

# İNFLİKSİMAB

Mehmet Ali Gürer

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

## Giriş

### Genel Bilgiler

İnfliksimab, tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- $\alpha$ ) antagonisti olan şimerik (fare/insan) bir monoklonal antikordur. TNF- $\alpha$ 'ya yüksek afinite ve spesifite göstererek psoriasis ve TNF- $\alpha$ 'nın aşırı üretimi ile seyreden diğer enflamatuvar hastalıkların patomekanizmalarını inhibe eder. TNF- $\alpha$ 'nın bloke edilmesi psoriatik hastalık gelişimindeki merkezi enflamatuvar yolağı inhibe eder. İnfliksimab çözünebilir TNF- $\alpha$ 'yı bloke etmenin yanı sıra, transmembran TNF- $\alpha$ 'ya bağlanabilir ve kompleman fiksasyonu ve antikor aracılı sitoliz oluşturur. Aynı zamanda TNF- $\alpha$  ile stabil kompleksler meydana getirir. Bu da infliksimabın hızlı etkisini açıklar. İnfliksimab selektif immünsüspresif ajanlar grubunun bir üyesi olarak klasifiye edilir<sup>1,2</sup>. Konvansiyonel tedavilere yanıt vermeyen, bu tedavilerin kontrendike olduğu veya tolere edilemediği orta-şiddetli plak psoriasis ve psoriatik artritli yetişkin hastaların tedavisinde kullanılır<sup>1</sup>.

### Etki Mekanizması

İnfliksimab TNF- $\alpha$ 'yı antagonize ederek ve muhtemelen TNF- $\alpha$  üreten hücreleri azaltarak;

- Psoriasisde görülen vasküler değişikliklerin ve endotelial hücrelerdeki adezyon moleküllerinin gelişimini önler,
- Antijen sunan hücreler ve T hücrelerinden pro-enflamatuvar sitokinlerin salınımını inhibe eder,
- Keratinositlerin aşırı proliferasyon ve artışını inhibe eder,
- Sinovyal doku hasarı oluşumunu engeller<sup>3</sup>.

TNF- $\alpha$  çözünebilir bir sitokindir. TNF- $\alpha$  üreten hücrelerin yüzeyinde genellikle homotrimer olarak aktif iken, monomer,

dimer ve trimer olarak da bulunabilir. Antijen fazlalığında bir infliksimab molekülü iki farklı TNF trimeri bağlarken, antikor fazlalığında ise üç infliksimab molekülü bir TNF trimeri bağlar. Membrana bağlı TNF'ye yüksek seçicilikle bağlanma yeteneği, infliksimabın; apoptoz, kompleman lizisi ve antikor ilişkili sellüler sitotoksitesite ile karakterize hücre azaltıcı etkileriyle ilişkili olabilir. Bu özelliğın infliksimabın klinik etkilerine katkıda bulunduğu öne sürülmektedir<sup>3</sup>.

### Dozaj ve Tedavi Şeması

İnfliksimab 100 mg'lik şişelerde dondurulmuş kuru pudra halinde saklanır. Bu şekilde 2-8 °C arasında saklanmalıdır. Kullanılacak total doz 250 ml serum fizyolojik içerisinde hazırlandıktan sonra bir filtre sisteminden geçirilerek infüzyonla verilir. Solüsyon hazırlandıktan sonra hemen veya en fazla üç saat içerisinde uygulamaya başlanması tavsiye edilmektedir<sup>3</sup>. İnfliksimab kilogram başına 5 mg olarak hesaplanarak iki saatin üzerinde kısa süreli infüzyonla verilir. 0, 2 ve 6. haftalarda yapılan indüksiyon periyodundan sonra her sekiz haftada bir tekrarlanan idame tedavisine geçilir<sup>1,3</sup>. Tedavi sırasında klinik yanıtın azalması durumunda doz aralıkları kısaltılabilir. Ancak bu süre de dört haftadan kısa olmamalıdır<sup>4</sup>.

