

İnflksimab Kullanan Psöriyatik Bir Hastada Gelişen Kalp Yetmezliği

Heart Failure Developing in a Psoriatic Patient who Used Infliximab: Case Report

Ebru GÜLER,^a
Serap UTAŞ,^a
Duygu COŞKUN ÖZBAKIR^a

^aDermatoloji AD,
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kayseri

Geliş Tarihi/Received: 28.07.2010
Kabul Tarihi/Accepted: 05.01.2011

Yazışma Adresi/Correspondence:
Ebru GÜLER
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Dermatoloji AD, Kayseri,
TÜRKİYE/TURKEY
drebruguler@hotmail.com

ÖZET Psöriyazis, yandaş hastalıkların eşlik ettiği, immün aracılı kronik, yangısal bir deri hastalığıdır. Geleneksel sistemik tedavileri arasında fototerapi, retinoidler, metotreksat ve siklosporin yer almaktadır. Psöriyazisin patogenezindeki gelişmeler ve biyoteknolojik yenilikler, biyolojik ajanlar olarak adlandırılan hedefe yönelik tedavilerin ortaya çıkmasına yol açmıştır. Türkiye'de plak tipi psöriyazisin tedavisi için onay alan üç biyolojik ajan bulunmaktadır. Bunlardan biri olan inflksimab, tümör nekroze edici faktör (TNF) alfanın şimerik monoklonal immünoglobülin antikordur. Psöriyazisli hastalarda TNF antagonistlerinin kullanımına bağlı enfeksiyon, malignite, demiyelinizan hastalık ve kalp hastalığı gelişme riski artmıştır. İnflksimaba bağlı gelişen kardiyak yan etkilerden en sık bildirilenler, kalp yetmezliğinde şiddetlenme, hipotansiyon ve senkoptur. Bu yazıda Türkiye'den bildirilen ilk olgu olduğunu düşündüğümüz, inflksimab kullanımına bağlı kalp yetmezliği gelişen psöriyazisli bir olgu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Psöriyazis; tümör nekroze edici faktör-alfa; inflksimab; kalp yetersizliği; istenmeyen etkiler

ABSTRACT Psoriasis is an immune-mediated chronic inflammatory skin disease accompanied by comorbidities. Phototherapy, retinoids, methotrexate and cyclosporin are among the conventional systemic treatments of psoriasis. Increasing knowledge on the pathogenesis of psoriasis and biotechnologic novelties have led to the development of targeted treatments called biological agents. Three approved biological agents are available in Turkey for treatment of plaque-type psoriasis. Infliximab, which is one of the biological agents, is a chimeric monoclonal immunoglobulin antibody of tumor necrosing factor (TNF) alpha. Risk of infection, malignity, demyelinating disease and heart disease may increase among psoriatic patients due to TNF antagonist use. The most commonly reported cardiac adverse effects related to infliximab are exacerbation of heart failure, hypotension and syncope. In this paper, we presented a psoriatic patient that we believe is the first case reported from Turkey, who developed heart failure due to infliximab use.

Key Words: Psoriasis; tumor necrosis factor-alpha; infliximab; heart failure; adverse effects

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2012;32(5):1392-5

Psöriyazis, erişkin toplumunun %2'sinden fazlasını etkileyen kronik yangısal bir hastalıktır. Psöriyazisli hastalardaki deri lezyonlarında TNF alfa düzeylerinin yüksek olduğu saptanmıştır. Son çalışmalarda TNF alfanın lenfosit aktivasyonu ve proliferasyonunda rol oynadığı ve bu şekilde psöriyatik lezyonları indüklediği ortaya konulmuştur. Aynı zamanda psöriyazisli hastaların serumlarında da TNF alfa düzeyinin yüksek olduğu saptanmış ve bu yüksekliğin hastalık aktivitesiyle uyumlu olduğu gösterilmiştir.¹

