

# Apremilast v liečbe ťažkej formy psoriázy u pacienta s malígnym melanómom v anamnéze

## Apremilast in the Treatment of a Severe Form of Psoriasis in a Patient with Malignant Melanoma according to the Case History

Kozub, P. , Bugárová J., Kováčová J., Eliášová L.

Dermatovenerologické oddelenie FNŠP Nové Zámky

korešpondencia: peter.kozub.derm@gmail.com

### Súhrn

Prezentujeme prípad pacienta s ťažkou formou psoriázy a onkologickým ochorením v anamnéze, úspešne liečeného apremilastom. U pacienta bol pred 10 rokmi diagnostikovaný malígnym melanóm, ktorý bol kompletne odstránený v roku 2007 bez potreby následnej onkologickej liečby. Odvtedy je pravidelne sledovaný u onkodermatológa. Z tohto dôvodu nemohol byť pacient liečený fototerapiou, metotrexátom, cyklosporínom ani inou imunosupresívnou liečbou, vrátane biologickej liečby. Liečbu acitretínom vo vyšších dávkach pacient netoleroval, nižšie dávky neboli účinné, preto bola zahájená liečba apremilastom s veľmi rýchlym nástupom účinku a veľmi dobrým efektom liečby už po niekoľkých mesiacoch.

**Kľúčové slová:** apremilast, psoriasis, melanoma malignum

### Abstract

In this article we present a clinical case of an oncological patient with very severe psoriasis successfully treated by apremilast. 10 years ago the patient was diagnosed with melanoma malignum. In 2007 the melanoma was completely removed and there was no following oncological treatment needed. Since that time he has been regularly monitored by his oncodermatologist. The oncological disease was the main reason why the patient could not be treated by phototherapy, methotrexate, cyclosporine or by another immunosuppressive drug including biological treatment. He was treated by acitretin in higher doses but he didn't tolerate it well. Since lower doses of acitretin were not effective, the treatment with apremilast was launched. This treatment was initiated with a very fast onset and a very good treatment effect as early as a few months later.

**Key words:** apremilast, psoriasis, malignant melanoma

### Úvod

Apremilast je inhibítorom fosfodiesterázy 4 (PDE4). Zvýšená aktivita PDE4 vedie u pacientov so psoriázou k zvýšenému rozkladu cyklického adenozin monofosfátu (cAMP) na adenozin monofosfát (AMP). Cyklický AMP je dôležitou súčasťou bunky, nakoľko reguluje intracelulárne cytokínové prostredie. Pri jeho nedostatku dochádza k nerovnováhe medzi prozápalovými a protizápalovými cytokínmi v prospech prozápalových cytokínov, čo v prípade psoriázy vedie ku vzniku charakteristických kožných prejavov. Inhibíciou PDE4 sa zvyšuje množstvo cyklického AMP v bunke. Tým sa vyrovnáva nerovnováha medzi prozápalovými a protizápalovými cytokínmi. Možno povedať, že apremilast pôsobí ako vnútrobunkový imunoregulátor. Neblokuje však priamo nijaký cytokín ako je to pri aktuálne dostupnej biologickej liečbe a tým sa stáva vhodnou alternatívou liečby u tých pacientov, u ktorých imunosupresívna liečba nie je z rôznych dôvodov vhodná.

Prezentujeme pacienta s ťažkou formou psoriázy a malígnym melanómom v anamnéze a jeho úspešnú liečbu apremilastom.

