
Infliximab: REMICADE® INFLECTRA® REMSIMA®

Deze fiche werd in 2016 opgesteld door de gastro-enterologen van de GETAID (Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires Digestives). Ze is bestemd voor patiënten met chronische inflammatoire darmzieken (ziekte van Crohn en colitis ulcerosa) en wil hen informeren over de behandeling die hun wordt voorgesteld.

De fiche vormt een aanvulling op de bijsluiter die in elke geneesmiddelenverpakking zit.

Indicaties en werkzaamheid

Infliximab (Remicade®, Inflectra®, Remsima®) remt een eiwit (TNF α) dat in overdreven mate wordt geproduceerd bij inflammatoire darmziekten. TNF α wordt aangemaakt door lichaamscellen en bevordert de ontsteking, maar helpt ook in de strijd tegen bepaalde infecties. Infliximab is een **chimeer monoklonaal antilichaam**: de synthese vertrekt uit geïsoleerde cellen van humane oorsprong (75%) en van muizen (25%). Infliximab behoort tot de klasse van anti-TNF behandelingen zoals Adalimumab (Humira®), Certolizumab Pegol (Cimzia®) en Golimumab (Simponi®).

Infliximab verkreeg de vergunning voor de behandeling van de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa bij volwassenen en kinderen.

De werkzaamheid van het product werd aangetoond in placebogecontroleerde studies (inert medicijn).

Therapeutische indicaties bij volwassenen

- Behandeling van **matige tot ernstige vorm van colitis ulcerosa** bij geen of onvoldoende respons op conventionele therapie (corticoïden en immunosuppressiva) of bij intolerantie voor deze therapie.
- Behandeling van **matige tot ernstige opstoten van de ziekte van Crohn**, bij geen of onvoldoende respons op conventionele therapie (corticoïden en immunosuppressiva) of bij intolerantie voor deze therapie.
- Behandeling van **fistuliserende vorm van ziekte van Crohn**, bij geen of onvoldoende respons op conventionele therapie (antibiotica, drainage, immunosuppressiva) of bij intolerantie voor deze therapie.

Therapeutische indicaties bij kinderen (6-17 jaar)

- Behandeling van **ernstige vorm van colitis ulcerosa** bij geen of onvoldoende respons op conventionele therapie (corticoïden en immunosuppressiva) of bij intolerantie voor deze therapie.
- Behandeling van **ernstige opstoten van de ziekte van Crohn**, bij geen of onvoldoende respons op conventionele therapie (corticoïden en immunosuppressiva en een voedingstherapie) of bij intolerantie voor deze therapie.

Gebruiksaanwijzingen

De behandeling is identiek voor colitis ulcerosa en voor de ziekte van Crohn.

Infliximab wordt toegediend volgens een initieel behandelingsschema, de **inductietherapie**. **Die bestaat uit 3 infusies in weken 0, 2 en 6.** In geval van respons op de inductietherapie wordt een **onderhoudstherapie** met regelmatige infusies van infliximab **om de 8 weken** voorgesteld. De dosering wordt aangepast aan het lichaamsgewicht (5mg/kg).

Als de werkzaamheid afneemt, kan uw arts de dosis verhogen of het interval tussen de infusies verkorten.

De infusies worden uitgevoerd tijdens een dagopname. Infliximab wordt toegediend **via intraveneuze infusie**. Tijdens de eerste 3 infusies bedraagt de infusieduur 2 uur. Als de tolerantie goed is, wordt de infusietijd daarna beperkt tot 1 uur. Bij intolerantie kan de infusieduur worden verlengd. Om de tolerantie te verbeteren, worden voor de infusie soms geneesmiddelen geïnjecteerd om het risico op allergie te vermijden (corticoïden en/of antihistaminica). Na elke infusie moet de patiënt 1 tot 2 uur lang onder toezicht blijven in de dagkliniek.

Infliximab kan op zichzelf worden toegediend of in combinatie met een immunosuppressieve behandeling zoals azathioprine (Imuran®), 6-mercaptopurine (Puri-Nethol®) of methotrexaat (Methotrexate®). De duur van deze combinatietherapie bedraagt minstens 6 maanden.

Na een perfusie met infliximab blijft de medicatie 2 tot 3 maanden in het lichaam voordat het helemaal is verwijderd.

Gebruiksvoorzorgen

Voordat bij u een behandeling met infliximab wordt gestart, zal uw arts nagaan of u zich niet in een situatie bevindt waarin de behandeling, op zijn minst tijdelijk, wordt afgeraden of waarin bijzondere voorzorgen nodig zijn.

