



AWMF-Register Nr.	013/001	Klasse:	S3
--------------------------	----------------	----------------	-----------

S3 - Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris

Update 2017

Alexander Nast¹, Lasse Amelunxen², Matthias Augustin³, Wolf-Henning Boehncke⁴, Corinna Dressler¹, Matthew Gaskins¹, Peter Härle⁵, Bernd Hoffstadt⁶, Joachim Klaus⁷, Joachim Koza⁷, Ulrich Mrowietz⁸, Hans-Michael Ockenfels⁹, Sandra Philipp¹⁰, Kristian Reich¹¹, Thomas Rosenbach¹², Berthold Rzany¹³, Martin Schlaeger¹⁴, Gerhard Schmid-Ott¹⁵, Michael Sebastian¹⁶, Ralph von Kiedrowski¹⁷, Tobias Weberschock¹⁸

¹ Division of Evidence-Based Medicine (dEBM), Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin

² Fachklinik Bad Bentheim

³ Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei Pflegeberufen

⁴ Service de Dermatologie et Vénérologie, Hôpitaux Universitaires de Genève

⁵ Katholisches Klinikum Mainz, Zentrum für Rheumatologische Akutdiagnostik, Klinik für Rheumatologie, Klinische Immunologie und Physikalische Therapie

⁶ Selbsthilfegemeinschaft Haut e.V.

⁷ Deutscher Psoriasis Bund e.V.

⁸ Psoriasis-Zentrum, Klinik für Dermatologie, Venerologie, Allergologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

⁹ Haut- u. Allergieklinik, Klinikum Hanau

¹⁰ Psoriasisstudienzentrum, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin

¹¹ Dermatologikum Hamburg

¹² Niedergelassener Dermatologe, Osnabrück

¹³ Privatpraxis Rzany & Hund, Berlin

¹⁴ Niedergelassener Dermatologe, Oldenburg

¹⁵ Berolina Klinik, Löhne

¹⁶ Niedergelassener Dermatologe, Mahlow

¹⁷ Niedergelassener Dermatologe, Selters

¹⁸ Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt/Main und Arbeitsgruppe EbM Frankfurt, Institut für Allgemeinmedizin, Goethe-Universität Frankfurt, Frankfurt/Main

Inhaltsverzeichnis

1	Einführung.....	6
1.1	Bedarfsanalyse/Probleme in der Versorgung der Patienten.....	6
1.2	Ziele der Leitlinie	7
1.3	Indikatoren zur Versorgungsqualität.....	8
1.4	Hinweise zur Anwendung der Leitlinie.....	8
1.5	Methodik.....	9
2	Einleitung.....	11
2.1	Definition des Schweregrades der Psoriasis vulgaris.....	11
2.2	Lebensqualität.....	11
2.3	Therapieziele.....	12
2.4	Therapiekosten und Nutzen-Risiko-Betrachtung.....	14
3	Basistherapie.....	18
4	Therapieoptionen und Therapiebewertung.....	19
4.1	Therapieoptionen	19
4.2	Tabellarische Bewertung.....	20
4.3	Systemische Therapien.....	22
4.3.1	Acitretin.....	22
4.3.2	Adalimumab.....	29
4.3.3	Apremilast.....	34
4.3.4	Ciclosporin	39
4.3.5	Etanercept	52
4.3.6	Fumarsäureester	58
4.3.7	Infliximab.....	63
4.3.8	Methotrexat.....	69
4.3.9	Secukinumab	76
4.3.10	Ustekinumab.....	80
4.3.11	Biosimilars	86
4.4	Sonstige Therapien	88
4.4.1	Klimatherapie.....	88
4.4.2	Psychosoziale Therapie.....	88
4.4.3	Topische Therapie, Phototherapie, Schnittstellendefinition	89
5	Besondere Patientengruppen und spezielle Behandlungssituationen.....	90

5.1	Tuberkulose Screening vor und unter Therapie	90
5.2	Hepatitis und Leberfunktionseinschränkungen.....	96
5.3	HIV	101
5.4	Tumorerkrankungen einschließlich Lymphome und Hautkrebs.....	103
5.5	Erkrankungen aus dem neurologischen und psychiatrischen Formenkreis....	106
5.6	Koronare Herzkrankheit und Herzinsuffizienz	108
5.7	Diabetes mellitus	110
5.8	Niereninsuffizienz	113
5.9	Kinderwunsch / Schwangerschaft / Stillzeit	117
5.10	Psoriasis-Arthritis	125
5.11	Impfung	130
5.12	Systemische Therapie der Psoriasis bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen.....	132
6	Literatur	135

Abkürzungen

ADP	Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Prävention
ALAT	Alanin-Aminotransferase
AP	alkalische Phosphatase
AVP	Apothekenverkaufspreis
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BID	Zweimal pro Tag
BIW	Zweimal pro Woche
BMI	Body Mass Index
BSA	Body Surface Area (Körperoberfläche)
BVDD	Berufsverband Deutscher Dermatologen
CI	Confidence Interval (Konfidenzintervall)
d	day (Tag)
DAB 9	Deutsches Arzneibuch, 9. Ausgabe
DAC	Deutscher Arzneimittel Codex
DDG	Deutsche Dermatologische Gesellschaft
dEBM	Division of Evidence-Based Medicine
DMARD	Disease-modifying antirheumatic drug
EG	Evidenzgrad
EN	Evidenzniveau
FDA	U.S. Food and Drug Administration
γGT	Gamma-Glutamyltransferase
h	hour (Stunde)
Hb	Hämoglobin
Hkt	Hämatokrit
IGRA	„Interferon-Gamma Release Assay“
i.m.	intramuskulär
i.R.	im Rahmen
i.v.	intravenös
IFN	Interferon
IL	Interleukin
ITT-Analyse	Intention-to-treat-Analyse
kDa	Kilodalton
KG	Körpergewicht
LBF	Literaturbeurteilungsformular
LDH	Laktat-Dehydrogenase
LTBI	Latente tuberkulöse Infektion
MED	Minimale Erythem-Dosis
MOP	Methoxypsoralen
MPD	Minimale phototoxische Dosis
MTB	Mycobacterium tuberculosis
MTX	Methotrexat
NFAT	Nuclear Factors of Activated T-Cells
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PGA	Physician Global Assessment
pR	partielle Remission
PUVA	Psoralen + UVA
QW	Einmal pro Woche
RR	relatives Risiko

s.c.	subcutan (subkutan)
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SUP	Selektive UV-Phototherapie
SWMD	Standard Weighted Mean Difference
TB	Tuberkulose
THT	Tuberkulin-Hauttest
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
tR	totale Remission
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
UV-A	Ultraviolett-Strahlung der Wellenlänge 315 - 400 nm
UV-B	Ultraviolett-Strahlung der Wellenlänge 280 - 315 nm
W	Woche

1 Einführung

Alexander Nast, Berthold Rzany

1.1 Bedarfsanalyse/Probleme in der Versorgung der Patienten

Die Psoriasis vulgaris stellt eine häufige und fast immer chronisch verlaufende dermatologische Erkrankung dar.

Die Prävalenz der Psoriasis beträgt in den westlichen Industrienationen 1,5 - 2 % [1]. Ungefähr 80 % davon sind an einer Psoriasis vulgaris erkrankt. Die Punktprävalenz in Deutschland beträgt etwa 2,1 % [2], die Einjahresprävalenz 2,5 % [3]. In Deutschland sind somit etwa jährlich 2,0 Millionen Menschen von der Erkrankung betroffen.

Die erkrankten Patienten leiden an einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität durch ihre Erkrankung an der Psoriasis vulgaris.

Untersuchungen zur Einschränkung der Lebensqualität bei den Patienten haben ergeben, dass durch die Erkrankung in Abhängigkeit vom Schweregrad eine erhebliche Belastung in Form einer Behinderung bzw. psychosozialen Stigmatisierung bestehen kann [4]. Zwischen klinischem Schweregrad, der Einbuße an Lebensqualität und Komorbidität wie Arthritis besteht eine positive Assoziation [5]. Siehe auch Abschnitt 2.2 Lebensqualität. Die aktuelle Versorgung der Patienten führt zu einer geringen Zufriedenheit der Patienten mit ihren Therapien, zudem besteht eine schlechte Adhärenz.

Aus Patientenbefragungen ist bekannt, dass nur ca. ein Viertel der Patienten eine hohe Zufriedenheit mit ihrem Therapieerfolg angeben, wohingegen gut 50 % eine mittlere und ca. ein Fünftel eine geringe Zufriedenheit angeben [6]. Zudem besteht eine hohe Rate an Adhärenzproblemen bezüglich der Einnahme von Medikamenten von bis zu 40 % [7]. Gründe dafür sind u. a. schlechte Verträglichkeit, Angst sowie mangelnde Information des Patienten bezüglich möglicherweise auftretender unerwünschter Arzneimittelwirkungen, schlechte Wirksamkeit und hoher Aufwand [8, 9].

Es bestehen Unsicherheiten bei der Anwendung systemischer Therapien.

Nast et al. zeigten in einer kleinen Befragung von 39 niedergelassenen Dermatologen, dass in der Selbsteinschätzung bei 76 % der Befragten Unsicherheiten bei der Verordnung systemischer Medikamente bestehen. 79 % der Befragten gingen zudem davon aus, dass durch diese Unsicherheiten eine Unterversorgung der Patienten mit systemischen Therapien erfolgt [10].

Es besteht eine Unterversorgung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis mit systemischen Therapien.

Nast et al. zeigten in einer Studie im Jahre 2006 bei 54 niedergelassenen Dermatologen, dass bei 2294 Patientenbesuchen von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis bei ca. 50 % der Patienten ausschließlich eine topische Therapie verordnet wurde. 17 % erhielten zusätzlich eine UV-Therapie und nur ca. 30 % erhielten eine systemische Therapie [11]. Die Versorgungsqualität der Psoriasis durch Dermatologen, die etwa 60 % der Erstbehandlungen erbringen [12], hat sich zwischen 2005 und 2015 erheblich verbessert [13, 14].

Psoriasis stellt eine hohe ökonomische Belastung durch direkte und volkswirtschaftliche Kosten dar.

Die mittleren Behandlungskosten in dermatologischer Versorgung lagen 2015 jährlich bei etwa 5.000 €, darunter ca. 2.000 € bei leichten und über 8.000 € bei schweren Formen (Jungen 2017). Im Vergleich zu 2005 sind die Jahreskosten 2015 bei verschreibungspflichtigen Arzneimitteln deutlich gestiegen, die indirekten und patientenseitigen Kosten jedoch rückläufig gewesen. Das Aufkommen stationärer Behandlungsfälle mit der Hauptdiagnose Psoriasis stieg zwischen 2000 und 2014 um 160 % von jährlich 12.214 auf 19.245 Fälle [15]. Bei der AOK West ergaben sich aufgrund der Psoriasis vulgaris bei männlichen Versicherten 7,35 und bei weiblichen Versicherten 4,94 Arbeitsunfähigkeitsfälle / 10.000 Versicherte (28 bzw. 27 Tage) pro Jahr [16].

1.2 Ziele der Leitlinie

Allgemeines Ziel der Leitlinie ist es, Ärzten in der Praxis und Klinik eine akzeptierte, evidenzbasierte Entscheidungshilfe für die Auswahl sowie Durchführung einer geeigneten und suffizienten Therapie für Patientinnen und Patienten mit Psoriasis vulgaris zur Verfügung zu stellen. Dabei bezieht sich die Leitlinie auf die Induktionstherapie der leichten bis schweren Psoriasis vulgaris der männlichen und weiblichen Erwachsenen.

Verbesserung der Versorgung der Patienten durch Umsetzung der Empfehlungen der Leitlinie und Optimierung der Kenntnisse der Ärzte bezüglich der in den Studien nachgewiesenen Wirksamkeit

Die persönlichen Erfahrungen und tradierten Therapiekonzepte der Ärzte bezüglich der Wirksamkeit der einzelnen Therapien der Psoriasis vulgaris sollen ergänzt und gegebenenfalls ersetzt werden durch eine evidenzbasierte Beurteilung der zu erwartenden Ergebnisse der jeweiligen Therapieoptionen aus Sicht der medizinischen Wissenschaftler.

Hilfe zur optimalen Durchführung der Therapien

Insbesondere durch die ausführliche Darstellung der systemischen sowie der Photo-, und Photochemo-Therapien mit einer genauen Beschreibung der Anwendung und mit Hinweisen zu Sicherheitsaspekten sollen Vorbehalte gegenüber Therapieverfahren auf Seiten der Ärzte und der Patienten abgebaut werden und eine rechtzeitige, suffiziente und optimale Therapie sichergestellt werden. Durch eine rechtzeitige Information und Einleitung von suffizienten Therapien sollen schwere Verläufe, die oftmals zu stationärer Aufnahme und Arbeitsunfähigkeit führen, reduziert werden.

Verbesserung des Kenntnisstandes der Patienten zu den bestehenden Therapieoptionen

Eine zusätzliche für Patienten bearbeitete Version der Leitlinie ist in Vorbereitung. Diese soll den Patienten einen Überblick über die möglichen Therapien bieten und den Kenntnisstand bezüglich möglicher Komplikationen sowie der optimalen Durchführung der Therapien erhöhen.

Förderung der Compliance / Adhärenz

Eine gute Compliance / Adhärenz ist oftmals verbunden mit einem für den Patienten gut vertretbaren Verhältnis von Nutzen zu Aufwand, Kosten und zu unerwünschten Wirkungen. Durch eine gemeinsame individuelle Auswahl besonders effektiver Therapien durch Arzt und Patient, auch unter Berücksichtigung der in neuen Studien erfassten Quality-of-Life-Parameter, soll für den Patienten ein besonders hoher Nutzen der Therapie sichergestellt werden. Durch die Hinweise zur Behandlung und Vermeidung von unerwünschten Wirkungen sollen diese vermieden bzw. reduziert und hierdurch die Compliance / Adhärenz zusätzlich gefördert werden.

1.3 Indikatoren zur Versorgungsqualität

Radtke et al. haben in einem Delphi Verfahren acht Qualitätsindikatoren zur Messung der Versorgungsqualität von Patienten mit Psoriasis ermittelt [17]. Diese Qualitätsindikatoren können bezogen auf die Gesamtpopulation der Psoriasispatienten auch als Messgrößen zum Monitoring der Veränderungen der Versorgungsqualität durch die Leitlinien verwendet werden: 1) Durchschnittlicher PASI der Gesamtpopulation 2) Durchschnittlicher DLQI der Gesamtpopulation 3) Anteil der Patienten mit schwerer Psoriasis vulgaris bezogen auf PASI (>20) an der Gesamtpopulation 4) Anteil der Patienten mit schwerer Psoriasis bezogen auf DLQI (>10) an der Gesamtpopulation 5) Anteil der Patienten die schon einmal eine systemische Therapie erhalten haben 6) Anteil der Patienten mit schwerer Psoriasis (PASI >20), die vormals/ aktuell eine systemische Therapie erhalten 7) Anteil der Patienten, die wegen Ihrer Psoriasis innerhalb der letzten fünf Jahre stationär behandelt werden mussten bezogen auf die Gesamtpopulation 8) durchschnittliche Anzahl an Tagen mit Arbeitsunfähigkeit wegen Psoriasis bezogen auf die Gesamtpopulation.

1.4 Hinweise zur Anwendung der Leitlinie

Die aktuelle Fassung hat eine Gültigkeit bis zum 31 Dezember 2020.

Mit den in dieser Arbeit verwandten Personen- und Berufsbezeichnungen sind, auch wenn sie nur in einer Form auftreten, gleichwertig beide Geschlechter gemeint. Diese Leitlinie richtet sich an Dermatologen in Klinik und Praxis und andere medizinische Fachrichtungen, die an der Behandlung der Psoriasis vulgaris beteiligt sind. Des Weiteren soll die Leitlinie Kostenträgern und politischen Entscheidungsträgern zur Orientierung dienen.

Bei der Darstellung der Therapien wurde eine bewusste Beschränkung auf die aus der Sicht der Experten der Leitliniengruppe besonders relevanten Aspekte vorgenommen. Aspekte, die nicht speziell für eine bestimmte Intervention von Bedeutung sind, sondern der allgemeinen ärztlichen Sorgfaltspflicht entsprechen, wie das Prüfen von Unverträglichkeiten und Allergien gegenüber bestimmten Arzneimitteln, der Ausschluss von Gegenanzeigen u. a., wurden nicht einzeln aufgeführt, sondern als Teil der ärztlichen Sorgfaltspflicht vorausgesetzt.

Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Angaben sowie unter Berücksichtigung der Produktinformationen der Hersteller zu überprüfen, ob die gegebene Empfehlung für Dosierungen oder Angabe von Gegenanzeigen, Arzneimittelinteraktion u. a. in der Leitlinie vollständig und aktuell sind.

Autoren und Verlag bitten jeden Benutzer um das Mitteilen eventuell auffällender Ungenauigkeiten.

Wie jede Wissenschaft ist auch die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Die Erkenntnisse über die vorhandenen Therapien sowie neue Therapieoptionen nehmen beständig zu. Bei der Erstellung der Leitlinie wurde größte Sorgfalt darauf verwandt, dass die Angaben dem aktuellen Wissensstand bei Fertigstellung der Leitlinie entsprechen. Der Benutzer wird dazu aufgefordert, sich über neue Erkenntnisse nach Publikation der Leitlinie ständig selbst zu informieren.

1.5 Methodik

Kapitelanordnung

Die einzelnen Unterkapitel sind alphabetisch angeordnet und stellen keine Wertung in Bezug auf Wirksamkeit und Anwendungsempfehlungen dar. Für topische Therapie, Phototherapie sowie Schnittstellendefinition siehe Appendix.

Therapieempfehlung

Ein klares Stufenverfahren der Therapieoptionen oder ein strikter klinischer Algorithmus können für die Behandlung der Psoriasis vulgaris derzeit nicht erstellt werden. Die Kriterien zur Auswahl der Therapie sind vielschichtig. Ein individuelles Abwägen und Gewichten einzelner für die Therapieauswahl relevanter Aspekte muss immer vorgenommen werden. Die Entscheidung für oder gegen eine Therapie bleibt eine Einzelfallentscheidung. Diese Leitlinie bietet wissenschaftlich begründete Entscheidungshilfen zur Auswahl einer geeigneten Therapie und ist eine medizinische Hilfe zum optimalen Einsatz des gewählten Therapieverfahrens.

Die im Text formulierten Empfehlungen werden bei ausgewählten Schlüsselempfehlungen grafisch durch die Darstellung der Stärke der Therapieempfehlung unterstützt. Zur Vereinheitlichung und Standardisierung der Empfehlungen wurden folgende Standardformulierungen verwendet:

- ↑↑ wird empfohlen (starke Empfehlung für eine Maßnahme)
- ↑ kann empfohlen werden (Empfehlung für eine Maßnahme)
- kann erwogen werden (offene Empfehlung)
- ↓ kann nicht empfohlen werden (Empfehlung gegen eine Maßnahme)

Entsprechend der Fokussierung der Leitlinie auf die Induktionstherapie wurden im Rahmen des Updates die Empfehlungstexte auf diese Phase begrenzt. Hiermit sind z.T. Aussagen aus der Vorversion weggefallen. Dies ist vielmehr als Vereinheitlichung und nicht als Auf- oder Abwertung der vorher beschriebenen Präparate zu sehen.

Die Stärke der Empfehlung berücksichtigt sowohl Wirksamkeitsaspekte mit Angabe der Evidenzlage als auch die Aspekte Sicherheit, Praktikabilität und Kosten/Nutzen-Verhältnis u.a. Die Stärke der Empfehlung wurde im Rahmen der Konsensuskonferenz konsentiert.

Konsensusverfahren

Die Konsentierung erfolgte in einer repräsentativen Expertengruppe, die jeweils von den entsprechenden Berufsverbänden nominiert wurden (siehe Verantwortlichkeiten). Die Moderation der Konsensuskonferenz erfolgte durch Herrn Prof. Dr. med. Berthold Rzany, MSc, der über einen entsprechenden Qualifikationsnachweis durch die AWMF verfügt. Zunächst erfolgte eine Darlegung der Evidenzlage mit anschließender Diskussion. Entsprechend der Tischvorlage wurden die Empfehlungsentwürfe von jedem Gruppenmitglied kommentiert, abweichende Vorschläge notiert. Es folgten die Schritte Reihendiskussion, Vorherabstimmung, Debattieren/Diskutieren sowie die endgültige Abstimmung. Es wurde generell ein starker Konsens (> 90 %) angestrebt, bei fehlendem Konsens erfolgte, wenn selbst nach ausgiebiger Diskussion und erneuter Darstellung der Evidenzlage keine Einigung erzielt werden konnte, eine Angabe zur uneinheitlichen Entscheidungssituation bei der entsprechenden Empfehlung. Stimmberechtigt in der Konsensuskonferenz waren alle Mitglieder des Autorengremiums, die zusätzlichen Fachvertreter andere Fachgebiete, die Pflegevertreterin sowie die Patientenvertreter (siehe Verantwortlichkeiten).

(Für weitere Details siehe Methodenreport unter www.psoriasis-leitlinie.de)

Konsensuspflichtige Passagen

Die Leitliniengruppe hat besonders relevante Abschnitte als konsensuspflichtige Passagen definiert und diese im Rahmen der Konsensuskonferenzen verabschiedet. Diese Abschnitte sind grafisch durch graue, umrahmte Felder markiert.

2 Einleitung

Ulrich Mrowietz, Kristian Reich

2.1 Definition des Schweregrades der Psoriasis vulgaris

Etablierte Scores zur Bestimmung der Schwere der objektivierbaren körperlichen Symptome liegen für die Psoriasis vulgaris vor. Eine allgemein gültige Definition des Schweregrades einer Psoriasis vulgaris existiert jedoch nicht. Es ist zu betonen, dass bei der Einschätzung der Schwere neben den Scores zur Quantifizierung von Haut- und / oder Gelenksymptomen oder der Beeinträchtigung der Lebensqualität (siehe Kapitel 2.7) eine Reihe anderer Parameter individuell zu berücksichtigen sind. In die Bewertung gehen ein: Lokalisation der Erkrankung (sichtbarer Bereich, Genitalregion), besondere Symptome (Jucken), Ansprechen auf Therapien, Krankheitslast, Notwendigkeit stationärer und rehabilitativer Maßnahmen in der Vergangenheit sowie die Notwendigkeit einer kontinuierlichen medizinischen Versorgung und Therapie.

Eine einfache Angabe zum Prozentsatz der erkrankten Körperoberfläche ist die „Body Surface Area“ (BSA). In klinischen Studien wird häufig der „Psoriasis Area and Severity Index“ (PASI) bestimmt, der die Ausprägung der Symptome Erythem (Rötung), Infiltration und Schuppung sowie das Ausmaß der von diesen Symptomen betroffenen Körperoberfläche für die Regionen Kopf, Arme, Rumpf und Beine berücksichtigt. Als dynamischer Parameter geben der PASI 50, 75 oder 90 den Prozentsatz an Patienten an, die zu einem bestimmten Zeitpunkt eine mindestens 50 %, 75 % bzw. 90 %ige Besserung des PASI erreicht haben. Gemäß dem gegenwärtigen Stand der Diskussion wird in Studien eine mindestens 75 %ige Reduktion des PASI (PASI 75) als klinisch und für den Patienten relevanter Parameter bei der Beurteilung der Wirksamkeit eines Medikaments angesehen. Eine zuverlässige Einschätzung des Schweregrades einer Psoriasis vulgaris ist mit dem PASI besonders für mittelschwere bis schwere Erkrankungen möglich, bei leichten Formen der Psoriasis (<5 - 10 % betroffene Körperoberfläche) ist eine sichere Bestimmung des Schweregrades mit dem PASI nicht mehr gewährleistet. Bei einer schwachen Ausprägung der Psoriasis z. B. nur an den Prädilektionsstellen, wird häufig der „lokale PASI“ (LPSI) verwendet, der nur die Schwere der Einzelsymptome bewertet.

In klinischen Studien wird oft zusätzlich eine standardisierte globale Einschätzung des Arztes („Physician Global Assessment“; PGA) zur Schwere der Erkrankung zu einem Zeitpunkt („static PGA“; sPGA) oder retrospektiv zum Ansprechen der Therapie („dynamic PGA“) erhoben. Daneben beziehen neuere Studien häufig Fragebögen zur Erfassung der generischen Lebensqualität (SF-36), der krankheitsspezifischen Lebensqualität (DLQI, Skindex) oder der Psoriasis-spezifischen Symptome (PsoQoL, PDI) ein.

Im Rahmen eines Europäischen Konsensus wurde die Definition von leichter Psoriasis als $BSA \leq 10$ und $PASI \leq 10$ und $DLQI \leq 10$ definiert, mittelschwere bis schwere Psoriasis als $(BSA > 10$ oder $PASI > 10)$ und $DLQI > 10$ definiert [18].

2.2 Lebensqualität

Matthias Augustin

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (LQ) ist eine zentrale Zielgröße in der medizinischen Versorgung. Sie wird als ein multidimensionales Konstrukt verstanden, das nicht direkt gemessen, sondern nur in Teilbereichen abgebildet werden kann [19]. Die Erfassung der LQ ist aber methodisch akzeptiert und wird mit validen Instrumenten durchgeführt [19, 20]. In der Versorgungsroutine gibt auch das ärztliche Gespräch Aufschluss über die LQ-Situation des Patienten.

In Deutschland ist die LQ neben der Mortalität und Morbidität als therapeutisches Nutzenkriterium sowohl im Sozialgesetzbuch V (SGB V) wie auch in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses und im Methodenpapier des IQWiG verankert. Sie wird auch in der Frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach AMNOG als relevanter Endpunkt geprüft [21, 22].

Auf die Bedeutung der Erfassung von Lebensqualität bei Psoriasis weist die Weltgesundheitsorganisation WHO in ihrem Global Report ausdrücklich hin [23] und bezieht sich dabei auf eine Vielzahl von internationalen Studien, die zeigen, dass die LQ bei Psoriasis signifikant eingeschränkt ist [4, 24-26]. Dies gilt für alle LQ-Dimensionen, darunter das körperliche und psychische Befinden, die Funktionsfähigkeit im Alltag wie auch das Sozialleben. Bei Vorliegen von Psoriasis-Arthritis [5] wie auch bei Nagelbeteiligung [27] ist die Einbuße an LQ nochmals höher. Die Einbußen an LQ determinieren wesentlich den Versorgungsbedarf der Patienten sowie ihre „patient needs“ [28]. Auch das soziale Umfeld des Patienten ist gemäß WHO-Bericht in der LQ-Betrachtung zu berücksichtigen.

Als LQ-Fragebogen wird derzeit sowohl in klinischen Studien wie auch in der Versorgung weit überwiegend der Dermatology Life Quality Index (DLQI) [29-31] eingesetzt, andere Fragebögen sind jedoch ebenfalls geeignet [32, 33]. Für besondere Indikationen wie Nagelpsoriasis wurden spezielle Instrumente entwickelt [34]. Angesichts des oft jahrzehnte- oder lebenslangen Verlaufes der Psoriasis kann die LQ-Belastung kumulieren und zu einschneidenden Änderungen des Lebensweges führen [35].

Für die Versorgung in Deutschland wurde gezeigt, dass sich die LQ der Patienten mit Psoriasis in den letzten 15 Jahren deutlich verbessert hat [14, 36]. Dabei finden sich regionale Unterschiede, die u.a. auf den unterschiedlichen Einsatz leitlinienkonformer Therapien zurückgeführt werden. In der Therapie der Psoriasis findet sich insbesondere bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis im Querschnitt nur ein schwacher, im Verlauf aber ein signifikanter Zusammenhang zwischen der therapeutischen Effektivität (z.B. gemessen am PASI) und der LQ-Verbesserung [37, 38]. Dementsprechend wird für die Bestimmung des Schweregrades der Psoriasis die Berücksichtigung sowohl des objektiven Schweregrades (z.B. PASI, BSA) wie auch der Lebensqualität (z.B. DLQI) empfohlen [39]. Auch in den Empfehlungen über die Therapieziele bei Psoriasis [40] und in den Nationalen Versorgungszielen zur Psoriasis [14] ist die Erfassung der Lebensqualität mittels DLQI in Verbindung mit einem klinischen Outcome ein essentieller Endpunkt. Beide werden für die Versorgung am Patienten unbedingt empfohlen.

2.3 Therapieziele

Kristian Reich, Ulrich Mrowietz

Untersuchungen zur Behandlungsqualität in Deutschland zeigen, dass die mittlere Krankheitsschwere auch unter regelmäßig von Dermatologen betreuten Psoriasis-

Patienten relativ hoch und die Lebensqualität zum Teil deutlich eingeschränkt bleibt. Diese Befunde lassen vermuten, dass Patienten zu lange mit ineffektiven Medikamenten/Verfahren behandelt werden.

Die Definition und Anwendung von Therapiezielen soll dieser Unterversorgung entgegenwirken. Zusammen mit den hier dargestellten Leitlinien wird so die Voraussetzung für eine verbesserte Therapie der Erkrankung geschaffen.

Derzeit sind der PASI und die Bestimmung des Anteils der erkrankten Körperoberfläche (Body Surface Area, BSA) die in Europa am häufigsten angewendeten Parameter zur Bestimmung des klinischen Schweregrades der Psoriasis vulgaris. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität (health-related quality of life; HRQoL) als weiterer wichtiger Parameter der Krankheitschwere wird überwiegend mittels des Dermatology Life Quality Index (DLQI) bestimmt. Daher eignen sich diese Parameter auch zur Definition von Therapiezielen.

Das grundsätzliche Ziel jeder Therapie ist die Erscheinungsfreiheit, das heißt die Abwesenheit von kutanen Symptomen der Psoriasis. Jedoch kann dieses Ziel derzeit realistischweise nicht bei allen Patienten erreicht werden. Aus klinischen Studien der letzten Jahre ist das Erreichen einer PASI 75-Antwort, also eine mindestens 75 %ige Reduktion des Ausgangswertes, als Therapieziel abgeleitet worden. Es hat sich gezeigt, dass die Mehrzahl dieser Patienten auch eine relevante Verbesserung ihrer Lebensqualität (gemessen als Verbesserung des DLQI) erreicht. Das Zielkriterium PASI 75 wurde meist als primärer Studienendpunkt nach zehn bis 16 Wochen Therapie untersucht, die entsprechenden Studienergebnisse liegen den Bewertungen zur klinischen Wirksamkeit in dieser Leitlinie zugrunde. Eine PASI 75-Antwort erscheint auch daher als ein sinnvolles Therapieziel am Ende der Induktionstherapie der Psoriasis, das im weiteren Verlauf der Behandlung in regelmäßigen Abständen weiter überprüft und erreicht werden sollte. In Anbetracht der Tatsache, dass auch höhere Therapieziele wie PASI90 mit einigen neuen Antikörpertherapien bei der Mehrheit der behandelten Patienten erreicht werden und mehr Patienten eine höhere Lebensqualität mit höheren Verbesserungsraten erreichen, wird derzeit eine Diskussion über höhere Therapieziele wie PASI90 oder ein absoluter PASI<3 geführt.

Für die erfolgreiche Etablierung von Therapiezielen ist es wichtig, ein Mindestziel zu definieren, das bei einer Behandlung erreicht werden muss. Wird diese „niedrigste Hürde“ nach einem festgelegten Zeitpunkt nicht erreicht, muss die Therapie angepasst werden. Eine Anpassung kann beispielsweise durch Dosissteigerung, Einleitung einer Kombinationstherapie oder auch durch das Umsetzen auf ein anderes Medikament oder Verfahren erreicht werden. In Übereinstimmung mit anderen europäischen Leitlinien gilt das Erreichen einer PASI 50-Antwort als Mindestziel bei der Psoriasis, also eine mindestens 50 %ige Reduktion des klinischen Befundes im Vergleich zum Ausgangszustand. In Bezug auf die Lebensqualität kann der DLQI zur Definition von Therapiezielen herangezogen werden. Anzustreben ist unter Therapie möglichst ein DLQI von 0 oder 1, der anzeigt, dass keine Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die Hauterkrankung (mehr) vorliegt. Ein DLQI unter 5 kann als „niedrigste Hürde“ angesehen werden.

Für schnell wirkende Medikamente (z. B. Secukinumab) sollte die Überprüfung des Erreichens von Therapiezielen am Ende der Induktionstherapie nach zehn Wochen, bei Medikamenten mit langsam einsetzender Wirkung (z. B. Apremilast, Etanercept,

Fumarsäureestern, MTX) nach 16 bis 24 Wochen erfolgen. Das genannte Zeitfenster erfasst dabei nicht immer die maximale, klinische Wirksamkeit. Während der Erhaltungstherapie findet die Überprüfung in den auch für das Therapiemonitoring empfohlenen Intervallen, in der Regel alle acht Wochen, statt.

Daten aus der Behandlung der rheumatoiden Arthritis, aber auch erste Daten aus der Psoriasis unterstreichen die Bedeutung von Therapiezielen. Sie zeigen, dass eine langfristige adäquate Kontrolle der Krankheitsaktivität auch zu einer Reduktion der durch metabolische Komorbidität erhöhten kardiovaskulären Komplikationen führen kann.

Im Rahmen eines Europäischen Konsensus wurden die Therapieziele für eine systemische Therapie der mittelschweren bis schweren Psoriasis und daraus entstehenden Behandlungskonsequenzen wie folgt definiert (Übersetzung durch Autor) [18]:

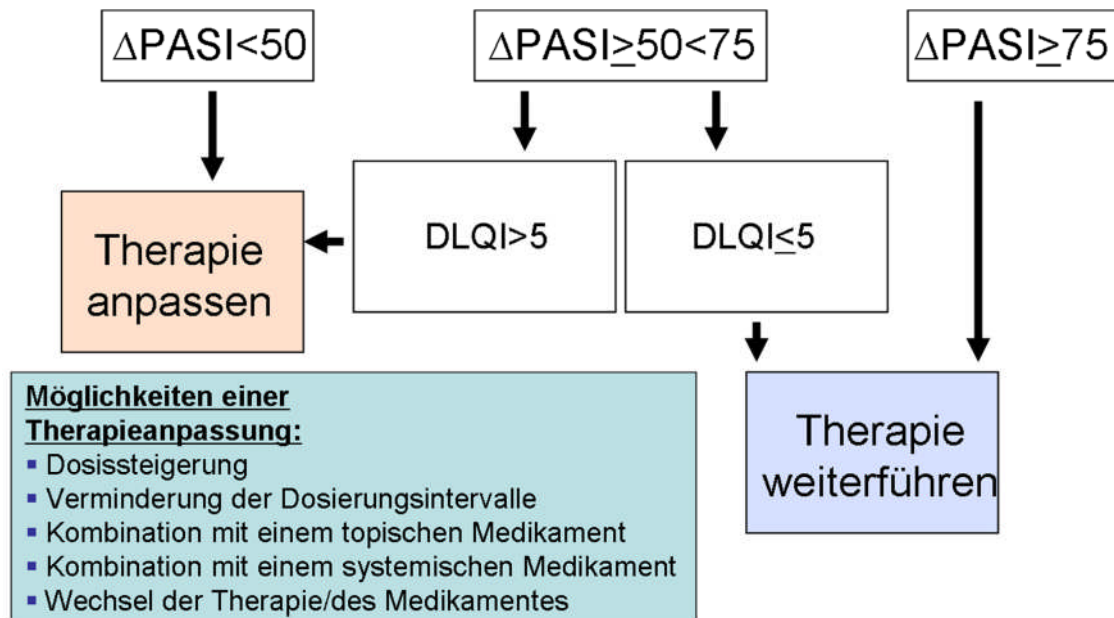


Abbildung 1: Therapieziele bei der Behandlung von Psoriasis

2.4 Therapiekosten und Nutzen-Risiko-Betrachtung

Matthias Augustin

Die finanziellen Ressourcen im Gesundheitswesen sind begrenzt. Sie können den Bedarf an medizinischen Leistungen in Deutschland nicht mehr decken. Neben der limitierten Finanzierung tragen auch die zahlreichen hochpreisigen Innovationen in allen Bereichen der Medizin zur Verknappung der Mittel bei. Aufgrund dieser Verknappung werden seitens des Staates in der gesetzlichen Krankenversicherung regulatorische Maßnahmen zur Steuerung der Allokation eingesetzt.

Auch in der Therapie der Psoriasis vulgaris ist die Berücksichtigung pharmako-ökonomischer Faktoren von Bedeutung. Weder pauschale Budgetierungen und Richtgrößen noch Restriktionen in der Zulassung sind dabei geeignete Maßnahmen,

um eine medizinisch wie ökonomisch sinnvolle Behandlung der Psoriasis vulgaris zu gewährleisten. Vielmehr gilt es, die Wirtschaftlichkeit der Behandlung in der individuellen Therapieentscheidung beim einzelnen Patienten zu berücksichtigen.

Die Bewertung der Wirtschaftlichkeit erfolgt dabei nicht allein über die Ermittlung der reinen Therapiekosten, sondern über eine Bilanzierung dieser Kosten mit dem erzielten Nutzen. Bei großem Nutzen können somit auch hochpreisige Arzneimittel in der Therapie der Psoriasis wirtschaftlich sein [25].

In der vertragsärztlichen Arzneimittelversorgung gilt nach SGB V das Gebot der Wirtschaftlichkeit. Demnach ist es Aufgabe des verordnenden Arztes, den angestrebten Nutzen der Therapie mit dem geringstmöglichen ökonomischen Aufwand - unter Beachtung der Patientensicherheit - zu erreichen. Unter mehreren möglichen Therapiealternativen ist somit diejenige zu wählen, die aufgrund der Evidenz den höchsten angestrebten Nutzen in Relation zu den Kosten und Risiken erwarten lässt.

Die Nutzen der Arzneimitteltherapie bei Psoriasis ergeben sich aus den individuellen Therapiezielen, die zwischen Arzt und Patient vereinbart werden. Anhaltspunkte bieten das europäische Konsensuspapier zu Therapiezielen bei Psoriasis [40], das „Best practice“ Papier zur sachgerechten Verordnung von Antipsoriatika in der vertragsärztlichen Versorgung [41] sowie die Erkenntnisse der Nutzenforschung bei Psoriasis in Deutschland [42, 43].

Zu beachten ist, dass sich die Effektivität und Sicherheit der Arzneimittel in der Routineversorgung von den Daten der klinischen Zulassungsstudien erheblich unterscheiden können. Studiendaten unterschätzen dabei nach aktuellen Registerstudien die Risiken [44] und überschätzen die Effektivität [45].

Bei den Arzneimittelkosten sind folgende Punkte zu beachten:

- Die Arzneimittelpreise weisen in Deutschland nur eine eingeschränkte Transparenz auf, da individuelle Rabattverträge zwischen Herstellern und gesetzlichen Krankenversicherungen nicht publiziert werden. In der nachfolgenden Übersicht werden deswegen die reinen Apothekenverkaufspreise (AVP) nach Lauer-Steuer zu Grunde gelegt.
- Zu den Gesamtkosten einer Behandlung zählen nicht nur die Arzneimittelkosten, sondern auch die Kosten für das Therapiemanagement (Monitoring, Abklärung von Komorbidität, notwendige Komedikation). Da diese individuell sehr unterschiedlich sein können, werden sie nicht berücksichtigt, sondern die reinen Arzneimittelkosten dargestellt.
- Die Verordnung von Arzneimitteln unterliegt nicht nur bundesweiten Maßgaben, sondern auch den speziellen Regelungen der regionalen kassenärztlichen Vereinigungen. Diese sind zwar nicht preiswirksam, können sich jedoch auf die Kosten der Verordnungen maßgeblich auswirken.

Zum Verständnis der Arzneimittelkosten:

- Die nachfolgende Tabelle stellt eine Übersicht der Jahres-Arzneimittelkosten in der Systemtherapie der Psoriasis auf der Basis aktueller Versorgungsdaten in Deutschland dar.
- Anders als in den Preistabellen der Arzneimittelreports oder der Nutzenbewertungsorgane wurden für die Systemtherapeutika in der vorliegenden Leitlinie die realen Merkmale der Patienten hinsichtlich Gewicht, Alter und Schweregrad berücksichtigt, wie sie im Deutschen Psoriasis Register PsoBest an über 6.500 Patienten ermittelt wurden. Insoweit preissensitiv, wurden die entsprechenden Versorgungsdaten bei den Kostenermittlungen der einzelnen Arzneimittel zugrunde gelegt.
- In den meisten Quellen zu Arzneimittelkosten wird die Erhaltungstherapie als Kostengrundlage genommen und die Induktionsphase ausgelassen, was bei vielen Medikamenten eine erhebliche Unterschätzung der Kosten im ersten Jahr der Versorgung bedeutet. Da der „drug survival“ bei fast allen Arzneimitteln im Median unter einem Jahr liegt, sind jedoch die Erstjahreskosten relevanter, dies insbesondere bei der vorliegenden Leitlinie, die primär die Induktionstherapie betrifft. In den Texten werden daher die Erstjahreskosten, in der AM-Kostentabelle sowohl die Erst- wie auch die Folgejahreskosten dargestellt.
- Die Induktionstherapie wird im Arzneimittelverbrauch so in Ansatz gebracht, wie sie im Zulassungstext formuliert ist. Details werden jeweils bei den Einzelmedikamenten genannt.
- Bei Medikamenten, bei denen eine flexible Dosierung möglich ist (wie zum Beispiel Fumarsäureestern, Ciclosporin, MTX), wurden die Dosierungen der in Deutschland realen Versorgung zu Grunde gelegt. Damit konnte auf die Nennung von Korridoren verzichtet und jeweils eine realistische Zahlengröße eingesetzt werden.
- Bei den Daten zum Körpergewicht, das auf die Arzneimittelkosten den größten Einfluss hat, wurden die realen Daten aus PsoBest genommen und damit eine Kostenunterschätzung im Vergleich zur Verwendung des Durchschnittsgewichtes einer deutschen Normalperson vermieden.

Für die einzelnen Arzneimittel gelten folgende Kostenangaben:

Tabelle 1: Jahres-Arzneimittelkosten in der Systemtherapie der Psoriasis auf der Basis aktueller Versorgungsdaten in Deutschland [46]

Wirkstoff	Fußnote	Applikation	Dosierung	Kosten 1. Jahr	Kosten 2. Jahr
Acitretin		oral	35 mg/d (je 1 Tbl. mit 10 mg und 25 mg)	1.485,60 €	1.463,17 €
Apremilast		oral	Induktion nach Label, dann 2x30 mg/d	14.957,67€	15.015,30 €
Fumarsäureester	1	oral	Induktion nach Label, MW Erhaltungsdosis: 3,5 Tbl./d	3.342,55 €	3.488,61 €
MTX sc	2,9	s.c.	15 mg/Wo. PEN:	1.379,32 € 1.118,39 €	1.379,32 € 1.118,39 €
MTX oral	2	oral	15 mg/Wo.	115,86 €	115,86 €
Ciclosporin	3,4	oral	5 mg/kg KG	5.879,28 €	5.879,28 €
Adalimumab		s.c.	Induktion nach Label, dann 40 mg alle 2 Wo.	24.547,91 €	22.669,23 €
Etanercept, Originator		s.c.	Induktion 2x50mg für 12 Wo., dann 50 mg/Wo.	27.938,80 €	22.233,28 €
Etanercept, Biosimilar	5	s.c.	Induktion 2x50mg für 12 Wo., dann 50 mg/Wo.	22.602,91 €	17.983,24 €
Infliximab, Originator	4,6	i.v.	5 mg/kg KG	30.117,17 €	26.352,53 €
Infliximab, Biosimilar	4,6,7	i.v.	5 mg/kg KG	25.191,19 €	22.042,30 €
Secukinumab	8	s.c.	Induktion nach Label, dann 300 mg monatlich	28.148,43 €	21.111,32 €
Ustekinumab		s.c.	Induktion nach Label, dann 45/90 mg für </> 100 kg KG alle 12 Wo.	25.107,05 €	20.085,64 €
<p>Grundlage: Apotheken-Verkaufspreis (AVP), unrabattiert, nach Lauer-Taxe; Stand 01.03.2017 Verwendet wurden jeweils die günstigsten Packungsgrößen Bemerkungen ¹ PsoBest: Mittlere Erhaltungsdosis nach Induktionsphase 3,5 Tbl./d ² PsoBest: Häufigste Dosis 15 mg/Wo. ³ PsoBest: Häufigste Dosis 5 mg/kg KG ⁴ Gewicht: gemäß Verteilung in PsoBest (MW: 85,9 kg) ⁵ Biosimilar für Etanercept: Benepali ⁶ PsoBest: Häufigste Dosis 5 mg/kg KG ⁷ Biosimilar für Infliximab mit niedrigstem Preis: Inflectra ⁸ Bei monatlichen Gaben laut Zulassungstext werden 28 Tages-Intervall in Ansatz gebracht ⁹ Preisbasis: Fertigspritzen: mittlere Preise mehrerer Hersteller; PEN: nur ein Hersteller</p>					

3 Basistherapie

Ulrich Mrowietz, Matthias Augustin

Zur Basistherapie der Psoriasis vulgaris zählt die topische Anwendung der wirkstofffreien Salbengrundlagen sowie der topischen Zubereitungen von Harnstoff (3 - 10 %) und Salicylsäure (3 - 10 %). Diese Basistherapeutika stellen in der begleitenden Behandlung aller akuten Psoriasis-Schweregrade sowie in der Intervalltherapie einen international anerkannten Therapiestandard dar [47-61]. Allerdings gibt es nur eine geringe Anzahl guter klinischer Studien, in denen die Wirksamkeit dieser Topika unter kontrollierten, vergleichenden Bedingungen geprüft wurde [62-65].

In der vorliegenden Leitlinie wird die phasengerechte Anwendung der Basistherapeutika vorausgesetzt, nicht aber einer Bewertung unterzogen.

4 Therapieoptionen und Therapiebewertung

4.1 Therapieoptionen

Eine Übersicht der beurteilten Therapieoptionen bei der chronischen Psoriasis vulgaris zeigt Abbildung 2.

