

ADALİMUMAB

Nilgün Atakan

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Giriş

Genel Bilgiler

Adalimumab, fototerapi ve geleneksel sistemik tedavilere yanıt vermeyen veya bu tedavilerin kontrendike olduğu orta ve şiddetli kronik plak tip psoriasis tedavisinde endikedir. Avrupa İlaç Ajansı topikal tedavi ve fototerapiye yanıt vermeyen veya bu tedavilerin kontrendike olduğu 4 yaş ve üzeri şiddetli kronik plak tip pediatrik psoriasis tedavisi için onay vermiştir¹.

Etki Mekanizması

Tamamı insan monoklonal antikoru olan adalimumab spesifik olarak tümör nekroz faktörü (TNF)-alfa ile p55 ve p75 TNF-alfa hücre-yüzey reseptör ilişkisini bloke ederek, TNF-alfa'nın biyolojik aktivitesini baskılar². Tedavi sırasında periferik kanda regülatör T (Treg) lenfosit sayısı arttığı, buna karşılık hafıza (memory) B lenfosit sayısının değişmediği gösterilmiş, nedeni adalimumabın lenfotoksin (TNF-beta) blokajı yapmamasına bağlanmıştır³. Psoriatik plaklarda ise Langerhans hücrelerinde (LH) sayıca artış olduğu gösterilmiş, beklenmeyen bu durumun ise muhtemelen adalimumabın TNF ile indüklenen LH migrasyonunu engellemesi sonucu ortaya çıkmakta olduğu ileri sürülmüştür⁴. Yapılan farmakokinetik ve farmakodinamik çalışmalarda ortalama yarılanma süresinin 0,5 mg/kg doz sonrasında 11,8 gün olduğu gösterilmiştir⁵.

Dozaj/Tedavi Şeması

Adalimumab subkutan enjeksiyonlar şeklinde uygulanmaktadır. Psoriasis tedavisinde ilk uygulamada 80 mg ve 1 hafta sonra 40 mg ile indüksiyon yapılır ve daha

sonra tedavi düzenli aralıklarla 2 haftada bir 40 mg subkutan adalimumab uygulaması ile sürdürülür. Aşırı kilolu, obez hastalarda sabit doz uygulaması geçerlidir^{2,5}. Adalimumabın doz ayarlaması gerekmeden aşırı kilolu ve obez hastaların da dahil olduğu, farklı ağırlık gruplarında etkinliğinin eşit olduğu gösterilmiştir⁶.

Etkinlik

Adalimumabın etkinliğini gösteren başlıca çalışmalardan Gordon ve ark.'nın⁷ yaptığı ve 147 hastanın katıldığı çok merkezli, randomize ve plasebo kontrollü faz 2 çalışmada adalimumabın kronik plak tip psoriasisli hastalarda klinik etkinlik, güvenilirlik ve tolerabilitesi araştırılmıştır. Bu çalışmada bir grup 2 haftada bir 40 mg adalimumab, bir grup her hafta 40 mg ve diğer grup plasebo almıştır. Bu gruplarda 12. haftada Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ) 75 yanıtına ulaşım sırasıyla %53, %80, %4 olmuştur. Aynı çalışmada 12 haftayı tamamlayan hastalardan 137'si 48 hafta daha adalimumab kullanmışlar (bir grup haftada 40 mg, bir grup 2 haftada bir 40 mg adalimumab; plasebo grubu ise 12. haftadan itibaren 2 haftada bir 40 mg adalimumab kullanmak üzere) ve 60. haftada PAŞİ 75 yanıtına ulaşım sırasıyla %64, %56 ve %45 olmuştur. Adalimumabın hastaların yaşam kalitesinde ise belirgin bir gelişme sağladığı gösterilmiştir. Menter ve ark.⁸ tarafından yürütülen 52 haftalık çok merkezli, randomize ve plasebo kontrollü faz 3 çalışmada (REVEAL) adalimumabın kısa ve uzun dönem klinik etkinlik, güvenilirlik ve tolerabilitesi araştırılmıştır. Psoriasisli 1,212 hastanın randomize edilerek gerçekleştirildiği bu çalışmada 16. haftada PAŞİ 75 yanıtına ulaşım adalimumab ve plasebo kullanan grupta sırasıyla %71 ve %7 olmuştur. Aynı çalışmada

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Nilgün Atakan, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 532 651 73 42 E-posta: nilguna@hacettepe.edu.tr