### Etkinlik

İnfliksimabın psoriasis tedavisindeki etkinliği yapılan çeşitli randomize kontrollü çalışmalarda kanıtlanmıştır. Üç yüz yetmiş sekiz hastanın katıldığı EXPRESS çalışmasında haftada 5 mg/kg infliksimab alan hastalarda Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ) 75 cevabı 10. haftada %80 iken, bu oran 50. haftada %61 olarak tespit edilmiştir. Hastaların %73,6'sı ise 10. haftadaki

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Mehmet Ali Gürer, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
Tel.: +90 533 424 42 62 E-posta: mgurer@gazi.edu.tr

PAŞİ 75 yanıtını 50. haftaya kadar korumuştur. Hastaların %57'si ise 10. haftada PAŞİ 75 cevabını vermiştir. Bu çalışma ayrıca infliksimabın tırnak psoriasisinde de anlamlı iyileşme sağladığını göstermiştir<sup>5</sup>. Menter ve ark.<sup>6</sup> tarafından yapılan EXPRESS II çalışmasında 835 psoriasisli hastada benzer PAŞİ 75 sonuçları elde edilmiş ve 5 mg/kg ile yapılan düzenli tedavinin epizodik tedaviye oranla daha başarılı olduğu tespit edilmiştir. İnfliksimab ile yapılan iki çalışmada tedavi sonunda Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi (DYKİ) parametrelerinde anlamlı iyileşmeler olduğu tespit edilmiştir<sup>7,8</sup>. Orta ve şiddetli psoriasis hastalarında infliksimab ve metotreksatın etkinlik ve güvenilirlikleri randomize, paralel grup, açık etiketli ve çok merkezli bir çalışmada karşılaştırılmış ve 16. haftada metotreksat grubunda %42 ve infliksimab grubunda ise %78 hastada PAŞİ 75 yanıtına ulaşılmıştır<sup>9</sup>. Hastalık süresi ortalama 18-22 yıl arasında olan psoriasis hastaları ile yapılmış 20 çalışmanın meta-analizinde indüksiyon fazı sonunda infliksimab ile PAŞİ 50 oranı %93, PAŞİ 75 oranı %80 ve PAŞİ 90 oranı %54 olarak tespit edilmiş ve en etkili biyolojik ajan olarak değerlendirilmiştir<sup>10</sup>. Avrupa ve Kanada'dan 11 araştırmacının katıldığı, orta ve şiddetli psoriasisli hastalarda tırnak psoriasis tedavisinin DELPHİ prosedürü kullanılarak değerlendirildiği öneri çalışmasının sonuçlarına göre infliksimab etkinlik ve güvenilirlik açısından en sağlam dataya sahip olarak bulunmuştur<sup>11</sup>. Yedi randomize, kontrollü çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde 24 haftalık süre boyunca %82'lik PAŞİ 75 yanıtı ile infliksimab en etkili biyolojik olarak değerlendirilmiş, 50. haftada ise PAŞİ 75 yanıtının ortalama %61 olduğu belirtilmiştir<sup>12</sup>. Schmitt ve ark.<sup>13</sup> tarafından yapılan orta-şiddetli psoriasisli hastalarda sistemik tedavilerin etkinlik ve güvenilirliklerinin 48 randomize kontrollü çalışmada değerlendirildiği bir meta-analizin sonuçlarına göre; infliksimab psoriasisin indüksiyon tedavisinde tüm sistemik ajanlar içerisinde %68 ile %88 arasında değişen PAŞİ 75 yanıtı ile en etkili olarak bulunmuş ve en hızlı yanıt veren ajan olarak değerlendirilmiştir. Meta-analitik sonuçlara göre yan etki oranlarının plaseboya göre aşikar olarak farklı olmadığı da tespit edilmiştir.

## İzlem

İnfliksimab tedavisi öncesi ve süresince yapılması gereken laboratuvar incelemeleri diğer anti-TNF ajanlarla aynıdır. Hastalar infüzyon sırasında ve infüzyondan sonraki 1-2 saat boyunca dikkatle takip edilmelidir. Hastalar her vizitte enfeksiyon riski açısından değerlendirilmelidir. On iki haftalık tedaviden sonra PAŞİ ve/veya DYKİ ile belirlenen etkinlik devam ettiği ve yan etki gelişmediği sürece tedaviye devam edilebilir<sup>1</sup>.