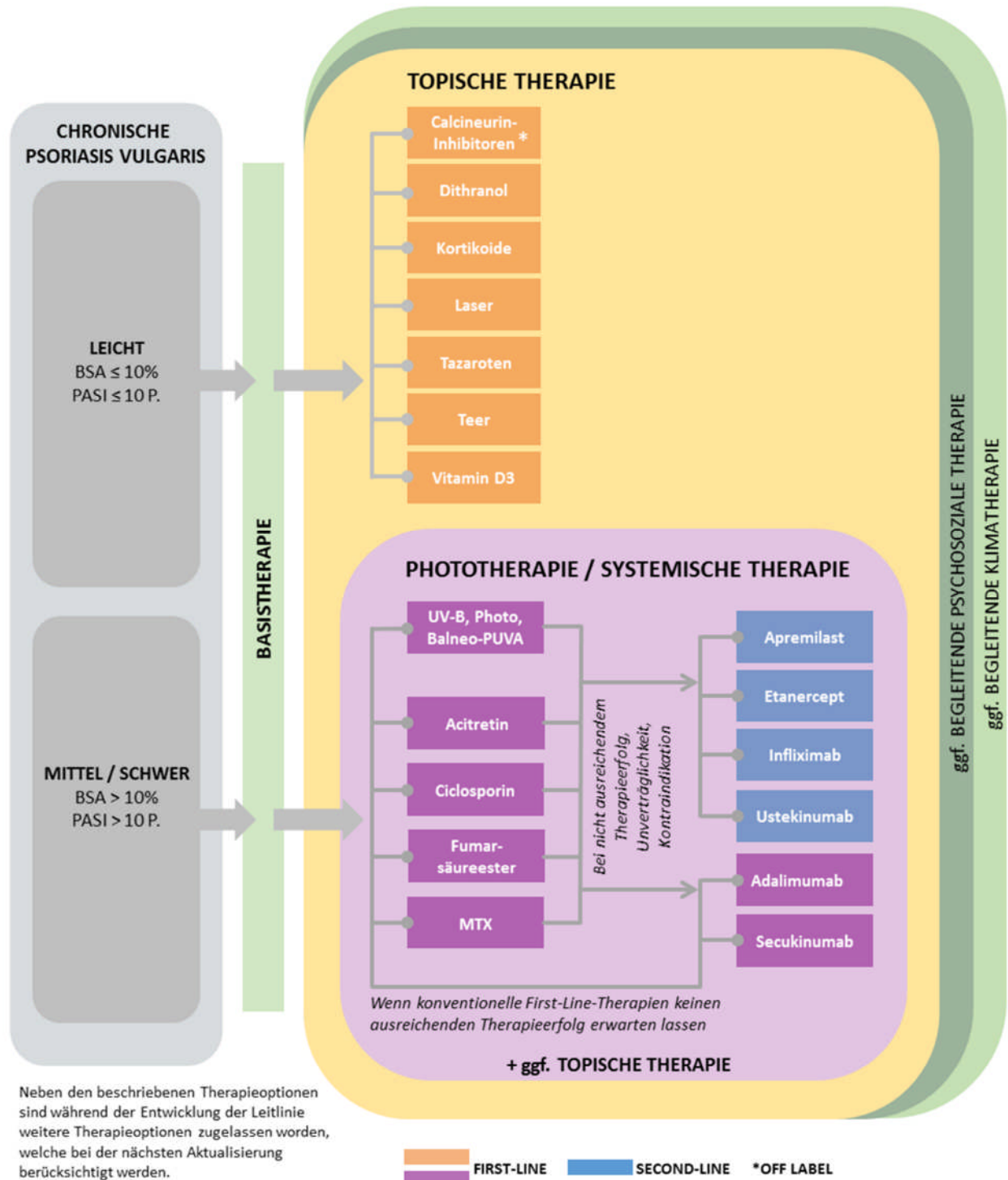


Abbildung 2: Übersicht der beurteilten Therapieoptionen bei der chronischen Psoriasis vulgaris (die Anordnung der Therapieoptionen ist alphabetisch und stellt keine Wertung dar)

4.2 Tabellarische Bewertung

- weitere Details vgl. Methodenreport unter www.psoriasis-leitlinie.de -

Die tabellarische Bewertung soll eine grobe Orientierung zur Einschätzung der Therapieoptionen bieten. Kumulative Berechnungen der einzelnen Aspekte zur Gesamtbewertung der Therapieoptionen sind nicht möglich und können nicht zur abschließenden Bewertung einer Therapieoption herangezogen werden. Jede Spalte bedarf der einzelnen Betrachtung. Für einzelne Patienten kann sich eine stark abweichende Beurteilung ergeben. Die Einschätzungen erfolgen entsprechend der gesichteten Literatur plus Expertenmeinung.

a) Wirksamkeit

Zur Einschätzung der Wirksamkeit wurden anhand der von Cochrane empfohlenen Methoden Studiendaten gepoolt und das relative Risiko (RR) mit entsprechenden 95 % Konfidenzintervallen berechnet (Review Manager 5.1). Zudem wurde das Vertrauen in den Effektschätzer (RR) mithilfe der GRADE Methodik bewertet. Unter Berücksichtigung der Größe des Effektschätzers im Vergleich eines Medikamentes mit Placebo sowie der Qualität der Evidenz ergab sich die Einschätzung der Wirksamkeit anhand einer 6-Punkte Skala von - (schlecht) bis ++++ (gut).

Beispiel:

	PASI 75 (vs. Placebo)	GRADE	Wirksamkeit
Medikament X	(7,95 CI 5,43 - 11,62)	⊕⊕⊕○	++

b) Sicherheit/Verträglichkeit bei Induktionstherapie bzw. Erhaltungstherapie

Gefahr des Auftretens schwerer unerwünschter Arzneimittelwirkungen bzw. die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die zum Abbruch der Therapie führen.

c) Praktikabilität (Patient)

Bewertet u. a. den Zeitaufwand, die Handhabung sowie die Anwendungsprobleme für den Patienten.

d) Praktikabilität (Arzt)

Berücksichtigt u. a. den Arbeitsaufwand (Dokumentation, Aufklärung, Monitoring), Anforderung an Ausstattung und Personal, Zeitaufwand für die Interaktion von Arzt/Patient, Honorierung der Therapiemaßnahmen, Abrechnungsprobleme/ Gefahr von Regressansprüchen von Seiten der Krankenkassen.

e) Kosten/Nutzen

Die Abwägung erfolgt unter Berücksichtigung der Kosten einer Induktionstherapie sowie ggf. einer Erhaltungstherapie.

Die Bewertung der Sicherheit/Verträglichkeit bei Induktionstherapie bzw. Erhaltungstherapie, sowie Praktikabilität für Arzt bzw. Patient und Kosten/Nutzen erfolgt anhand einer Skala von - (schlecht) bis ++++ (gut). Eine Abstufung erfolgt auch hier entsprechend der gesichteten Literatur und der Expertenmeinung jedoch

ohne Angabe eines Evidenzniveaus, da für diesen Aspekt keine systematische Literaturrecherche durchgeführt wurde.

Tabelle 2: Tabellarische Bewertung zur Einschätzung der systemischen Therapieoptionen

Wirkstoff	Wirksamkeit ¹	Qualität der Evidenz nach Grade PASI 75 vs. Placebo	Sicherheit / Verträglichkeit bei Induktionstherapie*	Sicherheit / Verträglichkeit bei Erhaltungstherapie*	Praktikabilität (Patient)*	Praktikabilität (Arzt)*
Acitretin**	0/+*	Kein Vergleich verfügbar	+	+	+	++
Adalimumab	+++*	⊕⊕⊕○	++	++	+++	++
Apremilast	+	⊕⊕⊕○	++	++	+++	+++
Ciclosporin	+*	⊕⊕○○	+	+	+++	++
Etanercept	++*	⊕⊕⊕⊕	++	++	+++	++
Fumarate	+*	⊕⊕○○	+	++	++	++
Infliximab	++++	⊕⊕○○	+	++	+++	+/-
Methotrexat	+	⊕⊕○○	+	++	+++	++
Secukinumab	++++	⊕⊕⊕⊕	++	++	+++	++
Ustekinumab	+++	⊕⊕⊕○	++	++	++++	+++

¹ - bis ++++ - Einschätzung der Wirksamkeit unter Berücksichtigung von PASI 75 Ergebnissen (Placebo und Head-to-Head Studien) sowie Experteneinschätzung

* Unter Berücksichtigung von Experteneinschätzung

** Für Frauen im gebärfähigen Alter wird eine Therapie mit Acitretin generell nicht empfohlen

4.3 Systemische Therapien

4.3.1 Acitretin

Michael Sebastian, Sandra Philipp (Koordinator: Martin Schlaeger)

Therapieempfehlungen		Konsensstärke	Kommentar
Acitretin kann zur Induktionstherapie bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris erwogen werden.	→	Konsens	Evidenz- und konsensusbasiert
Acitretin kann bei gebärfähigen Frauen mit Psoriasis vulgaris nicht empfohlen werden.	↓	Starker Konsens	Klinischer Konsensuspunkt

Tabellarische Zusammenfassung Acitretin	
Erstzulassung von Acitretin in Deutschland	1992 (Psoriasis vulgaris)
Empfohlene Initialdosis	Initialdosis 20-30 mg Acitretin pro Tag über 2-4 Wochen. Nach Anfangsphase in Einzelfällen Dosis auf maximal 75 mg Acitretin pro Tag steigern.
Empfohlene Erhaltungsdosis	Individuelle Dosierung abhängig von Ergebnis und Verträglichkeit. Erhaltungsdosis 25-50 mg pro Tag
Klinischer Wirkungseintritt zu erwarten	Unzureichende Datenlagen [66]
Auswahl wesentlicher Gegenanzeigen	<ul style="list-style-type: none"> – Nieren- u. Leberschäden – Schwere Hyperlipidämie – Kinderwunsch bei weiblichen Patienten im gebärfähigen Alter – Schwangerschaft – Stillzeit – Tragen von Kontaktlinsen
Auswahl wichtiger UAW	<ul style="list-style-type: none"> – Hypervitaminose A wie z.B. Cheilitis, Xerosis, Nasenbluten, Alopezie, erhöhte Verletzlichkeit der Haut, Erhöhung von Triglyzeriden und Cholesterin
Auswahl wichtiger Arzneimittelinteraktionen	Tetrazykline, Phenytoin, systemische Retinoiden bzw. hochdosiertes Vitamin A, Methotrexat, Alkohol, Minipille
Sonstiges	Kontrazeption bis drei Jahre nach Absetzen bei weiblichen Patienten im gebärfähigen Alter

Dosierung und Dosierungsschema

Initial wird bei Erwachsenen eine Anfangsdosis von 25 mg (1 x 25 mg) oder 30 mg Acitretin (3 x 10 mg) über einen Zeitraum von 2 bis 4 Wochen verwendet. Danach wird die Dosis an Verträglichkeit und individuelles Ansprechen angepasst. Die Erhaltungsdosis liegt i.a. zwischen 25-50 mg und kann maximal auf 75mg (3 x 25 mg) pro Tag gesteigert werden.

Bei optimaler Dosierung haben die Patienten in geringem Ausmaß trockene Lippen. Dies kann als Maßstab zur Bestimmung der optimalen Dosierung herangezogen werden [67].

Zusammenfassung der Evidenz

Daten aus sechs [68-73] Studien wurden systematisch ausgewertet, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Acitretin in der Induktionstherapie festzustellen. Die dazugehörigen GRADE-Tabellen befinden sich im Supplement.

Acitretin in unterschiedlichen Dosierungen

- Acitretin 25 mg versus Acitretin 35 mg

Es gab keinen Unterschied zwischen Acitretin 25 mg und Acitretin 35 mg in Hinblick auf den Anteil der Patienten, die eine PASI-Reduktion um 75 % erreichten (Qualität sehr niedrig). Es gab ebenfalls keinen Unterschied bezüglich des Anteils der Patienten, die die Studie aufgrund von unerwünschten Ereignissen verließen (Qualität sehr niedrig).

- Acitretin 25 mg versus Acitretin 50 mg

Es gab keinen Unterschied zwischen Acitretin 25 mg und Acitretin 50 mg in Hinblick auf den Anteil der Patienten, die eine PASI-Reduktion um 75 % erreichten (Qualität sehr niedrig). Es gab ebenfalls keinen Unterschied bezüglich des Anteils der Patienten, die die Studie aufgrund von unerwünschten Ereignissen verließen (Qualität sehr niedrig).

- Acitretin 35 mg versus Acitretin 50 mg

Es gab keinen Unterschied zwischen Acitretin 35 mg und Acitretin 50 mg in Hinblick auf den Anteil der Patienten, die eine PASI-Reduktion um 75 % erreichten (Qualität sehr niedrig). Es gab ebenfalls keinen Unterschied bezüglich des Anteils der Patienten, die die Studie aufgrund von unerwünschten Ereignissen verließen (Qualität sehr niedrig).

Acitretin verglichen mit Etanercept

Es gab keinen Unterschied zwischen Acitretin (0.4mg/kg pro Tag oder 10mg zweimal pro Tag) und Etanercept (25mg oder 50mg zweimal wöchentlich) in Hinblick auf den Anteil der Patienten, die eine PASI-Reduktion um 75 % erreichten (Qualität niedrig). Es gab ebenfalls keinen Unterschied bezüglich des Anteils der Patienten, die die Studie aufgrund von unerwünschten Ereignissen verließen (Qualität sehr niedrig).

Acitretin verglichen mit Acitretin plus Etanercept

Es gab keinen Unterschied zwischen Acitretin und Acitretin plus Etanercept in Hinblick auf den Anteil der Patienten, die eine PASI-Reduktion um 75 % erreichten

(Qualität sehr niedrig). Es gab ebenfalls keinen Unterschied bezüglich des Anteils der Patienten, die die Studie aufgrund von unerwünschten Ereignissen verließen (Qualität sehr niedrig).

Acitretin verglichen mit Acitretin plus topisches Calcipotriol

Es gab keinen Unterschied zwischen Acitretin und Acitretin plus topisches Calcipotriol in Hinblick auf den Anteil der Patienten, die eine PASI-Reduktion um 75 % erreichten (Qualität niedrig). Es gab ebenfalls keinen Unterschied bezüglich des Anteils der Patienten, die die Studie aufgrund von unerwünschten Ereignissen verließen (Qualität moderat).

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen/Sicherheit

Siehe auch Fachinformation.

Die Behandlung mit einer effektiven Dosis ist oftmals verbunden mit vielen unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die mit Ausnahme von Hyperostosen zu einem Großteil reversibel sind. In allen Studien wird ein dosisabhängiges Profil der unerwünschten Arzneimittelwirkungen gesehen. Die Cheilitis tritt bei nahezu 100 % der behandelten Patienten auf. Die Teratogenität schränkt die Behandlungsmöglichkeiten von Frauen im gebärfähigen Alter erheblich ein. Hochdosistherapie mit Retinoiden kann Stimmungsänderungen verursachen mit Symptomen wie Gereiztheit, Aggressivität und Depressionen.

Tabelle 3: Auswahl wesentlicher UAW bei der Acitretintherapie

Sehr häufig	A-Hypervitaminose (mit z.B. Xerose der Haut und Schleimhäute), Cheilitis, erhöhte Transaminasen, AP, erhöhte Serumtriglyzeride, Cholesterin
Häufig	Bindehautentzündung des Auges (cave: Kontaktlinsen), Effluvium, Photosensibilität
Gelegentlich	Muskel-, Gelenk- und Knochenschmerzen
Selten	Gastrointestinale Beschwerden, Hepatitis, Ikterus, bei Langzeittherapie Knochenveränderungen
Sehr selten	Pseudotumor cerebri, Nachtblindheit

Vermeidung / Behandlung von UAW

Beim Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen kann die Dosierung angepasst oder auf zwei Gaben /d verteilt werden. Siehe auch Tabelle 4.

Tabelle 4: Vermeidung von UAW bei der Acitretintherapie

UAW	Maßnahme
Trockenheit von Haut und Schleimhaut	Eincremen (auch eventuell die Nasenschleimhaut), künstliche Tränen, keine Kontaktlinsen tragen
Diffuse Alopezie	Patient über den reversiblen Charakter dieser unerwünschten Arzneimittelwirkung informieren

Lichtempfindlichkeit	Vermeiden von Sonnenlicht, Sonnenschutzcreme
Erhöhung von Serumlipiden und/oder Leberwerten	Alkoholabstinenz, fett- und kohlenhydratarmer Diät, Lipidsenker (eventuell Gemfibrozil oder Atorvastatin), bei schwankenden Werten: Frequenzmonitoring und ggf. Behandlung abbrechen
Muskel- und Knochenschmerzen	Bei persistierenden Beschwerden: Röntgenuntersuchungen, Gabe von NSAID, Vermeiden von exzessivem Sport
Generalisiertes Ödem (selten)	Behandlung stoppen, Nierenfunktionsuntersuchung veranlassen

Wesentliche Gegenanzeigen / Anwendungsbeschränkungen

Absolute Gegenanzeigen

- Schwerwiegende Nieren- oder Leberfunktionsstörungen
- Bei Frauen im gebärfähigen Alter: Schwangerschaft, Stillen, Kinderwunsch oder nicht ausreichende Gewährleistung sicherer kontrazeptiver Maßnahmen bis drei Jahre nach Absetzen der Therapie

Wichtige relative Gegenanzeigen

- Alkoholmissbrauch [74]
- manifester Diabetes mellitus
- Tragen von Kontaktlinsen
- Kindesalter
- Pankreatitisanamnese
- medikamentös eingestellte Hyperlipidämie
- gleichzeitige Einnahme von Tetracyclinen oder Methotrexat

Arzneimittelinteraktionen (siehe auch Fachinformation)

- Tetracycline (Tetracyclin, Doxycyclin und Minocyclin) und Acitretin können zu Hirndrucksteigerungen (Pseudotumor cerebri) führen. Sie sollten nicht gleichzeitig mit Acitretin angewendet werden.
- Acitretin kann bei gleichzeitigem Gebrauch Phenytoin von den Bindungsstellen von Plasma-Eiweißen verdrängen.
- Von einer gleichzeitigen Einnahme einer hohen Dosis Vitamin A sowie anderen systemischen Retinoiden wird abgeraten.
- Bei gleichzeitigem Gebrauch von Methotrexat besteht ein erhöhtes Risiko einer toxischen Hepatitis.
- Der kontrazeptive Effekt von niedrig dosierten Progesteron-Pillen (Minipille) kann bei gleichzeitiger Anwendung von Acitretin vermindert sein.

Anwendungshinweise

Die Kapseln werden bevorzugt während einer fetthaltigen Mahlzeit oder mit Vollmilch eingenommen. Um sicher zu sein, dass keine Schwangerschaft vorliegt, sollte die Behandlung am zweiten oder dritten Tag des Menstruationszyklus begonnen werden, wenn mindestens einen Monat vorher eine ausreichende Kontrazeption vorlag. Bei einigen Patienten wird Acitretin in Etretinat umgewandelt. Dies wird durch Alkohol begünstigt. Deshalb ist Alkohol bei Frauen im gebärfähigen Alter während der Einnahme und zwei Monate danach verboten. Die mögliche Umwandlung von Acitretin zu Etretinat bedingt, dass bei Frauen im gebärfähigen Alter die kontrazeptiven Maßnahmen bis drei Jahre nach Therapieende einzuhalten sind.

Je nach klinischer Situation können weniger oder auch weitere Maßnahmen/Laboruntersuchungen erforderlich sein. Die Auswahl ist für jeden Patienten individuell durchzuführen.

Maßnahmen vor der Behandlung

- Ausschluss eines Alkoholmissbrauchs
- Hinweis auf teratogenes Risiko und Notwendigkeit der andauernden Kontrazeption bis 3 Jahre nach Beendigung der Therapie (mündliche + schriftliche Aufklärung mit Unterschrift).
- Hinweis, dass während und bis zu drei Jahren nach der Behandlung kein Blut gespendet werden darf
- Frage nach Knochen- und Gelenkschmerzen
- Laborkontrollen siehe Tabelle 5

Maßnahmen während der Behandlung

- Bei lang andauernder Behandlung (ca. ein bis zwei Jahre): Empfehlung radiologischer Kontrolluntersuchungen von Wirbelsäule und Gelenken bei Beschwerdesymptomatik, um mögliches Auftreten von Ossifikationen auszuschließen.
- Für Frauen im gebärfähigem Alter gilt: effektive Kontrazeption sowie kein Alkoholkonsum während der Therapie
- Erneuter Hinweis, dass während und bis zu drei Jahren nach der Behandlung kein Blut gespendet werden darf
- Laborkontrollen siehe Tabelle 5
- Patienten mit Risikofaktoren für Herz-/Kreislaufkrankungen, z.B. Hypertonie sollten regelmäßig kontrolliert werden

Maßnahmen nach der Behandlung

- Erneuter Hinweis, dass Patienten bis zu drei Jahren nach Absetzen der Therapie kein Blut spenden dürfen.
- Effektive Kontrazeption* bei Frauen im gebärfähigen Alter bis drei Jahre nach Therapie
- Für Frauen im gebärfähigem Alter gilt: kein Alkoholkonsum bis zu zwei Monate nach Therapieende

* empfohlen wird eine doppelte Kontrazeption z.B. Kondom + Pille; Spirale/Nuva-Ring + Pille; Cave: keine niedrigdosierten Progesteron Präparate (Minipille), da die Wirkung durch Acitretin erniedrigt wird

Tabelle 5: Laborkontrollen bei der Acitretintherapie

Zeitpunkt Diagnostik ↓	→ Vor der Behandlung	nach 4 Wochen	nach 8 Wochen	nach 12 Wochen	dann alle 3 Monate
Blutbild*	X	X	X	X	X
Leberenzyme**	X	X	X	X	X
Nierenwerte***	X	X	X	X	X
Triglyzeride, Cholesterin, HDL****	X	X	X	X	X
Schwangerschaftstest (Urin) (monatlich bis 3 Jahre nach Therapie)	X	X	monatlich		
Nüchtern-Blutzucker*****	X		X		
Je nach klinischer Situation können weniger oder auch weitere Maßnahmen/Laboruntersuchungen erforderlich sein. Die Auswahl ist für jeden Patienten individuell durchzuführen.					

* Kleines Blutbild (Hb, Hkt, Leukozyten, Thrombozyten)

** ASAT, ALAT, AP, γ GT

*** Kreatinin, Harnstoff

**** Am besten zweimal nüchtern bestimmen (2 Wochen vor sowie am Tag des Therapiebeginns)

***** Bei Diabetikern können Retinoide die Glucosetoleranz verändern, so dass in der Anfangsphase der Therapie häufigere Kontrollen der Blutzuckerwerte angezeigt sind

Überdosierung / Maßnahmen bei Überdosierung

Bei akuter Überdosierung muss Acitretin unverzüglich abgesetzt werden. Symptome einer Überdosierung entsprechen denen einer akuten A-Hypervitaminose, z. B. Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit und Erbrechen, Schläfrigkeit, Reizbarkeit und Pruritus. Spezielle Behandlungsmaßnahmen sind wegen der niedrigen akuten Toxizität des Präparates nicht erforderlich.

Praktikabilität (Arzt / Patient)

Regelmäßige Routinelaborkontrollen sind mit Ausnahme der ersten acht Wochen nur einmal alle 3 Monate durchzuführen. Der monatlich empfohlene Schwangerschaftstest bis drei Jahre nach Therapieende schränkt die Adhärenz/ Compliance ein.

Kosten

Für Acitretin betragen bei einer Dosierung von 35 mg/d (je 1 Tbl. 10 mg und 25 mg; initial Packung mit je 30 Tbl., danach mit je 100 Tbl.) die Therapiekosten im ersten Jahr 1.485,60 €.

Besonderheiten

Obwohl die Beurteilung der pustulösen Psoriasis und der psoriatischen Erythrodermie nicht Gegenstand dieser Leitlinie ist, soll trotzdem erwähnt werden, dass bei diesen Indikationen die Behandlung mit Retinoiden besonders wirksam ist [75, 76].

Kombinationen

Eine Kombination von Acitretin mit Etanercept ist möglich, dadurch kann ggf. die Wirksamkeit erhöht bzw. eine Dosisreduktion des TNF-Blockers ermöglicht werden. Große kontrollierte Studien zur Erfassung der Sicherheit und Wirksamkeit einer Kombinationstherapie fehlen jedoch [77].

Die Kombination von Acitretin und UV-Therapie (UVB- und/oder PUVA-Therapie) zeigte in kleineren Studien eine bessere Wirksamkeit als eine Monotherapie. Eine Kombination ermöglicht die Reduktion der Anzahl der Phototherapiesitzungen und der Acitretindosis und verbessert so die Verträglichkeit [78].

4.3.2 Adalimumab

Ulrich Mrowietz, Ralph v. Kiedrowski (Koordinator: Tobias Weberschock)

Therapieempfehlungen		Konsens- stärke	Kommentar
Adalimumab wird zur Induktionstherapie bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris empfohlen, vor allem wenn andere Therapieformen keinen ausreichenden Therapieerfolg erwarten lassen, gezeigt haben, unverträglich oder kontraindiziert sind.	↑↑	Starker Konsens	Evidenz- und konsensusbasiert

Tabellarische Zusammenfassung

Tabellarische Zusammenfassung Adalimumab	
Erstzulassung von Adalimumab in Deutschland	2005 (Psoriasis-Arthritis) 2007 (Psoriasis vulgaris) 2015 (Psoriasis vulgaris bei Kindern ab 4 Jahren)
Empfohlene Initialdosis	80 mg subkutan
Empfohlene Erhaltungsdosis	40 mg subkutan alle 2 Wochen, beginnend 1 Woche nach Induktionsdosis; bei ungenügendem Ansprechen nach 16 Wochen können 40 mg subkutan jede Woche gegeben werden
Klinischer Wirkungseintritt zu erwarten	PASI 75 Ansprechen bei 25 % der Patienten nach 4,6 Wochen [66]
Auswahl wesentlicher Gegenanzeigen	Aktive Tuberkulose oder andere schwere Infektion, Herzinsuffizienz NYHA-Klasse III/IV
Auswahl wichtiger UAW	Reaktionen an der Injektionsstelle, schwere Infektionen, Haarausfall, Autoimmunphänomene
Auswahl wichtiger Arzneimittelinteraktionen	Anakinra (IL1-R-Antagonist), Abatacept
Sonstiges	TNF-alpha Antagonist Zulassung für Kinder ab 4 Jahren

Dosierung und Dosierungsschema

Adalimumab wird durch subkutane Injektion verabreicht. Das Dosierungsschema sieht eine einmalige Dosis von 80 mg zu Behandlungsbeginn am Tag null vor

(„loading dose“), 40 mg eine Woche später und dann 40 mg jede zweite Woche. Eine Dosisanpassung für Patienten mit Fettleibigkeit (>100 kg) ist nicht vorgesehen.

Bei ungenügendem Ansprechen nach 16 Wochen Therapie kann die Dosis auf 40 mg jede Woche erhöht werden. Kommt es unter der erhöhten Dosis nach weiteren 8 Wochen zu keiner Besserung, sollte die Therapie beendet werden. Wird ein ausreichendes Ansprechen erreicht, sollte eine Dosisreduktion auf 40 mg jede zweite Woche erfolgen.

Zusammenfassung der Evidenz

Acht [79-86] Studien lieferten Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Adalimumab in der Induktionstherapie. Die dazugehörigen GRADE-Tabellen befinden sich im Supplement.

Adalimumab versus Placebo

Adalimumab war wirksamer als Placebo in Hinblick auf den Anteil der Patienten, die eine PASI-Reduktion um 75 % (Qualität niedrig) bzw. 90 % (Qualität niedrig) erreichten. In der Adalimumab-Gruppe erzielte ein größerer Anteil der Patienten einen DLQI-Wert von 0 oder 1 als in der Placebo-Gruppe (Qualität moderat).

Es gab keinen Unterschied zwischen Adalimumab und Placebo gemessen am Anteil der Patienten, die die Studie aufgrund von UEs verließen (Qualität moderat). Ebenfalls fand sich kein Unterschied im Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis (UE) (Qualität moderat) bzw. mindestens einem schwerwiegenden UE (Qualität moderat).

Adalimumab versus Methotrexat

Adalimumab war wirksamer als Methotrexat in Hinblick auf den Anteil der Patienten, die eine PASI-Reduktion um 75 % (Qualität hoch) bzw. 90 % (Qualität hoch) erreichten.

Es gab keinen Unterschied zwischen Adalimumab und Methotrexat bezüglich des Anteils der Patienten, die mindestens ein unerwünschtes bzw. mindestens ein schweres unerwünschtes Ereignis erfuhren (Qualität hoch bzw. moderat). Es gab ebenfalls keinen Unterschied im Anteil der Studienpatienten, die wegen eines unerwünschten Ereignisses die Studie abbrachen (Qualität moderat).

Adalimumab 80/40mg EOW versus Adalimumab 80/40mg plus topisches Calcipotriol und Betamethason

Adalimumab war wirksamer als Adalimumab plus eine topische Calcipotriol/Betamethason-Salbe in Hinblick auf das Erreichen einer 90 %igen Verbesserung des PASI-Wertes (Qualität moderat) jedoch nicht in Hinblick auf das Erreichen einer 75 %igen Verbesserung des PASI-Wertes (Qualität hoch). Der Anteil der Studienabbrecher bedingt durch unerwünschte Ereignisse war höher in der Gruppe, die die Kombinationstherapie erhielt (Qualität hoch). Es gab keinen Unterschied im Anteil der Patienten, die mindestens ein unerwünschtes bzw. mindestens ein schweres unerwünschtes Ereignis erfuhren (Qualität hoch bzw. moderat).

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen / Sicherheit

Siehe auch Fachinformation.

In den placebokontrollierten Studien waren Reaktionen an der Injektionsstelle die am häufigsten berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (Adalimumab: 20 % der Pat.; Placebo: 14 % der Pat.). Durch Veränderung der Zusatzstoffe, u.a. Verzicht auf Citrat, konnte das mögliche Brennen bei der Injektion verringert werden.

Unter einer Adalimumab-Therapie können vermehrt Infektionen auftreten. Hämatologisch wurden selten Thrombozytopenie und Leukopenie beobachtet. Seltene schwere allergische Reaktionen beinhalten Exantheme, Urticaria, Juckreiz, Atemnot, Engegefühl in der Brust sowie Schwellungen von Mund, Gesicht, Lippen oder Zunge.

Durch eine Therapie mit Adalimumab können Autoantikörper (ANA, anti-dsDNA-Antikörper) induziert werden und ein „lupus-like-syndrome“ auftreten. Dann ist die Therapie sofort zu beenden.

Sehr selten können Malignome entstehen.

Unter der Therapie mit Adalimumab können sich so genannte „anti-drug antibodies, ADA“ entwickeln, die mit einem Wirkverlust einher gehen können („sekundäres Therapieversagen“).

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen treten häufiger bei älteren Patienten nach Anwendung von Adalimumab auf, besonders Infektionen verlaufen schwerer.

Wesentliche Gegenanzeigen / Anwendungsbeschränkungen

Absolute Gegenanzeigen

- Herzinsuffizienz NYHA Grad III - IV
- Aktive Tuberkulose oder andere schwere Infektionen

Wichtige relative Gegenanzeigen

- Schwere Lebererkrankungen
- Demyelinisierende Erkrankungen
- Malignome (außer: Basaliom) und lymphoproliferierende Erkrankungen, auch anamnestisch
- Impfungen mit Lebendimpfstoffen
- Schwangerschaft/ Stillzeit

Arzneimittelinteraktionen

Die Kombination von Adalimumab mit Anakinra (IL1-R-Antagonist) oder Abatacept wird nicht empfohlen.

Anwendungshinweise

Je nach klinischer Situation können weniger oder auch weitere Maßnahmen/Laboruntersuchungen erforderlich sein. Die Auswahl ist für jeden Patienten individuell durchzuführen.

Maßnahmen vor der Behandlung

- Ausschluss einer akuten Infektion
- Sicherer Ausschluss einer Tuberkulose entsprechend 5.1
- Sichere Antikonzeption bzw. Schwangerschaftsausschluss bei Frauen im gebärfähigen Alter
- Patienten sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass Infektionen schwerer und atypisch verlaufen können und sich ggf. frühzeitig beim Arzt vorzustellen.

Maßnahmen während der Behandlung

- Überwachung bezüglich Infektionen, die Therapie sollte auch in entsprechenden Verdachtsfällen zumindest vorübergehend unterbrochen werden.

Maßnahmen nach der Behandlung

- Keine

Tabelle 6: Laborkontrollen bei der Adalimumabtherapie

Zeitpunkt → Diagnostik ↓	Vor der Behandlung	nach 4 Wochen	nach 12 Wochen	dann alle 3 Monate
Differenzialblutbild	X	X	X	X
ASAT, ALAT, γ GT	X	X	X	X
Hepatitis B Serologie	X			
HIV/Hepatitis C Serologie*	X			
Schwangerschafts- test (Urin)	X			
Bei Verdacht auf Infektionen siehe Maßnahmen vor Therapiebeginn				
Zurzeit sind gemäß Fachinformation keine Untersuchungen von Laborwerten während der Therapie mit Adalimumab vorgeschlagen. Die Leitliniengruppe empfiehlt die hier angegebenen Untersuchungen. Je nach klinischer Situation können weniger oder auch weitere Maßnahmen/Laboruntersuchungen erforderlich sein. Die Auswahl ist für jeden Patienten individuell durchzuführen.				

* Bei entsprechenden anamnestischen, klinischen oder laborchemischen Hinweisen

Überdosierung / Maßnahmen bei Überdosierung

Keine spezifischen Maßnahmen

Praktikabilität (Arzt/Patient)

Die Therapie mit Adalimumab erfordert nur einen geringen Aufwand. Die Injektionen können vom Patienten selbst oder von einem Angehörigen durchgeführt werden. Das Medikament soll kühl (2 - 8°C) gelagert werden, was die Praktikabilität bei Reisen u.ä. einschränkt.

Kosten

Für Adalimumab betragen bei Standarddosierung (Induktion nach Label, dann 40 mg alle 2 Wo., Applikation s.c.) die Therapiekosten im ersten Jahr 24.547,91 €.

4.3.3 Apremilast

Wolf-Henning Boehncke, Lasse Amelunxen, Hans-Michael Ockenfels (Koordinator: Tobias Weberschock)

Therapieempfehlungen		Konsensstärke	Kommentar
Apremilast kann zur Induktionstherapie bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris empfohlen werden, wenn andere Therapieformen keinen ausreichenden Therapieerfolg gezeigt haben, unverträglich oder kontraindiziert sind.	↑	Starker Konsens	Evidenz- und konsensusbasiert

Tabellarische Zusammenfassung Apremilast	
Erstzulassung in Deutschland	2015 (mittelschwere bis schwere Psoriasis vulgaris sowie Psoriasis-Arthritis)
Empfohlene Initialdosis	10 mg pro Tag gemäß Dosierungsschema unterhalb dieser Tabelle
Empfohlene Erhaltungsdosis	60 mg pro Tag (2 x 30 mg pro Tag) gemäß Dosierungsschema unterhalb dieser Tabelle
Klinischer Wirkungseintritt zu erwarten	PASI 75 Ansprechen bei 25 % der Patienten nach 10,9 Wochen bei 30mg BID [87]
Auswahl wesentlicher Gegenanzeigen	– Schwangerschaft und Stillzeit
Auswahl wichtiger UAW	– Durchfall – Übelkeit – Suizidalität
Auswahl wichtiger Arzneimittelinteraktionen	Starke Induktoren von CYP3A4 (Rifampicin, Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin und Johanniskraut) bewirken ggf. eine beschleunigte Metabolisierung von Apremilast
Sonstiges	PDE-4-Hemmer

Dosierung und Dosierungsschema

Die Dosis von Apremilast wird gemäß des nachfolgenden Schemas gesteigert:

Tag	Morgendosis	Abenddosis	Tagesdosis
Tag 1	10 mg (rosa)	Keine Einnahme	10 mg
Tag 2	10 mg (rosa)	10 mg (rosa)	20 mg
Tag 3	10 mg (rosa)	20 mg (braun)	30 mg
Tag 4	20 mg (braun)	20 mg (braun)	40 mg
Tag 5	20 mg (braun)	30 mg (beige)	50 mg
Ab Tag 6	30 mg (beige)	30 mg (beige)	60 mg

Bei stark eingeschränkter Nierenfunktion beträgt die empfohlene Dosis 30 mg einmal täglich morgens. Bei vorbestehender stark eingeschränkter Nierenfunktion muss auch die Dosissteigerung innerhalb der ersten 6 Tage angepasst werden, indem von dem o.g. Schema jeweils nur die Morgendosis verschrieben wird

Zusammenfassung der Evidenz

Daten aus vier [88-92] Studien wurden systematisch ausgewertet, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Apremilast in der Induktionstherapie festzustellen. Die dazugehörigen GRADE-Tabellen befinden sich im Supplement.

Apremilast versus Placebo

Apremilast war wirksamer als Placebo in Hinblick auf den Anteil der Patienten, die eine PASI-Reduktion um 75 % (Qualität moderat) bzw. 90 % (Qualität hoch) erreichten. In der Apremilast-Gruppe erzielte ein größerer Anteil der Patienten einen DLQI-Wert von 0 oder 1 als in der Placebo-Gruppe (Qualität moderat).

In der Apremilast-Gruppe erfuhr ein größerer Anteil der Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis (Qualität moderat) und der Anteil der Patienten, die aufgrund von mindestens einem unerwünschten Ereignis die Studie verließen, war größer (Qualität moderat). Es gab jedoch keinen Unterschied zwischen Apremilast und Placebo im Anteil der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (Qualität moderat).

Apremilast versus Etanercept [89]

Es zeigte sich kein Unterschied zwischen Apremilast 30 mg BID und Etanercept 50 mg QW, wenn man die Verbesserung des PASI-Wertes um 75 % (Qualität moderat) bzw. 90 % (Qualität moderat) in Betracht zieht. Ebenfalls gab es keinen Unterschied bezüglich des Anteils der Patienten, die einen DLQI Wert von 0 oder 1 erreichten (Qualität moderat) oder deren, die mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis erfuhren (Qualität niedrig). In der Apremilast-Gruppe war der Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis größer als in der Etanercept-Gruppe (Qualität niedrig).

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen/Sicherheit

Siehe auch Fachinformation.

Unter den unerwünschten Arzneimittelwirkungen ist insbesondere der Durchfall von großer praktischer Relevanz. Dieser tritt bei knapp einem Fünftel der behandelten Patienten auf und manifestiert sich meist während der Dosissteigerung innerhalb der ersten Woche. Oft handelt es sich um eher leichte Durchfallerscheinungen mit mehreren dünnen Stuhlabgängen pro Tag. Entsprechend informiert, weichen die allermeisten Patienten nicht vom vorgesehenen Dosierungsschema ab. Die

Durchfallssymptomatik sistiert meist spontan innerhalb des ersten Therapiemonats. Bei stärker ausgeprägtem Durchfall hat sich die Einnahme von Loperamid bewährt.

Ein Teil der Patienten (ca. 15 %) beobachtet unter Apremilast einen signifikanten Gewichtsverlust (5-10 %) innerhalb der ersten Behandlungsmonate. Dieses Phänomen ist jedoch keine Kontraindikation für das Fortsetzen einer Therapie mit Apremilast.

Gelegentliche Fälle von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten (mit oder ohne Depression in der Anamnese) wurden in klinischen Studien und nach Markteinführung berichtet (Häufigkeit $\geq 1/1.000$ bis $\leq 1/100$). Fälle von vollendetem Suizid wurden nach Markteinführung bei Patienten, die mit Apremilast behandelt wurden, berichtet.

Wesentliche Gegenanzeigen/Anwendungsbeschränkungen

Absolute Gegenanzeigen

- Schwangerschaft und Stillzeit

Wichtige relative Gegenanzeigen

- Bei Patienten mit anamnestisch bekannten psychiatrischen Symptomen oder Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die wahrscheinlich psychiatrische Symptome verursachen, ist der Nutzen der Behandlung mit Apremilast sorgfältig gegen die Risiken abzuwägen.
- Untergewichtige Patienten
- Kinder und Jugendliche

Arzneimittelinteraktionen

Die Einnahme von Apremilast sollte unterbleiben, wenn der Patient starke Induktoren von CYP3A4 einnimmt (z.B. Rifampicin, Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepin und Johanniskraut), weil dies zu einem relevanten Abfall des Wirkspiegels von Apremilast führt.

Anwendungshinweise

Maßnahmen vor der Behandlung

- Labor siehe Tabelle 7
- Ausschluss einer Schwangerschaft und Einleitung einer Kontrazeption bei Frauen in gebärfähigem Alter.
- Bei Patienten mit anamnestisch bekannten psychiatrischen Symptomen oder Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die wahrscheinlich psychiatrische Symptome verursachen, ist der Nutzen der Behandlung mit Apremilast sorgfältig gegen die Risiken abzuwägen.
- Bestimmung Körpergewicht

Maßnahmen während der Behandlung

- Therapiepause bei Eintreten einer Schwangerschaft
- Therapieabbruch bei neu auftretenden psychiatrischen Symptomen oder Verschlechterung bestehender Symptome oder Suizidgedanken oder Suizidversuch
- Kontrazeption
- Bei untergewichtigen Patienten sollten Gewichtskontrollen durchgeführt werden (BMI <18,5 kg / m²)
- Labor siehe Tabelle 7

Maßnahmen nach der Behandlung

- Keine

Tabelle 7: Laborkontrollen bei der Apremilasttherapie

Im Rahmen des Einsatzes von Apremilast sind vom Hersteller keine verbindlichen Laborkontrollen vorgesehen. Die Leitliniengruppe empfiehlt dagegen folgende Laborkontrollen:

Zeitpunkt → Diagnostik ↓	Vor der Behandlung	Alle 3 Monate
Diff BB/ BB	X	X
ALT, AST, γ GT*	X	X
Serumkreatinin*	X	X
Schwangerschaftstest (Urin)	X	

Zurzeit sind gemäß Fachinformation keine Untersuchungen von Laborwerten während der Therapie mit Apremilast vorgeschlagen. Die Leitliniengruppe empfiehlt die hier angegebenen Untersuchungen. Je nach klinischer Situation können weniger oder auch weitere Maßnahmen/ Laboruntersuchungen erforderlich sein. Die Auswahl ist für jeden Patienten individuell durchzuführen.

* Aufgrund der Einschränkungen bei Niereninsuffizienz sowie mangelnder Erfahrung bei Patienten mit Leberfunktionseinschränkungen werden entsprechende Laborkontrollen empfohlen.

Überdosierung / Maßnahmen bei Überdosierung

Keine spezifischen Maßnahmen

Praktikabilität (Arzt/Patient)

Für den Arzt ist die Praktikabilität als sehr gut anzusehen, da bis auf den Schwangerschaftsausschluss vor Therapiebeginn kein obligates Monitoring durchzuführen ist. Wichtig ist jedoch die korrekte Information hinsichtlich der Durchfallproblematik.

Auch aus Patientensicht ist Apremilast ein besonders praktikables Medikament, da regelmäßige Blutabnahmen entfallen. Auch die orale Gabe erhöht die Praktikabilität.

Kosten

Für Apremilast betragen bei Standarddosierung (Induktion nach Label, dann 2x30 mg/d, Applikation oral) die Therapiekosten im ersten Jahr 17.713,45 €.

Besonderheiten

Keine

4.3.4 Ciclosporin

Kristian Reich, Thomas Rosenbach (Koordinator: Martin Schlaeger)

Therapieempfehlungen		Konsensstärke	Kommentar
Ciclosporin kann zur Induktionstherapie bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris empfohlen werden.	↑	Starker Konsens	Evidenz- und konsensusbasiert
Eine Kombination von Ciclosporin mit topischen Präparaten zur Behandlung bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris kann empfohlen werden.	↑	Starker Konsens	Evidenz- und konsensusbasiert

Tabellarische Zusammenfassung Ciclosporin	
Erstzulassung von Ciclosporin in Deutschland	1983 (Transplantationsmedizin) 1993 (Psoriasis vulgaris)
Empfohlene Initialdosis	2,5 - 3 (max. 5) mg/kg Körpergewicht
Empfohlene Erhaltungsdosis	Intervalltherapie (jeweils über ca. 8 - 16 Wochen) mit Dosisreduktion am Ende der Induktionstherapie (z.B. 0,5 mg/kg Körpergewicht alle 14 Tage) oder kontinuierliche Langzeittherapie mit Dosisreduktion z.B. um 50 mg alle vier Wochen nach Woche zwölf und Dosiserhöhung um 50 mg bei Rückfall
Klinischer Wirkungseintritt zu erwarten	PASI 75 Ansprechen bei 25 % der Patienten nach 6 Wochen (<5mg/kg KG) [66]
Auswahl wesentlicher Gegenanzeigen	Absolut: <ul style="list-style-type: none"> – Relevante Nierenfunktionsstörung – Unkontrollierte arterielle Hypertonie – Aktive Tuberkulose oder andere schwere Infektionen – Relevante Malignome (aktuell oder früher, insbesondere hämatologische Erkrankungen und kutane Malignome mit Ausnahme des Basalzellkarzinoms) Relativ: <ul style="list-style-type: none"> – Relevante Leberfunktionsstörung – Gravidität und Laktation

	<ul style="list-style-type: none"> – Gleichzeitige Verwendung von mit Ciclosporin interagierenden Substanzen – Gleichzeitige Lichttherapie oder PUVA-Vortherapie mit kumulativer Dosis >1000 J/cm² – Gleichzeitige Anwendung anderer Immunsuppressiva, Retinoide oder langjährige Vortherapie mit MTX
Auswahl wichtiger UAW	<ul style="list-style-type: none"> – Nierenfunktionsstörung – RR-Anstieg – Leberfunktionsstörung – Nausea – Inappetenz – Erbrechen – Durchfall – Hypertrichose – Gingivahyperplasie – Tremor – Müdigkeit – Parästhesien
Auswahl wichtiger Arzneimittelinteraktionen	Multiple Interaktionen zu beachten (siehe unten)
Sonstiges	<ul style="list-style-type: none"> – Calcineurinhemmer – Bei transplantierten Patienten erhöhtes Risiko lymphoproliferativer Erkrankungen – Bei Psoriasis-Patienten nach exzessiver Lichttherapie erhöhtes Plattenepithelkarzinomrisiko – Bei Psoriasis-Arthritis nur mäßig wirksam und nicht zugelassen – Wurde auch zur Therapie chronisch entzündlicher Erkrankungen bei Kindern erfolgreich eingesetzt

Dosierung und Dosierungsschema

Als Standarddosis zu Therapiebeginn kann eine Dosis von 2,5 - 3 mg/kg Körpergewicht angesehen werden, wobei sich in einer Vergleichsstudie eine Überlegenheit einer streng am Gewicht orientierten Dosis von 1,25 - 5 mg/kg Körpergewicht pro Tag zu einer körperrgewichtsunabhängigen Dosierung von 100 - 300 mg pro Tag nicht zeigen ließ [93]. Die Tagesdosis wird grundsätzlich auf zwei Gaben, morgens und abends, verteilt, wobei die Mikroemulsion vor den Mahlzeiten gegeben werden sollte [94]. Spricht der Patient auf eine initiale Dosis von 2,5 - 3 mg/kg Körpergewicht nach vier bis sechs Wochen nicht ausreichend an, kann die Dosis auf bis zu 5 mg/kg Körpergewicht erhöht werden.

Dosierung und Dosierungsschema

Als Standarddosis zu Therapiebeginn kann eine Dosis von 2,5 - 3 mg/kg Körpergewicht angesehen werden, wobei sich in einer Vergleichsstudie eine Überlegenheit einer streng am Gewicht orientierten Dosis von 1,25 - 5 mg/kg Körpergewicht pro Tag zu einer körperrgewichtsunabhängigen Dosierung von 100 - 300 mg pro Tag nicht zeigen ließ [93]. Die Tagesdosis wird grundsätzlich auf zwei Gaben, morgens und abends, verteilt, wobei die Mikroemulsion vor den Mahlzeiten gegeben werden sollte [94]. Spricht der Patient auf eine initiale Dosis von 2,5 - 3 mg/kg Körpergewicht nach vier bis sechs Wochen nicht ausreichend an, kann die Dosis auf bis zu 5 mg/kg Körpergewicht erhöht werden. Ist die Abheilung der Hautveränderungen nach weiteren vier bis sechs Wochen noch nicht ausreichend, sollte Ciclosporin abgesetzt werden.

Alternativ können insbesondere Patienten, bei denen aufgrund der Schwere der Psoriasis ein rascher Effekt angestrebt wird, auch mit einer initialen Dosis von 5 mg/kg Körpergewicht behandelt werden. In einer Studie wurden ein ‚Step-up‘ Protokoll mit einem ‚Step-down‘ Protokoll über zwölf Wochen verglichen [95]. In der ersten Gruppe starteten Patienten mit 2,5 mg/kg Körpergewicht und wurden bei unzureichendem Ansprechen nach zwei bis drei Wochen auf 4 mg/kg Körpergewicht und bei weiterhin unzureichendem Ansprechen nach weiteren zwei bis drei Wochen auf 5 mg/kg Körpergewicht gesteigert. Patienten der ‚Step-down‘ Gruppe erhielten zu Beginn 5 mg/kg Körpergewicht, mit Reduktion bei gutem Ansprechen nach zwei bis drei Wochen auf 4 mg/kg Körpergewicht und bei weiterhin gutem Ansprechen nach weiteren zwei bis drei Wochen auf 2,5 mg/kg Körpergewicht. Bei vergleichbarer Verträglichkeit trotz höherer kumulativer Dosis zeigten Patienten in der ‚Step-down‘ Gruppe ein schnelleres und besseres Ansprechen als Patienten mit initial niedriger Dosis.

Der maximale Behandlungserfolg wird nach etwa acht bis 16 Wochen erwartet. Nach Eintreten einer Befundbesserung kann versucht werden, z.B. unter Anwendung einer zusätzlichen topischen Therapie die Ciclosporin-Dosis langsam zu reduzieren.

Kurzzeittherapie

Bei der Kurzzeittherapie (Induktionstherapie) wird der Patient bis zum Erreichen eines adäquaten Behandlungserfolgs, üblicherweise über zehn bis 16 Wochen, therapiert und Ciclosporin dann abgesetzt. Einige Studien deuten darauf hin, dass die Relapse-Rate (Relapse definiert als Verlust von ≥ 50 % der initial durch die Therapie erzielten Besserung) höher ist und die Zeit bis zum Relapse kürzer ist, wenn im Vergleich zu einer langsamen Reduktion der Dosis, Ciclosporin abrupt abgesetzt wird [96, 97]. Ausschleischemata sind z. B. eine Reduktion um 1 mg/kg Körpergewicht jede Woche über vier Wochen oder eine Reduktion um 0,5 - 1 mg/kg Körpergewicht alle zwei Wochen. Mit erstgenanntem langsamen Reduktionsschema wurde in einer Studie bei 30 Patienten nach einer initialen Therapie über zwölf Wochen eine mediane Zeit bis zum Relapse von 119,5 Tagen beobachtet [96]. Nach einer Therapie über mehrere Monate ist etwa vier Wochen nach Ende der Therapie bei ca. 30 - 40 % der Patienten eine erneute Verschlechterung der Psoriasis zu erwarten (siehe auch Wirksamkeit).