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

52 haftayı tamamlayan ve adalimumab tedavisine devam eden 840 hasta uzun dönem etkinlik ve güvenlik çalışmasına dahil edilmiştir⁹. Üç yıllık tedavi sonunda PAŞİ 75,90,100 yanıtına ulaşım yüzdeleri sırasıyla 100. haftada %83, %59 ve %33; 160. haftada ise %76, %50 ve %31 olmuştur. Saurat ve ark.'nın¹⁰ yaptığı bir diğer faz 3 klinik çalışmada (CHAMPION) ise 271 psoriasisli hastada adalimumab, metotreksat ve plasebo etkinlik ve güvenilirlik açısından karşılaştırılmış, tedavinin 16. haftasında PAŞİ 75 yanıtına ulaşım sırasıyla %80, %36 ve %19 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada yaşam kalite indeksinde de 9 puanlık iyileşme gözlenmiştir. Adalimumab psoriatik artritte de başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. Aktif psoriatik artriti olan ve diğer tedavilere dirençli 51 hastada yapılan bir çalışmada 12 hafta boyunca 2 haftada bir 40 mg subkutan adalimumab uygulanmış ve 12. haftanın sonunda plasebo ile karşılaştırıldığında adalimumab alan hasta grubunda artrit semptomları, yaşam kalitesi ve psoriasis lezyonları anlamlı düzeyde düzelmiştir¹¹. Gladman ve ark.¹² tarafından psoriatik artritte yapılan bir başka çalışmada 48 hafta boyunca adalimumab kullanılmış ve bu endikasyonda uzun dönemde güvenli ve etkin bulunmuştur. Tedavinin 48. haftasında ACR20 %56, ACR50 %44 ve ACR70 %30 bulunurken PAŞİ 75 %58, PAŞİ 90 %46 ve PAŞİ 100 %33 olarak saptanmıştır. Bir diğer çalışmada (ADEPT) psoriatik artrit hastalarında adalimumab tedavisinin etkinliğinin 2 yıl boyunca devam ettiği gösterilmiştir¹³. Ayrıca radyolojik görüntülemeye saptanan eklem hasarını inhibe edici etki göstermekte ve bu etkinin 144 hafta boyunca devam ettiği görülmektedir. Thaçi ve ark.'nın¹⁴ 730 hasta ile gerçekleştirdikleri BELIVE çalışmasında ise 366 hasta adalimumab ile birlikte topikal olarak kalsipotriol ve betametazon; 364 hasta ise sadece adalimumab tedavisi kullanmışlar ve PAŞİ75 yanıtına ulaşma süreleri değerlendirilmiştir. Kombinasyon tedavisi alan grupta 2. hafta ve 4. haftada PAŞİ 75 yanıtına ulaşım sadece adalimumab kullanan gruba göre belirgin olarak yüksek iken 16. haftada her iki grupta benzer olarak bulunmuştur. REVEAL çalışmasına katılan ve PAŞİ75 yanıtı sağlayan 460 hasta 33. haftada randomize edilerek açık etiketli, uzatılmış devam etmişlerdir. Bu hastalardan 233 kişi adalimumab tedavisini aynı protokolle aralıksız sürdürmüş veya 227 kişi plasebo kullanıp yanıtın PAŞİ50 altına düşmesiyle tekrar tedaviye alınmışlardır. Papp ve ark.'nın¹⁵ aralıklı veya devamlı uzun süreli tedavinin etkinlik ve güvenilirliğine yönelik yaptıkları bu çalışmada uzun süreli ilaç tedavisinin 33 haftalık tedaviye benzer etki ve güvenlikte olduğu bildirilmektedir. Ayrıca sürekli tedavi kullanan grupla kıyaslandığında 19 haftalık bir ara verildikten sonra tekrar tedaviye başlayan grupta çok benzer etkinin görüldüğü ve özellikle aralıklı tedavide PAŞİ 50 yanıtına inmeden başlanan yeni tedavi periyotlarında elde edilen yanıtın çok daha iyi olduğu belirtilmektedir. Adalimumab palmoplantar tutulumu olan kronik plak tip psoriasis de kullanılmış ve 72 hastalık bir prospektif bir çalışmada tedavinin 28. haftasında %80 hastada tam yanıt alınmıştır¹⁶.

İzlem

Adalimumab tedavisinin 12. haftasında PAŞİ 75 yanıtına ulaşılması etkinliğin en önemli göstergesidir. Etkinlik devam ettiği ve yan etki gelişmediği sürece tedaviye devam edilebilir.

