

USTEKİNUMAB

Erol Koç

Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Giriş

Ustekinumab; tamamen insan immünoglobulin G1 (IgG1) rekombinant monoklonal antikoru olarak interlökin (İL) İL-12 ve İL-23 sitokinlerin ortak p40 alt birimlerini yüksek spesifite ve benzerlikle bağlayarak psoriasis tedavisinde etkilidir^{1,2}. Ustekinumab, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi ve Avrupa İlaç Ajansı tarafından psoriasis için 2009'da, psoriatik artrit için 2013'te ve 12 yaş ve üstü adölesan psoriasis tedavisi için 2015'te onay almıştır. Ülkemizde ise 2013 yılından itibaren orta-şiddetli psoriasis ve psoriatik artrit tedavisinde onaylıdır.

Etki Mekanizması

İL-12 ve İL-23, T hücre immün cevabının regülasyonunda merkezi rol oynayan sitokinlerdendir. Ustekinumab, İL-12 ve İL-23'ün p40 alt ünitesine bağlanır, İL-12RB1 reseptörünün doğal öldürücü hücreler ve T lenfositleri ile etkileşimi önlenir ve böylece Th1 ve Th17 hücrelerin İL-12 ve İL-23 kaynaklı sinyallere bağlı olgunlaşma ve dağılması gerçekleşmez. Dolaylı olarak Th1 ve Th17 hücrelerinden tümör nekroz faktörü (TNF)-alfa, interferon-gama, İL-2, 6, 17, 21, 22 salınımı da baskılanmış olur¹⁻³.

Dozaj ve Tedavi Şeması

Ustekinumabın farmakokinetik profili, vücut ağırlığından etkilenir. Kronik plak psoriasisde 45 mg, 100 kg üzeri hastalar için ise 90 mg dozunda kullanılır. 0. ve 4. haftalarda bir enjeksiyon, sonrasında 12 haftada bir enjeksiyon subkutan olarak yapılır^{1,2,4,5}.

Etkinlik

Yedi yüz altmış altı hastanın katıldığı, faz 3, paralel, çift kör plasebo kontrollü bir çalışma olan PHOENIX-1 çalışmasında, 0., 4. ve sonrasında her 12 haftada bir 45 mg (n=255) veya 90 mg (n=256) subkutan enjeksiyon ile ustekinumab alan hastalar ile plasebo (n=255) alanlar karşılaştırılmış; 12 hafta sonra 45 mg ustekinumab alanların %67'sinde, 90 mg ustekinumab alanların %66'sında ve plasebo alanların %3'ünde Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ) 75 değerine erişilmiştir. Yirmi sekiz hafta sonrasında 45 mg ile hastaların %71'i, 90 mg ile hastaların %79'u PAŞİ 75 yanıtına ulaşmışlar, plasebo grubundaki 255 hasta da 12. haftadan itibaren ustekinumab ile tedavi edilmiş, bu grupta 16 haftalık tedavi sonrasında hastaların %65,9'unda PAŞİ 75 yanıtına erişilmiştir⁶. Ustekinumab ile yapılan diğer bir faz 3, çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü çalışma olan PHOENIX-2 çalışmasında 1,230 hasta 45 mg (n=409) veya 90 mg (n=411) ustekinumab ile ya da plasebo (n=410) ile tedavi edilmiş; 12 hafta sonrası 45 mg'lik dozda hastaların %66,7'sinde; 90 mg'lik dozda ise %75,7'sinde, plasebo grubunda ise %3,7'sinde PAŞİ 75 yanıtına erişilmiştir. Yirmi sekiz hafta sonra bu değerler 45 mg için %70 ve 90 mg için %79 olarak saptanmıştır⁷. Dokuz yüz üç psoriasisli hastanın ele alındığı ACCEPT çalışmasında ustekinumabın etkinliği etanersept ile karşılaştırılmış; hastalara 45 mg veya 90 mg ustekinumab, 0 ve 4. haftalarda, etanersept ise haftada iki kez 50 mg subkutan olarak verilmiş, 12. haftada PAŞİ 75 erişimi, 45 mg ustekinumab için %67,5, 90 mg ustekinumab için %73,8 ve etanersept için %56,8 olarak bulunmuştur. Yan etkiler ise tüm gruplar için benzerdir⁸. PHOENIX-1 ve 2'de ustekinumabın

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Erol Koç, Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 532 353 18 25 E-posta: drerolcoc@yahoo.com

*Turkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
Turkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing.*



klirik etkileri değerlendirilirken 100 kg üzeri vücut ağırlığında kullanılan 90 mg dozun önemli ölçüde daha iyi etkinliği görülmüş; vücut ağırlığı 100 kg'nin altında olan hastalarda ise her iki dozun aynı düzeyde etkili olduğu değerlendirilmiştir¹. PHOENIX-1 çalışmasının uzun dönem etkinliklerinin değerlendirildiği başka bir çalışmada; 76. haftada 45 mg için %61,2, 90 mg için %72,4; 3 yıl sonunda ise 45 mg için %62,7, 90 mg için %72,2 PAŞİ 75 erişimine ulaşılmıştır⁹. PHOENIX-1 çalışmasındaki hastaların 5 yıllık takibinde hastaların %68,7'si 244 haftayı tamamlamış, genel olarak başlangıçtaki klinik yanıtla korunmuştur (PAŞİ 75; 45 mg için %63,4, 90 mg için %72)¹⁰. Toplam 179 Danimarkalı ve 35 Japon hasta ile yapılan iki farklı klinik çalışmada, anti-TNF ajanlarına karşı oluşan yanıtızlığın ustekinumabın etkinliğini etkilemediği gibi^{11,12}, ustekinumabın birincil biyolojik tedavi olarak uygulanabileceği belirtilmiştir¹². Yaşları 12 ila 17 arasında 110 hastanın katıldığı faz 3 randomize CADMUS çalışmasında hastalar standart dozlama (SD), 60 kg altı: 0,75 mg/kg, 60-100 kg: 45 mg, 100 kg üstü: 90 mg) veya standart dozun yarısı (YSD, 60 kg altı: 0,375 mg/kg, 60-100 kg: 22,5 mg, 100 kg üstü: 45 mg) ustekinumab ile 0., 4. ve takip eden her 12. haftada bir; ya da 0 ve 4. haftalarda plasebo ve 12. haftada standart ya da yarı standart doza geçiş ile tedavi edilmişlerdir. Çalışmaya katılan hastaların standart doza verdikleri yanıtın yetişkin hasta yanıtlarına benzer olduğu (12. hafta PAŞİ 75: SD %80,6; YSD %78,4; plasebo %10,8; PAŞİ 90: SD %61,1; YSD %54,1; plasebo %5,4; p<0,001) ve birinci yılın sonunda beklenmedik advers etki görülmediği bildirilmiştir¹³.

İzlem

Tedavi öncesinde tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, viral serolojik tetkikler, anti-HIV, gebelik testi yapılmalı ve akciğer grafisi çekilmelidir. Ustekinumab ile tedavide tedavi öncesi ve tedavi sırasında yapılması gereken laboratuvar tetkikleri, TNF antagonisti ajanlarla benzerdir. Bakınız; biyolojik ajanlar genel bilgileri.

İlaç Reaksiyonları/Güvenlik

Ustekinumabın yan etkileri, anti-TNF ajanlarla benzerdir. Sık rastlanan yan etkiler; üst solunum yolu enfeksiyonları, nazofarenjit, artralji, öksürük, baş ağrısıdır⁴. Nadiren enjeksiyon yeri reaksiyonları (%1-5) ve nötralizan antikör gelişimi (%5) gözlenir. Malignite ve nonmelanoma deri kanserleri gelişimi olgu bildirileri ile sınırlıdır. Ustekinumab ile tedavi edilen hastalarda bildirilen bu malignite insidansı, genel popülasyonda beklenene yakındır^{4,5,14-17}. Dört yıllık süre ile ustekinumab kullanımı ile majör kardiyovasküler olaylarda (MACE) genel psoriatik popülasyona kıyasla bir benzerlik görülmektedir¹⁶. Beş yıllık takipte ustekinumab kullanan hastalarda 100 hasta yılı için MACE oranları 45 mg ve 90 mg için sırasıyla 0,52 ve 0,13 bulunmuştur. PHOENIX-1 çalışmasındaki hastaların 5 yıllık takibiyle oluşan 3,104 hasta yılında her iki dozda da toplam advers olay, ciddi advers olay, ciddi enfeksiyon, malignite ve MACE olaylarının oranı benzer ve sabit kalmıştır¹⁰. Toplam 12,093 hastanın (40,388 hasta yılı) katıldığı PSOLAR çalışmasında, ustekinumab kullanımının MACE olaylar, ciddi enfeksiyon, malignite veya mortalite risklerini arttırmadığı gösterilmiştir¹⁸.

Enfeksiyon

Ustekinumab, enfeksiyon ve latent enfeksiyon reaktivasyon riskini artırır. Hastalar, şiddetli ve atipik enfeksiyonlar açısından yakından izlenmeli ve şüpheli durumlarda tedavi kesilmelidir^{2,19,20}.

Kontrendikasyonlar ve Önemli Kısıtlamalar

Ustekinumab için kontrendikasyonlar ve kısıtlamalar, anti-TNF ajanlarla aynıdır¹⁹. Bakınız: Biyolojik ajan kontrendikasyonları.

İlaç Etkileşimi

Ustekinumabın farmakokinetiğine ilişkin, diğer ilaçlarla ya da hepatik-renal yetmezlikle ilişkili bir veri mevcut değildir. Ustekinumabın sitokrom P450 sistemi üzerinden etkileşimi yoktur¹.

Kombinasyon Tedavisi

Kombinasyon tedavisi için kontrollü çalışma yoktur. Topikal ajanlarla kombine edilebilir¹. Biyolojik ajanlar da dahil olmak üzere, diğer immünoşüpresif ajanlar veya fototerapi ile birlikte uygulandığı durumdaki etkinliği ve güvenliliği değerlendirilmemiştir, dolayısıyla bu kombinasyonlarda dikkatli olunmalıdır².