Langzeittherapie

Die Langzeittherapie (Langzeittherapie) der Psoriasis mit Ciclosporin sollte aufgrund der möglichen unerwünschten Wirkungen, einschließlich eines erhöhten Risikos, kutane Malignome zu entwickeln (dies betrifft insbesondere Patienten mit hohen

kumulativen Dosen vorangegangener PUVA-Therapien (>1.000 J/cm²) und auch wegen eines nach entsprechenden Fallberichten nicht auszuschließenden erhöhten Lymphomrisikos, nur im Ausnahmefall und nach Abwägung anderer Therapieoptionen durchgeführt werden. In einer Studie über zwei Jahre mit intermittierenden Gaben von Ciclosporin jeweils bei Relapse nach der initialen Induktionsphase betrug die mittlere Zeit, in der Patienten mit Ciclosporin behandelt wurden, ca. 43 % und die mittlere Zeit, in der Patienten in Remission waren, ca. 60 % [96]. Es fand sich mit steigender Zyklenzahl eine Abnahme der Zeit bis zum Relapse.

In einer Studie über neun bis zwölf Monate wurde ein intermittierendes Schema mit einer kontinuierlichen Therapie mit niedrigen Ciclosporindosen zur Remissionserhaltung verglichen, wobei sich eine niedrigere Relapse-Rate in der kontinuierlich therapierten Gruppe zeigt [98]. In einer weiteren Studie war eine kontinuierliche Therapie mit der niedrigsten individuellen Erhaltungsdosis nach einem Jahr besser wirksam als eine intermittierende Therapie mit zwölfwöchigen Zyklen bei Relapse bei allerdings signifikant höherer kumulativer Jahresdosis [99].

In der S1-Leitlinie zum Einsatz von Ciclosporin in der Dermatologie ist vorgeschlagen worden, nach zwölf Wochen in etwa vierwöchigen Abständen eine Reduktion der wirksamen Dosis in Schritten von 50 mg vorzunehmen. Kommt es zu einem Wiederaufflammen der Psoriasis oder zu einer Verschlechterung noch bestehender Herde, soll die Dosis wieder um 50 mg erhöht und die Therapie mit dieser Erhaltungsdosis über einen Zeitraum von bis zu zwei Jahren fortgeführt werden. Danach soll ein Auslassversuch erfolgen.

Zusammenfassung der Evidenz

Daten aus 13 [93, 100-111] Studien wurden systematisch ausgewertet, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Ciclosporin in der Induktionstherapie festzustellen [93, 100-111]. Die dazugehörigen GRADE-Tabellen befinden sich im Supplement.

Ciclosporin gegenüber Placebo

Es gab keinen Unterschied in Hinblick auf den Anteil der Patienten, die eine PASI-Reduktion um 75 % erreichten (Qualität niedrig) sowie bezüglich des Anteils der Patienten, die die Studie aufgrund von unerwünschten Ereignissen verließen (Qualität moderat). Ebenfalls fand sich kein Unterschied im Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis (UE) (Qualität moderat).

Ciclosporin gegenüber Methotrexat

Es gab keinen Unterschied zwischen Ciclosporin und Methotrexat in Hinblick auf den Anteil der Patienten, die eine PASI-Reduktion um 75 % (Qualität sehr niedrig) bzw. 90 % (Qualität sehr niedrig) erreichten. Es gab ebenso keinen Unterschied bezüglich des Anteils der Patienten, die die Studie aufgrund von unerwünschten Ereignissen verließen (Qualität sehr niedrig). Ebenfalls fanden sich keine Unterschiede in den Anteilen der Patienten, die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (Qualität sehr niedrig) bzw. mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis erfuhren (sehr niedrig).

Ciclosporin 2,5 mg → 5 mg gegenüber Ciclosporin 5 mg → 2,5 mg

Es gab keinen Unterschied zwischen einer Dosiserhöhung von 2,5 mg auf 5 mg Ciclosporin und eine Dosisreduktion von 5 mg auf 2,5 mg Ciclosporin in Hinblick auf

den Anteil der Patienten, die eine PASI-Reduktion um 75 % erreichten (Qualität niedrig). Es gab ebenfalls keinen Unterschied bezüglich des Anteils der Patienten, die mindestens ein unerwünschtes Ereignis erfuhren (Qualität niedrig).

Ciclosporin feste Dosis gegenüber Ciclosporin gewichtsabhängig dosiert

Es gab keinen Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich des Anteils der Patienten, die die Studie aufgrund von unerwünschten Ereignissen verließen (Qualität sehr niedrig). Es gab ebenfalls keinen Unterschied bezüglich des Anteils der Patienten, die mindestens ein medikamentenbezogenes unerwünschtes Ereignis erfuhren (Qualität niedrig). Zur Therapiewirksamkeit lagen keine Daten zu den ausgewählten Endpunkten vor.

Ciclosporin in verschiedenen Dosierungen

- Ciclosporin 100 mg QD gegenüber 50 mg BID

Es gab keinen Unterschied zwischen Ciclosporin 100 mg QD und 50 mg BID in Hinblick auf den Anteil der Patienten, die eine PASI-Reduktion um 75 % (Qualität sehr niedrig) bzw. 90 % (Qualität sehr niedrig) erreichten. Es gab ebenso keinen Unterschied bezüglich des Anteils der Patienten, die die Studie aufgrund von unerwünschten Ereignissen verließen (Qualität sehr niedrig).

- Ciclosporin 5 mg/kg QD gegenüber 7,5 mg/kg QD

Es gab keinen Unterschied bezüglich des Anteils der Patienten, die die Studie aufgrund von unerwünschten Ereignissen verließen (Qualität moderat). Zur Therapiewirksamkeit lagen keine Daten zu den ausgewählten Endpunkten vor.

- Ciclosporin 3 mg/kg QD gegenüber 7,5 mg/kg QD

Es gab keinen Unterschied bezüglich des Anteils der Patienten, die die Studie aufgrund von unerwünschten Ereignissen verließen (Qualität moderat). Zur Therapiewirksamkeit lagen keine Daten zu den ausgewählten Endpunkten vor.

- Ciclosporin 2,5 - 3 mg/kg QD gegenüber 5 mg/kg QD

Es gab keinen Unterschied zwischen Ciclosporin 2,5 - 3 mg und 5 mg in Hinblick auf den Anteil der Patienten, die eine PASI-Reduktion um 75 % erreichten (Qualität moderat). Es gab ebenfalls keinen Unterschied bezüglich des Anteils der Patienten, die die Studie aufgrund von unerwünschten Ereignissen verließen (Qualität moderat) sowie im Anteil derer, die mindestens ein unerwünschtes Ereignis erfuhren (Qualität niedrig).

- Ciclosporin 1,25 mg/kg QD gegenüber Ciclosporin 5 mg/kg QD

Ciclosporin 5 mg/kg war wirksamer als Ciclosporin 1,25 mg/kg bezüglich des Anteils der Patienten, die eine 75 %ige Reduktion des PASI-Wertes erfuhren (Qualität moderat). Zur Therapiesicherheit lagen keine Daten zu den ausgewählten Endpunkten vor.

- Ciclosporin 1,25 mg/kg QD gegenüber Ciclosporin 2,5 mg/kg QD

Ciclosporin 2,5 mg/kg war wirksamer als Ciclosporin 1,25 mg/kg in Hinblick auf den Anteil der Patienten, die eine 75 % Reduktion des PASI-Wertes erzielten (Qualität niedrig). Der Anteil der Patienten, die mindestens ein unerwünschtes Ereignis

erfahren, war ebenfalls größer in der Ciclosporin 2,5 mg-Gruppe. Es gab keinen Unterschied bezüglich des Anteils der Patienten, die die Studie aufgrund von unerwünschten Ereignissen verließen (in beiden Gruppen 0, Qualität sehr niedrig).

Ciclosporin in Kombination mit weiteren Interventionen gegenüber Ciclosporin

- Ciclosporin 2 mg/kg QD plus Calcipotriol 50 µg/g gegenüber Ciclosporin 2 mg/kg QD

Es gab keinen Unterschied bezüglich des Anteils der Patienten, die die Studie aufgrund von unerwünschten Ereignissen verließen (in beiden Gruppen 0, Qualität sehr niedrig). Zur Therapiewirksamkeit lagen keine Daten zu den ausgewählten Endpunkten vor.

- Ciclosporin 2 mg/kg QD plus Calcipotriol 50 µg/g und Betamethason dipropionat 0,5 mg/g gegenüber Ciclosporin 2 mg/kg QD

Die Kombinationstherapie war wirksamer als die Monotherapie, wenn man den Anteil der Patienten betrachtet, die ein 75 %ige (Qualität moderate) bzw. 90 %ige Reduktion des PASI-Wertes erreichten (Qualität moderat). Es gab keinen Unterschied bezüglich des Anteils der Patienten, die die Studie aufgrund von unerwünschten Ereignissen verließen (Qualität sehr niedrig). Ebenfalls gab es keinen Unterschied im Anteil derer, die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (Qualität niedrig) bzw. mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis erfahren (Qualität sehr niedrig).

Ciclosporin 2,5 mg kombiniert mit einer kalorienarmer Diät gegenüber Ciclosporin 2,5mg

Die Kombination von Ciclosporin 2,5 mg mit einer kalorienarmen Diät war wirksamer als Ciclosporin 2,5 mg bezüglich des Anteils der Patienten, die eine 75 %ige Reduktion des PASI-Wertes erreichten (Qualität hoch). Zur Therapiesicherheit lagen keine Daten zu den ausgewählten Endpunkten vor.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen / Sicherheit

Siehe auch Fachinformation.

In den eingeschlossenen Arbeiten, vorwiegend zur Kurzzeittherapie (Induktionstherapie), wurden unerwünschte Wirkungen unter Ciclosporin berichtet. Sofern mehrere Dosen von Ciclosporin getestet wurden, zeigte sich in der Regel eine klare Dosisabhängigkeit der Rate unerwünschter Wirkungen [101].

Zu den häufiger berichteten unerwünschten Wirkungen zählen:

Niere / Blutdruck

- Anstieg des Serumkreatinins (um durchschnittlich 5 - 30 %, bei bis zu 20 % der Patienten um >30 %),
- Abfall der Kreatininclearance (um durchschnittlich bis zu 20 %)
- Harnstoffanstieg (bei bis zu ca. 50 % der Patienten)
- Mg-Abfall (um durchschnittlich 5 - 15 %)
- Anstieg Harnsäure (bei ca. 5 % der Patienten)

- arterielle Hypertonie (bei ca. 2 - 15 % der Patienten)

Leber / Gastrointestinaltrakt

- Gastrointestinale Symptome (Nausea, Diarrhoe, Blähungen etc., bei ca. 10 - 30 % der Patienten)
- Anstieg des Bilirubins (bei ca. 10 - 80 % der Patienten)
- Anstieg der Transglutaminasen (bei bis zu ca. 30 % der Patienten)
- Gingivahyperplasie (bei bis zu ca. 15 % der Patienten)

Andere

- Parästhesien (bei bis zu 40 % der Patienten)
- Muskelschmerzen (bei ca. 10 - 40 % der Patienten)
- Kopfschmerzen (bei 10 - 30 % der Patienten)
- Tremor (bei ca. 2 - 20 % der Patienten)
- Hypertrichose (bei <5 % der Patienten)

Für weitere Hinweise zu unerwünschte Arzneimittelwirkungen / Sicherheit siehe auch Fachinformation.

Auch in Langzeitstudien (bis zu zwei Jahren) wurden unerwünschte Wirkungen berichtet. In einer Studie mit 251 randomisierten Patienten zur Therapie mit 2,5 und 5 mg/kg Ciclosporin über bis zu 21 Monaten wurden 54 % mit der Einnahme von Ciclosporin in Zusammenhang stehende unerwünschte Ereignisse („adverse events“) beobachtet, davon wurden 8 % als schwere unerwünschte Ereignisse klassifiziert [112]. Bei etwa jedem fünften Patienten (18 %) wurde die Studie vorzeitig aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen. Bei insgesamt 10 % aufgrund einer Erhöhung des Serumkreatininwerts um >30 % im Vergleich zum Ausgangswert und bei 6 % aufgrund einer arteriellen Hypertonie. Während letztere unabhängig von der Dosis auftrat, wurde erstere dosisabhängig bei insgesamt 46 % der Patienten in dieser Langzeitstudie beobachtet (im Vergleich mit bis zu ca. 20 % in den Kurzzeitstudien) [96].

Überblick über Warnhinweise und unerwünschte Arzneimittelwirkungen gemäß der Fachinformation

Die Fachinformation führt zunächst besondere Warnhinweise auf:

- Der Alkoholgehalt der Kapseln (12,7 Vol.- % Alkohol; bei Einnahme von 100 mg Kapseln entsprechend ca. 0,1 g Alkohol). Ein gesundheitliches Risiko besteht diesbezüglich u. a. bei Leberkranken, Alkoholkranken, Epileptikern, Hirngeschädigten, Schwangeren und Kindern.
- Die Möglichkeiten der vielfältigen Arzneimittelinteraktionen insbesondere mit Statinen (erhöhtes Risiko von Myopathien).
- Eine in Einzelfällen berichtete Möglichkeit einer intrakraniellen Druckerhöhung. Wird bei entsprechenden neurologischen Symptomen eine benigne intrakranielle Hypertension (Pseudotumor cerebri) festgestellt, soll Ciclosporin abgesetzt

werden, da es möglicherweise zu einer bleibenden Beeinträchtigung des Sehvermögens kommen kann.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind in Tabelle 8, gegliedert nach Organsystemen, zusammengefasst.

Tabelle 8: UAW bei Ciclosporin gegliedert nach Organsystemen

Organsystem	Niere / Herz-Kreislauf	Leber / Darm	Nervensystem / Muskulatur	Stoffwechsel/ Elektrolyte	Haut	Blutbild
Sehr häufig (≥ 10 %)	Keine					
Häufig (≥ 1 %, < 10 %)	Dosisabhängige reversible Nierenfunktionsstörung, Gefahr der irreversiblen Nierenschädigung bei Langzeittherapie, Hypertonie	Gingivahyperplasie, dosisabhängige reversible hepatogastrische Beschwerden	Tremor, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Brennen der Hände und Füße	Reversible Erhöhung der Blutfettwerte (speziell in Kombination mit Kortikoiden)	Hypertrichose	
Gelegentlich (≥ 0,1 %, < 1 %)		Magenulzera	Konvulsionen	Gewichtszunahme, Hyperglykämie, Hyperurikämie, Hyperkaliämie, Hypomagnesiämie	Akne	Anämie
Selten (≥ 0,01 %, < 0,1 %)	Ischämische Herzkrankheit	Pankreatitis	Motorische Polyneuropathie, Seh-, Hör- und zentrale Bewegungsstörungen, Myopathie		Hautrötung, Juckreiz	Leukopenie, Thrombozytopenie
Sehr selten (< 0,01 %)						Mikroangiopathische hämolytische Anämie, hämolytisches urämisches Syndrom
Einzelfälle		Kolitis	Papillenödem, Pseudotumor cerebri			

Wesentliche Gegenanzeigen / Anwendungsbeschränkungen

Absolute Gegenanzeigen

- Relevante Nierenfunktionsstörungen

- Ein nicht ausreichend kontrollierter Bluthochdruck
- Aktive Tuberkulose oder andere schwere Infektionen
- Malignome in der Vorgeschichte sowie bestehende Malignome (mögliche Ausnahme: ausreichend therapiertes Basalzellkarzinom, Plattenepithelkarzinom in situ)

Wichtige relative Gegenanzeigen

- vorangehende potentiell karzinogene Therapien (z.B. Arsen, PUVA >1.000 J/cm²)
- durch einen schweren Infekt oder durch Arzneimittel (z.B. Beta-Blocker, Lithium, Antimalariamittel) getriggerte Psoriasis
- relevante Lebererkrankungen
- Hyperurikämie
- Hyperkaliämie
- gleichzeitige Therapie mit nephrotoxischen Medikamenten (siehe Arzneimittelinteraktionen)
- gleichzeitige Lichttherapie (SUP, PUVA)
- gleichzeitige Anwendung anderer Immunsuppressiva (außer topische Therapie)
- gleichzeitige Anwendung von Retinoiden oder Therapie mit Retinoiden in den letzten vier Wochen vor geplantem Therapiebeginn mit Ciclosporin
- Drogen- oder Alkoholkrankheit
- langjährige Vortherapie mit MTX
- Schwangerschaft
- Stillzeit
- Impfung mit Lebendvakzinen
- Epilepsie
- aktuelle Behandlung mit Rizinusöl-haltigen Präparaten

Hinweis: auch für erythrodermatische oder pustulöse Psoriasisvarianten besteht aufgrund mangelnder Studiendaten eine Anwendungsbeschränkung (wie in der Regel auch für andere Systemtherapeutika der Psoriasis). In diesen Fällen kann eine Therapie mit Ciclosporin bei fehlenden Alternativen aber oft mit gutem Erfolg durchgeführt werden.

Arzneimittelinteraktionen

Die Verfügbarkeit von Ciclosporin hängt vor allem von der Aktivität des hepatischen Enzym Cytochrom-P450-3A4 (CYP3A4) und dem intestinalen P-Glykoprotein ab. Es kommt zu einer Vielzahl von Arzneimittelinteraktion.

Die Verfügbarkeit von Ciclosporin hängt vor allem von der Aktivität zweier Moleküle ab: dem hepatischen Enzym Cytochrom-P450-3A4 (CYP3A4), das an der Metabolisierung von Ciclosporin beteiligt ist, und dem intestinalen P-Glykoprotein,

einem ATP-abhängigen Transporterprotein, das verschiedene Arzneimittel, darunter Ciclosporin, aus den Enterozyten zurück ins Darmlumen schleust. Die Aktivitäten dieser Moleküle können sowohl genetisch bedingt variieren als auch durch Arzneimittel und pflanzliche Inhaltsstoffe beeinflusst werden [113].

Für die therapeutische Praxis sind vor allem Modulatoren und Substrate von CYP3A relevant. So sind z. B. der Calcium-Antagonist Diltiazem, die Antimykotika Ketoconazol und Itraconazol, sowie die Makrolidantibiotika mit Ausnahme von Azithromycin, aber auch Grapefruitsaft starke Inhibitoren des CYP3A mit der Gefahr einer Ciclosporin-Überdosierung, während das Phytopharmakon Johanniskraut ein CYP3A-Induktor ist, mit der Gefahr subtherapeutischer Ciclosporin-Spiegel. Daneben sind Interaktionen bezüglich möglicher Verstärkung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen zu bedenken (z. B. Nephrotoxizität).

Zunahme des Ciclosporinspiegels (Hemmung CYP3A) durch:

Calciumantagonisten (Diltiazem, Nifedipin, Verapamil, Mibefradil), Amiodaron, Makrolid-Antibiotika (Erythromycin, Clarithromycin, Josamycin, Posinomycin, Pristinamycin), Doxycyclin, Gentamicin, Tobramycin, Ticarcillin, Chinolone (z. B. Ciprofloxacin), Ketoconazol und - weniger ausgeprägt - Fluconazol und Itraconazol, orale Kontrazeptiva, androgene Kortikoide (Norethisteron, Levonorgestrel, Methyltestosteron, Ethinylestradiol), Danazol, Allopurinol, Bromocriptin, Methylprednisolon (hohe Dosen), Ranitidin, Cimetidin, Metoclopramid, Propafenon, Proteaseinhibitoren (z. B. Saquinavir), Acetazolamid, Amicazin, Statine (vor allem Atorvastin und Simvastatin), Cholsäure und -derivate (z. B. Ursodesoxycholsäure), Grapefruitsaft

Abnahme des Ciclosporinspiegels (Induktion CYP3A) durch:

Carbamazepin, Phenytoin, Barbiturate, Metamizol, Rifampicin, Octreotid, Ticlopidin, Nafcillin, Probuco, Troglitazon, intravenös verabreichtes Sulfadimidin und Trimethoprim, Johanniskraut-haltige Präparate

Mögliche Verstärkung nephrotoxischer unerwünschter Arzneimittelwirkungen durch:

Aminoglykoside (z. B. Gentamycin, Tobramycin), Amphotericin B, Trimethoprim und Sulfamethoxazol, Vancomycin, Ciprofloxacin, Aciclovir, Melphalan, nichtsteroidale Antiphlogistika (z. B. Diclofenac, Naproxen, Sulindac). Bei diesen Präparaten wird eine häufigere Bestimmung der Kreatininwerte empfohlen, ggf. Verringerung der Dosis des Begleitmedikaments. Möglich ist eine erhebliche (reversible) Einschränkung der Nierenfunktion bei Fibraten (z. B. Bezafibrat und Fenofibrat).

Mögliche Verstärkung von Myopathien durch:

die gleichzeitige Einnahme von HMG-CoA-Reduktasehemmern (Statine), daher sorgfältige Risikoabwägung.

Andererseits können unter Therapie mit Ciclosporin erhöhte Plasmaspiegel von Arzneimitteln aufgrund einer verminderten Clearance auftreten. Dies gilt z. B. für Digoxin, Colchicin, Prednisolon, einige HMG-CoA-Reduktasehemmer (z. B. Lovastatin) und Diclofenac. Ursächlich ist wahrscheinlich ein verminderter first-pass Effekt (erhöhte Gefahr einer Nierenschädigung).

Weitere Wechselwirkungen

Erhöhtes Risiko einer Gingivahyperplasie bei gleichzeitiger Einnahme von Nifedipin; verstärkte Immunsuppression / Tumorbildung bei gleichzeitiger Behandlung mit anderen Immunsuppressiva oder tumorinduzierenden Stoffen; eine Impfung kann weniger effektiv sein; Ciclosporin kann die Wirkung Progesteron-haltiger Kontrazeptiva vermindern; bei hohen Dosen von Prednison, Prednisolon und Methylprednisolon erhöhtes Risiko zerebraler Krampfanfälle. Wegen des Disulfiram-ähnlichen Effektes, der nach Verabreichung von N-Methyl-Thiotetrazol-Cephalosporinen beobachtet wurde, ist bei gleichzeitiger Gabe von Ciclosporin (alkoholhaltiges Arzneimittel) Vorsicht geboten.

Anwendungshinweise

Laborkontrollen siehe Tabelle 9

Je nach klinischer Situation können weniger oder auch weitere Maßnahmen/Laboruntersuchungen erforderlich sein. Die Auswahl ist für jeden Patienten individuell durchzuführen.

Maßnahmen vor der Behandlung

Allgemeine Maßnahmen

- Anamnese einschließlich Vor- und Begleiterkrankungen (z. B. schwere Infekte, Malignome, Nieren-, Lebererkrankungen), Begleitmedikation (siehe Arzneimittelinteraktionen).

Spezifische Maßnahmen

- Bei entsprechenden anamnestischen, klinischen oder laborchemischen Hinweisen sollte eine HIV Infektion bzw. eine Hepatitis C ausgeschlossen werden
- Ausschluss Hepatitis B
- Untersuchung auf malignomverdächtige Hautveränderungen
- Hinweise für bestehende Infektionen
- Messung des Blutdrucks zu zwei unterschiedlichen Zeiten

Beratung

- Patienten sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass Infektionen schwerer und atypisch verlaufen können und sich ggf. frühzeitig beim Arzt vorzustellen.
- Arzneimittelwechselwirkungen (auch andere behandelnde Ärzte über Therapie informieren)
- Sichere Antikonzeption bzw. Schwangerschaftsausschluss bei Frauen im gebärfähigen Alter (cave: verminderte Wirksamkeit Progesteron-haltiger Kontrazeptiva)
- Besonders bei Langzeitanwendung übermäßige Lichtexposition vermeiden, Anwendung von Lichtschutzmaßnahmen

Maßnahmen während der Therapie*Befragung / Untersuchung*

- Haut- und Schleimhautstatus (z. B. Zunahme der Körperbehaarung, Zahnfleischwucherungen, Ausschluss Malignome der Haut)
- Hinweise für bestehende Infektion
- Gastrointestinale Symptome und neurologische Symptome.
- Lichtschutzempfehlung wiederholen
- Komedikation überprüfen
- Blutdruck messen
- Bei einer unkomplizierten Langzeittherapie mit niedriger Dosis (2,5 - 3 mg/kg KG täglich) können die Kontrollintervalle später drei Monate betragen
- Kürzere Intervalle z. B. bei Patienten mit Risikofaktoren, bei Dosissteigerungen, bei Einnahme von metabolisch oder bezüglich der UAWs wechselwirkenden Arzneimitteln
- Ggf. Kreatinin Clearance bei nicht plausiblen Kreatininplasmaspiegeln
- Bei ausgewählten Patienten mit intermittierender und kurzfristiger Behandlung kann eine kleinere Anzahl von Kontrollen (z. B. regelmäßige Kontrolle von Blutdruck und Kreatininbestimmung) unter Umständen ausreichend sein
- Bestimmung des Ciclosporinspiegels im Einzelfall sinnvoll, etwa bei Verdacht auf Non-Compliance oder Toxizität durch Arzneimittelinteraktionen

Maßnahme nach der Therapie

Keine

Tabelle 9: Laborkontrollen bei der Ciclosporintherapie

Zeitpunkt → Diagnostik ↓	Vor der Behandlung	nach 4 Wochen	nach 8 Wochen	nach 12 Wochen	dann alle 3 Monate
Blutbild*	X	X	X	X	X
Leberwerte**	X	X	X	X	X
Elektrolyte***	X	X	X	X	X
Serumkreatinin	X	X	X	X	X
Harnsäure	X		X		X
Schwangerschaftstest (Urin)	X				
Cholesterin, Triglyceride****					
Magnesium*****					
Je nach klinischer Situation können weniger oder auch weitere Maßnahmen/					

Laboruntersuchungen erforderlich sein. Die Auswahl ist für jeden Patienten individuell durchzuführen.

- * Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten; Differenzialblutbild nur bei klinischer Fragestellung
- ** Transaminasen, γ GT, Bilirubin
- *** Natrium, Kalium
- **** nur bei klinischer Fragestellung
- ***** nur bei besonderer Indikation (z.B. Muskelkrämpfe)

Überdosierung / Maßnahmen bei Überdosierung

Vorgehen bei Verdacht auf Überdosierung

- Bestimmung des Ciclosporin-Serumspiegels
- Unterbrechung der Medikation mit Ciclosporin
- Bestimmung von Vitalparametern, Leber-, Nierenwerten, Elektrolyten
- ggf. Einleitung weiterer Maßnahmen (unter Zuziehung anderer Fachdisziplinen)

Bestimmung der Ciclosporinspiegel

Bei der Behandlung von Patienten mit dermatologischen Erkrankungen ist in der Regel die Bestimmung der Ciclosporinblutspiegel nicht erforderlich.

Eine Bestimmung kann erfolgen, um Informationen über die Medikamenteneinnahme (Compliance) zu erhalten (z. B. bei Diskrepanz zwischen (hoher) Dosierung und klinischem Ansprechen oder Diskrepanz zwischen (niedriger) Dosis und Auftreten von UAWs) oder bei gleichzeitiger Einnahme von Arzneimitteln, die den Ciclosporinspiegel beeinflussen können.

Praktikabilität (Arzt / Patient)

Vor allem die Notwendigkeit der Beachtung vielfältiger Arzneimittelinteraktionen und eine relativ engmaschige und aufwendige Überwachung unter Therapie schränken die Praktikabilität für den behandelnden Arzt ein. Die geringe therapeutische Breite des Präparates und seine pharmakokinetische Variabilität haben in Fachkreisen zu einer Einstufung als „critical dose“ Pharmakon geführt. Dies spiegelt die Notwendigkeit einer erhöhten Beachtung von Risikofaktoren und unerwünschten Arzneimittelwirkungen durch die behandelnden Ärzte wider.

Für den Patienten ist die einfache orale Einnahme von Ciclosporin gut praktikabel. Mögliche Einschränkungen der Praktikabilität ergeben sich aus der Notwendigkeit regelmäßiger Kontrolluntersuchungen, der möglichen Angst vor unerwünschten Arzneimittelwirkungen und der in der Regel auf wenige Monate begrenzten Therapiemöglichkeit. Der behandelnde Arzt sollte die Compliance der Patienten fördern, indem auch diese Aspekte der Therapie vor und während der Behandlung besprochen werden.

Kosten

Für Ciclosporin betragen die Therapiekosten bei einer Dosierung von 5 mg/kg KG (Applikation oral) im ersten Jahr 5.879,28 €.

4.3.5 Etanercept

Ralph von Kiedrowski, Ulrich Mrowietz (Koordinator:Tobias Weberschock)

Therapieempfehlungen		Konsens- stärke	Kommentar
Etanercept kann in der Dosierung von 1 x 50 mg zur Induktionstherapie bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris empfohlen werden, wenn andere Therapieformen keinen ausreichenden Therapieerfolg gezeigt haben, unverträglich oder kontraindiziert sind.	↑	Konsens	Evidenz- und konsensusbasiert

Tabellarische Zusammenfassung Etanercept	
Erstzulassung von Etanercept in Deutschland	2002 (Psoriasis-Arthritis) 2004 (Psoriasis vulgaris) 2008 (Psoriasis vulgaris bei Kindern)
Empfohlene Initialdosis	2 x 25, 1 x 50 oder 2 x 50 mg pro Woche
Empfohlene Erhaltungsdosis	2 x 25 mg pro Woche, 1 x 50 mg pro Woche
Klinischer Wirkungseintritt zu erwarten	PASI 75 Ansprechen bei 25 % der Patienten nach 6,6 Wochen (2x50mg) bzw. 9,5 Wochen (1x50/2x25) [66]
Auswahl wesentlicher Gegenanzeigen	Herzinsuffizienz NYHA Grad III-IV, aktive Tuberkulose oder andere schwere Infektionen
Auswahl wichtiger UAW	Lokale Reaktion, Infektionen
Auswahl wichtiger Arzneimittelinteraktionen	Anakinra (IL-1-Rezeptor-Antagonist), Abatacept (Co-Stimulationshemmer)
Sonstiges	Tumornekrosefaktor-Rezeptor-Fusionsprotein Zulassung für Kinder ab 6 Jahren

Dosierung und Dosierungsschema

Die zur Behandlung der Psoriasis vulgaris bei Erwachsenen zugelassene Etanercept Dosis beträgt 25 mg 2 x pro Woche oder alternativ 1 x 50 mg pro Woche. Bei hoher Aktivität der Psoriasis oder übergewichtigen Patienten kann initial 50 mg 2 x pro Woche bis zu zwölf Wochen verabreicht werden, gefolgt von einer Dosis von 25 mg 2 x pro Woche bzw. 1 x 50 mg pro Woche.

Zusammenfassung der Evidenz

Daten aus 24 [71-73, 88, 89, 114-132] Studien wurden systematisch ausgewertet, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Etanercept in der Induktionstherapie festzustellen. Die dazugehörigen GRADE-Tabellen befinden sich im Supplement.

Etanercept versus Placebo

Etanercept war wirksamer als Placebo in Hinblick auf den Anteil der Patienten, die eine PASI-Reduktion um 75 % (Qualität hoch) bzw. 90 % (Qualität hoch) erreichten. In der Etanercept-Gruppe erzielte ein größerer Anteil der Patienten einen DLQI-Wert von 0 oder 1 als in der Placebo-Gruppe (Qualität hoch).

In der Etanercept-Gruppe erfuhr ein größerer Anteil der Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis (Qualität hoch). Es gab jedoch keinen Unterschied zwischen Etanercept und Placebo in Bezug auf den Anteil der Patienten, die aufgrund von mindestens einem unerwünschten Ereignis die Studie verließen (Qualität moderat) bzw. auf den Anteil der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (Qualität moderat).

Acitretin verglichen mit Etanercept

Es gab keinen Unterschied zwischen Acitretin (0.4mg/kg pro Tag oder 10mg zweimal pro Tag) und Etanercept (25mg oder 50mg zweimal wöchentlich) in Hinblick auf den Anteil der Patienten, die eine PASI-Reduktion um 75 % erreichten (Qualität niedrig). Es gab ebenfalls keinen Unterschied bezüglich des Anteils der Patienten, die die Studie aufgrund von unerwünschten Ereignissen verließen (Qualität sehr niedrig).

Apremilast versus Etanercept

Es zeigte sich kein Unterschied zwischen Apremilast 30 mg BID und Etanercept 50 mg QW, wenn man die Verbesserung des PASI-Wertes um 75 % (Qualität moderat) bzw. 90 % (Qualität moderat) in Betracht zieht. Ebenfalls gab es keinen Unterschied bezüglich des Anteils der Patienten, die einen DLQI Wert von 0 oder 1 erreichten (Qualität moderat) oder deren, die mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis erfuhren (Qualität niedrig). In der Apremilast-Gruppe war der Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis größer als in der Etanercept-Gruppe (Qualität niedrig).

Etanercept 50 mg BIW versus Infliximab 5 mg/kg [117]

Infliximab war Etanercept überlegen, gemessen am Anteil der Patienten, die eine 75 %ige PASI-Reduktion erreichten (Qualität hoch). Zur Therapiesicherheit lagen keine Daten zu den ausgewählten Endpunkten vor.

Secukinumab (300mg) versus Etanercept

Secukinumab war Etanercept überlegen, gemessen am Anteil der Patienten, die eine 75 %ige PASI-Reduktion, eine 90 %ige PASI-Reduktion bzw. einen DLQI-Wert von 0 oder 1 erreichten (Qualität jeweils hoch). Es waren keine Unterschiede im Anteil der Studienabbrecher aufgrund von unerwünschten Ereignissen (Qualität hoch), im Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis (Qualität hoch) bzw. mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis zu verzeichnen (Qualität jeweils hoch).

Etanercept 50 mg BIW versus Ustekinumab (45 mg oder 90 mg)

Ustekinumab war wirksamer als Etanercept gemessen am Anteil der Patienten, die eine 75 %ige PASI-Reduktion bzw. eine 90 %ige PASI-Reduktion erreichten (Qualität jeweils moderat). Es waren keine Unterschiede im Anteil der Studienabbrecher aufgrund von unerwünschten Ereignissen (Qualität niedrig), im Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis (Qualität moderat) bzw. mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis zu verzeichnen (Qualität niedrig).

Etanercept in verschiedenen Dosierungen

- Etanercept 50 mg QW gegenüber Etanercept 50 mg BIW

Etanercept zweimal pro Woche war wirksamer als einmal pro Woche, wenn man die Verbesserung des PASI-Wertes um 75 % (Qualität moderat) bzw. 90 % (Qualität hoch) in Betracht zieht. Es gab keinen Unterschied bezüglich des Anteils der Patienten, die die Studie aufgrund von unerwünschten Ereignissen verließen (Qualität moderat).

Etanercept versus Etanercept in Kombination mit weiteren Interventionen

- Etanercept 25 mg BIW gegenüber Etanercept 25 mg BIW plus Acitretin (Lee 2016)

Es gab keinen Unterschied zwischen Etanercept 25 mg und Etanercept 25 mg plus Acitretin in Hinblick auf den Anteil der Patienten, die eine PASI-Reduktion um 75 % erreichten (Qualität niedrig). Es gab ebenfalls keinen Unterschied bezüglich des Anteils der Patienten, die die Studie aufgrund von unerwünschten Ereignissen verließen (Qualität sehr niedrig).

Etanercept 50 mg BIW versus Etanercept 50 mg BIW plus Fumarsäureester

Es gab keinen Unterschied zwischen Etanercept 50 mg und Etanercept 50 mg plus Fumarsäureester in Hinblick auf den Anteil der Patienten, die eine PASI-Reduktion um 75 % erreichten (Qualität niedrig). Es gab ebenfalls keinen Unterschied bezüglich des Anteils der Patienten, die die Studie aufgrund von unerwünschten Ereignissen verließen (in beiden Studienarmen 0, Qualität sehr niedrig).

Etanercept 50 mg BIW/50 mg QW versus Etanercept 50 mg BIW/50 mg QW plus Methotrexat

Die Kombinationstherapie war wirksamer als die Monotherapie bezüglich des Anteils der Patienten, die eine 75 %ige Reduktion (Qualität niedrig) bzw. eine 90 %ige Reduktion des PASI-Wertes erzielten (Qualität niedrig). Zur Therapiesicherheit lagen keine Daten zu den ausgewählten Endpunkten vor.

Etanercept 50 mg BIW/50 mg QW versus Etanercept 50 mg BIW/ 50 mg QW plus Clobetasol propionate 0.05 % BID (Woche 11-12)

Die Kombinationstherapie war wirksamer als die Monotherapie bezüglich des Anteils der Patienten, die eine 75 %ige Reduktion (Qualität moderate) bzw. eine 90 %ige Reduktion des PASI-Wertes erzielten (Qualität moderate). Zur Therapiesicherheit lagen keine Daten zu den ausgewählten Endpunkten vor.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen / Sicherheit

Siehe auch Fachinformation.

Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren lokale Reaktionen an der Einstichstelle. Das Risiko schwerer Infektionen ist unter anti- TNF-alpha Therapie erhöht. Die Inzidenzen von Malignomen unter dem Einsatz von Etanercept gegenüber einer Vergleichspopulation waren den zu erwartenden Raten und Inzidenzen für die untersuchte Population ähnlich. Die Anzahl der Lymphome unter anti-TNF-alpha behandelten Patienten war geringgradig höher als in der Kontrollgruppe. Unerwünschte hämatologische Arzneimittelwirkungen, demyelinisierende Erkrankungen sowie Autoimmunprozesse sind Klasseneffekte der TNF-Blocker und traten bei Etanercept, wie auch bei anderen TNF-alpha Blockern auf.

Aufgrund der Pharmakokinetik von Etanercept ist eine Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion nicht erforderlich. Bei Patienten unter Etanercepttherapie mit akutem Nieren- oder Leberversagen wurden keine erhöhten Etanerceptkonzentrationen festgestellt. Etanercept sollte mit Vorsicht bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Alkohol-Hepatitis angewendet werden.

Wesentliche Gegenanzeigen / Anwendungsbeschränkungen

Absolute Gegenanzeigen

- Herzinsuffizienz NYHA Grad III – IV
- Aktive Tuberkulose oder andere schwere Infektionen

Wichtige relative Gegenanzeigen

- Demyelinisierende Erkrankungen
- Malignome (außer: Basaliom) und lymphoproliferative Erkrankungen, auch anamnestisch
- Schwangerschaft und Stillzeit
- Impfungen mit Lebendimpfstoffen

Arzneimittelinteraktionen

Die Kombination von Etanercept mit Anakinra (IL1-R-Antagonist) oder Abatacept wird nicht empfohlen

Anwendungshinweise

Je nach klinischer Situation können weniger oder auch weitere Maßnahmen/Laboruntersuchungen erforderlich sein. Die Auswahl ist für jeden Patienten individuell durchzuführen.

Maßnahmen vor der Behandlung

Allgemeine Maßnahmen

- Ausschluss einer akuten Infektion
- Sicherer Ausschluss einer Tuberkulose entsprechend Kapitel 5.2

Spezifische Maßnahmen

- Sichere Antikonzeption bzw. Schwangerschaftsausschluss bei Frauen im gebärfähigen Alter
- Patienten sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass Infektionen schwerer und atypisch verlaufen können und daher eine frühzeitige Vorstellung beim Arzt anzuraten ist.

Maßnahmen während der Behandlung

- Überwachung bezüglich Infektionen, die Therapie sollte auch in entsprechenden Verdachtsfällen zumindest vorübergehend unterbrochen werden
- Therapiepause bei Eintreten einer Schwangerschaft

Maßnahmen nach der Behandlung

- Keine

Tabelle 10: **Laborkontrollen bei der Etanercepttherapie**

Zeitpunkt → Diagnostik ↓	Vor	Woche 4	Woche 12	Alle 3 Monate
Differenzialblutbild	X	X	X	X
ASAT, ALAT, γ GT	X	X	X	X
Hepatitis B Serologie	X			
HIV/Hepatitis C Serologie*	X			
Schwangerschaftstest (Urin)	X			
Bei Verdacht auf Infektionen siehe Maßnahmen vor Therapiebeginn				
Zurzeit sind gemäß Fachinformation keine Untersuchungen von Laborwerten während der Therapie mit Etanercept vorgeschlagen. Die Leitliniengruppe empfiehlt die hier angegebenen Untersuchungen. Je nach klinischer Situation können weniger oder auch weitere Maßnahmen/ Laboruntersuchungen erforderlich sein. Die Auswahl ist für jeden Patienten individuell durchzuführen.				

* Bei entsprechenden anamnestischen, klinischen oder laborchemischen Hinweisen

Überdosierung / Maßnahmen bei Überdosierung

In klinischen Studien mit an rheumatoider Arthritis erkrankten Patienten wurde keine dosisbegrenzende Toxizität beobachtet [133]. Ein Antidot für Etanercept ist nicht bekannt.

Praktikabilität (Arzt / Patient)

Die Behandlung mit Etanercept erfordert nur einen geringen Aufwand. Die Injektion kann vom Patienten selbst oder einem Angehörigen zu Hause durchgeführt werden. Das Medikament soll kühl (2 - 8°C) gelagert werden, was die Praktikabilität bei Reisen u.ä. einschränkt.

Kosten

Für Etanercept, Originator, betragen bei einer Dosierung (Induktion 2x50mg für 12 Wo., dann 50 mg/Wo., Applikation s.c.) die Therapiekosten im ersten Jahr 27.938,80 €. Für Etanercept, Biosimilar, betragen bei einer Dosierung (Induktion 2x50mg für 12 Wo., dann 50 mg/Wo., Applikation s.c.) die Therapiekosten im ersten Jahr 22.602,91 €.

Besonderheiten

Antinukleäre Antikörper treten bei bis zu 11 % der mit Etanercept behandelten Patienten auf, verglichen mit 5 % in der Placebogruppe [133].

4.3.6 Fumarsäureester

Ulrich Mrowietz, Hans-Michael Ockenfels (Koordinator: Martin Schlaeger)

Therapieempfehlungen		Konsensstärke	Kommentar
Die Behandlung mit Fumarsäureestern kann als Induktionstherapie bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris empfohlen werden.	↑	Starker Konsens	Evidenz- und konsensusbasiert

Tabellarische Zusammenfassung Fumarsäureester	
Erstzulassung von Fumarsäureestern in Deutschland	1994 (Psoriasis vulgaris, mittelschwer bis schwer)
Empfohlene Initialdosis	Nach empfohlenem Dosierungsschema
Empfohlene Erhaltungsdosis	Individuelle Dosisanpassung
Klinischer Wirkungseintritt zu erwarten	Unzureichende Datenlagen [66]
Auswahl wesentlicher Gegenanzeigen	<ul style="list-style-type: none"> – Schwere gastrointestinale Erkrankungen wie Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni – Schwere Leber- oder Nierenerkrankungen
Auswahl wichtiger UAW	<ul style="list-style-type: none"> – Gastrointestinale Beschwerden – Flush – Lymphopenie – Eosinophilie
Auswahl wichtiger Arzneimittelinteraktionen	Methotrexat, Retinoide, Psoralene, Cyclosporine, Immunsuppressiva, Zytostatika und Medikamente mit bekanntem schädlichen Einfluss auf die Nieren dürfen nicht gleichzeitig mit Fumarsäureestern angewendet werden
Sonstiges	-

Dosierung und Dosierungsschema

Eine langsame Dosissteigerung nach dem etablierten Dosierungsschema gilt als Standard für die Behandlung (Tabelle 11). Die langsame Steigerung der Dosis soll die Verträglichkeit vor allem von Seiten des Magen-Darm-Traktes verbessern.

Eine individuelle Dosisanpassung in Abhängigkeit vom therapeutischen Ansprechen und unerwünschten Arzneimittelwirkungen ist erforderlich. Die empfohlene Höchstdosis beträgt 1,2 g pro Tag = sechs Tabletten Fumaderm[®], welche jedoch zur effektiven Therapie nicht in jedem Fall erforderlich ist. Die meisten der mit

Fumarsäureestern behandelten Patienten benötigen zwischen zwei und vier Tabletten Fumaderm® pro Tag. Gesteigert wird die Dosis bis zum ausreichenden klinischen Ansprechen. Anschließend wird durch langsame Verminderung der Dosis die individuelle Erhaltungsdosis festgestellt.

Die Therapie mit Fumarsäureestern kann spontan beendet werden, ein Rebound-Phänomen oder pustulöse Exazerbationen nach Absetzen treten nicht auf.

Der Wirkstoff im Fumarsäureestergemisch Fumaderm® ist Dimethylfumarat.

Tabelle 11: Dosierungsschema für die Therapie mit Fumarsäureestern

	Fumaderm® initial	Fumaderm®
Woche 1	0-0-1	
Woche 2	1-0-1	
Woche 3	1-1-1	
Woche 4		1-0-0
Woche 5		1-0-1
Woche 6		1-1-1
Woche 7		2-1-1
Woche 8		2-1-2
Woche 9		2-2-2

Zusammenfassung der EvidenzFünf [114, 134-138] Studien lieferten Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Fumarsäureestern in der Induktionstherapie. Die dazugehörigen GRADE-Tabellen befinden sich im Supplement.

Fumarsäureester versus Placebo

Fumarsäureester waren wirksamer als Placebo in Hinblick auf den Anteil der Patienten, die eine PASI-Reduktion um 75 % erreichten (Qualität niedrig).

Es gab keinen Unterschied zwischen Fumarsäureestern und Placebo gemessen am Anteil der Patienten, die die Studie aufgrund von unerwünschten Ereignissen verließen (Qualität niedrig). Allerdings war der Anteil der Patienten, die mindestens ein unerwünschtes Ereignis erfuhren in der Fumarsäureester-Gruppe höher als in der Placebo-Gruppe (Qualität moderat).

Fumarsäureester verglichen mit MTX

Es gab keinen Unterschied in der Wirksamkeit von Fumarsäureestern im Vergleich zu Methotrexat bezüglich des Anteils der Patienten, die im Laufe der Studien eine mindestens 75 %ige Verbesserung (Qualität niedrig) bzw. ein 90 %ige Verbesserung des PASI- Wertes erreichen (Qualität niedrig). Es gab keinen Unterschied zwischen Fumarsäureestern und Methotrexat gemessen am Anteil der Studienabbrecher bedingt durch unerwünschte Ereignisse (Qualität niedrig) und am Anteil der Patienten

mit mindestens einem unerwünschten Ereignis (Qualität moderat) bzw. mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (Qualität sehr niedrig).

Fumarsäureester verglichen mit Fumarsäureestern plus Calcipotriol

Es gab keinen Unterschied zwischen den Gruppen gemessen am Anteil der Patienten, die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (Qualität moderat) bzw. mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis erfuhren (Qualität niedrig). Zur Therapiewirksamkeit lagen keine Daten zu den ausgewählten Endpunkten vor.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen / Sicherheit

Siehe auch Fachinformation

Gastrointestinale Beschwerden (bei bis zu 60 % der Patienten besonders in den ersten Wochen nach Therapiebeginn) und Flush-Symptome sind die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen unter einer Therapie mit Fumarsäureestern. Durch die Einnahme der Tabletten mit Milch kann die Magen-Darm-Verträglichkeit verbessert werden. Bei ersten Anzeichen von Flush-Symptomen kann die Gabe von 500 mg Acetylsalicylsäure helfen.

Unter einer Fumarsäureester Therapie werden häufig Leukozytopenie, Lymphozytopenie sowie eine Eosinophilie beobachtet. Bei einem Absinken der Lymphozyten unter 700/ μ l muss zunächst die Dosis halbiert werden. Kommt es dann bei Kontrolle nach 4 Wochen nicht zu einem Wiederanstieg der Lymphozyten muss die Therapie mit Fumarsäureestern beendet werden. Fallen die Lymphozyten auf einen Wert unter 500/ μ l, muss die Behandlung sofort beendet werden. Bei Patienten, die eine Lymphopenie entwickeln, sollte auf Anzeichen und Symptome von opportunistischen Infektionen, vor allem auf neurologische Defizite, kognitive oder psychiatrische Symptome hinsichtlich progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML), geachtet werden. Ein Anstieg der eosinophilen Granulozyten ist immer vorübergehend und wird meist zwischen den Wochen vier und zehn beobachtet.

