

2.4. Certolizumab – pegol

2.4.1. Anwendungshinweise

Tabelle 22: Anwendungshinweise Certolizumab – pegol

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 sollte 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 23**)
 - Ausschluss einer Tuberkulose (siehe Kapitel Tuberkulose)
 - Ausschluss aktiver Infektionen
 - Prüfen des Impfstatus (siehe Kapitel Impfungen)
- Beratung bzgl. Kontrazeption (siehe Kapitel Kinderwunsch/Schwangerschaft)

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 Lymphadenopathie, Malignome (insbesondere Malignome der Haut), prä-maligne Läsionen, 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 23**)
- Beratung bzgl. Kontrazeption (siehe Kapitel Kinderwunsch/Schwangerschaft)

Nach der Behandlung

- Nach Absetzen einer Therapie mit Certolizumab - pegol 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"

2.4.2. Empfehlungen für Laborkontrollen

Tabelle 23: Empfohlene Laborkontrollen Certolizumab – pegol

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			
---	---	--	--	--

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.

** Ein Schwangerschaftstest wird empfohlen, da die Kenntniss bzgl. einer Schwangerschaft zu Beginn einer systemischen Therapie wichtig ist, auch wenn Certolizumab die empfohlene Therapieoption für Frauen mit Schwangerschaftswunsch bzw. für Frauen, die bereits schwanger sind, ist.*

Die Empfehlungen zu Laborkontrollen basieren auf klinischer Erfahrung. Es liegt keine empirische Evidenz vor.

2.4.3. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

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

Die meisten Hinweise auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Certolizumab-Pegol stammen aus Studien zur rheumatoiden Arthritis. Spezifische Psoriasis-Studien^{62,63} zeigen ein mit Etanercept vergleichbares Sicherheitsprofil (12 Wochen) und ein Sicherheitsprofil, das mit der therapeutischen Klasse der TNF α Psoriasis-Inhibitoren bis zu 48 Wochen übereinstimmt. Diese Daten stammen von 234 (CIMPASI-1⁶²), 227 (CIMPASI-2⁶²) und 559 Patienten (CIMPACT⁶³). Bei den häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen handelte es sich um Nasopharyngitiden, Infektionen der oberen Atemwege und Kopfschmerzen. Es wurden keine opportunistischen Infektionen gemeldet. Schwerwiegende Infektionen waren selten.

Im Einklang mit den anderen TNF α -Hemmern und den Fachinformationen (FI) sind die folgenden unerwünschten Ereignisse zu erwarten: Häufig sind virale und bakterielle Infektionen. Seltene Infektionen sind schwere bakterielle Infektionen (Sepsis), Tuberkulose oder Pilzinfektionen.

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

TNF-Antagonisten wurden mit einer Verschlechterung einer bereits bestehenden Herzinsuffizienz in Verbindung gebracht und sind daher bei (NYHA-Klasse III oder IV) kontraindiziert. (siehe Kapitel 3.6 Herzkrankheit/Herzinsuffizienz)

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 diesem SR fehlte jedoch eine Bereinigung um hoch relevante Störfaktoren wie z.B. eine vorherige Phototherapie³⁶.

Weitere seltene unerwünschte Wirkungen von Certolizumab-Pegol sind schwere allergische Reaktionen und ein Lupus-ähnliches Syndrom.

TNF-alpha-Antagonisten induzierte paradoxe Psoriasis

TNF-alpha-Antagonisten werden im Bereich von entzündlichen Muskel-Skelett-, Haut- und Darmerkrankungen wirksam eingesetzt. Allerdings sind dabei anti-TNF-alpha-Antikörpern induzierte kutane Nebenwirkungen möglich. Zu den paradoxen Reaktionen gehört die Entwicklung einer Psoriasis oder einer Psoriasis pustulosa sowie von psoriasiformen Läsionen. Dies spiegelt ein immunologisches Paradoxon wieder, da TNF-alpha-Antagonisten zur Behandlung einer Psoriasis eingesetzt werden. Eine Psoriasis kann in 1,5 - 5 % der Fälle unter der Verwendung von TNF-alpha-Antagonisten ausgelöst werden. In 52 % der Fälle gleicht das Erscheinungsbild einer palmoplantaren Pustulose, in 49 % einem Plaque-Typ 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 werden⁴¹⁻⁴³.

Tabelle 24: Auswahl wichtiger unerwünschter Arzneimittelwirkungen

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

2.4.4. 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 über die Auswirkung von Certolizumab bei Patienten mit einer Psoriasis, die sich einer Operation unterziehen. Für die Gruppe der TNF-alpha-Antagonisten im Allgemeinen deuten Studien an Patienten mit rheumatoider Arthritis auf einen geringen Anstieg der postoperativen Wundinfektionen bis hin zu einer Verringerung bei fortgesetzter Behandlung hin^{41,42}. Bei elektiven Operationen kann erwogen werden, die Behandlung vor dem Eingriff um drei bis fünf Halbwertszeiten zu unterbrechen, insbesondere bei Patienten mit Diabetes mellitus oder einem anderen erhöhten Infektionsrisiko.

Infektionen

Entsprechende Überwachungs-Maßnahmen während der Behandlung sollten berücksichtigen, dass Symptome wie Fieber während einer Therapie mit TNF-alpha-Antagonisten unterdrückt werden können.

Kombination von Anti-TNF und MTX

Eine Behandlung mit TNF-Alpha-Antagonisten und Methotrexat kann kombiniert werden. Dies kann das Risiko der Bildung von Anti-Drug-Antikörpern verringern⁴³. Diese Kombination ist bei Infliximab besonders häufig, da dabei das Risiko für die Bildung von Anti-Drug-Antikörpern am höchsten ist. Die Kombination kann zu einem erhöhten Infektionsrisiko führen, insbesondere im Vergleich zur MTX-Monotherapie, aber die Datenlage ist nach wie vor ungenügend⁴⁴.

2.4.5. 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 opportunistische Infektionen
- Kongestive Herzinsuffizienz (NYHA Klasse III/IV)

Relative Kontraindikationen

- 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 erythematodes oder Multipler Sklerose (MS)
- PUVA > 200 Behandlungen (vor allem, wenn auf PUVA anschließend eine CsA-Anwendung erfolgt) - siehe Kapitel: "Maligne Erkrankungen"

2.4.6. Arzneimittelinteraktionen

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

Die Kombination von Certolizumab-Pegol mit immunsuppressiven Medikamenten kann das Infektionsrisiko erhöhen. Es liegen keine ausreichenden Informationen über die gleichzeitige Anwendung von Certolizumab-Pegol mit anderen biologischen Therapeutika vor, die zur Behandlung derselben Erkrankungen eingesetzt werden. Die gleichzeitige Anwendung von Certolizumab-Pegol mit diesen Biologika wird wegen der Möglichkeit eines erhöhten Infektionsrisikos nicht empfohlen.

Maßnahmen im Falle einer Überdosierung

In klinischen Studien wurde keine Dosis-begrenzte Toxizität beobachtet. In Studien wurden subkutane Injektionen von bis zu 800 mg verabreicht.