İlaç Reaksiyonları/Güvenlik

Tedavi sırasında en sık gözlenen yan etki enjeksiyon bölgesindeki ağrı ve eritemdir. Plasebo kontrollü çalışmalarda plasebo grubunda %14,

adalimumab grubunda ise %15 sıklıkta görüldüğü bildirilmektedir¹⁷. Sık gözlenen diğer yan etkiler ise üst solunum yolu enfeksiyonları, sinüzit, baş ağrısı ve morbilliform deri döküntüleridir. Ürtiker, transaminazlarda yükselme, püstüler dermatit gelişimi, kaşıntı, anjiyoödem, trombositopeni, lökopeni nadiren görülür. Konjestif kalp yetmezliğinde kötüleşme, malignite riskinde artış ve tüberküloz reaktivasyonu çok nadir olarak bildirilmiştir^{2,11}. Gordon ve ark.'nın⁷ yaptığı çalışmada adalimumab ile tedavi edilen grup ve plasebo alan grup arasında enfeksiyon gelişmesi açısından önemli bir farklılık görülmemiş, sadece bir hastada tüberküloz gelişimi bildirilmiştir. Menter ve ark.⁸ ise 1,212 hastalık REVEAL çalışmasında adalimumab kullanan hastalarda %2 oranında hafif ve orta şiddette yan etki olduğunu bildirmiştir. Gordon ve ark.'nın⁹ 2012'de yayınladıkları bir diğer makalede ise REVEAL çalışmasındaki hastalardan tedaviye devam ederek 3 yıl aralıksız adalimumab kullananlarda güvenlik açısından farklı bir durum oluşmadığı bildirilmektedir. ESPRİT adalimumabın uzun dönem etkinlik ve güvenlik verilerini kayıt sistemi ile izleyen, faz 4, çok merkezli, 10 yıldır devam eden gözlemsel bir çalışmadır. Çalışmanın 2015'te yayınlanan 5 yıllık verilerine göre tedavide adalimumabın etkinlik kaybının olmadığı ve güvenlik açısından daha önceki verilere göre bir değişiklik olmadığı bildirilmektedir¹⁸. Tedavi sırasında ortaya çıkan yan etkiler daha çok yaşlı hastalarda görülmekte ve daha ciddi seyretmektedir. Gebelerde ve laktasyon döneminde kullanımı önerilmemektedir². Psoriasis ve hepatit C birlikteliğinde adalimumab tedavisi için kontrendike bir durum söz konusu değildir ancak bir gastroenteroloji uzmanı eşliğinde takip ve tedavi süresince viral yük monitorizasyonu gereklidir¹⁹.

Kontrendikasyonlar

Bakınız; biyolojik ajanların kontrendikasyonları.

İlaç Etkileşimleri

Adalimumab diğer anti-TNF'ler, anakinra (interlökin-1R antagonisti) ve abatacept ile birlikte ciddi enfeksiyon riskini artırdığından kullanılmamalıdır.

Pediyatrik Kullanım

Adalimumab Avrupa'da, Avrupa İlaç Ajansı tarafından kronik plak tip pediyatrik psoriasis tedavisi için onaylanmıştır¹. Yapılan klinik çalışmalarda tedavide adalimumab 0,8 mg/kg dozda metotreksata göre belirgin olarak üstün bulunmuş, 16 haftalık tedavi sonunda hastaların yaklaşık 1/3'ünde PAŞİ 90 değeri elde edilmiştir. Çocuklarda 1 hafta ara ile 0,8 mg/kg (maksimum 40 mg olacak şekilde) 2 kez ve daha sonra 2 haftada bir aynı dozda subkutan olarak devamı önerilmektedir.

Kombinasyon Tedavileri

Adalimumab ile kombinasyon tedavisi için kontrollü çalışmalar olmamakla birlikte düşük doz (7,5-10 mg/hafta) metotreksat ile birlikte kullanıldığında etkinliğin arttığı ileri sürülmektedir²⁰.