Auswirkungen auf die Nierenfunktion (Proteinurie) werden gelegentlich beobachtet und bilden sich nach heutigen Erkenntnissen nach Dosierungsreduzierung bzw. Absetzen zurück. Sehr selten kann ein sekundäres Osteomalazie-Syndrom (Fanconi-Syndrom) beobachtet werden, dann ist die Therapie mit Fumarsäureestern zu beenden.

Eine Dosisanpassung bei alten Patienten oder bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist nicht erforderlich, da Fumarate nicht primär über die Leber metabolisiert werden.

Vermeidung / Behandlung von UAW

Beim Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen sollte zunächst eine Dosisreduktion erfolgen. Bei Persistenz muss die Therapie beendet werden.

Wesentliche Gegenanzeigen / Anwendungsbeschränkungen

Absolute Gegenanzeigen

- Schwere Leber- oder Nierenfunktionsstörungen

- Schwere gastrointestinale Erkrankungen

Wichtige relative Gegenanzeigen

Schwangerschaft und Stillzeit

Komedikation mit MTX, Retinoiden, Psoralenen, Ciclosporin, Immunsuppressiva, Zytostatika und mit Medikamenten mit bekanntem schädlichem Einfluss auf die Niere

Arzneimittelinteraktionen

Fumarsäureester können die Nierenfunktion beeinträchtigen. Prinzipiell ist daher eine verstärkte Toxizität bei gleichzeitiger Einnahme von nephrotoxischen Substanzen möglich. Nach Fachinformation wird vor einer Interaktion mit nephrotoxischen Arzneimitteln gewarnt.

Anwendungshinweise

Je nach klinischer Situation können weniger oder auch weitere Maßnahmen/Laboruntersuchungen erforderlich sein. Die Auswahl ist für jeden Patienten individuell durchzuführen.

Maßnahmen vor der Behandlung

- Laborkontrollen siehe Tabelle 12

Maßnahmen während der Behandlung

- Laborkontrollen siehe Tabelle 12

Maßnahmen nach der Behandlung

- Keine

Tabelle 12: Laborkontrollen bei der Therapie mit Fumarsäureestern

Zeitpunkt → Diagnostik ↓	Vor der Behandlung	Alle 4 Wochen	Ab 4. Monat alle 8 Wochen
Blutbild*	X	X	X**
Leberwerte***	X	X	X
Serumkreatinin	X	X	X
Urinstatus****	X	X	X

Je nach klinischer Situation können weniger oder auch weitere Maßnahmen/Laboruntersuchungen erforderlich sein. Die Auswahl ist für jeden Patienten individuell durchzuführen.

* Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten, Differenzialblutbild

** Laut der geltenden Fachinformation muss das Blutbild und die absoluten Lymphozyten monatlich kontrolliert werden. Die Leitliniengruppe hält 8 wöchige Abstände für ausreichend und geht nicht davon aus, dass vier wöchige Abstände zu einer größeren Sicherheit führen.

*** Transaminasen, γ GT

**** Bei wiederholt positivem Nachweis von Protein und Glucose Fanconi-Syndrom ausschließen

Praktikabilität (Arzt / Patient)

Die Therapie mit Fumarsäureestern ist einfach durchzuführen, die Tabletten werden bis zu 3 x/d eingenommen. Ärztliche Kontrollen beschränken sich auf Routineuntersuchungen. Die Anwendung wird durch gastrointestinale Unverträglichkeiten eingeschränkt. Das besondere Dosierungsschema und die spezifischen UAW (u. a. gastrointestinal und Flush) erfordern eine ausgiebige Aufklärung des Patienten.

Kosten

Für Fumarsäureester betragen bei Standarddosierung (Induktion nach Label, Erhaltungsdosis: 3,5 Tbl./d, Applikation oral) die Therapiekosten im ersten Jahr 3.342,55 €.

Besonderheiten

Keine

4.3.7 Infliximab

Ralph von Kiedrowski, Ulrich Mrowietz (Koordinator: Tobias Weberschock)

Therapieempfehlungen		Konsensstärke	Kommentar
Infliximab wird zur Induktionstherapie bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris empfohlen, wenn andere Therapieformen keinen ausreichenden Therapieerfolg gezeigt haben, unverträglich oder kontraindiziert sind.	↑↑	Mehrheitliche Zustimmung	Evidenz- und konsensusbasiert

Tabellarische Zusammenfassung Infliximab	
Erstzulassung in Deutschland von Infliximab	2004 (Psoriasis-Arthritis)/ 2005 (Psoriasis vulgaris)
Empfohlene Initialdosis	5 mg/kg Körpergewicht (Infusionen an Tag null, Woche zwei und Woche sechs)
Empfohlene Erhaltungsdosis	5 mg/kg Körpergewicht (Erhaltungstherapie: alle acht Wochen)
Klinischer Wirkungseintritt zu erwarten	PASI 75 Ansprechen bei 25 % der Patienten nach 3,5 Wochen [66]
Auswahl wesentlicher Gegenanzeigen	Herzinsuffizienz NYHA III – IV, aktive Tuberkulose oder andere schwere Infektionen, bekannte Überempfindlichkeit gegen Mausproteine
Auswahl wichtiger UAW	Infusionsreaktionen, schwere Infektionen, Autoimmunphänomene
Auswahl wichtiger Arzneimittelinteraktionen	Anakinra (IL1-R-Antagonist) oder Abatacept
Sonstiges	TNF-alpha Antagonist Keine Zulassung für die Anwendung bei Kindern mit Psoriasis

Dosierung und Dosierungsschema

Die Dosis bei der Behandlung der Psoriasis vulgaris ist abhängig vom Körpergewicht. Sie beträgt als Einzeldosis 5 mg/kg Körpergewicht zu den Zeitpunkten Woche null, Woche zwei und sechs und danach regelmäßig alle acht Wochen.

Durch verlängerte Intervalle zwischen den Infusionen steigt die Wahrscheinlichkeit der Bildung von Infliximabantikörpern. Infliximab wird intravenös infundiert. Die intravenöse Infusion wird über eine Dauer von zwei Stunden verabreicht. Treten

keine Infusionsreaktionen auf, kann diese auch verkürzt über eine Stunde gegeben werden. Während der Infusion und eine Stunde danach ist eine Überwachung des Patienten mit der Möglichkeit zur notfallmäßigen Intervention bei Infusionsreaktionen notwendig.

Zusammenfassung der Evidenz

Daten aus 8 [117, 139-145] Studien wurden systematisch ausgewertet, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Infliximab in der Induktionstherapie festzustellen. Die dazugehörigen GRADE-Tabellen befinden sich im Supplement.

Infliximab gegenüber Placebo

Infliximab war wirksamer als Placebo in Hinblick auf den Anteil der Patienten, die eine PASI-Reduktion um 75 % (Qualität niedrig) bzw. 90 % (Qualität niedrig) erreichten.

Es gab keinen Unterschied zwischen Infliximab und Placebo gemessen am Anteil der Patienten, die die Studie aufgrund von unerwünschten Ereignissen verließen (Qualität niedrig). Ebenfalls fand sich kein Unterschied im Anteil der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (Qualität moderat). Allerdings war der Anteil derer, die mindestens ein unerwünschtes Ereignis erfuhren in der Infliximab-Gruppe größer als in der Placebo-Gruppe (Qualität moderat).

Etanercept 50 mg BIW gegenüber Infliximab 5 mg/kg

Infliximab war Etanercept überlegen, gemessen am Anteil der Patienten, die eine 75 %ige PASI-Reduktion erreichten (Qualität hoch). Zur Therapiesicherheit lagen keine Daten zu den ausgewählten Endpunkten vor.

Methotrexat gegenüber Infliximab

Infliximab war wirksamer als Methotrexat in Hinblick auf den Anteil der Patienten, die eine PASI-Reduktion um 75 % (Qualität moderat) bzw. 90 % (Qualität moderat) erreichten. In der Infliximab-Gruppe erzielte ein größerer Anteil der Patienten einen DLQI-Wert von 0 oder 1 als in der Placebo-Gruppe (Qualität hoch).

In der Infliximab-Gruppe erfuhr ein größerer Anteil der Patienten mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (Qualität niedrig). Ebenfalls brach ein größerer Anteil der Patienten in der Infliximab-Gruppe die Studie aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab (moderate). Es gab keinen Unterschied bezüglich des Anteils derer, die mindestens ein unerwünschtes Ereignis erfuhren (Qualität moderat).

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen / Sicherheit

Siehe auch Fachinformation.

Es liegen umfangreiche Daten über die Sicherheit einer Behandlung mit Infliximab bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen und bei Arthritis vor. Prinzipiell können diese Sicherheitsdaten auf die Psoriasis vulgaris übertragen werden, auch wenn möglicherweise durch die spezielle Vorbehandlung der Psoriasispatienten (UV-B, PUVA) besondere, jetzt noch nicht offensichtliche, unerwünschte Arzneimittelwirkungen oder Risiken Beachtung finden müssen.

Infusionsreaktionen

Akute Infusionsreaktionen sind häufig. Diese sind meist milde mit Frösteln, Kopfschmerzen, Flushing, Übelkeit, Dyspnoe oder Infiltration an der Infusionsstelle. Die Wahrscheinlichkeit einer Infusionsreaktion ist höher bei Patienten mit Infliximab-spezifischen Antikörpern. Aber auch anaphylaktoide Reaktionen unabhängig vom Vorliegen Infliximab-spezifischer Antikörper sind möglich. Sie erfordern eine notfallmäßige Überwachung des Patienten während und eine Stunde nach der Infusion. Eine Serumkrankheit kann drei bis zwölf Tage nach einer Infusion auftreten.

Eine erneute Behandlung nach längeren Behandlungspausen kann Arthralgien, Myalgien, Quincke-Ödem und andere Akutreaktionen bedingen.

Eine mäßige Infusionsreaktion kann durch vorangehende Verabreichung von Antihistaminika abgeschwächt oder sogar verhindert werden [146]. Durch die zusätzliche Gabe von niedrig dosiertem MTX (5 - 10 mg/W) kann die Bildung von Antikörpern gegen Infliximab reduziert werden [147, 148].

Infektionen

Unter Infliximabtherapie wurden schwere Infektionen einschließlich Sepsis auch mit tödlichem Ausgang beobachtet. Patienten mit apparenten klinisch relevanten Infektionen sollten daher nicht mit Infliximab behandelt werden. Opportunistische Infektionen wie Listeriose, Histoplasmose, Kryptokokkose, Pneumocystis-carinii-Pneumonie und andere wurden selten beobachtet. Unter Infliximabtherapie kann eine vorbestehende latente Tuberkulose reaktiviert werden und generalisieren.

Kardiale Wirkungen

Unter Infliximabtherapie wurde eine Verschlechterung einer bestehenden Herzinsuffizienz beobachtet. Bei Patienten mit vorbestehender Herzinsuffizienz NYHA III - IV darf Infliximab daher nicht eingesetzt werden.

Demyelinisierende Erkrankungen

Wie bei anderen TNF-alpha Blockern sind auch unter Infliximab demyelinisierende Erkrankungen des Zentralnervensystems vereinzelt aufgetreten. Eine multiple Sklerose kann sich durch Infliximabtherapie verschlechtern. Daher sollte Infliximab bei Patienten mit multipler Sklerose nur unter strenger Abwägung der Vor- und Nachteile gegeben werden.

Hepatotoxizität

Einzelfälle von schweren Leberschäden bis hin zum letalen Leberversagen wurden unter Infliximabtherapie beobachtet. Diese standen im Zusammenhang mit einer Hepatitis B-Infektion und traten innerhalb von zwei Wochen bis über ein Jahr nach Therapiebeginn auf. Bei Psoriasis-Patienten traten lediglich Transaminasenerhöhung auf - schwere Leberschäden wurden bislang noch nicht beobachtet. Bei Ikterus oder deutlichem Anstieg der Leberenzyme im Serum sollte die Infliximabtherapie abgesetzt werden.

Hämatologische Veränderungen

Fälle von Leukopenie, Neutropenie, Thrombopenie oder Panzytopenie auch mit tödlichem Ausgang unter Infliximab wurden bei Patienten mit rheumatoider Arthritis

oder Morbus Crohn beobachtet. Patienten mit Blutbildveränderungen sollten daher, wie empfohlen klinisch überwacht und die Infliximabtherapie gegebenenfalls abgesetzt werden.

Die Anzahl der Lymphome bei mit anti-TNF-alpha Antikörpern behandelten Patienten war geringgradig höher als in der Kontrollgruppe. Das Risiko für andere Malignome war bezogen auf das Risiko des Patientenkollektivs nicht erhöht. Es ist nicht bekannt, ob die Exposition gegenüber Infliximab die Inzidenz dieser Erkrankungen erhöhen kann.

Lupus erythematodes-artiges Syndrom

Durch eine Therapie mit Infliximab können Autoantikörper (ANA, anti-dsDNA-Antikörper) induziert werden und ein „lupus-like-syndrome“ auftreten. Dann ist die Therapie sofort zu beenden.

Vermeidung / Behandlung von UAW

Für die Applikation muss eine übliche Notfallausrüstung vorhanden sein. Bei Auftreten von schweren Infektionen muss bedacht werden, dass die immunsupprimierende Wirkung von Infliximab entsprechend der langen vollständigen Eliminationszeit von sechs Monaten mehrere Wochen nach der letzten Gabe andauern kann. Die gleichzeitige Gabe von Methotrexat kann die Bildung von Antikörpern gegen Infliximab reduzieren [147, 148].

Wesentliche Gegenanzeigen / Anwendungsbeschränkungen

Absolute Gegenanzeigen

- Herzinsuffizienz NYHA Grad III - IV
- Bekannte Überempfindlichkeit gegen Mausproteine
- Aktive Tuberkulose oder andere schwere Infektionen

Wichtige relative Gegenanzeigen

- Malignome (außer: Basaliom) und lymphoproliferative Erkrankungen, auch anamnestisch
- Lebendimpfungen
- Autoimmunerkrankungen
- demyelinisierende Prozesse
- Schwangerschaft und Stillzeit

Arzneimittelinteraktionen

Die Kombination von **Infliximab** mit Anakinra (IL1-R-Antagonist) oder Abatacept wird nicht empfohlen

Anwendungshinweise

Je nach klinischer Situation können weniger oder auch weitere Maßnahmen/

Laboruntersuchungen erforderlich sein. Die Auswahl ist für jeden Patienten individuell durchzuführen.

Maßnahmen vor der Behandlung

- Ausschluss einer akuten Infektion
- Sicherer Ausschluss einer Tuberkulose entsprechend Kapitel 5.2
- Sichere Antikonception bzw. Schwangerschaftsausschluss bei Frauen im gebärfähigen Alter
- Patienten sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass Infektionen schwerer und atypisch verlaufen können und sich ggf. frühzeitig beim Arzt vorzustellen.

Maßnahmen während der Behandlung

- Überwachung bis zu einer Stunde nach der Infusion
- Überwachung bezüglich Infektionen, die Therapie sollte auch in entsprechenden Verdachtsfällen zumindest vorübergehend unterbrochen werden

Maßnahmen nach der Behandlung

- Keine

Tabelle 13: Laborkontrollen bei der Infliximabtherapie

Zeitpunkt → Diagnostik ↓	Vor	vor jeder weiteren Infusion
Differenzialblutbild	X	X
ASAT, ALAT, γ GT	X	X
Hepatitis B Serologie	X	
HIV/Hepatitis C Serologie*	X	
Schwangerschaftstest (Urin)	X	
Bei Verdacht auf Infektionen siehe Maßnahmen vor Therapiebeginn		
Zurzeit sind gemäß Fachinformation keine Untersuchungen von Laborwerten während der Therapie mit Infliximab vorgeschlagen. Die Leitliniengruppe empfiehlt die hier angegebenen Untersuchungen. Je nach klinischer Situation können weniger oder auch weitere Maßnahmen/ Laboruntersuchungen erforderlich sein. Die Auswahl ist für jeden Patienten individuell durchzuführen.		

* Bei entsprechenden anamnestischen, klinischen oder laborchemischen Hinweisen

Überdosierung / Maßnahmen bei Überdosierung

Einzel Dosen bis zu 20 mg/kg KG wurden ohne direkten toxischen Effekt vertragen. Im Fall einer Überdosierung sollte der Patient engmaschig medizinisch überwacht und unverzüglich adäquat symptomatisch behandelt werden.

Praktikabilität (Arzt / Patient)

Die Infusionstherapie mit Infliximab erfordert eine mehrstündige Überwachung und ein spezielles Infusionsmanagement. Andererseits ist die Zeitspanne bis zur nächsten Infusion lang und ermöglicht zwischenzeitlich ein uneingeschränktes Sozialleben.

Das Medikament soll kühl (2 - 8°C) gelagert werden, was die Praktikabilität bei Reisen u.ä. einschränkt.

Kosten

Für Infliximab, Originator, betragen bei Standarddosierung (5 mg/kg KG, Applikation i.v.) die Therapiekosten im ersten Jahr 30.117,17 €. Für Infliximab, Biosimilar, betragen bei Standarddosierung (5 mg/kg KG, Applikation i.v.) die Therapiekosten im ersten Jahr 25.191,19 €.

Besonderheiten

Es gibt Hinweise dafür, dass Infliximab außer bei der Psoriasis vulgaris auch bei einer Psoriasis-Erythrodermie und einer pustulösen Psoriasis wirksam ist. Bei der Therapie mit Infliximab treten Antikörper bei 10 - 30 % der Patienten auf [149]. Bei den betroffenen Patienten bestehen Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Infusionsreaktionen sowie eine Abnahme der Wirksamkeit.

4.3.8 Methotrexat

Hans-Michael Ockenfels, Kristian Reich, Ulrich Mrowietz (Koordinator: Martin Schlaeger)

Therapieempfehlungen		Konsensstärke	Kommentar
MTX kann zur Induktionstherapie bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris empfohlen werden.	↑	Starker Konsens	Evidenz- und konsensusbasiert

Tabellarische Zusammenfassung Methotrexat	
Erstzulassung von Methotrexat in Deutschland Viele verschiedene Anbieter, Tabletten oder Injektionslösung	1991 (Psoriasis vulgaris) 1992 (Psoriasis vulgaris) 2004 (Psoriasis vulgaris)
Empfohlene Initialdosis	15 mg pro Woche
Empfohlene Erhaltungsdosis	5 - 20 mg pro Woche in Abhängigkeit von der Wirkung
Klinischer Wirkungseintritt zu erwarten	PASI 75 Ansprechen bei 25 % der Patienten nach 3,2 Wochen (≥ 15 mg) bzw. 9,9 Wochen (< 15 mg) [66]
Auswahl wesentlicher Gegenanzeigen	Leberfunktionsstörungen, Schwangerschaft, vorbestehende TBC oder andere schwere Infektionen
Auswahl wichtiger UAW	Leberfibrose/-zirrhose, Pneumonie / Alveolitis, Knochenmarksdepression, Nierenschädigung, Infektionen
Auswahl wichtiger Arzneimittelinteraktionen	Multiple Arzneimittelinteraktionen (siehe Text)
Sonstiges	Dihydrofolatreduktase-Inhibitor

Dosierung und Dosierungsschema

MTX wird zur Behandlung der Psoriasis vulgaris 1 x pro Woche vorzugsweise parenteral verabreicht. Die empfohlene Initialdosis ist 15 mg, bei unzureichendem Ansprechen kann auf 20 mg pro Woche gesteigert werden. Während der Langzeittherapie kann eine individuelle Dosisanpassung erfolgen. Die Gabe von 5 mg Folsäure 24 Stunden nach der MTX-Gabe wird empfohlen, die Evidenz zum Nutzen ist zum Teil widersprüchlich.

Zusammenfassung der Evidenz

Daten aus 8 [84, 86, 110, 111, 115, 137, 145, 150, 151] Studien wurden systematisch ausgewertet, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Methotrexat in der Induktionstherapie festzustellen. Die dazugehörigen GRADE-Tabellen befinden sich im Supplement.

Methotrexat gegenüber Placebo

Methotrexat war wirksamer als Placebo bezüglich des Anteils der Patienten, die eine PASI-Reduktion um 75 % erreichten (Qualität niedrig), jedoch gab es keinen Unterschied in Hinblick auf das Erreichen einer 90 %igen PASI-Reduktion (Qualität sehr niedrig).

Es gab keinen Unterschied zwischen Methotrexat und Placebo gemessen am Anteil der Patienten, die die Studie aufgrund von unerwünschten Ereignissen verließen (Qualität moderat). Ebenfalls fand sich kein Unterschied im Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis (Qualität hoch) bzw. mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (Qualität moderat).

Adalimumab gegenüber Methotrexat

Adalimumab war wirksamer als Methotrexat in Hinblick auf den Anteil der Patienten, die eine PASI-Reduktion um 75 % (Qualität hoch) bzw. 90 % (Qualität hoch) erreichten.

Es gab keinen Unterschied zwischen Adalimumab und Methotrexat bezüglich des Anteils der Patienten, die mindestens ein unerwünschtes bzw. mindestens ein schweres unerwünschtes Ereignis erfuhren (Qualität hoch bzw. moderat). Es gab ebenfalls keinen Unterschied im Anteil der Studienpatienten, die wegen eines unerwünschten Ereignisses die Studie abbrachen (Qualität moderat).

Ciclosporin gegenüber Methotrexat

Es gab keinen Unterschied zwischen Ciclosporin und Methotrexat in Hinblick auf den Anteil der Patienten, die eine PASI-Reduktion um 75 % (Qualität sehr niedrig) bzw. 90 % (Qualität sehr niedrig) erreichten. Es gab ebenso keinen Unterschied bezüglich des Anteils der Patienten, die die Studie aufgrund von unerwünschten Ereignissen verließen (Qualität sehr niedrig). Ebenfalls fanden sich keine Unterschiede in den Anteilen der Patienten, die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (Qualität sehr niedrig) bzw. mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis erfuhren (sehr niedrig).

Fumarsäureester verglichen mit MTX

Es gab keinen Unterschied in der Wirksamkeit von Fumarsäureestern im Vergleich zu Methotrexat bezüglich des Anteils der Patienten, die im Laufe der Studie eine mindestens 75 %ige Verbesserung (Qualität niedrig) bzw. eine 90 %ige Verbesserung des PASI-Wertes erreichen (Qualität niedrig). Es gab keinen Unterschied zwischen Fumarsäureester und Methotrexat gemessen am Anteil der Studienabbrecher bedingt durch unerwünschte Ereignisse (Qualität niedrig), an der Anzahl der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis (Qualität moderat) bzw. mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (Qualität sehr niedrig).

Methotrexat gegenüber Infliximab

Infliximab war wirksamer als Methotrexat in Hinblick auf den Anteil der Patienten, die eine PASI-Reduktion um 75 % (Qualität moderat) bzw. 90 % (Qualität moderat) erreichten. In der Infliximab-Gruppe erzielte ein größerer Anteil der Patienten einen DLQI-Wert von 0 oder 1 als in der Placebo-Gruppe (Qualität hoch).

In der Infliximab -Gruppe erfuhr ein größerer Anteil der Patienten mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (Qualität niedrig). Ebenfalls brach ein größerer Anteil der Patienten in der Infliximab-Gruppe die Studie aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab (moderat). Es gab keinen Unterschied bezüglich des Anteils derer, die mindestens ein unerwünschtes Ereignis erfuhren (Qualität moderat).

Methotrexat in unterschiedlichen Dosierungen

- Methotrexat 15 mg gegenüber Methotrexat 7,5 mg [151]

Es gab keinen Unterschied zwischen Methotrexat 15 mg und Methotrexat 7,5 mg gemessen am Anteil der Studienabbrecher bedingt durch unerwünschte Ereignisse (Qualität sehr niedrig).

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen / Sicherheit

Siehe auch Fachinformation.

MTX kann das Risiko für Leberfibrose und Zirrhose erhöhen. Risikofaktoren sind u. a. Übergewicht und Diabetes mellitus. Die Messung des aminoterminalen Propeptids von Typ III Prokollagen (PIIINP) im Serum vor und während der MTX-Therapie kann zur Erkennung von beginnendem Leberumbau hilfreich sein. Auch die Sonographie eignet sich zur Erkennung von MTX-induzierten Hepatopathien. Myelosuppression, akute Pneumonitis bzw. eine Alveolitis und Lungenfibrose können zum Tode führen. Myelosuppression ist mehrfach beschrieben, insbesondere bei Patienten mit Niereninsuffizienz. Akute Pneumonitis oder eine Alveolitis sind sehr selten.

Tabelle 14: Auswahl wesentlicher UAW bei Methotrexat

Sehr häufig	
Häufig	Übelkeit, Müdigkeit, Erbrechen, Transaminasenanstieg, Haarausfall (reversibel)
Gelegentlich	Fieber, Kopfschmerzen, Depression, Infektionen
Selten	Knochenmarksuppression mit Leukopenie, Thrombozytopenie, Agranulozytose, Panzytopenie, Leberfibrose und Leberzirrhose, gastrointestinale Ulzerationen, Nephrotoxizität
Sehr selten	Interstitielle Pneumonie, Alveolitis

Maßnahmen bei unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Indikationen zur Therapieunterbrechung und Abklärung sind ein Transaminasenanstieg über das dreifache der Norm, Anämie, Abfall der Leukozyten- oder Thrombozytenzahlen im peripheren Blut, Kreatininanstieg, akute Dyspnoe und Husten und schwere Infektionen.

Das Absinken der Leukozyten und Thrombozyten ist meistens sieben bis zehn Tage nach der letzten Dosis zu beobachten. Bei schwerer Leukozytopenie, Diarrhoe (Dehydratation), ulzerativer Stomatitis, Nephro- und Lungentoxizität wird die Verabreichung von MTX gestoppt. Eine Zunahme von MCH (mean corpuscular haemoglobin) kommt häufig vor und weist auf die Entwicklung einer megaloblastären Anämie hin. Folsäuresubstitution (5 mg) am Folgetag der MTX-Einnahme kann leichte unerwünschte Arzneimittelwirkungen durch MTX vermeiden helfen.

Wesentliche Gegenanzeigen / Anwendungsbeschränkungen

Absolute Gegenanzeigen

- Aktueller Kinderwunsch (bei Frauen)
- Schwangerschaft und Stillzeit
- Inadäquate Kontrazeption
- Bekannte Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Methotrexat (z. B. Lungentoxizität)
- Schwere Lebererkrankungen
- Niereninsuffizienz
- Aktive Tuberkulose oder andere schwere Infektionen
- Aktives Ulcus pepticum
- Hämatologische Veränderungen (Leukozytopenie, Thrombozytopenie, Anämie)

Wichtige relative Gegenanzeigen

- Aktueller Kinderwunsch (bei Männern)
- Nierenfunktionsstörungen
- Leberfunktionsstörungen
- Chronisch kongestive Kardiomyopathie
- Diabetes mellitus
- Hepatitis in der Anamnese
- Fehlende Compliance des Patienten
- Diarrhoe
- Gastritis

Arzneimittelinteraktionen

Siehe **Tabelle 15** sowie auch Fachinformation.

Antibiotika können die Darmflora beeinflussen und die MTX-(Re)absorption behindern. Folsäure kann die Effektivität von MTX vermindern.

Vorsicht bei gleichzeitiger Verabreichung von MTX mit anderen potentiell hepatotoxischen Mitteln und Alkohol sowie bei einer Impfung mit Lebendviren unter Therapie.

Tabelle 15: Arzneimittelinteraktionen bei Methotrexat

Mechanismus	Medikamente
Verminderte renale Elimination von MTX	Ciclosporin Salicylate Sulfonamide Probenecid Penicilline Colchicin Cyclooxygenasehemmer = COX-Hemmer
Erhöhte Knochenmarkstoxizität und gastrointestinale Toxizität	Äthanol Co-Trimoxazol Pyrimethamin Chloramphenicol Sulfonamide COX-Hemmer Zytostatika
Verdrängung MTX aus Plasmaeiweißbindung	COX-Hemmer Probenecid Barbiturate Phenytoin Retinoide Sulfonamide Sulfonylharnstoffe Tetrazykline Co-Trimoxazol Chloramphenicol
Intrazelluläre Akkumulation von MTX	Dipyridamol
Hepatotoxizität	Retinoide Ethanol Leflunomid

Anwendungshinweise

Je nach klinischer Situation können weniger oder auch weitere Maßnahmen/Laboruntersuchungen erforderlich sein. Die Auswahl ist für jeden Patienten individuell durchzuführen.

Maßnahmen vor der Behandlung

Allgemeine Maßnahmen

- Ausschluss einer akuten Infektion
- Sicherer Ausschluss einer Tuberkulose entsprechend Kapitel 5.1

Spezifische Maßnahmen

- Aufklärung über Einnahme (nur an einem Tag in der Woche) und Frühsymptome potentieller unerwünschter Arzneimittelwirkungen

- Körperliche Untersuchung, Kontrolle von zirrhotypischen Hautveränderungen
- Sonographie der Leber nach Indikation, d.h. bei einer positiven Anamnese oder pathologischen Befunden bei der körperlichen Untersuchung
- Röntgen-Thorax (als notwendige Vergleichsaufnahme bei Auftreten von Lungenveränderungen)

Maßnahmen während der Behandlung

- Konsequente Antikonzepation bei Frauen im gebärfähigen Alter
- Laborkontrollen siehe Tabelle 16
- Häufigere Laborkontrollen sind notwendig bei Dosiserhöhungen und bei erhöhtem Risiko für einen erhöhten MTX-Spiegel (Dehydratation, verminderte Nierenfunktion, neue Medikamente) werden die Kontrollen häufiger ausgeführt
- Röntgen-Thorax: bei Beschwerden wie akutem Fieber, Husten, Dyspnoe und Zyanose, cave: MTX-Alveolitis
- Zur Verminderung der Toxizität wird MTX in Kombination mit Folat empfohlen. Ein gängiges Schema sieht Folat 5 mg am Tag nach der MTX Gabe vor.

Maßnahmen nach der Behandlung

- Sichere Antikonzepation bei Frauen bis mindestens 3 Monate nach Therapieende

Tabelle 16: Laborkontrollen bei der Methotrexattherapie

Zeitpunkt → Diagnostik ↓	Vor der Behandlung	nach 1 Woche	nach 6 Wochen	dann alle 6-12 Wochen
Blutbild*	X	X*****	X	X
ALAT, ASAT, γGT	X	X	X	X
Kreatinin	X	X	X	X
Lebersonographie	X	**		
Hepatitis B Serologie	X			
HIV/Hepatitis C Serologie***	X			
Röntgen-Thorax	X			
Aminotermiales Propeptid von Prokollagen (PIIINP)	X****			
Je nach klinischer Situation können weniger oder auch weitere Maßnahmen/ Laboruntersuchungen erforderlich sein. Die Auswahl ist für jeden Patienten individuell durchzuführen.				

* Hb, Hkt, Erythrozyten, Leukozyten, Differenzialblutbild, Thrombozyten

- ** Einmal jährlich bei Dosen ≥ 15 mg pro Woche
- *** Bei entsprechenden anamnestischen, klinischen oder laborchemischen Hinweisen
- **** Kann erwogen werden: vor Behandlung und im Verlauf bei Langzeittherapie, bei Auffälligkeiten Fibroscan
- ***** Bei Abfall der Werte im Diff BB sind engmaschige wöchentliche Kontrollen erforderlich

Überdosierung / Maßnahmen bei Überdosierung

Die kumulative MTX-Dosis muss dokumentiert werden.

Bei Überdosierung sofortiger Beginn mit Calciumfolinat / Folinsäure (Leucovorin®): 20 mg (10 mg/m²), parenteral (i.m., i.v.) oder oral, auch beim leisesten Verdacht. Die Absorption von oral appliziertem Calciumfolinat unterliegt einem Sättigungsmechanismus, bei Dosen von über 40 mg ist die orale Bioverfügbarkeit vermindert, so dass hier parenteral verabreicht werden sollte. So schnell wie möglich verabreichen (am besten innerhalb von vier Stunden); je länger das Intervall zwischen der MTX-Dosis und der Folinsäuredosis ist, desto geringer ist der Effekt. Serumkreatinin und MTX-Spiegel im Serum so schnell wie möglich und im weiteren Verlauf jeweils nach zwölf bis 24 Stunden bestimmen. Folinsäuredosis (Calciumfolinat) entsprechend dem MTX-Spiegel und der Nierenfunktion anpassen. Eventuell auch hydrieren und Urin alkalisieren, um eine Präzipitation von MTX und seinen Metaboliten in der Niere zu verhindern. Weiterhin engmaschige Kontrolle der toxischen Effekte unter besonderer Berücksichtigung der hämatologischen Auswirkungen. Bei Überdosierung infolge Nierenfunktionsstörung ggf. eine Hämodialyse durchführen.

Praktikabilität (Arzt / Patient)

Die Behandlung mit MTX erfordert eine intensive Beratung und regelmäßige Untersuchung sowie eine auf Verständnis bauende Betreuung der Patienten vor allem in der Frühphase der Therapie mit häufigen klinischen Kontrollen und Laboruntersuchungen. Die Patienten müssen über die Frühsymptome potenzieller unerwünschter Arzneimittelwirkungen aufgeklärt und nachverfolgt werden. Nach den ersten drei Monaten ist der Therapieaufwand gering und ermöglicht eine für Arzt und Patient wenig zeitaufwendige Behandlung, wenn der Patient auf die Therapie anspricht und sie gut toleriert.

Kosten

Für MTX sc betragen bei Standarddosierung (15 mg/Wo., Applikation s.c.) die Therapiekosten im ersten Jahr 1.379,32 €.

Für MTX oral betragen bei Standarddosierung (15 mg/Wo., Applikation oral) die Therapiekosten im ersten Jahr 115,86 €.

Besonderheiten

Keine

4.3.9 Secukinumab

Wolf-Henning Boehncke / Sandra Philipp / Kristian Reich (Koordinator: Tobias Weberschock)

Therapieempfehlungen		Konsensstärke	Kommentar
Secukinumab wird zur Induktionstherapie bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris empfohlen, vor allem wenn andere Therapieformen keinen ausreichenden Therapieerfolg erwarten lassen, gezeigt haben, unverträglich oder kontraindiziert sind.	↑↑	Starker Konsens	Evidenz- und konsensusbasiert

Tabellarische Zusammenfassung Secukinumab	
Erstzulassung von Secukinumab in Deutschland	2015 (mittelschwere bis schwere Psoriasis vulgaris sowie Psoriasis-Arthritis)
Empfohlene Initialdosis	300 mg subkutan (je 2 Injektionen à 150 mg) wöchentlich im ersten Monat, anschließend 300 mg (2 Injektionen à 150mg) monatlich
Empfohlene Erhaltungsdosis	300 mg subkutan monatlich (2 Injektionen à 150 mg)
Klinischer Wirkungseintritt zu erwarten	PASI 75 Ansprechen bei 25 % der Patienten nach 3,5 Wochen bei 300 mg [87]
Auswahl wesentlicher Gegenanzeigen	Aktive Tuberkulose oder andere schwere Infektionskrankheiten
Auswahl wichtiger UAW	Candida-Infektionen
Auswahl wichtiger Arzneimittelinteraktionen	Nicht bekannt
Sonstiges	IL-17A Inhibitor

Dosierung und Dosierungsschema

Secukinumab wird subkutan injiziert. Die Dosis beträgt 300 mg; aus technischen Gründen ist diese auf zwei Spritzen, die jeweils 150 mg enthalten, verteilt (Verabreichung zum gleichen Zeitpunkt). Die ersten fünf Applikationen (2 Injektionen à 150mg) erfolgen im Abstand von einer Woche, danach erfolgt die Behandlung durch monatliche Applikationen (2 Injektionen à 150mg).

Zusammenfassung der Evidenz

Die in 6 [118, 152-155] Studien erhobenen Daten zu Secukinumab wurden systematisch aufbereitet, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Secukinumab in der Induktionsphase festzustellen [154-162]. Die dazugehörigen GRADE-Tabellen befinden sich im Supplement.

Secukinumab (300mg) versus Placebo

Secukinumab war wirksamer als Placebo bezüglich des Anteils der Patienten, die eine 75 %ige Reduktion des PASI-Wertes, eine 90 %ige Reduktion des PASI-Wertes bzw. einen DLQI-Wert von 0 oder 1 erreichten (jeweils Qualität hoch). Der Anteil der Patienten, die mindestens ein unerwünschtes Ereignis erfuhren, war größer in der Secukinumab-Gruppe als in der Placebo-Gruppe (Qualität moderat). Es konnte kein Unterschied im Anteil der Patienten festgestellt werden, die mindestens ein unerwünschtes bzw. mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis erfuhren (Qualität moderat bzw. moderat).

Secukinumab (300mg) versus Etanercept

Secukinumab war Etanercept überlegen, gemessen am Anteil der Patienten, die eine 75 % PASI-Reduktion, eine 90 % PASI-Reduktion bzw. einen DLQI-Wert von 0 oder 1 erreichten (Qualität jeweils hoch). Es waren keine Unterschiede im Anteil der Studienabbrecher aufgrund von unerwünschten Ereignissen (Qualität hoch), im Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis (Qualität hoch) bzw. mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis zu verzeichnen (Qualität jeweils hoch).

Secukinumab (300mg) versus Ustekinumab

Secukinumab war wirksamer als Ustekinumab bezüglich des Anteils der Patienten, die eine 75 %ige Reduktion des PASI-Wertes erreichten (Qualität hoch, klinisch nicht signifikant). Secukinumab war ebenfalls wirksamer als Ustekinumab in Hinblick auf den Anteil der Patienten, die eine 90 %ige Reduktion des PASI-Wertes (Qualität moderat) bzw. einen DLQI-Wert von 0 oder 1 erzielten (Qualität moderat).

Bezüglich der Therapiesicherheit gab es keine Unterschiede im Anteil der Studienabbrecher bedingt durch unerwünschte Ereignisse (Qualität niedrig), im Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis (Qualität hoch) bzw. mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (Qualität moderat).

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen/Sicherheit

Siehe auch Fachinformation

Secukinumab kann das Infektionsrisiko erhöhen. In klinischen Studien wurden insbesondere leichte Infektionen der oberen Luftwege (Nasopharyngitis, Rhinitis) etwas häufiger als bei den mit Placebo behandelten Patienten beobachtet.

In den klinischen Studien traten Candida-Infektionen häufiger bei den mit Secukinumab therapierten Probanden auf als in der Placebo-Gruppe. Für eine Dosierung von 300 mg pro Behandlungstermin wurden in klinischen Studien etwa 3,5 Fälle pro hundert behandelte Patienten pro Jahr beobachtet. In den allermeisten Fällen handelte es sich um orale und vulvovaginale Infektionen. Diese konnten jeweils problemlos therapiert werden, ohne dass die Secukinumab-Therapie unterbrochen werden musste.

Wesentliche Gegenanzeigen/Anwendungsbeschränkungen

Absolute Gegenanzeigen

- Schwangerschaft und Stillzeit
- Aktive Tuberkulose oder andere schwere Infektionen

Wichtige relative Gegenanzeigen

- Morbus Crohn und Colitis ulcerosa (In klinischen Studien wurden selten eine Exazerbation oder Erstmanifestation einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung beobachtet)
- Kinder und Jugendliche

Arzneimittelinteraktionen

- Impfungen mit Lebendimpfstoffen sollten unter Secukinumab-Therapie nicht durchgeführt werden.
- Klassische Arzneimittelinteraktionen sind nicht bekannt.

Anwendungshinweise

Je nach klinischer Situation können weniger oder auch weitere Maßnahmen/Laboruntersuchungen erforderlich sein. Die Auswahl ist für jeden Patienten individuell durchzuführen.

Maßnahmen vor der Behandlung

- Ausschluss einer akuten Infektion
- Sicherer Ausschluss einer Tuberkulose entsprechend Kapitel 5.2
- Sichere Antikonzeption bzw. Schwangerschaftsausschluss bei Frauen im gebärfähigen Alter
- Patienten sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass Infektionen schwerer und atypisch verlaufen können und sich ggf. frühzeitig beim Arzt vorzustellen.

Maßnahmen während der Behandlung

- Überwachung bezüglich Infektionen, die Therapie sollte auch in entsprechenden Verdachtsfällen zumindest vorübergehend unterbrochen werden.
- Bei Verdacht auf eine Candida-Infektion soll eine diagnostische Sicherung erfolgen

Maßnahmen nach der Behandlung

- Keine

Tabelle 17: Laborkontrollen bei der Secukinumabtherapie

Zeitpunkt →	Vor	Woche 4	Woche 12	Alle 3 Monate
-------------	-----	---------	----------	---------------

Diagnostik ↓					
Differenzialblutbild	X	X	X	X	X
ASAT, ALAT, γGT	X	X	X	X	X
Hepatitis B Serologie	X				
HIV/Hepatitis C Serologie*	X				
Schwangerschaftstest (Urin)	X				
Bei Verdacht auf Infektionen siehe Maßnahmen vor Therapiebeginn					
Zurzeit sind gemäß Fachinformation keine Untersuchungen von Laborwerten während der Therapie mit Secukinumab vorgeschlagen. Die Leitliniengruppe empfiehlt die hier angegebenen Untersuchungen. Je nach klinischer Situation können weniger oder auch weitere Maßnahmen/ Laboruntersuchungen erforderlich sein. Die Auswahl ist für jeden Patienten individuell durchzuführen.					

* Bei entsprechenden anamnestischen, klinischen oder laborchemischen Hinweisen

Praktikabilität (Arzt / Patient)

Die Behandlung mit Secukinumab erfordert nur einen geringen Aufwand, allerdings müssen bei jeder Applikation zwei Injektionen verabreicht werden. Die Injektionen können vom Patienten selbst oder von einem Angehörigen durchgeführt werden. Das Medikament soll kühl (2 - 8°C) gelagert werden, was die Praktikabilität bei Reisen u.ä. einschränkt.

Kosten

Für Secukinumab betragen bei Standarddosierung (Induktion nach Label, dann 300 mg monatlich, Applikation s.c.) die Therapiekosten im ersten Jahr 30.308,69 €.

Besonderheiten

Aus technischen Gründen muss die empfohlene Dosis von 300 mg pro Behandlung auf zwei simultan zu applizierende Spritzen verteilt werden.

4.3.10 Ustekinumab

Kristian Reich, Michael Sebastian, Tobias Weberschock (Koordinator: Tobias Weberschock)

Therapieempfehlungen		Konsensstärke	Kommentar
Ustekinumab wird zur Induktionstherapie bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris empfohlen, wenn andere Therapieformen keinen ausreichenden Therapieerfolg gezeigt haben, unverträglich oder kontraindiziert sind.	↑↑	Starker Konsens	Evidenz- und konsensusbasiert

Tabellarische Zusammenfassung Ustekinumab	
Erstzulassung von Ustekinumab in Deutschland	Januar 2009 (Psoriasis vulgaris) Oktober 2013 (Psoriasisarthritis) Juni 2015 (Psoriasis vulgaris bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren)
Empfohlene Initialdosis	45 mg (bei >100 kg Körpergewicht: 90 mg) in Woche null und vier
Empfohlene Erhaltungsdosis	45 mg (bei >100 kg Körpergewicht: 90 mg) alle zwölf Wochen
Klinischer Wirkungseintritt zu erwarten	PASI 75 Ansprechen bei 25 % der Patienten nach 4,6 Wochen (90mg) bzw. 5,1 Wochen (45mg) [66]
Auswahl wesentlicher Gegenanzeigen	Aktive Tuberkulose oder andere schwere Infektionskrankheiten
Auswahl wichtiger UAW	Infektionen
Auswahl wichtiger Arzneimittelinteraktionen	Nicht bekannt
Sonstiges	IL12/IL23p40 Antagonist

Dosierung und Dosierungsschema

Ustekinumab ist als 45 mg/0,5 ml bzw. 90 mg/1,0 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze erhältlich und wird durch eine subkutane Injektion in den Bauch oder Oberschenkel appliziert. Es wird gemäß Fachinformation eine initiale Dosis von 45mg in Woche null empfohlen, gefolgt von einer 45mg-Dosis in Woche vier und dann alle zwölf Wochen. Bei Patienten mit einem Körpergewicht >100 kg beträgt die Dosis pro Injektion 90 mg.

Zusammenfassung der Evidenz

Die in 9 [119, 132, 155, 163-167] Studien erhobenen Daten zu Ustekinumab wurden systematisch aufbereitet, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Ustekinumab in der Induktionsphase zu evaluieren. Die dazugehörigen GRADE-Tabellen befinden sich im Supplement.

Ustekinumab gegenüber Placebo

Ustekinumab war wirksamer als Placebo in Hinblick auf den Anteil der Patienten, die eine PASI-Reduktion um 75 % (Qualität moderat) bzw. 90 % (Qualität hoch) erreichten. In der Ustekinumab -Gruppe erzielte ein größerer Anteil der Patienten einen DLQI-Wert von 0 oder 1 als in der Placebo-Gruppe (Qualität moderat).

Es gab jedoch keinen Unterschied zwischen Ustekinumab und Placebo in Bezug auf den Anteil der Patienten, die aufgrund von mindestens einem unerwünschten Ereignis die Studie verließen (Qualität moderat). Ebenso fand sich kein Unterschied im Anteil der Patienten, die mindestens ein unerwünschtes Ereignis erfuhren (Qualität hoch) bzw. derer, die mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis erfuhren (Qualität moderat).

Ustekinumab in verschiedenen Dosierungen

– Ustekinumab 45 mg gegenüber Ustekinumab 90 mg

Ustekinumab 90 mg war wirksamer als Ustekinumab 45 mg gemessen am Anteil der Patienten, die eine 75 %ige PASI-Reduktion erzielten (Qualität hoch, klinisch nicht signifikant) jedoch gab es keinen Unterschied in Bezug auf den Anteil der Patienten, die eine 90 % PASI-Reduktion (Qualität moderat) bzw. einen DLQI-Wert von 0 oder 1 (Qualität hoch) erreichten.

Es gab keinen Unterschied bezüglich des Anteils der Studienabbrecher aufgrund von unerwünschten Ereignissen (Qualität moderat) und des Anteils der Patienten, die mindestens ein unerwünschtes bzw. mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis erfuhren (Qualität hoch bzw. moderat).

Etanercept 50 mg BIW versus Ustekinumab (45 mg oder 90 mg)

Ustekinumab war wirksamer als Etanercept gemessen am Anteil der Patienten, die eine 75 %ige PASI-Reduktion bzw. eine 90 %ige PASI-Reduktion erreichten (Qualität jeweils moderat). Es waren keine Unterschiede im Anteil der Studienabbrecher aufgrund von unerwünschten Ereignissen (Qualität niedrig), im Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis (Qualität moderat) bzw. mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis zu verzeichnen (Qualität niedrig).

Secukinumab (300mg) versus Ustekinumab

Secukinumab war wirksamer als Ustekinumab bezüglich des Anteils der Patienten, die eine 75 %ige Reduktion des PASI-Wertes erreichten (Qualität hoch, klinisch nicht signifikant). Secukinumab war ebenfalls wirksamer als Ustekinumab in Hinblick auf den Anteil der Patienten, die eine 90 %ige Reduktion des PASI-Wertes (Qualität moderat) bzw. einen DLQI-Wert von 0 oder 1 erzielten (Qualität moderat).

Bezüglich der Sicherheit gab es keine Unterschiede im Anteil der Studienabbrecher bedingt durch unerwünschte Ereignisse (Qualität niedrig), im Anteil der Patienten mit

mindestens einem unerwünschten Ereignis (Qualität hoch) bzw. mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (Qualität moderat).

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen / Sicherheit

Siehe auch Fachinformation.

Die Rate häufiger und schwerer unerwünschter Arzneimittelwirkungen unter Ustekinumab war in den Placebo-kontrollierten Induktionsphasen der obengenannten PHOENIX-1 bzw. PHOENIX-2 vergleichbar mit der in den Placebogruppen. Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren:

- Infektionen allgemein: 21,5 % bzw. 31,4 % (Placebo: 20 % und 26,7 %), davon:
 - Nasopharyngitis: 6,8 % und 10,2 % (Placebo: 7,1 % und 8,6 %)
 - Obere Atemwegsinfektionen: 2,9 % und 7,1 % (Placebo: 3,4 % und 6,3 %)
- Kopfschmerzen: 4,6 % und 5,5 % (Placebo: 2,4 % und 4,1 %)
- Arthralgien: 2,4 % und 3,4 % (Placebo: 2,7 % und 2,9 %)

Auch die Häufigkeiten schwerer unerwünschter Ereignisse lag mit 0,8 % bzw. 2,0 % im Bereich der Placebogruppe (0,8 % bzw. 2,0 %). Unter den gelegentlichen schweren unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren in der PHOENIX-1 Studie zwei Infektionen (bilaterales Erysipel der Beine sowie Herpes zoster); beide konnten mittels entsprechender Therapie gut beherrscht werden. In der PHOENIX-2 Studie entwickelte lediglich ein mit Ustekinumab behandelter Patient eine schwere Infektion; hier handelte es sich ebenfalls um ein Erysipel.

