

## 2.7. Infliximab

### 2.7.1. Anwendungshinweise

**Tabelle 30: Anwendungshinweise Infliximab**

#### 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 mit Fokus auf bisher bereits erhaltene Therapien. Anamnese und klinische Untersuchung sollten sich auf Malignome, Infektionen, kongestive Herzinsuffizienz und neurologische Symptome konzentrieren.
- Zu den empfohlenen Maßnahmen gehören außerdem:
  - Ausschluss Malignome der Haut
  - Untersuchung auf Lymphadenopathie
  - Laborkontrollen (siehe **Tabelle 31**)
  - 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 31**)
- sichere Kontrazeption

#### Nach der Behandlung

- Nach Absetzen einer Therapie mit Infliximab 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".

## 2.7.2. Empfehlungen für Laborkontrollen

**Tabelle 31: Empfohlene Laborkontrollen Infliximab**

Diagnostik	Zeitpunkt			
	vor der Behandlung	Woche 2	Woche 6	vor jeder weiteren Infusion
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.*

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

### **2.7.3. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen**

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

Zu den wichtigsten Sicherheitsaspekten von Infliximab gehören die häufigeren unerwünschten Arzneimittelwirkungen (hauptsächlich Infektionen und Infusions-Reaktionen) sowie seltene, aber wichtige unerwünschte Arzneimittelwirkungen, wie opportunistische Infektionen, insbesondere Tuberkulose. Der Zusammenhang zwischen Infliximab und einigen anderen bedeutsamen Ereignissen, die während der Behandlung selten beobachtet wurden (einschließlich Fällen von schwerer Lebertoxizität, Lymphomen oder anderen bösartigen Erkrankungen oder kongestiver Herzinsuffizienz) blieb unklar, weshalb besondere Vorsicht geboten ist.

#### Infusionsreaktionen

In klinischen Studien waren Infusions-Reaktionen (definiert als jedes unerwünschte Ereignis, das während oder innerhalb einer Stunde nach Abschluss der Infusion auftrat) der häufigste Grund für den Abbruch der Therapie. Infusions-Reaktionen traten bei etwa 18% der mit Infliximab behandelten Patienten in klinischen Studien der Phase III auf, gegenüber etwa 5% der Patienten, die ein Placebo erhielten. Die meisten Infusions-Reaktionen waren leicht bis mittelschwer und beinhalteten Symptome wie Hitzewallungen, Juckreiz, Fieber oder Schüttelfrost, Kopfschmerzen und Urtikaria.

Schwere Infusions-Reaktionen, wie anaphylaktische Reaktionen, Krämpfe, erythematöse Hautausschläge und Serumkrankheits-ähnliche Überempfindlichkeitsreaktionen vom verzögerten Typ (Myalgie, Arthralgie und/oder Exanthem, die zwischen einem und 14 Tagen nach der Infusion auftraten) traten bei ~1 % der Patienten auf. Ein Prozent der Infusionen waren von kardiopulmonalen Reaktionen begleitet, vor allem von Brustschmerzen, Hypotonie, Bluthochdruck oder Atemnot. Etwa 3 % der Patienten brachen die Infliximab-Therapie aufgrund von Infusions-Reaktionen ab. Alle Patienten erholten sich unter der Behandlung und/oder nach dem Absetzen der Infusion.

Wenn leichte bis mittelschwere Infusions-Reaktionen auftreten, kann die Behandlung in der Regel nach Senkung der Infusionsrate oder vorübergehendem Aussetzen der Infusion

fortgesetzt werden. In diesen Fällen sollte für zukünftige Infusionen eine Vorbehandlung mit oralen Antihistaminika, Paracetamol/Acetaminophen und/oder Glukokortikosteroiden in Betracht gezogen werden.

### Infektionen

Infektionen sind die häufigste schwere unerwünschte Arzneimittelwirkung, die in spontanen Berichten nach der Markteinführung beschrieben wird. Tuberkulose, bakterielle Infektionen (einschließlich Sepsis und Lungenentzündung), invasive Pilz- und Virusinfektionen sowie andere opportunistische Infektionen wurden bei Patienten, die Infliximab erhielten, beobachtet. Einige Infektionen verliefen tödlich; zu den am häufigsten berichteten opportunistischen Infektionen mit einer Mortalitätsrate von > 5% gehören eine Pneumocystis-Infektion, Candidose, Listeriose und Aspergillose. 36,4% aller Patienten in den Placebo-Gruppen (n = 1600; durchschnittliche Nachbeobachtungswochen: 29,0) und 52,0 % der Patienten in den Infliximab-Gruppen (n = 5706; durchschnittliche Nachbeobachtungswochen: 45,5) bekamen mehr als eine Infektion (Centocor, Inc. Data on file, Modul 2.7.4 Zusammenfassung der klinischen Sicherheit) (Psoriasis BLA, 2006; Seiten 207, 209, 219). Schwere Infektionen wurden bei 2 % der mit Placebo behandelten und bei 4 % der mit Infliximab behandelten Patienten beobachtet, wobei der Unterschied hauptsächlich auf eine höhere Rate von Lungenentzündungen und Abszessen bei Patienten, die Infliximab erhielten, zurückzuführen ist.