Uw arts zal dus controleren

- of u geen **actieve infectie hebt**. TNF α helpt in de strijd tegen infecties. De toediening van een anti-TNF α -middel zou de evolutie van een infectie kunnen verergeren of de genezing ervan kunnen bemoeilijken
- of u – in geval van de ziekte van Crohn – geen abcessen hebt, zeker bij fistuliserende ziekte, aangezien de medicatie de verdere ontwikkeling van het **abces kan** bevorderen
- of u geen **chronische latente infecties** hebt. Een bilan (ondervraging, bloedtests) is onontbeerlijk om latente infecties met hepatitis B en hiv-virus uit te sluiten. Ook wordt frequent getest op infecties met hepatitis C, EBV en CMV
- of u geen onopgemerkte **tuberculose hebt**, omdat gevallen werden waargenomen waarin anti-TNF-middelen latente (slapende) tuberculose reactiveerden.
Daarom
 - zal men u vragen of er gevallen van tuberculose bekend zijn in uw omgeving (familie, werk) en of er sprake is van risicofactoren (zoals reizen naar of verblijven in risicogebieden)
 - zal men controleren of de BCG-vaccinatie werd uitgevoerd (als dit niet het geval is, mag dat zeker nu niet gebeuren omdat de behandeling met infliximab anders 3 weken lang moet worden onderbroken)
 - zal men een huidtest (intradermale tuberculinetest) of bloedonderzoek (Quantiferon® en verwante testen) en een longfoto uitvoeren; andere onderzoeken zijn soms noodzakelijk in geval van afwijkingen of twijfel.
- of u geen ernstige hartziekte hebt (omdat gevallen werden gemeld waarin de hartziekte verergerde)
- of u de voorbije 5 jaar geen kanker hebt gehad (uit voorzorg, omdat men vreest dat een verzwakte afweer als gevolg van de behandeling recidieven zal bevorderen)
- of u geen neurologische ziekten zoals optische neuritis of multiple sclerose hebt, omdat zeldzame gevallen zijn gemeld tijdens behandelingen met anti-TNF-middelen.

Het instellen van een behandeling met infliximab is vaak de gelegenheid om te controleren of de vaccins up-to-date zijn en om de nuttige herhalingsvaccins uit te voeren. Zoals met alle geneesmiddelen die een immunosuppressief effect hebben, vormen **verzwakte levende vaccins een contra-indicatie**: gele koorts, mazelen, bof, rode hond (rubella), tuberculose (BCG), waterpokken (varicella). Als deze vaccins nodig zijn, moeten ze minstens 3 weken voor het begin van de behandeling worden toegediend.

Geïnactiveerde vaccins, zoals het griep- en pneumokokkenvaccin, mogen wel worden toegediend. Voor elke vaccinatie raadpleegt u uw arts voor advies.

Medische opvolging en risico op bijwerkingen

Tijdens de behandeling wordt u opgevolgd door uw arts die zo nodig zal beslissen om controle-onderzoeken uit te voeren.

1. Immunisatie tegen infliximab

Infliximab is een lichaamsvreemd eiwit. Het is dus mogelijk dat u in de loop van de behandeling **antilichamen** ontwikkelt **die gericht zijn tegen dit geneesmiddel**. Dit noemen we immunisatie. Dat kan zonder gevolgen blijven, maar kan er ook toe leiden dat het middel minder werkzaam wordt. Als u infliximab combineert met immunosuppressiva (azathioprine, 6-mercaptopurine of methotrexaat®) verkleint u het risico op immunisatie.

De immunisatie wordt in de hand gewerkt wanneer u de behandeling onderbreekt of de infusies spreidt. U moet zich dus absoluut houden aan de instructies van uw arts.

Allergische reacties (minder dan 5 procent van de gevallen) doen zich meestal voor **tijdens de infusie van het product**. Daarom gebeurt die in het ziekenhuis, en blijft u na de infusie onder toezicht. Bij de allergische reacties kan het gaan om ademhalingsproblemen, een gevoel van malaise, koorts, huiduitslag, zwelling van het gezicht of daling van de bloeddruk. Als die reactie niet te hevig is, kunt u de infusie verdragen. Anders moet de behandeling worden opgezet en moet u een antiallergische behandeling krijgen. In sommige gevallen kan worden geprobeerd om de voorzorgsmaatregelen te verstrengen en de behandeling te hervatten.

Eerder zeldzaam zijn **vertraagde overgevoeligheidsreacties** enkele dagen na de infusie: koorts, gewrichtspijnen of spierpijn.

2. Infecties

Infliximab remt het eiwit TNF- α , dat de ontsteking bevordert maar ook helpt om bepaald infecties te bestrijden. De werking van het geneesmiddel is zeer selectief: de andere verdedigingsmechanismen die het organisme blijven beschermen tegen microben worden nauwelijks verstoord.

Toch werd een verhoogd risico op bepaalde infecties waargenomen.

Dit is vooral het geval voor **tuberculose**, die kan reactiveren bij patiënten die een latente, niet behandelde infectie hebben. Toen dit risico nog niet werd geïdentificeerd, werden gevallen van ernstige, soms dodelijke tuberculose gemeld bij gebruik van anti-TNF. Sinds de invoering van systematische screeningmaatregelen (zie gebruiksvoorzorgen) is dit risico verminderd, al is het niet volledig verdwenen. Patiënten die worden bedreigd door deze aandoening worden nu beter geïdentificeerd en worden vooraf behandeld.