Auch in den nachfolgenden Studienphasen blieben die Häufigkeit der schweren Infektionen niedrig (<1 %). In beiden Studien zusammen traten über den gesamten Beobachtungszeitraum insgesamt 15 Fälle von Malignomen auf, darunter elf Fälle kutaner Malignome. Eine integrierte Analyse aller Sicherheitsdaten der Phase II und III Studien bei Psoriasis, welche der amerikanischen Aufsichtsbehörde (FDA) vorgelegt wurde, stützt sich auf Daten von 2266 Patienten, von denen 70 % über mindestens sechs Monate mit Ustekinumab behandelt wurden. Bei diesen Patienten zeigten sich weder eine Assoziationen mit Lymphozytopenien, noch kumulativ-toxische Effekte. Die Zahl von Malignomen blieb niedrig und vergleichbar derjenigen von mit Placebo-behandelten Patienten bzw. entsprach der erwarteten Inzidenz bei gesunden Individuen auf Basis epidemiologischer Daten. Dasselbe gilt für schwere kardiovaskuläre Ereignisse.

Von der langen Wirkdauer und dem in den Injektionsintervallen anhaltenden klinischen Effekt kann nicht auf die Dauer sicherheitsrelevanter immunologischer Effekte geschlossen werden. Infekte traten zu Beginn des Injektionsintervalls, wenn vergleichsweise hohe Spiegel vorliegen, nicht häufiger auf als bei niedrigen Spiegeln am Ende des Injektionsintervalls. Zu Lebendvakzinierungen s.u.

Basierend auf vorliegenden Daten aus Studien zu Psoriasis-Arthritis, aus Therapieregistern und Pharmakovigilanzregister ergibt sich trotz anfangs teilweise widersprüchlicher Publikationen aktuell kein Hinweis, dass unter Ustekinumab das Risiko von Patienten mit Psoriasis erhöht ist, kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) zu

entwickeln. Die Häufigkeit an MACE aus Langzeitstudien ist ähnlich der Häufigkeit, die in Langzeitstudien mit TNF-Antagonisten wie Adalimumab gesehen wurde.

Vermeidung/Behandlung von UAWs

Zu den wichtigsten zu erwartenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen zählen Infektionen. Patienten sollten daher über alle Frühsymptome von Infektionen informiert werden.

Obwohl unter Ustekinumab bisher nur zwei publizierte Tuberkulose-Fälle aufgetreten sind [168, 169], sollte vor Therapiebeginn ein Tuberkulose-Screening gemäß Kapitel 5.2 erfolgen. Eine aktive Tuberkulose stellt eine Kontraindikation für Ustekinumab dar. Bei latenter Tuberkulose ist eine therapiebegleitende Prävention erforderlich.

Vor einer Lebendvakzinierung muss die Ustekinumab-Therapie für mindestens 15 Wochen unterbrochen werden und kann frühestens zwei Wochen nach Vakzinierung wieder aufgenommen werden.

Wesentliche Gegenanzeigen/Anwendungsbeschränkungen

Absolute Gegenanzeigen

- aktive Tuberkulose oder andere schwere Infektionen

Wichtige relative Gegenanzeigen

- Malignome (außer: Basaliom) und lymphoproliferative Erkrankungen, auch anamnestisch
- Lebendimpfungen
- Schwangerschaft und Stillzeit

Arzneimittelinteraktionen

Für Ustekinumab als monoklonaler Antikörper sind chemische Interaktionen oder Interaktionen über das Cytochrom P450-System nicht zu erwarten.

Anwendungshinweise

Je nach klinischer Situation können weniger oder auch weitere Maßnahmen/Laboruntersuchungen erforderlich sein. Die Auswahl ist für jeden Patienten individuell durchzuführen.

Maßnahmen vor der Behandlung

- Ausschluss einer akuten Infektion
- Sicherer Ausschluss einer Tuberkulose entsprechend Kapitel 5.2
- Sichere Antikonception bzw. Schwangerschaftsausschluss bei Frauen im gebärfähigen Alter
- Patienten sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass Infektionen schwerer und atypisch verlaufen können und sich ggf. frühzeitig beim Arzt vorzustellen.

Maßnahmen während der Behandlung

- Überwachung bezüglich Infektionen, die Therapie sollte auch in entsprechenden Verdachtsfällen zumindest vorübergehend unterbrochen werden
- Eintreten Schwangerschaft: nach Möglichkeit Therapiepause, bei Therapiebedarf siehe Kapitel Schwangerschaft
- Durchführung der Therapie bevorzugt durch medizinisch geschultes Personal

Maßnahmen nach der Behandlung

- Keine

Tabelle 18: Laborkontrollen bei der Ustekinumabtherapie

Zeitpunkt → Diagnostik ↓	Vor	Woche 4	Alle 3 Monate
Differenzialblutbild	X	X	vor jeder Injektion
ASAT, ALAT, γ GT	X	X	vor jeder Injektion
Hepatitis B Serologie	X		
HIV/Hepatitis C Serologie*	X		
Schwangerschaftstest (Urin)	X		
Bei Verdacht auf Infektionen siehe Maßnahmen vor Therapiebeginn			
Zurzeit sind gemäß Fachinformation keine Untersuchungen von Laborwerten während der Therapie mit Ustekinumab vorgeschlagen. Die Leitliniengruppe empfiehlt die hier angegebenen Untersuchungen. Je nach klinischer Situation können weniger (zum Beispiel alle 6 Monate) oder auch weitere Maßnahmen/ Laboruntersuchungen erforderlich sein. Die Auswahl ist für jeden Patienten individuell durchzuführen.			

* Bei entsprechenden anamnestischen, klinischen oder laborchemischen Hinweisen

Überdosierung/Maßnahmen bei Überdosierung

In klinischen Studien in anderen Indikationen wurden zum Teil in den ersten zwölf Wochen 10fach höhere Dosen Ustekinumab verabreicht als in den Studien bei Psoriasis. Bei einer Nachbeobachtung bis 37 Wochen war das Sicherheitsprofil dem in den Psoriasis-Studien beobachteten vergleichbar. Ein Antidot für Ustekinumab ist nicht bekannt.

Praktikabilität (Arzt/Patient)

Die Behandlung mit Ustekinumab erfordert nur einen sehr geringen Aufwand. Obwohl eine Selbstinjektion prinzipiell möglich ist, sollte Ustekinumab aufgrund der hohen Kosten pro Injektion durch den behandelnden Hautarzt appliziert werden. Die langen Injektionsintervalle machen die Ustekinumab-Therapie besonders praktikabel. Das Medikament soll kühl (2 - 8°C) gelagert werden, was die Praktikabilität bei Reisen u.ä. einschränkt.

Kosten

Für Ustekinumab betragen bei Standarddosierung (Induktion nach Label, dann 45/90 mg alle 12 Wo., Applikation s.c.) die Therapiekosten im ersten Jahr 25.107,05 €.

Besonderheiten

Bei der Therapie mit Ustekinumab kommt es bei etwa 5 % der Patienten zur Bildung von Antikörpern gegen den Wirkstoff (PHOENIX 1). Beobachtungen i.R. der PHOENIX 2 Studie zeigen, dass bei Patienten mit einem schlechten therapeutischen Ansprechen häufiger neutralisierende Antikörper auftreten.

4.3.11 Biosimilars

Matthias Augustin

Biosimilars sind biotechnologisch hergestellte Arzneimittel, die nach Auslaufen des Patentschutzes von Biologika als deren Nachahmerpräparate mit vergleichbaren Eigenschaften produziert werden [170]. Aufgrund der Komplexität der Biologika und ihrer biotechnologischen Herstellungsweise können die Biosimilars dabei keine 100 % identischen Repliken darstellen [171-173]. Sie weisen jedoch eine identische Primärstruktur der Aminosäuresequenz sowie eine weitgehende Übereinstimmung auch in den Proteineigenschaften auf. Die biologische Vergleichbarkeit in der Qualität und den Wirkungen (Biosimilarität) wird in aufwändigen präklinischen Untersuchungen analysiert und zusätzlich mit klinischen Studiendaten auf Sicherheit, Wirksamkeit und Verträglichkeit geprüft [174]. Nach Erteilung der Zulassung durch die Arzneimittelbehörden – in Europa die EMA - wird ein Biosimilar regulatorisch wie ein Generikum behandelt und somit als dem Originator hinreichend ähnlich angesehen [175-177].

Da schon die Originatoren chargenabhängige Schwankungen über die Zeit aufweisen können [178], ist auch bei den Biosimilars nicht mit gänzlich identischen Eigenschaften zu rechnen. Vielmehr gilt es, durch die präklinische und klinische Entwicklung die Varianz in den Wirk- und Sicherheitsmerkmalen der Biosimilars innerhalb eines zweckmäßigen Toleranzbereiches zu halten [178-182]. Dies gilt insbesondere auch für deren Immunogenität [183]. Die obligatorischen klinischen Studien werden nur für einzelne Indikationen durchgeführt, auf weitere Indikationen dann i.d.R. extrapoliert [184].

Weil Abweichungen im Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil bei den verschiedenen Biosimilars nicht mit 100-prozentiger Sicherheit auszuschließen sind, ist eine Postmarketing-Surveillance (Pharmakovigilanz) unerlässlich [185, 186]. Patientenregister haben sich hier als wichtige Methodik zur Prüfung der Sicherheit unter Routinebedingungen erwiesen [187]. Vor diesem Hintergrund wird die Substitution eines Biosimilars in der laufenden Therapie derzeit meist restriktiv gehandhabt [188]. Eine Substitution durch die ausgebende Apotheke in Unkenntnis des verordnenden Arztes wird in Deutschland abgelehnt [170]. Des Weiteren wird davon abgeraten, Quoten oder sogar Substitutionen zwischen verschiedenen Wirkstoffen vorzunehmen, da sich verschiedene Wirkstoffe einer Wirkstoffgruppe (z.B. TNF-alpha-Antagonisten) erheblich voneinander unterscheiden.

Bei Neueinstellungen gehen die meisten Zulassungsbehörden von einer vergleichbaren Wirkung und Risikolage der Biosimilars im Vergleich zum Originator aus. Dementsprechend werden auch in Deutschland zunehmend Präparate-spezifische Quoten eingesetzt. Die Frage des Quotierens wird in Deutschland durch die regionalen kassenärztlichen Vereinigungen geregelt. Insofern sind bei Verordnungen von Biologika und Biosimilars die regionalen Maßgaben zu beachten.

Die pharmakologische Bezeichnung und der ATC-Code der Biosimilars eines Biologikums ist identisch und entspricht der des Originators [170]. Auf der Ebene des generischen Namens kann somit nicht zwischen den Präparaten unterschieden werden. Für die Dokumentation der Versorgung wie auch für die

Arzneimittelsicherheit ist deswegen eine stringente Dokumentation des Präparatenamens sowie der Chargennummer notwendig.

In der vorliegenden Leitlinie werden Biosimilars nicht von den Originatoren getrennt behandelt und es wird davon ausgegangen, dass die getroffenen Bewertungen der Wirkstoffe sowohl auf die Biologika wie auch auf deren von der EMA zugelassenen Biosimilars anzuwenden sind, solange keine anderslautende Evidenz aus Studiendaten vorliegt. Studiendaten zu einem Biosimilar-Wirkstoff werden in der vorliegenden Leitlinie somit gemeinsam mit den Daten des Originators behandelt.

Die jährlichen Arzneimittelkosten der Biosimilars können sich von denen der Originatoren erheblich unterscheiden und sind bei der Verordnung in die Wirtschaftlichkeitsüberlegungen einzubeziehen. Die bei den Kostenträgern wirksamen Arzneimittelkosten sind allerdings in Deutschland für die verordnenden Ärzte aufgrund der fehlenden Transparenz von Rabattverträgen nicht hinreichend bekannt. In der vorliegenden Leitlinie werden deswegen keine Angabe zu Kosten und Wirtschaftlichkeit der Biologika und Biosimilars gemacht.

4.4 Sonstige Therapien

Koordinator: Martin Schlaeger

Die Expertengruppe sieht im Bereich der UV-Therapie, Klimatherapie, Psychosoziale Therapie sowie der topischen Therapie keine wesentlichen Änderungen seit der letzten Fassung von 2011. Publikationen, die zu wesentlichen Änderungen der Empfehlungen führen, sind aus Sicht der Expertengruppe nicht erschienen.

Die evidenzbasierten Empfehlungen der Fassung von 2011 bestehen somit fort, zum Teil erfolgte eine Umformulierung entsprechend der Standardempfehlungsformulierungen dieser Fassung soweit erforderlich.

4.4.1 Klimatherapie

Therapieempfehlungen		Konsensstärke	Kommentar
Die Integration von Klimatherapien z.B. am Toten Meer in das Behandlungskonzept von Patienten mit über Jahre bestehender therapiebedürftiger Psoriasis vulgaris kann empfohlen werden.	↑	Starker Konsens	Klinischer Konsensuspunkt
Im Rahmen der Akutbehandlung bzw. Kurzzeittherapie können diese Ansätze nicht empfohlen werden.	↓	Starker Konsens	Klinischer Konsensuspunkt

4.4.2 Psychosoziale Therapie

Therapieempfehlungen		Konsensstärke	Kommentar
Bei jedem Patienten mit Psoriasis vulgaris wird die Berücksichtigung der möglichen Auswirkungen der Erkrankung auf den sozialen, emotionalen und psychischen Bereich empfohlen.	↑↑	Starker Konsens	Klinischer Konsensuspunkt
Der Hinweis auf Selbsthilfegruppen wird empfohlen.	↑↑	Starker Konsens	Klinischer Konsensuspunkt
Es wird empfohlen auf die Möglichkeit der Teilnahme an einem strukturierten Schulungsprogramm nach den Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft	↑↑	Starker Konsens	Klinischer Konsensuspunkt

dermatologischer Prävention der DDG hinzuweisen.			
Bei sehr starkem Leidensdruck sowie wiederholter deutlicher Exazerbation der Psoriasis vulgaris unter Stress wird eine Vorstellung bei einem Arzt für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie bzw. für Psychiatrie und Psychotherapie, bei einem psychologischen Psychotherapeuten oder Arzt mit dem Zusatztitel Psychotherapie empfohlen.	↑↑	Starker Konsens	Klinischer Konsensuspunkt

4.4.3 Topische Therapie, Phototherapie, Schnittstellendefinition

Siehe Appendix: „Topische Therapie, Phototherapie, Schnittstellendefinition“.

5 Besondere Patientengruppen und spezielle Behandlungssituationen

Für die folgenden Kapitel erfolgte keine systematische Literaturrecherche. Die Empfehlungen basieren auf einer orientierenden Literaturrecherche und Expertenmeinung.

5.1 Tuberkulose Screening vor und unter Therapie

Ralph von Kiedrowski

Therapieempfehlungen		Konsensstärke	Kommentar
Der Ausschluss einer TB wird vor Einleitung einer Therapie mit Immunsuppressiva (MTX, TNF-alpha Antagonisten, Ustekinumab, Secukinumab) unter Verwendung von IGRA (Interferon-Gamma-Release-Assays) und Röntgenthorax empfohlen.	↑↑	Starker Konsens	Klinischer Konsenspunkt
Bei Verdacht auf LTB oder unklarem Screeningbefund wird eine TB-Prophylaxe mit INH über 6-9 Monate empfohlen. Es wird empfohlen, die Therapie mit einem Biologikum frühestens 1 Monat nach Beginn der TB-Prophylaxe einzuleiten.	↑↑	Starker Konsens	Klinischer Konsenspunkt
Bei begründetem Verdacht auf eine TB-Reaktivierung oder Neuinfektion unter Biologika-Therapie wird die Wiederholung von IGRA und Röntgenthorax empfohlen.	↑↑	Starker Konsens	

In diesem Kapitel soll sowohl das Screening als auch das Verhalten/Vorgehen bei unklarem TB-Status und/oder Verdacht auf LTB unter Einbeziehung der verfügbaren Literatur und insbesondere der Europäischen S3-Leitlinie Psoriasis vulgaris dargestellt werden.

Tuberkulose (TB) führt gemäß WHO seit Jahren die Statistik der tödlichen Infektionskrankheiten weltweit an. Der häufigste Erreger in Deutschland ist *Mycobacterium tuberculosis*, der durch Tröpfcheninfektion vor allem die Atmungsorgane infiziert; weitere Manifestationsorte der TB sind die ableitenden Harnwege (Niere), das Nervensystem und die Haut.

Nur 5-10 % der Infizierten werden im Laufe ihres Lebens auch symptomatisch, prädisponierend sind hier chronische Inflammation und Immunsuppression.

Damit ist der Psoriasis-Patient im allgemeinen und der Patient unter Immunsuppression bzw. Immunmodulation, insbesondere der Patient unter Therapie

mit TNF-Inhibitoren, grundsätzlich gefährdet, an Tuberkulose zu erkranken und zwar vor allem durch Aktivierung einer latenten Tuberkulose-Infektion (LTB). Durch den in den letzten Jahren deutlichen Anstieg der Patienten unter (anti-TNF-)Biologika ist auch die Anzahl der Patienten, die potenziell an einer Tuberkulose erkranken können bzw. eine Reaktivierung erfahren können, angestiegen. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle handelte es sich um eine Reaktivierung einer latenten Infektion. Dabei kann die Zeit zwischen Therapieeinleitung mit einem Biologikum und dem Auftreten erster klinischer Zeichen der TB-Erkrankung bzw. der Diagnose einer TB stark schwanken und zwischen 3 Monaten und einem knappen Jahr liegen.

Die Zahl der TB-Erkrankungen unter immunsuppressiver Psoriasis-Therapie konnte seit Einführung entsprechender Empfehlung zur Durchführung eines TB-Screening signifikant gesenkt werden; nicht selten beruhen TB-Reaktivierungen vor allem auf einem Nichtbeachten der Screening-Empfehlungen und wären damit vermeidbar.

Die Vorgehensweise in der täglichen Routine ist in der

Tabelle 19 dargestellt. Neben Anamnese und klinischer Untersuchung werden die Durchführung des IGRA und ein Röntgenthorax zwingend empfohlen. Eine nicht länger als 6 Monate zurückliegende Röntgen-Untersuchung bei entsprechend unauffälliger Anamnese kann mit einbezogen werden.

Bei unklarer TB-Status sollte auf keinen Fall eine immunsuppressive (Biologika-) Therapie ohne vorherige INH-Prophylaxe eingeleitet werden.

Unter einer aktiven Tuberkulose versteht man eine in der Regel durch Tröpfcheninfektion übertragene Infektionskrankheit mit dem Erreger *Mycobakterium tuberculosis*. Der Erreger wurde erstmals 1882 durch Robert Koch beschrieben. Seltenerer Erreger sind die Arten *Mycobakterium bovis*, *africanum*, *microti*, *kansasii* und *avium*.

Grundsätzlich sind aber auch Übertragungen durch Nahrungsmittel, Blut und andere Körpersekrete (Schmierinfektionen, STD) und Organtransplantation, sowie intrauterin und subpartu möglich. Ist der infizierte Organismus nicht immunkompetent, manifestiert sich die Infektion nach 3-6 Wochen (Primär-TB) mit uncharakteristischen Symptomen wie Müdigkeit und Schwäche, Appetitlosigkeit und Gewichtsabnahme, geschwollene Lymphknoten, leichtem Fieber besonders in den Nachmittagsstunden, Nachtschweiß und ständiges Husteln ohne viel Auswurf (bei pulmonaler Infektion), zusammengefasst als B-Symptomatik. Von allen Infizierten erkrankt tatsächlich nur ca. jeder 10. Patient. Dies begründet sich in zahlreichen bekannten Faktoren, die die Infektionsausbreitung begünstigen, so z.B. vor allem der Ernährungszustand, Genpolymorphismen sowie eben medikamentöse, infektbedingte oder toxische Beeinträchtigungen der Immunabwehr.

In diesem Stadium sind die Erkrankten infektiös und können die Erkrankung (unbewusst) verbreiten.

Geht die Primärinfektion nicht in eine aktive Infektion über, hat der immunkompetente Organismus die Erreger entweder abgetötet, meist aber nur abgekapselt (tuberkulöses Granulom). Dazu wird ein ganzer mehrlagiger Wall aus Epitheloidzellen (Makrophagen), Langerhans-Riesenzellen und Lymphozyten gebildet.

Insbesondere die Hochregulierung und Ausschüttung von Tumor-Nekrose-Faktor Alpha ist daran beteiligt und führt dazu, dass die Mykobakterien ihren Aktivitätszustand ändern und in einen Ruhezustand übergehen. Man spricht von einer latenten TB (LTB) oder auch latenten Tuberkulose-Infektion (LTBI). Dieser Zustand stellt in der Regel keine Infektiosität dar, es kann jedoch zu einer Reaktivierung kommen. In einem solchen Fall, z.B. durch eine Biologika-Therapie mit Blockade von TNF, spricht man von einer postprimären TB oder Sekundärtuberkulose.

Bei den Infektionsorten differenziert man die häufigste Form der Lungentuberkulose von der Organtuberkulose, die alle anderen Infektionsorte subsumiert.

Auch gibt es Unterschiede in der Beurteilung des TB-Risikos in Bezug auf die verschiedenen Biologika; In diesem Kapitel soll das Vorgehen für alle Biologika vereinheitlicht dargestellt werden, auch wenn das Risiko einer TB-Reaktivierung für anti-TNF- und anti-p40-Substanzen immunologisch höher eingeschätzt wird, als für

anti-IL17- und anti-p19-Substanzen [189]. Entscheidend ist letztlich die Vorgabe der jeweiligen Fachinformation.

Offen bleibt die Forderung, ein TB-Screening vor jeder immunmodulatorischen und immunsuppressiven Therapie durchzuführen, da nicht selten im Verlauf einer Therapie ein Switch innerhalb der Substanzen erfolgen muss und es begründete Zweifel gibt, ob die verwendeten Screening-Tests (insbesondere IGRA und THT) nicht durch die Vortherapie in der Reaktivität beeinflusst sein können.

Ausschlaggebend für ein Re-Screening unter Therapie oder nach einer längeren Unterbrechung und Wiederaufnahme der Biologika-Therapie sind vor allem die Anamnese und die klinische Untersuchung des Patienten (siehe Anlage 2, Abs. 1 und 2). Die Vorgehensweise unterscheidet sich nicht grundsätzlich vom Erst-TB-Screening. Gesicherte Empfehlungen hinsichtlich der Dauer einer Therapieunterbrechung existieren nicht, entscheidend ist auch hier die Anamnese.

In einigen Zentren erfolgt üblicherweise ein erneutes Screening bei einer Therapie- bzw. Betreuungs-Unterbrechung von mehr als 12 Monaten.

Der Interferon – Gamma Release Assay (IGRA) beruht auf dem Nachweis von IFN- γ , welches von T-Lymphozyten sezerniert wird, die im Rahmen einer aktuellen oder früheren Infektion mit *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) sensibilisiert wurden.

Die beiden in Deutschland kommerziell erhältlichen IGRA-Tests basieren auf der direkten Messung der IFN- γ -Konzentration im Vollblut (QuantiFERON-TB[®] Gold In-Tube, Fa. Cellestis, Australien; QFT) bzw. der Bestimmung der Zahl IFN- γ -sezernierender T-Lymphozyten aus isolierten peripheren mononukleären Zellen (PBMC; T-SPOT.TB[®], Fa. Oxford-Immunitec, Großbritannien) [190].

Tabelle 19: Maßnahmen zum Ausschluss einer Tuberkulose (Schema) modifiziert nach Diel et al. [190]

1) Anamnese	<ul style="list-style-type: none"> – Immunsuppression – Andere Risikofaktoren für TB – Frühere LTBI/TB – (Berufliche) TB-Kontakte – Herkunft – BCG-Impfstatus – THT/IGRA-Status – Vergleichs-Thorax Röntgenaufnahmen
2) Klinische Untersuchung	
3) Röntgenthorax in zwei Ebenen ggf. CT-Thorax	<p>Bei röntgenologischen Zeichen einer durchgemachten, aber un- bzw. unzureichend behandelten TB ohne Anhalt für Aktivität, unabhängig vom Ergebnis eines IGRA-Tests:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Chemopräventive Therapie mit Isoniazid (INH) über neun Monate (siehe auch S2k-Leitlinie: Tuberkulose im Erwachsenenalter [191])
4) IGRA-Test	<p>IGRA negativ:</p> <ul style="list-style-type: none"> – In der Regel keine Chemoprävention <p>IGRA positiv:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Nach Ausschluss einer behandlungsbedürftigen TB: chemopräventive Therapie mit Isoniazid (INH) über neun Monate
5) Ergänzender THT	<p>Wenn trotz eines negativen IGRA-Tests frühere enge Exposition gegenüber einem Patienten mit infektiöser Lungen-TB anamnestisch plausibel ist und wenn BCG-Impfung unter Berücksichtigung der Impfpolitik im jeweiligen Herkunftsland des Patienten unwahrscheinlich ist.</p> <p>Oder wenn IGRA-Test auch in der Wiederholung unbestimmbar ist.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Positiver THT bestimmt weiteres Vorgehen
Ggf. bakteriologische Untersuchung	

LTBI = Latente tuberkulöse Infektion, TB = Tuberkulose, THT = Tuberkulin-Hauttest, IGRA = "Interferon-Gamma Release Assay"

In der Regel werden beide oder mindestens einer der Tests von Routinelaboren angeboten oder die Proben werden vom Labor dann entsprechend weitergeleitet. Für den QuantiFERON-TB® Gold In-Tube (QFT) Test werden drei antigenbeschichtete Spezialröhrchen benötigt, die vom jeweiligen Labor bezogen werden können.

Für den T-Spot.TB-Test werden 8 ml, bei Kindern mind. 2 - 4 ml, frisches, heparinisiertes Vollblut benötigt, das entweder in Vacutainer Cell Preparation Röhrchen oder in Standard Lithium Heparin Röhrchen abgenommen werden können. Das Untersuchungsmaterial muss nach der Probennahme ausgiebig geschüttelt werden. Bei beiden Tests kann der Transport der Proben bei Raumtemperatur erfolgen (QuantiFERON-TB[®] innerhalb von 16h / T-Spot.TB-Test innerhalb von 8h).

Zur Möglichkeiten der ambulanten Abrechnung siehe Beschluss der Arbeitsgemeinschaft Ärzte/Ersatzkassen anstelle der 255. Sitzung (schriftliche Beschlussfassung) vom 24. September 2010 zur Aufnahme der Gebührenordnungsposition 32670 in den Abschnitt 32.3.7 des Kapitels 32 der E-GO (Beschluss-Nr. 930) mit Wirkung zum 1. Januar 2011, Dtsch Arztebl 2010; 107(42): A-2069 / B-1801 / C-1773. Zur stationären Abrechnung vergleiche OPS Code 1930.0.

5.2 Hepatitis und Leberfunktionseinschränkungen

Sandra Philipp

Therapieempfehlungen		Konsensstärke	Kommentar
Vor Einleitung einer Therapie mit MTX, Adalimumab, Etanercept, Infliximab, Secukinumab oder Ustekinumab wird eine Hepatitis B Serologie empfohlen.	↑↑	Starker Konsens	Klinischer Konsensuspunkt
Vor Einleitung einer Therapie mit Ciclosporin kann eine Hepatitis B Serologie empfohlen werden.	↑	Starker Konsens	Klinischer Konsensuspunkt
Vor Einleitung einer Therapie mit MTX, Adalimumab, Etanercept, Infliximab, Secukinumab oder Ustekinumab wird bei entsprechenden anamnestischen, klinischen oder laborchemischen Hinweisen eine Hepatitis C Serologie empfohlen.	↑↑	Starker Konsens	Klinischer Konsensuspunkt
Es wird empfohlen, alle Reaktivierungen/Exazerbationen einer Hepatitis unter Therapie zu melden.	↑↑	Starker Konsens	Klinischer Konsensuspunkt

In diesem Kapitel soll sowohl das Screening und Monitoring bezüglich einer Hepatitis B und C-Infektion als auch die Therapieoptionen der Psoriasis bei bekannter bzw. bestehender Infektion diskutiert werden unter Einbeziehung von Fachinformationen, Leitlinien, Übersichtsarbeiten, Studiendaten.

Wie häufig ist eine Hepatitis B bzw. Hepatitis C-Infektion bei Psoriasis?

Eine Studie aus den USA legt nahe, dass Psoriasispatienten eine der Allgemeinbevölkerung vergleichbare Rate an Infektionen von Hepatitis B und C aufweisen [192]. Colombo D et al. untersuchte in Italien eine Kohorte von Psoriasis-Arthritis-Patienten (n=225) unter immunsuppressiver Therapie und fand eine Hepatitis B-Infektion bei 5 % der Männer und 3,8 % der Frauen sowie eine Hepatitis C Infektion bei 5,8 % der Männer und 3,8 % der Frauen [193].

Mit der Ausnahme von Acitretin sind alle systemischen Therapien der Psoriasis immunmodulierend. Immunsuppressive Therapien können zu einer Reaktivierung einer bestehenden oder durchgemachten Hepatitis B-Infektion führen, mit zum Teil subklinischen Verläufen, aber auch schwersten potentiell lebensbedrohlichen Infektionen [194]. Im Gegensatz zur Hepatitis B wird bei Hepatitis C das Virus nicht in die DNA der Hepatozyten integriert und so ist das Risiko einer Exazerbation deutlich geringer [195].

Ist ein Screening notwendig?

In den Guidelines variieren die Empfehlungen zum Screening: Die britische Leitlinie von 2009 [196] und die holländische Leitlinie von 2011 [195] empfehlen ein Screening auf Hepatitis B und C vor Einleitung einer Therapie mit Biologika und MTX. Die Experten der National Psoriasis Foundation empfehlen ein Screening für Hepatitis B bei TNF-Inhibitoren, halten es jedoch auch bei Ustekinumab, Ciclosporin und Methotrexat für sinnvoll [197]. In der aktualisierten europäischen Leitlinie wird das Screening auf Hepatitis B und C ebenfalls für Biologika sowie MTX empfohlen sowie bei Ciclosporin auf Hepatitis B [198]. In einem Konsensus Spanischer Experten wird ein Screening für Hepatitis B und C neben TNF-Inhibitoren und Ustekinumab auch vor Einleitung einer konventionellen systemischen immunsuppressiven Therapie vorgeschlagen [199]. In der Schweizer S1-Leitlinie sind bereits Apremilast und Secukinumab aufgenommen, hier wird ein Hepatitis B und C Screening vor MTX, Ciclosporin, Apremilast und allen Biologika (TNF-Inhibitoren, Ustekinumab, Secukinumab) empfohlen [200]. Interessanterweise empfehlen auch aktuelle Leitlinien internationaler Lebergesellschaften das Screening auf Hepatitis B vor Einleitung aller immunsupprimierender Therapien mittels HBsAg und anti-Hbc (+/- anti-HBs)[201].

Wie soll man Screenen?

Ein Screening vor Therapieeinleitung sollte das Hepatitis B surface antigen (HBsAG) sowie Antikörper gegen das Hepatitis B core (anti-Hbc) umfassen, ggfs. zusätzlich anti-HBs (Antikörper gegen das Hepatitis B surface antigen) [194, 201, 202]. Bei Positivität von HbsAG oder anti-HBc Bestimmung der HBV-DNA mittels PCR [203].

Screening auf Hepatitis C initial serologisch mit anti-HCV (Antikörper gegen Hepatitis C Virus), bei Positivität gefolgt von HCV-RNA (mittels PCR) [204].

Zum Screening gehören auch die Leberfunktionsparameter wie Transaminasen [197].

Kann man Patienten mit Hepatitis B und C mit Biologika, MTX oder anderen Immunsuppressiva therapieren?

Hepatitis B

Nicht infizierte und nicht immune Patienten (komplett negative Serologie) können mit den entsprechenden systemischen Therapien behandelt werden. Hier sollte eine HBV-Impfung vor Therapieeinleitung in Erwägung gezogen werden [205]. Bei geimpften Patienten mit niedrigem Titer (< 10mIU/ml) sollte eine Booster-impfung durchgeführt werden [197].

Während einer akuten Hepatitis B sollten alle systemischen Psoriasis Therapien vermieden werden und erst nach einer adäquaten Kontrolle der Infektion mit entsprechender antiviraler Therapie begonnen werden. Acitretin ist das einzige systemische Psoriasis Therapeutikum, das ggf. in der akuten Phase gegeben werden kann. Aufgrund der potentiell hepatotoxischen Anwendung jedoch vorsichtige Anwendung und engmaschige Kontrollen der Leberfunktionswerte [203].

Im klinischen Alltag am häufigsten sind Patienten, die serologische Marker einer durchgemachten HBV-Infektion aufweisen, diese umfassen Patienten mit:

- einer inaktiven HBV-Infektion (inaktive Träger), HbsAG Positivität, HBV-DNA < 2000 IU/ml (< 10⁴ Kopien/ml), Transaminasen im Normbereich, minimale Entzündung.
- einer okkulten HBV-Infektion: HBsAG negativ, anti-HBc-Positiv, sehr niedrige HBV-DNA-Spiegel; Hepatozyten enthalten virale DNA, die zu Reaktivierungen führen kann
- einer ausgeheilten HBV-Infektion: HBsAG-negativ, anti-HBc-Positivität und anti-HBs-Positivität [197] [203]

Welche Therapien kommen hier in Frage?

- Acitretin

Acitretin kann zwar potentiell ebenfalls hepatotoxisch wirken, aber bei Patienten ohne signifikanten Leberschaden (keine deutliche Erhöhung von Transaminasen, Bilirubin...) kann es (v.a. in Kombination mit UVB) eine Option zur Therapie der Psoriasis bei Patienten mit Hepatitis B-Infektion darstellen, ggf. sogar in einer aktiven Phase [203].

- Methotrexat

Auch wenn Daten aus der Rheumatologie [206] und Gastroenterologie nahelegen, dass eine MTX- (Monotherapie)-induzierte Reaktivierung einer Hepatitis B selten ist, und deshalb MTX von der American Gastroenterological Association (AGA) in die Gruppe der Immunsuppressiva mit niedrigem Risiko (Reaktivierung < 1 %) eingestuft wird [207], so gilt in den dermatologischen Leitlinien MTX aufgrund der bekannten Hepatotoxizität weiterhin als relativ kontraindiziert bei Psoriasispatienten mit bekannter Hepatitis B [198].

- Ciclosporin

Interessanterweise inhibiert CyA in-vitro Trotz seiner immunsuppressiven Wirkung die Replikation von HBV. Es gibt Fallberichte von HBV-Reaktivierungen bei HBsAG-positiven Nierentransplantierten unter CyA [197]. In einer Kohorte von RA-Patienten mit abgeheilter Hepatitis B (anti-HBc+/antiHBs +/-) gab es unter CyA-Therapie jedoch keine Reaktivierungen [203]., Bonifati C et al. schlagen vor, dass CyA ggfs. bei Patienten mit ausgeheilter Hepatitis B oder okkulten Hepatitis B unter engmaschiger Kontrolle eingesetzt werden kann [203]. Die europäische Leitlinie empfiehlt hier auf jeden Fall eine Konsultation mit einem Hepatologen [198].

- TNF-Inhibitoren

TNF scheint eine wichtige Rolle bei der Viruselimination infizierter Hepatozyten zu spielen. So dass ein negativer Einfluss von anti-TNF im Sinne von Verschlechterung einer bestehenden bzw. eine Reaktivierung einer HBV-Infektion möglich ist [203].

Bei anti-TNF-Therapie bei inaktiven Trägern einer HBV-Infektion (HBsAG positiv, anti-HBc-positiv, HBV-DNA < 2000 IU/ml) ist eine antivirale Prophylaxe zu empfehlen [202], [207] am besten 2-4 Wochen vor Start des Biologikums und bis zu 6-12 Monate nach Ende der Therapie (Immunrekonstitutionssyndrom) [203].

Bei okkulten Trägern einer HBV-Infektion (anti-HBc positiv, anti-HBs negativ, HBV-DNA < 200 IU/ml oder nicht detektierbar) ist eine Reaktivierung selten, aber möglich. Die antivirale Therapie ist hier umstritten. Bonafati C und Motaparathi K et al. schlagen vor, dass bei anti-TNF-Therapie ein regelmäßiges Monitoring ausreichend sei: Transaminasen, HBV-DNA. Sollte die HBV-DNA positiv werden, oder ansteigen, dann sollte antivirale Therapie eingeleitet werden. Die AGA-Empfehlungen sprechen sich bei Biologika für eine antivirale Prophylaxe aus, aber nicht z.B. Azathioprin oder MTX [197, 203, 207].

Bei abgeheilter Hepatitis B (anti-HBc + und anti-HBs+) ist eine Therapie mit Biologika möglich unter regelmäßigem Monitoring einer Reaktivierung [197, 203].

– Ustekinumab

Die Rolle von IL12/23 bei der Hepatitis B ist noch nicht ganz klar, allerdings hat IL-12 eine Schlüsselfunktion bei der Elimination intrazellulärer Pathogene inne und Ustekinumab (antiIL12/23) könnte so zu einer Reaktivierung beitragen. IL-12 Spiegel werden auch mit dem Verlauf der Immunclearance bei chron. Hep. B Infektion assoziiert, sie sind u.a. prädiktiv für eine spontane HBsAg-Serokonversion [203, 208].

Bonifati et al. hat 28 Fallberichte zusammengefasst, 16 Patienten mit okkulten bzw. abgeheilten Hepatitis B unter Ustekinumab, mit einer Reaktivierung, sowie 2 Reaktivierungen bei insgesamt 12 inaktiven Trägern (chron Hep. B), wobei zu beachten ist, dass keiner der betroffenen Patienten eine antivirale Prophylaxe erhalten hat. Insgesamt ist die Datenlage aber nicht ausreichend um eine abschließende Beurteilung zu erlauben [203].

Hepatitis C

MTX ist bei Hepatitis C relativ kontraindiziert aufgrund seines hepatotoxischen Potentials sowie seiner immunsuppressiven Wirksamkeit die eine virale Replikation begünstigen kann [209, 210].

Ciclosporin wurde aufgrund seiner immunsuppressiven Wirkung lange als kontraindiziert bei einer HCV-Infektion betrachtet. Jedoch zeigten experimentelle und klinische Daten, dass CyA neben seiner anti-inflammatorischen Wirkung auch die HCV- Virusreplikation hemmen kann. In Fallberichten von Psoriasispatienten mit chron. HCV-Infektion (n=11) und 36 weiteren Patienten mit gemischten Diagnosen und HCV-Infektion zeigte sich keine Verschlechterung der Hepatitis C. Eine Therapie kann in Erwägung gezogen werden, wird vom Medical board der NPF aber erst als „Third-line-Therapie“ empfohlen. [210] [209]

– Acitretin

Es gibt keine Studien zu Acitretin bei Psoriasispatienten mit Hepatitis C-Infektion. Aufgrund der potentiellen Hepatotoxizität sollte Acitretin bei Hepatitis C mit Vorsicht angewendet werden [209].

Zu Fumarsäureestern gibt es keine Literatur bezüglich einer Hepatitis C bei Psoriasis. Aufgrund der Datenlage kann keine Empfehlung abgegeben werden; aus eigener Erfahrung ist die Therapie in Einzelfällen jedoch möglich unter regelmäßigem Monitoring (HCV-RNA, Transaminasen).

– TNF-Inhibitoren

TNF scheint eine Rolle bei der Hepatitis-C-induzierten Zerstörung von Hepatozyten zu spielen sowie die Fähigkeit der Zellen auf Interferon(signallig) zu reagieren zu vermindern und darüber die Viruselimination zu beeinträchtigen [196, 203]. In einer kleinen Studie (n=19) wurde Etanercept als adjuvante Therapie mit Interferon und Ribavirin bei Hepatitis C eingesetzt, und diese Patienten zeigten gegenüber der Placebogruppe eine deutlichere Reduktion der Viruslast sowie von ALT [211]. Brunasso et al. berichtet über 153 Patienten (Psoriasis n=22) mit chronischer Hepatitis C-Infektion und anti-TNF-Therapie mit Verschlechterung der Hepatitis C bei 1-2 Patienten [212]. Bei weiteren 61 Patienten mit Psoriasis und Hepatitis C, die mit TNF-Inhibitoren (Etanercept n=47, Adalimumab n=5, Infliximab n=1, bzw. sequentiell 2 TNFs n=6) behandelt wurden, zeigte sich bei der Mehrheit keine Veränderungen der Viruslast oder der Transaminasen. Allerdings entwickelten 2 Patienten ein hepatozelluläres Karzinom [213].

Die aktuelle Datenlage deutet darauf hin, dass anti-TNF-Inhibitoren relativ sicher bei Patienten mit Hepatitis C eingesetzt werden können. Bonifati C et al. empfehlen ein Monitoring der Leberwerte (ALT, AST, AP, Bilirubin, Albumin, Thrombozyten) sowie der HCV-Viruslast alle 3-6 Monate sowie enge Kooperation mit einem Hepatologen [203]. Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung sollten besonders sorgfältig überwacht werden [213].

- Ustekinumab

Zu Ustekinumab gibt es 11 Fallberichte [203] [214]. Aufgrund der limitierten Datenlage kann hier noch keine allgemeine Empfehlung abgegeben werden. In Einzelfällen kann eine Therapie erwogen werden.

- Andere Immunsuppressiva

- Secukinumab

In einem Fallbericht wird eine erfolgreiche Behandlung eines Patienten, der Hepatitis-B-Träger ist, in Kombination mit Entecavir berichtet [215]. Die aktuelle Datenlage erlaubt aber noch keinen Rückschluss auf die möglichen Auswirkungen auf die HBV- bzw.- HCV-Infektion. Eine Behandlungsempfehlung kann nicht gegeben werden

- Apremilast

Zu Apremilast gibt es keine Publikationen bezüglich einer Psoriasis-Therapie bei einer Hepatitis B oder C [216].

5.3 HIV

Ulrich Mrowietz

Therapieempfehlungen		Konsensstärke	Kommentar
Die Kombination einer anti-retroviralen Therapie mit topischen Medikamenten (Kortikoide, Vitamin D-Analoga oder deren Kombination) wird als first-line Behandlung für leichte bis mittelschwere Psoriasis bei HIV-infizierten Patienten empfohlen.	↑↑	Starker Konsens	Klinischer Konsensuspunkt
Für mittelschwere bis schwere Psoriasis wird eine hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART) in Kombination mit topischer und/oder Phototherapie (Schmalspektrum UVB) als first-line Therapie empfohlen.	↑↑	Starker Konsens	Klinischer Konsensuspunkt
Acitretin kann als second-line Behandlung zusätzlich zu HAART empfohlen werden.	↑	Starker Konsens	Klinischer Konsensuspunkt
Methotrexat oder Ciclosporin oder Biologika können bei Patienten mit schwerer, therapierefraktärer Psoriasis nur bei durch HAART gut kontrollierter HIV-Infektion unter Hinzuziehung eines HIV-Spezialisten empfohlen werden.	↑	Starker Konsens	Klinischer Konsensuspunkt
Als Biologikum der ersten Wahl bei durch HAART gut kontrollierter HIV-Infektion kann bei Patienten mit schwerer, therapierefraktärer Psoriasis Etanercept empfohlen werden.	↑	Starker Konsens	Klinischer Konsensuspunkt

Bei bestehender HIV-Infektion kann eine Psoriasis schwerer verlaufen und eine Verschlechterung mit der Viruslast und damit zusammenhängender Immundefizienz korrelieren [217, 218]. Es gibt keine randomisierten oder kontrollierten Studien zur therapeutischen Effektivität oder Sicherheit von Medikamenten für bei Psoriasis bei HIV-Infektion. Fallberichte und kleine Fallserien sowie ein Konsensus-Bericht der US-amerikanischen National Psoriasis Foundation stellen die Grundlage der Bewertung dar [219].

Nach den Ergebnissen aus Fallberichten ist eine Kontrolle der HIV-Infektion durch angepasste anti-retrovirale Therapie Voraussetzung für eine effektive Psoriasis-Therapie [220]. Dies sollte durch einen HIV-Spezialisten erfolgen.

Kasuistisch ist über erfolgreiche Psoriasis-Therapie mit Phototherapie, Acitretin [221], MTX [222], oder Ciclosporin berichtet worden [218, 219, 223]. Berichte über eine

Therapie mit Biologika bei HIV-Patienten betreffen Etanercept [224, 225], Infliximab [218, 226] und Ustekinumab [227], nicht aber Adalimumab [219].

Auch wenn eine Phototherapie theoretisch die HIV-Vermehrung in der Epidermis verstärken kann gilt die Anwendung von Schmalspektrum UVB zur Kurzzeittherapie als effektiv und sicher. Zu beachten ist eine mögliche Phototoxizität durch die HIV-Infektion, zur HAART verwendete Medikamente oder Trimethoprim. Wegen der erhöhten Rate epithelialer Hauttumoren bei HIV-Patienten ist eine Langzeitbehandlung nicht indiziert [218].

Die Anwendung von Acitretin mit Proteaseinhibitoren wie Indinavir kann die Retinoid-spezifischen Nebenwirkungen wie Xerosis cutis, Cheilitis, Paronychie und erhöhte Plasma-Lipidspiegel verstärken.

Viele der normalerweise für die systemische Therapie der Psoriasis verwendeten Medikamente kann durch eine immunsuppressive Wirkung bei HIV-Infizierten zu Komplikationen führen, was besonders für Infektionen und Mykobakteriosen gilt. Methotrexat kann zu Leukopenie und Hepatotoxizität führen, was auch bei HAART vorkommen kann. Müssen TNF-Antagonisten verwendet werden, ist besonders hinsichtlich Tuberkulose, Hepatitis C oder opportunistische Infektionen zu achten.

5.4 Tumorerkrankungen einschließlich Lymphome und Hautkrebs

Hans-Michael Ockenfels

Therapieempfehlungen		Konsens-stärke	Kommentar
Bei Patienten mit kürzlich diagnostizierten bösartigen Tumoren (ausgenommen nicht-melanozytäre und melanozytäre Hautkrebs) wird eine topische Therapie, eine Phototherapie (UVB 311 nm, UVB 308 nm) und/oder eine Therapie mit Acitretin empfohlen.	↑↑	Konsens	Klinischer Konsensuspunkt
Es wird empfohlen, für die Entscheidung der Initiierung einer immunsuppressiven/immunmodulierenden Therapie den Typ und das Ausmaß des Tumors, das Risiko des Wiederauftretens sowie den Leidensdruck des Patienten bezüglich der Psoriasis in Erwägung zu ziehen.	↑↑	Starker Konsens	Klinischer Konsensuspunkt
Je nach Schwere der Psoriasis und der individuellen Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die Hautkrankheit wird empfohlen, immunsuppressive/immunmodulierende Therapien von Fall zu Fall auch bereits in den ersten fünf Jahren nach Tumordiagnose einzuleiten, wenn dies in Absprache mit dem Patienten und einem/seinem Onkologen erfolgt.	↑↑	Starker Konsens	Klinischer Konsensuspunkt
Im Falle eines unzureichenden Ansprechens auf topische Therapien, Phototherapien oder Acitretin kann eine Therapie mit MTX oder Fumarsäureestern erwogen werden.	→	Starker Konsens	Klinischer Konsensuspunkt
Als Therapien der zweiten Wahl können Biologica erwogen werden. Eine Empfehlung für ein bestimmtes Biologikum kann zum aktuellen Zeitpunkt nicht gegeben werden.	→	Starker Konsens	Klinischer Konsensuspunkt

Tumorpatienten sind in der Regel von der Teilnahme an klinisch-randomisierten Studien zu Psoriasismedikamenten ausgeschlossen. Es liegen somit nur begrenzte Daten vor, inwieweit Systemtherapeutika einen ruhenden oder aktiven Tumor in

Patienten beeinflussen könnten. Theoretisch, insbesondere bei ausgeheilt geglaubtem, „ruhenden“ Krebs ist davon auszugehen, dass durch den Einsatz von immunsuppressiven oder immunmodulierenden Systemtherapeutika ein erhöhtes Risiko eines Wiederauftretens (Rezidiv) bestünde. Insbesondere bei den TNF-alpha-Inhibitoren wird immer wieder eine mögliche Kausalität mit einer Tumorentstehung in prädisponierten Personen diskutiert.

