

Infliximab

Synoniemen

Remicade, Remsima, Inflectra

- Top
- Inleiding
- Doseringsrichtlijnen
- Referentiewaarden
- Spiegelafname
- Interpretatie resultaten
- Toxiciteit
- Achtergrondinformatie
- Interacties
- PK parameters
- Populatiemodellen
- Literatuur
- Colofon
- Bijlage
- Revisie

Laatst bijgewerkt:

woensdag 16 december 2015 10:16:00

Geldt voor: Volwassenen en kinderen

Indicaties: Reumatoïde artritis, ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, ziekte van Bechterew, artritis psoriatica en psoriasis.

Monstermateriaal: Stolbuis (bepaling in serum)

Afnamemoment: Dalspiegel

Bewaarcondities: Koelkast (2 - 8°C) of kamertemperatuur (maximaal 3 dagen)

Streefwaarde: Infliximab spiegels:^{1,2}

Ondergrens: 1-3 mg/l

Bovengrens: > 8 mg/l

Dit zijn de vermoedelijke streefwaarden. Door grote interindividuele verschillen zijn de exacte streefwaarden nog niet definitief vastgesteld.

Inleiding

Infliximab is een chimerische humaan-muriene monoklonale antistof die zich met hoge affiniteit bindt aan zowel oplosbare als transmembrane vormen van Tumor Necrosis Factor α (TNF- α) maar niet aan lymfotoxine (TNF β). Binding aan TNF- α remt de binding van dit cytokine aan zijn receptor, waardoor de activatie van "Nuclear Factor Kappa B" (NF- κ B) en de daaropvolgende ontstekingsreactie wordt beperkt. Daarnaast heeft infliximab cytotoxische eigenschappen tegen cellen die TNF- α tot expressie brengen. Infliximab wordt ingezet bij inflammatoire aandoeningen en behoort tot de zogenaamde "Biological Disease Modifying Antirheumatic Drugs" (bDMARDs).^{3,4}

Doseringsrichtlijnen

Zie Informatorium Medicamentorum voor doseerrichtlijnen.

Standaarddosis volwassenen: 3-5 mg/kg lichaamsgewicht, dosis herhalen 2 weken en 6 weken na de eerste dosis (inductiedosering) en daarna elke 8 weken.

Referentiewaarden

-

Spiegelafname

Dalspiegel in steady state tijdens onderhoudsbehandeling. Sample koel bewaren (2-8°C). Mag verzonden worden bij kamertemperatuur.

Interpretatie resultaten

Omdat verschillende observationele studies op populatieniveau een relatie hebben laten zien tussen infliximab spiegels (al dan niet in aanwezigheid van antistoffen) en effect, zouden infliximabspiegels mogelijk bruikbaar kunnen zijn om de behandeling met infliximab te individualiseren.^{2, 5-9} Deze individualisatie zou dan bestaan uit het ophogen van de dosis of het al dan niet switchen naar een ander bDMARD. Omdat deze keuzes afhangen van de behandelbaarheid, is de interpretatie van de resultaten afhankelijk van de indicatie van infliximab:

Inflammatoire reumatische ziekten

Vooralsnog wordt routinematige bepaling van infliximab in de dagelijkse praktijk niet aanbevolen, en wordt het meten van de geneesmiddelconcentratie alleen als hulpmiddel gebruikt bij de evaluatie van de behandeling.¹⁰ Er zijn op dit moment geen prospectieve studies die de meerwaarde van therapeutische drug monitoring (TDM) van infliximab bij patiënten met reumatische aandoeningen aantonen.

Wanneer een patiënt onvoldoende effect heeft van zijn behandeling wordt binnen de reumatologie de dosering niet verhoogd, omdat er kosten-effectievere strategieën voorhanden zijn, zoals het switchen naar een ander bDMARD¹⁰. De kans op effect bij het switchen naar een ander bDMARD is immers groter, dan wanneer de dosis van het bDMARD vergroot wordt. Daarnaast is het ophogen van de dosering duurder dan het starten van een ander bDMARD in de geregistreerde dosering. TDM kan dus niet worden gebruikt om te kijken of een hogere dosis nuttig is.