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 Phototherapie <sup>36</sup>.

### Anti-nukleäre Antikörper und Hautsymptome, die an einen kutanen Lupus erythematodes erinnern

Ungefähr die Hälfte der mit Infliximab behandelten Patienten kann ANA entwickeln, die häufig von vorübergehender Natur sind. Anti-dsDNA-Antikörper wurden bei etwa einem Fünftel der

mit Infliximab behandelten Patienten neu entdeckt, verglichen mit 0 % der mit Placebo behandelten Patienten. Diese Autoantikörper sind gewöhnlich von niedrigem Titer und meist nicht mit klinischen Symptomen assoziiert. Die Behandlung kann bei Patienten mit neu entwickelter ANA ohne assoziierte Symptome fortgesetzt werden. Die Bildung von Autoantikörpern ist in weniger als 1 % der Fälle mit an Lupus erythematodes erinnernden Symptomen assoziiert, die fast immer auf die Haut beschränkt sind. Bei solchen Patienten wird empfohlen, die Infliximab-Behandlung abzusetzen.

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

TNF-alpha-Antagonisten werden im Bereich von entzündlichen Muskel-Skelett-, Haut- und Darmerkrankungen wirksam eingesetzt. Allerdings sind dabei TNF-alpha-Antagonisten induzierte unerwünschte kutane Arzneimittelwirkungen möglich. Zu den paradoxen Reaktionen gehört die Entwicklung einer Psoriasis oder einer Psoriasis pustulosa sowie von psoriasiformen Läsionen. Dies spiegelt ein immunologisches Paradoxon wider, da TNF-alpha-Antagonisten zur Behandlung von 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 einer anderen Biologikum vorzugsweise aus einer anderen Klasse behandelt werden.<sup>37-39</sup>

**Tabelle 32: Auswahl wichtiger unerwünschter Arzneimittelwirkungen**

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

### **2.7.4. 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

In Ermangelung kontrollierter Studien wird die Entscheidung, wie die Anti-TNF-Therapie während der Operation gehandhabt werden soll, in erster Linie auf individuellen Faktoren wie

der Aktivität der Grunderkrankung, des individuellen Infektionsrisikos, Grund, Art und Risiko des chirurgischen Eingriffs usw. beruhen. Während bei vielen Patienten kleinere chirurgische Eingriffe ohne Unterbrechung der Anti-TNF-Therapie, aber mit verstärkter Prophylaxe und Überwachung von prä- und perioperativen Infektionen durchgeführt werden können, kann die Behandlung bei anderen Patienten für einige Wochen unterbrochen werden. Eine elektive Operation kann am besten zwischen zwei Infliximab-Infusionen im Abstand von acht Wochen durchgeführt werden. Darüber hinaus muss möglicherweise ein erhöhtes Risiko für Infusionsreaktionen in Betracht gezogen werden, wenn Infusionen unterbrochen und anschließend wieder aufgenommen werden.

### Infektionen

Überwachungsmaßnahmen während der Behandlung sollten berücksichtigen, dass Symptome wie Fieber während einer Anti-TNF-Therapie 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 verringern<sup>43</sup>. 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 immer noch dürftig<sup>44</sup>, siehe Kapitel: "Immunogenität".

## **2.7.5. 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
- Aktive chronische Hepatitis B oder C
- Kongestive Herzinsuffizienz (NYHA Klasse III/IV)
- Überempfindlichkeit gegen Infliximab, murine Proteine oder irgendeinen weiteren Bestandteil der Formulierung

### *Relative Kontraindikationen*

- Schwangerschaft oder Stillzeit

- Demyelinisierende Krankheiten
- 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 (insbesondere, wenn auf die PUVA anschließend eine CsA-Anwendung erfolgt) - siehe Kapitel: "Krebs" - siehe Kapitel: "Maligne Erkrankungen"
- Maligne Erkrankungen (siehe Kapitel 3.3. Krebs)
- Hepatobiliäre Störungen

### **2.7.6. 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 Infliximab mit dem Metabolismus anderer Medikamente bekannt. Die Kombination von Infliximab mit immunsuppressiven Medikamenten kann das Infektionsrisiko erhöhen<sup>44</sup>. Die Kombination mit einer PUVA-Therapie könnte das Risiko für die Entwicklung von Hautkrebs erhöhen.

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