İnfliksımab, TNF alfanın şimerik monoklonal immünoglobülin antikorudur. Psöriyazis, psöriyatik artrit, romatoid artrit ve Crohn hastalığı gibi hastalıklarda kullanılmaktadır.^{2,3} TNF alfa inhibitörlerinin konjestif kalp yetmezliği oluşturma, mevcut kalp yetmezliğini alevlendirme, hipotansiyon ve senkop gibi kardiyak yan etkileri bildirilmiştir.⁴ Bu olgu da, TNF alfa inhibitörlerinin kardiyak yan etkilerine dikkat çekmek için sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Yaklaşık 30 yıldır plak tipi psöriyazis tanısı ile izlenmekte olan 66 yaşında erkek hasta, daha önce fototerapi, topikal steroid, asitretin ve 2008 yılında toplam 5 doz efalizumab tedavisi gördüğünü belirtti. Efalizumabın kullanımdan çekilmesi ve daha önce uygulanan tedavilere yanıtızsızlık nedeni ile hastaya 2009'da infliksımab tedavisi başlandı. Hastanın özgeçmişinde kronik böbrek yetmezliği mevcuttu. Kalp yetmezliği öyküsü ve kardiyak semptomları yoktu. Tedavinin ilk aylarında hastada herhangi bir komplikasyon gelişmedi. Deri lezyonları hızla düzeldi. Hasta tedavinin 8. ayında infliksımabın 6. dozunu almak üzere yatırıldı. İlacın uygulanmasını takiben hastada giderek artan çarpıntı, nefes darlığı, halsizlik gibi şikâyetler gelişti. Kardiyoloji uzmanı tarafından değerlendirilen hastaya ekokardiyografi (EKO) yapıldı ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) %35 olarak tespit edildi. Kalp yetmezliğine yol açacak diğer nedenler araştırılarak başka bir neden saptanamaması üzerine infliksımağa bağlı kalp yetmezliği teşhisi kondu. Hastanın infliksımab tedavisi kesildi ve kalp yetmezliği için karvedilol ve digoksin başlandı. Hastanın 1 ay içinde klinik semptomlarında ve kardiyak fonksiyonlarında belirgin düzelme izlendi. Dört ay sonra yapılan EKO'da hastanın sol ventrikül EF'si %65'e yükselmişti.

TARTIŞMA

TNF alfa inhibitörleri, psöriyazis tedavisinde hayli etkin ilaçlardır. Ancak bu ilaçların, enfeksiyon (pnömoni, sepsis, tüberküloz), malignite (lenfoma) ve demiyelinizan hastalık oluşturma gibi birçok yan etkileri bulunmaktadır. Kalp yetmezliği

de bu yan etkilerden biridir. TNF alfa inhibitörleri hem kalp yetmezliği oluşturabilir hem de mevcut bir kalp yetmezliği varsa bunu kötüleştirebilirler.⁴ Kwon ve ark. tarafından TNF antagonisti kullanan ve kalp yetmezliği gelişen veya mevcut yetmezliği şiddetlenen 47 olgu (etanersept: 29 hasta, infliksımab: 18 hasta) bildirilmiştir.⁴ Bu olguların 38 (ortalama yaş 62)'i yeni tanı kalp yetmezliği iken, 9 (ortalama yaş 70)'unda eski yetmezlikte artış saptanmıştır. Otuz sekiz hastanın 28'inde hasta yaşlarının 50'nin altında olması dikkat çekicidir. Yeni kalp yetmezliği gelişen bu 38 hastanın 14'ünde bizim hastamızda olduğu gibi kalp yetmezliği için herhangi bir risk faktörü saptanmamıştır. Ayrıca 50 yaş altındaki 10 olguda da anti TNF tedavileri kesilince kalp yetmezliklerinde tam ve/veya kısmi düzelme görülmüştür. Bu olgu serisinde kalp yetmezliği semptomlarının ortaya çıkışı infliksımab için ortalama 3 ay iken etanersept için ortalama 8,5 ay olarak bildirilmiştir. Bizim olgumuzda ise kalp yetmezliği semptomları tedavinin 8. ayında ortaya çıkmıştır.