KANITLAR IŞIĞINDA TEDAVİ ÖNERİLERİ**Adalimumab**

- Siklosporin, metotreksat veya psoralen ultraviyole A dahil diğer sistemik tedavilere cevap vermeyen veya kontrendike olan veya tolere edemeyen erişkin ve 4 yaş üzeri çocuk ve erişkin hastalarda orta ve şiddetli psoriasis ve erişkinlerde psoriatik artrit tedavisinde kullanılır,

- Tedavi erişkinlerde 0. haftada 80 mg, 1. haftada 40 mg ile indüksiyon fazından sonra 2 haftada bir 40 mg dozda ve çocuklarda 0. ve 1. haftada 0,8 mg/kg ile indüksiyon fazından sonra 2 haftada bir aynı dozda subkutan olarak uygulanır. Kiloya göre doz ayarlamasına gerek yoktur,

- Etkinliği 12. haftada değerlendirilir ve etkin ise tedavi sürdürülebildiği kadar devam etmelidir,

- Stabil kronik plak tip psoriasis tedavisi dışında hızlı etki istenilen durumlarda ve palmpoplantar psoriasisde tercih edilebilir,

- Aralıklı tedavide PAŞI 50 yanıtın altına düşülmeden tekrar başladığında daha önceki tedavi etkinliği sağlanabilmektedir,

- Tedavi sırasında etkinliğin artırılması için düşük doz (7,5-10 mg/hafta) metotreksat ile kombinasyon yapılabilir.

Kaynaklar

1. EMA/CHMP/148113/2016 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 25 February 2016.
2. U.S. Food and Drug Administration. Full prescribing information, Humira (adalimumab). 2008. Available at:www.fda.gov
3. Anolik JH, Owen T, Barnard J, Sanz I: Anti-tumor necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis alters B lymphocytes dynamics. *Arthritis Rheum* 2005;52:677.
4. Gordon KB, Bonish BK, Patel T, Leonardi CL, Nickoloff BJ: The tumour necrosis factor-alpha inhibitor adalimumab rapidly reverses the decrease in epidermal Langerhans cell density in psoriatic plaques. *Br J Dermatol* 2005;153:945-53.
5. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP: Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther* 2008;117:244-79.
6. Lafuente-Urrez RF, Perez-Pelegay J: Impact of obesity on the effectiveness of adalimumab for the treatment of psoriasis: A retrospective study of 30 patients in daily practice. *Eur J Dermatol* 2014;24:217-23.
7. Gordon KB, Langley RG, Leonardi C, et al: Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:598-606.
8. Menter A, Tying SK, Gordon K, et al: Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:106-15.
9. Gordon K, Papp K, Poulin Y, Rozzo S, Sasso EH: Long-term efficacy and safety of adalimumab in patients with moderate to severe psoriasis treated continuously over 3 years: results from an open-label extension study for patients from REVEAL. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:241-51.
10. Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, et al: Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol* 2008;158:558-66.
11. Genovese MC, Mease PJ, Thomson GT, et al: Safety and efficacy of adalimumab in treatment of patients with psoriatic arthritis who had failed disease modifying antirheumatic drug therapy. *J Rheumatol* 2007;34:1040-50.
12. Gladman DD, Mease PJ, Ritchlin CT, et al: Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: forty-eight week data from the adalimumab effectiveness in psoriatic arthritis trial. *Arthritis Rheum* 2007;56:476-88.
13. Mease PJ, Ory P, Sharp JT, et al: Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2-year data from the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial (ADEPT) *Ann Rheum Dis* 2009;68:702-9.
14. Thaçi D, Ortonne JP, Chimenti S, et al: A phase IIIb, multicentre, randomized, double-blind, vehicle-controlled study of the efficacy and safety of adalimumab with and without calcipotriol/betamethasone topical treatment in patients with moderate to severe psoriasis: the BELIEVE study. *Br J Dermatol* 2010;163:402-11.
15. Papp K, Menter A, Poulin Y, Gu Y, Sasso EH: Long-term outcomes of interruption and retreatment vs. continuous therapy with adalimumab for psoriasis: subanalysis of REVEAL and the open-label extension study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27:634-42.
16. Leonardi C, Langley RG, Papp K, et al: Adalimumab for treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis of the hands and feet: efficacy and safety results from REACH, a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Arch Dermatol* 2011;147:429-36.
17. Humira (Adalimumab) Sağlık Bakanlığı onaylı kısa ürün bilgisi 2014.
18. Menter A, Thaçi D, Papp KA, et al: Five-year analysis from the ESPRIT 10-year postmarketing surveillance registry of adalimumab treatment for moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2015;73:410-9.
19. Domm S, Cinatl J, Mrowietz U: The impact of treatment with tumour necrosis factor-alpha antagonists on the course of chronic viral infections: a review of the literature. *Br J Dermatol* 2008;159:1217-28.
20. Schiff MH, Burmester GR, Kent JD, et al: Safety analyses of adalimumab (HUMIRA) in global clinical trials and US postmarketing surveillance of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:889-94.