

## 2. Biologikatherapie und „small molecules“

### 2.1. Adalimumab

#### 2.1.1. Anwendungshinweise

**Tabelle 14: Anwendungshinweise Adalimumab**

##### Vor der Behandlung

- Meldung des/der Patient\*in an ein Psoriasisregister prüfen
- objektive Erfassung des Schweregrades der Psoriasis (wie z.B. durch PASI/BSA/PGA; Arthritis)
- Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (z.B. durch DLQI/Skindex-29 oder -17)
- Anamnese und klinische Untersuchung sollten sich auf bisher bereits erhaltene Therapien, Malignome, Infektionen, kongestive Herzinsuffizienz und neurologische Erkrankungen oder Symptome konzentrieren.
- Zu den empfohlenen Maßnahmen gehören außerdem:
  - Ausschluss Malignome der Haut
  - Untersuchung auf Lymphadenopathie
  - Laborkontrollen (siehe **Tabelle 15**)
  - Ausschluss einer Tuberkulose (siehe Kapitel Tuberkulose)
  - Ausschluss aktiver Infektionen
  - Prüfen des Impfstatus (siehe Kapitel Impfungen)
  - Sichere Kontrazeption

##### Während der Behandlung

- objektive Erfassung des Schweregrades der Psoriasis (wie z.B. durch PASI/BSA/PGA; Arthritis)
- Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (z.B. durch DLQI/Skindex-29 oder -17)

- klinische Untersuchung sollte sich auf Malignome, Risikofaktoren für schwere Infektionen, kongestive Herzinsuffizienz und neurologische Symptome konzentrieren.
- Zu den empfohlenen Maßnahmen gehören außerdem:
  - Ausschluss von Malignomen der Haut
  - Untersuchung auf Lymphadenopathie
  - Laborkontrollen (siehe **Tabelle 15**)
- Sichere Kontrazeption

#### Nach der Behandlung

- Nach Absetzen einer Therapie mit Adalimumab sollte die Nachverfolgung mit Anamnese und körperlicher Untersuchung erfolgen.
- Für Informationen über die Notwendigkeit der Fortsetzung der Verhütung unmittelbar nach Absetzen der Therapie mit einem Biologikum siehe Kapitel "Kinderwunsch/Schwangerschaft"

## 2.1.2. Empfehlungen für Laborkontrollen

**Tabelle 15: Empfohlene Laborkontrollen Adalimumab**

Diagnostik	Zeitpunkt			
	vor der Behandlung	Woche 4	Woche 12	danach alle 3-6 Monate
Blutbild (inklusive Differenzialblutbild)	x	x	x	x
Leberwerte	x	x	x	x
Serumkreatinin	x			
Urinstatus	x			
Schwangerschaftstest (Urin oder Blut)	x			
Hepatitis B und Hepatitis C Serologie	x			
HIV Serologie	x			

Interferon-Gamma-Release-Assay (IGRA) (Ausschluss Tuberkulose)	x			
<i>Möglicherweise sind nicht alle Tests für alle Patienten notwendig. Anamnese, Risikoexposition und Patientencharakteristika müssen berücksichtigt werden. Je nach klinischen Anzeichen, Risiko und Exposition können weitere spezifische Tests erforderlich sein.</i>				
<i>Die Empfehlungen zu Laborkontrollen basieren auf klinischer Erfahrung. Es liegt keine empirische Evidenz vor.</i>				

### 2.1.3. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Für weitere Informationen/ vollständige Darstellung siehe auch Fachinformationen und weitere Quellen. Die Leitliniengruppe beschloss, zu folgenden Aspekten Stellung zu nehmen:

In Placebo-kontrollierten Studien waren Reaktionen an der Injektionsstelle (Erythem, Juckreiz, Schmerz, Schwellung, Blutung) die am häufigsten berichtete UAW, die bei 14 % der mit Adalimumab behandelten Patienten auftraten, verglichen mit 8 % der Patienten, die ein Placebo erhielten. Die Anwendung von Adalimumab kann mit infektiösen Nebenwirkungen verbunden sein. Dabei handelte es sich vor allem um Infektionen der oberen Atemwege, Bronchitis und Harnwegsinfektionen. Zu den beobachteten schwerwiegenderen Infektionen gehören die infektiöse Endokarditis <sup>35</sup>, Lungenentzündung, septische Arthritis, prothetische und postoperative Infektionen, Erysipel, Weichteilinfektionen, Divertikulitis und Pyelonephritis. Über unerwünschte Reaktionen des hämatologischen Systems, einschließlich einer Thrombozytopenie und Leukopenie, wurden nur selten im Zusammenhang mit Adalimumab berichtet. Andere seltene Nebenwirkungen von Adalimumab sind schwere allergische Reaktionen (Hautausschlag, Nesselsucht, Juckreiz, Atembeschwerden, Engegefühl in der Brust sowie Schwellung von Mund, Gesicht, Lippen oder Zunge).

TNF-Antagonisten wurden mit einer Verschlechterung einer multiplen Sklerose und/oder einer neu einsetzenden zentralen Demyelinisierung in Verbindung gebracht (siehe Kapitel 3.8 Neurologische Erkrankungen).

Unter Therapie mit TNF-Antagonisten wurde über eine Verschlechterung einer bereits bestehenden Herzinsuffizienz berichtet. Daher sind diese bei Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III oder IV) kontraindiziert. (siehe Kapitel 3.6 Herzkrankheit/Herzinsuffizienz)

Die Behandlung mit Adalimumab kann zur Bildung von Autoantikörpern und selten auch zur Entwicklung eines Lupus-ähnlichen Syndroms führen.

Die Datenlage zum Auftreten von Malignomen unter einer Therapie mit TNF-alpha-Antagonisten ist weiterhin begrenzt und die Daten spezifisch zu Patienten mit Psoriasis sind unzureichend.

Erhöhte Risiken zeigten sich bisher nur in Hinblick auf das Auftreten von nicht melanozytärem Hautkrebs (siehe Kapitel 3.3 Krebs) Bei dem berücksichtigten systematischen Review hierzu fehlte jedoch eine Bereinigung um hoch relevante Störfaktoren wie z.B. eine vorherige Phototherapie<sup>36</sup>.

### **TNF-alpha-induzierte paradoxe Psoriasis**

TNF-alpha-Antagonisten werden bei entzündlichen Muskel-Skelett-, Haut- und Darmerkrankungen wirksam eingesetzt. Allerdings sind dabei anti-TNF-alpha-induzierte kutane unerwünschte Wirkungen möglich. Zu den paradoxen Reaktionen gehört die Entwicklung einer Psoriasis oder einer Psoriasis pustulosa sowie psoriasiforme Läsionen. Dies stellt ein immunologisches Paradoxon dar, da anti-TNF-alpha-Antikörper zur Behandlung von einer Psoriasis eingesetzt werden. Eine Psoriasis kann in 1,5 - 5 % der Fälle unter der Verwendung von anti-TNF-alpha-Antikörper ausgelöst werden. In 52 % der Fälle gleicht das Erscheinungsbild einer palmoplantaren Pustulose, in 49 % einer Plaque-Typ Psoriasis und in 15 % einem Guttata-Typ.

Diese psoriasiformen Läsionen können durch topische oder andere systemische Antipsoriatika und/oder dem Wechsel zu einem anderen Biologikum, vorzugsweise aus einer anderen Klasse behandelt werden<sup>37-39</sup>.

**Tabelle 16: Auswahl wichtiger unerwünschter Arzneimittelwirkungen<sup>40</sup>**

Sehr häufig	Reaktionen an der Injektionsstelle
Häufig	Infektionen
Gelegentlich	Tuberkulose, Reaktivierung einer latenten Tuberkulose, Herzinsuffizienz
Selten	allergische Reaktionen, Nebenwirkungen des hämatologischen Systems, demyelinisierende Krankheiten
Sehr selten	Autoantikörper, medikamenteninduzierter Lupus, Malignome

### **2.1.4. Besondere Aspekte während der Behandlung**

Für weitere Informationen / vollständige Darstellung siehe auch Fachinformationen und weitere Quellen. Die Leitliniengruppe beschloss, zu folgenden Aspekten Stellung zu nehmen:

#### Chirurgie

Es gibt kaum Daten zur Auswirkung von Adalimumab bei Patienten mit Psoriasis, die sich einer Operation unterzogen haben. Studien bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA), deuten auf einen geringen Anstieg der postoperativen Wundinfektionen bis hin zu einer Verringerung bei fortgesetzter Behandlung<sup>41,42</sup>. Bei elektiven Operationen kann erwogen werden, die Behandlung um drei bis fünf Halbwertszeiten vor dem Eingriff zu unterbrechen, insbesondere bei Patienten mit Diabetes mellitus oder einem anderen Faktor für ein erhöhtes Infektionsrisiko.

## Infektionen

Überwachungsmaßnahmen während der Behandlung sollten berücksichtigen, dass Symptome wie z.B. Fieber während einer Anti-TNF-Therapie unterdrückt werden können.

## Kombination von Anti-TNF-Alpha und MTX

Die Behandlung mit TNF-Alpha-Antagonisten und Methotrexat kann kombiniert werden. Dies kann das Risiko der Bildung von anti-Drug-Antikörpern verringern<sup>43</sup>. Diese Kombination kommt besonders häufig bei Infliximab vor, da dabei das Risiko für die Bildung von Anti-Drug-Antikörpern am höchsten ist. Die Kombination kann zu einem erhöhten Infektionsrisiko führen, vor allem im Vergleich zur MTX-Monotherapie, aber die Datenlage ist immer noch dürftig<sup>44</sup> (siehe Kapitel: "Immunogenität").

## **2.1.5. Wichtige Kontraindikationen**

Für weitere Informationen / vollständige Darstellung siehe auch Fachinformationen und weitere Quellen. Die Leitliniengruppe beschloss, zu folgenden Aspekten Stellung zu nehmen:

### *Absolute Kontraindikationen*

- Aktive Tuberkulose oder andere schwere Infektionen wie Sepsis und/oder opportunistische Infektionen
- Kongestive Herzinsuffizienz (NYHA Klasse III/IV)

### *Relative Kontraindikationen*

- Schwangerschaft/Stillzeit
- Latente Tuberkulose
- Anamnese von wiederkehrenden oder schweren Infektionen, lokalisierte Infektionen.
- Für Infektionen prädisponierende Bedingungen
- Patienten, die in geografischen Gebieten leben, in denen Tuberkulose und Histoplasmose weit verbreitet sind
- Psoriasis-Patienten mit begleitendem systemischem Lupus erythematoses oder multipler Sklerose (MS)
- PUVA > 200 Behandlungen (vor allem, wenn auf die PUVA-Therapie eine CsA-Anwendung anschließend folgte) (siehe Kapitel „Maligne Erkrankungen“)
- Maligne Erkrankungen (siehe Kapitel 3.3. Krebs)

### **2.1.6. Arzneimittelinteraktionen**

Für weitere Informationen / vollständige Darstellung siehe auch Fachinformationen und weitere Quellen. Die Leitliniengruppe beschloss, zu folgenden Aspekten Stellung zu nehmen:

Es sind keine Wechselwirkungen von Adalimumab mit dem Metabolismus anderer Medikamente bekannt. Die Kombination von Adalimumab mit immunsuppressiven Medikamenten kann das Infektionsrisiko erhöhen.

Es liegen keine ausreichenden Informationen über die gleichzeitige Anwendung von Adalimumab mit anderen biologischen Therapeutika vor, die zur Behandlung derselben Erkrankungen wie Adalimumab eingesetzt werden. Die gleichzeitige Anwendung von Adalimumab mit diesen Biologika wird wegen der Möglichkeit eines erhöhten Infektionsrisikos nicht empfohlen.

#### **Maßnahmen im Falle einer Überdosierung**

Eine Dosis-limitierende Toxizität wurde in klinischen Studien nicht untersucht. Die höchste untersuchte Dosis waren mehrfache intravenöse Infusionen mit 10 mg/kg<sup>45</sup>.