Er zijn aanwijzingen dat TDM mogelijk gebruikt kan worden voor de keuze van een alternatief bDMARD waar naar toe gewicht wordt bij non-respons op infliximab. Als een patiënt adequate infliximabspiegels heeft (en dus blootgesteld is aan infliximab), kan overwogen worden om te switchen naar een middel met een ander aangrijpingsmechanisme.¹⁰

Inflammatoire darmziekten

Wanneer één maand na start of dosiswijziging van infliximab, er sprake is van een toenemend klachtenpatroon/persisterende klachten onder infliximab therapie, kan een bloedspiegel worden bepaald. Bij afwezigheid van een therapeutische spiegel kunnen tevens anti-infliximab-antistoffen worden bepaald.

Onderstaande tabel geeft vervolgens weer welke interventie gedaan kan worden bij verschillende spiegels. Het gebruik van TDM bij inflammatoire darmziekten lijkt mogelijk kosten te kunnen besparen. Er is op dit moment nog geen effect gevonden op klinische parameters.^{11,12}

Toenemend klachtenpatroon/persisterende klachten onder IFX therapie in steady-state (>1 maand na start/laatste dosiswijziging) bij IBD:

	Geen/lage antistoffen tegen infliximab detecteerbaar*	Hoge antistoftiters tegen infliximab detecteerbaar*
IFX < 3 mg/L	Verlaag doseerinterval of verhoog keerdosis.	Overstappen naar ander middel binnen TNF- α groep**
IFX 3-8 mg/L	Bij partiële respons kan het doseerinterval worden verkort, of eventueel de keerdosis worden verhoogd	
IFX >8 mg/L	Overstappen naar ander middel (buiten TNF- α groep)***	

* afhankelijk van bepalingsmethode welke afkappgrens wordt genomen. afkappgrens Sanquin: <12 AE/ml. (AE=arbitraire eenheden)

** studies laten zien dat effectpercentages bij switchen naar tweede middel na sensitisatie vergelijkbaar zijn met naïeve patiënten.^{15,16}

*** respons bij switchen zeer beperkt vanwege mogelijk anti-infliximab antistof-onafhankelijke mechanismes of niet-TNF gemedieerd ziekteproces.^{15,16}

Bepaling van infliximab zonder klinische indicatie is niet zinvol aangezien bij patiënten met voldoende/adequate klinische respons voorbijgaande anti-infliximab antistoffen zijn waargenomen gedurende de behandeling. TDM zou in deze gevallen mogelijk ten onrechte kunnen leiden tot een oordeel dat infliximab dient te worden vervangen.

Indicaties anders dan inflammatoire darm- en reumatische ziekten

Voor andere indicaties dan inflammatoire darm- en reumatische ziekten zijn er op dit moment onvoldoende onderzoeksgegevens gepubliceerd om de vraag of TDM van infliximab bij deze indicaties aangewezen is te beantwoorden. TDM zou eventueel gebruikt kunnen worden om onvoldoende effect te verklaren zoals bijvoorbeeld door het aantonen van antistoffen of voor het meten van therapie(on)trouw.

Toxiciteit

Relaties tussen toxiciteit/bijwerkingen en plasmaspiegels zijn niet gevonden. Wel lijkt er een relatie tussen de dosis en de kans op infecties. Eenmalige doses van maximaal 20 mg/kg zijn toegediend zonder toxische effecten. De meest voorkomende bijwerkingen van infliximab zijn infusiereacties, hoofdpijn, infecties van de bovenste luchtwegen en misselijkheid.

Achtergrondinformatie

De rol van infliximab spiegels

De effectiviteit van infliximab hangt samen met de serumspiegels van infliximab en met de serumspiegels van "Antibodies Towards Infliximab" (ATIs). ATIs worden bij een deel van de patiënten door het immuunsysteem aangemaakt en binden aan infliximab, zowel op de lichaamsvreemde chimere aminozuursequenties als op het TNF- α bindende domein. Door ATI binding wordt infliximab sneller geklaard kan de effectiviteit worden verminderd. Andere factoren die de inter-individuele variabiliteit in farmacokinetiek vergroten, zijn de eigenschappen van de ziekte (de hoeveelheid TNF- α op de plaats van de ontsteking varieert per patiënt), co-medicatie (sommige geneesmiddelen, zoals methotrexaat en prednisolon, zijn mogelijk in staat de klaring van infliximab te beïnvloeden) en de patiënt eigenschappen (genetische variabiliteit).³ Immunosuppressieve comedicatie zoals methotrexaat, azathioprine, leflunomide en hydrocortison is effectief gebleken in het verminderen van de ATI-productie.^{13,14}

Infliximab bepalingen

Infliximab serumspiegels kunnen bepaald worden met verschillende analysemethoden, waarvan de Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) het meest gebruikt wordt.^{15,16,17} Alternatieve bepalingen, waaronder LC-MS/MS zijn momenteel in ontwikkeling.