Miyokardiyal stres, basınç ve volüm artışına bağlı olarak kalp yetmezliğinde TNF alfanın eksprese edildiği gösterilmiştir. Normal miyositlerde bu durum gözlenmezken, kalp yetmezliğinde hastalık şiddetiyle ilişkili olarak TNF alfa artmaktadır. Miyokarddaki TNF düzeyinin artması, sistolik fonksiyon bozukluğu, ventriküler yeniden şekillenmede patolojik değişiklik, interstisyel fibrozis ve kardiyomiyositlerde apoptoza yol açarak kalp yetmezliğinin oluşmasına ve şiddetlenmesine neden olmaktadır.^{5,6} Bu nedenle TNF alfa inhibitörleri kalp yetmezliği tedavisinde de kullanılmıştır.⁷⁻¹² İlk yapılan çalışmalarda tedavi ile kalp yetmezliğinde gerileme gösterilirken, takip eden çalışmalarda beklenen aksine kalp yetmezliğinin şiddeti, hastaneye yatış ve mortalite oranlarında artış olduğu görülmüştür (Tablo 1).⁷ Bu durumu izah etmek için birçok teori ileri sürülmüştür. Kalp yetmezliğinde dolaşımda artmış olan TNF kalp kökenlidir, yangısal bir duruma (psöriyazis, Crohn hastalığı, romatoid artrit vb.) karşılık oluşmamaktadır. Akut iskemik atakta düşük fizyolojik seviyede TNF alfa, hücre koruyucu ve tamir etkilerine sahiptir. Bu yüzden TNF alfa inhibitörleri, TNF seviyelerini fiz-

TABLO 1: Kalp yetmezliği ve TNF alfa inhibitörleri

Çalışma	Tasarım	Sonuç
Deswal 1999 (n:18)	Randomize, çift kör, plasebo kontrollü, NYHA III kalp yetmezliği, multidoz etanersept	İyi tolere edilir ve doza bağımlı iyileşme. Yaşam kalitesi skoru, 6 dk. yürüme testi ve sol ventrikül fonksiyonlarında düzelme
Bozkurt 2001 (n:47)	NYHA III-IV kalp yetmezliğinde multidoz etanersept ile randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışma	Güvenli ve iyi tolere edilir, doza bağımlı belirgin iyileşme, sol ventrikül yapı ve fonksiyonlarında düzelme
Coletta 2002 (n:925) RENAISSANCE	NYHA III-IV kalp yetmezliğinde multidoz etanersept ile geniş, randomize, çift kör, plasebo kontrollü, faz 2/3 çalışma	Mortalite ile hospitalizasyonda artış ve doza bağımlı klinik kötüleşme nedeniyle 12,7 ayda sonlandırılmış
Coletta 2002 (n:1123) RECOVER	NYHA III-IV kalp yetmezliğinde multidoz etanersept ile geniş, randomize, çift kör, plasebo kontrollü, faz 2/3 çalışma.	Klinik kötüleşme nedeniyle 5,7 ayda sonlandırılmış
Anker&Coats 2002 RENEWAL	Orta ve yüksek doz etanersept ile kombine analiz	Mortalite ve hospitalizasyonda artış
Chung 2003 (n:150) ATTACH	NYHA III-IV kalp yetmezliğinde infliksimab ile randomize, çift kör, plasebo kontrollü pilot çalışma	Yüksek doz infliksimab ile orta ve yüksek KY'de klinik kötüleşme

KY: Kalp yetmezliği; NYHA: New York Heart Association.

yolojik sınırın altına çekerek miyositlerin korunması ve tamirinde olumsuz etkiler gösterebilirler.⁷ İnfliksimabın TNF eksprese eden miyositlerin membranına doğrudan sitotoksik etki gösterdiği ve apoptozu tetiklediği de gösterilmiştir.^{13,14} Kardiomyosit hasarından TNF alfanın yanı sıra IL-6 ve IL-1 gibi sitokinlerin de sorumlu olduğu, bu nedenle TNF alfa inhibitörlerinin kalp yetmezliğinin tedavisinde tek başına yeterli olmayacağı akılda tutulmalıdır.

