

Apremilastın psikiyatrik risk profili

Psychiatric risk profile of apremilast

● Mustafa Ekici, ● Sule Apraş Bilgen

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Anahtar Kelimeler: Apremilast, psikiyatrik yan etki, depresyon

Keywords: Apremilast, psychiatric side effect, depression

Sayın Editör,

Apremilast fosfodiesteraz 4 enzimini inhibe ederek interferon- γ , tümör nekrozis faktör- α , interlökin (IL)-12 ve IL-23 üretimini bloke eden, oral olarak kullanılan, küçük molekül ağırlıklı (<1 kDa) bir ilaçtır. 2014'te PALACE-1 faz 3 çalışmasında psöriyatik artrit (PSA) üzerinde etkinliğinin gösterilmesinin ardından aynı yıl Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi tarafından PSA tedavisinde ruhsat almıştır.^[1,2] 2019 yılına gelindiğinde Behçet hastalığında oral aftöz lezyonlar üzerinde ilk faz 3 çalışması tamamlanarak etkinliği gösterilmiştir.^[3] Ülkemizde Ekim 2022'de PSA, orta ve şiddetli kronik plak tipi psöriyazisi olan hastalarda kullanımı için ruhsat almış olup Behçet hastalığına bağlı oral aftöz lezyonlar için endikasyon dışı olarak kullanılmaktadır.

Kontrollü klinik çalışmalarda, plaseboya kıyasla apremilast ile tedavi edilen hastalarda intihar düşüncesi ve davranışında hafif bir farklılık gözlenmiştir. ESTEEM 1 ve ESTEEM 2 çalışmasında hafif orta şiddette psikiyatrik yan etki %1,9 olarak bildirilmiş olup 1 hastada ilacı kesecek kadar ciddi depresyon görülmüştür. Bu hastanın özgeçmişinde daha önce de 2 kez depresyon tedavisi aldığı görülmüştür.^[4] PSA'da yapılan faz 3 çalışmalar olan PALACE 1, 2 ve 3 çalışmalarında ilaç kesmeyi gerektirecek psikiyatrik yan etki bildirilmezken bu hastaların uzun dönem izlemlerinde 100 hasta yılında 1,8 depresyon bildirilmiştir.^[5-8] Şiddetli plak psöriyazisi için yapılan LIBERATE çalışmasında apremilast

plasebo ve etanersept ile karşılaştırılmış olup apremilast grubunda 1 hastada intihar düşüncesi bildirilmiştir.^[9] Japon hastalar üzerinde şiddetli plak psöriyazisi için yapılan faz 2 çalışmada depresyon, intihar düşüncesi veya intihara teşebbüs ve sonuçlanmış intihar görülmezken; önceden anksiyete bozukluğu ve uykusuzluk öyküsü olan bir hasta anksiyete bozukluğu nedeniyle tedaviyi kesmiştir.^[10] EMBRACE çalışmasında 185 apremilast ve 91 plasebo alan hasta karşılaştırıldığında her iki grupta da bir hastada depresyon görülmüş olup intihar düşüncesi izlenmemiştir.^[11] Hastalık modifiye edici anti romatizmal ilaç (DMARD) naif aktif PSA hastalarında uzun dönem apremilast etkilerinin incelendiği PALACE 4 çalışmasında depresyon apremilast 30 mg kullananlarda plaseboya kıyasla daha yüksektir (%1,1, %0,6); apremilast 20 mg için ise bu oran %0,6'dır. Uzun dönem takipte depresyon oranları zaman içinde sabittir ve apremilast 30 mg ve 20 mg için 0 ila \leq 52. haftalar arasında %2,0 ve %1,6, >52 ila \leq 104. haftalar arasında %2,5 ve %0,6, >104 ila \leq 156. haftalar arasında %2,5 ve %0,0, >156 ila \leq 208. haftalar %0,0 ve %0,8 ve >208. hafta sonrasında %0,0 ve %0,8 saptanmıştır.^[12] Behçet hastalarında oral aftöz lezyonlar üzerine yapılan randomize kontrollü çalışmalarda ise psikiyatrik yan etki bildirilmemiştir.^[3,13] Biyolojikler, DMARD'lar ve kortikosteroidlere kıyasla apremilast ile tedavi edilen psöriyazisi ve psöriyatik artrit hastaları arasında tedavi edilen anksiyete ve tedavi edilen depresyon riskinin değerlendirilmesi amaçlı MarketScan veri tabanı kullanılarak