Serumspiegels van ATI kunnen bepaald worden met verschillende analysemethoden, waarvan de radio-immuno-assay (RIA) en de dubbele-antigen ELISA, het meest gebruikt worden.^{15,17} Indien de methode gevalideerd en voldoende sensitief is kunnen de resultaten hiervan gebruikt worden. Echter, het betreft een relatieve kwantificering ten opzichte van een gekozen ATI standaard, die vooralsnog meestal niet vergeleken is tussen verschillende laboratoria. De resultaten uit verschillende laboratoria kunnen daarom meestal niet vergeleken worden, en dienen geïnterpreteerd te worden aan de hand van literatuur waarbij dezelfde methode en ATI standaard wordt gebruikt. ATI bepalingen worden uitgevoerd indien er sprake is van een lage infliximabspiegel (<1 mg/L). Dit wordt de "cascade-bepaling" genoemd.¹⁸

Farmacokinetiek

Absorptie van antilichamen vanuit het gastrointestinale systeem is erg slecht doordat het grote moleculen zijn met lage membraanpermeabiliteit, en door proteolytische degradatie. Daarom wordt infliximab alleen parenteraal toegediend.¹⁴

Het verdelingsvolume van infliximab is even groot als het intravasculaire volume en bedraagt ca. 0,04–0,06 l/kg.⁵ De farmacokinetiek van infliximab kan beschreven worden met een twee-compartimentsmodel.¹⁴

Infliximab blijft lang in het bloed circuleren. De eliminatiehalfwaardetijd is gemiddeld 8-9,5 dagen, al varieert eliminatiehalfwaardetijd sterk. Zo zijn halfwaardetijden van 4 tot 19 dagen gerapporteerd.^{15,20} Deze lange halfwaardetijd wordt veroorzaakt door de trage klaring van 11 tot 15 ml/uur. De klaring is traag doordat afbraak van infliximab wordt voorkomen door Neonatale F_c-receptoren (F_cRn), die tot expressie komen op membranen en in endosomen van vasculaire endotheelcellen en cellen van het Mononucleair Fagocyten Systeem (MFS). Het antilichaam bindt met de F_c staart aan de F_cRn, wordt hierdoor beschermd en teruggebracht naar het celmembraan en vervolgens afgegeven in de circulatie.¹⁵

Antilichamen kunnen op verschillende manieren geklaard worden, de exacte eliminatie mechanismen zijn niet goed beschreven. De mogelijke mechanismen zijn:

- Proteolytische katabolisme. De exacte locatie hiervan is nog niet duidelijk, waarschijnlijk treedt dit proces op in vele celtypen. Het antilichaam bindt aan een F_c γ -receptor, wordt opgenomen door een fagocyt, vervoerd in een lysosoom en afgebroken.
- "Antigen sink". Het antilichaam bindt aan een membraangebonden antigen, wordt opgenomen door de cel, vervoerd in een lysosoom en afgebroken. Deze route kan verzadigd raken wanneer er een grote hoeveelheid antilichaam is toegediend.³

De plasmaconcentraties van infliximab zijn erg variabel tussen en binnen individuele patiënten. Een aantal factoren heeft mogelijk invloed op de farmacokinetiek. Ten eerste, de hoeveelheid TNF- α op de plek van de ontsteking en in de circulatie (i.e. de ziekteactiviteit) is bij iedere patiënt verschillend, maar kan ook binnen een patiënt variëren over de tijd. Ten tweede, het immuunsysteem kan antilichamen aanmaken tegen infliximab (Antibodies Towards Infliximab, ATIs), waardoor infliximab sneller geklaard wordt. Dit leidt tot lagere serumspiegels en maakt het noodzakelijk om hoger te doseren. Ten derde, mogelijk heeft een aantal geneesmiddelen (zoals methotrexaat en prednison) invloed op de klaring van infliximab. Methotrexaat verlaagt mogelijk de expressie van F_c γ -receptoren en remt mogelijk de aanmaak van ATIs.^{3,21}

Samengevat, de belangrijk(st)e oorzaken van variabele klaring tussen patiënten en binnen patiënten zijn de patiëntkenmerken, ziekteactiviteit, comedicatie en vorming van ATIs.

Interacties

De combinatie van infliximab met abatacept of anakinra (of een andere IL-1 remmer) wordt ontraden omdat daarbij een hogere incidentie van ernstige infecties is waargenomen dan bij monotherapie. Mogelijk is er sprake van een farmacodynamische interactie.