### Kazuistika

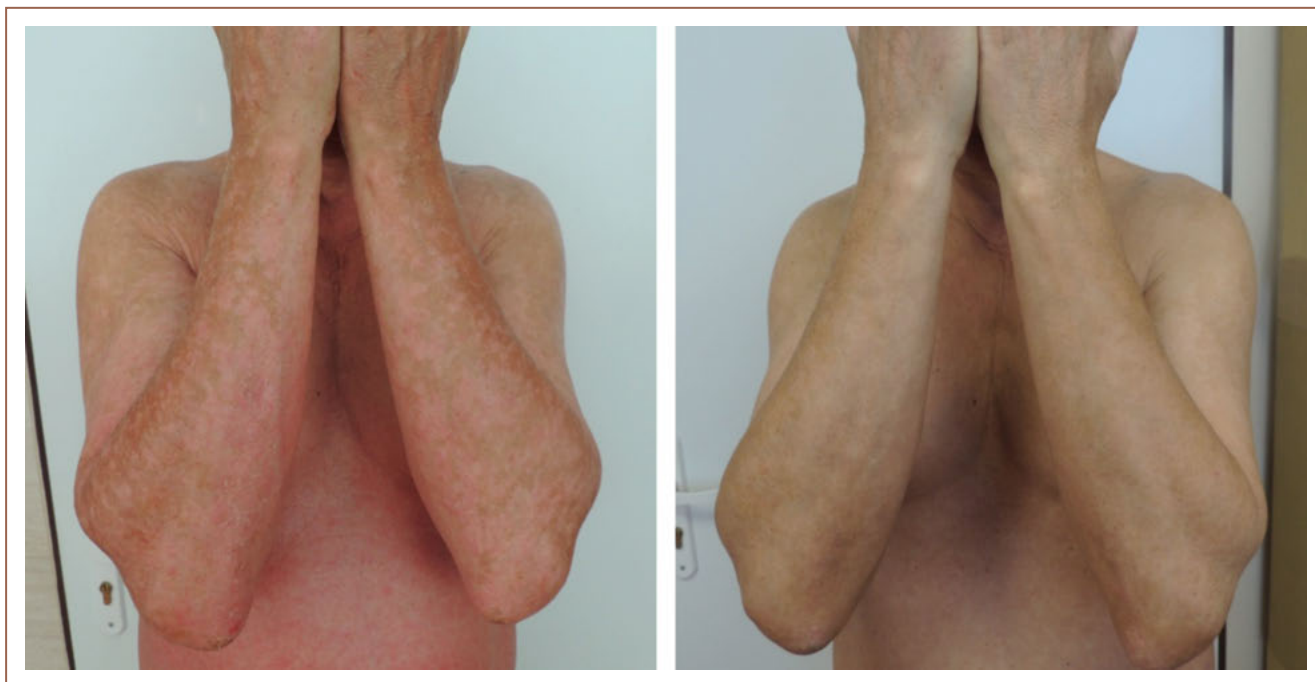
V septembri 2016 bol na Dermatovenerologické oddelenie FNŠP v Nových Zámkoch prijatý 56-ročný pacient (výška 178 cm, hmotnosť 90 kg, BMI 28,4, obvod pásu 103 cm) s generalizovanou chronickou ložiskovou psoriázou, liečený aj na arteriálnu hypertenziu. Rodinná anamnéza na psoriázu bola negatívna. Prvé prejavy psoriázy vznikli v roku 1987 vo vlasoch, postupne sa ložiská šírili na lakty a kolena, neskôr generalizovali aj na zvyšné časti tela. Bolesti kĺbov spojené s opuchom, rannou stuhnutosťou pacient neudával, udával iba občasné bolesti bedrových kĺbov. Na nechtách bol prítomný len *pitting*. Prvé roky ochorenia bol liečený iba rôznymi lokálnymi externami a chodil do kúpeľov. To stačilo na potlačenie klinických prejavov psoriázy. V roku 2007 bol u neho diagnostikovaný malígnym melanóm na pravej lopatke (Breslow 2,1 mm, Clark III), ktorý bol kompletne excidovaný bez potreby následnej onkologickej liečby. Odvtedy je pravidelne sledovaný u onkodermatológa a z hľadiska liečby psoriázy preto nie je odporúčaná imunosupresívna liečba vrátane fototerapie, cyklosporínu, metotrexátu a biologickej liečby. Dlhú celkovú liečbu

nepotreboval, nakoľko psoriatické ložiská boli prítomné iba na lakt'och, kolenách a vo vlasatej časti hlavy. Lokálna liečba a balneoterapia postačovala na zvládnutie prejavov. V lete v roku 2015 však došlo k výraznému zhoršeniu a generalizácii ložísk psoriázy na celom tele (PASI 25,2) s potrebou zahájenia systémovej liečby. Liečba acitretínom v dávke 25 mg/deň ani po mesiaci nepreukázala žiaduci liečebný efekt, a preto bola dávka acitretínu zvýšená na 50 mg/deň a jednorázovo bol intramuskulárne podaný depotný kortikosteroid, s výrazným ústupom prejavov psoriázy. Dávku 50 mg/deň pacient netoleroval pre výraznú suchosť kože a slizníc a bolestivých ragád na dlaniach a perách. Po znížení dávky acitretínu sa začali tvoriť nové ložiská psoriázy (až do PASI 36,6). Pre progresiu ochorenia bola zahájená liečba apremilastom, nakoľko táto molekula nie je kontraindikovaná u pacientov s onkologickým ochorením. (Obr. 1 – 3). Napriek skutočnosti, že protokol na zahájenie liečby chronickej ložiskovej psoriázy apremilastom si nevyžaduje ďalšie vyšetrenia, pacient bol vyšetrený na krčný a stomatologický fokus s negatívnym nálezom, urologické vyšetrenie potvrdilo kalikolitiázu s cystou ľavej obličky a novozistenú hyperpláziu prostaty, pľúcne vyšetrenie bolo v norme, Quantiferon Gold test bol negatívny. Hodnoty parametrov krvného obrazu a základných biochemických parametrov boli v medziach referenčných hodnôt až na