Correspondence / İletişim:

Dr. Mustafa Ekici, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Phone: +90 546 531 07 49 E-mail: ekici42mustafa@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-8757-6226

Received / Geliş Tarihi: 01.05.2024 Accepted / Kabul Tarihi: 10.06.2024

Cite this article as / Atıf: Ekici M, Apraş Bilgen Ş. Psychiatric risk profile of apremilast. Ulus Romatol Derg. 2024;16(2):87-89



yapılan çalışmada tek başına apremilast için insidans oranları (%95 güven aralığı) tedavi edilen anksiyete, tedavi edilen depresyon ve tedavi edilen anksiyete + depresyon için 1000 hasta yılı başına sırasıyla 9,2 (6,6-12,5), 4,6 (2,8-7,1) ve 4,6'dır (2,8-7,1). Aynı zamanda bu çalışma da apremilasta ek steroid kullanımının belirgin şekilde psikiyatrik yan etki görülme sıklığında artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[14] PSA kohortunda, anksiyete oranı tek başına apremilast kullananlar arasında en yüksekken; depresyon ve anksiyete + depresyon oranları apremilast için diğer PSA tedavilerine kıyasla benzerdir. Psöriyazis, PSA ve Behçet hastalığı ile ilgili 15 havuzlanmış randomize, plasebo kontrollü çalışmanın 5 yıla kadar uzun vadeli güvenlik verilerinin incelendiği çalışmada da 100 hasta yılı başına depresyon sıklığı 1,78 olarak saptanmıştır.^[15]

Gerçek yaşam verilerinde ise Behçet hastalarında apremilastın etkinlik ve güvenliğinin incelendiği İtalya'da yapılan çalışmada 20 hastanın 1'inde intihar düşüncesi (ilaç kesilince düzelmiş), İspanya'da ve Fransa'da çok merkezli çalışmalarda sırasıyla 51 hastanın 1'inde depresyon ve 50 hastanın 2'sinde depresyon, 2'sinde intihar düşüncesi (ilaç kesilince düzelmiş) gözlenmiştir.^[16-18] Belçika'da PSA hastalarında yapılan prospektif gözlemsel APOLO çalışmasında 106 hastanın 3'ünde depresif duygu durumu bildirilmiştir.^[19]

Kullanıma girmesinden sonra 105.000 hastaya başlanmış ve 65 psikiyatrik yan etki bildirilmesi sonrası Avrupa İlaç Ajansı (EMA) 07.10.2016'da ilacın apremilastın bu yan etkisi nedeni ile bilgilendirme yayımlanmıştır.^[20]

Bu hastalarda görülen yan etki dağılımları aşağıda sıralanmıştır:

- Beş ölümlü sonuçlanan intihar
- Dört intihar girişimi
- Elli intihar düşüncesi olgusu
- Beş intihar eğiliminde depresyon olgusu
- Bir intihar davranışı olgusu.

Bilgilerin erişilebilir olduğu 65 olgunun 32'sinde hastalarda tedavinin kesilmesinden sonra iyileşme bildirilmiştir.

Sonuç

Bu bilgiler ışığında; özgeçmişinde veya mevcut psikiyatrik semptomları olan hastalarda ya da psikiyatrik olaylara neden olabilecek diğer tıbbi ürünlerle eşzamanlı tedavi kullanılması gereken durumlarda, apremilast ile tedaviye başlamanın veya devam etmenin risk ve faydalarının dikkatlice değerlendirilmesi önerilir. Apremilast kullanan her hastanın psikiyatrik yan etkileri

takip vizitlerinde değerlendirilmelidir.^[21] Ayrıca, yeni veya kötüleşen psikiyatrik semptomları olan veya intihar düşüncesi veya intihar girişimi tespit edilen hastalarda apremilast tedavisinin kesilmesi önerilmektedir.