Ook andere infecties werden waargenomen tijdens een behandeling met infliximab, hoewel niet altijd vaststond dat ze direct verband hielden met deze behandeling. Infecties kunnen worden bevorderd door andere factoren: het kan gaan om de ziekte zelf of om gelijktijdig toegediende geneesmiddelen zoals corticoïden en immunosuppressiva (azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexaat). Meestal gaat het om **banale infecties**, zoals urineweginfecties of infecties in het neus-, keel- en oorgebied. In zeldzame gevallen gaat het om infecties die optreden als gevolg van de verminderde afweer. Men spreekt dan van '**opportunistische infecties**'. Als u **koorts** hebt, is het absoluut noodzakelijk dat u medisch advies vraagt bij uw huisarts of uw gastro-enteroloog.

Er werden ook gevallen gemeld waarin niet-behandelde hepatitis B verergerde tijdens een behandeling met infliximab. Daarom is het verantwoord om door middel van een bloedonderzoek eventuele sporen van deze infectie te detecteren voordat u de behandeling start.

3. Andere bijwerkingen

In de loop van de behandeling wordt soms **huiduitslag** waargenomen. Deze huiduitslag lijkt op eczeem of psoriasis en stemt overeen met een 'paradoxale' ontsteking van de huid. Voordat u voor deze huidletsels behandeld wordt, moet vaststaan dat het niet om een huidinfectie gaat. In geval van psoriasis of eczeem volstaat een behandeling met zalven op basis van cortisone om de letsels te genezen. In meer ernstige gevallen is het nodig om de behandeling te stoppen, zodat de letsels verdwijnen.

Hoofdpijn kan optreden na de injecties. Ze is van voorbijgaande aard. Eventueel moet u tijdelijk pijnstillers nemen.

Nog andere bijwerkingen zijn gemeld, maar ze zijn **veel zeldzamer** en het is nog onduidelijk of ze wel te wijten zijn aan het geneesmiddel. Behandelingen met anti-TNF-middelen worden zeer strikt opgevolgd: alle waargenomen voorvallen moeten worden gemeld, ook als er geen formeel bewijs is dat ze werden veroorzaakt door het geneesmiddel:

- gevallen van hartfalen bij patiënten met een ernstige hartziekte, naast gevallen van hepatitis, daling van de bloedcellen, demyeliniserende neurologische ziekten of lupus (zonder aantasting van belangrijke organen).
- gevallen van kanker bij patiënten die behandeld werden met infliximab. Met uitzondering van melanoom waarvan het risico licht verhoogd zou kunnen zijn, lijkt het aantal kankergevallen niet hoger te liggen dan bij patiënten met IBD die de behandeling niet hebben gekregen. Men kan niet uitsluiten dat zich lymfomen voordoen: tumorale woekeringen in bepaalde cellen van het lymfweefsel in de lymfeklieren, het beenmerg en bepaalde organen.

4. Voorzorgen voor zwangerschap

Theoretisch gezien moet infliximab uit voorzorg worden vermeden in de tweede helft van de zwangerschap. Uit alle verzamelde gegevens blijkt dat er – voor de moeder noch voor de pasgeborene – geen bijzondere risico's bestaan voor het goede verloop van de zwangerschap. Als dat noodzakelijk is om de ziekte onder controle te krijgen, mag infliximab daarom gedurende de hele zwangerschap worden gebruikt.

Als de behandeling wordt toegediend tijdens het derde zwangerschapstrimester, passeert ze de placentabarrière. Na de geboorte kan infliximab dan worden opgespoord in het bloed van de pasgeborene, tot de leeftijd van 6 maanden. Bij deze kinderen kan immunosuppressie optreden. Ze kunnen een verhoogd risico hebben op infecties en de normale vaccinaties kunnen hen minder goed beschermen. Die vaccinaties moeten wel worden toegediend. Evenwel moet de toediening van levende vaccins (mazelen-bof-rubella, varicella, tuberculose (BCG), rotavirus) worden uitgesteld tot de leeftijd van 1 jaar. De pediater en de behandelende arts moeten dus weten dat de moeder infliximab heeft gebruikt.

5. Biosimilars

In 2015 verviel het patent van infliximab (Remicade®). Als gevolg daarvan werden twee biosimilars van deze moleculen ontwikkeld: Inflectra® en Remisma®. Een biosimilar is een kopie van een al eerder goedgekeurd biologisch referentiegeneesmiddel, dat niet noodzakelijk helemaal identiek hoeft te zijn met het referentieproduct, maar dat wel dezelfde activiteit vertoont.

Voor aanvullende informatie kunt u altijd terecht bij de arts die u behandelt.

Roken verergert de ziekte van Crohn. Daarom moet u alles doen om te stoppen met roken. Uw behandeling is maar doeltreffend als u ze regelmatig en nauwgezet gebruikt. Als u daar problemen mee hebt, bespreekt u dat met uw arts.