suicídií, s liečbou apremilastom sa však spájala úbytok na hmotnosti bez akýchkoľvek klinických komplikácií [10, 11].

Štúdia PSOR-005 bola zameraná na úspech liečby apremilastom psoriázy nechtov (hodnotilo sa *Nail Psoriasis Severity Index* – NAPSI v stupnici 0 – 8), kapilícia a palmo-plantárnej psoriázy.

Pri vypočítaní NAPSÍ necht rozdelíme pomocou horizontálnych čiar na 4 kvadranty, pričom skóre vypočítavame osobitne pre nechtový matrix a pre nechtové lôžko. Skóre pre nechtový matrix vypočítame podľa nálezu niektorej z uvedených zmien: bodkovité impresie, červené bodkovité zmeny lunuly, drobenie nechtovej platničky. Zmeny nechtového matrix hodnotíme stupnicou od 0 – 4, pričom 0 = nijaké zmeny, 1 = zmeny vyskytujúce sa na 1/4 matrix, 2 = zmeny na 2/4, 3 = zmeny na 3/4 a 4 = zmeny v celom rozsahu nechtového matrix. Skóre pre psoriázu nechtového lôžka hodnotíme podľa výskytu niektorej z uvedených zmien: onycholýza, trieskovité hemorágie, olejové škvrny a hyperkeratóza. Hodnotenie je 5 stupňové: 0 = nijaké zmeny, 1 = zmeny sa zisťujú na 1/4, 2 = zmeny na 1/2, 3 = zmeny na 3/4 a 4 = zmeny sú v celom rozsahu nechtového lôžka. Skóre pre postihnutie celého nechta (0 – 8) sa zistí spočítaním skóre pre nechtový matrix a nechtové lôžko, jeho hodnota sa pohybuje v rozsahu 0 – 80. Najlepšie NAPSÍ skóre – NAPSÍ-50 v 16. týždni dosiahlo 45,5 % pacientov, u ktorých bol apremilast podávaný v dávke 2 x 30 mg denne a v 24. týždni to bolo 49,1 % pacientov, teda liečebný efekt závisel od dávky lieku [11].

U psoriázy kapilícia sa hodnotil liečebný efekt apremilastu pomocou *Scalp Physician Global Assessment* (ScPGA) v stupnici 0 – 5, zameraný na vzhľad ložísk, teda na erytém, infiltráciu a deskvamáciu, pričom 0 = nulový erytém, 1 = mierny, 2 = stredný, 3 = ťažký a 4 = najťažší možný erytém, infiltrácia a deskvamácia. Skóre ScPGA sa uvádza v rozpätí 0 – 72 a vypočíta sa spočítaním bodov pre erytém, infiltráciu a deskvamáciu a počet násobíme stupňom postihnutia kapilícia. Podľa klasifikácie ScPGA 0 – 1, teda nijaký až mierny erytém malo v 32. týždni liečby apremilastom 43,6 % pacientov.

## Literatúra

1. Dobrota a kol. Nukleozidy a nukleotidy 82-85. In Dobrota D, a kol. Lekárska biochémia, vysokoškolská učebnica. 1. slovenské vydanie, Osveta, Martin, 723.
2. Conti M, Richter W, Mehats C, Livera G, Park JY, Jin C. Cyclic AMP-specific PDE4 phosphodiesterases as critical components of cyclic AMP signaling. *J Biol Chem* 2003;278: 5493-5496.
3. Houslay MD, Schafer P, Zhang KY. Keynote review: phosphodiesterase-4 as a therapeutic target. *Drug Discov Today* 2005;10: 1503-1519.

Palmoplantárna psoriáza sa hodnotila podľa *Palmoplantar PGA* (PPPGA) v stupnici 0 – 4. Hodnotil sa erytém, tvorba pustúl, a deskvamácia, hodnotila sa zvlášť pravá a ľavá dlaň a zvlášť pravá a ľavá stopa, kde 0 = nijaké zmeny, 1 = mierne, 2 = stredné, 3 = ťažké a 4 = veľmi ťažké zmeny. Aj pri hodnotení PPPGA 0 – 1 malo v 24. týždni až 77,8 % pacientov vo všetkých prípadoch liečených 2 x 30 mg apremilastom denne [11 – 13].