Ülkemizde apremilastı Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu ruhsatlandırırken güvenlik izlem formu doldurulması gereken ilaçlar listesine dahil etmiş olup reçetelendirmede her altı ayda bir güvenlik izlemi açısından psikiyatri muayenesi şartı getirmiştir.^[22]

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Fala L. Otezla (Apremilast), an Oral PDE-4 Inhibitor, Receives FDA Approval for the Treatment of Patients with Active Psoriatic Arthritis and Plaque Psoriasis. *Am Health Drug Benefits*. 2015;8(Spec Feature):105-10.
2. Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, et al. Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1020-6.
3. Hatemi G, Mahr A, Ishigatsubo Y, et al. Trial of Apremilast for Oral Ulcers in Behçet's Syndrome. *N Engl J Med*. 2019;381:1918-28.
4. Rich P, Gooderham M, Bachelez H, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with difficult-to-treat nail and scalp psoriasis: Results of 2 phase III randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and ESTEEM 2). *J Am Acad Dermatol*. 2016;74:134-42.
5. Schett G, Wollenhaupt J, Papp K, et al. Oral apremilast in the treatment of active psoriatic arthritis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2012;64:3156-67.
6. Cutolo M, Myerson GE, Fleischmann RM, et al. A Phase III, Randomized, Controlled Trial of Apremilast in Patients with Psoriatic Arthritis: Results of the PALACE 2 Trial. *J Rheumatol*. 2016;43:1724-34.
7. Edwards CJ, Blanco FJ, Crowley J, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis and current skin involvement: a phase III, randomised, controlled trial (PALACE 3). *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1065-73.
8. Mease PJ, Gladman DD, Gomez-Reino JJ, et al. Long-Term Safety and Tolerability of Apremilast Versus Placebo in Psoriatic Arthritis: A Pooled Safety Analysis of Three Phase III, Randomized, Controlled Trials. *ACR Open Rheumatol*. 2020;2:459-70.
9. Reich K, Gooderham M, Green L, et al. The efficacy and safety of apremilast, etanercept and placebo in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 52-week results from a phase IIIb, randomized, placebo-controlled trial (LIBERATE). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31:507-17.
10. Ohtsuki M, Okubo Y, Komine M, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in the treatment of Japanese patients with moderate to severe plaque psoriasis: Efficacy, safety and tolerability results from a phase 2b randomized controlled trial. *J Dermatol*. 2017;44:873-84.

11. Mrowietz U, Barker J, Conrad C, et al. Efficacy and safety of apremilast in patients with limited skin involvement, plaque psoriasis in special areas and impaired quality of life: Results from the EMBRACE randomized trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37:348-55.
12. Wells AF, Edwards CJ, Kivitz AJ, et al. Apremilast monotherapy for long-term treatment of active psoriatic arthritis in DMARD-naïve patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61:1035-43.
13. Hatemi G, Mahr A, Takeno M, et al. Apremilast for oral ulcers associated with active Behçet's syndrome over 68 weeks: long-term results from a phase 3 randomised clinical trial. *Clin Exp Rheumatol*. 2021;39(Suppl 132):80-7.
14. Vasilakis-Scaramozza C, Persson R, Hagberg KW, Jick S. The risk of treated anxiety and treated depression among patients with psoriasis and psoriatic arthritis treated with apremilast compared to biologics, DMARDs and corticosteroids: a cohort study in the United States MarketScan database. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:1755-63.
15. Mease PJ, Hatemi G, Paris M, et al. Apremilast Long-Term Safety Up to 5 Years from 15 Pooled Randomized, Placebo-Controlled Studies of Psoriasis, Psoriatic Arthritis, and Behçet's Syndrome. *Am J Clin Dermatol*. 2023;24:809-20.
16. De Luca G, Cariddi A, Campochiaro C, et al. Efficacy and safety of apremilast for Behçet's syndrome: a real-life single-centre Italian experience. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59:171-5.
17. Atienza-Mateo B, Martín-Varillas JL, Graña J, et al. Apremilast in refractory orogenital ulcers and other manifestations of Behçet's disease. A national multicentre study of 51 cases in clinical practice. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38(Suppl 127):69-75.
18. Vieira M, Buffier S, Vautier M, et al. Apremilast in Refractory Behçet's Syndrome: A Multicenter Observational Study. *Front Immunol*. 2021;11:626792.
19. de Vlam K, Toukap AN, Kaiser MJ, et al. Real-World Efficacy and Safety of Apremilast in Belgian Patients with Psoriatic Arthritis: Results from the Prospective Observational APOLLO Study. *Adv Ther*. 2022;39:1055-67.
20. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/otezla>.
21. Cowan TL, Wilson A, Murrell DF. Mental health, insomnia and suicidal ideation during treatment with apremilast. *Australas J Dermatol*. 2022;63:403-4.
22. https://titck.gov.tr/storage/Archive/2022/dynamicModulesAttachment/ApremilastUygulamaBasamaklar_dd3a39fa-1990-4bd5-a481-ffc173a96d25.pdf