Pediyatrik Kullanımı

Ustekinumabın pediyatrik kullanımı ile ilgili herhangi bir veri mevcut değildir.

KANITLAR IŞIĞINDA TEDAVİ ÖNERİLERİ

Ustekinumab

-Siklosporin, metotreksat veya psoralen ultraviyole A dahil diğer sistemik tedavilere cevap vermeyen, kontrendike olan veya bu tedavileri tolere edemeyen erişkin hastalarda, orta-şiddetli psoriasis tedavisinde kullanılır.

-Tedavi 0. ve 4. haftada indüksiyon tedavisi sonrası her 12 haftada bir subkutan enjeksiyon şeklindedir. Doz; vücut ağırlığı 100 kg'den az olan hastalar için 45 mg, 100 kg üzeri hastalar için 90 mg'dir.

-Etkinliği 16. haftada değerlendirilir ve etkin ise tedaviye devam edilir.

-Avantajı 12 haftada bir (ilk yıl yılda 5 kez, daha sonrakilerde yılda 4'er kez) subkutan yolla uygulanabilen bir tedavi seçeneği olmasıdır.

-Uzun dönem idame tedavisi için etkili ve uygun bir seçenek olduğu kanıtlanmıştır.

-Vücut ağırlığına göre doz seçimi yapılabildiğinden obez hastalarda da tercih edilebilir.

-Hastalığın hızlı kontrol altına alınması veya aralıklı tedavinin gerekli olduğu durumlarda da önerilmektedir.

Kaynaklar

1. Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, et al: S3-Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version) Update. J Dtsch Dermatol Ges 2012;10(Suppl 2):1-95.
2. Croxtall JD: Ustekinumab: a review of its use in the management of moderate to severe plaque psoriasis. Drugs. 2011;71:1731-53.
3. Luo J, Wu SJ, Lacy ER, et al: Structural basis for the dual recognition of IL-12 and IL-23 by ustekinumab. J Mol Biol 2010;402:797-812.

4. Smith CH, Anstey AV, Barker JN, et al: British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Br J Dermatol* 2009;161:987-1019.
5. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, et al: European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris - Update 2015 - Short version - EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015c;29:2277-94.
6. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, et al: Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet* 2008;371:1665-74.
7. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, et al: Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet* 2008;371:1675-84.
8. Griffiths CE, Strober BE, van de Kerkhof P, et al: Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med* 2010;362:118-28.
9. Kimball AB, Gordon KB, Fakharzadeh S, et al: Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 1 trial through up to 3 years. *Br J Dermatol* 2012;166:861-72.
10. Kimball AB, Papp KA, Wasfi Y, et al: Long term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis treated for up to 5 years in the PHOENIX 1 study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27:1535-45.
11. Clemmensen A, Spon M, Skov L, Zachariae C, Gniadecki R: Responses to ustekinumab in the anti-TNF agent-naïve vs. anti-TNF agent-exposed patients with psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25:1037-40.
12. Takahashi N, Noda S, Taniguchi T, Adachi M. Efficacy comparison of ustekinumab between anti-tumor necrosis factor- drug-naïve and anti-tumor necrosis factor- drug-resistant Japanese psoriasis cases. *Int J Dermatol* 2015;54:1194-8.
13. Landells I, Marano C, Hsu MC, et al: Ustekinumab in adolescent patients age 12 to 17 years with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of the randomized phase 3 CADMUS study. *J Am Acad Dermatol* 2015;73:594-603.
14. Warren RB, Smith CH, Yiu ZZ, et al: Differential Drug Survival of Biologic Therapies for the Treatment of Psoriasis: A Prospective Observational Cohort Study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *J Invest Dermatol* 2015;135:2632-40.
15. Gniadecki R, Bang B, Bryld LE, Iversen L, Lasthein S, Skov L: Comparison of long-term drug survival and safety of biologic agents in patients with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol* 2015;172:244-52.
16. No authors listed: Abstracts of the Third International Congress on Psoriasis. July 1-4, 2010. Paris, France. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2010;24(Suppl 4):1-83.
17. Hugh J, Van Voorhees AS, Nijhawan RI, et al: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: The risk of cardiovascular disease in individuals with psoriasis and the potential impact of current therapies. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:168-77.
18. Papp K, Gottlieb AB, Naldi L, et al: Safety surveillance for ustekinumab and other psoriasis treatments from the psoriasis longitudinal assessment and registry (PSOLAR). *J Drugs Dermatol* 2015;14:706-14.
19. Meng Y, Dongmei L, Yanbin P, et al: Systematic review and meta-analysis of ustekinumab for moderate to severe psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2014;39:696-707.
20. Molina-Leyva A, Husein-Elahmed H, Naranjo-Sintes R, Ruiz-Carrascosa JC: Safety and effectiveness of ustekinumab for treatment of moderate to severe psoriasis: a prospective study in a clinical setting. *J Drugs Dermatol* 2014;13:971-4.