In den Untersuchungsdaten von Infliximab, Adalimumab und Etanercept finden sich leicht erhöhte Risiken lymphoproliferative Erkrankungen (relatives Risiko 0,82 – 2,1) sowie nicht-melanozytäre Hauttumoren zu entwickeln (0,97-1,58) [187, 228]. Viele untersuchten Studien und Untersuchungen waren nicht miteinander vergleichbar. Der Untersuchungszeitraum betrug in einigen Studien nur wenige Jahre, obwohl dies für eine Tumorentwicklung sicherlich zu wenig ist. Über Rezidivraten von Tumoren unter Biologica kann kaum eine Aussage getroffen werden, da Patienten, welche unter Biologica Tumore entwickelten, in der Regel nicht mit diesem Präparat weiterbehandelt wurden.

Die Beeinflussung der Aktivität von Interleukin-17A durch Secukinumab und der Eingriff in das Immunsystem an anderer Stelle als TNF-alpha könnte als Hinweis für ein geringes Einwirkungsprofil auf maligne Tumorentstehung sein. Diskussionen oder auffällige Fallberichte über Tumorentstehung unter Secukinumab fehlen in der aktuellen Literaturrecherche bis 2016, wobei zu bedenken ist, dass das Präparat erst seit wenigen Jahren im Einsatz ist. Für Ustekinumab findet sich bei längerer Anwendung und Zulassung bereits seit 2008 und Inhibition der Zytokine IL-12 und IL-23 ein ähnliches, nämlich bis dato unauffälliges Sicherheitsprofil wie von Secukinumab [229].

Zum Zeitpunkt der Leitlinienerstellung lagen keine verwertbaren Daten bezüglich Apremilast und Tumorentstehung vor.

Zusammenfassend würde derzeit, falls Biologica zur Systemtherapie einer schwer beherrschbaren Psoriasis gegeben werden sollten, den Zytokin-Inhibitoren Ustekinumab oder Secukinumab gegenüber der Wirkstoffgruppe der TNF-alpha-Inhibitoren den Vorrang gegeben werden.

Ein erhöhtes Auftreten von Tumoren konnte unter Fumarsäure und/oder Acitretin nicht beobachtet werden. Von beiden Substanzen finden sich Literaturhinweise auf ein chemo-präventives Verhalten. Acitretin wird zusätzlich zur Tumorbehandlung des malignen T-Zell-Lymphoms der Haut zusammen mit PUVA-Therapie eingesetzt. Es liegen für beide Präparate keine Verdachtsmomente für eine Tumorinduktion/-progression bei entsprechend belasteten Individuen vor [187, 230-233]. Aufgrund der deutlichen Interferenz von Fumarsäureestern mit der weißen Blutbildreihe sollten Patienten mit Tumoren, insbesondere mit leukämischen Verlaufsformen, jedoch nicht unreflektiert mit Fumarsäureestern behandelt werden.

Die langjährige Anwendung von PUVA und Ciclosporin A sowie die Anwendung von PUVA alleine über viele Jahre führt zu einem verstärkten Auftreten von nicht-melanozytären Hauttumoren. Nach einer über mindestens 2 Jahre lang dauernden Therapie mit PUVA oder Ciclosporin haben Psoriasispatienten ein erhöhtes Risiko ein Plattenepithelkarzinom oder Basalzellkarzinom, nicht jedoch ein malignes Melanom, zu entwickeln [234, 235].

Der Grad der bestehenden Hautschädigung, die Lebensgewohnheit des Patienten (kumulative UV-Dosis am Ende eines Jahres) und der Hauttyp (z. B. Hauttyp I) sollten bei einem Psoriatiker in die Entscheidung miteinfließen, ob, wie und wo bei nachgewiesenen melanozytären Tumoren eine Phototherapie weiter betrieben oder wieder eingeleitet wird.

Generalisierte PUVA-Bestrahlung bei Immunsuppression fördert eindeutig ein kontrolliertes Auftreten von Plattenepithelkarzinomen und Basaliomen und ist somit abzulehnen. Liegt keine Immunsuppression vor, sind nach Auftreten von < als drei Basalzellkarzinomen am Integument in den letzten fünf Jahren gezielte UVB 308 nm-Bestrahlungen oder gezielte (Creme-)PUVA-Bestrahlungen von bestehenden Plaques unter Aussparung des gesamten Hautbildes durchaus mit dem Patienten unter kontrollierter Risiko-Abwägung zu diskutieren und als durchführbar anzusehen.

Phototherapien sind, insbesondere kontrolliert und lokal angewendet, wie Creme-PUVA oder UVB 308/311 nm-Bestrahlung bei melanozytären und nicht-melanozytären Hauttumoren nicht grundsätzlich kontraindiziert. Es bedarf der intensiven Aufklärung des Patienten und einer Risikoabwägung durch den behandelnden Dermatologen.

5.5 Erkrankungen aus dem neurologischen und psychiatrischen Formenkreis

Ulrich Mrowietz

Neurologische/psychiatrische Aspekte im Zusammenhang mit Psoriasis und systemischer Therapie betreffen im Wesentlichen die folgenden Bereiche:

- Depression und Suizidalität
- Demyelinisierende Erkrankungen insbesondere Multiple Sklerose
- Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) im Zusammenhang zu einer unkontrollierten, lang anhaltenden Lymphopenie
- Wirkstoff-spezifische neurologische Symptome

Bei Psoriasis ist Depression eine bekannte Komorbidität und die Rate an Suizidalität ist im Vergleich zu Hautgesunden erhöht. Eine effektive Psoriasistherapie scheint auch zu einer Verbesserung depressiver Symptome zu führen. Kasuistisch wird über eine Verschlechterung z. B. unter Adalimumab oder Infliximab berichtet.

Retinoide wie Acitretin können kasuistisch eine vorhandene Depression verstärken und auch Suizidalität erhöhen.

Bei der Behandlung mit Apremilast wurden Patienten beobachtet, die unter der Therapie Suizid verübten oder Suizidgedanken hatten. Die Zahl der Ereignisse während der Einnahme von Apremilast lag dabei im Bereich der für Psoriasis veröffentlichten Zahlen. Es wird derzeit empfohlen, vor der Verordnung von Apremilast Patienten nach einer bestehenden Depression oder zu Suizidgedanken zu fragen. Wird beides bejaht, sollte Apremilast nur mit Vorsicht und am besten nach vorheriger Konsultation eines Psychologischen Psychotherapeuten oder Psychiaters verordnet werden. Bei Monitoringvisiten sollte nach depressiven Symptomen wie Niedergeschlagenheit, Lustlosigkeit oder eventuell Suizidgedanken gefragt werden.

Bei medikamentös eingestellter Depression sind Arzneimittelwechselwirkungen zu beachten.

Ciclosporin kann neurologische Symptome verursachen, die mit bis zu 40 % häufig sind. Dazu zählen Tremor und Parästhesien, die nach Absetzen in der Regel reversibel sind.

Unter der Therapie mit Fumarsäureestern kommt es sehr häufig zu einer leichten Lymphopenie. Bei einer Subgruppe von Patienten (3 %) kommt es zu einer schweren Lymphopenie. Liegen die absoluten Lymphozytenzahlen längerfristig unter diesem Wert besteht ein erhöhtes Risiko opportunistischer Infektionen. Kasuistisch ist dabei eine endogene Reaktivierung des JC-Polyoma-Virus berichtet, und in der Folge die Manifestation einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie.

Bei der Behandlung mit TNF-Antagonisten ist über die Entwicklung demyelinisierender Erkrankungen mit Multiple Sklerose-artigen Symptomen beschrieben worden, die nach Absetzen nicht immer reversibel waren. Während bei den meisten Patienten ein

zentraler Krankheitstyp vorliegt, kommt mit geringerer Häufigkeit auch ein peripherer Phänotyp vor, der auch das Guillan Barré Syndrom mit einschließt.

Im Zusammenhang mit einer Methotrexat-Therapie wird in der Fachinformation das mögliche Auftreten einer Vielzahl eher unspezifischer neurologischer Symptome erwähnt (u. a. Benommenheit, verschwommenes Sehen, Stimmungsschwankungen). In der Literatur finden sich jedoch keine derartigen Berichte publiziert.

Für Ustekinumab und Secukinumab (Einschränkung: nur kurze Beobachtungszeit!) gibt es keine vermehrten Fallberichte über das Auftreten von neurologischen Symptomen oder Erkrankungen.

5.6 Koronare Herzkrankheit und Herzinsuffizienz

Matthias Augustin

Therapieempfehlungen		Konsensstärke	Kommentar
Bei Patienten mit arteriellem Hypertonus kann Ciclosporin A als Antipsoriatikum der ersten Wahl nicht empfohlen werden.	↓	Starker Konsens	Klinischer Konsensuspunkt
Bei Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA Klasse III oder IV kann der Einsatz von TNF-alpha-Antagonisten nicht empfohlen werden.	↓	Starker Konsens	Klinischer Konsensuspunkt

Mehrere aktuelle systematische Reviews und Metaanalysen weisen darauf hin, dass Psoriasis mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen assoziiert ist [236-239]. Dies gilt sowohl für die Koronare Herzkrankheit insgesamt wie auch für Myokardinfarkt im Speziellen.

So fand sich bei Patienten mit schwerer Psoriasis gegenüber der nicht-betroffenen Bevölkerung eine Risikorate von 1,37 (95 % CI, 1,17-1,60) für kardiovaskuläre Mortalität, 3,04 (95 % CI 0,65-14,35) für Myokardinfarkt und 1.59 (95 % CI, 1,34-1,89) für Schlaganfall. In deutschen Krankenkassendaten betrug die Prävalenzrate für koronare Herzkrankheit in einer Studie 1.87 (1,82-1,92) [240], in einer zweiten Studie 1,81 (1,76-1,87) [3]. Psoriasis-Arthritis ist nochmals mit einem größeren relativen Risiko für kardiovaskuläre Komorbidität verbunden als Psoriasis ohne Arthritis [241].

Über die Kausalität dieses Zusammenhanges und die Unabhängigkeit der Psoriasis als Risikofaktor gibt es in Einzelstudien jedoch auch konfliktierende Daten [242-244]. Für die Kausalität sprechen gemeinsame pathogenetische Phänomene in Verbindung mit der chronischen Entzündung [245, 246].

Von großem Interesse sind die Effekte der antipsoriatischen Arzneimitteltherapie auf die kardiovaskuläre Morbidität bei Psoriasis. Mit Blick auf eine mögliche Reduktion dieser Mortalität durch eine systemische antiinflammatorische Therapie ist die Datenlage bei Psoriasis noch dünn, während hier für die spezifische Therapie der rheumatoiden Arthritis in mehreren Studien ein günstiger Effekt auf das kardiovaskuläre Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko publiziert wurde [247, 248].

Bei Therapie mit MTX wurde auch für Psoriasis in einer einzelnen Studie eine entsprechende Wirkung gezeigt [249]. Für TNF-alpha-Antagonisten fand sich in einer großen US-amerikanischen Kohortenstudie an 25.554 Patienten mit Psoriasis kein signifikanter risikoreduzierender Effekt systemischer Therapien im Vergleich zu einer Phototherapie [250]. Eine weitere Studie aus den USA von Wu et al. ermittelte bei Therapie mit Biologika hingegen eine signifikante Risikominderung von Myokardinfarkten bei Einsatz von TNF-alpha-Inhibitoren gegenüber topischer Therapie [251] (adjusted hazard ratio, 0,50; 95 % CI, 0,32-0,79). Demgegenüber war

die Differenz gegenüber konventionellen Systemtherapeutika und Phototherapien nicht signifikant.

Im gleichen Sinne zeigte eine dänische Registerstudie bei Patienten mit schwerer Psoriasis eine niedrigere Rate an kardiovaskulären Ereignissen bei Einsatz von Biologika und MTX im Vergleich zu anderen Therapien [252].

Mit Blick auf das Nebenwirkungspotential der konventionellen Systemtherapeutika bei Psoriasis liegen nur für die erhöhte Rate an Bluthochdruck konsistente, therapierelevante Daten vor. Hier fanden sich in mehreren Studien bei Ciclosporin A signifikant höhere Raten für die Induktion einer arteriellen Hypertonie wie auch der Aggravation einer medikamentös eingestellten Hypertension. Dementsprechend wird bei Patienten mit arteriellem Hypertonus grundsätzlich vom Einsatz des Ciclosporin A abgeraten.

Biologika zeigten sich zwar bisher in allen Metaanalysen als unbedenklich für den Einsatz bei arterieller Hypertonie. Einzelne Studien weisen jedoch auf einen ungünstigen Effekt auf eine vorbestehende höhergradige Herzinsuffizienz (NYHA III und IV) für Infliximab und Etanercept hin [253-255]. Eine umfangreiche Metaanalyse ermittelte hingegen kein erhöhtes inzidentelles Risiko für Herzinsuffizienz [256]. Dementsprechend wird zu strengerer Indikationsstellung für TNF-alpha-Antagonisten nur bei höheren Stadien einer bekannten Herzinsuffizienz geraten [198].

5.7 Diabetes mellitus

Matthias Augustin

Therapieempfehlungen		Konsens- stärke	Kommentar
Bei Patienten mit Diabetes mellitus kann Ciclosporin als Antipsoriatikum der ersten Wahl nicht empfohlen werden.	↓	Starker Konsens	Klinischer Konsensuspunkt
Es wird empfohlen, die antipsoriatische Behandlung mit Methotrexat bei Patienten mit Diabetes und metabolischem Syndrom besonders sorgfältig zu prüfen.	↑↑	Starker Konsens	Klinischer Konsensuspunkt
Es wird empfohlen, die günstigen Effekte verbesserter Ernährung, Bewegung und Gewichtsreduktion auf den Therapieverlauf der mittelschweren bis schweren Psoriasis im Zuge der Patientenaufklärung anzusprechen.	↑↑	Starker Konsens	Klinischer Konsensuspunkt

Patienten mit Psoriasis weisen eine erhöhte Rate für Diabetes mellitus Typ 2 auf. Dies gilt insbesondere für Personen mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis. Dieses Risiko für Diabetes ist bei gleichzeitigem Vorliegen einer Psoriasis-Arthritis nochmals höher [241].

Die Assoziation zwischen Psoriasis und Typ-2-Diabetes wurde nicht nur in zahlreichen Einzelstudien, sondern auch in aggregierten Analysen dargelegt. In einer US-amerikanischen Metaanalyse fand sich bei Psoriasis eine odds ratio (OR) von 1,59 (95 % CI, 1,38-1,83) für Diabetes, davon 1,53 (95 % CI, 1,16-2,04) bei leichter Psoriasis und 1,97 (95 % CI, 1,48-2,62) bei schwerer Psoriasis [257]. Das Risiko war auch in einer weiteren Studie mit dem Schweregrad der Psoriasis korreliert [258]. In Deutschland betrug bei Auswertung von GKV-Daten die Prävalenz von Diabetes bei Psoriasis 14,8 % versus 7,8 % bei nicht-Betroffenen [240], die Prävalenzrate (PR) war 1,88 (CI 1,83-1,94). In einer weiteren Studie betrug die PR 2,02 (CI 1,96-2,08) [3]. Selbst bei Kindern und Jugendlichen mit Psoriasis fand sich in Deutschland bereits ein entsprechend erhöhtes Risiko (PR) für Diabetes von 2,01 (PCI 1,32-3,04) [259], wobei 0,86 % der Kinder und Jugendlichen mit Psoriasis, versus 0,43 % der nicht Betroffenen einen Diabetes aufwiesen.

Als Gründe für das erhöhte Risiko werden sowohl genetische Merkmale, wie auch eine chronische systemische Entzündung mit Insulinresistenz wie auch ein ungesunder Lebensstil diskutiert.

Adipositas ist hier ein gemeinsamer Co-Faktor, der seinerseits Insulinresistenz induziert [260]. Auch die Adipositas erwies sich als signifikant häufiger bei Psoriasis [3, 240, 261, 262]. Bereits bei Kindern und Jugendlichen mit Psoriasis betrug die

Prävalenzrate 1,79 (CI 1,49-1,93) [259] und hatten 8,4 % der Kinder und Jugendlichen mit Psoriasis, aber nur 4,9 % der nicht Betroffenen eine Adipositas. In der Regel geht die Adipositas der Psoriasis bereits voraus und sind der Body-mass index sowie der Hüft- und Bauchumfang und deren Quotient Prädiktoren für die Entwicklung einer Psoriasis und einer Psoriasis-Arthritis [263, 264].

Der klinisch-epidemiologische Zusammenhang zwischen Psoriasis, Adipositas und Diabetes findet sein Korrelat in den Eigenschaften des Fettgewebes, welches nicht nur eine Speicherfunktion hat, sondern ein aktives endokrines und metabolisches Organ darstellt. Deren sekretorische Produkte wie die Fettsäuren, Adipozyten-stämmige Hormone und pro-inflammatorische Adipokine, darunter Chemerin, Resistin, Visfatin, Interleukin (IL)-6 und TNF-alpha spielen bei der chronifizierten Entzündung im Wechselspiel von Makrophagen, Lymphozyten und Fettzellen eine entscheidende Rolle [245]. Auch proinflammatorische Signale aus aktivierten psoriatischen Keratinozyten und infiltrierenden Immunzellen tragen maßgeblich zur Ausbildung von systemischer Insulinresistenz bei und begünstigen den Typ-2-Diabetes [265].

Viszerale Adipositas und Typ-2-Diabetes sind zudem zwei Komponenten des metabolischen Syndroms, das die Betroffenen in Verbindung mit der Insulinresistenz und Dyslipidämie für ein erhöhtes Risiko chronischer Entzündung, Endotheldysfunktion und thrombembolischer Neigung determiniert. In einer Metaanalyse lag dieses Risiko für metabolisches Syndrom bei Psoriasis mit 2,26 (pooled odds ratio; CI 1,70-3,01) [266].

Bei der Systemtherapie der Psoriasis gilt es für jedes Arzneimittel zu prüfen, inwieweit es in diese metabolischen Interaktionen eingreift.

Für MTX wurde ein erhöhtes Risiko der Entwicklung eines Diabetes in der Psoriasis-therapie gezeigt [265]. Es wurde ferner postuliert, dass Diabetes und Adipositas das Risiko einer MTX-induzierten hepatischen Fibrose erhöhen könnten, insbesondere bei Überschreiten der kumulativen Dosis von 1,5g [267].

Ciclosporin A steht in der Diskussion, trotz seiner antiinflammatorischen Eigenschaften Insulinresistenz zu induzieren, aufgrund seiner Interferenz mit dem Lipidstoffwechsel auch Dyslipidämie zu begünstigen und zudem die Serumspiegel für Harnsäure zu erhöhen [268]. In einer italienischen Registerstudie war die Anwendung von Ciclosporin mit einem signifikant erhöhten Risiko zur Entwicklung von Diabetes nach 52 Wochen verbunden [269]. Dieser diabetogene Effekt von Ciclosporin A wird der Inhibition der Insulin-sezernierenden Zellen der Pankreasinseln zugeschrieben [270], was bei zusätzlich bestehenden Risikofaktoren wie Adipositas nochmals von größerer Bedeutung sein könnte.

Für Acitretin wurde in zwei Studien ebenfalls ein ungünstiger Einfluss auf die Insulinresistenz beschrieben [271, 272], wobei das Ausmaß und die Dosisabhängigkeit dieser Effekte noch nicht klar sind. Gut beschrieben ist hingegen der negative Einfluss von Acitretin auf den Lipidstoffwechsel [273, 274], was dessen Anwendung bei entsprechenden Grunderkrankungen einschließlich metabolischem Syndrom einschränkt.

Abgesehen von einer Gewichtszunahme unter TNF-alpha-Antagonisten [275], [251] wurden bisher keine ungünstigen Auswirkungen der Biologikatherapie von Psoriasis auf das metabolische Syndrom und speziell auf den Typ-2-Diabetes publiziert.

Im Vergleich zur Behandlung mit MTX wiesen Patienten unter Adalimumab und Etanercept in einer prospektiven Kohortenstudie sogar signifikante Besserungen der Nüchtern-Glukosespiegel und anderer Merkmale des metabolischen Syndroms auf [276].

Die Daten zur Insulinresistenz bzw. -sensitivität sind uneinheitlich und wurden nur mit kleinen Fallzahlen und kurzen Beobachtungszeiträumen generiert. In einige Fällen führten TNF-alpha-Inhibitoren zu keiner Besserung der Insulinresistenz [277, 278], in anderen verbesserten sie die Insulinsensitivität [279, 280].

Nach einer Studie von Solomon et al.[281] hatten Patienten mit rheumatoider Arthritis oder Psoriasis, die TNF-alpha-Antagonisten erhielten, ein geringeres Risiko für Diabetes als unter anderen Medikamenten (bei RA mit Ausnahme von Hydroxychloroquin).

Zur besseren Prognose des metabolischen Syndroms und zur Erhöhung des Ansprechens auf die Systemtherapie, sind bei Patienten mit Psoriasis auch nicht-medikamentöse Maßnahmen erfolgreich gewesen. So führte bei Patienten mit BMI >30 eine milde Gewichtsabnahme von 5-10 % des Körpergewichtes in einer italienischen Studie bereits zu einem signifikant besseren Ansprechen auf Ciclosporin A [282]. In einer dänischen Studie wurde mit einer gewichtsreduzierenden Ernährung eine Verbesserung des Schweregrades der Psoriasis, der Lebensqualität wie auch kardiovaskulärer Parameter erreicht [283-285]. Ein ebenfalls günstiger Effekt auf die Psoriasis und deren Therapie fand sich auch in einer Kombination aus Ernährungs- und Bewegungsmaßnahmen [286].

Fazit der aktuellen Datenlage ist, dass die konventionellen Systemtherapeutika MTX und Ciclosporin eher ungünstige Eigenschaften auf die Erkrankungen des metabolischen Syndroms aufweisen und dementsprechend mit besonderer Sorgfalt angewendet werden müssen, während von den Biologika (Antagonisten von TNF-alpha, IL12-/23 und IL-17) bislang keine entsprechenden Risiken beschrieben oder sogar günstige Effekte auf die metabolischen Erkrankungen gefunden wurden.

Zusätzliche Maßnahmen zur Verbesserung des gesundheitlichen Verhaltens bei Patienten mit Psoriasis (Ernährung, Bewegung) können nach derzeitiger Datenlage zu einem besseren Ansprechen der Therapie, einer Verringerung des Schweregrades der Psoriasis sowie einer Verminderung des Risikos für Erkrankungen des metabolischen Syndroms beitragen. Diese sollten daher als unterstützende Maßnahmen im Zuge der Patientenberatung Erwähnung finden.

5.8 Niereninsuffizienz

Matthias Augustin

Therapieempfehlungen		Konsensstärke	Kommentar
Vor Beginn jeglicher Systemtherapie wird bei Patienten mit bekannter oder vermuteter Nierenerkrankung eine sorgfältige Abklärung der Nierenfunktion empfohlen.	↑↑	Starker Konsens	Klinischer Konsensuspunkt
Bei Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen ab Stadium 3 wird vor Einleitung einer systemischen Therapie die Zusammenarbeit mit einem Nephrologen empfohlen.	↑↑	Starker Konsens	Klinischer Konsensuspunkt
Bei Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen im Stadium 2 und 3 wird der Einsatz von MTX (bei Stadium 3 in reduzierter Dosis), Acitretin, Apremilast und Biologika empfohlen.	↑↑	Starker Konsens	Klinischer Konsensuspunkt
Bei Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen ab Stadium 2 wird der Einsatz von Ciclosporin und ab Stadium 3 von Fumarsäureestern nicht empfohlen.	↓	Starker Konsens	Klinischer Konsensuspunkt
Bei Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen Stadium 4 und 5 kann die Anwendung von Biologika und Apremilast (in reduzierter Dosis), nicht aber von konventionellen Systemtherapeutika empfohlen werden.	↑	Starker Konsens	Klinischer Konsensuspunkt

Für das besondere Augenmerk auf Nierenerkrankungen in der Therapie der Psoriasis sprechen drei Gründe. Zum Ersten weisen Patienten mit Psoriasis nach mehreren Studien erhöhte Raten an Komorbidität von Nierenerkrankungen im Vergleich zu nicht Betroffenen auf [287]. Zum Zweiten finden sich insbesondere bei schwerer Psoriasis erhöhte Prävalenzen von Erkrankungen, die ihrerseits Risikofaktoren für Nierenerkrankungen darstellen, etwa Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie. Zum Dritten werden in der Therapie der Psoriasis Substanzen eingesetzt, die potentiell nephrotoxisch sind, insbesondere Ciclosporin. Auch für Fumarsäureester wurde ein erhöhtes Risiko von Nierenerkrankungen als Therapiefolge beschrieben.

Die Risikoeinschätzung der chronischen Nierenerkrankung erfolgt über die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) und die Albumin-Kreatinin-Ratio (ACR).

Eine chronische Nierenerkrankung wird als eine über mind. 3 Monate bestehende funktionelle oder strukturelle Abnormalität der Niere verstanden. Die chronische Nierenerkrankung wird dabei in 5 Klassen untergliedert, die auch für die Systemtherapie der Psoriasis wichtig sind. Zur Klassifikation wird als Kriterium eine Kombination aus Nierenfunktion (glomerular filtration rate, GFR) und Funktion (ACR=albumin:creatinine ratio) zugrunde gelegt. Die Stadien 3-5 beinhalten Patienten mit GFR < 60 ml/min/1.73m², unterteilt nach funktionellen Einschränkungen der ACR von mittelgradiger Einschränkung (Stadium 3) bis Nierenversagen (Stadium 5) [288].

Tabelle 20: Klassifikation der chronischen Nierenerkrankung

GFR Kategorien für chronische Nierenerkrankung		
	GFR (ml/min/1,73m²)	Beschreibung
G1	> 90	Normal oder hoch
G2	60-89	Leicht vermindert*
G3a	45-59	Mäßig bis moderat vermindert
G3b	30-44	Moderat bis stark vermindert
G4	15-29	Stark vermindert
G5	< 15	Nierenversagen
ACR Kategorien für die chronische Nierenerkrankung		
	ACR (mg/mmol)	Description
A1	< 3	Normal bis leicht erhöht
A2	3-20	Moderat erhöht
A3	> 30	Stark erhöht (entspricht nephrotisches Syndrom)

GFR=glomeruläre Filtrationsrate; ACR=Albumin/Kreatinin Ratio

Vor jeder Systemtherapie ist bei Patienten mit bekannten oder vermuteten Nierenerkrankungen eine Abklärung der Nierenfunktion vorzunehmen. Diese enthält als Minimum die eGFR (“estimation of glomerular filtration rate” mittels Serum-Kreatinin), ferner sind eine Albuminurie sowie eine Hämaturie auszuschließen. Der Serum-Kreatininwert kann Störfaktoren unterliegen, die bei Interpretation abnormer Werte zu beachten sind. Letztere sollten daher nach etwa 2 Wochen wiederholt werden.

Bei Vorliegen einer chronischen Nierenerkrankung sind die folgenden Faktoren zu beachten:

- Der voraussichtliche Effekt der systemischen Psoriasisstherapie auf die Nierenfunktion
- Der Effekt der Nierenerkrankung auf die Pharmakokinetik und -dynamik der Systemtherapie
- Mögliche Arzneimittel-Interaktionen
- Assoziierte Komorbidität der Nierenerkrankung

Acitretin

Wenngleich mehrere nationale Psoriasis-Leitlinien aus UK [289], den USA [290] und Spanien [291] empfehlen, bei mittlerer bis schwerer Nierenerkrankung auf Acitretin

zu verzichten, weist die europäische Leitlinie darauf hin, dass für eine nephrotoxische Wirkung von Acitretin bisher keine Studienevidenz vorliegt. Bei nierentransplantierten Patienten mit Hautkrebs wird es ohne relevante Nebenwirkungen eingesetzt [292]. Dementsprechend wird in dieser Leitlinie keine Ausschlussempfehlung ausgesprochen.

Apremilast

Aus der bisher publizierten Literatur lassen sich keine besonderen Risiken bezüglich Nephrotoxizität und Nierenausscheidung von Apremilast in der Therapie von Psoriasis erkennen. Die Fachinformation empfiehlt eine Dosisreduktion bei schwerer Niereninsuffizienz.

Ciclosporin

Die Nephrotoxizität von Ciclosporin ist vielfach beschrieben [198]. Eine akute Toxizität kann bereits nach wenigen Wochen der Therapieinitiation auftreten und ist in der Regel reversibel. Die chronische Nephrotoxizität ist meist irreversibel und tritt mit höherer Wahrscheinlichkeit bei höheren Tagesdosen, größerer kumulativer Dosis und Langzeitbehandlung (über 1-2 Jahre) auf [293, 294]. Nierenerkrankungen der Stadien 1-3 wirken sich nicht relevant auf die Clearance von Ciclosporin aus, da dieses in der Leber verstoffwechselt und primär über die Gallenwege ausgeschieden wird. In den meisten Leitlinien wie der europäischen Leitlinie wird empfohlen Ciclosporin bei chronischen Nierenleiden der Stadien 3-5 nur äußerst zurückhaltend einzusetzen, da dessen Nephrotoxizität die kritisch reduzierte Nierenfunktion weiter verschlechtern könnte.

Fumarsäureester

Für die Systemtherapie mit Fumarsäureestern ist bekannt, dass vereinzelt Kreatininerhöhungen auftreten können. In Einzelfällen wurden proximale tubuläre Nephropathien beschrieben. Im Gegensatz zu Ciclosporin werden Fumarsäureester über verschiedene Esterasen metabolisiert, so dass eine chronische Nierenerkrankung nur eine geringe Bedeutung für die Ausscheidung des Medikamentes hat [295, 296].

Methotrexat

In den üblichen Dosierungen bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen (7,5-25 mg/Wo.) gilt MTX nicht als unmittelbar nephrotoxisch [198]. Allerdings wurden Fälle von verschlechterter Nierenfunktion unter MTX-Therapie beschrieben [297].

Für die Therapie der Psoriasis ist von größerer Bedeutung, dass MTX und 7-Hydroxymethotrexat hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden werden, dies via glomerulärer Filtration und aktivem Transport. Bei chronischen Nierenerkrankungen ist daher die Clearance von Methotrexat reduziert und dessen Toxizitätsrisiko somit erhöht.

Die Eliminationsrate war bei einmaliger i.m. Injektion von MTX direkt mit der GFR korreliert [298]. Da bislang keine kontrollierten Studien zum Einsatz von MTX bei Psoriasis und chronischer Nierenerkrankung publiziert wurden und letztere in den Zulassungsstudien stets eine Kontraindikation darstellt, werden chronische Nierenerkrankungen in den Leitlinien als relative Kontraindikation für MTX angesehen, etwa in der US-amerikanischen Leitlinie zur Psoriasis [290]. In den

rheumatologischen Leitlinien wird der Verzicht auf MTX bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von <20 ml/Min. sowie eine Dosishalbierung bei einer Rate zwischen 20 und 50 ml/Min. empfohlen [299].

Biologika

Für TNF-alpha-Antagonisten, Ustekinumab und der anti-IL17-Antagonist Secukinumab wurden bislang keine Berichte über Nephrotoxizität publiziert. Deren Ausscheidung erfolgt auf mehreren Wegen, von denen keiner mit einer unmittelbaren Limitation bei Niereninsuffizienz einhergeht. Somit müssen keine Einschränkungen der Anwendung dieser Biologika bei chronischen Nierenerkrankungen formuliert werden.

5.9 Kinderwunsch / Schwangerschaft / Stillzeit

Sandra Philipp

Therapieempfehlungen		Konsens- stärke	Kommentar
Bei Patientinnen mit aktuellem Kinderwunsch oder bei schwangeren Patientinnen wird die Anwendung von lokalen Pflegeprodukten sowie topischen Glukokortikoiden mit milder bis mittlerer Potenz empfohlen	↑↑	Starker Konsens	Klinischer Konsensuspunkt
Bei Patientinnen mit aktuellem Kinderwunsch oder bei schwangeren Patientinnen, die nicht ausreichend auf Pflegeprodukte und topische Glukokortikoide ansprechen wird eine UV B Therapie empfohlen.	↑↑	Konsens	Klinischer Konsensuspunkt
Bei schwangeren Frauen oder Frauen mit Kinderwunsch, die nicht ausreichend auf Pflegeprodukte, topische Glukokortikoide sowie UV Therapie ansprechen, kann Ciclosporin erwogen werden.	→	Starker Konsens	Klinischer Konsensuspunkt
Bei schwangeren Frauen oder Frauen mit Kinderwunsch, die eine systemische Therapie benötigen, können TNF-Inhibitoren wie Adalimumab, Etanercept und Infliximab empfohlen werden, möglichst begrenzt auf 1. und 2. Trimenon.	↑	Konsens	Klinischer Konsensuspunkt
Aufgrund der Teratogenität kann die Anwendung von Acitretin und Methotrexat bei Frauen mit Kinderwunsch oder schwangeren Frauen nicht empfohlen werden.	↓	Starker Konsens	Klinischer Konsensuspunkt

Die folgende Expertenmeinung zur Therapie der Psoriasis in der Schwangerschaft basiert auf Grundlage der systematischen Literatursuche für die europäische Leitlinie sowie Durchsicht der neuesten Publikationen unter Einbeziehung von Reviews, der aktuellen Fachinformationen sowie Informationen vom Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin (www.embryotox.de). Die Datenlage zur Sicherheit von Therapien während der Schwangerschaft ist limitiert, basiert häufig auf kumulativen Erfahrungen oder Fallberichten, aber auch Registerdaten. Aufgrund ethischer Gründe gibt es nur wenige prospektive Untersuchungen.

Bei der Therapie von Patientinnen mit Kinderwunsch oder bereits schwangeren Patientinnen stehen die Sicherheit von Mutter und Kind im Mittelpunkt. Hier müssen die Belastung der Mutter durch die Erkrankung selbst (Ausprägung der Psoriasis, Gelenkbeteiligung) sowie das Risiko durch die Erkrankung für das Kind mit einem möglichen Risiko durch die Therapie abgewogen werden.

In einer kleinen prospektiven Studie [300] zeigte sich bei 55 % der Frauen während der Schwangerschaft eine Verbesserung des Hautbefundes, bei 23 % eine Verschlechterung. Postpartum berichten mehr Patientinnen (65 %) über eine Verschlechterung der Psoriasis. Hormonelle Faktoren werden hier vermutet [300, 301].

Daten zum Einfluss der Psoriasis auf den Schwangerschaftsverlauf zeigen z.T. kontroverse Ergebnisse. Allerdings zeigten sich variable Assoziationen in den verschiedenen Studien, so dass hier kein eindeutiger Hinweis für eine negative Beeinflussung des Schwangerschaftsverlaufs aufgezeigt werden konnte [302].

Topische Therapie

In einer Cochrane review [303] ließen sich keine kausalen Zusammenhänge zwischen maternalen Exposition mit topischen Glukokortikoiden (GCs) und negativen Einflüssen auf den Schwangerschaftsverlauf bzw. den Fötus feststellen, allerdings gibt es Hinweise für eine Assoziation von niedrigem Geburtsgewicht mit der maternalen Anwendung einer großen kumulativen Menge (> 300g während der gesamten Schwangerschaft) an potenten bis hochpotenten topischen Glukokortikoiden [303, 304]. Deswegen wird i.A. eine kurzzeitige Anwendung niedrig bis mäßig potenter topischer Glukokortikoide empfohlen, ggfs. hochpotente GCs bei Notwendigkeit im 2./3. Trimester [305].

Zu anderen lokalen Therapien gibt es nur limitierte Daten (Tabelle 21)

Tabelle 21: Topische Therapien – Anwendung in der Schwangerschaft

Substanz	Erfahrungen	Resorption	Vorschlag
Tacrolimus/ Pimecrolimus	Bei systemischer Gabe fraglich Frühgeburten, niedriges Geburtsgewicht (223)	Geringe Resorption bei topischer Gabe (224)	Kleinflächige Anwendung bei fehlenden Alternativen möglich (224)
Calcipotriol	Kein Hinweis auf Teratogenität in tierexperimentellen Studien, keine Erfahrung beim Menschen	Anwendung < 100g Creme/Woche über max. 6-8 Wochen führen i.A. nicht zu einer Erhöhung des Calciumserumspiegels [Fachinformation Daivonex)	Sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung, kleinflächige Anwendung möglich (224)
Dithranol/ Anthralin/ Cignolin	Keine Sicherheitsdaten		Anwendung kann nicht empfohlen werden (223)
Topische Retinoide	Bekanntes teratogenes Potential		Anwendung nicht empfohlen
Steinkohlentee	Assoziiert mit spontanen Aborten, kongenitalen Malformationen		Anwendung nicht empfohlen
Salicylhaltige Externa		Mögliche systemische Resorption (Salicylintoxikation)	Anwendung nicht empfohlen [306]

UV-Therapie

Schmalspektrum UVB-Therapie, und falls nicht vorhanden, auch Breitspektrum UVB-Therapie werden in der Schwangerschaft als sicher betrachtet [305, 307]. Da UV-Therapie zu einer Reduktion von Folsäure führen kann, und Folsäuremangel in den ersten 3 Monaten der Schwangerschaft zu Neuralrohrdefekten, wird empfohlen die Folsäurespiegel zu kontrollieren bzw. Folsäure zu supplementieren [308, 309].

Da UV-Therapie ein Melasma verschlechtern kann, sollte eine Aufklärung erfolgen und das Gesicht ggf. abgedeckt werden [307].

Topische PUVA palmoplantar führte zwar nicht zu nachweisbaren Psoralenspiegeln im Blut, großflächige Anwendung jedoch schon [310, 311] Aufgrund der potentiellen Teratogenität wird die PUVA-Therapie in der Schwangerschaft nicht empfohlen [305, 307].

Nicht-biologische Systemtherapien

Acitretin ist teratogen] und in der Schwangerschaft absolut kontraindiziert. Patientinnen im gebärfähigen Alter sollten darüber informiert sein, dass eine Antikonzeption bis 3 Jahre nach Beendigung der Therapie durchgeführt werden muss (Fachinformation Acicutan).

Bei Männern wird die Situation kontrovers diskutiert. In reproduktionstoxikologischen Untersuchungen (Ratten) fand sich keine Auswirkung einer paternalen Exposition auf die Schwangerschaft bzw. die Föten. Bei nur wenigen gemeldeten Schwangerschaften weltweit unter paternaler Exposition (n=25) fand sich kein Hinweis auf eine Retinoid-Embryopathie [312, 313].

Methotrexat (MTX) ist teratogen und während der Schwangerschaft absolut kontraindiziert [305, 307]. Die Exposition mit MTX in Woche 6-8 nach Konzeption wurde mit dem Auftreten einer MTX-Embryopathie assoziiert [314]. In einer Untersuchung (n=324) fand sich bei exponierten Schwangeren (1. Trimenon, n=188) mit MTX-Dosen $\leq 30\text{mg/Woche}$ zwar keine MTX-Embryopathie, jedoch ein signifikant erhöhtes Risiko spontaner Aborte sowie fetaler Malformationen [315]: MTX sollte bei einer geplanten Schwangerschaft 3 Monate vor Konzeption abgesetzt werden [313]: Bei Eintritt einer ungeplanten Schwangerschaft sollte es sofort abgesetzt werden, eine Folsäuresupplementierung (5mg/Tag) eingeleitet werden, sowie eine gynäkologische Vorstellung erfolgen [315].

Bei Männern wird empfohlen, dass erst 3 Monate nach Absetzen ein Kind gezeugt werden soll [313]. Neuere Daten von Weber-Schöndorf et al. konnten bei paternaler Therapie mit MTX-Dosen $\leq 30\text{mg/Woche}$ (n=113) allerdings zum Zeitpunkt der Konzeption kein erhöhtes Risiko für fetale Malformationen oder Aborte finden [315].

In Studien mit schwangeren Frauen nach Organtransplantation zeigte sich für Ciclosporin kein erhöhtes Risiko für kongenitale Malformationen, jedoch eine erhöhte Rate an Frühgeburten, niedrigem Geburtsgewicht sowie möglicher intrauteriner Wachstumsretardierung [305, 313]. Aufgrund eines potentiell erhöhten Risikos für arterielle Hypertonie und Präeklampsie ist eine engmaschige Kontrolle von schwangeren Patientinnen wichtig [313] (Fachinformation Ciclosporin).

Bei limitierter Datenlage bezüglich der Psoriasis kann Ciclosporin bei schwangeren Patientinnen erwogen werden, wenn sie an einer schweren Form der Psoriasis leiden [305, 313].

Bei n=176 Kindern mit paternaler Exposition mit CyA (< 3mg/kg KG) zeigten sich keine kongenitalen Malformationen [316]. Allerdings fanden sich Hinweise für eine erniedrigte Spermienmotilität sowie Reduktion morphologisch normaler Spermien bei höheren Dosierungen (4-6mg/kg KG) mit möglicher Einschränkung der männlichen Fertilität [313].

Fumarsäureester

In Tierversuchen ergaben sich keine Hinweise auf Teratogenität [317]. Limitierte Daten zu Tecfidera (Dimethylfumarat) zeigten bei maternaler Exposition im 1. Trimester (n=42) keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für einen negativen Schwangerschaftsausgang oder fötale Malformationen [318]. Aufgrund der limitierten Datenlage kann jedoch eine Therapie in der Schwangerschaft nicht empfohlen werden.

Bei einer aktuellen Untersuchung zur Spermienqualität bei vier Patienten wurden keine Hinweise auf einen relevanten negativen Einfluss von Fumarsäureestern beobachtet [319]. Auch wenn seit der Zulassung bisher keine negative Beeinflussung berichtet wurde, kann eine Zeugung unter Therapie nicht empfohlen werden [313].

Biologische Therapien

TNF-Inhibitoren

Studien zur Entwicklungstoxikologie ergaben keinen Hinweis auf Embryotoxizität oder teratogene Effekte für die TNF-Inhibitoren Etanercept, Infliximab, Adalimumab, Golimumab und Certolizumab pegol [320] (Fachinformationen).

2009 wurde von Kollegen nach Durchsicht der FDA-Datenbank eine mögliche Assoziation von der Verwendung von TNF-Inhibitoren während der Schwangerschaft mit dem Auftreten eines VACTERL-Syndroms vermutet [321]. In weiteren Untersuchungen haben sich jedoch keine weiteren Hinweise dafür ergeben, so dass man heute einen Zusammenhang als unwahrscheinlich ansieht [322, 323].

Wenn man Patientinnen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, rheumatologischen Erkrankungen und Psoriasis zusammenfasst, wurden bereits über 2000 Schwangerschaften exponiert mit TNF-Blockern (meist 1. Trimenon) berichtet. Die meisten Daten sind für Infliximab verfügbar > 1000 Schwangerschaften, Etanercept > 500 und Adalimumab > 300 Schwangerschaften; deutlich weniger für Certolizumab mit etwa 139 Schwangerschaften und Golimumab mit ca. 40 [324]. Eine Auswertung der verfügbaren Daten von Fallberichten, Registern und kontrollierten Studien in 2013 und 2014 fand kein signifikant erhöhtes Risiko für Malformationen oder ein spezielles Fehlbildungsmuster [324, 325]. In einer aktuellen Metaanalyse von 13 Studien [326] fand sich zwar ein erhöhtes Risiko spontaner Aborte, Frühgeburten und niedrigem Geburtsgewicht unter anti-TNF-Therapie gegenüber der Vergleichsbevölkerung, aber nicht gegenüber anderen Erkrankten

Monoklonale Antikörper können wie das physiologisch vorkommende Immunglobulin G aktiv über die Plazenta zum Fötus transportiert werden. Der aktive Transport beginnt langsam zu Beginn des 2. Trimesters mit der höchsten Transportrate im dritten Trimester [327]. Eine Studie untersuchte die Medikamentenspiegel bei 31 schwangeren Frauen sowie ihren Neugeborenen Kindern, die bis ins 3. Trimester Infliximab, Adalimumab oder Certolizumab erhalten hatten. Der mediane Spiegel von Infliximab und Adalimumab im Nabelschnurblut bei Geburt überstieg den der Mutter deutlich, er lag bei 160 % bzw. 153 % des Spiegels der Mutter. Im Weiteren konnten die monoklonalen Antikörper bei den Kindern bis zu 6 Monate nachgewiesen werden, mit der Folge eines potential erhöhten Risikos an Infektionen. Ein 4-Monate alter Säugling, dessen Mutter während der gesamten Schwangerschaft mit Infliximab behandelt wurde, verstarb aufgrund einer disseminierten BCG-Infektion nach einer Lebendimpfung mit BCG im 3. Monat. Deswegen sollten Lebendimpfungen (z.B. Rotaviren) erst nach 6 Monaten erfolgen [320, 327]. Bei Neugeborenen von Müttern, die die Therapie mehr als 10 Wochen vor Geburt beendet hatten, lagen die Infliximabspiegel signifikant niedriger als bei Frauen, die weniger als 10 Wochen vor Geburt Infliximab erhielten (2.8 SEM 1.1. g/ml vs 10 SEM 2.3. g/ml) [328].

Ein Konsensus der europ. Crohn´s und Colitis Organisation empfiehlt eine Beendigung der anti-TNF-Therapie (IFX/ADA) um Woche 24-26, um den plazentalen Transfer zu limitieren sofern es die Krankheitsaktivität der Mutter erlaubt [329].

Etanercept ist ein Fusionsprotein. Fallberichte lassen vermuten, dass Etanercept im Gegensatz zu den monoklonalen Antikörpern wie Infliximab und Adalimumab keinem bzw. nur einem geringen transplazentalen Transport unterliegt [330, 331], so dass es ggfs. während der gesamten Schwangerschaft gegeben werden kann.

Certolizumab ist ein pegyliertes Fab-Fragment eines Antikörpers, bei dem der Fc-Teil fehlt, und somit kein aktiver plazentaler Transport erfolgen kann. Deswegen kann es ggfs. über die gesamte Schwangerschaft gegeben werden [327].

Empfehlung: Nach der aktuellen Datenlage kann bei entsprechender Therapieindikation und Nutzen-Risiko-Aufklärung der Patientin eine Therapie mit TNF-Inhibitoren empfohlen werden. Die meisten Daten stehen für Infliximab und Adalimumab zur Verfügung.

Aufgrund des plazentalen Transfers ist eine Beendigung der Therapie mit Infliximab und Adalimumab in der 20. Woche anzustreben. Bei längerer Therapienotwendigkeit ist entsprechend zu beachten, dass die Neugeborenen in den ersten 6 Lebensmonaten keine Lebendimpfungen erhalten dürfen [332].

Bei Etanercept und Certolizumab kann aufgrund des eingeschränkten plazentalen Transfers ggfs. auch eine Therapie in der späteren Schwangerschaft erwogen werden, bei Etanercept bis ca. Woche 30-32, bei Certolizumab während der ganzen Schwangerschaft [327, 332].

Ustekinumab

Ustekinumab wurde in embryo-fetalen-Entwicklungsstudien in Cynomolgus Affen untersucht und zeigte hier keine unerwünschten Auswirkungen auf die fötale Entwicklung oder die postnatale Immunität. Allerdings waren Ustekinumabspiegel im Blut der Neugeborenen noch bis 120 Tagen postnatal nachweisbar [333].

Lebwohl M et al. berichteten in 2012 über 31 Schwangerschaften in Phase 2 und 3 Studien (bis 12/2010). Bei den Schwangerschaften mit bekanntem Ausgang zeigten sich keine Malformationen [334]. In 8 Fallberichten bei Patientinnen mit Psoriasis wurden 7 gesunde Kinder berichtet (Exposition variabel, zweite bis 33.Schwangerschaftswoche), ein spontaner Abort bei einer starken Raucherin (Exposition bis 8 Wochen vor Konzeption) [335, 336].

Bisher gibt es zu wenige Daten um eine Empfehlung bezüglich der Therapie in der Schwangerschaft auszusprechen. Aufgrund der Persistenz im fötalen Blut sollten auch hier Lebendvaccine erst nach 6 Monaten verabreicht werden [198].