Psöriyaziste biyolojik ajan kullanımı konusunda oluşturulan kılavuzlarda kalp yetmezliği ile ilgili uyarılar 2009 yılında güncellenmiştir (Tablo

2, 3).^{15,16} Bu kılavuzlara göre kalp yetmezliği öyküsü olan hastalarda NYHA (New York Heart Association) kriterlerine göre hafif bir yetmezlik varsa (NYHA I., II. derece) ve EKO'da EF >%50 ise yakın EKO takibi ile TNF alfa inhibitörü önerilebilir. Fakat hastada ağır kalp yetmezliği varsa (NYHA III., IV. derece) ve EF <%35 ise TNF alfa inhibitörü kullanımı önerilmez. Ayrıca tedaviden sonra yeni gelişen bir kalp yetmezliği olursa tedavinin hemen kesilmesi, kalp yetmezliğine yol açan diğer nedenlerin araştırılması ve tekrar tedaviye başlanmaması önerilmektedir. Türkiye Biyolojik Ajan Kullanım Kılavuzu'nda da kalp yetmezliği ile ilgili ifadeler

TABLO 2: İngiltere (British Association of Dermatologists) Kılavuzu.

Ciddi kalp yetmezliğinde (NYHA III., IV. derece, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu <%35) kesinlikle kullanılmamalıdır.
İyi kompanse kalp yetmezliği (NYHA I., II. derece) EKO ile görüntülenmeli, eğer ejeksiyon fraksiyonu <%50 ise verilmemelidir.
Yeni semptomlar gelişirse veya eski kalp yetmezliği şiddetlenirse tedavi kesilmelidir.

NYHA: New York Heart Association.

TABLO 3: Avrupa S3-Kılavuzu.

Ciddi konjestif kalp yetmezliğinde (NYHA III. ve IV. derece) kesinlikle kontrendikedir.
Daha hafif kalp yetmezliğinde (NYHA I., II. derece) diğer tedavi seçenekleri öncelikli denenmeli, mutlaka kullanılacaksa monitorize edilerek hasta takip edilmelidir.

NYHA: New York Heart Association.

yer almakla birlikte tedavi başlangıcı ve takibinde EKO yapılmasına dair bir uyarı bulunmamaktadır. Kılavuza göre orta ve şiddetli konjestif kalp yetmezliği olan psöriyazis hastalarında biyolojik ajanların kontrendike olduğu, hafif konjestif kalp yetmezliği bulunan hastalarda ise dikkatli bir şekilde kullanılabilceği, ancak yetmezlikte kötüleşme görülürse tedavinin derhal durdurulması gerektiği belirtilmektedir.¹⁷

Bizim olgumuzda da hastanın infliksimab tedavisinden önce kalp yetmezliği öyküsü ve dahiliye uzmanı tarafından yapılan periyodik muayenelerinde kardiyak açıdan herhangi bir bulgusu bulunmamaktaydı. Bu nedenle tedavi öncesinde EKO'su yapılmamıştı. Tedavinin 8. ayında kalp yetmezliği gelişen hastanın EKO'sunda EF %35 saptandı. İnfliksimab tedavisi kesilen ve karvedilol ile digoksin başlanan hastanın 1 ay içinde klinik semptomlarında ve kardiyak fonksiyonlarında hızla düzelme izlendi. Dört ay sonra yapılan EKO'sunda sol

ventrikül EF'si %65 tespit edildi. İnfliksimabın kesilmesinden sonra, kronik böbrek yetmezliği bulunması nedeniyle hasta, ilaç dozunun ayarlanması amacıyla nefroloji uzmanına danışıldı ve 7,5 mg/hafta dozunda metotreksat tedavisi başlandı. Kalp yetmezliğinin medikal tedavisi ile kardiyak fonksiyonları stabil seyreden ve halen takipte olan hastanın psöriyatik lezyonlarında da herhangi bir alevlenme gözlenmedi.