Štúdia ESTEEM 1 bola zameraná na hodnotenie účinnosti apremilastu v dávke 2 x 30 mg denne u pacientov s miernou až ťažkou psoriázou, kde v 16. týždni liečby PASI-50 dosiahlo 58,7 % a PASI-75 dosiahlo 35,8 % pacientov, pričom liečebný efekt bol dlhodobý, nakoľko v 52. týždni u pacientov s PASI-75 malo PASI-90 až 42,2 % pacientov [10]. Liečba apremilastom v dĺžke 4 až 24 týždňov sa spájala s významným znížením obehových hladín TNF-alfa, IL-8, IL-6, monocytového chemotaktického proteínu 1 (MCP-1), makrofágového zápalového proteínu beta (MIP-1beta) a feritínu, čo predstavuje čiastočné zníženie komponentov prozápalovej vrodenej imunity Th1. Po 40. týždni liečby apremilastom v dávke 2 x 30 mg denne došlo k významnému zníženiu cirkulujúceho IL-6, IL-23 a IL-17, čo naznačuje, že dlhodobá liečba apremilastom inhibuje komponenty systémovej imunitnej odpovede Th17 a došlo k významnému zvýšeniu hladín protizápalových mediátorov IL-10 a IL-1RA [6].

## Záver

Apremilast významne a dlhodobo zlepšuje kožné prejavy chronickej ložiskovej psoriázy, významne zlepšuje prejavy psoriázy v problémových, ťažko manažovaných lokalitách (kapilícium, dlane, chodidlá) a tiež výrazne zlepšuje prejavy psoriázy nechtov, čo všetko vedie k zlepšeniu kvality života. Výskyt nežiaducich účinkov liečby apremilastom (najčastejšie hnačky, nauzea, bolesti hlavy a nazofaryngitídy) je štatisticky nevýznamný, pozoruhodný je úbytok hmotnosti bez pridružených komplikácií. Apremilast má dlhodobý priaznivý bezpečnostný profil, pričom nie je potrebný špecifický biochemický skrining pred zahájením liečby, ani špecifický monitoring pacientov so psoriázou, liečených apremilastom. Za benefit je tiež možné považovať jeho perorálnu formu podania.

Pre uvedené danosti sa apremilast odporúča ako liek prvej línie v liečbe psoriázy [9].

4. Eigler A, Siegmund B, Emmerich U, Baumann KH, Hartmann G, Endres S. Antiinflammatory activities of cAMP-elevating agents: enhancement of IL-10 synthesis and concurrent suppression of TNF production. *J Leukoc Biol* 1998;63: 101-107.
5. Schafer P. Apremilast mechanism of action and application to psoriasis and psoriatic arthritis. *Biochemical Pharmacology* 2012;83: 1581-1590.
6. Schafer PH, Parton A, Capone L, Cedzik D, Brady JF, Ma HW, Muller GW, Stirling DI, Chopra R. Apremilast is a selective PDE4 inhibitor with regulatory effects on innate immunity. *Cellular Signalling* 2014;26: 2016-2029.
7. Baughman RP, Judson MA, Ingledue R. Efficacy and safety of apremilast in chronic cutaneous sarcoidosis. *Arch Dermatol* 2011; published online 17 October 2011; Doi:10.10001/archdermatol 2011; 301.
8. Gordan JN, Prothero JD, Thornton CA- CC-10004 but not thalidomide or lenalidomide inhibits lamina propria mononuclear cell TNF-alpha and MMP-3 production in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2009;6: 175-182.
9. Shutty B, West C, Pellerin M, Feldman S. Apremilast as a treatment for psoriasis. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13(12): 1761-1770.
10. Reich K, Griffiths Ch, Leonardi C, Papp K, Kircik L, Day R. Long-term safety and tolerability of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate to severe psoriasis: Results from a phase III, randomised, controlled trial (ESTEEM 1). *J Am Acad Dermatol* AB174; May 2014; 8296.
11. Paul C, Crowley J, Cather J, Gooderham M, Day R, Mrowietz U, Poulin Y. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate to severe psoriasis: 16 week results of phase 3, randomised, controlled trial (ESTEEM 2). *J Am Acad Dermatol* May 2014; 8412.
12. Papp K, Griffiths Ch, Leonardi G, Reich K, Kircik L, Day R, Chimenti S. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate to severe psoriasis: Results from the randomized, controlled trial (ESTEEM 1). *J Am Acad Dermatol* May 2014; 8359.
13. Papp K, Cather JC, Rosoph L, H Sopfen, Langley RG, Matheson RT, Ho CH, Day RM. Efficacy of apremilast in the treatment of moderate to severe psoriasis: a randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380: 738-746.
14. Papp K, Kaufmann R, Thaci D, Hu C, Sutherland D, Rohane P. Efficacy and safety of apremilast in subjects with moderate to severe psoriasis: results from a phase II, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison study. *JEADV* 2013;27:e376-e383.