Apremilast

In tierexperimentellen Untersuchungen fanden sich bei Dosierungen bis zum 1.3-fachen der klinischen Exposition beim Menschen keine negativen Auswirkungen. In höheren Dosierungen zeigten sich jedoch eine erhöhte Anzahl an Aborten bei Mäusen und Affen, sowie bei Mäusen ein vermindertes fetales Gewicht und Ossifikationsstörungen. Aufgrund der limitierten Daten kann aktuell eine Therapie mit Apremilast während der Schwangerschaft nicht empfohlen werden (Fachinformation Otezla).

Secukinumab

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung (Fachinformation Cosentyx).

Warren et al. berichten über 65 Schwangerschaften (maternale Exposition), 19 (paternale Exposition) ohne Hinweis auf negative Beeinflussung des Schwangerschaftsverlaufs oder auf Malformationen [337].

Insgesamt liegen jedoch bisher nur sehr limitierte Daten vor, so dass aktuell keine Empfehlung zur Anwendung in der Schwangerschaft gegeben werden kann.

Stillzeit

Daten zur Therapie während des Stillens sind limitiert.

Acitretin

Es gibt kaum Daten zur Sicherheit von Acitretin während des Stillens, deswegen wird empfohlen Acitretin-Therapie während des Stillens zu vermeiden [305, 313, 338].

Glukokortikoide

Glukokortikoide wie Prednisolon können während der Stillzeit gegeben werden [<http://www.embryotox.de/prednisolon.html>; [332]]. Bei Dosen bis zu 10 mg/Tag liegt die über die Muttermilch aufgenommene Menge unter der Nachweisgrenze. Auch bei kurzdauernder Hochdosisbehandlung kein Risiko. Bei wiederholter Gabe hoher Dosen wird empfohlen 3–4 Stunden mit dem Stillen zu warten (www.embryotox.de).

Fumarsäureester

Es gibt keine publizierte Literatur zur Anwendung von Fumarsäureestern während des Stillens. Deswegen sollte während des Stillens auf die Einnahme von Fumarsäureestern verzichtet werden [338] [313] [317].

Methotrexat

Einzelne Autoren halten eine Gabe von MTX während des Stillens für relativ sicher, zumindest wenn am Tag der MTX-Gabe die Milch abgepumpt und verworfen wird [339], i.a. wird jedoch aufgrund der limitierten Datenlage und einer möglichen Immunsuppression davon abgeraten unter einer Therapie mit MTX zu stillen [305, 313, 332, 338, 340, 341]]

Ciclosporin

Aufgrund der limitierten Daten gilt aktuell weiterhin die Empfehlung, dass unter Therapie mit Ciclosporin nicht gestillt werden sollte [305, 313, 338], auch wenn Experten in den EULAR Empfehlungen eine Therapie mit Ciclosporin während des Stillens als möglich beurteilt haben [332].

Apremilast

Apremilast wurde in der Milch laktierender Mäuse nachgewiesen. Es ist nicht bekannt, ob Apremilast oder dessen Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden, daher soll Apremilast während der Stillzeit nicht angewendet werden (Fachinformation Apremilast).

TNF-Inhibitoren

In kleineren Untersuchungen konnten Infliximab und Adalimumab in Muttermilch in niedrigen Konzentrationen gefunden werden. [342]. Auch Etanercept konnte in geringen Dosierungen (3.5- max 75ng/ml) in der Muttermilch nachgewiesen werden [343].

In einer Studie mit 17 stillenden Frauen unter Therapie mit Certolizumab konnte keine oder nur eine minimale Konzentration von Certolizumab (< 1 % des Talspiegels im mütterlichen Blut) in der Muttermilch nachgewiesen werden [344].

Wenn man zusätzlich in Betracht zieht, dass diese geringen Mengen im Säugling nach Aufnahme einer intestinalen Proteolyse unterliegen, dann ist eine Beeinflussung des Immunsystems des Säuglings unwahrscheinlich, allerdings können lokale Effekte auf die Darmschleimhaut oder eine Sensibilisierung durch die exogenen Antikörper nicht vollständig ausgeschlossen werden [342].

Die Daten legen nahe, dass eine Behandlung während des Stillens bei Therapienotwendigkeit in Erwägung gezogen werden kann.

Secukinumab

Es ist nicht bekannt, ob Secukinumab in die Muttermilch übergeht. Immunglobuline gehen in die Muttermilch über, und es ist nicht bekannt, ob Secukinumab nach der Aufnahme systemisch resorbiert wird (Fachinformation Cosentyx).

Ustekinumab

Es ist nicht bekannt, ob Ustekinumab beim Menschen in die Muttermilch übertritt. Es ist nicht bekannt, ob Ustekinumab nach der Aufnahme systemisch resorbiert wird [Fachinformation Stelara], auch wenn aufgrund des großen Proteinmoleküls unwahrscheinlich ist [332].

5.10 Psoriasis-Arthritis

Peter Härle und Wolf-Henning Boehncke

Therapieempfehlungen		Konsens- stärke	Kommentar
Zur symptomatischen Therapie bei Arthralgien, d.h. ohne klinisch objektiven Nachweis einer Gelenkschwellung oder Daktylitis wird eine Therapie mittels NSAIDs/COXibien empfohlen.	↑↑	Konsens	Klinischer Konsensuspunkt
Bei persistierenden entzündlichen Beschwerden am Bewegungsapparat wird eine Vorstellung beim FA für Rheumatologie empfohlen.	↑↑	Konsens	Klinischer Konsensuspunkt
Bei einer klinisch vorliegenden peripheren Arthritis / Daktylitis, oder einem objektivem Nachweis dieser in Ultraschall, konventionellem Röntgen oder MRT, wird die Einleitung einer Basistherapie empfohlen, um destruktive Verläufe zu vermindern.	↑↑	Starker Konsens	Klinischer Konsensuspunkt
In der Initialtherapie einer Psoriasisarthritis / Daktylitis bei PsO-Manifestation an der Haut, werden konventionelle DMARDs empfohlen, die gleichzeitig auch einen positiven Effekt auf die Psoriasis der Haut aufweisen.	↑↑	Konsens	Klinischer Konsensuspunkt
Bei Patienten mit peripherer Arthritis /Daktylitis, die auf mindestens ein konventionell synthetisches DMARD nicht adäquat angesprochen haben, wird die Einleitung eines biologischen DMARDs als Monotherapie oder in Kombination mit einem synthetischen DMARD empfohlen.	↑↑	Starker Konsens	Klinischer Konsensuspunkt
Bei axialer Beteiligung oder Enthesitis kann eine Monotherapie mittels synthetischer DMARDs auf Grund mangelnder Wirksamkeit nicht empfohlen werden.	↓	Starker Konsens	Klinischer Konsensuspunkt
Als biologische DMARDs zur Behandlung von Patienten mit im Vordergrund stehender Psoriasis Arthritis mit	↑↑	Starker Konsens	Klinischer Konsensuspunkt

gleichzeitiger Psoriasis der Haut werden Adalimumab, Certolizumab, Etanercept, Golimumab, Infliximab, Secukinumab und Ustekinumab empfohlen.			
Apremilast kann alternativ zu den bDMARDs zur Behandlung von Patienten mit im Vordergrund stehender Psoriasis Arthritis mit gleichzeitiger Psoriasis der Haut empfohlen werden.	↑	Konsens	Klinischer Konsenspunkt

DMARD: Disease-modifying antirheumatic drug

Die Psoriasis Arthritis ist eine entzündliche Erkrankung, die durch einen hohen klinischen Facettenreichtum gekennzeichnet ist.

Der Begriff „Psoriasis Arthritis“ umfasst

- entzündliche Affektionen des Synovialgewebes einzelner oder zahlreicher Gelenke und Sehenscheiden,
- der Enthesen an peripheren und axialen Strukturen des Bewegungsapparates und wahrscheinlich auch der Gingiva sowie
- der extraartikulären Strukturen wie Auge, Darm.

Die Prävalenzangaben in der Literatur zur Psoriasis Arthritis (PsA) bei Ps Patienten liegen zwischen 6 – 73 % [345-347]. Jedoch erscheint die Rate an subklinisch entzündlichen Manifestationen, objektivierbar durch MRT und Ultraschalluntersuchungen, bei Ps Patienten beträchtlich zu sein und wird mit 15 – 47 % angegeben [348, 349]. Das Risiko der Konversion von einer subklinischen PsA in eine klinisch manifeste PsA ist deutlich erhöht und wird mit bis zu 60 % angegeben [349].

Eine klinisch manifeste PsA kann in jedem Lebensalter auftreten.

Aufgrund der hohen Prävalenz an entzündlicher und mitunter destruktiver Mitbeteiligung am muskuloskeletalen System ist die Kenntnis von Symptomen [350] und Möglichkeit zum Screening auf eine Psoriasis Arthritis bei Ps Patienten für den Dermatologen von großer Bedeutung.

Diagnose- und Klassifikationskriterien der PsA

Diagnosekriterien existieren bislang für die PsA nicht.

Klassifikationskriterien für die PsA sind keine Diagnosekriterien und werden zur Differenzierung gegenüber anderen entzündlichen Gelenkerkrankungen, bzw. Spondyloarthritis Entitäten verwendet.

Von Tylor et al wurden die „Classification criteria for psoriatic arthritis“ (CASPAR) 2006 anhand von PsA-Patienten mit einer mittleren PsA-Dauer von 12,5 Jahren validiert und publiziert [351]. Um diese Kriterien anwenden zu dürfen, wird eine gesicherte entzündliche Manifestation an peripheren Gelenken, Sehenscheiden, der Wirbelsäule oder Enthesen vorausgesetzt.

Im klinischen Alltag kann die Objektivierung einer entzündlichen Manifestation am Bewegungsapparat nicht immer an den klinischen Entzündungskriterien (Rötung, Schwellung, Überwärmung, Schmerzen, gestörte Funktion) erfolgen, sondern sie benötigt zusätzliche apparative diagnostische Maßnahmen wie Ultraschall von Gelenken und Enthesen sowie MRT-Diagnostik mit Entzündungssequenzen insbesondere an Wirbelsäulenstrukturen. Daher ist die Kooperation von Dermatologen und Rheumatologen zur möglichst frühen Diagnose einer PsO, bzw. destruktiv verlaufenden PsA stark angeraten [352].

Screening auf das Vorliegen einer PsA

Empfehlung		Konsens- stärke	Kommentar
Es wird empfohlen, bei jedem Patienten mit einer Psoriasis bei Erstvorstellung und im Verlauf zu prüfen, ob Hinweise auf eine PsA vorliegen und den Patienten auf die Möglichkeit der Entwicklung einer PsA hinzuweisen. Hierzu kann die Verwendung eines validierten Fragebogens empfohlen werden.	↑↑	Konsens	Klinischer Konsensuspunkt

Aufgrund der hohen Prävalenz einer klinischen sowie subklinischen Manifestation von entzündlichen Veränderungen am Bewegungsapparat bei Ps Patienten (s.o.), erscheint naturgemäß der Dermatologe und Hausarzt prädisponiert für ein Screening auf das Vorliegen einer PsA zu sein. Eine möglichst frühe Diagnose einer PsA ist notwendig, da bereits innerhalb von 2 Jahren bei über 47 % erosiv-destruktive Veränderungen an Gelenken vorliegen können [353, 354]. Neben zahlreichen englischsprachigen, teils sehr komplexen Screening Fragebögen, existiert ein einfacher, deutschsprachiger, validierter Screeningfragebogen, der „German Psoriasis ARthritis Diagnostic Questionnaire“ (GEPARD) [347, 355]. Dieser wird vom Ps Patienten selbst im Wartebereich beantwortet. Anschließend kann aus den 13 Fragen ein Summenwert der mit „JA“ beantworteten Fragen einfach berechnet werden. Bei ≥ 4 positiven Antworten liegt mit einer Sensitivität von 89 % und Spezifität von 69 % eine mögliche PsA vor. Der Fragebogen erfordert somit vom Arzt nur sehr geringe zeitliche Ressourcen, bzw. diese können an das Assistenzpersonal delegiert werden. Entsprechend eines Frühdiagnostikalgorithmus [350, 352] kann eine kooperative rheumatologische Evaluation hinzugezogen werden. Der Fragebogen kann auf der Website der DGRh <http://dgrh.de/studiepsa.html> kostenlos heruntergeladen werden.

Aufgrund der hohen genetischen Assoziation sollte bei allen Ps Patienten nach einer positiven Familienanamnese bezüglich des Vorliegens einer PsA gefragt werden.

Ein Fragebogen Screening auf PsA wird einmal pro Jahr empfohlen.

Empfehlungen zur Behandlung der PsA

2016 wurden zwei Leitlinien zur Behandlung der PsA publiziert, die EULAR Empfehlungen [356] und die GRAPPA Empfehlungen [357]. Zur detaillierten Diskussion der Unterschiede wird das Review von Gossec et al. empfohlen [358].

Zusammenfassend zeichnen sich die Empfehlungen beider internationaler Expertengruppen hauptsächlich durch die unterschiedliche Sichtweise entsprechend der personellen Zusammensetzung der Gruppen aus, bei beiderseitiger Berücksichtigung der heterogenen Natur der PsA. In den EULAR Empfehlungen werden Behandlungsalgorithmen aus der Sicht des Rheumatologen, der primär Patienten mit einer entzündlichen Manifestation am muskuloskeletalen Apparat behandelt, dargelegt. In den GRAPPA Empfehlungen ist eher der Versuch zu erkennen, eine balanzierte dermatologische und rheumatologische Sicht auf die PsA-Therapiealgorithmen einzunehmen. Grundlage beider Empfehlungen waren die vorliegenden evidenzbasierten Studien und in den GRAPPA Empfehlungen auch Abstracts die einem Peer-Review Prozess nicht untergeordnet werden.

Tabelle 22: Orientierende Übersicht zu Wirksamkeit auf verschiedene Krankheitsmanifestation der Psoriasis Arthritis, erstellt von Haerle/Böhncke, keine systematische Recherche/keine GRADE Methodik angewendet

DMARD Zuordnung	Wirkmechanismus	Wirkstoff	Wirkung auf			
			Periphere Arthritis	Enthesitis	Daktylitis	Axial
bDMARD	TNF-alpha	Adalimumab [359, 360]	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑
		Certolizumab [361]	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑
		Etanercept [130, 357]	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑
		Golimumab [362-364]	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑
		Infliximab [365, 366]	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑
	IL-17A	Secukinumab [367]	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑
	p40 (IL-12/23)	Ustekinumab [368]	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑
tsDMARD	PDE4	Apremilast [369-371]	↑↑	↑↑	↑↑	→
	Dihydroorotat-dehydrogenase	Leflunomid [372]	↑	→	→	→
csDMARD	Adenosin u.a.	MTX [373, 374]	↑	↑	↑↑	→
	Calcineurin (IL-2, u.a.)	Cyclosporin* [359, 375]	→	?	→	→
	Unklar	Sulfasalazin*	→	?	→	→

* bisher keine Zulassung für PsA

Übergeordnete Ziele

In beiden Empfehlungen werden übergeordnete Prinzipien vorgelegt. So wird die Zusammenarbeit der beteiligten Arztgruppen und die gemeinsam konsentierten Therapieentscheidungen von Arzt und Patient stark angeraten.

Treat to Target (T2T)

Aufgrund der Komplexität der PsA mit möglicher Haut, Entesen, synovialer und axialer Manifestation sowie Funktionsbeeinträchtigungen und Schmerzen müssen diese Domänen in der Beurteilung einer Krankheitsaktivität, bzw. dem Ansprechen auf eine Therapie Rechnung getragen werden. Zahlreiche zusammengesetzte (Composite) Scores [376] zeigen eine eingeschränkte Praxistauglichkeit [377].

Möglicherweise wäre der „Minimal Disease Activity (MDA)“ Index eine praxistaugliche Möglichkeit die PsA-Behandlung anhand des Target (MDA) zu steuern [378, 379]. Eine T2T-Strategie führt zu besserer Symptomkontrolle bei gleichzeitig höheren Nebenwirkungsraten und Kosten [380]. Ein verbesserter Outcome bezüglich struktureller Schäden wurde bisher nicht untersucht. Die optimale T2T-Strategie ist aktueller Diskussions- und Forschungsinhalt [377]. Aktuell wird eine individuelle Manifestationsbeurteilung des Patienten und daraus folgende individuelle Therapieentscheidung empfohlen.

Zusammenfassend kann aktuell keine eindeutige Empfehlung zur besten T2T-Strategie gegeben werden.

5.11 Impfung

Michael Sebastian

(aufbauend auf Mrowietz in [198])

Lebendimpfstoffe können schwere oder schwerste Infektionen bei Patienten, die Immunsuppressiva erhalten, hervorrufen. Sie verursachen eine extensive Replikation der Impfstämme. Daher ist eine Impfung mit Lebendimpfstoffen bei Patienten mit Biologica oder anderen systemischen Behandlungen kontraindiziert (siehe britische Leitlinie, Absatz 1, 17.5.).

Bevor eine systemische Therapie insbesondere eine Langzeitstrategie begonnen wird, sollten Patienten nach ihrem Impfstatus befragt werden.

Idealerweise sind alle empfohlenen Impfungen vor jeglicher psoriatischer Systemtherapie durchzuführen. Bestimmte Umstände, wie zum Beispiel Reisegewohnheiten oder Arbeitsbedingungen, müssen mit in Betracht gezogen werden. Bei besonderen oder schwierigen Fragestellungen ist die Konsultation entsprechender Spezialisten angezeigt.

Grundsätzlich sind Impfungen mit Totimpfstoffen während der Behandlung mit allen Systemtherapeutika sicher. Lebendimpfstoffe inklusive BCG, VZV, Gelbfieber und Masern-Mumps-Röteln Impfungen sind vor allem bei Patienten, die mit Immunsuppressiva oder Biologica behandelt werden, kontraindiziert. Der Impfstatus für Hepatitis A und B sollte erhoben werden, eine erstmalige Impfung und/oder Auffrischung sollte vor dem Beginn der systemischen Therapie erfolgen.

Während der systemischen Therapie werden jährliche Grippeimpfungen empfohlen.

Konventionelle Therapien

Acitretin

„Es gibt keine Kontraindikation für Impfungen bei Patienten, die Acitretin erhalten.“
(EU Pso GL)

Ciclosporin (CysA)

Alle Lebendimpfstoffe sind zu vermeiden. Pneumokokken oder Herpes Zoster Impfungen sind bei älteren Personen vor Beginn der Behandlung in Erwägung zu ziehen. Die Immunantwort auf Impfstoffe während der Therapie mit CysA kann vermindert sein.

Fumarsäureester

Es gibt keine bekannte Kontraindikationen für Impfungen bei Patienten die Fumarate erhalten haben. Unerwünschte Ereignisse sind nicht berichtet.

Methotrexat (MTX)

Patienten, die MTX erhalten, sollten keine Lebendimpfstoffe bekommen. Totimpfstoffe inklusive Grippeimpfung können während einer MTX Therapie weniger effektiv sein.

Biologika

Adalimumab, Etanercept, Infliximab

Es gibt keine kontrollierten Daten für Psoriasis Patienten. Bei anderen Indikationen (Morbus Crohn, RA) gibt es Hinweise, dass die Einnahme von TNF Inhibitoren keinen Einfluss auf die Wirksamkeit dem Impfstoffes gegen Influenza A hat. Dennoch kann abhängig von der Grunderkrankung die Immunantwort gegen Influenza B und Pneumokokken reduziert sein. Patienten, die TNF- Inhibitoren erhalten, sollten keine Lebendimpfstoffe erhalten.

Abhängig von ihrer Halbwertszeit sollten die Gabe von TNF-Inhibitoren vier bis acht Wochen vor einer Immunisierung unterbrochen und zwei bis drei Wochen nach der Impfung wieder aufgenommen werden.

Ustekinumab

Totimpfstoffe können bei Patienten, die Ustekinumab erhalten, gegeben werden. Die Immunantwort wird durch diese Behandlung nicht beeinflusst. Lebendimpfungen sollten nicht gleichzeitig mit Ustekinumab erfolgen. Das Präparat sollte zwölf Wochen vor einer Impfung abgesetzt und zwei Wochen nach einer Impfung wieder gestartet werden.

Secukinumab

Lebendimpfstoffe sollten nicht gleichzeitig mit Sekukinumab angewendet werden. Unter der Therapie mit dem Präparat kann eine Impfung mit inaktivierten oder Totimpfstoffen erfolgen. Studien deuten darauf hin, dass die Immunantwort nicht unterdrückt wird (Fachinformation Cosentyx).

Apremilast

Während der Behandlung mit Apremilast dürfen Impfungen erfolgen. Ausgenommen sind aber Impfungen mit Lebendimpfstoffen. Andere Totimpfungen, einschließlich Gripeschutzimpfung, sind möglich [381].

5.12 Systemische Therapie der Psoriasis bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

Kristian Reich

Therapieempfehlungen		Konsensstärke	Kommentar
Bei Patienten mit aktiver CED wird empfohlen, die Auswahl einer systemischen antipsoriatischen Therapie in Absprache mit dem behandelnden Gastroenterologen durchzuführen.	↑↑	Starker Konsens	Klinischer Konsensuspunkt
Für die systemische antipsoriatische Therapie von Patienten mit CED in der Vorgeschichte oder aktiver CED (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) werden Adalimumab, Infliximab und Ustekinumab empfohlen.	↑↑	Starker Konsens	Klinischer Konsensuspunkt
Für Patienten mit Morbus Crohn in der Vorgeschichte oder mit aktivem MC kann Methotrexat für die systemische antipsoriatische Therapie empfohlen werden	↑	Starker Konsens	Klinischer Konsensuspunkt
Für Patienten mit CED in der Vorgeschichte oder mit aktiver CED kann Etanercept oder Ciclosporin für die systemische antipsoriatische Therapie erwogen werden.	→	Mehrheitliche Zustimmung	Klinischer Konsensuspunkt
Für Patienten mit CED in der Vorgeschichte oder mit aktiver CED kann Fumarsäureester oder Secukinumab für die systemische antipsoriatische Therapie nur nach eingehender Prüfung und unter engmaschiger Kontrolle erwogen werden.	→	Starker Konsens	Klinischer Konsensuspunkt

Bei Patienten mit Psoriasis wird häufiger als bei Menschen ohne Psoriasis eine chronisch entzündliche Darmerkrankung (CED) diagnostiziert. Bei Versicherten einer großen deutschen Krankenkasse fand sich die Diagnose etwa doppelt so häufig [3]. Dies betrifft besonders den Morbus Crohn (CD), aber auch die Colitis ulcerosa (UC). Man kann daher von assoziierten Erkrankungen sprechen. Bei der Auswahl von systemischen Therapien für Patienten mit Psoriasis und aktiver CED wird die Therapieentscheidung in Absprache mit dem Gastroenterologen getroffen werden. In

dieser Situation, aber auch wenn in der Vorgeschichte eine aktive CED bestand oder diese unter Therapie der Psoriasis auftritt sind folgende Information zu bedenken:

Systemtherapien der Psoriasis, die auch für die Behandlung eines Morbus Crohn und/oder einer Colitis ulcerosa zugelassen sind

(Einzelheiten siehe Fachinformation)

Infliximab

- Mäßiger bis schwerer aktiver oder fistulierender CD bei Erwachsenen
- Schwerer CD ab dem 6. Lebensjahr
- Mittelschwere bis schwere aktive Colitis ulcerosa bei Erwachsenen
- Schwere aktive UC ab dem 6. Lebensjahr

Adalimumab

- Mittelschwerer bis schwerer aktiver oder fistulierender CD bei Erwachsenen
- Mittelschwerer bis schwerer CD ab dem 6. Lebensjahr
- Mittelschwere bis schwere aktive Colitis ulcerosa bei Erwachsenen

Ustekinumab

- Mittelschwerer bis schwerer aktiver CD (unzureichendes Ansprechen, Kontraindikation oder Unverträglichkeit von TNF-Antagonisten)

Methotrexat

- Leichter bis mittelschwerer CD bei Erwachsenen (nur Metex 50 mg/ml Injektionslösung)

Systemtherapien der Psoriasis, für die keine ausreichenden Erfahrungen bei CED vorliegen und/oder keine Zulassung vorliegt

Etanercept

- Keine Zulassung; Verschlechterung einer CED nicht zu erwarten [382]

Ciclosporin

- Keine Zulassung; Verschlechterung einer CED nicht zu erwarten [383, 384]

Fumarsäureester

- Keine Erfahrung, keine Zulassung; Einsatz bei schweren gastrointestinalen Erkrankungen wie *Ulcus ventriculi* oder *Ulcus duodeni* nicht indiziert

Systemtherapien der Psoriasis, bei denen ein Neuauftreten oder eine Verschlechterung einer CED unter der Therapie beobachtet wurde

Secukinumab

- Keine Zulassung; in klinischen Studien bei CD keine Verbesserung; einzelne Fälle einer Verschlechterung oder Neuauftretens einer CED in klinischen Studien bei Psoriasis [385]; Einsatz bei Psoriasis und CD mit Vorsicht, engmaschige Überwachung empfohlen

6 Literatur

- 1 Nevitt GJ, Hutchinson PE. Psoriasis in the community: prevalence, severity and patients' beliefs and attitudes towards the disease. *Br J Dermatol*. 1996; 135: 533-7.
- 2 Augustin M, Herberger K, Hintzen S, et al. Prevalence of skin lesions and need for treatment in a cohort of 90 880 workers. *Br J Dermatol*. 2011; 165: 865-73.
- 3 Augustin M, Reich K, Glaeske G, et al. Co-morbidity and age-related prevalence of psoriasis: Analysis of health insurance data in Germany. *Acta Derm Venereol*. 2010; 90: 147-51.
- 4 Schmid-Ott G, Malewski P, Kreiselmaier I, Mrowietz U. [Psychosocial consequences of psoriasis--an empirical study of disease burden in 3753 affected people]. *Hautarzt*. 2005; 56: 466-72.
- 5 Augustin M, Kruger K, Radtke MA, et al. Disease severity, quality of life and health care in plaque-type psoriasis: a multicenter cross-sectional study in Germany. *Dermatology*. 2008; 216: 366-72.
- 6 Stern RS, Nijsten T, Feldman SR, et al. Psoriasis is common, carries a substantial burden even when not extensive, and is associated with widespread treatment dissatisfaction. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2004; 9: 136-9.
- 7 Richards HL, Fortune DG, O'Sullivan TM, et al. Patients with psoriasis and their compliance with medication. *J Am Acad Dermatol*. 1999; 41: 581-3.
- 8 Zaghoul SS, Goodfield MJ. Objective assessment of compliance with psoriasis treatment. *Archives of Dermatology*. 2004; 140: 408-14.
- 9 Richards HL, Fortune DG, Griffiths CE. Adherence to treatment in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006; 20: 370-9.
- 10 Nast A, Erdmann R, Pathirana D, Rzany B. Translating psoriasis treatment guidelines into clinical practice - the need for educational interventions and strategies for broad dissemination. *J Eval Clin Pract*. 2008; 14: 803-6.
- 11 Nast A, Reytan N, Rosumeck S, et al. Low prescription rate for systemic treatments in the management of severe psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis in dermatological practices in Berlin and Brandenburg, Germany: results from a patient registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008; 22: 1337-42.
- 12 Augustin M, Glaeske G, Schafer I, et al. Processes of psoriasis health care in Germany--long-term analysis of data from the statutory health insurances. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2012; 10: 648-55.
- 13 Augustin M, Reich K, Reich C, et al. Quality of psoriasis care in Germany--results of the national study PsoHealth 2007. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2008; 6: 640-5.
- 14 Augustin M, Eissing L, Langenbruch A, et al. The German National Program on Psoriasis Health Care 2005-2015: results and experiences. *Arch Dermatol Res*. 2016; 308: 389-400.
- 15 Jungen D, Augustin M, Langenbruch A, et al. Cost-of-illness of psoriasis - results of a German cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017.
- 16 Traupe H, Robra BP. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Berlin: Robert-Koch-Institut, 2002: 1-15.
- 17 Radtke MA, Augustin M. Economic considerations in psoriasis management. *Clin Dermatol*. 2008; 26: 424-31.
- 18 Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res*. 2010.

- 19 Koller M, Neugebauer EAM, Augustin M, et al. Die Erfassung von Lebensqualität in der Versorgungsforschung – konzeptuelle, methodische und strukturelle Voraussetzungen. *Gesundheitswesen*. 2009; 71: 864-72.
- 20 FDA. Guidance for industry: patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims: draft guidance. *Health Qual Life Outcomes*. 2006; 4: 79.
- 21 Lohrberg D, Augustin M, Blome C. The definition and role of quality of life in Germany's early assessment of drug benefit: a qualitative approach. *Qual Life Res*. 2016; 25: 447-55.
- 22 Blome C, Augustin M, Metin H, Lohrberg D. Four years of early benefit assessment of new drugs in Germany: a qualitative study on methodological requirements for quality of life data. *Eur J Health Econ*. 2017; 18: 181-93.
- 23 World Health Organization. WHO Global Report on Psoriasis, Geneva, 2016.
- 24 Zachariae H, Zachariae R, Blomqvist K, et al. Quality of life and prevalence of arthritis reported by 5,795 members of the Nordic Psoriasis Associations. Data from the Nordic Quality of Life Study. *Acta Derm Venereol*. 2002; 82: 108-13.
- 25 Schoffski O, Augustin M, Prinz J, et al. Costs and quality of life in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis in Germany: a multi-center study. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2007; 5: 209-18.
- 26 Blome C, Simianer S, Purwins S, et al. Time needed for treatment is the major predictor of quality of life in psoriasis. *Dermatology*. 2010; 221: 154-9.
- 27 Augustin M, Reich K, Blome C, et al. Nail psoriasis in Germany: epidemiology and burden of disease. *Br J Dermatol*. 2010; 163: 580-5.
- 28 Feuerhahn J, Blome C, Radtke M, Augustin M. Validation of the patient benefit index for the assessment of patient-relevant benefit in the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol Res*. 2012; 304: 433-41.
- 29 Atwan A, Piguat V, Finlay AY, et al. Dermatology Life Quality Index (DLQI) as a psoriasis referral triage tool. *Br J Dermatol*. 2017; 177: e136-e37.
- 30 Ali FM, Cueva AC, Vyas J, et al. A systematic review of the use of quality-of-life instruments in randomized controlled trials for psoriasis. *Br J Dermatol*. 2017; 176: 577-93.
- 31 Radtke MA, Reich K, Blome C, et al. Evaluation of quality of care and guideline-compliant treatment in psoriasis. Development of a new system of quality indicators. *Dermatology*. 2009; 219: 54-8.
- 32 Nijsten T, Meads DM, de Korte J, et al. Cross-cultural inequivalence of dermatology-specific health-related quality of life instruments in psoriasis patients. *J Invest Dermatol*. 2007; 127: 2315-22.
- 33 Prinsen CA, de Korte J, Augustin M, et al. Measurement of health-related quality of life in dermatological research and practice: outcome of the EADV Taskforce on Quality of Life. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013; 27: 1195-203.
- 34 Augustin M, Blome C, Costanzo A, et al. Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis (NAPPA): development and validation of a tool for assessment of nail psoriasis outcomes. *Br J Dermatol*. 2014; 170: 591-8.
- 35 Kimball AB, Gieler U, Linder D, et al. Psoriasis: is the impairment to a patient's life cumulative? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010; 24: 989-1004.
- 36 Radtke MA, Langenbruch A, Jacobi A, et al. Patient benefits in the treatment of psoriasis: long-term outcomes in German routine care 2007-2014. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016; 30: 1829-33.
- 37 Krenzer S, Radtke M, Schmitt-Rau K, Augustin M. Characterization of patient-reported outcomes in moderate to severe psoriasis. *Dermatology*. 2011; 223: 80-6.

- 38 Schafer I, Hacker J, Rustenbach SJ, et al. Concordance of the Psoriasis Area and Severity Index (PASI) and patient-reported outcomes in psoriasis treatment. *Eur J Dermatol.* 2010; 20: 62-7.
- 39 Kragballe K, Gniadecki R, Mork NJ, et al. Implementing best practice in psoriasis: a Nordic expert group consensus. *Acta Derm Venereol.* 2014; 94: 547-52.
- 40 Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res.* 2011; 303: 1-10.
- 41 Augustin M, Enk A, von Kiedrowski R, et al. Einsatz von Systemtherapeutika und Biologika in der leitliniengerechten Therapie der mittelschweren bis schweren Psoriasis vulgaris. *PsoNet Magazin* 2017; 1: 27.
- 42 Blome C, Gosau R, Radtke MA, et al. Patient-relevant treatment goals in psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2016; 308: 69-78.
- 43 Blome C, Augustin M, Behechtnejad J, Rustenbach SJ. Dimensions of patient needs in dermatology: subscales of the patient benefit index. *Arch Dermatol Res.* 2011; 303: 11-7.
- 44 Garcia-Doval I, Carretero G, Vanaclocha F, et al. Risk of serious adverse events associated with biologic and nonbiologic psoriasis systemic therapy: patients ineligible vs eligible for randomized controlled trials. *Arch Dermatol.* 2012; 148: 463-70.
- 45 Zink A, Strangfeld A, Schneider M, et al. Effectiveness of tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis in an observational cohort study: comparison of patients according to their eligibility for major randomized clinical trials. *Arthritis Rheum.* 2006; 54: 3399-407.
- 46 Augustin M. Pharmako-Ökonomische Angaben. Stand Februar 2017.
- 47 Anonymous. Salicylsäure zur topischen Anwendung. *Bundesanzeiger.* 19.06.1990, Korrektur 20.09.1990 (korrigierte Fassung in ZrvA Dez 1990).
- 48 Augustin M, Wulf A, Schloebe A, Zschocke I. Expertise zu Wirksamkeit und Nutzen von Harnstoff in der Therapie chronischer Hautkrankheiten. *Wissenschaftliches Gutachten im Auftrag der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft.* Hamburg, 2004.
- 49 Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH. *Dermatologie und Venerologie.* 5. Edition. Springer, Berlin, 2005.
- 50 Camisa C. *Handbook of Psoriasis.* 2. Edition. Blackwell, Oxford, 2004.
- 51 Christophers E, Mrowietz U, Sterry W. *Psoriasis - auf einen Blick.* 1. Edition. Blackwell, Berlin, 2002.
- 52 Fritsch P. *Dermatologie und Venerologie.* 2. Edition. Springer, Berlin, 2004.
- 53 Katsambas AD, Lotti TM. *European Handbook of Dermatological Treatments.* 2. Edition. Springer, Berlin, 2003.
- 54 Korting HC, Sterry W. *Therapeutische Verfahren in der Dermatologie.* 1. Edition. Blackwell, Berlin, 2001.
- 55 Lebwohl M. The role of salicylic acid in the treatment of psoriasis. *Int J Dermatol.* 1999; 38: 16-24.
- 56 Lebwohl M, Heymann W, Berth-Jones J, Coulson I. *Treatment of Skin Disease.* 1. Edition. Mosby, London, 2002.
- 57 Müller-Oerlinghausen. *Arzneimittelverordnungen.* Im Auftrag der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft. Dt. Ärzteverlag, Köln, 2003.
- 58 Niedner R, Ziegenmeyer J. *Dermatika.* 1. Edition. Wiss. Verl.-Ges., Stuttgart, 1992.
- 59 Orfanos CE, Garbe C. *Therapie der Hautkrankheiten.* 2. Edition. Springer, Berlin, 2002.
- 60 Traupe H, Hamm H. *Pädiatrische Dermatologie.* 1. Edition. Springer, Berlin, 1999.
- 61 Van de Kerkhof P. *Textbook of Psoriasis.* 2. Edition. Blackwell, Oxford, 2003.
- 62 Going SM, Guyer BM, Jarvie DR, Hunter JA. Salicylic acid gel for scalp psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 1986; 11: 260-2.

- 63 Hagemann I, Proksch E. Topical treatment by urea reduces epidermal hyperproliferation and induces differentiation in psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 1996; 76: 353-6.
- 64 Ross SD, Schachter RK. A randomized comparison of three conventional modes of treatment of psoriasis of the scalp. *Cutis.* 1981; 28: 438-9.
- 65 Swanbeck G. A new treatment of ichthyosis and other hyperkeratotic conditions. *Acta Derm Venereol.* 1968; 48: 123-7.
- 66 Nast A, Sporbeck B, Rosumeck S, et al. Which antipsoriatic drug has the fastest onset of action? Systematic review on the rapidity of the onset of action. *J Invest Dermatol.* 2013; 133: 1963-70.
- 67 Gollnick HP, Dummmler U. Retinoids. *Clin Dermatol.* 1997; 15: 799-810.
- 68 Dogra S, Jain A, Kanwar AJ. Efficacy and safety of acitretin in three fixed doses of 25, 35 and 50 mg in adult patients with severe plaque type psoriasis: A randomized, double blind, parallel group, dose ranging study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013; 27: e305-e11.
- 69 Rim JH, Park JY, Choe YB, Youn JI. The efficacy of calcipotriol + acitretin combination therapy for psoriasis: comparison with acitretin monotherapy. *Am J Clin Dermatol.* 2003; 4: 507-10.
- 70 van de Kerkhof PC, Cambazard F, Hutchinson PE, et al. The effect of addition of calcipotriol ointment (50 micrograms/g) to acitretin therapy in psoriasis. *Br J Dermatol.* 1998; 138: 84-9.
- 71 Gisondi P, Del Giglio M, Cotena C, Girolomoni G. Combining etanercept and acitretin in the therapy of chronic plaque psoriasis: a 24-week, randomized, controlled, investigator-blinded pilot trial. *Br J Dermatol.* 2008; 158: 1345-9.
- 72 Caproni M, Antiga E, Melani L, et al. Serum levels of IL-17 and IL-22 are reduced by etanercept, but not by acitretin, in patients with psoriasis: a randomized-controlled trial. *J Clin Immunol.* 2009; 29: 210-4.
- 73 Youn JI, Kim TY, Choi JH, et al. A multicenter, randomized, open-label pilot trial assessing the efficacy and safety of etanercept 50 mg twice weekly followed by etanercept 25 mg twice weekly, the combination of etanercept 25 mg twice weekly and acitretin, and acitretin alone in patients with moderate to severe psoriasis. *BMC Derm.* 2016; 16; DOI: 10.1186/s12895-016-0048-z.
- 74 Gronhøj Larsen F, Steinkjer B, Jakobsen P, et al. Acitretin is converted to etretinate only during concomitant alcohol intake. *Br J Dermatol.* 2000; 143: 1164-9.
- 75 Lebwohl M. Acitretin in combination with UVB or PUVA. *J Am Acad Dermatol.* 1999; 41: 22-4.
- 76 Murray HE, Anhalt AW, Lessard R, et al. A 12-month treatment of severe psoriasis with acitretin: results of a Canadian open multicenter study. *J Am Acad Dermatol.* 1991; 24: 598-602.
- 77 Armstrong AW, Bagel J, Van Voorhees AS, et al. Combining biologic therapies with other systemic treatments in psoriasis: evidence-based, best-practice recommendations from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *JAMA Dermatol.* 2015; 151: 432-8.
- 78 Ozdemir M, Engin B, Baysal I, Mevlitoglu I. A randomized comparison of acitretin-narrow-band TL-01 phototherapy and acitretin-psoralen plus ultraviolet A for psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 2008; 88: 589-93.
- 79 Asahina A, Nakagawa H, Etoh T, et al. Adalimumab in Japanese patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: efficacy and safety results from a Phase II/III randomized controlled study. *Journal of Dermatology.* 2010; 37: 299-310.
- 80 Cai L, Gu J, Zheng J, et al. Efficacy and safety of adalimumab in Chinese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from a phase 3, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017; 31: 89-95.

- 81 Gordon KB, Langley RG, Leonardi C, et al. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *J Am Acad Dermatol.* 2006; 55: 598-606.
- 82 Gordon KB, Duffin KC, Bissonnette R, et al. A Phase 2 Trial of Guselkumab versus Adalimumab for Plaque Psoriasis. *N Engl J Med.* 2015; 373: 136-44.
- 83 Menter A, Tying SK, Gordon K, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 58: 106-15.
- 84 Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol.* 2008; 158: 558-66.
- 85 Thaci D, Ortonne JP, Chimenti S, et al. A phase IIIb, multicentre, randomized, double-blind, vehicle-controlled study of the efficacy and safety of adalimumab with and without calcipotriol/betamethasone topical treatment in patients with moderate to severe psoriasis: the BELIEVE study. *Br J Dermatol.* 2010; 163: 402-11.
- 86 Goldminz AM, Suarez-Farinas M, Wang AC, et al. CCL20 and IL22 Messenger RNA Expression After Adalimumab vs Methotrexate Treatment of Psoriasis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2015; 151: 837-46.
- 87 Nast A, Spuls P, van der Kraaij G, et al. European S3-Guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – Update Apremilast and Secukinumab – EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017.
- 88 Green L, Thaci D, Zhang Z, et al. Effect of apremilast and etanercept on pruritus and health-related quality of life in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results from the LIBERATE study. *J Am Acad Dermatol.* 2016; 1): AB245.
- 89 Reich K, Gooderham M, Green L, et al. The efficacy and safety of apremilast, etanercept and placebo in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 52-week results from a phase IIIb, randomized, placebo-controlled trial (LIBERATE). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016.
- 90 Papp K, Cather JC, Rosoph L, et al. Efficacy of apremilast in the treatment of moderate to severe psoriasis: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2012; 380: 738-46.
- 91 Papp K, Reich K, Leonardi CL, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results of a phase III, randomized, controlled trial (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis [ESTEEM] 1). *J Am Acad Dermatol.* 2015; 73: 37-49.
- 92 Paul C, Cather J, Gooderham M, et al. Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis over 52 weeks: a phase III, randomized controlled trial (ESTEEM 2). *Br J Dermatol.* 2015; 173: 1387-99.
- 93 Thaci D, Brautigam M, Kaufmann R, et al. Body-weight-independent dosing of cyclosporine micro-emulsion and three times weekly maintenance regimen in severe psoriasis. A randomised study. *Dermatology.* 2002; 205: 383-8.
- 94 Hashizume H, Ito T, Yagi H, et al. Efficacy and safety of preprandial versus postprandial administration of low-dose cyclosporin microemulsion (Neoral) in patients with psoriasis vulgaris. *J Dermatol.* 2007; 34: 430-4.
- 95 Yoon HS, Youn JI. A comparison of two cyclosporine dosage regimens for the treatment of severe psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2007; 18: 286-90.
- 96 Ho VC, Griffiths CE, Berth-Jones J, et al. Intermittent short courses of cyclosporine microemulsion for the long-term management of psoriasis: a 2-year cohort study. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 44: 643-51.
- 97 Mahrle G, Schulze HJ, Farber L, et al. Low-dose short-term cyclosporine versus etretinate in psoriasis: improvement of skin, nail, and joint involvement. *J Am Acad Dermatol.* 1995; 32: 78-88.

- 98 Nakayama J, Hori Y, Nakagawa H, et al. Comparison of two therapeutic regimens, continuous monotherapy and intermittent therapy, for long-term maintenance of remission of psoriasis with cyclosporin A. *Eur J Dermatol.* 1996; 6: 341-43.
- 99 Chaidemenos GC, Mourellou O, Avgoustinaki N, et al. Intermittent vs. continuous 1-year cyclosporin use in chronic plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007; 21: 1203-8.
- 100 Meffert H, Brautigam M, Farber L, Weidinger G. Low-dose (1.25 mg/kg) cyclosporin A: treatment of psoriasis and investigation of the influence on lipid profile. *Acta Dermato-Venereologica.* 1997; 77: 137-41.
- 101 Ellis CN, Fradin MS, Messana JM, et al. Cyclosporine for plaque-type psoriasis. Results of a multidose, double-blind trial. *N Engl J Med.* 1991; 324: 277-84.
- 102 Reitamo S, Spuls P, Sassolas B, et al. Efficacy of sirolimus (rapamycin) administered concomitantly with a subtherapeutic dose of cyclosporin in the treatment of severe psoriasis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2001; 145: 438-45.
- 103 Laburte C, Grossman R, Abi-Rached J, et al. Efficacy and safety of oral cyclosporin A (CyA; Sandimmun) for long-term treatment of chronic severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 1994; 130: 366-75.
- 104 Takahashi H, Tsuji H, Iizuka H. Application of 3 mg/kg of cyclosporine a (NEORAL) once daily is effective for severe and moderate psoriasis. [Japanese]. *Nishinihon Journal of Dermatology.* 2009; 71: 63-69.
- 105 Yoon HS, Youn JI. A comparison of two cyclosporine dosage regimens for the treatment of severe psoriasis. *Journal of Dermatological Treatment.* 2007; 18: 286-90.
- 106 Shintani Y, Kaneko N, Furuhashi T, et al. Safety and efficacy of a fixed-dose cyclosporin microemulsion (100 mg) for the treatment of psoriasis. *Journal of Dermatology.* 2011; 38: 966-72.
- 107 Gisondi P, Del Giglio M, Di Francesco V, et al. Weight loss improves the response of obese patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis to low-dose cyclosporine therapy: a randomized, controlled, investigator-blinded clinical trial. *Am J Clin Nutr.* 2008; 88: 1242-7.
- 108 Vena GA, Galluccio A, Pezza M, et al. Combined treatment with low-dose cyclosporine and calcipotriol/betamethasone dipropionate ointment for moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized controlled open-label study. *Journal of Dermatological Treatment.* 2012; 23: 255-60.
- 109 Grossman RM, Thivolet J, Claudy A, et al. A novel therapeutic approach to psoriasis with combination calcipotriol ointment and very low-dose cyclosporine: results of a multicenter placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol.* 1994; 31: 68-74.
- 110 Flytstrom I, Stenberg B, Svensson A, Bergbrant IM. Methotrexate vs. ciclosporin in psoriasis: effectiveness, quality of life and safety. A randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2008; 158: 116-21.
- 111 Heydendael VM, Spuls PI, Opmeer BC, et al. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med.* 2003; 349: 658-65.
- 112 Laburte C, Grossman R, Abi-Rached J, et al. Efficacy and safety of oral cyclosporin A (CyA; Sandimmun) for long-term treatment of chronic severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 1994; 130: 366-75.
- 113 Mrowietz U. *Ciclosporin in der Dermatologie.* Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2003.
- 114 van Bezooijen JS, Balak DM, van Doorn MB, et al. Combination Therapy of Etanercept and Fumarates versus Etanercept Monotherapy in Psoriasis: A Randomized Exploratory Study. *Dermatology.* 2016; 232: 407-14.
- 115 Gottlieb AB, Langley RG, Strober BE, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the addition of methotrexate to etanercept in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2012; 167: 649-57.

- 116 Lebwohl MG, Kircik L, Callis Duffin K, et al. A randomized study to evaluate the efficacy and safety of adding topical therapy to etanercept in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 69: 385-92.
- 117 De Vries A, Nijsten T, Opmeer B, et al. An independent prospective randomized controlled trial comparing the efficacy and cost effectiveness of infliximab and etanercept in 'high need' patients with moderate to severe chronic plaque type psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013; 27: 2.
- 118 Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, et al. Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials. *N Engl J Med.* 2014; 371; DOI: 10.1056/NEJMoa1314258.
- 119 Griffiths CE, Strober BE, van de Kerkhof P, et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med.* 2010; 362: 118-28.
- 120 Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe N, et al. A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. *Archives of Dermatology.* 2003; 139: 1627-32; discussion 32.
- 121 Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med.* 2003; 349: 2014-22.
- 122 Papp KA, Tying S, Lahfa M, et al. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol.* 2005; 152: 1304-12.
- 123 van de Kerkhof PC, Segaert S, Lahfa M, et al. Once weekly administration of etanercept 50 mg is efficacious and well tolerated in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial with open-label extension. *Br J Dermatol.* 2008; 159: 1177-85.
- 124 Bachelez H, Kerkhof PC, Strohal R, et al. Tofacitinib versus etanercept or placebo in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a phase 3 randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 2015; 386; DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62113-9.
- 125 Bagel J, Lynde C, Tying S, et al. Moderate to severe plaque psoriasis with scalp involvement: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of etanercept. *J Am Acad Dermatol.* 2012; 67: 86-92.
- 126 Gottlieb AB, Leonardi C, Kerdel F, et al. Efficacy and safety of briakinumab vs. etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2011; 165: 652-60.
- 127 Griffiths CE, Reich K, Lebwohl M, et al. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. *Lancet.* 2015; 386; DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60125-8.
- 128 Strober BE, Crowley JJ, Yamauchi PS, et al. Efficacy and safety results from a phase III, randomized controlled trial comparing the safety and efficacy of briakinumab with etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2011; 165: 661-8.
- 129 Tying S, Gottlieb A, Papp K, et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet.* 2006; 367: 29-35.
- 130 Sterry W, Ortonne JP, Kirkham B, et al. Comparison of two etanercept regimens for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: PRESTA randomised double blind multicentre trial. *BMJ.* 2010; 340: c147.
- 131 Strohal R, Puig L, Chouela E, et al. The efficacy and safety of etanercept when used with as-needed adjunctive topical therapy in a randomised, double-blind study in subjects with moderate-to-severe psoriasis (the PRISTINE trial). *Journal of Dermatological Treatment.* 2013; 24: 169-78.
- 132 Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results

from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet*. 2008; 371: 1675-84.