Het toedienen van levende virale of bacteriële vaccins tijdens het gebruik van middelen die immunosuppressie veroorzaken (zoals infliximab), kan leiden tot het ontstaan van een gegeneraliseerde infectie. Deze combinatie moet zo mogelijk worden vermeden.

Methotrexaat is mogelijk in staat om de expressie van F_cγ-receptoren op het membraan fagocyterende cellen te verminderen en ATI vorming te reduceren. Daardoor wordt de klaring van infliximab verlaagd en stijgen de serumspiegels. Verder zijn er aanwijzingen dat prednison de vorming van ATIs kan remmen. Daardoor is, bij gelijktijdig gebruik, de klaring van infliximab verlaagd en de serumspiegels verhoogd. Deze interacties zijn echter nog niet beoordeeld door de Werkgroep Farmacotherapie en Geneesmiddeleninformatie (WFG).

PK parameters

Het verdelingsvolume is ca. 0,04–0,06 l/kg. De terminale halfwaardetijd is 8 tot 9.5 dagen. Bij de meeste patiënten is infliximab na 8-12 weken nog aantoonbaar in serum.

Vanwege target-gemedieerde clearance, kan tijdens hoge ziekteactiviteit de halfwaardetijd van infliximab korter zijn.

Populatiemodellen

Studie / populatie	CL (Liter/dag)	V ₁ (Liter)	V ₂ (Liter)	t _{1/2} (dagen)
Fasanmade et al. ²² Colitis ulcerosa	0.38	3.09	4.19	Niet benoemd
Xu et al. ²³ Spondylitis ankylopoietica	0.27	3.06	2.94	Niet benoemd
Dotan et al. ²⁴ IBD	0.22-0.40	Niet benoemd	Niet benoemd	9.8

Literatuur

1. Khanna R, Sattin BD, Afif W, Benchimol EI, Bernard EJ, Bitton A, Bressler B, Fedorak RN, Ghosh S, Greenberg GR, Marshall JK, Panaccione R, Seidman EG, Silverberg MS, Steinhart AH, Sy R, Van Assche G, Walters TD, Sandborn WJ, Feagan BG. Review article: a clinician's guide for therapeutic drug monitoring of infliximab in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38(5):447-59.
2. Vande Casteele N, Khanna R, Levesque BG, Stitt L, Zou GY, Singh S, Lockton S, Hauenstein S, Ohrmund L, Greenberg GR, Rutgeerts PJ, Gils A, Sandborn WJ, Vermeire S, Feagan BG. The relationship between infliximab concentrations, antibodies to infliximab and disease activity in Crohn's disease. *Gut.* 2014
3. Colombel JF, Feagan B, Sandborn WJ, van Assche G et al. Therapeutic drug monitoring of biologics for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18(2):349-58.
4. Dostalek M, Gardner I, Gurbaxani BM, Rose RH et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and physiologically-based pharmacokinetic modelling of monoclonal antibodies. *Clin Pharmacokinet.* 2013;52:83-124.
5. Cornillie F, Hanauer S, Diamond R et al. Early serum infliximab trough level, clinical disease activity and CRP as markers of sustained benefit of infliximab treatment in Crohn's disease: a post-hoc analysis of the ACCENT1 trial. *Am J Gastroenterol* 2011;106:S462 – 3.
6. Afif W, Loftus EV Jr, Faubion WA, et al. Clinical utility of measuring infliximab and human anti-chimeric antibody concentrations in patients with inflammatory bowel disease. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20145610>) *Am J Gastroenterol.* 2010 May;105(5):1133-9
7. Jamnitski A (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Jamnitski%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21068090), Bartelds GM (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bartelds%20GM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21068090), Nurmohamed MT (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Nurmohamed%20MT%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21068090), et al. The presence or absence of antibodies to infliximab or adalimumab determines the outcome of switching to etanercept. *Ann Rheum Dis.* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=jamnitski+2011+infliximab##>) 2011 Feb;70(2):284-8
8. van den Bemt BJ, den Broeder AA, Wolbink GJ, van den Maas A, Hekster YA, van Riel PL, Benraad HB, van den Hoogen FH. The combined use of disease activity and infliximab serum trough concentrations for early prediction of (non-)response to infliximab in rheumatoid arthritis. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;76(6):939-45.
9. van der Maas A, van den Bemt BJ, Wolbink G, van den Hoogen FH, van Riel PL, den Broeder AA. Low infliximab serum trough levels and anti-infliximab antibodies are prevalent in rheumatoid arthritis patients treated with infliximab in daily clinical practice: results of an observational cohort study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2012 24;13:184.
10. Nederlandse Vereniging voor Reumatologie. Richtlijn doelmatig gebruik van biologicals bij reumatoïde artritis, axiale spondyloarthritis en artritis psoriatica. 2014 update.
11. Steenholdt C, Brynskov J, Thomsen OØ, Munck LK, Fallingborg J, Christensen LA, Pedersen G, Kjeldsen J, Jacobsen BA, Oxholm AS, Kjellberg J, Bendtzen K, Ainsworth MA. Individualised therapy is more cost-effective than dose intensification in patients with Crohn's disease who lose response to anti-TNF treatment: a randomised, controlled trial. *Gut.* 2014;63(6):919-27.
12. Vande Casteele N, Ferrante M, Van Assche G, Ballet V, Compennolle G, Van Steen K, Simoons S, Rutgeerts P, Gils A, Vermeire S. Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2015;148(7):1320-9
13. Farrell RJ (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Farrell%20RJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=12671888), Alsahli M (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Alsahli%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=12671888), Jeen YT (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Jeen%20YT%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=12671888), et al. Intravenous

- hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=farrell+intravenous+hydrocortisone+2003##>) 2003;124(4):917-24.
14. Ben-Horin S, Waterman M, Kopylov U, et al. Addition of an immunomodulator to infliximab therapy eliminates antidrug antibodies in serum and restores clinical response of patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(4):444-7
 15. Ternant D, Aubourg A, Magdelaine-Beuzelin C, Degenne D et al. Infliximab pharmacokinetics in inflammatory bowel disease patients. *Ther Drug Monit*. 2008;30:523-29.
 16. Ternant D, Mulleman D, Degenne D, Willot S et al. An enzyme-linked immunosorbent assay for therapeutic drug monitoring of infliximab. *Ther Drug Monit*. 2006;28:169-74.
 17. Vermeire S, Noman M, van Assche G, Baert F et al. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut* 2007;56:1226-31.
 18. Vande Casteele N, Gils A, Singh S, Ohrmund L et al. Antibody Response to Infi iximab and its Impact on Pharmacokinetics can be Transient. *Am J Gastroenterol* 2013;108(6):962-71
 19. Bratcher JM, Korelitz BI. Toxicity of infliximab in the course of treatment of Crohn's disease. *Expert Opin Drug Saf*. 2006;5(1)9-16.²⁰ Klotz U (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Klotz%20U%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17655372), Teml A (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Teml%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17655372), Schwab M (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Schwab%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17655372). *Clinical pharmacokinetics and use of infliximab*. *Clin Pharmacokinet*. 2007;46(8):645-60.
 20. Wijngaarden S (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Wijngaarden%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18328152)¹, van de Winkel JG (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=van%20de%20Winkel%20JG%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18328152), Bijlsma JW (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Bijlsma%20JW%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18328152), et al. Treatment of rheumatoid arthritis patients with anti-TNF-alpha monoclonal antibody is accompanied by down-regulation of the activating Fc gamma receptor I on monocytes. *Clin Exp Rheumatol*. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wijngaarden+S%2C+rheumatology+infliximab>) 2008 Jan-Feb;26(1):89-95.
 21. Fasanmade AA, Adedokun OJ, Olson A, et al. Population pharmacokinetic analysis of infliximab in patients with ulcerative colitis. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2010 May;48(5):297-308.
 22. Xu Z, Seitz K, Fasanmade A, et al. Population pharmacokinetics of infliximab in patients with ankylosing spondylitis. *J Clin Pharmacol*. 2008 Jun;48(6):681-95.
 23. Dotan I, Ron Y, Yanai H, et al. Population Pharmacokinetic Evaluation of Infliximab Reveals Patient Factors That Increase Infliximab Clearance and Shorten Half-Life in Inflammatory Bowel Disease Patients. Tu1145 abstract. *Gastroenterology*. 2013 May;144(6) S1:S774

Colofon

Deze richtlijn is opgesteld door M. van den Broek, ziekenhuisapotheker, M. Zandvliet, ziekenhuisapotheker en B. van den Bemt, openbaar apotheker/klinisch farmacoloog (allen SIG Biotechnologie en Geavanceerde therapieën). Onder auspiciën van de Commissie Analyse & Toxicologie van de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers, december 2015.

Bijlage

Revisie