Sonuç olarak, biyolojik ajan tedavisi planlanan ve kalp yetmezliği öyküsü olan/olmayan tüm hastaların kardiyak fonksiyonlarının takibi için mutlaka tedaviden önce bazal ekokardiyografinin değerlendirilmesinin ve kardiyak semptomların gelişmesi durumunda EKO tekrarının yararlı olacağını, bu amaçla, biyolojik ajan kullanım kılavuzlarının güncellenmesi ve yapılması gereken laboratuvar tetkiklerinin arasına tedavi öncesi ve gerekirse takipte EKO'nun eklenmesinin gerekli olduğunu düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

- Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, eds. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p.169-93.
- Kircik LH, Del Rosso JQ. Anti-TNF agents for the treatment of psoriasis. *J Drugs Dermatol* 2009;8(6):546-59.
- Menter A. The status of biologic therapies in the treatment of moderate to severe psoriasis. *Cutis* 2009;84(4 Suppl):14-24.
- Kwon HJ, Coté TR, Cuffe MS, Kramer JM, Braun MM. Case reports of heart failure after therapy with a tumor necrosis factor antagonist. *Ann Intern Med* 2003;138(10):807-11.
- Torre-Amione G, Bozkurt B, Deswal A, Mann DL. An overview of tumor necrosis factor α and the failing human heart. *Curr Opin Cardiol* 1999;14(3):206-10.
- Kapadia S, Torre-Amione G, Yokoyama T, Mann DL. Soluble tumor necrosis factor binding proteins modulate the negative inotropic effects of TNF- α in vitro. *Am J Physiol* 1995;268(2 Pt 2):H517-25.
- Balakumar P, Singh M. Anti-tumor necrosis factor- α therapy in heart failure: future directions. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006; 99(6):391-7.
- Deswal A, Bozkurt B, Seta Y, Parilti-Eiswirth F, Hayes AF, Blosch C, et al. Safety and efficacy of a soluble p75 tumor necrosis factor receptor (Enbrel, etanercept) in patients with advanced heart failure. *Circulation* 1999;99(25): 3224-6.
- Bozkurt B, Torre-Amione G, Warren MS, Whitmore J, Soren OZ, Feldman AM, et al. Results of targeted anti-tumor necrosis factor therapy with etanercept (ENBREL) in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2001;103(8): 1044-7.
- Coletta AP, Clark AL, Banarjee P, Cleland JG. RENEWAL (RENAISSANCE and RECOVER) and ATTACH. *Eur J Heart Fail* 2002;4(4):559-61.
- Anker SD, Coats AJ. How to RECOVER from RENAISSANCE? The significance of the results of RECOVER, RENAISSANCE, RENEWAL and ATTACH. *Int J Cardiol* 2002;86(2-3): 123-30.
- Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT; Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor- α , in patients with moderate-to-severe heart failure. *Circulation* 2003;107(25):3133-40.
- Scallan BJ, Moore MA, Trinh H, Knight DM, Ghayrb J. Chimeric anti-TNF- α monoclonal antibody cA2 binds recombinant transmembrane TNF- α and activates immune effector functions. *Cytokine* 1995;7(3):251-9.
- Ten Hove T, van Montfrans C, Peppelenbosch MP, van Deventer SJ. Infliximab treatment induces apoptosis of lamina propria T lymphocytes in Crohn's disease. *Gut* 2002;50(2): 206-11.
- Smith CH, Anstey AV, Barker JN, Burden AD, Chalmers RJ, Chandler DA, et al; Chair of Guideline Group. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Br J Dermatol* 2009;161(5): 987-1019.
- Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Nast A, et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23(Suppl 2):1-70.
- Alper S, Atakan N, Güner MA, Onsun N, Özarmağan G. [Updated Turkish guidelines for the management of psoriasis with biologic agents]. *Turkderm* 2010;44(2):105-12.