133 Fachinformation Wyeth. aktuelle Version.

134 Mrowietz U, Spellman M. Dimethyl Fumarate (BG00012) as an Oral Therapy for Moderate to Severe Psoriasis: Results of a Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Abstract 406. 35th Annual ESDR Meeting 22-24th September 2005, Tübingen, Germany. *J Invest Dermatol*. 2005; 125: A69.

135 Altmeyer PJ, Matthes U, Pawlak F, et al. Antipsoriatic effect of fumaric acid derivatives. Results of a multicenter double-blind study in 100 patients. *J Am Acad Dermatol*. 1994; 30: 977-81.

136 Nugteren-Huying WM, van der Schroeff JG, Hermans J, Suurmond D. [Fumaric acid therapy in psoriasis; a double-blind, placebo-controlled study]. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 1990; 134: 2387-91.

137 Fallah Arani S, Neumann H, Hop WC, Thio HB. Fumarates vs. methotrexate in moderate to severe chronic plaque psoriasis: a multicentre prospective randomized controlled clinical trial. *Br J Dermatol*. 2011; 164: 855-61.

138 Gollnick H, Altmeyer P, Kaufmann R, et al. Topical calcipotriol plus oral fumaric acid is more effective and faster acting than oral fumaric acid monotherapy in the treatment of severe chronic plaque psoriasis vulgaris. *Dermatology*. 2002; 205: 46-53.

139 Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD, et al. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. *Lancet*. 2001; 357: 1842-7.

140 Gottlieb AB, Evans R, Li S, et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2004; 51: 534-42.

141 Menter A, Feldman SR, Weinstein GD, et al. A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 56: 31.e1-15.

142 Reich K, Nestle FO, Papp K, et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet*. 2005; 366: 1367-74.

143 Torii H, Nakagawa H, Japanese Infliximab Study i. Infliximab monotherapy in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis and psoriatic arthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *J Dermatol Sci*. 2010; 59: 40-9.

144 Yang HZ, Wang K, Jin HZ, et al. Infliximab monotherapy for Chinese patients with moderate to severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *Chin Med J*. 2012; 125: 1845-51.

145 Barker J, Hoffmann M, Wozel G, et al. Efficacy and safety of infliximab vs. methotrexate in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of an open-label, active-controlled, randomized trial (RESTORE1). *Br J Dermatol*. 2011; 165: 1109-17.

146 Augustsson J, Eksborg S, Ernestam S, et al. Low-dose glucocorticoid therapy decreases risk for treatment-limiting infusion reaction to infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007; 66: 1462-6.

147 Lecluse LL, Piskin G, Mekkes JR, et al. Review and expert opinion on prevention and treatment of infliximab-related infusion reactions. *Br J Dermatol*. 2008; 159: 527-36.

148 Maini R, St Clair EW, Breedveld F, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet*. 1999; 354: 1932-9.

149 Fachinformation essex pharma. aktuelle Version.

- 150 Warren R, Mrowietz U, Frambach Y, et al. Clinical and immunological effects of subcutaneous methotrexate in psoriasis-first data from a 52-week phase iii trial (METOP). *J Am Acad Dermatol.* 2016; 1): AB239.
- 151 Chladek J, Grim J, Martinkova J, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of low-dose methotrexate in the treatment of psoriasis. *Br J Clin Pharmacol.* 2002; 54: 147-56.
- 152 Blauvelt A, Prinz JC, Gottlieb AB, et al. Secukinumab administration by pre-filled syringe: efficacy, safety and usability results from a randomized controlled trial in psoriasis (FEATURE). *Br J Dermatol.* 2015; 172; DOI: 10.1111/bjd.13348.
- 153 Paul C, Lacour JP, Tedremets L, et al. Efficacy, safety and usability of secukinumab administration by autoinjector/pen in psoriasis: a randomized, controlled trial (JUNCTURE). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014; DOI: 10.1111/jdv.12751 [doi]; 10.1111/jdv.12751 [doi].
- 154 Krueger J, Wharton K, Fuentes-Duculan J, et al. Secukinumab reverses disease-defining psoriasis histopathology while retaining full T-cell activation potential. *Br J Dermatol.* 2014; 171 (6): e140.
- 155 Thaci D, Blauvelt A, Reich K, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2015; 73: 400-9.
- 156 Blauvelt A, Prinz JC, Gottlieb AB, et al. Secukinumab administration by pre-filled syringe: efficacy, safety and usability results from a randomized controlled trial in psoriasis (FEATURE). *Br J Dermatol.* 2015; 172: 484-93.
- 157 Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, et al. Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials. *N Engl J Med.* 2014; 371: 326-38.
- 158 Mrowietz U, Leonardi CL, Girolomoni G, et al. Secukinumab retreatment-as-needed versus fixed-interval maintenance regimen for moderate to severe plaque psoriasis: A randomized, double-blind, noninferiority trial (SCULPTURE). *J Am Acad Dermatol.* 2015; 73: 27-36.e1.
- 159 Papp KA, Langley RG, Sigurgeirsson B, et al. Efficacy and safety of secukinumab in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase II dose-ranging study. *Br J Dermatol.* 2013; 168: 412-21.
- 160 Paul C, Lacour JP, Tedremets L, et al. Efficacy, safety and usability of secukinumab administration by autoinjector/pen in psoriasis: a randomized, controlled trial (JUNCTURE). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015; 29: 1082-90.
- 161 Rich P, Sigurgeirsson B, Thaci D, et al. Secukinumab induction and maintenance therapy in moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II regimen-finding study. *Br J Dermatol.* 2013; 168: 402-11.
- 162 Augustin M, Abeysinghe S, Mallya U, et al. Secukinumab treatment of plaque psoriasis shows early improvement in DLQI response - results of a phase II regimen-finding trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016; 30: 645-9.
- 163 Igarashi A, Kato T, Kato M, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in Japanese patients with moderate-to-severe plaque-type psoriasis: long-term results from a phase 2/3 clinical trial. *Journal of Dermatology.* 2012; 39: 242-52.
- 164 Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1).[Erratum appears in *Lancet.* 2008 May 31;371(9627):1838]. *Lancet.* 2008; 371: 1665-74.
- 165 Tsai TF, Ho JC, Song M, et al. Efficacy and safety of ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis: a phase III, randomized, placebo-controlled trial in Taiwanese and Korean patients (PEARL). *J Dermatol Sci.* 2011; 63: 154-63.

- 166 Zhu X, Zheng M, Song M, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in Chinese patients with moderate to severe plaque-type psoriasis: results from a phase 3 clinical trial (LOTUS). *J Drugs Dermatol*. 2013; 12: 166-74.
- 167 Lebwohl M, Strober B, Menter A, et al. Phase 3 Studies Comparing Brodalumab with Ustekinumab in Psoriasis. *N Engl J Med*. 2015; 373: 1318-28.
- 168 Lynch M, Roche L, Horgan M, et al. Peritoneal tuberculosis in the setting of ustekinumab treatment for psoriasis. *JAAD Case Rep*. 2017; 3: 230-32.
- 169 Tsai TF, Chiu HY, Song M, Chan D. A case of latent tuberculosis reactivation in a patient treated with ustekinumab without concomitant isoniazid chemoprophylaxis in the PEARL trial. *Br J Dermatol*. 2013; 168: 444-6.
- 170 Radtke MA, Augustin M. Biosimilars in psoriasis: what can we expect? *J Dtsch Dermatol Ges*. 2014; 12: 306-12.
- 171 Schellekens H. Biosimilar therapeutics-what do we need to consider? *NDT plus*. 2009; 2: i27-i36.
- 172 Tsiftoglou AS, Ruiz S, Schneider CK. Development and regulation of biosimilars: current status and future challenges. *BioDrugs*. 2013; 27: 203-11.
- 173 Schellekens H. How similar do 'biosimilars' need to be? *Nat Biotechnol*. 2004; 22: 1357-9.
- 174 Declerck PJ. Biosimilar monoclonal antibodies: a science-based regulatory challenge. *Expert Opin Biol Ther*. 2013; 13: 153-6.
- 175 European Medicines Agency CfMPfHUC. Draft: Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins. London, 24 January 2007.
- 176 European Medicines Agency CfMPfHUC. Guideline on comparability of biotechnology-derived medicinal products after a change in the manufacturing process. Non-clinical and clinical issues. London, 24 January 2007.
- 177 (EMA) EMA. Guideline on similar biological medicinal products. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf. abgerufen am:
- 178 Fleischmann R, Shealy D. Developing a new generation of TNFalpha antagonists for the treatment of rheumatoid arthritis. *Mol Interv*. 2003; 3: 310-8.
- 179 Subramanyam M. Clinical development of biosimilars: an evolving landscape. *Bioanalysis*. 2013; 5: 575-86.
- 180 Schellekens H. Bioequivalence and the immunogenicity of biopharmaceuticals. *Nat Rev Drug Discov*. 2002; 1: 457-62.
- 181 Mellstedt H, Niederwieser D, Ludwig H. The challenge of biosimilars. *Ann Oncol*. 2008; 19: 411-9.
- 182 Chirino AJ, Mire-Sluis A. Characterizing biological products and assessing comparability following manufacturing changes. *Nat Biotechnol*. 2004; 22: 1383-91.
- 183 Schellekens H. Biosimilar therapeutic agents: issues with bioequivalence and immunogenicity. *Eur J Clin Invest*. 2004; 34: 797-9.
- 184 Lee H, Yim DS, Zhou H, Peck CC. Evidence of effectiveness: how much can we extrapolate from existing studies? *Aaps j*. 2005; 7: E467-74.
- 185 Joshi SR. Biosimilar peptides: need for pharmacovigilance. *J Assoc Physicians India*. 2011; 59 Suppl: 44-7.
- 186 Casadevall N, Edwards IR, Felix T, et al. Pharmacovigilance and biosimilars: considerations, needs and challenges. *Expert Opin Biol Ther*. 2013; 13: 1039-47.
- 187 Reich K, Mrowietz U, Radtke MA, et al. Drug safety of systemic treatments for psoriasis: results from The German Psoriasis Registry PsoBest. *Arch Dermatol Res*. 2015; 307: 875-83.
- 188 Strober BE, Armour K, Romiti R, et al. Biopharmaceuticals and biosimilars in psoriasis: what the dermatologist needs to know. *J Am Acad Dermatol*. 2012; 66: 317-22.

- 189 Kammüller M et al. Effect of Neutralizing IL-17A and IL-17F Antibodies on Host Resistance to Acute Mycobacterium tuberculosis Infection in Mice in Comparison with Neutralizing TNF- α Treatment. Poster presented at: American College of Rheumatology Annual Scientific Meeting, San Diego, California, USA, 2013.
- 190 Diel R, Hauer B, Loddenkemper R, et al. [Recommendations for tuberculosis screening before initiation of TNF- α -inhibitor treatment in rheumatic diseases]. *Z Rheumatol.* 2009; 68: 411-6.
- 191 Schaberg T, Bauer T, Brinkmann F, et al. [Tuberculosis Guideline for Adults - Guideline for Diagnosis and Treatment of Tuberculosis including LTBI Testing and Treatment of the German Central Committee (DZK) and the German Respiratory Society (DGP)]. *Pneumologie.* 2017; 71: 325-97.
- 192 Kanada KN, Schupp CW, Armstrong AW. Association between psoriasis and viral infections in the United States: focusing on hepatitis B, hepatitis C and human immunodeficiency virus. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013; 27: 1312-6.
- 193 Colombo D, Chimenti S, Grossi PA, et al. Prevalence of acute and chronic viral seropositivity and characteristics of disease in patients with psoriatic arthritis treated with cyclosporine: a post hoc analysis from a sex point of view on the observational study of infectious events in psoriasis complicated by active psoriatic arthritis. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2016; 9: 1-7.
- 194 Di Bisceglie AM, Lok AS, Martin P, et al. Recent US Food and Drug Administration warnings on hepatitis B reactivation with immune-suppressing and anticancer drugs: just the tip of the iceberg? *Hepatology.* 2015; 61: 703-11.
- 195 Zweegers J, de Jong EM, Nijsten TE, et al. Summary of the Dutch S3-guidelines on the treatment of psoriasis 2011. Dutch Society of Dermatology and Venereology. *Dermatol Online J.* 2014; 20.
- 196 Smith CH, Anstey AV, Barker JN, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Br J Dermatol.* 2009; 161: 987-1019.
- 197 Motaparathi K, Stanisic V, Van Voorhees AS, et al. From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: Recommendations for screening for hepatitis B infection prior to initiating anti-tumor necrosis factor- α inhibitors or other immunosuppressive agents in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2014; 70: 178-86.
- 198 Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris--Update 2015--Short version--EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015; 29: 2277-94.
- 199 Dauden E, Puig L, Ferrandiz C, et al. Consensus document on the evaluation and treatment of moderate-to-severe psoriasis: Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016; 30 Suppl 2: 1-18.
- 200 Kolios AG, Yawalkar N, Anliker M, et al. Swiss S1 Guidelines on the Systemic Treatment of Psoriasis Vulgaris. *Dermatology.* 2016; 232: 385-406.
- 201 Weinbaum CM, Mast EE, Ward JW. Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology.* 2009; 49: S35-44.
- 202 Cornberg M, Protzer U, Petersen J, et al. [Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis B virus infection - the German guideline]. *Z Gastroenterol.* 2011; 49: 871-930.
- 203 Bonifati C, Lora V, Graceffa D, Nosotti L. Management of psoriasis patients with hepatitis B or hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol.* 2016; 22: 6444-55.
- 204 Prevention CfDca. Testing Recommendations for Hepatitis C Virus Infection. <https://www.cdc.gov/hepatitis/hcv/guidelinesc.htm>. abgerufen am:
- 205 Sansone S, Guarino M, Castiglione F, et al. Hepatitis B and C virus reactivation in immunosuppressed patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2014; 20: 3516-24.

- 206 Laohapand C, Arromdee E, Tanwandee T. Long-term use of methotrexate does not result in hepatitis B reactivation in rheumatologic patients. *Hepato Int*. 2015; 9: 202-8.
- 207 Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, et al. American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology*. 2015; 148: 215-9; quiz e16-7.
- 208 Wu JF, Hsu HY, Chiu YC, et al. The effects of cytokines on spontaneous hepatitis B surface antigen seroconversion in chronic hepatitis B virus infection. *J Immunol*. 2015; 194: 690-6.
- 209 Frankel AJ, Van Voorhees AS, Hsu S, et al. Treatment of psoriasis in patients with hepatitis C: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol*. 2009; 61: 1044-55.
- 210 Caso F, Cantarini L, Morisco F, et al. Current evidence in the field of the management with TNF-alpha inhibitors in psoriatic arthritis and concomitant hepatitis C virus infection. *Expert Opin Biol Ther*. 2015; 15: 641-50.
- 211 Zein NN. Etanercept as an adjuvant to interferon and ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus infection: a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Hepatol*. 2005; 42: 315-22.
- 212 Brunasso AM, Puntoni M, Gulia A, Massone C. Safety of anti-tumour necrosis factor agents in patients with chronic hepatitis C infection: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2011; 50: 1700-11.
- 213 Di Nuzzo S, Boccaletti V, Fantini C, et al. Are Anti-TNF-alpha Agents Safe for Treating Psoriasis in Hepatitis C Virus Patients with Advanced Liver Disease? Case Reports and Review of the Literature. *Dermatology*. 2016; 232: 102-6.
- 214 Chiu HY, Chen CH, Wu MS, et al. The safety profile of ustekinumab in the treatment of patients with psoriasis and concurrent hepatitis B or C. *Br J Dermatol*. 2013; 169: 1295-303.
- 215 Yanagihara S, Sugita K, Yoshida Y, et al. Psoriasis vulgaris in a hepatitis B virus carrier successfully treated with secukinumab and entecavir combination therapy. *Eur J Dermatol*. 2017; 27: 185-86.
- 216 Dattola A, Del Duca E, Saraceno R, et al. Safety evaluation of apremilast for the treatment of psoriasis. *Expert Opin Drug Saf*. 2017; 16: 381-85.
- 217 Zancanaro PC, McGirt LY, Mamelak AJ, et al. Cutaneous manifestations of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: an institutional urban clinic experience. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 54: 581-8.
- 218 Morar N, Willis-Owen SA, Maurer T, Bunker CB. HIV-associated psoriasis: pathogenesis, clinical features, and management. *Lancet Infect Dis*. 2010; 10: 470-8.
- 219 Menon K, Van Voorhees AS, Bebo BF, Jr., et al. Psoriasis in patients with HIV infection: from the medical board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol*. 2010; 62: 291-9.
- 220 Chiricozzi A, Saraceno R, Cannizzaro MV, et al. Complete resolution of erythrodermic psoriasis in an HIV and HCV patient unresponsive to antipsoriatic treatments after highly active antiretroviral therapy (Ritonavir, Atazanavir, Emtricitabine, Tenofovir). *Dermatology*. 2012; 225: 333-7.
- 221 Buccheri L, Katchen BR, Karter AJ, Cohen SR. Acitretin therapy is effective for psoriasis associated with human immunodeficiency virus infection. *Arch Dermatol*. 1997; 133: 711-5.
- 222 Maurer TA, Zackheim HS, Tuffanelli L, Berger TG. The use of methotrexate for treatment of psoriasis in patients with HIV infection. *J Am Acad Dermatol*. 1994; 31: 372-5.
- 223 Allen BR. Use of cyclosporin for psoriasis in HIV-positive patient. *Lancet*. 1992; 339: 686.

- 224 Ting PT, Koo JY. Use of etanercept in human immunodeficiency virus (HIV) and acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) patients. *Int J Dermatol*. 2006; 45: 689-92.
- 225 Lee ES, Heller MM, Kamangar F, et al. Long-term etanercept use for severe generalized psoriasis in an HIV-infected individual: a case study. *J Drugs Dermatol*. 2012; 11: 413-4.
- 226 Bartke U, Venten I, Kreuter A, et al. Human immunodeficiency virus-associated psoriasis and psoriatic arthritis treated with infliximab. *Br J Dermatol*. 2004; 150: 784-6.
- 227 Paparizos V, Rallis E, Kirsten L, Kyriakis K. Ustekinumab for the treatment of HIV psoriasis. *J Dermatolog Treat*. 2012; 23: 398-9.
- 228 Solomon DH, Mercer E, Kavanaugh A. Observational studies on the risk of cancer associated with tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a review of their methodologies and results. *Arthritis Rheum*. 2012; 64: 21-32.
- 229 Blauvelt A. Safety of secukinumab in the treatment of psoriasis. *Expert Opin Drug Saf*. 2016; 15: 1413-20.
- 230 Anforth R, Blumetti TC, Clements A, et al. Systemic retinoids for the chemoprevention of cutaneous squamous cell carcinoma and verrucal keratosis in a cohort of patients on BRAF inhibitors. *Br J Dermatol*. 2013; 169: 1310-3.
- 231 Bettoli V, Zauli S, Virgili A. Retinoids in the chemoprevention of non-melanoma skin cancers: why, when and how. *J Dermatolog Treat*. 2013; 24: 235-7.
- 232 Tsubaki M, Ogawa N, Takeda T, et al. Dimethyl fumarate induces apoptosis of hematopoietic tumor cells via inhibition of NF-kappaB nuclear translocation and down-regulation of Bcl-xL and XIAP. *Biomed Pharmacother*. 2014; 68: 999-1005.
- 233 Conaway CC, Jiao D, Kelloff GJ, et al. Chemopreventive potential of fumaric acid, N-acetylcysteine, N-(4-hydroxyphenyl) retinamide and beta-carotene for tobacco-nitrosamine-induced lung tumors in A/J mice. *Cancer letters*. 1998; 124: 85-93.
- 234 Pouplard C, Brenaut E, Horreau C, et al. Risk of cancer in psoriasis: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013; 27 Suppl 3: 36-46.
- 235 Carretero G, Ferrandiz C, Dauden E, et al. Risk of adverse events in psoriasis patients receiving classic systemic drugs and biologics in a 5-year observational study of clinical practice: 2008-2013 results of the Biobadaderm registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015; 29: 156-63.
- 236 Horreau C, Pouplard C, Brenaut E, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013; 27 Suppl 3: 12-29.
- 237 Richard MA, Barnette T, Horreau C, et al. Psoriasis, cardiovascular events, cancer risk and alcohol use: evidence-based recommendations based on systematic review and expert opinion. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013; 27 Suppl 3: 2-11.
- 238 Samarasekera EJ, Neilson JM, Warren RB, et al. Incidence of cardiovascular disease in individuals with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol*. 2013; 133: 2340-6.
- 239 Mosca S, Gargiulo P, Balato N, et al. Ischemic cardiovascular involvement in psoriasis: a systematic review. *Int J Cardiol*. 2015; 178: 191-9.
- 240 Radtke MA, Schafer I, Glaeske G, et al. Prevalence and comorbidities in adults with psoriasis compared to atopic eczema. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017; 31: 151-57.
- 241 Edson-Heredia E, Zhu B, Guo J, et al. Disease burden and quality of life in psoriasis patients with and without comorbid psoriatic arthritis: results from National Psoriasis Foundation panel surveys. *Cutis*. 2015; 95: 173-8.
- 242 Kimball AB, Szapary P, Mrowietz U, et al. Underdiagnosis and undertreatment of cardiovascular risk factors in patients with moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2012; 67: 76-85.

- 243 Wakkee M, Herings RM, Nijsten T. Psoriasis may not be an independent risk factor for acute ischemic heart disease hospitalizations: results of a large population-based Dutch cohort. *J Invest Dermatol.* 2010; 130: 962-7.
- 244 Stern RS, Huibregtse A. Very severe psoriasis is associated with increased noncardiovascular mortality but not with increased cardiovascular risk. *J Invest Dermatol.* 2011; 131: 1159-66.
- 245 Davidovici BB, Sattar N, Prinz J, et al. Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions. *J Invest Dermatol.* 2010; 130: 1785-96.
- 246 Ghazizadeh R, Shimizu H, Tosa M, Ghazizadeh M. Pathogenic mechanisms shared between psoriasis and cardiovascular disease. *Int J Med Sci.* 2010; 7: 284-9.
- 247 Choi HK, Hernan MA, Seeger JD, et al. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet.* 2002; 359: 1173-7.
- 248 Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, et al. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford).* 2010; 49: 295-307.
- 249 Prodanovich S, Ma F, Taylor JR, et al. Methotrexate reduces incidence of vascular diseases in veterans with psoriasis or rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 52: 262-7.
- 250 Abuabara K, Lee H, Kimball AB. The effect of systemic psoriasis therapies on the incidence of myocardial infarction: a cohort study. *Br J Dermatol.* 2011; 165: 1066-73.
- 251 Wu JJ, Poon KY, Channual JC, Shen AY. Association between tumor necrosis factor inhibitor therapy and myocardial infarction risk in patients with psoriasis. *Arch Dermatol.* 2012; 148: 1244-50.
- 252 Ahlehoff O, Skov L, Gislason G, et al. Cardiovascular disease event rates in patients with severe psoriasis treated with systemic anti-inflammatory drugs: a Danish real-world cohort study. *J Intern Med.* 2013; 273: 197-204.
- 253 Deswal A, Bozkurt B, Seta Y, et al. Safety and efficacy of a soluble P75 tumor necrosis factor receptor (Enbrel, etanercept) in patients with advanced heart failure. *Circulation.* 1999; 99: 3224-6.
- 254 Coletta AP, Clark AL, Banarjee P, Cleland JG. Clinical trials update: RENEWAL (RENAISSANCE and RECOVER) and ATTACH. *Eur J Heart Fail.* 2002; 4: 559-61.
- 255 Chung ES, Packer M, Lo KH, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation.* 2003; 107: 3133-40.
- 256 Singh JA, Wells GA, Christensen R, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011: Cd008794.
- 257 Coto-Segura P, Eiris-Salvado N, Gonzalez-Lara L, et al. Psoriasis, psoriatic arthritis and type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2013; 169: 783-93.
- 258 Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and the risk of diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2013; 149: 84-91.
- 259 Augustin M, Glaeske G, Radtke MA, et al. Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. *Br J Dermatol.* 2010; 162: 633-6.
- 260 Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and obesity: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutr Diabetes.* 2012; 2: e54.
- 261 Nast A, Kopp IB, Augustin M, et al. [S3-Guidelines for the therapy of psoriasis vulgaris]. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2006; 4 Suppl 2: S1-126.

- 262 Puig L, Carrascosa JM, Carretero G, et al. Spanish evidence-based guidelines on the treatment of psoriasis with biologic agents, 2013. Part 1: on efficacy and choice of treatment. Spanish Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. *Actas Dermosifiliogr.* 2013; 104: 694-709.
- 263 Soltani-Arabshahi R, Wong B, Feng BJ, et al. Obesity in early adulthood as a risk factor for psoriatic arthritis. *Arch Dermatol.* 2010; 146: 721-6.
- 264 Wolk K, Mallbris L, Larsson P, et al. Excessive body weight and smoking associates with a high risk of onset of plaque psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 2009; 89: 492-7.
- 265 Lee MS, Lin RY, Lai MS. Increased risk of diabetes mellitus in relation to the severity of psoriasis, concomitant medication, and comorbidity: a nationwide population-based cohort study. *J Am Acad Dermatol.* 2014; 70: 691-8.
- 266 Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 68: 654-62.
- 267 Rosenberg P, Urwitz H, Johannesson A, et al. Psoriasis patients with diabetes type 2 are at high risk of developing liver fibrosis during methotrexate treatment. *J Hepatol.* 2007; 46: 1111-8.
- 268 Gisondi P, Cazzaniga S, Chimenti S, et al. Metabolic abnormalities associated with initiation of systemic treatment for psoriasis: evidence from the Italian Psocare Registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013; 27: e30-41.
- 269 Cotovio P, Neves M, Rodrigues L, et al. New-onset diabetes after transplantation: assessment of risk factors and clinical outcomes. *Transplant Proc.* 2013; 45: 1079-83.
- 270 Sato T, Inagaki A, Uchida K, et al. Diabetes mellitus after transplant: relationship to pretransplant glucose metabolism and tacrolimus or cyclosporine A-based therapy. *Transplantation.* 2003; 76: 1320-6.
- 271 Corbetta S, Angioni R, Cattaneo A, et al. Effects of retinoid therapy on insulin sensitivity, lipid profile and circulating adipocytokines. *Eur J Endocrinol.* 2006; 154: 83-6.
- 272 Karadag AS, Ertugrul DT, Kalkan G, et al. The effect of acitretin treatment on insulin resistance, retinol-binding protein-4, leptin, and adiponectin in psoriasis vulgaris: a noncontrolled study. *Dermatology.* 2013; 227: 103-8.
- 273 Chan BC, Reid N, Armour K, et al. Hypertriglyceridaemia with acitretin use: a proposal for its management in the context of overall cardiovascular risk. *Br J Dermatol.* 2014; 171: 665-7.
- 274 Katz HI, Waalen J, Leach EE. Acitretin in psoriasis: an overview of adverse effects. *J Am Acad Dermatol.* 1999; 41: S7-s12.
- 275 Gisondi P, Cotena C, Tessari G, Girolomoni G. Anti-tumour necrosis factor-alpha therapy increases body weight in patients with chronic plaque psoriasis: a retrospective cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008; 22: 341-4.
- 276 Costa L, Caso F, Atteno M, et al. Impact of 24-month treatment with etanercept, adalimumab, or methotrexate on metabolic syndrome components in a cohort of 210 psoriatic arthritis patients. *Clin Rheumatol.* 2014; 33: 833-9.
- 277 Martinez-Abundis E, Reynoso-von Drateln C, Hernandez-Salazar E, Gonzalez-Ortiz M. Effect of etanercept on insulin secretion and insulin sensitivity in a randomized trial with psoriatic patients at risk for developing type 2 diabetes mellitus. *Arch Dermatol Res.* 2007; 299: 461-5.
- 278 Kofoed K, Clemmensen A, Mikkelsen UR, et al. Effects of anti-tumor necrosis factor therapy on body composition and insulin sensitivity in patients with psoriasis. *Arch Dermatol.* 2012; 148: 1089-91.
- 279 Campanati A, Ganzetti G, Di Sario A, et al. The effect of etanercept on hepatic fibrosis risk in patients with non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome, and psoriasis. *J Gastroenterol.* 2013; 48: 839-46.

- 280 Marra M, Campanati A, Testa R, et al. Effect of etanercept on insulin sensitivity in nine patients with psoriasis. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2007; 20: 731-6.
- 281 Solomon DH, Massarotti E, Garg R, et al. Association between disease-modifying antirheumatic drugs and diabetes risk in patients with rheumatoid arthritis and psoriasis. *Jama.* 2011; 305: 2525-31.
- 282 Gisondi P, Del Giglio M, Di Francesco V, et al. Weight loss improves the response of obese patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis to low-dose cyclosporine therapy: a randomized, controlled, investigator-blinded clinical trial. *Am J Clin Nutr.* 2008; 88: 1242-7.
- 283 Jensen P, Zachariae C, Christensen R, et al. Effect of weight loss on the severity of psoriasis: a randomized clinical study. *JAMA Dermatol.* 2013; 149: 795-801.
- 284 Jensen P, Zachariae C, Christensen R, et al. Effect of weight loss on the cardiovascular risk profile of obese patients with psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 2014; 94: 691-4.
- 285 Jensen P, Christensen R, Zachariae C, et al. Long-term effects of weight reduction on the severity of psoriasis in a cohort derived from a randomized trial: a prospective observational follow-up study. *Am J Clin Nutr.* 2016; 104: 259-65.
- 286 Naldi L, Conti A, Cazzaniga S, et al. Diet and physical exercise in psoriasis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2014; 170: 634-42.
- 287 Wan J, Wang S, Haynes K, et al. Risk of moderate to advanced kidney disease in patients with psoriasis: population based cohort study. *Bmj.* 2013; 347: f5961.
- 288 Excellence NifHaC. Chronic kidney disease: early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care. 2014.
- 289 Ormerod AD, Campalani E, Goodfield MJ. British Association of Dermatologists guidelines on the efficacy and use of acitretin in dermatology. *Br J Dermatol.* 2010; 162: 952-63.
- 290 Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol.* 2009; 61: 451-85.
- 291 Carretero G, Ribera M, Belinchon I, et al. Guidelines for the use of acitretin in psoriasis. Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. *Actas Dermosifiliogr.* 2013; 104: 598-616.
- 292 Bath-Hextall F, Leonardi-Bee J, Somchand N, et al. Interventions for preventing non-melanoma skin cancers in high-risk groups. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; Cd005414.
- 293 Issa N, Kukla A, Ibrahim HN. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity: a review and perspective of the evidence. *Am J Nephrol.* 2013; 37: 602-12.
- 294 Maza A, Montaudie H, Sbidian E, et al. Oral cyclosporin in psoriasis: a systematic review on treatment modalities, risk of kidney toxicity and evidence for use in non-plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011; 25 Suppl 2: 19-27.
- 295 Rostami-Yazdi M, Clement B, Mrowietz U. Pharmacokinetics of anti-psoriatic fumaric acid esters in psoriasis patients. *Arch Dermatol Res.* 2010; 302: 531-8.
- 296 Rostami-Yazdi M, Clement B, Schmidt TJ, et al. Detection of metabolites of fumaric acid esters in human urine: implications for their mode of action. *J Invest Dermatol.* 2009; 129: 231-4.
- 297 Caproni M, Antiga E, Melani L, et al. Serum levels of IL-17 and IL-22 are reduced by etanercept, but not by acitretin, in patients with psoriasis: a randomized-controlled trial. *J Clin Immunol.* 2009; 29: 210-4.
- 298 Bressolle F, Bologna C, Kinowski JM, et al. Effects of moderate renal insufficiency on pharmacokinetics of methotrexate in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis.* 1998; 57: 110-3.

- 299 Le Boedec M, Marhadour T, Devauchelle-Pensec V, et al. Baseline laboratory test abnormalities are common in early arthritis but rarely contraindicate methotrexate: study of three cohorts (ESPOIR, VERA, and Brittany). *Semin Arthritis Rheum*. 2013; 42: 474-81.
- 300 Murase JE, Chan KK, Garite TJ, et al. Hormonal effect on psoriasis in pregnancy and post partum. *Arch Dermatol*. 2005; 141: 601-6.
- 301 Lin X, Huang T. Impact of pregnancy and oestrogen on psoriasis and potential therapeutic use of selective oestrogen receptor modulators for psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016; 30: 1085-91.
- 302 Bobotsis R, Gulliver WP, Monaghan K, et al. Psoriasis and adverse pregnancy outcomes: a systematic review of observational studies. *Br J Dermatol*. 2016; 175: 464-72.
- 303 Chi CC, Wang SH, Wojnarowska F, et al. Safety of topical corticosteroids in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015: Cd007346.
- 304 Chi CC, Wang SH, Mayon-White R, Wojnarowska F. Pregnancy outcomes after maternal exposure to topical corticosteroids: a UK population-based cohort study. *JAMA Dermatol*. 2013; 149: 1274-80.
- 305 Bae YS, Van Voorhees AS, Hsu S, et al. Review of treatment options for psoriasis in pregnant or lactating women: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol*. 2012; 67: 459-77.
- 306 Madan RK, Levitt J. A review of toxicity from topical salicylic acid preparations. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 70: 788-92.
- 307 Murase JE, Butler DC. Tumor necrosis factor- α inhibitors in pregnancy: to prescribe, or not to prescribe, that is the question. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 71: 831-2.
- 308 El-Saie LT, Rabie AR, Kamel MI, et al. Effect of narrowband ultraviolet B phototherapy on serum folic acid levels in patients with psoriasis. *Lasers Med Sci*. 2011; 26: 481-5.
- 309 Park KK, Murase JE. Narrowband UV-B phototherapy during pregnancy and folic acid depletion. *Arch Dermatol*. 2012; 148: 132-3.
- 310 Pham CT, Koo JY. Plasma levels of 8-methoxypsoralen after topical paint PUVA. *J Am Acad Dermatol*. 1993; 28: 460-6.
- 311 Neild VS, Scott LV. Plasma levels of 8-methoxypsoralen in psoriatic patients receiving topical 8-methoxypsoralen. *Br J Dermatol*. 1982; 106: 199-203.
- 312 Geiger JM, Walker M. Is there a reproductive safety risk in male patients treated with acitretin (neotigason/soriatane)? *Dermatology*. 2002; 205: 105-7.
- 313 Yiu ZZ, Warren RB, Mrowietz U, Griffiths CE. Safety of conventional systemic therapies for psoriasis on reproductive potential and outcomes. *J Dermatolog Treat*. 2015; 26: 329-34.
- 314 Del Campo M, Kosaki K, Bennett FC, Jones KL. Developmental delay in fetal aminopterin/methotrexate syndrome. *Teratology*. 1999; 60: 10-2.
- 315 Weber-Schoendorfer C, Chambers C, Wacker E, et al. Pregnancy outcome after methotrexate treatment for rheumatic disease prior to or during early pregnancy: a prospective multicenter cohort study. *Arthritis Rheumatol*. 2014; 66: 1101-10.
- 316 Xu L, Han S, Liu Y, et al. The influence of immunosuppressants on the fertility of males who undergo renal transplantation and on the immune function of their offspring. *Transpl Immunol*. 2009; 22: 28-31.
- 317 Biogen. Fachinformation Fumaderm.
- 318 Gold R, Phillips JT, Havrdova E, et al. Delayed-Release Dimethyl Fumarate and Pregnancy: Preclinical Studies and Pregnancy Outcomes from Clinical Trials and Postmarketing Experience. *Neurol Ther*. 2015; 4: 93-104.
- 319 Heppt F, Colzman A, Maronna A, et al. Influence of TNF- α inhibitors and fumaric acid esters on male fertility in psoriasis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017.

- 320 Yiu ZZ, Griffiths CE, Warren RB. Safety of biological therapies for psoriasis: effects on reproductive potential and outcomes in male and female patients. *Br J Dermatol.* 2014; 171: 485-91.
- 321 Carter JD, Ladhani A, Ricca LR, et al. A safety assessment of tumor necrosis factor antagonists during pregnancy: a review of the Food and Drug Administration database. *J Rheumatol.* 2009; 36: 635-41.
- 322 Winger EE, Reed JL. Was risk properly assessed in Carter, et al's safety assessment of tumor necrosis factor antagonists during pregnancy? *J Rheumatol.* 2009; 36: 2122; author reply 23.
- 323 Crijns HJ, Jentink J, Garne E, et al. The distribution of congenital anomalies within the VACTERL association among tumor necrosis factor antagonist-exposed pregnancies is similar to the general population. *J Rheumatol.* 2011; 38: 1871-4.
- 324 Ostensen M. Safety issues of biologics in pregnant patients with rheumatic diseases. *Ann N Y Acad Sci.* 2014; 1317: 32-8.
- 325 Nielsen OH, Loftus EV, Jr., Jess T. Safety of TNF-alpha inhibitors during IBD pregnancy: a systematic review. *BMC Med.* 2013; 11: 174.
- 326 Komaki F, Komaki Y, Micic D, et al. Outcome of pregnancy and neonatal complications with anti-tumor necrosis factor-alpha use in females with immune mediated diseases; a systematic review and meta-analysis. *J Autoimmun.* 2017; 76: 38-52.
- 327 Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013; 11: 286-92; quiz e24.
- 328 Zelinkova Z, van der Ent C, Bruin KF, et al. Effects of discontinuing anti-tumor necrosis factor therapy during pregnancy on the course of inflammatory bowel disease and neonatal exposure. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013; 11: 318-21.
- 329 van der Woude CJ, Ardizzone S, Bengtson MB, et al. The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2015; 9: 107-24.
- 330 Berthelsen BG, Fjeldsoe-Nielsen H, Nielsen CT, Hellmuth E. Etanercept concentrations in maternal serum, umbilical cord serum, breast milk and child serum during breastfeeding. *Rheumatology (Oxford).* 2010; 49: 2225-7.
- 331 Murashima A, Watanabe N, Ozawa N, et al. Etanercept during pregnancy and lactation in a patient with rheumatoid arthritis: drug levels in maternal serum, cord blood, breast milk and the infant's serum. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68: 1793-4.
- 332 Gotestam Skorpén C, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75: 795-810.
- 333 Martin PL, Sachs C, Imai N, et al. Development in the cynomolgus macaque following administration of ustekinumab, a human anti-IL-12/23p40 monoclonal antibody, during pregnancy and lactation. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 2010; 89: 351-63.
- 334 Lebwohl M, Leonardi C, Griffiths CE, et al. Long-term safety experience of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis (Part I of II): results from analyses of general safety parameters from pooled Phase 2 and 3 clinical trials. *J Am Acad Dermatol.* 2012; 66: 731-41.
- 335 Galli-Novak E, Mook SC, Buning J, et al. Successful pregnancy outcome under prolonged ustekinumab treatment in a patient with Crohn's disease and paradoxical psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016; 30: e191-e92.
- 336 Lund T, Thomsen SF. Use of TNF-inhibitors and ustekinumab for psoriasis during pregnancy: A patient series. *Dermatol Ther.* 2017; 30.
- 337 Warren R. Poster 2134. 25. Kongress der European Academy of Dermatology & Venereology, 2016.

- 338 Brown SM, Aljefri KA, Waas R, Hampton PJ. Systemic medications used in treatment of common dermatological conditions: Safety profile with respect to pregnancy, breast feeding and content in seminal fluid. *J Dermatolog Treat.* 2017; 1-53.
- 339 Noviani M, Wasserman S, Clowse ME. Breastfeeding in mothers with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2016; 25: 973-9.
- 340 Flint J, Panchal S, Hurrell A, et al. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology (Oxford).* 2016; 55: 1693-7.
- 341 Nguyen GC, Seow CH, Maxwell C, et al. The Toronto Consensus Statements for the Management of Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy. *Gastroenterology.* 2016; 150: 734-57.e1.
- 342 Ben-Horin S, Yavzori M, Kopylov U, et al. Detection of infliximab in breast milk of nursing mothers with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2011; 5: 555-8.
- 343 Keeling S, Wolbink GJ. Measuring multiple etanercept levels in the breast milk of a nursing mother with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2010; 37: 1551.
- 344 Clowse ME, Forger F, Hwang C, et al. Minimal to no transfer of certolizumab pegol into breast milk: results from CRADLE, a prospective, postmarketing, multicentre, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76: 1890-96.
- 345 Mease PJ, Gladman DD, Papp KA, et al. Prevalence of rheumatologist-diagnosed psoriatic arthritis in patients with psoriasis in European/North American dermatology clinics. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 69: 729-35.
- 346 Sadek HA, Abdel-Nasser AM, El-Amawy TA, Hassan SZ. Rheumatic manifestations of psoriasis. *Clin Rheumatol.* 2007; 26: 488-98.
- 347 Härle P, Letschert K, Wittig B, Mrowietz U. Sensitivity of the GEPARD Patient Questionnaire to Identify Psoriatic Arthritis in Patients with Psoriasis in Daily Practice: The GEPARD-Life Study. *Dermatology.* 2016.
- 348 Villani AP, Rouzaud M, Sevrain M, et al. Prevalence of undiagnosed psoriatic arthritis among psoriasis patients: Systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2015; 73: 242-8.
- 349 Faustini F, Simon D, Oliveira I, et al. Subclinical joint inflammation in patients with psoriasis without concomitant psoriatic arthritis: a cross-sectional and longitudinal analysis. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75: 2068-74.
- 350 Härle P. [Screening and early diagnosis of psoriasis arthritis]. *Z Rheumatol.* 2013; 72: 764-70.
- 351 Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* 2006; 54: 2665-73.
- 352 Härle P. Detecting Psoriasis Arthritis Early in the Disease Course – Why This is Important and How Dermatologists and Rheumatologists Can Successfully Cooperate? In: Soung DJ: Psoriasis. <http://www.intechopen.com/books/psoriasis/detection-of-psoriasis-arthritis-early-in-the-disease-course-why-this-is-important-and-how-dermatolo>: In Tech, 2012.
- 353 McHugh NJ, Balachrishnan C, Jones SM. Progression of peripheral joint disease in psoriatic arthritis: a 5-yr prospective study. *Rheumatology (Oxford).* 2003; 42: 778-83.
- 354 Kane D, Pathare S. Early psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2005; 31: 641-57.
- 355 Härle P, Hartung W, Lehmann P, et al. [Detection of psoriasis arthritis with the GEPARD patient questionnaire in a dermatologic outpatient setting]. *Z Rheumatol.* 2010; 69: 157-60, 62-3.

- 356 Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75: 499-510.
- 357 Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68: 1060-71.
- 358 Gossec L, Coates LC, de Wit M, et al. Management of psoriatic arthritis in 2016: a comparison of EULAR and GRAPPA recommendations. *Nat Rev Rheumatol.* 2016; 12: 743-50.
- 359 Karanikolas GN, Koukli EM, Katsalira A, et al. Adalimumab or cyclosporine as monotherapy and in combination in severe psoriatic arthritis: results from a prospective 12-month nonrandomized unblinded clinical trial. *J Rheumatol.* 2011; 38: 2466-74.
- 360 Braun J, Rudwaleit M, Kary S, et al. Clinical manifestations and responsiveness to adalimumab are similar in patients with ankylosing spondylitis with and without concomitant psoriasis. *Rheumatology (Oxford).* 2010; 49: 1578-89.
- 361 Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA, et al. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Ann Rheum Dis.* 2014; 73: 48-55.
- 362 Kavanaugh A, Mease P. Treatment of psoriatic arthritis with tumor necrosis factor inhibitors: longer-term outcomes including enthesitis and dactylitis with golimumab treatment in the Longterm Extension of a Randomized, Placebo-controlled Study (GO-REVEAL). *J Rheumatol Suppl.* 2012; 89: 90-3.
- 363 Kavanaugh A, McInnes IB, Krueger GG, et al. Patient-reported outcomes and the association with clinical response in patients with active psoriatic arthritis treated with golimumab: findings through 2 years of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013; 65: 1666-73.
- 364 Kavanaugh A, McInnes IB, Mease P, et al. Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 5 years of subcutaneous golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: results from a long-term extension of a randomised, placebo-controlled trial (the GO-REVEAL study). *Ann Rheum Dis.* 2014; 73: 1689-94.
- 365 Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis Rheum.* 2005; 52: 1227-36.
- 366 Kavanaugh A, Antoni CE, Gladman D, et al. The Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT): results of radiographic analyses after 1 year. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65: 1038-43.
- 367 Mease P, McInnes IB. Secukinumab: A New Treatment Option for Psoriatic Arthritis. *Rheumatol Ther.* 2016; 3: 5-29.
- 368 Kavanaugh A, Puig L, Gottlieb AB, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in psoriatic arthritis patients with peripheral arthritis and physician-reported spondylitis: post-hoc analyses from two phase III, multicentre, double-blind, placebo-controlled studies (PSUMMIT-1/PSUMMIT-2). *Ann Rheum Dis.* 2016; 75: 1984-88.
- 369 Edwards CJ, Blanco FJ, Crowley J, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis and current skin involvement: a phase III, randomised, controlled trial (PALACE 3). *Ann Rheum Dis.* 2016; 75: 1065-73.
- 370 Cutolo M, Myerson GE, Fleischmann RM, et al. A Phase III, Randomized, Controlled Trial of Apremilast in Patients with Psoriatic Arthritis: Results of the PALACE 2 Trial. *J Rheumatol.* 2016; 43: 1724-34.

- 371 Qu X, Zhang S, Tao L, Song Y. A meta-analysis of apremilast on psoriatic arthritis long-term assessment of clinical efficacy (PALACE). *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016; 9: 799-805.
- 372 Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D, et al. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2004; 50: 1939-50.
- 373 Mori Y, Kuwahara Y, Chiba S, Itoi E. Efficacy of methotrexate and tumor necrosis factor inhibitors in Japanese patients with active psoriatic arthritis. *Mod Rheumatol*. 2015; 25: 431-4.
- 374 Coates LC, Helliwell PS. Methotrexate Efficacy in the Tight Control in Psoriatic Arthritis Study. *J Rheumatol*. 2016; 43: 356-61.
- 375 Soriano A, Pipitone N, Salvarani C. Cyclosporine in psoriatic arthropathy. *Clin Exp Rheumatol*. 2015; 33: S101-3.
- 376 Gladman DD, Landewe R, McHugh NJ, et al. Composite measures in psoriatic arthritis: GRAPPA 2008. *J Rheumatol*. 2010; 37: 453-61.
- 377 Coates LC, Helliwell PS. Treating to target in psoriatic arthritis: how to implement in clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75: 640-3.
- 378 Coates LC, Helliwell PS. Validation of minimal disease activity criteria for psoriatic arthritis using interventional trial data. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010; 62: 965-9.
- 379 Coates LC, Franssen J, Helliwell PS. Defining minimal disease activity in psoriatic arthritis: a proposed objective target for treatment. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69: 48-53.
- 380 Coates LC, Moverley AR, McParland L, et al. Effect of tight control of inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA): a UK multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015; 386: 2489-98.
- 381 Bund DP. *Infoblatt* 43. 2015.
- 382 van der Heijde D, Zack D, Wajdula J, et al. Rates of serious infections, opportunistic infections, inflammatory bowel disease, and malignancies in subjects receiving etanercept vs. controls from clinical trials in ankylosing spondylitis: a pooled analysis. *Scand J Rheumatol*. 2014; 43: 49-53.
- 383 Laharie D, Bourreille A, Branche J, et al. Cyclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2012; 380: 1909-15.
- 384 McDonald JW, Feagan BG, Jewell D, et al. Cyclosporine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005: Cd000297.
- 385 Reich K, Leonardi C, Langley RG, et al. Inflammatory bowel disease among patients with psoriasis treated with ixekizumab: A presentation of adjudicated data from an integrated database of 7 randomized controlled and uncontrolled trials. *J Am Acad Dermatol*. 2016.

Erstellungsdatum:	11/1999
Überarbeitung von:	10/2017
Nächste Überprüfung geplant:	12/2020

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

© Deutsche Dermatologische Gesellschaft
Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online