zvýšenú hodnotu kyseliny močovej (508 umol/l; norma 208-428) a cholesterolu (7,88 mmol/l; norma 0,0-5,17). Hodnoty ASLO a reumatoidného faktora boli tiež negatívne. Po prvých 5-tich dňoch postupného zvyšovania dávky apremilastu prešiel pacient od 6. dňa na plnú dennú dávku apremilastu, teda 2-krát 30 mg denne. Gastrointestinálne ťažkosti v zmysle nauzey alebo hnačiek sa u pacienta nevyskytli ani na začiatku ani v ďalších mesiacoch liečby. V októbri 2016 absolvoval kúpeľnú liečbu v Smrdákoch bez fototerapie, kde dostal infekciu horných dýchacích ciest (laryngitída s rinofaryngitídou) so subfebriliami a vysokou hodnotou zápalových parametrov (CRP 85 mg/l; norma 0,0-5,0). Do liečby bol preto pridaný cefuroxim a kúpeľná liečba musela byť predčasne ukončená. Napriek tomu však k zhoršeniu psoriázy nedošlo. Naopak, efekt liečby apremilastom bol nielen veľmi dobrý, ale aj veľmi rýchly. Na kontrole v 6. týždni liečby boli prítomné už iba ložiská psoriázy veľkosti dlane nad oboma koxami, drobné ložiská v gluteálnej oblasti a nad hánkami s PASI 1,0, bez subjektívnych ťažkostí (Obr. 1 – 3). Na nechtoch bol *pitting* bez zmeny. V tomto období sa objavil výsev hnedých makúl na ramenách, stehnách a chrbte klasifikovaných ako možná eruptívna lentiginóza, pravdepodobne navodená liečbou apremilastom (Obr. 4). V ďalších týždňoch však k pribúdaní nových makúl nedošlo a biopsia preto nebola robená. Veľmi dobrý efekt liečby s minimálnymi vyššie uvedenými ložiskami psoriázy a dobrou toleranciou trvá aj v 24. týždni liečby apremilastom.



**Obr. 1** • Chrbát pred liečbou (ľavá časť obrazu) a počas liečby apremilastom, výrazná regresia prejavov psoriázy (pravá časť obrazu)



**Obr. 2** • Hrudník pred liečbou apremilastom (ľavá časť obrazu), počas liečby apremilastom - úplná regresia prejavov psoriázy na hrudníku (pravá časť obrazu)



**Obr. 3** • Dolná končatina pred liečbou apremilastom (obraz vľavo), regresia prejavov počas liečby apremilastom (obraz vpravo)

## Diskusia

Apremilast rozširuje liečebné možnosti chronickej ložiskovej psoriázy a psoriatickej artritídy. Po niekoľkých desaťročiach je to prvý nebiologický perorálne užívaný liek na Slovensku s dobrou účinnosťou a dlhodobou bezpečnosťou. Klinické štúdie III. fázy (ESTEEM 1 a ESTEEM 2) naznačujú, že pôjde o liek s pomalším nástupom účinku, jeho účinnosť však s odstupom času rastie [1, 2]. V štúdiu ESTEEM 1 dosiahlo PASI 75 v 52. týždni až 61 % pacientov, ktorí boli v 32. týždni znova randomizovaní na apremilast [1]. V reálnej praxi sa však pravdepodobne budeme môcť stretávať aj s takým rýchlym nástupom účinku a takou dobrou účinnosťou ako to bolo v prípade popísaného pacienta. Nespornou výhodou liečby apremilastom bude najmä jeho vysoký bezpečnostný profil, o čom svedčí aj skutočnosť, že u pacientov nie je nutné sledovať biochemické parametre v priebehu liečby. Zníženie dávky na polovicu sa odporúča len u pacientov s obličkovým ochorením pri poklese klírens kreatinínu pod 30 ml/min. V prvom mesiaci liečby boli hlásené častejšie hnačky a nauzea, preto sa dávka apremilastu postupne zvyšuje. V prípade výskytu týchto ťažkostí však nie je nutné liečbu prerušiť, časom tieto s podpornou symptomatickou liečbou alebo aj bez nej ustúpia. Počas liečby sa môžu vyskytovať bolesti hlavy, chudnutie, insomnie. U psychiatrických pacientov alebo u pacientov užívajúcich lieky s možným vplyvom na vznik suicidálnych myšlienok treba nasadenie



**Obr. 4 •** Lentiginóza vnútornej strany stehna počas liečby apremilastom

apremilastu dôkladne zvážiť [3]. V každom prípade predstavuje apremilast novú účinnú a dlhodobu bezpečnú liečbu psoriázy, z ktorej môže profitovať veľké množstvo pacientov.

## Literatúra

1. Papp K. 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 (ESTEEM1)). *J Am Acad Dermatol* 2015;73:37-49.
2. Paul C. 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 (ESTEEM2). *Brit J Dermatol* 2015;173:1387-1399.
3. SPC lieku Otezla.