## İnfüzyon Reaksiyonları/Güvenlik

Klinik çalışmalardan elde edilen verilere göre infüzyon esnasında veya infüzyonu takip eden bir saat içerisinde görülen yan etkileri kapsayan infüzyon reaksiyonları tedavinin kesilmesi için en sık görülen sebeptir. Bu reaksiyonlar hastaların yaklaşık %18'inde ortaya çıkmaktadır. İnfüzyon reaksiyonları genellikle 2. veya 3. infüzyonda ortaya çıkar<sup>4</sup>. İnfüzyon reaksiyonu ilk 24 saat içerisinde ortaya çıkan akut reaksiyon şeklinde görülebildiği gibi, infüzyondan sonraki 24 saat ile 14 gün arasında görülebilen gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonu şeklinde de olabilir<sup>14</sup>. Düzenli aralıklarla idame tedavisi alan hastalarda infüzyon reaksiyonu gelişme riski daha azdır. Plak tip psoriasisli hastalarda infüzyon reaksiyonu gelişme riskinin daha az olduğu (%10) düşünülmektedir. İnfliksimaba karşı nötralizan antikor gelişme riski yaklaşık %10-30 arasında olup, antikor gelişen hastalarda reaksiyon riskinin daha

fazla olduğu bilinmektedir<sup>4</sup>. İnfliksimab tedavisi esnasında enfeksiyon gelişme veya latent enfeksiyon reaktivasyon riski, tüberküloz ve diğer fırsatçı enfeksiyonlarda reaktivasyon riski, multipl skleroz ve diğer demiyelinizasyon hastalıklarının gelişmesi veya kötüleşmesi, alerjik reaksiyonlar, otoantikör gelişimi, konjestif kalp yetmezliğinin ağırlaşması, alanin aminotransferaz ve aspartat aminotransferaz düzeylerinde artış, lenfoma ve başta deri kanserleri olmak üzere diğer maligniteler nadir olarak görülebilir<sup>4</sup>. Schmitt ve ark.<sup>13</sup> tarafından yapılan, 48 araştırmacının sonuçlarının değerlendirildiği meta-analitik çalışmada, infliksimab tedavisi esnasında ortaya çıkan yan etki oranları plaseboya göre farklı bulunmamıştır. İnfliksimab tedavisi alanların %50 kadarında antinükleer antikorlar gelişebilir. Bunlar genellikle geçici yapıdadır. Bu antikorlar ekseri düşük titrededir ve genellikle klinik bulguya sebep olmaz ancak çok nadiren genellikle deriye sınırlı lupus-benzeri sendrom gelişebilir ve tedavinin kesilmesi gerekebilir. Klinik semptomlar gerektirmedikleri sürece infliksimab tedavisi öncesinde veya sırasında hastaların antinükleer antikorlar açısından değerlendirilmesi veya diğer serolojik testlerin gerçekleştirilmesi gerekli değildir<sup>3,4</sup>. İnfliksimabın anne sütüne geçişi konusunda deliller sınırlı olmakla birlikte emzirme önerilmez<sup>15</sup>. İnfliksimabın çocuk hastalarda kullanımı ile ilgili deneyimler olgu takdimleri ile sınırlıdır. Bu konuda yapılmış kontrollü çalışma mevcut değildir. Hekim, pediatrik kullanım için fayda/risk oranını gözeterek olgu bazında kendi kararını vermelidir<sup>16</sup>.

## Kontrendikasyonlar

Bakınız biyolojik ajanlar kontrendikasyonları.

## İlaç Etkileşimleri

İnfliksimabın diğer ilaçların metabolizması ile etkileşimine dair kesin bulgular yoktur. Ortalama eliminasyon yarı zamanı 8,5-9 gündür. Ancak kullanılan doz ve kullanım süresine bağlı olarak serumda 28 haftaya kadar tespit edilebilir. Siklosporin ile beraber kullanımı immünsüpresyonda artışa neden olur. İnfliksimabın düşük doz metotreksat ile kombinasyonu uzun dönem etkinliğini korumak için önerilir. Ancak bu durumda güvenlik profili tek başına infliksimab kullanımına göre daha düşük olacaktır. Retinoidlerle beraber kullanımına dair deneyimler sınırlıdır. Psoralen ultraviyole A ile kombinasyonu deri kanseri riskini artırabilir. Başka bir biyolojik ile birlikte kullanımı enfeksiyon riskini artırdığı için önerilmez<sup>3,4</sup>.

## Kombinasyon Tedavisi

İnfliksimabın diğer tedavilerle kombinasyonu klinik çalışmalarla araştırılmamıştır. Topikal steroidler ve toikal vitamin D3 analogları gibi ilaçlarla gerektiğinde kombine edilebilir. Düşük doz metotreksat ile kombinasyonu klinik gereklilik halinde, artrit varlığında ve immünojenesite gelişimini önlemek amacıyla yapılabilir. Diğer antipsoriatik ilaçlara kombinasyon olgu takdimleri ile sınırlıdır ve olgu bazında karar verilmelidir<sup>3</sup>.

## KANITLAR IŞIĞINDA TEDAVİ ÖNERİLERİ

### İnfliksımab

-İnfliksımab fototerapi ve konvansiyonel sistemik ajanlara cevap vermeyen veya bu ajanların tolere edilemediği ya da kontrendike olduğu orta-şiddetli psoriasisli hastaların indüksiyon tedavisinde önerilmektedir.

-Bunun yanında stabil olmayan psoriasis ve generalize püstüler psoriasis tedavisinde sınırlı data'lara göre başarılı sonuçlar alınmaktadır.

-Bu ilacın avantajı hızlı ve belirgin klinik yanıt göstermesidir.

-Düzensiz infüzyonlar antikor gelişim riskini ve buna bağlı olarak infüzyon reaksiyonu gelişme olasılığını artırır.

-Eklem tutulumunda, etkinliği artırmak amacı ile ve antikor gelişim riskini azaltmak için tedaviye düşük doz metotreksat eklenebilir.

## Kaynaklar

1. Alper S, Akyol M, Atakan N, ve ark: Türkiye psoriasis tedavi kılavuzu-2012. Turkderm 2012;46:1-36.
2. Boehncke WH, Kaufmann R: Evidence based therapy of psoriasis: focus on biologics. UNI-MED Verlag AG, International Medical Publishers, London, 2008.
3. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, et al: European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. J Eur Acad Dermatol Venereol 2010;24:117-8.
4. 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 2015;29:2277-94.
5. Reich K, Ortonne JP, Kerkmann U, et al: Skin and nail responses after 1 year of infliximab therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis: a retrospective analysis of the EXPRESS Trial. Dermatology 2011;222:4.
6. Menter A, Feldman SR, Weinstein GD, et al: A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. J Am Acad Dermatol 2007;56:31.
7. Feldman SR, Gordon KB, Bala M, et al: Infliximab treatment results in significant improvement in the quality of life of patients with severe psoriasis: a double-blind placebo-controlled trial. Br J Dermatol 2005;152:954-60.
8. Reich K, Nestle FO, Papp K, et al: Improvement in quality of life with infliximab induction and maintenance therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis: a randomized controlled trial. Br J Dermatol 2006;154:1161-8.
9. Barker J, Hoffmann M, Wozel G, et al: Efficacy and safety of infliximab vs. methotrexate in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of an open-label, active-label, randomized trial (RESTORE1). Br J Dermatol 2011;165:1109-17.
10. Reich K, Burden AD, Eaton JN, Hawkins NS: Efficacy of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. Br J Dermatol 2012;166:179-88.
11. Langley RG, Saurat JH, Reich K; Nail Psoriasis Delphi Expert Panel. Recommendations for the treatment of nail psoriasis in patients with moderate to severe psoriasis: a dermatology expert group consensus. J Eur Acad Dermatol Venereol 2011;26:373-81.
12. Lucka TC, Pathirana D, Sammain A, et al: Efficacy of systemic therapies for moderate-to-severe psoriasis:a systemic review and meta-analysis of long-term treatment. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012;26:1331-44.
13. Schmitt J, Rosumeck S, Thomaschewski G, Sporbeck B, Haufe E, Nast A. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. Br J Dermatol 2014;170:274-303.
14. Puig Sanz L, Sáez E, Lozano MJ, et al: Reactions to infliximab infusions in dermatologic patients: consensus statement and treatment protocol. Working Group of the Grupo Español de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología. Actas Dermosifiliogr 2009;100:103-12.
15. Nast A, Rosumeck S, Sammain A, Erdmann R, Sporbeck B, Rzany B: S3-guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris-methods report. J Dtsch Dermatol Ges 2011;9(Suppl 2):64-84.
16. 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.